

**Bedeutung der Temperung für die
Arzneistofffreisetzung aus
Diffusionspellets mit Ethylcellulose-
überzügen aus wässriger Dispersion
sowie deren Stabilität**

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Erk Thomas Andresen
aus Hamburg

Düsseldorf 2001

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

1. Berichterstatter	Prof. Dr. B.C. Lippold
2. Berichterstatter	Prof. Dr. H. Weber

Tag der mündlichen Prüfung: 14. Dezember 2001

Die vorliegende Doktorarbeit wurde unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. B.C. Lippold am Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf angefertigt.

Herrn Lippold danke ich sehr herzlich für die Motivation zu dieser Arbeit, die vielen inhaltlichen Diskussionen und persönlichen Gespräche sowie die Unterstützung bei dem online-Projekt PharmTech.

Herrn Dr. K. Knop gilt mein herzlicher Dank für die Mitbetreuung und Durchsicht der Arbeit.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H. Weber freundlich für die Übernahme des Korreferats.

Ich bin darüber hinaus allen Kollegen sehr dankbar, die mir bei den Untersuchungen geholfen und während der Arbeit für ausreichend Kurzweil gesorgt haben. Besonders wertvoll sind für mich die in der Zeit am Institut entstandenen Freundschaften.

Herrn Dr. E. zur Mühlen von TA Instruments danke ich für die Möglichkeit zu mikrothermischen Messungen und Herrn Dr. T. Laich von der Bayer AG für die fachlichen Diskussionen sowie die Möglichkeit zur Durchführung von Temperungsversuchen im GPCG-Wirbelschichtgerät.

Schließlich danke ich der Bayer AG für die finanzielle Unterstützung der Arbeit.

Wer wagt sich noch < Docktor > zu nenn´,
wenn 1 Lessing < Magister > war?!

Arno Schmidt, Kaff auch Mare Crisium

Wer die Kenntnisse hat, dem erscheinen
sie immer gering, weil er empfindet, was
ihm fehlt, um klüger zu sein.

Hans Henry Jahn, Fluß ohne Ufer - Die
Niederschrift des Gustav Anias Horn

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	1
B.	ALLGEMEINER TEIL.....	3
I.	Diffusionsüberzüge aus wässrigen Ethylcellulose(EC)- Dispersionen	3
1.	Arzneistofffreisetzung durch Ethylcellulose-Membranen.....	3
1.1.	Freisetzung durch homogene unporöse Membranen.....	4
1.2.	Freisetzung durch poröse Membranen	6
1.3.	Freisetzung durch ein hydrophiles Gelnetzwerk innerhalb des EC- Films	7
1.4.	Einfluss osmotischer Druckdifferenzen	8
1.5.	Freisetzung auf parallelen Wegen.....	8
1.6.	Freisetzungsmodell nach Savastano et al.	8
2.	Wichtige Einflussfaktoren hinsichtlich Freisetzungseigenschaften	9
2.1.	Filmdicke und -oberfläche	10
2.2.	Weichmacherart und -konzentration.....	10
2.3.	Porenbildnerart und -konzentration	11
2.4.	Löslichkeit des Arzneistoffes	13
2.5.	Herstellungsprozess.....	13
3.	Probleme mit Ethylcellulose-Filmüberzügen aus wässrigen Dispersionen.....	13
3.1.	Stabilität	14
3.2.	Inkompatibilität mit Hilfs- oder Arzneistoffen	14
3.3.	pH-abhängige Freisetzung	15
II.	Filmbildung aus wässrigen Dispersionen.....	16
1.	Filmbildung aus wässrigen Polymerdispersionen.....	16
1.1.	Phase I: Konzentrierung und Ordnung.....	18
1.2.	Phase II: Partikeldeformation.....	19
1.3.	Phase III: Koaleszenz / Interdiffusion.....	20
2.	Verbleib der Zuschlagstoffe	22
2.1.	Niedermolekulare, oberflächenaktive Substanzen	22
2.2.	Weichmacher	25
2.3.	Hydrophile Polymere als Porenbildner	26

3.	Thermische Kenngrößen der Filmbildung.....	29
3.1.	Die Mindestfilmbildetemperatur (MFT)	29
3.2.	Die Glasübergangstemperatur	30
4.	Wichtige Parameter der Temperung.....	30
4.1.	Temperatur	31
4.2.	Relative Feuchte.....	32
4.3.	Temperungsdauer	34
C.	ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN.....	35
I.	Herstellung der Diffusionspellets	35
1.	Ausgangsmaterialien	35
1.1.	Theophyllin-Pellets.....	35
1.2.1.	Theophyllin als Modellarzneistoff.....	35
1.2.2.	Verwendete Pellets	36
1.2.	Die wässrigen Dispersionen	37
1.2.1.	Wässrige Ethylcellulose-Dispersion (Aquacoat®).....	37
1.2.2.	Wässrige quartäre Polymethylmethacrylat-Dispersion (Eudragit® RS 30 D)	40
1.3.	Additive	42
1.3.1.	Weichmacher	42
1.3.2.	Porenbildner.....	43
2.	Herstellung der wässrigen Dispersionen	47
3.	Herstellung der Diffusionspellets in der Wirbelschicht.....	48
3.1.	Strea-1-Wirbelschichtgerät	48
3.2.	Glatt Particle Coater Granulator (GPCG-1).....	48
II.	Freisetzungsscharakteristik durch Ethylcellulose(EC-)-Filme aus der wässrigen Dispersion Aquacoat®	51
1.	Freisetzungsbedingungen	52
2.	Die Zweiphasigkeit der Freisetzung	52
2.1.	Freisetzung durch wassergefüllte Poren	52
2.1.1.	Theorie des Porenwiederverschlusses	52
2.1.2.	Freisetzungstheorie nach Savastano et al.....	54
2.2.	Freisetzung durch ein kohärentes HPMC -Gel innerhalb des Films.....	55
2.3.	Einfluss eines osmotischen Druckgradienten.....	57
3.	Einfluss der Filmzusammensetzung	59

3.1.	Variation der HPMC-Konzentration.....	59
3.2.	Vergleich der Porenbildner HPMC, HEC und PVP	64
3.3.	Variation der TEC-Konzentration.....	66
III.	Bedeutung der Temperung von Diffusionspellets für die Freisetzungs-charakteristik.....	68
1.	Durchführung der Temperungen.....	68
1.1.	Temperung im Trockenschrank	68
1.2.	Temperung in der Wirbelschicht	68
2.	Bedeutung der Temperungstemperatur	69
2.1.	Untersuchungen an EC-Diffusionspellets	69
2.1.1.	Freisetzung aus ungetemperten Diffusionspellets.....	69
2.1.1.1.	Freisetzung in 0,1 N-HCl	69
2.1.1.2.	Freisetzung in 3-molaren KCl-Lösungen	71
2.1.1.3.	Erhöhung der TEC-Konzentration.....	73
2.1.2.	Bestimmung der kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature CCT)	74
2.1.3.	Einfluss der Filmzusammensetzung auf die kritische Temperungstemperatur CCT	79
2.1.3.1.	Variation der Porenbildnerkonzentration.....	79
2.1.3.2.	Variation der Porenbildnerart	82
2.1.3.3.	Variation der Weichmacherkonzentration	86
2.2.	Vergleichende Untersuchungen an quartären PMMA-Filmen	87
3.	Bedeutung der relativen Feuchte während der Temperung.....	91
3.1.	Temperung bei hoher relativer Feuchte	91
3.2.	Variation der relativen Feuchte bei konstanter Temperungstemperatur.....	92
4.	Bedeutung der Temperungsdauer	95
5.	Temperung in der Wirbelschicht	96
5.1.	Variation der Temperungstemperatur	97
5.2.	Variation der Zuluftfeuchte	97
IV.	Thermische Untersuchungen	100
1.	Bestimmung von Mindestfilmbildetemperaturen (MFT)	100
1.1.	EC-Dispersionen	101
1.2.	Quartäre PMMA-Dispersionen.....	102
2.	TMA-Messungen an gegossenen Filmen.....	104
2.1.	Untersuchungen an ungelagerten Filmen	105

2.1.1.	Erweichungstemperaturen der zuschlagfreien EC- und quartären PMMA-Filme sowie von HPMC- und HEC-Filmen.....	106	
2.1.2.	Einfluss der TEC-Konzentration auf die Erweichungstemperatur von EC-Filmen.....		108
2.1.3.	Einfluss der Porenbildnerkonzentration auf die Erweichungstemperatur von EC-Filmen.....	110	
2.1.4.	Erweichungstemperaturen quartärer PMMA-Filme mit TEC als Weichmacher und HPMC als Porenbildner	115	
2.2.	Untersuchungen an gelagerten EC-Filmen.....	116	
2.2.1.	Porenbildnerfreie EC-Filme.....	116	
2.2.2.	Porenbildnerhaltige EC-Filme.....	119	
2.2.2.1.	Filme mit HPMC als Porenbildner	119	
2.2.2.2.	Filme mit HEC als Porenbildner	122	
2.3.	Zeitabhängigkeit der während der Lagerung auftretenden Strukturveränderungen am Beispiel von EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC	124	
3.	DSC-Untersuchungen zum Auskristallisieren der Stabilisatoren Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat in EC-Filmen aus Aquacoat®	127	
3.1.	DSC-Untersuchungen der Stabilisatoren und des Weichmachers sowie von deren Mischungen	129	
3.1.1.	Cetylalkohol.....	129	
3.1.2.	Natriumlaurylsulfat.....	130	
3.1.3.	Mischungen von Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat	132	
3.1.4.	Beeinflussung der endothermen Ereignisse durch Triethylcitrat	133	
3.2.	DSC-Untersuchungen zur Kristallisation der Stabilisatoren in gegossenen EC-Filmen.....	135	
3.2.2.	Kristallisation in porenbildnerfreien Filmen in Abhängigkeit von der Weichmacherkonzentration	136	
3.2.3.	Einfluss des Porenbildners HPMC auf das Kristallisationsverhalten.....	141	
3.2.4.	Einfluss der Temperungstemperatur	142	
3.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse zum Auskristallisieren der Stabilisatoren	144	
3.4.	Zusammenhang zwischen den DSC- und den TMA-Messungen.....	144	
4.	Mikrothermische Untersuchungen an Überzügen von EC-Diffusionspellets	145	
4.1.	Vergleich der Ts-Werte aus Mikro-TA-Messungen mit Ts-Werten aus TMA-Messungen.....	147	
4.2.	Effekte durch Temperung und Freisetzung.....	150	

V.	Vergleich der kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature CCT) mit thermischen Kennparametern wässriger Dispersionen bzw. gegossener Filme	152
1.	Untersuchungen an EC-Dispersionen, -Filmen und -Diffusionspellets	152
1.1.	Vergleich von CCT und Mindestfilmbildetemperatur (MFT)	152
1.2.	Vergleich von CCT und Erweichungstemperatur (Ts).....	154
1.2.1.	Vergleich der CCT mit der Ts von Filmen entsprechender Zusammensetzung.....	154
1.2.2.	Vergleich der CCT mit der Ts entsprechend weichgemachter, porenbildnerfreier Filme.....	155
2.	Untersuchungen an quartären PMMA-Dispersionen, -Filmen und..... -Diffusionspellets	157
2.1.	Vergleich von CCT und MFT	158
2.2.	Vergleich von CCT und Ts	158
3.	Schlussfolgerung.....	159
VI.	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Filmüberzügen mit TEC und HPMC.....	162
1.	Untersuchungen an EC-Filmüberzügen.....	162
1.1.	REM-Aufnahmen ungetemperter Filmüberzüge	162
1.1.1.	Oberflächenaufnahmen.....	162
1.1.2.	Querschnittsaufnahmen.....	166
1.1.3.	Querschnittsaufnahmen nach erfolgter Freisetzung	167
1.2.	REM-Aufnahmen getemperter Filmüberzüge	169
1.2.1.	Oberflächenaufnahmen.....	169
1.2.2.	Querschnittsaufnahmen.....	170
1.2.3.	Oberflächen- und Querschnittsaufnahmen nach Extraktion der eluierbaren Bestandteile	171
2.	Vergleichende Untersuchungen an quartären PMMA-Filmüberzügen	175
VII.	Quellungsstudien an EC- Filmen mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen	180
1.	Extraktion eluierbarer Bestandteile.....	181
2.	Wasseraufnahme.....	182
VIII.	Freisetzungen aus EC-Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung	187
1.	EC-Diffusionspellets mit TEC und HPMC im Film	188
1.1.	Lagerung über Blaugel.....	188
1.1.1.	Filmüberzüge mit 20% TEC und 20% HPMC	188

1.1.2.	Filmüberzüge mit 20% HPMC und verschiedenen TEC-Konzentrationen.....	193
1.2.	Lagerung über 60% relativer Feuchte	196
1.3.	Erklärungsansatz für die beobachteten Freisetzungsinstabilitäten nach Lagerung über Blaugel.....	198
2.	EC-Diffusionspellets mit TEC und HEC im Film.....	201
2.1.	Lagerung über Blaugel.....	201
2.2.	Lagerung über 60% relativer Feuchte	202
3.	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	203
D.	METHODEN UND MATERIALIEN.....	206
I.	Herstellung der Diffusionspellets	206
1.	Herstellung der wässrigen Dispersionen	206
1.1.	Durchführung.....	206
1.2.	Zusammensetzung der Dispersionen.....	207
2.	Überziehen im Wirbelschichtgerät Strea-1	207
3.	Überziehen im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1)	209
4.	Temperung	211
4.1.	Temperung im Trockenschrank	211
4.2.	Temperung im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1)	211
II.	Freisetzungsforschungen.....	212
1.	Freisetzung in 0,1 N-HCl	212
2.	Freisetzung in verschiedenen konzentrierte KCl-Lösungen	213
III.	Thermische Untersuchungen	213
1.	Herstellung gegossener Filme.....	213
2.	Bestimmung der Mindestfilmbildetemperatur (MFT).....	214
3.	Thermomechanische (TMA) Untersuchungen.....	214
4.	Dynamische differenz-kalorimetrische (DSC) Untersuchungen	215
5.	Mikro-thermomechanische (Mikro-TMA) Untersuchungen.....	217
IV.	Quellungsuntersuchungen.....	217
V.	Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen.....	218
VI.	Lagerungsversuche	219
VII.	Bezugsquellennachweis.....	219

E.	ABSCHLIESSENDE DISKUSSION	221
I.	Freisetzungskarakteristik von EC-Diffusionspellets.....	221
II.	Bedeutung der Temperung von EC- und quartären PMMA-Diffusionspellets für die Freisetzungskarakteristik	223
III.	Thermische Untersuchungen an EC- und quartären PMMA-Filmen sowie EC-Diffusionspellets.....	226
IV.	Vergleich der kritischen Temperungstemperaturen mit den thermischen Kenngrößen.....	230
V.	REM-Aufnahmen.....	232
VI.	Quellungsuntersuchungen an gegossenen EC-Filmen.....	233
VII.	Freisetzungen nach Lagerung von EC-Diffusionspellets.....	233
F.	ZUSAMMENFASSUNG	235
G.	LITERATURVERZEICHNIS	238

A. EINLEITUNG

Ethylcellulose (EC) ist ein geeignetes Überzugsmaterial zur Herstellung von peroralen Arzneiformen mit retardierter, diffusionskontrollierter Arzneistofffreisetzung [22, 94, 104]. Wegen der Toxizität, Umweltschädlichkeit und Brennbarkeit organischer Lösungsmittel sowie den damit verbundenen Auflagen und Kosten erfolgt das Überziehen zunehmend unter Verwendung wässriger Ethylcellulose-Dispersionen anstelle organischer Ethylcellulose-Lösungen [5, 24, 52].

Der Einsatz wässriger EC-Dispersionen verlangt in der Regel den Zusatz verschiedener Hilfsstoffe, zu denen in erster Linie Weichmacher, Porenbildner und oberflächenaktive Substanzen gehören [94, 104]. Weichmacher senken die Mindestfilmbildetemperatur und gewährleisten eine ausreichende Elastizität der fertigen Filme, über Porenbildner lassen sich bei Diffusionsüberzügen die Freisetzungsraten steuern und oberflächenaktive Substanzen dienen zur Stabilisierung der eingesetzten Dispersionen.

Die Verwendung solcher komplex zusammengesetzter Dispersionen kann jedoch Schwierigkeiten mit sich bringen. Neben der Beeinflussung des Filmbildungsprozesses können Zusatzstoffe im Rahmen der Alterung von Polymerfilmen während der Lagerung Ursache unerwünschter Strukturveränderungen und damit einhergehender Veränderungen des Freisetzungsprofils sein [75]. Detailliertere Kenntnisse über die Zusammenhänge zwischen Filmzusammensetzung sowie Herstellungsprozess und Filmeigenschaften einschließlich Lagerungsstabilität sind daher von großem Nutzen.

Während der Vorgang der Filmbildung aus wässrigen Latexdispersionen [20, 65, 102, 119] und der Freisetzungsmechanismus diffusionskontrollierter, überzogener Arzneiformen [34, 39, 46, 73, 88, 95] Gegenstand zahlreicher Untersuchungen

waren und zufriedenstellend beschrieben werden können, wurde den Strukturveränderungen, die während Temperung und Lagerung in den Filmüberzügen stattfinden, bisher unzureichend Aufmerksamkeit geschenkt. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit liegt daher auf der Frage nach der Bedeutung der Temperung von filmüberzogenen Arzneistoff-Pellets hinsichtlich des resultierenden Freisetzungsprofils und der sich ergebenden Lagerungsstabilität.

Die Temperung, dem Prozess des Überziehens nachfolgend, dient in erster Linie der Vervollständigung der Filmbildung, wodurch Reproduzierbarkeit und Lagerungsstabilität der Arzneistofffreisetzung garantiert werden sollen [75].

Insbesondere rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Filmüberzügen und thermische Untersuchungen an gegossenen Filmen sollen in Kombination mit Freisetzungsforschungen das Verständnis für die Vorgänge während der Temperung vertiefen. Auf Basis der gewonnenen Erkenntnisse sollen fernerhin Optionen eröffnet werden, über Vorversuche an gegossenen Filmen Vorhersagen für geeignete Temperungskonditionen hinsichtlich Freisetzungsprofil und spätere Lagerungsstabilität entsprechend filmüberzogener Arzneiformen zu treffen.

Als Modell dienen in dieser Arbeit Theophyllin-Pellets, die in der Wirbelschicht mit einem Ethylcellulose-Film aus der wässrigen Ethylcellulose-Dispersion Aquacoat[®] überzogen werden. Aquacoat[®] stellt die erste wässrige Polymerdispersion mit einem FDA-akzeptierten Polymer dar, welches für die Herstellung schnell löslicher oder Retard-Überzüge geeignet ist [5]. Der Dispersion werden Triethylcitrat als Weichmacher und Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon als Porenbildner zugesetzt. Um einen Anhaltspunkt für die Allgemeingültigkeit der gefundenen Aussagen zu erhalten, wird vergleichsweise Eudragit[®] RS 30 D, eine Dispersion mit quartärem Polymethacrylat, als Überzugsmaterial verwendet.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Diffusionsüberzüge aus wässrigen Ethylcellulose(EC)-Dispersionen

Die Eignung von Filmüberzügen aus wässrigen EC-Dispersionen für eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung wird seit der Markteinführung der wässrigen Ethylcellulose-Dispersion Aquacoat® zu Beginn der 80er Jahre propagiert [5]. Die Eignung porenhaltiger Ethylcellulosemembranen aus organischer Lösung für eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung ist schon seit Beginn der 60er Jahre bekannt [22].

Die Beeinflussung der Freisetzungsrates sowie der Mechanismus der Arzneistofffreisetzung durch EC-Diffusionsmembranen aus wässrigen Dispersionen sind Gegenstand zahlreicher Veröffentlichungen und werden zum Teil kontrovers diskutiert. Im folgenden wird daher ein kurzer Überblick über die verschiedenen Theorien zur Arzneistofffreisetzung durch Diffusionsmembranen sowie die wichtigsten Einflussfaktoren hinsichtlich der Steuerung der Freisetzungsrates gegeben.

1. Arzneistofffreisetzung durch Ethylcellulose-Membranen

Eine zusammenfassende Darstellung der verschiedenen Mechanismen der Arzneistofffreisetzung durch Diffusionsmembranen mit und ohne Porenbildner findet sich bei Frohoff-Hülsmann [37] und Gunder [45], ein allgemeiner Überblick zu den Theorien des Arzneistofftransports durch Membranen bei Flynn et al [34].

1.1. Freisetzung durch homogene unporöse Membranen

Das 1. Ficksche Diffusionsgesetz ist geeignet, die Arzneistofffreisetzung durch eine homogene, porenbildnerfreie EC-Membran zu beschreiben.

$$\frac{dm}{dt} = D_M \cdot F_M \cdot \left(-\frac{dc_M}{dd_M} \right) \quad \text{Gl. 1}$$

dm/dt	pro Zeiteinheit diffundierte Arzneistoffmenge
D_M	Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in der Membran
F_M	Oberfläche der Membran
dc_M/dd_M	Konzentrationsgradient innerhalb der Membran

Unter der Annahme eines quasistationären Zustandes hinsichtlich des Konzentrationsgradienten innerhalb der Membran vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$\frac{dm}{dt} = D_M \cdot F_M \cdot \frac{\Delta c_M}{d} = D_M \cdot F_M \cdot \frac{c_{MD} - c_{MA}}{d_M} \quad \text{Gl. 2}$$

Δc_M	Konzentrationsdifferenz in der Membran
c_{MD}	Konzentration in der Membran auf der Donatorseite
c_{MA}	Konzentration in der Membran auf der Akzeptorseite
d_M	Dicke der Membran

Unter der Voraussetzung, dass die Konzentration des Arzneistoffes auf der Akzeptorseite vernachlässigbar gering ist (sink-Bedingungen) und der Arzneistoff auf der Donatorseite der Membran in gesättigter Konzentration vorliegt, ergibt sich folgende Gleichung:

$$\frac{dm}{dt} = k_f^0 = \frac{D_M \cdot F_M}{d_M} \cdot c_{sM}$$

Gl. 3

c_{sM} Sättigungskonzentration in der Membran

Demnach ist die pro Zeiteinheit diffundierende Arzneistoffmenge abhängig von der Löslichkeit des Arzneistoffes in der Membran, vom Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes in der Membran sowie von Fläche und Dicke des Filmüberzugs. Es resultiert theoretisch eine Freisetzungskinetik nullter Ordnung.

c_{sM} kann weiterhin ersetzt werden durch das Produkt aus Sättigungskonzentration des Arzneistoffes im Innern der Membran und demjenigen Verteilungskoeffizienten, der als das Verhältnis der Sättigungskonzentration des Arzneistoffes in der Membran zu der derjenigen des Arzneistoffes im Donatormedium definiert ist. Folglich erhält man:

$$\frac{dm}{dt} = k_f^0 = \frac{D_M \cdot F_M \cdot VK_{M/W}}{d_M} \cdot c_{sW}$$

Gl. 4

$VK_{M/W}$ Verteilungskoeffizient zwischen Membran und Wasser

c_{sW} Sättigungskonzentration des Arzneistoffes in Wasser

Demnach ist die Freisetzungsgeschwindigkeit neben dem Diffusionskoeffizienten für den Arzneistoff in der Membran und der Geometrie der Membran von dem erwähnten Verteilungskoeffizienten $VK_{M/W}$ sowie der Sättigungskonzentration des Arzneistoffes in wässriger Lösung abhängig. Dies wurde experimentell verschiedentlich bestätigt [46, 73].

Da die Freisetzungsgeschwindigkeit durch unporöse, lipophile EC-Membranen sehr gering ist, werden EC-Dispersionen in der Regel Porenbildner zugesetzt. Diese sollen dann im Freisetzungsmittel aus dem Film extrahiert werden, um

eine anschließende Diffusion des Arzneistoffes durch die entstandenen wassergefüllten Poren zu ermöglichen.

1.2. Freisetzung durch poröse Membranen

Die Arzneistoffdiffusion durch poröse Membranen mit Porendurchmessern bis zu 1000nm kann mittels einer Gleichung beschrieben werden, die sich aus Modifizierung der Gl. 4 ergibt. Statt des Membran-Diffusionskoeffizienten D_M wird nun der Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes in Wasser D_w eingesetzt sowie ein zusätzlicher Faktor für die Volumenfraktion der Poren in der Membran und ein Tortuositätsfaktor, der die Windung der Poren berücksichtigt und den dadurch bedingten verlängerten Diffusionsweg. Der Verteilungskoeffizient Porenwasser/Wasser nimmt den Wert 1 an.

$$\frac{dm}{dt} = k_f^0 = \frac{D_w \cdot F_M \cdot VK_{PW/W}}{d_M} \cdot \frac{f_P}{\tau} \cdot c_{sW} = \frac{D_w \cdot F_M}{d_M} \cdot \frac{f_P}{\tau} \cdot c_{sW} \quad \text{Gl. 5}$$

$VK_{PW/W}$	Verteilungskoeffizient zwischen Porenwasser und Wasser
f_P	Volumenfraktion der Poren
τ	Tortuositätsfaktor

Gl. 5 verdeutlicht, dass die Freisetzungsrates durch ein und dieselbe Membran für Moleküle mit ähnlichen Diffusionskoeffizienten in Wasser nur eine Funktion ihrer Löslichkeit in Wasser ist und nicht vom Verteilungskoeffizienten $VK_{M/W}$ abhängt.

Bei der Verwendung von Porenbildnern ist aber zu berücksichtigen, dass sich das Porenvolumen während der Freisetzung aufgrund von Strukturveränderungen in der Filmmatrix bis hin zum Porenverschluss verändern kann und damit nicht in jedem Fall als Konstante betrachtet werden darf [39, 46].

1.3. Freisetzung durch ein hydrophiles Gelnetzwerk innerhalb des EC-Films

Wenn hydrophile Gelbildner wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) als Porenbildner verwendet werden, ist fernerhin zu beachten, dass hohe Ionenstärken im FreisetzungsmEDIUM das Herauslösen eines solchen Porenbildners aus der EC-Matrix verhindern können [39]. In solch einem Fall kommt es nur Hydratisierung des hydrophilen Polymers innerhalb der Membran und damit zur Entstehung eines gelartigen Netzwerkes innerhalb der EC-Matrix, durch welches der Arzneistoff im wesentlichen diffundiert [39]. Die FreisetzungsrATE kann demnach durch eine zu Gl. 5 analoge Gleichung beschrieben werden, in die statt des Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffes in Wasser derjenige des Arzneistoffes in dem hydrophilen Gel eingeht und statt des Verteilungskoeffizienten Porenwasser/Wasser derjenige für das System Gelmembran/Wasser. Wenn die Wasserfraktion der hydrophilen Gelmembran ausreichend gross ist, kann dieser Verteilungskoeffizient als 1 angenommen werden. Da die Freisetzung insbesondere durch die wassergefüllte HPMC-Gelmembran erfolgen wird, muss analog zu Gleichung 5 ein Faktor für die Volumenfraktion des Geles in der EC-Matrix eingeführt werden, sowie wiederum ein Faktor für die Tortuosität:

$$\frac{dm}{dt} = k_f^0 = \frac{D_G \cdot F_M}{d_M} \cdot \frac{f_G}{t} \cdot c_{sW} \quad \text{Gl. 6}$$

D_G Diffusionskoeffizient im hydrophilen Gel

f_G Volumenfraktion des hydrophilen Geles innerhalb der EC-Matrix

Eine Freisetzung auf hydrophileM Weg wird von Gunder auch für Dibutylsebacat-haltige, unporöse EC-Membranen in FreisetzungsmEDIEN mit einem pH > 6 postuliert [73]. Dies soll durch die gesteigerte Wasseraufnahme möglich sein, die

aus der Dissoziation der zum Teil in der EC vorhandenen Carboxylgruppen oberhalb des genannten pH-Wertes resultiert.

1.4. Einfluss osmotischer Druckdifferenzen

Die Rate der Arzneistofffreisetzung durch wasserunlösliche Membranen auf hydrophilem Weg kann von der osmotischen Druckdifferenz zwischen dem Freisetzungsmedium und dem Innern der Arzneiform beeinflusst sein. Allerdings wird die Bedeutung dieses Einflusses auf die Freisetzungsrates kontrovers diskutiert. Nach Gunder kann der Einfluss der osmotischen Druckdifferenz für unporöse EC-Filme vernachlässigt werden, bei porösen EC-Filmen, in denen ein Efflux der Arzneistofflösung stattfinden kann, muss er aber u.U. berücksichtigt werden [73].

1.5. Freisetzung auf parallelen Wegen

Wenn die Arzneistofffreisetzung auf parallelen Wegen stattfindet, ergibt sich die pro Zeiteinheit diffundierte Arzneistoffmenge aus der Addition der auf den verschiedenen Wegen pro Zeiteinheit diffundierten Arzneistoffmengen [34].

1.6. Freisetzungsmodell nach Savastano et al.

Nach Savastano et al. [95] kann der Prozess der Arzneistofffreisetzung durch mikroporöse Membranen als ein dreistufiger Vorgang betrachtet werden. Danach kommt es zunächst zum Einstrom von Wasser in den arzneistoffhaltigen Kern, wo dann als zweiter Teilvorgang der Arzneistoff gelöst wird. Die Arzneistofflösung strömt schließlich wieder durch die poröse Membran ins umgebende Medium. Wenn jeder dieser Teilvorgänge einer Kinetik erster Ordnung folgt und

vorausgesetzt werden kann, dass die Geschwindigkeitskonstante des Wasserinfluxes wesentlich größer ist als die Summe der beiden Geschwindigkeitskonstanten von Arzneistoffauflösung und Lösungsefflux, so kann die Freisetzungsrage durch folgende Gleichung beschrieben werden:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{k_E \cdot k_L}{k_E - k_L} \cdot (e^{-k_L t} - e^{-k_E t}) \quad \text{Gl. 7}$$

dm/dt	Freisetzungsrage
k _E	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung des Effluxes der Arzneistofflösung
k _M	Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung der Arzneistoffauflösung
t	Zeit

Kumulativ ergibt sich ein sigmoidales Freisetzungsprofil, welches nach den Autoren geeignet ist, Freisetzungen durch mikroporöse Membranen zu beschreiben.

