

# **Glasartige feste Lösungen schwerlöslicher Arzneistoffe in Zuckeralkoholen**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

**Martin Langer**

aus Bochum

Düsseldorf 2003

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen  
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. B.C. Lippold

Korreferent: Prof. Dr. H.-D. Höltje

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2003

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. B. C. Lippold. Ihm möchte ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, vor allem aber für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit vielmals danken. Die stete und über normale Arbeitszeiten hinausgehende Diskussionsbereitschaft meines Doktorvaters und von Frau Dr. N. A. Urbanetz, die die Arbeit mitbetreut hat, hat mich in meiner Arbeit stets weitergebracht und damit letztlich auch zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Frau Dr. N. A. Urbanetz, die zur Zeit als Juniorprofessorin am Institut tätig ist, wünsche ich an dieser Stelle alles erdenklich Gute für die Fortsetzung ihrer wissenschaftlichen Laufbahn.

Für die Durchführung der Moleküldynamik-Simulationen möchte ich Frau Dr. M. Höltje vom Forschungszentrum Jülich und Frau B. Brandt vom Institut für Pharmazeutische Chemie danken. Ganz herzlich bedanke ich mich in diesem Zusammenhang bei Herrn Prof. Dr. H.-D. Höltje, unter dessen Leitung die Moleküldynamik-Simulationen durchgeführt wurden und der das Korreferat meiner Arbeit übernommen hat.

Bei Herrn Dr. U. Brauns und Herrn K.-H. Schuhmacher von Boehringer Ingelheim in Biberach möchte ich mich für die Hilfestellung bei der Durchführung der Schmelzextrusion bedanken.

Herrn Dr. G. J. Reiß danke ich für die Hilfe bei der Charakterisierung meiner Proben mittels Röntgendiffraktometrie.

Ganz besonderer Dank gilt schließlich allen Institutsangehörigen, die durch ausgezeichnete Zusammenarbeit zu einer sehr angenehmen Atmosphäre am Institut beigetragen haben. Die gemeinsamen Kongressreisen werde ich nicht vergessen.

*Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluß zu, dass über die in der Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.*

***Für Maren  
und für meine Eltern***

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>I. EINFÜHRUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>1. BIOVERFÜGBARKEIT SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE....</b>	<b>3</b>
1.1 Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt.....	3
1.2 Arzneistofffreisetzung .....	4
1.3 Einfluss der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit .....	5
1.4 Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe .....	8
1.4.1 Verringerung der Partikelgröße.....	9
1.4.2 Veränderung der Kristallform (Crystal Engineering).....	10
1.4.3 Solubilisation und Self-emulsifying Drug Delivery Systems .....	16
1.4.4 Feste Dispersionen .....	17
1.4.4.1 Feste Suspensionen .....	18
1.4.4.2 Feste Lösungen .....	19
<b>2. GLASARTIGE FESTE LÖSUNGEN.....</b>	<b>21</b>
2.1 Definition .....	21
2.2 Herstellung.....	22
2.3 Amorpher Zustand .....	24
2.3.1 Glasübergang .....	24
2.3.2 Binäre amorphe Mischungen .....	28
2.3.3 Stabilität glasartiger Systeme.....	30
2.3.4 Verhinderung der Rekristallisation .....	32
2.3.5 Zusammenfassung .....	35
2.4 Glas bildende Hilfsstoffe .....	36
2.5 Charakterisierung.....	38
2.5.1 Makroskopische Untersuchung.....	38
2.5.2 Heitzschmikroskopie .....	39
2.5.3 Differential Scanning Calorimetry (DSC).....	41
2.5.4 Röntgendiffraktometrie.....	45

2.5.5	Freisetzung .....	48
<b>3.</b>	<b>ZIELSETZUNG DER ARBEIT .....</b>	<b>50</b>
<b>II.</b>	<b>UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE .....</b>	<b>51</b>
<b>1.</b>	<b>GLASARTIGE FESTE LÖSUNGEN SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE IN ZUCKERALKOHOLEN .....</b>	<b>51</b>
1.1	Zuckeralkohole als Träger .....	51
1.1.1	Monosaccharidalkohole .....	51
1.1.2	Disaccharidalkohole.....	51
1.1.3	Auswahl eines geeigneten Zuckeralkohols .....	52
1.2	Untersuchung der Bildung glasartiger fester Lösungen .....	55
1.3	Vorhersage der Bildung glasartiger Lösungen.....	62
1.3.1	Mischungsprozess .....	65
1.3.2	Löslichkeitsparameter .....	69
1.3.2.1	Vorhersage anhand totaler Löslichkeitsparameter.....	70
1.3.2.2	Vorhersage anhand partieller Löslichkeitsparameter .....	73
1.3.3	Molecular Modeling.....	76
1.3.4	Zusammenfassung und Diskussion .....	81
1.4	Glasartige Lösungen von Carbamazepin in Isomalt.....	85
1.4.1	Modellarzneistoff Carbamazepin (CBZ) .....	85
1.4.1.1	Modifikationen.....	86
1.4.1.2	Löslichkeit und Bioverfügbarkeit .....	90
1.4.2	Glasbildung von binären Mischungen aus CBZ und Isomalt.....	92
1.4.3	Einfluss von Polyvinylpyrrolidon K17 (PVP).....	96
1.4.4	Rekristallisationsinhibition durch PVP .....	100
1.4.5	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse .....	103
1.5	Glasartige Lösungen von Trimethoprim in Isomalt.....	107
1.5.1	Modellarzneistoff Trimethoprim (TMP) .....	107
1.5.2	Glasbildung von binären Mischungen aus TMP und Isomalt .....	108
1.5.3	Einfluss von PVP .....	110
1.5.4	Zusammenfassung und Diskussion .....	111

<b>2.</b>	<b>HERSTELLUNG GLASARTIGER TABLETTEN.....</b>	<b>113</b>
2.1	Gießverfahren.....	113
2.2	Schmelzextrusion.....	115
2.2.1	Vorversuche.....	116
2.2.2	Durchführung.....	118
2.3	Vergleich der Herstellungsverfahren.....	118
2.3.1	Freisetzung.....	118
2.3.2	DSC und Heitzschmikroskopie.....	121
2.4	Zusammenfassung und Diskussion.....	122
<b>3.</b>	<b>FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>125</b>
3.1	Durchführung.....	125
3.2	Arzneistofffreisetzung aus physikalischen Mischungen.....	126
3.2.1	Physikalische Mischungen mit Carbamazepin.....	126
3.2.1.1	Einfluss von Hilfsstoffen.....	126
3.2.1.2	Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von Carbamazepin durch PVP.....	129
3.2.1.3	Einfluss der Partikelgröße.....	134
3.2.2	Physikalische Mischungen mit Trimethoprim.....	136
3.2.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	137
3.3	Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Isomalt-Tabletten.....	139
3.3.1	Carbamazepin.....	139
3.3.1.1	Freisetzungsmechanismus unter Standardbedingungen.....	139
3.3.1.2	Variation der Freisetzungsbedingungen.....	145
3.3.1.3	Übersättigung des Freisetzungsmediums.....	148
3.3.1.3.1	Abhängigkeit des Grads der Übersättigung von der Rekristallisation in der Grenzschicht.....	150
3.3.1.3.2	Einfluss von oberflächenaktiven Substanzen.....	155
3.3.1.3.3	Rekristallisation aus dem Freisetzungsmedium.....	160
3.3.2	Trimethoprim.....	166
3.3.2.1	Freisetzungsmechanismus unter Standardbedingungen.....	166
3.3.2.2	Variation der Freisetzungsbedingungen.....	168
3.4	Stabilität übersättigter Lösungen.....	171



3.5	Zusammenfassung und Diskussion .....	173
<b>4.</b>	<b>STABILITÄT GLASARTIGER TABLETTEN.....</b>	<b>178</b>
4.1.	Wasseraufnahme und Rekristallisation.....	178
4.1.1.	Einfluss von PVP .....	180
4.1.2.	Mikroskopie.....	184
4.1.3.	Differential Scanning Calorimetry.....	186
4.1.4.	Freisetzung .....	186
4.2.	Lagerungsversuche bei niedriger relativer Feuchte .....	188
4.2.1.	Makroskopische und mikroskopische Untersuchung .....	188
4.2.2.	Differential Scanning Calorimetry.....	190
4.2.3.	Freisetzung .....	193
4.3.	Zusammenfassung und Diskussion der Stabilität .....	195
<b>III.</b>	<b>MATERIALIEN UND METHODEN.....</b>	<b>199</b>
<b>1.</b>	<b>MODELLARZNEISTOFFE .....</b>	<b>199</b>
1.1	Carbamazepin.....	199
1.1.1	UV-spektroskopische Gehaltsbestimmung .....	199
1.1.2	Bestimmung der Löslichkeit .....	201
1.2	Carbamazepin-Dihydrat .....	201
1.3	Mikronisiertes Carbamazepin.....	202
1.4	Trimethoprim.....	202
1.4.1	UV-Spektroskopische Bestimmung.....	203
1.4.2	Bestimmung der Löslichkeit .....	204
<b>2.</b>	<b>PARTIKELGRÖßENBESTIMMUNG .....</b>	<b>205</b>
2.1	CBZ.....	205
2.2	Mikronisiertes CBZ.....	206
2.3	TMP .....	206
<b>3.</b>	<b>HEIZTISCHMIKROSKOPIE.....</b>	<b>207</b>
3.1	Mischbarkeit im geschmolzenen Zustand .....	208
3.2	Glasartige feste Lösungen .....	208

<b>4.</b>	<b>MAKROSKOPISCHE BETRACHTUNG.....</b>	<b>209</b>
<b>5.</b>	<b>DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC).....</b>	<b>209</b>
5.1	Modellarzneistoffe.....	209
5.2	Zuckeralkole.....	210
5.3	Untersuchung der Bildung glasartiger fester Lösungen .....	210
5.4	Rekristallisierte Substanz aus dem FS-Medium.....	211
5.5	Vorversuche zur Schmelzextrusion.....	212
<b>6.</b>	<b>RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE.....</b>	<b>212</b>
<b>7.</b>	<b>BERECHNUNG VON LÖSLICHKEITSPARAMETERN .....</b>	<b>212</b>
<b>8.</b>	<b>MOLEKÜLDYNAMIK-SIMULATIONEN .....</b>	<b>213</b>
<b>9.</b>	<b>HERSTELLUNG GLASARTIGER TABLETTEN.....</b>	<b>214</b>
9.1	Gießverfahren.....	214
9.2	Schmelzextrusion von Pulvermischungen .....	215
9.2.1	Pulvermischung .....	216
9.2.2	Pulvermischung M .....	216
<b>10.</b>	<b>FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN.....</b>	<b>217</b>
10.1	Freisetzung von CBZ.....	218
10.2	PVP-Freisetzung aus glasartigen Tabletten.....	219
10.3	Freisetzung von TMP.....	221
<b>11.</b>	<b>LAGERUNGSVERSUCHE .....</b>	<b>222</b>
<b>12.</b>	<b>Substanzen.....</b>	<b>223</b>
12.1	Bezugsquellennachweis .....	223
12.2	Polyvinylpyrrolidon.....	224
<b>IV.</b>	<b>ABKÜRZUNGEN .....</b>	<b>225</b>
<b>V.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>229</b>
<b>VI.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>239</b>

## Einleitung

Arzneistoffe müssen im Gastrointestinaltrakt (GI) gelöst vorliegen, um durch die Membranen des GI absorbiert und damit bioverfügbar zu werden. Viele neue Wirkstoffe aus der Pharmaforschung besitzen jedoch eine geringe Löslichkeit in wässrigen Medien. Daher kann es zum Problem werden, die Arzneistoffdosis im Flüssigkeitsvolumen des Gastrointestinaltrakts, insbesondere des Magens, zu lösen und dadurch eine vollständige sowie schnelle Resorption zu ermöglichen. Bei nicht vollständiger Lösung des Arzneistoffs kommt es zusätzlich zu starker interindividueller Variabilität der Arzneistoffabsorption und damit schlecht vorhersagbarer Wirksamkeit.

Die Galenik (Arzneiformung) bietet verschiedene Möglichkeiten zur Erhöhung der Löslichkeit von Arzneistoffen. Hierzu zählen beispielsweise die Verwendung geeigneter Kristallformen, die Erzeugung von Nanopartikeln und auch die Solubilisation. Ein universeller Ansatz zur Verbesserung des Lösungsverhaltens schwerlöslicher Arzneistoffe ist die Herstellung glasartiger fester Lösungen als einer speziellen Form fester Dispersionen, in denen der Arzneistoff molekulardispers in einem glasartigen Träger vorliegt. Durch die molekulare Verteilung des Arzneistoffs im Träger ist der Arzneistoff bereits gelöst, und bei Kontakt mit wässrigen Medien sollte sich seine Lösungsgeschwindigkeit nach der Auflösung des Arzneistoff/Träger-Systems richten. Bei Verwendung gut löslicher hydrophiler Träger ist somit eine starke Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs zu erwarten. Da die Schmelzenthalpie des molekulardispers verteilten Arzneistoffs beim Lösungsprozess entfällt, ist das Überschreiten der Löslichkeit der kristallinen Form möglich, und übersättigte Lösungen des Arzneistoffs können aus dem Auflösungsprozess der festen Lösung resultieren. Der Einsatz glasartiger fester Lösungen ist daher hervorragend geeignet, die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Arzneistoffe deutlich zu verbessern.

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Zuckeralkohole, insbesondere Isomalt, als mögliche Träger zur Herstellung glasartiger fester Lösungen untersucht. Die Bildung glasartiger fester Lösungen mit schwerlöslichen Arzneistoffen soll dabei möglichst durch einfaches Abkühlen einer Schmelze bei Raumtemperatur ohne zusätzliche Kühlmaßnahmen erreicht werden. Voraussetzung für die Bildung einer solchen Lösung des Arzneistoffs im Träger ist allerdings die Mischbarkeit der beiden Schmelzen. Daher befasst sich die Arbeit auch mit der Frage, welche spezifischen Arzneistoffeigenschaften Voraussetzung für eine Mischbarkeit im flüssigen Zustand sind und wie sich die Mischbarkeit vorhersagen lässt.

Glasartige feste Lösungen stellen jedoch thermodynamisch instabile Systeme dar, die in Abhängigkeit von den Eigenschaften des glasartigen Systems eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz zur Rekristallisation des gelösten Arzneistoffs oder des glasartigen Trägers selbst zeigen. Auch der Kontakt mit wässrigen Medien begünstigt häufig die Rekristallisation in glasartigen Systemen. Eine während Herstellung, Lagerung oder Freisetzung auftretende Rekristallisation verschlechtert aber die Freisetzungseigenschaften solcher Systeme entscheidend. Die Untersuchung der Herstellung, Freisetzung, Stabilität und Stabilisierung glasartiger Systeme der Modellarzneistoffe Carbamazepin und Trimethoprim mit dem Zuckeralkohol Isomalt steht daher im Mittelpunkt der Arbeit. Zur Optimierung der Eigenschaften glasartiger fester Lösungen mit Isomalt werden auch zusätzliche Hilfsstoffe, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, untersucht.

# I. EINFÜHRUNG

## 1. BIOVERFÜGBARKEIT SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE

### 1.1 Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt

Der weitaus überwiegende Anteil aller Arzneistoffe wird mittels passiver Diffusion aus dem Gastrointestinaltrakt (GI) absorbiert (Derendorf, 2002). Dabei diffundiert der Arzneistoff aufgrund des Konzentrationsgefälles durch die Zellmembranen. Diese können als isotrope Verteilungsmembranen betrachtet werden, auf die sich die Fickschen Diffusionsgesetze anwenden lassen. Da jenseits der Membranen der Arzneistoffabtransport sehr schnell erfolgt (sink-Bedingung), ergibt sich der Arzneistoffflux  $J$  (Masse/Zeit und Fläche) für die Absorption eines Arzneistoffs im Gastrointestinaltrakt nach Gl. 1.

$$J = P_B c \quad (\text{Gl. 1})$$

Dabei ist  $P_B$  die Permeabilität der Membran für den betrachteten Arzneistoff und  $c$  die Konzentration an gelöstem Arzneistoff im GI bzw. an der Oberfläche der Membran. Da sich die Konzentration im GI laufend ändert, ist  $J$  ein zeitabhängiger Parameter. Der maximale Arzneistoffflux  $J_{\max}$  tritt bei Erreichen der Sättigungskonzentration  $c_s$  des Arzneistoffs in der Flüssigkeit des GI auf. Folglich begrenzt die **Löslichkeit** des Arzneistoffs auch die maximal erreichbare Absorptionsgeschwindigkeit des Arzneistoffs in das Blutkompartiment. Eine Erhöhung der Absorptionsgeschwindigkeit über den maximalen Flux hinaus ist nur bei einer temporären Übersättigung der Flüssigkeit des GI an Arzneistoff möglich. In diesem Fall wird die relative thermodynamische Aktivität ( $c/c_s$ ) des Arzneistoffs im wässrigen Medium des GI größer als eins.

## 1.2 Arzneistofffreisetzung

Die Geschwindigkeit, mit der ein Arzneistoff bioverfügbar wird, ist davon abhängig, wie schnell der Arzneistoff aus der Arzneiform freigesetzt und dann unverändert absorbiert wird (Lippold, 1984).

Für schwerlösliche Arzneistoffe kann die **Lösungsgeschwindigkeit** zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die folgende Absorption werden. Bei leicht löslichen Arzneistoffen ist dagegen die Arzneistofffreisetzung aus der Arzneiform meistens nicht entscheidend für die Absorption, da sie genügend schnell verläuft. Bioverfügbarkeitsprobleme treten daher hauptsächlich bei sehr schwerlöslichen Arzneistoffen auf. Niedrige Lösungsgeschwindigkeit führt dabei zu einem entsprechend niedrigeren Arzneistoffflux durch die Zellmembranen des GI, da nur wenig gelöster Arzneistoff zur Absorption zur Verfügung steht. Als Folge kann nicht nur die Geschwindigkeit, sondern auch das Ausmaß der Bioverfügbarkeit (BV) gering sein, da es zu keiner vollständigen Absorption der Arzneistoffdosis während des Transits durch den GI kommt. Zusätzlich nehmen interindividuelle Schwankungen zu, da die Verweilzeiten des Arzneistoffs im GI ebenso wie Volumen und Zusammensetzung der wässrigen GI-Flüssigkeit variieren. Aber selbst eine hohe Freisetzungsgeschwindigkeit ist kein Garant für eine vollständige und ausreichend schnelle Absorption, wenn die Dosis eines Arzneistoffs viel größer als seine Löslichkeit in der GI-Flüssigkeit ist. Hier kann der maximale Flux zwar schnell erreicht werden, ist jedoch für eine ausreichende BV zu niedrig. In diesem Fall kann nur eine Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs zu einem höheren Flux und damit zu einer besseren BV des Arzneistoffs führen. Löbenberg und Amidon (2000) unterscheiden daher Arzneistoffe mit einer durch die Auflösungsgeschwindigkeit limitierten Absorption **-dissolution limited-** und einer durch die Löslichkeit limitierten Absorption **-solubility limited-**. Entscheidend ist dabei nicht der absolute Wert der Löslichkeit, sondern das Verhältnis der therapeutisch notwendigen Dosis zur Löslichkeit des betreffenden Arzneistoffs. So ist bei Digoxin und Griseofulvin die Löslichkeit in wässrigen Medien in etwa gleich. Da die therapeutische Dosis

von Digoxin im Mikrogramm-Bereich, die von Griseofulvin aber im Milligramm-Bereich liegt, benötigt man für die Auflösung der therapeutischen Dosis von Griseofulvin 33 Liter Wasser, während die Digoxin-Dosis im Volumen der Magensaftflüssigkeit (250 ml) bei nüchternen Probanden löslich ist. Bei Digoxin kann daher eine Verkleinerung der Partikelgröße zu einer besseren Absorption führen (Gl. 2), während bei Griseofulvin die Absorption nur wesentlich durch eine Löslichkeitsverbesserung gesteigert werden kann.

Bei niedriger Permeabilität des Arzneistoffs kann jedoch auch die Diffusion durch die Biomembranen des GI zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt werden. Um all diese Fakten bei der Formulierung von Arzneistoffen zu berücksichtigen, implementierte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 1999 das Biopharmaceutic Classification System (BCS) in ihre Richtlinien (1.3).

### **1.3 Einfluss der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit**

Das Biopharmaceutic Classification System BCS wurde 1999 von der FDA als Richtlinie vorgestellt, um Arzneimittelherstellern Bioäquivalenzstudien an Probanden unter bestimmten Voraussetzungen zu erlassen. Die Einteilung der Arzneistoffe in vier Klassen ermöglicht die Unterscheidung von Substanzen, bei denen Bioverfügbarkeitsprobleme auftreten können von solchen, bei denen die Überprüfung der BV in vivo unter bestimmten Voraussetzungen nicht nötig ist. Dabei wird die Freisetzungsforschung in vitro als Verfahren etabliert, das eine Abschätzung der Bioäquivalenz sowie des Einflusses der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit erlaubt.

Die Einteilung der Arzneistoffe in vier Klassen (Tab. 1) erfolgt anhand der Löslichkeit und Permeabilität, da dies die entscheidenden Parameter für die Absorption des Arzneistoffs in vivo (1.1) und damit für seine Bioverfügbarkeit sind.

**Tab. 1: Einteilung der Arzneistoffe nach dem BCS-System**

Klasse	Löslichkeit	Permeabilität	Einfluss der Freisetzung auf die Bioverfügbarkeit
I	hoch	hoch	-
II	niedrig	hoch	+
III	hoch	niedrig	-
IV	niedrig	niedrig	(+)

Ein Arzneistoff besitzt eine hohe Löslichkeit, wenn die therapeutische Dosis in  $\leq 250$  ml wässrigen Mediums löslich ist. Dies entspricht in etwa dem Magensaftvolumen nüchternen Probanden nach der Applikation der Arzneiform mit Wasser. Für die Ermittlung der Permeabilität gibt es mehrere Verfahren, die anhand von Referenzsubstanzen (FDA Attachment A, 2000) eine Beurteilung zulassen. Ist mit einer entsprechenden Arzneiform eine absolute Bioverfügbarkeit von 90% zu erreichen, so kann die Permeabilität als hoch eingestuft werden.

Bei Arzneistoffen der Klasse I ist sehr schnelle Arzneistoffauflösung zu erwarten. Nach Amidon et al. (1995) wird die Absorption solcher Arzneistoffe hauptsächlich durch die Zeit bis zur Magenentleerung in den Dünndarm beeinflusst, wo die größte Resorptionsfläche zur Verfügung steht. Die Arzneiform hat dabei solange keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, wie sie ausreichend schnelle Arzneistofffreisetzung gewährleistet. Dagegen besitzt die Arzneiform bei Substanzen der Klasse II einen entscheidenden Einfluss auf die Absorption und damit Bioverfügbarkeit der Arzneistoffe. Während der längeren Verweilzeit eines schwerlöslichen Arzneistoffs im GI bestimmt das Auflösungsprofil des Arzneistoffs die Konzentration an den Membranoberflächen und damit die Absorption. Die galenische Formulierung des Arzneistoffs hat hier entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der Substanz. Für Arzneistoffe der Klasse II besteht daher auch ein direkter



Zusammenhang zwischen der Freisetzung in vitro und der Bioverfügbarkeit in vivo (Amidon et al., 1995). Eine genaue Untersuchung der Arzneistofffreisetzung in entsprechenden Freisetzungsvorsuchen ist hier unabdingbar. Bei der Begrenzung der Absorption durch die Permeabilität ist der Einfluss der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit eher gering, außer bei speziellen Formulierungen, die Permeationenhancer (Aungst, 1993) als Hilfsstoffe enthalten. Ein Einfluss der Arzneistofffreisetzung auf die Bioverfügbarkeit ist dann nur bei Substanzen der Klasse IV zu erwarten, da hier bei nicht ausreichender Freisetzungsgeschwindigkeit weniger Arzneistoff zur Absorption an der Membranoberfläche zur Verfügung steht.

## 1.4 Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe

Durch die Einführung der kombinatorischen Chemie und dem High Throughput Screening in der Arzneistoffforschung gelingt es, eine Vielzahl potentieller Arzneistoffe mit guter Rezeptorbindung zu finden. Viele dieser Arzneistoffe sind jedoch schwer löslich. Daher ist es eine besondere Herausforderung für den Galeniker, die Bioverfügbarkeit dieser Arzneistoffe bei oraler Gabe zu gewährleisten. Der Einfluss der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Arzneistoffe wurde bereits in 1.3 diskutiert. Bei der Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe ist zu unterscheiden, ob die Auflösungsgeschwindigkeit die Absorption des Arzneistoffs limitiert (dissolution limited) oder die Löslichkeit zu gering für eine schnelle und vollständige Arzneistoffresorption ist (solubility limited). Ist bei einem Arzneistoff die therapeutische Dosis viel zu groß, um im Magensaftvolumen gelöst zu werden, kann nur eine Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs zu einer wesentlichen Verbesserung der Bioverfügbarkeit führen, wie in 1.2 bereits diskutiert wurde. Daher sollen im folgenden Verfahren erörtert werden, die zu einer Erhöhung der Löslichkeit führen können. Davon abzugrenzen sind Verfahren, die hauptsächlich eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit bewirken. Da eine Erhöhung der Löslichkeit immer mit einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit verknüpft ist (Gl. 2), sind prinzipiell alle Verfahren, die zu einer Erhöhung der Löslichkeit führen, auch geeignet, die Absorption von durch die Auflösungsgeschwindigkeit limitierten (dissolution limited) Arzneistoffen zu verbessern.

Formulierungsstrategien zur Erhöhung der Löslichkeit sind beispielsweise die Erzeugung von Nanopartikeln (1.4.1), die Veränderung der Kristallform (1.4.2), die Solubilisation (1.4.3) und die Herstellung fester Lösungen (1.4.4). Im Gegensatz zu den genannten Verfahren führt die Mikronisierung des Arzneistoffs (1.4.1) sowie die Herstellung fester Suspensionen (1.4.4) normalerweise nicht zu einer Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs. Die Strategien sollen im folgenden kurz erläutert werden, da sie später zur

Diskussion der Freisetzungprofile glasartiger Tabletten und physikalischer Mischungen verwendet werden.

#### 1.4.1 Verringerung der Partikelgröße

Die Verringerung der Partikelgröße ist eine einfache Möglichkeit, um die Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe zu erhöhen. Die bei der Verkleinerung der Partikel größer werdende Arzneistoffoberfläche führt gemäß der Gesetzmäßigkeit von Noyes und Whitney (Gl. 2) zu einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit  $dc/dt$  im Volumen  $V$  der Lösung.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{DF}{dV} (c_s - c) \quad (\text{Gl. 2})$$

Dabei stellt  $F$  die benetzte Oberfläche der Arzneistoffkristalle dar,  $D$  den Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffs in Wasser und  $d$  die Dicke der am Arzneistoffpartikel adhärierenden Lösungsmittelschicht. Mit Luftstrahl- oder Kolloidmühlen sind Partikelgrößen von 1  $\mu\text{m}$  realisierbar. Die so gewonnenen Arzneistoffpulver werden als mikronisiert bezeichnet, wenn ihre Partikelgröße zwischen 1 und 10  $\mu\text{m}$  liegt. Allerdings besitzen mikronisierte Arzneistoffe eine hohe Tendenz zur Agglomeration infolge hoher Grenzflächenenergie und gegebenenfalls elektrostatischer Aufladung. Eine Verarbeitung zu entsprechenden Arzneiformen kann daher schwierig sein. Durch die Mikronisation kommt es im allgemeinen nicht zu einer Erhöhung der Löslichkeit. Erst Nanopartikel im Bereich von  $10^{-9}\text{m}$  führen zu einer Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs in wässrigen Medien (Müller et al., 2001; Martin, 2002). Bei Nanopartikeln kommt es nach Müller et al. zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen sich lösenden und rekristallisierenden Arzneistoffmolekülen. Dieses Gleichgewicht, das letztlich die Löslichkeit bestimmt, ist für Nanopartikel in Richtung des Auflösungsprozesses verschoben. Das Verhältnis zwischen Partikeldurchmesser und Löslichkeit

kann in diesem Zusammenhang mit der Ostwald-Freundlich Gleichung (Gl. 3) beschrieben werden (Pinnamaneni et al., 2002).

$$\log \frac{c_s}{c_\infty} = \frac{2 \gamma V}{2,303 RT \rho r} \quad (\text{Gl. 3})$$

Hierin ist  $c_s/c_\infty$  das Verhältnis der Löslichkeiten von sehr kleinen ( $c_s$ ) und sehr großen ( $c_\infty$ ) Partikeln,  $\gamma$  die Grenzflächenspannung,  $V$  das Molvolumen des Feststoffs,  $\rho$  (griech. rho) die Dichte der Partikel und  $r$  der Partikelradius.  $R$  stellt die universelle Gaskonstante dar und  $T$  die betrachtete Temperatur in K. Bei einer Reduktion des Partikelradius  $r$  auf Werte weit unter einen Mikrometer wird das Verhältnis  $c_s/c_\infty$  gemäß Gl. 3 größer als eins und somit besitzen Nanopartikel eine höhere Löslichkeit als große Arzneistoffpartikel. Arzneistoffpartikel bis zu einem Mikrometer haben dagegen in etwa die gleiche Löslichkeit wie große Partikel. Mit Hilfe von festen Lösungen (1.4.4.2) kann die Partikelgröße bis zur Größe des einzelnen Moleküls ( $\leq 1$  nm) reduziert werden, was mit einer maximalen Erhöhung der Löslichkeit einhergeht. Nanopartikel sind mit dem Verfahren der Hochdruckhomogenisation herstellbar. Dabei wird eine wässrige Suspension durch einen Spalt von ungefähr 25  $\mu\text{m}$  mit einem Druck von 1500 bar geführt (Müller et al., 2001). Nanopartikel können aber auch durch Präzipitation oder durch Vermahlung mit Glas bzw. Zirkonium Perlen gewonnen werden (Pinnamaneni et al., 2002).

#### **1.4.2 Veränderung der Kristallform (Crystal Engineering)**

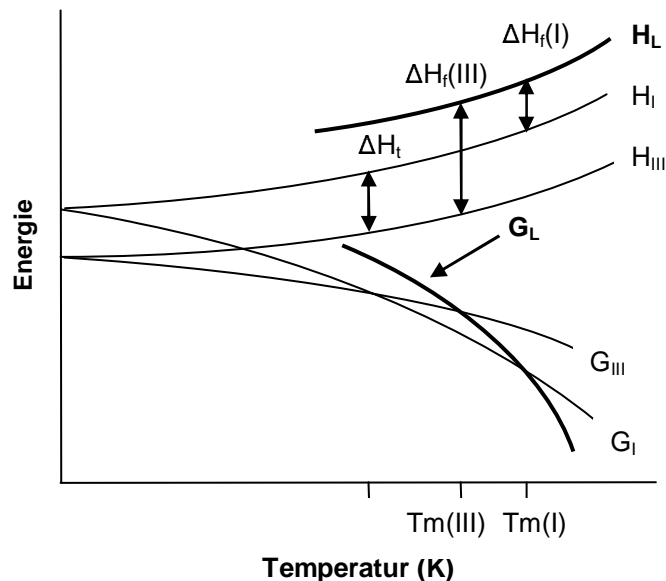
Unter Crystal Engineering versteht man die gezielte Veränderung des kristallinen Aufbaus (Kristallstruktur) einer Substanz, um so gewünschte physikochemische Eigenschaften zu erzeugen (Cordes, 1997).

In den pharmazeutisch relevanten Arzneistoffkristallen werden die Moleküle als Bausteine hauptsächlich durch Van-der-Waals-Kräfte und Wasserstoffbrücken-

Bindungen zusammengehalten. Deshalb bezeichnet man sie auch als Molekülkristalle. Unterschiede in den Wechselwirkungen zwischen den Molekülen eines Arzneistoffs bedingen sowohl verschiedene Energieinhalte als auch unterschiedliche Kristallstrukturen. Viele Arzneistoffe (z. B. Carbamazepin, Chloramphenicolpalmitat, Paracetamol, Ranitidin, Ritonavir, viele Sulfonamide und Barbiturate) können daher in verschiedenen Kristallformen vorkommen. Der Begriff Kristallform wird dabei häufig synonym mit Kristallstruktur verwendet. Die Erscheinung, dass eine chemisch völlig identische Substanz in verschiedenen Kristallformen existieren kann, wird als Polymorphie bezeichnet. Die verschiedenen Kristallformen werden als Modifikationen des Arzneistoffs bezeichnet. Der amorphe glasartige Zustand (Amorphie) eines Stoffes fällt nicht unter den Begriff der Polymorphie. Verschiedene Kristallformen unterscheiden sich z. B. in ihren Schmelzpunkten, Schmelzwärmen, Dichten, Wärmekapazitäten, Löslichkeiten, in ihrer plastischen Verformbarkeit und Hygroskopizität. All diese Unterschiede können sich auf die Stabilität und Bioverfügbarkeit polymorpher Arzneistoffe auswirken. Wie bereits erwähnt, unterscheiden sich die Kristallformen eines Arzneistoffs in ihrem Energieinhalt, wobei diejenige mit der geringsten freien Energie  $G$  bei einer gegebenen Temperatur die stabilste ist (Abb. 3). Gleichzeitig besitzt diese Modifikation aufgrund ihres geringeren Energieinhalts eine geringere Löslichkeit als Formen mit höherer freier Energie (Herzfeldt und Kreuter, 1999), die damit für die betrachtete Temperatur metastabil sind. Nach der Kofler-Nomenklatur werden die Modifikationen entsprechend ihrer Schmelzpunkte numeriert, wobei die Modifikation mit dem höchsten Schmelzpunkt („stabilste Modifikation“) die Nummer I erhält, und alle weiteren Modifikationen entsprechend der Reihenfolge zu niedrigeren Schmelzpunkten mit II, III usw. numeriert werden. Modifikation III hat also von den betrachteten drei Kristallformen den niedrigsten Schmelzpunkt.

Bei enantiotropen (reversiblen) Umwandlungen zwischen zwei Modifikationen I und III (Abb. 3) kann die Verwendung der Kofler-Nomenklatur jedoch zu Fehlinterpretationen führen, da Modifikation III unterhalb des

Umwandlungspunktes  $T_p$  die stabile Modifikation darstellt und Modifikation I in diesem Bereich metastabil ist. Abb. 1 stellt das enantiotrope Umwandlungsverhalten zweier Kristallformen schematisch dar, wie es auch für die Kristallformen I und III des verwendeten Modellarzneistoffs Carbamazepin beschrieben ist (II. 1.4.1).



**Abb. 1:** Energie/Temperatur-Diagramm einer dimorphen enantiotropen Umwandlung: Schematische Darstellung der Änderung der freien Enthalpie  $G$  zweier enantiotroper Modifikationen III und I eines Arzneistoffs im Vergleich zur freien Enthalpie des flüssigen Zustands  $G_L$ ; Angabe der zugehörigen Schmelzenthalpien  $\Delta H_f(\text{III})$  und  $\Delta H_f(\text{I})$  beim Übergang in den flüssigen Zustand mit der Enthalpie  $\Delta H_L$ ;  $T_m(\text{III})$  und  $T_m(\text{I})$  stellen die Schmelztemperaturen und  $T_p$  den thermodynamischen Umwandlungspunkt der enantiotropen Modifikationen mit der entsprechenden Umwandlungsenthalpie  $\Delta H_t$  dar.

Unterhalb der Temperatur des Umwandlungspunktes  $T_p$  besitzt Modifikation I eine höhere Löslichkeit in wässrigen Medien, da hier ihre freie Energie größer als die der Modifikation III ist. Bei konstanter Temperatur und konstantem Druck lässt sich die Differenz der freien Energie  $\Delta G$  über die Löslichkeit der unterschiedlichen Modifikationen abschätzen (Pinnamaneni et al., 2002).

$$\Delta G = RT \ln (c_s \text{ Modifikation I} / c_s \text{ Modifikation III}) \quad (\text{Gl. 4})$$

Am Umwandlungspunkt  $T_p$  der enantiotropen Modifikationen ist die freie Energie der beiden Kristallformen gleich. Aus thermodynamischen Grundüberlegungen ergibt sich, dass der Übergang stets endotherm ist, wobei die tatsächliche Umwandlungstemperatur jedoch nicht mit dem thermodynamischen Umwandlungspunkt ( $\Delta G=0$ ) zusammenfallen muss (Burger und Ramberger, 1979).

Bei der monotropen (irreversiblen) Umwandlung zweier Modifikationen I und II ergibt sich dieses Problem nicht. Hier ist die Modifikation I immer die stabilste Modifikation, da der Umwandlungspunkt bei Atmosphärendruck nicht erreicht werden kann. Deshalb ist die Löslichkeit von Modifikation I bei jeder Temperatur geringer als die der Modifikation II. Die Umwandlung von Modifikation II in I läuft im Gegensatz zu enantiotropen Umwandlungen exotherm ab.

Chloramphenicolpalmitat ist das klassische Beispiel für die Beeinflussung der Bioverfügbarkeit durch die Verwendung der metastabilen Modifikation II, die ein monotropes Umwandlungsverhalten in die thermodynamisch stabile Modifikation I zeigt. Wirksame Blutspiegel werden nur mit der Modifikation II erhalten, die schneller in das gut lösliche und damit absorbierbare Chloramphenicol hydrolysiert wird (Lippold, 1984). Die USP 24 (2000) beschränkt daher für orale Chloramphenicolpalmitat-Suspensionen den Anteil von Modifikation I auf maximal 10%. Für die Eignung metastabiler Modifikationen in Arzneimitteln ist natürlich die Geschwindigkeit des Umwandlungsprozesses im Hinblick auf die Haltbarkeit der limitierende Faktor.

Den Einfluss verschiedener Kristallformen auf die Löslichkeit zeigt sehr gut das Beispiel des HIV-Proteasehemmstoffs Ritonavir. Im festen Zustand ist Ritonavir nicht bioverfügbar, so dass es mit einer Ethanol/Wasser Lösung formuliert wurde. Die Löslichkeit der Modifikation I wurde in diesen Mischungen nicht überschritten. Durch das plötzliche Auftreten einer neuen Kristallform II mit vierfach niedrigerer Löslichkeit entsteht in den Lösungen eine Übersättigung

von 400%, so dass eine Herstellung bzw. Lagerung nicht möglich ist (Bauer et al., 2001).

Cordes (1997) konnte zeigen, dass die Dotierung von Glibenclamid mit 0,1% Polyvinylpyrrolidon 25 im Kristallisationsmedium zu einer Verringerung der Kristallinität um 42% und einer Verdopplung der Lösungsgeschwindigkeit führt.

Diese Beispiele belegen, dass sich durch bewusste Beeinflussung der Kristallstruktur deutlich erhöhte Löslichkeiten und folglich Lösungsgeschwindigkeiten erzielen lassen, die bei schwer löslichen Arzneistoffen entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit haben können (1.2;1.3). Der Einfluss der Kristallform von Carbamazepin (CBZ) auf seine Bioverfügbarkeit wird in II. 1.4.1.2 näher erläutert.

Im Gegensatz zu glasartigen (amorphen) Festkörpern weisen die molekularen Bestandteile eines kristallinen Stoffes eine Fernordnung in allen drei Raumrichtungen auf. Zur Beschreibung der Kristallstruktur genügt das kleinste sich wiederholende „Motiv“ (Massa, 1994), das eine Baugruppe einer vernetzten Struktur sein kann. Solch eine Baugruppe ist die Elementarzelle, die durch die Gitterkonstanten  $a$ ,  $b$ ,  $c$  (die Beträge der Basisvektoren) und die zugehörigen Winkel  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  charakterisiert wird. Durch dreidimensionale, periodische Aneinanderreihung der Elementarzelle (Translation) kommt man zur Kristallstruktur (Translationsgitter). Die Berücksichtigung der Symmetriemöglichkeit des Translationsgitters führt zu den sieben Kristallsystemen, die sich in ihrer „Metrik“ (Massa, 1994), der Geometrie des Translationsgitters, unterscheiden. Hat man die Elementarzelle eines unbekanntes Kristalls experimentell bestimmt, so gibt also die Metrik einen Hinweis auf das Kristallsystem, das mit den 14 Bravais-Gittern beschrieben werden kann, die zusätzlich zu den sieben primitiven Kristallsystemen weitere sieben Kristallsysteme beinhalten. Außerdem kann die Kristallstruktur einer von 230 Raumgruppen zugeordnet werden, die die Gesamtheit aller Symmetrieoperationen in einer Kristallstruktur darstellt. Führt eine Veränderung



der Symmetrie der Elementarzelle zu einem Wechsel des Systems, so wird dieser Vorgang als Modifikationsänderung bezeichnet (Cordes, 1997). Verschiedene Modifikationen eines Arzneistoffs können daher mit der Angabe der Elementarzelle und des Kristallsystems hinreichend genau charakterisiert werden. Tab.2 gibt einen Überblick der sieben Kristallsysteme, da in nachfolgenden Kapiteln die Angabe des Kristallsystems zur Unterscheidung verschiedener Modifikationen von CBZ notwendig erscheint, um Missverständnissen bei Verwendung der Kofler-Nomenklatur vorzubeugen. Das trigonale Kristallsystem unterscheidet sich in den Restriktionen nicht vom hexagonalen Kristallsystem, so dass in der Literatur oft nur sechs Kristallsysteme beschrieben werden. Hexagonale Strukturen weisen jedoch sechszählige Symmetrien auf, trigonale nur dreizählige.

**Tab. 2: Die sieben Kristallsysteme mit Angabe der Restriktionen für die Basisvektoren (Gitterkonstanten) und Winkel der Elementarzelle**

<b>Kristallsystem</b>	<b>Basisvektoren</b>	<b>Winkel</b>
triklin	$a \neq b \neq c$	$\alpha \neq \beta \neq \gamma \neq 90^\circ$
monoklin	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \gamma = 90^\circ, \beta \neq 90^\circ$
orthorhombisch	$a \neq b \neq c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
tetragonal	$a = b$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
hexagonal	$a = b$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
trigonal	$a = b$	$\alpha = \beta = 90^\circ, \gamma = 120^\circ$
kubisch	$a = b = c$	$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$

Die Aufklärung der Kristallstruktur findet durch Röntgenstrukturanalyse statt, da die Wellenlänge der Röntgenstrahlung eine Interferenz mit dem Kristallgitter ergibt. Dagegen ermöglicht die Untersuchung mit dem Lichtmikroskop lediglich die Bestimmung des Kristallhabitus, mit entsprechenden elektronenmikroskopischen Verfahren ist die Bestimmung der Kristalltracht möglich. Als Kristalltracht wird die Gesamtheit der an einem Kristall entwickelten Flächen bezeichnet. Beim Wachsen des Kristalls können die

einzelnen Flächen bei gleichbleibenden Winkeln der Flächen zueinander unterschiedliches Wachstum erfahren. Die relative Flächenentwicklung beim Kristallwachstum bewirkt den Habitus des Kristalls. Daher können Kristalle mit gleicher Kristalltracht einen verschiedenen Kristallhabitus zeigen. Rückschlüsse vom Habitus auf die Kristalltracht sind also nicht möglich.

Bei der Kristallisation in Lösungsmitteln kann es zur stöchiometrischen Einlagerung der Lösungsmittelmoleküle in die Kristallstruktur kommen. Die entstehenden Kristallformen werden als pseudopolymorph bezeichnet. Wird dabei Wasser als Fremdmolekül eingelagert, so spricht man von Hydraten. In der Regel weisen entsprechende Arzneistoff-Hydrate eine schlechtere Löslichkeit als die wasserfreie Substanz auf, da das Kristallwasser zusätzliche Valenzen im Molekülverband absättigt und daher zu einem energetisch günstigeren Zustand mit geringerer freier Energie führt. Bei der Freisetzung von Arzneistoffen mit Hydratbildung kann es daher während des Auflösungsprozesses der eingesetzten Modifikation im GI zur Transformation in ein schlechter lösliches Hydrat kommen. Bei einer sehr schneller Transformationsgeschwindigkeit führt dies unter Umständen zu nicht ausreichender Absorption des Arzneistoffs. Da sich die Transformationsgeschwindigkeit von CBZ zum Dihydrat nach eigenen Untersuchungen (II. 3.2.1.2) durch polymere Hilfsstoffe verlangsamen lässt, ergibt sich die grundsätzliche Frage zum gezielten Einsatz solcher Polymere zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen mit Hydratbildung.

#### **1.4.3 Solubilisation und Self-emulsifying Drug Delivery Systems**

Tenside bzw. Emulgatoren sind oberflächenaktive Substanzen, die zur Mizellbildung in wässrigen Medien neigen, wenn ihre kritische Mizellbildungskonzentration CMC in Wasser überschritten wird. Die aus Emulgatormolekülen gebildeten Mizellen befinden sich im kolloidalen Bereich und können lipophile Arzneistoffe aufnehmen. Die Löslichkeit der Arzneistoffe

erhöht sich entsprechend, da sie durch die Aufnahme in Mizellen kolloidal löslich werden (Bauer, Frömming, Führer, 2002). Der Vorgang wird als Solubilisation bezeichnet. Da Emulgatoren vor Erreichen der CMC die Oberflächenspannung des wässrigen Mediums senken, kommt es beim Auflösungsprozess von Arzneistoffen zur besseren Benetzung der Oberfläche und damit ebenfalls zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit nach Gl. 2. Durch die Solubilisation des Arzneistoffs kann jedoch der Flux über den durch die Sättigungskonzentration begrenzten maximalen Flux hinaus gesteigert werden.

Selbstemulgierende Arzneistoffsysteme, im englischen Sprachgebrauch als Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) bezeichnet, bestehen aus der homogenen Mischung des Arzneistoffs mit einer öligen Phase und Emulgatoren. Bei Zugabe von wässrigen Medien bilden die SEDDS Öl in Wasser Emulsionen oder Mikroemulsionen (Pinnamaneni et al., 2002), die zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs führen können. SEDDS kommen z. B. bei der Formulierung des schwerlöslichen Immunsuppressivums Ciclosporin A zum Einsatz, das durch die spezielle Formulierung eine erhöhte und weniger interindividuell schwankende Bioverfügbarkeit aufweist.

#### **1.4.4 Feste Dispersionen**

Der Begriff feste Dispersionen beschreibt Systeme im festen Zustand, die einen oder mehrere Wirkstoffe in einem inerten, in der Regel gut löslichen Träger enthalten und durch Schmelzeinbettung, Kopräzipitation aus einer Lösung oder einer Kombination der beiden Methoden hergestellt werden (Chiou und Riegelmann, 1971; Ford, 1986; Urbanetz, 1999). Davon abzugrenzen sind physikalische Mischungen, die durch einfaches Mischen der Komponenten erhalten werden. Bei physikalischen Mischungen ändern sich normalerweise weder die physikalischen Eigenschaften noch die Kristallinität des Arzneistoffs. Bei der Herstellung fester Dispersionen kann es zur Ausbildung fester

Suspensionen oder fester Lösungen kommen, abhängig vom Dispersitätsgrad des Arzneistoffs im inerten Träger. Bei festen Suspension liegt der Arzneistoff partikulär im Träger vor. Dagegen ist der Arzneistoff bei festen Lösungen molekulardispers verteilt, d.h. er ist in der Grundstruktur des Trägers gelöst. Zur Herstellung fester Dispersionen mit erhöhter Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs werden gut lösliche Träger verwendet, die zusätzlich hydrotrope oder solubilisierende Eigenschaften besitzen können.

#### **1.4.4.1 Feste Suspensionen**

In festen Suspensionen liegen die Arzneistoffpartikel in kristalliner oder amorpher Form im Träger vor. Dabei kann die Partikelgröße, der Kristallinitätsgrad und die Kristallform des Arzneistoffs verändert sein. Wenn in festen Suspensionen keine Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Trägermaterial auftreten, dann lösen sich die Komponenten proportional zu ihren individuellen Löslichkeiten und auch ihren Diffusionskoeffizienten (Hajratwala, 1974). Allerdings ist durch den direkten Kontakt mit dem hydrophilen Träger die benetzte Fläche des Arzneistoffs bei der Auflösung der festen Dispersion sehr groß, so dass bei schneller Auflösung des Trägers eine hohe Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs resultiert. Ist die Lösungsgeschwindigkeit des Trägers größer als die des Arzneistoffs, so bleibt im Verlauf des Freisetzungprozesses eine wirkstoffreiche, trägerarme oder trägerfreie Freisetzungsfäche zurück. Die Freisetzung des Arzneistoffs entspricht in diesem Stadium dem Auflösungsprofil des reinen Arzneistoffs (Higuchi et al., 1965).

Die gezielte Herstellung fester Suspensionen kann durch Schmelzen des Trägers weit unter dem Schmelzpunkt des Arzneistoffs erfolgen. Löst sich der Arzneistoff dabei nicht in der Schmelze des Trägers, so erhält man feste Suspensionen, in denen Größe und Kristallinität des Arzneistoffs erhalten bleiben. Bei solchen festen Suspensionen führt eine bessere Benetzung zur

Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit. Dagegen ergibt Rekristallisation des Arzneistoffs im hydrophilen Träger, nach Erhitzen der Komponenten über ihre Schmelzpunkte hinaus, im Allgemeinen kleinere Partikel und einen höheren Dispersitätsgrad. Die entstehende Kristallform entspricht dabei nicht zwangsläufig der eingesetzten Form. Das Auftreten metastabiler Kristallformen wie auch amorph suspendierter Arzneistoffanteile führt zu erhöhter Löslichkeit des Arzneistoffs und damit ebenfalls zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs bei der Freisetzung der festen Dispersion in wässrigen Medien.

Da die genannten physikalischen Veränderungen des Wirkstoffs sich nur schwer durch das Herstellungsverfahren kontrollieren lassen, sind Probleme bezüglich der Homogenität des Produktes zu erwarten. Das mögliche Vorliegen teilweise amorpher und kristalliner Wirkstoffanteile nebeneinander führt zu einer hohen Instabilität der festen Dispersion, da der amorphe Anteil bei Anwesenheit von Impfkristallen relativ schneller Rekristallisation unterliegt (van den Mooter, 2001). Das Aufrechterhalten einer optimierten Freisetzungseigenschaft über die Laufzeit einer festen Suspension, die durch vollständiges Aufschmelzen der Komponenten gewonnen wird, scheint daher problematisch.

Feste Suspensionen als schnell freisetzende Arzneiform für schwerlösliche Substanzen sind z. B. für Carbamazepin (Perissutti et al., 2002) und Trimethoprim (Meshali et al., 1983) beschrieben. Für feste Suspensionen von Trimethoprim konnten Meshali et al. eine gesteigerte Absorption in vivo nachweisen.

#### **1.4.4.2 Feste Lösungen**

In festen Lösungen liegt der Arzneistoff molekulardispers verteilt in einem Träger vor, so dass er bei Kontakt mit dem Lösungsmedium bereits gelöst ist. Im Idealfall wird dann die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung von der Lösungsgeschwindigkeit des hydrophilen Trägers bestimmt. Der im Träger

inkorporierte Arzneistoff besitzt aufgrund des Wegfalls der Schmelzenthalpie beim Lösungsvorgang eine höhere thermodynamische Löslichkeit (Herzfeldt und Kreuter, 1999) als alle seine kristallinen Formen. Damit erhöhen sich Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit maximal. Insbesondere bei schneller Auflösung des Trägers kann es zur vorübergehenden Übersättigung an Arzneistoff im Freisetzungsmedium kommen. Da die erhaltene Lösung metastabil ist, kommt es aber früher oder später wieder zu einer Rekristallisation des Arzneistoffs, wenn die Löslichkeit der im Freisetzungsmedium beständigen Kristallform überschritten ist. Bei hinreichend lang bestehender Übersättigung des Arzneistoffs im GI resultiert sehr rasche und vollständige Absorption des Arzneistoffs.

Feste Lösungen können sich sowohl mit kristallinen als auch mit amorphen Trägern bilden. Der im festen Zustand vorliegende Träger fungiert als festes Lösungsmittel für die Arzneistoffmoleküle. Bei kristallinen festen Lösungen ist der Arzneistoff entweder in das Kristallgitter eingebaut oder befindet sich in dem Raum zwischen den Gittermolekülen des Trägers. Im ersten Fall spricht man von substitutionellen festen Lösungen, im zweiten Fall von interstitiellen festen Lösungen (Chiou und Riegelmann, 1971). Ist der Träger mit den gelösten Arzneistoffmolekülen dagegen amorph, spricht man von glasartigen festen Lösungen. Glasartige Lösungen haben aufgrund der Irregularität ihrer Struktur die größte Ähnlichkeit mit flüssigen Lösungen. Deshalb besitzen glasartige Lösungen gegenüber kristallinen festen Lösungen den Vorteil, dass in ihnen keine starken Gitterkräfte auftreten, die einer schnellen Auflösung des Trägers entgegenstehen (Chiou und Riegelmann, 1971). Außerdem können starke Bindungskräfte zwischen den gelösten Arzneistoffmolekülen und Gittermolekülen einer kristallinen festen Lösung zu einer niedrigeren Arzneistofffreisetzung führen als erwartet (Ford, 1986). Daher sind glasartige feste Lösungen als vorteilhaft für die Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe anzusehen. Glasartige feste Lösungen und der amorphe (glasartige) Zustand von Feststoffen werden in 2.1 und 2.3 ausführlich diskutiert.

Die bei amorphen Arzneistoffen häufig auftretende Rekristallisation während der Lagerung kann durch feste Lösungen verhindert werden, da normalerweise der Einbau in einen inerten Träger die Rekristallisationstendenz reduziert. Durch die Lösung des Arzneistoffs im Träger liegen die Arzneistoffmoleküle vornehmlich getrennt vor, und nur bei ausreichender molekularer Beweglichkeit kommt es zur Rekristallisation. Urbanetz (1999) konnte zeigen, dass kristalline feste Lösungen von Nimodipin und Griseofulvin in PEG 2000 über einen langen Zeitraum stabil sind.

## **2. GLASARTIGE FESTE LÖSUNGEN**

### **2.1 Definition**

Der Begriff Glas bezeichnet im allgemeinen eine Flüssigkeit, die ihre Fähigkeit verloren hat zu fließen (Angell, 1995) und sich damit im sogenannten amorphen Zustand eines Festkörpers befindet (2.4). Analog ist eine glasartige feste Lösung die molekulardisperse Verteilung einer Substanz in einem amorphen Festkörper. Fensterglas ist ein Beispiel für eine glasartige feste Lösung, bei der verschiedene anorganische Oxide in der amorph erstarrten Silikat-Schmelze gelöst sind.

Glasartige feste Lösungen stellen daher eine spezielle Form fester Dispersionen dar, bei denen der Arzneistoff molekulardispers in einem glasartigen Träger vorliegt. Wie bei einer flüssigen Lösung sind die Arzneistoffmoleküle in dem Glas, das das Lösungsmittel darstellt, gelöst (2.3.2). Das Konzept der Formulierung glasartiger Lösungen zur Steigerung der Arzneistofffreisetzung und Absorption geht auf Chiou und Riegelmann (1971) zurück, die sich mit glasartigen Lösungen von Griseofulvin in Zitronensäure beschäftigt haben.

## 2.2 Herstellung

Wie bereits in 1.4.4 erwähnt, können feste Dispersionen entweder durch Schmelzverfahren oder Lösungsverfahren mit anschließender Kopräzipitation von Arzneistoff und Trägermaterialien hergestellt werden. Durch diese Verfahren gelingt es im allgemeinen, Stoffe in feste Dispersionen mit geänderten physikalischen Eigenschaften zu überführen. Bei der Herstellung amorpher Systeme ist jedoch der Zeitfaktor des Herstellungsprozess aus einer Lösung oder Schmelze der Stoffe von entscheidender Bedeutung. Amorphe, glasartige Systeme sind häufig nur durch schnelle Präzipitation aus einer Lösung bzw. durch schnelles Abkühlen oder Schockgefrieren einer Schmelze aus Arzneistoff und Hilfsstoffen zu erhalten (Hajratwala, 1974; Danjo et al., 1997; Hancock and Zografi, 1997).

Zu den Verfahren der schnellen Präzipitation aus einer Lösung gehören die Gefriertrocknung, Sprühtrocknung und Vakuumtrocknung (Hancock and Zografi, 1997; Mattern et al., 1997). Eine wichtige Voraussetzung für die Herstellung fester Lösungen mittels Lösungsverfahren ist das Auffinden eines Lösungsmittels, in dem sowohl der Arzneistoff als auch die Hilfsstoffe löslich sind (Leuner und Dressman, 2000). Da man häufig größere Mengen organischer Lösungsmittel benötigt, die später umweltverträglich entfernt und entsorgt werden müssen, ist die Herstellung fester Lösungen durch Kopräzipitation aus einer Lösung häufig unwirtschaftlich und speziellen Problemstellungen vorbehalten. Die Verfahren der Schmelzeinbettung des Arzneistoffs zeichnen sich durch ihre Einfachheit und Wirtschaftlichkeit aus, da im Gegensatz zu den Lösungsverfahren auf eine Lösungsmittelrückgewinnung verzichtet werden kann. Allerdings ist die Verarbeitung thermolabiler Arzneistoffe nur bedingt möglich.

Als Verfahren zur schnellen Unterkühlung einer Schmelze sind die Schmelzerstarrung, die Sprüherstarrung und das Hot-Spin-Melting (Dittgen, 1998) geeignet. Leuner und Dressman (2000) favorisieren die



Schmelzextrusion als Methode der Wahl zur Herstellung fester Lösungen. Bei der Schmelzextrusion fester Lösungen ist die Temperaturbelastung der verwendeten Stoffe sehr niedrig, da Prozesszeiten im Bereich von 1 Minute möglich sind (Breitenbach, 2000). Die Herstellung fester Lösungen mit der Sprüherstarrung erfordert die ausreichend niedrige Viskosität der Schmelze, da diese durch eine Düse geführt wird. Darüber hinaus ist auch das Vertropfen solcher Schmelzen möglich. Im Idealfall resultieren runde Partikel, die auch als Kryopellets bezeichnet werden. Die direkte Abfüllung der Schmelze in Kapseln ist ebenfalls an die Gießfähigkeit der Schmelze und zusätzlich an wärmebeständiges Kapselmaterial gebunden.

Aus 2.1 ergibt sich die Mischbarkeit von Arzneistoff und Hilfsstoffen im geschmolzenen Zustand als generelle Voraussetzung für die Herstellung fester glasartiger Lösungen mit den vorgenannten Schmelzverfahren. Des Weiteren muss sich die Lösung des Arzneistoffs in der Schmelze ohne eine Rekristallisation beim Abkühlprozess in den glasartig amorphen Zustand überführen lassen. Da die meisten Arzneistoffe in der Wärme besser löslich sind als in der Kälte, kommt es beim Abkühlen der Schmelze zu einer Übersättigung an Arzneistoff. Andererseits nimmt die molekulare Beweglichkeit in der unterkühlten Schmelze (gummielastischer Zustand) ebenfalls mit sinkenden Temperaturen ab, bis der Übergang in den glasartigen Zustand erfolgt. Im Vergleich zur unterkühlten Schmelze ist die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Zustand viel kleiner. Nach Saleki-Gerhardt und Zografi (1994) liegt daher die nicht-isotherme Kristallisationstemperatur  $T_c$ , bei der eine Rekristallisation am wahrscheinlichsten ist, in der Mitte zwischen dem Schmelzpunkt einer Substanz und dem Glasübergang ihrer unterkühlten Schmelze. Beim Schockgefrieren wird dieser Bereich schnell durchlaufen, so dass eine Rekristallisation häufig verhindert werden kann. Folglich ist nach Chiou und Riegelmann (1971) eine höhere Übersättigung des Arzneistoffs in der entstehenden glasartigen Lösung wahrscheinlicher, wenn die homogene Schmelze der Stoffe schnell abgekühlt wird. Auch für manche Hilfsstoffe ist eine schnelle Abkühlung notwendig, um sie in den glasartigen Zustand zu

überführen. Ob sich eine glasartige feste Lösung bei einem Schmelzverfahren bildet, ist daher von der Natur des Arzneistoffs und Trägers, ihrem Konzentrationsverhältnis, aber auch vom Abkühlmodus abhängig.

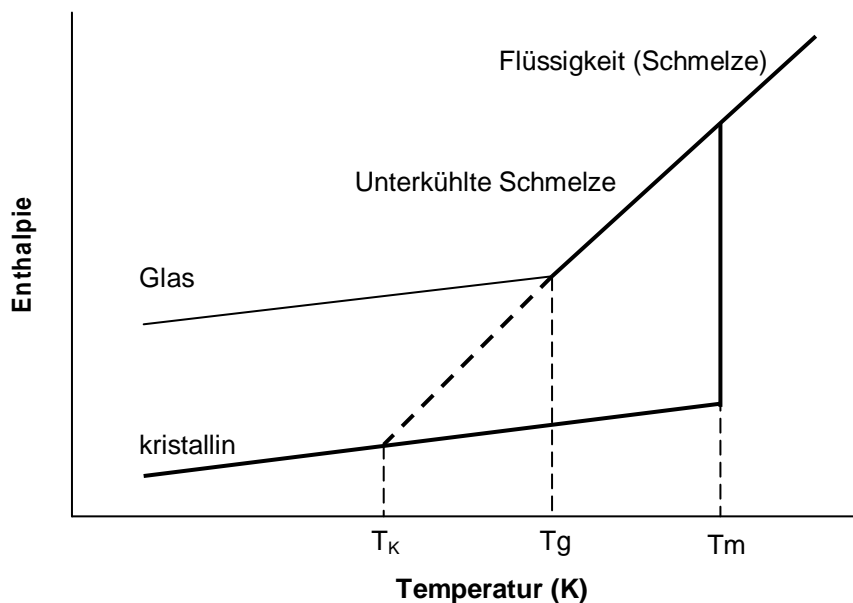
## **2.3 Amorpher Zustand**

Der Begriff amorph bezeichnet einen Zustand, bei dem im Gegensatz zu Kristallen die Atome oder Moleküle nicht regelmäßig angeordnet sind, sondern einer Zufallsanordnung mit niedrigem Ordnungsgrad unterliegen. Die dreidimensionale weitreichende Ordnung, die normalerweise in einem kristallinen Material existiert, fehlt im amorphen Zustand, und die Position der Moleküle zueinander ist ähnlich zufällig wie im flüssigen Zustand (Hancock and Zografi, 1997). Flüssigkeiten sind nach dieser Definition zwar auch amorph, der Begriff amorph wird jedoch in der Regel zur Beschreibung eines Zustandes verwendet, der weder dem kristallinen noch dem flüssigen Zustand eines Stoffes entspricht. Dies sind die unterkühlte Schmelze (gummielastischer Zustand) und der glasartige Zustand einer Substanz. Diese beiden Bereiche des amorphen Zustands eines Stoffes werden durch die Glasübergangstemperatur  $T_g$  getrennt (2.3.1, Abb. 2). Oberhalb der  $T_g$  liegt die Substanz als unterkühlte Schmelze vor. Unterhalb der  $T_g$  befindet sich die Substanz im glasartig festen Zustand, der sich durch eine Viskosität, die größer als  $10^{12}$  Pa s ist, auszeichnet (Hajratwala, 1974; Hancock and Zografi, 1997). Der Glasübergang amorpher Stoffe wird in 2.3.1 ausführlich besprochen.

### **2.3.1 Glasübergang**

Geht man vom flüssigen Zustand eines Stoffes oberhalb seiner Schmelztemperatur  $T_m$  aus (Schmelze), so findet beim Unterschreiten von  $T_m$  normalerweise Kristallisation des Stoffes statt. Während des exothermen Kristallisationsprozesses kommt es zu einem sprunghaften Abfall des freien

Volumens  $V$  und der Enthalpie  $H$  des Stoffes. Unterhalb der  $T_m$  stellt der entstandene kristalline Festzustand im Vergleich zu allen anderen nicht-kristallinen Zuständen den thermodynamisch stabilen Zustand des Stoffes dar (Craig et al., 1999). Kommt es dagegen beim Abkühlen der Schmelze zu keiner Kristallisation nach Unterschreiten von  $T_m$ , so entsteht eine sogenannte unterkühlte Schmelze (Abb. 2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Änderung der Enthalpie bei der Kristallisation am Schmelzpunkt sowie beim Glasübergang der unterkühlten Schmelze

In diesem Fall ist entweder der Abkühlprozess aufgrund einer hohen Kühlrate zu schnell für den Kristallisationsprozess, oder die Moleküle des betrachteten Stoffes zeigen ungünstige Eigenschaften für eine schnelle Kristallisation. Bei der Unterschreitung der  $T_m$  ohne eine Kristallisation kommt es zu keiner sprunghaften Änderung der Enthalpie oder des freien Volumens, wie dies bei einem Phasenübergang erster Ordnung der Fall ist. Daher betrachten Hancock und Zografi (1997) die unterkühlte Schmelze auch als eine im thermischen Gleichgewicht befindliche unterkühlte Flüssigkeit, die mit abnehmender Temperatur ihre thermische Energie verliert. Aufgrund der in diesem Bereich annähernd konstanten Wärmekapazität  $c_p$  erfolgt der Verlust an thermischer Energie mit negativer konstanter Steigung bis zur Glasübergangstemperatur

$T_g$ , bei der sich der Wert von  $c_p$  sprunghaft ändert. Im glasartigen Zustand unterhalb der  $T_g$  ist  $c_p$  deutlich niedriger und der Verlust an thermischer Energie erfolgt bei weiter sinkenden Temperaturen deutlich langsamer. Damit ist der Glasübergang durch eine sprunghafte Änderung der Wärmekapazität gekennzeichnet. Im Gegensatz zu einem Phasenübergang erster Ordnung (Schmelzen, Verdampfen) kommt es beim Übergang in den glasartigen Zustand zu keiner Enthalpieänderung. Ob der Glasübergang daher ein thermodynamischer Phasenübergang zweiter Ordnung ist oder ein rein kinetisch bedingter Übergang, wird kontrovers diskutiert, da beide Ansätze nicht alle Phänomene des Glasübergangs erklären können (Hancock und Zografi, 1997; Craig et al., 1999).

Die Änderung der Wärmekapazität am Glasübergang spiegelt dabei die Änderung in der molekularen Beweglichkeit wieder. Am Glasübergang ist die molekulare Beweglichkeit der unterkühlten Schmelze soweit reduziert, dass bei einer weiteren Temperaturerniedrigung der Gleichgewichtszustand der unterkühlten Schmelze nicht so schnell erreicht werden kann, wie dem System thermische Energie entzogen wird. Nach dem Glasübergang weichen daher die Eigenschaften des glasartigen Stoffes von denen der unterkühlten Schmelze ab. Der glasartige Zustand stellt daher nach Hancock und Zografi eine aus dem Gleichgewicht geratene unterkühlte Flüssigkeit dar mit einer entsprechend höheren Enthalpie als die unterkühlte Schmelze und der kristalline Zustand. Aufgrund der höheren inneren Energie sind glasartige Systeme metastabil und zeigen eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz, in einen thermodynamisch stabileren Zustand überzugehen. Durch den höheren Energiegehalt unterscheiden sich viele Eigenschaften des Glases, wie zum Beispiel Löslichkeit, Dichte und Hygroskopizität, von denen desselben Stoffes im kristallinen Zustand. Die Wärmekapazität des Glases unterscheidet sich nach Craig et al. (1999) jedoch nur unwesentlich von der Wärmekapazität des kristallinen Zustands, da in beiden Zuständen vornehmlich Vibrationsbewegungen möglich sind (Parallelität der Geraden in Abb. 2). Oberhalb der  $T_g$  treten dagegen vermehrt Translations- und Rotationsbewegungen der Moleküle

auf. Die Moleküle der unterkühlten Flüssigkeit werden beim Glasübergang kinetisch eingefroren und haben deshalb eine ähnliche Zufallsanordnung wie im flüssigen Zustand. Im Gegensatz zur unterkühlten Schmelze ist die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Zustand jedoch wesentlich geringer.

Bei schnellen Abkühlraten verliert die unterkühlte Schmelze früher die Fähigkeit, zu ihrem thermischen Gleichgewicht zurückzukehren, als bei langsamen Abkühlraten, so dass die Glasübergangstemperatur  $T_g$  bei schneller Kühlrate höher liegt als die  $T_g$  bei langsamer Kühlrate. Aus thermodynamischen Überlegungen ergibt sich allerdings eine untere Grenze des Glasübergangs, die Temperatur  $T_K$ , da die unterkühlte Schmelze ansonsten eine niedrigere Enthalpie als der kristalline Zustand annehmen würde. Diese Temperatur wird auch Kauzmann-Temperatur genannt.

Durch den fehlenden weitreichenden Ordnungsgrad stellen glasartige Stoffe wie auch glasartige Lösungen isotrope Festkörper dar, die in ihrem makroskopischen Erscheinungsbild echten Flüssigkeiten durch ihr transparent klares Erscheinungsbild ähneln.

### 2.3.2 Binäre amorphe Mischungen

Geht man vom Abkühlvorgang einer binären Schmelze aus einem Arzneistoff und einem glasartig erstarrenden Träger aus, so ergeben sich genau drei Möglichkeiten für den physikalischen Zustand des Arzneistoffs in der entstehenden festen Dispersion (Tab. 3).

Tab. 3: Übersicht fester Dispersionen mit einem glasartigen Träger

Bezeichnung	Arzneistoff	Träger
Glasartige feste Lösung	molekulardispers (gelöst)	glasartig
Amorphe Suspension	glasartig (partikulär)	glasartig
Kristalline Suspension	kristallin (partikulär)	glasartig

Wie bereits diskutiert, liegt der Arzneistoff in einer glasartigen festen Lösung molekulardispers verteilt vor. Amorphe Suspensionen entstehen, wenn der geschmolzene Arzneistoff und die Schmelze des Trägers nicht mischbar sind. Dann bildet sich im flüssigen Zustand ein Zweiphasensystem, dessen Komponenten beim Abkühlprozess getrennt voneinander glasartig erstarren. Falls der Arzneistoff während des Abkühlprozesses rekristallisiert, entsteht eine kristalline Suspension des Arzneistoffs im glasartigen Träger. Einen guten Überblick über die verschiedenen Formen fester Dispersionen kann man bei Urbanetz (1999) finden.

Bilden zwei Stoffe eine glasartige feste Lösung, so besitzt das System lediglich einen gemeinsamen Glasübergang  $T_{g_{mix}}$ , der von den Gewichtsanteilen  $w_a$  und  $w_b$  der beiden Stoffe abhängt. Dieser Zusammenhang kann mit der Gesetzmäßigkeit von Gordon-Taylor (Gl. 5) beschrieben werden (Hancock und Zografi, 1997; Shamblin et al., 1998), die auf der Additivität der freien Volumina der glasartigen Komponenten a und b basiert.

$$T_{g_{\text{mix}}} = \frac{w_a T_{g_a} + K w_b T_{g_b}}{w_a + K w_b} \quad (\text{Gl. 5})$$

K gibt dabei das Verhältnis der freien Volumina der Komponenten wieder und kann mit Hilfe der Dichten der amorphen Feststoffe  $\rho_a$  bzw.  $\rho_b$  und der Glasübergangstemperaturen nach Gl. 6 berechnet werden.

$$K = \frac{\rho_a T_{g_a}}{\rho_b T_{g_b}} \quad (\text{Gl. 6})$$

Abweichungen von der Gordon-Taylor Gleichung sind bei nicht-idealer Additivität der freien Volumina der Komponenten aufgrund spezifischer Interaktionen zu erwarten.

Im Gegensatz dazu erfolgt der Glasübergang der einzelnen Phasen eines Zweiphasengemischs unabhängig voneinander, so dass feste amorphe Suspensionen die Glasübergänge ihrer reinen Komponenten zeigen. Die Eigenschaften der einzelnen amorphen Stoffe bleiben dabei weitestgehend erhalten. Rekristallisation der Arzneistoffphase in festen amorphen Suspensionen ist prinzipiell wahrscheinlicher als bei einer glasartigen Lösung, da sich die Arzneistoffmoleküle in unmittelbarem Kontakt befinden. Bei molekulardispenser Verteilung ist die Rekristallisation der Arzneistoffmoleküle zusätzlich durch die relativ geringe molekulare Beweglichkeit im glasartigen Träger behindert. Amorphe Suspensionen zeigen meistens ein milchig trübes Erscheinungsbild (2.5.1), da es beim Abkühlprozess ähnlich einer Quasiemulsion zum Einschluss von Tröpfchen der niedriger konzentrierten Phase in den starren amorphen Träger kommt. Auch die Kristallisation von Arzneistoff in einem glasartigen Träger (kristalline Suspension) ist durch eine makroskopisch auftretende Trübung des transparenten glasartigen Trägers zu erkennen. Die Glasübergangstemperatur des Trägers wird davon nicht beeinflusst, sofern der Schmelzpunkt des kristallinen Arzneistoffs nicht unterhalb des Glasübergangs liegt.

### 2.3.3 Stabilität glasartiger Systeme

Wie in 2.3.1 bereits erläutert, handelt es sich bei einem glasartigen System um eine aus dem Gleichgewicht geratene unterkühlte Schmelze mit höherem Energieinhalt als die unterkühlte Schmelze und des kristallinen Zustands. Daher wird das glasartige System bestrebt sein, in den Gleichgewichtszustand der unterkühlten Schmelze zurückzukehren, sofern es nicht rekristallisiert und damit direkt in den thermodynamisch stabilen Zustand übergeht. Ausreichende molekulare Beweglichkeit (Hancock et al., 1995; Shamblyn und Zografi, 1998) im glasartigen Zustand ist für beide Vorgänge von entscheidender Bedeutung.