2. Wichtige Einflussfaktoren hinsichtlich Freisetzungscharakteristik

Die Arzneistofffreisetzung aus Ethylcellulose-Diffusionspellets, hergestellt mit wässrigen Dispersionen, ist seit deren Einführung vielfach untersucht worden. Dabei kann zusammenfassend festgestellt werden, dass die Freisetzungsrage unter gegebenen Freisetzungsbedingungen in erster Linie eine Funktion der Filmgeometrie, der Weichmacherart und -konzentration, der Porenbildnerart und -konzentration, der Löslichkeit des Arzneistoffes in Wasser (Porenmembran) bzw. in der Ethylcellulose (unporöse Membran) sowie des Herstellungsprozesses ist.

2.1. Filmdicke und -oberfläche

Die Bildung kompletter Filmüberzüge ist erst ab einer bestimmten Auftragsmenge gewährleistet, die im Fall Dibutylsebacat-haltiger Ethylcellulose-Filme, die auf Pellets mit einem Durchmesser von 1.00-1.18mm aufgezogen werden, 12% (w/w) beträgt. Nur durch ausreichende Auftragsmengen können filmüberzogene Arzneiformen reproduzierbar hergestellt werden und nur unter dieser Voraussetzung können EC-Filmüberzüge als Diffusionsbarriere dienen und zu einer Arzneistofffreisetzung entsprechend einer Kinetik nullter Ordnung führen [121]. Dabei ist die Geschwindigkeitskonstante nullter Ordnung der Freisetzung umgekehrt proportional zur Filmdicke [88, 121].

Der Einfluss der Oberfläche auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ergibt sich aus den Gl. 1-6 zur Beschreibung des Freisetzungsmechanismus.

2.2. Weichmacherart und -konzentration

Weichmacherart- und -konzentration können die Arzneistofffreisetzung durch Filmüberzüge aus wässrigen EC-Dispersionen ganz wesentlich beeinflussen, insbesondere wenn die Freisetzung durch eine unporöse Membran erfolgt.

Steigende Weichmacherkonzentrationen in solchen Filmen führen in der Regel zu einer Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit, was im allgemeinen mit der verbesserten Koaleszenz und der dadurch bedingten dichteren Filmstruktur erklärt wird [39, 42, 77, 95].

Allerdings besteht für einige Weichmacher wie z.B. Dibutylsebacat eine „Sättigungskonzentration“, oberhalb derer keine weitere Verlangsamung der Freisetzungsrates stattfindet, sondern im Gegenteil, eine wieder leicht ansteigende Freisetzungsrates beobachtet wird [77]. Dieses Phänomen wird auf die durch hohe Weichmacherkonzentration erwirkte größere Polymermobilität und verstärkte Wasseraufnahme (Quellung) der Filme zurückgeführt [77].

In porenbildnerhaltigen Filmen können hinsichtlich eines Weichmacherzusatzes zwei verschiedene Effekte beobachtet werden, die mit der Hydrophilie bzw. Lipophilie der verwendeten Weichmacher in Zusammenhang stehen [39].

Werden hydrophilere Weichmacher eingesetzt, zu denen z.B. Triethylcitrat zu rechnen ist, so werden diese, gleich Porenbildnern wie Hydroxypropylmethylcellulose, im FreisetzungsmEDIUM sehr schnell aus den Filmüberzügen extrahiert, und die Freisetzung des Arzneistoffes kann dann durch die sich gebildeten wassergefüllten Poren stattfinden.

Werden hingegen lipophilere Weichmacher wie Dibutylsebacat eingesetzt, so verbleiben diese wesentlich länger in der EC-Matrix als die Porenbildner, wodurch ein Wiederverschluss sich bereits gebildeter Poren induziert wird. Dieses Phänomen lässt sich darauf zurückführen, dass die Glasübergangstemperatur solcher weichmacherhaltiger, poröser EC-Matrices im FreisetzungsmEDIUM unterhalb der typischen Freisetzungstemperatur von 37°C liegt und die Polymermoleküle daher ausreichend Mobilität besitzen, Poren zu verschließen und erneut eine homogene Matrix auszubilden.

2.3. Porenbildnerart und -konzentration

Schon seit den 60er Jahren werden Porenbildner zur Steuerung der Freisetzungsrates durch EC-Filme eingesetzt [22]. Auch nach Einführung wässriger Dispersionen ist ihre Eignung zur gezielten Modifizierung der Freisetzungsrates entsprechender Filmüberzüge vielfach belegt [3, 39, 41, 46, 71]. Dabei führt der Einsatz von Porenbildnern im allgemeinen zu der erwarteten Beschleunigung der Freisetzungsrates, allerdings ist der Effekt auch von der Art und Konzentration der eingesetzten Weichmacher abhängig (siehe 2.2.) sowie von der Ionenstärke im FreisetzungsmEDIUM. Im Fall hoher Ionenstärken verbleiben Porenbildner wie Hydroxypropylmethylcellulose in der EC-Matrix, so dass die Arzneistofffreisetzung nicht durch wassergefüllte Poren, sondern vielmehr durch eine gequollene Gelmembran erfolgt [39] (siehe 1.3.).

2.4. Löslichkeit des Arzneistoffes

Gemäss der Gl. 3-6 zum Freisetzungsmechanismus ist die Freisetzungsgeschwindigkeit der Löslichkeit des Arzneistoffes in Wasser (Porenmembran) bzw. im Film (unporöse Membran) direkt proportional [77]. Allerdings lässt sich diese Abhängigkeit in der Praxis nur in Ausnahmefällen zur Steuerung der Arzneistofffreisetzung durch Diffusionsmembranen ausnutzen.

2.5. Herstellungsprozess

Durch den Herstellungsprozess muss eine vollständige Filmbildung aus wässrigen Dispersionen garantiert werden. Die Filmbildung ist Inhalt des zweiten Teiles der Einführung. Sie ist ein komplexer Vorgang und wird von vielerlei Faktoren beeinflusst.

3. Probleme mit Ethylcellulose-Filmüberzügen aus wässrigen Dispersionen

In vielen Veröffentlichungen wird auf die Vorteile der Verwendung wässriger Dispersionen anstelle organischer Lösungen bei der Herstellung pharmazeutischer Filmüberzüge hingewiesen. Es darf aber nicht unerwähnt bleiben, dass auch der Einsatz wässriger Polymerdispersionen mit einigen Schwierigkeiten verbunden ist.

Bei der Verwendung der wässrigen EC-Dispersion Aquacoat® zählen dazu in erster Linie Stabilitätsprobleme der Filmüberzüge während der Lagerung, Probleme hinsichtlich der Kompatibilität der verschiedenen Filmbestandteile sowie die pH-abhängige Freisetzung durch solche EC-Membranen.

3.1. Stabilität

Wegen der allgemeinen Komplexität der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen und der gleichfalls komplexen Zusammensetzung entsprechender pharmazeutischer Filmüberzüge sind während der Lagerung im Vergleich zu Filmüberzügen aus organischer Lösung eine Reihe zusätzlicher Stabilitätsprobleme zu erwarten, denen man in der Regel durch eine geeignete thermische Nachbehandlung der filmüberzogenen Arzneiform vorzubeugen versucht. Eine zusammenfassende Darstellung möglicher Veränderungen der Struktur solcher Filme findet sich in der Literatur [75]. Als mögliche Ursachen für die Veränderungen des Freisetzungsprofiles während der Lagerung werden dort die Polymerinterdiffusion (während der Lagerung als „further gradual coalescence“ bezeichnet), physikalische Alterungsprozesse, Rissbildungen, Migration und Verflüchtigung von Weichmachern, Inkompatibilität des Porenbildners mit dem Matrixpolymer, Separation der Stabilisatoren, chemische Alterungsprozesse und die Arzneistoffmigration aus dem Kern in den Filmüberzug genannt.

Ein tieferer Einblick in den Prozess der Filmbildung und die mögliche Verteilung der Additive in dem fertigen Film im zweiten Teil der allgemeinen Einführung wird die Stabilitätsproblematik verdeutlichen.

3.2. Inkompatibilität mit Hilfs- oder Arzneistoffen

Bei der Verwendung von Aquacoat® ist die Kompatibilität von Additiven mit den Pseudolatexpartikeln bzw. der EC zu beachten sowie Kompatibilität mit den in Aquacoat® genuin enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat. Sutter et al. konnten z.B. zeigen, dass sich Aquacoat® nicht mit hochkonzentrierten Elektrolytlösungen verträgt, weshalb es kein geeignetes Überzugsmaterial für Pellets mit schnell dissoziierenden Substanzen darstellt [76]. Das Problem kann naturgemäß durch das Auftragen eines Schutzfilmes auf die Pelletkerne umgangen werden.

Schmid et al. legten darüberhinaus dar, dass auch die Inkompatibilität des Arzneistoffes eines zu überziehenden Granulates zu Problemen bei der Anwendung von Aquacoat® führen kann. Es konnte gezeigt werden, dass Ibuprofen mit dem Cetylalkohol während des Überzugsprozesses eine eutektische Mischung bildet, die ein Überziehen mit Aquacoat® in diesem Fall unmöglich macht, da die Granulate dadurch zu stark verkleben.

3.3. pH-abhängige Freisetzung

Die Freisetzung durch EC-Membranen aus wässrigen Dispersionen ist nicht pH-unabhängig [24, 42, 46, 58, 77]. Wenn die Permeabilitäten solcher Filmcoatings als Funktion des pH-Wertes aufgetragen werden, findet man einen sigmoidalen Zusammenhang, der verdeutlicht, dass es oberhalb eines pH-Wertes von etwa 7,5 zu einem sprunghaften Anstieg der Permeabilität kommt [77], was eine erhöhte Freisetzungsrates nach sich zieht. Dieses Phänomen wird auf die Dissoziation von Carboxylgruppen in der Ethylcellulose [77]. Dieses Phänomen verschwindet allerdings, wenn der pH-Wert kontinuierlich vom Säuren aus ansteigt, da eindringendes Wasser Interdiffusion nach sich zieht und die resultierende verbesserte Filmbildung den Dissoziationseffekt überdeckt [77].

Darüberhinaus ist bei Diffusionsarzneiformen generell die pH-abhängige Löslichkeit des Arzneistoffes zu berücksichtigen [46], die Löslichkeiten von Theophyllin in 0,1 M HCl bzw. bei pH 7,4 sind allerdings sehr ähnlich [10].

II. Filmbildung aus wässrigen Dispersionen

Filmüberzüge aus den in dieser Arbeit untersuchten wässrigen Polymerdispersionen werden in der pharmazeutischen Technologie zur Retardierung der Arzneistofffreisetzung eingesetzt. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen befasst sich dabei mit der Frage, inwieweit die Temperatur dieser Filmüberzüge deren Eigenschaften hinsichtlich Arzneistofffreisetzung und Lagerungsstabilität beeinflusst. Da die Temperatur der Vervollständigung der Filmbildung dient, wird sie im folgenden im Zusammenhang mit den Phasen und Mechanismen der Filmbildung aus wässrigen Latex- bzw. Pseudolatexdispersionen betrachtet.

1. Filmbildung aus wässrigen Polymerdispersionen

Der Vorgang der Filmbildung aus wässrigen (Pseudo-)Latexdispersionen ist Gegenstand zahlreicher Publikationen und Diskussionen. Ausgehend von verschiedenen Übersichtsartikeln [20, 65, 102, 119] sollen im folgenden die grundlegenden Phasen und Mechanismen der Filmbildung dargelegt werden.

Die Filmbildung aus wässrigen Latexdispersionen kommt durch die Koaleszenz der individuellen Latexpartikel zustande. Dabei müssen elektrostatische Abstoßungskräfte und gegebenenfalls sterische Behinderungen zwischen den Latexpartikeln überwunden werden, welche der Stabilisierung der wässrigen Dispersionen dienen. Mit der Verdunstung der kontinuierlichen Wasserphase unter geeigneten Bedingungen kann Koaleszenz erzwungen werden (siehe 1.2. und 1.3.), so dass transparente und mechanisch stabile Filme entstehen. Unter ungenügenden Bedingungen bilden sich hingegen trübe, rissige oder pulverige Filme mit geringer mechanischer Stabilität.

Der Vorgang der Filmbildung wird i.a. in drei Phasen untergliedert (Abb. 1). Ausgehend von der kolloidalen Dispersion kommt es zunächst zur Konzentrierung und Ordnung der Latexpartikel bis zum Erreichen einer mehr oder minder dichten Packung. Im weiteren Verlauf werden die Partikel deformiert, bevor sich schließlich durch den Vorgang der Koaleszenz bzw. Interdiffusion ein homogener Film ausbildet. Dabei wird die Filmbildung neben den äußeren Temperungskonditionen von einer Reihe von Faktoren beeinflusst, beispielsweise von der Größenverteilung der Latexpartikel, ihres Elastizitätsmoduls und ihrer Volumenfraktion, dem Elektrolytgehalt in der Dispersion, und nicht zuletzt von den Eigenschaften der verschiedenen Additive, die den Dispersionen zugesetzt werden.

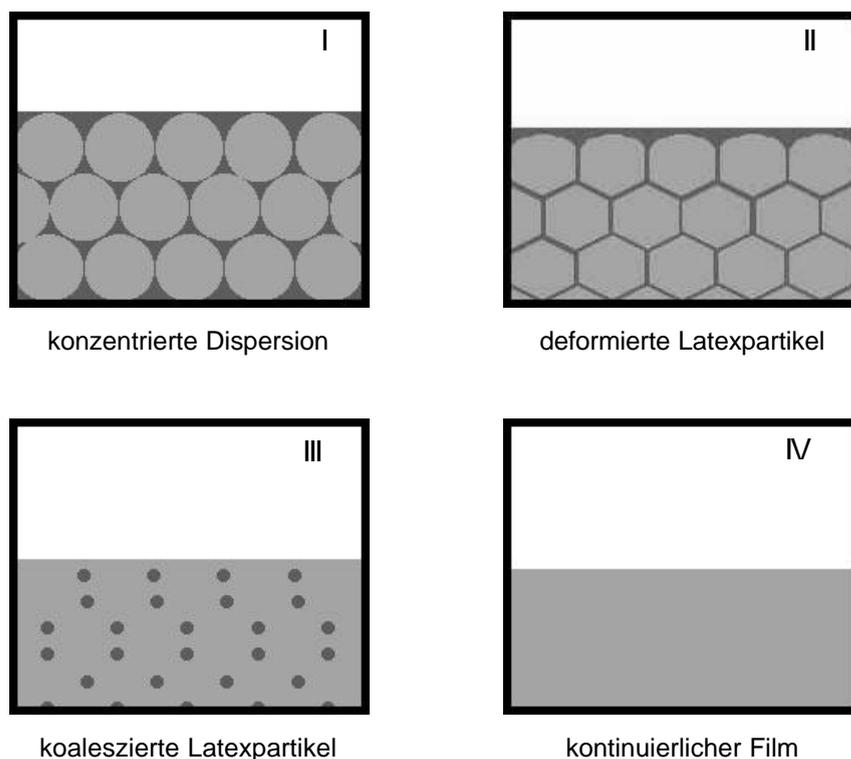


Abb. 1: Stadien der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen

Zu einem tieferen Verständnis des Filmbildungsprozesses haben Untersuchungen mittels moderner Analyseverfahren beigetragen [64, 119], zu denen z.B. Umgebungselektronen- oder Atomkraftmikroskopie zählen. Durch den Einsatz

nichtinvasiver Untersuchungstechniken wie der Kleinwinkelneutronenbeugung und einer speziellen Fluoreszenzmessmethode (direct nonradiative energy transfer analysis) konnte insbesondere tiefere Einsicht in die Vorgänge der Interdiffusion während der letzten Phase der Filmbildung gewonnen werden [64, 119].

1.1. Phase I: Konzentrierung und Ordnung

In der ersten und längsten Phase der Filmbildung kommt es während kontinuierlicher Wasserverdunstung zur Konzentrierung der Latexdispersion, wobei diese in der Regel vom äußeren Rand eines Dispersionstropfen her nach innen trocknen [119]. Eine Übergangszone, über der die Verdunstungsrate besonders hoch ist, trennt dabei die bereits getrocknete äußere Regionen von der inneren feuchten Dispersion. Mit fortschreitender Verdunstung lagern sich die Latexpartikel immer dichter zusammen und nehmen schließlich im entstehenden Film ein Volumen von 60-70% ein, im Fall einer Zusammenlagerung zur dichtesten Kugelpackung ein Volumen von 74%. Das Restwasser und hydrophile Bestandteile (z.B. Porenbildner und Stabilisatoren) nehmen das Restvolumen ein und bilden hydrophile Membranen, welche die Latexpartikel umgeben.

Nach einer von Sheetz diskutierten Theorie [96] (siehe auch unter 1.2.) bildet sich zunächst an der Oberfläche der Dispersionen ein dünner Film koaleszierter Latexpartikel, unter dem dann die weitere Konzentrierung der Dispersion stattfindet, indem das Wasser im weiteren Trocknungsverlauf durch diesen oberflächlichen Film hindurch verdunstet.

1.2. Phase II: Partikeldeformation

Mit fortschreitender Wasserverdunstung kommt es zur Verformung der Latexpartikel. Im Fall regelmäßiger Partikelpackung und isotropischer Verformung werden die Latexpartikel zu dodecaedrischen Polyedern deformiert, so dass bienenwabenähnliche Strukturen entstehen. Diese zweite Phase der Filmbildung wird häufig mit dem Auftreten optischer Transparenz assoziiert [64], obgleich Transparenz zum Teil auch ohne vorhergehende Partikeldeformation auftreten kann. Nach allgemeiner Ansicht findet die Partikeldeformation nur oberhalb der sogenannten Mindestfilmbildetemperatur (MFT) statt [64, 119] (siehe 3.1.).

Für die Erklärung der Partikelannäherung und -deformation gibt es vier klassische Theorien, die unter Einbeziehung neuerer Erkenntnisse und Erweiterungen in verschiedenen Reviews dargelegt werden [29, #115, #116].

Theorie der Trockensinterung nach Bradford et al. 1951 [26]

Bradford et al. postulierten 1951 die Theorie, nach der die Deformation und Koaleszenz der Latexpartikel erst nach vollständiger Wasserverdunstung erfolgt. Deformation und Koaleszenz kommen durch das viskose Fließen der Polymere zustande, wobei die Oberflächenspannung Polymer/Luft die treibende Kraft für diesen Vorgang darstellt.

Kapillartheorie nach Brown 1956 [19]

Nach der Theorie von Brown werden die Latexpartikel hingegen als elastische Körper betrachtet, die zur Deformation gezwungen werden, wenn Kapillarkräfte den elastischen Widerstand der Latexpartikel übersteigen. Allerdings konnte inzwischen gezeigt werden, dass die Kapillarkräfte allein nicht immer ausreichen, Latexpartikel vollständig zu deformieren.

Theorie der Feuchtsinterung von Vanderhoff et al. 1966 [106, 107]

Nach Vanderhoff et al. erklärt sich die Deformation, insbesondere von großen Latexpartikeln, aus dem Bestreben des Systems, die Grenzflächenspannung Polymer/Wasser zu verringern. Tatsächlich scheint dieser Aspekt eine gewisse Rolle bei der Partikeldeformation zu spielen, wird aber im allgemeinen nicht als alleinige Antriebskraft für die Deformation angesehen.

Theorie der Kompression von Sheetz 1965 [96]

Nach Sheetz bildet sich zunächst an der Oberfläche der Dispersionen, bedingt durch Kapillarkräfte, ein dünner Film koaleszierter Latexpartikel. Das Wasser soll im folgenden durch diesen Film hindurch diffundieren und verdunsten, so dass die unterhalb des oberflächlichen Filmes befindlichen Latexpartikel schließlich durch Kompressionskräfte deformiert werden.

Guo et al. greifen diesen Mechanismus zur Erklärung der Filmbildung aus der wässrigen Ethylcellulose-Dispersion Aquacoat[®] auf [48].

Die vier Theorien der Partikeldeformation und -fusion sind vielfach modifiziert und erweitert worden. Offensichtlich hängt der jeweils vorherrschende Mechanismus u.a. von den Eigenschaften und der Zusammensetzung der jeweils verwendeten Dispersion, den gewählten äußeren Bedingungen und der Filmdicke ab [29].

1.3. Phase III: Koaleszenz / Interdiffusion

In der dritten Phase des Prozesses beginnt die eigentliche Filmbildung, d.h. die Koaleszenz der Latexpartikel, wobei diese Phase bereits parallel zur Deformation der Latexpartikel einsetzen kann. Die Koaleszenz wird in diesem Zusammenhang definiert als Fusion zweier Latexpartikel unter Verdrängung der hydrophilen interpartikulären Membranen. Einige Autoren definieren die Koaleszenz auch als Partikeldeformation, als Summe von Partikeldeformation und Partikelfusion oder

als das alleinige Aufbrechen der hydrophilen Membranen und einige Autoren bezeichnen den gesamten Vorgang der Filmbildung als Koaleszenz (in [65]).

Die Koaleszenz ist durch das Aufbrechen der hydrophilen Membranen und die beginnende Interdiffusion der Polymere gekennzeichnet, wobei das Restwasser den Film durch interpartikuläre Kanäle und über Diffusion durch den sich bildenden Film hindurch verlässt. Neben den äußeren Überzugskonditionen kann die Stabilität der hydrophilen Membranen, welche die Latexpartikel umgeben, die Koaleszenz entscheidend beeinflussen. Wenn deren Stabilität sehr hoch ist, kommt es zu einer Verzögerung der Koaleszenz, u.U. kann diese trotz Filmbildungstemperaturen oberhalb der Glasübergangstemperatur (T_g) des Matrixpolymers gänzlich verhindert werden [28, 60]. Im allgemeinen dient die T_g jedoch als Anhaltspunkt für diejenige Temperatur, oberhalb der Koaleszenz stattfindet [48, 119].

Dem Vorgang der Fusion der Latexpartikel, im allgemeinen Voraussetzung für die Ausbildung eines mechanisch stabilen Filmes, liegt die Polymerinterdiffusion zu Grunde [49]. Voyutskii postulierte bereits 1958 [108], dass es für die Ausbildung eines mechanisch stabilen Filmes notwendig ist, dass Polymerkettensegmente von einem Latexpartikel in ein benachbartes Partikel hineindiffundieren, so dass die Latexpartikel schließlich fest miteinander verknüpft vorliegen („To obtain a stable film it is necessary that the segments of chain molecules diffuse from one globule to another, thus forming a strong stable link.“). Maximale mechanische Stabilität erhalten die Filme, wenn die Interdiffusion eine Penetrationstiefe erreicht, die in etwa dem Trägheitsradius der Polymermoleküle entspricht (in [119]).

Wenn sich der Prozess der Interdiffusion, aufgrund unvollständiger Partikelfusion, während der Lagerung eines Filmes fortsetzt, so wird der Vorgang als „further gradual coalescence“ (FGC) bezeichnet [17, 75].

2. Verbleib der Zuschlagstoffe

Latexdispersionen können eine Reihe von Additiven enthalten, die verschiedene Funktionen in der Dispersion oder im fertigen Film erfüllen sollen. Ihre jeweilige Verteilung im Polymerfilm kann dessen Eigenschaften wesentlich beeinflussen. Außerdem befinden sie sich nach abgeschlossener Filmbildung nicht unbedingt im thermodynamischen Gleichgewicht mit der Polymermatrix [32]. Während der Lagerung kann es daher zu Entmischungen, zum Ausschwitzen (Auswandern von Zusatzstoffen an die Oberfläche) und/oder zu Kristallisationserscheinungen kommen [32]. Selbst bei hoher Kompatibilität mit dem Matrixpolymeren werden sich die Additive in das Substrat verteilen [32].

Die Geschwindigkeit der genannten Vorgänge wird von dem Diffusionsverhalten der jeweiligen Zusatzstoffe in der Filmmatrix bestimmt und kann daher durch geeignete Maßnahmen verlangsamt, aber in keinem Fall unterbunden werden [32]. Daher müssen bei pharmazeutischen Filmüberzügen in jedem Fall Lagerungsinstabilitäten der überzogenen Arzneiform berücksichtigt werden.

Die untersuchten Ethylcellulose- bzw. quartären Polymethylmethacrylat-Dispersionen können Stabilisatoren, Weichmacher und Porenbildner enthalten. Im folgenden soll daher aufgezeigt werden, wie sich Hilfsstoffe dieser Art während der Filmbildung in der Polymermatrix verteilen und welche Instabilitäten während der Lagerung zu befürchten sind.

2.1. Niedermolekulare, oberflächenaktive Substanzen

Niedrigmolekulare, oberflächenaktive Substanzen dienen der Stabilisierung der Dispersionen [27, 104]. Sie beeinflussen die Filmbildung und damit die Filmeigenschaften [7, 8, 59, 61]. Hinsichtlich der Verwendung wässriger Dispersionen für pharmazeutisches Filmcoaten ist allerdings weniger die Frage nach dem Einfluss der Stabilisatoren auf den Prozess der Filmbildung von

Relevanz als vielmehr die Frage nach deren langfristigem Verbleib in den Filmüberzügen, da während der Lagerung Veränderungen ihres Verteilungszustandes zu befürchten sind, die sich in veränderten Freisetzungprofilen von Arzneistoffen bemerkbar machen könnten.

Wheeler diskutierte 1950 als erster den Verbleib von Emulgatoren in Filmen aus wässrigen Dispersionen [117]. Demnach besteht die Möglichkeit, dass diese sich (a) in dem Basispolymer lösen und sich dadurch homogen im Film verteilen, (b) in den hydrophilen Membranen verbleiben und bei ausreichend hohen Konzentrationen ein kohärentes Netzwerk innerhalb des Filmes ausbilden oder sich (c) in sogenannten hydrophilen Inseln konzentrieren. Inzwischen ist darüberhinaus bekannt, dass das Konzentrationsprofil der Stabilisatoren über den Filmquerschnitt inhomogen ist.

Homogene Verteilung

Im Fall einer hohen Kompatibilität mit dem Polymer und/oder der Verwendung niedriger Konzentrationen werden sich oberflächenaktive Substanzen während der Filmbildung aus der wässrigen Phase in die Latexpartikel hineinverteilen und sich in diesen lösen, so dass sie schließlich relativ homogen verteilt im fertigen Film vorliegen sollten [108, 117]. Eine gewisse Konzentrierung oberflächenaktiver Substanzen an den Grenzflächen zwischen Film und Substrat bzw. Luft findet allerdings in jedem Fall statt (s. unter Konzentrierung an den Grenzflächen).

Verbleib in den hydrophilen Membranen

Im Fall geringer Kompatibilität mit dem Polymer sammeln sich oberflächenaktive Substanzen während der Phase der Deformation in den hydrophilen Membranen, welche die polyedrischen Latexpartikel umgeben. Diese Membranen bleiben erhalten, wenn die Filmbildungsbedingungen ungenügend sind oder die Stabilität der hydrophilen Membranen eine

Koaleszenz der Latexpartikel verhindert [14, 108, 117]. Wenn ausreichend hohe Stabilisatorkonzentrationen eingesetzt werden, so bilden sie entsprechend ein kohärentes Netzwerk im Film aus.

Konzentrierung in hydrophilen Inseln

Wenn die hydrophilen Membranen im Verlauf der Filmbildung aufbrechen und die Kompatibilität zum Basispolymer gering ist, konzentrieren sich hydrophile Additive, gemäß einer Phasenumkehr, in den Resträumen zwischen den Latexpartikeln. Auf diese Weise entstehen schließlich hydrophile Additivpools innerhalb der Filmmatrix [7, 110, 117], in denen es zum Auskristallisieren von Stabilisatoren kommen kann [110].

Konzentrationsprofil über den Filmquerschnitt

Eine Konzentrierung oberflächenaktiver Substanzen an den Grenzflächen zwischen wässriger Dispersion und Substrat bzw. Luft findet bereits mit dem Aufbringen der Dispersion statt, da hierdurch die Grenzflächenspannungen erniedrigt werden [122-124]. Eine zusätzliche Konzentrierung von amphiphilen Substanzen an der Grenzfläche zwischen Dispersion und Luft wird durch den Wasserflux an die Filmoberfläche während der Verdunstung verursacht [123, 124]. Als Ergebnis ergibt sich eine parabolische Verteilung oberflächenaktiver Substanzen über den Filmquerschnitt, wobei sich an der Filmoberfläche leicht erhöhte Konzentrationen gegenüber der Substratseite finden [122, 124].

Zu den wichtigsten Faktoren, welche das Verteilungsverhalten der Stabilisatoren während Filmbildung, Temperung und Lagerung beeinflussen, zählen in erster Linie die Kompatibilität der Stabilisatoren mit den anderen Filmbestandteilen [8, 117, 123], ihre Konzentration [8] sowie ihre Mobilität innerhalb der Filmmatrix, die wiederum eng mit der Weichmacherkonzentration im Film verknüpft ist [7, 62].

Während der Lagerung stabilisatorhaltiger Filme ist insbesondere mit dem Ausschwitzen der Stabilisatoren an die Filmoberfläche zu rechnen [7, 17, 18]. Auch für die in Aquacoat® enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol (CA) und Natriumlaurylsulfat (NaLS) konnte gezeigt werden, dass sie während der Lagerung aus entsprechenden EC-Filmen austreten [45, 76].

2.2. Weichmacher

Weichmacher in pharmazeutischen Filmüberzügen dienen in erster Linie dazu, die MFT der verwendeten Dispersionen unter die Prozesstemperatur zu senken [24] bzw. die Filmbildung zu erleichtern [118], die Freisetzungsraten gezielt zu modifizieren [94, 104] sowie die mechanischen Filmeigenschaften zu beeinflussen [87, 94, 104]. In diesem Zusammenhang stellten bereits Bradford et al. 1950 fest [26], dass der Zusatz von Weichmachern zu mechanisch stabileren Filmen führt, da das viskose Fließen und damit die Partikelfusion während der Filmbildung erleichtert wird. Der Zusatz größerer Weichmachermengen bewirkt allerdings einen Abfall der mechanischen Stabilität, da Weichmacher allgemein die Polymerbeweglichkeit erhöhen.

Im Zuge eines reproduzierbaren Filmauftrags ist es wichtig, Weichmachern vor der Verwendung der Dispersionen ausreichend Zeit zu geben, sich vollständig zwischen der wässrigen Phase der Dispersion und den Latexpartikeln zu verteilen [9, 11, 39, 76, 77]. In diesem Zusammenhang ist die Standzeit definiert als diejenige Zeitspanne, die für eine weitgehende Verteilung der Weichmacher notwendig ist, was sich dann in konstanten MFT-Werten der Dispersion äußert [39]. Dabei benötigen lipophilere Weichmacher für eine abgeschlossene Verteilung wegen ihrer geringeren Wasserlöslichkeit längere Standzeiten als hydrophilere Weichmacher [9, 11, 39].

Mit der Verdunstung des Wassers während der Filmbildung verteilt sich der Weichmacher zunehmend in die Polymermatrix hinein, so dass sich der größte Teil des Weichmachers am Ende der Filmbildung dort befindet. Allerdings wird sich ein gewisser Anteil auch in potenziell vorhandene Porenbildner- und / oder Stabilisatorenphasen verteilen.

Der wichtigste Faktor bezüglich der Verteilung des Weichmachers im fertigen Film ist insofern besonders dessen Kompatibilität mit dem Polymer bzw. mit anderen Filmbestandteilen.

Zu beachten ist außerdem, dass ein Teil der Weichmacher während des Überziehens in der Wirbelschicht durch Verdunstung verloren gehen kann, was, verglichen mit der ursprünglichen Dispersion, eine Reduktion der Weichmachermenge im Film zur Konsequenz hat [94, 104].

Hinsichtlich der Lagerungsstabilität ist bei der Verwendung von Weichmachern insbesondere zu berücksichtigen, dass sich durch Erhöhung der Weichmacherkonzentration auch die Mobilität von Additiven in der Polymermatrix erhöht, so dass es z.B. zum beschleunigten Ausschwitzen von Stabilisatoren kommen kann [7, 62]. Die Verflüchtigung von Weichmachern, die sich auch während der Lagerung fortsetzt, kann darüberhinaus zu Veränderungen der Filmstruktur führen [44].

2.3. Hydrophile Polymere als Porenbildner

Auch die Verteilung hydrophiler Polymere in Latexfilmen ist verschiedentlich untersucht worden und insofern von Relevanz, als dass solche Polymere in pharmazeutischen Filmüberzügen als Porenbildner eingesetzt werden (siehe C.I.1.3.2.).

Bondy und Coleman haben in ihren Untersuchungen die Verteilung niedrigmolekularer Stabilisatoren (Tensiden) mit derjenigen hochmolekularer, kolloidaler Stabilisatoren verglichen [14]. Auch nach ihrer Ansicht werden die niedrigmolekularen Stabilisatoren während der Koaleszenz und Interdiffusion aus den interpartikulären Räumen verdrängt, demgegenüber sollen hochmolekulare, hydrophile Stabilisatoren an den Latexpartikeloberflächen adsorbiert bleiben und sogar in der Lage sein, Koaleszenz zu verhindern. Die mechanische Festigkeit solcher Filme erklären sie mit der Kitt- bzw. Zementwirkung dieser hochmolekularen Kolloidstabilisatoren, zu denen Polyvinylalkohol und Hydroxyethylcellulose gehören. Die Fixierung der Kolloidstabilisatoren auf den Partikeloberflächen wird allerdings nicht nur mit deren hohem Molekulargewicht erklärt, sondern auch damit, dass diese Polymere in der Lage sind, im Verlauf der Herstellung der Dispersionen mittels Emulsionspolymerisation Copolymere zu bilden, wodurch sie zum Teil kovalent an die Oberflächen der Latexpartikel gebunden werden.

Die Verteilung hochmolekularer hydrophiler Polymere wird darüberhinaus von der Anwesenheit niedermolekularer Stabilisatoren beeinflusst. Nach Du Chesne et al. [30] vermag Polyvinylalkohol, den untersuchten Dispersionen in Konzentrationen von 5% bzw. 7% zugesetzt, die Koaleszenz der Latexpartikel in stabilisatorfreien Dispersionen durch die Ausbildung einer zusammenhängenden, stabilen, hydrophilen Membran zu unterbinden. Daher können solche Filme durch das Einbringen in ein wässriges Medium, in welchem die Extraktion des Polyvinylalkohols stattfindet, redispergiert werden. Der Zusatz von Tensiden verhindert hingegen die Ausbildung einer zusammenhängenden Polyvinylalkoholmembran und ermöglicht damit die Interdiffusion der Latexpartikel, die daraufhin nicht mehr redispergiert werden können.

Die Verteilung von Porenbildnern in EC-Filmüberzügen aus wässrigen Dispersionen ist bisher nicht untersucht worden. Dass sich Porenbildner, die den Filmüberzügen zugesetzt werden, relativ homogen in der Polymermatrix verteilen,

lässt sich jedoch aus der Tatsache ableiten, dass porenbildnerhaltige bzw. poröse EC-Filmüberzüge gegenüber porenbildnerfreien, unporösen EC-Filmen deutlich erhöhte Freisetzungsraten aufweisen [39, 46, 71, 109]. Die Porenbildner müssen demnach in der Lage sein, eine mehr oder weniger kohärente Matrix innerhalb des Filmüberzugs auszubilden.

3. Thermische Kenngrößen der Filmbildung

3.1. Die Mindestfilmbildetemperatur (MFT)

1960 führten Protzman und Brown den Begriff „minimum filming temperature“ ein sowie eine Methode zur Bestimmung der MFT [89], aus der eine Standard-Bestimmungsmethode entwickelt wurde (DIN 53787). Die MFT wird im allgemeinen als diejenige minimale Temperatur definiert, welche die Bildung eines rissfreien und transparenten Filmes ermöglicht, der aus einer wässrigen Polymerdispersionen gegossen wird [65, 102]. Sie wird nach dem Ausgießen der Dispersionen auf eine Temperaturgradientenbank visuell bestimmt.

Allerdings macht die MFT keine Aussagen darüber, ob in Filmen, die bei Temperaturen oberhalb der MFT auf einen Kern aufgetragen werden, Koaleszenz stattgefunden hat. Denn nach obiger Definition handelt es sich bei der MFT um diejenige minimale Temperatur, welche ausreicht, die Latexpartikel soweit zu deformieren, dass keine interstitiellen Räume mehr im Film vorhanden sind, deren Durchmesser größer ist als die Wellenlänge des sichtbaren Lichts [64]. Damit kann sie nur als Kenngröße der Phase II der Filmbildung (Deformation) dienen [64, 119], die mit der Entstehung optischer Transparenz assoziiert wird.

Beim pharmazeutischen Wirbelschichtcoating mit wässrigen Dispersionen werden in der Regel Betttemperaturen gewählt, die knapp oberhalb der MFT liegen [24, 77], wodurch gewährleistet werden soll, dass der arzneistoffhaltige Kern nach dem Überzugsprozess vollständig von einem transparenten Film umhüllt ist.

Die MFT ist u.a. abhängig vom Durchmesser der Latexpartikel und der Elastizität des Polymers. Praktische Bedeutung hat die Erniedrigung der MFT durch den Zusatz von Weichmachern zu den verwendeten Dispersionen [33].

3.2. Die Glasübergangstemperatur

An der Glasübergangstemperatur (T_g) gehen Polymere vom glas- in den kautschukelastischen Zustand über. Die Beweglichkeit der Polymerketten oberhalb der T_g ist immer noch eingeschränkt, aber bei weiterer Temperaturerhöhung können sich immer mehr Ketten freier bewegen. Thermodynamisch betrachtet stellt die T_g keinen thermischen Übergang erster Ordnung dar, da keinerlei Unstetigkeiten beobachtet werden, wenn die Entropie oder das Volumen des Polymers als Funktion der Temperatur gemessen wird. Hingegen kann in der Nähe der T_g eine Änderung der Ableitung der Eigenschafts-Temperatur-Kurve gemessen werden, weshalb i.a. von einem Übergang zweiter Ordnung gesprochen wird. Allerdings zeigt der Glasübergang charakteristische Züge eines Relaxationsprozesses, der Wert ist von der verwendeten Messmethode und -geschwindigkeit abhängig.

Die Überschreitung der T_g ist Voraussetzung für die Koaleszenz bzw. Interdiffusion der Latexpartikel in der Phase III der Filmbildung [119] und erlangt daher hinsichtlich der Temperung entscheidende Bedeutung.

4. Wichtige Parameter der Temperung

Da sich die Betttemperatur bei einem Überzugsprozess in der Wirbelschicht auf ein pharmazeutisches Substrat in der Regel nach der MFT richtet, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Filmbildung nach dem Überzugsprozess abgeschlossen ist, da die MFT keine Aussagen über Koaleszenz der Latexpartikel macht (siehe 3.1.). Außerdem gibt es noch keine Befunde darüber, ob die MFT als Parameter für die Filmbildung in einem Wirbelschichtgerät geeignet ist, bei dem die wässrige Dispersion über eine Zweistoffdüse tröpfchenförmig auf einen Kern aufgetragen wird.

Daher ist es oft notwendig, überzogene arzneistoffhaltige Kerne einer thermischen Nachbehandlung (Temperung) bei Temperaturen oberhalb der T_g zu unterziehen,

um eine vollständige Partikelkoaleszenz zu erzwingen, die im allgemeinen als Voraussetzung für Lagerungsstabilität gesehen wird [1, 24, 42]. Ohne nachträgliche Temperung kommt es bei unvollständiger Filmbildung zur „further gradual coalescence“ (siehe 1.3.).

Neben der Temperatur sind bei der Temperung die Faktoren relative Luftfeuchte und Dauer der Temperung zu berücksichtigen.

4.1. Temperatur

Grundvoraussetzung für die Interdiffusion der Polymere zu einem homogenen Film ist eine Temperungstemperatur, die oberhalb der Tg des jeweiligen Filmüberzugs liegt [64, 119] und damit eine ausreichende Beweglichkeit der Polymere für die Interdiffusion gewährleistet. Die Polymerbeweglichkeit nimmt mit steigender Temperatur zu, weshalb sich die Zeit bis zur Entstehung eines homogenen Films durch Temperaturerhöhung verkürzen lässt [1, 24]. Dem stehen jedoch insbesondere der erhöhte Energiebedarf, die erhöhte Klebeneigung der Filmüberzüge und die erhöhte Temperaturbelastung des Systems entgegen, wobei das Problem der ausgeprägteren Klebeneigung der Filmüberzüge oberhalb ihrer Tg durch einen zusätzlichen Überzug aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) vermieden werden kann.

Guo et al. [48] postulieren fernerhin, dass die Temperung von EC-Filmen oberhalb von 100°C die Bildung eines kontinuierlichen Filmes unmöglich macht. Das sich unterhalb eines zunächst gebildeten, oberflächlichen Filmes vorhandene Wasser hat dann einen Wasserdampfdruck von mehr als einem bar, weshalb es als Folge zu einem Aufreißen des oberflächlichen Filmes kommt. Der fertige Film besitzt dann eine poröse Struktur, weswegen sich die Permeabilität solcher Filme oberhalb von Temperungstemperaturen von 100°C gegenüber niedrigeren Temperungstemperaturen erhöht.

Wenn nicht bei solch hohen Temperaturen getempert wird, kommt es bei der Temperung oberhalb der T_g eines Filmüberzugs in der Regel mit steigenden Temperungstemperaturen zu einer Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit, was im allgemeinen auf die durch zunehmende Interdiffusion bedingte Verdichtung des Filmüberzugs zurückgeführt wird [1, 4, 12, 24, 48, 77]. Das Ausmaß der durch Temperung verursachten Retardierung ist aber z.B. abhängig von der Weichmacherkonzentration. So konnte Bodmeier [12] für mit TEC weichgemachte EC-Filme aus wässrigen Dispersionen zeigen, dass die Temperung nur bei vergleichsweise niedrigen TEC-Konzentrationen im Filmüberzug zu einer Retardierung der Arzneistofffreisetzung führt. Die Temperung von Filmen mit hohen TEC-Konzentrationen bedingt hingegen keine weitere Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit, was sich nach Bodmeier daraus erklärt, dass diese hohen Weichmacherkonzentrationen bereits während der initialen Filmbildung vollständige Koaleszenz garantieren. Desweiteren konnte er feststellen, dass eine erhöhte Temperungstemperatur auch zur Beschleunigung der Freisetzungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes führen kann, wenn es während der Temperung zur Arzneistoffmigration aus dem Kern in den Filmüberzug kommt [12].

4.2. Relative Feuchte

Da Wasser einen weichmachenden Effekt hat, beeinflusst auch die während der Temperung eingestellte relative Feuchte die Polymerinterdiffusion. Daraus erklärt sich die Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit nach Temperung unter höheren relativen Feuchten [1, 2].

Demnach besteht durchaus die Möglichkeit, durch die Einstellung hoher relativer Luftfeuchten die Temperungstemperatur entsprechend zu erniedrigen bzw. die Temperungsdauer zu verkürzen.

In jedem Fall ist es unerlässlich, die Temperatur und die relative Feuchte während der Temperung im Hinblick auf möglichst hohe Lagerungsstabilität aufeinander abzustimmen [24, 86].

4.3. Temperungsdauer

Aufgrund seiner Untersuchungen an mit Acetyltributylcitrat weichgemachten Eudragit® RS 30 D-Filmen hat Guma den Einfluss der Temperungsdauer auf die Barriereigenschaften der Filme untersucht und die verschiedenen durch die Temperung erreichten Zustände als (a) untertempert, (b) optimal getempert, (c) übertempert und (d) supertempert bezeichnet [18].

Untertempert sind die Filmüberzüge nach Guma, wenn die Temperungsdauer zu kurz ist, um die vollständige Interdiffusion der Polymere zu ermöglichen. Erst wenn diese zu der Bildung eines homogenen Filmes führt, kann von optimal getemperten Filmüberzügen gesprochen werden, die Freisetzungsraten durch solche Filme ist minimal.

Guma konnte nun feststellen, dass sich die Freisetzungsgeschwindigkeit nach weiterer Fortführung der Temperung auch wieder beschleunigen kann und führt dies auf unerwünschte Strukturveränderungen im Film zurück, die sich auf die Verflüchtigung von Weichmachern zurückführen lassen. Danach führt die Weichmacherverflüchtigung zur Bildung von Hohlräumen und einer damit einhergehenden Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung. Durch das erneute Zusammenfließen dieser Hohlräume im weiteren Temperungsverlauf wird schließlich der Supertemperungs Zustand erreicht, der wieder eine gewisse Verdichtung des Filmüberzugs mit sich bringt und damit eine erneute Verlangsamung der Freisetzungsraten.

C. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNGEN

I. Herstellung der Diffusionspellets

1. Ausgangsmaterialien

1.1. Theophyllin-Pellets

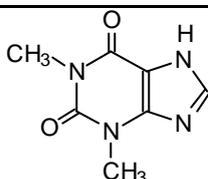
1.2.1. Theophyllin als Modellarzneistoff

Theophyllin, welches in den Untersuchungen als Modellarzneistoff dient, wurde bereits 1888 durch Albrecht Kossel als Bestandteil des Tees identifiziert (in [115]) und von Samson Raphael Hirsch 1922 als Bronchodilatator erkannt (in [115]). Es wird heute bei Neugeborenen-Apnoe [81], beim Status Asthmaticus [66] und insbesondere in der Pharmakotherapie des persistierenden Asthma bronchiale (Schweregrade 2-4) als „Controller“ [90, 114] sowie bei der Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (chronisch-obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem) im Rahmen des Stufenplanes für die Langzeittherapie eingesetzt [113]. Wegen der geringen therapeutischen Breite des Theophyllins empfiehlt die Deutsche Atemwegsliga die Applikation eines peroralen Retardpräparates für die Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale bzw. der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen [113, 114]. Die Entwicklung geeigneter Retardpräparate in den 70er Jahren war die Voraussetzung für die Integration des Theophyllins in die genannten Therapien [115].

Einige relevante physikalisch-chemische Eigenschaften des Theophyllins sind in Tab. 1 zusammengefasst. Bei Theophyllin handelt es sich um ein Methylxanthin mit sehr geringer Basizität ($pK_{s1} = 0,3$) und ebenfalls schwacher Acidität ($pK_{s2} = 8,6$) [31], weshalb Theophyllin im gesamten pH-Bereich des Gastrointestinaltrakts weitgehend undissoziiert vorliegt [36, 72]. Als Modellsubstanz hat Theophyllin zudem den Vorteil, dass sich seine Sättigungskonzentration bei physiologischen

pH-Werten kaum ändert. Sie schwankt im pH-Bereich von 1,14 bis 7,68 bei Ionenstärken von 0,1 zwischen 1,12 g/100ml (pH = 4,41) und 1,60 g/100ml (pH = 7,68). Erst unterhalb bzw. oberhalb dieser pH-Werte kommt es zu einer sprunghaften Erhöhung der Löslichkeit von Theophyllin [36]. In 0,1 N-HCl, dem Standardmedium bei den Freisetzungsuntersuchungen, beträgt die Sättigungskonzentration bei 37°C 1,6 g/100ml [37].

Tab. 1: Eigenschaften des Modellarzneistoffs Theophyllin

Theophyllin			
		Methylxanthin Theophyllin	
Eigenschaften	M _r	180,2	
	pK _s -Werte	0,3 und 8,6	[31]
	Basallöslichkeit (37°C, μ=0,0)	0,96 g/100ml	[37]
	Basallöslichkeit (37°C, μ=0,1)	1,12 g/100ml	[36]
	Löslichkeit in 0,1 N-HCl (37°C)	1,56 g/100ml	[37]
	Absorptionsminimum in 0,1 N-HCl (37°C)	243,4 nm	[37]
offizinelles Theophyllin	Ph. Eur. 2000	Theophyllin / -	Monohydrat

1.2.2. Verwendete Pellets

Um den Einfluss der Struktur und Zusammensetzung von Filmüberzügen aus wässrigen Ethylcellulose- bzw. quartären Polymethylmethacrylat-Dispersionen auf die Freisetzung des Modellarzneistoffs zu untersuchen, werden diese auf einen theophyllinhaltigen Kern aufgetragen. Die Verwendung von Pellets bei der

Herstellung von Diffusions-Retard-Arzneiformen empfiehlt sich aufgrund der vielfachen Vorteile, welche multiple-unit-Arzneiformen gegenüber monolithischen Arzneiformen besitzen [67].

Theophyllin-Pellets 83%

Die unretardierten Theophyllin-Pellets, die im Strea-1-Wirbelschichtgerät überzogen werden, haben einen Arzneistoffgehalt von 83% [37]. Die restlichen 17% setzen sich nach Angaben der Herstellerfirma aus Saccharose, Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 603) und den Polyethylenglycolen 400 und 600 zusammen. Der Pelletdurchmesser beträgt 1,00 bis 1,40 mm.

Theophyllin-Pellets 94%

Für die Herstellung von Theophyllin-Diffusionspellets im GPCG-Wirbelschichtgerät werden hingegen Pellets mit einem Arzneistoffgehalt von 94% verwendet. Sie enthalten zusätzlich Gelatine und Polyvinylpyrrolidon als Hilfsstoffe und haben einen Durchmesser zwischen 0,80 und 1,25 mm.

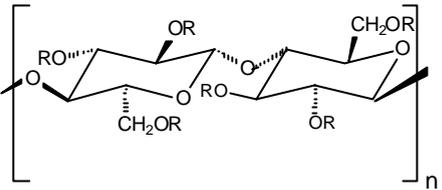
1.2. Die wässrigen Dispersionen

1.2.1. Wässrige Ethylcellulose-Dispersion (Aquacoat⁰)

Die Ethylcellulose(EC-)-Dispersion Aquacoat® wird seit Beginn der 80er Jahre als Ausgangsdispersion für die Herstellung filmüberzogener Retard-Arzneiformen verwendet [5, 42].

Es handelt sich um eine kolloidale Dispersion stabilisierter EC-Partikel in Wasser mit einem Feststoffgehalt von etwa 30%. Wichtige Kenndaten der Dispersion finden sich in Tab. 2.

Tab. 2: Eigenschaften der wässrigen Ethylcellulose-Dispersion Aquacoat® ECD-30

Aquacoat [®] ECD-30			
			R = -H -CH ₂ -CH ₃
	Ethylcellulose in Aquacoat [®]		
Zusammensetzung	Ethylcellulose	24,5-29,5 %	[35]
	Natriumlaurylsulfat	0,9-1,7 %	[35]
	Cetylalkohol	1,7-3,3 %	[35]
	Dimeticon	nicht spezifiziert	
Eigenschaften	M _r der Ethylcellulose	80 000	[116]
	Partikelgröße	85 % < 500 nm	[35]
	Feststoffgehalt	29-32 %	[35]
	Viskosität	< 150 mPa·s	[35]
	Ethoxylgehalt der EC	48,0-49,5 %	[35]
	Substitutionsgrad	2,41-2,51	[55]
	MFT	78°C*	
	Ts** des Films	94°C*	
offiziinelle EC-Dispersion	USP 24	Ethylcellulose Aqueous Dispersion	

* eigene Messwerte

** Erweichungstemperatur aus TMA-Messungen

Da die Herstellung von Aquacoat[®] nicht, wie bei den „echten“ Latexdispersionen, durch Emulsionspolymerisation, sondern durch das Emulgieren einer organischen Lösung von Ethylcellulose (Ethocel[®] Std. 10 Premium, Dow Chemical, USA-Michigan) in Wasser und nachfolgendes Abziehen des Lösungsmittels erfolgt, spricht man bei Aquacoat[®] von einer Pseudolatex.

Aus herstellungsbedingten Gründen und zur Verbesserung der Dispersionsstabilität enthält Aquacoat® die oberflächenaktiven Substanzen Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat [35]. Geringe Mengen an Dimeticon sind der Dispersion als Entschäumer beigelegt [116]. Die genaue Zusammensetzung der in den verschiedenen Versuchsreihen verwendeten Aquacoat®-Chargen ist in Tab. 3 wiedergegeben.

Tab. 3: Feststoffgehalt (FG) und Zusammensetzung der in verschiedenen Versuchsreihen verwendeten Aquacoat®-Dispersionen (EC: Ethylcellulose; NaLS: Natriumlaurylsulfat; CA: Cetylalkohol)

Charge	FG in %	EC in %	NaLS in %	CA in%	Versuche
J7322	30,7	26,8	1,2	2,7	MFT, DSC
J8203	30,8	26,6	1,4	2,8	Filmüberzüge (Strea-1)
J8301	29,8	26,2	1,0	2,6	TMA
J8481	30,7	26,7	1,1	2,9	Filmüberzüge (GPCP)

Wegen der hohen Mindestfilmbildetemperatur (MFT) von 78°C (Tab. 2), müssen der Dispersion Weichmacher zugesetzt werden, welche die MFT senken und damit das Aufbringen von Aquacoat® auf arzneistoffhaltige Kerne in einem Wirbelschichtgerät bei niedrigeren Temperaturen ermöglichen.

Die niedrige Viskosität der verwendeten Dispersionen (durchschnittlich 10 mPa·s) erlaubt das problemlose Einarbeiten viskositätserhöhender Substanzen, zu denen z.B. die als Porenbildner verwendeten Celluloseether gehören.

1.2.2. Wässrige quartäre Polymethylmethacrylat-Dispersion (Eudragit[®] RS 30 D)

Die Verwendung von wässrigen Eudragit[®] RS-Dispersionen zur Herstellung von Retard-Filmüberzügen wird ebenfalls seit den 80er Jahren propagiert [69].

Eudragit[®] RS 30 D ist die wässrige Dispersion eines quartären Poly-methacrylats (quartären PMMAs) mit einem Feststoffgehalt von gleichfalls 30%. Das molare Verhältnis der quartären Ammoniumgruppen zu den neutralen Estergruppen beträgt 1:40. Neben dem Filmbildner enthält die Dispersion 0,25% Sorbinsäure als Konservierungsmittel und geringe Mengen an Natriumhydroxid. Wichtige Kenndaten von Eudragit[®] RS 30 D sind in Tab. 4 aufgelistet.

Tab. 4: Eigenschaften der wässrigen quartären Polymethacrylat-Dispersion Eudragit[®] RS 30 D

Eudragit [®] RS 30 D			
	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OC}_2\text{H}_5}}{\overset{\text{H}}{\text{C}}} \right]_{n_1}$	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OCH}_3}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_{n_2}$	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\substack{ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{OCH}_2 - \text{CH}_2 - \overset{\oplus}{\text{N}}(\text{CH}_3)_3}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_{n_3} \text{Cl}^-$
	quartäres Poly(ethylacrylat, methylmethacrylat, trimethylammoniummethacrylatchlorid) in Eudragit RS 30 D		
Spezifikation der Zusammensetzung	Ethylacrylat : Methylmethacrylat : Trimethylammoniummethacrylatchlorid	1 : 2 : 0,1	[92]
Eigenschaften	Sorbinsäure	0,25 %	[92]
	Natriumhydroxid	geringe Mengen	[92]
	M _r des Polymers	150 000	[70]
	Partikelgröße	100-500 nm	[69]
	Feststoffgehalt	28,5-31,5%	[92]
	Viskosität	max. 200 mPa.s	[92]
	MFT des Films	32°C*	
	Ts** des Films	80°C*	
offizinelle quartäre PMMA-Dispersion	USP 23	Ammonio Methacrylate Copolymer, Type B	

* eigene Messwerte

** Erweichungstemperatur aus TMA-Messungen

1.3. Additive

1.3.1. Weichmacher

Als Weichmacher dienen in der Regel niedermolekulare Substanzen, die schwer flüchtig sind. Wichtige Voraussetzung für ihren Einsatz ist die Kompatibilität mit dem jeweiligen Polymer, dessen Glasübergangstemperatur herabgesetzt werden soll.

Triethylcitrat (TEC) ist ein geeigneter Weichmacher sowohl für Aquacoat® [35] als auch für Eudragit® RS 30 D [69, 93]. Seine Kennparameter finden sich in Tab. 5.

Tab. 5: Eigenschaften des Weichmachers Triethylcitrat

Triethylcitrat			
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{HO}-\text{C}-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \text{CH}_2-\text{C}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \quad \parallel \\ \quad \text{O} \end{array}$		
	Citronensäuretriethylester, Triethylcitrat		
Zusammensetzung	Anteil freier Säuren (berechnet als Citronensäure)	< 0,1 %	[13]
	Wassergehalt	< 0,1 %	[13]
Eigenschaften	M _r	276,3	
	Smp.	-55 °C	[80]
	Sdp.	294 °C	[116]
	c _s in Wasser (25°C)	6,5 g/100ml	[80]
offizinelles TEC	Ph. Eur. 2000	Triethylcitrat	

1.3.2. Porenbildner

Um die Freisetzung durch wasserunlösliche Filmüberzüge zu beschleunigen besteht die Möglichkeit, in die Filme wasserlösliche Porenbildner einzuarbeiten.

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

Hochmolekulare, hydrophile Celluloseether werden in dieser Funktion bereits seit den 60er Jahren verwendet [22]. HPMC ist geeignet, die Freisetzungseigenschaften durch EC-Filme [39, 41, 46, 71, 97] sowie Retardüberzüge auf PMMA-Basis [24, 82] zu modifizieren. Bei HPMC handelt es sich um eine partiell O-methylierte und O-2-hydroxypropylierte Cellulose, für die Untersuchungen wird Pharmacoat® 603 verwendet (Tab. 6).

Tab. 6: Eigenschaften der als Porenbildner verwendeten HPMC Pharmacoat® 603

Pharmacoat [®] 603			
	Hydroxypropylmethylcellulose, Pharmacoat [®] 603		
Zusammensetzung	Methoxylgehalt	28,0-30,0 %	[97]
	Hydroxypropylgehalt	7,0-12,0 %	[97]
Eigenschaften	M _r	12 600	[97]
	Viskosität	3 mPa·s (2 %ige Lsg, 20°C)	[97]
	Ts* des Films	137°C**	
offizielle HPMC	Ph. Eur. 2000	Hypromellose	

* Erweichungstemperatur aus TMA-Messungen

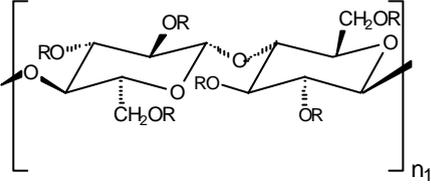
** eigene Messwerte

Hydroxyethylcellulose (HEC)

HEC ist eine partiell substituierte O-2-hydroxyethylierte Cellulose und damit wie die HPMC ebenfalls ein nichtionischer Celluloseether.

Für Filmüberzüge aus Eudragit RS 30 D stellt HEC einen geeigneten und effektiven Porenbildner dar [82] und wird daher auch als möglicherweise geeigneter Porenbildner für Aquacoat® eingesetzt. Wichtige Kenndaten der eingesetzten HEC Tylose® H 10 finden sich in Tab. 7.

Tab. 7: Eigenschaften der als Porenbildner verwendeten HEC Tylose® H 10

Tylose[®] H 10 D4			
			R = -H -CH ₂ -CH ₂ OH $\left[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \right]_{n_2} \text{R}$
	Hydroxyethylcellulose, Tylose [®] H 10 D4		
Zusammensetzung	durchschnittlicher Substitutionsgrad	ca. 2,0	[57]
Eigenschaften	M _r	ca. 48 000	[101]
	Viskosität	10 mPa·s (2 %ige Lsg, 20°C)	[56]
	Ts* des Films	57°C und 141°C**	
offizielle HEC	Ph. Eur. 2000	Hydroxyethylcellulose	

* Erweichungstemperatur aus TMA-Messungen

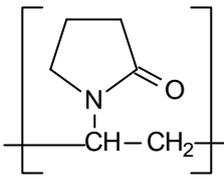
** eigene Messwerte

Polyvinylpyrrolidon (PVP)

Ebenso wie HEC wird auch das wasserlösliche, niedrigviskose PVP Kollidon 17 PF als potenzieller Porenbildner für Aquacoat® verwendet, wenngleich Eudragit

RS 30 D-Filme aus wässrigen Dispersionen mit 10% PVP den Arzneistoff nach
Temperung bei 60°C unbefriedigend langsam freisetzen [82].