Die bei der Relaxation des Glases zur unterkühlten Schmelze auftretende Enthalpieänderung (Enthalpielaxation) kann mit Hilfe der DSC (2.5.3) bestimmt werden. Der Wert der Enthalpielaxation liefert dabei die Möglichkeit, molekulare Relaxationszeitkonstanten (Relaxationszeiten) zu berechnen, die eine Aussage über die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Material erlauben (Hancock et al., 1995). Der Begriff molekulare Beweglichkeit umfasst in diesem Zusammenhang die in einem Material stattfindenden verschiedenen Typen molekularer Bewegungen inklusive ihrer Zeitdauer. Die Relaxationszeit ist hierbei die Zeit, die eine spezielle molekulare Bewegung benötigt. Dass molekulare Bewegungen unterhalb der  $T_g$  stattfinden, die zur Alterung des Glases und zu physikalischer Instabilität führen können, ist nach Hancock und Zografi (1997) unbestreitbar. Da die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Zustand allerdings gering ist, ist unter Umständen ein langer Beobachtungszeitraum notwendig, um Enthalpielaxation des glasartigen Systems zu messen. Wie schnell die Relaxation des glasartigen Systems auftritt, hängt dabei in entscheidendem Maße von der molekularen Beweglichkeit im Glas bei der betrachteten Temperatur ab. Der Zusammenhang zwischen dem nach einer bestimmten Zeit  $t$  noch nicht relaxierten Anteil eines Glases  $\Phi_t$  und der durchschnittlichen molekularen Relaxationszeit  $\tau$  aller in dem glasartigen Material auftretenden molekularen



Bewegungen wird durch die Kohlrausch-Williams-Watts-Gleichung (Gl. 7) wiedergegeben (Hancock und Zografi, 1997; Shamblin und Zografi, 1998).

$$\Phi_t = \exp (-t/\tau)^\beta \quad (\text{Gl. 7})$$

In Gl. 7 beschreibt die Konstante  $\beta$  das Ausmaß, zu dem der Relaxationsprozess nicht-exponentiell verläuft. Damit ist das Ausmaß einer auftretenden Enthalpielaxation zu einem bestimmten Zeitpunkt und bei einer bestimmten Temperatur auch ein Maß für die molekulare Beweglichkeit in dem betreffenden glasartigen System. Die bei einer gegebenen Aufbewahrungstemperatur  $T_a$  maximal mögliche Enthalpielaxation  $\Delta H_\infty$  ergibt sich nach Gl. 8 (Hancock et al., 1995) aus dem Unterschied der Wärmekapazitäten  $\Delta c_p$  des Glases und der unterkühlten Schmelze:

$$\Delta H_\infty = \Delta c_p (T_g - T_a) \quad (\text{Gl. 8})$$

Durch die Kenntnis von  $\Delta H_\infty$  ist es möglich, sowohl den bereits relaxierten Anteil als auch den noch nicht relaxierten Anteil eines glasartigen Systems zu berechnen. Der Gleichgewichtszustand der unterkühlten Schmelze stellt das Ende der strukturellen Relaxation dar. Beim Relaxationsprozess kommt es zu einer Abnahme des freien Volumens und der molekularen Beweglichkeit im glasartigen System. Dies führt mit der Zeit zu einer asymptotischen Annäherung des Werts der Enthalpielaxation an den Wert, der zum Erreichen des angenommenen Gleichgewichts der unterkühlten Schmelze nötig ist.

Durch die Lagerung eines glasartigen Systems bei Temperaturen weit unterhalb der  $T_g$  lässt sich die molekulare Beweglichkeit auf ein Minimum reduzieren und dadurch die Stabilität verbessern (2.3.4). Bei hoher molekularer Beweglichkeit kommt es dagegen schnell zum Entstehen von Kristallkeimen, die zu einer Kristallisation des gesamten glasartigen Systems führen können. Um dies zu verhindern, schlagen Hancock et al. (1995) eine Lagerung amorpher Feststoffe bei einer Temperatur von 50°C unterhalb der  $T_g$  vor, da hier die molekulare

Beweglichkeit im glasartigen System soweit eingeschränkt ist, dass die Stabilität des glasartigen Zustands über einen pharmazeutisch relevanten Zeitraum gewährleistet werden kann. Die Abschätzung der Stabilität ist dabei mit Hilfe des Wertes der molekularen Relaxationszeit möglich, wie Van den Mooter et al. (1999) für amorph vorliegende Benzodiazepine zeigen konnte.

#### **2.3.4 Verhinderung der Rekristallisation**

Glasartige feste Lösungen befinden sich in einem energiereichen metastabilen Zustand (2.3.3). In den meisten Fällen wird die Konzentration an gelöstem Arzneistoff über seiner Sättigungskonzentration im glasartigen Träger liegen. Je höher dabei der Grad der Übersättigung in der festen Lösung ist, desto geringer ist die Zeitspanne bis zur Rekristallisation des Arzneistoffs im glasartigen Träger. Ein hoher Grad der Übersättigung führt nach Raghavan et al. (2001) zu hoher Nukleationswahrscheinlichkeit, die sich in kurzen Induktionszeiten bis zum Auftreten der Rekristallisation widerspiegelt. Da bei hoher Übersättigung nur eine geringe Aktivierungsenergie für die Nukleation nötig ist, kann es bereits bei geringer Energiezufuhr während der Weiterverarbeitung, z. B. Zerkleinern, Verpressen zur Rekristallisation des Arzneistoffs kommen.

Der Beginn der Arzneistoff-Rekristallisation in einer übersättigten festen Lösung ist die Bildung eines Subnukleus durch die Kollision einzelner Moleküle. Bei dem Vorgang der Bildung und Auflösung des Subnukleus handelt es sich um ein Gleichgewicht. Wenn der Subnukleus eine kritische Größe überschritten hat, kommt es zur Anlagerung weiterer Moleküle statt zur Auflösung des Subnukleus (Lipp, 1998). Dieser Vorgang stellt die eigentliche Nukleation dar, an die sich normalerweise das Kristallwachstum anschließt. Daraus ergeben sich prinzipiell zwei Möglichkeiten, die Rekristallisation von Arzneistoff, aber auch des glasartigen Trägers selbst, zu verhindern. Zum einem kann die molekulare Beweglichkeit (2.3.3) im glasartigen Träger durch den Zusatz eines weiteren Hilfsstoffs herabgesetzt werden, wenn die molekulardisperse

Verteilung des Hilfsstoffs im glasartigen Träger die Viskosität des amorphen Systems erhöht (Saleki-Gerhardt und Zografi, 1994; Shamblin et al., 1996; Shamblin und Zografi, 1998; Van den Mooter et al, 2001). Die Erhöhung der Viskosität bedingt eine Erniedrigung des Diffusionskoeffizienten und damit der Geschwindigkeit der Subnukleus-Bildung. Eine andere Möglichkeit ist die Verwendung eines Kristallisationsinhibitors, der aufgrund spezifischer Interaktionen mit den Arzneistoffmolekülen die Bildung eines Subnukleus und die anschließende Nukleation verhindern kann (Lipp, 1998; Matsumoto und Zografi, 1999; Raghavan et al., 2001). Wie bei Hilfsstoffen zur Herabsetzung der molekularen Beweglichkeit ist nach Lipp bei Hilfsstoffen zur Verwendung als Kristallisationsinhibitoren Voraussetzung, dass sich der entsprechende Zusatz in der amorphen Matrix löst, um dann mit den Arzneistoffmolekülen auf molekularer Ebene wechselwirken zu können.

Bei der Betrachtung der molekularen Beweglichkeit in einer glasartigen festen Lösung kommt dem Wert der gemeinsamen Tg (2.3.2) eine besondere Bedeutung zu. Der Wert der Tg erlaubt eine erste Aussage darüber, ob die glasartige feste Lösung bei der vorgesehenen Lagerungstemperatur stabil sein kann, da aus 2.3.3 bekannt ist, dass 50°C unterhalb der Tg die molekulare Beweglichkeit ausreichend stark reduziert ist, was die Stabilität glasartiger Systeme über einen langen Zeitraum gewährleisten kann. Deshalb ist es auch wichtig, Stoffe, die die Tg des Trägers senken (Weichmacher), bei der Herstellung glasartiger Systeme zu vermeiden. Aufgrund der Tatsache, dass die Tg von Wasser bei -138°C liegt, erfolgt bereits beim Vorhandensein von geringen Wasseranteilen in glasartigen Systemen starker Abfall der Tg (Hancock und Zografi, 1994). Dadurch kann es bei der Lagerungstemperatur zum Übergang in den Zustand der unterkühlten Schmelze mit entsprechend niedrigerer Viskosität kommen und als Folge davon sowohl zur Rekristallisation des Arzneistoffs als auch des glasartigen Trägers. Zusätzlich ist die Wasserdampfsorption amorpher Materialien im Vergleich zu ihren kristallinen Zuständen erhöht, da die freie Energie im amorphen Zustand relativ hoch ist (Stubberud und Forbes, 1998). Deshalb sollten glasartige Lösungen keiner

hohen relativen Luftfeuchte ausgesetzt werden. Aus demselben Grund ist auch die Herstellung durch Schockkühlung einer Schmelze kritisch zu beurteilen, da sich Kondenswasser in der Umgebung des Produkts bilden kann.

Während Weichmacher zu einer Herabsetzung der Tg des glasartigen Systems führen, kommt es bei der Bildung einer glasartigen festen Lösung mit einem zusätzlichen Hilfsstoff, der eine höhere Tg als der glasartige Träger besitzt, zur Erhöhung der Tg des glasartigen Systems. Dadurch sinkt die molekulare Beweglichkeit bei der betrachteten Lagerungstemperatur. Bei geeigneten Hilfsstoffen genügen bereits Anteile von 10%, um die molekulare Beweglichkeit wesentlich zu erniedrigen, was anhand der Verringerung der Enthalpielaxation amorpher Saccharose-Hilfsstoff-Lyophilisate gezeigt werden konnte (Shamblin und Zografi, 1998). Die Tg des glasartigen Trägers wird bei einem Anteil von 10% Hilfsstoff in diesem Fall nicht wesentlich beeinflusst, so dass die Autoren folgern, dass spezifische Interaktionen zwischen Träger und zusätzlichem Hilfsstoff zur Verringerung der molekularen Beweglichkeit führen.

Demgegenüber verringern Kristallisationsinhibitoren nicht die molekulare Beweglichkeit im glasartigen System (Raghavan et al., 2001), sondern verhindern durch die Wechselwirkung mit dem Arzneistoff die ordnungsgemäße Zusammenlagerung der Arzneistoffmoleküle zu einem Subnukleus. So konnte für amorphes Indomethacin von Matsumoto und Zografi (1999) gezeigt werden, dass die über Wasserstoffbrückenbindungen vermittelte Dimerenbildung, die für die Nukleation essentiell ist, durch PVP und PVP-co-vinylacetat verhindert werden kann.

Da es sich bei den zugesetzten Hilfsstoffen meistens um hochmolekulare Substanzen mit hoher Tg handelt, ist bei höheren Konzentrationen des Hilfsstoffs im glasartigen Träger nicht immer zwischen einer Kristallisationsinhibition und einem Einfluss auf die molekulare Beweglichkeit zu unterscheiden. Deshalb wird im Rahmen dieser Arbeit eine Substanz als

Rekristallisationsinhibitor (RI) bezeichnet, wenn diese einen Einfluss auf die Rekristallisation des Trägers oder des im glasartigen Träger gelösten Arzneistoffs besitzt.

### **2.3.5 Zusammenfassung**

Die amorphe Form eines Arzneistoffs allein stellt den Festzustand mit dem höchsten Energieinhalt dar (Hancock und Parks, 2000). Daraus ergebe sich auch die größtmögliche Steigerung der Löslichkeit und Bioverfügbarkeit des betrachteten Arzneistoffs (Hancock und Zografi, 1997; Hancock und Parks, 1999). Dem steht gleichzeitig der Nachteil gegenüber, dass es sich um einen metastabilen Zustand handelt, der eine mehr oder weniger ausgeprägte Tendenz hat, in den energieärmeren kristallinen Zustand überzugehen (Rekristallisation). Durch die Herstellung einer glasartigen festen Lösung mit einem geeigneten Hilfsstoff ist die Verhinderung der Rekristallisation über einen langen Zeitraum möglich, da die molekulardisperse Verteilung den Kontakt zwischen den Arzneistoffmolekülen maximal reduziert. Ist zusätzlich die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Träger gering, ist die Rekristallisation der Arzneistoffmoleküle stark behindert. Auch der Zusatz von Hilfsstoffen als Rekristallisationsinhibitoren ist möglich. Die Freisetzung des molekulardispers vorliegenden Arzneistoffs erfolgt dann rein durch die Auflösung des glasartigen Systems, was als trägerkontrollierte Freisetzung bezeichnet wird.

Dennoch ist glasartigen festen Lösungen die Gefahr inhärent, dass sowohl bei der Lagerung als auch bei der Weiterverarbeitung, nicht nur Rekristallisation des Arzneistoffs aus übersättigter Lösung, sondern auch Rekristallisation des gesamten glasartigen, thermodynamisch instabilen Systems auftritt.

## 2.4 Glas bildende Hilfsstoffe

Chiou und Riegelmann (1971) beschreiben die Glasbildung als eine gemeinsame Eigenschaft von vielen Polyhydroxyl-Verbindungen, da vermutlich die große Anzahl auftretender Wasserstoffbrückenbindungen die Kristallisation in der unterkühlten Schmelze verhindert bzw. erschwert. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass in den folgenden Jahren eine Vielzahl natürlich vorkommender Zucker auf ihre Eignung zur Bildung glasartiger fester Dispersionen mit schwerlöslichen Arzneistoffen hin untersucht wurde. Die Überführung der gängigen Zucker in den glasartigen Zustand gelingt jedoch oft nur durch Sprühtrocknung (Buckton und Darcy, 1995; Stubberud und Forbes, 1998) oder Gefriertrocknung (Saleki-Gerhardt und Zografi, 1994; Shamblin et al., 1996), da viele Zucker sich an ihrem Schmelzpunkt zersetzen. So ist bereits vor Erreichen des Schmelzpunkts mit dem Auftreten von sogenannten Bräunungsreaktionen (Tomasik et al., 1989) zu rechnen. Bei Saccharose ist dieser Vorgang als Karamellisation bekannt, der über die Aufspaltung der acetalartigen 1,2-Verknüpfung von Glucose und Fructose und über die Polymerisation der aus den einzelnen Komponenten entstehenden reaktiven Aldehyde verläuft. Bei Lactose als reduzierendem Zucker (1,4-Verknüpfung von Galactose und Glucose, wobei die Halbacetal-Form der Glucose erhalten bleibt) läuft zusätzlich die Maillard-Reaktion ab, wenn in der entsprechenden Mischung Stoffe mit freien Aminogruppen vorhanden sind. Für das Schmelzverfahren sind diese Disaccharide daher wenig geeignet. Außerdem ist bereits bei einer relativen Luftfeuchte von 50% eine spontane Rekristallisation der amorphen Disaccharide möglich (Saleki-Gerhardt und Zografi, 1994; Stubberud und Forbes, 1998). Die Herstellung stabiler glasartiger fester Lösungen von schwerlöslichen Arzneistoffen in diesen Zuckern erscheint auch deshalb schwierig, da häufig eine Schockkühlung mit flüssigem Stickstoff nötig ist, um den amorphen Zustand des Produkts zu erreichen (Danjo et al., 1997).

Stoffe, die sich formal und biogenetisch aus der Reduktion der Carbonylgruppe von Monosacchariden ableiten, werden als Polyole bezeichnet (Rimpler, 1999). Sie werden durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Monosaccharide hergestellt. Die klassischen Polyole sind daher Xylitol, Mannitol und Sorbitol. In der Nahrungsmittelindustrie fallen neuerdings auch die Zuckeraustauschstoffe Isomalt, Lactitol und Maltitol unter diesen Begriff (Dumas und Bouvier, 1999), die durch die Hydrierung von Disacchariden oder aus Stärkeabbauprodukten gewonnen werden. Synonym wird häufig auch der Begriff Zuckeralkohole für alle Polyole verwendet (Brandstetter, 2000; Raudonus et al., 2000). Aufgrund des biogenetischen Ursprungs scheint es im Rahmen dieser Arbeit sinnvoll, die Zuckeralkohole in Monosaccharidalkohole (MSA) und Disaccharidalkohole (DSA) einzuteilen (II. 1.1). Im Gegensatz zu Zuckern besitzen die Zuckeralkohole die Vorteile hoher thermischer Stabilität und des Ausbleibens von Bräunungsreaktionen. Die Herstellung fester Dispersionen durch Schmelzverfahren ist daher mit Zuckeralkoholen als unproblematisch anzusehen. Für den DSA Isomalt ist der Übergang in den glasartigen Zustand durch einfaches Abkühlen einer Schmelze beschrieben, der auch bei einer Lagerzeit von zwei Jahren erhalten bleibt (Palatinit Süßungsmittel GmbH, 1996). Dafür machen Raudonus et al. (2000) die vergleichsweise geringe Hygroskopizität amorphen Isomalts und die Zusammensetzung des DSA, der aus zwei Stereoisomeren besteht, verantwortlich. Isomalt ist damit ein idealer Kandidat für die Herstellung zuckerfreier Hartkaramellen.

DSA erscheinen daher als Hilfsstoffe für die Herstellung glasartiger fester Lösungen mit dem Schmelzverfahren prinzipiell geeignet. Die vorhandene Zulassung der genannten DSA als Hilfsstoffe in der Lebensmittelindustrie macht überdies ihre Verarbeitung in Arzneimitteln wenig problematisch.

## **2.5 Charakterisierung**

Im folgenden werden Methoden zur Charakterisierung fester Dispersionen besprochen. Dabei wird insbesondere auf ihre Eignung hinsichtlich der Charakterisierung glasartiger fester Lösungen und deren Abgrenzung von anderen Typen fester Dispersionen eingegangen. Die Aufzählung der genannten Verfahren erfolgt in der Reihenfolge makroskopische und mikroskopische Betrachtung, thermoanalytische Untersuchungen (Heiztischmikroskopie und Differential Scanning Calorimetry) und Röntgendiffraktometrie. Freisetzungsuntersuchungen ermöglichen schließlich sowohl einen Rückschluss auf die molekulare Verteilung des Arzneistoffs im Träger als auch auf die Beurteilung eines Einflusses auf die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs. Neben den erwähnten Verfahren ist eine Charakterisierung amorpher Stoffe auch mit anderen Verfahren, wie zum Beispiel mittels der Lösungskalorimetrie (Junginger und Führer, 1976) oder mit Hilfe der Wasserdampfsorption (Saleki-Gerhardt et al.; 1994 Stubberud und Forbes, 1998) möglich. Nach Saleki-Gerhardt et al. (1994) soll mit der Wasserdampfsorption sogar die Detektion eines amorphen Anteils von 1% in einer kristallinen Probe gelingen. Die hier eingesetzten Methoden erscheinen aber für die Untersuchung glasartiger fester Lösungen aus mehreren Komponenten bestens geeignet.

### **2.5.1 Makroskopische Untersuchung**

Bereits die makroskopische Beurteilung einer festen Dispersion ermöglicht eine erste Aussage über das Vorliegen einer glasartig festen Lösung und damit über den Verteilungszustand des Arzneistoffs im Träger.

So sehen glasartige feste Lösungen im Gegensatz zu kristallinen festen Lösungen immer klar aus. Suspensionen einer Komponente im Träger haben dagegen in der Regel ein opakes Aussehen, wenn sich die Brechungsindices der beiden Phasen unterscheiden (Urbanetz, 1999).



Eine im glasartigen Träger auftretende Trübung ist daher entweder ein Anzeichen für eine Rekristallisation oder für eine Suspension amorpher Partikel einer zweiten Komponente, die ähnlich einer flüssigen Emulsion ein milchiges Aussehen besitzt.

Damit stellt die makroskopische Betrachtung ein einfaches Hilfsmittel dar, um das Vorliegen einer glasartigen festen Lösung von vornherein auszuschließen, wenn das Aussehen nicht dem einer flüssigen Lösung gleicht (2.1). Liegt ein solches Aussehen vor, ist allerdings die Charakterisierung mit anderen Methoden unerlässlich, um den Zustand der festen Dispersion auf molekularer Ebene genau zu bestimmen und einzuordnen.

## 2.5.2 Heitzschmikroskopie

Die Heitzschmikroskopie ist ein Verfahren, mit dessen Hilfe sich die optischen Eigenschaften einer Probe in Abhängigkeit von der Temperatur beobachten lassen (Urbanetz, 1999). Ähnlich der DSC (2.5.3) ist es durch eine entsprechende Temperatursteuerung möglich, die Probe einem kontrollierten Temperatur-Zeit-Programm zu unterwerfen und dabei lichtmikroskopisch zu betrachten.

Der Abstand  $d$  zweier eng benachbarter Gegenstandspunkte, die mit der Lichtmikroskopie gerade noch getrennt wahrgenommen werden können (Auflösungsvermögen), wird durch die Wellenlänge  $\lambda$  und die numerische Apertur  $A$  des Objektivs bestimmt. Anhand Gl. 9 ergibt sich daraus für gute Lichtmikroskope ein Auflösungsvermögen im Bereich von 0,5 bis 1  $\mu\text{m}$ .

$$d = \lambda/A \quad (\text{Gl. 9})$$

Bei 1000-facher Vergrößerung werden Strukturen mit 0,5  $\mu\text{m}$  auf 0,5 mm vergrößert, so dass sie für das menschliche Auge sichtbar sind. Alle darüber hinausgehenden Vergrößerungen können keine neuen Einzelheiten sichtbar machen und werden daher als leere Vergrößerungen bezeichnet (Harms, 1992).

Im Gegensatz zur DSC sind mit der Heitzschmikroskopie keine quantitativen Messungen von Enthalpieänderungen der Probe möglich. Vielmehr ist die Heitzschmikroskopie als Ergänzung zu sehen, da sie es ermöglicht, dem mit der DSC gemessenen thermischen Effekt einen bestimmten Vorgang in der Probe zuzuordnen. Dies ist insbesondere von Belang, wenn sich Vorgänge unterschiedlicher Wärmetönung überlagern, wie zum Beispiel das Schmelzen einer metastabilen Kristallform mit anschließender Rekristallisation in die thermodynamisch stabilere Form (Ford und Timmins, 1989). Solche bei erhöhten Temperaturen stattfindenden Modifikations-umwandlungen können mit der Heitzschmikroskopie besonders dann gut untersucht werden, wenn sich die verschiedenen Kristallformen in ihrem Habitus (1.4.2) unterscheiden. Aus dem Gesagten wird deutlich, dass die Heitzschmikroskopie die Interpretation von DSC-Thermogrammen erleichtert.

Die Verwendung einer Polarisierungseinrichtung ermöglicht bei der mikroskopischen Betrachtung der Probe die Unterscheidung von isotropen und anisotropen Bereichen. Da fast alle kristallinen Feststoffe anisotropes Verhalten zeigen, gelingt dadurch die Unterscheidung von isotropen glasartigen Systemen. Im Fall von glasartigen festen Lösungen können so auch kleinste Mengen an rekristallisiertem Arzneistoff im glasartigen Träger detektiert werden, was die Aussagekraft entsprechender DSC-Untersuchungen verstärkt. Zusätzlich gelingt mit der Lichtmikroskopie die Detektion einer Phasentrennung. Dadurch lassen sich auch kleinste Anteile der unmischbaren Phase von 1% in einer amorphen Suspension nachweisen. Durch die häufig nur geringe Änderung der Wärmekapazität am Glasübergang und durch eine mögliche Überlagerung der Glasübergänge ist die Bestimmung kleiner Anteile einer

amorph suspendierten Komponente in einem Glas mit der DSC häufig schwierig.

Weniger geeignet ist die Heitzschmikroskopie zur Charakterisierung fester Pulverproben, da durch Agglomeration die Bestimmung des Kristallhabitus erschwert wird. Außerdem ist der Habitus nicht immer indikativ für eine bestimmte Kristallform (1.4.2), so dass zur Charakterisierung fester kristalliner Proben die Röntgendiffraktometrie (2.5.4) besser geeignet ist. Für die Charakterisierung glasartiger Systeme ist die Kombination von Heitzschmikroskopie und DSC dagegen ein essentielles Verfahren. Die einfache lichtmikroskopische Betrachtung stellt darüber hinaus eine Möglichkeit dar, die Stabilität glasartiger Systeme zu untersuchen, ohne die Probe durch Erhitzen zu verändern.

### **2.5.3 Differential Scanning Calorimetry (DSC)**

Die Differential Scanning Calorimetry (DSC) ist ein Verfahren der thermischen Analyse, bei der die Wärmestromdifferenzen zwischen Probe und Vergleichsprobe (Referenz) gemessen werden, während beide Proben einem vorgegebenen Temperatur-Zeit-Programm unterworfen werden (Hemminger und Cammenga, 1989). Bei der sogenannten Wärmestrom-DSC (englisch: heat flux DSC), die für die Untersuchung glasartiger Lösungen verwendet wurde, befinden sich Probe und Referenz auf einer Messzelle in einem Heizofen. Bei einem bekannten thermischen Widerstand der Messzelle ist die Temperaturdifferenz zwischen Probe und Referenz proportional ihrer Wärmestromdifferenz (Höhne, 1996). Aufgezeichnet wird also die Differenz der Wärmeströme von Probe und Referenz (Urbanetz, 1999). Kommt es während des Temperatur-Zeit-Programms in der Probe zu einer Phasenumwandlung erster Ordnung, findet ein differentieller Wärmefluß statt, der über die Temperaturdifferenz als Primärsignal bestimmt werden kann. In den entsprechenden DSC-Thermogrammen ist dieser differentielle Wärmestrom als

Ausgangssignal gegen die Temperatur dargestellt. Ein positiver Wärmestrom bedeutet somit, dass die Probe mehr Wärme aufnimmt als die Referenz (endo) und umgekehrt bedeutet ein negativer Wärmestrom, dass die Probe Wärme abgibt (exo). Schmelzvorgänge sind daher durch einen positiven Wärmestrom und Kristallisationsvorgänge durch einen negativen Wärmestrom gekennzeichnet, da es bei der Kristallisation zur Abnahme der Enthalpie kommt (2.3.1). Durch die Integration des Wärmestroms über die Zeit ist die mit einer Phasenumwandlung erster Ordnung verbundene Enthalpieänderung der Probe zugänglich.

Im Gegensatz zu einer Phasenumwandlung erster Ordnung kommt es beim Übergang einer amorphen Substanz vom glasartigen Zustand in den Bereich der unterkühlten Schmelze nur zu einer sprunghaften Zunahme der Wärmekapazität (2.3.1), ohne dass dabei ein zusätzlicher Wärmetransfer in die Probe erfolgt. Dies bewirkt bei der Untersuchung mittels DSC einen erhöhten differentiellen Wärmestrom zur Probe nach Überschreiten der Glasübergangstemperatur  $T_g$ . Es kommt zu einer „endothermen Verschiebung“ der DSC-Kurve der glasartigen Substanz beim Aufheizen (Van der Plaats, 1992). Die Temperatur, bei der die Wärmekapazität  $c_p$  genau in der Mitte zwischen dem  $c_p$ -Wert der unterkühlten Schmelze und dem  $c_p$ -Wert des Glases liegt, wird als Glasübergangstemperatur spezifiziert (Wunderlich, 1990). Der Wärmestrom erfolgt dabei proportional zur Wärmekapazität der Probe.

Im Bereich der  $T_g$  der glasartig amorphen Probe kann es zum Auftreten einer Enthalpielaxation (2.3.3) kommen, deren Ursprung in langen Relaxationszeiten (niedrige molekulare Beweglichkeit) im glasartigen Zustand zu sehen ist (Craig et al., 1999). Daher erreichen die Moleküle im Glas innerhalb des durch die Aufheizrate vorgegebenen Zeitraums nicht die nötige Beweglichkeit, um in den Gleichgewichtszustand (2.3.1) der unterkühlten Schmelze überzugehen. Das Glas überhitzt sich (Wunderlich, 1990). Sobald aber die molekulare Beweglichkeit groß genug ist, kehrt das überhitzte Glas in den Gleichgewichtszustand der unterkühlten Schmelze zurück. Die für diesen

Prozess benötigte Enthalpie stellt den Wert der Enthalpierrelexation dar und kann mit der DSC durch die Integration der Wärmestroms nach der Zeit oder durch die Integration von  $c_p$  nach T bestimmt werden.

Praktisch kann das Auftreten einer Enthalpierrelexation zwei verschiedene Gründe haben. Zum einen können der Enthalpierrelexation unterschiedliche Kühl- und Aufheizraten der Probe zugrunde liegen. Ist die glasartige Probe durch eine langsame Kühlrate hergestellt, wird aber mit einer schnelleren Aufheizrate untersucht, so sind lange Relaxationszeiten im Glas eingefroren, die innerhalb der Aufheizrate nicht den Übergang zur unterkühlten Schmelze erlauben (Craig et al., 1999). Andererseits kann die Enthalpierrelexation auch das Resultat des Alterungsprozesses im glasartigen Zustand (2.3.3) sein. Da es dabei zu einer Abnahme der molekularen Beweglichkeit im glasartigen Zustand kommt, ist die Aufheizrate ab einer gewissen Relaxation des Materials zu schnell für die betrachteten Moleküle im glasartigen Zustand, um innerhalb der vorgegebenen Zeit zum Gleichgewicht der unterkühlten Schmelze zurückzukehren.

Folglich sollten Untersuchungen des Glasübergangs immer mit gleicher Aufheiz- und Abkühlrate erfolgen, um das künstliche Entstehen von Enthalpierrelexationen zu vermeiden. Bei der Stabilitätsuntersuchung glasartiger Systeme über einen längeren Zeitraum ist immer die gleiche Aufheizrate zu gebrauchen, damit molekulare Veränderungen im Glas anhand einer eventuell auftretenden Enthalpierrelexation eingeschätzt werden können. Wenn durch die Enthalpierrelexation die Bestimmung der  $T_g$  erschwert ist, gestattet das Verfahren der Temperatur modulierten DSC die Trennung von  $T_g$  und Enthalpierrelexation. In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die  $T_g$  selbst auch von der verwendeten Abkühlrate abhängig ist (2.3.1).

Die DSC gestattet also die Untersuchung amorpher Anteile einer Probe, die sich durch das Auftreten einer  $T_g$  beim Aufheizen einer Probe zeigen. Stellt die

Probe einen komplett amorphen Festkörper da, so findet sich im entsprechenden Thermogramm nur die Verschiebung der Basislinie am Glasübergang wieder. Beim Durchlaufen der Schmelztemperatur kommt es zu keinem Wärmestrom zur Probe, da amorphe Festkörper keinen Schmelzpunkt haben (2.3.1). Damit eignet sich die Methode, um glasartige Körper anhand ihrer  $T_g$  zu charakterisieren. Da aus 2.3.2 bekannt ist, dass glasartige feste Lösungen sich durch das Vorhandensein von nur einem gemeinsamen Glasübergang auszeichnen, ist die Methode der DSC bestens zur Untersuchung glasartiger Lösungen geeignet.

Bei allen Untersuchungen mit Hilfe der DSC ist jedoch zu bedenken, dass es sich um ein dynamisches Verfahren handelt, so dass von den gemessenen physikalischen Veränderungen der Probe nicht zwangsläufig auf den Ausgangszustand der Probe rückgeschlossen werden darf. So beobachtet man beim Erhitzen amorpher Festkörper häufig Rekristallisation zwischen der  $T_g$  und dem anschließenden Schmelzpeak des rekristallisierten Anteils (nicht-isotherme Rekristallisation). Über die Rekristallisations- und Schmelzenthalpie kann zwar ein Rückschluss auf den ursprünglichen Kristallisationsgrad gezogen werden (Van den Mooter et al., 2001), bei Gemischen mehrerer Komponenten kommt es aber unter Umständen zu einer gegenseitigen Beeinflussung der jeweiligen Schmelzenthalpien und der dazugehörigen Schmelzpunkte (II. 1.4.2).

Das Aufheizen der Probe ermöglicht einerseits die Bestimmung von Phasendiagrammen, erschwert aber andererseits die Charakterisierung der Probe in ihrem Ist-Zustand. Sind beim Erhitzen einer aus mehreren Komponenten bestehenden Probe allerdings keinerlei physikalische oder chemische Veränderungen außer einem Glasübergang mit der DSC detektierbar, so kann mit großer Sicherheit auf das Vorliegen einer glasartigen festen Lösung geschlossen werden.

Neben der Charakterisierung glasartiger Systeme ist die DSC natürlich auch zur Unterscheidung polymorpher Formen eines Arzneistoffs geeignet. Kommt es

während des Heizprozesses jedoch zu einer Modifikationsumwandlung der Probe, liefert die DSC zwar wertvolle Hinweise über das Umwandlungsverhalten, eine genaue Charakterisierung der vorliegenden Probe ist dann aber sinnvoller mittels Röntgendiffraktometrie (2.5.4) durchzuführen.

#### **2.5.4 Röntgendiffraktometrie**

Während es mit der Lichtmikroskopie nur möglich ist, den Habitus einer Festsubstanz zu bestimmen, gestattet die Methode der Röntgendiffraktometrie die genaue Untersuchung der Atomanordnung in einer Festsubstanz. Dadurch lassen sich polymorphe Kristallstrukturen ebenso identifizieren wie ungeordnete - also amorphe - Anteile einer Festsubstanz.

Da die interatomaren Abstände im Bereich von ca. 0,1 bis 0,3 nm oder 1-3 Å liegen, sind sie einer lichtmikroskopischen Untersuchung im Wellenlängenbereich von  $\lambda = 300-700$  nm nicht zugänglich (Massa, 1994). Verwendet man dagegen Röntgenstrahlung mit einem Wellenlängenbereich von  $\lambda = 0,05-0,230$  nm, der im Bereich der Atomabstände liegt, so ist wegen des dreidimensionalen geordneten Aufbaus von Kristallen Interferenz (Überlagerung von Wellen) zu erwarten. Den Vorgang, bei dem diese Strahlung ohne Änderung der Wellenlänge der verwendeten Röntgenstrahlung am Kristallgitter durch Interferenz zu zahlreichen in verschiedenen Raumrichtungen beobachtbaren Reflexen abgelenkt wird (kohärente Streuung), nennt man Röntgenbeugung (Massa, 1994) oder Röntgendiffraktometrie. Damit bei der Beugung von Wellen an einem Gitter Verstärkung auftreten kann, müssen ganz bestimmte geometrische Bedingungen erfüllt sein, die mit Hilfe der drei Laue-Gleichungen oder der Bragg'schen Reflexionsbedingung (Gl. 10) beschrieben werden können (Krischner, 1990). Gl. 10 basiert auf der Voraussetzung, dass Kristalle aus Ebenen aufgebaut sind, die mit Atomen oder Molekülen besetzt sind und die immer von gleichwertigen parallelen Ebenen in einem konstanten Abstand  $d$ , dem sogenannten Netzebenenabstand, begleitet werden. Trifft nun

monochromatische Röntgenstrahlung auf eine solche Netzebene, so tritt unter einem ganz bestimmten Eintrittswinkel  $\theta$  (syn. Einfallswinkel, Glanzwinkel, Beugungswinkel) Verstärkung der reflektierten Strahlung auf (Junginger und Führer, 1976). Trifft ein Röntgenstrahl auf eine Netzebene im Kristall, so kann die Beugung als Reflexion aufgefaßt werden (Krischner, 1990), so dass der Einfallswinkel  $\theta$  gleich dem Ausfallswinkel ist.

$$n \lambda = 2 d \sin \theta \quad (\text{Gl. 10})$$

Der Term  $2 d \sin \theta$  gibt dabei den Weglängenunterschied (Gangunterschied) zwischen der durch die verschiedenen Netzebenen reflektierten Strahlung wieder. Nur wenn der Weglängenunterschied ein ganzzahliges Vielfaches der eingestrahlten Wellenlänge  $\lambda$  ist, schwingen die Wellen in Phase und es kommt zu einem Interferenzmaximum. Das Resultat von Beugungsuntersuchungen mittels Röntgenstrahlung ist also letztlich ein Interferenzmuster bei verschiedenen Beugungswinkeln.

Bei einem verändertem Netzebenenabstand  $d$  muss der Röntgenstrahl unter einem anderen Beugungswinkel eintreten, damit ein Interferenzmaximum entsteht. Da polymorphe Substanzen sich im Aufbau ihrer Netzebenenscharen unterscheiden, können sie anhand ihrer Röntgendiffraktogramme unterschieden werden (Junginger und Führer, 1976).

Zur Ermittlung der genauen Anordnung der Atome oder Moleküle in einem kristallinen Feststoff wird die Beugung von Röntgenstrahlen an einem Einkristall, der während der Messung in verschiedene Orientierungen gedreht wird, untersucht (Röntgenstrukturanalyse). Zur Unterscheidung von Substanzen einschließlich polymorpher Formen, aber auch zur Bestimmung des Kristallinitätsgrades und damit der Detektion amorpher Anteile, genügt die Untersuchung der Röntgenbeugung an Pulvern (englisch: X-ray-powder-diffraction, XRPD). Im Gegensatz zur Analyse des Einkristalls ist das Drehen der Probe bei der XRPD nicht notwendig, da durch die statistische Ausrichtung der Kristalle in einem Pulver immer ein Teil der Kristallite die Braggsche



Reflexionsbedingung erfüllt (Cordes, 1997). Die entsprechenden apparativen Anordnungen können der Fachliteratur (Krischner, 1990) entnommen werden.

Problematisch ist bei der Untersuchung von Pulvern mittels XRPD das Auftreten von sogenannten Textureffekten. Dabei kommt es zu einer Vorzugsorientierung der Kristalle im Pulver, was zu einer Veränderung der kohärent streuenden Bezirke der Netzebenenscharen des Kristallgitters führt (Cordes, 1997). Eine elektrostatische Aufladung, wie sie häufig bei organischen Molekülkristallen zu beobachten ist, begünstigt im allgemeinen die Bildung von Texturen in der Probe. Als Resultat von Textureffekten kann es zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Intensitäten einzelner Interferenzmaxima kommen (Maasz und Beyer, 1987b), so dass eine quantitative Auswertung der Kristallinität erschwert wird.

Die Untersuchung der Röntgenbeugung an einem Pulver ermöglicht es, amorphe Anteile in dem Pulver von kristallinen zu unterscheiden. Da in einem amorphen Stoff nur eine geringe Nah- und keine Fernordnung existiert, kommt es bei hohem amorphen Anteil in einem Pulver zur Aufweitung der Interferenzen bzw. zunehmenden Halbwertsbreiten der Peaks und zur Abnahme der Intensität der Interferenzmaxima. Mit zunehmendem amorphen Anteil wächst der Anteil an diffuser Röntgenstreuung, bis schließlich bei einer völlig amorphen Probe nur noch ein Halo (diffuse Streuung) zu beobachten ist (Cordes, 1997). Die zunehmende Verbreiterung der Beugungslinien hat ihre Ursache in der Streuung des Röntgenstrahls durch ungeordnete Bereiche, so dass aus dem ursprünglich gerichteten Röntgenstrahl diffuses Röntgenlicht entsteht (Urbanetz, 1999).

Für die exakte Bestimmung des Ordnungsgrads oder besser Kristallinitätsgrads (Maasz und Beyer, 1987a) eines Stoffes können verschiedene Mischungsverhältnisse kristalliner und amorpher Substanz mittels XRPD vermessen werden. Dabei ist es sinnvoll, die Peakfläche eines Probepeaks auf die Peakfläche eines inneren Standard, der keine Interferenzmaxima in der

Nähe des charakteristischen Peaks der Probe besitzt, zu beziehen (Saleki-Gerhardt et al., 1994). Cordes (1997) dagegen benutzt zur Bestimmung des Kristallinitätsgrads das Verhältnis der Summe der Höhe dreier Probepaeks zur Höhe des Peaks des verwendeten inneren Standards. Auch der Bezug der Fläche des Probepeaks zur Fläche des Halos der amorphen Substanz ist möglich (Clas et al., 1995).

Die Grenzen der XRPD sind einerseits durch die verwendete Partikelgröße gegeben und andererseits durch die Größe des amorphen Anteils in einer Substanz, der gerade noch detektierbar ist. Partikeldurchmesser im Bereich von 0,5  $\mu\text{m}$  führen zu einer diffusen Röntgenstrahlung (Maasz und Beyer, 1987a), so dass nicht mehr zwischen kristallinen und amorphen Anteilen unterschieden werden kann. Das Detektionslimit sowohl für kristalline als auch amorphe Substanzen in einem Gemisch liegt in Abhängigkeit von der verwendeten Methode zwischen 5 und 10% (Saleki-Gerhardt et al., 1994; Clas et al., 1995). Auch ist die Bestimmung des Kristallinitätsgrads immer abhängig von den verwendeten vollkristallinen bzw. vollamorphen Ausgangssubstanzen, die zur Kalibrierung benötigt werden. Der große Vorteil dieser Methode ist allerdings die direkte Erfassung des molekularen Zustands der Probe, ohne dass diese dabei verändert wird.

### **2.5.5 Freisetzung**

Von Urbanetz (1999) ist bekannt, dass die Freisetzungskarakteristik eines Arzneistoffs aus einer festen Dispersion die Summe des physikalisch-chemischen Zustands der festen Dispersion selbst und ihren Eigenschaften bei Kontakt mit dem FreisetzungsmEDIUM widerspiegelt. Mit Hilfe von Freisetzungsuntersuchungen gelingt daher sowohl eine Charakterisierung der Art der Verteilung des Arzneistoffs im inerten Träger als auch die Abschätzung des Einflusses der Arzneiform auf die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs. Obwohl sie nicht geeignet sind, den Verteilungsgrad unmittelbar zu ermitteln, erweisen

sie sich nach Urbanetz als unschlagbares Verfahren zur Detektion kleinster Veränderungen im physikalischen Zustand des Systems. Deshalb sind Freisetzungsuntersuchungen ein unverzichtbares Instrument zur Untersuchung fester Dispersionen.

Der Untersuchung einer eventuell im Freisetzungsmedium (FS-Medium) auftretenden Übersättigung kommt dabei besondere Bedeutung zu, da beim Vorliegen einer festen Lösung des Arzneistoffs die thermodynamische Löslichkeit des Arzneistoffs im FS-Medium vorübergehend stark erhöht ist (1.4.4.2). Dies kann als Charakteristikum fester Lösungen gesehen werden, unabhängig davon, ob eine kristalline oder glasartige Lösung des Arzneistoffs vorliegt. Aus dem Ausmaß der Übersättigung und der Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung im FS-Medium lassen sich schließlich Rückschlüsse auf die Bioverfügbarkeit ziehen. Im Idealfall erfolgt die Arzneistofffreisetzung bei einer glasartigen festen Lösung analog der Lösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems (Träger kontrollierte Arzneistofffreisetzung). Die Freisetzungskarakteristika verschiedener Typen fester Dispersionen, die eine Unterscheidung ermöglichen, wurden bereits in 1.4.4 ausführlich erörtert.

Freisetzungsuntersuchungen sind aber auch wichtig, um den Einfluss des wässrigen FS-Mediums auf die Stabilität der glasartigen Arzneiform während des Auflösungs Vorgangs einschätzen zu können.

### **3. ZIELSETZUNG DER ARBEIT**

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Herstellbarkeit fester Lösungen von schwerlöslichen Arzneistoffen in glasartigen Zuckeralkoholen (glasartige feste Lösungen) zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit untersucht. Dafür sind Arzneistoffeigenschaften zu evaluieren, die die Vorhersage der Bildung glasartiger fester Lösungen mit dem entsprechenden Zuckeralkohol ermöglichen. Schließlich sind glasartige Lösungen vom Modellarzneistoffen in einem geeigneten Zuckeralkohol herzustellen. Die Herstellung soll durch einfaches Aufschmelzen der Komponenten (Schmelzverfahren) und anschließendes Erstarren bei Raumtemperatur erfolgen, so dass eine zusätzliche Kühlung entfällt. Dabei gilt es, Möglichkeiten sowohl zu einer Verhinderung der Rekristallisation des glasartigen Trägers als auch des molekulardispers verteilten Arzneistoffs zu finden.

Die Endprodukte sind mit geeigneten Verfahren zu charakterisieren und auf ihre Stabilität zu prüfen. Die Stabilisierung des amorphen Zustands glasartiger Lösungen über eine pharmazeutisch sinnvolle Laufzeit ist in diesem Zusammenhang natürlich von besonderem Interesse. Da bekannt ist, dass Zerkleinern oder Verpressen amorpher Materialien durch die Zufuhr von Energie zu einer plötzlichen Rekristallisation führen kann (2.3.4), sind entsprechende Arzneiformen durch Ausgießen einer Schmelze direkt herzustellen.

Die Beurteilung eines möglichen Effekts der so hergestellten Arzneiformen auf die Bioverfügbarkeit der betreffenden Modellarzneistoffe erfolgt durch Freisetzungsforschungen. Die Arzneiformen sollen anhand der Freisetzungsforschungen im Hinblick auf das Auflösungsverhalten des Arzneistoffs optimiert werden.

## **II.        UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE**

### **1.        GLASARTIGE FESTE LÖSUNGEN SCHWERLÖSLICHER ARZNEISTOFFE IN ZUCKERALKOHOLEN**

#### **1.1       Zuckeralkohole als Träger**

##### **1.1.1     Monosaccharidalkohole**

Durch die katalytische Hydrierung der Carbonylgruppe von Monosacchariden lassen sich Monosaccharidalkohole (MSA) herstellen. Während durch die Reduktion der Ketohexose Fructose die MSA Mannitol Ph.Eur. und Sorbitol Ph.Eur. gewonnen werden, liefert die Reduktion von Glucose ausschließlich Sorbitol. Xylitol Ph.Eur. kann aus der Pentose Xylose hergestellt werden (Rimpler, 1999). Da die mit Hilfe der DSC bestimmbare Tg für die MSA Sorbitol und Xylitol bei 0°C bzw. – 20°C liegt (Cammenga et al., 2000; Haeusler, 1998), ist die Herstellung eines glasartigen amorphen Zustands (I. 2.3.1) mit diesen Zuckeralkoholen bei Raumtemperatur nicht möglich. Von den betrachteten MSA besitzt Mannitol mit 10,7°C (Yu et al., 1998) die höchste Tg und wird daher im Hinblick auf die Bildung glasartiger fester Lösungen schwerlöslicher Arzneistoffe mit MSA weiter untersucht (1.2).

##### **1.1.2     Disaccharidalkohole**

Disaccharidalkohole (DSA) werden aus geeigneten Disacchariden hergestellt. Um aus Saccharose den Zuckeralkohol Isomalt herzustellen, sind im wesentlichen zwei Schritte notwendig. Im ersten Schritt erfolgt eine enzymatische Umlagerung der nicht reduzierenden Saccharose in das reduzierende Disaccharid Isomaltulose, das dann in einem weiteren Schritt hydriert werden kann. Es entsteht schließlich Isomalt Ph.Eur. (ISO), eine Mischung der Stereoisomeren 1-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat

(GPM) and 6-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-sorbitol (GPS). Durch die Kristallisation von GPM mit 2 Mol Kristallwasser enthält kristallines ISO 5% Kristallwasser (Palatinit, 1996).

Der DSA Maltitol Ph.Eur. (4-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-sorbitol) kann dagegen aus dem Stärkeabbauprodukt Maltose, das aufgrund der  $\alpha$ -1,4-glykosidischen Bindung eine reduzierende halbacetalische Hydroxylgruppe enthält, durch einfache katalytische Hydrierung gewonnen werden. Danach liegt es wie ISO als nicht reduzierender Zuckeralkohol mit hoher thermischer Stabilität vor.

Aus dem reduzierenden Disaccharid Lactose kann mittels Hydrierung schließlich der DSA Lactitol (4-O- $\beta$ -D-Galactopyranosyl-D-sorbitol) gewonnen werden. Neben Lactitol Monohydrat Ph.Eur. sind weitere wasserhaltige Kristallformen sowie zwei Anhydrate beschrieben (Yajima et al., 1997).

### **1.1.3 Auswahl eines geeigneten Zuckeralkohols**

Die Herstellung glasartiger fester Lösungen eines schwerlöslichen Arzneistoffs in einem Zuckeralkohol sind das Ziel dieser Arbeit. Glasartige feste Lösungen sollen durch Aufschmelzen und einfaches Abkühlen bei Raumtemperatur gewonnen werden (I. 1.3). Eine Herstellung glasartiger fester Lösungen mit dem MSA Mannitol ist durch das Schmelzverfahren nicht möglich, da es bereits während des Abkühlprozesses zu einer Rekristallisation des Trägers kommt (1.2). Aufgrund der niedrigen T<sub>g</sub> ist die Herstellung eines teilamorphen Zustands von Mannitol nur durch Schockkühlen der Schmelze mit Eis oder flüssigem Stickstoff möglich (Arias et al., 1995; Danjo et al., 1997). Die Überführung in den komplett glasartigen Zustand gelingt selbst dadurch nicht.

Die im Folgenden untersuchten DSA lassen sich dagegen durch einfaches Abkühlen der Schmelze bei Raumtemperatur in den glasartigen Zustand überführen, ohne dass es zu einer Rekristallisation kommt (1.2). Dafür ist

vermutlich die höhere Tg der DSA im Vergleich zu den MSA verantwortlich (Tab. 4).

**Tab. 4: Glasübergangstemperaturen verschiedener Zuckeralkohole,  $\bar{x} \pm SD$  (n = 3)**

Zuckeralkohol	Isomalt	Lactitol	Maltitol	Mannitol
Tg (°C)	61,5 ± 0,7	59,3 ± 1,2	49,5 ± 0,2	10,7 <sup>a</sup>

<sup>a)</sup> Yu et al., 1998

Von den betrachteten Zuckeralkoholen besitzt Mannitol mit 165°C (Arias et al., 1998) den höchsten Schmelzpunkt, dann folgen Maltitol und Isomalt mit 149°C bzw. 145°C. Yajima et al. (1997) geben für Lactitol Monohydrat einen Schmelzpunkt von 99°C an, jedoch kommt es nach dem Schmelzen zur Transformation in die polymorphen Anhydrate mit höheren Schmelzpunkten. Die Untersuchungen von Yajima et al. belegen außerdem eine beginnende Rekristallisation von amorphem Lactitol nach 14 Tagen Lagerung bei 12% rF und 25°C.

Unter Berücksichtigung ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften erscheinen ISO und Maltitol für die Herstellung glasartiger fester Lösungen geeignet. Da aus I. 2.3.3 bekannt ist, dass die Lagerung glasartiger Materialien 50°C unterhalb der Tg die Stabilität des glasartigen Systems für einen pharmazeutisch relevanten Zeitraum gewährleisten kann, ergibt sich für ISO aufgrund seiner vergleichsweise hohen Tg ein Vorteil. Auch finden sich in der Literatur Hinweise auf eine relativ hohe Stabilität amorphen Isomalts im Vergleich zu anderen amorph erstarrten Zuckeralkoholen, die auf die Zusammensetzung aus zwei verschiedenen Stereoisomeren zurückgeführt wird (Raudonus et al., 2000; Palatinis 1996). Cammenga et al. (2000) geben für die Lagerung bei trockener Atmosphäre eine Rekristallisationszeit von mehreren Jahren für glasartig amorphes ISO an, das für die Produktion von Hartkaramellen in der Lebensmittelindustrie verwendet wird. Bei Kontakt der Hartkaramellen mit nicht zu hoher Raumfeuchte verhindert die Tg von 61,5°C

auch ein schnelles Klebrigwerden der Oberfläche, da der gummielastische Zustand erst durch Wasseraufnahme bei hoher rF erreicht wird (4.1).

Sieht man von Mannitol ab, ist die von Dumas und Bouvier (1999) angegebene Löslichkeit von ISO mit 24 g/100 ml bei 20°C zwar geringer als die der meisten anderen Zuckeralkohole, jedoch immer noch ausreichend hoch, um eine schnelle Arzneistofffreisetzung zu erreichen. Durch endothermes Lösungsverhalten steigt zusätzlich die Lösungsgeschwindigkeit mit zunehmender Temperatur.

Da glasartige feste Lösungen metastabile Systeme darstellen, ist die Rückkehr in einen thermodynamisch stabilen kristallinen Zustand als das größte Problem bei der Herstellung und Lagerung der entsprechenden Arzneiformen anzusehen. In diesem Zusammenhang scheint sich ISO durch hohe Stabilität des glasartig amorphen Zustands auszuzeichnen (Palatinit, 1996). Deshalb wird es für die Herstellung glasartiger fester Lösungen von schwerlöslichen Arzneistoffen als Modellzuckeralkohol ausgewählt. Bei gegebener Stabilität kann durch die Verwendung anderer DSA die Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Arzneiformen durch die unterschiedliche Lösungsgeschwindigkeit des Trägers beeinflusst werden. Von den genannten DSA besitzt Maltitol die höchste Löslichkeit und folglich auch die höchste Lösungsgeschwindigkeit (Gl. 2).



## 1.2 Untersuchung der Bildung glasartiger fester Lösungen

Eine wesentliche Voraussetzung für die Bildung glasartiger fester Lösungen (I. 2.1), die mit dem Schmelzverfahren hergestellt werden sollen, ist die Mischbarkeit von Arzneistoff und Zuckeralkohol im flüssigen („geschmolzenen“) Zustand. Nur durch Lösung des Arzneistoffs im geschmolzenen Träger lässt sich molekulardisperse Verteilung erreichen, die zur Bildung einer glasartigen festen Lösung beim Abkühlen führen kann. Ob sich der Arzneistoff bereits vor Erreichen seines Schmelzpunkts in dem geschmolzenen Zuckeralkohol löst, oder ob es erst oberhalb seines Schmelzpunkts zur Mischbarkeit der beiden Flüssigkeiten kommt, ist im Hinblick auf den Verteilungszustand des Arzneistoffs ohne Bedeutung.

Das Mischungsverhalten verschiedener Arzneistoffe mit den geschmolzenen Zuckeralkoholen ISO, Maltitol, Mannitol und Lactitol wird mit Hilfe der Heitzschmikroskopie (III. 3.1) untersucht. Mischbare Arzneistoffe zeichnen sich entweder durch ihre Lösung im geschmolzenen Zuckeralkohol vor Erreichen ihres Schmelzpunkts aus (Aciclovir, Theophyllin) oder durch die Mischung ihrer flüssigen Phase mit dem geschmolzenen Zuckeralkohol bei Temperaturen oberhalb ihres Schmelzpunkts aus (Carbamazepin, Trimethoprim). Da die Schmelzpunkte von Metronidazol und Salicylamid in der Nähe der Schmelzpunkte von ISO und Maltitol liegen, ist die Detektion eines eventuell auftretenden Lösungsvorgangs mit der Heitzschmikroskopie schwierig.

Als unmischbar werden hier Arzneistoffe bezeichnet, die in einer Konzentration von  $\geq 1\%$  mit der Schmelze der einzelnen Zuckeralkohole nicht mischbar sind. Selbst bei Erhitzen über die Schmelzpunkte von Arzneistoff und Zuckeralkohol hinaus kommt es zu keiner Mischung der beiden flüssigen Phasen. Es erfolgt Tropfenbildung der flüssigen Arzneistoffphase im geschmolzenen Träger (Phasenseparation).

Die vier untersuchten Zuckeralkohole zeigen ein ähnliches Mischungsverhalten mit den Arzneistoffen. Beim Vorliegen von Mischbarkeit im geschmolzenen Zustand erweisen sich die untersuchten Arzneistoffe in allen Verhältnissen mit den verwendeten Zuckeralkoholen mischbar. Die Mischbarkeit verschiedener Arzneistoffe mit geschmolzenen Zuckeralkoholen kann aus Tab. 5 entnommen werden (Plus-Zeichen). Unmischbare Arzneistoffe (Minus-Zeichen) zeigen in allen Schmelzen der vier Zuckeralkohole eine Phasenseparation.

**Tab. 5: Mischungsverhalten verschiedener Arzneistoffe mit Zuckeralkoholen im geschmolzenen Zustand und Angabe der Löslichkeit in glasartigem ISO unmittelbar nach Herstellung**

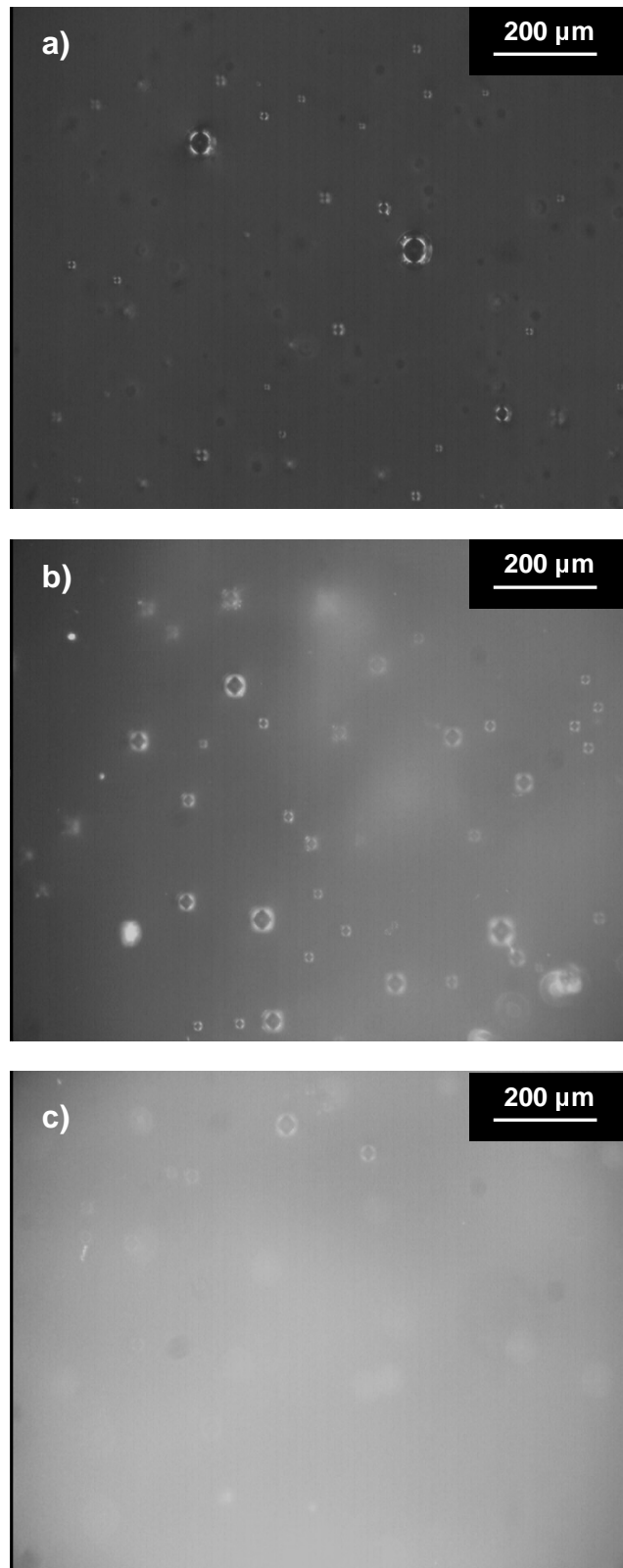
<b>Arzneistoff</b>	<b>Mischbarkeit</b>	<b>Löslichkeit (in glasartigem ISO)</b>
Aciclovir	+	> 10 %
Carbamazepin	+	< 5 %
Metronidazol	+	> 10 %
Salicylamid	+	~ 5 %
Theophyllin	+	> 5 %
Trimethoprim	+	> 10 %
Clotrimazol	-	-
Diclofenac	-	-
Ibuprofen	-	-
Indomethacin	-	-
Itraconazol	-	-
Ketoconazol	-	-
Niclosamid	-	-
Papaverin	-	-
Warfarin	-	-

Beim Abkühlen der binären Schmelzen bei Raumtemperatur erweist sich der MSA Mannitol als ungeeigneter Träger für die Herstellung glasartiger fester Lösungen, da es zur Rekristallisation des geschmolzenen Trägers während des

Abkühlens kommt. Im Gegensatz dazu erstarren die untersuchten DSA im glasartig amorphen Zustand.

Alle im geschmolzenen Zustand mischbaren Arzneistoffe bilden mit den untersuchten DSA in einem gewissen Ausmaß glasartige feste Lösungen, abhängig von ihrer Rekristallisationstendenz während des Abkühlprozesses (III. 3.2). Der Unterschied der Löslichkeit der verschiedenen Arzneistoffe im glasartigen Modellzuckeralkohol ISO (Tab. 5) verdeutlicht ihre unterschiedliche Tendenz, während des Abkühlens zu rekristallisieren. Bei einem Konzentrationsverhältnis von 5% ist bei den meisten mischbaren Arzneistoffen keine Rekristallisation während des Abkühlens der binären Schmelze unter Raumbedingungen zu erkennen. Die entstehenden Produkte sind glasartig transparent. Auch die lichtmikroskopische Betrachtung unter polarisiertem Licht zeigt ein vollständig amorphes Erscheinungsbild dieser Proben. Dagegen kommt es bei geschmolzenen Proben von 5% CBZ in ISO zu einer unmittelbaren Rekristallisation des Arzneistoffs während des Abkühlvorgangs, was sich makroskopisch in weißem, opaken Aussehen der entstehenden festen Dispersion zeigt (1.4.4, Abb. 12).

Bei mikroskopischer Betrachtung mit polarisiertem Licht (Abb. 3) zeigt sich die Rekristallisation von CBZ als helle kristalline Ausfällung vor dunklem Hintergrund (mit Luftblasen). Die dadurch bedingte Aufhellung wird in Abb. 3 mit zunehmender Lagerdauer von (a) über (b) nach (c) deutlicher. Durch die Reduktion des CBZ-Anteils auf 2% kann kurzfristig ein glasartiger Zustand der abgekühlten Schmelze erreicht werden (s. auch Abb. 4b). Glasartig erstarrte Schmelzen von 5% Salicylamid und ISO zeigen dagegen erst nach der Herstellung eine allmählich beginnende Nukleation, die mit dem Lichtmikroskop verfolgt werden kann. Im Gegensatz dazu ist selbst bei einem Arzneistoffanteil von 10% für Aciclovir, Metronidazol und Trimethoprim keine Rekristallisation im glasartigen Träger nach der Herstellung zu erkennen. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die Angabe einer Arzneistofflöslichkeit im glasartigen Träger schwierig ist, da es sich um metastabile Systeme handelt.

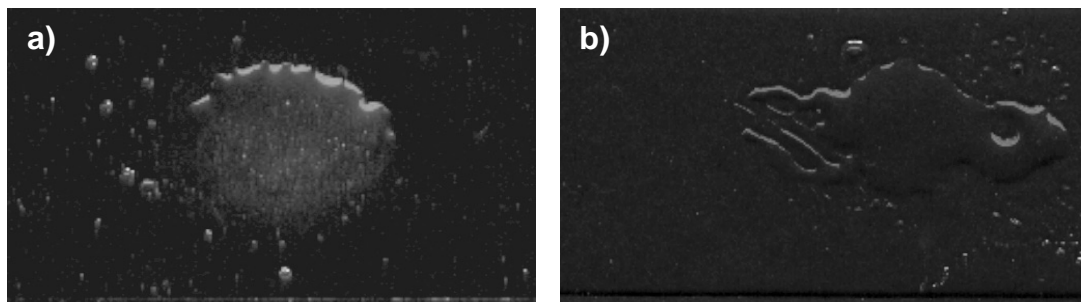


**Abb. 3:** Lichtmikroskopische Aufnahmen unter polarisiertem Licht von glasartigem ISO (a), der festen Dispersion mit 5% CBZ unmittelbar nach Herstellung (b) und nach ca. 5 Minuten Lagerung (c)

Beim Entstehen einer übersättigten Lösung besteht starke Rekristallisationstendenz der Arzneistoffmoleküle sowohl im Zustand der unterkühlten Schmelze als auch im glasartigen Zustand. Der Unterschied besteht lediglich darin, dass die Rekristallisation im glasartigen Zustand aufgrund der wesentlich geringeren molekularen Beweglichkeit im Vergleich zur unterkühlten Schmelze langsamer verläuft (I. 2.2). Die letztendlich erreichbare Übersättigung des Arzneistoffs im glasartigen Träger hängt daher vornehmlich von der Verhinderung der Rekristallisation während des Abkühlvorgangs und der Stabilisierung gelösten Arzneistoffs im glasartigen Träger ab. Unter Verwendung von Rekristallisationsinhibitoren, wie zum Beispiel PVP, kann die Konzentration des gelösten Arzneistoffs im glasartigen Träger um ein Vielfaches gesteigert werden kann (1.4.2.2; 1.5.3). Die in Tab. 5 angegebenen Löslichkeiten sind deshalb eher als Arbeitsparameter anzusehen, die ein Abschätzen der thermodynamischen Löslichkeit der verschiedenen Arzneistoffe im glasartigen Träger erlauben, da die Nukleationszeit mit steigendem Grad an Übersättigung abnimmt (Raghavan et al., 2001). So ist eine spontane Rekristallisation bei Arzneistoffen zu beobachten, die einen hohen Grad der Übersättigung aufweisen, wie beispielsweise CBZ in ISO. Neben der Mischbarkeit erweist sich also die Verhinderung der Rekristallisation während des Abkühlvorgangs als weitere Voraussetzung für die Bildung glasartiger fester Lösungen der verschiedenen Arzneistoffe mit Zuckeralkoholen. Nur durch die Verwendung von Rekristallisationsinhibitoren kann daher eine ausreichend große Arzneistoffdosis molekulardispers in glasartige Zuckeralkohole inkorporiert werden, wie für CBZ und TMP gezeigt wird (1.4.2.2; 1.5.3).

Im Gegensatz zu den mischbaren Arzneistoffen kommt es bei den unmischbaren Arzneistoffen zur Ausbildung eines Zweiphasensystems beim Schmelzen mit den Zuckeralkoholen. Bei der mikroskopischen Betrachtung sind deutlich Tröpfchen der Arzneistoffschmelze im geschmolzenen Träger erkennbar. Durch intensives Rühren lässt sich zwar die Tröpfchengröße der Arzneistoffphase reduzieren, jedoch erhöht sich gleichzeitig die Anzahl der Tröpfchen in der Schmelze des Zuckeralkohols. Wenn keine Rekristallisation

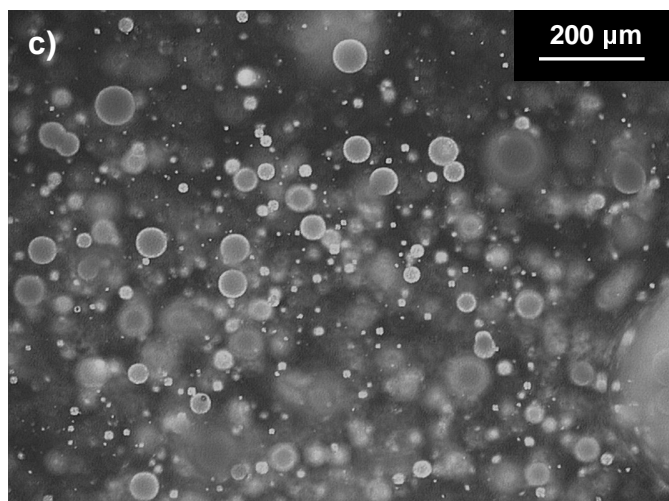
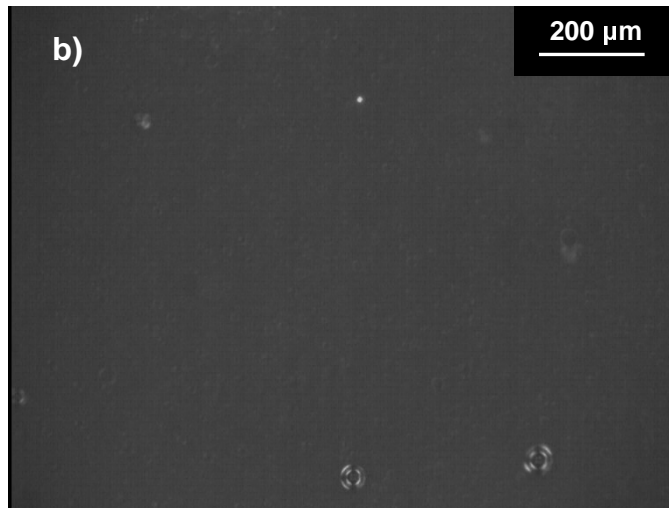
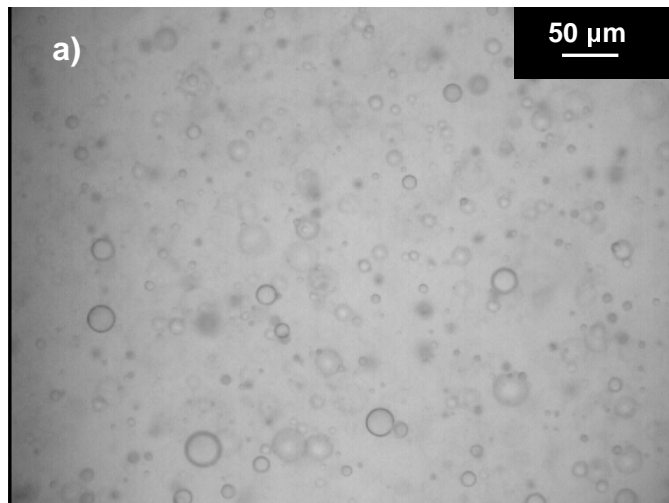
während des Abkühlvorgangs auftritt, kommt es zur Ausbildung amorpher Suspensionen (I. 2.3.2) im festen Zustand, wie dies für Ketoconazol (KTC) beobachtet werden kann. Dabei ist makroskopisch bereits bei einer Arzneistoffkonzentration von nur 1% eine weißliche, opake Trübung des Glases zu erkennen (Abb. 4a), die mit höheren Arzneistoffkonzentrationen zunimmt. Im Vergleich dazu ist in Abb. 4b eine glasartige feste Lösung von 2% CBZ in ISO abgebildet.



**Abb. 4: Makroskopische Aufnahmen einer festen amorphen Suspension von 1% KTC in ISO (a) und einer glasartig festen Lösung von 2% CBZ in ISO (b)**

Die mikroskopische Untersuchung (Abb. 5a) zeigt die Verteilung der amorphen Arzneistoffphase als Tröpfchen im glasartigen Träger ISO. Da es sich um eine vollkommen amorphe Probe handelt, sind bei der Untersuchung mit polarisiertem Licht keine kristallinen Anteile detektierbar (Abb. 5b). Im Vergleich dazu kommt es bei dem ebenfalls mit ISO unmischbaren Itraconazol (ITC) zur Rekristallisation während der Herstellung, die ihren Ursprung in den Tröpfchen der Arzneistoffphase hat (Abb. 5c). Das Resultat sind kristalline Suspensionen des Arzneistoffs im glasartigen Träger (I. 2.3.2).

Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die makroskopische und mikroskopische Untersuchung erstarrter binärer Schmelzen aus der entsprechenden Arzneistoff/Zuckeralkohol-Kombination geeignet ist, zwischen verschiedenen Typen fester Dispersionen mit einem glasartigen Träger (I. 2.3.2) zu unterscheiden. Für die genaue und quantitative Charakterisierung ist dagegen die DSC hinzu zu ziehen, die für die Untersuchung glasartiger fester Lösungen von CBZ und Trimethoprim (TMP) eingesetzt wird (1.4 und 1.5).

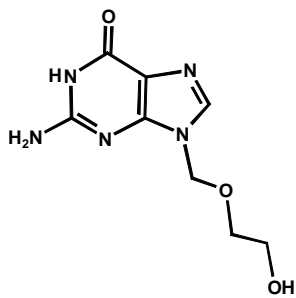
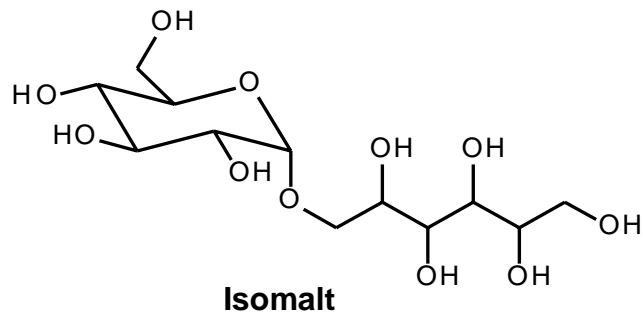


**Abb. 5:** Mikroskopische Aufnahmen der amorphen Suspension von 1% KTC in ISO mit unpolarisiertem Licht (a) und polarisiertem Licht (b) sowie einer kristallinen festen Suspension von 10% ITC in ISO (c)

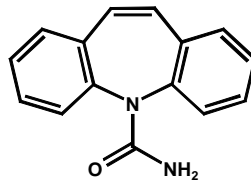
### 1.3 Vorhersage der Bildung glasartiger Lösungen

Die molekular-disperse Verteilung des Arzneistoffs im geschmolzenen Zuckeralkohol ist die wesentliche Voraussetzung, um mit dem Schmelzverfahren glasartige feste Lösungen herstellen zu können. Deshalb müssen Arzneistoff und Zuckeralkohol im geschmolzenen Zustand miteinander mischbar sein. Alle untersuchten Arzneistoff/Zuckeralkohol-Kombinationen, die im geschmolzenen Zustand mischbar sind, zeigen in einem gewissen Ausmaß die Bildung glasartiger fester Lösungen (1.2), abhängig von ihrer Rekristallisationstendenz beim Abkühlen. Daher stellt sich die Frage, für welche Arzneistoffe die Bildung glasartiger fester Lösungen mit Zuckeralkoholen überhaupt möglich ist. Allgemein sind Flüssigkeiten, die den geschmolzenen Substanzen entsprechen, miteinander mischbar, wenn sie ähnliche physikalische Eigenschaften besitzen. So existiert im Allgemeinen Mischbarkeit ähnlich polarer Flüssigkeiten, wohingegen unpolare Flüssigkeiten (lipophile Eigenschaften) häufig Unmischbarkeit mit polaren Flüssigkeiten (hydrophile Eigenschaften) aufweisen. Da sich die Struktur der untersuchten Zuckeralkohole durch eine Vielzahl von Hydroxylgruppen auszeichnet, ist die Mischbarkeit mit den relativ lipophilen Molekülen von CBZ und TMP auf den ersten Blick schwer zu erklären. Auch die Strukturformeln untersuchter Arzneistoffe (Abb. 6a und 6b) geben wenig Aufschluss darüber, ob sich ein Arzneistoff mit einem Zuckeralkohol mischt oder nicht. Dabei besitzen die meisten der untersuchten Arzneistoffe prinzipiell die Möglichkeit, H-Brücken zu donieren oder zu akzeptieren, ohne dass daraus aber auf Mischbarkeit oder Unmischbarkeit geschlossen werden kann. Im Folgenden wird daher versucht, Arzneistoff-eigenschaften zu evaluieren, die eine Vorhersage der Mischbarkeit mit dem Modellzuckeralkohol ISO erlauben. Dazu werden neben der Berechnung von Löslichkeitsparametern der Substanzen auch Moleküldynamik-Simulationen durchgeführt, um die wesentlichen Faktoren zu bestimmen, die zu einer Mischbarkeit von Arzneistoff und ISO führen.