Tab. 8: Eigenschaften des als Porenbildner verwendeten PVP Kollidon® 17 PF

Kollidon[®] 17 PF			
			
	Polyvinylpyrrolidon, Kollidon [®] 17 PF		
Eigenschaften	M _r	7 000 - 11 000	[6]
	Viskosität	K-Wert: 16-18 (siehe Ph. Eur. 2000)	[6]
	PF	pyrogenfrei	[6]
	Te* des Films	n.u.	
offizinelles PVP	Ph. Eur. 2000	Povidon	

* Erweichungstemperatur aus TMA-Messungen

2. Herstellung der wässrigen Dispersionen

Zunächst wird der Weichmacher Triethylcitrat (TEC) in die jeweilige wässrige Polymerdispersion eingerührt. Anschließend wird die weichmacherhaltige Dispersion für 15 Minuten mit einer entsprechenden Lösung des Porenbildners gemischt. Die Dispersionen haben im Ergebnis einen Feststoffgehalt von 25%

Die in dieser Arbeit genannten Mengen an zugesetztem Weichmacher bzw. Porenbildner beziehen sich auf die Menge an Filmbildner (EC bzw. quartäres PMMA) in der Dispersion und entsprechend auf die Menge an Filmbildner im fertigen Film. Detaillierte Angaben zur Herstellung der Dispersionen finden sich unter D.I.1.2., eine Übersicht über die Zusammensetzung der untersuchten EC-Filmüberzüge bzw. gegossenen Filme unter D.I.1.2..

3. Herstellung der Diffusionspellets in der Wirbelschicht

Das Überziehen von arzneistoffhaltigen Pellets in einem Wirbelschichtgerät (WSG) hat sich seit der Entwicklung der „Luft-Suspensions-Technik“ durch Wurster [120] zu einem gängigen Verfahren für die Herstellung filmüberzogener Arzneistoffpellets entwickelt [67, 79].

3.1. Strea-1-Wirbelschichtgerät

Unter definierten Bedingungen werden die wässrigen Dispersionen im Strea-1-Wirbelschichtgerät über eine Zweistoffdüse im bottom-spray-Gleichstromverfahren auf die unretardierten Theophyllin-Pellets 83% aufgetragen. Die Prozessparameter richten sich in erster Linie nach den von Sutter [103] und Gunder [45] durchgeführten Versuchsreihen an diesem Gerät und sind unter D.I.2. aufgeführt.

Aufgrund von Sprühverlusten ergibt sich schließlich ein Feststoffauftrag von etwa 11%, was einer Filmdicke von ca. 30 µm entspricht.

Die Nachtemperung der Diffusionspellets in Petrischalen erfolgt auf Horden in einem Trockenschrank unter konditionierten Bedingungen über Blaugel oder Hygrostaten-Lösungen.

3.2. Glatt Particle Coater Granulator (GPCG-1)

Eine Zusatzeinrichtung des verwendeten GPCG-1-Wirbelschichtgeräts erlaubt die Konditionierung der Zuluftfeuchte. Daher kann in diesem Gerät auch eine sich direkt an das Überziehen anschließende Temperung der Diffusionspellets unter definierten Bedingungen durchgeführt werden.

Nähere Angaben zur Konditionierung der Zuluftfeuchte und den Prozessparametern sind unter D.I.3. aufgeführt.

In einem ersten Ansatz werden die Theophyllin-Pellets 94% im GPCG-1 zunächst mit einer wässrigen Ethylcellulose-Dispersion, die 25% TEC als Weichmacher und 20% HPMC als Porenbildner enthält, besprüht und direkt im Anschluss in der Wirbelschicht getempert.

Die Freisetzungskurve dieser bei 60°C und 20% relativer Zuluftfeuchte getemperten, in 0,1 N-HCl bei 150 Upm und 37°C freigesetzten Theophyllin-Pellets ist in Abb. 3 gezeigt. Demnach reichen die genannten Temperungsbedingungen offensichtlich aus, um eine retardierte Arzneistofffreisetzung zu erzielen.

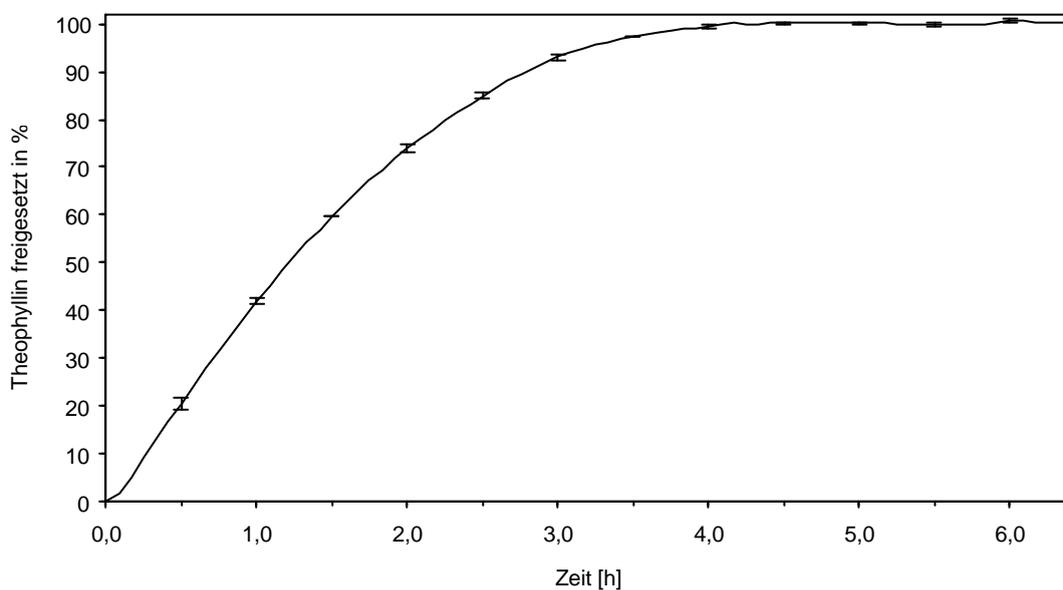


Abb. 2: Freisetzung von Theophyllin aus in der Wirbelschicht getemperten EC Diffusionspellets mit 25% TEC und 20% HPMC im Film (Temperung: 70 min bei 65°C und 20% relativer Zuluftfeuchte); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

Um Material einzusparen und die Temperungsversuche zu beschleunigen wird nachfolgend nur noch ein weiterer Ansatz von Pellets mit der gleichen EC-Dispersion unter denselben Bedingungen überzogen. Nur die Auftragszeit wird von 50 min auf 65 min verlängert, um die Auftragsmenge von 400 g auf 600 g und damit die Freisetzungsdauer auszudehnen.

Jeweils 100 g dieser Charge werden nachfolgend unter verschiedenen Bedingungen im selben Gerät getempert.

II. Freisetzungskarakteristik durch Ethylcellulose(EC-)Filme aus der wässrigen Dispersion Aquacoat[®]

Nach Gl. 5 steigt die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung durch poröse Filmüberzüge proportional mit der Porenfraktion innerhalb der Filmmatrix an (s. B.I.1.2.). In den untersuchten Überzügen entstehen die Poren durch die Extraktion der eluierbaren Bestandteile ins Freisetzungsmittel. Die mit Aquacoat[®] überzogenen und untersuchten Diffusionspellets enthalten als eluierbare Bestandteile neben den genuin enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat den Weichmacher TEC sowie HPMC als eigentlichen Porenbildner. Die Modifizierung der Freisetzungsgeschwindigkeit wird durch die Variation des Porenbildneranteils erreicht.

Nach Untersuchungen von Frohoff-Hülsmann [37] migrieren 80% der eluierbaren Bestandteile innerhalb von 60 min aus Aquacoat[®]-Filmen, die 20% Diethylphthalat und 10% HPMC im Film enthalten, in das Freisetzungsmittel Wasser. Wegen des zusätzlich aufgenommenen Quellungswassers übersteigt die Wasserfraktion der vollständig extrahierten Filme am Ende sogar den Anteil an eluierbaren Bestandteilen.

Um die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom Anteil an Porenbildner bzw. eluierbaren Bestandteilen zu untersuchen, werden Filmüberzüge mit HPMC-Konzentrationen von 0 - 20%* auf Theophyllin-Pellets 83% aufgesprüht (s. D.I.2.), die nachfolgend für eine Stunde bei 90°C über Blaugel getempert werden (s. D.I.4.1.). Da die auf die Kerne aufgetragenen Feststoffmengen ebenso wie die Prozessparameter des Filmüberzugsverfahrens und der Temperung für alle Ansätze identisch sind, ist von gleich dicken

* soweit nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben auf die Menge an EC in der Dispersion bzw. im Film

Filmüberzügen der verschiedenen Diffusionspellets auszugehen, was einen direkten Vergleich von Kennparametern der Freisetzung erlaubt.

1. Freisetzungsbedingungen

Die Diffusionspellets werden in einer Blattrührer-Apparatur nach Ph. Eur. 2000 freigesetzt, wobei eine Rührgeschwindigkeit von 150 Upm und eine Freisetzungstemperatur von 37°C gewählt wird. Als FreisetzungsmEDIUM dient 0,1 N-HCl, die Messung der Theophyllin-Konzentration erfolgt alle 5 Minuten spektralphotometrisch bei 243,4 nm im Absorptionsminimum (s. D.II.1.).

2. Die Zweiphasigkeit der Freisetzung

2.1. Freisetzung durch wassergefüllte Poren

2.1.1. Theorie des Porenwiederverschlusses

Die Freisetzung durch poröse Diffusionsmembranen folgt nach den Gl. 3 - 6 einer Kinetik nullter Ordnung (s. B.I.1.). Bei porösen, weichmacherhaltigen Aquacoat[®]-Filmen wird allerdings häufig eine Zweiphasigkeit der Freisetzung beobachtet [39, 46], die auf einen teilweisen Wiederverschluss von Poren während der Freisetzung zurückgeführt wird. Dieser Effekt ist bei lipophilen Weichmachern stärker ausgeprägt, da diese während der Freisetzung länger im Film verbleiben und damit den Porenwiederverschluss länger und stärker fördern (s. B.I.2.2.) [39]. Erst nach der vollständigen Weichmachermigration bleibt das Porenvolumen konstant, die Mobilität der EC-Moleküle ist dann für weiteren Porenwiederverschluss unzureichend.

Trotz des Einsatzes des vergleichsweise hydrophilen Weichmachers TEC in allen Untersuchungen zeigen die Freisetzungen durch ausreichend getemperte Filmüberzüge* eine deutliche Zweiphasigkeit. Nach 1,5 h bis 3 h kommt es unabhängig von der Filmzusammensetzung zur Verlangsamung der Freisetzung. In Abb. 3 ist beispielhaft die Summenkurve sowie die Ableitung der Summenkurve der Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC in den Überzügen gezeigt.

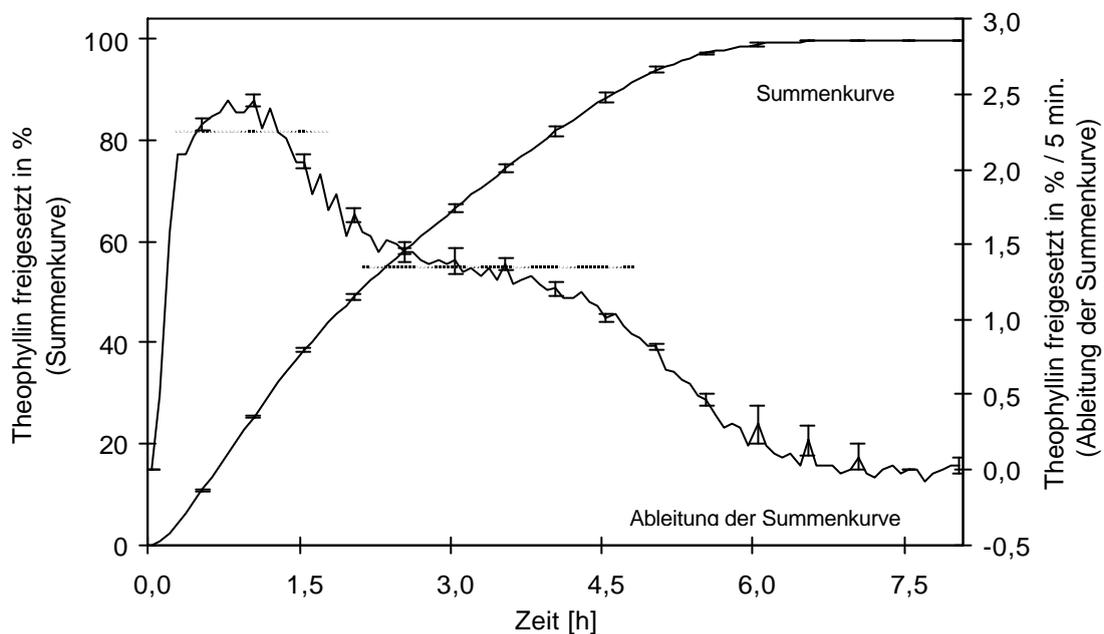


Abb. 3: Summenkurve und Ableitung der Summenkurve der Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Die Zweiphasigkeit spiegelt sich in den beiden annähernd linearen Bereichen der Summenkurve sowie in den beiden markierten „Plateau-Phasen“ der Ableitung der Summenkurve wieder. Die Ableitung der Summenkurve verdeutlicht zudem, dass die Übergänge von der ersten in die zweite Freisetzungsphase und von der zweiten Freisetzungsphase zum Ende der Freisetzung hin nicht abrupt erfolgen.

* oberhalb der kritischen Temperungstemperatur (s. C.III.)

Letzterer Übergang ist letztlich auf die Unterschreitung der Sättigungskonzentration von Theophyllin im Pelletinneren wegen weitgehender Entleerung der Pellets an Arzneistoff gegen das Ende der Freisetzung hin zurückzuführen.

Aufgrund der beiden linearen Kurvenbereiche ist es möglich, die mittlere Auflösungszeit (mean dissolution time: MDT) für eine 100%ige Freisetzung ($MDT_{100\%}$) über ein Modell zu berechnen, bei dem der Freisetzungsverlauf durch zwei sich treffende Strecken angenähert beschrieben wird, deren Steigung den Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung (k_f^0 -Werten) der jeweiligen Freisetzungsphase entspricht. Die über das Modell berechnete $MDT_{100\%}$ für die in Abb. 1 dargestellte Kurve beträgt 2,24 h, der über die experimentell bestimmten Freisetzungsdaten berechnete Wert 2,34 h*. Der niedrigere Wert für die berechnete $MDT_{100\%}$ erklärt sich in erster Linie aus der Nichtberücksichtigung der Freisetzungsverlangsamung in der terminalen Phase der Freisetzung. Die insgesamt gute Übereinstimmung unterstützt die These eines zweiphasigen Freisetzungsverlaufs.

Das Verhältnis des k_f^0 -Werts aus der zweiten Freisetzungsphase zum k_f^0 -Wert aus ersterer beträgt 0,60, die Freisetzung verlangsamt sich demnach in der zweiten Freisetzungsphase um 40%. Dies bedeutet nach der Theorie des Porenwiederverschlusses eine entsprechende Reduktion des Porenvolumens im Verlauf der Freisetzung.

2.1.2. Freisetzungstheorie nach Savastano et al.

* Messintervall von k_f^0 (erste Phase): 30 - 60 min
Messintervall von k_f^0 (zweite Phase): 2 - 4 h

Wenn der Freisetzungsverlauf mit der Theorie nach Savastano et al. (s. B.I.1.6.) erklärt werden könnte, müsste die Ableitung der Summenkurve die Form einer Bateman-Funktion annehmen, was aber für den gezeigten Fall nicht zutrifft (Abb. 3). Gegen die Savastano-Theorie spricht zudem der durchgängig lineare Freisetzungsverlauf in hochmolaren KCl-Lösungen (s. 2.2.). Allerdings ist nicht endgültig auszuschließen, dass sich der Kurvenverlauf aus der Summe beider Theorien (Porenwiederverschluss und Theorie nach Savastano) ergibt.

2.2. Freisetzung durch ein kohärentes HPMC-Gel innerhalb des Films

Mit der Zugabe von Elektrolyten zum FreisetzungsmEDIUM kann zum einen die osmotische Druckdifferenz zwischen der gesättigten Arzneistofflösung im arzneistoffhaltigen Kern und dem FreisetzungsmEDIUM variiert werden. Zum anderen migriert mit steigenden Elektrolytkonzentrationen weniger HPMC aus Aquacoat®-Filmen ins FreisetzungsmEDIUM und darüberhinaus verringert sich die Quellung des im Film verbleibenden HPMC-Anteils [38].

Nach Untersuchungen von Frohoff-Hülsmann [37, 38] an isolierten Diethylphthalat- und HPMC-haltigen EC-Filmen verringert sich, verglichen mit 0,1 N-HCl-Lösungen, die Migration von HPMC in 1,5 N-NaCl-Lösungen, wohingegen die übrigen eluierbaren Bestandteile unverändert extrahiert werden. Die zum Großteil im Film verbleibende Porenbildnerfraktion bildet unter Wasseraufnahme ein HPMC-Gel innerhalb des Filmüberzugs aus, so dass die Freisetzung des Arzneistoffs über die Diffusion durch dieses Gelgerüst stattfindet. Im Vergleich zur Diffusion durch wassergefüllte Poren verringert sich damit die Freisetzungsgeschwindigkeit.

Die Freisetzungskurven von Theophyllin durch EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC sind in Abb. 4 in Abhängigkeit von der KCl-Molarität im FreisetzungsmEDIUM gezeigt.

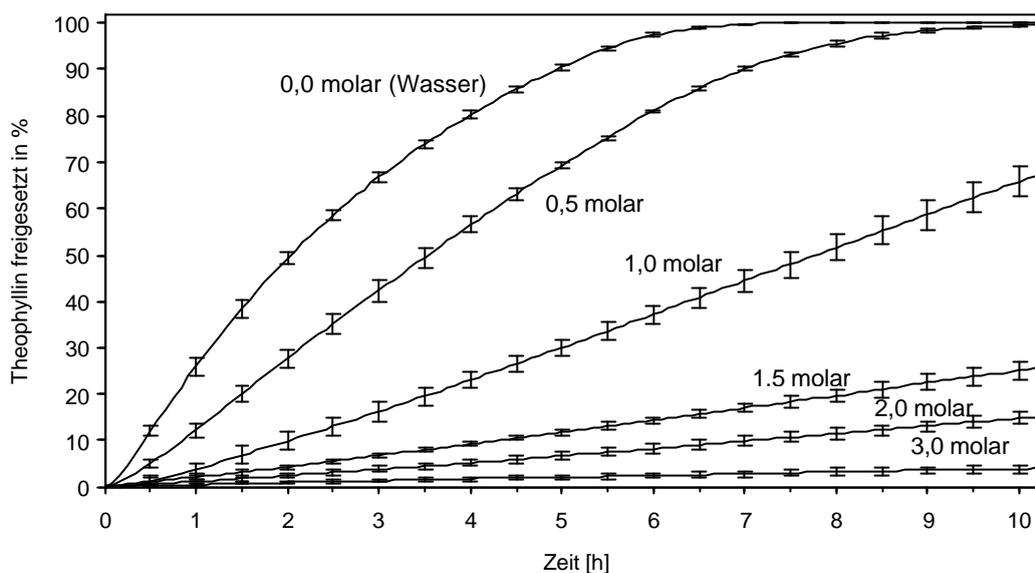


Abb. 4: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in verschiedenen molaren Kaliumchlorid-Lösungen (Temperatur: 1h bei 90°C über Blaugel); $\bar{x} \pm SD$, n=3

Die Freisetzungskurven verdeutlichen, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit sich mit zunehmender Konzentration an KCl verringert, was auf die erwähnte geringere Migration des Porenbildners ins FreisetzungsmEDIUM sowie die geringere Quellung des im Film verbleibenden Porenbildners bei höheren Elektrolytkonzentrationen zurückzuführen ist [38]. In 3-molaren KCl-Lösungen erfolgt die Freisetzung annähernd so langsam wie durch porenbildnerfreie Filme, was darauf schließen lässt, dass die HPMC kaum noch aus dem Film migriert und eine Quellung innerhalb der Filmmatrix weitestgehend unterbunden wird.

Die Freisetzung in den KCl enthaltenen Lösungen ist darüberhinaus nicht mehr zweiphasig, wie dies auch für Aquacoat[®]-Filme mit 11% TEC (w/w Film) und 30% HPMC (w/w Film) bei Freisetzung in 1,5 N-NaCl-Lösung beschrieben wird [37]. Während sich die Freisetzungsgeschwindigkeit in Wasser wiederum nach etwa zwei Stunden verlangsamt, folgt die Freisetzung in den verschiedenen molaren KCl-Lösungen über den größten Teil der Freisetzung einer Kinetik nullter Ordnung.

Offensichtlich bleibt das einmal gebildete HPMC-Gel über den gesamten Freisetzungsverlauf erhalten und unterliegt keinen weiteren Veränderungen. Diese Tatsache unterstützt die Annahme, dass die Theorie nach Savastano et al. ungeeignet ist, die Freisetzung von Theophyllin durch poröse EC-Membranen zu beschreiben.

2.3. Einfluss eines osmotischen Druckgradienten

Bisher wurde vorausgesetzt, dass die Freisetzung von Theophyllin durch die EC-Filme diffusionsgesteuert erfolgt. In der Literatur wird aber auch eine osmotisch gesteuerte Freisetzung durch EC-Membranen erwähnt [3, 88]. Eine Verlangsamung der Arzneistofffreisetzung im Verlauf der Freisetzung könnte dann auch aus einer Abnahme der osmotischen Druckdifferenz resultieren, die zwischen der gesättigten Theophyllin-Lösung im Pelletinneren und dem Freisetzungsmittel besteht.

Um den Einfluss eines osmotischen Druckgradienten auf die Freisetzungsgeschwindigkeit für die untersuchten Filmüberzüge zu untersuchen, werden Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC zunächst für drei Stunden in ein wässriges Freisetzungsmittel eingebracht, um die eluierbaren Bestandteile aus den Filmen zu extrahieren. Im direkten Anschluss werden die Diffusionspellets in verschiedenen molaren KCl-Lösungen überführt. Die Freisetzung erfolgt dabei jeweils in Drehkörbchen nach Ph. Eur. 2000, was die einfache und schnelle Überführung der Diffusionspellets in das zweite Freisetzungsmittel ermöglicht.

In Abb. 5 ist das Verhältnis des k_f^0 -Werts aus der zweiten Freisetzungsphase (nach dem Medienwechsel) zum k_f^0 -Wert aus der ersten Freisetzungsphase (vor dem Medienwechsel) als Ausmaß für die Freisetzungsverlangsamung gegen die osmotische Druckdifferenz aufgetragen.

Wie in Abb. 5 gezeigt, verlangsamt sich die Freisetzung nach dem Medienwechsel proportional zu den osmotischen Druckdifferenzen zwischen der gesättigten Theophyllin-Lösung im Pelletinneren und den 0,0 bis 1,0-molaren KCl-Lösungen (Korrelationskoeffizient von 0,996). Das Verhältnis der beiden k_f^0 -Werte für den Fall einer rein diffusionsgesteuerten Freisetzung, (y-Achsen-Schnittpunkt der Ausgleichsgeraden in Abb. 5) beträgt 0,785.

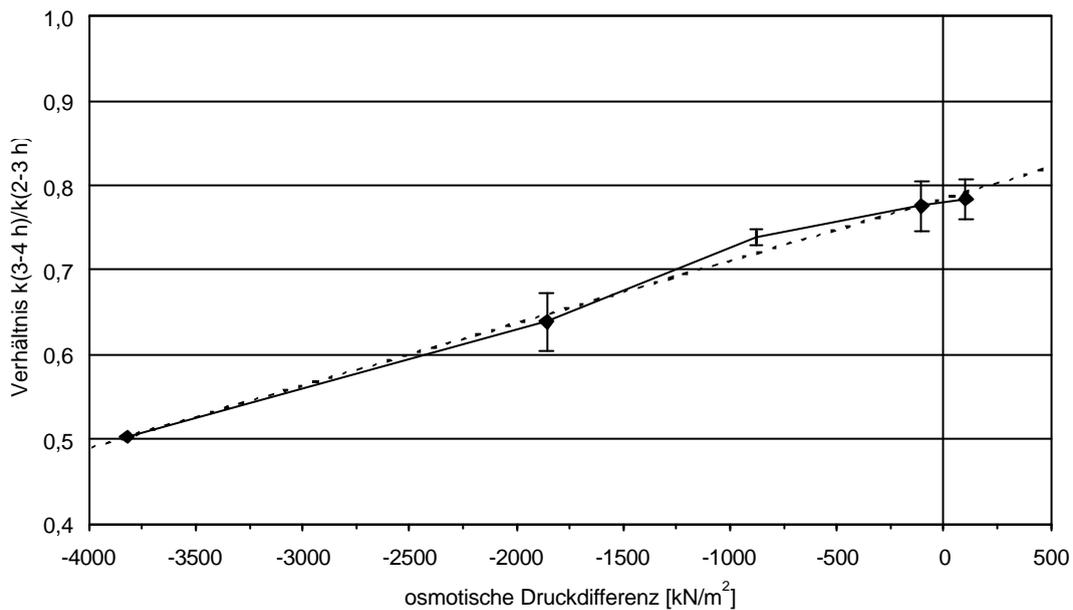


Abb. 5: Verhältnis der k_f^0 -Werte nach dem Medienwechsel zum k_f^0 -Wert vor dem Medienwechsel in Abhängigkeit von der osmotischen Druckdifferenz zwischen einer gesättigten Theophyllin-Lösung und 0,0 bis 1,0-molaren Kaliumchlorid-Lösungen (Temperatur: 1h bei 90°C über Blaugel); $\bar{x} \pm \text{SD}$, n=3

Für das aus der Regressionsgeraden berechnete Verhältnis der k_f^0 -Werte nach Überführung der Diffusionspellets in Wasser, wo die osmotische Druckdifferenz nach dem Medienwechsel ausschließlich aus der gesättigten Theophyllin-Lösung im Pelletinneren resultiert, ergibt sich allerdings rechnerisch kein nennenswerter Unterschied zu der nur diffusionsgesteuerten Freisetzung bezüglich des Verhältnisses der k_f^0 -Werte. Der osmotische Anteil an der Freisetzung macht

rechnerisch nur 0,0005% aus. Es zeigt sich folglich, dass der durch die gesättigte Lösung von Theophyllin im Inneren der Diffusionpellets aufgebaute osmotische Druck keinen Antrieb zur Freisetzung von Theophyllin durch die hier beschriebenen Filmüberzüge darstellt.

3. Einfluss der Filmzusammensetzung

3.1. Variation der HPMC-Konzentration

Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Theophyllins durch die Diffusionsüberzüge sollte nach Gl. 5 linear mit der Porenfraktion bzw. dem Anteil an eluierbaren Bestandteilen ansteigen (s. B.I.1.2.). Nach Frohoff-Hülsmann [37] besteht tatsächlich ein linearer Zusammenhang zwischen HPMC-Konzentrationen von 10% bis 30% (w/w Film) und den k_f^0 -Werten für die Freisetzung von Theophyllin durch Aquacoat[®]-Filme mit TEC oder Diethylphthalat als Weichmacher.

Die hier untersuchten EC-Diffusionspellets enthalten 20% TEC und HPMC-Konzentrationen zwischen 0% und 20%. Die Charakteristik der Freisetzung von Theophyllin aus diesen Pellets gibt Abb. 6 wieder.

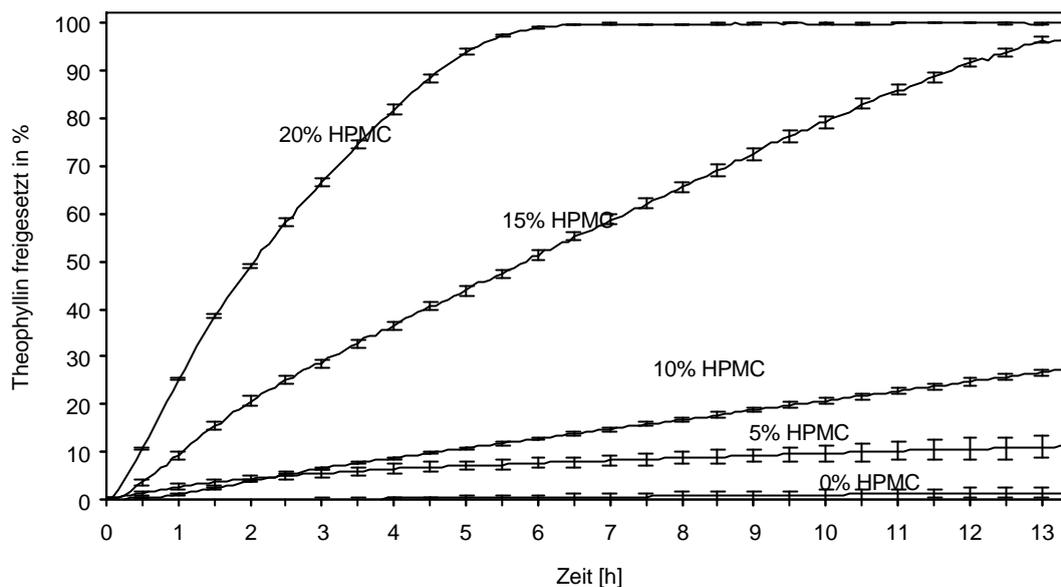


Abb. 6: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und steigenden Porenbildnermengen im Film (Temperatur: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Die Steigerung der Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender HPMC-Konzentration ist auf die Zunahme des Anteils an HPMC und damit an eluierbaren Bestandteilen im Film zurückzuführen. Um Unterschiede im Verfilmungszustand zu minimieren, werden jeweils gleiche Mengen an TEC bezüglich des Matrixpolymers EC eingesetzt.

Um die verschiedenen Freisetzungskarakteristiken miteinander zu vergleichen, werden aus den Freisetzungsdaten die k_f^0 -Werte aus der i.a. längeren zweiten Phase der Freisetzung sowie die $MDT_{100\%}$ -Werte für die verschiedenen Ansätze ermittelt (Tab. 9) und gegen den Anteil an eluierbaren Bestandteilen aufgetragen (Abb. 7 und 8). Im Falle zu niedriger Freisetzungsgeschwindigkeiten bzw. zu langer Freisetzungzeiten werden die $MDT_{100\%}$ -Werte nach linearer Extrapolation der Kurven auf eine 100%ige Arzneistofffreisetzung erhalten.