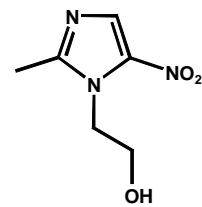




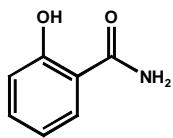
Aciclovir



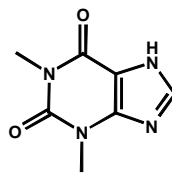
Carbamazepin



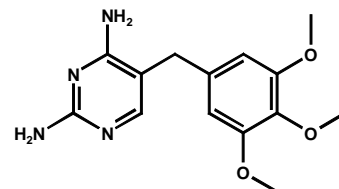
Metronidazol



Salicylamid

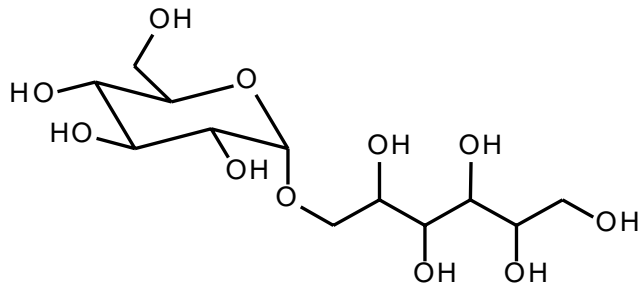


Theophyllin

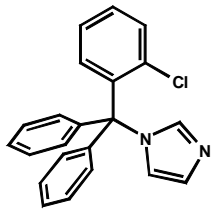


Trimethoprim

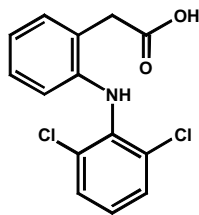
**Abb. 6a: Strukturformeln mit Isomalt mischbarer Arzneistoffe**



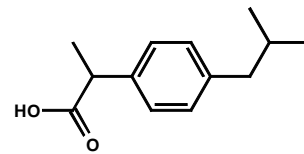
**Isomalt**



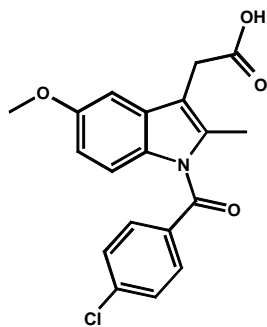
**Clotrimazol**



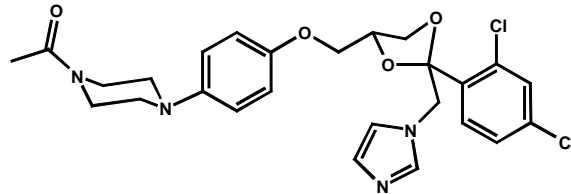
**Diclofenac**



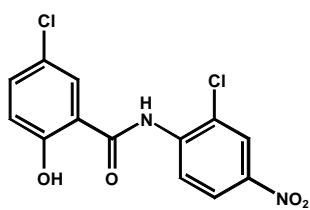
**Ibuprofen**



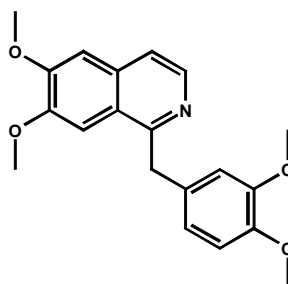
**Indomethacin**



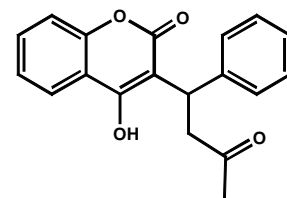
**Ketoconazol**



**Niclosamid**



**Papaverin**

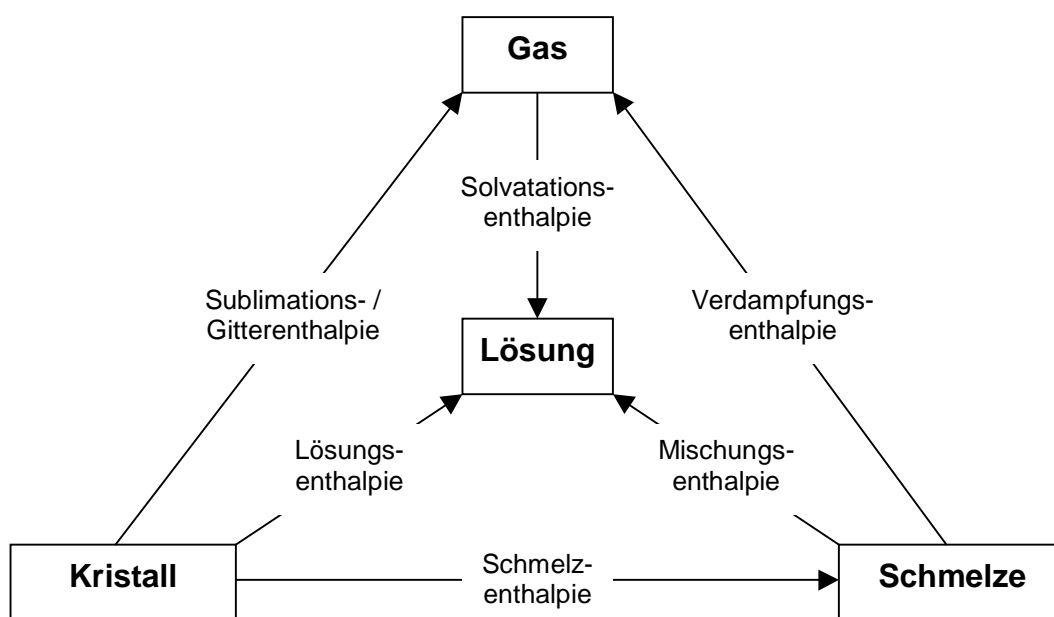


**Warfarin**

**Abb. 6b: Strukturformeln nicht mit Isomalt mischbarer Arzneistoffe**

### 1.3.1 Mischungsprozess

In idealen Mischungen kommt es durch die Durchmischung der verschiedenen Moleküle nach dem Schmelzprozess zu keiner Änderung des Energiezustands, die Mischungsenthalpie  $\Delta H_m$  ist folglich Null. Es muss lediglich die Energie aufgebracht werden, die nötig ist, um die Moleküle in den flüssigen Zustand der Schmelze zu überführen (Abb. 7). Die Schmelzenthalpie eines Stoffes entspricht in einer idealen Lösung daher der Lösungsenthalpie. Bei Kenntnis des Schmelzpunkts und der Schmelzenthalpie des zu lösenden Stoffes kann der Molenbruch der thermodynamischen Löslichkeit berechnet werden (Herzfeldt und Kreuter, 1999; Martin, 2002).



**Abb. 7: Betrachtung von Teilenthalpien bei der Bildung einer Lösung aus der Schmelze eines Stoffes (nach Urbanetz, 1999)**

Bei nicht idealen Mischungen müssen dagegen die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen berücksichtigt werden, da hieraus ein endothermes ( $\Delta H_m$  positiv) oder exothermes ( $\Delta H_m$  negativ) Mischungsverhalten resultiert. Die Mischungsenthalpie setzt sich dabei aus der Energie zusammen, die notwendig ist, um die Moleküle des Lösungsmittels und des zu lösenden Stoffes vollständig voneinander zu trennen (Verdampfungsenthalpie) und der

Energie, die durch die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen frei wird (Solvatation). Dieser Prozess ist für die zu mischenden Stoffe separat zu betrachten, so dass sich die Mischungsenthalpie  $\Delta H_m$  des Gesamtprozesses letztlich aus den einzelnen molaren Mischungsenthalpien des Lösungsmittels  $\Delta H_{m1}$  und des zu lösenden Stoffes  $\Delta H_{m2}$  unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Stoffmengen  $n_1$  und  $n_2$  nach Gl. 11 zusammensetzt (Wedler, 1997).

$$\Delta H_m = n_1 \Delta H_{m1} + n_2 \Delta H_{m2} \quad (\text{Gl. 11})$$

Damit es zur Mischbarkeit zweier geschmolzener Komponenten kommt, muss die freie Enthalpie des Mischungsprozesses  $\Delta G_m$  negativ sein (Gl. 12).

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T \Delta S_m \quad (\text{Gl. 12})$$

Während die Mischungsenthalpie  $\Delta H_m$  sowohl positiv als auch negativ sein kann, ist die Entropieänderung  $\Delta S_m$  bei einem Mischungsprozess immer positiv. Da der Betrag von  $-T \Delta S_m$  mit steigender Temperatur  $T$  zunimmt, kann es bei höheren Temperaturen auch bei einer endothermen Mischungsenthalpie zur Mischbarkeit zweier Flüssigkeiten kommen.

Zur Vorhersage der Mischbarkeit ist aber letztlich der Wert der Mischungsenthalpie von entscheidender Bedeutung (Barton, 1991). Eine Unmischbarkeit zweier flüssiger Stoffe resultiert dabei aus einem zu hohen positiven Wert der Mischungsenthalpie, der nicht durch die Entropiezunahme kompensiert werden kann. Die Abschätzung der Mischungsenthalpie mit Hilfe von Löslichkeitsparametern kann deshalb zu einer Vorhersage der Mischbarkeit zweier geschmolzener Komponenten führen.

Für reguläre Mischungen kann die Mischungsenthalpie gemäß Gl. 13 mit Hilfe der Löslichkeitsparameter (1.3.2) des Lösungsmittels  $\delta_1$  und des zu lösenden Stoffes  $\delta_2$  berechnet werden (Hildebrand und Scott, 1964), wenn die

entsprechenden Volumenanteile der Komponenten  $\Phi_1$  und  $\Phi_2$  und das Volumen der Mischung  $V_m$  berücksichtigt werden.

$$\Delta H_m = \Phi_1 \Phi_2 (\delta_1 - \delta_2)^2 V_m \quad (\text{Gl. 13})$$

Daraus folgt, dass mit steigender Differenz der Löslichkeitsparameter  $\Delta\delta$  eher mit einer Unmischbarkeit der Komponenten zu rechnen ist, da dadurch der Wert der endothermen Mischungsenthalpie ebenfalls steigt. Ab einer gewissen Differenz der Löslichkeitsparameter kommt es zur Phasentrennung, da die freie Mischungsenthalpie bei der betrachteten Temperatur durch den hohen Wert der Mischungsenthalpie ebenfalls positiv wird. Problematisch ist bei der Abschätzung der Mischungsenthalpie jedoch das Auftreten spezifischer Wechselwirkungen (starke polare Kräfte, H-Brücken) zwischen den verschiedenen Molekülen, die zur Abweichung vom regulären Mischungsverhalten führen.

Gl. 13 basiert auf der Annahme, dass die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen dem geometrischen Mittelwert der Kohäsionsenergiedichten der reinen Komponenten entsprechen. Sobald irreguläre Mischungen entstehen, in denen Solvationsvorgänge und Assoziatbildung eine große Rolle spielen, kann die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Molekülen nicht mehr mit dem geometrischen Mittelwert abgeschätzt werden. So kann mit Gl. 13 weder die Mischungsenthalpie bei exothermem Mischungsverhalten (Solvation) noch die Enthalpieänderung beim Mischungsprozess mit Assoziatabbau, die zu Mischbarkeit führt, erklärt werden. Da die in irregulären Systemen auftretenden spezifischen Wechselwirkungen keinen einfachen Gesetzmäßigkeiten folgen, ist das Mischungsverhalten nur experimentell zu erfassen (Martin et al., 1980; van Krevelen, 1997).

Trotzdem ist der Zahlenwert des Löslichkeitsparameters eines Stoffes indikativ für seine Mischbarkeit mit einem anderen Stoff. Substanzen, die eine hohes

Maß an intermolekularen Wechselwirkungen, insbesondere H-Brücken sowie polare Wechselwirkungen aufweisen, besitzen im allgemeinen eine hohe Kohäsionsenergiedichte (KED) und damit auch einen hohen Löslichkeitsparameter. Dagegen besitzen lipophile Stoffe, in denen Dispersionskräfte vorherrschen, einen eher niedrigen Wert des Löslichkeitsparameters. Eine Unmischbarkeit resultiert grundsätzlich daraus, dass ein Stoff mit einem hohen Wert des Löslichkeitsparameters mehr Energie für seine molekulardisperse Verteilung benötigt als durch den Mischungsprozess mit einem anderen Stoff, der einen niedrigen Löslichkeitsparameter besitzt, gewonnen werden kann (Barton, 1991). Daher sollen die nachfolgenden Berechnungen zeigen, ob es einen Grenzwert der Differenz der Löslichkeitsparameter von ISO und den entsprechenden Arzneistoffen ( $\Delta\delta$ ) gibt, ab dem Unmischbarkeit im geschmolzenen Zustand resultiert. Ließe sich ein solcher Grenzwert von  $\Delta\delta$  bestimmen, so ist unterhalb dieses Wertes die Bildung glasartiger fester Lösungen möglich und somit vorhersagbar.

### 1.3.2 Löslichkeitsparameter

Der Löslichkeitsparameter leitet sich von der Kohäsionsenergiedichte (KED) einer Substanz im flüssigen Zustand ab. Handelt es sich bei der Substanz um einen Feststoff, so betrachtet man ihn als unterkühlte Flüssigkeit. Die Kohäsionsenergie stellt dabei die Summe der Anziehungskräfte in dem kondensierten Material dar und kann als die Energiemenge definiert werden, die nötig ist, um die Moleküle einer Flüssigkeit so weit voneinander zu trennen, dass zwischen den gleichartigen Molekülen keine Interaktionen mehr auftreten (Greenhalgh et al., 1999). Bezieht man die molare Kohäsionsenergie auf das entsprechende Molvolumen der Flüssigkeit, so erhält man die Kohäsionsenergiedichte der Substanz. Da der Löslichkeitsparameter demnach die Summe der Wechselwirkungen einer Substanz im flüssigen Zustand betrachtet, wird er häufig auch als totaler Löslichkeitsparameter bezeichnet (Barton, 1991; Wisniewski et al., 1995; Subrahmanyam und Suresh, 1999). Die Theorie zur Berechnung von Löslichkeitsparametern geht auf Hildebrand und Scott (1950) zurück, die sich mit dem Lösungs- und Mischungsverhalten von Nichtelektrolyten beschäftigten. Nach ihnen ist der totale Löslichkeitsparameter  $\delta_t$  als Quadratwurzel der KED definiert und über die molare Verdampfungsenergie  $\Delta E_v$  oder über die entsprechende Verdampfungsenthalpie  $\Delta H_v$  und das Molvolumen  $V_m$  der Substanz im flüssigen Zustand bei 25°C berechenbar (Gl. 14).

$$\delta_t = \sqrt{\text{KED}} = \sqrt{\frac{\Delta E_v}{V_m}} = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_m}} \quad (\text{Gl. 14})$$

Der gasförmige Zustand des vorher flüssigen Stoffes, der durch das Aufbringen der Verdampfungsenthalpie  $\Delta H_v$  erreicht wird, repräsentiert dabei die molekular-disperse Verteilung der Moleküle in einem Gas.  $\Delta H_v$  berücksichtigt aber nicht das Schmelzen eines kristallinen Stoffes. Daraus folgt, dass der Wert des Löslichkeitsparameters weniger eine Aussage über die Löslichkeit eines Stoffes in einem Lösungsmittel macht, sondern strenggenommen lediglich eine

Aussage über die Mischbarkeit von Flüssigkeiten (1.3.1.1). Nach Barton (1991) sollte der Löslichkeitsparameter daher besser als Kohäsionsparameter betrachtet werden, der den Binnendruck einer Flüssigkeit beschreibt.

Da  $\Delta E_v$  bzw.  $\Delta H_v$  häufig nicht bekannt sind, werden Löslichkeitsparameter aus Gruppeninkrementen für  $\Delta E_v$  und  $V_m$  berechnet (III.7) und im Rahmen dieser Arbeit in der SI-Einheit  $\text{MPa}^{1/2}$  angegeben, die identisch mit der Angabe in  $\text{J}^{1/2} \text{cm}^{-3/2}$  ist.

Im Gegensatz zum totalen Löslichkeitsparameter berücksichtigen die partiellen Löslichkeitsparameter  $\delta_d$ ,  $\delta_p$ ,  $\delta_h$  die Anteile der Dispersionskräfte, der polaren Kräfte und der H-Brücken-Kräfte an der gesamten Wechselwirkungsenergie in einer Flüssigkeit (Van Krevelen und Hoftzyer, 1976). Die Quadratwurzel aus der Summe der einzelnen Kohäsionsenergiedichten (Quadrate der partiellen Löslichkeitsparameter) ergibt den totalen Löslichkeitsparameter  $\delta_t^*$  einer Substanz (Gl. 15).

$$\delta_t^* = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2} \quad (\text{Gl. 15})$$

Aufgrund ihrer Bestimmungsmethode werden partielle Löslichkeitsparameter häufig dreidimensionale Löslichkeitsparameter (Wisniewski et al., 1995) oder nach deren erstmaligen Beschreibung durch Hansen auch Hansen-Parameter genannt. Die Berechnung partieller Löslichkeitsparameter (III. 7) erfolgt mit Gruppeninkrementen für Dispersionskräfte, polare Kräfte und H-Brücken-Kräfte nach der Methode von Van Krevelen und Hoftzyer (1976).

### 1.3.2.1 Vorhersage anhand totaler Löslichkeitsparameter

In Tab. 6 sind die Werte der Löslichkeitsparameter von ISO und den entsprechenden Arzneistoffen aufgelistet, die bezüglich ihrer Mischbarkeit im geschmolzenen Zustand untersucht wurden (1.2). Zusätzlich ist der Wert der



Differenz der Löslichkeitsparameter  $\Delta\delta_t$  von ISO und dem entsprechenden Arzneistoff angegeben.

**Tab. 6: Arzneistoffe in der Reihenfolge des Unterschieds  $\Delta\delta_t$  ihres Löslichkeitsparameters zu dem von ISO; Werte in Klammern ergeben sich bei der Berechnung mit Inkrementen größerer funktioneller Gruppen**

Substanz	$\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\Delta\delta_t$ (MPa <sup>1/2</sup> )	Mischbarkeit (geschmolzen)
Isomalt	37,3	0	+
Aciclovir	32,6 (34,3)	4,7	+
Salicylamid	29,6 (34,0)	7,7	+
Niclosamid	28,8 (30,1)	8,5	-
Theophyllin	28,8 (34,2)	8,5	+
Metronidazol	26,5	10,8	+
Warfarin	26,3	11,0	-
Diclofenac	26,0	11,3	-
Trimethoprim	26,0	11,3	+
Indomethacin	25,7 (26,9)	11,6	-
Carbamazepin	25,6 (28,1)	11,7	+
Ketoconazol	24,0 (24,8)	13,3	-
Clotrimazol	23,7	13,6	-
Papaverin	22,7	14,6	-
Ibuprofen	20,9	16,4	-

Aus den Werten für  $\Delta\delta_t$  wird deutlich, dass eine verlässliche Vorhersage des Mischungsverhaltens mit dem Träger ISO nur für Arzneistoffe mit einem sehr ähnlichen Löslichkeitsparameter wie ISO oder bei einem sehr unähnlichen Löslichkeitsparameter des Arzneistoffs möglich ist. Wenig polare Arzneistoffe mit einem im Vergleich zu ISO sehr niedrigen Löslichkeitsparameter ( $\delta_t < 24$ ) zeigen erwartungsgemäß Unmischbarkeit mit dem hydrophilen Träger, da der Mischungsprozess energetisch ungünstig ist (1.3.1). Dagegen ergibt sich eine Tendenz zur Mischbarkeit der Arzneistoffe mit ISO bei einem  $\Delta\delta_t \leq 8$ . Bei der Mischung dieser eher polaren Arzneistoffe mit ISO treten genügend

Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen auf, so dass der Mischungsprozess energetisch möglich ist. Die genaue Einordnung einer ganzen Reihe schwerlöslicher Arzneistoffe, die in einem mittleren Bereich von  $\Delta\delta_t$  liegen, gelingt allerdings nicht. So sind die Arzneistoffe CBZ und TMP trotz ihres eher niedrigen Werts für  $\delta_t$  mit dem Träger mischbar. Andererseits erweist sich Niclosamid trotz eines relativ hohen Löslichkeitsparameters als unmischbar mit ISO. Die in Klammern angegebenen Werte zeigen aber auch, dass die Berechnung von Löslichkeitsparametern aus Gruppeninkrementen (III.7) häufig abweichende Werte liefert, die eine exakte Klassifizierung erschweren. Besonders der Beitrag tertiärer, sekundärer oder primärer Amidgruppen zur KED (1.3.2) anhand von Gruppeninkrementen ist schwer abzuschätzen, wenn sich diese funktionellen Gruppen in unmittelbarer Nachbarschaft eines aromatischen Systems befinden. Die Verwendung tabellierter Inkremente für größere funktionelle Gruppen ergibt hier bei der Berechnung des Löslichkeitsparameters höhere Werte. Verwendet man dagegen die Inkremente kleinerer funktioneller Gruppen, so erhält man niedrigere Werte. Da Martin et al. (1980) den Löslichkeitsparameter für Theophyllin mit 28,6 angeben, der durch experimentelle Bestimmung in Dioxan-Wasser Mischungen gefundenen wurde, erscheint die Berechnung des Löslichkeitsparameter aus Inkrementen kleinerer funktioneller Gruppen einer strukturellen Einheit genauer. Der so berechnete Wert von  $\delta_t$  für Theophyllin entspricht mit 28,8 beinahe dem experimentellen Wert und korreliert außerdem gut mit dem berechneten Wert  $\delta_t^*$  aus partiellen Löslichkeitsparametern.

Die Angabe eines Grenzwerts für  $\Delta\delta_t$  zur Unterscheidung mischbarer und unmischbarer Arzneistoffe ist aber letztlich mit diesem Verfahren nicht möglich. Eine Vorhersage der Unmischbarkeit mit ISO gelingt lediglich für extrem lipophile Arzneistoffe mit einem entsprechenden Wert von  $\delta_t < 24$ . Für diese Arzneistoffe ist eine Mischbarkeit mit ISO nicht möglich, da keine ausreichenden Wechselwirkungen zwischen den hydrophilen Trägermolekülen und den lipophilen Arzneistoffmolekülen stattfinden können. Für Arzneistoffe mit einem  $\delta_t$

zwischen 24 und 30 ist dagegen eine Vorhersage des Mischungsverhaltens nicht möglich.

### 1.3.2.2 Vorhersage anhand partieller Löslichkeitsparameter

Partielle Löslichkeitsparameter (Tab. 7) wurden berechnet, um einen besseren Überblick über den Anteil der verschiedenen Arten von Wechselwirkungen an der KED eines geschmolzenen Stoffes zu erhalten. Die partiellen Löslichkeitsparameter spiegeln dabei den Anteil der Dispersionkräfte ( $\delta_d$ ), der polaren Kräfte ( $\delta_p$ ) und der H-Brücken-Kräfte ( $\delta_h$ ) an der gesamten Kohäsionsenergie wieder.

Tab. 7: Arzneistoffe in der Reihenfolge des Unterschieds  $\Delta\delta_t^*$  ihres Löslichkeitsparameters zu dem von ISO

Substanz	$\delta_d$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_p$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_h$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\delta_t^*$ (MPa <sup>1/2</sup> )	$\Delta\delta_t^*$ (MPa <sup>1/2</sup> )	Mischbarkeit (geschmolzen)
Isomalt	21,2	8,9	32,2	39,5	0,0	+
Aciclovir	24,2	10,0	17,9	31,8	7,7	+
Nicosamid	26,3	9,3	12,5	30,6	8,9	-
Salicylamid	21,5	9,7	17,9	29,6	9,9	+
Theophyllin	22,5	13,8	12,2	29,1	10,4	+
Metronidazol	19,7	11,4	14,6	27,0	12,5	+
Diclofenac	24,1	5,0	8,7	26,1	13,4	-
Trimethoprim	23,3	1,7	11,3	25,9	13,6	+
Indomethacin	23,2	5,9	9,4	25,7	13,8	-
Warfarin	21,7	5,9	11,2	25,1	14,4	-
Carbamazepin	22,0	6,6	9,6	24,9	14,6	+
Ketoconazol	22,4	5,5	8,8	24,7	14,8	-
Papaverin	22,7	3,2	6,9	23,9	15,6	-
Clotrimazol	22,0	3,9	4,6	22,8	16,7	-
Ibuprofen	17,9	2,2	7,2	19,4	20,1	-

Für die Mischbarkeit von Arzneistoffen mit dem hydrophilen Zuckeralkohol ist vermutlich die Möglichkeit der Wechselwirkung über H-Brücken und polare Interaktionen essentiell. Die Ergebnisse verdeutlichen jedoch, dass weder anhand der partiellen Löslichkeitsparameter noch mit dem aus den partiellen Löslichkeitsparametern berechneten totalen Löslichkeitsparameter  $\delta_t^*$  eine exakte Grenze zwischen mischbaren und unmischbaren Arzneistoffen gezogen werden kann. Ähnlich den Ergebnissen aus 1.3.2.1 ist eine Vorhersage der Unmischbarkeit lediglich für Arzneistoffe mit einem Wert für  $\delta_t^*$  von kleiner 24 möglich. In einem Bereich der Differenz der Löslichkeitsparameter  $\Delta\delta_t^*$  von ISO und Arzneistoff von 8 bis 15 kann das Mischungsverhalten nicht vorhergesagt werden. Erst wenn diese Differenz kleiner als 8 wird, erscheint die Mischbarkeit wiederum vorhersagbar.

Die Berechnung eines nur aus polaren und H-Brücken-Wechselwirkungen resultierenden Kohäsionsparameters (1.3.2) in Tab. 8 führt zwar zu einer erkennbaren Tendenz der Unmischbarkeit mit niedrigeren Werten, die Mischbarkeit von CBZ und TMP mit ISO kann jedoch weder erklärt noch vorhergesagt werden.

Die Vorhersage des Mischungsverhaltens anhand partieller Löslichkeitsparameter ist also nur bedingt möglich. Dabei ist auch zu beachten, dass die angegebenen Werte des partiellen Löslichkeitsparameters der H-Brücken-Kräfte kritisch zu beurteilen sind, da gerade die H-Brückenbildung bestimmte sterische Anordnungen der entsprechenden funktionellen Gruppen voraussetzt, die schwer durch Gruppeninkrementente abgeschätzt werden können. Ob eine H-Brücke zwischen den gleichartigen Molekülen zustande kommt, hängt aber auch stark von der Ausbildung intramolekularer H-Brücken ab, die bei der Berechnung nur abgeschätzt werden können. Daher ist gerade die korrekte Charakterisierung von Arzneistoffen mit einer Löslichkeitsparameterdifferenz  $\Delta\delta_t^*$  zwischen ISO und Arzneistoff von 8 bis 15 schwierig.

**Tab. 8: Arzneistoffe angeordnet nach dem Wert der Wurzel der KED aus polaren und H-Brücken Wechselwirkungen  $(\delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2}$**

Substanz	$(\delta_p^2 + \delta_h^2)^{1/2}$ (MPa <sup>1/2</sup> )	Mischbarkeit (geschmolzen)
Isomalt	33,4	+
Aciclovir	20,5	+
Salicylamid	20,4	+
Metronidazol	18,5	+
Theophyllin	18,4	+
Niclosamid	15,6	-
Warfarin	12,7	-
Carbamazepin	11,7	+
Trimethoprim	11,4	+
Indomethacin	11,1	-
Ketoconazol	10,4	-
Diclofenac	10,0	-
Papaverin	7,6	-
Ibuprofen	7,5	-
Clotrimazol	6,0	-

Die Abschätzung der für die Mischbarkeit essentiellen polaren und H-Brücken-Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen von Arzneistoff und Träger anhand der Löslichkeitsparameter ist noch schwieriger. Ob tatsächlich ausreichende Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen stattfinden, ist gerade für H-Brücken und polare Kräfte kaum anhand der Werte der einzelnen Löslichkeitsparameter vorherzusagen, wenn  $\Delta\delta_t^*$  nicht sehr groß oder sehr klein ist.

### 1.3.3 Molecular Modeling

Als Verfahren des Molecular Modeling (Höltje et al., 2001; Höltje et al., 2002) wurden Moleküldynamik (MD)-Simulationen für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Isomalt und verschiedenen Arzneistoffmolekülen durchgeführt (III.8). Im Gegensatz zu Löslichkeitsparametern ist mit MD-Simulationen die qualitative und quantitative Betrachtung der Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Molekülen möglich. Dabei ergibt sich auch ein detailliertes Bild der auftretenden H-Brücken zwischen den Trägermolekülen des Zuckeralkohols ISO und den untersuchten Arzneistoffmolekülen. Die MD-Simulationen gestatten vor allem die Bestimmung der Wechselwirkungen in der Schmelze des Zuckeralkohols ISO. Die Schmelze wird mittels Dynamiksimulation aus der Kristallstruktur von ISO modelliert. Durch das Einfügen eines Arzneistoffmoleküls in die simulierte Schmelze der Trägermoleküle gelingt die alleinige Bestimmung der Wechselwirkung des Arzneistoffmoleküls mit den Isomaltmolekülen, da Interaktionen zwischen Arzneistoffmolekülen ausgeschlossen werden können. Die in diesen Mischungen auftretenden Wechselwirkungen können im wesentlichen in H-Brücken, elektrostatische Kräfte und van der Waals-Dispersionskräfte eingeteilt werden. Elektrostatische Wechselwirkungen entstehen aus der Anziehung oder Abstoßung zweier Ladungen und sind umgekehrt proportional zum Abstand der beiden Ladungen. Trotz der komplexen Natur von H-Brücken scheint ihre Ausbildung hauptsächlich auf einer anziehenden elektrostatischen Wechselwirkung zu beruhen (Wade et al., 1993). So können H-Brücken als eine kurzreichende Wechselwirkung zwischen einem positiv geladenen Wasserstoffatom und einem negativ geladenen Akzeptoratom angesehen werden. Daher finden sie sich wie alle anderen elektrostatischen Wechselwirkungen, die im Kraftfeld berechnet werden, im Coulomb short range ( $C_{SR}$ )-Term der elektrostatischen Wechselwirkungsenergie wieder. Dispersionskräfte, die durch Fluktuationen in der Elektronenhülle von Atomen und Molekülen und daraus resultierenden momentanen Dipolmomenten entstehen, sind dagegen im Lennard-Jones-

Potential (LJ) enthalten, das eine gängige Kenngröße zur Quantifizierung der Dispersionskräfte in MD-Simulationen darstellt. LJ beinhaltet die anziehenden Kräfte aus der Wechselwirkung der sich gegenseitig polarisierenden Moleküle und die abstoßende Komponente der Überlappung der van der Waals-Volumina. Die Dispersionswechselwirkung mit den Trägermolekülen bzw. das LJ-Potential steigt mit zunehmendem Volumen des Arzneistoffmoleküls, da die Polarisierbarkeit bei zunehmendem Molekularvolumen ebenfalls steigt (Atkins, 1996). Gleichzeitig erhöht sich die Anzahl der möglichen Dispersions-Interaktionen. Deshalb werden die Werte des LJ-Potentials zwischen den Isomaltmolekülen und dem Arzneistoffmolekül benutzt, um die elektrostatische Wechselwirkungsenergie ins Verhältnis zur Molekülgröße zu setzen. Hierfür wird ein dimensionsloser Parameter  $P_i$  als Interaktionsparameter der polaren Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Molekülen definiert (Gl. 16).

$$P_i = \frac{C_{SR}}{LJ} \quad (\text{Gl. 16})$$

Dieser Interaktionsparameter  $P_i$  erlaubt eine Aussage über die Mischbarkeit bzw. Unmischbarkeit von Arzneistoffen mit dem polaren Zuckeralkohol ISO. Ordnet man die Arzneistoffe in der Reihenfolge ihres  $P_i$ -Werts (Tab. 9), so ergibt sich eine klare Grenze zwischen mischbaren und unmischbaren Arzneistoffen. Bei einem  $P_i$  Wert des Arzneistoffs, der größer oder gleich 0,5 ist, kommt es offensichtlich zur Mischbarkeit mit dem geschmolzenen Träger. Unterhalb dieses Wertes ist die Wechselwirkungsenergiedichte mit dem Zuckeralkohol zu gering für eine Mischbarkeit der Substanzen. Die alleinige Betrachtung der elektrostatischen Wechselwirkungsenergie ( $C_{SR}$ ) und der Dispersionswechselwirkung (LJ) zeigt die Notwendigkeit der Berücksichtigung der Molekülgröße des Arzneistoffs. So bilden Indomethacin und Salicylamid während der MD-Simulation durchschnittlich etwa gleich viele H-Brücken mit den Molekülen des Zuckeralkohols aus. Für Indomethacin ergibt sich ein Wert von durchschnittlich 3,2 H-Brücken und für Salicylamid von 3,0 H-Brücken. Deshalb und wegen der größeren Anzahl an Heteroatomen im Molekül erreicht

Indomethacin eine günstigere elektrostatische Wechselwirkungsenergie  $C_{SR}$  von -81,7 kJ/mol im Vergleich zu Salicylamid ( $C_{SR} = -75,2$  kJ/mol). Allerdings ist der Betrag der Dispersionswechselwirkung (LJ) für Indomethacin mehr als doppelt so groß wie für Salicalymid. Dies ist das Resultat der unterschiedlichen Molekülgrößen und damit auch Molekülvolumina von Indomethacin und Salicylamid. Aufgrund des größeren Molekülvolumens ist die Dispersionswechselwirkung von Indomethacin mit den Trägermolekülen größer, was sich im höheren LJ-Potential zeigt. Bezogen auf das Volumen, das von dem Arzneistoffmolekül eingenommen wird, besitzt Salicylamid jedoch eine viel größere polare Wechselwirkungsmöglichkeit mit den Isomaltmolekülen als Indomethacin, was sich in dem höheren Wert für  $P_i$  und schließlich der Mischbarkeit mit dem geschmolzenen Träger widerspiegelt (Tab. 9).



**Tab. 9: Arzneistoffe geordnet nach fallendem Interaktionsparameter  $P_i$  der Arzneistoff-ISO-Wechselwirkung; Angabe der elektrostatischen Wechselwirkung ( $C_{SR}$ ) und der Dispersionswechselwirkung (LJ) zwischen dem entsprechenden Arzneistoffmolekül und den Isomaltmolekülen**

Substanz	$C_{SR}$ (kJ/mol)	LJ (kJ/mol)	$P_i$ (Gl. 16)	Mischbarkeit (geschmolzen)
Isomalt	-341,6	-277,2	1,2	+
Aciclovir	-155,3	-183,0	0,9	+
Salicylamid	-75,2	-136,0	0,6	+
Metronidazol	-79,2	-144,5	0,6	+
Theophyllin	-88,3	-170,6	0,5	+
Carbamazepin	-116,4	-228,4	0,5	+
Trimethoprim	-117,8	-238,7	0,5	+
Warfarin <sup>a</sup>	-113,1	-303,4	0,4	-
Niclosamid	-79,1	-262,3	0,3	-
Indomethacin	-81,7	-290,7	0,3	-
Ibuprofen	-50,0	-206,7	0,2	-
Diclofenac	-49,7	-226,2	0,2	-
Papaverin	-63,5	-311,0	0,2	-
Ketoconazol	-71,8	-365,7	0,2	-
Clotrimazol	-52,0	-287,5	0,2	-

<sup>a</sup> RS Warfarin

Um die Korrelation zwischen dem LJ-Potential und dem Molvolumen  $V_m$  der untersuchten Arzneistoffe im flüssigen Zustand zu überprüfen, wurde der Interaktionsparameter  $P_i$  auch über die  $C_{SR}$ -Energie und dem aus Gruppeninkrementen von Fedors (1974) erhaltenen Molvolumen in Analogie zu Gl. 16 nach Gl. 17 berechnet.

$$P_{i(V)} = \frac{C_{SR}}{V_m} \quad (\text{Gl. 17})$$

Anhand dieser  $P_{i(V)}$ -Werte ergibt sich eine fast identische Reihenfolge wie bei der Bestimmung des  $P_i$ -Werts mit Hilfe des LJ-Potentials (Tab. 10).

**Tab. 10: Molvolumina  $V_m$  nach Fedors und Interaktionsparameter  $P_{i(V)}$  der Arzneistoff-Isomalt-Wechselwirkung (Gl. 17) im Vergleich zu  $P_i$ -Werten nach Gl. 16 (Anordnung nach fallenden  $P_i$ -Werten)**

Substanz	$V_m$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ )	$P_{i(V)}$ ( $\text{kJ}/\text{cm}^3$ )	$P_i$ (Gl. 16)	Mischbarkeit (geschmolzen)
Isomalt	179,9	1,9	1,2	+
Aciclovir	123,0	1,3	0,9	+
Salicylamid	95,4	0,8	0,6	+
Metronidazol	120,8	0,7	0,6	+
Theophyllin	110,2	0,8	0,5	+
Carbamazepin	166,6	0,7	0,5	+
Trimethoprim	197,2	0,6	0,5	+
Warfarin <sup>a</sup>	213,6	0,5	0,4	-
Niclosamid	175,1	0,5	0,3	-
Indomethacin	229,8	0,4	0,3	-
Ibuprofen	195,5	0,3	0,2	-
Diclofenac	182,9	0,3	0,2	-
Papaverin	251,2	0,3	0,2	-
Ketoconazol	344,1	0,2	0,2	-
Clotrimazol	248,1	0,2	0,2	-

<sup>a</sup> RS Warfarin

Wiederum ergibt sich ein Grenzwert für die Mischbarkeit der Arzneistoffe mit dem geschmolzenen Zuckeralkohol ISO, der für  $P_{i(V)}$  bei  $0,6 \text{ kJ}/\text{cm}^3$  liegt. Die Betrachtung der berechneten Interaktionsparameter zwischen dem geschmolzenen Zuckeralkohol ISO und dem entsprechenden Arzneistoffmolekül ermöglicht also die Vorhersage der Mischbarkeit der Substanzen und damit auch der Möglichkeit der Bildung glasartiger fester Lösungen.

#### 1.3.4 Zusammenfassung und Diskussion

Der Zuckeralkohol ISO besitzt aufgrund seiner Struktur vielfältige Möglichkeiten zur Ausbildung polarer Wechselwirkungen mit sich selbst, aber auch mit anderen Molekülen. Im Fall der Mischung des Zuckeralkohols mit einem Arzneistoff kann eine endotherme Mischungsenthalpie ( $\Delta H_m$  positiv) angenommen werden, da die in MD-Simulationen berechnete gesamte Wechselwirkungsenergie zwischen Isomaltmolekülen mit  $-619$  kJ/mol wesentlich größer ist als die Wechselwirkungsenergie von ISO mit allen untersuchten Arzneistoffen (1.3.3). Der Ursprung der hohen Wechselwirkungsenergiedichte zwischen Isomaltmolekülen im flüssigen Zustand ist vor allem in der Selbstassoziation des Zuckeralkohols durch H-Brücken zu sehen. Die daraus resultierende hohe Kohäsionsenergiedichte zeigt sich sowohl im hohen Wert des Löslichkeitsparameters  $\delta_t^*$  von  $39,5$  MPa<sup>1/2</sup> (1.3.2.2) als auch am höchsten Wert von  $1,23$  des berechneten Interaktionsparameters  $P_i$  (1.3.3).

Die Trennung der Isomaltmoleküle erfordert daher mehr Energie als durch die Wechselwirkung mit den Arzneistoffmolekülen gewonnen werden kann ( $\Delta H_{m1}$  positiv). Für den Arzneistoff kann die molare Mischungsenthalpie  $\Delta H_{m2}$  dagegen durchaus negativ sein (1.3.1). Für den Gesamtprozess des Mischungsvorgangs wird jedoch Energie benötigt. Die Mischbarkeit eines Arzneistoffs mit ISO resultiert dann aus dem Entropiegewinn der Durchmischung der beiden Substanzen, so dass die freie Enthalpie  $\Delta G_m$  negativ wird. Mit zunehmender positiver Mischungsenthalpie nimmt die Tendenz zur Mischbarkeit des Systems ab, bis es schließlich zur Phasentrennung kommt.

Für reguläre Mischungen kann man die Mischungsenthalpie grob anhand der Löslichkeitsparameter der Substanzen abschätzen (Gl. 13, 1.3.1). Mit zunehmender Differenz der Löslichkeitsparameter von Zuckeralkohol und Arzneistoff  $\Delta\delta_t$  steigt auch der Betrag der positiven Mischungsenthalpie. Damit

wird die Unmischbarkeit der Substanzen wahrscheinlicher, da ab einem gewissen Grenzwert die positive Mischungsenthalpie nicht mehr durch den Entropieterm kompensiert werden kann. Deshalb erweisen sich Arzneistoffe mit einem Löslichkeitsparameter  $\delta_t$  kleiner als  $24 \text{ MPa}^{1/2}$  ( $\Delta\delta_t > 15 \text{ MPa}^{1/2}$ ) als unmischbar mit dem geschmolzenen Zuckeralkohol ISO. Ist die Differenz der Löslichkeitsparameter  $\Delta\delta_t$  dagegen kleiner als  $8 \text{ MPa}^{1/2}$  kann von einer Mischbarkeit der Substanzen ausgegangen werden.

Diese Ergebnisse stimmen gut mit denen von Greenhalgh et al. (1999) überein, die für binäre Mischungen verschiedener Arznei- und Hilfsstoffe einen Trend zur Mischbarkeit bei einem  $\Delta\delta_t$  der Substanzen von kleiner  $7,5 \text{ MPa}^{1/2}$  fanden, wohingegen Substanzen mit einem  $\Delta\delta_t$  größer als  $15,9 \text{ MPa}^{1/2}$  über den kompletten Konzentrationsbereich unmischbar waren. Forster et al. (2001) geben dagegen kleinere Grenzwerte für  $\Delta\delta_t$  zur Unterscheidung mischbarer und unmischbarer Substanzen an.

In einem Bereich von  $\Delta\delta_t$  zwischen  $8$  und  $15 \text{ MPa}^{1/2}$  kann jedoch keine Vorhersage der Mischbarkeit und damit der möglichen Bildung glasartiger Lösungen erfolgen (1.3.2). Dies liegt daran, dass mit Hilfe der Löslichkeitsparameter die Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen zweier flüssiger Substanzen und damit letztlich die Mischungsenthalpie nur bei regulärem Mischungsverhalten abgeschätzt werden kann (1.3.1). Insbesondere das Auftreten von H-Brücken und polaren Interaktionen zwischen den Trägermolekülen und den Arzneistoffmolekülen führt zu einem irregulären Mischungsverhalten, das durch die Werte der Löslichkeitsparameter nicht erfasst werden kann. Gerade aber solche spezifischen Wechselwirkungen können die Ursache für die Mischbarkeit eines Arzneistoffs im Bereich von  $\Delta\delta_t$  zwischen  $8$  und  $15 \text{ MPa}^{1/2}$  sein. Die Angabe eines Grenzwertes von  $\Delta\delta_t$  für die Unterscheidung von mischbaren und unmischbaren Substanzen scheitert daher in diesem Bereich, da es durch Assoziatbildung und Solvationsvorgänge zu einer positiven oder negativen Abweichung von der Mischungsenthalpie, die bei regulärem

Mischungsverhalten zu erwarten wäre, kommt. Beim Mischungsprozess des selbstassoziierten Zuckeralkohols mit einem Arzneistoff ist außerdem mit einer überadditiven Entropiezunahme ( $\Delta S_m$ ) zu rechnen, die schließlich zur Mischbarkeit der Substanzen führt (Painter et al., 1991), da das Ausmaß der über H-Brücken gebundenen Bestandteile in der Mischung geringer als in dem selbstassoziierten Zuckeralkohol ist. Unter der Voraussetzung, dass die Anzahl und die Enthalpie der H-Brücken-Wechselwirkung in der Mischung geringer ist als in reinem ISO, führt die Entropiezunahme aufgrund des Wegfalls von ISO/ISO- und eventuellen Arzneistoff/Arzneistoff-H-Brücken zu einem größeren negativen Beitrag zur freien Mischungsenthalpie  $\Delta G_m$  als die positive Mischungsenthalpie  $\Delta H_m$ , so dass sich die Substanzen mischen. Finden allerdings kaum Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen Molekülen statt ( $\Delta\delta_t > 15 \text{ MPa}^{1/2}$ ), überwiegt der Beitrag der positiven Mischungsenthalpie  $\Delta H_m$  und die Substanzen sind unmischbar.

Während mit Löslichkeitsparametern keine Vorhersage der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Molekülen möglich ist, erlauben MD-Simulationen (1.3.3) die direkte Bestimmung von Wechselwirkungen zwischen den Molekülen des Trägers und Arzneistoffs. Das Auftreten von H-Brücken und anderen elektrostatischen Wechselwirkungen (polare Interaktionen) äußert sich dabei in einem hohen Wert des dimensionslosen Interaktionsparameters  $P_i$ , der die polaren Interaktionen des Arzneistoffmoleküls ins Verhältnis zum Molekülvolumen setzt. Damit stellt dieser Parameter ein Maß für die polare Wechselwirkungsenergiedichte des Arzneistoffmoleküls mit den Trägermolekülen des Zuckeralkohols dar. Da die H-Brückenbildung neben anderen polaren Wechselwirkungen des Arzneistoffs als Schlüsselinteraktion für die Mischbarkeit mit dem Modellzuckeralkohol ISO gesehen werden kann, sind hohe Werte für  $P_i$  indikativ für die Mischbarkeit des Arzneistoffs (Langer et al., 2003). Durch die gute Korrelation der  $P_i$ -Werte mit dem experimentell gefundenen Mischungsverhalten der untersuchten Arzneistoffe mit ISO (1.2) lässt sich ein Grenzwert für  $P_i$  von 0,5 festlegen. Ab diesem Wert kommt es zur Mischbarkeit, da die entsprechenden Arzneistoffmoleküle genügend

Wechselwirkungen mit dem polaren Träger eingehen können.  $P_{i(v)}$ -Werte, die mit Molvolumina nach Fedors (1974) berechnet wurden, ergeben die gleiche Grenze zwischen mischbaren und unmischbaren Arzneistoffen. Die  $P_i$ -Werte ermöglichen daher auch die Vorhersage der Bildung glasartiger fester Lösungen vieler schwerlöslicher Arzneistoffe in einem Bereich für  $\Delta\delta_t$  von 8 bis  $15 \text{ MPa}^{1/2}$ , wo eine Vorhersage mit den Löslichkeitsparametern der Einzelsubstanzen nicht möglich ist. Gerade für die in diesem Bereich liegenden Arzneistoffe Carbamazepin, Diclofenac, Indomethacin, Ketoconazol, Niclosamid und Trimethoprim (BCS-Klasse II) ist durch die Bildung glasartiger fester Lösungen mit Zuckeralkoholen ein entscheidender Einfluss auf die Bioverfügbarkeit zu erwarten. Durch die Betrachtung der  $P_i$ -Werte gelingt die Identifizierung der mischbaren Arzneistoffe Carbamazepin und Trimethoprim mit  $P_i$ -Werten größer als 0,5 und somit die Vorhersage der Bildung glasartiger fester Lösungen mit ISO, sofern eine anschließende Rekristallisation des gelösten Arzneistoffanteils verhindert werden kann.

Die Bestimmung eines Interaktionsparameters polarer Wechselwirkungen des Arzneistoffmoleküls mit ISO mittels MD-Simulation (1.3.3) ermöglicht somit die Evaluierung vieler interessanter Arzneistoffkandidaten der Klasse II des BCS (I. 1.3), die sich für die Bildung glasartiger fester Lösungen mit Zuckeralkoholen eignen. Für die Mischbarkeit mit ISO als essentielle Voraussetzung für die Bildung glasartiger fester Lösungen (1.2, 1.3) sind dabei prinzipiell polare Wechselwirkungsmöglichkeiten des Arzneistoffmoleküls bei kleinem Molekülvolumen vorteilhaft, die durch einen hohen  $P_i$ -Wert verdeutlicht werden.

## 1.4 Glasartige Lösungen von Carbamazepin in Isomalt

### 1.4.1 Modellarzneistoff Carbamazepin (CBZ)

Carbamazepin (5H-Dibenz[b,f]azepin-5-carboxamid,  $M_r = 236,26$  g/mol) wird vornehmlich als Antiepileptikum verwendet. Aufgrund der Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle findet es aber auch bei der Trigeminalneuralgie und diabetischen Neuropathien Anwendung.

Carbamazepin (CBZ) besitzt eine gute Permeabilität für die Membranen des Gastrointestinaltrakts, da es sich um ein relativ lipophiles und nicht zu großes Molekül handelt. Im Attachment A der FDA zum BCS-System (I. 1.3) wird CBZ daher als Modellarzneistoff mit hoher Permeabilität geführt. Die schlechte Löslichkeit des Arzneistoffs verhindert jedoch ein schnelles Anfluten und kann zu Problemen bezüglich der Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs führen (Siewert und Blume, 1990; Kok und Vrijhof, 1992; Davidson, 1995).

Die therapeutische Dosis von 200 mg bzw. 400 mg in schnell freisetzenden festen CBZ-Arzneiformen löst sich nicht im Flüssigkeitsvolumen des Magens von 250 ml bei nüchternen Probanden. Deshalb ist der Arzneistoff CBZ in die Klasse II des BCS-Systems (I. 1.3) einzuordnen, bei dem die Absorption durch die schlechte Löslichkeit des Arzneistoffs limitiert ist. Die galenische Verarbeitung des Arzneistoffs zu einer festen Arzneiform hat daher entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von CBZ. Der Zusammenhang zwischen der In-vitro-Freisetzung von CBZ und der Bioverfügbarkeit in vivo wurde von Meyer et al. (1992) gezeigt. Dabei ergab sich ein linearer Zusammenhang zwischen der freigesetzten Arzneistoffmenge in vitro und Bioverfügbarkeitsparametern in vivo. Bei Bildung einer glasartigen festen Lösung von CBZ in Zuckeralkoholen, die aufgrund der Mischbarkeit des Arzneistoffs mit dem Träger (1.2) prinzipiell möglich ist, kann folglich mit einer deutlichen Verbesserung der Bioverfügbarkeit gerechnet werden (I. 1.4.4).

Im Rahmen dieser Arbeit wird CBZ daher als schwerlöslicher Modellarzneistoff zur Herstellung glasartiger fester Lösungen mit dem Schmelzverfahren verwendet. Für dieses ist CBZ ebenfalls gut geeignet, da der Arzneistoff eine ausreichend hohe thermische Beständigkeit besitzt.

#### **1.4.1.1 Modifikationen**

Für den Modellarzneistoff Carbamazepin (CBZ) kann die Existenz in mindestens drei verschiedenen Modifikationen und einem Dihydrat als gesichert angesehen werden, eine vierte Form ist in der Literatur beschrieben (Naima et al., 2001; Lang et al., 2002). Bezüglich der Nomenklatur kommt es in der Literatur häufig zu Missverständnissen, wie zum Beispiel bei Roberts und Rowe (1996), die für die CBZ Modifikation I (CBZ I), die durch Erhitzen von Carbamazepin Modifikation III (CBZ III) bei 140°C für vier Stunden erhalten wurde, ein trigonales Kristallsystem nach Lowes et al. (1987) angeben. Dieses Missverständnis beruht auf dem bezüglich des Kristallsystems nicht richtigen Überblick, den Behme und Brooke (1991) für CBZ I und CBZ III geben, da sie irrtümlicherweise die von Lowes kristallographisch charakterisierte trigonale Form als Modifikation I ansehen. Zusätzlich kommt es durch Veröffentlichungen japanischer Autoren zur Verwirrung, da diese die bei Raumtemperatur stabilste Modifikation CBZ III als Form I bezeichnen (Kobayashi et al., 2000).

Wegen dieser Begriffsverwirrung soll die Herstellung und Charakterisierung der drei bei Raumtemperatur vorkommenden polymorphen Formen von CBZ im folgenden kurz erläutert werden. Dabei werden die Modifikationen gemäß der Kofler-Nomenklatur mit I, II, III bezeichnet und zusätzlich durch die entsprechende Elementarzelle und das Kristallsystem genauer charakterisiert (Tab. 11).



**Tab. 11: Verschiedene Kristallformen von CBZ und ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften**

Kristallform	CBZ I	CBZ III	CBZ II
Kristallsystem	triklin	monoklin	trigonal
Elementarzelle <sup>1,2)</sup>	<sup>1)</sup> a = 20,61	<sup>1)</sup> a = 7,57	<sup>2)</sup> a = 35,45
Basisvektoren (Å)	b = 5,24 c = 22,30 $\alpha = 89,4^\circ$ $\beta = 84,5^\circ$ $\gamma = 85,5^\circ$	b = 11,1 c = 15,5 $\beta = 116,4^\circ$	c = 5,25
Kristallhabitus	Nadeln	Prismen	Nadeln
Dichte <sup>2)</sup>	1,34 g/cm <sup>3</sup>	1,31 g/cm <sup>3</sup>	1,23 g/cm <sup>3</sup>
Schmelzpunkt	191°C	176°C	176 < x < 191°C (theor.)
Schmelzenthalpie	25,5 kJ/mol	<sup>3)</sup> 29,3 kJ/mol	< 25,5 kJ/mol (theor.)
Lösungsenthalpie <sup>4)</sup>	16,61 kJ/mol	17,63 kJ/mol	16,35 kJ/mol
Stabilität	enantiotrop mit CBZ III	enantiotrop mit CBZ I	monotrop mit CBZ I

<sup>1)</sup>Ceolin et al., 1997; <sup>2)</sup>Lowes et al., 1987 ; <sup>3)</sup>Behme und Brooke, 1991 ; <sup>4)</sup>Kala et al., 1986

Für die Arzneimittelherstellung schreibt das Arzneibuch als Kristallform CBZ III vor, die bei Raumtemperatur die stabilste Modifikation darstellt. Diese im Handel befindliche monokline Modifikation III kann durch langsames Abkühlen einer Lösung von CBZ in einem Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante (z. B. Methanol, Isopropanol) gewonnen werden. Aus CBZ III lässt sich einfach Modifikation I von CBZ (CBZ I) durch Erhitzen bei 140°C für vier Stunden (Behme und Brooke, 1991) oder bei 170°C für zwei Stunden (Kobayashi et al., 2000) herstellen. CBZ I kann auch durch Sublimation der Modifikation III entstehen, wenn die Substanz längere Zeit (zwei Wochen) bei Temperaturen größer als 150°C aufbewahrt wird. Das anschließend als Nadeln sublimierte CBZ konnte von Ceolin et al. (1997) als triklin charakterisiert werden und korrespondierte mit der durch Schmelzen hergestellten Modifikation I von Behme und Brooke (1991). Bei Verwendung von

Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante kristallisiert die trigonale Form II von CBZ (CBZ II) aus. Lowes et al. (1987) gewannen CBZ II durch Verdampfen kochender Cyclohexan- oder Chloroform-Lösungen und charakterisierten es röntgenkristallographisch. Nach einer persönlichen Mitteilung von A. Matzger und A.L. Grzesiak entspricht die von Lowes et al. so hergestellte Form II in ihren Röntgendiffraktogrammen der Form II von Umeda et al. (1984) sowie der Form C<sub>2</sub> von Pöhlmann et al. (1975). Kala et al. (1986) beschreiben vier Modifikationen von CBZ, die sie herstellen konnten, wobei hier die Modifikation IV der Modifikation II von Umeda et al. entspricht.

Kala et al. geben einen guten Überblick über die beim endothermen Lösungsvorgang von CBZ bei 25°C in Wasser auftretenden integralen molaren Lösungsenthalpien  $\Delta H_L$  der verschiedenen Modifikationen. Die Lösungsenthalpien zeigen dabei eine gute Korrelation mit der Stabilität der Modifikationen bei Raumtemperatur. Den niedrigsten Wert für  $\Delta H_L$  besitzt die Modifikation II, da ihre Schmelzenthalpie, die beim Lösungsvorgang aufgebracht werden muss, am geringsten ist. Die Mischungsenthalpie kann dabei für alle Modifikationen als gleich angenommen werden. Die verringerte Schmelzenthalpie führt zu höherer freier Lösungsenthalpie, da innerhalb des Kristallgitters weniger Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffmolekülen vorhanden sind. Damit ergibt sich auch die Reihenfolge der Stabilität der Modifikationen bei Raumtemperatur als CBZ III > CBZ I > CBZ II. Dies bestätigen auch die Dichten der Kristalle, die in der Regel mit dem Energieinhalt der Modifikationen korrelieren (Gavezzotti und Filippini, 1995; Ceolin et al., 1997). Die Formen mit niedrigerer Dichte und niedrigerer Schmelzenthalpie können bei der betrachteten Temperatur als metastabil gelten. Damit ergibt sich für die Stabilität die umgekehrte Reihenfolge wie für die Löslichkeit der Modifikationen, basierend auf der Beziehung zwischen freier Enthalpie und Löslichkeit (I. 1.3.1).

Der Schmelzpunkt von CBZ II kann mit der DSC nicht bestimmt werden, da es bei ungefähr 131°C zu einer exothermen Umwandlung der trigonalen Form II in

die trikline Modifikation I kommt (Umeda et al., 1984), die schließlich bei 191°C schmilzt. Da die Umwandlung exotherm verläuft, muss es sich gemäß dem Umwandlungswärmegesetz („Heat of transition rule“, Burger und Ramberger, 1979), um eine monotrope Umwandlung von CBZ II in CBZ I handeln. Dies bedeutet, dass die Umwandlung von CBZ II in CBZ I im Festzustand nicht reversibel ist. Die Rekristallisation von CBZ aus der Schmelze einer festen Dispersion kann dagegen zum Auftreten der Modifikation II führen (Naima et al., 2001). Aus thermodynamischen Überlegungen ergibt sich auch, dass Schmelzenthalpie und Schmelzpunkt von Form II niedriger als von CBZ I sind (I 1.3.1). Im Gegensatz zu CBZ II verhalten sich CBZ III und CBZ I enantiotrop, da die Umwandlung endotherm mit einer Umwandlungsenthalpie von 3,3 kJ/mol verläuft (Behme und Brooke, 1991). Das Auftreten des endothermen Umwandlungsprozesses in den entsprechenden DSC-Thermogrammen von Modifikation III hängt jedoch entscheidend von der Aufheizrate ab. Bei der sehr langsamen Aufheizrate von 5°C/min erfolgt die vollständige Umwandlung von CBZ III in CBZ I bereits im Zuge einer Festphasenumwandlung zwischen 150° und 160°C (Krahn und Mielck, 1987), so dass nur noch der Schmelzpeak von CBZ I in der DSC detektierbar ist. Dies verdeutlicht, dass die Kinetik und die Temperatur der Umwandlung stark von den Versuchsbedingungen abhängig sind und somit nicht zwangsläufig der von Behme und Brooke (1991) errechnete thermodynamische Übergangspunkt von 71°C erhalten wird.

Bei Kontakt mit Wasser kommt es bei den wasserfreien Kristallformen von CBZ zur Bildung von Carbamazepin-Dihydrat (CBZ-DH), das die in Wasser thermodynamisch stabile Form mit einer entsprechend niedrigeren Löslichkeit darstellt. Die Transformation von wasserfreiem CBZ in CBZ-DH erfolgt bei der Dispergierung in Wasser sehr schnell (McMahon et al., 1996). Bei der Bildung werden Wassermoleküle unter Ausbildung von H-Brücken stöchiometrisch in die Kristallstruktur von CBZ III oder CBZ I eingebaut. Da es sich um keine neue Kristallform von CBZ handelt, bezeichnet man das Dihydrat als pseudopolymorphe Form. Die Dehydratation des Dihydrats ist durch Wärme möglich. McMahon et al. (1996) zeigten, dass bei der thermischen

Dehydratation von CBZ-DH, das durch 24-stündige Suspendierung von CBZ III in demineralisiertem Wasser bei Raumtemperatur gewonnen werden kann, die Kristallform von CBZ I gebildet wird. Unter gewissen Voraussetzungen (hohe relative Feuchte) ist auch die Rücktransformation in CBZ III bei der Dehydratation möglich. Dagegen fanden sie, dass bei der Dehydratation von CBZ-DH, das aus CBZ I hergestellt wurde, grundsätzlich wieder die Kristallform I entsteht. Hinweise auf mehrere Kristallformen des Dihydrats sind nach McMahon et al. nicht vorhanden.

#### **1.4.1.2 Löslichkeit und Bioverfügbarkeit**

Wie in Kapitel 1.4.1.1 erwähnt, kommt es beim Kontakt von CBZ mit Wasser zur Ausbildung des pseudopolymorphen Dihydrats. Die Umwandlung findet sowohl bei der Verwendung der wasserfreien Kristallform CBZ III als auch bei Verwendung der Form I statt (McMahon et al., 1996). Durch den Einbau der Wassermoleküle in das Kristallgitter verringert sich der Betrag der Solvatationsenthalpie (1.3.1) des Feststoffs und damit im Allgemeinen auch der Betrag der freien Lösungsenthalpie. Daher gilt normalerweise die Regel, dass die wasserfreie Kristallform eine höhere Löslichkeit in Wasser als die wasserhaltige Kristallform besitzt, die bei derselben Temperatur aus Wasser kristallisiert (Khankari und Grant, 1995). Da die Umwandlung der wasserfreien CBZ-Modifikationen in das Dihydrat bei Kontakt mit Wasser sehr schnell verläuft (Kobayashi et al., 2000), lässt sich der Wert der Löslichkeit der ursprünglichen Modifikation nur anhand der initialen Auflösungs geschwindigkeit unter sink-Bedingungen abschätzen.

Aufgrund der schnellen Transformation zu CBZ-DH wird im Arzneibuchkommentar deshalb auch für die Löslichkeit von CBZ III die Löslichkeit des Dihydrats angegeben. Diese beträgt 13 mg/100 ml bei 25°C bzw. 24 mg/100 ml bei 37°C und ist wesentlich für die Bioverfügbarkeit von CBZ (Arzneibuchkommentar). Der angegebene Wert von 13 mg/100 ml entspricht

dem in den Freisetzungsuntersuchungen (3.2) gefundenen Wert der Löslichkeit von CBZ-DH in demineralisiertem Wasser bei 25°C. Die Übersättigung des Arzneistoffs im FreisetzungsmEDIUM wird daher auf diesen Wert bezogen (%  $c_s$  CBZ-DH).

Die Bestimmung der initialen Lösungsgeschwindigkeit ( $LG_{in}$ ) der verschiedenen Kristallformen von CBZ liefert erwartungsgemäß folgende Reihenfolge (Kobayashi et al., 2000; Yoshihashi et al. 2002):

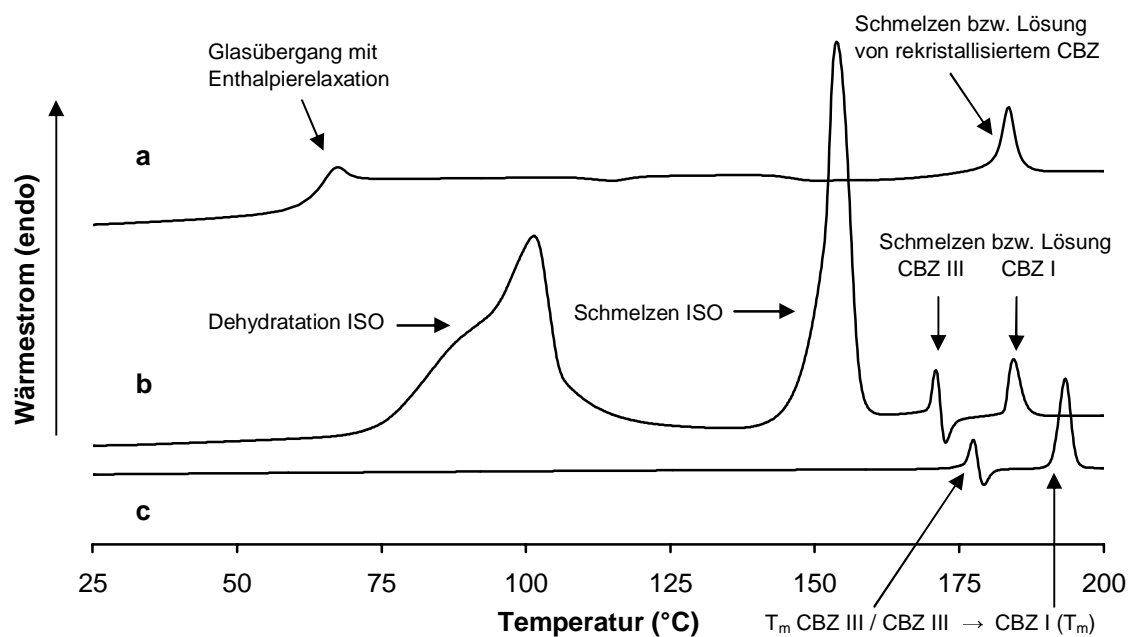
$$LG_{in}(\text{CBZ II}) > LG_{in}(\text{CBZ I}) > LG_{in}(\text{CBZ III}) > LG_{in}(\text{CBZ-DH})$$

Die Reihenfolge der Löslichkeiten ergibt sich analog. Da aber die Transformationsgeschwindigkeit von CBZ I bei Wasserkontakt in das Dihydrat größer als von CBZ III ist, ergibt sich bei den Untersuchungen von Kobayashi et al. eine bessere Bioverfügbarkeit der Modifikation III. Die Applikation einer Dosis von 200 mg CBZ III führt zu einem doppelt so hohen Plasmaspiegel wie bei der Applikation des Dihydrats oder CBZ I.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Transformation des kristallinen CBZ zum Dihydrat im Gastrointestinaltrakt in vivo einen entscheidenden Einfluss auf die Bioverfügbarkeit hat. Die Geschwindigkeit der CBZ-DH Bildung ist dabei von entscheidender Bedeutung, da die Löslichkeit von CBZ-DH im Gastrointestinaltrakt wesentlich geringer als die der wasserfreien Modifikationen ist. Durch die Bildung von CBZ-DH kommt es zur Verlangsamung der Absorption, da der Anteil an gelöstem Arzneistoff im GI sinkt.

#### **1.4.2 Glasbildung von binären Mischungen aus CBZ und Isomalt**

Aus 1.2 ist bekannt, dass Lösungen von Carbamazepin in geschmolzenem Isomalt eine starke Rekristallisation während des für die Herstellung glasartiger Lösungen entscheidenden Abkühlvorgangs zeigen. Es resultieren feine Suspensionen von kristallinem Carbamazepin im amorphen Träger Isomalt (Abb. 8a). Aus DSC-Messungen lässt sich der ursprüngliche Anteil an kristallinem Arzneistoff im glasartigen Träger vor Beginn des Aufheizprozesses über die Werte der Rekristallisationsenthalpie und der anschließenden Schmelzenthalpie abschätzen (Van den Mooter et al., 2001). Voraussetzung für eine genaue Bestimmung ist dabei allerdings die Nichtlöslichkeit des Arzneistoffs im glasartigen Träger, da ansonsten die Schmelzenthalpie um den Betrag der molaren Mischungsenthalpie des Arzneistoffs verringert ist. Legt man die gemessene Schmelzenthalpie von CBZ I in der physikalischen Mischung mit Isomalt zugrunde, so ergibt sich, dass 80% des CBZ in der gebildeten festen Dispersion unmittelbar nach der Herstellung rekristallisiert sind. In Abb.8a ist das Schmelzen bzw. der Auflösungsprozess dieses Anteils im geschmolzenen ISO als endothermer Peak bei 183°C erkennbar.



**Abb. 8:** DSC-Thermogramm von 10 mg der festen Dispersion aus 10% CBZ und 90% ISO (a) und der entsprechenden physikalischen Mischung beim 1. Aufheizen (b) im Vergleich zu 1 mg kristallinem CBZ (c), Wärmestrom in relativer Darstellung

Bei einem Gesamtgehalt von 10% CBZ in der festen Dispersion liegen also lediglich 2% als glasartige Lösung mit Isomalt vor. Dieses Ergebnis korreliert gut mit dem in Kapitel 1.2 gefundenen Wert von nicht rekristallisiertem Arzneistoff nach Herstellung im glasartigen Träger. Die T<sub>g</sub> der festen Dispersion nimmt in etwa den Wert des glasartigen Trägers Isomalt an. Die Ursache dafür mag an der geringen Menge an gelöstem CBZ oder einer T<sub>g</sub> im Bereich von glasartigem ISO liegen. Die Untersuchungen mittels DSC bestätigen also, dass stabile glasartige Lösungen von Carbamazepin in Isomalt durch einfaches Schmelzen und anschließendes Abkühlen bei Raumtemperatur trotz der in 1.2 gezeigten Mischbarkeit im flüssigen Zustand nur sehr begrenzt möglich sind. Die molekulare Beweglichkeit in der unterkühlten Schmelze von Isomalt, die bei 61,5°C in den glasartigen Zustand übergeht, ist nicht ausreichend reduziert, um eine Rekristallisation des Arzneistoffs zu verhindern. Dies wird durch das Auftreten einer Enthalpielaxation am Glasübergang von Isomalt in Abb. 8a deutlich, die als Maß für die molekulare Beweglichkeit angesehen werden kann.

Beim Aufheizen der physikalischen Mischung (Abb. 8b) kommt es zunächst zu einer Dehydratation des Trägers ISO bei ca. 100°C, worauf ISO bei 145°C schmilzt. Im Anschluss daran tritt wie bei reinem Carbamazepin (Abb. 8c) eine Umwandlung von Modifikation III zu Modifikation I auf. Modifikation III beginnt ab 170°C in flüssigem Isomalt zu schmelzen, anschließend erfolgt die exotherme Rekristallisation von Modifikation I, die durch das Entstehen von Kristallnadeln unter dem Heitzmikroskop erkennbar ist (1.4.3, Abb. 11). Bei Erreichen von 180°C sind noch viele dieser Kristallnadeln unter dem Mikroskop zu erkennen, die erst bei 190°C beginnen sich aufzulösen. In der DSC endet der Lösungsvorgang bereits bei 187°C. Der endotherme Vorgang, der im Bereich von 183 bis 187°C als Peak auftritt, ist somit als Lösungspik des Arzneistoffs zu bezeichnen, da er unterhalb des Schmelzpunkts von CBZ I (191°C) liegt, das sich beim Aufheizen aus CBZ III bildet. Die Schmelzenthalpie des aus reinem CBZ III entstehenden CBZ I von 25,5 kJ/mol ist dabei um die molare Mischungsenthalpie mit Isomalt reduziert. Die gemessene Enthalpieänderung von 16,8 kJ/mol entspricht dabei der Lösungsenthalpie von CBZ in Isomalt.

Der gemessene Schmelzpunkt von Modifikation I in der physikalischen Mischung verringert sich um etwa 8°C. Die Thermogramme verschiedener Mischungsverhältnisse von Carbamazepin mit Isomalt in physikalischer Mischung (Abb. 9) geben keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Eutektikums. Vielmehr deutet das Verhalten der kristallinen physikalischen Mischung beim Aufheizvorgang in der DSC auf das Vorliegen eines Monotektikums hin, d.h. vollständige Mischbarkeit im flüssigen Zustand mit einer geringfügigen Erniedrigung des Schmelzpunkts der höher schmelzenden Komponente CBZ im Bereich von 191 bis 183°C. Dabei ersetzt der Erstarrungspunkt der niedriger schmelzenden Komponente der binären Mischung die eutektische Temperatur und der Schmelzpunkt dieser Komponente bleibt unbeeinflusst durch steigende Konzentrationen der anderen Komponente mit dem höheren Schmelzpunkt (Ford und Timmins, 1989). Die Bildung von Monotektika bei der Herstellung von festen Dispersionen ist für



Nortriptylinhydrochlorid (Craig und Newton, 1991) sowie Nimodipin und Griseofulvin (Urbanetz, 1999) mit Macrogolen als kristallinem Träger beschrieben. Die Erstellung eines Phasendiagramms für binäre Mischungen von Isomalt und CBZ ist nicht möglich, da beim Abkühlen kein Übergang in den kristallinen Zustand stattfindet, sondern der Träger Isomalt glasartig und damit in einem thermodynamisch nicht stabilen Zustand erstarrt.

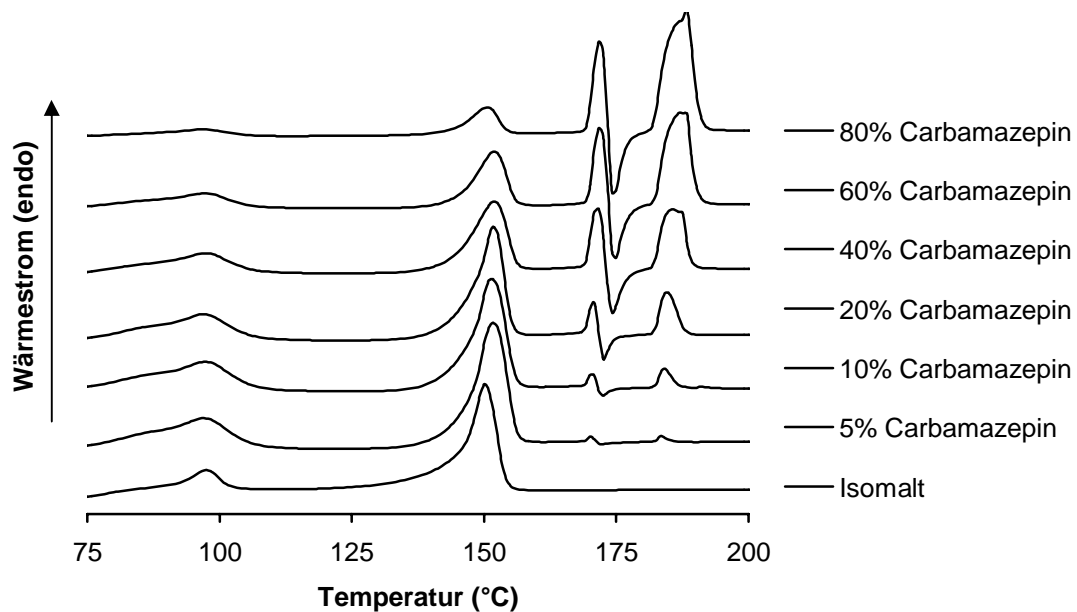
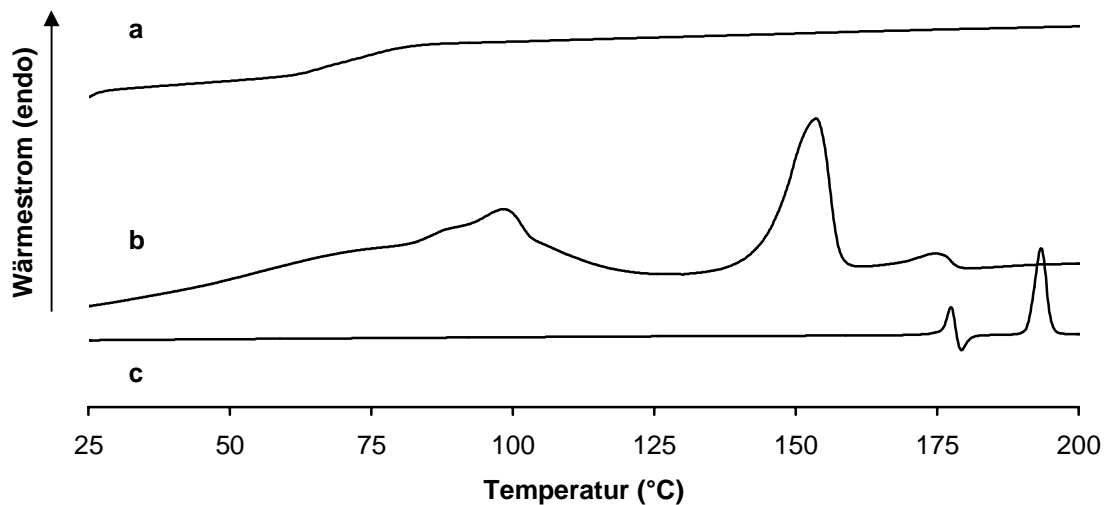


Abb. 9: DSC Thermogramme von 10 mg verschiedener physikalischer Mischungen aus CBZ und Isomalt, Wärmestrom in relativer Darstellung

### 1.4.3 Einfluss von Polyvinylpyrrolidon K17 (PVP)

Abb. 10b zeigt das DSC-Thermogramm des Aufheizprozesses der physikalischen Mischung von 10% Carbamazepin und Isomalt, die zusätzlich 35% PVP als Hilfsstoff enthält. Im Gegensatz zur binären Mischung aus CBZ und ISO (1.4.2, Abb. 8b) fällt der wesentlich breitere und frühere Lösungsspeak von CBZ in der Hilfsstoffgrundlage auf. Der Lösungsprozess beginnt bereits bei 167°C und erstreckt sich bis 179°C mit einer bestimmbaren Enthalpieänderung von 11,7 kJ/mol. Die geringere Lösungsenthalpie von CBZ in diesem ternären Gemisch im Vergleich zum binären Gemisch mit ISO lässt auf vermehrte Wechselwirkungen zwischen den Arzneistoffmolekülen und der flüssigen Grundlage schließen. Aufgrund der geringeren Wärmetönung des Lösungsvorgangs im Vergleich zum Schmelzvorgang und dem Erstrecken über einen weiten Temperaturbereich hebt sich der endotherme Vorgang allerdings nur wenig von der Basislinie ab. Daher ist die Bestimmung der Enthalpieänderung und des Temperaturbereichs eines solchen Vorgangs prinzipiell problematisch (Urbanetz, 1999). Eine Umwandlung der Modifikation III von Carbamazepin in die höher schmelzende Form I scheint bei PVP-Zusatz aber nicht oder nur in geringem Ausmaß statt zu finden.

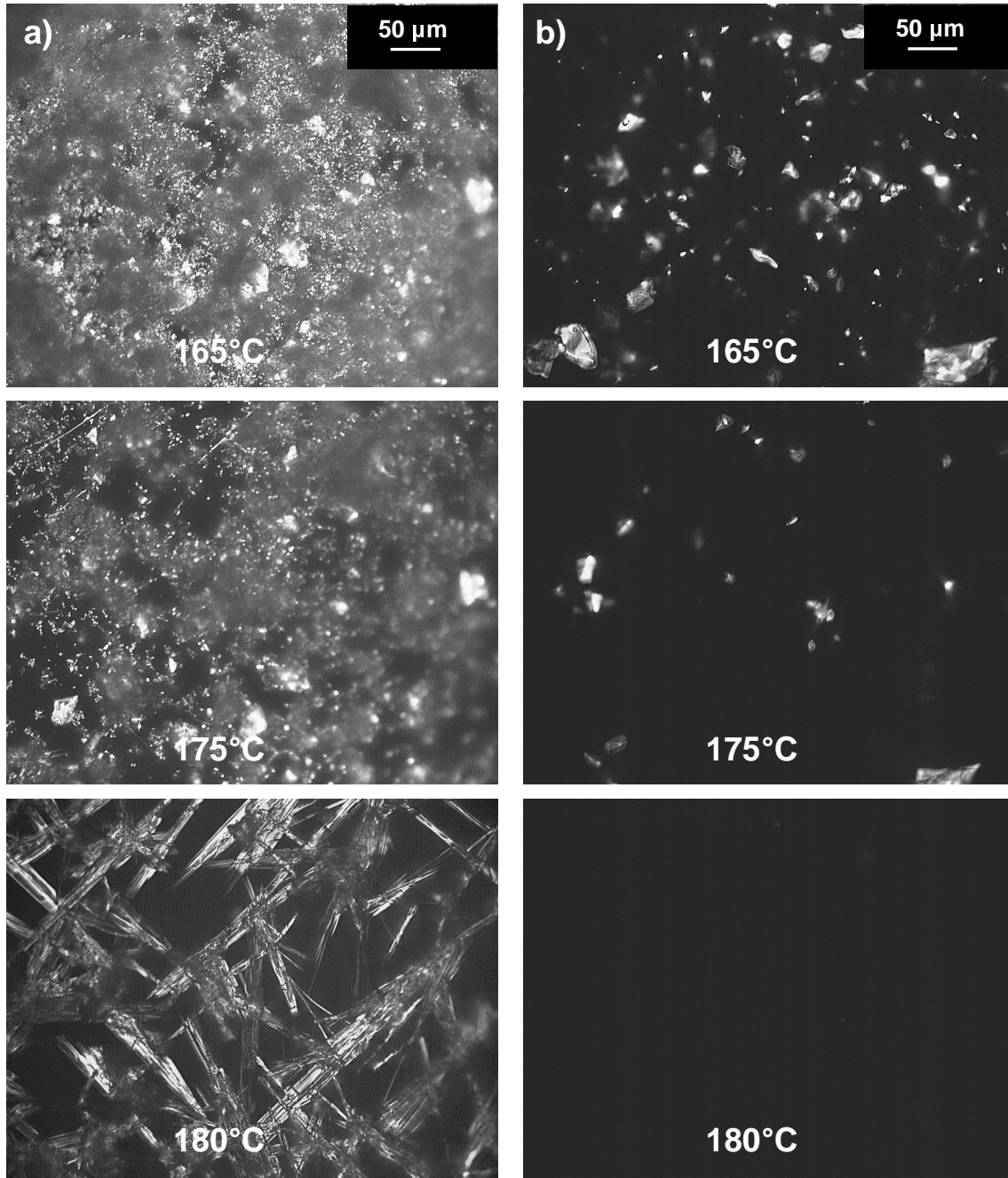


**Abb. 10:** DSC-Thermogramm von 10 mg der festen Dispersion aus 10% CBZ, 35%PVP und 55% ISO (a) und der entsprechenden physikalischen Mischung beim 1. Aufheizen (b) im Vergleich zu 1 mg kristallinem CBZ (c), Wärmestrom in relativer Darstellung

Die nach dem Abkühlprozess entstandene feste Dispersion (Abb. 10a) zeigt keine kristallinen Arzneistoffanteile. Eine Rekristallisation während des Aufheizens in der DSC findet ebenfalls nicht statt, so dass auf das Vorliegen einer glasartigen Lösung von 10% CBZ in dem glasartigen Träger geschlossen werden kann. Der Wert der Glasübergangstemperatur des gebildeten Glases liegt dabei mit 72,3°C über der Tg von glasartigem Isomalt. Dies verdeutlicht, dass der zugesetzte PVP-Anteil von 35% die Glasübergangstemperatur von Isomalt um 10,8°C erhöht. Das Vorliegen von nur einer Tg in dem Thermogramm verdeutlicht gemäß der Gesetzmäßigkeit von Gordon-Taylor (I. 2.4.2.1) die Ausbildung einer vollständigen glasartigen Lösung aller Komponenten. Die Verringerung der molekularen Beweglichkeit durch den PVP-Anteil zeigt sich in Abb. 10a durch das Verschwinden der Enthalpielaxation im Vergleich zum binären Gemischs von CBZ und glasartigem Isomalt (1.4.2). Für die Bildung einer glasartigen Lösung von 10% CBZ ist bereits ein PVP Anteil von 25% ausreichend, wie entsprechende Versuche zeigen (1.4.4).

Mit dem Gießverfahren (2.1) hergestellte glasartige Tabletten aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO zeigen bei der Charakterisierung mittels DSC ebenfalls eine einzige Tg im Bereich von 72 bis 74°C und keine Rekrystallisation während des Aufheizens. Die Ergebnisse der DSC-Untersuchungen physikalischer Mischungen mit CBZ lassen demnach aussagekräftige Rückschlüsse auf die Herstellbarkeit glasartiger fester Lösungen mit dem genannten Schmelzverfahren zu.

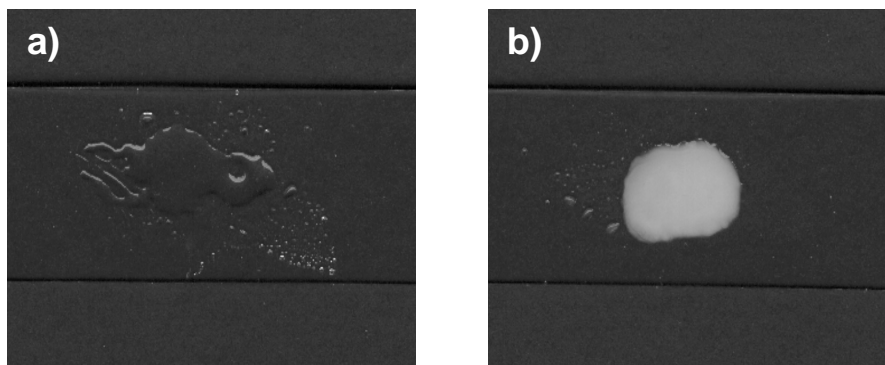
Die Untersuchung einer physikalischen Mischung aus 10% CBZ, 25% PVP und 55% Isomalt durch die Heitzschmikroskopie mit einer Aufheizrate von 10°C/min (Abb. 11), die der Aufheizrate physikalischer Mischungen in den DSC-Untersuchungen entspricht, liefert übereinstimmende Ergebnisse. Deutlich ist das unterschiedliche Verhalten von CBZ in Mischungen mit Isomalt (Abb. 11a) und Isomalt/PVP (Abb. 11b) zu sehen. Beim Aufheizen der binären Mischung von Carbamazepin und Isomalt ist die Umwandlung der CBZ-Modifikation III in die Modifikation I zwischen 175° und 180°C erkennbar. Der prismatische Kristallhabitus des CBZ ändert sich dabei zu einem nadelförmigen Erscheinungsbild. Erst oberhalb von 190°C kommt es zur vollständigen Auflösung von CBZ im geschmolzenen Träger ISO. Der Zusatz von PVP führt dagegen zu einer sichtbar erhöhten Löslichkeit von CBZ ab 170°C, ohne dass eine Umwandlung von CBZ III in CBZ I stattfindet. Bei Erreichen von 180°C sind keine kristallinen Anteile mehr unter dem Mikroskop erkennbar.



**Abb. 11:** Mikroskopische Aufnahmen beim Aufheizen einer Mischung aus 10% CBZ und 90% ISO (a) im Vergl. zur Mischung aus 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO (b); Aufheizrate 10°C/min, polarisiertes Licht

#### 1.4.4 Rekristallisationsinhibition durch PVP

Die Bildung einer glasartigen festen Lösung von CBZ in Isomalt wird durch die Rekristallisation des Arzneistoffs während des Abkühlvorgangs limitiert (1.4.2). Dies ist makroskopisch dadurch erkennbar, dass der ansonsten vollkommen glasartig-transparente Träger Isomalt milchig weiß erscheint (Abb. 12).



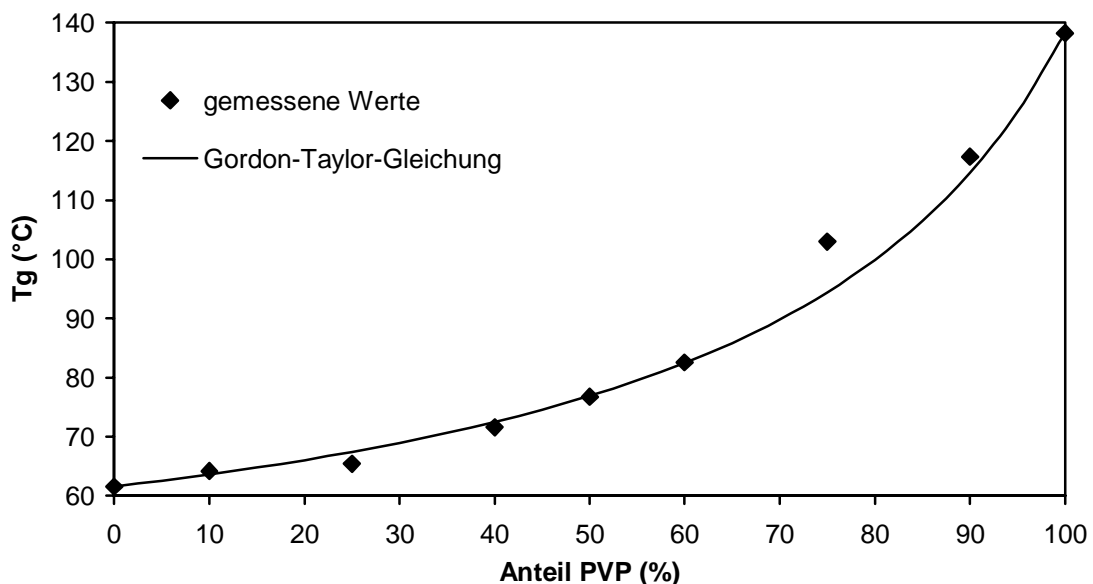
**Abb. 12: Makroskopische Aufnahmen von glasartigem Isomalt (a) und fester Dispersion von 5% CBZ in Isomalt (b) auf Objektträgern**

In glasartigen Lösungen als metastabilen Systemen (I. 2.5) kommt es stets zu einer zeitabhängigen Rekristallisation von gelösten CBZ-Molekülen. Dabei spielen Faktoren wie zum Beispiel die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Träger (I. 2.5.1/1.4.4) eine Rolle. Durch deren Verringerung ist es möglich, glasartige Lösungen über einen längeren Zeitraum zu stabilisieren, der für die Haltbarkeit der entsprechenden Arzneiform ausreichend ist (II. 4). Stellt man glasartige feste Lösungen von 2% CBZ in Isomalt her, so erscheinen sie unmittelbar nach der Herstellung transparent, innerhalb weniger Minuten kommt es aber zu einer milchigen Trübung des Glases. Höhere Konzentrationen von CBZ im glasartigen Träger führen zur sofortigen Trübung.

Ein PVP-Zusatz von 25% führt zur Stabilisierung der glasartigen festen Lösung von 10% CBZ in glasartigem Isomalt (65%), was mittels DSC und mikroskopischer Untersuchung gezeigt werden kann. Ein Arzneistoffanteil von unter 10% in glasartigen Lösungen erscheint nicht sinnvoll, da mit dem Gießverfahren hergestellte Tabletten dann mehr als 2 g wiegen müssten, um

die therapeutische Dosis von 200 mg zu verabreichen. Auffällig ist, dass die Stabilisierung geeigneter Arzneistoffanteile erst mit hohen Anteilen an PVP möglich ist. Bei einem PVP-Anteil von 10% in glasartigem ISO gelingt lediglich die Stabilisierung glasartiger fester Lösungen mit einem Arzneistoffanteil von 2,5% CBZ (Tab. 12). Erst ab einem PVP-Anteil von 25% kann die Rekristallisation von 10% CBZ in glasartigem Isomalt zuverlässig verhindert werden.

Ein Blick auf die Tg binärer Isomalt/PVP-Mischungen zeigt, dass ein merklicher Einfluss von PVP auf die Tg von Isomalt erst bei höheren Konzentrationen deutlich wird (Abb. 13).



**Abb. 13: Abhängigkeit der Tg vom PVP-Anteil in glasartigen festen ISO/PVP-Lösungen**

Alle aus binären Isomalt/PVP-Mischungen gebildeten Gläser zeigen jeweils nur einen einzigen Glasübergang, dessen Wert der Gesetzmäßigkeit von Gordon-Taylor (I. 2.4.2.1) folgt, was auf das Vorliegen einer glasartigen Lösung des Rekristallisationsinhibitors PVP mit Isomalt schließen lässt.

Der Wert der Tg verschiedener ISO/PVP-Gläser kann auch als Maß für die molekulare Beweglichkeit in dem betreffenden Glas bei einer bestimmten

Lagerungstempertatur dienen (I. 2.3.4) und erlaubt daher auch eine Abschätzung darüber, welche Arzneistoffmenge noch ohne spontan auftretende Rekristallisation in der glasartigen Grundlage inkorporiert werden kann (Tab. 12). Die Betrachtung der Veränderung der Tg bei Erhöhung des PVP-Anteils von 10 auf 25% zeigt aber, dass gegebenenfalls noch andere Vorgänge zur Stabilisierung der glasartigen festen Lösung von 10% CBZ beitragen. So erhöht PVP die Viskosität im Bereich der unterkühlten Schmelze der Komponenten oberhalb des gemeinsamen Glasübergangs und setzt somit die molekulare Beweglichkeit der Arzneistoffmoleküle herab. Dadurch kann die Rekristallisation von Arzneistoff während des Abkühlprozesses vermieden werden. Zusätzlich kommt es durch den PVP-Anteil auch zur Erhöhung der Löslichkeit von CBZ in der glasartigen Grundlage (1.4.2.2) und damit zur Verringerung des Grads der Übersättigung von CBZ. Da die Nukleationszeit mit sinkendem Grad der Übersättigung zunimmt (Raghavan et al., 2001), erfolgt Stabilisierung glasartiger fester Lösungen mit zunehmendem PVP-Anteil. Bei hohen PVP-Anteilen in glasartigem Isomalt gelingt daher auch die Stabilisierung glasartiger fester Lösungen mit 20 bis 30% CBZ (Tab. 12).

**Tab. 12: Tg-Werte binärer glasartiger fester Lösungen von ISO und PVP; Angabe der Arzneistoffmenge von CBZ, die in diesen Gläser gelöst werden kann, ohne dass es zu einer makroskopisch erkennbaren Rekristallisation unmittelbar nach der Herstellung kommt**

PVP-Anteil in ISO (%)	Tg (°C)	CBZ gelöst (%)
0	61,5	≤ 2,0
10	64,2	2,5
25	65,5	10
40	71,6	20
50	76,7	30

Die Tg einer festen Lösung von 40% PVP in glasartigem Isomalt entspricht in etwa derjenigen einer glasartigen festen Lösung von 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO, da auch hier der PVP-Anteil in glasartigem ISO bei 39% liegt. Dies



verdeutlicht, dass die Eigenschaften des glasartigen Systems aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO hauptsächlich von der glasartigen festen Lösung der Träger bestimmt werden.

Eine Erhöhung des PVP-Anteils auf über 40% ist bei der Herstellung glasartiger Tabletten nicht möglich, da die entstehenden Gläser zerbrechlich werden, d.h. auch ohne Krafteinwirkung zerspringen. Auch wird die Viskosität der geschmolzenen Grundmasse so stark erhöht, dass die Herstellung mit dem Gießverfahren (2.1) selbst bei hohen Temperaturen schwierig ist. Bei einem PVP Gehalt von 40% der Gesamtmasse sind glasartige Tabletten von 20% CBZ in Isomalt herstellbar. Jedoch weisen bereits glasartige Tabletten von 15% CBZ in Isomalt, die mit einem Anteil von 35% PVP hergestellt werden können, ein schlechtes Freisetzungsprofil auf, da es in der wässrigen Grenzschicht zu einer starken Rekristallisation des Arzneistoffs kommt (3.3.1.3). Aufgrund der Freisetzungsuntersuchungen (II. 3) sind glasartige Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% Isomalt als beste Formulierung anzusehen.

#### **1.4.5 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der Untersuchungen mittels DSC und Heitzischmikroskopie zeigen, dass sich glasartige feste Lösungen von 10 bis 20% CBZ in Isomalt/PVP bilden und somit mit Schmelzverfahren (II. 2) herstellbar sind. Der Anteil an gelöstem Arzneistoff im glasartigen Träger ist dabei direkt vom PVP-Gehalt abhängig. Die Herstellung glasartiger Lösungen von Carbamazepin in Isomalt/PVP ist ohne das Schockkühlen der Schmelze mit flüssigem Stickstoff (Hirasawa et al., 1999) oder durch ein Eisbad (Perissutti et al., 2000) möglich, was ansonsten häufig für die Herstellung glasartiger Lösungen unabdingbar ist, um Rekristallisation des Arzneistoffs im Temperaturbereich der unterkühlten Schmelze zu verhindern. Hier, vor Erreichen des glasartigen Zustands, ist Rekristallisation des Arzneistoffs am wahrscheinlichsten, da die Löslichkeit des Arzneistoffs mit fallenden Temperaturen abnimmt, die molekulare Beweglichkeit

der Arzneistoffmoleküle in der unterkühlten Schmelze im Vergleich zum glasartigen Zustand aber noch relativ hoch ist (Hancock und Zografi, 1997). Der Zusatz von PVP ermöglicht das Durchlaufen dieses Bereiches ohne eine Rekristallisation an Arzneistoff, so dass ein beschleunigter Abkühlprozess bei der Herstellung nicht nötig ist. Daher genügt das Ausgießen in geeignete Tablettenformen bei Raumtemperatur für die Herstellung glasartiger Tabletten von Carbamazepin in Isomalt/PVP. Da die im festen Zustand gelöste Arzneistoffmenge stark von der Verhinderung der Rekristallisation während des Herstellprozesses abhängig ist, und darüberhinaus glasartige Systeme metastabil sind, ist die Angabe einer thermodynamischen Löslichkeit im glasartigen Träger schwierig. Die nach der Herstellung gelösten Arzneistoffanteile sind allerdings indikativ für die Löslichkeit, da die Nukleationszeit mit höherer Übersättigung des entsprechenden Arzneistoffs abnimmt (Raghavan et al., 2001). Deshalb kann man bei einer niedrigen Löslichkeit im glasartigen Träger und damit einem hohen Grad an Übersättigung eine spontane Kristallisation des Arzneistoff beobachten. Diese tritt ab ungefähr 2% Arzneistoff in glasartigem Isomalt auf. Die Herstellung mit molekular dispergiertem PVP bewirkt im wesentlichen zwei entscheidende Effekte. Zum einen wird die molekulare Beweglichkeit oberhalb und unterhalb des Glasübergangs der unterkühlten Schmelze herabgesetzt und zum anderen erhöht sich die Löslichkeit von CBZ im glasartigen Träger. Letzteres wird durch die geringere Lösungsenthalpie des CBZ in Isomalt/PVP im Vergleich zur binären Mischungen mit Isomalt deutlich. Die Reduktion der molekularen Beweglichkeit im glasartigen Träger zeigt sich durch das Verschwinden der Enthalpierrelexation beim Aufheizvorgang glasartiger Lösungen, die PVP als Zusatz enthalten. Der Wert der Enthalpierrelexation nach einer bestimmten Lagerungszeit kann als Maß für die molekulare Beweglichkeit angesehen werden (Shamblin und Zografi, 1998). Die Erniedrigung der molekularen Beweglichkeit wird von Shamblin et al. (1998) in Saccharose/PVP-Lyophilisaten auf das Vorliegen von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem glasartigen Träger und PVP zurückgeführt.

Für die Bildung einer glasartigen Lösung von CBZ in Isomalt sind Temperaturen notwendig, die oberhalb des Schmelzpunktes für CBZ von 191°C liegen. Erst an seinem Schmelzpunkt kommt es zur vollständigen Auflösung von CBZ im geschmolzenen Zuckeralkohol. Es entsteht eine flüssige Phase mit molekulardispers verteiltem CBZ als grundlegende Voraussetzung für die Bildung glasartiger Lösungen (1.1). Das Erhitzen des Arzneistoffs mit 10°C/min im DSC-Tiegel auf 220°C zeigt keinerlei Zersetzungerscheinungen von CBZ im entsprechenden Thermogramm. Die Auswertung von UV-Spektren inklusive der spezifischen Absorption bei 285 nm sowie von XRPD-Diffraktogrammen zeigt ebenfalls keine Zersetzung von CBZ, das aus den Feisetzungsversuchen glasartiger Tabletten zurückgewonnen wurde. Ohne zusätzliche Hilfsstoffe, die eine Löslichkeit des Arzneistoffs unterhalb seines Schmelzpunkts im geschmolzenen Träger ermöglichen, ist Herstellung bei niedrigeren Temperaturen nicht möglich. Auch der verwendete Rekristallisationsinhibitor PVP muss molekular gelöst im glasartigen System vorliegen, um seine Wirkung als Kristallisationsinhibitor der gelösten Arzneistoffmoleküle entfalten zu können (Lipp, 1998; Shamblin und Zografi, 1998). Dabei spielt die hohe Viskosität von PVP oberhalb seines Glasübergangs bei 140°C eine nicht unwesentliche Rolle, da es selbst durch Rühren schwierig ist, das Polymer homogen in der Isomalt-Schmelze bei Temperaturen unterhalb 190°C zu verteilen.

Die Suche nach Hilfsstoffen zur Formulierung glasartiger Lösungen mit dem Zweck, die Löslichkeit von CBZ im Träger bei niedrigeren Temperaturen zu erreichen, erweist sich entsprechend eigener Versuche als sehr schwierig, da Hilfsstoffe wie zum Beispiel die Tenside Gelucire<sup>®</sup> 44/14 (Macrogolglycerollaurate Ph.Eur.) und 50/13 (Macrogolglycerolstearate Ph.Eur.) häufig nicht mit Isomalt/PVP oder Isomalt mischbar sind. Außerdem kann die Lösungsgeschwindigkeit des glasartigen Trägers herabgesetzt werden (3.3.1.3.2). Zusätzlich verringern sie die Stabilität des glasartigen Systems, da sie selbst teilweise kristallin erstarren und die Viskosität der unterkühlten Schmelze erniedrigen. Eine Vielzahl weiterer Tenside erwies sich aufgrund der Unmischbarkeit mit Isomalt ebenfalls als ungeeignet (Polysorbat 60/Tween<sup>®</sup> 60,

Macrogol(20)stearylether/Brij<sup>®</sup> 78, Laurylglykosid/Plantacare<sup>®</sup> 1200, Saccharose monopalmitat/Sucroester<sup>®</sup> 15, Natriumlaurylsulfat/Texapon<sup>®</sup> K12).

Perissutti et al. (2000) stellten feste Dispersionen von Carbamazepin in Gelucire<sup>®</sup> 44/14 bzw. 50/13 mit dem Schmelzverfahren und anschließender Eiskühlung her. Da die Herstellung bei 75°C erfolgte, lag der CBZ-Anteil in den festen Dispersionen kristallin vor. Die Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit führen sie auf eine bessere Benetzung des Arzneistoffs und auf eine Verkleinerung der Partikelgröße zurück. Für die vollständige Auflösung von 50% CBZ geben sie Temperaturen von 150°C für geschmolzenes Gelucire<sup>®</sup> 44/14 und von 160°C für Gelucire<sup>®</sup> 50/13 an. Feste Lösungen von 10% CBZ in Lactose, hergestellt durch Schmelzen bei 220°C und anschließende Schockkühlung in flüssigem Stickstoff sind von Hirasawa et al. (1999) beschrieben. Angaben zur Stabilität und zu Bräunungsreaktionen von festen Dispersionen aus Carbamazepin und Lactose fehlen allerdings. Das Schmelzen von CBZ und Macrogol 6000 bei 200°C mit anschließendem Ausgießen auf eine Metallplatte resultierte in festen Suspensionen mit kristallinem CBZ II und dem entsprechend kristallinen Träger (Naima et al., 2001).

Im Gegensatz zu diesen festen Dispersionen liegt bei glasartigen Lösungen von CBZ in Isomalt/PVP eine molekulardisperse Verteilung des CBZ vor, die durch einfaches Schmelzen und Abkühlen bei Raumtemperatur erreicht werden kann. Hierdurch kommt es zum Wegfall der Gitterenthalpie beim Lösungsvorgang in wässrigen Medien und damit einer Übersättigung an Arzneistoff im Freisetzungsmedium (3.3.4), da die Löslichkeit vorübergehend erhöht ist. Da die Löslichkeit der limitierende Faktor für die gastrointestinale Absorption von CBZ ist (1.5.1.3), kann für glasartige Tabletten mit CBZ eine deutliche Verbesserung der Bioverfügbarkeit im Hinblick auf das Anfluten des Arzneistoffs erwartet werden. Gerade bei den Indikationen Trigeminus-Neuralgie und Epilepsie wäre eine Arzneiform mit schneller Wirkstofffreisetzung wünschenswert.

## 1.5 Glasartige Lösungen von Trimethoprim in Isomalt

### 1.5.1 Modellarzneistoff Trimethoprim (TMP)

Trimethoprim (2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin) findet als Chemotherapeutikum bei bakteriellen Infekten Verwendung. Häufig wird die Kombination mit Sulfamethoxazol verwendet, die den Vorteil einer stärkeren Hemmung der bakteriellen Folsäuresynthese und eines selteneren Auftretens von Resistenzen besitzt. Die antibiotische Wirkung von Trimethoprim selbst beruht auf Hemmung der bakteriellen Dihydrofolatreduktase, die für TMP wesentlich empfindlicher ist als das entsprechende menschliche Enzym.

Als 2,4-Diaminopyrimidin besitzt Trimethoprim basische Eigenschaften und wird vermutlich an N-1 protoniert, der  $pK_S$ -Wert liegt zwischen 6,6 und 7,1 (Arzneibuchkommentar). Die Löslichkeit von TMP ist somit vom pH-Wert des Lösungsmediums abhängig. Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung erfolgt daher in Phosphatpuffer pH 7,8, in dem für TMP eine Löslichkeit von 48 mg/100 ml bei 25°C bestimmt wurde (III. 1.4.2). Dieser Wert liegt auch der Berechnung des Ausmaßes der Übersättigung von TMP im FS-Medium zugrunde (3.3.2). Die Löslichkeit von TMP im verwendeten Phosphatpuffer liegt im Bereich der Löslichkeit von TMP in Wasser von 40 mg/100 ml (Manius,1978).

Die Einzeldosis von TMP liegt bei etwa 200 mg für die Monotherapie unkomplizierter Harnwegsinfekte bei Erwachsenen und bei 160 mg für die Kombinationstherapie mit Sulfamethoxazol. Trimethoprim wird bei oraler Gabe gut resorbiert, jedoch konnten Meshali et al. (1983) zeigen, dass mit festen Dispersionen von TMP die Geschwindigkeit der Absorption gesteigert werden kann. Da bei der Behandlung bakterieller Infektionen häufig schnelles Anfluten des Arzneistoffs gewünscht ist, wird TMP als weiterer Modellarzneistoff für die Herstellung glasartiger fester Lösungen mit dem Zuckeralkohol ISO untersucht.

Für die Herstellung mit dem Schmelzverfahren ist TMP wegen seiner thermischen Stabilität und Mischbarkeit mit geschmolzenem ISO (1.2) geeignet.

### 1.5.2 Glasbildung von binären Mischungen aus TMP und Isomalt

Aus einer binären Schmelze von 10% TMP in ISO bei 205°C resultiert durch Abkühlen bei Raumtemperatur eine glasartige Lösung des Arzneistoffs, die keinerlei kristalline Anteile unmittelbar nach der Herstellung zeigt (1.2). Ein Arzneistoffanteil von 20% lässt sich als feste glasartige Lösung nur mit Hilfe eines Rekristallisationsinhibitors herstellen (1.5.3). Versuche mit 20% TMP in ISO zeigen erkennbare Rekristallisation des Arzneistoffs im glasartigen Träger. Im DSC-Thermogramm der entsprechenden festen Dispersion (Abb. 14a) ist der kristalline Anteil des Arzneistoffs als endothermer Lösungspeak von 176 bis 186°C erkennbar, der verdeutlicht, dass Arzneistoff während der Herstellung rekristallisiert sein muss.

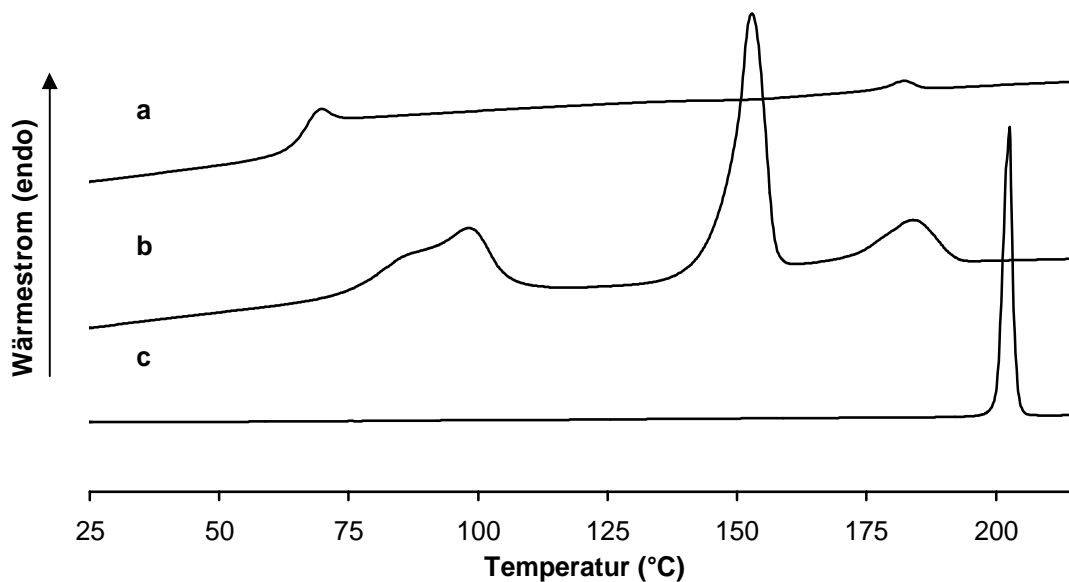


Abb. 14: DSC-Thermogramm von 10 mg der festen Dispersion aus 20% TMP und 80% ISO (a) und der entsprechenden physikalischen Mischung beim ersten Aufheizen (b) im Vergleich zu 2 mg kristallinem TMP (c), Wärmestrom in relativer Darstellung

Beim Aufheizvorgang der festen Dispersion ist keine Rekristallisation von TMP erkennbar, so dass sich aus der Lösungsenthalpie von TMP in der festen Dispersion im Vergleich zur physikalischen Mischung (Abb. 14b) Rückschlüsse auf den kristallinen Anteil des Arzneistoffs ziehen lassen (vgl. 1.4.2.1). Die entsprechende Berechnung liefert einen Wert von 5,6% kristallinem TMP in glasartigem ISO. Somit ergibt sich, dass 14,4% TMP unmittelbar nach der Herstellung in glasartigem ISO als feste Lösung vorliegen.

Der Schmelzpunkt des TMP von 200°C (Abb. 14c) ist in der physikalischen Mischung (Abb. 14b) erniedrigt bzw. durch den Lösungsspeak von 172 bis 192°C ersetzt. Es kommt zur Schmelzpunktdepression, da sich TMP im geschmolzenen Träger löst und Wechselwirkungen zwischen TMP und ISO auftreten. Dies führt zur Erniedrigung der Schmelzenthalpie des Arzneistoffs von 47,6 kJ/mol auf 36,6 kJ/mol, da die Schmelzenthalpie um den Betrag der molaren Mischungsenthalpie verringert ist.

Der Glasübergang der festen TMP-Dispersion bei 65,6°C liegt um 4°C höher als der von reinem Isomalt. Da bei einer glasartigen Lösung eines Arzneistoffs in einem Hilfsstoff die Tg zwischen den Werten der einzelnen Komponenten liegt, ist eine höhere Tg von glasartigem Trimethoprim im Vergleich zu glasartigem ISO anzunehmen. Beim Abkühlen der Arzneistoffschmelze in der DSC von 220°C auf 0°C mit 20°C/min kommt es jedoch zur kompletten Rekristallisation des Arzneistoffs, so dass ein Glasübergang von TMP mit dieser Methode leider nicht bestimmt werden kann. Daher kann nur vermutet werden, dass es durch die Wechselwirkung von TMP mit Isomalt zu einer leichten Erhöhung des Glasübergangs kommt.

Die feste Dispersion aus 20% TMP und 80% ISO zeigt beim Aufheizen eine Enthalpielaxation (Abb. 14a), die mit einem Betrag von 0,7 J/g im Bereich der Enthalpielaxation der festen Dispersion aus 10% CBZ und 90% ISO von 0,6 J/g sowie derjenigen reinen Isomalts von 0,7 J/g liegt. Dies verdeutlicht, dass die strukturelle Relaxation und damit letztlich auch die molekulare

Beweglichkeit in glasartigem Isomalt durch die inkorporierten Arzneistoffe kaum beeinflusst werden.

### 1.5.3 Einfluss von PVP

Beim Abkühlen einer Schmelze mit der Zusammensetzung 20% TMP, 30% PVP und 50% Isomalt kommt es zur Bildung einer glasartigen Lösung aller drei Komponenten mit einem einzigen Glasübergang bei 75,5°C (Abb. 15a). Es ist weder eine Enthalpierrelexation noch kristallines TMP in der DSC-Untersuchung der entstandenen festen Lösung erkennbar.

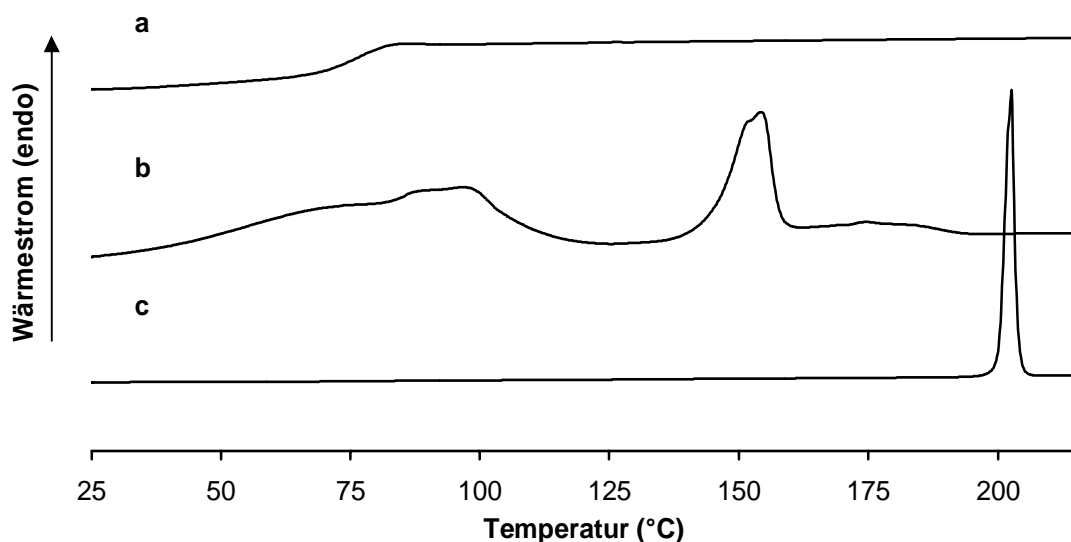


Abb. 15: DSC-Thermogramm von 10 mg der festen Dispersion aus 20% TMP, 30% PVP und 50% ISO (a) und der entsprechenden physikalischen Mischung beim ersten Aufheizen (b) im Vergleich zu 2 mg kristallinem TMP (c), Wärmestrom in relativer Darstellung

Wie schon in den Untersuchungen mit CBZ führt der PVP-Zusatz neben einer Erhöhung der T<sub>g</sub> zur Erniedrigung der molekularen Beweglichkeit im Träger, was durch das Verschwinden der Enthalpierrelexation deutlich wird. Außerdem kommt es durch den PVP-Zusatz zu vermehrten Wechselwirkungen, so dass der Lösungsvorgang von TMP in der Schmelze beim Aufheizen der physikalischen Mischung (Abb. 15b) bereits mit dem Schmelzvorgang von



Isomalt einsetzt. Eine Bestimmung der Lösungsenthalpie ist hier aufgrund der zu geringen Wärmetönung nicht mehr möglich. Dies zeigt auch die grundsätzliche Problematik beim Bestimmen von Enthalpieänderungen eines Lösungsprozesses, der sich über einen großen Temperaturbereich erstreckt, wie in Kapitel 4.2.2.2 erläutert. Das Ende des Lösungsvorgangs liegt bei ähnlichen Temperaturen wie ohne PVP-Zusatz.

#### **1.5.4 Zusammenfassung und Diskussion**

Glasartige feste Lösungen von TMP in Isomalt sind ebenfalls mit dem Schmelzverfahren herstellbar, wenn der Arzneistoff sowie die Trägerstoffe Isomalt und PVP bei Temperaturen um die 200°C geschmolzen und anschließend bei Raumtemperatur abgekühlt werden. Die Löslichkeit von TMP in glasartigem Isomalt ist im Vergleich zu CBZ deutlich erhöht, was durch das Ausbleiben einer Rekristallisation des Arzneistoffs nach der Herstellung deutlich wird. Da die Nukleationszeiten vom Ausmaß der Übersättigung des Arzneistoffs im glasartigen Träger abhängen, sind glasartige Lösungen von TMP in Isomalt über einen längeren Zeitraum stabil. Im Gegensatz zu CBZ lassen sich in Untersuchungen mit der Heitzschmikroskopie problemlos glasartige feste Lösungen mit 10% TMP ohne Rekristallisationserscheinungen beim Abkühlen herstellen. Durch DSC-Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass feste glasartige Lösung von bis zu 14% TMP in Isomalt entstehen. Trotz einer geringfügigen Erhöhung der Tg von glasartigen Isomalt-Systemen mit TMP, kann eine Erniedrigung der molekularen Beweglichkeit als Grund für die hohe Arzneistoffmenge, die ohne Rekristallisation in glasartigem Isomalt gelöst vorliegt, ausgeschlossen werden, da die Enthalpielaxation für binäre TMP- und CBZ-Gläser in etwa gleich hoch ausfällt. Durch den Zusatz von 30% PVP erhöht sich der Anteil an gelöstem TMP auf 20%. Hierbei spielt vermutlich die geringere molekulare Beweglichkeit im glasartigen Träger eine Rolle, da glasartige Systeme mit PVP keine Enthalpielaxation nach der Herstellung in der DSC zeigen. Auch scheinen vermehrt Wechselwirkungen zwischen der

geschmolzenen Grundmasse und TMP stattzufinden, so dass der Lösungsprozess des Arzneistoffs zwar früher beginnt, aber doch erst bei hohen Temperaturen endet. Da 20% TMP als glasartige Lösung inkorporiert werden können, lassen sich glasartige Tabletten mit bis zu 400 mg TMP als Einzeldosis herstellen, die mit Freisetzungsuntersuchungen (3.3.2) näher charakterisiert werden sollen. Da als therapeutische Dosis 200 mg ausreichen, sind glasartige Tabletten mit einem Einzelgewicht von 1 g ausreichend für eine pharmazeutische Verwendung. Eine Herstellung glasartiger Lösungen von TMP in Isomalt/PVP bei Temperaturen kleiner als 200°C ist nach den vorliegenden Untersuchungen nicht möglich, da sich der kristalline Arzneistoff erst knapp unterhalb dieser Temperatur in der Schmelze gelöst hat. Dies zeigen auch Untersuchungen von Meshali et al. (1983), die feste Dispersionen von TMP mit dem Schmelzverfahren in verschiedenen Zuckern herstellten, wobei die Herstellungstemperatur unterhalb dem Schmelzpunkt von TMP lag. In allen untersuchten Systemen waren kristalline Arzneistoffpartikel vorhanden. Die gesteigerte initiale Freisetzungsrates und erhöhte Bioverfügbarkeit in vivo führen Meshali et al. auf sehr kleine Partikel und einen eventuell kleinen, molekulardispers vorliegenden Arzneistoffanteil zurück. Aussagen über die Stabilität solcher Dispersionen liegen jedoch nicht vor. Sicherlich hat ein teilweise gelöster Arzneistoffanteil eine hohe Kristallisationstendenz, wenn gleichzeitig hohe kristalline Anteile vorliegen.

## 2. HERSTELLUNG GLASARTIGER TABLETTEN

Glasartige Tabletten werden im Rahmen dieser Arbeit durch Gießverfahren (2.1) hergestellt. Ein gesondertes Kapitel behandelt die Schmelzextrusion entsprechender Pulvermischungen zur Herstellung glasartiger Tabletten (2.2).

### 2.1 Gießverfahren

Zur Herstellung glasartiger Tabletten mit dem **Standardverfahren (III. 9.1)** werden die einzelnen Substanzen direkt eingewogen und bei 180 bis 205°C für 20 bis 25 Minuten aufgeschmolzen. Anschließend erfolgt das Ausgießen der Schmelze in Aluminium/Teflon-Formen und Abkühlen bei Raumtemperatur. Damit kann ein vorgeschalteter Mischungsprozess der pulverförmigen Ausgangssubstanzen entfallen. Eine leichte Gelbfärbung glasartiger Tabletten ist durch den PVP-Anteil bedingt.

Da die Eigenschaften eines Glases wesentlich von den Bedingungen bei seiner Bildung abhängen können, soll der Einfluss des Herstellverfahrens auf die Freisetzungparameter glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO geklärt werden, um Möglichkeiten für eine Optimierung des Herstellprozesses zu evaluieren. Freisetzungsuntersuchungen gestatten Rückschlüsse auf den physikalisch-chemischen Zustand der festen Dispersion selbst und ihrer Eigenschaften bei Kontakt mit dem Freisetzungsmedium (Urbanetz, 1999). Für die Untersuchung des Einflusses verschiedener Herstellungsbedingungen werden abweichend vom Standardverfahren Tabletten aus einer Pulvermischung (III. 9.2.1) hergestellt, die auch für die Schmelzextrusion (2.2) verwendet wird.

Der Vergleich der Freisetzungparameter unterschiedlich hergestellter Tabletten (Tab. 13) belegt, dass das Herstellungsverfahren einen

entscheidenden Einfluss auf den physikalisch-chemischen Zustand der sich bildenden festen Dispersion besitzen muss.

**Tab. 13: Freisetzungparameter unterschiedlich hergestellter Tabletten in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3): Zeit  $t_{100}$  bis zum Erreichen der  $c_s$  von CBZ-DH, CBZ-Konzentration im FS-Medium nach 33 Minuten  $c_{33}$  sowie Ausmaß der maximalen Übersättigung  $c_{max}$  und Zeitpunkt  $t_{max}$**

Herstellprozess	$c_{33}$ (% $c_s$ )	$t_{100}$ (min)	$c_{max}$ (% $c_s$ )	$t_{max}$ (min)
170-205°C, 20 min	212 ± 18,3	6	212 ± 18,3	33
180°C, 5min	174 ± 6,1	6	176 ± 2,5	27
180-205°C, 10 min	193 ± 29,1	9	195 ± 24,7	36
180-205°C, 20 min	240 ± 6,6	6	241 ± 8,5	30
185-205°C, 12 min	221 ± 7,4	6	221 ± 4,6	36
180-205, 20-25 min (Standardverfahren)	255 ± 11,6	6	255 ± 11,6	33

Um die Ausbildung einer vollständig glasartigen Lösung aller Komponenten miteinander zu ermöglichen, ist eine ausreichend lange Prozesszeit ebenso notwendig wie eine ausreichend hohe Temperatur. Die Werte der Freisetzungparameter in Tab. 13 verdeutlichen, dass Temperaturen unterhalb 180°C wenig für die Ausbildung einer vollständig glasartigen Lösung geeignet sind, da selbst bei langer Herstellzeit (170 bis 205°C, 20 Minuten) der maximale Grad der Übersättigung  $c_{max}$  von 255% nach 33 Minuten der durch das Standardverfahren (III. 9.1) hergestellten Tabletten nicht erreicht wird. Dagegen reicht eine Prozesszeit von 12 Minuten im Temperaturbereich von 185 bis 205°C aus, um eine feste Dispersion mit einer maximalen Übersättigung  $c_{max}$  von 221% nach 36 Minuten herzustellen. Glasartige Tabletten mit vergleichbaren Eigenschaften zu den durch das Standardverfahren hergestellten Tabletten, erhält man erst nach einer Herstellzeit von mindestens 20 Minuten im Temperaturbereich von 180 bis 205°C. Im betrachteten Temperaturbereich sind zum Erreichen einer hohen Übersättigung kürzere Herstellzeiten als 12 Minuten nicht sinnvoll. Tabletten, die bei 180°C aus der

nur 5 Minuten erhitzten Pulvermischung hergestellt werden, zeigen lediglich eine Übersättigung von 176% im Freisetzungsmedium.

Die Betrachtung der  $t_{100}$ -Werte zeigt aber deutlich, dass zumindest ein Teil des Arzneistoffs CBZ als glasartige feste Lösung vorliegen muss, da bei fast allen untersuchten Herstellungsbedingungen eine Träger kontrollierte Freisetzung (3.3) in der Anfangsphase möglich ist. Die hohe Übersättigung des FS-Mediums an CBZ bei den mit dem Standardverfahren hergestellten Tabletten wird jedoch von allen bei anderen Prozessbedingungen hergestellten Tabletten nicht erreicht. Dies kann möglicherweise das Resultat nicht ausreichender Lösung von CBZ und/oder PVP im glasartigen Hilfsstoff ISO sein.

## **2.2 Schmelzextrusion**

Die Herstellung glasartiger Tabletten durch Schmelzextrusion einer Pulvermischung mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% Isomalt wurde mit der Zielsetzung verfolgt, Herstelltemperatur und Prozessdauer zu verringern. Beim Gießverfahren limitiert die hohe Viskosität der Grundmasse die Absenkung der Herstelltemperatur, da unterhalb von 180°C ein Ausgießen in die entsprechenden Tablettenformen nicht möglich ist. Gleichzeitig erfordert der Lösungsvorgang von CBZ in der geschmolzenen Grundlage sowie das Vermischen von Isomalt und PVP eine gewisse Dauer des Standardverfahrens. Die Prozessdauer des Gießverfahrens. Die Untersuchung schmelzextrudierter Tabletten soll klären, ob eine glasartige Lösung von Carbamazepin bei niedrigeren Temperaturen und kürzeren Prozesszeiten als beim Standardverfahren möglich ist. Die im Extruder auftretenden Scherkräfte bedingen einen hohen Energieeintrag in die Grundmasse mit Arzneistoff, so dass prinzipiell eine Lösung von CBZ bei Temperaturen unterhalb 180°C möglich sein sollte. Untersuchungen mit der Heitzschmikroskopie (1.4.3) zeigen, dass in Mischungen, die mindestens 25% PVP enthalten, der Lösungsvorgang von CBZ in der Isomalt/PVP Schmelze bereits ab etwa 170°C

beginnt und bei 180°C abgeschlossen ist. Da bei der Schmelzextrusion ein zusätzlicher Energieeintrag erfolgt, wird versucht, die Tabletten bereits ab einer Temperatur von 160°C herzustellen, des weiteren bei 170, 180 und 190°C. Diese Tabletten werden durch DSC- und Freisetzungsuntersuchungen charakterisiert und mit glasartigen Tabletten, die durch das Standardverfahren (III. 9.1) hergestellt wurden, verglichen. In Vorversuchen (2.2.1) sollen vernünftige Prozesszeiten für die Schmelzextrusion mittels DSC ermittelt werden. Dabei ist zu überprüfen, in wie weit die Vorversuche eine Aussage darüber erlauben, ob sich eine glasartige Lösung von CBZ bei der entsprechenden Herstelltemperatur im Schmelzextruder bildet.

### 2.2.1 Vorversuche

Die Pulvermischung (III. 9.2.1) wird mit der DSC bei verschiedenen Temperaturen drei bzw. fünf Minuten lang isotherm geschmolzen. Die Produkte können durch die Glasübergangstemperatur charakterisiert werden (Tab. 14).

**Tab. 14: Glasübergangstemperaturen Tg der mit der DSC hergestellten Produkte,  $\bar{x} \pm SD$  (n=3)**

Herstelltemperatur (°C)	Tg nach 3 min (°C)	Tg nach 5 min (°C)
160	58,8 ± 2,01	60,4 ± 0,80
170	67,2 ± 1,04	65,0 ± 1,77
180	67,7 ± 0,95	68,5 ± 0,44

Alle Glasübergangstemperaturen liegen unter dem Wert von 72,3°C, den man bei der Herstellung glasartiger fester Lösungen durch kontinuierliches Aufheizen einer entsprechenden physikalischen Mischung (1.4.3) mit der DSC findet.

Bei höheren Temperaturen ist die Beweglichkeit der PVP Moleküle größer und die Viskosität des polymeren Bestandteils geringer. Daher steigt mit zunehmender Herstellungstemperatur die Glasübergangstemperatur der Gläser, da es zu einer besseren Verteilung der Polymerketten von PVP im geschmolzenen Träger Isomalt kommt. Bei 160°C als Herstelltemperatur liegt die Glasübergangstemperatur der Produkte lediglich in der Nähe des Wertes des glasartigen Trägers Isomalt von 61,5°C. Bei diesen Produkten sind mit der DSC auch deutlich kristalline CBZ-Anteile detektierbar, d.h. durch drei oder fünf Minuten Erhitzen der Pulvermischung bei 160°C sind keine glasartigen Lösungen von CBZ herstellbar. In den entsprechenden DSC-Thermogrammen ist statt des Lösungspeaks von Carbamazepin in Isomalt/PVP (1.4.3) ein Schmelzen der Modifikation III und nach anschließender Umwandlung ein Schmelzen der Modifikation I erkennbar, was für eine nicht homogene Mischung von Isomalt mit PVP spricht. Die Produkte, die bei 170°C hergestellt wurden, zeigen teilweise geringe kristalline Arzneistoffanteile, die aber auch aus einer Rekristallisation bereits gelösten CBZ während des Aufheizens mit der DSC resultieren können. Normalerweise findet beim Aufheizen von glasartigen Lösungen von CBZ in Isomalt mit 35% PVP keine Rekristallisation statt, so dass auch dies für eine nicht vollständige molekulare Verteilung des Polymers im glasartigen Träger spricht. Erst bei Herstelltemperaturen von 180°C sind keine kristallinen Anteile mehr detektierbar, unabhängig davon, ob die Pulvermischung drei oder fünf Minuten erhitzt wurde. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine Herstellung glasartiger Lösungen unterhalb 180°C schwierig ist, was gut mit den Ergebnissen aus 2.1 korreliert.

## **2.2.2 Durchführung**

Neben der Pulvermischung der Ausgangssubstanzen (III. 9.2.1) kommt eine Pulvermischung mit mikronisiertem Arzneistoff und Isomalt kleiner Partikelgröße, Pulvermischung M (III. 9.2.2) zum Einsatz.

Die Pulvermischungen werden mit einem beheizbaren Doppelschneckenextruder schmelzextrudiert (III. 9.2). Die Verweilzeit der mittels einer Dosiervorrichtung in den Schmelzextruder zugeführten Pulvermischungen beträgt bei den gewählten Temperaturen und Drehzahlen etwa drei bis vier Minuten. Die extrudierte Schmelze erweist sich als niedrig viskos und kann über einen speziellen Zulauf in die Tablettenformen aus 2.1 gefüllt werden. Das Resultat sind Tabletten gleicher Ausmaße wie beim Gießverfahren, die in Freisetzungstudien untersucht werden (2.3.1) sowie Proben des Extrudats für die Charakterisierung mit der DSC (2.3.2).

## **2.3 Vergleich der Herstellungsverfahren**

### **2.3.1 Freisetzung**

Die schmelzextrudierten Tabletten zeigen ein Freisetzungsprofil, das stark von den mit dem Standardverfahren (III. 9.1) hergestellten glasartigen Tabletten abweicht. Die niedrigere Übersättigung nach 33 Minuten  $c_{33}$  (Tab. 15), bezogen auf die Löslichkeit  $c_s$  von CBZ-DH, verdeutlicht eine nicht ausschließlich Träger kontrollierte Freisetzung (3.3.1.3) des Arzneistoffs.

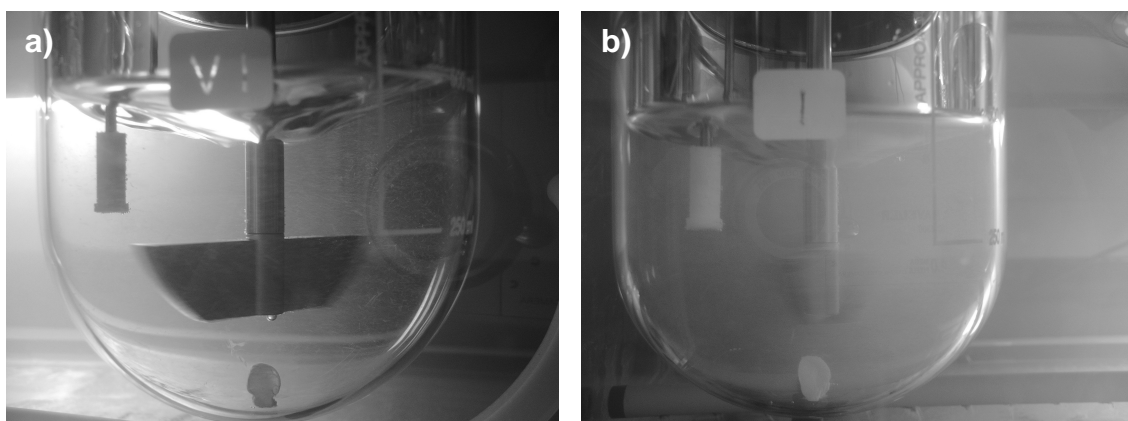


**Tab. 15: Freisetzungparameter bei verschiedenen Temperaturen extrudierter Tabletten in 500 ml dem. Wasser bei 25°C im Vergleich zu mit dem Standardverfahren hergestellten Tabletten,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 4): Zeit  $t_{100}$  bis zum Erreichen der  $c_s$  von CBZ-DH, CBZ-Konzentration im FS-Medium nach 33 Minuten  $c_{33}$  sowie Ausmaß und Zeitpunkt der maximalen Übersättigung  $c_{max}$  und  $t_{max}$**

Temperatur (°C)	$c_{33}$ (% $c_s$ )	$t_{100}$ (min)	$c_{max}$ (% $c_s$ )	$t_{max}$ (min)
Pulvermischung M				
160	151 ± 18,1	9	155 ± 7,6	57
170	172 ± 8,1	6	172 ± 9,1	30
180	166 ± 7,2	9	169 ± 6,4	45
190	191 ± 4,9	6	192 ± 7,5	27
Pulvermischung				
170	151 ± 19,7	15	168 ± 6,1	54
180	178 ± 11,2	9	178 ± 10,7	36
Standardverfahren (180-205, 20 bis 25 min)	255 ± 11,6	6	255 ± 11,6	33

Wie bereits erwähnt, kann sowohl nicht komplett gelöstes Carbamazepin als auch eine nicht vollständige Lösung bzw. Mischung der PVP-Moleküle mit glasartigem Isomalt eine Verschlechterung der Arzneistofffreisetzung hervorrufen. Bei letzterem kommt es zur Rekristallisation von gelöstem CBZ in der Grenzschicht der glasartigen Tablette, die eine rein Träger kontrollierte Freisetzung verhindert (3.3.1.3.1). Beobachtet man die Auflösung der glasartigen Tabletten, so zeigen die durch Schmelzextrusion hergestellten Tabletten deutlich die Rekristallisation gelösten Arzneistoffs, erkennbar an einer mehr oder weniger stark ausgebildeten weißen Schicht auf der Oberfläche der glasartig erscheinenden Tabletten. Das FS-Medium der bei 170°C aus Pulvermischung M extrudierten Tabletten ist bereits nach 18 Minuten milchig trüb, wohingegen das FS-Medium der mit dem Standardverfahren hergestellten Tabletten weitestgehend klar ist (Abb. 16).

In 3.3.1.3.1 wird gezeigt, dass allein eine Verringerung des PVP-Gehalts der glasartigen Tablette um 10% zu einer Verringerung der Übersättigung von 255% auf 148% führt. Die stärkere Rekristallisation in der Grenzschicht führt bei den durch Schmelzextrusion hergestellten Tabletten zu einem niedrigeren Ausmaß der Übersättigung von CBZ im FS-Medium als bei solchen Tabletten, die mit dem Standardverfahren hergestellt werden (Tab. 15).



**Abb. 16: Freisetzung glasartiger Tabletten nach 18 Minuten, die durch das Gießverfahren (a) bzw. durch Schmelzextrusion (b) der Pulvermischung A hergestellt wurden**

Tabletten, die aus Pulvermischung M bei 160°C oder der Pulvermischung der Ausgangssubstanzen bei 170°C extrudiert wurden, zeigen die stärkste Verschiebung des Maximums der Übersättigung zu höheren Zeiten und das niedrigste Übersättigungsausmaß nach 33 Minuten. Durch den rekristallisierten Arzneistoff auf der Oberfläche der Tabletten verringert sich auch deren Auflösungsgeschwindigkeit. Dies ist auch ein Indiz für eine nicht vollständig molekular-disperse Verteilung von PVP im glasartigen Träger. Vergleicht man die Freisetzungparameter der aus den verschiedenen Mischungen hergestellten Tabletten bei 170°C, so ergibt sich allerdings ein klarer Vorteil für die Pulvermischung M, die mikronisiertes CBZ enthält. Während die aus der Pulvermischung der Ausgangssubstanzen hergestellten Tabletten erst nach etwa 54 Minuten das Maximum der Übersättigung erreichen, liegt das Maximum bei den Tabletten aus Pulvermischung M bei 30 Minuten. Bei höheren Temperaturen ist der Effekt der geringeren Partikelgröße von CBZ und ISO

erwartungsgemäß von untergeordneter Bedeutung. Für die aus Pulvermischung M schmelzextrudierten Tabletten ist eine signifikante Verbesserung der Freisetzungseigenschaften erst ab Temperaturen von 190°C erkennbar.

### 2.3.2 DSC und Heitzschmikroskopie

Bei der thermoanalytischen Untersuchung der Schmelzextrudate mit den schlechtesten Freisetzungseigenschaften, Pulvermischung M 160°C und Pulvermischung der Ausgangssubstanzen 170°C, ergeben sich zwei Feststellungen. Zum einen sind bei den Extrudaten kristalline CBZ-Anteile erkennbar (Heitzschmikroskop), zum anderen ist ein zweiter Glasübergang zwischen 120 und 135°C detektierbar, der auf eine unvollständige Mischung von PVP (Tg ~ 140°C) mit dem glasartigen Träger Isomalt hindeutet. Dabei scheinen bei dem Extrudat, das aus der Pulvermischung der Ausgangssubstanzen hergestellt wurde, auch vereinzelt noch Reste von kristallinem ISO vorzuliegen, das sich durch sein Aussehen von CBZ-Kristallen lichtmikroskopisch unterscheiden lässt.

Alle Schmelzextrudate, die aus Pulvermischung M hergestellt wurden, weisen unabhängig von der Herstelltemperatur eine Glasübergangstemperatur auf, die in etwa der von reinem Isomalt (Tg ~ 62°C) entspricht (Tab. 16).

**Tab. 16: Glasübergangstemperatur der bei verschiedenen Temperaturen hergestellten Extrudate aus Pulvermischung A,  $\bar{X} \pm SD$ , n=2**

Temperatur (°C)	160	170	180	190
Tg (°C)	62,1 ± 1,39	61,6 ± 0,70	63,3 ± 0,10	61,9 ± 0,24

Bei den Extrudaten, die bei 160 und 170°C hergestellt wurden, ist zusätzlich ein zweiter Glasübergang detektierbar, der auf unvollständige Mischung von PVP mit dem glasartigen Träger ISO und damit auf eine zweite Phase hindeutet.

Selbst bei 180 und 190°C hergestellten Extrudaten sind Rekristallisationserscheinungen von CBZ während des Aufheizvorgangs zu beobachten, die bei vollständiger Lösung von PVP im glasartigen Träger nicht auftreten (1.4.3). Vor allem die unveränderte Tg glasartigen Isomalts im Extrudat, aber auch das Auftreten eines zweiten Glasübergangs sowie von Rekristallisationserscheinungen von CBZ während des Aufheizens beweisen die nicht vollständige molekulardisperse Verteilung von PVP. Nur glasartige feste Lösungen, die mit dem Standardverfahren hergestellt wurden, zeigen dagegen eine einzige Tg im Bereich von 72 bis 74°C und keine Rekristallisationserscheinungen während des Aufheizens in der DSC, wie es bei vollständiger glasartiger Lösung aller Komponenten zu erwarten ist.

## **2.4 Zusammenfassung und Diskussion**

Für das Erreichen einer hohen Übersättigung von CBZ im FS-Medium ist die molekulare Verteilung der PVP-Moleküle im glasartigen Träger ISO ebenso von Bedeutung wie die vollständige Lösung des Arzneistoffanteils. Eine molekulardisperse Verteilung des Rekristallisationsinhibitors PVP verhindert die Rekristallisation gelösten Arzneistoffs in der Grenzschicht der glasartigen Tabletten beim Auflösungsprozess, so dass eine hohe Übersättigung aus der Freisetzung der Tabletten resultieren kann (3.3.1.3.1).

Bereits in den mit der DSC durchgeführten Vorversuchen wird deutlich, dass bei kurzen Herstellzeiten die Verteilung des polymeren Hilfsstoffs PVP nicht ausreichend erfolgt, was sich in der Tg entsprechender Produkte niederschlägt. Diese liegt bei allen Vorversuchen unter dem Wert von 72,3°C, der bei einer vollständigen Lösung von PVP in glasartigem Isomalt zu erwarten ist (1.4.3). Im Gegensatz zum PVP-Anteil erweist sich die Lösung des CBZ-Anteils in den Vorversuchen ab 180°C als unproblematisch, was mit den Ergebnissen der Heitzschmikroskopie übereinstimmt.

Die Schmelzextrudate bestätigen die Ergebnisse der Vorversuche. Limitierender Faktor nach Lösung des CBZ-Anteils scheint auch hier die Ausbildung der entsprechenden glasartigen Lösung von PVP mit Isomalt zu sein. Die Verwendung von mikronisiertem Arzneistoff und Isomalt kleiner Partikelgröße (Pulvermischung M) zusammen mit PVP kann ab ca. 170°C bei der Schmelzextrusion zu einer glasartigen Lösung von Carbamazepin führen. Diese besitzt aber zumindest bezüglich des PVP-Anteils keine molekulardisperse Verteilung. Daher liegen auch die Glasübergangstemperaturen aller Schmelzextrudate, die zwischen 170 und 190°C hergestellt wurden, unterhalb von 72,3°C. Im Vergleich zu den Vorversuchen erreichen sie sogar nur den Wert für reines Isomalt von ca. 62°C, was das Ausbleiben der Glasbildung von PVP mit Isomalt verdeutlicht. Dies mag daran liegen, dass die Wärmeübertragung im Extruder schlechter erfolgt als zwischen DSC-Ofen und den entsprechend kleinen Probenmengen im Aluminium-Tiegel. Da außerdem die Viskosität der Schmelze mit zunehmender Temperatur fällt, ist eine Erniedrigung der Drehzahl nötig, um eine ausreichend lange Verweilzeit im Extruder zu erreichen. Dadurch verringert sich gleichzeitig auch der Energieeintrag durch den Extrusionsprozess. Ein Extruder mit größerem Längen/Durchmesser-Verhältnis und zusätzlichen Knetelementen könnte in diesem Zusammenhang bessere Ergebnisse bringen. Während der Schmelzextrusion kommt es auch immer wieder zum schubweisen Entweichen von Wasserdampf des vorhandenen Kristall- und Adsorptionswassers. Durch Anlegen eines Vakuums an den Schmelzextruder wäre vermutlich bei beiden Mischungen eine Reduktion von Lufteinschlüssen und zusätzlich ein besserer Kontakt mit den Knetelementen zu realisieren.

Allgemein lässt sich sagen, dass das Ausmaß der Übersättigung und die Chargenhomogenität mit zunehmender Herstelltemperatur bei der Schmelzextrusion steigt. Die im Vergleich zum Standardverfahren aber nur relativ kurze Herstellungszeit von drei bis vier Minuten verhindert die komplette Ausbildung einer glasartigen Lösung von PVP mit den restlichen Komponenten. Daher wird der hohe Grad der Übersättigung  $c_{\max} = 255\%$  der entsprechenden

glasartigen Tabletten, die mit dem Standardverfahren hergestellt wurden, auch bei einer Extrusionstemperatur von 190°C nicht erreicht. Die Glasübergangstemperaturen der schmelzextrudierten Produkte zeigen, dass es nicht zur Ausbildung einer vollständigen glasartigen festen Lösung aller Bestandteile der Pulvermischung kommt (2.3.2).

Möglicherweise ist bei einer weiteren Prozessoptimierung der Schmelzextrusion, zum Beispiel durch eine Vortrocknung der Hilfsstoffe und Anlegen eines Vakuums während des Extrusionsprozesses, die Herstellung glasartiger fester Lösungen von CBZ in Zuckeralkoholen bei Temperaturen um 180°C möglich. Vermutlich sind dafür aber auch längere Prozesszeiten oder Extruder mit einem größeren Längen/Durchmesser-Verhältnis notwendig, um die vollständige Lösung des polymeren Hilfsstoffs PVP in Isomalt zu erreichen. Im Gegensatz zur Schmelzextrusion zeichnet sich das Standardverfahren durch eine bessere Reproduzierbarkeit und Einfachheit aus. Nachteilig sind lediglich die höhere Herstelltemperatur und längere Herstellzeit.

### **3. FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN**

#### **3.1 Durchführung**

Da für die Modellarzneistoffe Carbamazepin (CBZ) und Trimethoprim (TMP) ein Zusammenhang zwischen der In-vitro-Freisetzung und Bioverfügbarkeit in vivo angenommen werden kann (I. 1.3), soll in der Untersuchung der Arzneistofffreisetzung geklärt werden, welchen Einfluss die hergestellte Arzneiform auf die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit der Modellarzneistoffe besitzt. Außerdem kann die Untersuchung des Freisetzungspfilms Aufschluß darüber geben, ob eine feste Lösung der Arzneistoffe im glasartigen Träger Isomalt (ISO) vorliegt. Um eine möglichst gute Korrelation zwischen der Arzneistofffreisetzung in vitro und der Bioverfügbarkeit zu erhalten, sollen die Freisetzungsbedingungen möglichst den Bedingungen im Gastrointestinaltrakt entsprechen (Amidon et al., 1995).

Da für CBZ die Löslichkeit als wichtiger Parameter für die BV angesehen werden kann (I. 1.3; 1.4.1), werden die Freisetzungsuntersuchungen von 200 mg CBZ in nur 500 ml dem. Wasser als Freisetzungsmittel (FS-Medium) bei 25°C durchgeführt, um den Einfluss der Arzneiform auf die Löslichkeit von CBZ beurteilen zu können. Durch diese Freisetzungsbedingungen ist die Untersuchung einer möglichen Erhöhung der Sättigungskonzentration bis auf das 3,1-fache der Löslichkeit von CBZ möglich. Dieser Wert ist mit der Übersättigung vergleichbar, die bei oraler Applikation einer Arzneistoffdosis von 200 mg CBZ an nüchterne Probanden entstehen kann (3,3-fach), falls die Arzneiform zur Erhöhung der Löslichkeit führt. In beiden Fällen ist die CBZ-Konzentration also mindestens 3-fach höher als die Löslichkeit der Substanz. Der Vergleich der Arzneistofffreisetzung aus physikalischen Mischungen und glasartigen Tabletten soll zeigen, ob eine temporäre Übersättigung des FS-Mediums mit Arzneistoff auftritt. Untersuchungen in 1000 ml bei 37°C bestätigen eine schnellere Auflösungsgeschwindigkeit der Modellarzneistoffe aus glasartigen Tabletten als bei der Verwendung der reinen Arzneistoffe. Die

Untersuchung einer möglichen Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium gelingt jedoch bei 37°C nur schwer, da es zu einer raschen Kristallisation des Modellarzneistoffs in den unbeheizten Verschlauchungen mit dem UV-Spektrometer kommt.

## 3.2 Arzneistofffreisetzung aus physikalischen Mischungen

### 3.2.1 Physikalische Mischungen mit Carbamazepin

#### 3.2.1.1 Einfluss von Hilfsstoffen

Zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Hilfsstoffe auf die Freisetzung von CBZ werden physikalische Mischungen mit den entsprechenden Komponenten hergestellt (III. 10.1). Die Freisetzung solcher Mischungen verdeutlicht einen erstaunlichen Einfluss des Hilfsstoffs PVP auf die Freisetzung von CBZ (Abb. 17).