Tab. 9: k_f^0 -Werte und $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von der Fraktion eluierbarer Filmbestandteile im Film (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); $\bar{x} \pm SD$, n = 3

Konzentration an HPMC in %	Anteil eluierbarer Bestandteile im Film in %	k_f^0 - Werte aus der zweiten Phase der Freisetzung [$\% \times h^{-1}$]	$MDT_{100\%}$ - Werte [$\% \times h$]
0	26,36	0,22 +/- 0,12*	342,66 +/- 120,98***
5	28,97	0,72 +/- 0,08*	67,39 +/- 9,95***
10	31,25	2,01 +/- 0,06*	14,71 +/- 0,75
15	33,68	7,41 +/- 0,23*	6,11 +/- 0,29
20	35,81	17,39 +/- 0,29**	2,34 +/- 0,03

* Messintervall: 3 – 6h

** Messintervall: 2 – 4h

*** Berechnung nach Extrapolation des linearen Freisetzungssastes auf 100%ige Freisetzung von Theophyllin

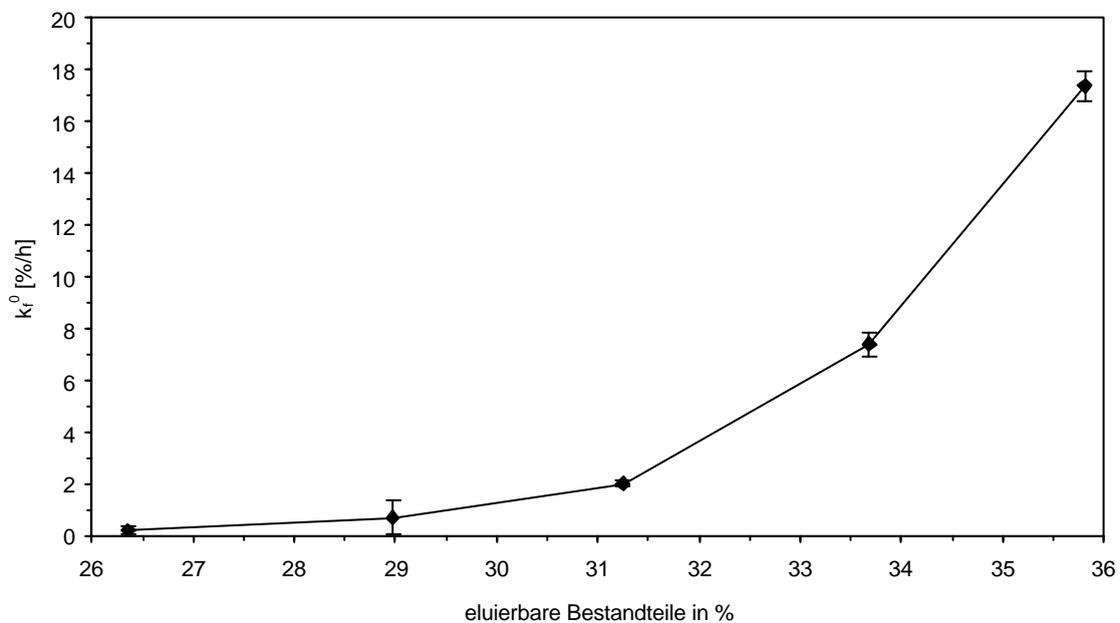


Abb. 7: k_f^0 aus der zweiten Phase der Freisetzung von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von der steigenden Fraktion eluierbarer

Filmbestandteile im Film, entsprechend HPMC-Konzentrationen von 0 bis 20% (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

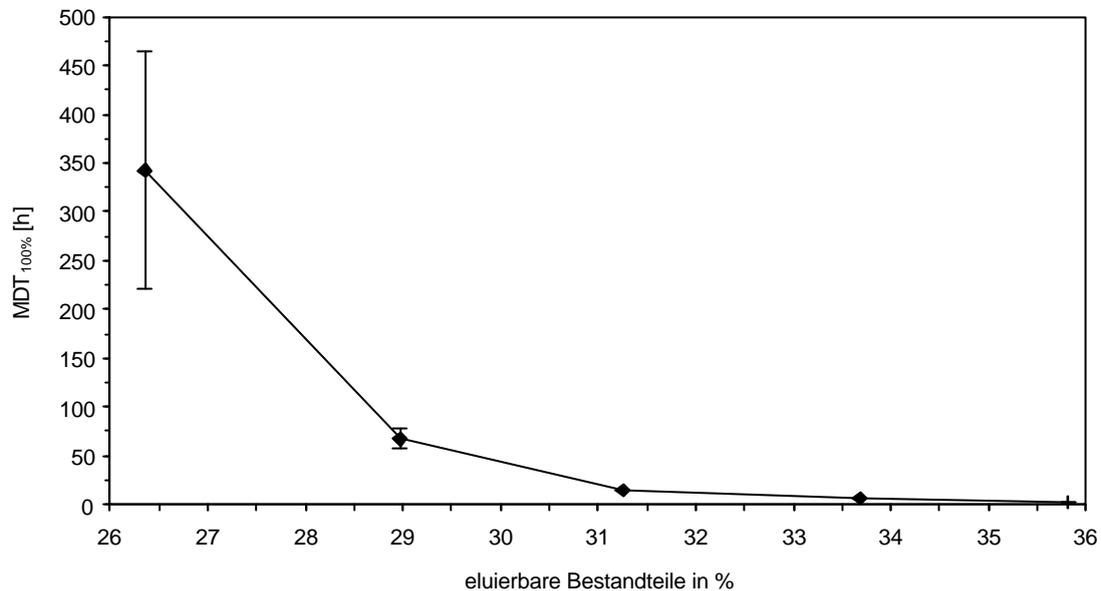


Abb. 8: MDT_{100%} von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von der steigenden Fraktion eluierbarer Filmbestandteile im Film, entsprechend HPMC-Konzentrationen von 0 bis 20% (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Für beide Fälle ergibt sich ein exponentieller Zusammenhang zwischen Freisetzungskennparameter und Anteil an eluierbaren Bestandteilen (Abb. 9 und 10). Die Korrelationskoeffizienten liegen für die k_f^0 -Werte bei 0,998 und für die MDT_{100%}-Werte bei 0,986. Werden die beiden Kennparameter nicht mit dem Anteil an eluierbaren Bestandteilen, sondern mit der HPMC-Konzentration korreliert, so ergibt sich ebenfalls ein exponentieller Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,975 für die Korrelation mit den k_f^0 -Werten und von 0,990 für die Korrelation mit den MDT_{100%}-Werten.

Dieser nicht-lineare Zusammenhang für den genannten Konzentrationsbereich lässt die Schlussfolgerung zu, dass sich erst oberhalb einer bestimmten Konzentration an eluierbaren Bestandteilen eine kohärente Porenmatrix innerhalb

des EC-Filmes ausbildet, Voraussetzung für eine unbehinderte Arzneistoffdiffusion durch wassergefüllte Poren innerhalb einer Matrix.

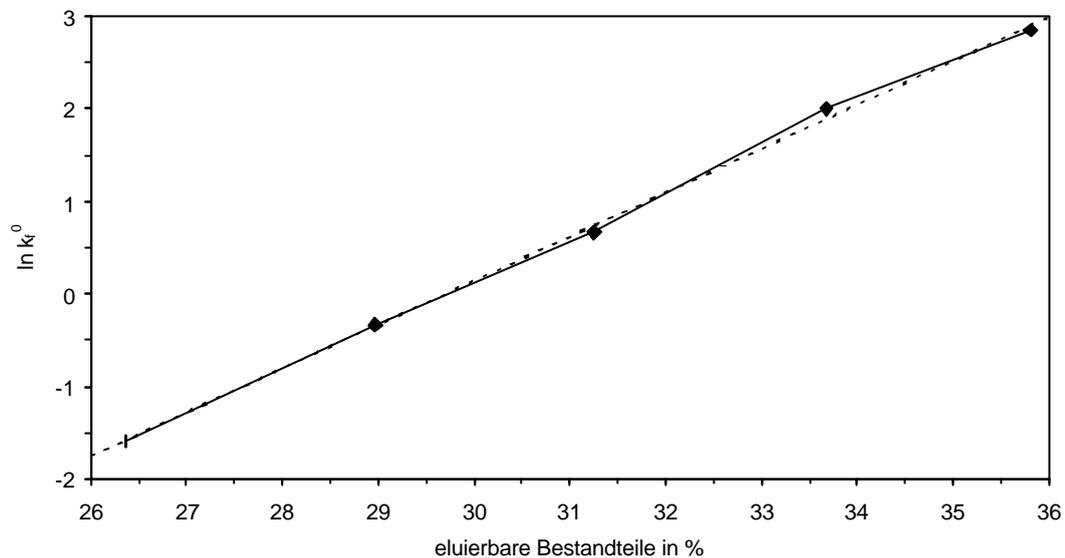


Abb. 9: Natürlicher Logarithmus der k_f^0 -Werte (k_f^0 -Werte in $\%h^{-1}$) aus der zweiten Phase der Freisetzung von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von steigenden Fraktionen eluierbarer Filmbestandteile im Film, entsprechend HPMC-Konzentrationen von 0 bis 20% (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

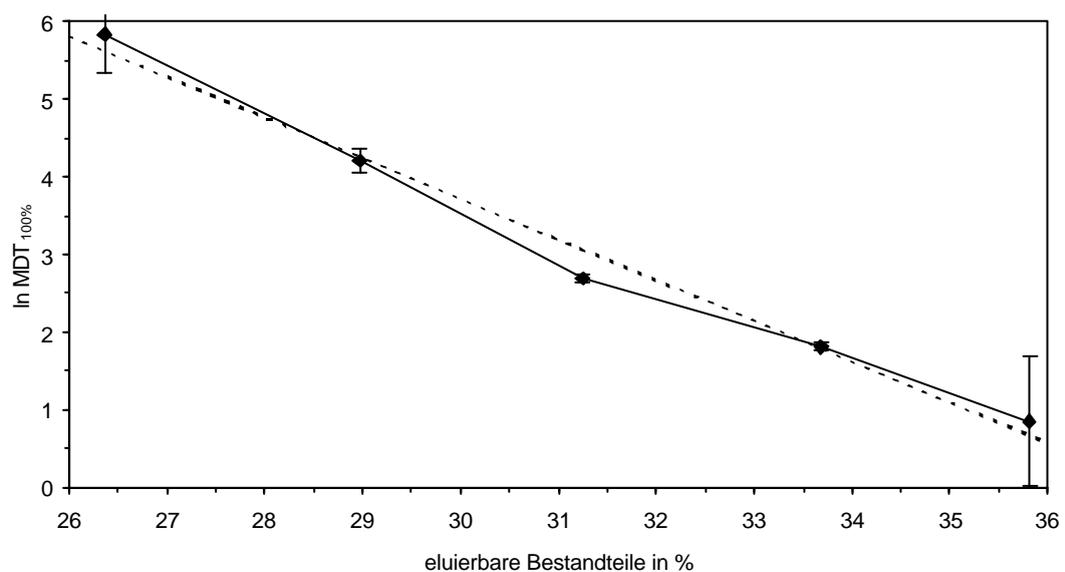


Abb. 10: Natürlicher Logarithmus der $MDT_{100\%}$ (MDT in h) von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von steigenden Fraktionen eluierbarer Filmbestandteile im Film, entsprechend HPMC-Konzentrationen von 0 bis 20% (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Oberhalb einer HPMC-Konzentration von 10% bzw. einem Anteil an eluierbaren Bestandteilen von 31,25% kann auch ein linearer Zusammenhang zwischen den k_f^0 - bzw. $MDT_{100\%}$ -Werten und der HPMC-Fraktion bzw. der Fraktion an eluierbaren Bestandteilen postuliert werden (Abb. 8 und 9), was den Ergebnissen von Frohoff-Hülsmann [37] sowie der Gesetzmäßigkeit zur Diffusion eines Arzneistoffs durch eine poröse Membran entspricht (s. Gl. 5). Insgesamt sind diese Befunde als Hinweis auf eine Perkolationschranke zwischen einer HPMC-Konzentration von 5 - 10%, entsprechend einem eluierbaren Anteil von 28,97% bzw. 31,25%, zu werten, was sehr gut zu den Ergebnissen von Bonny et al. [15, 16] passt. Nach deren Untersuchungen an EC-Matrixtabletten liegt die kritische Porosität für eine kohärente Verteilung des als Modellarzneistoff verwendeten Coffeins in solch einer inerten, kaum quellenden Matrix bei 0,35, entsprechend einem Gewichtsanteil des Coffeins von 28%.

Damit ist es auch möglich, unter der Anwendung des Site-Perkolationsmodells [100], die poröse EC-Diffusionsmembran als kubisches Gitter zu betrachten [15], für welches sich eine theoretische Perkolationschranke von 0,312 berechnet [100]. Die während der Filmbildung zwischenzeitlich entstehende Bienenwabenstruktur, für welche sich im Site-Modell eine Perkolationschranke von nur 0,20 berechnet [100], wird demnach spätestens durch Temperung bei 90°C aufgehoben.

3.2. Vergleich der Porenbildner HPMC, HEC und PVP

Die Verwendung unterschiedlicher Porenbildner soll zeigen, inwieweit diese sich für die Anwendung in Aquacoat®-Filmen eignen. Neben den Celluloseethern

HPMC und HEC wird dabei auch die Verwendung von PVP als Porenbildner getestet. Die Dispersionen enthalten je 20% TEC als Weichmacher und werden unter jeweils gleichen Bedingungen auf die Theophyllin-Pellets 83% aufgetragen und anschließend für 1 h bei 90°C über Blaugel getempert.

Die Freisetzungskurven sind in Abb. 11 gezeigt. Es wird deutlich, dass sich neben HPMC, vom Aquacoat®-Hersteller als Porenbildner empfohlen [35], auch HEC als Porenbildner eignet. PVP hingegen ist offensichtlich nicht geeignet, da die Freisetzung nach Temperung bei 90°C ähnlich langsam verläuft wie ohne Zusatz von Porenbildner.

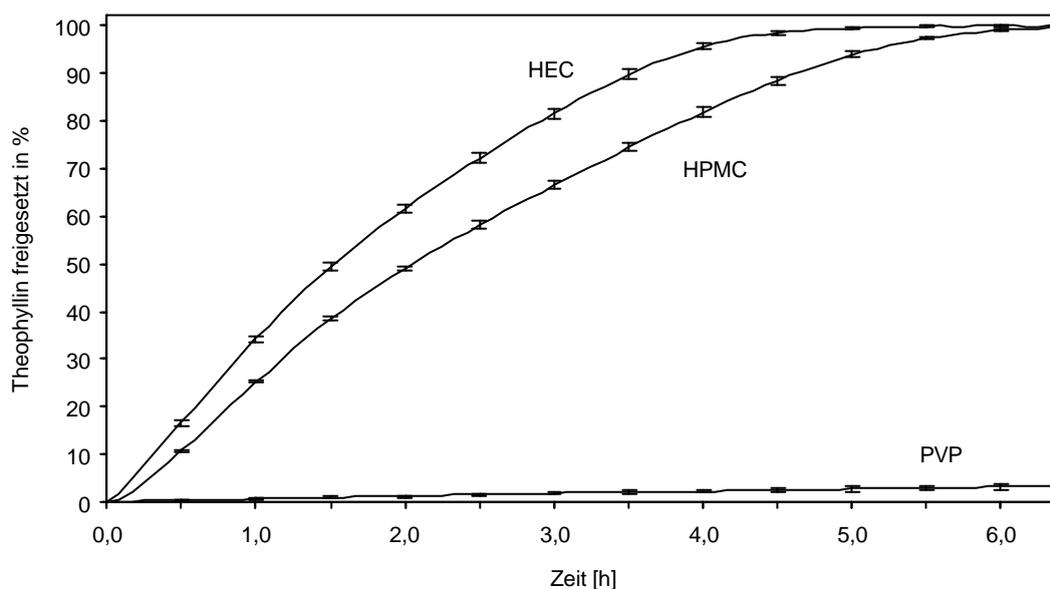


Abb. 11: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% Porenbildner im Film (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

PVP wurde auch für Eudragit® RS 30 D als Porenbildner getestet [82]. Als mögliche Ursache für die dort gleichfalls beobachtete ausgeprägt langsame Freisetzung von Theophyllin durch TEC-haltige Eudragit®-Filme mit 10% PVP nach Temperung bei 60°C wird eine mögliche Unverträglichkeit dieses

Porenbildners mit dem Matrixpolymer genannt, die sich in einer Entmischung der beiden Polymere äußert. Diese These könnte gleichfalls den hier für Aquacoat® beschriebenen Effekt eines PVP-Zusatzes erklären.

3.3. Variation der TEC-Konzentration

Hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit ist der Effekt einer Weichmacherzugabe schwieriger abzuschätzen als derjenige eines kompatiblen Porenbildners. Auf der einen Seite sind Weichmacher wie TEC zu den eluierbaren Bestandteilen zu zählen und vermögen demgemäß zur Bildung eines kohärenten Porennetzwerks beizutragen [88]. Auf der anderen Seite fördern sie die Interdiffusion von Dispersionspolymeren während Überzug und Temperung, weshalb verschiedene TEC-Konzentrationen bei gleichen Überzugs- und Temperungsbedingungen zu unterschiedlichen Verfilmungszuständen der Überzüge führen. Schließlich ist der bereits erwähnte Effekt zu berücksichtigen, dass Weichmacher während der anfänglichen Arzneistofffreisetzung die Polymermobilität soweit heraufsetzen, dass ein Verschluss bereits gebildeter Poren stattfinden kann (s. B.I.2.2.).

Die Freisetzungskurven von Theophyllin aus Diffusionspellets mit 20% HPMC, aber unterschiedlichen TEC-Konzentrationen in den Filmen, sind in Abb. 12 dargestellt.

Während die Freisetzungskarakteristik der Filme mit 10 - 20% TEC ähnlich ist, setzen die Diffusionspellets, denen 30% TEC zugefügt wird, das Theophyllin deutlich langsamer frei, obgleich der Anteil an eluierbaren Bestandteilen in diesen Filmüberzügen am höchsten ist (s. D.I.1.2.). Die deutliche Verlangsamung könnte daher auf eine stärkere Verfilmung und eine damit einhergehende dichtere Filmstruktur zurückgeführt werden, desweiteren ist ein verstärkter Porenwiederverschluss während und nach der Porenbildnerextraktion ins Freisetzungsmittel als Ursache wahrscheinlich.

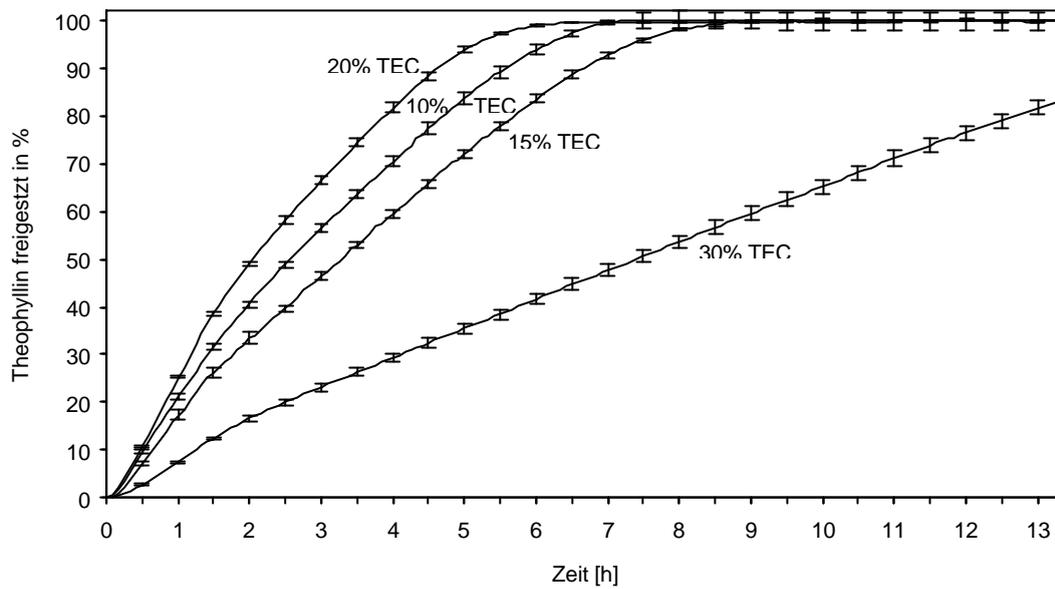


Abb. 12: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% HPMC und steigenden Weichmachermengen im Film (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

III. Bedeutung der Temperung von Diffusionspellets für die Freisetzungskarakteristik

Die Temperung von EC-Diffusionspellets nach dem Überzugsprozess dient der Vervollständigung der Filmbildung mit dem Ziel, den Filmüberzügen ausreichende mechanische Stabilität zu geben, um als Diffusionsmembran funktionieren zu können sowie eine reproduzierbare und lagerungsstabile Arzneistofffreisetzung zu garantieren (s. B.II.4.).

1. Durchführung der Temperungen

1.1. Temperung im Trockenschrank

Soweit nicht anders erwähnt, werden für die Untersuchungen Theophyllinpellets 83% im Strea-1-Gerät bei einer Betttemperatur von 40°C überzogen (s. D.I.2.). Die nachfolgende Temperung findet standardmäßig in Petrischalen in einem Trockenschrank über Blaugel statt (s. D.I.4.1.). Die Einstellung verschiedener relativer Luftfeuchten wird mit Hygrostaten erreicht (s. D.I.4.1.).

1.2. Temperung in der Wirbelschicht

Das GPCG-1-Wirbelschichtgerät bietet den Vorteil, dass die relative Zuluftfeuchte in bestimmten Grenzen variiert werden kann (s. D.I.3.). Um die Effekte einer Wirbelschichttemperung bei vorgegebenen relativen Luftfeuchten in Hinsicht auf die Freisetzungskarakteristik von Diffusionspellets zu untersuchen, werden Theophyllin-Pellets 93% im GPCG-1 überzogen (s. D.I.3.) und im Anschluss, ebenfalls im GPCG-1, unter definierten Bedingungen getempert (s.D.I.4.2.).

2. Bedeutung der Temperungstemperatur

2.1. Untersuchungen an EC-Diffusionspellets

2.1.1. Freisetzung aus ungetemperten Diffusionspellets

2.1.1.1. Freisetzung in 0,1 N-HCl

Nach dem Überzugsprozess haben ungetemperte EC-Filmüberzüge aus Aquacoat[®]-Dispersionen oftmals keine ausreichende mechanische Stabilität, um als Diffusionsmembran dienen zu können. In Abb. 13 sind Freisetzungen ungetemperter EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen im Film gezeigt. Bereits kurze Zeit nach dem Einbringen in das Freisetzungsmedium zerfallen die Filmüberzüge, wodurch Theophyllin entsprechend schnell freigesetzt wird. Der sigmoidale Kurvenverlauf und die hohen relativen Standardabweichungen im mittleren Teil der Freisetzungskurven sind dabei Folge des sequenziellen Zerfalls der Diffusionspellets.

Über eine Auftragung der jeweiligen lag-time* gegen die Zeit (Abb. 14) kann dabei gezeigt werden, dass die Freisetzung mit zunehmender HPMC-Konzentration früher einsetzt, wobei oberhalb einer HPMC-Konzentration von 15% die ermittelte lag-time unter 5 min bleibt.

* Bestimmung durch Extrapolation des linearen Kurventeils auf die Zeitachse

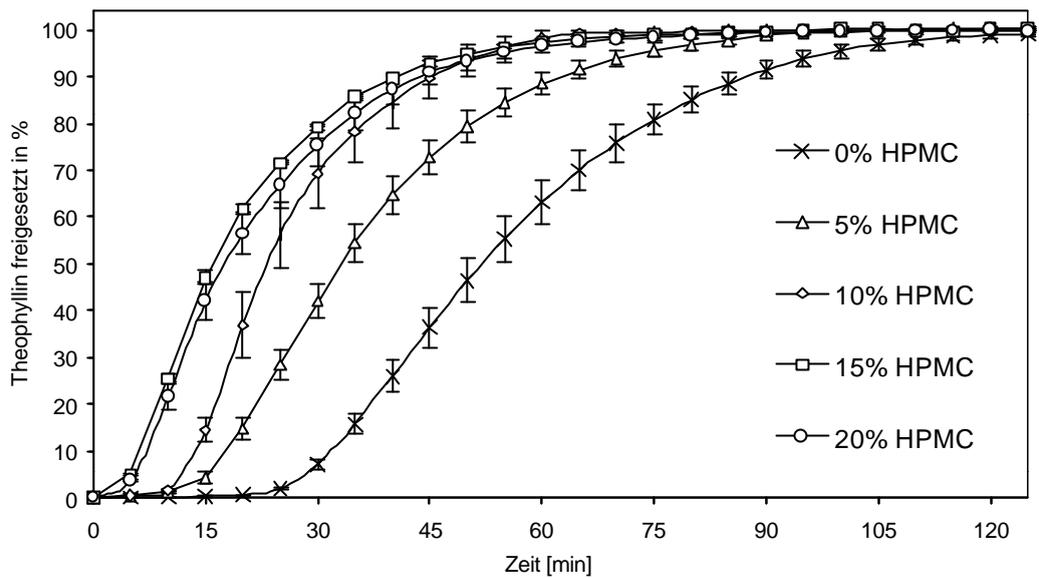


Abb. 13: Freisetzung von Theophyllin aus ungetemperten EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen im Film; 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n = 3

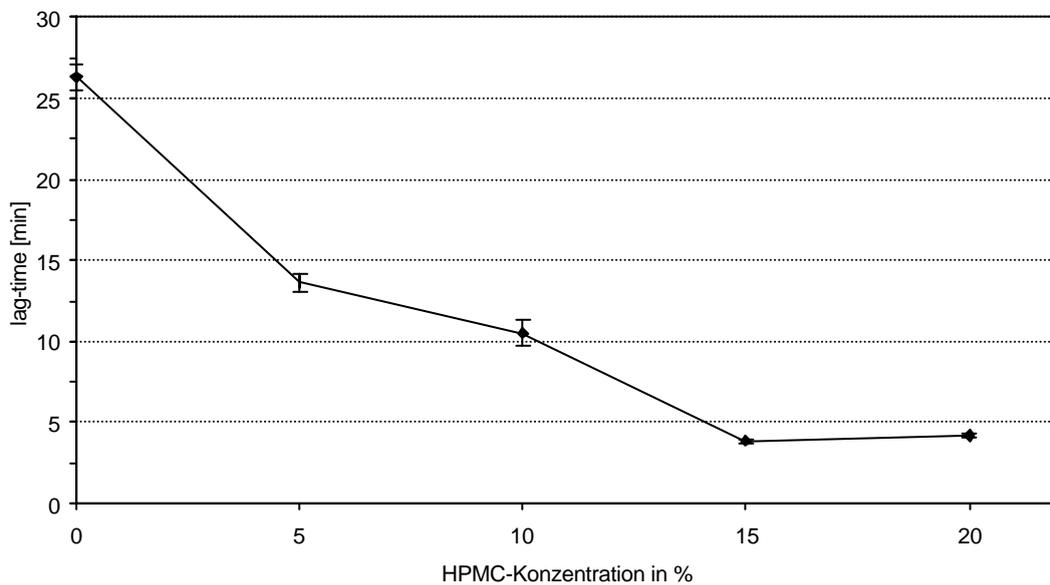


Abb. 14: lag-time der Freisetzen von Theophyllin aus ungetemperten EC-Diffusionspellets mit 20% TEC im Film in Abhängigkeit von der HPMC-Konzentration im Film; 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

Da alle Filmüberzüge bezüglich der EC je 20% TEC enthalten, können unterschiedliche Verfilmungszustände nicht der Hauptgrund für dieses Phänomen sein. Hingegen ist davon auszugehen, dass HPMC für die EC-Matrix eine gewisse Kittwirkung besitzt, entsprechend der Ansicht von Bondy and Coleman [14], die einen solchen Effekt für die chemische verwandte HEC bei der Einarbeitung in verschiedene Latexfilme beschreiben. Nach der Migration des Porenbildners ins FreisetzungsmEDIUM verlieren die Überzüge ihren „Kitt“ und die unzureichend getemperten EC-Filme zerfallen.

Da HPMC schneller aus Filmen mit hohen Porenbildnerkonzentrationen extrahiert wird, wenn ein kohärentes Netzwerk eluierbarer Bestandteile in der Filmmatrix vorliegt, zerfallen Filmüberzüge mit hohen Porenbildnerkonzentrationen vergleichsweise schneller als solche mit geringen Porenbildnerkonzentrationen. Dieses Ergebnis steht auch in Kongruenz zu den Quellungsuntersuchungen, die zeigen, dass die eluierbaren Bestandteile schneller aus Filmen mit höheren HPMC-Konzentrationen eluiert werden (s. VII.1.).

2.1.1.2. Freisetzung in 3-molaren KCl-Lösungen

Wenn HPMC eine Kittwirkung für den Überzug besitzt, sollte sich der Zerfall der Überzüge durch hohe Elektrolytkonzentrationen im FreisetzungsmEDIUM verzögern lassen, da HPMC dann zu einem geringeren Anteil ins MEDIUM extrahiert wird (s. II.2.3.) und dem Überzug daher über einen längeren Zeitraum als Kittsubstanz erhalten bleibt.