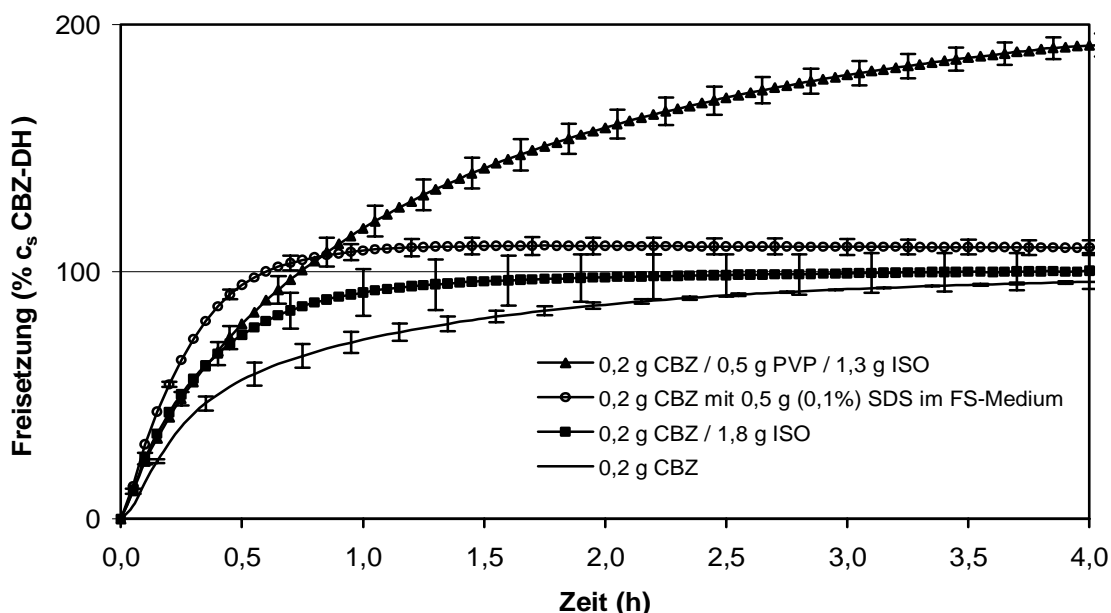
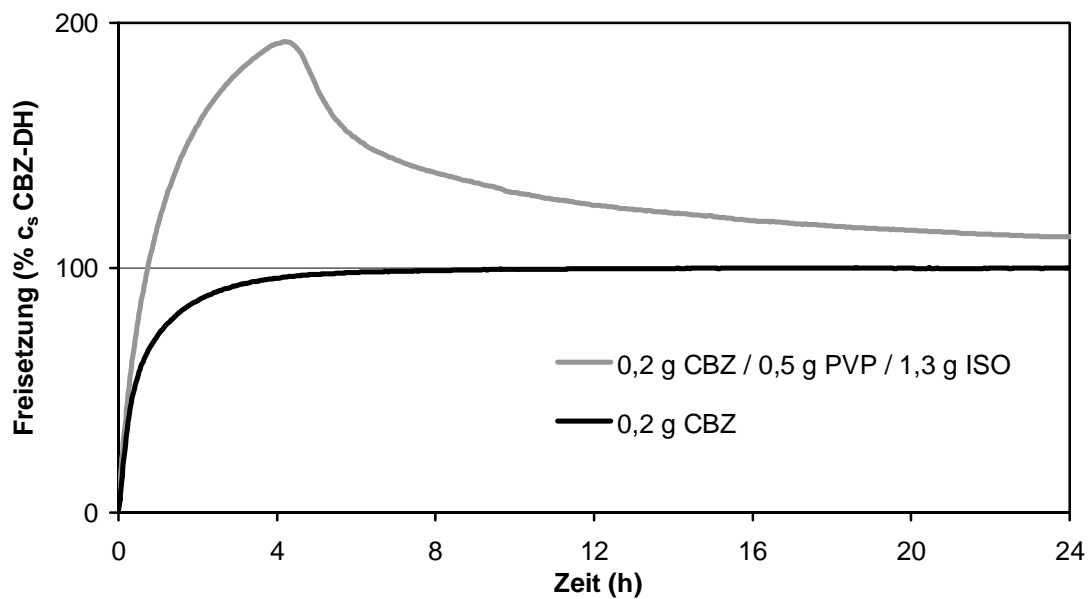


Abb. 17: Einfluss verschiedener Hilfsstoffe auf die Freisetzung von CBZ in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n=3)



Die Freisetzung von 200 mg CBZ aus einer physikalischen Mischung mit 0,5 g PVP und 1,3 g ISO führt zu einer deutlichen Übersättigung des Freisetzungsmediums (FS-Medium) an Arzneistoff. Die Löslichkeit  $c_s$  von CBZ in Wasser wird dabei nach etwa vier Stunden um das 1,9-fache überschritten und beträgt somit 190%. Anschließend nimmt die Konzentration an CBZ im FS-Medium allerdings wieder ab und nähert sich der Löslichkeit von Carbamazepin-Dihydrat (CBZ-DH). Es handelt sich also um eine temporäre Übersättigung (Abb. 18). Dass dies auf einen Einfluss des Hilfsstoffs PVP zurückzuführen ist, beweist das Freisetzungsprofil der physikalischen Mischung aus 0,2 g CBZ und 1,8 g ISO in derselben Abbildung. Diese Mischung zeigt im Vergleich zum Freisetzungsprofil des reinen Wirkstoffs zwar eine etwas gesteigerte Lösungsgeschwindigkeit von CBZ, die Löslichkeit wird aber nicht überschritten. Die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit dürfte dabei das Resultat besserer Benetzung der Arzneistoffoberfläche sein, so dass nach der Gesetzmäßigkeit von Noyes und Whitney (I. 1.4.1, Gl. 2) eine schnellere Freisetzungsrage folgt. Deshalb wird die Sättigungskonzentration von 100%, die sich aus der Löslichkeit von CBZ-DH ergibt (1.4.1.2), schneller erreicht als für den reinen Arzneistoff. Bei der Freisetzung von reinem CBZ dauert es annähernd acht bis zehn Stunden zum Erreichen der Sättigungskonzentration (Abb. 18), wohingegen der ISO-Zusatz nach zwei Stunden zum Erreichen der Sättigungskonzentration führt. Sind aber 25% Polyvinylpyrrolidon K17 (PVP) in der Mischung vorhanden, wird die Sättigungskonzentration bereits nach 45 Minuten erreicht und danach deutlich überschritten. Das Auftreten eines Maximums der Übersättigung an CBZ nach vier Stunden mit anschließendem starken Abfall der Konzentration (Abb. 18) spricht für eine Auskristallisation des gelösten Arzneistoffs im FS-Medium. Im Gegensatz dazu wäre bei einer Solubilisation des Wirkstoffs eine konstant erhöhte Löslichkeit im FS-Medium zu erwarten. Daher muss es einen anderen Mechanismus als die Solubilisation des Wirkstoffs für die Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von CBZ durch PVP geben.



**Abb. 18: CBZ-Freisetzung aus physikalischer Mischung mit 25% PVP und von CBZ allein in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{x}$  (n = 3)**

Da eine Beeinflussung der Löslichkeit durch das einfache Vermischen der Komponenten ausgeschlossen werden kann, muss PVP die Löslichkeit von CBZ während des Auflösungsprozesses beeinflussen. Der genaue Mechanismus wird in 3.2.1.2 erläutert. Eine Erhöhung des PVP-Anteils in der physikalischen Mischung auf 40% (0,8 g) bringt keine weitere signifikante Erhöhung der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium, verlängert aber die temporäre Übersättigung an CBZ, was durch die Verbreiterung des Maximums und den weniger steilen Abfall sichtbar wird (3.3.1.3.1, Abb. 34).

Die Lösung von 0,1% SDS im FS-Medium wird zur Simulation der erniedrigten Oberflächenspannung im GI verwendet. Die dafür notwendige Menge an SDS ist mit 0,5 g genauso hoch wie die absolute Menge an PVP in der physikalischen Mischung mit CBZ und ISO. Da bei dieser Konzentration praktisch keine Mizellen vorliegen (CMC = 0,2%), erfolgt kaum Erhöhung der Löslichkeit von CBZ in diesem FS-Medium (Abb. 17). Lediglich die Lösungsgeschwindigkeit kann durch den SDS-Zusatz gesteigert werden, da es durch die Herabsetzung der Oberflächenspannung des FS-Mediums zu einer verbesserten Benetzung der Arzneistoffoberfläche kommt.

### 3.2.1.2 Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von Carbamazepin durch PVP

Da ein Einfluss von PVP auf den Auflösungsprozess des Arzneistoffs vermutet wird (3.2.1.1), werden aus der Freisetzung der entsprechenden physikalischen Mischung Proben des ungelösten Arzneistoffs gezogen, bei Temperaturen um 25°C getrocknet, und anschließend mit Hilfe der DSC charakterisiert (III. 5). Die Proben der ungelösten Festsubstanz aus der Freisetzung von 0,2 g CBZ allein zeigen bereits nach 30 Minuten im FS-Medium deutlich die Entstehung des für Carbamazepin-Dihydrat (CBZ-DH) typischen Dehydrationspeaks zwischen 50 und 80°C (Abb. 19). Durch die Dehydratation entsteht die Kristallstruktur der Modifikation I von CBZ (1.4.1.1), die schließlich bei 191°C schmilzt. Im Vergleich dazu ist bei den Proben aus der Freisetzung der physikalischen Mischung mit 25% PVP auch nach einer Stunde noch keine Bildung von CBZ-DH zu erkennen.

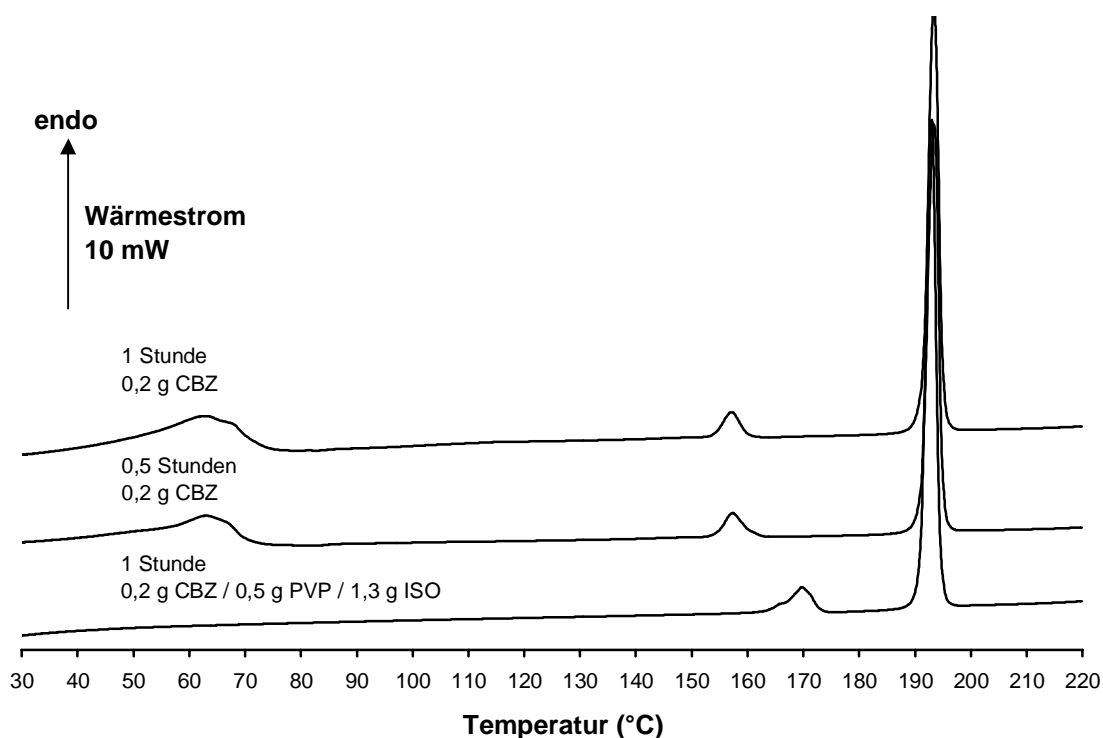
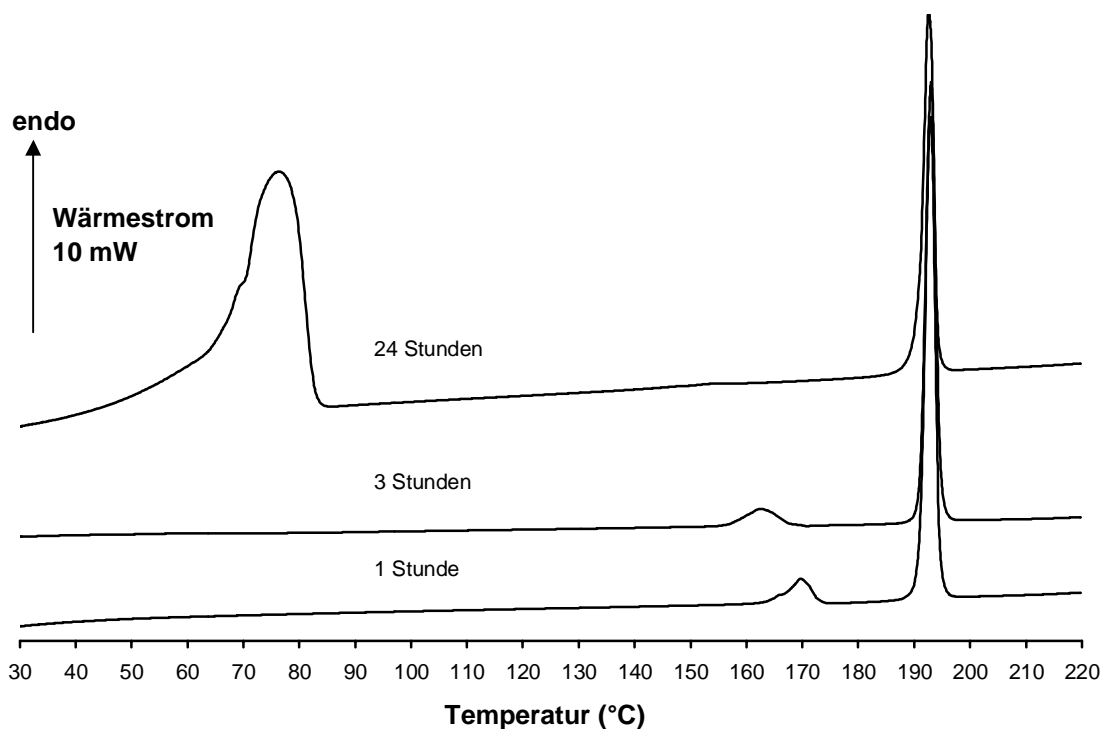


Abb. 19: DSC-Thermogramme von 3 mg ungelöster Festsubstanz, abfiltriert aus dem FS-Medium

Der endotherme Vorgang im Bereich von 150°C bis 160°C während des Aufheizprozesses der ungelösten Substanz aus dem FS-Medium von 0,2 g CBZ nach 0,5 und 1 Stunde kann nach McMahon et al. (1996) als Artefakt der Dehydratisierung von CBZ-DH angesehen werden. McMahon et al. zeigten, dass die Dehydratation von CBZ-DH beim Aufheizen in der DSC aufgrund eines zu langsamen Wasserabtransports zum Entstehen kristalliner Anteile von CBZ III führen kann. Diese Anteile unterliegen dann bei etwa 160°C der Transformation in die stabilere Modifikation I. Enthält die physikalische Mischung dagegen 25% PVP, ist in den Proben aus der Freisetzung auch nach 3 Stunden noch kein Dehydratationspeak zu erkennen (Abb. 20), so dass die Anwesenheit von CBZ-DH im FS-Medium ausgeschlossen werden kann. Betrachtet man dagegen die Festsubstanz nach 24 Stunden im FS-Medium, so hat auch bei Gegenwart von PVP die Transformation zum Dihydrat stattgefunden. Dies erklärt auch das in Abb. 18 (3.2.1.1) gezeigte Freisetzungprofil von CBZ mit 25% PVP, das nach 4 Stunden einen deutlichen Rückgang der Arzneistoffkonzentration in Lösung zeigt. Hier kommt es zur Rekristallisation des Dihydrats im FS-Medium.



**Abb. 20:** DSC-Thermogramme von 3 mg ungelöster Festsubstanz, abfiltriert aus dem FS-Medium der physikalischen Mischung aus 0,2 g CBZ / 0,5 g PVP / 1,3 g ISO

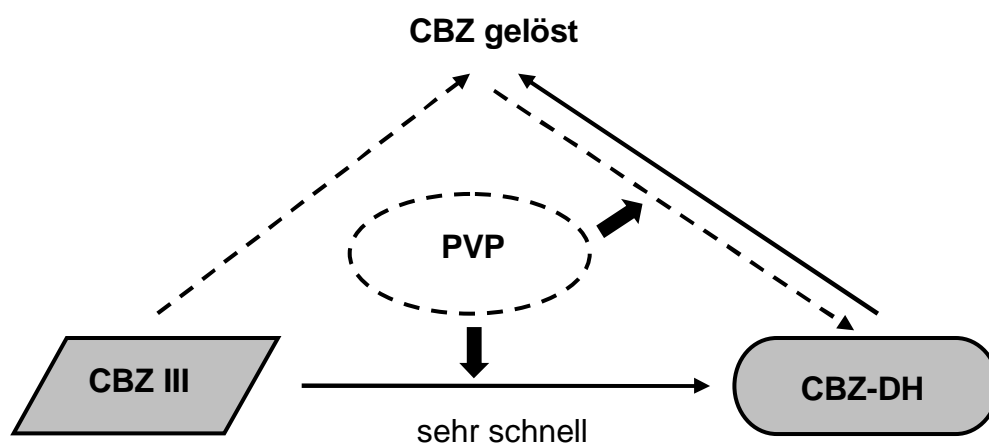
Der schlecht reproduzierbare endotherme Vorgang zwischen 160°C und 170°C (Abb. 19 und Abb. 20) in den DSC-Thermogrammen der Proben aus dem FS-Medium PVP-haltiger Mischungen nach einer und drei Stunden verdeutlicht das Vorhandensein noch kristalliner Anteile der eingesetzten Arzneistoffmodifikation CBZ III. Diese unterliegen einer endothermen Transformation in CBZ I beim weiteren Aufheizprozess. Hierbei handelt es sich nicht um Artefakte, die durch die Dehydratation von CBZ-DH entstehen können, da die Thermogramme keinerlei Hinweis auf das Vorhandensein von CBZ-DH geben.

Die DSC-Thermogramme des nach 24 Stunden gebildeten CBZ-DH im FS-Medium der physikalischen Mischung mit 25% PVP (Abb. 20) und von frisch hergestelltem CBZ-DH in dem Wasser entsprechen sich mit der Ausnahme, dass Modifikation III als Artefakt beim Aufheizprozess von CBZ-DH aus dem FS-Medium mit PVP nicht sichtbar wird. Möglicherweise kommt es zur vorzeitigen Lösung des CBZ III-Anteils durch adsorbiertes PVP beim Aufheizen der Probe. Die zum Ende der Freisetzung immer noch leicht erhöhte Sättigungskonzentration von CBZ kann auf die Verhinderung der Rekristallisation von bereits gelösten Arzneistoffmolekülen zu CBZ-DH durch PVP zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse der Freisetzungs- und DSC-Studien verdeutlichen, dass der eingesetzte Arzneistoff CBZ III normalerweise einer sehr schnellen Transformation in das pseudopolymorphe Dihydrat CBZ-DH bei Kontakt mit Wasser unterliegt. So konnten Young und Suryanarayanan (1991) mittels Röntgendiffraktometrie zeigen, dass in Wasser suspendiertes CBZ III bereits nach einer Stunde zu mindestens 95% als Dihydrat vorliegt. Das gebildete CBZ-DH bestimmt dann die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs. Da CBZ III aufgrund thermodynamischer Grundüberlegungen eine höhere Löslichkeit besitzen muss (I. 1.4.2), die auch von Kobayashi et al. (2000) experimentell gezeigt werden konnte, kommt es bei einer Verhinderung oder Verzögerung der Umwandlung von CBZ III in das Dihydrat zu einer Übersättigung des FS-Mediums an Arzneistoff. Dieser Zustand ist allerdings

thermodynamisch ungünstig, da er einen hohen Energieinhalt aufweist. Deshalb erfolgt früher oder später Rekristallisation gelöster Arzneistoffmoleküle zum pseudopolymorphen Dihydrat von CBZ, da es die in Wasser stabilste Form, also die mit der niedrigsten freien Energie darstellt.

Der Hilfsstoff PVP greift bei dem Prozess der Modifikationsumwandlung von CBZ III in das Dihydrat an zwei Stellen an (Abb. 21). Zum einen verhindert PVP die schnelle direkte Umwandlung von CBZ III in das Dihydrat in wässrigen Medien und führt so zu einer Erhöhung der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium über die Löslichkeit des Dihydrats hinaus (Langer et al., 2001). Zusätzlich scheint der Hilfsstoff die Rekristallisation bereits gelöster Arzneistoffmoleküle aus dem FS-Medium in das Dihydrat für einen gewissen Zeitraum verhindern zu können.



**Abb. 21: Darstellung des Lösungsvorgangs von Carbamazepin im wässrigen Freisetzungsmittel und der Beeinflussung der Dihydratbildung durch PVP**

Die Umwandlung von CBZ III in CBZ-DH kann an der Oberfläche der ungelösten CBZ III-Partikel nach dem Whisker-Mechanismus stattfinden (Laine et al., 1984). Nach Laine et al. fungieren die ungelösten Feststoffpartikel von CBZ III dabei als Nukleationszentren des Dihydrats. Da PVP sehr schnell in Lösung geht, kann es sowohl die Nukleation als auch das Kristallwachstum der Dihydrat-Whisker verzögern.

Wenn PVP entsprechend Abb. 21 ausschließlich über eine Verhinderung der Transformation von CBZ III in das Dihydrat die Löslichkeit von CBZ erhöht, dann wäre kein Effekt von PVP auf das Freisetzungsprofil von CBZ-DH zu erwarten. Um dies zu überprüfen, wurde eine physikalische Mischung von 0,23 g frisch hergestelltem CBZ-DH (III. 1.2) mit 0,5 g PVP und 1,3 g ISO freigesetzt. Das Freisetzungsprofil dieser Mischung von CBZ-DH mit PVP ist im Vergleich zur Freisetzung von CBZ III allein und von CBZ III mit PVP in Abb. 22 dargestellt.

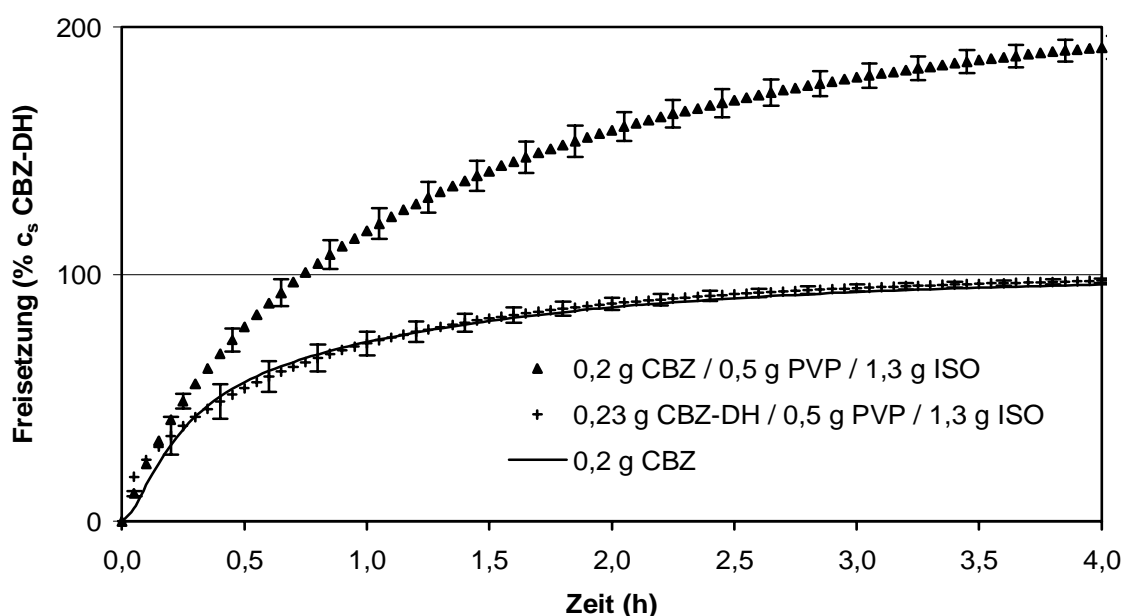


Abb. 22: CBZ-Freisetzung aus der physikalischen Mischung von CBZ-DH mit PVP im Vergleich zur physikalischen Mischung von CBZ mit PVP und CBZ allein in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{x} \pm SD$  für die physikalischen Mischungen und  $\bar{x}$  für CBZ allein (je n=3)

Bei der Freisetzung von CBZ-DH ist PVP ohne Einfluss auf die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit. Es kann damit als bewiesen angesehen werden, dass PVP die Löslichkeit des Arzneistoffs CBZ III durch eine Verhinderung der Transformation in das Dihydrat temporär erhöht. Dadurch kommt es im Vergleich zur Freisetzung von CBZ III allein oder CBZ-DH auch zu einer höheren Lösungsgeschwindigkeit, da die nach dem Arzneibuch einzusetzende trikline Kristallform CBZ III eine höhere Löslichkeit als das bei der Umwandlung entstehende CBZ-DH besitzt.

### 3.2.1.3 Einfluss der Partikelgröße

In den Freisetzungsforschungen in Kapitel 3.2.1.1 und 3.2.1.2 wird CBZ mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 230  $\mu\text{m}$  eingesetzt, die durch Laserbeugung bestimmt werden kann (III. 2.1). Die Luftstrahlvermahlung (III. 1.3) von CBZ ergibt dagegen eine durchschnittliche Partikelgröße von 2  $\mu\text{m}$ , also eine Verringerung der Partikelgröße um etwa den Faktor 100. Die stark vergrößerte Oberfläche des mikronisierten CBZ führt gemäß Gl. 2 (I. 1.4.1) zu einer beschleunigten Arzneistoffauflösung im FS-Medium (Abb. 23).

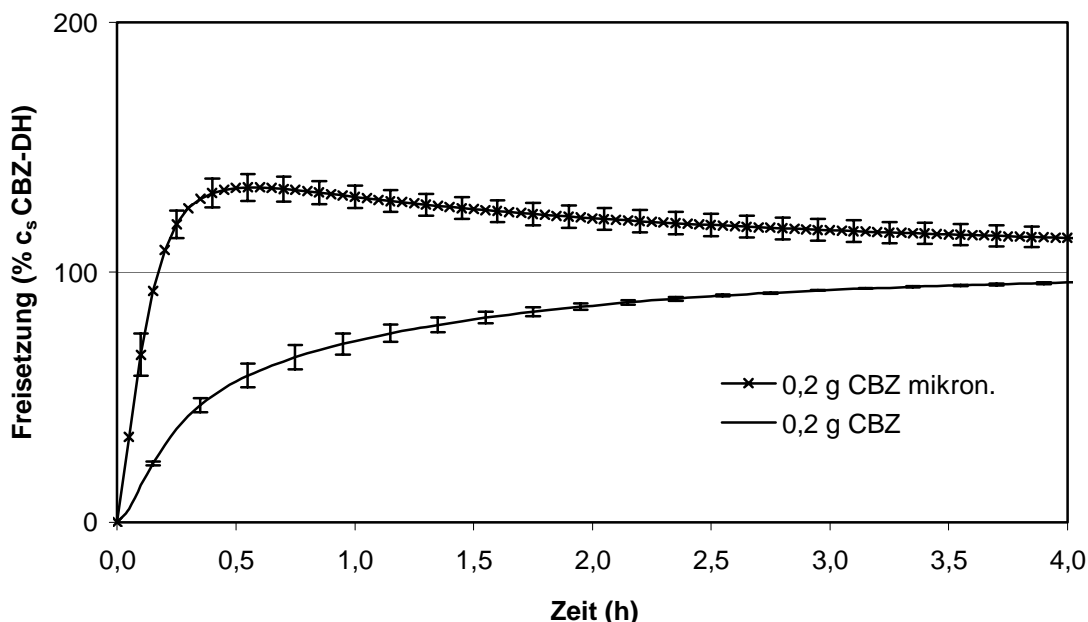


Abb. 23: Freisetzungsforschung von mikronisiertem CBZ im Vergleich zu CBZ in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm \text{SD}$  (n=3)

Im Gegensatz zur Ausgangssubstanz, die bis zum Erreichen der Löslichkeit von CBZ-DH Stunden benötigt, erreicht mikronisiertes CBZ bereits nach neun bis 12 Minuten 100% der Löslichkeit des Dihydrats. Eine Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs ist bei dieser Partikelgröße aber nicht zu erwarten (I. 1.4.1). Die temporär auftretende Löslichkeitserhöhung um den Faktor 1,3 bei der Freisetzung von mikronisiertem CBZ kann als arzneistoffspezifisch angesehen werden, da durch die Mikronisation offensichtlich die Lösungsgeschwindigkeit von CBZ höher als die Umwandlungsgeschwindigkeit in das Dihydrat wird.



Nach 24 Stunden entspricht die gemessene CBZ-Konzentration im FS-Medium wieder  $c_s$  von CBZ-DH.

Prinzipiell ist bei dem hohen Energieeintrag durch das Mahlverfahren auch mit einer Amorphisierung des Arzneistoffs zu rechnen, was ebenfalls zur Erhöhung der Löslichkeit führen kann. Durch entsprechende DSC-Untersuchungen wurde dies aber ausgeschlossen.

Da aus 3.2.1.2 bekannt ist, dass PVP die Transformationsgeschwindigkeit von CBZ in das Dihydrat herabsetzt, erfahren Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit beim Zusammentreffen von mikronisiertem Arzneistoff und PVP eine extreme Erhöhung (Abb. 24). Im Vergleich zur PVP-haltigen Mischung des unmikronisierten Arzneistoffs (Abb. 22), erreicht die PVP-haltige Mischung des mikronisierten Arzneistoffs einen höheren Grad an Übersättigung. Dies führt jedoch zur früheren Lösungsstranformation der Arzneistoffmoleküle, was mit einem raschen Abfall der Konzentration im FS-Medium einhergeht.

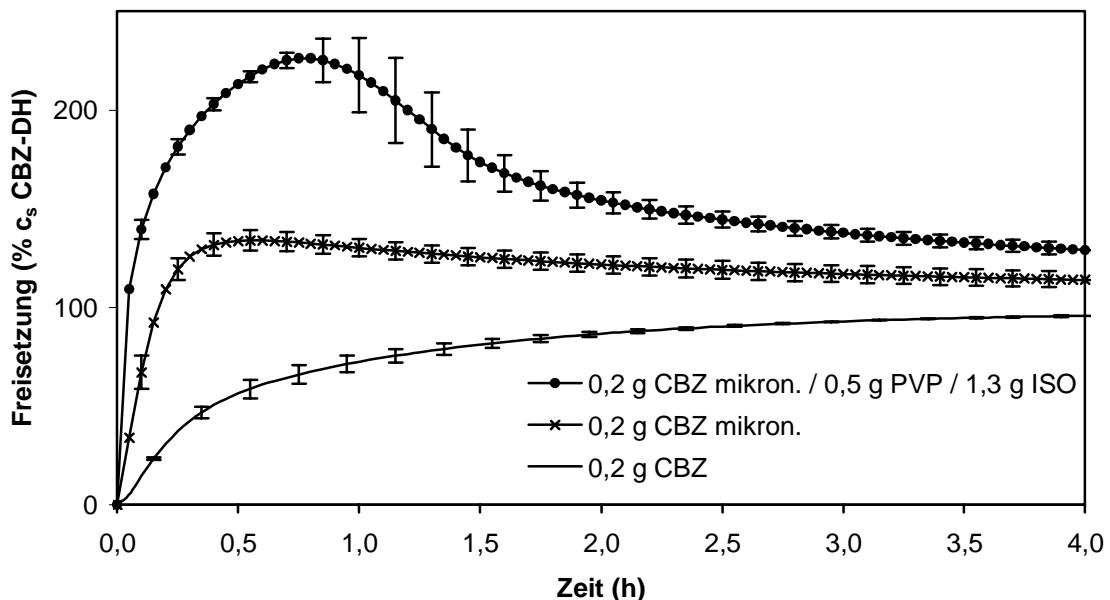


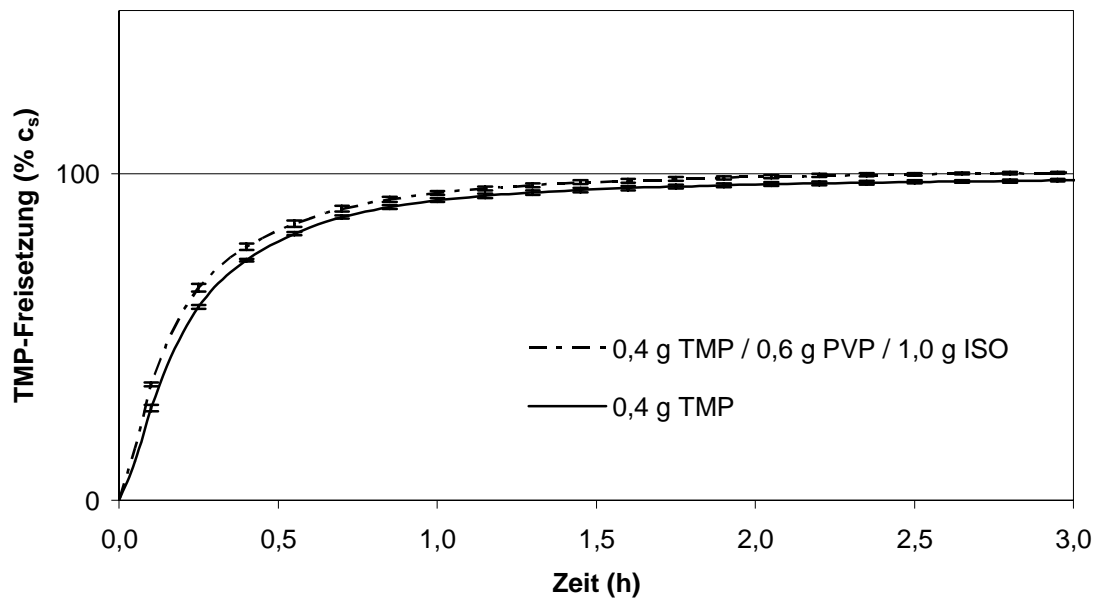
Abb. 24: CBZ-Freisetzung aus physikalischer Mischung von mikronisiertem CBZ mit 25% PVP im Vergleich zu mikronisiertem und unmikronisiertem CBZ allein, 500 ml dem. Wasser 25°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n=3)

Die Löslichkeit von CBZ bei der Freisetzung der physikalischen Mischung mit PVP vergrößert sich temporär um den Faktor 2,3 nach etwa 45 Minuten. Dieser Wert liegt vermutlich in der Nähe der Löslichkeit von CBZ III, die ansonsten nur über die initiale Lösungsgeschwindigkeit von CBZ III bei sink-Bedingungen abgeschätzt werden kann (Khankari und Grant, 1995). Ist allerdings die Transformationsgeschwindigkeit sehr schnell, kann die aus der initialen Lösungsgeschwindigkeit berechnete  $c_s$  von CBZ III zu niedrig ausfallen. Dies mag eine Erklärung dafür sein, dass die so bestimmte  $c_s$  von CBZ III von Kobayashi et al. (2000) nur um den Faktor 1,5 erhöht war. Im Arzneibuchkommentar findet sich dagegen der Hinweis auf eine über das Zweifache erhöhte Löslichkeit der beiden Anhydrate CBZ III und CBZ I, die gut mit den Freisetzungsergebnissen übereinstimmt.

Nach dem Erreichen des Maximums der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium überwiegt die Rekristallisation des Dihydrats, so dass sich die Arzneistoffkonzentration im FS-Medium wieder verringert (Abb. 24) und sich nach 24 Stunden bis auf 10% der Löslichkeit des Dihydrats angenähert hat.

### **3.2.2 Physikalische Mischungen mit Trimethoprim**

Bei der Arzneistofffreisetzung von TMP aus physikalischer Mischung mit Isomalt und PVP ist erwartungsgemäß kein Einfluss der Hilfsstoffe auf die Löslichkeit von TMP in Phosphatpuffer pH 7,8 zu beobachten (Abb. 25), da TMP keine Hydrate bildet.



**Abb. 25: Freisetzungsprofil von TMP aus physikalischer Mischung mit 30% PVP im Vergleich zum Arzneistoff allein in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n=3)**

Die Lösungsgeschwindigkeit von TMP aus der physikalischen Mischung mit 30% PVP ist leicht erhöht, da die Hilfsstoffe zu einer besseren Benetzung der Arzneistoffoberfläche führen. Eine Mikronisierung kann hier lediglich zu einer schnelleren Lösungsgeschwindigkeit führen, so dass die Sättigungskonzentration von TMP im FS-Medium eher erreicht wird. Eine Erhöhung der Löslichkeit selbst ist dabei nicht zu erwarten.

### 3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Freisetzung von CBZ kann durch Hilfsstoffe beträchtlich verbessert werden. Dabei ist nicht nur ein Einfluss auf die Lösungsgeschwindigkeit vorhanden, sondern auch auf die Löslichkeit des Arzneistoffs. Zur Erhöhung der Löslichkeit von CBZ kommt es durch Verzögerung der Umwandlungsgeschwindigkeit von CBZ III in das Dihydrat. Dadurch löst sich temporär mehr Arzneistoff im FS-Medium als der Löslichkeit des Dihydrats entspricht, da die Löslichkeit von CBZ III etwa um den Faktor 2,3 höher liegt. Da CBZ III in Wasser jedoch metastabil ist, kommt es nach Erreichen eines maximalen Grads der Übersättigung zur

Rekristallisation des thermodynamisch stabileren Dihydrats und somit wieder zu einer Erniedrigung der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium. Der polymere Hilfsstoff PVP stellt sich in den Untersuchungen als potenter Inhibitor der Umwandlung von CBZ III in das Dihydrat dar und führt daher zu einer Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit.

Ist die für die Auflösung zur Verfügung stehende Arzneistoffoberfläche durch Mikronisation stark erhöht, so kommt es ebenfalls zur Erhöhung der Löslichkeit, da die Lösungsgeschwindigkeit von CBZ III nun schneller als die Umwandlungsgeschwindigkeit in das Dihydrat ist. Dieser Effekt ist allerdings nur zu Beginn der Freisetzung ausgeprägt, so dass sich die Löslichkeit temporär nur um den Faktor 1,3 erhöht. Die höchste Übersättigung an CBZ im FS-Medium erreicht man deshalb durch physikalische Mischung von mikronisiertem CBZ mit 25% PVP. Die hier auftretende Erhöhung der Sättigungskonzentration auf das 2,3-fache der Löslichkeit des Dihydrats kann als indikativ für die Löslichkeit der triklinen Modifikation III angesehen werden. Die Verwendung von nicht mikronisiertem CBZ in Verbindung mit PVP führt lediglich zu einer Erhöhung um den Faktor 1,9.

Der in den physikalischen Mischungen anwesende Hilfsstoff Isomalt ist ohne Einfluss auf die Löslichkeit von CBZ. Aus den Ergebnissen resultiert die Annahme, dass für Arzneistoffe mit schneller Hydratbildung in wässrigen Medien die Bioverfügbarkeit durch Zugabe von Inhibitoren der Hydratbildung entscheidend beeinflusst werden kann. Bei dem nicht hydratbildenden Arzneistoff TMP kommt es daher zu keinem signifikanten Einfluss der verwendeten Hilfsstoffe auf das Lösungsverhalten.

### 3.3 Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Isomalt-Tabletten

#### 3.3.1 Carbamazepin

##### 3.3.1.1 Freisetzungsmechanismus unter Standardbedingungen

Glasartige Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO zeigen bei der Freisetzung in 1000 ml dem. Wasser von 37°C eine sehr schnelle und vollständige CBZ-Freisetzung im Vergleich zu den physikalischen Mischungen des Arzneistoffs (Abb. 26). Nach etwa 21 Minuten ist die komplette Arzneistoffmenge (200 mg) der glasartigen Tabletten im FS-Medium gelöst. Damit entsprechen die glasartigen Tabletten sogar den Anforderungen für schnell freisetzende Arzneiformen nach den Bestimmungen der FDA. Diese fordert für schnell freisetzende feste Arzneiformen eine Arzneistofffreisetzung von nicht weniger als 85% der deklarierten Menge in 30 Minuten. Diesen Wert haben glasartige Tabletten mit 200 mg CBZ bereits nach 15 Minuten erreicht.

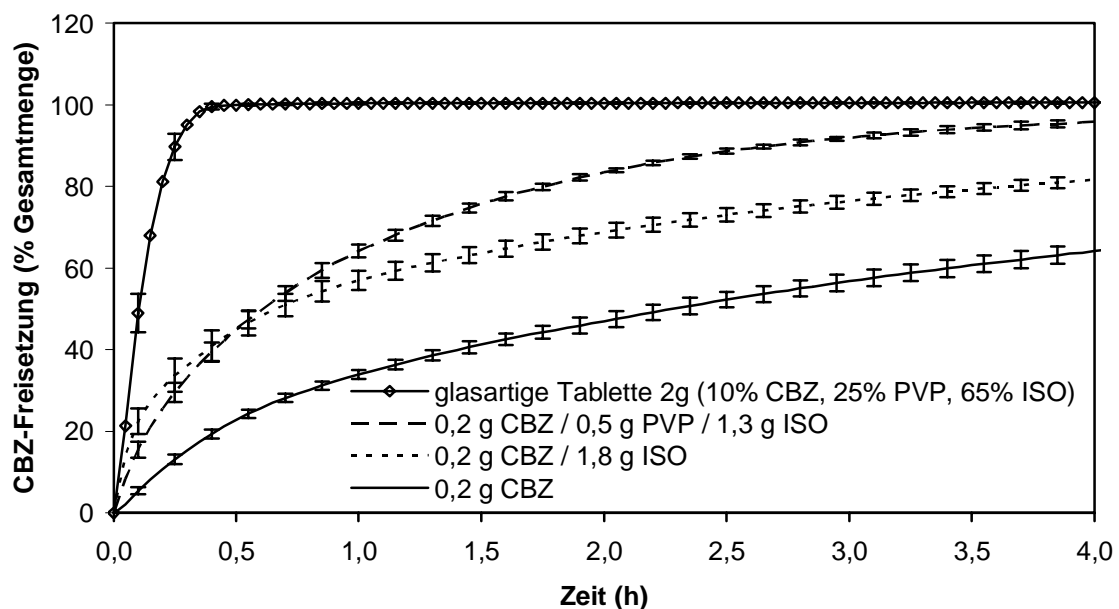
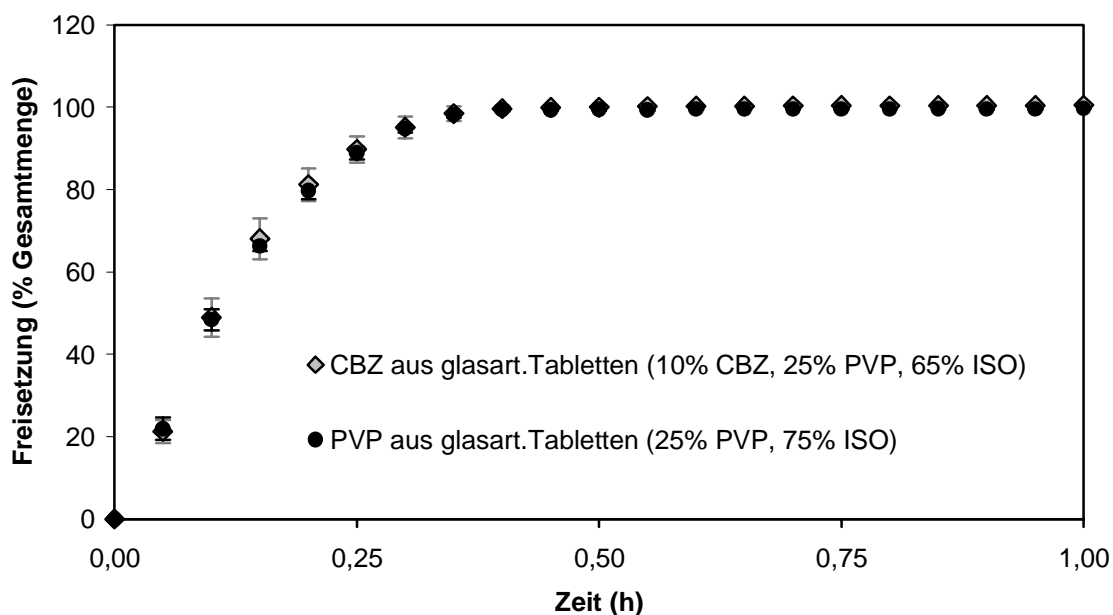


Abb. 26: Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur Freisetzung aus physikalischen Mischungen und von CBZ allein in 1000 ml dem. Wasser bei 37°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 3)

Die Freisetzung von CBZ allein und aus physikalischen Mischungen in Abb. 26 verläuft ähnlich wie die Arzneistofffreisetzung in 500 ml bei 25°C, die in 3.2.1 beschrieben wurde. Die langsame Lösungsgeschwindigkeit von CBZ allein führt selbst bei einer Verdoppelung des Lösungsvolumen und Temperaturerhöhung zu keiner ausreichenden Arzneistofffreisetzung. Nach vier Stunden sind lediglich 64% der Arzneistoffdosis im FS-Medium gelöst. Erst nach neun Stunden sind etwa 85% der Dosis freigesetzt. Dies zeigt, dass für CBZ die Arzneiform entscheidenden Einfluss auf ihre Bioverfügbarkeit haben dürfte, da sich die zu bestimmten Zeiten gelöste Arzneistoffmenge bei den verschiedenen Formulierungen unterscheidet. Der in 3.2.1 gefundene Einfluss von Hilfsstoffen auf die Freisetzung von CBZ zeigt sich in diesem Zusammenhang auch unter den Standardbedingungen (1000 ml dem. Wasser, 37°C). Zu Beginn der Freisetzungsuntersuchung ist kein Unterschied zwischen der Arzneistofffreisetzung aus der physikalischen Mischung mit 25% PVP und der ohne PVP erkennbar. Nach einem Zeitraum von einer Stunde kommt es aber zu einem deutlichen Unterschied. Die physikalische Mischung mit PVP zeigt eine höhere Arzneistofffreisetzung als die kein PVP enthaltende Mischung. Aus 3.2.1.2 ist bekannt, dass PVP die Löslichkeit von CBZ temporär durch eine Verhinderung der Transformation zum weniger löslichen CBZ-DH erhöht. Daher ist die Lösungsgeschwindigkeit von CBZ bei Vorhandensein von PVP in der physikalischen Mischung nach Gl. 2 erhöht. Zu einer Übersättigung kommt es im FS-Medium nicht, da die CBZ-Dosis in 1000 ml bei 37°C löslich ist. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass die in 3.2.1 gefundenen Unterschiede bezüglich der Löslichkeit von CBZ sich auch auf das Freisetzungsverhalten von CBZ auswirken, wenn die eingesetzte Arzneistoffmenge nicht zum Überschreiten der Sättigungskonzentration von CBZ ausreicht.

Beim Vorliegen einer glasartigen festen Lösung von CBZ in Isomalt sollte die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs von der Auflösung des glasartigen Systems bestimmt werden (Träger kontrollierte Freisetzung). Durch diese Art der Auflösung werden die dispergierten Moleküle des Arzneistoffs dem FS-Medium übergeben und liegen damit sofort gelöst vor.

Die Oberfläche glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO bleibt bei Kontakt mit dem FS-Medium glasartig transparent. Während des Auflösungsprozesses kann man einen sehr feinen weißen Schleier beobachten, der von der Oberfläche der glasartigen Tabletten ausgeht. Die Teilchen des Schleiers lösen sich jedoch unmittelbar im FS-Medium, das keinerlei Trübung durch Arzneistoffpartikel zeigt. Dies legt den Schluss nahe, dass es bei der Auflösung des glasartigen Trägers nahe der Freisetzungsfäche zur Nukleation des Arzneistoffs kommt. Die dabei entstehenden Teilchen sind aber so klein, dass sie mit zunehmender Entfernung von der Freisetzungsfäche unmittelbar wieder in Lösung gehen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Arzneistofffreisetzung bleibt also die Auflösung des glasartigen Systems. Im Fall glasartiger Tabletten mit 10% CBZ erfolgt die Kontrolle der Arzneistofffreisetzung durch die Auflösung des glasartigen Trägers aus ISO und PVP, was der Vergleich der Freisetzung von CBZ und PVP aus glasartigen Isomalt-Tabletten (Abb. 27) zeigt.



**Abb. 27: Träger kontrollierte Freisetzung von CBZ und PVP aus glasartigen Tabletten in 1000 ml dem. Wasser bei 37°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Aus Abb. 27 ist ersichtlich, dass CBZ und PVP exakt die gleiche Freisetzungsgeschwindigkeit aus glasartigen Isomalt Tabletten haben, da die

Lösungsgeschwindigkeit des glasartigen Trägers die Freisetzungsgeschwindigkeit bestimmt. Die wesentlich höhere Löslichkeit von PVP im Vergleich zu CBZ ist ohne einen Effekt auf die Freisetzung von PVP aus glasartigen Tabletten. Eine Nukleation von PVP im Bereich der Oberfläche ist aufgrund der höheren Löslichkeit von PVP bei der Auflösung glasartiger Tabletten mit 25% PVP allerdings nicht zu beobachten. Während des Auflösungsprozesses verbleiben alle untersuchten Tabletten im glasartigen Zustand, ohne dass Anzeichen einer Rekristallisation im glasartigen Träger Isomalt erkennbar sind. Die Zeit, die glasartige Isomalt Tabletten bis zur vollständigen Auflösung im FS-Medium benötigen beträgt 20 Minuten.

Im Gegensatz zur Träger kontrollierten Arzneistofffreisetzung steht die Kontrolle der Freisetzung durch den Arzneistoff selbst. Dies ist bei festen Suspensionen von CBZ in glasartigem Isomalt der Fall, die man bei der Herstellung glasartiger Tabletten ohne Zusatz eines Rekristallisationsinhibitors (RI), wie zum Beispiel PVP, erhält. Beim Abkühlprozess der flüssigen Lösung (Schmelze) von 10% CBZ in Isomalt kommt es bei Weglassen des RI zu einer Rekristallisation gelösten Arzneistoffs im glasartigen Träger, was an einem milchig trüben Erscheinungsbild der Tablette erkennbar ist (Abb. 28).

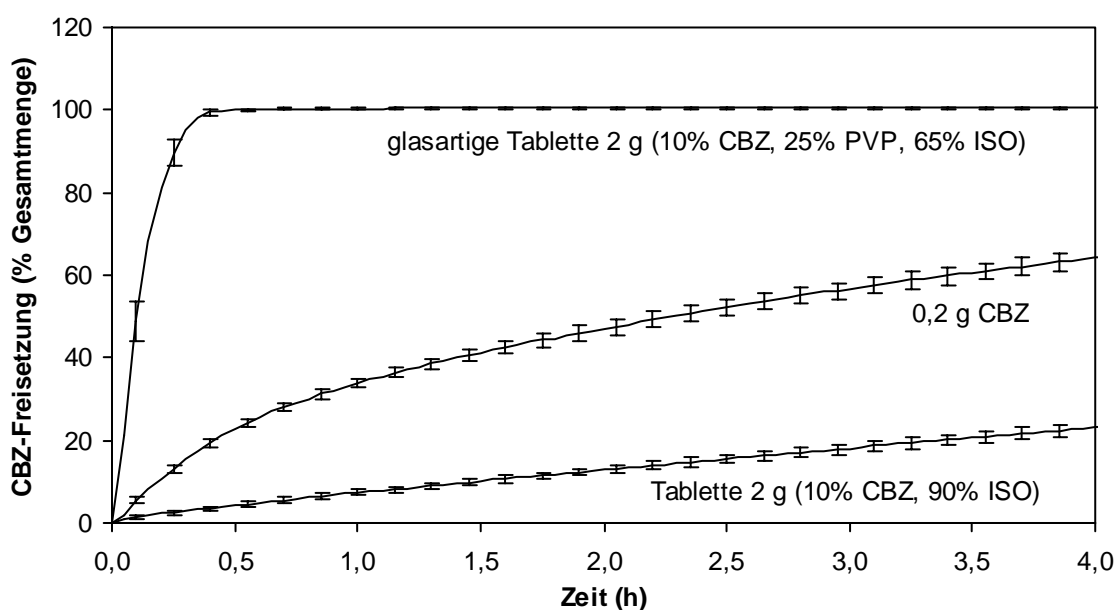


**Abb. 28: Isomalt-Tabletten nach dem Herstellungsprozess;**  
**a) mit 10% CBZ und 25% PVP als glasartige Lösung**  
**b) mit 10% CBZ als feste Suspension in glasartigem ISO**

Bei der Freisetzung der so entstandenen festen Suspension lösen sich die einzelnen Bestandteile unabhängig voneinander auf (I. 1.4.4.1). Da der glasartige Träger Isomalt eine viel höhere Löslichkeit als CBZ besitzt, kommt es



zu einer Verarmung der Tablette an dem glasartigen Träger. Der zurückbleibende Arzneistoff löst sich dann entsprechend seiner eigenen Löslichkeit und Fläche im FS-Medium. Da es aber zu keinem Zerfall der Tablette im FS-Medium kommt, ist die für die Auflösung zur Verfügung stehende Oberfläche des Arzneistoffs CBZ extrem klein. Deshalb erfolgt stark retardierte Arzneistofffreisetzung aus glasartigen festen Suspensionen von 10% CBZ in Isomalt (Abb. 29). Der Verlauf der CBZ-Freisetzung entspricht dabei bis zu einem Zeitpunkt von vier Stunden beinahe einer Kinetik nullter Ordnung, da die Oberfläche des zurückbleibenden tablettenförmigen Arzneistoffgerüsts nahezu konstant ist und im FS-Medium zu Beginn der Untersuchung sink-Bedingungen vorherrschen.



**Abb. 29: Unterschied in der Freisetzung von 10% CBZ aus glasartiger fester Lösung und fester Suspension in glasartigem Isomalt im Vergleich zur Freisetzung von CBZ allein, 1000 ml dem. Wasser, 37°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Die Arzneistofffreisetzung von CBZ aus der glasartigen festen Suspension mit Isomalt ist aufgrund der extrem kleinen Oberfläche sogar wesentlich langsamer als von CBZ allein. Nach vier Stunden im FS-Medium sind erst 23% der Arzneistoffdosis gelöst und auch nach 12 Stunden ist die gelöste Menge mit 51% zu gering für eine ausreichende Bioverfügbarkeit. Das zurückbleibende

tablettenartige Arzneistoffgerüst am Boden des Freisetzungsgefäßes ist selbst nach 22 Stunden noch nicht komplett gelöst.

Die Freisetzungsuntersuchungen bestätigen in Übereinstimmung mit den DSC-Untersuchungen in 1.4.2.1 und 1.4.2.2., dass es sich im Fall von glasartigen Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO um eine glasartige Lösung von CBZ in Isomalt handelt. Die Träger kontrollierte Freisetzung von CBZ unter Standardbedingungen kann dabei als charakteristisch für das Vorliegen einer festen Lösung angesehen werden. Auch die im Vergleich zur physikalischen Mischung stark erhöhte Freisetzungsgeschwindigkeit von CBZ aus glasartigen Tabletten ist ein weiteres Indiz für eine feste Lösung, da zu bedenken ist, dass der Arzneistoff in der physikalischen Mischung eine viel größere Kontaktfläche mit dem FS-Medium besitzt als die glasartige Tablette.

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung unter Standardbedingungen (1000 ml, 37°C) erlaubt eine Aussage über die Freisetzungsgeschwindigkeit von CBZ aus glasartigen Tabletten und damit auch über das Vorliegen einer festen Lösung. Eine durch die Arzneiform bedingte Übersättigung von CBZ im FS-Medium kann mit dieser Methode nicht erfasst werden, da die Arzneistoffkonzentration mit 20 mg/100 ml kleiner als die Sättigungskonzentration von 24 mg/100 ml ist. Die temporäre Erhöhung der Löslichkeit ist jedoch als weiteres wesentliches Merkmal glasartiger fester Lösungen anzusehen. Um die Einflüsse der glasartigen Arzneiform auf eine mögliche Übersättigung von CBZ zu untersuchen, sind daher andere Freisetzungsbedingungen (Reduktion des Volumens, Temperaturerniedrigung) zu wählen (3.1; 3.3.1.2). Dabei ist auch der Einfluss des geringeren Volumens der Flüssigkeit auf die Robustheit der Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Lösungen zu untersuchen.

### 3.3.1.2 Variation der Freisetzungsbedingungen

Die Volumenverringerung des FS-Mediums auf 500 ml und Temperaturniedrigung auf 25°C führt zu einer Änderung des Freisetzungsmechanismus. Aus Abb. 30 ist erkennbar, dass sich die Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten (10% CBZ, 25% PVP, 65% ISO) signifikant von der Freisetzung von PVP aus glasartigen Isomalt-Tabletten (25% PVP, 75% ISO) unterscheidet. Im Gegensatz zur Arzneistofffreisetzung in 1000 ml bei 37°C (3.3.1.1) wird die Arzneistofffreisetzung in 500 ml bei 25°C nicht mehr durch die Auflösung des glasartigen Systems bestimmt. Es kommt zur deutlichen Abweichung von der in 3.3.1.1., Abb. 27 gezeigten Träger kontrollierten Freisetzung von CBZ.

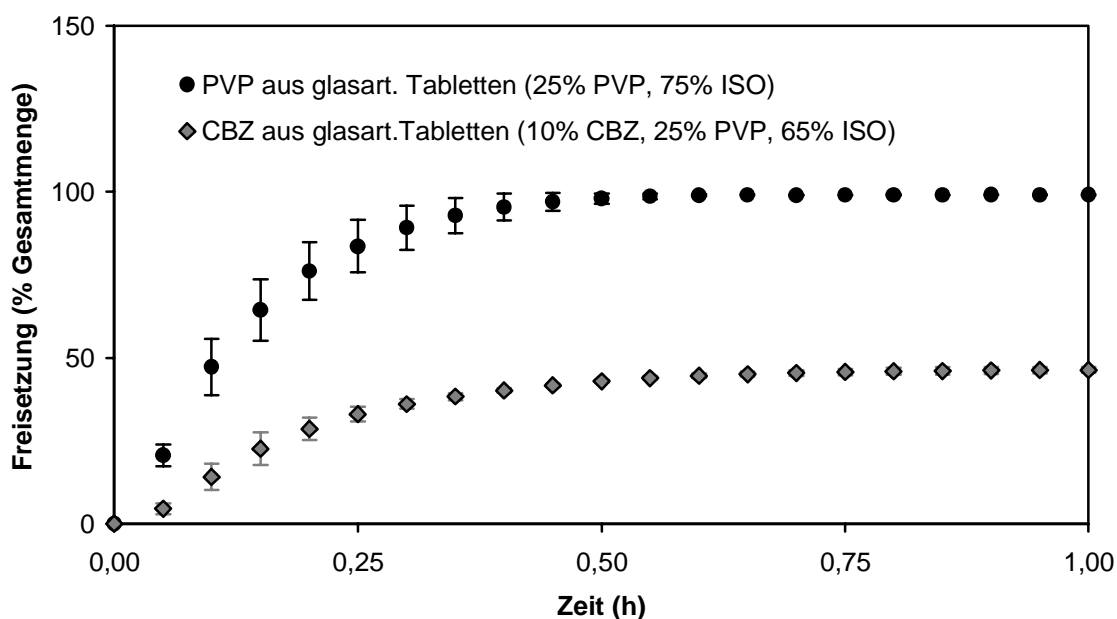


Abb. 30: Abweichung der CBZ-Freisetzung von der Träger kontrollierten PVP-Freisetzung aus glasartigen Isomalt-Tabletten in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{x} \pm SD$ , (n = 4)

Im Unterschied zur Freisetzung glasartiger Tabletten mit 10% CBZ in 1000 ml bei 37°C ist bei der Freisetzung in 500 ml bei 25°C die vorhandene Arzneistoffmenge von 40 mg/100 ml größer als die Menge, die im FS-Medium gelöst werden kann. Dies führt dazu, dass in der adhärierenden Grenzschicht rekristallisierter Arzneistoff (3.3.1.1) nach dem Erreichen der

Sättigungskonzentration von 13 mg/100 ml nicht mehr im FS-Medium gelöst werden kann. Folglich ist beim Auftreten einer Rekristallisation von CBZ in der wässrigen Grenzschicht glasartiger Tabletten keine vollständige Lösung der 200 mg Dosis (= 100% Freisetzung) in 500 ml FS-Medium bei 25°C zu erreichen. Unmittelbar bei Kontakt mit dem FS-Medium bilden die glasartigen Tabletten eine durchgängig weiße Schicht auf der Oberfläche des weiterhin glasartigen Kerns, deren Partikel sich im FS-Medium verteilen und es trüben. Glasartige Tabletten ohne Arzneistoff (25% PVP, 75% ISO) sind nach 30 Minuten im FS-Medium aufgelöst. Dagegen führt die zunehmende Rekristallisation in der Grenzschicht CBZ-haltiger Tabletten zum Entstehen suspendierter Arzneistoffpartikel im FS-Medium. Nach ungefähr einer Stunde sind diese Tabletten in rekristallisierte Partikel zerfallen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Auflösung glasartiger Tabletten ohne Arzneistoff nicht wesentlich von den Veränderungen der Freisetzungsbedingungen beeinflusst wird. Dagegen ist der Einfluss auf die Freisetzung der glasartigen Lösung von 10% CBZ in Isomalt/PVP erheblich. Die Freisetzung von CBZ erfolgt nicht mehr rein Träger kontrolliert (3.3.1.1), sondern ist in großem Ausmaß auch von der Auflösung des in der Grenzschicht rekristallisierten Arzneistoffs abhängig. Nach dem Zerfall der glasartigen Tabletten mit CBZ beträgt die Konzentration an gelöstem Arzneistoff 18,5 mg/100 ml, was einem Anteil von 46% der Arzneistoffdosis entspricht. Im FS-Medium tritt damit trotz Rekristallisation eine Übersättigung von 143% auf, bezogen auf die Löslichkeit von CBZ bei 25°C (13 mg/100 ml). Somit wird deutlich, dass nicht alle in glasartigem Isomalt/PVP gelösten Arzneistoffmoleküle der Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht unterliegen. Durch die Rekristallisation entsteht eine weiße Schicht auf der Oberfläche der glasartigen Tabletten, während der Kern im glasartigen Zustand verbleibt. Die Arzneistofffreisetzung ist unter diesen Bedingungen als ein Mischfall aus Träger kontrollierter und Arzneistoff kontrollierter Freisetzung anzusehen.

Aus dem Vorliegen einer glasartigen Lösung kann daher nicht automatisch auf eine durch das glasartige System kontrollierte Arzneistofffreisetzung geschlossen werden. Vielmehr ist es notwendig, den Einfluss eines geringeren Lösungsvolumens auf die Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Lösungen zu überprüfen. Mit zunehmender Arzneistoffmenge, die nicht in dem gegebenen Lösungsvolumen gelöst werden kann, verändern sich die Freisetzungseigenschaften glasartiger Lösungen. Freisetzungsuntersuchungen ausschließlich unter Standardbedingungen führen daher möglicherweise zu falschen Vorhersagen bezüglich der Bioverfügbarkeit. Das Verhältnis zwischen Arzneistoffmenge und Löslichkeit bei der Freisetzungsuntersuchung glasartiger Tabletten sollte daher in etwa den Verhältnissen in vivo entsprechen.

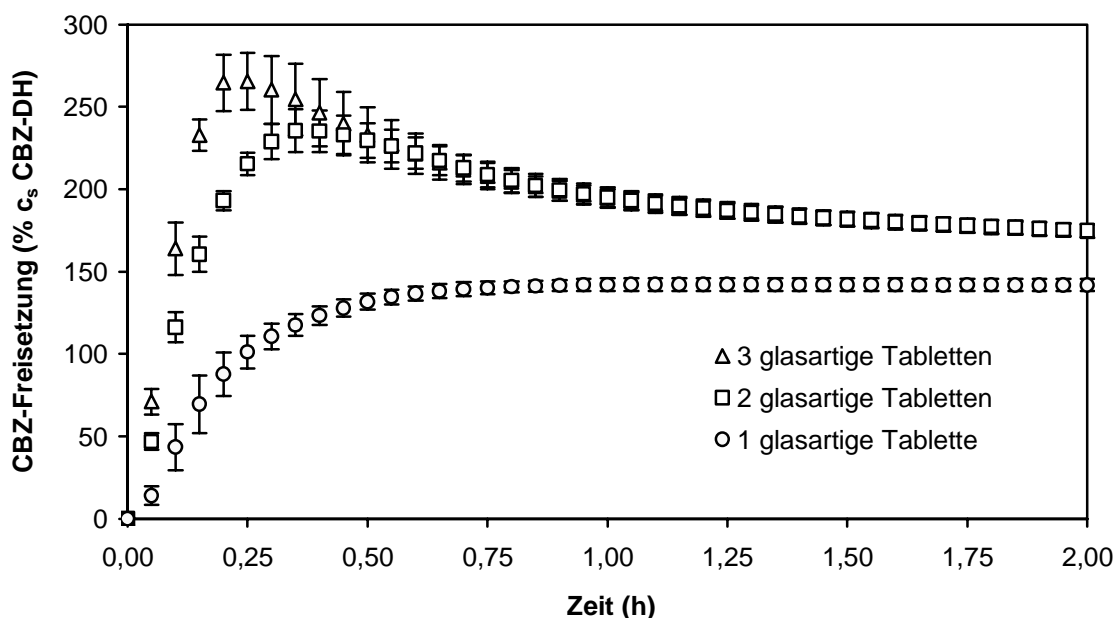
### 3.3.1.3 Übersättigung des Freisetzungsmediums

Übersättigte Lösungen von CBZ stellen einen metastabilen Zustand dar, dessen Beständigkeit davon abhängt, wie schnell gelöster Arzneistoff in eine thermodynamisch stabilere kristalline Form rekristallisiert. Dieser Vorgang wird auch als Lösungstransformation bezeichnet (Lippold, 1984). Der erreichbare Grad der Übersättigung im FS-Medium ist dabei abhängig vom Verhältnis zwischen der Freisetzungsgeschwindigkeit und der Rekristallisationsgeschwindigkeit des Arzneistoffs. Wird pro Zeiteinheit mehr Arzneistoff freigesetzt als im Lösungsmedium rekristallisiert, so kommt es zu einem Anstieg der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium, bis die Geschwindigkeit der Rekristallisation überwiegt oder sich ein Gleichgewichtszustand ausbildet. Einmal rekristallisierter Arzneistoff steht grundsätzlich nicht mehr für eine Erhöhung der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium über die Sättigungskonzentration hinaus zur Verfügung.

Bei ausschließlicher Kontrolle der Arzneistofffreisetzung durch das glasartige System, ohne dass Rekristallisation von Arzneistoffmolekülen in der adhärierenden Grenzschicht der glasartigen Tabletten auftritt, entspricht die im FS-Medium gelöste Arzneistoffmenge der eingesetzten Menge. Im Fall einer Arzneistoffdosis von 200 mg CBZ in glasartigen Tabletten beträgt die maximal erreichbare Konzentration in 500 ml FS-Medium bei 25°C 40 mg/100 ml, was gleichzeitig dem unter diesen Bedingungen maximal möglichen Grad der Übersättigung von 308%, bezogen auf die Löslichkeit von CBZ-DH (13 mg/100 ml), entspricht.

Aus 3.3.1.2 ist bekannt, dass glasartige Isomalt-Tabletten mit 10% CBZ und 25% PVP eine Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht der Tablette zeigen. Durch den rekristallisierten Arzneistoffanteil ist eine schnelle Freisetzung von CBZ nicht möglich, da die Auflösung der rekristallisierten Substanz im Vergleich zur Arzneistofffreisetzung aus dem glasartigen Träger nur sehr langsam verläuft. Außerdem beeinflusst die rekristallisierte Schicht auf

der Oberfläche der glasartigen Tablette auch die Auflösung der Tablette selbst, so dass eine insgesamt nur langsame Arzneistofffreisetzung mit einer resultierenden Übersättigung von 143% erfolgt. Setzt man dagegen zwei oder drei glasartige Tabletten in 500 ml frei, so ist entsprechend Gl. 2 (I. 1.4.1) die Freisetzungsgeschwindigkeit  $dc/dt$  im FS-Medium höher als bei einer glasartigen Tablette, da die Freisetzungsfläche  $F$  um den Faktor zwei bzw. drei vergrößert wird. Folglich kann innerhalb desselben Zeitraums mehr Arzneistoff gelöst werden. Durch die schnellere Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung wird dann auch ein höherer Grad der Übersättigung von CBZ im FS-Medium erreicht, wie in Abb. 31 zu erkennen ist.



**Abb. 31: Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten (10% CBZ, 25% PVP, 65% ISO) in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Die Rekristallisationsgeschwindigkeit ist allerdings vom Grad der Übersättigung abhängig und nimmt daher mit zunehmender Übersättigung zu. Deshalb erreicht die CBZ-Freisetzung aus drei glasartigen Tabletten früher das Maximum der Übersättigung als die CBZ-Freisetzung aus zwei glasartigen Tabletten. Hieraus wird deutlich, dass das glasartige System vor allem im Anfangsbereich der Freisetzung einen deutlichen Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung hat, wohingegen später die Rekristallisation des

Arzneistoffs im FS-Medium die Freisetzung bestimmt. Eine auftretende Nukleation aus dem FS-Medium, sichtbar durch eine feine Trübung, ist dabei hauptsächlich bei zwei und drei glasartigen Tabletten in einem Freisetzungsgefäß zu beobachten. Die vorhandene Arzneistoffmenge wird in keinem Fall komplett gelöst. Nach der Zerfallszeit einer glasartigen Tablette von etwa einer Stunde erreicht man mit 143% eine Übersättigung, die sich im betrachteten Zeitraum als stabil erweist.

Eine schnellere Arzneistofffreisetzung mit entsprechend höherer Übersättigung an CBZ im FS-Medium ist auch durch die Verwendung eines glasartigen Trägers mit höherer Auflösungsgeschwindigkeit zu erreichen. So zeigen glasartige Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 65% Maltitol (nicht abgebildet) eine schnellere Auflösungsgeschwindigkeit, die in einer Übersättigung von bis zu 180% resultiert, ein weiterer Hinweis auf die Bedeutung der Auflösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems. Bei der Herstellung von Maltitol-Tabletten war allerdings die Sicherstellung der Chargenkonformität schwierig, da sich die Einarbeitung von PVP in der Schmelze als problematisch erwies. Bei nicht ausreichender Homogenität der Maltitol/PVP-Schmelze erfolgte Retardierung der Arzneistofffreisetzung.

#### **3.3.1.3.1 Abhängigkeit des Grads der Übersättigung von der Rekristallisation in der Grenzschicht**

Ist die eingesetzte Arzneistoffmenge größer als die Menge, die im FS-Medium gelöst werden kann, kommt der Rekristallisation von Arzneistoffmolekülen in der adhärierenden Grenzschicht der Tablette eine entscheidende Rolle zu, da hierdurch die Kontrolle der Arzneistofffreisetzung durch das glasartige System verhindert wird. Die Verhinderung der Träger kontrollierten Freisetzung führt bei der Freisetzung glasartiger Tabletten zu einer Verringerung des Grads der Übersättigung (3.3.1.3). Um den Einfluss der Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht auf den Grad der Übersättigung an CBZ im FS-



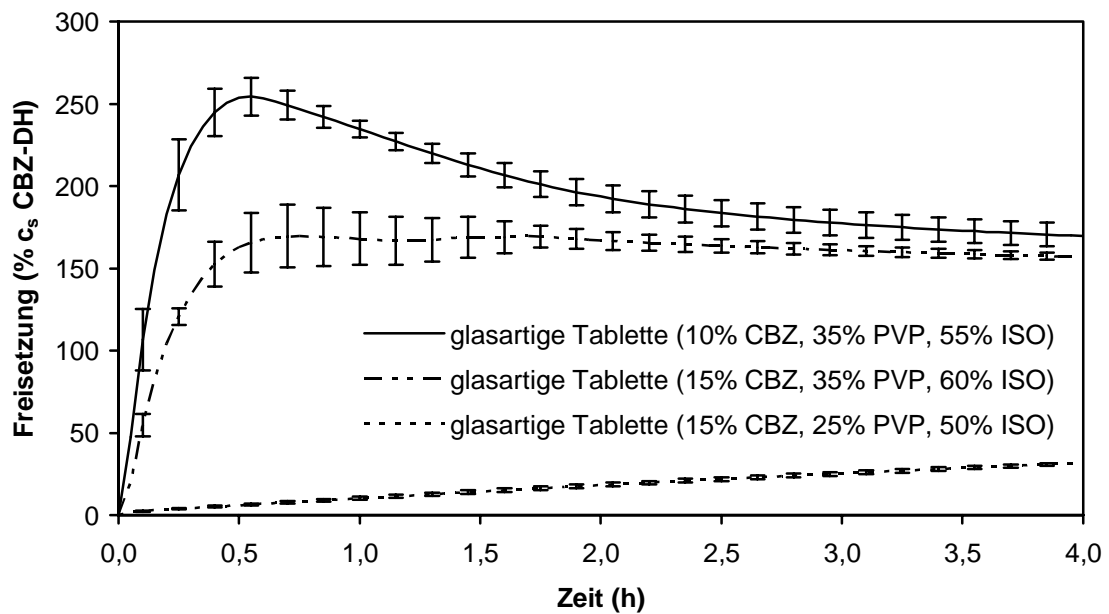
Medium zu überprüfen, wurden glasartige Tabletten mit höheren PVP-Gehalten hergestellt, da aus 1.4.3 bekannt ist, dass PVP die Rekristallisation von CBZ im glasartigen System verhindern kann. Die Freisetzung dieser Tabletten zeigt, dass der Grad der Übersättigung mit zunehmenden PVP-Anteil in der glasartigen Tablette zunimmt (Tab. 17). Bei einem PVP-Gehalt von 35% im glasartigen Träger erhöht sich der Grad der Übersättigung  $c_{\max}$  von CBZ im FS-Medium auf 255%. Im Vergleich dazu zeigen glasartige Tabletten (3.3.1.3) mit einem PVP-Gehalt von nur 25% lediglich eine Übersättigung von 143%. Löst man vor Beginn der Freisetzung 200 mg PVP im FS-Medium, was der Differenz im PVP-Gehalt der vorgenannten Tabletten entspricht, so ist kein signifikanter Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung feststellbar. Dies zeigt, dass die Erhöhung der Übersättigung im FS-Medium nicht auf einer Verhinderung der Rekristallisation bereits gelöster Arzneistoffmoleküle beruht, sondern auf der Verhinderung der CBZ-Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht der glasartigen Tabletten. Hier ist PVP in hoher Konzentration vorhanden und verhindert die Rekristallisation von CBZ. Deshalb ist ein signifikanter Einfluss auf den Grad der Übersättigung nur zu erreichen, wenn der PVP-Anteil im glasartigen Träger gelöst ist.