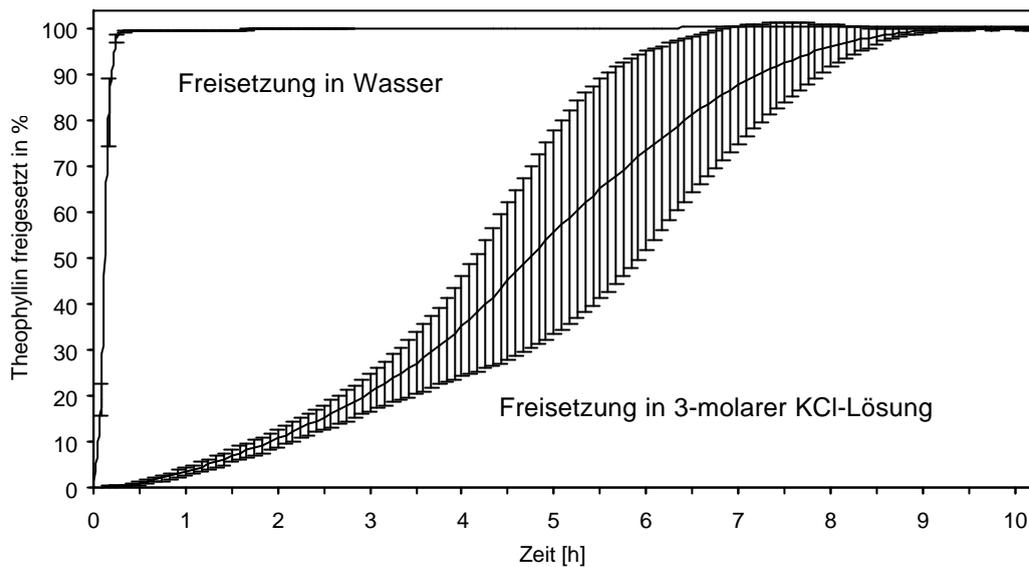


Abb. 15: Freisetzung von Theophyllin aus ungetemperten EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in Wasser bzw. 3-molarer KCl-Lösung; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$

In Abb. 15 sind die Kurven für die Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in Wasser sowie in 3-molarer KCl-Lösung dargestellt. Auch in der KCl-Lösung zerfallen die Filmüberzüge der verschiedenen Pellets, jedoch kommt es zu der erwarteten ausgeprägten Verzögerung dieses Vorgangs. Die lag-time erhöht sich, verglichen mit der Freisetzung in Wasser, von 3,5 min auf 130 min in der 3-molaren KCl-Lösung.

Die großen Standardabweichungen der Freisetzungsdaten sind wiederum Folge des sequenziellen Zerfalls der EC-Filmüberzüge.

Insgesamt lassen die Beobachtungen den Schluss zu, dass die EC-Matrix in den ungetemperten Diffusionspellets keine ausreichende Stabilität besitzt. Die Porenbildnermoleküle können zwar als Kittsubstanz zwischen unzureichend interdiffundierten Latexpartikeln fungieren, werden aber während der Freisetzung aus der Matrix extrahiert, so dass die Filmüberzüge in der Folge rasch zerfallen.

2.1.1.3. Erhöhung der TEC-Konzentration

In Abb. 16 sind die Freisetzungen aus ungetemperten Diffusionspellets gezeigt, die je 20% HPMC, jedoch unterschiedliche Weichmachermengen im Film enthalten.

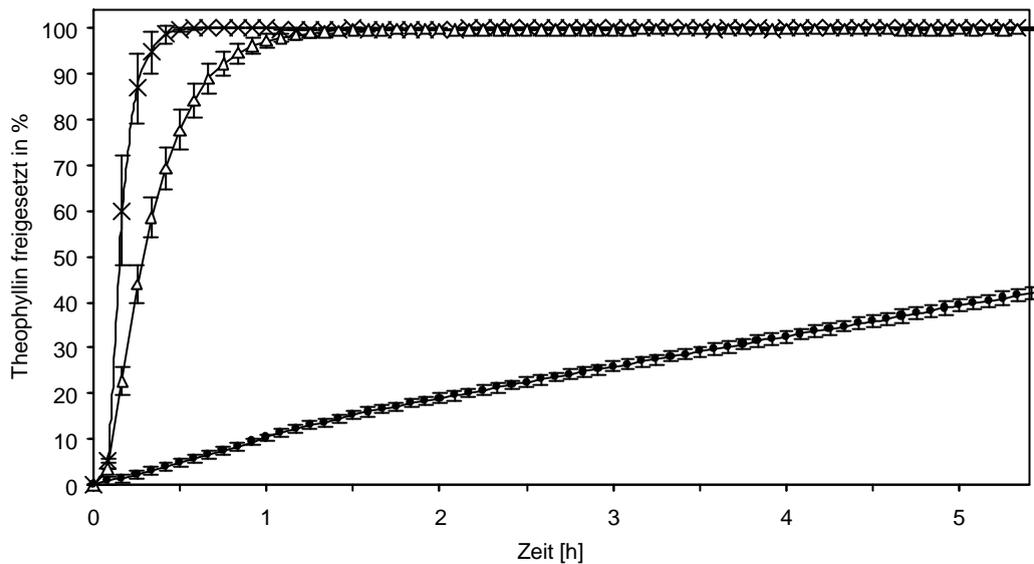


Abb. 16: Freisetzung von Theophyllin aus ungetemperten EC-Diffusionspellets mit variablen TEC-Konzentrationen und 20% HPMC im Film ; 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

-X- 10% TEC -- 20% TEC -- 30% TEC

Demnach kann durch Erhöhung der Weichmacherkonzentration auf 30% TEC eine weitgehende Interdiffusion der EC-Latexpartikel zu einem mechanisch stabilen Film erreicht werden. Während die Filmüberzüge mit 10% bzw. 20% TEC innerhalb kurzer Zeit im Freisetzungsmedium zerfallen, wird Theophyllin aus den Diffusionspellets mit 30% TEC retardiert freigesetzt. Lagerungsstabilität vorausgesetzt, könnte daher in diesem Fall auf eine Temperung der Diffusionspellets verzichtet werden.

2.1.2. Bestimmung der kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature CCT)

Die Freisetzungsdaten aus 2.1.1. verdeutlichen die Bedeutung einer Temperung von Diffusionspellets mit EC-Filmüberzügen aus Aquacoat®. Eine Retardierung der Arzneistofffreisetzung ohne Temperung kann nur mit Überzügen erreicht werden, die vergleichsweise große Mengen an Weichmacher enthalten. Da Weichmacher oft Ursache für Lagerungs- bzw. Freisetzungsinstabilitäten sind [32, 44, 75], ist es aber in der Regel besser, geringe Mengen an Weichmachern in Filmüberzüge einzuarbeiten und eine nachfolgende Temperung in Kauf zu nehmen.

Bezüglich der Temperung stellt die Temperungstemperatur den wichtigsten Prozessparameter dar (s. B.II.4.). Daher sollen zunächst die Ergebnisse vorgestellt werden, welche der Aufklärung der Zusammenhänge zwischen Temperungstemperaturen und resultierenden Freisetzungseigenschaften dienen.

In Abb. 17 sind beispielhaft die Freisetzungskurven von EC-Diffusionspellets gezeigt, deren Filmüberzüge 20% TEC und 20% HPMC enthalten und die bei verschiedenen Temperaturen für eine Stunde über Blaugel getempert wurden.

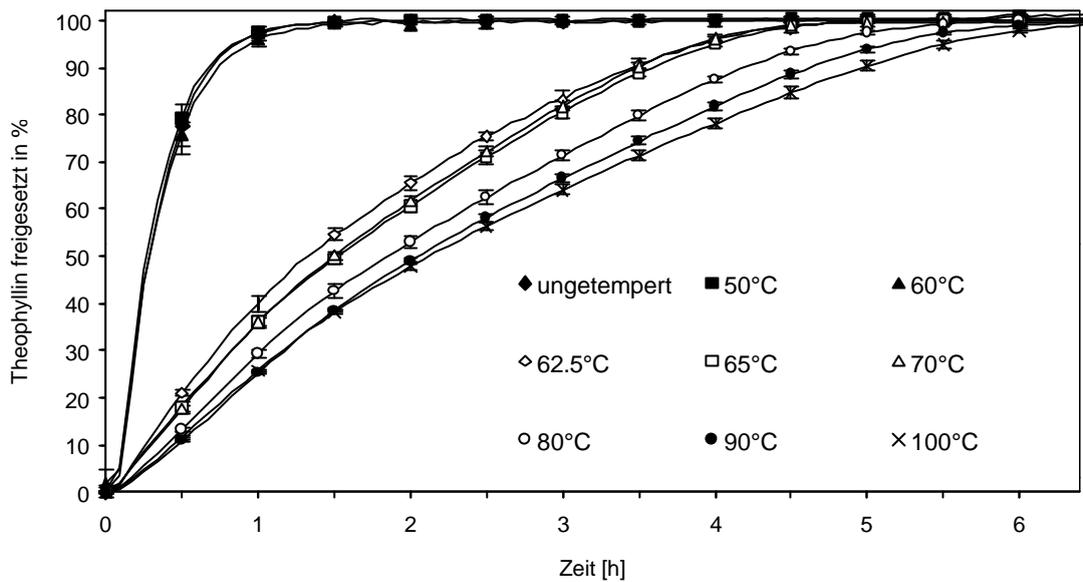


Abb. 17: Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach Temperung bei verschiedenen Temperaturen (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3

Aus den dazugehörigen Freisetzungsdaten werden die k_f^0 -Werte aus der ersten und zweiten Freisetzungphase sowie die $MDT_{100\%}$ -Werte berechnet, desweiteren die Freisetzungsdauer bis zu einer 50%igen Arzneistofffreisetzung ($t_{50\%}$ -Werte). In den Abb. 18 - 20 sind diese Parameter jeweils gegen die verschiedenen Temperungstemperaturen aufgetragen.

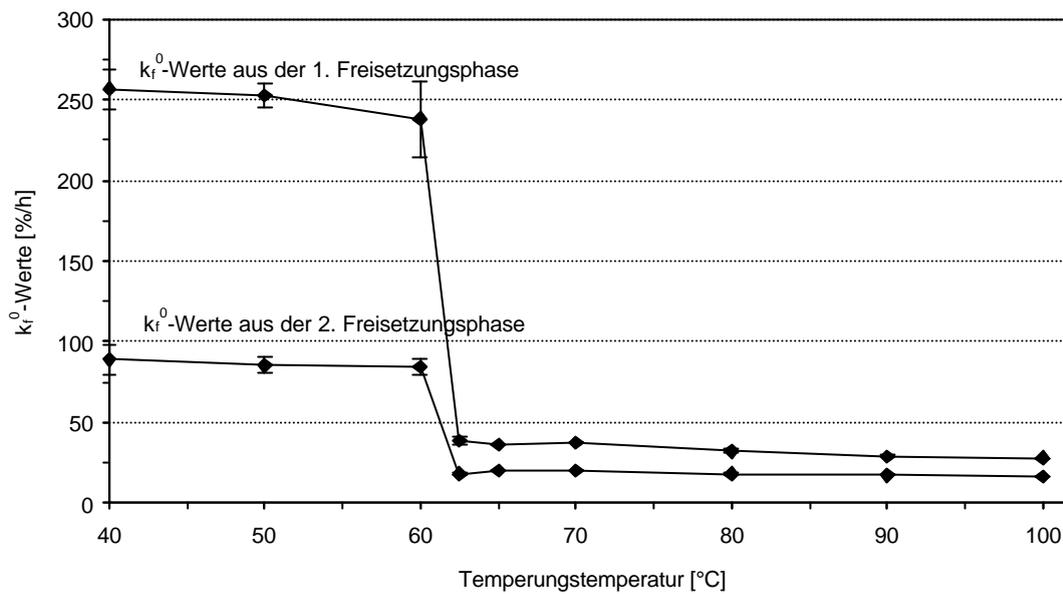


Abb. 18: k_f^0 -Werte aus der ersten und aus der zweiten Freisetzungsphase für EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

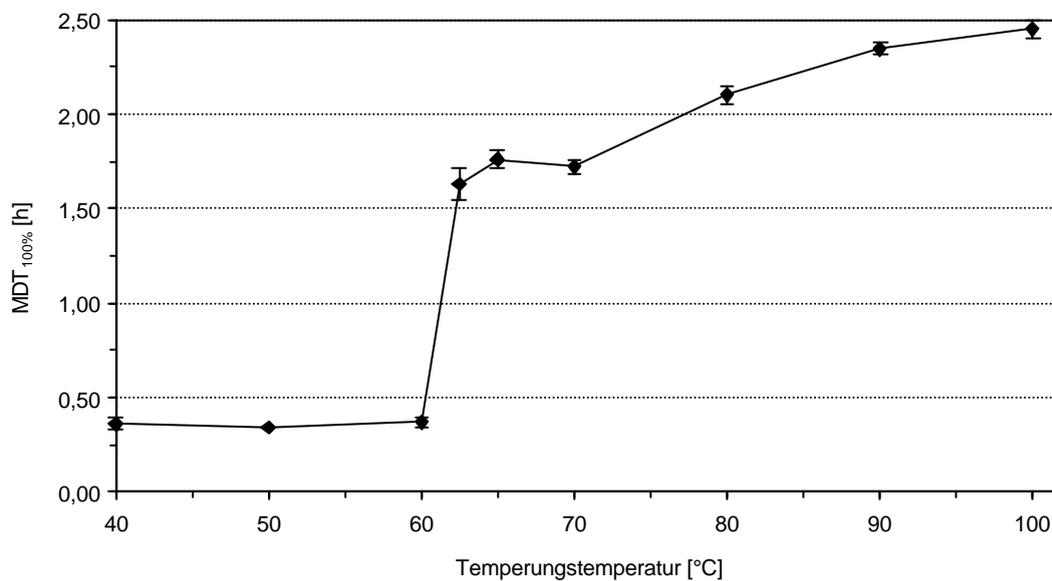


Abb. 19: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1 h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

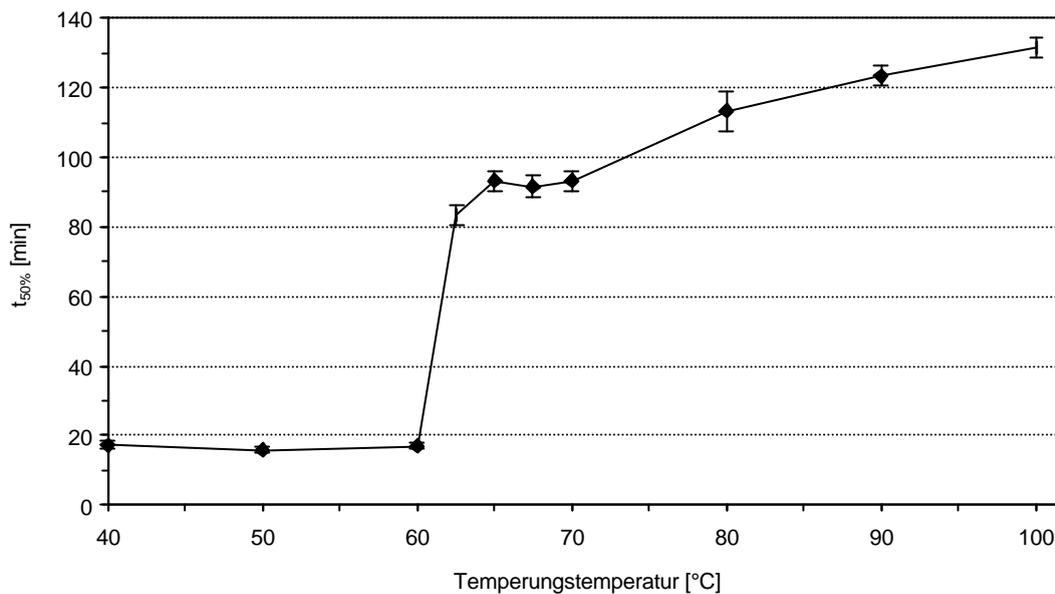


Abb. 20: Zeit bis zum Erreichen einer 50%igen Arzneistofffreisetzung in Abhängigkeit von der Temperaturungstemperatur für EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film (Temperaturung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Die sprunghafte Änderung der genannten Freisetzungskennparameter zwischen den Temperaturungstemperaturen 60 und 62,5°C ermöglicht die Bestimmung einer kritischen Temperaturungstemperatur (critical curing temperature: CCT) durch die Bildung des Mittelwerts dieser beiden Temperaturungstemperaturen. Für diesen Fall berechnet sich die CCT damit zu 61,25°C.

Nur oberhalb dieser CCT getemperte EC-Diffusionspellets setzen Theophyllin retardiert frei, wohingegen die Filmüberzüge der unterhalb der CCT getemperten Diffusionspellets innerhalb kurzer Zeit im Freisetzungsmittel zerfallen und den Arzneistoff entsprechend schnell freisetzen. Dies verdeutlichen besonders gut die Freisetzungskurven unterschiedlich getemperteter EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 5% HPMC im Filmüberzug (Abb. 21). Während die Freisetzung der ungenügend getemperten Diffusionspellets aufgrund der zerfallenden Filmüberzüge erwartungsgemäß rasch erfolgt, erhöht sich die Stabilität der Filme nach Temperaturung bei 60°C. Zwar reicht diese Temperaturungstemperatur noch nicht

aus, den sequenziellen Zerfall der Überzüge zu verhindern, doch setzt dieser Vorgang bereits mit deutlicher Verzögerung ein. Die oberhalb der CCT getemperten Diffusionspellets haben demgegenüber alle ausreichende mechanische Stabilität und gewährleisten damit die retardierte Freisetzung von Theophyllin.

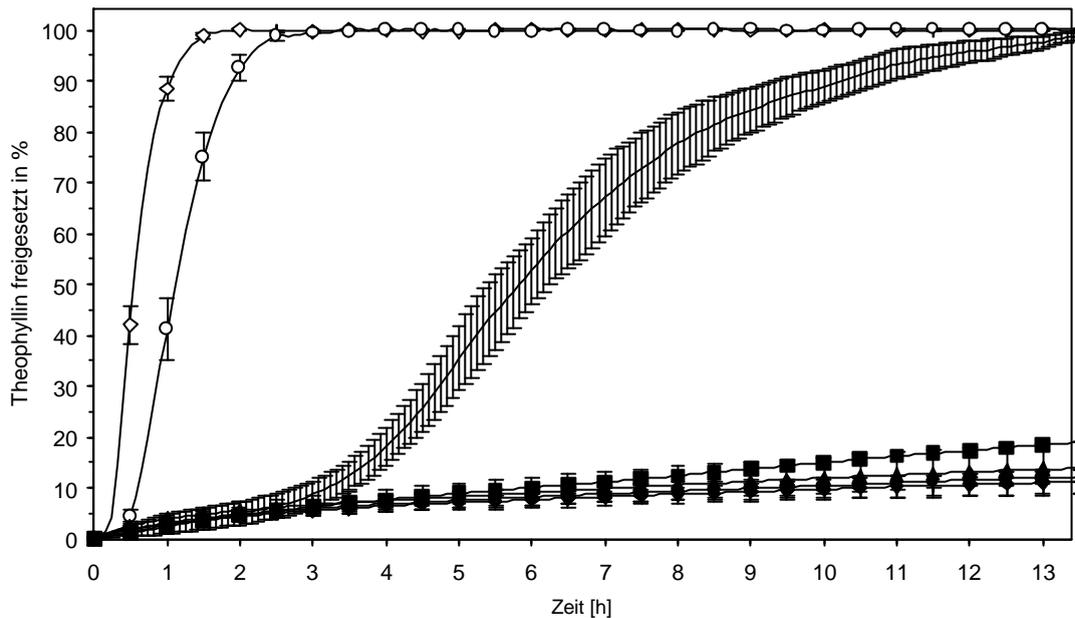


Abb. 21: Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 5% HPMC in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

-- ungetempert -- 50°C — 60°C -- 62,5°C
 -- 70°C -- 80°C -- 90°C

Entsprechend der Abb. 18 - 20 kann die CCT aus jedem der erwähnten Kennparameter eindeutig bestimmt werden. Da die $MDT_{100\%}$ den einzigen Parameter darstellt, der den gesamten Kurvenverlauf berücksichtigt wird diese daher im folgenden zur Bestimmung der verschiedenen CCT-Werte herangezogen. Wenn die Freisetzungen zu langsam sind, werden die $MDT_{100\%}$ -Werte nach Extrapolation des linearen Astes auf eine 100%ige Arzneistofffreisetzung gewonnen. In solchen Fällen ist eine Ermittlung der CCT

über die Auftragung von k_f^0 -Werten oder der Zeit bis zum Erreichen einer bestimmten freigesetzten Menge einfacher.

Da es sich bei der CCT um eine thermische Kenngröße handelt, soll im Folgenden geklärt werden, von welchen Parametern die CCT beeinflusst wird (s. folgendes Kapitel 2.1.3.), inwiefern sie sich mit thermischen Kennparametern der Dispersion bzw. der gegossenen Filme entsprechender Zusammensetzung korrelieren lässt (s. V.) und inwieweit eine Temperung oberhalb der CCT auch Lagerungsstabilität bedeutet (s. VIII.).

2.1.3. Einfluss der Filmzusammensetzung auf die kritische Temperungstemperatur CCT

2.1.3.1. Variation der Porenbildnerkonzentration

Um zu zeigen, inwieweit die CCT von der Porenbildnerkonzentration beeinflusst wird, werden EC-Diffusionspellets mit je 20% TEC, jedoch unterschiedlichen Mengen an HPMC im Film bei verschiedenen Temperaturen getempert und anschließend freigesetzt. Aus der Auftragung der aus den Freisetzungsdaten ermittelten $MDT_{100\%}$ -Werte gegen die Temperungstemperatur lassen sich die jeweiligen CCT-Werte bestimmen.

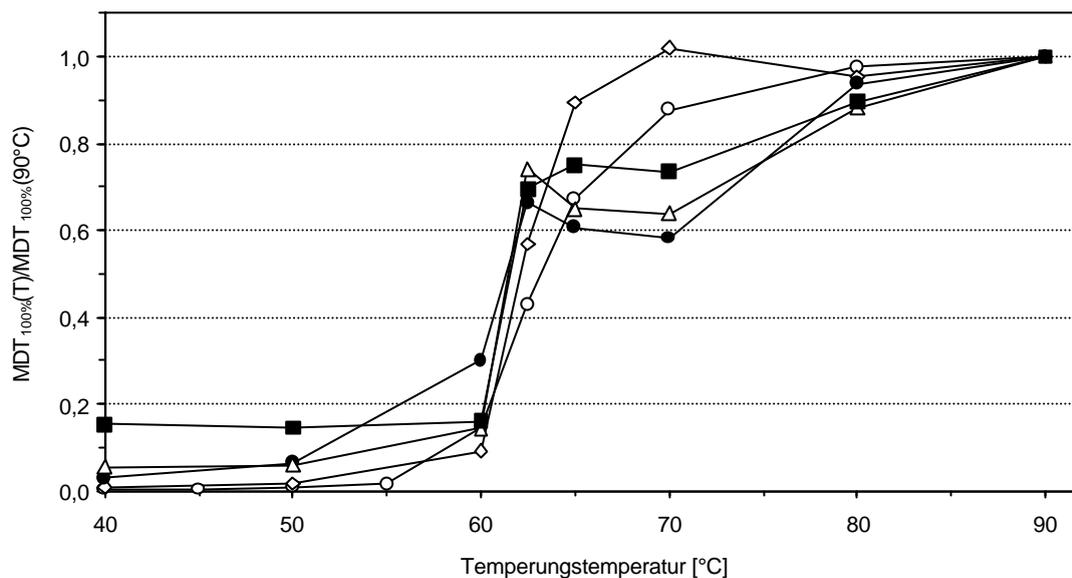


Abb. 22: Relative, auf die Tempering bei 90°C bezogene $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen im Film (Tempering: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, \bar{x} (SD in Tab. 10), $n = 3$

-- 0% HPMC

-- 5% HPMC

-- 10% HPMC

-- 15% HPMC

-- 20% HPMC

In Abb. 22 sind die relativen $MDT_{100\%}$ -Werte (Quotient aus gemessener $MDT_{100\%}$ und $MDT_{100\%}$ nach 90°C-Tempering) der EC-Diffusionspellets gegen die Temperingtemperatur aufgetragen. Die originalen $MDT_{100\%}$ -Werte finden sich in Tab. 10.

In allen untersuchten Ansätzen liegt der sprunghafte Anstieg der $MDT_{100\%}$ zwischen 60°C und 65°C. Die CCT für die Filme mit 0% bzw. 5% HPMC liegt bei 62,5°C, diejenige für die Filme mit 10%, 15% bzw. 20% HPMC bei 61,25°C.

Tab. 10: MDT_{100%}-Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

T [°C]	MDT _{100%} - Werte [%*h]				
	0% HPMC	5% HPMC	10% HPMC	15% HPMC	20% HPMC
40,0	0,95 ± 0,04	0,61 ± 0,03	0,44 ± 0,05	0,34 ± 0,01	0,36 ± 0,03
45,0	1,22 ± 0,05				
50,0	2,42 ± 0,11	1,19 ± 0,08	0,95 ± 0,04	0,36 ± 0,05	0,34 ± 0,01
55,0	5,65 ± 0,37				
60,0	50,28 ± 22,48*	6,23 ± 0,43	4,41 ± 0,24	0,88 ± 0,03	0,38 ± 0,03
62,5	147,10 ± 73,66*	38,31 ± 1,46	9,74 ± 0,59	4,54 ± 0,10	1,63 ± 0,08
65,0	230,56 ± 64,78*	60,31 ± 15,51*	8,92 ± 0,23	3,97 ± 0,12	1,76 ± 0,05
70,0	300,56 ± 95,14*	68,79 ± 21,97*	8,57 ± 0,23	3,90 ± 0,01	1,72 ± 0,04
80,0	334,38 ± 99,78*	64,20 ± 9,16*	13,78 ± 0,51	5,39 ± 0,13	2,10 ± 0,05
90,0	342,66 ± 120,98*	67,39 ± 9,95*	14,71 ± 0,75	6,11 ± 0,29	2,34 ± 0,03
100,0					2,45 ± 0,05

* Berechnung nach Extrapolation des linearen Freisetzungssastes auf 100%ige Theophyllin-Freisetzung

Demzufolge ist die CCT weitestgehend unabhängig von der HPMC-Konzentration im Film.

Ferner kann gezeigt werden, dass der Retardeffekt mit steigenden Temperungstemperaturen oberhalb der CCT noch Veränderungen unterworfen ist, und zwar mit der Tendenz steigender Retardierung. Dieser Sachverhalt wird in der Regel auf die zunehmende Interdiffusion der Latexpolymere, einhergehend mit einer Verdichtung der Filmstruktur, zurückgeführt (s. B.II.4.1.) [1, 4, 12, 24, 48, 77].

2.1.3.2. Variation der Porenbildnerart

Vergleich der CCT-Werte

Die CCT scheint sich jedoch nach Abb. 23 mit der Art des verwendeten Porenbildners zu verändern. Während die CCT der Diffusionspellets, deren Filme 20% HEC enthalten, ebenfalls zwischen 60°C und 65°C liegt (20% HEC: 63,75°C; 20% HPMC: 61,25°C), erfolgt eine sprunghafte Veränderung der $MDT_{100\%}$ -Werte der Diffusionspellets mit 20% PVP im Film nach Abb. 23 erst oberhalb einer Temperungstemperatur von 80°C.

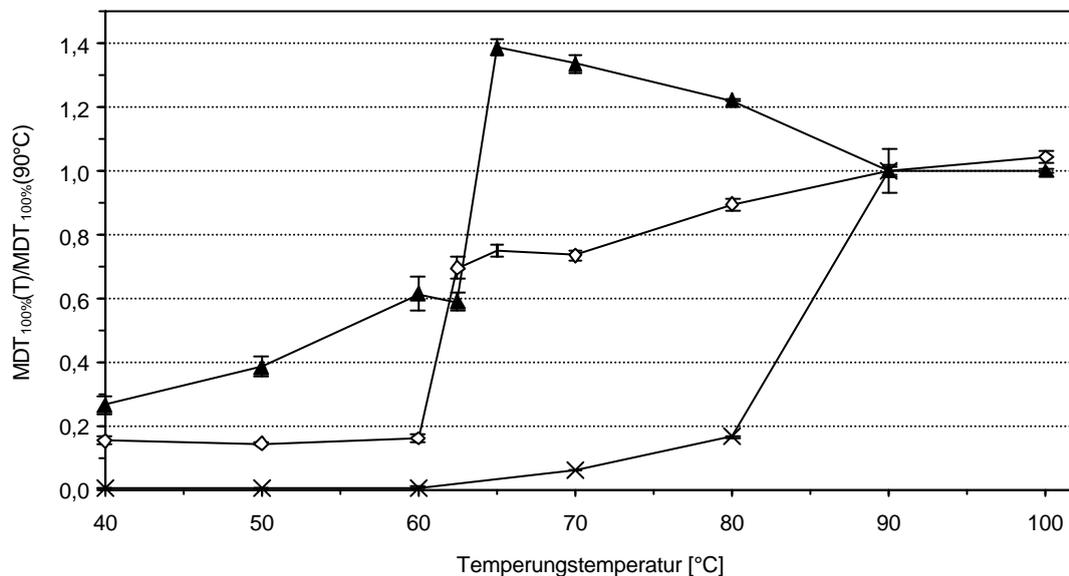


Abb. 23: Relative, auf die Temperung bei 90°C bezogene $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% Porenbildner im Film (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, $n = 3$

-- 20% HEC

-- 20% HPMC

-X- 20% PVP

Die originalen $MDT_{100\%}$ -Werte sind in Tab. 11 zusammengefasst.

Tab. 11: MDT_{100%}-Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% Porenbildner im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

T [°C]	MDT _{100%} - Werte [%·h]		
	20% HPMC	20% HEC	20% PVP
40,0	0,36 ± 0,03	0,46 ± 0,05	0,24 ± 0,02
50,0	0,34 ± 0,01	0,68 ± 0,06	0,40 ± 0,05
60,0	0,38 ± 0,03	1,08 ± 0,09	0,74 ± 0,07
62,5	1,63 ± 0,08	1,04 ± 0,05	
65,0	1,76 ± 0,05	2,44 ± 0,04	
70,0	1,72 ± 0,04	2,35 ± 0,05	6,11 ± 0,19
80,0	2,10 ± 0,05	2,15 ± 0,01	16,58 ± 0,41
90,0	2,34 ± 0,03	1,76 ± 0,04	100,23 ± 6,72*
100,0	2,45 ± 0,05	1,76 ± 0,01	

* Berechnung nach Extrapolation des linearen Freisetzungstastes auf eine 100%ige Theophyllin-Freisetzung

Die Freisetzungskurven unterschiedlich getemperter EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% PVP im Überzug (Abb. 24) demonstrieren jedoch, dass bereits oberhalb von 60°C getemperte Filmüberzüge als Diffusionsmembran fungieren und Theophyllin entsprechend langsam über einen Zeitraum von etwa 14 h freisetzen.