**Tab. 17: Freisetzungsparemeter glasartiger Isomalt-Tabletten mit 10% CBZ und verschiedenen PVP-Gehalten mit initialer Kontrolle der Arzneistofffreisetzung durch das Glas oder den Arzneistoff CBZ; Angabe der Zeit  $t_{100}$  bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration  $c_s$  von CBZ-DH ( $90\% \leq \bar{x} \leq 110\%$ ) sowie des maximalen Grads der Übersättigung  $c_{\max}$  von CBZ in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{x} \pm SD$ , n = mind. 3**

Formulierung	$c_{\max}$ (%)	$t_{100}$ (min)	Kontrolle
Glasartige Tablette mit 40% PVP	264 ± 13	6	Glas
Glasartige Tablette mit 35% PVP	255 ± 12	6	Glas
Glasartige Tablette mit 30 % PVP	234 ± 10	6	Glas
Glasartige Tablette mit 25% PVP	143 ± 4	15	CBZ/Glas
Glasartige Tablette mit 25% PVP und 200 mg PVP im FS-Medium	148 ± 2	12	CBZ/Glas

Glasartige Tabletten mit PVP Anteilen von über 30% zeigen daher bei Kontakt mit dem wässrigen FS-Medium auch nicht die Bildung einer weißen Schicht von rekristallisiertem Arzneistoff auf ihrer Oberfläche. Ähnlich dem Auflösungsprozess glasartiger Tabletten mit 25% PVP in 1000 ml bei 37°C (3.3.1.1), beobachtet man auch bei der Freisetzung glasartiger Tabletten mit 35% PVP die Bildung eines sehr feinen Niederschlags in der adhärierenden Grenzschicht der Tablette. Dieser verteilt sich aber umgehend im FS-Medium, so dass es nicht zur Ausbildung einer durchgängigen Arzneistoffschicht auf der Oberfläche der glasartigen Tablette kommt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit von CBZ ist daher im Anfangsbereich der Freisetzung sehr hoch und resultiert in einem hohen Grad an Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium. Da sich keine arzneistoffreiche Schicht auf der Oberfläche der glasartigen Tabletten bildet, bestimmt der glasartige Träger die Freisetzung des Arzneistoffs. Dies zeigt auch der Vergleich der Zeiten  $t_{100}$  bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration von CBZ-DH (= 100%). Die Tabletten mit einer Träger kontrollierten Arzneistofffreisetzung in der initialen Phase benötigen etwa 6 Minuten bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration von CBZ-DH. Dagegen erreichen glasartige Tabletten mit einem PVP-Anteil von weniger als 30% PVP die Sättigungskonzentration erst nach frühestens 12 Minuten. Hier kontrolliert der rekristallisierte Arzneistoff auf der Oberfläche der glasartigen Tablette zum Teil die CBZ-Freisetzung.

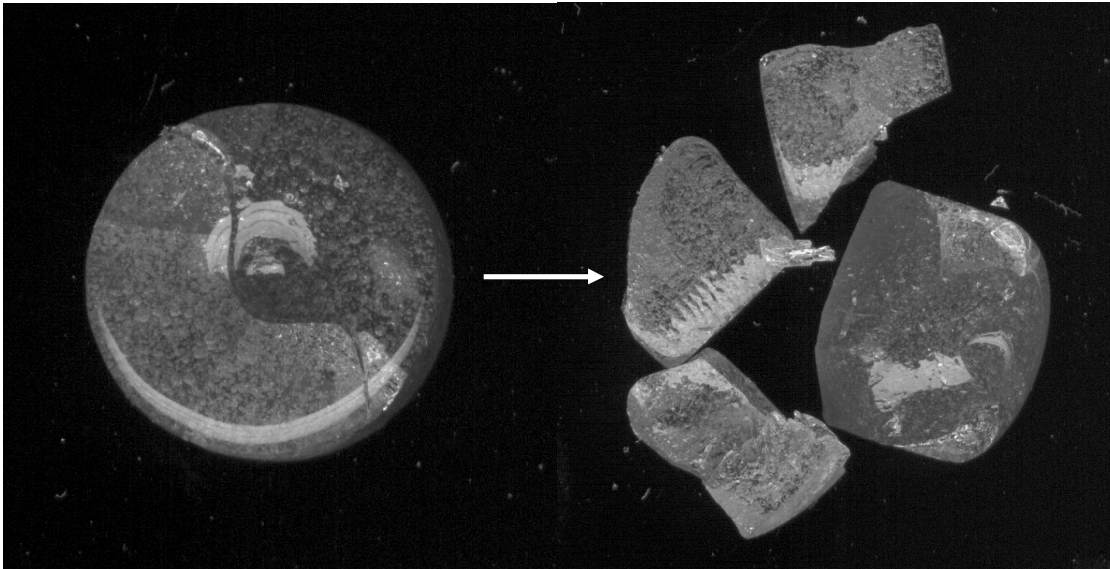
Auch der Arzneistoffanteil hat einen entscheidenden Einfluss auf die Rekristallisation im FS-Medium. So führt eine Erhöhung auf 15% im glasartigen Träger zu einer deutlichen Verschlechterung des Freisetzungsprofils glasartiger Tabletten (Abb. 32). Ist darüber hinaus auch die PVP-Konzentration niedriger (25%), erfolgt eine so stark ausgeprägte Rekristallisation auf der Tablettenoberfläche, dass die Freisetzung von CBZ beinahe ausschließlich durch rekristallisierten Arzneistoff kontrolliert wird.



**Abb. 32: CBZ-Freisetzung aus glasartigen Tabletten unterschiedlicher Zusammensetzung in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Die UV-spektroskopische Bestimmung der weißen Schicht auf der Oberfläche glasartiger Isomalt-Tabletten mit 15% CBZ und 25% PVP nach 2 Stunden im FS-Medium ergab einen CBZ-Anteil von 79% in der rekristallisierten Schicht. Dies veranschaulicht, dass es bei einem nicht ausreichenden Verhältnis von PVP zu CBZ zur Ausbildung einer arzneistoffreichen Schicht auf der Oberfläche glasartiger Tabletten kommt. Die besser löslichen Hilfsstoffe lösen sich dabei entsprechend schnell aus der Grenzschicht der Tabletten und lassen eine arzneistoffreiche Schicht zurück, die die Freisetzung bestimmt. Da die Oberfläche der Tablette im Vergleich zur benetzten Oberfläche bei Verwendung pulverförmigen Arzneistoffs ziemlich gering ist, resultiert eine retardierte Freisetzung des Arzneistoffs, wie man aus Abb. 32 erkennen kann. Eine Erhöhung der PVP-Konzentration auf 35% bringt zwar eine Verbesserung des Freisetzungsprofils, jedoch ist die Arzneistofffreisetzung langsamer als aus glasartigen Tabletten mit nur 10% CBZ und 35% PVP. Entscheidend ist also das Verhältnis von PVP zu CBZ in der glasartigen Tablette. Deshalb erscheinen höhere Arzneistoffkonzentrationen als 10% CBZ in der glasartigen Tablette aufgrund der starken Rekristallisationstendenz im FS-Medium nicht sinnvoll, wenn eine schnelle Arzneistofffreisetzung mit entsprechend hoher

Übersättigung gewünscht ist. Höhere PVP-Anteile als 40% sind nicht möglich, da glasartige Tabletten mit einem ISO-Anteil von unter 50% zerbrechliche Gläser darstellen (Abb. 33).



**Abb. 33: Spontanes Zerspringen glasartiger Tabletten mit 10% CBZ und hohem PVP-Gehalt (> 40%) nach der Herstellung**

Da aus den Ergebnissen erkennbar ist, dass sich glasartige Tabletten mit PVP-Gehalten zwischen 30% und 40% nicht wesentlich in dem erreichbaren Grad der Übersättigung unterscheiden (Tab. 17), wird eine Zusammensetzung aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO als ideal für die Herstellung glasartiger Tabletten mit einer schnellen, hauptsächlich Träger kontrollierten Arzneistofffreisetzung erachtet. Für glasartige Tabletten mit dieser Zusammensetzung kann eine schnelle Arzneistoffabsorption in vivo aus dem GI erwartet werden. Im Vergleich zur Arzneistofffreisetzung von 10% CBZ aus physikalischen Mischungen mit sowohl 25% als auch 40% PVP und ISO ist die Freisetzung aus glasartigen Tabletten wesentlich schneller und erreicht somit auch eine viel höhere Übersättigung im FS-Medium (Abb. 34). Der PVP-Zusatz in den physikalischen Mischungen führt zwar auch zu einer Erhöhung der Löslichkeit (3.2.1.2), jedoch wird  $c_{\max}$  (190%) erst nach vier Stunden erreicht, wohingegen das FS-Medium glasartiger Isomalt-Tabletten mit 10% CBZ und 35% PVP bereits nach 33 Minuten mit 255% übersättigt ist. Die Erhöhung des PVP-Anteils in physikalischen Mischungen von 25% auf 40% zeigt im

Gegensatz zu glasartigen Tabletten keinen signifikanten Effekt auf den Grad der Übersättigung, wohl aber auf die Dauer der Übersättigung. Durch die Erhöhung des PVP Anteils kann die Rekristallisation bereits gelöster Arzneistoffmoleküle aus dem FS-Medium länger verhindert werden.

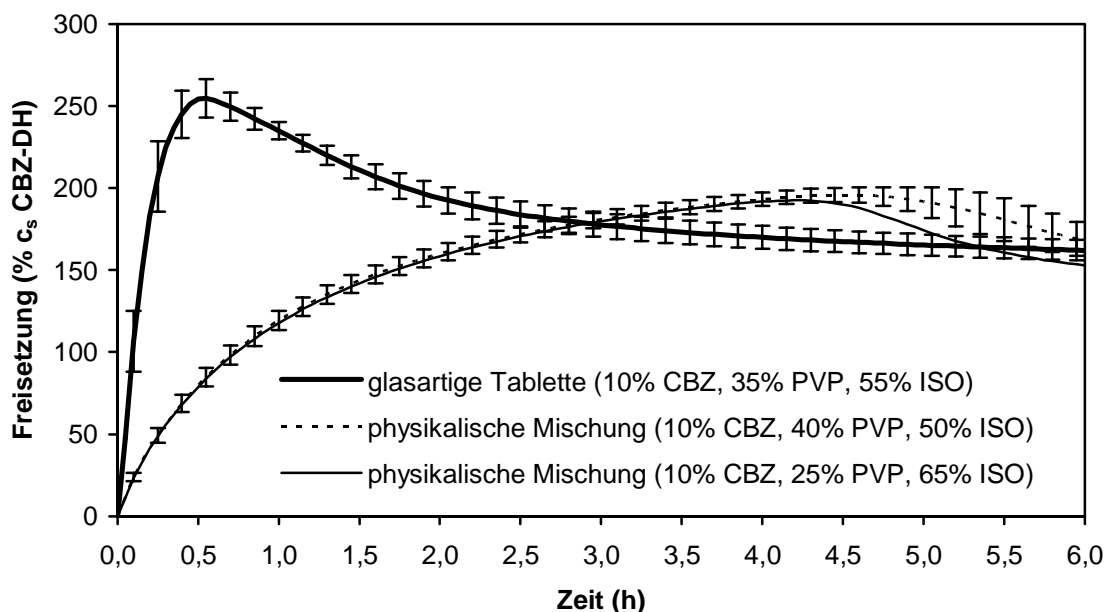
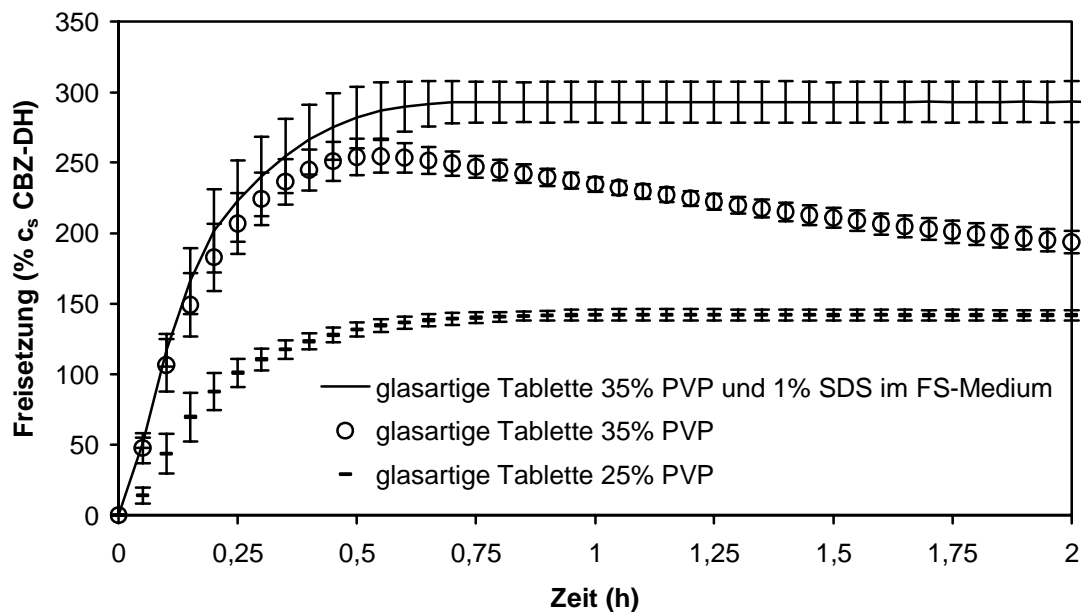


Abb. 34: CBZ-Freisetzung aus glasartigen Tabletten im Vergleich zu physikalischen Mischungen mit verschiedenen PVP-Gehalten,  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 4)

### 3.3.1.3.2 Einfluss von oberflächenaktiven Substanzen

Emulgatoren als oberflächenaktive Stoffe besitzen oberhalb der CMC die Fähigkeit, Moleküle schwerlöslicher Arzneistoffe zu solubilisieren (I. 1.4.3). Dadurch kann eine stabile Lösung einer ansonsten unlöslichen Arzneistoffmenge im FS-Medium erfolgen. Nach Ohm (1984) liegt die CMC für Natrium- bzw. Sodiu-laurylsulfat (SDS) in wässriger Lösung bei etwa 0,2%. Der Zusatz von 1% SDS im FS-Medium kann daher die vollständige Auflösung der in glasartigen Tabletten enthaltenen Arzneistoffdosis von 200 mg gewährleisten (Abb. 35).



**Abb. 35: Freisetzung von 10% CBZ aus glasartigen Isomalt-Tabletten mit unterschiedlichen PVP-Gehalten und in Gegenwart von 1% SDS in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Die Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten ist bei Anwesenheit von 1% SDS im FS-Medium für Tabletten mit 25% und 35% PVP annähernd gleich. Beispielhaft ist in Abb. 35 der Verlauf für Tabletten mit 35% PVP dargestellt. Nach der Auflösung der glasartigen Tabletten entspricht der gemessene Grad der Übersättigung im FS-Medium mit etwa 300% der Lösung der kompletten Arzneistoffmenge von 200 mg. Während des Auflösungs Vorgangs im SDS-haltigen FS-Medium ist keine Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht der glasartigen Tabletten erkennbar, die sich nach 30 bis 40 Minuten aufgelöst haben. Dies zeigt, dass die im FS-Medium vorhandene SDS-Konzentration groß genug ist, um die komplette Arzneistoffmenge zu solubilisieren. Da durch die Erhöhung der Löslichkeit von CBZ im FS-Medium eine Rekristallisation in der Grenzschicht vermieden wird, zeigen glasartige Tabletten unabhängig vom PVP-Gehalt eine rein Träger kontrollierte Arzneistofffreisetzung (vgl. auch Abb. 36 für glasartige Tabletten mit 25% PVP).

Vergleicht man nun die Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten ohne SDS im FS-Medium, die sich in ihrem PVP-Gehalt unterscheiden, so stellt man fest, dass glasartige Tabletten mit einem PVP-Gehalt von 35% in der

Anfangsphase der Auflösung ebenfalls eine Träger kontrollierte Arzneistofffreisetzung zeigen. Erst nach 20 Minuten kommt es zu einem merklichen Einfluss von rekristallisiertem Arzneistoff auf die CBZ-Freisetzung. Im Gegensatz dazu wird die Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten mit nur 25% PVP von Anfang an zum Teil auch durch den rekristallisierten Arzneistoff kontrolliert. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die Rekristallisation in der Grenzschicht der glasartigen Tablette einen wesentlichen Einfluss auf die Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten hat und damit auch letztlich auf den Grad der Übersättigung im FS-Medium (3.3.1.3.1).

Da die vorhergehenden Untersuchungen zeigen, dass mit Hilfe von oberflächenaktiven Hilfsstoffen eine rein Träger kontrollierte Arzneistofffreisetzung selbst bei schwierigen Freisetzungsbedingungen gewährleistet werden kann, wurden verschiedene peroral anwendbare Tenside hinsichtlich ihrer Eignung für die Verwendung in glasartigen Lösungen überprüft. Dazu wurde die Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten mit 10% CBZ und 25% PVP in FS-Medien, die die verschiedenen Tenside in einer Konzentration von 1% enthielten, untersucht (Tab. 18). Dabei erwies sich die Verwendung von Macrogol(20)stearylether (MSE) und von Macrogolglycerolstearat (MGS) weniger effektiv als SDS in den vorhergehenden Untersuchungen. Mit dem Zusatz von MSE und MGS zum FS-Medium ist eine rein Träger kontrollierte Arzneistofffreisetzung mit kompletter Lösung der Arzneistoffdosis der glasartigen Tabletten nicht möglich. Der Vergleich der  $t_{100}$  Zeiten macht die Abweichung von einer ausschließlich durch das glasartige System kontrollierten Arzneistofffreisetzung deutlich, wie sie in der initialen Auflösungsphase glasartiger Tabletten mit 35% PVP vorliegt (Träger kontrollierte Freisetzung). Nur mit 1% SDS im FS-Medium ist eine Träger kontrollierte CBZ-Freisetzung aus glasartigen Tabletten mit 25% PVP zu realisieren.

**Tab. 18: Freisetzungparameter glasartiger Isomalt-Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO in 500 ml dem. Wasser bei 25°C mit unterschiedlichen Tensiden; Angabe der Zeit  $t_{100}$  bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration  $c_s$  von CBZ-DH ( $90\% \leq \bar{x} \leq 110\%$ ) sowie der nach 33 Minuten erreichten Übersättigung von CBZ im FS-Medium ( $c_{33}$ ),  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 3)**

FS-Medium	HLB-Wert	$t_{100}$ (min)	$c_{33}$ (%)
1% SDS	$\geq 40$	6	$286 \pm 12,7$
1% MSE	15	9	$210 \pm 33,7$
1% MGS	13	12	$143 \pm 35,2$
---	---	15	$135 \pm 4,6$

Während glasartige Tabletten mit 35% PVP nach 33 Minuten ihren maximalen Grad der Übersättigung  $c_{max}$  von 255% erreichen, liegt die Übersättigung von glasartigen Tabletten mit 25% PVP bei Anwesenheit von MSE oder MGS im FS-Medium erst zwischen 143% und 210%. Dies verdeutlicht, dass die Verwendung von oberflächenaktiven Hilfsstoffen vom Typ der nichtionischen Tenside weniger effektiv ist als die Erhöhung des PVP-Gehalts der glasartigen Tabletten. MSE und MGS scheinen bei einer Konzentration von 1% im FS-Medium ein zu geringes Solubilisierungsvermögen zu besitzen, um eine Rekristallisation von CBZ in der Grenzschicht der glasartigen Tabletten zu verhindern. In diesem Zusammenhang scheint ein Trend zu einem besseren Solubilisierungsvermögen mit höheren HLB-Werten zu existieren.

Die Herstellung selbstemulgierender glasartiger Lösungen mit den genannten Tensiden gestaltet sich außerdem schwierig, da eine homogene Einarbeitung der Tenside in den glasartigen Träger aufgrund der Unmischbarkeit mit Isomalt nicht möglich ist. Außerdem besitzt MSE eine sehr niedrige Lösungsgeschwindigkeit in wässrigen Medien, so dass die Auflösung des glasartigen Trägers eher noch verzögert wird. Dies veranschaulicht die Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten, die zusätzlich zu 25% PVP noch 10% MSE enthalten. In Abb. 36 erkennt man, dass der MSE Zusatz die Auflösung des glasartigen Trägers behindert und somit eine Rekristallisation von CBZ auf der Oberfläche der Tabletten begünstigt, die zu einer Retardierung



der Arzneistofffreisetzung führt. MGS ist wegen seines noch hydrophoberen Molekülanteils lediglich in Wasser dispergierbar.

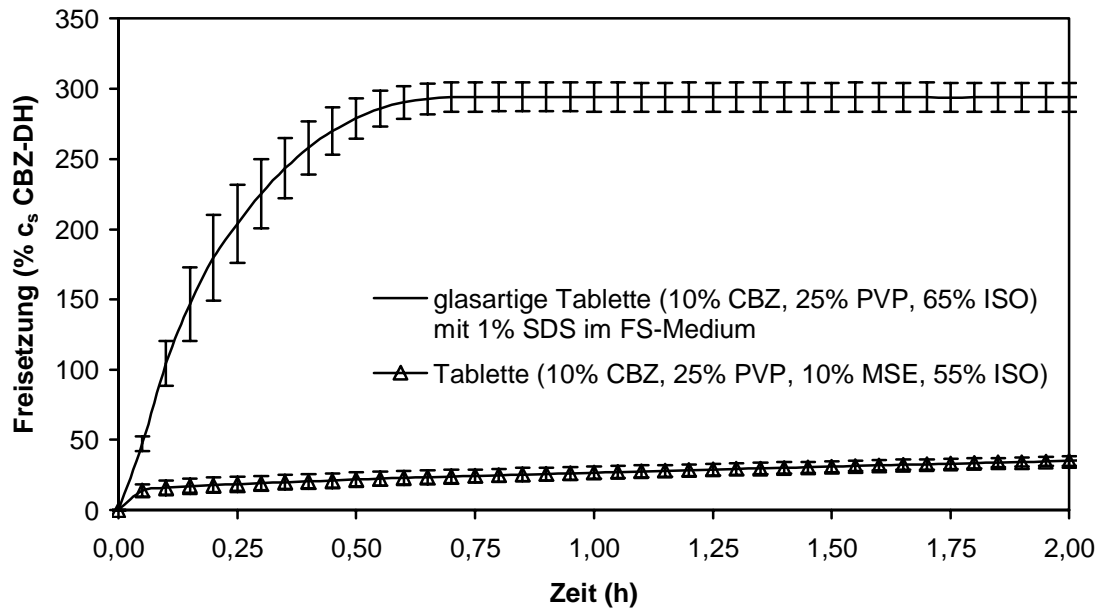


Abb. 36: Einfluss von 10% MSE in glasartigem Isomalt auf die CBZ-Freisetzung in 500 ml dem. Wasser im Vergleich zur CBZ-Freisetzung aus glasartigen Tabletten bei Anwesenheit von SDS im FS-Medium,  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 4)

### 3.3.1.3.3 Rekristallisation aus dem FreisetzungsmEDIUM

Die Rekristallisation von CBZ in der adhärierenden Grenzschicht glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO erklärt, warum die maximal mögliche Übersättigung von 308% im FS-Medium nicht erreicht werden kann (3.3.1.3.1). Zusätzlich findet aber auch eine Rekristallisation bereits gelöster Arzneistoffmoleküle im FS-Medium statt. Diese beginnt kurz vor Erreichen des Maximums der Übersättigung nach 33 Minuten und ist als sehr feine Trübung im FS-Medium erkennbar. Der Zusatz von PVP zum FS-Medium führt nicht zu einer Erhöhung des Grads der Übersättigung, da das im FS-Medium gelöste PVP die Rekristallisation in der adhärierenden Grenzschicht nicht zu verhindern vermag. Durch gelöstes PVP kann jedoch die beginnende Nukleation von CBZ Molekülen und damit die Rekristallisation aus dem FS-Medium verlangsamt werden, so dass über einen längeren Zeitraum höhere Arzneistoffkonzentrationen im FS-Medium messbar sind (Abb. 37).

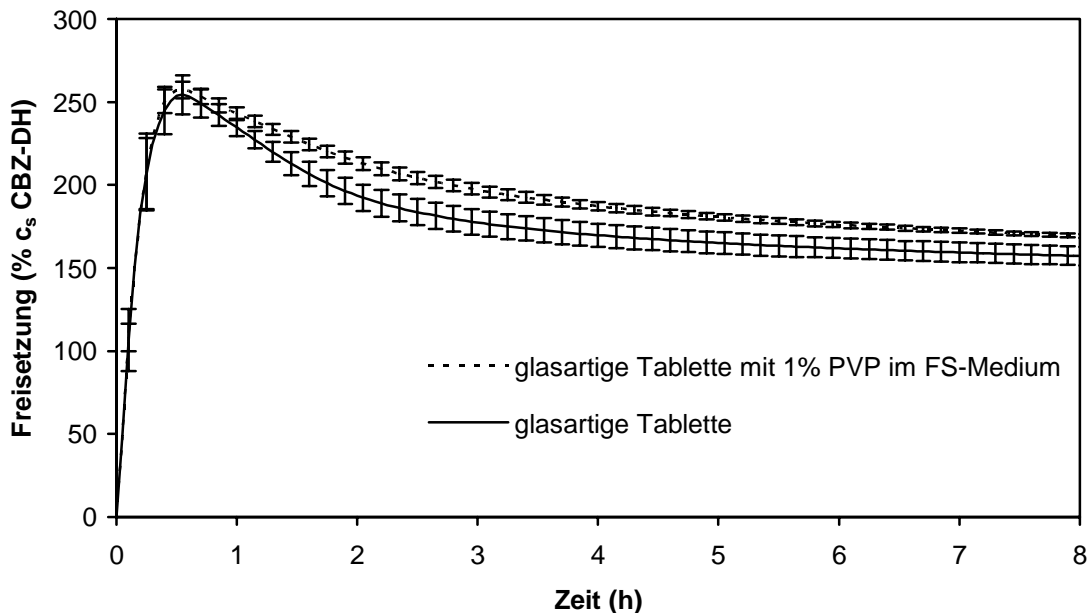
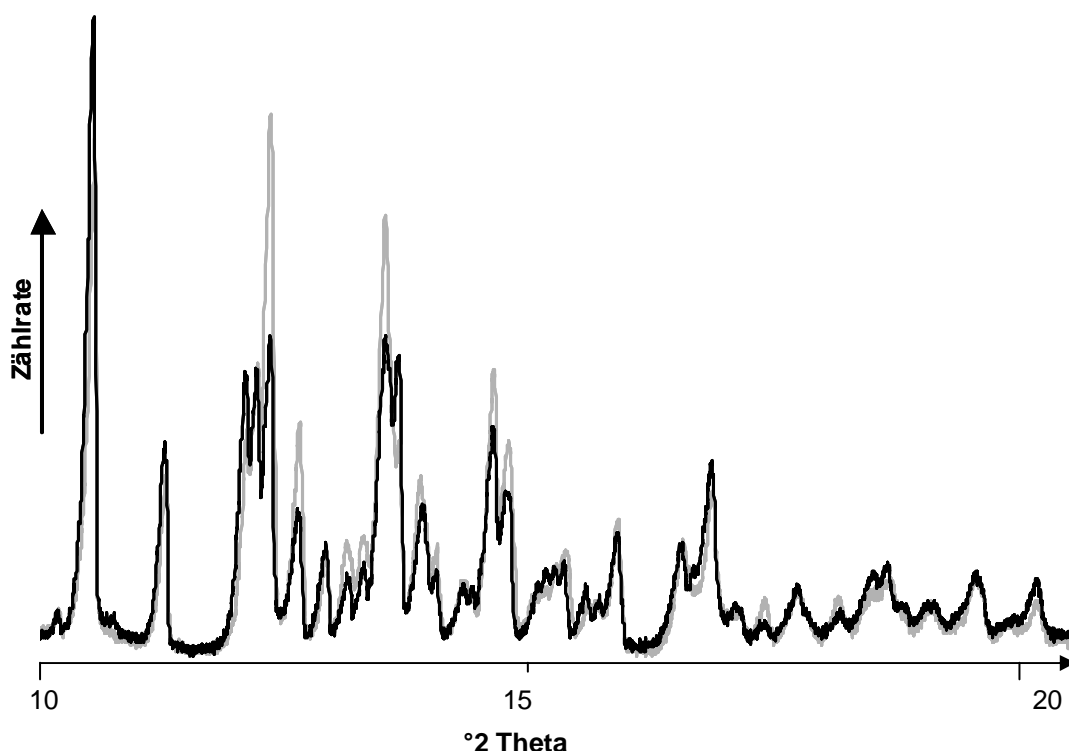


Abb. 37: Abnahme der Übersättigung bei Freisetzung glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n = mind. 3)

Nach sechs Stunden ist das FS-Medium der glasartigen Tablette immer noch mit der 1,62-fachen Menge an CBZ übersättigt. Beim Vorhandensein von 1%

PVP im FS-Medium sogar mit der 1,76-fachen Menge. Dies verdeutlicht, dass die Menge an gelöstem CBZ zu einem bestimmten Zeitpunkt durch die Rekristallisationshemmung im FS-Medium bestimmt wird und nicht durch das Auftreten einer Kristallform mit entsprechend höherer Löslichkeit. Die Untersuchung der nach sechs Stunden ungelösten Substanz im FS-Medium mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie bestätigt dieses Ergebnis. Abb. 38 zeigt das Röntgendiffraktogramm der rekristallisierten Substanz im Vergleich zu hergestelltem CBZ-DH (III. 1.2).

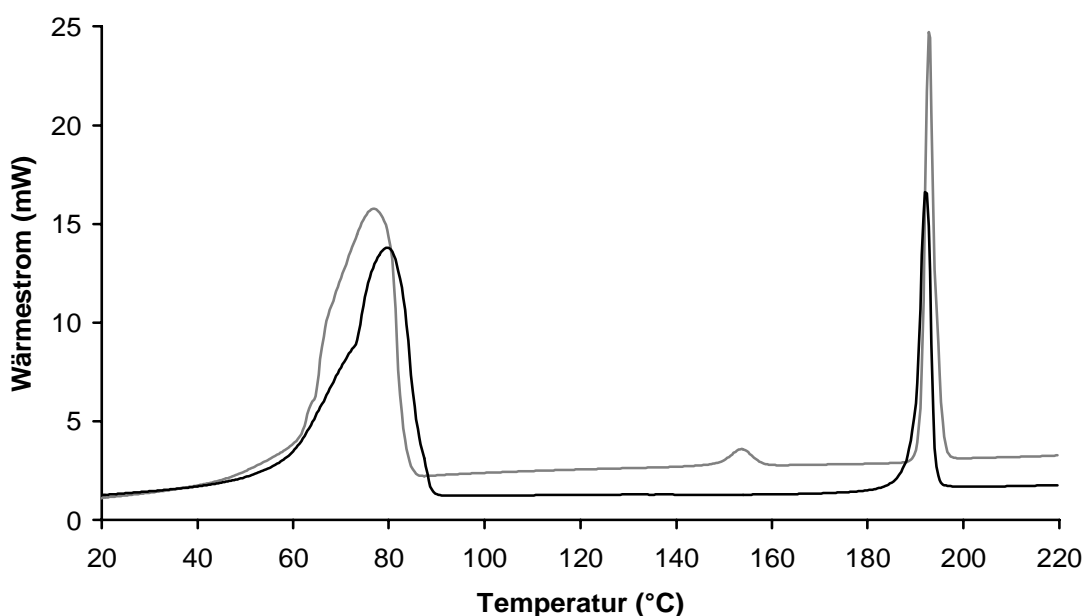


**Abb. 38:** Röntgendiffraktogramm rekristallisierter Substanz nach 6 Stunden Freisetzung (schwarz) im Vergleich zu CBZ-DH (grau)

Bei der rekristallisierten Substanz im FS-Medium handelt es sich um das pseudopolymorphe CBZ-Dihydrat, das die in Wasser thermodynamisch stabile Form darstellt. Die unterschiedliche Intensität der Peaks von Dihydrat und ungelöster Substanz beruht vermutlich auf Textureffekten der beiden Pulverproben (I. 2.5.4). Aus den für CBZ-DH typischen Beugungsreflexen bei ca. 12° und 15° 2-Theta sowie dem Triplett im Bereich 18° bis 20° 2-Theta lässt sich kein Unterschied in der Kristallinität des Arzneistoffs folgern, da bei 12° die

Intensität des Beugungsreflexes für die ungelöste Substanz größer ist, andererseits ist bei dem Triplett der Beugungsreflex des hergestellten Dihydrats intensiver. Eine Aufweitung der Peaks, die für eine Verringerung der Kristallinität oder Dotierung mit PVP sprechen würde, ist nicht zu beobachten.

Dass es sich bei der rekristallisierten Substanz im FS-Medium um CBZ-DH handeln muss, zeigt auch die thermoanalytische Charakterisierung der ungelösten Substanz mittels DSC (Abb. 39).



**Abb. 39: DSC-Thermogramm von 3 mg rekristallisierter Substanz nach 6 Stunden Freisetzung(schwarz) im Vergleich zu CBZ-DH (grau),  $\bar{x}$  (n = 3)**

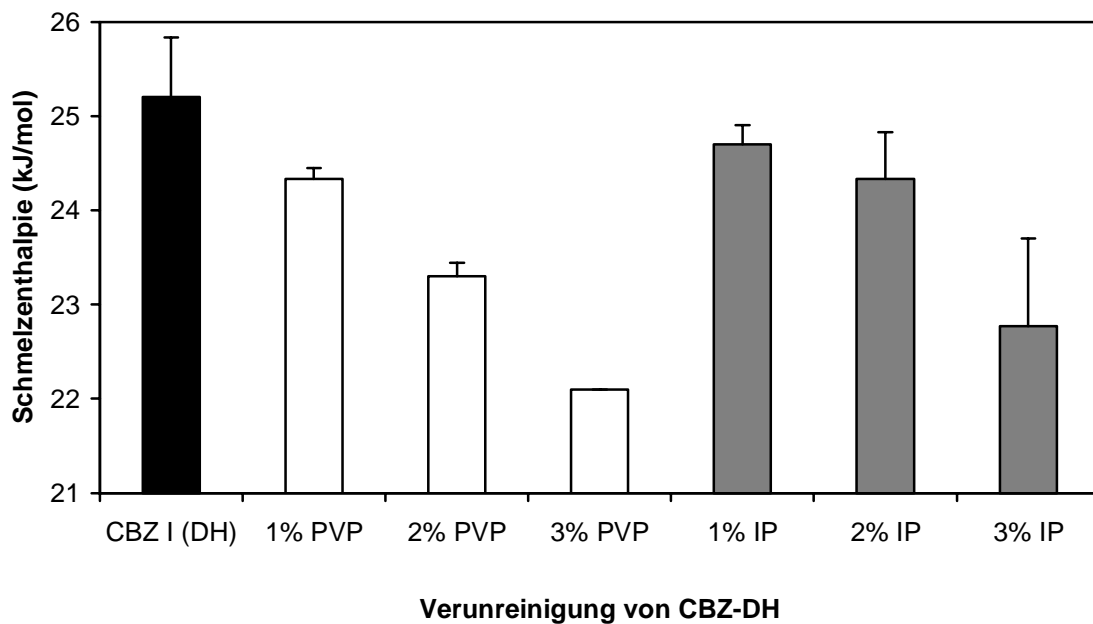
Deutlich ist der typische Dehydratationspeak des Dihydrats bei 75-80° C zu erkennen. Durch das Auswiegen der DSC-Proben nach dem Erhitzen ergibt sich ein Wassergehalt von ungefähr 13% sowohl für die Proben des Dihydrats als auch für die Proben der im FS-Medium rekristallisierten Substanz. Auch die UV-spektrioskopische Untersuchungen der ungelösten Substanz liefert einen Wassergehalt von 13%. Damit liegt der Wassergehalt der Proben im Bereich des theoretischen Werts von 13,2% bei Ausbildung von CBZ-DH. Auffällig ist jedoch die Verminderung der Schmelzenthalpie der aus dem Dihydrat entstehenden Modifikation I und die wenn auch schwach ausgeprägte

Depression ihres Schmelzpunktes in Abb. 39. Die Schmelzenthalpie ist im Vergleich zum hergestellten CBZ-DH von 25,2 kJ/mol auf 22,5 kJ/mol verringert. Hierfür kann eine Abnahme der Kristallinität, aber auch eine Verunreinigung des Rückstands mit PVP verantwortlich sein. In diesem Zusammenhang ist allerdings zu bedenken, dass von der Kristallinität der beim Erhitzen entstehenden Modifikation CBZ I nicht automatisch auf die Kristallinität von CBZ-DH zurückgeschlossen werden kann. Eine Verringerung der Kristallinität kann durch die Dotierung mit PVP (Cordes, 1997) bedingt sein oder aus einer Behinderung des Kristallisationsprozesses resultieren. Beides konnte aber durch Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie nicht bestätigt werden.

Bei genauer Betrachtung des DSC-Thermogramms erkennt man neben der Erniedrigung des Schmelzpunkts von CBZ I um 1 bis 2° C auch eine Verbreiterung des Schmelzpeaks gerade zu Beginn des Schmelzvorgangs. Solche Verbreiterungen sind oft das Resultat einer Verunreinigung der Substanz. In Untersuchungen mit PVP und ISO als Verunreinigung von CBZ-DH konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Mengen an PVP zu einer erheblichen Verringerung der Schmelzenthalpie des entstehenden CBZ I führen (Abb. 40), wohingegen eine Verunreinigung mit ISO hauptsächlich eine Erniedrigung des Schmelzpunkts induziert (1.4.2). Eine dem Verhältnis von PVP zu ISO in glasartigen Tabletten entsprechende Mischung IP (39% PVP / 61 % ISO) zeigt daher sowohl einen Einfluss auf die Schmelzenthalpie als auch auf den Schmelzpunkt der aus CBZ-DH entstehenden Modifikation I. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass bereits geringe Mengen an PVP und ISO im Bereich von 1% bis 3% die Schmelzenthalpie bzw. den Schmelzpunkt beeinflussen.

Zumal der CBZ-Gehalt der rekristallisierten Substanz in UV-spektroskopischen Untersuchungen nur zwischen 97% und 98% lag, ist es durchaus möglich, dass sich die Hilfsstoffe im Rekristallisat befinden und sich somit Abweichungen im DSC-Thermogramm ergeben.

PVP als Verunreinigung führt erwartungsgemäß zu einer Erniedrigung der Schmelzenthalpie, da aus 1.4.3 bekannt ist, dass PVP die Löslichkeit von CBZ in geschmolzenem Isomalt erhöht.



**Abb. 40:** Einfluss von PVP und einer Mischung IP aus ISO und PVP (69/31) auf die Schmelzenthalpie des aus CBZ-DH entstehenden CBZ I,  $\bar{x} \pm SD$  (n = 3)

Die Erhöhung der Löslichkeit von CBZ im FS-Medium über einen längeren Zeitraum hinaus ist also nicht Folge der Rekristallisation einer Kristallform mit höherem Energiegehalt. Dies verdeutlichen die Untersuchungen der ungelösten, rekristallisierten Festsubstanz nach sechs Stunden im FS-Medium sowohl mit der Röntgendiffraktometrie als auch mit der DSC. Beide belegen, dass es sich bei der rekristallisierten Substanz um CBZ-DH handelt. Kristallgitterdefekte des Dihydrats oder eine davon abweichende Kristallform sind in den röntgenspektroskopischen Untersuchungen ebenso wenig nachzuweisen wie eine Veränderung der Kristallinität. Auch die DSC-Untersuchungen sprechen für das Vorliegen von CBZ-DH im FS-Medium. Die erneute Freisetzung der rekristallisierten Substanz führt auch nicht zu einem Überschreiten der Sättigungskonzentration von CBZ, wie bei einer verringerten Kristallinität oder bei Auftreten energiereicher Kristallformen zu erwarten wäre.

Daher ist es als bewiesen anzusehen, dass PVP die Rekristallisation von gelöstem CBZ auch oberhalb der Sättigungskonzentration verzögert und damit zu einer Übersättigung des FS-Medium über einen längeren Zeitraum führt. Dies findet sich auch in einer Patentschrift (Glänzer et al., 1992) des Arzneimittelherstellers Desitin wieder, in der eine parenterale CBZ-Lösung in Tetrahydrofurfurylalkoholpolyethylenglycolether (Glycofurol) beim Verdünnen mit üblichen Infusionslösungen durch PVP-Zusatz für 12 Stunden stabilisiert werden kann, ohne dass es zu einer Rekristallisation von CBZ kommt. Ohne einen PVP-Zusatz zeigen die entstehenden CBZ-Infusionslösungen bei 3,8-facher Übersättigung (50 mg CBZ/100 ml) eine spontane Rekristallisation des Arzneistoffs.

### 3.3.2 Trimethoprim

#### 3.3.2.1 Freisetzungsmechanismus unter Standardbedingungen

Ebenso wie glasartige Tabletten mit 10% CBZ haben glasartige Tabletten mit 20% TMP, 30% PVP und 50% ISO nach 30 Minuten bereits die komplette Arzneistoffmenge von 400 mg freigesetzt (Abb. 41). Dies verdeutlicht, dass die Arzneistofffreisetzung von TMP in 1000 ml Phosphatpuffer bei 37°C (Standardbedingungen TMP) ebenfalls Träger kontrolliert verläuft. Die glasartigen Tabletten mit 20% TMP können somit auch die FDA-Anforderungen an schnell freisetzende Arzneiformen (3.3.1.1) erfüllen.

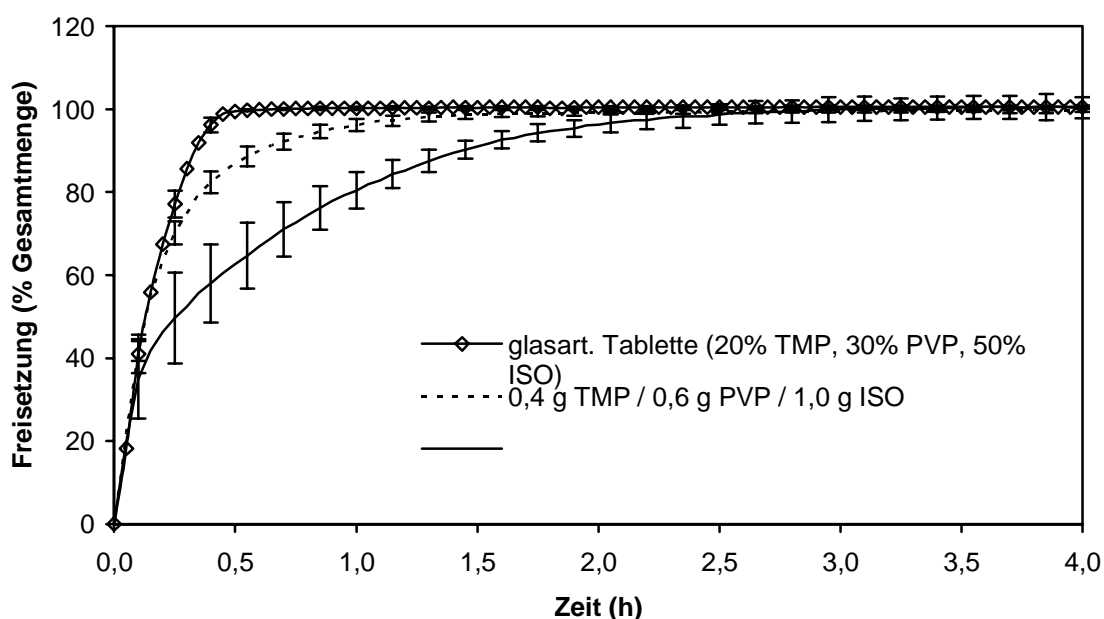
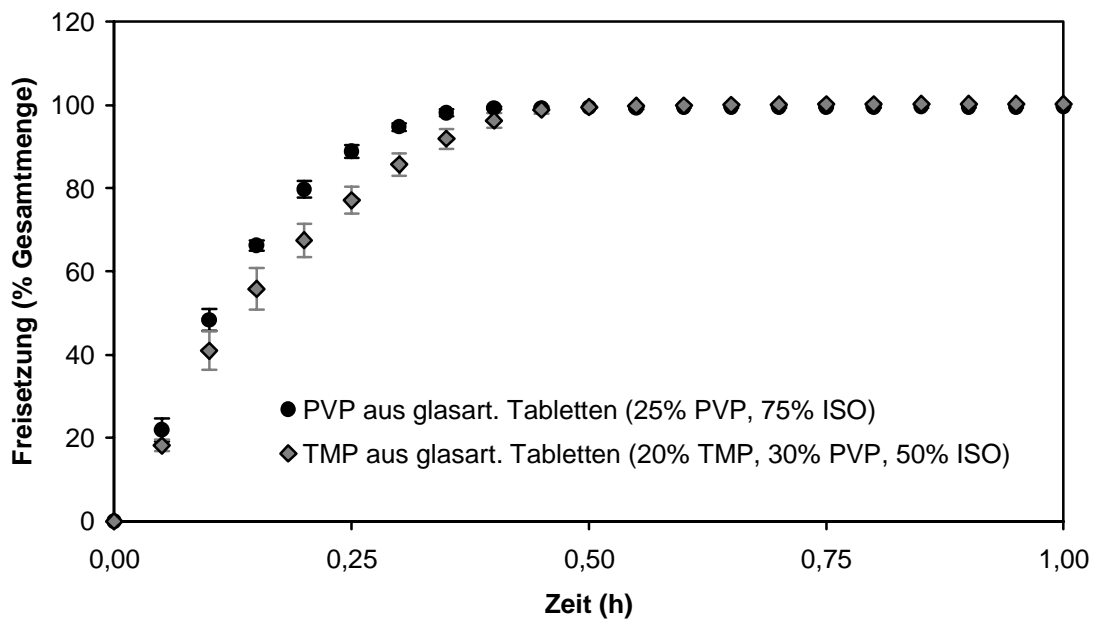


Abb. 41: Freisetzung von 20% TMP aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur Freisetzung aus der entsprechenden physikalischen Mischung und von TMP allein in 1000 ml Phosphatpuffer pH 7,8 bei 37°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n = 3)

Der Vergleich der TMP-Freisetzung aus glasartigen Tabletten mit der PVP-Freisetzung aus glasartigen Tabletten, die lediglich aus ISO und PVP bestehen, zeigt bei genauer Betrachtung eine geringfügige Abweichung des Auflösungs Vorgangs glasartiger Tabletten mit 20% TMP (Abb. 42).





**Abb. 42: Freisetzung von TMP aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur Freisetzung von PVP aus glasartigen Tabletten in 1000 ml Phosphatpuffer pH 7,8 bei 37°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Der Auflösungsprozess glasartiger TMP Tabletten erfolgt dabei etwas langsamer. Dies hat zur Folge, dass sich glasartige Tabletten mit TMP erst nach 30 Minuten komplett im FS-Medium gelöst haben, wohingegen glasartige Tabletten mit 10% CBZ, deren Auflösung durch den Lösungsprozess der glasartigen Träger ISO und PVP bestimmt wird, bereits nach 20 Minuten im FS-Medium gelöst vorliegen (3.3.1.1). Die Abweichung im Auflösungsprozess der glasartigen Tabletten mit 20% TMP ist dadurch zu erklären, dass der hohe Arzneistoffgehalt an schwerlöslichem TMP die Auflösungsgeschwindigkeit der glasartigen festen Lösung (1.5.3) beeinflusst. Aus 1.4.4 ist bekannt, dass ein merklicher Einfluss von Substanzen auf den Glasübergang von ISO erst ab einem Gehalt größer oder gleich 20% eintritt. Da die Eigenschaften eines glasartigen Systems durch alle gelösten Komponenten in einem gewissen Ausmaß beeinflusst werden, ist bei höheren Gehalten an schwerlöslichen Arzneistoffen auch mit einer Verlangsamung der Auflösung glasartiger Tabletten zu rechnen. Die glasartigen Tabletten mit 20% TMP bleiben während des Auflösungsprozesses glasartig transparent. Eine Nukleation von Arzneistoff in der Grenzschicht der glasartigen Tabletten ist trotz des hohen

Arzneistoffgehalts kaum zu beobachten. Dafür mag die im Vergleich zu CBZ beinahe doppelt so hohe Löslichkeit von TMP eine Rolle spielen.

Bei der Freisetzung glasartiger Tabletten mit 20% TMP ist die komplette Arzneistofffreisetzung schneller erreicht als bei der Freisetzung der physikalischen Mischung der Komponenten oder von TMP allein (Abb. 41). Jedoch zeigt die physikalische Mischung, aufgrund der besseren Benetzung von TMP im Vergleich zur Freisetzung des reinen Arzneistoffs, ebenfalls eine schnelle Lösung des Arzneistoffs im verwendeten Phosphatpuffer. Dabei ist allerdings wiederum zu bedenken, dass die Freisetzungsfläche des Arzneistoffs in der physikalischen Mischung wesentlich größer ist als die der glasartigen Tablette. Bei der Freisetzung von TMP ohne Hilfsstoffzusatz ist die Arzneistoffdosis erst nach etwa zwei bis drei Stunden vollständig gelöst.

### **3.3.2.2 Variation der Freisetzungsbedingungen**

Wie schon bei glasartigen Tabletten mit 10% CBZ (3.3.1.2), kommt es bei der Freisetzung glasartiger Tabletten mit 20% TMP in nur 500 ml FS-Medium bei 25°C zu einer deutlichen Abweichung von einer rein durch die glasartigen Träger ISO und PVP kontrollierten Arzneistofffreisetzung. Dies zeigt sich an der Abweichung der TMP-Freisetzung von der Freisetzung von PVP aus glasartigen Tabletten (Abb. 43). Die Verlangsamung der TMP-Freisetzung resultiert dabei zum einen aus der langsameren Auflösung des glasartigen Systems aufgrund des hohen Arzneistoffgehalts (3.3.2.1) und zum anderen durch eine in der Grenzschicht auftretende Rekristallisation von Arzneistoff. Durch die in der Grenzschicht der Tabletten stattfindende Rekristallisation von Arzneistoff kann ähnlich der Freisetzung glasartiger Tabletten mit 10% CBZ keine komplette Lösung der Arzneistoffdosis mehr erfolgen.

Nach etwa 48 Minuten haben sich die glasartigen Tabletten im FS-Medium größtenteils aufgelöst. Danach liegen 90% der Arzneistoffdosis im FS-Medium

gelöst vor. Dies entspricht einer 1,52-fachen Erhöhung der Sättigungskonzentration von TMP im verwendeten Phosphatpuffer und damit einer Freisetzung von 152%, bezogen auf die Löslichkeit von TMP. Die Ergebnisse zeigen, dass die Verwendung glasartiger Tabletten mit 20% TMP auch in einem Volumen des FS-Mediums, in dem die Dosis TMP nicht löslich ist, zu einer fast vollständigen Lösung des Arzneistoffs führen. Die Erhöhung der Löslichkeit von TMP und dadurch die Lösung von 90% der Dosis im FS-Medium nach der Auflösung der Tabletten lassen das Vorliegen einer glasartigen Lösung des Arzneistoffs vermuten. Trotz des hohen Arzneistoffgehalts in den glasartigen Tabletten kommt es nicht zur Ausbildung einer arzneistoffreichen Schicht auf der Oberfläche der Tabletten. Dadurch wird die TMP-Freisetzung zu einem großen Anteil durch das glasartige System bestimmt (Träger kontrollierte Freisetzung), wodurch sich die Lösung von 90% der Arzneistoffdosis nach dem Auflösungsprozess der glasartigen Tabletten ergibt.

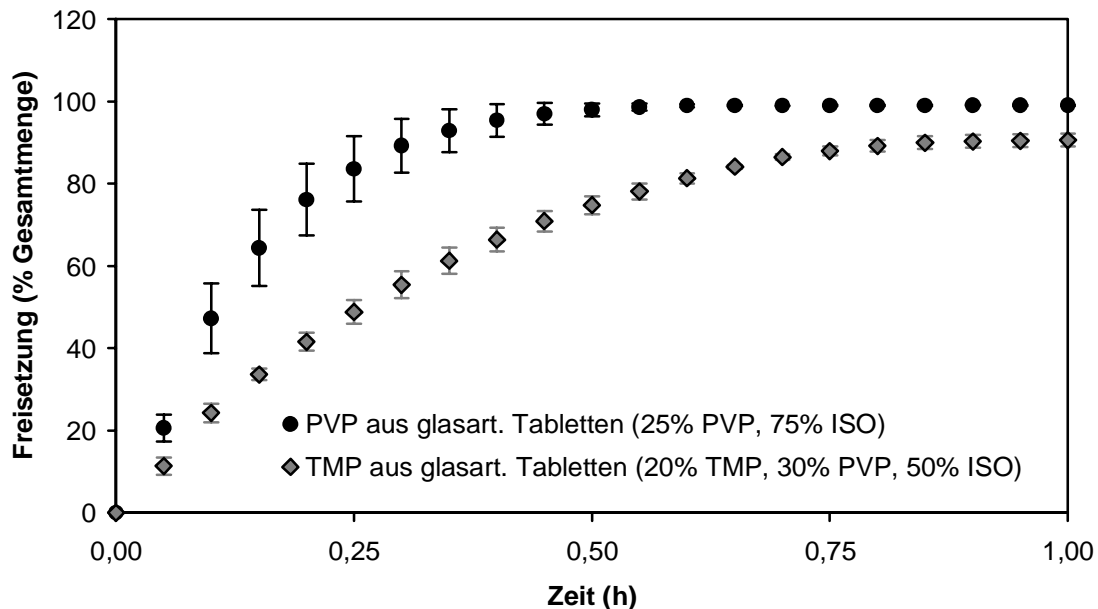
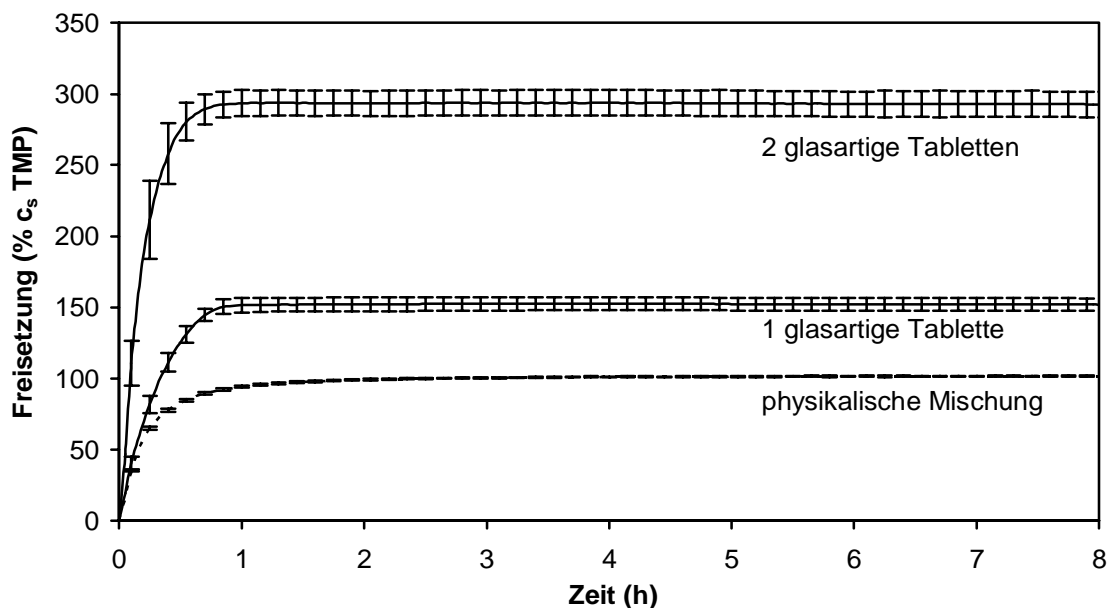


Abb. 43: Freisetzung von TMP aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur Freisetzung von PVP aus glasartigen Tabletten in 500 ml Phosphatpuffer pH 7,8 bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)

Im Gegensatz zur Freisetzung von TMP aus glasartigen Tabletten führt die Freisetzung von TMP aus der physikalischen Mischung mit den entsprechenden Hilfsstoffen erwartungsgemäß nicht zu einer Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs (Abb. 44). Die physikalische Mischung setzt daher den Arzneistoff langsamer und unvollständig frei, wohingegen glasartige Tabletten auch unter diesen Freisetzungsbedingungen eine hinreichend schnelle Freisetzung zeigen.



**Abb. 44:** Freisetzung von 20% TMP aus glasartigen Tabletten mit 30% PVP und 50% ISO im Vergleich zur TMP-Freisetzung aus der entsprechenden physikalischen Mischung in 500 ml Phosphatpuffer pH 7,8 bei 25°C,  $\bar{x} \pm SD$  (n = 3)

Einmal im FS-Medium gelöstes TMP zeigt im Vergleich zu CBZ nur eine geringe Tendenz zur Rekristallisation. Der Grad der Übersättigung an TMP im FS-Medium ist nach der Auflösung der glasartigen Tablette zwar niedriger als bei CBZ, was nach Raghavan et al. (2001) zu längeren Nukleationszeiten führt, jedoch ist selbst nach der Auflösung von zwei Tabletten (Abb. 44) praktisch keine Rekristallisationstendenz von TMP erkennbar. Die Freisetzung von zwei glasartigen Tabletten führt zu einer Übersättigung des FS-Mediums von 292%, die über einen Zeitraum von 12 Stunden annähernd erhalten bleibt. Nach dem Auflösungsprozess der beiden Tabletten beträgt die Konzentration von TMP im FS-Medium 139 mg/100 ml, so dass 87% der gesamten Dosis von 800 mg in

den 500 ml des FS-Medium gelöst sind. Hieraus ergibt sich ein fast linearer Zusammenhang zwischen der Anzahl der glasartigen Tabletten und dem Grad der Übersättigung, da in beiden Fällen keine nennenswerte Rekristallisation bereits gelöster Arzneistoffmoleküle aus dem FS-Medium stattfindet.

### **3.4 Stabilität übersättigter Lösungen**

Um die gastrointestinale Absorption der betrachteten Modellarzneistoffe zu erhöhen, sollte das Medium, in dem die glasartigen Tabletten gelöst werden, eine genügend lange Zeit mit dem entsprechenden Arzneistoff übersättigt sein. Glasartige Lösungen schwerlöslicher Arzneistoffe zeigen bei der Freisetzung in wässrigen Medien eine höhere Löslichkeit und damit auch eine höhere Lösungsgeschwindigkeit als der entsprechende kristalline Arzneistoff, da die Schmelzenthalpie des Kristallgitters beim Lösungsvorgang entfällt. Die resultierenden übersättigten Lösungen sind metastabil und eine Lösungstransformation in eine stabilere kristalline Form ist während des Freisetzungszeitraums wahrscheinlich. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass die Geschwindigkeit der Lösungstransformation für verschiedene Arzneistoffe unterschiedlich schnell verlaufen kann und außerdem von polymeren Hilfsstoffen im Lösungsmedium beeinflusst werden kann. So konnten beispielsweise Glänzer et al. (1992) beim Vermischen hochkonzentrierter CBZ-Injektionslösungen mit üblichen Infusionslösungen zeigen, dass die Rekristallisation des Arzneistoffs durch PVP-Zusatz über einen Zeitraum von 12 Stunden verhindert werden kann (3.3.1.3.3).

Nürnberg (1976) kommt zu dem Schluss, dass isotope sprühgetrocknete Produkte mit Methylcellulose und Polyvinylpyrrolidon grundsätzlich übersättigte Lösungen ergeben, die in den meisten Fällen über Tage und im Fall von Digitoxin über Monate erhalten bleiben. Für das Antibiotikum Novobiocin ist die Stabilität suspendierter, amorpher Substanz in wässriger Lösung sogar für

einen Zeitraum von sechs Monaten bei 25°C beschrieben worden (Mullins und Macek, 1960).

Glasartige Tabletten mit 10% CBZ zeigen das Maximum der Übersättigung von 255%, bezogen auf die Löslichkeit von CBZ-DH, nach 33 Minuten. Anschließend rekristallisiert CBZ-DH aus dem FS-Medium aus und führt zu einem vorläufigen Abfall auf 157% nach acht Stunden (3.3.1.3.3). Sind zusätzlich 1% PVP im FS-Medium zugegen, so beträgt die gemessene Konzentration im FS-Medium nach acht Stunden noch 170%. Die Höhe des Maximums ändert sich durch den PVP-Zusatz nicht, da die PVP-Polymere in der Lösung lediglich die Rekristallisation bereits gelöster CBZ Moleküle aus dem FS-Medium verzögern. Die CBZ-Konzentration im FS-Medium nimmt mit zunehmender Zeit allmählich ab, da die Rekristallisation fortschreitet. Nach 12 Stunden beträgt der Grad der Übersättigung an CBZ noch 152%.

Im Gegensatz dazu sind übersättigte Lösungen mit TMP, die nach dem Aufösen glasartiger Tabletten mit 20% TMP entstehen, über den betrachteten Zeitraum relativ stabil. Nach etwa 48 Minuten stellt sich eine Übersättigung von 152% ein, die im FS-Medium über acht Stunden beständig ist. Nach 12 Stunden ist die gemessene Konzentration an TMP mit 150% immer noch kaum gefallen. Selbst bei der Freisetzung von zwei glasartigen Tabletten mit je 20% TMP ist der erreichte Grad der Übersättigung von 292% über einen Zeitraum von 12 Stunden nahezu stabil (3.3.2.2).

Die Untersuchungen verdeutlichen, dass die Lösungstransformation der aus glasartigen Lösungen freigesetzten Arzneistoffe arzneistoffspezifisch ist, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Cordes (1997) für die Lösungstransformation von amorphem Glibenclamid und Praziquantel ist.

Außerdem zeigen die Untersuchungen, dass die Übersättigung der Modellarzneistoffe über einen für ihre Absorption ausreichend langen Zeitraum stabil ist. Dabei ist zu bedenken, dass bei hoher Permeabilität (I. 1.2; I. 1.3) der

Absorptionsprozess der glasartig gelösten Arzneistoffe im GI bereits nach kurzer Zeit abgeschlossen sein wird.

### **3.5 Zusammenfassung und Diskussion**

Bei der Arzneistofffreisetzung aus glasartigen festen Lösungen schwerlöslicher Arzneistoffe in Isomalt mit PVP-Zusatz sind prinzipiell zwei Szenarien zu bedenken.

Im ersten kann die gesamte Arzneistoffdosis im Volumen des Lösungsmediums rasch gelöst werden ( $c < c_s$ ). Dann kommt es zu einer Träger kontrollierten Freisetzung des Arzneistoffs aus glasartigen Tabletten. Eine eventuell auftretende Nukleation von Arzneistoffmolekülen in der adhärierenden Grenzschicht der glasartigen Tabletten ist ohne Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung, da die gebildeten Arzneistoffpartikel unmittelbar wieder in Lösung gehen (3.3.1.1). Ford (1986) spricht in diesem Zusammenhang von unbehinderter Auflösung, bei der sich die feste Dispersion schnell löst, und feine präzipitierte Anteile unmittelbar wieder in Lösung gehen. Eine Rekristallisation glasartig gelöster Arzneistoffmoleküle in der Grenzschicht des glasartigen Systems ist bei Kontakt mit Wasser grundsätzlich wahrscheinlich, da die Arzneistoffkonzentration hier höher als die Sättigungskonzentration ist.

Im zweiten Fall ist das Volumen des Lösungsmediums zu gering, um die gesamte Arzneistoffdosis lösen zu können ( $c > c_s$ ). Hier kommt es zu einer Rekristallisation von Arzneistoffmolekülen in der Grenzschicht der glasartigen Tabletten. Der einmal rekristallisierte Arzneistoff löst sich nicht wieder vollständig auf und verhindert so das Erreichen der maximal möglichen Übersättigung im FS-Medium. Deshalb ist eine trägerkontrollierte Arzneistofffreisetzung nur zum Teil möglich. Eine Erhöhung des PVP-Anteils in glasartigen Tabletten führt zu einer zeitweiligen Verhinderung der Rekristallisation des Arzneistoffs in der Grenzschicht und damit auch zu einem

höheren Grad der Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium (3.3.1.3.1). Ein PVP-Gehalt von 35% erwies sich in den Untersuchungen als geeignet, um einen möglichst hohen Grad der Übersättigung zu erreichen. Mit der Verwendung von glasartigen Tabletten aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO ist es möglich, eine übersättigte Lösung von 83% der Arzneistoffdosis (200 mg) im FS-Medium zu erreichen. Dies entspricht einem Grad der Übersättigung von 255% im FS-Medium, bezogen auf die Löslichkeit von CBZ-DH. Ansonsten führt die niedrige Löslichkeit von CBZ-DH dazu, dass nur 32% der Dosis gelöst werden können. In diesem Zusammenhang ist PVP als Hilfstoff sehr interessant, da es in physikalischen Mischungen die Transformation der eingesetzten Modifikation III von CBZ zum Dihydrat verlangsamt (3.2.1.2) und damit ebenfalls zu einer temporären Übersättigung auf 190% nach vier Stunden führt. Die Arzneistofffreisetzung erfolgt dabei allerdings nur sehr langsam im Vergleich zur glasartigen Lösung von CBZ. Bei einer Verringerung der Partikelgröße von CBZ auf ungefähr 2 µm kann jedoch mit Hilfe von PVP auch eine sehr schnelle Arzneistofffreisetzung mit höherer Übersättigung des FS-Mediums erreicht werden (3.2.1.3). Die Beeinflussung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von CBZ durch PVP ist aufgrund des geschilderten Mechanismus als Sonderfall zu werten, der bei der Formulierung von Arzneistoffanhydraten mit Hydratbildung eine große Rolle spielen kann.

Kommt es durch die Rekristallisation von Arzneistoffmolekülen bei der Freisetzung glasartiger Tabletten zur Ausbildung einer arzneistoffreichen Schicht auf der Oberfläche, verarmt die glasartige Tablette zunehmend an Hilfsstoffen und ein arzneistoffreiches Gerüst verbleibt. In diesem Fall erfolgt extreme Retardierung der Arzneistofffreisetzung, da letztlich die kristalline, arzneistoffreiche Schicht die Freisetzung bestimmt. Dies beobachtet man bei zu hohem Arzneistoffgehalt an CBZ in glasartigen Tabletten ( $\geq 15\%$  CBZ, 3.3.1.3.1). Die von Mehta (1998) und Serajuddin (1999) vorgeschlagene Verwendung oberflächenaktiver Hilfsstoffe zur Verhinderung arzneistoffreicher Ablagerungen auf der Oberfläche fester Dispersionen führt bei glasartigen Lösungen von CBZ in ISO zu keiner nennenswerten Verbesserung der



Arzneistofffreisetzung. Eine Herstellung glasartiger Lösungen mit einem zusätzlich oberflächenaktiven Hilfsstoff wie MGS oder MSE ist aufgrund der Unmischbarkeit der oberflächenaktiven Substanzen mit dem glasartigen Träger nicht möglich. Die zusätzliche Inkorporation von MSE in glasartige Tabletten führt aufgrund der niedrigen Lösungsgeschwindigkeit des Tensids sogar zu einer stark retardierten Freisetzung von CBZ (3.3.1.3.2). Lediglich der Zusatz von 1% SDS zum Freisetzungsmedium ergibt rein Träger kontrollierte Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten.

Für das etwas besser lösliche TMP stellt sich dagegen ein Arzneistoffgehalt von 20% als unproblematisch heraus. Glasartige Tabletten von 20% TMP, 30% PVP und 50% ISO erreichen eine Lösung von 90% der 400 mg Arzneistoffdosis im FS-Medium. Dies entspricht einer Übersättigung von 152%, bezogen auf die Löslichkeit von TMP im verwendeten Phosphatpuffer. Die Freisetzung von TMP aus der entsprechenden physikalischen Mischung ist erwartungsgemäß ohne Einfluss auf die Löslichkeit von TMP, so dass lediglich die Sättigungskonzentration (100%) von TMP im FS-Medium erreicht werden kann.

Die Freisetzungsuntersuchungen belegen somit, dass eine Veränderung der physikalischen Struktur von CBZ und TMP in der festen Dispersion mit ISO und PVP stattgefunden haben muss. Die temporäre Erhöhung der Löslichkeit von CBZ und TMP im FS-Medium deutet dabei auf das Vorliegen einer festen glasartigen Lösung der Arzneistoffe hin (l. 1.4.4.2).

Die Reduktion der Partikelgröße der Arzneistoffe in den glasartigen Tabletten auf ein Minimum wird auch durch die gesteigerte Freisetzungsgeschwindigkeit der Arzneistoffe aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur Freisetzung der Arzneistoffe allein und zur Freisetzung aus physikalischen Mischungen deutlich. Dabei begrenzt jedoch die Lösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems die maximal erreichbare Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs. Erfolgt die Arzneistofffreisetzung genauso schnell wie die Auflösung der glasartigen

Tablette, so handelt es sich mit großer Sicherheit um eine feste Lösung des Arzneistoffs, wie für CBZ gezeigt werden konnte (3.3.1.1).

Bei TMP ist der Unterschied zwischen der Freisetzungsgeschwindigkeit aus glasartigen Tabletten und physikalischer Mischung gering, da durch den hohen Arzneistoffgehalt von TMP (20%) die Auflösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems verlangsamt wird. Für CBZ konnte dagegen gezeigt werden, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus glasartigen Tabletten im Vergleich zur physikalischen Mischung deutlich erhöht ist. Dieser Effekt tritt trotz der größeren Oberfläche des pulverförmig vorliegenden Arzneistoffs in der physikalischen Mischung auf. Insofern ist die Beurteilung der Lösungsgeschwindigkeit ein eher kritischer Parameter zum Abschätzen des Vorliegens einer glasartigen Lösung. So findet sich häufig auch bei festen Suspensionen (I. 1.4.4.1) durch bessere Benetzung der Arzneistoffpartikel eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs.

Die Bestimmung der Arzneistofffreisetzung in einem FS-Medium, das die Untersuchung einer möglichen Übersättigung gestattet, die in ähnlichem Ausmaß auch unter physiologischen Bedingungen möglich ist (3.3.1.2), erlaubt daher einen Aufschluss darüber, ob eine glasartige Lösung des Arzneistoffs vorliegt und ob ein Effekt auf die BV zu erwarten ist. In diesem Zusammenhang erscheint es notwendig, glasartige Lösungen auch bei Freisetzungsbedingungen zu prüfen, die von den normalen Standardbedingungen abweichen, um den Einfluss auf den Freisetzungsmechanismus der Arzneistoffe aus glasartigen Lösungen abschätzen zu können (3.3.1.2 und 3.3.2.2). Die Stabilität der nach der Auflösung der glasartigen Tabletten entstehenden übersättigten Lösungen ist für beide Modellarzneistoffe ausreichend lang (3.4), um eine erhöhte gastrointestinale Absorption zu ermöglichen. TMP zeigt in diesem Zusammenhang eine wesentlich geringere Rekristallisationstendenz einmal gelöster Moleküle im FS-Medium als CBZ.

Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften des Modellarzneistoffs CBZ (1.5.1.2) ist ein direkter Zusammenhang zwischen der In-vitro-Freisetzung und der Bioverfügbarkeit zu erwarten, so dass bei der Applikation glasartiger Tabletten mit CBZ sowohl mit einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit als auch mit einem sehr schnellen Anfluten des Arzneistoffs im Blutkreislauf gerechnet werden kann. Die Freisetzungsuntersuchungen glasartiger Tabletten mit TMP lassen ebenso einen starken Effekt auf die Bioverfügbarkeit vermuten, da Meshali et al. (1983) bereits eine gesteigerte Bioverfügbarkeit für feste Suspensionen von TMP im Vergleich zur Applikation von TMP allein zeigen konnten. Für eine glasartige Lösung von TMP ist mit einem noch stärkeren Effekt auf die Bioverfügbarkeit zu rechnen (l. 1.4.4.2).

## 4. STABILITÄT GLASARTIGER TABLETTEN

### 4.1. Wasseraufnahme und Rekristallisation

Die Untersuchung der Wasseraufnahme glasartiger Tabletten aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO (Abb. 45) ergibt eine kritische Hygroskopizität bei 68% relativer Feuchte (rF). Liegt die rF höher, so kommt es durch den Wasserzutritt zur Abnahme der Tg unter Raumtemperatur (I. 2.3.4). Damit ist Zerfließen der glasartigen Tabletten möglich, was in diesem Zusammenhang auch als Kaltfließen (Raudonus et al., 2000) bezeichnet wird.