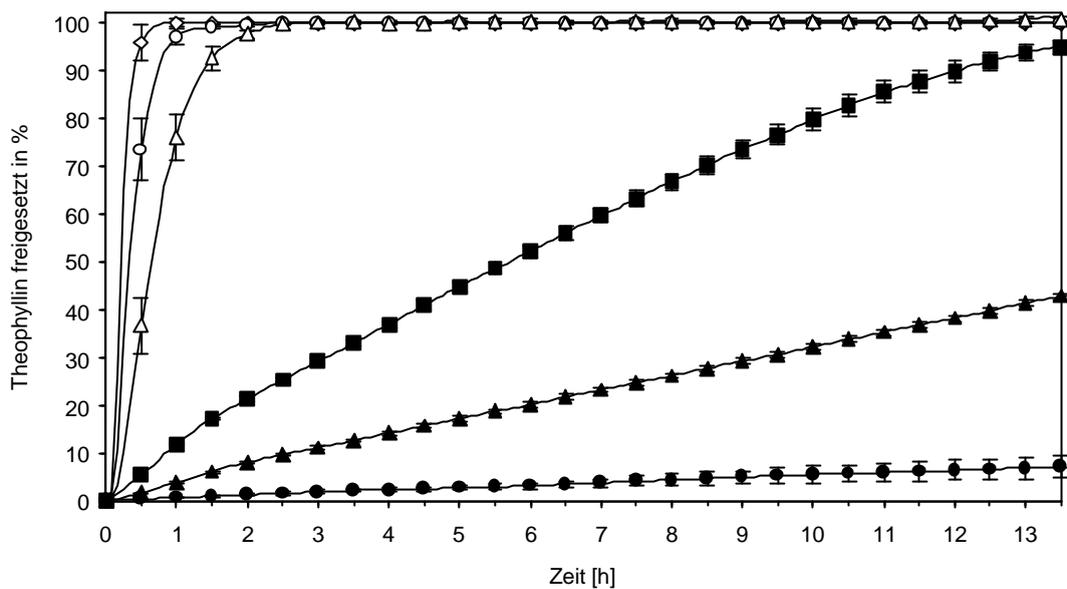


Abb. 24: Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% PVP im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

-- ungetempert -- 50°C -- 60°C
 -- 70°C -- 80°C -- 90°C

Daher ist auch für die PVP-haltigen Überzüge eine CCT im genannten Temperaturintervall zwischen 60°C und 65°C wahrscheinlich. Die ausgeprägte Zunahme der $MDT_{100\%}$ mit weiter steigenden Temperungstemperaturen ist nicht auf die bessere Verfilmung der EC-Matrix zurückzuführen, sondern vielmehr Folge der Entmischung des Porenbildners PVP mit der EC aufgrund einer Inkompatibilität der beiden Polymere (s. II.1.3.2.) [82].

Es kann damit festgehalten werden, dass die CCT weitgehend unabhängig von der Art der hier untersuchten Porenbildner ist.

Ausmaß der Retardierung oberhalb der CCT

Eine gesonderte Betrachtung der $MDT_{100\%}$ -Werte oberhalb der CCT (65°C - 100°C) von Filmen mit 20% HPMC bzw. 20% HEC (Abb. 25) macht desweiteren

deutlich, dass sich die Freisetzung mit zunehmender Temperungstemperatur nicht in allen Fällen in Richtung stärkerer Retardierung der Arzneistofffreisetzung verändert. Zwar kommt es bei den HPMC-Filmen mit zunehmender Temperungstemperatur zu der erwähnten Verlangsamung der Freisetzung, für die HEC-haltigen Filme offenbart sich jedoch ein gegenteiliger Effekt. Die Temperatursteigerung oberhalb der CCT bewirkt hier eine Beschleunigung der Theophyllin-Freisetzung.

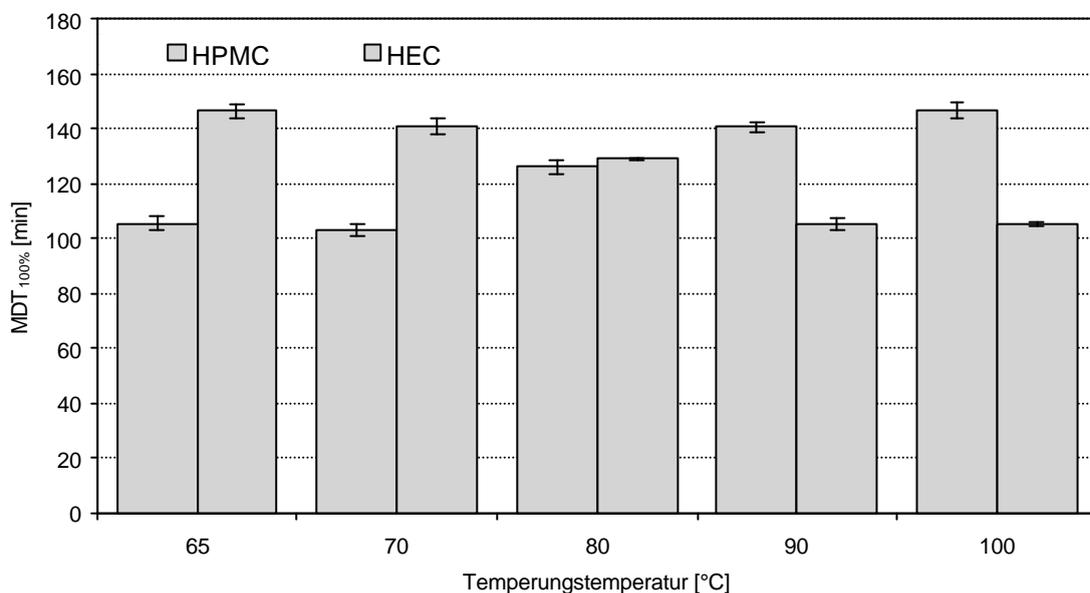


Abb. 25: MDT_{100%}-Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC bzw. 20% HEC im Film für Temperungstemperaturen von 65°C bis 100°C (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

Während sich die Verlangsamung der Arzneistofffreisetzung mit steigender Temperungstemperatur auf eine stärkere Verdichtung der EC-Polymermatrix zurückführen lässt, bleibt zunächst unklar, welcher Effekt für die Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit bei den HEC-haltigen Filmen verantwortlich ist.

In jedem Fall müssen die beobachteten Effekte auf die unterschiedlichen Eigenschaften der Porenbildner zurückgeführt werden, da die Filme ansonsten

identisch zusammengesetzt sind. Wahrscheinlich unterscheiden sich die beiden Polymere in ihrer Kompatibilität mit dem Basispolymer EC und ihrer Affinität zum Weichmacher TEC. Als Folge könnte es während der Temperung in unterschiedlichem Ausmaß zu Vorgängen der Phasenseparation oder zur Verflüchtigung von Weichmachern kommen. Hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit ist dann denkbar, dass solche Vorgänge die zunehmende Verdichtung der Filmstruktur überkompensieren. So ist z.B. bekannt, dass die Verflüchtigung von Weichmachern die Porosität von Filmüberzügen erhöhen und damit eine schnellere Arzneistofffreisetzung verursachen kann [44]. Unterschiedliches Verhalten der beiden Porenbildner HPMC und HEC ist im übrigen auch bei der Retardierung mit Hilfe von quartären Polymethylmethacrylatfilmen beobachtet worden [82].

Es bleibt festzuhalten, dass eine Erhöhung der Temperungstemperatur oberhalb der CCT nicht allein eine Verdichtung der Filmstruktur, einhergehend mit ausgeprägterer Retardierung der Arzneistofffreisetzung, nach sich zieht (tendenziell in den HPMC-haltigen EC-Filmen). Neben der Entmischung von Filmbestandteilen (in den PVP-haltigen EC-Filmen) kann es in den Filmen auch zu Veränderungen kommen, die eine Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung zur Folge haben (in den HEC-haltigen EC-Filmen).

2.1.3.3. Variation der Weichmacherkonzentration

Im Gegensatz zur HPMC-Konzentration (s.2.1.3.1.), die praktisch keinen Einfluss hat, führt eine Erhöhung der Weichmacherkonzentration im Film zu einer deutlichen Verschiebung der CCT zu niedrigeren Temperaturen. In Abb. 26 sind die aus $MDT_{100\%}$ -Werten ermittelten CCT-Werte von EC-Diffusionspellets dargestellt, deren Filme je 20% HPMC, aber verschiedene TEC-Konzentrationen im Überzug enthalten. Für die Diffusionspellets mit 30% TEC und 20% HPMC im Film lässt sich keine CCT bestimmen, da diese den Arzneistoff auch ohne

vorherige Temperatur retardiert freisetzen (s. 2.1.1.3.). Die CCT dieser Überzüge dürfte damit niedriger oder in der Nähe der Wirbelschichtbetttemperatur von 40°C liegen.

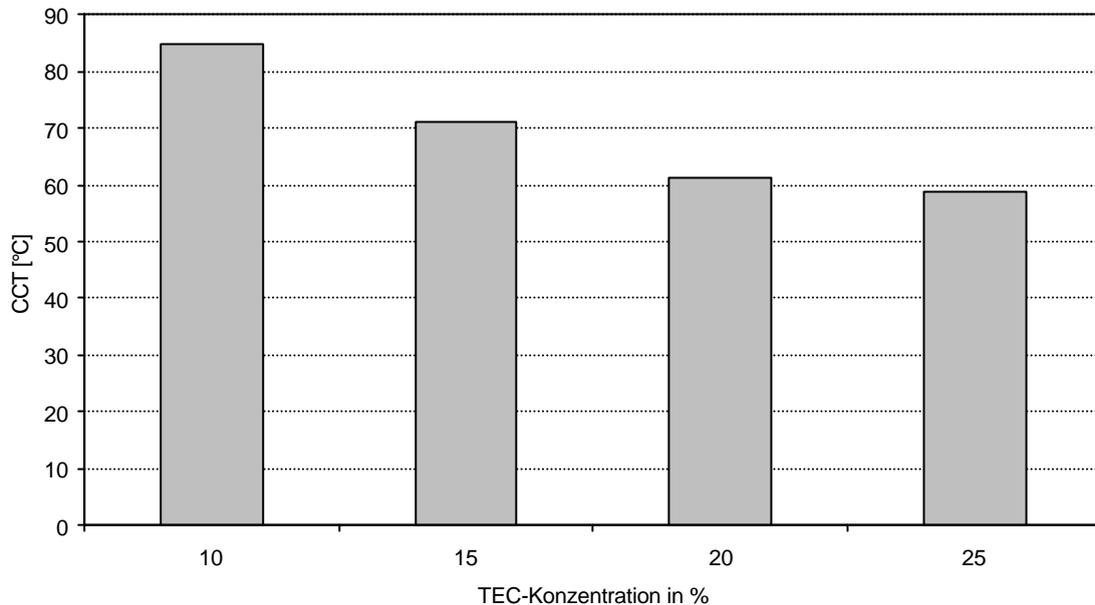


Abb. 26: CCT-Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% HPMC und verschiedenen TEC-Konzentrationen im Film (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, CCT-Bestimmung aus n = 3 Freisetzungskurven

Die CCT wird demnach durch den Zusatz von Weichmacher im gleichen Sinne wie die Tg von Polymeren bzw. die MFT von wässrigen Dispersionen beeinflusst. Dies lässt eine Korrelation der CCT-Werte mit den Tg-Werten gegossener Filme entsprechender Zusammensetzung bzw. der MFT entsprechender wässriger Dispersionen möglich erscheinen.

2.2. Vergleichende Untersuchungen an quartären PMMA-Filmen

Für die EC-Filme aus Aquacoat® kann, wie beschrieben, auf einfache Weise eine kritische Temperaturtemperatur bestimmt werden. Um zu prüfen, ob sich das

CCT-Konzept auch auf andere Retard-Filmüberzüge übertragen lässt, werden Theophyllin-Pellets 83% mit der quartären PMMA enthaltenen Dispersion Eudragit® RS 30 D überzogen, der 10% TEC und 20% HPMC zugesetzt werden.

Die Charakteristik der Freisetzung von Theophyllin aus den quartären PMMA-Diffusionspellets (Abb. 27) gleicht der Freisetzungskarakteristik aus den EC-Diffusionspellets (Abb. 27). Es findet eine entsprechende Verlangsamung der Freisetzung nach etwa 1,5 bis 2,5 h statt, was auch Ergebnisse aus anderen Untersuchungen mit Eudragit® RS 30 D-Diffusionspellets bestätigt [82]. Die im Vergleich zu den EC-Diffusionspellets mit gleichfalls 10% TEC und 20% HPMC langsamere Freisetzung erklärt sich zum Teil aus dem geringeren Anteil an eluierbaren Bestandteilen im quartären PMMA-Film, der im Gegensatz zu den untersuchten EC-Überzügen keine Stabilisatoren und daher statt 31,25% nur 23,07% eluierbare Bestandteile (HPMC und TEC) enthält.

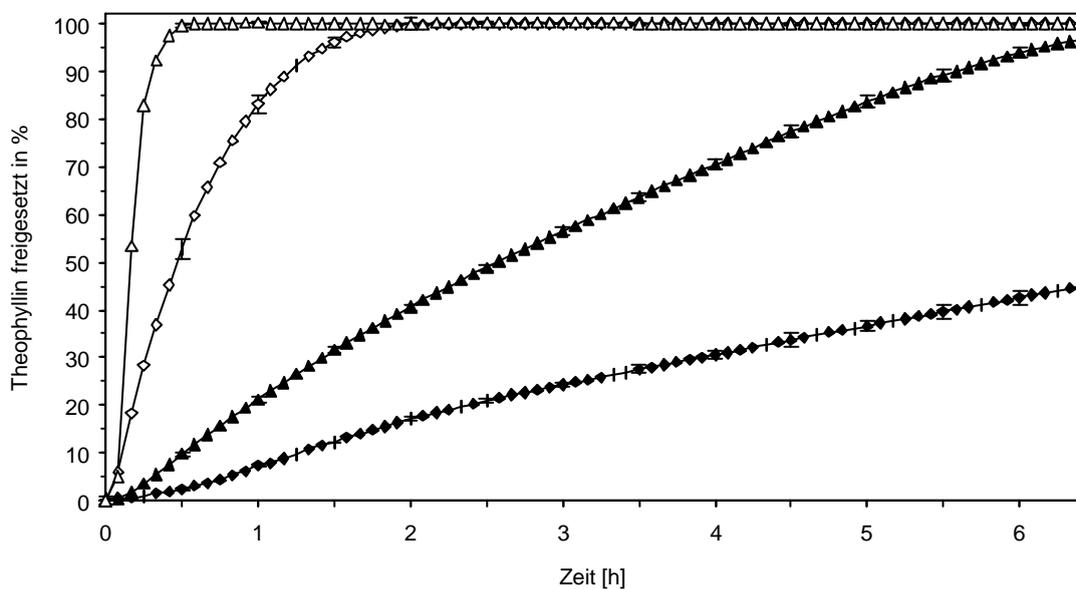


Abb. 27: Freisetzung von Theophyllin aus EC- und quartären PMMA-Diffusionspellets mit je 10% TEC und 20% HPMC im Film ohne Temperung sowie nach 90°C-Temperung (1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$ (alle 30 min), n=3
 -- EC-Überzug, ungetempert -- EC-Überzug, getempert bei 90°C

-- PMMA-Überzug, ungetempert -- PMMA-Überzug, getempert bei 90°C

Die $MDT_{100\%}$ -Werte der bei verschiedenen Temperaturen getemperten quartären PMMA-Diffusionspellets sind in Abb. 28 gezeigt, die k_f^0 -Werte in Abb. 29. Im Gegensatz zu den EC-Filmen mit 10% TEC und 20% HPMC zerfallen die äquivalent zusammengesetzten quartären PMMA-Filme auch ohne vorherige Temperung nicht im FreisetzungsmEDIUM.

Trotz der von Beginn an vorhandenen mechanischen Stabilität der Film-überzüge kommt es mit steigender Temperungstemperatur zu keiner gleich-mäßigen Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit. Eine gemeinsame Auswertung der $MDT_{100\%}$ -Werte sowie der k_f^0 -Werte lässt zwei mögliche Stufen erkennen. Die erste liegt zwischen 50 und 55°C, und die zweite zwischen 70 und 90°C. Aber erst die Korrelation mit thermischen Kenngrößen gegossener Filme entsprechender Zusammensetzung wird zeigen, ob sich diese Stufen einem thermischen Phänomen zuordnen lassen (s. IV.2.1.4. und V.).

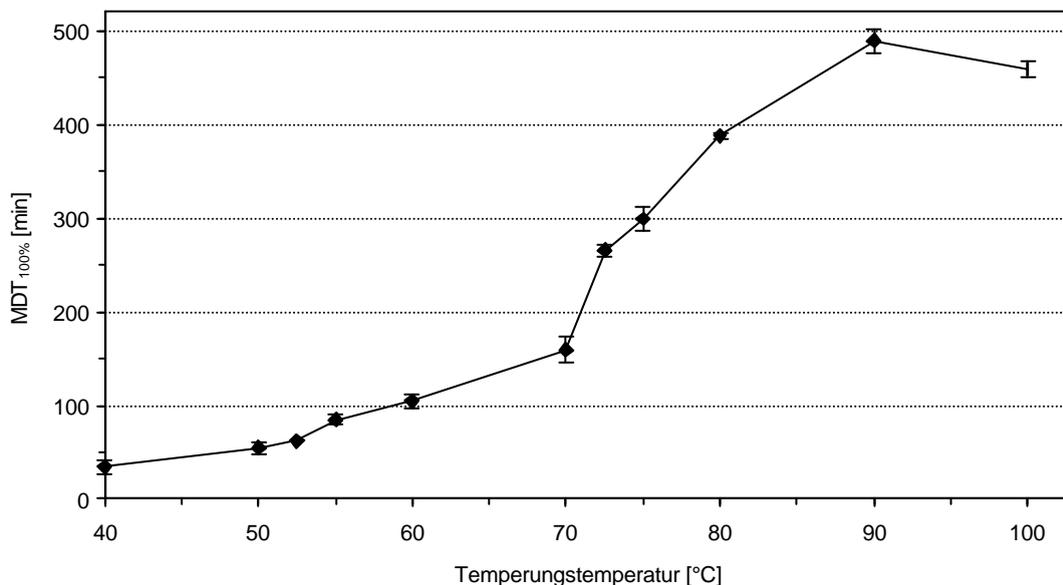


Abb. 28: MDT_{100%}-Werte von quartären PMMA-Diffusionspellets mit 10% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n = 3

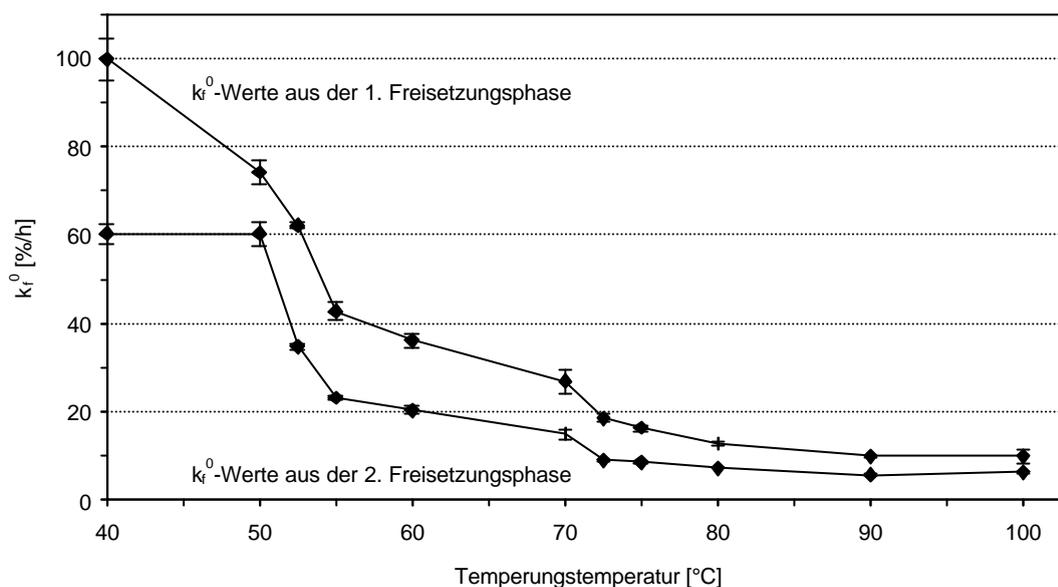


Abb. 29: k_f^0 -Werte aus der ersten und zweiten Freisetzungsphase für quartäre PMMA-Diffusionspellets mit 10% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

3. Bedeutung der relativen Feuchte während der Temperung

Bereits in der Einführung wurde auf die Bedeutung der relativen Feuchte während der Temperung hingewiesen (s. B.II.4.2.). Aufgrund der weichmachenden Wirkung von Wasser sollte sich durch die Temperung bei hohen relativen Feuchten, analog zur Erhöhung der Weichmachermenge im Überzug, die CCT senken lassen.

3.1. Temperung bei hoher relativer Feuchte

Abb. 30 veranschaulicht, dass die CCT der EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film durch Temperung über gesättigter KBr-Lösung (relative Feuchte bei 30°C: 80%, bei 80°C 77%) im Vergleich zur Temperung über Blaugel

um 15°C von 61,25°C auf nunmehr 46,25°C gesenkt wird. Dies ist auf die erwähnte weichmachende Wirkung von Wasser zurückzuführen.

Eine Temperung bei solch hohen relativen Feuchten lässt sich allerdings nicht in einem Wirbelschichtgerät verwirklichen, die maximal einstellbaren relativen Zulufffeuchten des GPCG-1 mit Zulufffeuchteregelung liegen für die entsprechenden Temperungstemperaturen wesentlich niedriger (s. D.I.3.).

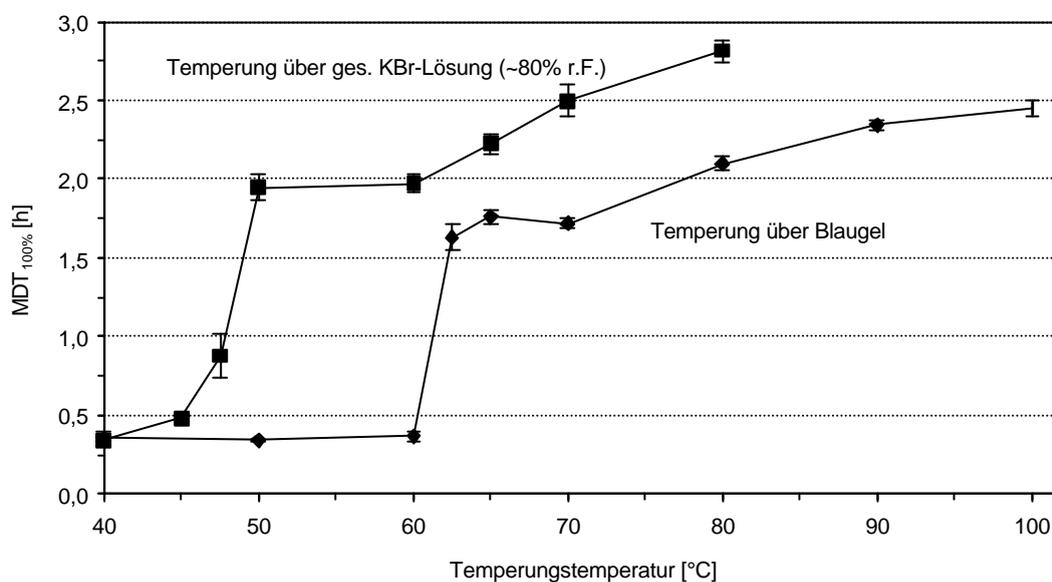


Abb. 30: MDT_{100%}-Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach Temperung über Blaugel und nach Temperung über gesättigter KBr-Lösung, entsprechend einer relativen Luftfeuchte von 77% bis 80% (Temperungsdauer: 1h); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

3.2. Variation der relativen Feuchte bei konstanter Temperungstemperatur

Abb. 31 zeigt am Beispiel der Temperungstemperatur von 55°C den Zusammenhang zwischen der relativen Feuchte während der Temperung und den

jeweils aus den Freisetzungsdaten ermittelten $MDT_{100\%}$ -Werten für EC-Diffusionspellets mit Filmüberzügen, die 20% TEC und 20% HPMC enthalten. Analog zur CCT lässt sich eine kritische relative Feuchte (critical curing humidity: CCH) an der sprunghaften Änderung der $MDT_{100\%}$ bestimmen.

In Abb. 32 sind die kritischen CCH-Werte für EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film bei verschiedenen Temperungstemperaturen aufgetragen.

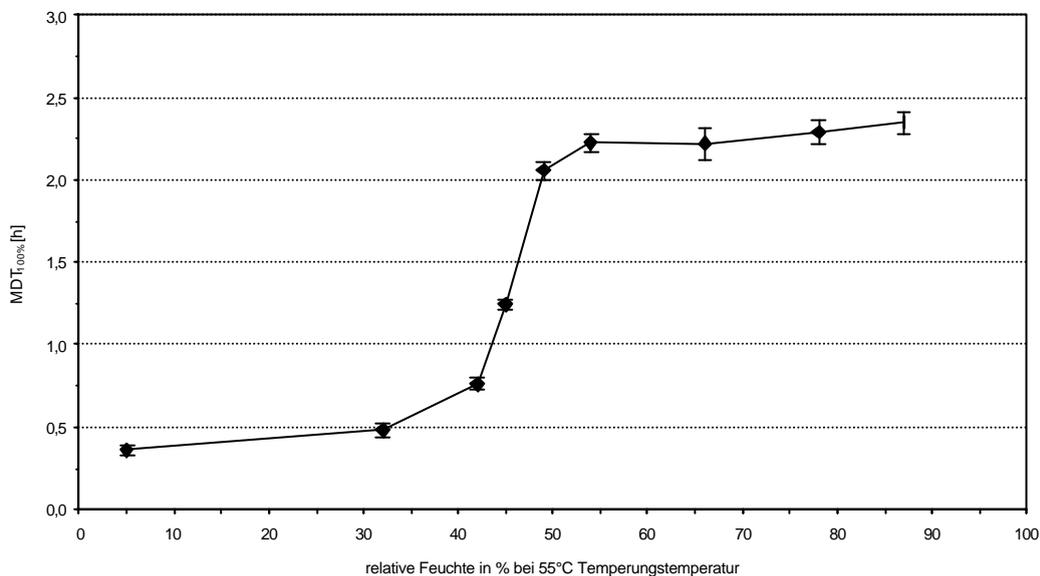


Abb. 31: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film im Film nach Temperung bei unterschiedlichen relativen Feuchten (Temperung: 1h bei 55°C); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

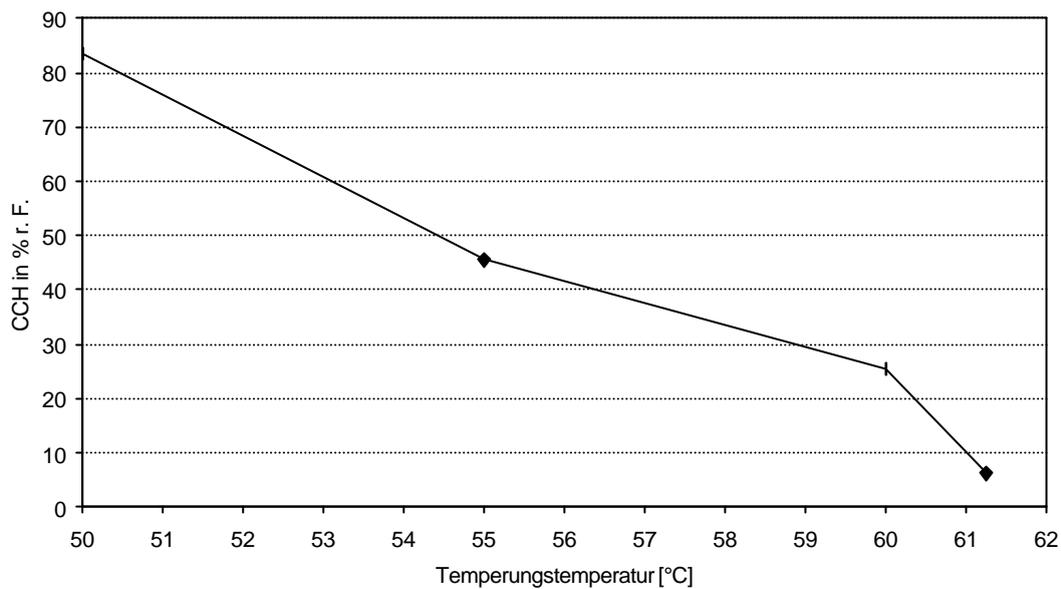


Abb. 32: Kritische relative Feuchten (CCH-Werte) in % relativer Feuchte für die Tempering von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperingstemperatur* (Temperingdauer: 1h); 0,1 N-HCl, CCH-Bestimmung aus n = 3 Freisetzungskurven

Mit guter Näherung (Korrelationskoeffizient: 0,986) ergibt sich für das Untersuchungsintervall ein linearer Abfall der CCH mit steigender Temperingstemperatur. Dies bedeutet in der Konsequenz, dass durch Tempering bei hohen relativen Feuchten die für eine Retardierung der Arzneistofffreisetzung notwendigen Temperingtemperaturen gesenkt werden können. Es bleibt aber zu beachten, dass eine Senkung der CCT einfacher und effektiver über eine Erhöhung der Weichmacherkonzentration erfolgt. Wegen der weichmachenden Wirkung von Wasser ist es aber hinsichtlich einer reproduzierbaren Freisetzung von Vorteil, die relative Feuchte während der Tempering konstant zu halten.

* Wert für 61,25°C entsprechend 2.1.3.1. (6,2% relative Feuchte über Blaugel bei 61,25°C)

4. Bedeutung der Temperungsdauer

Neben der Temperatur und der relativen Feuchte stellt die Temperungsdauer den dritten wichtigen Prozessparameter einer Temperung dar (s. B.II.4.).

Um den Einfluss der Temperungsdauer zu untersuchen, werden EC-Diffusionspellets, deren Filme wiederum 20% TEC und 20% HPMC enthalten und deren CCT bei 61,25°C liegt (s. 2.1.3.1.), unterschiedlich lange getempert und anschließend freigesetzt. In Abb. 33 sind die aus den Freisetzungsdaten berechneten $MDT_{100\%}$ -Werte in Abhängigkeit von der Temperungsdauer dargestellt, zum einen von EC-Diffusionspellets, die knapp oberhalb der CCT bei 65°C getempert werden und zum anderen von solchen, die deutlich oberhalb der CCT bei 90°C getempert werden.