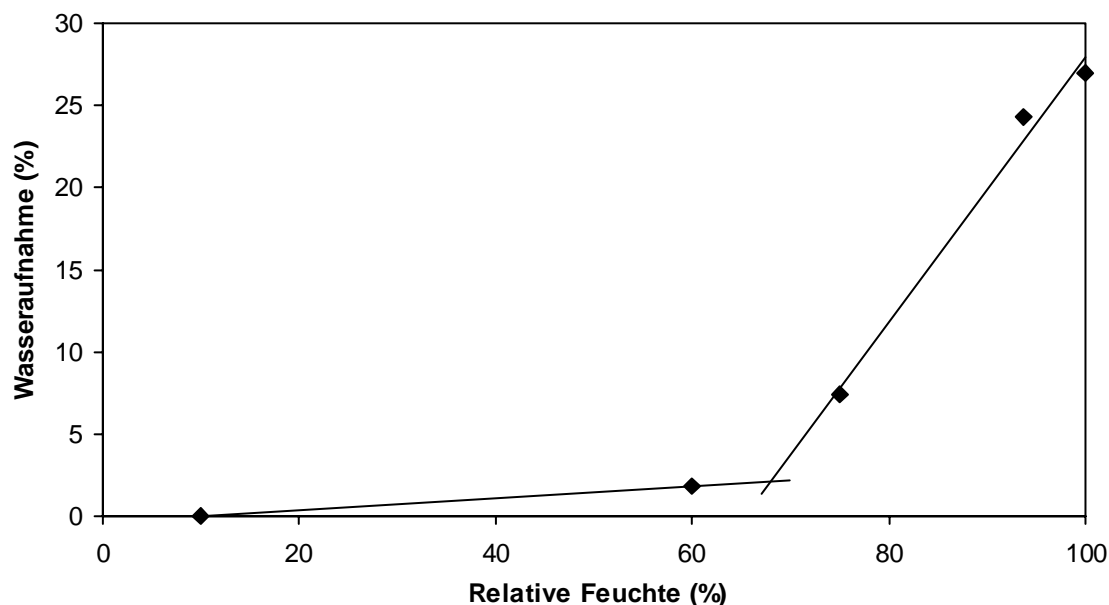
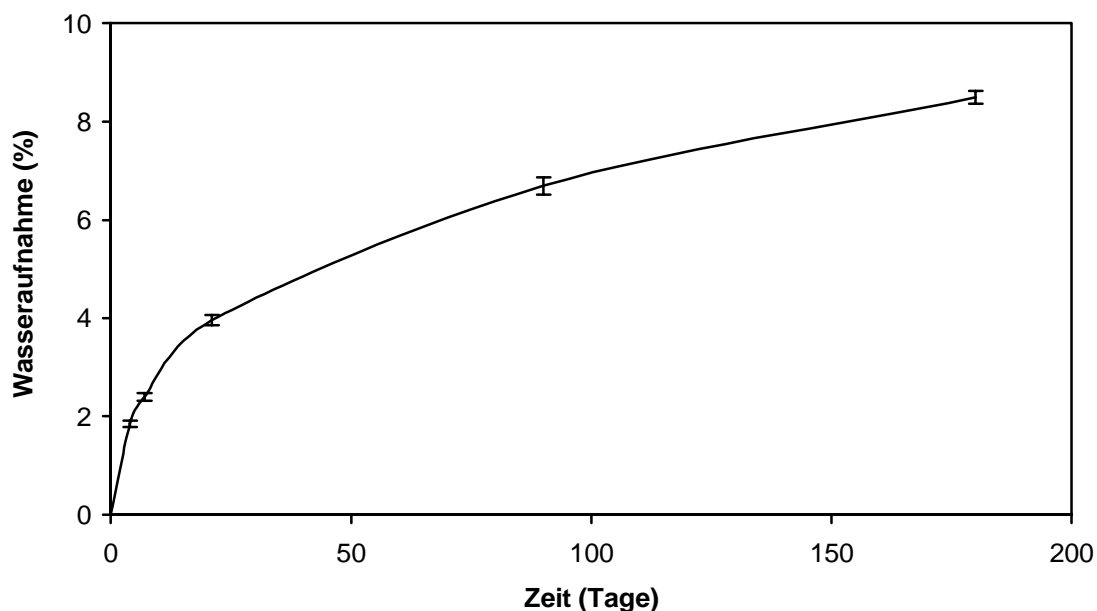


Abb. 45: Wasseraufnahme glasartiger Tabletten (10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO) nach vier Tagen in Abhängigkeit von der relativen Feuchte bei 25°C,  $\bar{x}$  (n = mind. 3)

Bei 75% rF kommt es sowohl zum Kaltfließen amorphen Isomalts als auch glasartiger fester Lösungen von CBZ und PVP in ISO, was die Betrachtung glasartiger Tabletten nach drei Tagen Lagerung bei dieser relativen Feuchte zeigt (4.1.1, Abb. 49). Der höhere Energieinhalt amorpher Systeme führt dazu, dass die kritische Hygroskopizität bei niedrigerer rF liegt als bei kristallinem Isomalt, das eine kritische Hygroskopizität bei 85% rF aufweist (Palatinit, 1996). Bis zu 60% rF ist die Wasseraufnahme glasartiger Tabletten gering, jedoch

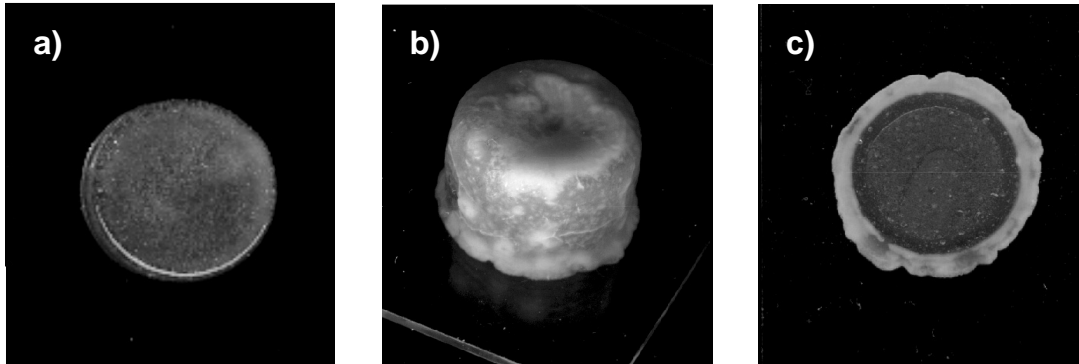
steigt die aufgenommene Wassermenge mit zunehmender Zeit an. Dies ist in Abb. 46 für 60% rF dargestellt. Während die Wasseraufnahme anfangs recht schnell erfolgt, wird sie mit zunehmender Zeit langsamer. So beträgt die Wasseraufnahme glasartiger Tabletten drei Wochen nach der Herstellung 4%, wohingegen sie sich in den nächsten 19 Wochen lediglich auf 8% erhöht.



**Abb. 46: Zeitlicher Verlauf der Wasseraufnahme glasartiger Tabletten (10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO) bei 60% rF und 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)**

Die Abnahme der Aufnahmegeschwindigkeit ist zum Teil auf die beginnende Rekristallisation in der äußeren Schicht der glasartigen Tabletten zurückzuführen. Die dabei entstehende kristalline Schicht auf der Oberfläche der Tabletten behindert die weitere Wasseraufnahme in den glasartigen Kern. Da das Stereoisomer Glucopyranosyl-D-mannit, aus dem Isomalt zu etwa 50% besteht, mit zwei Mol Kristallwasser auskristallisiert, kann überschüssiges Adsorptionswasser im Kristallgitter gebunden und ein weiteres Eindringen von Wasser in den glasartigen Kern verhindert werden. Kaltfließen der Tabletten ist daher auch nur in geringem Ausmaß zu erkennen. Die kristalline Schicht ist nach einer Lagerungszeit von sechs Monaten bei 60% rF deutlich auf der Oberfläche der Tabletten zu erkennen (Abb. 47). Neben rekristallisiertem Isomalt besteht sie im Fall arzneistoffhaltiger Tabletten auch aus

rekristallisiertem Arzneistoff, was man bei der lichtmikroskopischen Betrachtung mit polarisiertem Licht anhand unterschiedlicher kristalliner Strukturen erkennen kann (vgl. 4.1.2, Abb. 51).



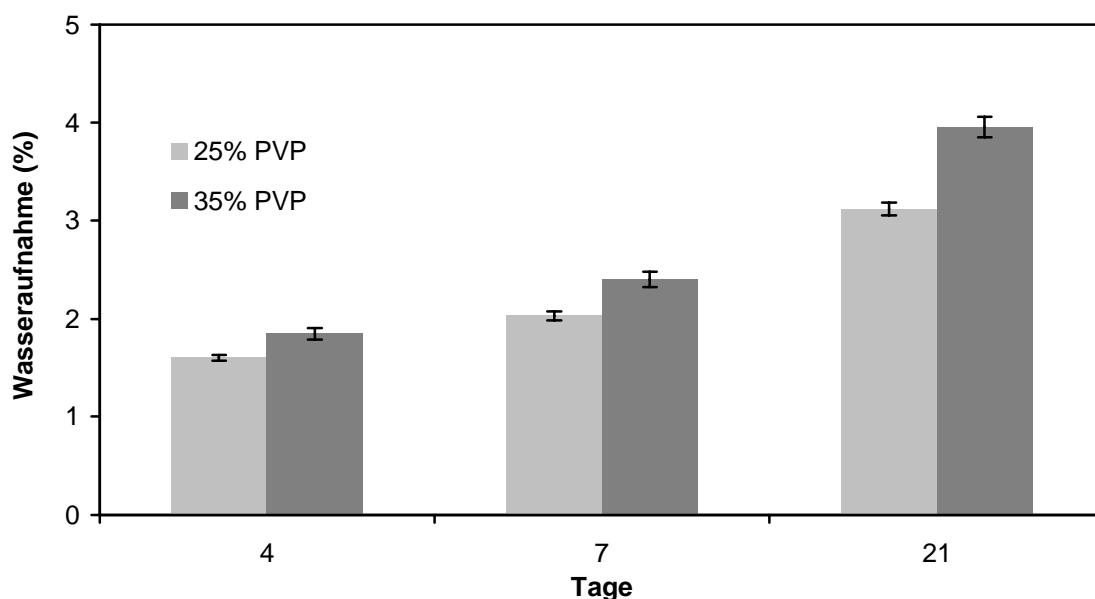
**Abb. 47: Makroskopische Aufnahmen glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO nach der Herstellung (a) und nach 6 monatiger Lagerung bei 60% rF und 25°C (b: Aufsicht; c: Unterseite)**

Der Kern der Tabletten befindet sich weiterhin im glasartigen Zustand, wie man aus Abb. 47 erkennt. Vor Beginn der Rekristallisation ist die Oberfläche glasartiger Tabletten von klebriger Konsistenz, da durch die Erniedrigung der  $T_g$  die glasartige Oberfläche in den gummielastischen Zustand übertritt (I. 2.3). Danach zeigt sich eine punktuell beginnende Rekristallisation in dieser Schicht, so dass man bereits nach drei Monaten eine teilkristalline Schicht auf der Oberfläche erkennt. Nach sechs Monaten hat sich schließlich eine zusammenhängende Schicht gebildet. Der weitere Wasserzutritt ist zwar verlangsamt, dennoch kann ein allmähliches Fortschreiten der kristallisierten Schicht zum Inneren der Tabletten beobachtet werden.

#### **4.1.1. Einfluss von PVP**

Glasartige Tabletten mit verschiedenen PVP-Gehalten zeigen bei der Untersuchung der Wasseraufnahme unterschiedliches Verhalten. Mit steigendem PVP-Anteil steigt auch die Hygroskopizität der glasartigen festen Lösung. Dies wird deutlich, wenn man die Wasseraufnahme glasartiger

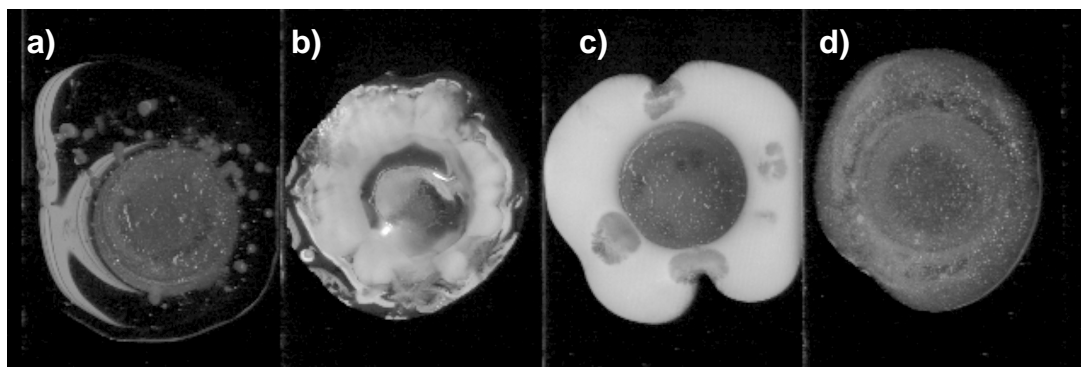
Tabletten mit 25% und 35% PVP vergleicht (Abb. 48). Nach 21 Tagen haben glasartige Tabletten mit 35% PVP einen Wasseranteil von 4% aufgenommen. Glasartige Tabletten mit nur 25% PVP nehmen dagegen lediglich 3% auf. Der Unterschied in der Wasseraufnahme der beiden Tabletten ist signifikant. Der Unterschied begründet sich aus der hohen Hygroskopizität des Hilfsstoffs PVP, die aus der Literatur (Bühler, 2001) bekannt ist. Danach nimmt PVP als amorphes Polymer in einem Bereich der rF von 60-75% bei 25°C zwischen 30 und 40% Wasser innerhalb von sieben Tagen auf. Legt man diesen Wert zu Grunde, so müssten glasartige Tabletten mit 35% PVP (700 mg PVP), die sieben Tage bei 60% rF gelagert werden, rund 11% Wasser aufgenommen haben. Dass der Wert nur zwischen 2 und 3% liegt, verdeutlicht zum einen den Einfluss der geringeren Hygroskopizität des amorphen Isomalts (Raudonus et al., 2000), zum anderen aber auch den günstigen Effekt der Verkleinerung der Oberfläche durch die Herstellung glasartiger Tabletten im Vergleich zum entsprechenden Pulver.



**Abb. 48:** Einfluss des PVP-Gehalts glasartiger Isomalt-Tabletten mit 10% CBZ auf die Wasseraufnahme bei 25°C und 60% rF,  $\bar{X} \pm SD$  (n=3)

Bei 75% rF kommt es durch die auftretende Rekristallisation von CBZ zusätzlich zu einer Verminderung der Wasseraufnahme. So haben glasartige Tabletten, die nur aus Isomalt und 35% PVP bestehen bereits nach drei Tagen  $8,4 \% \pm$

0,5% (n = 3) Wasser aufgenommen. Wenn die Tabletten dagegen noch 10% CBZ enthalten, beträgt die Wasseraufnahme nur  $6,3 \pm 0,2\%$  (n = 3). Das verdeutlicht, dass eine auftretende Rekristallisation, die bei 75% rF relativ schnell sichtbar wird (Abb. 49), eine weitere Wasseraufnahme behindert. In Abb. 49 erkennt man aber auch, dass PVP trotz der höheren Hygroskopizität ein ausgezeichneter Rekristallisationsinhibitor ist. Bei 75% rF kommt es bei allen glasartigen Tabletten zum Überschreiten der Tg und damit zum Kaltfließen. Trotz der durch die niedrige Viskosität stark erhöhten molekularen Beweglichkeit verhindert PVP zum großen Teil die Rekristallisation in der unterkühlten Schmelze (vgl. Abb. 49a/b und Abb. 49c/d). Dies gilt sowohl für den glasartigen Träger Isomalt (Abb. 49a/b) als auch für den Arzneistoff CBZ (Abb. 49c/d).



**Abb 49: Makroskopische Aufnahmen glasartiger Tabletten verschiedener Zusammensetzung nach 3 Tagen Lagerung bei 75% rF und 25°C**

**a: 35% PVP/65% ISO**

**b: 100% ISO**

**c: 10% CBZ/25% PVP/65% ISO**

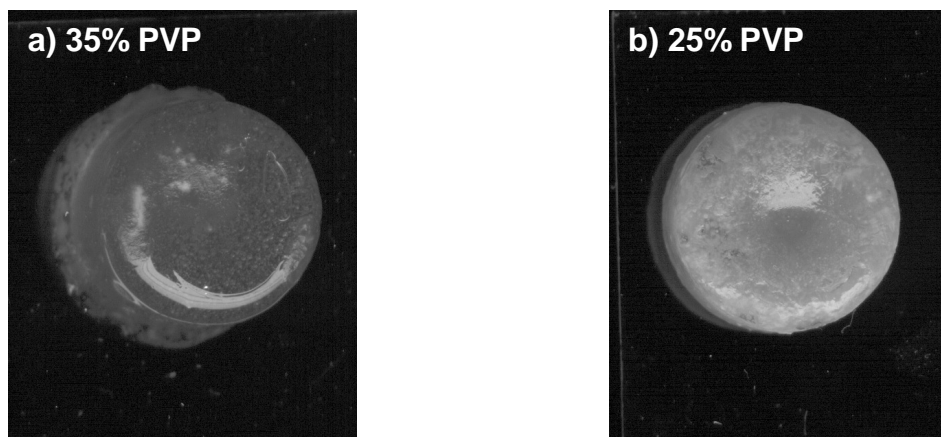
**d: 10% CBZ/35% PVP/55% ISO**

In Abb. 49b ist deutlich zu erkennen, dass amorphes Isomalt bei hoher rF ebenso rekristallisiert wie CBZ (Abb. 49c/d). Die kleineren CBZ-Kristalle heben sich bei lichtmikroskopischer Betrachtung mit polarisiertem Licht deutlich von der kristallinen Grundstruktur des rekristallisierten ISO ab (vgl. 4.1.2, Abb. 51). Dass es sich in Abb. 49c und Abb. 49d vornehmlich um eine CBZ-Rekristallisation handelt, zeigt der Vergleich mit Abb. 49a, bei der durch den anwesenden PVP-Anteil die Rekristallisation von amorphem Isomalt beinahe



komplett verhindert werden kann. Im Gegensatz zu reinen glasartigen Isomalt Tabletten (Abb. 49b) bleibt die kaltgeflossene Masse daher transparent (Abb. 49a). Bei der Betrachtung der CBZ enthaltenden Tabletten (Abb. 49c/d) wird ein großer Unterschied in der Rekristallisation des Arzneistoffs CBZ deutlich. Glasartige Tabletten mit einem PVP-Gehalt von 25% (Abb. 49c) zeigen eine viel stärkere Arzneistoffrekristallisation als solche mit einem PVP-Gehalt von 35% (Abb. 49d). Dies veranschaulicht auch die Bedeutung von PVP zur Verhinderung der Rekrisallisation in der adhärierenden Grenzschicht bei der Freisetzung glasartiger Tabletten (3.3.1.3.1).

Wie bereits erwähnt findet bei 60% rF kaum Kaltfließen der glasartigen Tabletten statt. Der Einfluss von PVP auf die Rekristallisation ist aber auch hier ersichtlich, wenn man die Oberfläche der Tabletten nach 3 Wochen betrachtet (Abb. 50).



**Abb. 50: Makroskopische Aufnahme glasartiger Tabletten mit 10 % CBZ nach 3 Wochen bei 60% rF und 25°C**

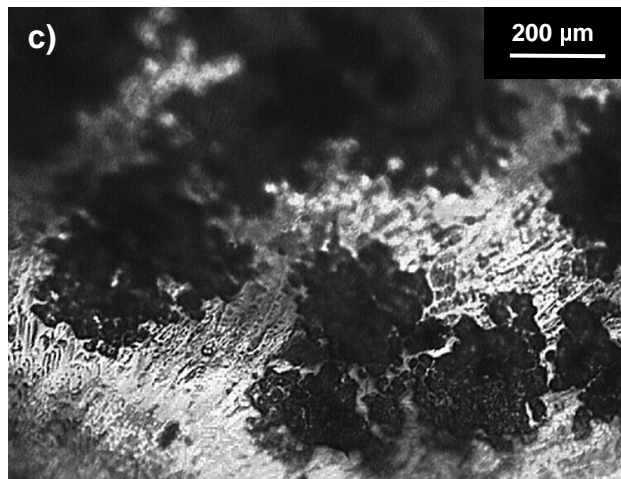
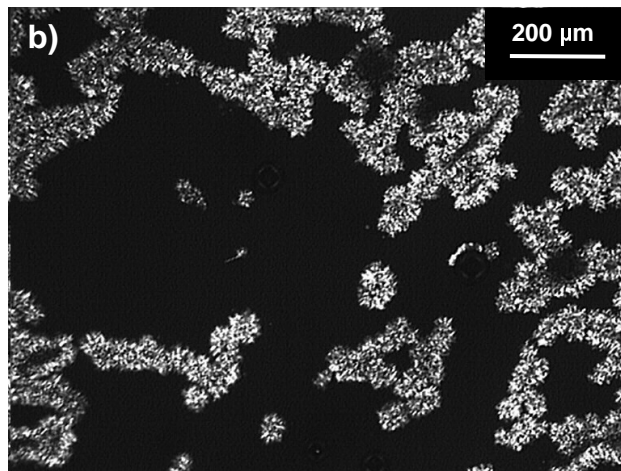
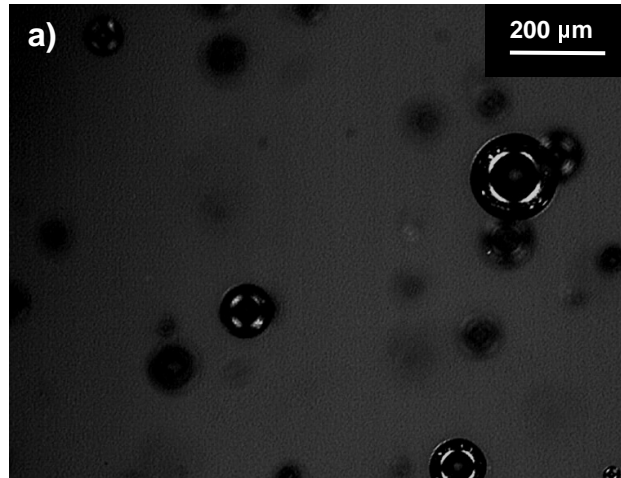
Während die Oberfläche glasartiger Tabletten mit 35% PVP nach 3 Wochen klebrig transparent erscheint (gummielastischer Zustand der Oberfläche) und nur vereinzelt Kristallisation zeigt, ist die Oberfläche glasartiger Tabletten mit 25% PVP von einer durchgehenden rekristallisierten Schicht bedeckt.

Die Untersuchungen belegen den starken konzentrationsabhängigen Effekt von PVP als Rekristallisationsinhibitor in amorphen Systemen nach Zutritt von Wasser in die entsprechenden glasartigen festen Lösungen.

#### **4.1.2. Mikroskopie**

Die Mikroskopie mit polarisiertem Licht stellt sich als empfindliche Methode heraus, um auch kleinste Mengen an rekristallisiertem Arzneistoff in dem glasartigen System zu detektieren. Mit ihrer Hilfe kann die Rekristallisation des Arzneistoffs CBZ in glasartigen festen Lösungen aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO schon nach sieben Tagen Lagerung bei 60% rF und 25°C nachgewiesen werden (Abb. 51). Auch glasartiges Isomalt selbst zeigt nach sieben Tagen bereits punktuelle Kristallisationszentren (nicht abgebildet). Bei einer glasartigen Lösung von 35% PVP mit Isomalt tritt die Rekristallisation allerdings erst später auf, so dass es sich bei der rekristallisierten Substanz in Abb. 51b um CBZ handeln muss. Eine glasartige Lösung von Isomalt mit 35% PVP besitzt nach sieben Tagen bei 60% rF und 25°C ein ähnliches Erscheinungsbild wie die glasartige Lösung mit 10% CBZ unmittelbar nach der Herstellung in Abb. 51a. Bei der Betrachtung mit polarisiertem Licht sind nur Luftblasen vor einem amorphen Hintergrund erkennbar.

Nach drei Monaten zeigt jedoch auch der glasartige Träger Isomalt trotz PVP-Zusatz eine deutliche Rekristallisation. Bei der Betrachtung der ursprünglichen glasartigen festen Lösung mit 10% CBZ nach dieser Zeit erkennt man deutlich rekristallisierten Arzneistoff vor dem Hintergrund des rekristallisierten Trägers (Abb. 51c). Eine Quantifizierung ist mit dieser Methode zwar nicht möglich, jedoch werden die Ergebnisse der makroskopischen Betrachtung gelagerter Tabletten in 4.1.1 und der Freisetzungsuntersuchung in 4.1.4 bestätigt.



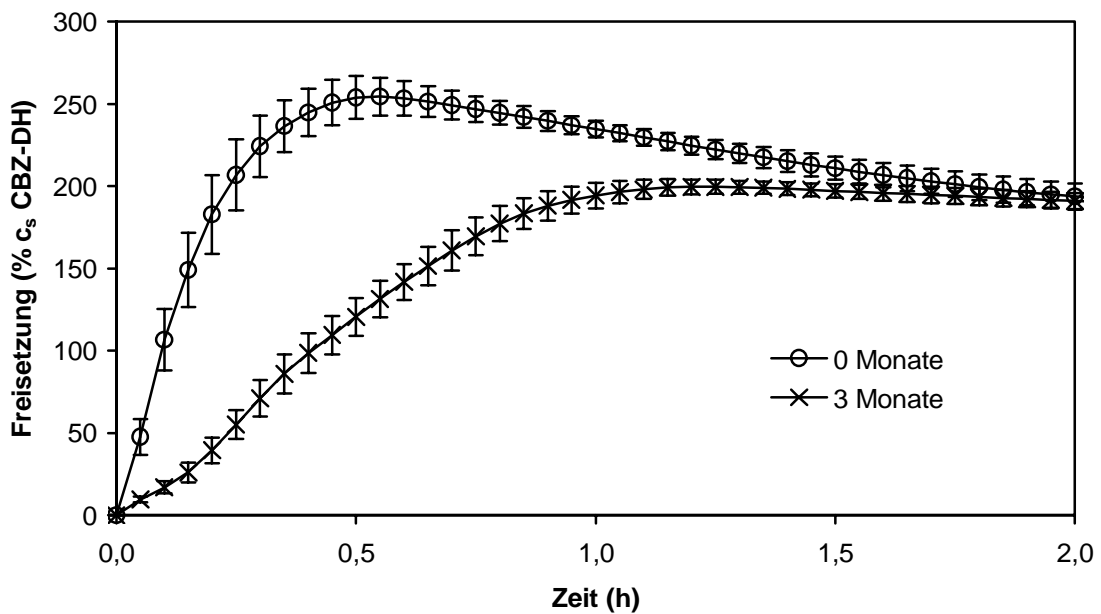
**Abb. 51:** Lichtmikroskopische Betrachtung der Rekristallisation einer glasartigen festen Lösung aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO unter polarisiertem Licht unmittelbar nach der Herstellung (a), nach 7 Tagen (b) und 3 Monaten (c) Lagerung bei 60% rF und 25°C

#### **4.1.3. Differential Scanning Calorimetry**

Die Untersuchung gelagerter glasartiger fester Lösungen, bei denen es zu einer Wasseraufnahme gekommen war durch die DSC erweist sich als wenig geeignetes Verfahren. Die Thermogramme gelagerter Proben zeigen eine Überlagerung verschiedener thermischer Effekte, die durch das Vorhandensein von Wasser und teilkristallinen Anteilen von ISO und CBZ hervorgerufen werden können. Beim Aufheizen der Probe kommt es daher sowohl zu endothermen Effekten, die durch Schmelzen rekristallisierter Anteile bedingt sind, als auch zu weiteren Rekristallisationserscheinungen, die sich als exotherme Effekte darstellen. Daher gelingt die Detektion eventuell während der Lagerung rekristallisierter CBZ-Anteile nicht und eine aussagekräftige Auswertung ist mit der angewendeten Methode nicht möglich. Anders verhält es sich, wenn die Proben kein Wasser aufgenommen haben. Dann lassen sich mit der DSC Alterungserscheinungen der glasartigen festen Lösung untersuchen (4.2.1).

#### **4.1.4. Freisetzung**

Mit Hilfe von Freisetzungsforschungen soll der Einfluss der Lagerung bei 60% rF auf die Freisetzungseigenschaften glasartiger Tabletten untersucht werden. Die gelagerten Tabletten zeigen nach drei Monaten eine deutliche Verschlechterung ihres Freisetzungsprofils im Vergleich zu glasartigen Tabletten unmittelbar nach ihrer Herstellung (Abb. 52), was durch die in 4.1.2 diskutierte Rekristallisation von Arzneistoff und Träger erklärt werden kann. Die nach der Wasseraufnahme stattfindende Rekristallisation (4.1.1) führt erwartungsgemäß zu einer starken Abweichung von der Träger kontrollierten Freisetzung von CBZ (3.3.1.1; 3.5).



**Abb. 52: Freisetzung von CBZ aus glasartigen Tabletten (10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO) nach 3 Monaten Lagerung bei 60% rF und 25°C (n=3) im Vergleich zu ungelagerten Tabletten (n=8) in 500 ml dem. Wasser bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$**

Durch die teilkristalline Schicht auf der Oberfläche der glasartigen Tablette kommt es zu einer Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit. Daraus resultiert eine geringere Übersättigung des FS-Mediums, da eine hohe Freisetzungsgeschwindigkeit von CBZ aus glasartigen Tabletten nach 3.3.1.3 Voraussetzung für einen hohen Grad der Übersättigung ist. Zusätzlich steht der durch die Lagerung bereits kristallin vorliegende Arzneistoffanteil nicht für ein Überschreiten der Sättigungskonzentration zur Verfügung. Untersuchungen nach sechs Monaten Lagerungszeit ergeben ein nochmals verschlechtertes Freisetzungsverhalten.

Aufgrund der langsamen Auflösungsgeschwindigkeit sind die bei 60% rF und 25°C gelagerten Tabletten für die Gewährleistung einer schnellen Absorption (1.1) nicht mehr geeignet. Ihre Freisetzungsstabilität ist bei diesen Lagerungsbedingungen nicht gegeben. In diesem Zusammenhang lässt sich feststellen, dass Freisetzungsuntersuchungen die während der Lagerung auftretenden physikalischen Veränderungen der glasartigen festen Lösung von

CBZ widerspiegeln und somit eine geeignete Methode zur Untersuchung der Alterung glasartiger Systeme sind.

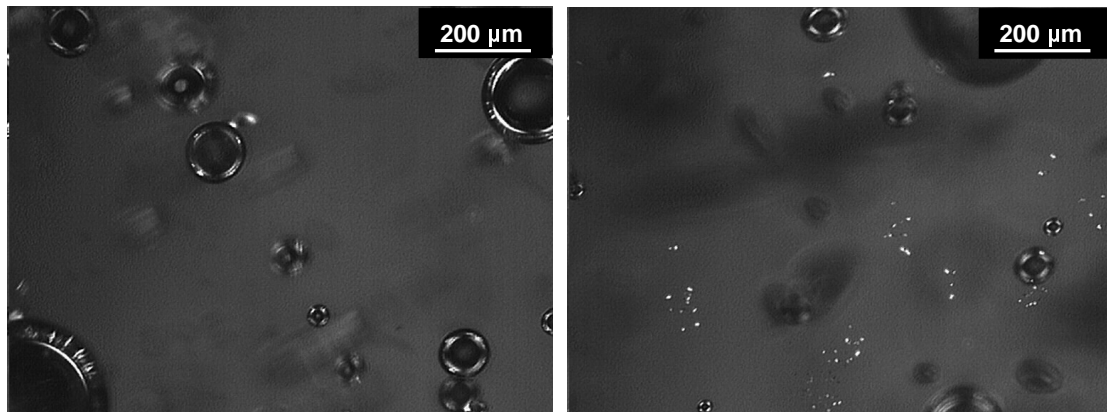
## **4.2. Lagerungsversuche bei niedriger relativer Feuchte**

Aus 4.1 ergibt sich, dass glasartige Tabletten bei niedriger relativer Feuchte gelagert werden müssen, um einen Wasserzutritt zu dem glasartigen System und damit eine Rekristallisation zu verhindern. Durch gravimetrische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es bei der Lagerung über Blaugel bei 25°C ( $rF \leq 10\%$ ) zu keiner Wasseraufnahme glasartiger fester Lösungen kommt. Daher erfolgt die Lagerung im folgenden über dem Trocknungsmittel Blaugel, um eine möglichst hohe Stabilität zu gewährleisten und Veränderungen des glasartigen Zustands mit Hilfe der DSC zu untersuchen.

### **4.2.1. Makroskopische und mikroskopische Untersuchung**

Die glasartigen Tabletten aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO zeigen innerhalb des Lagerungszeitraums von einem Jahr keinerlei makroskopisch erkennbare Anzeichen einer Rekristallisation. Die lichtmikroskopische Untersuchung unter Verwendung polarisierten Lichts macht nach acht Monaten allerdings sehr vereinzelt mikrokristalline Ausfällungen von CBZ im glasartigen Träger sichtbar (Abb. 53). Da glasartige Proben aus ISO oder ISO mit 35% PVP innerhalb des Betrachtungszeitraums von einem Jahr keine kristallinen Erscheinungen zeigen, muss es sich bei den nach acht Monaten auftretenden mikrokristallinen Ausfällungen in der glasartigen festen Lösung von 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO (Abb. 53) um CBZ handeln. Eine genauere Untersuchung der Partikelgröße bei 200-facher Vergrößerung ergibt einen Bereich von zwei bis fünf Mikrometer für die kristalline Ausfällung. Die erneute Untersuchung der Probe nach 12 Monaten zeigt keine erkennbare Zunahme kristalliner Anteile. Möglicherweise ist der Beobachtungszeitraum zu kurz, um

eine weitere Kristallisation zu erkennen. Zum anderen wird durch die Relaxation des Glases (4.2.2) die molekulare Beweglichkeit erniedrigt, so dass die Rekristallisation nur sehr langsam fortschreitet. Für eine genaue Untersuchung der Rekristallisation wäre daher eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum als ein Jahr nötig.



**Abb. 53:** Lichtmikroskopische Aufnahmen der glasartigen festen Lösung unmittelbar nach der Herstellung (links) und nach 8 Monaten Lagerung über Blaugel bei 25°C (rechts); 100-fache Vergrößerung mit polarisiertem Licht

Bei allen Proben sind vor dem dunklen Hintergrund Lufteinschlüsse erkennbar, die sich aus der hohen Viskosität der Schmelze und dem Rühren bei der Herstellung ergeben. Die Anzahl der Lufteinschlüsse steigt dabei mit zunehmendem PVP-Anteil, da dieser zu einer starken Viskositätszunahme der Schmelze führt.

Durch den Vergleich der Aufnahmen aus Abb. 53 mit denen aus 4.1.2 lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Lagerung glasartiger fester Lösungen bei niedriger relativer Feuchte zur Aufrechterhaltung des glasartigen Zustand führt.

#### 4.2.2. Differential Scanning Calorimetry

Werden die über Blaugel gelagerten glasartigen festen Lösungen in der DSC aufgeheizt, so ist eine Enthalpielaxation am Glasübergang zu beobachten (Abb. 54). Diese ist das Resultat der Alterung des glasartigen Systems (I. 2.3.3). Durch die stattgefundenen Relaxation sind lange Relaxationszeiten in der glasartigen Lösung vorhanden. Die glasartige Lösung ist daher in einem Zustand, der auch mit einer niedrigeren Abkühlrate erhalten worden wäre. So kommt es am Glasübergang zum Sichtbarwerden der Enthalpielaxation, da sich die Abkühl- und Aufheizrate in einem Missverhältnis befinden (I. 2.5.3). Folglich verdeutlicht Abb. 54, dass während der Lagerung über Blaugel bei 25°C eine Relaxation der glasartigen festen Lösung stattfindet.

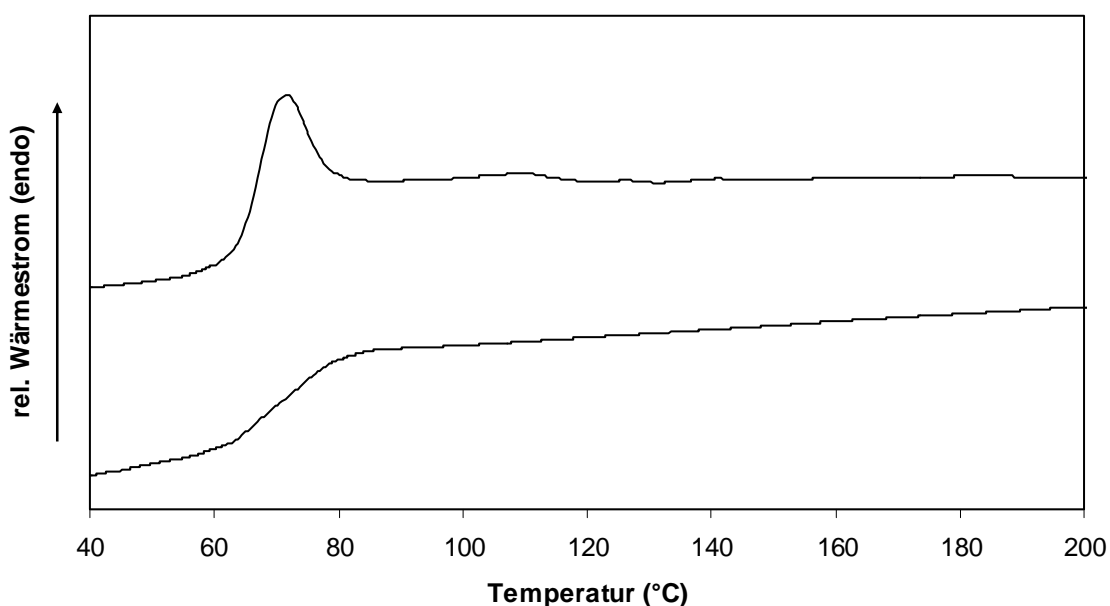


Abb. 54: DSC-Kurven der glasartigen festen Lösung von 10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO unmittelbar nach der Herstellung (unten) und nach 1 Jahr über Blaugel bei 25°C (oben); Mittelwertskurven mit n=3, jeweils 10 mg

Aus den in I. 2.3.1 gemachten Überlegungen ergibt sich ferner, dass relaxierte Gläser eine niedrigere  $T_g$  aufweisen sollten als unrelaxierte Gläser. Diese  $T_g$  kann mit der DSC jedoch nur dann genau bestimmt werden, wenn die Aufheizrate der fiktiven Abkühlrate des relaxierten Glases angepaßt werden



kann. Ansonsten überhitzt das Glas und kehrt nach dem Durchlaufen seiner eigentlichen Tg in den Zustand der unterkühlten Schmelze zurück.

Das Auftreten von Enthalpierrelexationen macht die Bestimmung der Tg schwierig, da weder eine genaue Bestimmung der ursprünglichen Tg noch der Tg des relaxierten Glases möglich ist. So liegt der gemessene Glasübergang des arzneistoffhaltigen Glases mit 70,2°C nach acht Monaten immer noch in der Nähe der ursprünglichen Tg von 72,3°C, wohingegen eine Messung nach 12 Monaten eine auf 64,8°C reduzierte Tg ergibt (Tab. 19). Auch die Bestimmung der Tg der glasartigen festen Lösung von 35% PVP in ISO und von glasartigem Isomalt selbst nach 12 Monaten ergeben niedrigere Werte der Tg im Vergleich zu ihren ursprünglichen Werten. Dies deutet zwar auf die stattgefundene Alterung der Gläser hin, jedoch erlaubt die Betrachtung der Tg keine eindeutige Aussage über die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Zustand während der Lagerung der verschiedenen Proben. Innerhalb eines Jahres sinkt die Tg von gelagertem ISO beispielsweise lediglich von 61,5°C auf 59,5°C, wohingegen die Tg glasartiger fester Lösungen von 10% CBZ um 7,5°C fällt. Dass hierdurch keine Aussagen über die während der Lagerung stattgefundenen molekularen Bewegungen gemacht werden können, zeigt sowohl die Betrachtung des absoluten Werts der Enthalpierrelexation nach einem Jahr  $\Delta H_{1\text{Jahr}}$  als auch des Ausmaßes der Enthalpierrelexation nach diesem Zeitraum  $\Delta H_{1\text{Jahr}}/\Delta H_{\infty}$  in Tab. 19.

**Tab. 19: Tg-Werte, Enthalpierrelexation  $\Delta H_{1\text{Jahr}}$  und Ausmaß der Enthalpierrelexation  $\Delta H_{1\text{Jahr}}/\Delta H_{\infty}$  der verschiedenen Gläser nach 1 Jahr Lagerung über Blaugel bei 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n=3)**

Glasartiges System	Tg (°C)	$\Delta H_{1\text{Jahr}}$ (J/g)	$\Delta H_{1\text{Jahr}}/\Delta H_{\infty}$ (%)
10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO	64,8 ± 0,7	4,7 ± 0,4	13,8
35% PVP, 65% ISO	64,8 ± 0,6	5,0 ± 0,5	14,7
100% ISO	59,5 ± 1,0	16,9 ± 3,3	60,1

Im Gegensatz zum Vergleich der Tg-Werte zeigt der Vergleich der Enthalpielaxation nach einem Jahr  $\Delta H_{1\text{Jahr}}$ , dass in dem reinen Isomalt-Glas eine viel stärkere Relaxation stattgefunden haben muss als in den PVP-haltigen Gläsern, was auf Verringerung der molekularen Beweglichkeit in glasartigen festen Lösungen durch den PVP-Zusatz hindeutet. Der CBZ-Anteil in dem arzeistoffhaltigen Glas beeinflusst die Relaxation dagegen kaum.

Für eine sinnvolle Beurteilung der molekularen Beweglichkeit sollte der absolute Wert der Enthalpielaxation  $\Delta H_{1\text{Jahr}}$  in Relation zur maximal möglichen Enthalpielaxation  $\Delta H_{\infty}$  (I. 2.3.3) betrachtet werden. Das so erhaltene Ausmaß der Enthalpielaxation  $\Delta H_{1\text{Jahr}}/\Delta H_{\infty}$  steht über den noch nicht relaxierten Anteil  $\Phi_{1\text{Jahr}}$  ( $1 - \Delta H_{1\text{Jahr}}/\Delta H_{\infty}$ ) nach Gl. 7 (I. 2.3.3) in unmittelbarem Zusammenhang mit der molekularen Relaxationszeit glasartiger Systeme und ermöglicht so eine Aussage bezüglich der molekularen Beweglichkeit im glasartigen Zustand. Je größer das Ausmaß der Enthalpielaxation ist, desto größer ist auch die molekulare Beweglichkeit in einem glasartigen System. Daraus ergibt sich, dass PVP die molekulare Beweglichkeit in glasartigem Isomalt drastisch reduziert. Während glasartiges Isomalt nach einem Jahr bereits zu 60% relaxiert ist, liegt das Ausmaß der Relaxation in Gläsern mit einem PVP-Anteil von 35% lediglich zwischen 14% und 15%. Dies erklärt auch die in 4.1.1. und 4.1.2. gemachte Beobachtung, dass PVP die Rekrystallisation sowohl von glasartigem ISO als auch der glasartigen festen Lösung von CBZ in ISO verzögert. Durch die geringere molekulare Beweglichkeit wird die Zeit bis zum Auftreten von Kristallkeimen und einer anschließenden Rekrystallisation deutlich verlängert.

Die bloße Betrachtung der Werte der Tg der gelagerten Gläser in Tab. 19 erlaubt keine Aussage bezüglich der molekularen Beweglichkeit im glasartigen Zustand und letztlich der Alterung der Gläser. Mit dem Auswertungsverfahren nach Richardson (Höhne, 1996) ist es jedoch möglich, eine neue „thermodynamische“ Tg für das gealterte Glas zu bestimmen. Diese liegt für die glasartige feste Lösung von CBZ in ISO/PVP nach 12 Monaten bei 57°C und für

glasartiges Isomalt bei 47°C. Jedoch ist auch mit diesen Werten kein Bezug zur molekularen Beweglichkeit herzustellen.

Trotz der durch PVP erniedrigten molekularen Beweglichkeit in glasartigen festen Lösungen von CBZ in ISO kann man bereits nach vier Monaten das Auftreten einer Enthalpielaxation messen, die in ihrem Ausmaß der Relaxation nach 12 Monaten entspricht. Dies bedeutet, dass ein kleiner Anteil von 14% relativ schnell relaxiert. Dadurch verringert sich das freie Volumen und die molekulare Beweglichkeit in dem Glas, so dass die weitere Relaxation nur noch sehr langsam verläuft (2.3.3). Dagegen ist die molekulare Beweglichkeit in glasartigem ISO nach acht Monaten immer noch so groß, dass in den folgenden vier Monaten der Lagerung ein Anstieg des Ausmaßes der Enthalpielaxation von 40% auf 60% zu beobachten ist.

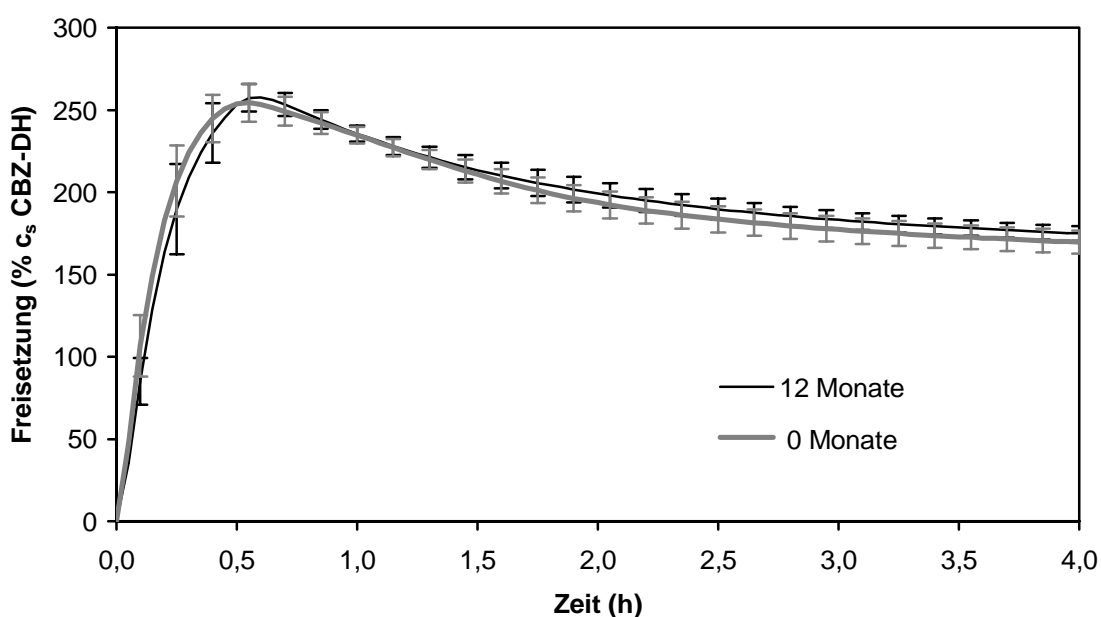
Die Untersuchungen mittels DSC zeigen, dass eine Alterung aller untersuchten Gläser innerhalb eines Zeitraums von einem Jahr auftritt. Anzeichen für eine Rekristallisation des glasartigen Trägers oder des gelösten Arzneistoffs sind dagegen in den Thermogrammen nicht zu finden.

#### **4.2.3. Freisetzung**

Aus 4.1.4 ist bekannt, dass eine Rekristallisation in der äußeren Schicht glasartiger Tabletten zu einer Verschlechterung des Freisetzungsprofils führt. Durch eine Rekristallisation wird die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs, aber auch das Ausmaß der Übersättigung erniedrigt.

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten nach einem Jahr Lagerung über Blaugel bei 25°C ist in Abb. 55 dargestellt. Das Freisetzungsprofil gelagerter glasartiger Tabletten zeigt keine Anzeichen dafür, dass Rekristallisation während der Lagerungszeit stattgefunden hat. Die bei genauer Betrachtung erkennbare Erniedrigung der initialen

Freisetzungsgeschwindigkeit ist nicht signifikant. Nach sechs Minuten haben die ungelagerten Tabletten im Durchschnitt  $107\% \pm 18,6\%$  freigesetzt, wohingegen gelagerte Tabletten nur eine CBZ-Freisetzung von  $85\% \pm 14,2\%$  aufweisen. Das Auftreten vereinzelter mikrokristalliner CBZ Ausfällungen (4.2.1) kann möglicherweise zu einer Verlangsamung der initial Träger kontrollierten Freisetzung von CBZ führen. Dafür spricht auch die Beobachtung, dass die nach sechs Minuten erreichte CBZ-Freisetzung nach acht Monaten Lagerung mit  $96\% \pm 25,8\%$  bereits unter 100% liegt, wohingegen sie vier Monaten nach Herstellung noch bei  $109\% \pm 22,8\%$  liegt. Die Freisetzungstabilität innerhalb des betrachteten Zeitraums von einem Jahr wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt. Dies zeigt die Betrachtung des Ausmaßes der Übersättigung gelagerter Tabletten in Abb. 55, die mit 258% nach 36 Minuten mit der Übersättigung ungelagerter glasartiger Tabletten von 255% nach 33 Minuten vergleichbar ist.



**Abb. 55:** CBZ-Freisetzung aus glasartigen Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO unmittelbar nach der Herstellung (grau) und nach 1 Jahr Lagerung über Blaugel bei 25°C (schwarz), 500 ml dem. Wasser, 25°C,  $\bar{X} \pm SD$  (n = mind. 3)

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung zeigt folglich, dass die Aufrechterhaltung des molekulardispersen Zustands des Arzneistoffs in

glasartigem ISO mit PVP-Zusatz über einen hinreichend langen Zeitraum möglich ist. Die schnelle und mit Übersättigung verbundene Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten ist der entscheidende Faktor für eine Erhöhung der BV schwerlöslicher Arzneistoffe (I. 1.3; I. 1.4.4). Für Arzneistoffe der BCS-Klasse II mit einer durch die Löslichkeit begrenzten Absorption in vivo (I. 1.2) besitzt bei ausreichend schneller Freisetzung vor allem die Übersättigung des Arzneistoffs in wässrigen Medien große Bedeutung. Daher können glasartige Tabletten als stabil bezeichnet werden, solange sie gleichbleibende Übersättigung des Arzneistoffs und ausreichend schnelle Auflösung in wässrigen Medien gewährleisten.

### **4.3. Zusammenfassung und Diskussion der Stabilität**

Bei der Untersuchung der Haltbarkeit glasartiger fester Lösungen erweist sich die Wasseraufnahme erwartungsgemäß als begrenzender Faktor. Im Gegensatz zur Herstellung ist eine Lagerung unter Raumbedingungen nicht empfehlenswert, da es bei einer relativen Feuchte im Bereich von 60% zu einer allmählichen Wasseraufnahme glasartiger Tabletten kommt (4.1). Die dadurch bedingte Erniedrigung der Glasübergangstemperatur führt zur Erhöhung der molekularen Beweglichkeit, die zuerst zur Arzneistoffrekristallisation und schließlich zur Rekristallisation des gesamten glasartigen Systems führt. Die rekristallisierte Schicht auf der Oberfläche des glasartigen Kerns kann den glasartigen Kern zwar vorübergehend vor einer weiteren Wasseraufnahme schützen, jedoch ist eine ausreichend schnelle Arzneistofffreisetzung nicht mehr möglich (4.1.4).

Obwohl in glasartigem ISO gelöstes PVP die Wasseraufnahme glasartiger Tabletten erhöht, verzögert es sowohl die Rekristallisation des Arzneistoffs als auch die Rekristallisation von glasartigem ISO bei hoher relativer Feuchte (4.1.1; 4.1.2). Der PVP-Anteil in glasartigen Tabletten aus ISO führt zu einer deutlichen Reduktion der molekularen Beweglichkeit (4.2.2), was seine Rolle

als Rekristallisationsinhibitor erklärt. Auch ist eine Interaktion mit Träger- und Arzneistoffmolekülen über H-Brücken denkbar, die eine Rekristallisation zusätzlich behindern können (I. 2.3.4). Bei einer relativen Feuchte über 68% kommt es allerdings zum Kaltfließen glasartiger Tabletten.

Im Gegensatz zur Lagerung bei hoher relativer Feuchte findet bei der Lagerung glasartiger Tabletten über Blaugel ( $rF \leq 10\%$ ) keine Wasseraufnahme statt, was durch gravimetrische Untersuchungen gezeigt werden konnte. Daher kommt es auch nicht zur Ausbildung einer rekristallisierten Schicht auf der Oberfläche der Tabletten, die eine schnelle Arzneistofffreisetzung behindert. Dennoch zeigt das Auftreten einer Enthalpierrelexation des glasartigen Trägers (4.2.2), dass auch bei Ausschluss von Feuchtigkeit eine gewisse molekulare Beweglichkeit existiert, die zu einer strukturellen Relaxation der glasartigen Lösung führt. Die Relaxation der glasartigen festen Lösung findet dabei vornehmlich in den ersten Wochen und Monaten statt und verlangsamt sich stark im weiteren Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Dies ist durch die Abnahme der molekularen Beweglichkeit mit zunehmender Relaxation des glasartigen Systems erklärbar. Der Vergleich des Ausmaßes der Enthalpierrelexation glasartiger fester Lösungen mit PVP-Zusatz zu glasartigem ISO allein nach einem Jahr verdeutlicht, dass PVP die molekulare Beweglichkeit in glasartigen festen Lösungen mit ISO herabsetzt, woraus sich seine rekristallisationshemmende Wirkung ergibt. Außerdem erhöht sich die  $T_g$  hergestellter glasartiger fester Lösungen von 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO durch den PVP-Anteil auf  $72,3^\circ\text{C}$ . Folglich liegt die Lagerungstemperatur von  $25^\circ\text{C}$  um  $47^\circ\text{C}$  unterhalb der Glasübergangstemperatur des glasartigen Systems. Dadurch ist nach I. 2.3.4 die molekulare Beweglichkeit im glasartigen Material unter Umständen genügend reduziert, um die Rekristallisation von Arzneistoffmolekülen über einen hinreichend langen Zeitraum zu verhindern.

Bei der Untersuchung der Rekristallisation gelöster Arzneistoffanteile im glasartigen Träger erweist sich die Lichtmikroskopie mit polarisiertem Licht als die empfindlichste Methode. Mit ihrer Hilfe lassen sich nach acht Monaten

Lagerung über Blaugel bei 25°C vereinzelt mikrokristalline Ausfällungen von CBZ im glasartigen Träger detektieren (4.2.1). Im Gegensatz dazu ist bei 60% rF eine weit fortgeschrittene Arzneistoffrekristallisation bereits nach sieben Tagen erkennbar (4.1.2).

Aufgrund der geringen Wärmetönung des Lösungsvorgangs im glasartigen Träger ist die DSC nur bedingt zur Detektion kleinster kristalliner Arzneistoffanteile einsetzbar. Außerdem erschwert die Aufnahme von Wasser und eine anschließende Rekristallisation des glasartigen Trägers und dadurch bedingt eine Überlagerung mehrerer thermischer Effekte die Bestimmung des kristallinen Arzneistoffanteils. Die Lagerung über Blaugel gestattet dagegen die Untersuchung der bei der Alterung des glasartigen Systems auftretenden strukturellen Relaxation. Die damit verbundene Enthalpielaxation (4.2.2) lässt sich nur mit der DSC untersuchen und quantifizieren.

Ein weiteres Wachstum der nach acht Monaten auftretenden mikrokristallinen Arzneistoffausfällung im glasartigen Träger ist im Beobachtungszeitraum von 12 Monaten bei Lagerung über Blaugel nicht zu erkennen. Auch ist kein signifikanter Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung vorhanden (4.2.3). Da die unverändert optimierte Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten den entscheidenden Faktor für eine Erhöhung der BV schwerlöslicher Arzneistoffe darstellt (I. 1.3; I. 1.4.4), ist die Stabilität glasartiger Tabletten solange gewährleistet, wie die Tabletten eine gleichbleibende Arzneistofffreisetzung aufweisen (Freisetzungstabilität).

Prinzipiell zeigen die durchgeführten Untersuchungen, dass die Stabilisierung des metastabilen Zustands glasartiger fester Lösungen von schwerlöslichen Arzneistoffen in Zuckeralkoholen über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten möglich ist. In diesem Zeitraum auftretende mikrokristalline Arzneistoffausfällungen im glasartigen Träger beeinflussen die Freisetzungstabilität der Arzneiform nicht, so dass sie ohne Effekt auf deren Haltbarkeit sind. Die Lösung von PVP im glasartigen Träger führt aufgrund der

Verringerung der molekularen Beweglichkeit zu einer Verhinderung bzw. Verzögerung der Rekristallisation des gelösten Arzneistoffs. Wesentlich für die Aufrechterhaltung des glasartigen Zustands ist allerdings die Lagerung bei niedriger relativer Feuchte, da ansonsten Stabilitätsprobleme auftreten. Da gegen Ende des Beobachtungszeitraums keine Anzeichen für eine schnelle Rekristallisation erkennbar sind, erscheint eine weitere Untersuchung der Haltbarkeit über ein Jahr hinaus sinnvoll.



### **III. MATERIALIEN UND METHODEN**

#### **1. MODELLARZNEISTOFFE**

##### **1.1 Carbamazepin**

Der Modellarzneistoff Carbamazepin (CBZ) wurde von der Desitin Arzneimittel GmbH zur Verfügung gestellt. Die Überprüfung der Identität des vorliegenden CBZ mit der Chargennummer 99006495 erfolgte anhand des UV-Spektrums und durch DSC-Untersuchungen (1.1.1; 5.1). Die eigenen Untersuchungen sowie das ebenfalls vorliegende Analysenzertifikat der Charge bestätigen, dass es sich um CBZ III (II. 1.4.1) handelt, das der entsprechenden Monographie in der Ph.Eur. entspricht. Der im Analysenzertifikat angegebene Gehalt der Probe, der mit einer HPLC-Methode bestimmt wurde, liegt bei 100%.

##### **1.1.1 UV-spektroskopische Gehaltsbestimmung**

Mit dem Zweistrahl-UV/VIS-Spektralphotometer Lambda 40 (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen) wird das Spektrum des Arzneistoffs CBZ in einer Konzentration von 2 mg/100 ml in dem. Wasser mit 1 cm-Küvetten aufgenommen. Das Spektrum entspricht einem vorliegenden Referenzspektrum von CBZ (Dibbern und Wirbitzki, 1978). Das Absorptionsmaximum von CBZ in dem. Wasser liegt bei 285 nm. Diese Wellenlänge wird für die UV-Analytik des Arzneistoffs in den Freisetzungsuntersuchungen verwendet. Das UV-Absorptionsspektrum von Carbamazepin ist dabei unabhängig vom pH-Wert der entsprechenden Lösung (Dibbern und Wirbitzki, 1978).

Der Wert der spezifischen Absorption  $A_{1\text{cm}}^{1\%}$  bei der Messwellenlänge beträgt 517,5 und wird aus der Absorption von fünf Vergleichslösungen mit exakt eingewogener Menge Arzneistoff berechnet. Die Konzentration der einzelnen

Vergleichslösungen beträgt etwa 1 mg/100 ml und wird durch Verdünnung der Ausgangslösungen hergestellt. Die Vermessung der Lösungen in 1 mm-Küvetten zeigt ebenso wie die Vermessung in dem Zweistrahlphotometer Lambda 2 (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen), das für die Freisetzungsuntersuchungen verwendet wurde (10.), keine signifikanten Unterschiede.

Die Abhängigkeit der Absorption von der Konzentration an gelöstem Carbamazepin wird bei 285 nm ermittelt und damit die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes beziehungsweise die Linearität der Methode überprüft. Für den Konzentrationsbereich von 0 bis 5 mg/100 ml in 1 cm-Küvetten (Tab. 20) ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Absorption und Konzentration.

**Tab. 20: Absorption von Carbamazepin bei 285 nm in dem. Wasser, 1 cm-Quarzküvetten,  $\bar{X}$  (n=3)**

Konzentration (mg/100 ml)	Absorption
1	0,524
2	1,065
3	1,587
4	2,037
5	2,593
lineare Regression: $y = 0,51x + 28,1 \cdot 10^{-3}, r^2 = 0,999$	

Die UV-spektroskopische Bestimmung der Carbamazepin-Konzentration ist damit bis 50 mg/100 ml möglich, wenn die Vermessung in 1 mm-Küvetten erfolgt, wie dies in den Freisetzungsuntersuchungen der Fall ist.

Die Absorption der Lösung in den 1 mm-Durchflussküvetten bei der Untersuchung der Arzneistofffreisetzung glasartiger Tabletten wird zum Ausschluss von Küvettenfehlern anhand einer 1:10-Verdünnung in 1 cm Küvetten einmalig überprüft. Dabei ergeben sich keine Unterschiede.

### **1.1.2 Bestimmung der Löslichkeit**

Aufgrund seiner Struktur ist die Löslichkeit von Carbamazepin unabhängig vom pH-Wert des Lösungsmediums. Die Löslichkeit in dem. Wasser wird durch die Endabsorption einer Carbamazepin-Suspension nach 24 Stunden Rühren (150 U/min) in der Freisetzungsapparatur (III. 10) UV-spektroskopisch bestimmt. Die so ermittelte Löslichkeit in dem. Wasser beträgt  $13,0 \pm 0,05$  mg/100 ml bei 25°C (n = 3). Dieser Wert entspricht exakt der Angabe im Arzneibuch-Kommentar zur Ph.Eur.. Die Löslichkeit bei 37°C beträgt nach Arzneibuch-Kommentar 24 mg/100 ml in Wasser. Die Zahlenangaben betreffen die Löslichkeit des Dihydrats, das sich unmittelbar bei Kontakt mit Wasser bildet.

## **1.2 Carbamazepin-Dihydrat**

Das pseudopolymorphe Carbamazepin-Dihydrat (CBZ-DH) wird in Anlehnung an die von Kobayashi et al. (2000) verwendete Methode wie folgt hergestellt. Die vorliegende Kristallform CBZ III wird für etwa 48 Stunden in dem. Wasser suspendiert. Danach wird die abfiltrierte, ungelöste Substanz bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend in luftdicht verschließbare Braunglasflaschen abgefüllt.

Es ist zu beachten, dass die Lagerung und Trocknung bei niedriger relativer Feuchte zum Entstehen wasserfreier Kristallformen von CBZ beitragen kann (McMahon et al., 1996). So führt sowohl eine dreitägige Trocknung über Blaugel als auch im Umlufttrockenschrank bei 27,5°C zum Auftreten von CBZ I, das durch DSC (III. 5) und Röntgendiffraktometrie (III. 6) identifiziert werden kann.

Das durch Trocknung bei Raumtemperatur hergestellte Produkt wird mittels DSC und Röntgendiffraktometrie untersucht. Die entsprechenden DSC-Thermogramme bestätigen die Transformation von CBZ III in das Dihydrat. Der Wasserverlust während der Aufheizphase beträgt etwa 13%, was nahe am theoretischen Wassergehalt des CBZ-DH von 13,2% liegt. Die DSC-Thermogramme zeigen den typischen Desolvatationspeak bei 75-80°C und das anschließende Schmelzen der durch die Dehydratation entstandenen Modifikation CBZ I. Die Untersuchung der in Braunglasflaschen gelagerten Probe mit der Röntgendiffraktometrie (III. 6) zeigt auch nach zwei Jahren Lagerung noch das typische Beugungsmuster von CBZ-DH, das dem von Kobayashi et al. (2000) gefundenen entspricht.

### **1.3 Mikronisiertes Carbamazepin**

Die Mikronisierung der Ausgangssubstanz CBZ III erfolgt durch Luftstrahlvermahlung in einer Spiralstrahlmühle vom Typ 50 AS (Hosokawa Alpine Aktiengesellschaft & Co OHG, Augsburg) mit einem Mahldruck von 5 bar und einer Zufuhrate von etwa 1,6 g/min bei einer Amplitude von 70. Die durchschnittliche Partikelgröße des erhaltenen Pulvers wird mit Hilfe der Laserbeugung bestimmt (2.2) und beträgt etwa 2 µm. Die Untersuchung des mikronisierten CBZ mittels DSC lieferte keine Hinweise auf eine Amorphisierung der Probe. Die Kristallform entsprach der eingesetzten Modifikation III (1.1) von CBZ.

### **1.4 Trimethoprim**

Der Modellarzneistoff Trimethoprim (TMP) der Charge 0202A257 wurde von der Firma Synopharm GmbH in Barsbüttel bezogen und entspricht laut Prüfzertifikat den Anforderungen der Ph.Eur.. Nach dem Prüfzertifikat liegt der Gehalt der Substanz bei 100%, bestimmt durch Perchlorsäure-Titration. Die Identität der

Substanz wird in eigenen Untersuchungen UV-spektroskopisch (1.4.1) und thermoanalytisch mittels DSC (III. 5) überprüft.

#### 1.4.1 UV-Spektroskopische Bestimmung

Mit dem Zweistrahl-UV/VIS-Spektralphotometer Lambda 40 (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen) wird das Spektrum des Arzneistoffs TMP in einer Konzentration von 2 mg/100 ml in Phosphatpuffer pH 7,8 (10.3) mit 1 cm-Küvetten aufgenommen. Das Spektrum zeigt ein Maximum bei 283 nm, das jedoch aufgrund der hohen spezifischen Absorption nicht für die Freisetzungsuntersuchungen von TMP mit einer möglichen Übersättigung des Arzneistoffs geeignet ist. Als Messwellenlänge wird daher  $\lambda = 300$  nm gewählt, was eine Gehaltsbestimmung von TMP bis maximal 240 mg/100 ml Phosphatpuffer pH 7,8 in 1 mm-Küvetten gestattet. Für die gewählte Messwellenlänge wird die Linearität der Absorption in Abhängigkeit von der Konzentration an TMP in 1 cm-Küvetten überprüft (Tab. 21).

**Tab. 21: Absorption von Trimethoprim bei 300 nm in Phosphatpuffer pH 7,8, 1 cm-Quarzküvetten,  $\bar{x}$  (n=3)**

Konzentration (mg/100 ml)	Absorption
1	0,099
5	0,494
10	1,000
15	1,514
20	2,062
24	2,394
lineare Regression: $y = 0,10x - 2,1 \cdot 10^{-3}, r^2 = 0,999$	

Die verschiedenen Konzentrationen werden durch die Verdünnung einer Ausgangslösung hergestellt. Die Messwerte bestätigen die Linearität der

Methode bis zu einer Konzentration von 24 mg Trimethoprim/100 ml Phosphatpuffer pH 7,8 in 1 cm-Küvetten und damit die Gültigkeit des Lambert-Beerschen Gesetzes.

Die spezifische Absorption von TMP bei 300 nm in Phosphatpuffer pH 7,8 wird direkt mit Hilfe des an die Freisetzungsapparatur angeschlossenen Zweistrahlphotometers Lambda 2 (10.1) aus der Absorption von exakt je 400 mg TMP/1000 ml Phosphatpuffer pH 7,8 in den Rührgefäßen (Vesseln) der Anlage bestimmt (n = 6). Die Messung der Absorption in den 1 mm-Durchflussküvetten der Freisetzungsanlage erfolgt nach acht Stunden, um die vollständige Lösung des Arzneistoffs zu gewährleisten. Die Absorption verändert sich bei späteren Messungen nicht mehr, so dass von einer vollständigen Lösung ausgegangen werden kann. Die aus der durchschnittlichen Absorption  $A = 0,4455$  ermittelte spezifische Absorption  $A_{1\%}^{1\text{cm}}$  beträgt 111,4. Unter Anwendung des Lambert-Beerschen Gesetzes kann somit der Gehalt einer unbekannt Probe in den Freisetzungsuntersuchungen bestimmt werden.

#### **1.4.2 Bestimmung der Löslichkeit**

Als 2,4-Diaminopyrimidin besitzt TMP basische Eigenschaften. Die im Kommentar zur Ph.Eur. gefundenen  $pK_S$ -Werte schwanken zwischen 6,6 und 7,1. Die Löslichkeit von TMP ist somit abhängig vom pH-Wert des Lösungsmediums. Nach Manius (1978) beträgt die Löslichkeit von TMP in Wasser 40 mg/100 ml bei 25°C. Eigene Untersuchungen in dem. Wasser bestätigen dieses Ergebnis. Die Löslichkeit in Phosphatpuffer pH 7,8 wird durch die Endabsorption einer Trimethoprim-Suspension nach 24 Stunden Rühren (150 U/min) in der Freisetzungsapparatur (10.1) UV-spektroskopisch bestimmt. Der über die spezifische Absorption ermittelte Mittelwert der Löslichkeit in Phosphatpuffer pH 7,8 beträgt  $47,6 \pm 0,16$  mg/100 ml bei 25°C (n = 3).

## 2. PARTIKELGRÖßENBESTIMMUNG

Die Partikelgrößenanalyse der verwendeten Modellarzneistoffe wird mit einem Laserbeugungsgerät vom Typ Helos H1402/KF-Magic (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld) durchgeführt. Zur Messung werden die verschiedenen Arzneistoffpulver direkt in den Pulvertrichter der Trockendispergiereinheit Rodos (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld), die eine Trockendispergierung der Substanzen erlaubt, gegeben. Die Ergebnisse in Form einer Volumenverteilung werden mit der Gerätesoftware Windox ausgewertet. Zur Charakterisierung der durchschnittlichen Partikelgröße eines Pulvers wird in dieser Arbeit der  $x_{50}$ -Wert verwendet, der die Partikelgröße bei 50% der Verteilungssumme darstellt. Um eine Aussage über die Partikelgrößenverteilung in den verschiedenen Proben zu erlauben, werden hier noch zusätzlich die  $x_{10}$ - und  $x_{90}$ -Werte der verschiedenen Proben angegeben, die entsprechend die Partikelgröße bei 10% und 90% der Verteilungssumme darstellen. Die Messbedingungen der Proben sind in Tab. 22 angegeben.

**Tab. 22: Messbedingungen der Partikelgrößenanalyse mittels Laserbeugung**

Probe	Überdruck (Pa)	Unterdruck (Pa)	Messbereich ( $\mu\text{m}$ )
CBZ	$1 \cdot 10^5$	$0,05 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875
mikronisiertes CBZ	$1 \cdot 10^5$	$0,05 \cdot 10^5$	0,25/0,45 bis 87,5
TMP	$1 \cdot 10^5$	$0,05 \cdot 10^5$	0,5/4,5 bis 875

### 2.1 CBZ

Die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse des CBZ-Handelsprodukts (1.1) sind in Tab. 23 dargestellt.

**Tab. 23: Messwerte der Partikelgrößenanalyse von CBZ,  $\bar{x} \pm SD$  (n=3)**

$x_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )
$37,0 \pm 5,68$	$226,2 \pm 19,35$	$420,5 \pm 16,25$

## 2.2 Mikronisiertes CBZ

Die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse des mikronisierten Arzneistoffs (1.3) finden sich in Tab. 24.

**Tab. 24: Messwerte der Partikelgrößenanalyse von mikronisiertem CBZ,  $\bar{x} \pm SD$  (n=3)**

$x_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )
$0,7 \pm 0,02$	$1,9 \pm 0,02$	$3,7 \pm 0,02$

## 2.3 TMP

Die Ergebnisse der Partikelgrößenanalyse des TMP-Handelsprodukts (1.4) sind in Tab. 25 dargestellt.

**Tab. 25: Messwerte der Partikelgrößenanalyse von TMP,  $\bar{x} \pm SD$  (n=3)**

$x_{10}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{50}$ ( $\mu\text{m}$ )	$x_{90}$ ( $\mu\text{m}$ )
$9,2 \pm 0,78$	$45,9 \pm 1,34$	$141,8 \pm 5,90$



### **3. HEIZTISCHMIKROSKOPIE**

Die Heiztischmikroskopie wird mit den folgenden Systemkomponenten durchgeführt. Soweit nichts anderes angegeben ist, erfolgen die Untersuchungen mit dem Standardobjektiv bei 100-facher Vergrößerung. Die in der Arbeit gezeigten Abbildungen werden mit der zum Mikroskop gehörenden Digitalkamera gemacht, die die Darstellung und Auswertung der Bilder mit der entsprechenden Software auf einem PC ermöglicht.

#### **Systemkomponenten:**

##### **Lichtmikroskop:**

Leica DM LB, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim

##### **Standardobjektiv, geeignet für die Verwendung mit Heiztisch:**

Leica C Plan 10x/0,22 PH 1 (Leica H Plan 20x/0,40), Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim

##### **Digitalkamera:**

Leica DC100, Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Bensheim  
Auflösung 782 x 582 Pixel, RGB Primärfarbenfilter

##### **Heiztisch:**

Linkam THMS 600, Linkam Scientific Instruments Ltd., Surrey, UK  
Vertrieb: Raczek Analysentechnik GmbH, Garbsen

##### **Heiztischsteuerung:**

Linkam TMS 94, Linkam Scientific Instruments Ltd., Surrey, UK

##### **Software zur Bildauswertung:**

Leica QWin Lite, Leica Microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar

### **3.1 Mischbarkeit im geschmolzenen Zustand**

Physikalische Mischungen des entsprechenden Zuckeralkohols mit 5% Arzneistoff werden mit einer Heizrate von  $10^{\circ}\text{C min}^{-1}$  über die Schmelzpunkte beider Komponenten hinaus erhitzt, es sei denn, der Arzneistoff löst sich bereits vor Erreichen seines Schmelzpunkts im geschmolzenen Zuckeralkohol. Das Schmelzen beziehungsweise die Auflösung des kristallinen Arzneistoffs, wird unter dem Heiztischmikroskop bei 100-facher Vergrößerung beobachtet. Wenn die Probe auf dem Objektträger transparent erscheint und keine Tropfen aufweist, werden die Substanzen als mischbar betrachtet. Eine Tropfenbildung ist dagegen die Folge einer Phasentrennung und damit Unmischbarkeit der Substanzen. Bei Unmischbarkeit lässt sich die Arzneistoffphase auch durch mehrmaliges Umrühren mit einem Glasstab nicht mischen. Ist Phasentrennung bzw. Tropfenbildung auch beim Aufschmelzen physikalischer Mischungen mit 1% Arzneistoff sichtbar, wird der Arzneistoff als unmischbar mit dem betreffenden Zuckeralkohol eingestuft.

### **3.2 Glasartige feste Lösungen**

Das Abkühlen der Schmelze erfolgt durch Entfernen des Objektträgers vom Heiztisch. Danach wird die Probe sofort erneut mit dem Lichtmikroskop auf eventuell vorhandene kristalline Anteile oder auf eine Phasentrennung hin untersucht. Wenn die feste Dispersion glasartig transparent erscheint und weder Phasentrennung noch Nukleation oder kristalline Anteile (polarisiertes Licht) detektierbar sind, wird eine feste Lösung des Arzneistoffs im glasartigen Zuckeralkohol angenommen. Zur Abschätzung der Löslichkeit wird zusätzlich eine physikalische Mischung mit 10% Arzneistoff geschmolzen und anschließend bei Raumtemperatur abgekühlt. Ist unmittelbar nach der Herstellung wiederum keine Rekristallisation des Arzneistoffs erkennbar, so wird eine Löslichkeit des betreffenden Arzneistoffs von größer 10% angenommen. Dabei ist zu beachten, dass metastabile übersättigte Systeme

entstehen können, in denen die Rekristallisation erst nach einem längeren Zeitraum auftritt. Die angegebenen Werte in II. 1.2 sind daher lediglich als Richtgrößen zu betrachten, die indikativ für die thermodynamische Löslichkeit des Arzneistoffs in dem betreffenden Glas sind.

#### **4. MAKROSKOPISCHE BETRACHTUNG**

Makroskopische Aufnahmen fester Dispersionen werden im Rahmen der Arbeit mit einem Flachbettscanner des Typs ScanJet 3300C (Hewlett-Packard, Palo Alto, USA) erhalten.

#### **5. DIFFERENTIAL SCANNING CALORIMETRY (DSC)**

Die thermoanalytische Charakterisierung der Proben erfolgt mit einer DSC 821e (Mettler-Toledo GmbH, Gießen). Als Referenz dient ein leerer Proben Tiegel, und die Kalibrierung für Temperatur- und Enthalpiemessungen erfolgt routinemäßig mit Indium. Als Tiegel werden verschließbare 40 µl Standardaluminiumtiegel verwendet, deren Oberseite vor dem Verschließen mit einer Nadel gelocht wird. Die Spülung der Messzelle erfolgt durch Stickstoff mit einer Durchflussrate von von 50 ml/min. Zur Auswertung der Ergebnisse wird die Gerätesoftware STAR<sup>e</sup> verwendet.

##### **5.1 Modellarzneistoffe**

Zur Untersuchung der kristallinen Modellarzneistoffe werden etwa 3 mg der betreffenden Substanz in einen Proben Tiegel eingewogen und einem Aufheizprogramm von 0 bis 220°C mit einer Aufheizrate von 10°C/min unterworfen.

## 5.2 Zuckeralkole

Die Bestimmung von Schmelzpunkt und Glasübergangstemperatur der verwendeten Zuckeralkohole erfolgt mit jeweils 10 mg Substanz. Zum Schmelzen der Substanz wird eine Aufheizrate von 10°C/min verwendet (1. Aufheizen), wohingegen Abkühlen und erneutes Schmelzen (2. Aufheizen) bei 20°C/min erfolgen (Tab. 26). Die Übereinstimmung von Abkühlrate und Aufheizrate bei der Herstellung und anschließenden Charakterisierung glasartiger Substanzen ist wichtig, um störende Einflüsse unterschiedlicher Abkühl- und Aufheizraten (I. 2.5.3) zu vermeiden. Die Charakterisierung der Gläser erfolgt anhand der Daten des 2. Aufheizens.

**Tab. 26: Temperaturprogramm zur Charakterisierung von Zuckeralkoholen**

Reihenfolge	1. Aufheizen	Abkühlen	2. Aufheizen
Temperaturprogramm	20 → 220°C (10°C/min)	220 → 20°C (20°C/min)	20 → 220°C (20°C/min)

## 5.3 Untersuchung der Bildung glasartiger fester Lösungen

Zur Untersuchung der möglichen Bildung glasartiger fester Lösungen aus mehreren Komponenten werden entsprechende Mischungen in einer rauhen Reibschale verrieben (physikalische Mischungen). Anschließend werden ca. 10 mg in den Probeniegel eingewogen. Danach erfolgt Schmelzen der Komponenten im Probeniegel mit 10°C/min und Abkühlen der Schmelze mit 20°C/min auf 20°C (Tab. 27). Zur besseren Bestimmung eines eventuell vorhandenen Glasübergangs bei Temperaturen um die 50°C erscheint es sinnvoll, die Proben auch bis auf 0°C abzukühlen. Der Vergleich mit dem Wert der T<sub>g</sub> der lediglich auf 20°C abgekühlten Proben ergibt keinen Unterschied. Die Charakterisierung der durch das Abkühlen der Schmelze entstandenen

festen Dispersion erfolgt beim erneuten Aufheizen (2. Aufheizen) mit einer der Abkühlrate entsprechenden Aufheizrate von 20°C/min (Tab. 27).

Die Charakterisierung der mittels Gießverfahren oder Schmelzextrusion hergestellten Proben (Einwaage ca. 10 mg) erfolgt analog der Untersuchung der in der DSC hergestellten festen Dispersionen durch Aufheizen von 0 bis 220°C mit 20°C/min. Zwischen Herstellung und Charakterisierung werden die Proben grundsätzlich über Blaugel gelagert.

**Tab. 27: Temperaturprogramm zur Charakterisierung physikalischer Mischungen und fester Dispersionen**

Reihenfolge	1. Aufheizen	Abkühlen	2. Aufheizen
Temperaturprogramm	20 → 220°C (10°C/min)	220 → 20°C oder 220 → 0°C (20°C/min)	20 → 220°C oder 0 → 220°C (20°C/min)

#### **5.4 Rekrystallisierte Substanz aus dem FS-Medium**

Die im FS-Medium rekrystallisierte Substanz wird mittels Filtration durch Papierfilter abgetrennt und bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dann werden 3 mg der Substanz mit 10°C/min von 0 bis 220°C aufgeheizt. Vor und nach dem Aufheizen werden die Proben mit einer elektronischen Analysenwaage MC 210P-OCE (Sartorius AG, Göttingen) gewogen.

## 5.5 Vorversuche zur Schmelzextrusion

In den Vorversuchen zur Schmelzextrusion (II. 2.2.1) werden jeweils ca. 10 mg der Pulvermischung (9.2.1) unterschiedlich lang isotherm bei verschiedenen Temperaturen gehalten. Anschließend werden die Proben abgekühlt und beim wiederholten Aufheizen charakterisiert (Tab. 28).

**Tab 28: Versuchsbedingungen für die Vorversuche zur Schmelzextrusion mittels DSC**

Temperatur (°C)	Temperaturprogramm
160 (170, 180)	isotherm 3 oder 5 min
160 (170, 180) → 0	Abkühlen 20°C/min
0 → 220	Aufheizen 20°C/min

## 6. RÖNTGENDIFFRAKTOMETRIE

Die Untersuchung der Röntgenbeugung erfolgt mit dem theta-theta Diffraktometer X-Pert (Philips Analytical - PANalytical B.V., Almelo, Niederlande) mittels Cu-Strahlung. Die Messanordnung gestattet die Untersuchung pulverförmiger Substanzen in einer entsprechenden Probenvorrichtung.

## 7. BERECHNUNG VON LÖSLICHKEITSPARAMETERN

Der totale Löslichkeitsparameter  $\delta_t$  einer Substanz wird anhand der Gruppeninkremente von Fedors (1974) für die Verdampfungsenergie und das Molvolumen der entsprechenden Flüssigkeit berechnet. Die Werte für  $\delta_t$ , wie auch für alle anderen Löslichkeitsparameter sind in  $\text{MPa}^{1/2}$  angegeben. Die Berechnung der partiellen Löslichkeitsparameter  $\delta_d$ ,  $\delta_p$  und  $\delta_h$  erfolgt nach der

Methode von Van Krevelen und Hoftyzer (1976) mit Gruppeninkrementen für die jeweilige intermolekulare Wechselwirkungsart. Die Molvolumina der verschiedenen Gruppen zur Berechnung partieller Löslichkeitsparameter einer Substanz werden aus Gruppeninkrementen von Fedors (1974) berechnet. Nach Gl. 15 (II. 1.3.2) kann mit den partiellen Löslichkeitsparametern ebenfalls der totale Löslichkeitsparameter  $\delta_t^*$  berechnet werden. Berechnete Molvolumina nach Fedors dienen auch zur Berechnung des  $P_{i(V)}$ -Werts nach Gl. 17 (II. 1.3.3).

## 8. MOLEKÜLDYNAMIK-SIMULATIONEN

Die Moleküldynamik-Simulationen wurden von Frau Dr. M. Höltje (Forschungszentrum Jülich, Jülich) und Frau B. Brandt im Institut für Pharmazeutische Chemie in Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H.-D. Höltje durchgeführt.

Mit Hilfe von Kristalldaten (Lichtenthaler und Lindner, 1981) wird im Graphikcomputer ein Isomaltkristall aus 40 Molekülen aufgebaut. Dieses System wird auf 450 K (177 °C) erhitzt und für 50 ps bei 418 K (145 °C) äquilibriert. Durch die Temperaturbewegung der Moleküle entwickelt sich ein flüssiges Ensemble, es entsteht ein Isomalt-Tropfen. Aus der Mitte des Tropfens wird eine entsprechende Anzahl von Isomaltmolekülen entfernt und so Platz für ein Arzneistoffmolekül geschaffen. Nach Einfügen eines Arzneistoffmoleküls erfolgt die Berechnung der Wechselwirkungsenergien zwischen Arzneistoff und Isomalt während der Simulation bei 373 K (100 °C) für 2 ns. Elektrostatische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken werden im Kraftfeld mit dem Coulomb Term ( $C_{SR}$ ) berechnet, van der Waals Wechselwirkungen (Dispersionskräfte) mit dem Lennard-Jones Potential (LJ). Das Lennard-Jones Potentials LJ beinhaltet dabei sowohl die anziehenden Dispersionskräfte aus der gegenseitigen Polarisierung der Moleküle als auch den abstoßenden Anteil der van der Waals Kräfte.

Die detaillierte Beschreibung des Modells und der verwendeten Programme findet sich bei Langer et al. (2003).

## **9. HERSTELLUNG GLASARTIGER TABLETTEN**

Glasartige Tabletten können entweder durch direktes Ausgießen der Schmelze der Komponenten in Tablettenformen mittels Gießverfahren GV (9.1) oder durch Schmelzextrusion einer entsprechenden Pulvermischung (9.2) gewonnen werden. Beide Verfahren zählen zu den Schmelzverfahren, mit denen sich glasartige feste Lösungen herstellen lassen. Soweit in den Untersuchungen und Ergebnissen (II.) nichts anderes angegeben ist, werden glasartige Tabletten grundsätzlich durch das unter 9.1 beschriebene Standardverfahren hergestellt.

### **9.1 Gießverfahren**

Die verschiedenen Komponenten werden gemäß der vorgesehenen Zusammensetzung einzeln gewogen und direkt in einen doppelwandigen Glastiegel zudosiert, der durch Ölfluss in seiner Gefäßwand beheizt werden kann. Durch die direkte Zugabe entfällt ein vorhergehender Mischungsprozess. Der Glastiegel ist über entsprechend hitzestabile Schläuche mit einem temperierbaren Ölbad verbunden, dessen Temperierung mittels Umwälzthermostat Julabo MH4 (Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) erfolgt. Als Öl wird Baysilone M50, stabilisiert (Kurt Obermeier GmbH & Co KG, Bad Berleburg) verwendet. Der Herstellungsprozess glasartiger Tabletten mit dem als Standardverfahren verwendeten Gießverfahren ist in Tab. 29 schematisch dargestellt. Zum Aufheizen des Öls zwischen 180 und 205°C wird die maximale Heizrate des Umwälzthermostaten verwendet. Zur Herstellung glasartiger Tabletten wird die Schmelze in entsprechende Aluminiumformen mit Teflonboden gefüllt oder zur weiteren Charakterisierung auf Objektträger ausgegossen.



**Tab 29: Herstellungsprozess glasartiger Tabletten mit dem als Standardverfahren verwendeten Gießverfahren**

Öl-Temperatur (°C)	Prozessschritte 1 bis 3	Dauer (min)
180 ± 2	1a Einfüllen von ISO und Arzneistoff	
	1b Einarbeitung von PVP in Anteilen unter Rühren	10
180-205	2 Rühren zum Erreichen einer homogenen Verteilung	10-15
204-205	3 Ausgießen der Tablettenformen	---

## 9.2 Schmelzextrusion von Pulvermischungen

Zwei verschiedene Pulvermischungen mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO, die den Arzneistoff CBZ sowie den kristallinen Träger Isomalt in unterschiedlichen Partikelgrößen enthalten (9.2.1 und 9.2.2), werden mit einem beheizbaren 16 mm Doppelschneckenextruder TSE 16 TC (Thermo Prism, Stone, UK; Vertrieb: ThermoHaake, Karlsruhe) schmelzextrudiert. Das Länge/Durchmesser-Verhältnis des Extruders beträgt 15. Die Drehzahl des Extruders bei den verschiedenen Temperaturen wird so gewählt, dass die Verweilzeit der mittels einer Dosiervorrichtung zugeführten Pulvermischungen im Schmelzextruder etwa drei bis vier Minuten beträgt. Die extrudierte Schmelze besitzt ausreichend niedrige Viskosität, um die Tablettenformen des Gießverfahrens (9.1) über einen speziellen Zulauf zu füllen. Das Resultat sind Tabletten gleicher Ausmaße wie beim Standardverfahren, die in Freisetzungstudien (III. 10) untersucht werden. Für die DSC (III. 5) werden Proben des Extrudats auf Objektträgern gesammelt. Die Lagerung der Schmelzextrudate bis zu ihrer Charakterisierung erfolgt über Blaugel.

### **9.2.1 Pulvermischung**

20,00 g	Carbamazepin
70,00 g	PVP
110,00 g	Isomalt ST-F, grobkristallin

Ein Teil der Gesamtmenge von Isomalt ST-F wird in einer rauhen Reibschale vorgelegt und verrieben, anschließend erfolgt die anteilsweise Einarbeitung des CBZ-Anteils. Nach mehrmaligem Verreiben und Abschaben wird der PVP-Anteil zugegeben. Danach wird solange verrieben und abgeschabt bis der UV-spektroskopisch bestimmte CBZ-Anteil bei drei an verschiedenen Stellen entnommenen Proben bei 95% bis 105% des erwarteten Anteils von 10% liegt.

### **9.2.2 Pulvermischung M**

20,00 g	mikronisiertes Carbamazepin (1.3)
70,00 g	PVP
110,00 g	Isomalt ST-PF, feinkristallin

Die Pulvermischung M enthält den Arzneistoff CBZ in einer durchschnittlichen Partikelgröße von etwa 2 µm und den Hilfsstoff Isomalt als feinkristallines Pulver (Partikelgrößenverteilung < 100 µm laut Spezifikation).

Die Herstellung erfolgt analog 9.2.1.

## 10. FREISETZUNGSUNTERSUCHUNGEN

Die Freisetzungsuntersuchungen werden in einer Blattrührer-Apparatur, Typ DT6R (Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm), die den Anforderungen der Ph.Eur. entspricht, durchgeführt. Es werden die 1 Liter-Standardgefäße des Herstellers für die Freisetzung der entsprechenden Arzneiformen verwendet. Die einzelnen Gefäße der Blattrührer-Apparatur sind über Teflon-Schläuche mit der Kolbenpumpe PVP80 (Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm) und dem Zweistrahl-UV/VIS-Spektralphotometer Lambda 2 (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen) zur Messung der Absorption in Durchflussküvetten verbunden. Der Probenentnahme-Einheit sind Teflonfritten vorgeschaltet, die eine Ansaugung ungelöster Partikel verhindern. Die Bestimmung der Arzneistoffkonzentration von CBZ und TMP ist bei den gewählten Messwellenlängen von 285 bzw. 300 nm auch bei Anwesenheit der Hilfsstoffe PVP und ISO im FS-Medium möglich, da diese keine nennenswerte UV-Absorption in diesem Wellenlängenbereich zeigen.

Zur Gewinnung rekristallisierter Substanz aus dem FS-Medium glasartiger Tabletten wird das FS-Medium über Papierfilter filtriert und der Rückstand bei Raumtemperatur bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Zur Untersuchung einer eventuell auftretenden rekristallisierten Schicht auf der Oberfläche glasartiger Kerne wird der betreffende Kern mit der rekristallisierten Schicht vorsichtig aus dem FS-Medium entnommen und die rekristallisierte Schicht mittels einem Skalpell vorsichtig abgetrennt. Danach folgt die Trocknung der Schicht auf Papierfiltern bei Raumtemperatur bis Gewichtskonstanz erreicht ist.

## 10.1 Freisetzung von CBZ

Die Untersuchung der Freisetzung von CBZ erfolgt entweder aus glasartigen Tabletten oder aus physikalischer Mischung der entsprechenden Hilfsstoffe mit CBZ (Freisetzungsbedingungen in Tab. 31). Vergleichend erfolgt auch die Untersuchung der Auflösung von CBZ allein.

Glasartige Tabletten mit CBZ werden, soweit nichts anderes erwähnt ist, nach dem in 9.1. beschriebenen Standardverfahren hergestellt. Das Durchschnittsgewicht der Tabletten beträgt 2,0 g (maximale Abweichung  $\pm 0,05$  g oder 2,5%). Zur Herstellung physikalischer Mischungen werden die Komponenten einzeln gewogen, anschließend mit einem Kartenblatt oder Spatel vorsichtig gemischt und in die Freisetzungsgefäße überführt. Die Herstellung von 2,00 g der jeweiligen physikalischen Mischung erfolgt für jedes Freisetzungsgefäß separat. Die Lösung oder Dispergierung von Hilfsstoffen im FS-Medium erfolgt vor Beginn der Freisetzungsuntersuchung, gekennzeichnet mit „mit % Hilfsstoff im FS-Medium“.

Zur Charakterisierung des Freisetzungsprofils werden die Parameter  $c_{\max}$ ,  $c_{33}$ ,  $t_{100}$  und  $t_{\max}$  aus den entsprechenden Mittelwertskurven bestimmt (Tab. 30).

**Tab. 30: Parameter zur Beschreibung des Freisetzungsprofils**

Parameter	Beschreibung
$c_{\max}$ (%)	maximale erreichte Arzneistoffkonzentration im FS-Medium, ( $c_s = 100\%$ )
$c_{33}$ (%)	Arzneistoffkonzentration im FS-Medium nach 33 Minuten, ( $c_s = 100\%$ )
$t_{100}$ (min)	Zeit bis zum Erreichen von 90 bis 110% der Sättigungskonzentration des Arzneistoffs
$t_{\max}$ (min)	Zeit bis zum Erreichen der maximalen Arzneistoffkonzentration

**Tab. 31: Freisetzungsbedingungen zur Untersuchung der CBZ-Freisetzung**

	Standardbedingungen	Messung der Übersättigung
FS-Medium	dem. Wasser	dem. Wasser
Volumen (ml)	1000	500
Temperatur (°C)	37 ± 0,2	25 ± 0,2
Durchflussküvetten	1 mm	1 mm
Wellenlänge (nm)	285	285
Messzyklus (min)	3	3
Umdrehungen Blattrührer (U/min)	150	150
Durchflussrate Pumpe (ml/min)	7,5	7,5
Pumpe an vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	120	120
Pumpe aus vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	10	10

## 10.2 PVP-Freisetzung aus glasartigen Tabletten

Zur Bestimmung der PVP-Freisetzung aus glasartigen Tabletten (2,0 g) werden Tabletten nach dem Standardverfahren in 9.1 hergestellt, die nur aus 25% PVP und 75% Isomalt bestehen. Die Messung der PVP-Freisetzung erfolgt in 1 cm-Durchflussküvetten bei 230 nm, wo eine ausreichende Absorption des Hilfsstoffs vorhanden ist (Freisetzungsbedingungen Tab. 32). Die Absorption von 50 mg PVP/100 ml dem. Wasser als FS-Medium beträgt bei dieser Wellenlänge 0,372 (n = 8). Die UV-spektroskopische Bestimmung von CBZ und TMP bei 285 nm bzw. 300 nm in 1 mm Küvetten wird durch PVP nicht gestört,

wie die Absorptionen von 50 mg PVP/100 ml dem. Wasser in 1 cm Küvetten im Zweistrahl-UV/VIS Spektralphotometer Lambda 40 (Perkin Elmer & Co GmbH, Überlingen) zeigen (Tab. 33).

**Tab. 32: Freisetzungsbedingungen zur Untersuchung der PVP-Freisetzung**

	Standardbedingungen	Messung der Übersättigung
FS-Medium	dem. Wasser	dem. Wasser
Volumen (ml)	1000	500
Temperatur (°C)	37 ± 0,2	25 ± 0,2
Durchflussküvetten	1 cm	1 cm
Wellenlänge (nm)	230	230
Messzyklus (min)	3	3
Umdrehungen Blattrührer (U/min)	150	150
Durchflussrate Pumpe (ml/min)	7,5	7,5
Pumpe an vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	120	120
Pumpe aus vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	10	10

**Tab. 33: Absorption von PVP in einer Konzentration von 50 mg/100 ml bei verschiedenen Wellenlängen,  $\bar{X}$  (n = mind. 3)**

Wellenlänge (nm)	230	285	300
Absorption	0,372 <sup>1)</sup>	0,002 <sup>2)</sup>	0,000 <sup>2)</sup>
	dem. Wasser	dem. Wasser	Phosphatpuffer pH7,8

<sup>1)</sup> 1 cm Durchflussküvetten Lambda 2; <sup>2)</sup> 1 cm Küvetten Lambda 40

### 10.3 Freisetzung von TMP

Die Freisetzung von glasartigen Tabletten und physikalischen Mischungen erfolgt in Phosphatpuffer pH 7,8 (0,83 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O + 13,97 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·12H<sub>2</sub>O, dem. Wasser ad 1000 ml). Der pH-Wert wird mittels einer pH-Elektrode vor und nach der Freisetzung überprüft.

Glasartige Tabletten mit TMP werden nach 9.1. hergestellt. Das Durchschnittsgewicht der Tabletten beträgt 2,0 g (maximale Abweichung ± 0,05 g oder 2,5%). Physikalische Mischungen werden analog 10.1 hergestellt.

**Tab. 34: Freisetzungsbedingungen zur Untersuchung der TMP-Freisetzung**

	Standardbedingungen	Messung der Übersättigung
FS-Medium	Phosphatpuffer pH 7,8	Phosphatpuffer pH 7,8
Volumen (ml)	1000	500
Temperatur (°C)	37 ± 0,2	25 ± 0,2
Durchflussküvetten	1 mm	1 mm
Wellenlänge (nm)	300	300
Messzyklus (min)	3	3
Umdrehungen Blattrührer (U/min)	150	150
Durchflussrate Pumpe (ml/min)	7,5	7,5
Pumpe an vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	120	120
Pumpe aus vor UV- spektroskopischer Bestimmung (s)	10	10

## 11. LAGERUNGSVERSUCHE

Die Lagerung glasartiger fester Lösungen erfolgt in Hygrostaten bei 25°C, die zur Einstellung der relativen Feuchte (rF) entweder gesättigte Salzlösungen (Nyqvist, 1983) oder getrocknetes Blaugel ( $rF \leq 10\%$ ) enthalten. Die zur Einstellung der rF bei 25°C verwendeten gesättigten Salzlösungen sind in Tab. 35 wiedergegeben. Zum Erreichen einer relativen Feuchte von 100% werden die Proben in einem Hygrostaten über dem Wasser gelagert. Nach der ICH-Tripartite-Guideline vom 27. Oktober 1993 ist die Langzeitstabilität bei  $60\% \pm 5\%$  rF durchzuführen. Dies gelingt mit einer gesättigten NaBr-Lösung, für die Nyqvist (1983) eine rF von 57,5% angibt.

**Tab. 35: Gesättigte Salzlösungen, die zur Einstellung der relativen Feuchte bei 25°C verwendet werden**

relative Feuchte (%)	60	75	94
gesättigte Salzlösung	NaBr	NaCl	KNO <sub>3</sub>

In den entsprechenden Hygrostaten werden sowohl glasartige Tabletten als auch auf Objektträgern ausgegossene Proben zur weiteren Untersuchung gelagert.



## 12. Substanzen

### 12.1. Bezugsquellennachweis

<b>Substanz</b>	<b>Bezugsquelle</b>
<b>Arzneistoffe</b>	
Aciclovir	Synopharm GmbH, Barsbüttel
Carbamazepin	Desitin Arzneimittel GmbH, Hamburg
Clotrimazol	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Ibuprofen	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Ketoconazol	Synopharm GmbH, Barsbüttel
Metronidazol	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Salicylamid	Fluka Chemie AG, CH-Buchs
Trimethoprim	Synopharm GmbH, Barsbüttel
Sonstige Arzneistoffe	Institut für Pharmazeutische Chemie, Düsseldorf, Institut für Pharmazeutische Technologie, Düsseldorf
<b>Hilfsstoffe</b>	
Isomalt ST Typ F (grobkristallin) und Typ PF (feinkristallin)	Palatinit Süßungsmittel GmbH, Mannheim
Lactitol-Monohydrat	Purac Biochem, NL-Gorinchem
Laurylglykosid (Plantacare <sup>®</sup> 1200 G)	Cognis Deutschland GmbH, Düsseldorf
Macrogol(20)stearylether (Brij 78 P)	Uniqema, B-Everberg
Macrogolglycerolstearat (Gelucire <sup>®</sup> 50/13)	Gattefossé, F-Saint-Priest
Maltitol (Maltisorb <sup>®</sup> P 200)	Roquette, F-Lestrem
Natriumlaurylsulfat (Texapon K12 P)	Cognis Deutschland GmbH, Düsseldorf

Mannitol	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Polyvinylpyrrolidon K17 (Kollidon <sup>®</sup> 17 PF)	BASF AG, Ludwigshafen
Saccharosemonopalmitat (Sucroester <sup>®</sup> 15)	Gattefossé, F-Saint-Priest

---

## 12.2. Polyvinylpyrrolidon

Das im Rahmen der Arbeit verwendete Polyvinylpyrrolidon K 17 (PVP) mit dem Handelsnamen Kollidon<sup>®</sup> 17 PF (Charge 57-0463) wird durch radikalische Polymerisation gewonnen und besitzt nach Bühler (2001) ein mittleres Molekulargewicht von 9000 g/mol. Der Wassergehalt des amorphen Polymers liegt laut Spezifikation bei  $\leq 5\%$ . Die Anforderungen der entsprechenden Arzneibuchmonographie „Povidon“ werden erfüllt. Die Charakterisierung der einzelnen Povidone mit unterschiedlichem Molekulargewicht erfolgt durch die relative Viskosität in Wasser und dem daraus errechneten K-Wert, der Bestandteil des Produktnamens ist. Die Ph.Eur. fordert für Polyvinylpyrrolidon K 17 einen K-Wert zwischen 15,3 und 18,2. Die verschiedenen Typen des Polymers stellen weiße oder gelblich-weiße Pulver mit einer Partikelgröße im Bereich 50 bis 250  $\mu\text{m}$  dar. Konzentrierte Lösungen zeigen eine leicht gelbliche Färbung, die bei höheren Temperaturen zunehmen kann.

#### IV. ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BV	Bioverfügbarkeit
c	Konzentration
$c_{\max}$	maximale Übersättigung im FS-Medium bezogen auf die Löslichkeit der im wässrigen Medium thermodynamisch stabilen Kristallform
$c_s$	Löslichkeit (Sättigungskonzentration)
$c_{33}$	Konzentration im FS-Medium nach 33 Minuten
CBZ	Carbamazepin
CBZ I	Carbamazepin, Modifikation I
CBZ II	Carbamazepin, Modifikation II
CBZ III	Carbamazepin, Modifikation III
CBZ-DH	Carbamazepin-Dihydrat
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration
$c_p$	Wärmekapazität
DSA	Disaccharidalkohol(e)
$C_{SR}$	Coulomb short range Energie (kJ/mol)
DSC	Differential Scanning Calorimetry
$\delta$	Löslichkeitsparameter
$\delta_d$	partieller Löslichkeitsparameter der Dispersionskräfte
$\delta_h$	partieller Löslichkeitsparameter der H-Brücken-Kräfte
$\delta_p$	partieller Löslichkeitsparameter der polaren Kräfte

$\delta_t$	totaler Löslichkeitsparameter
$\delta_t^*$	totaler Löslichkeitsparameter, berechnet aus partiellen Löslichkeitsparametern
$\Delta\delta$	Löslichkeitsparameterdifferenz
$\Delta E_v$	molare Verdampfungsenergie
FDA	Food and Drug Administration
FS-Medium	Freisetzungsmedium
$\Delta G_m$	freie Mischungsenthalpie
GI	Gastrointestinaltrakt
Gl.	Gleichung
glasart.	glasartig
GPM	1-O- $\alpha$ -D-Glucopyranosyl-D-mannitol Dihydrat
GPS	6-O- $\alpha$ -D-Glycopyranosyl-D-sorbitol
GV	Gießverfahren
H	Enthalpie
$\Delta H_f$	Schmelzenthalpie
$\Delta H_m$	Mischungsenthalpie
$\Delta H_v$	Verdampfungsenthalpie
$\Delta H_{1\text{Jahr}}$	Enthalpielaxation nach einem Jahr
H-Brücken	Wasserstoffbrückenbindungen
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLB-Wert	Hydrophilic Lipophilic Balance
HSM	Heiztischmikroskopie (engl. Hot Stage Microscopy)

IP	Mischung aus 39% PVP/ 61% ISO
ISO	Isomalt ST-F
ITC	Itraconazol
KED	Kohäsionsenergiedichte
KTC	Ketoconazol
LG <sub>in</sub>	initiale Lösungsgeschwindigkeit
LJ	Lennard-Jones-Potential (kJ/mol)
$\lambda$	Wellenlänge (nm)
MD-Simulation	Moleküldynamik-Simulation (Molecular Modeling)
MGS	Macrogolglycerolstearat
mikron.	Mikronisiert
M <sub>r</sub>	Molekulargewicht
MSA	Monosaccharidalkohol(e)
MSE	Macrogol(20)stearylether
n	Stoffmenge (mol)
P <sub>i</sub>	Interaktionsparameter der polaren Wechselwirkung zwischen Arzneistoff und dem Zuckeralkohol Isomalt aus MD-Simulationen
P <sub>i(V)</sub>	Interaktionsparameter P <sub>i</sub> bei Verwendung berechneter Molvolumina nach Fedors (1974)
PEG	Polyethylenglykol
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
PVP	Polyvinylpyrrolidon K 17
rF	relative Feuchte
RI	Rekristallisationsinhibitor

$\Delta S$	Entropieänderung
SD	Standardabweichung
SDS	Sodiumlaurylsulfat
$t_{100}$	Zeit bis zum Erreichen der Sättigungskonzentration im FS-Medium ( $90\% \leq x \leq 110\%$ )
$T_g$	Glasübergangstemperatur
$T_m$	Schmelztemperatur
Tab.	Tabelle
TMP	Trimethoprim
$\bar{x}$	Mittelwert
XRPD	X-ray powder diffraction

## V. ZUSAMMENFASSUNG

### Bildung glasartiger fester Lösungen

Die Ergebnisse der Untersuchungen mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC) und Heitzschmikroskopie (HSM) zeigen, dass sich glasartige feste Lösungen von 10 bis 20% Carbamazepin (CBZ) in Isomalt (ISO) mit Zusatz von Polyvinylpyrrolidon K17 (PVP) durch Aufschmelzen und Abkühlen bilden und somit durch Schmelzverfahren herstellbar sind. Der Anteil an gelöstem Arzneistoff im glasartigen Träger ist dabei direkt vom PVP-Gehalt abhängig. Ohne PVP-Zusatz liegen unmittelbar nach der Herstellung maximal 2% CBZ in glasartigem ISO gelöst vor, was sowohl makroskopisch als auch mit DSC und HSM gezeigt werden kann. Die Lösung von PVP im glasartigen Träger bewirkt im wesentlichen zwei Effekte. Zum einen erhöht sich die Löslichkeit von CBZ im glasartigen Träger und zum anderen wird die molekulare Beweglichkeit oberhalb und unterhalb des Glasübergangs der unterkühlten Schmelze und damit die Rekristallisationsneigung herabgesetzt.

Beim Abkühlprozess einer Schmelze aus 10% Trimethoprim (TMP) und 90% ISO kommt es dagegen zu keiner Rekristallisation, so dass glasartige feste Lösungen von 10% TMP in ISO entstehen. Entsprechende DSC-Untersuchungen ergeben sogar einen Anteil von 14% TMP, der sich in glasartigem ISO lösen lässt. Durch die Lösung von 30% PVP im glasartigen Träger gelingt auch hier die Bildung glasartiger fester Lösungen mit einem Arzneistoffanteil von 20%.

Erwartungsgemäß ist die Mischbarkeit der geschmolzenen Substanzen im flüssigen Zustand die entscheidende Voraussetzung für die Bildung glasartiger fester Lösungen. Sofern Rekristallisation während des Herstellungsprozesses verhindert werden kann, gestattet die Vorhersage der Mischbarkeit daher auch die Vorhersage der Bildung glasartiger fester Lösungen. Die Mischbarkeit

verschiedener Arzneistoffe mit Zuckeralkoholen wird experimentell mittels HSM untersucht. Dabei ergibt sich für die Arzneistoffe mit den Zuckeralkoholen Lactitol, Maltitol und Mannitol ein ähnliches Mischungsverhalten wie mit ISO. Bei nicht mit Isomalt mischbaren Arzneistoffen kommt es dagegen beim Ausbleiben einer Rekristallisation zur Bildung amorpher Suspensionen (z. B. Ketoconazol).

Anhand berechneter totaler Löslichkeitsparameter  $\delta_t^*$  (ermittelt aus partiellen Löslichkeitsparametern der Dispersionskräfte, der polaren Kräfte und der H-Brücken-Kräfte) verschiedener Arzneistoffe und des Zuckeralkohols ISO gelingt die Vorhersage der Mischbarkeit mit ISO ( $\delta_t^* = 39,5$ ) lediglich bei einer Differenz der Löslichkeitsparameter von ISO und Arzneistoff  $\Delta\delta_t^*$ , die kleiner als  $8 \text{ MPa}^{1/2}$  ist (Aciclovir). In einem Bereich von  $\Delta\delta_t^*$  zwischen 8 und 15 (z. B. CBZ, Diclofenac, Indomethacin, Ketoconazol, TMP) kann das Mischungsverhalten nicht vorhergesagt werden. Erst für extrem lipophile Arzneistoffe mit einem entsprechenden Wert von  $\Delta\delta_t^*$  größer als 15 ist die Vorhersage der Unmischbarkeit möglich (Clotrimazol, Ibuprofen, Papaverin). Die Berechnung von  $\delta_t$  ohne Berücksichtigung partieller Kohäsionsenergiedichten ergibt ein ähnliches Bild.

Um das Mischungsverhalten aller untersuchten Arzneistoffe vorhersagen und erklären zu können, werden die Wechselwirkungen zwischen einem Arzneistoffmolekül und Isomaltmolekülen in Moleküldynamik-Simulationen (MD-Simulationen) als einem Verfahren des Molecular Modeling bestimmt. Sowohl der Betrag der auftretenden elektrostatischen Wechselwirkung  $C_{SR}$  als auch der Betrag der auftretenden Dispersionswechselwirkung LJ ergeben bei alleiniger Betrachtung keinen Aufschluss über die Mischbarkeit oder Unmischbarkeit einer Substanz mit ISO. Erst durch die Definition eines Interaktionsparameters  $P_i$ , der  $C_{SR}$  ins Verhältnis zur Molekülgröße bzw. zum Molekülvolumen des Arzneistoffs setzt, gelingt die Klassifizierung der untersuchten Arzneistoffe bezüglich ihrer Mischbarkeit mit ISO. Da die Werte des LJ-Potentials mit zunehmendem Molekülvolumen steigen, können sie zur Berechnung von  $P_i$



( $P_i = C_{SR}/LJ$ ) ebenso herangezogen werden wie berechnete Molvolumina  $V_m$  aus entsprechenden Gruppeninkrementen ( $P_{i(V)} = C_{SR}/V_m$ ). Anhand dieser Interaktionsparameter, die indikativ für die polare Wechselwirkungsenergiedichte des Arzneistoffmoleküls mit ISO sind, ergibt sich für die Mischbarkeit mit ISO ein Grenzwert von 0,5 für  $P_i$  (dimensionslos) bzw. von  $0,6 \text{ kJ/cm}^3$  für  $P_{i(V)}$ . Für  $P_i \geq 0,5$  bzw.  $P_{i(V)} \geq 0,6 \text{ kJ/cm}^3$  kommt es zur Mischbarkeit, da die entsprechenden Arzneistoffmoleküle ausreichende Wechselwirkungen mit dem polaren Träger ISO eingehen können. Die in HSM-Untersuchungen gefundene Mischbarkeit von CBZ ( $P_i = 0,5$ ) und TMP ( $P_i = 0,5$ ) mit ISO kann somit vorhergesagt werden. Folglich erscheinen MD-Simulationen prinzipiell geeignet, die Fähigkeit unterschiedlicher Arzneistoffe zur Bildung glasartiger fester Lösungen mit Zuckeralkoholen abzuschätzen.

#### Herstellung glasartiger fester Lösungen

Die Herstellung glasartiger fester Lösungen der Modellarzneistoffe CBZ und TMP in ISO/PVP gelingt durch Aufschmelzen der Komponenten und anschließendes Abkühlen bei Raumtemperatur, ohne dass Schockkühlung der Schmelze notwendig ist, um Rekristallisation des Arzneistoffs oder Trägers im Temperaturbereich der unterkühlten Schmelze zu verhindern. Dies ermöglicht die einfache Herstellung glasartiger Tabletten mit CBZ und TMP durch Ausgießen der Schmelze in entsprechende Tablettenformen (Gießverfahren). Um eine glasartige feste Lösung aller Komponenten zu erreichen, ist beim Gießverfahren allerdings ein Aufschmelzen bei 180 bis 205°C für 20 bis 25 Minuten notwendig (Standardverfahren). Da beide Arzneistoffe in geschmolzenem ISO ohne PVP-Zusatz nur sehr geringe Löslichkeit zeigen, ist Erhitzen bis zu ihren Schmelzpunkten erforderlich, um vollständige Lösung des Arzneistoffs im Träger zu erreichen. Zwar beginnt der Lösungsprozess bei PVP-Zusatz bei niedrigeren Temperaturen, jedoch verhindert die hohe Viskosität ein Ausgießen bei Temperaturen unterhalb 180°C. Zusätzlich erweist sich die

molekulardisperse Verteilung von PVP im glasartigen Träger bei diesen Temperaturen als problematisch.

Bei der Herstellung glasartiger Tabletten durch Schmelzextrusion einer Pulvermischung mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO bei Temperaturen von 160, 170, 180 und 190°C und kürzeren Herstellzeiten von drei bis vier Minuten ist molekulardisperse Verteilung von PVP im glasartigen Träger nicht gegeben. Dies zeigt sich an der Tg der Schmelzextrudate, die lediglich im Bereich der Tg glasartigen Isomalts von 62°C liegt, während bei vollständiger Lösung aller Komponenten (10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO) eine höhere Tg von 72°C resultiert. Die bei 160°C hergestellten Schmelzextrudate zeigen neben einem zweiten Glasübergang, der auch bei den bei 170°C hergestellten Extrudaten detektierbar ist, zusätzlich kristalline CBZ-Anteile bei Untersuchung mittels DSC und HSM. Bei Verwendung von nicht mikronisiertem Arzneistoff sind auch bei 170°C noch kristalline CBZ-Anteile nachweisbar. Für das Erreichen einer hohen Übersättigung von CBZ im FS-Medium ist allerdings die vollständige Lösung des Arzneistoffanteils ebenso von Bedeutung wie die molekulare Verteilung der PVP-Moleküle im glasartigen Träger ISO.

#### Arzneistofffreisetzung aus glasartigen Tabletten/glasartigen festen Lösungen

Wenn die Arzneistoffdosis im Volumen des Lösungsmediums gelöst werden kann ( $c < c_s$ ), erfolgt die Freisetzung des Arzneistoffs durch die Auflösung des glasartigen Systems (Träger kontrollierte Freisetzung). Die Auflösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems wird dabei von allen glasartig gelösten Komponenten bestimmt. Während bei niedrigen Arzneistoffgehalten von CBZ (10%) die Auflösungsgeschwindigkeit des glasartigen Systems in 1000 ml Freisetzungsmittel (FS-Medium) bei 37°C hauptsächlich von der glasartigen Lösung der Hilfsstoffe (25% PVP, 65% ISO) kontrolliert wird, ist bei höheren Gehalten an schwerlöslichem Arzneistoff, wie zum Beispiel 20% TMP, durchaus eine Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit feststellbar.

So ist die Auflösung glasartiger Tabletten mit 10% CBZ (2,0 g) in 1000 ml FS-Medium bei 37°C nach etwa 20 Minuten abgeschlossen, und die komplette Arzneistoffdosis von 200 mg CBZ gelöst. Die physikalische Mischung der Komponenten hat zu diesem Zeitpunkt nur 36% der CBZ-Dosis freigesetzt. Im Gegensatz dazu benötigen glasartige Tabletten (2,0 g) aus 20% TMP, 30% PVP und 50% ISO 30 Minuten bis zur vollständigen Auflösung von Träger und Arzneistoff. Beide glasartigen Tabletten erfüllen damit die Anforderung der FDA an schnell freisetzende Arzneiformen (mindestens 85% der Dosis in 30 Minuten). Für TMP ist der Unterschied zwischen der Freisetzung aus physikalischer Mischung und glasartigen Tabletten aber weniger deutlich ausgeprägt.

#### Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium

Ist das Volumen des Lösungsmediums zu gering, um die Arzneistoffdosis zu lösen ( $c > c_s$ ), kommt es zur Rekristallisation des Arzneistoffs in der Grenzschicht glasartiger Tabletten und damit zur Abweichung von Träger kontrollierter Arzneistofffreisetzung. Dies zeigen Freisetzungsexperimente mit glasartigen Tabletten (2,0 g) in 500 ml FS-Medium bei 25°C, welche die Untersuchung einer Arzneiform bedingten Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium als entscheidendes Charakteristikum glasartiger fester Lösungen gestatten. Obwohl DSC und Lichtmikroskopie das Vorliegen einer glasartigen festen Lösung zeigen, erreichen glasartige Tabletten aus 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO lediglich eine Übersättigung von 143% bzw. eine Lösung von 46% der Arzneistoffdosis. Bei rein Träger kontrollierter Freisetzung von 200 mg CBZ aus glasartig fester Lösung wäre die komplette Lösung der Arzneistoffdosis und folglich eine Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium von 308%, bezogen auf die Sättigungskonzentration  $c_s$  des in Wasser thermodynamisch stabilen Carbamazepin-Dihydrats (CBZ-DH,  $c_s = 100\%$ ), zu erwarten. Die Rekristallisation von CBZ-DH in der wässrigen Grenzschicht glasartiger Tabletten führt jedoch bei der Freisetzung in 500 ml bei 25°C zum

einen zur Verlangsamung der Auflösungsgeschwindigkeit glasartiger Tabletten und zum anderen steht einmal rekristallisierter Arzneistoff grundsätzlich nicht mehr für die Erhöhung der Arzneistoffkonzentration im FS-Medium über die Sättigungskonzentration hinaus zur Verfügung. Die schnelle und mit hoher Übersättigung verbundene Freisetzung des Arzneistoffs durch die Auflösung des glasartigen Systems wird dadurch beeinträchtigt. Die Optimierung der Freisetzungseigenschaften glasartiger Tabletten mit 10% CBZ gelingt durch Erhöhung des PVP-Gehalts in der glasartigen festen Lösung, der zur Verminderung der Rekristallisation des Arzneistoffs in der Grenzschicht glasartiger Tabletten und damit auch zu einem höheren Grad der Übersättigung führt. Ein PVP-Gehalt von 35% in glasartigen Isomalt-Tabletten erweist sich in den Untersuchungen als geeignet, um eine CBZ-Freisetzung von 255%, bezogen auf die  $c_s$  von CBZ-DH, bzw. 83% der Arzneistoffdosis nach 33 Minuten zu erreichen. Erhöhung des PVP-Gehalts auf über 40% führt zum Entstehen zerbrechlicher Gläser, was sich in spontanem Zerspringen der glasartigen Tabletten unmittelbar nach der Herstellung äußert. Voraussetzung für die Verhinderung der Arzneistoffrekristallisation bei der Freisetzung glasartiger Tabletten ist die Lösung des PVP-Anteils im glasartigen System. Durch vorherige Lösung von PVP im FS-Medium kann daher kein signifikanter Effekt auf die Übersättigung des Arzneistoffs im FS-Medium erreicht werden.

Bei der Freisetzung glasartiger Tabletten mit 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO ist lediglich die geringfügige Bildung eines sehr feinen Niederschlags in der adhärenenden Grenzschicht zu erkennen, der sich umgehend im FS-Medium verteilt. Im Anfangsbereich verläuft die Arzneistofffreisetzung Träger kontrolliert, was der Vergleich mit der CBZ-Freisetzung solcher Tabletten in einem FS-Medium mit 1% Natriumlaurylsulfat (SDS) zeigt. Der Zusatz von 1% SDS im FS-Medium ermöglicht eine Arzneistofffreisetzung, die ausschließlich durch die Auflösung des glasartigen Systems kontrolliert wird, da durch Solubilisation von CBZ die Rekrystallisation in der Grenzschicht vermieden wird. Da Nukleation gelösten Arzneistoffs nicht stattfindet, resultiert nach Auflösung der glasartigen Tabletten (ca. 36 Minuten) auch Auflösung der kompletten Arzneistoffdosis im

FS-Medium. Eine Herstellung glasartiger Systeme mit inkorporiertem Tensidanteil scheitert jedoch an der Unmischbarkeit von SDS und anderer Tenside mit Isomalt. Bei Inkorporation von 10% Macrogol(20)stearylether (MSE) in glasartige Tabletten mit 10% CBZ, 25% PVP und 55% ISO kommt es außerdem durch die niedrige Lösungsgeschwindigkeit von MSE zu starker Verzögerung der Auflösungs geschwindigkeit des glasartigen Systems und damit zu retardierter Arzneistofffreisetzung.

Im Gegensatz zu CBZ, für das glasartige feste Lösungen von mehr als 10% aufgrund der starken Rekristallisation in der Grenzschicht glasartiger Tabletten bei Kontakt mit Wasser nicht sinnvoll sind, stellt sich für das etwas besser lösliche TMP ein Arzneistoffgehalt von 20% in glasartiger fester Lösung mit 30% PVP und 50% ISO als unproblematisch heraus. Glasartige Tabletten dieser Zusammensetzung führen zur Lösung von 90% der Arzneistoffdosis in 500 ml Phosphatpuffer pH 7,8 bei 25°C. Die dadurch erreichte Übersättigung von 152%, bezogen auf die Löslichkeit von TMP im verwendeten Phosphatpuffer, ist zwar niedriger als bei CBZ, jedoch ist selbst nach Auflösung von zwei Tabletten kaum eine Rekristallisationstendenz von TMP in der Grenzschicht der glasartigen Tabletten erkennbar. Somit resultiert aus der Freisetzung zweier glasartiger Tabletten mit 20% TMP eine Übersättigung von 292% bzw. Freisetzung von 87% der Dosis. Die erreichte Übersättigung an TMP im FS-Medium bleibt über einen Zeitraum von 12 Stunden annähernd bestehen.

Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen, dass die Robustheit der Arzneistofffreisetzung aus glasartigen festen Lösungen in entscheidender Weise vom zur Verfügung stehenden Lösungsvolumen abhängen kann. Da für Substanzen der Klasse II des BCS-Systems eine In-vitro/In-vivo-Korrelation angenommen werden kann, sollte die Arzneistofffreisetzung daher möglichst auch unter Bedingungen überprüft werden, die das Verhältnis der applizierten Dosis zum vorhandenen Lösungsvolumen in vivo berücksichtigen.

## Arzneistofffreisetzung aus physikalischen Mischungen

Die Freisetzung von Arzneistoff aus physikalischen Mischungen mit PVP und ISO führt normalerweise nicht zum Überschreiten der Löslichkeit in wässrigen Medien. Bei Freisetzung einer physikalischen Mischung von 10% CBZ, 25% PVP und 65% ISO resultiert jedoch nach vier Stunden eine Übersättigung von 190%, bezogen auf die Sättigungskonzentration  $c_s$  des sich unmittelbar bei Kontakt mit Wasser bildenden CBZ-DH. Zur Erhöhung der Löslichkeit von CBZ kommt es infolge der Verzögerung der Umwandlung der monoklinen Modifikation CBZ III (CBZ Ph.Eur.) in das Dihydrat (CBZ-DH) durch das in der physikalischen Mischung vorhandene PVP. Da die Löslichkeit von CBZ III mindestens 2,3-fach höher liegt als von CBZ-DH, erfolgt aufgrund dieser Verzögerung der Lösungstransformation durch PVP in wässrigen Medien eine vorübergehende Erhöhung der Löslichkeit von CBZ. Bei alleiniger Freisetzung des Arzneistoffs wird dagegen lediglich die Sättigungskonzentration des Dihydrats erreicht, so dass in 500 ml FS-Medium bei 25°C nur 32% der Arzneistoffdosis von 200 mg gelöst werden können. Die Verwendung von mikronisiertem Arzneistoff führt jedoch auch bei alleiniger Freisetzung neben deutlicher Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit zur vorübergehenden Erhöhung der Löslichkeit auf das 1,3-fache, da die Lösungsgeschwindigkeit von mikronisiertem CBZ anfangs höher als die Transformationsgeschwindigkeit zum Dihydrat ist. Bei der Kombination von 10% mikronisiertem CBZ und 25% PVP in einer physikalischen Mischung mit 65% ISO lässt sich daher eine temporäre Übersättigung von 226% nach 45 Minuten beobachten. Erwartungsgemäß hat PVP auf die Freisetzung von CBZ-DH selbst keinen Einfluss.

Aus diesen Ergebnissen folgt die Annahme, dass durch Zugabe von Inhibitoren der Hydratbildung bei der Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe, die schnelle Hydratbildung in wässrigen Medien zeigen, die Bioverfügbarkeit entscheidend beeinflusst werden kann. Auf das Lösungsverhalten des nicht hydratbildenden Arzneistoffs TMP haben die verwendeten Hilfsstoffe daher erwartungsgemäß keinen Einfluss.

## Stabilität und Stabilisierung glasartiger fester Lösungen

Glasartige feste Lösungen von 10% CBZ oder 20% TMP in ISO mit PVP-Zusatz stellen thermodynamisch instabile Systeme dar, in denen es sowohl zur Rekristallisation des Arzneistoffs als auch des glasartigen Trägers kommen kann. Wesentlich für die Aufrechterhaltung des glasartigen Zustands über den Lagerungszeitraum ist der Ausschluss von Feuchtigkeit. So erfolgt bei einer relativen Feuchte (rF) von 60% allmähliche Wasseraufnahme der glasartigen festen Lösung aus 10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO. Durch den Wasserzutritt kommt es zur Abnahme der Tg unter die Lagerungstemperatur von 25°C und damit zum Übergang des glasartigen Systems in den Bereich der unterkühlten Schmelze (gummielastischer Zustand), was sich am Klebrigwerden der Oberfläche glasartiger Tabletten äußert. Die in der unterkühlten Schmelze erhöhte molekulare Beweglichkeit führt dabei schnell zur Rekristallisation von gelöstem CBZ. Diese ist bereits nach sieben Tagen bei mikroskopischer Betrachtung mit polarisiertem Licht sichtbar. Auch glasartiges ISO ohne PVP-Zusatz zeigt nach sieben Tagen Rekristallisation.

Durch PVP-Zusatz gelingt die Stabilisierung des gelösten Arzneistoffs in glasartigem ISO bei Herstellung, Freisetzung und Lagerung entsprechender Arzneiformen. Dies liegt vor allem an der Erniedrigung der molekularen Beweglichkeit im glasartigen System, was sich im Verschwinden der Enthalpielaxation bei der Charakterisierung mittels DSC unmittelbar nach Herstellung entsprechender Gläser zeigt. Auch der Vergleich des Ausmaßes der Enthalpielaxation nach einem Jahr Lagerung über Blaugel bei 25°C verdeutlicht, dass in reinem ISO-Glas viel stärkere Relaxation stattgefunden hat (60,1%) als in der PVP-haltigen glasartigen festen Lösung aus 10% CBZ, 35% PVP und 55% ISO (13,8%). Die gelösten Arzneistoffe (10% CBZ, 20% TMP) beeinflussen die Relaxation dagegen kaum. Durch die geringere molekulare Beweglichkeit wird die Zeit bis zum Auftreten von Kristallkeimen und anschließender Rekristallisation deutlich verlängert. Während ISO- und

ISO/PVP-Gläser auch nach einem Jahr Lagerung über Blaugel bei 25°C keine kristallinen Anteile bei mikroskopischer Betrachtung mit polarisiertem Licht aufweisen, sind in der glasartig festen Lösung von 10% CBZ nach acht Monaten mikrokristalline Ausfällungen des Arzneistoffs zu erkennen, die aber mit der DSC nicht detektiert werden können. Die erneute Untersuchung nach einem Jahr ergibt keine Zunahme des mikrokristallinen Arzneistoffanteils. Die hohe Übersättigung von CBZ im FS-Medium glasartiger Tabletten wird durch die mikrokristallinen Ausfällungen nicht beeinflusst. Somit lässt das Freisetzungprofil von CBZ aus glasartigen Tabletten (10% CBZ, 35% PVP, 55% ISO) nach Lagerung von einem Jahr insgesamt keine wesentlichen Veränderungen erkennen. Da die Arzneistofffreisetzung der entscheidende Faktor für eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit (BV) schwerlöslicher Arzneistoffe ist, können diese glasartigen Tabletten bei den genannten Lagerungsbedingungen für mindestens ein Jahr als pharmazeutisch stabil betrachtet werden.



## VI. LITERATURVERZEICHNIS

- Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, V.P., Crison, J.R., 1995. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm. Res.*, 12, 413-420.
- Angell, C.A., 1995. Formation of Glasses from Liquids and Biopolymers. *Science*, 267, 1924-1935.
- Arias, M.J., Gines, J.M., Moyano, J.R., Perez-Martinez, J.I., Rabasco, A.M., 1995. Influence of the preparation method of solid dispersions on their dissolution rate: Study of triamterene-D-mannitol system. *Int. J. Pharm.*, 123, 25-31.
- Arias, M.J., Moyano, J.R., Gines, J.M., 1998. Study by DSC and HSM of the oxazepam-PEG 6000 and oxacepam-D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochimica Acta*, 321, 33-41.
- Atkins, P.W., 1996. *Physikalische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, S. 709-729.
- Aungst, B.J., 1993. Novel Formulation Strategies for Improving Oral Bioavailability of Drugs with Poor Membrane Permeation or Presystemic Metabolism. *J. Pharm. Sci.*, 82, 979-987.
- Barton, A.F.M., 1991. *Handbook of Solubility Parameters and Other Cohesion Parameters*, CRC Press, London, S. 23 f.
- Bauer J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W., Morris, J., 2001. Ritonavir: An Extraordinary Example of Conformational Polymorphism. *Pharm. Res.*, 18, 859-866.
- Bauer, K.H., Frömmling, K.-H., Führer, C., 2002. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

- Behme, R.J., Brooke, D., 1991. Heat of Fusion Measurement of a Low Melting Polymorph of Carbamazepine That Undergoes Multiple-Phase Changes During Differential Scanning Calorimetry Analysis. *J. Pharm. Sci.*, 80, 986-990.
- Brandstetter, B., 2000. Süßungsmittel, Zuckeraustauschstoffe, Süßstoffe und Kombinationen - Für ganz "Süße". *Oesterr. Apoth. Ztg.*, 54, 1205-1207.
- Breitenbach, J., 2000. Feste Lösungen durch Schmelzextrusion - ein integriertes Herstellungskonzept. *PharmuZ.*, 29, 46-49.
- Buckton, G., Darcy, P., 1995. The influence of additives on the recrystallisation of amorphous spray dried lactose. *Int. J. Pharm.*, 121, 81-87.
- Bühler, V., 2001. Kollidon® Polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, BASF Aktiengesellschaft Feinchemie, Ludwigshafen.
- Burger, A., Ramberger, R., 1979. On the Polymorphism of Pharmaceuticals and Other Molecular Crystals. Part I: Theory of Thermodynamic Rules. *Mikrochim. Acta*, II, 259-271.
- Cammenga, H.K., Figura, L.O., Zielasko, B., 2000. Der Einfluß des Wassers auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Zuckeraustauschstoffes Isomalt. *LVT-Rohstoffe-Zusatzstoffe-Food Design*, 45, 45-48.
- Ceolin, R., Toscani, S., Gardette, M.-F., Agafonov, V.N., Dzyabchenko, A.V., Bachet, B., 1997. X-Ray Characterization of the Triclinic Polymorph of Carbamazepine. *J. Pharm. Sci.*, 86, 1062-1065.
- Chiou, W.L., Riegelman, S., 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.*, 60, 1281-1302.

- Clas, S.-D., Faizer, R., O'Connor, R.E., Vadas, E.B., 1995. Quantification of crystallinity in blends of lyophilized and crystalline MK-0591 using X-ray powder diffraction. *Int. J. Pharm.*, 121, 73-79.
- Cordes, D., 1997. Erzeugung von Kristallgitterdefekten zur Verbesserung der Lösungseigenschaften schwerlöslicher Wirkstoffe. Dissertation, Christian-Albrechts-Universität, Kiel.
- Craig, D.Q.M., Newton, J.M., 1991. Characterisation of polyethylene glycol solid dispersions using differential scanning calorimetry and solution calorimetry. *Int. J. Pharm.*, 76, 17-24.
- Craig, D.Q.M., Royall, P.G., Kett, V.L., Hopton, M.L., 1999. The relevance of the amorphous state to pharmaceutical dosage forms: glassy drugs and freeze dried systems. *Int. J. Pharm.*, 179, 179-207.
- Danjo, K., Nakata, T., Otsuka, A., 1997. Preparation and Dissolution Behavior of Ethenzamide Solid Dispersions Using Various Sugars as Dispersion Carriers. *Chem. Pharm. Bull.*, 45, 1840-1844.
- Davidson, A.G., 1995. A Multinational Survey of the Quality of Carbamazepine Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 21, 2167-2186.
- Derendorf, H., Gramatté, T., Schäfer, H.G., 2002. Pharmakokinetik - Einführung in die Theorie und Relevanz für die Arzneimitteltherapie, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 100-121.
- Dibbern, H.-W., Wirbitzki, E., 1978. UV- und IR-Spektren wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe, Editio Cantor, Aulendorf.
- Dittgen, M., Jenapharm GmbH & Co. KG, 1998. Hot Spin Melting: "Zuckerwatte" und andere Formen des Prämix in der Formulierung schwerlöslicher Hormone. APV – Kurs - Nr. 341: Formulierungsprobleme fester Arzneiformen - „Lösungs“konzepte für schwerlösliche Arzneistoffe, Kiel.

- Dumas, G.R., Bouvier, F., 1999. Sugarless Coated Confectioneries. Roquette Frères, R&D centre, Lestrem Cedex, France.
- FDA Biopharmaceutics Classification System, 1999. Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredients Based on a Biopharmaceutics Classification System (Draft Guidance), U.S. Department of Health and Human Services.
- FDA Biopharmaceutics Classification System inklusive Attachment A, 2000. Waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, U.S. Department of Health and Human Services.
- Fedors, R.F., 1974. A Method for Estimating Both the Solubility Parameters and Molar Volumes of Liquids. *Polymer Engineering and Science*, 14, 147-154.
- Ford, J.L., 1986. The Current Status of Solid Dispersions. *Pharm. Acta Helv.*, 61, 69-88.
- Ford, J.L., Timmins, P., 1989. *Pharmaceutical Thermal Analysis - Techniques and Applications*, Ellis Horwood Limited, Chichester, England.
- Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I., Rades, T., 2001. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *Int. J. Pharm.*, 226, 147-161.
- Gavezzotti, A., Filippini, G., 1995. Polymorphic Forms of Organic Crystals at Room Conditions: Thermodynamic and Structural Implications. *J. Am. Chem. Soc.*, 11, 12299-12306.
- Glänzer, K., Matouschek, R., Rainer, J., 1992. Carbamazepin-Lösung zur parenteralen Applikation, Patentschrift Bundesrepublik Deutschland, DE 4211 883 C1 (Patentinhaber Desitin Arzneimittel GmbH).

- Greenhalgh, D.J., Williams, A.C., Timmins, P., York, P., 1999. Solubility Parameters as Predictors of Miscibility in Solid Dispersions. *J. Pharm. Sci.*, 88, 1182-1190.
- Haeusler, O., 1998. Glass temperatures of polyols, persönliche Mitteilung, Roquette Lestrem, France.
- Hajratwala, B.R., 1974. Dissolution of Solid Dispersion Systems. *Aust. J. Pharm. Sci.*, NS3, 101-109.
- Hancock, B.C., Zografi, G., 1994. The Relationship Between the Glass Transition Temperature and the Water Content of Amorphous Pharmaceutical Solids. *Pharm. Res.*, 11, 471-477.
- Hancock, B.C., Shamblin, S.L., Zografi, G., 1995. Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below their Glass Transition Temperatures. *Pharm. Res.*, 12, 799-806.
- Hancock, B.C., Zografi, G., 1997. Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems. *J. Pharm. Sci.*, 86, 1-12.
- Hancock, B.C., Parks, M., 2000. What is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.*, 17, 397-404.
- Harms, V., 1992. Physik für Mediziner und Pharmazeuten, 12. Auflage, Harms Verlag, Kiel - Mönkeberg.
- Hemminger, W.F., Cammenga, H.K., 1989. Methoden der Thermischen Analyse, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
- Herzfeldt, C.-D., Kreuter, J., 1999. Grundlagen der Arzneiformenlehre – Galenik 2, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg.
- Higuchi, W.I., Mir, N.A., Desai, S.J., 1965. Dissolution Rates of Polyphase Mixtures. *J. Pharm. Sci.*, 54, 1405-1410.

- Hildebrand, J.H., Scott, R.L., 1950. The Solubility of Nonelectrolytes, Rheinhold Publishing Corporation, New York.
- Hildebrand, J.H., Scott, R.L., 1964. The Solubility of Nonelectrolytes, Dover Publications Inc., New York., S. 119-154.
- Hirasawa, N., Okamoto, H., Danjo, K., 1999. Lactose as a Low Molecular Weight Carrier of Solid Dispersions for Carbamazepine and Ethenzamide. Chem. Pharm. Bull., 47, 417-420.
- Höhne, G.W.H., Hemminger, W., Flammersheim, H.J., 1996. The Glass Transition Process. Differential Scanning Calorimetry - An Introduction for Practitioners, Springer Verlag, Heidelberg.
- Höltje, M., Brandt, B., Rupp, B., Höltje, H.-D., 2001. Die Anwendung von Molecular Modelling-Methoden in der Arzneimittelforschung. Pharm. Ztg. Prisma, 8, 217-227.
- Höltje, H.-D., Stoll, F., Ghosh, R., Stahl, G., Höltje, M., 2002. New Methods in Drug Research. Pharm. Ind., 64, 838-843.
- Junginger, H., Führer, C., 1976. Modifikationsumwandlungen durch mechanische Bearbeitung - 1. Mitteilung: Beschreibung der Messmethoden zur Untersuchung polymorpher Substanzen. Dtsch. Apoth. Ztg., 116, 1273-1279.
- Kala, H., Haack, U., Pollandt, P., Brezesinski, G., 1986. Zur Polymorphie des Carbamazepins. Acta Pharm. Technol., 32, 72-77.
- Khankari, R.K., Grant, D.J.W., 1995. Pharmaceutical hydrates. Thermochemica Acta, 248, 61-79.
- Krischner, H., 1990. Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, Friedrich Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig, S. 16 f.

- Kobayashi, Y., Ito, S., Itai, S., Yamamoto, K., 2000. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int. J. Pharm.*, 193, 137-146.
- Kok, W.J.J., Vrijhof, W.P., 1992. Impairment of carbamazepine tablet disintegration in patients. *Int. J. Pharm.*, 86, 259-262.
- Krahn, F.U., Mielck, J.B., 1987. Relations Between Several Polymorphic Forms and the Dihydrate of Carbamazepine. *Pharm. Acta Helv.*, 62, 247-254.
- Laine, E., Tuominen, V., Ilvessalo, P., Kahela, P., 1984. Formation of dihydrate from carbamazepine anhydrate in aqueous conditions. *Int. J. Pharm.*, 20, 307-314.
- Lang, M., Kampf, J.W., Matzger, A.J., 2002. Form IV of Carbamazepine. *J. Pharm. Sci.*, 91, 1186-1190.
- Langer, M., Urbanetz, N.A., Lippold, B.C., 2001. How does polyvinylpyrrolidone (PVP) increase the solubility and dissolution rate of carbamazepine? *Pharm. Pharm. Med. Chem.* 334, Suppl. 2, S. 67.
- Langer, M., Höltje, M., Urbanetz, N.A., Brandt, B., Höltje, H.-D., Lippold, B.C., 2003. Investigations on the predictability of the formation of glassy solid solutions of drugs in sugar alcohols. *Int. J. Pharm.*, 252, 167-179.
- Leuner, C., Dressman, J., 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50, 47-60.
- Lichtenthaler, F.W., Lindner H.J., 1981. The preferred conformations of glycosylalditols. *Liebigs Ann. Chem.*, 2373-2379.
- Lipp, R., 1998. Selection and Use of Crystallization Inhibitors for Matrix-type Transdermal Drug-Delivery Systems Containing Sex Steroids. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50, 1343-1349.

- Lippold, B.C., 1984. Biopharmazie: Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Löbenberg, R., Amidon, G.L., 2000. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 3-12.
- Lowes, M.J., Caira, M.R., Lötter, A.P., Van der Watt, J.G., 1987. Physicochemical Properties and X-ray Structural Studies of the Trigonal Polymorph of Carbamazepine. J. Pharm. Sci., 76, 744-752.
- Maasz, J., Beyer, C., 1987a. Quantitative Auswertung von Röntgendiffraktogrammen - Teil 1: Bewertung des Verfahrens. Pharm. Ind., 49, 385-392.
- Maasz, J., Beyer C., 1987b. Quantitative Auswertung von Röntgendiffraktogrammen - Teil 2: Das Problem der Texturen in Pulvergemischen. Pharm. Ind., 49, 487-495.
- Manius, G.J., 1978. Trimethoprim. Analytical Profiles of Drug Substances (Hrsg. Florey, K.), 7, 445-475.
- Martin, A., 2002. Physikalische Chemie: pharmazeutisch angewandte physikalisch-chemische Grundlagen (Herausgeber: Leuenberger, H.), 4. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.
- Martin, A., Newburger, J., Adjei, A., 1980. Extended Hildebrand Solubility Approach: Solubility of Theophylline in Polar Binary Solvents. J. Pharm. Sci., 69, 487-491.
- Massa, W. 1994. Kristallstrukturbestimmung, Teubner, Stuttgart, S.1-35.
- Matsumoto, T., Zografi, G., 1999. Physical Properties of Solid Molecular Dispersions of Indomethacin with Polyvinylpyrrolidone and



Polyvinylpyrrolidone-co-vinylacetate in Relation to Indomethacin Crystallization. *Pharm. Res.*, 16, 1722-1728.

Mattern, M., Winter, G., Rudolph, R., Lee, G., 1997. Formulation of proteins in vacuum-dried glasses. I: Improved vacuum-drying of sugars using crystallising amino acids. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 44, 177-185.

Matzger, A.J., 2002. Modifications of carbamazepine, persönliche Mitteilung. Engineering Department of Chemistry & Macromolecular Science, University of Michigan, USA.

McMahon, L.E., Timmins, P., Williams, A.C., York, P.C., 1996. Characterization of Dihydrates Prepared from Carbamazepine Polymorphs. *J. Pharm. Sci.*, 85, 1064-1069.

Mehta, S.C., 1998. Issues and Approaches for Improving the Solubility and Bioavailability of Poorly Water Soluble Compounds. *Strategy for Delivering Insoluble Compounds in Lipid Formulations*, 91, 65-71.

Meshali, M., Ghanem, A., Ibraheem, Y., 1983. Enhanced Absorption and Dissolution of Trimethoprim from Sugar Glass Dispersions. *Pharm. Acta Helv.*, 58, 62-64.

Meyer, M.C., Straughn, A.B., Jarvi, E.J., Wood, G.C., Pelsor, F.R., Shah, V.P., 1992. The Bioinequivalence of Carbamazepine Tablets with a History of Clinical Failures. *Pharm. Res.*, 9, 1612-1616.

Müller, R.H., Jacobs, C., Kayser, O., 2001. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy. Rationale for development and what we can expect for the future. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 47, 3-19.

Mullins, J.D., Macek, T.J., 1960. Some Pharmaceutical Properties of Novobiocin. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 49, 245-248.

- Naima, Z., Toscani, S., Gines-Dorado, J.-M., Chemtob, C., Ceolin, R., Dugue, J., 2001. Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: characterisations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 12, 395-404.
- Nürnberg, E., 1976. Neuere Untersuchungsergebnisse von pharmazeutischen Sprühtrocknungsprodukten. *Pharm. Ind.*, 38, 228-232.
- Nyqvist, H., 1983. Saturated Salt Solutions For Maintaining Specified Relative Humidities. *Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf.*, 4, 47-48.
- Ohm, A., 1984. Untersuchungen zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, S.93-107.
- Painter, P.C., Graf, J.F., Coleman, M.M., 1991. Effect of Hydrogen Bonding on the Enthalpy of Mixing and the Composition Dependence of the Glass Transition Temperature in Polymer Blends. *Macromolecules*, 24, 5630-5638.
- Palatinit<sup>®</sup> Süßungsmittel GmbH, 1996. Infopac Isomalt, 5. Auflage, Lucas + Lucas, Weinheim.
- Perissutti, B., Rubessa, F., Princivale, F., 2000. Solid dispersions of carbamazepine with Gelucire 44/14 and 50/13. *S.T.P. Pharma Sci.*, 10, 479-484.
- Perissutti, B., Newton, J.M., Podczeck, F., Rubessa, F., 2002. Preparation of extruded carbamazepine and PEG 4000 as a potential rapid release dosage form. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 53, 125-132.
- Pinnamaneni, S., Das, G., Das, S.K., 2002. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs. *Pharmazie*, 57, 291-300.

- Pöhlmann, H., Gulde, C., Jahn, R., Pfeifer, S., 1975. Polymorphie, Teilchengröße und Blutspiegelwerte von Carbamazepin. *Pharmazie*, 30, 709-711.
- Raghavan, S.L., Trividic, A., Davis, A.F., Hadgraft, J., 2001. Crystallization of hydrocortisone acetate: influence of polymers. *Int. J. Pharm.*, 212, 213-221.
- Raudonus, J., Bernard, J., Janßen, H., Kowalczyk, J., Carle, R., 2000. Effect of oligomeric or polymeric additives on glass transition, viscosity and crystallization of amorphous isomalt. *Food Research International*, 33, 41-51.
- Rimpler, H., 1999. *Biogene Arzneistoffe*, 2. Auflage, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, S.71-136.
- Roberts, R.J., Rowe, R.C., 1996. Influence of polymorphism on the Young's modulus and yield stress of carbamazepine, sulfathiazole and sulfanilamide. *Int. J. Pharm.*, 129, 79-94.
- Saleki-Gerhardt, A., Zografi, G., 1994. Non-Isothermal and Isothermal Crystallization of Sucrose from the Amorphous State. *Pharm. Res.*, 11, 1166-1173.
- Saleki-Gerhardt, A., Ahlneck, C., Zografi, G., 1994. Assessment of disorder in crystalline solids. *Int. J. Pharm.*, 101, 237-247.
- Serajuddin, A.T.M., 1999. Solid Dispersion of Poorly Water-soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *J. Pharm. Sci.*, 88, 1058-1065.
- Shamblin, S.L., Huang, E.Y., Zografi, G., 1996. The Effects of Co-lyophilized Polymeric Additives on the Glass Transition Temperature and Crystallisation of Amorphous Sucrose. *Journal of Thermal Analysis*, 47, 1567-1579.

- Shamblin, S.L., Zografi, G., 1998. Enthalpy Relaxation in Binary Amorphous Mixtures Containing Sucrose. *Pharm. Res.*, 15, 1828-1834.
- Shamblin, S.L., Taylor, L.S., Zografi, G., 1998. Mixing Behavior of Colyophilized Binary Systems. *J. Pharm. Sci.*, 87, 694-701.
- Siewert, M., Blume, H., 1990. Carbamazepin: biopharmazeutische Stabilität. *Pharm. Ztg.*, 135, 23-25.
- Stubberud, L., Forbes, R.T., 1998. The use of gravimetry for the study of the effect of additives on the moisture-induced recrystallisation of amorphous lactose. *Int. J. Pharm.*, 163, 145-156.
- Subrahmanyam, C.V.S, Suresh, S., 1999. Solubility behaviour of haloperidol in individual solvents, determination of partial solubility parameters. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 47, 289-294.
- Tomasik, P., Palasinski, M., Wiejak, S., 1989. The thermal Decomposition of Carbohydrates. Part I. The Decomposition of Mono-, Di-, and Oligo-Saccharides. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 47, 203-278.
- Umeda, T., Ohnishi, N., Yokoyama, T., Kuroda, K., Kuroda, T., Matsuda, Y., 1984. Kinetics of the thermal transition of carbamazepine polymorphic forms in the solid state. *Yakugaku Zasshi*, 104, 786-792.
- Urbanetz, N.A., 1999. Stabilität und Stabilisierung fester Dispersionen auf der Basis von Polyethylenglycol. Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf.
- US Pharmacopeia XXIV, 2000. US Pharmacopeial Convention, Rockville.
- Van den Mooter, G., Augustijns, P., Kinget, R., 1999. Stability prediction of amorphous benzodiazepines by calculation of the mean relaxation time

constant using the Williams-Watts decay function. Eur. J. Pharm. Biopharm., 48, 43-48.

Van den Mooter, G., Wuyts, M., Bleton, N., Busson, R., Grobet, P., 2001. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. Eur. J. Pharm. Sci., 12, 261-269.

Van der Plaats, G., 1992. Die Praxis der Thermischen Analyse, Mettler-Toledo GmbH, Giessen.

Van Krevelen, D.W., Hoftyzer, P.J., 1976. Properties of Polymers, Their Estimation and Correlation with Chemical Structure, 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam.

Van Krevelen, D.W., 1997. Properties of Polymers, Cohesive Properties and Solubility, 3rd Ed., Elsevier, Amsterdam, S. 189-220.

Wade, R.J., Clark, K.J., Goodford, P.J., 1993. Further development of hydrogen-bond functions for use in determining energetically favourable binding-sites on molecules of known structure. J. Med. Chem., 36, 140-147.

Wedler, G., 1997. Lehrbuch der physikalischen Chemie, 4. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, S.253-271.

Wisniewski, R., Smieszek, E., Kaminska, E., 1995. Three-dimensional solubility parameters: simple and effective determination of compatibility regions. Progress in Organic Coatings, 26, 265-274.

Wunderlich, B., 1990. Thermal Analysis, Academic Press, London.

Yajima, K., Okahira, A., Hoshino, M., 1997. Transformation of Lactitol Crystals and Dehydration with Grinding. Chem. Pharm. Bull., 45, 1677-1682.

- Yoshihashi, Y., Yonemochi, E., Katsuhide, T., 2002. Estimation of Initial Dissolution Rate of Drug Substance by Thermal Analysis: Application for Carbamazepine Hydrate. *Pharmaceutical Development and Technology*, 7, 89-95.
- Young, W.W.L., Suryanarayanan, R., 1991. Kinetics of Transition of Anhydrous Carbamazepine to Carbamazepine Dihydrate in Aqueous Suspensions. *J. Pharm. Sci.*, 80, 496-499.
- Yu, L., Mishra, D.S., Rigsbee, D.R., 1998. Determination of the Glass Properties of D-Mannitol Using Sorbitol as an Impurity. *J. Pharm. Sci.*, 87, 774-777.