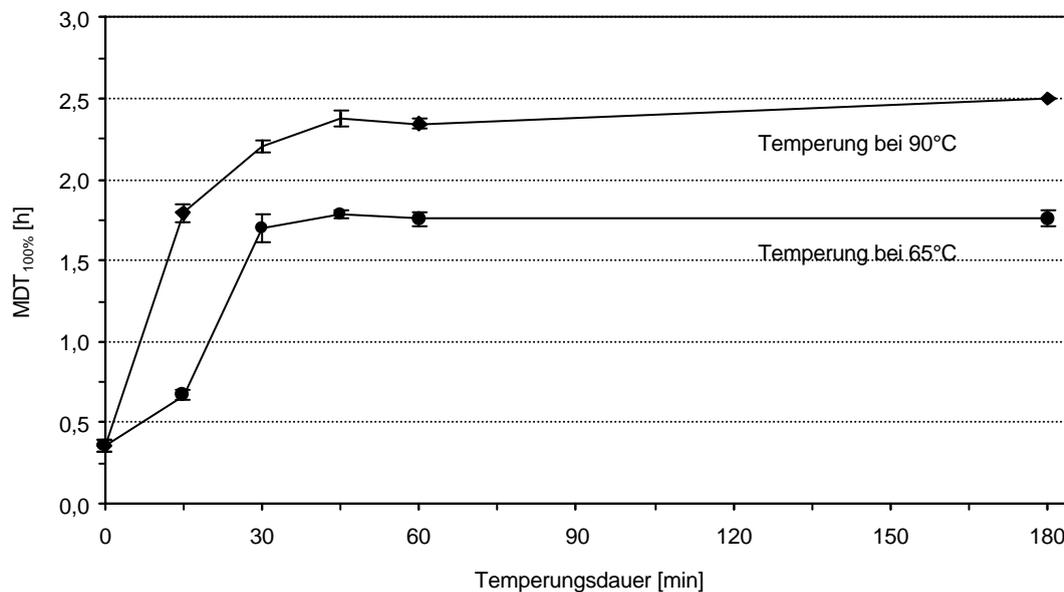


Abb. 33: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach unterschiedlich langer Temperung über Blaugel bei 65°C und bei 90°C; 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

In beiden Fällen ist bereits nach etwa 30 min ein $MDT_{100\%}$ -Plateauwert erreicht. Daraus lässt sich ableiten, dass der Temperungsdauer, bei Beachtung der minimal notwendiger Temperungszeiten, nur ein untergeordneter Einfluss hinsichtlich des Ausmaßes der Retardierung zugesprochen werden kann.

5. Temperung in der Wirbelschicht

Eine aufwendige Überführung von Diffusionspellets zwecks Temperung in eine Trockenkammer kann durch die Temperung direkt im Anschluss an den Überzugsprozess im Wirbelschichtgerät vermieden werden. Außerdem kann die Temperungsdauer aufgrund der intensiven Verwirbelung der überzogenen Pellets in der Zulufttemperatur die Temperungsdauer verkürzt werden [40, 52]. Kürzere Temperungszeiten bedeuten wiederum geringere Verflüchtigung von Weichmachern, so dass letztendlich bei der Wirbelschichttemperung aufgrund der damit einhergehenden erleichterten Polymerinterdiffusion Diffusionsüberzüge mit einer glatteren Oberfläche hergestellt werden können [98]. Allerdings erlauben die meisten Wirbelschichtgeräte keine Konditionierung der relativen Zuluftfeuchte und damit keine Temperung unter definierten Bedingungen. Trotz fehlender Zuluftfeuchteconditionierung werden aber zum Teil gleiche Freisetzungseigenschaften für Diffusionspellets nach Temperung im Trockenschrank bzw. in der Wirbelschicht beobachtet [82].

Durch Temperung kleiner Chargen in dem GPCG-1-Gerät, welches eine Konditionierung der relativen Zuluftfeuchte erlaubt (s. D.I.3.), soll gezeigt werden, inwieweit sich die bisherigen Ergebnisse auf eine Temperung in der Wirbelschicht übertragen lassen. Dafür werden mit Aquacoat[®] überzogene Theophyllin-Pellets 93% im GPCG-1 unter definierten Bedingungen getempert (s. D.I.4.2.).

5.1. Variation der Temperungstemperatur

Entsprechend der bisherigen Ergebnisse lässt sich auch für den Temperungsprozess in der Wirbelschicht eine CCT bestimmen. In Abb. 34 sind die $MDT_{100\%}$ -Werte der EC-Diffusionspellets mit 25% TEC und 20% HPMC im Überzug gegen die Temperungstemperatur (Produkttemperatur im Wirbelbett) aufgetragen. Demnach liegt die CCT für diesen bei 15% relativer Luftfeuchte getemperten Ansatz bei 58,75°C.

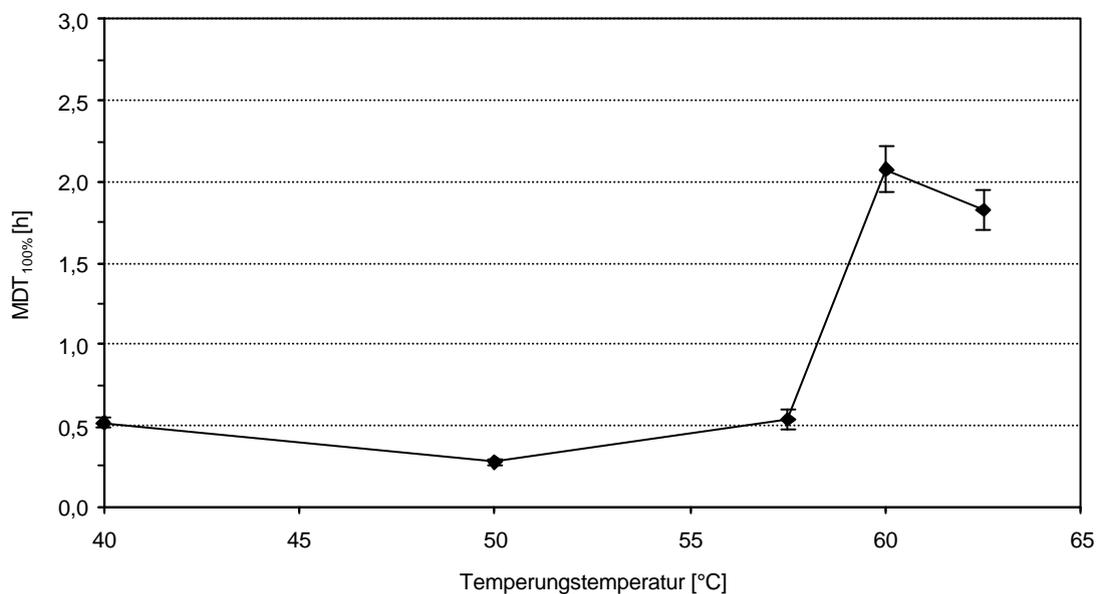


Abb. 34: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 25% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1 h bei 15% relativer Feuchte); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

5.2. Variation der Zulufffeuchte

Analog zur Temperung im Trockenschrank kann auch bei der Wirbelschichttemperung durch die Erhöhung der relativen Feuchte in der Zuluft die CCT gesenkt werden. Für EC-Diffusionspellets mit 25% TEC und 20% HPMC im

Überzug liegt die CCH für die Temperungstemperatur von 55°C zwischen 15 und 20% relativer Feuchte in der Zuluft (Abb. 35). Damit erniedrigt sich die CCT bei Erhöhung der relativen Zuluftfeuchte um 5% (von 15 auf 20%) von 58,75°C auf nunmehr 55°C.

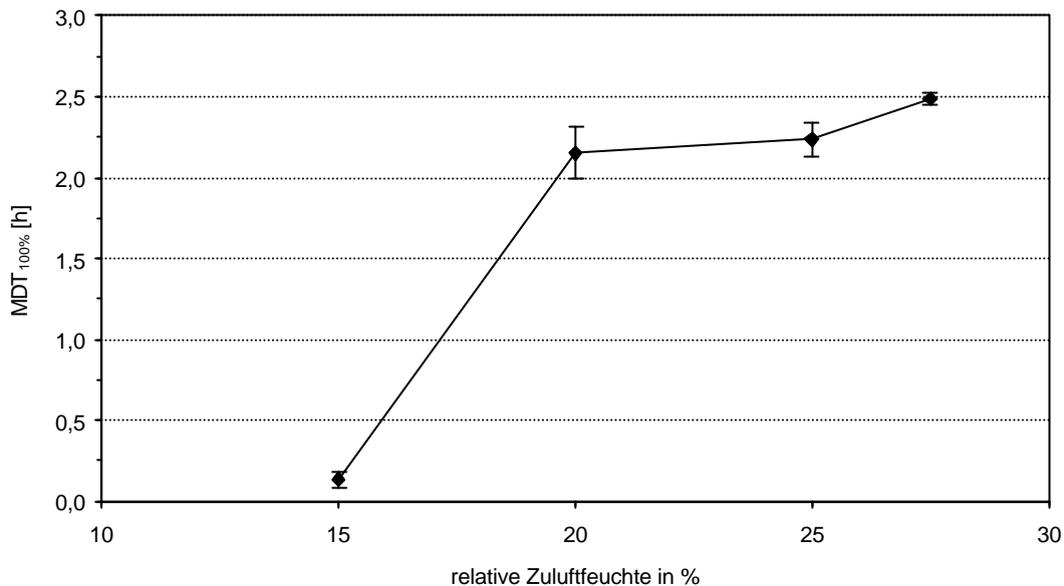


Abb. 35: MDT_{100%}-Werte von EC-Diffusionspellets mit 25% TEC und 20% HPMC im Film in Abhängigkeit von der relativen Feuchte der Zuluft (Temperung: 1h bei 55°C relativer Feuchte); 0,1 N-HCl, $\bar{x} \pm SD$, n=3

Allerdings liegt die CCH schon nahe an der mit dem GPCG-1 maximal einstellbaren relativen Feuchte. Die Temperung bei relativen Zuluftfeuchten von mehr als 20% und einer Temperatur von 55°C gelingt nur aufgrund der geringen Mengen an Diffusionspellets in der Wirbelschicht. Da in solchen Fällen eine geringere Zuluftmenge für die Aufrechterhaltung eines Wirbelbettes notwendig ist, lassen sich somit höhere relative Zuluftfeuchten einstellen (s. D.I.3.).

Es erscheint daher praktikabler, die Retardierung durch die Wahl einer geeigneten Temperungstemperatur oberhalb der Blaugel-CCT zu garantieren und nicht durch das aufwendige Einblasen großer Mengen Wasserdampf in die Zuluft.

Wie andersweitig untersucht wurde [78] ist auch das Versprühen von Wasser im Anschluss an den Überzugsprozess ungeeignet, ausreichende Interdiffusion zwischen den Dispersionspolymeren zu erzwingen.

Die Möglichkeit einer Zulufffeuchte-Regelung sollte insofern dazu dienen, Schwankungen der Außenluftfeuchte auszugleichen und dadurch konstante Temperungsbedingungen zu garantieren. Schließlich verdeutlicht Abb. 35, dass sich die $MDT_{100\%}$ durch Temperung oberhalb der CCH mit steigenden relativen Zulufffeuchten nicht mehr wesentlich verändert.

Es kann insofern durchaus sinnvoll sein, die Zulufffeuchte zu konditionieren, wenngleich deren Einfluss auf die Polymerinterdiffusion durch die Einstellung hoher Temperungstemperaturen gering gehalten werden kann, entsprechend dem h,x-Diagramm nach Mollier. Auf der anderen Seite würde dies wiederum eine erhöhte thermische Belastung des Arzneistoffs bzw. der gesamten Formulierung mit sich bringen.

IV. Thermische Untersuchungen

Die thermische Charakterisierung von wässrigen Dispersionen und daraus gegossenen Filmen soll zeigen, inwiefern ein Zusammenhang zwischen deren thermischen Kenngrößen und der CCT entsprechend überzogener Diffusionspellets besteht. Eine Korrelation ermöglichte eine Vorhersage der CCT mittels thermischer Analysetechnik. Es werden daher zum einen die Mindestfilmbildetemperaturen (MFT) der wässrigen Dispersionen in Abhängigkeit von der Weichmacher- und Porenbildnerkonzentration und zum zweiten die mit den Glasübergangstemperaturen (T_g) assoziierten Erweichungstemperaturen (softening temperature: T_s) gegossener Filme verschiedener Zusammensetzungen vor und nach dreimonatiger Lagerung mittels thermisch-mechanischer Analyse bestimmt. Anschließend werden die ermittelten Mindestfilmbildetemperaturen und die Erweichungstemperaturen mit den entsprechenden CCT-Werten verglichen (s. V.).

Zeitabhängige Untersuchungen mittels dynamischer Differenz-Kalorimetrie (dynamic scanning calorimetry: DSC) an gegossenen EC-Filmen werden darüberhinaus einen tieferen Einblick in Vorgänge geben, die möglicherweise zu Veränderungen der Filmstruktur während der Lagerung führen.

Schließlich sollen mikrothermische Untersuchungen an Filmüberzügen der EC-Diffusionspellets zeigen, inwieweit die an gegossenen Filmen bestimmten thermischen Eigenschaften mit denjenigen der Filmüberzüge übereinstimmen.

1. Bestimmung von Mindestfilmbildetemperaturen (MFT)

Wie im allgemeinen Teil beschrieben (s. B.II.3.1.), dient die MFT als Kenngröße der Deformationsphase bei der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen und ist mit der Bildung eines rissfreien und transparenten Filmes assoziiert [64, 119]. Daher dient die MFT als Anhaltspunkt für die minimal einzustellende Betttemperatur in einem Wirbelschichtgerät beim Überziehen von

arzneistoffhaltigen Kernen mit wässrigen Dispersionen. Liegt die MFT oberhalb der gewünschten Betttemperatur, so kann sie effektiv durch die Zugabe eines geeigneten Weichmachers gesenkt werden. Im Folgenden werden die auf einer Temperaturgradientenbank visuell bestimmten MFT-Werte (s. D.II.2.) für Dispersionen von EC (Aquacoat®) sowie quartärem PMMA (Eudragit® RS 30) angegeben und diskutiert.

1.1. EC-Dispersionen

Die MFT der reinen EC-Dispersion Aquacoat® liegt bei 82°C (Abb. 36) und wird erwartungsgemäß durch den Zusatz des Weichmachers TEC effektiv gesenkt. Mit guter Korrelation kann im untersuchten Konzentrationsbereich ein linearer Zusammenhang zwischen TEC-Konzentration und MFT festgestellt werden, was anderweitige Untersuchungsergebnisse bestätigt [37]. Die Korrelationskoeffizienten liegen, je nach HPMC-Konzentration, zwischen 0,993 und 0,998. Die MFT-Werte der Dispersionen mit mehr als 20% TEC liegen durchgängig unterhalb der Standard-Überzugstemperatur von 40°C. Die MFT-Werte der Dispersionen mit weniger als 20% TEC liegen hingegen oberhalb von 40°C, so dass in diesen Fällen die Bildung eines rissfreien Filmüberzugs während des Überziehens nicht gewährleistet ist.

Die Zugabe von HPMC als Porenbildner zu EC-Dispersionen bewirkt vergleichsweise geringe Änderungen der MFT, es kann aber beobachtet werden, dass die MFT mit steigenden HPMC-Konzentrationen gleichfalls zu tieferen Temperaturen verschoben wird (Abb. 36), was unter Umständen auf die Kittwirkung der HPMC zurückzuführen ist (s. II.2.1.1.).

Im Vergleich zu porenbildnerfreien Filmen führt die Zugabe von 30% HPMC, unabhängig von der TEC-Konzentration, zu einer Senkung der MFT um durchschnittlich 10%. Eine Senkung der MFT von TEC-haltigen EC-Dispersionen

durch die Zugabe von HPMC wird auch in anderen Untersuchungen beschrieben [37].

Für die EC-Dispersion mit 20% TEC und 20% HEC resultiert eine MFT von 35°C. Diese liegt damit nahe an der MFT von EC-Dispersionen mit 20% TEC und 20% HPMC (34°C).

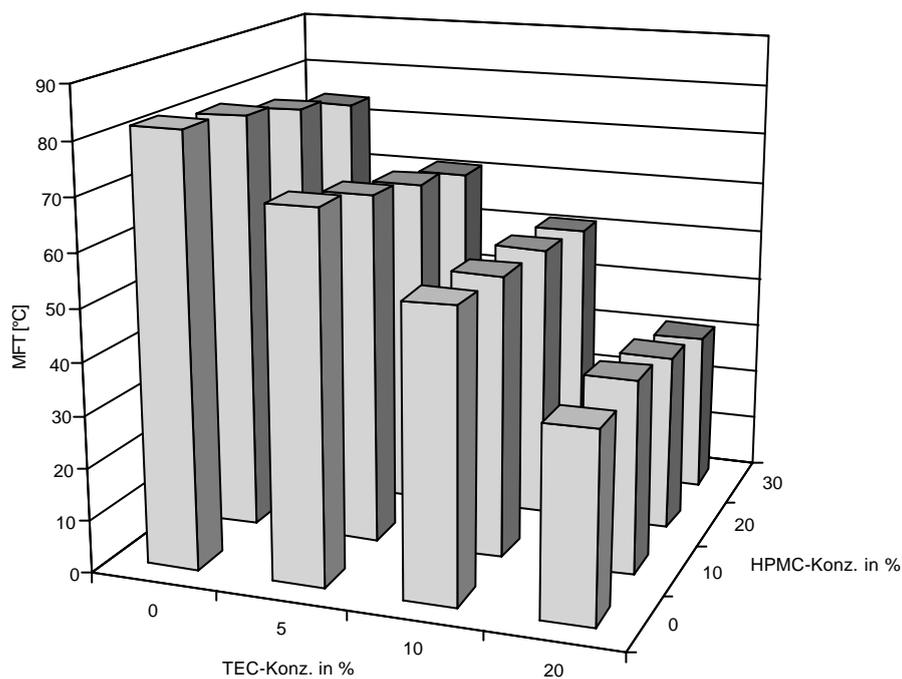


Abb. 36 MFT-Werte von EC-Dispersionen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Dispersion; $n = 1$

1.2. Quartäre PMMA-Dispersionen

Der MFT-Wert der untersuchten quartären PMMA-Dispersion (Eudragit[®] RS 30 D) mit 10% TEC und 20% HPMC liegt bei 19°C (17°C nach [82]), derjenige der Dispersion ohne Porenbildner bei gleichfalls 19°C [17°C nach [74)] und die MFT der zuschlagfreien Eudragit[®]-Dispersion bestimmt sich zu 48°C (nach [82] gleichfalls 48°C).

2. TMA-Messungen an gegossenen Filmen

Die Glasübergangstemperatur (T_g) kann als diejenige minimale Temperatur betrachtet werden, welche Voraussetzung für die Interdiffusion der Latexpartikel in der letzten Phase der Filmbildung ist (s. B.II.3.2.).

Eine Möglichkeit zur Bestimmung der T_g bzw. der mit der T_g assoziierten Erweichungstemperatur (softening temperature: T_s) von Polymerfilmen bietet die thermisch-mechanische Analyse (TMA) [84], bei der die Deformations-Temperatur-Abhängigkeit einer Probe aufgenommen wird. Dazu wird die Deformation der Probe unter konstanter Krafteinwirkung als Funktion einer kontrolliert steigenden Temperatur gemessen. Das Expansions- bzw. Penetrationsverhalten ist dabei das Ergebnis aus der Kombination von Strukturveränderungen innerhalb der Probe (z.B. Änderungen der Kristallstruktur, des Aggregatzustandes oder chemische Veränderungen) sowie viskoelastischen Effekten aufgrund der Belastung der Probe durch den Messfühler [25].

Bei dem hier gewählten Penetrationsverfahren wird das Einsinken eines Messfühlers, der mit einer definierten Kraft auf der Probe aufliegt, in Abhängigkeit gleichmäßig steigender Temperaturen registriert. Da für das Eindringen des Fühlers bereits relativ große Bereiche der Probe erweicht sein müssen, liegt die mittels des Penetrationsverfahrens bestimmte Erweichungstemperatur T_s oberhalb der eigentlichen T_g [84]. Die T_s wird dabei aus den Thermogrammen als Schnittpunkt zwischen Basislinie und Penetrationsgeraden bestimmt.

Neben der eigentlichen Erweichungstemperatur tritt bei Polymerfilmen, insbesondere nach längerer Lagerung (s. 2.2.), ein zusätzlicher Übergang bei niedrigeren Temperaturen auf. Da diese Übergänge nach Okhamafe et al. [84] nicht mittels DSC zu detektieren sind, schließt sie daraus, dass an diesem thermischen Übergang insbesondere schwache Bindungen gelöst werden, welche durch Wechselwirkungen wie van-der-Waals-Kräfte, Dipol-Dipol-Kräfte sowie

schwache Wasserstoffbrücken innerhalb einer Polymerkette, zwischen benachbarten Polymerketten sowie den Polymermolekülen und adsorbierten Wassermolekülen zustande kommen [84]. Aufgrund der geringen Energie, die beim Lösen der genannten Bindungen verbraucht wird, werden diese Übergänge im Folgenden als Niedrig-Energie-Übergänge (T_{s1}) bezeichnet. Die Niedrig-Energie-Übergangstemperatur der von Okhamafe et al. untersuchten HPMC-Filme liegt bei 40°C [84], wobei nicht angegeben ist, nach welcher Lagerungszeit die Filme vermessen wurden.

Die Herstellung der Filmproben erfolgt durch Ausgießen der Dispersionen in Petrischalen und anschließende einstündige Temperung über Blaugel im Trockenschrank bei 90°C. Anschließend werden kleine Proben aus diesen Filmen herausgeschnitten und mittels TMA vermessen.

2.1. Untersuchungen an ungelagerten Filmen

Um reproduzierbare Übergangstemperaturen (T_s -Werte) zu erhalten, ist es unerlässlich, die Proben nach definierten Lagerungszeiten zu vermessen, da Polymerfilme aus wässrigen Dispersionen während der Lagerung der physikalischen Alterung unterliegen (s. B.I.3.1.). Darüberhinaus sind in komplexen Systemen wie den hier untersuchten Filmen auch durch weitere Filmbestandteile verursachte mögliche Strukturveränderungen zu berücksichtigen, zu denen z.B. das Auskristallisieren oder die Verflüchtigung von Additiven zählt (s. B.I.3.1.). Unterschiedliche Angaben für TMA-Übergänge gleicher Proben in der Literatur sind unter Umständen auf unterschiedliche Lagerungszeiten der Proben vor der TMA-Analyse zurückzuführen.

In einer ersten Versuchsreihe werden die Filme daher direkt nach Temperung im Trockenschrank für eine Stunde bei 90°C über Blaugel vermessen. Das erhaltene Thermogramm entspricht damit der zweiten Aufheizkurve bei einer DSC-Messung.

2.1.1. Erweichungstemperaturen der zuschlagfreien EC- und quartären PMMA-Filme sowie von HPMC- und HEC-Filmen

Tab. 12 fasst die mittels TMA gemessenen Erweichungstemperaturen für die isolierten EC- und quartären PMMA-Filme sowie reine HPMC- und HEC-Filme, die aus wässriger Lösung gegossen wurden, zusammen. In Abb. 37 und 38 sind beispielhafte TMA-Thermogramme dieser Filme gezeigt.

Tab. 12: Ts-Werte verschiedener Polymerfilme (EC-Film aus Aquacoat[®], quartärer PMMA-Film aus Eudragit[®] RS 30 D)

Polymer	Ts ₁ [°C]	Lit.-Werte [°C]	Ts ₂ [°C]	Lit.-Werte [°C]
EC*	-	- [37]	96,5 ± 5,1	89 [116], 96 [37]
quart. PMMA*	59,1 ± 1,8	58 [82]	87,6 ± 1,4	87 [82]
HPMC**	136,7 ± 7,8	117 [37], 147 [82]	196,8 ± 1,5	193 [82], 201 [37]
HEC*	56,7 ± 6,4	27 [82]	141,2 ± 1,6	139 [82]

* eigene Messwerte: $\bar{X} \pm SD$; n = 5

** eigene Messwerte: $\bar{X} \pm SD$; n = 3

Während die aus der EC-Dispersion gegossenen Filme nur eine Erweichungstemperatur besitzen, zeigen die HPMC- bzw. HEC-Filme vor dem eigentlichen Erweichen einen deutlich ausgeprägten zweiten Übergang bei tieferen Temperaturen, welcher dem Niedrig-Energie-Übergang nach Okhamafe entsprechen dürfte. Auch die Thermogramme der quartären PMMA-Filmen zeigen einen, wenngleich weniger ausgeprägten, zweiten Übergang bei durchschnittlich 59,1°C (Tab. 12), der auch in der Literatur beschrieben und als Glasübergang gedeutet wird [82]. Die eigentliche Erweichung der quartären PMMA-Filme findet bei 87,6°C (Tab. 12) statt.

Insgesamt stimmen die mittels TMA bestimmten Übergangstemperaturen gut mit Werten aus der Literatur überein (Tab. 12). Wie bereits erwähnt, lassen sich Abweichungen unter Umständen auf unterschiedliche Lagerungszeiten der Proben zurückführen.

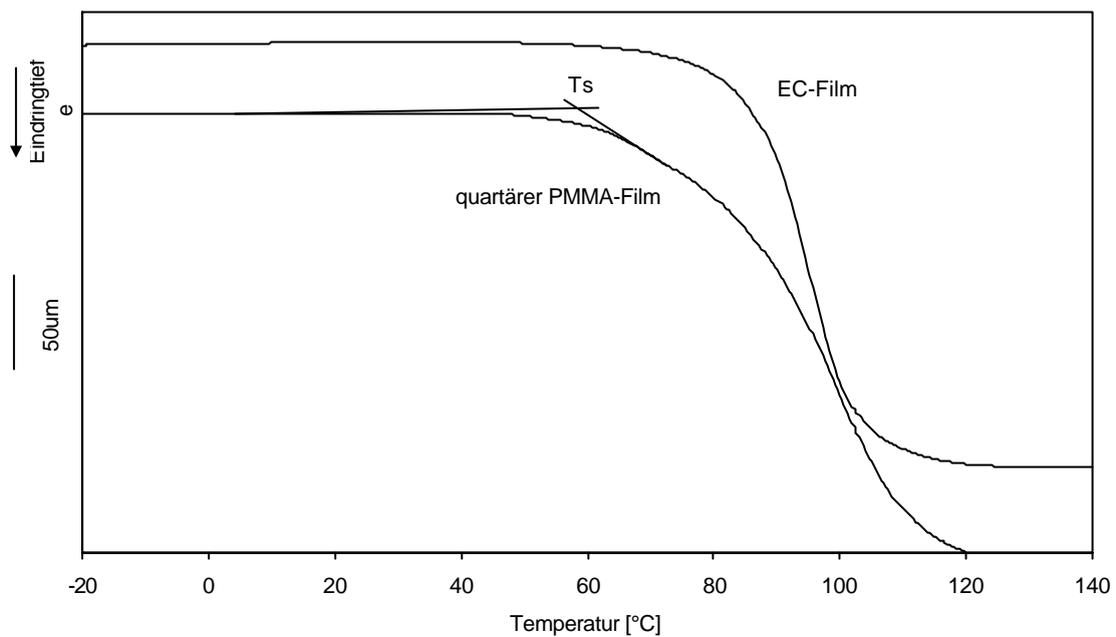


Abb. 37: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme (Aquacoat®) sowie gegossener quartärer PMMA-Filme (Eudragit® RS 30 D) (Temperatur: 1h über Blaugel bei 90°C); graphische Ermittlung der Ts-Werte beispielhaft gezeigt

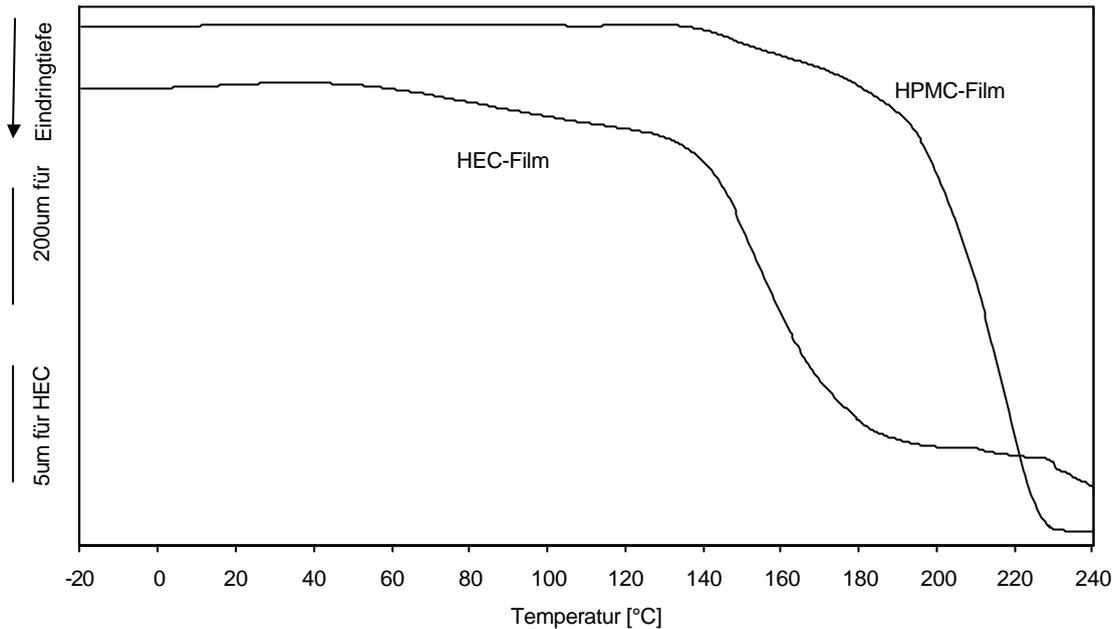


Abb. 38: Typische TMA-Thermogramme von aus wässriger Lösung gegossenen HEC-sowie HPMC-Filmen (Temperatur: 1h über Blaugel bei 90°C)

2.1.2. Einfluss der TEC-Konzentration auf die Erweichungstemperatur von EC-Filmen

In Abb. 39 sind beispielhaft Thermogramme von EC-Filmen gezeigt, die unterschiedliche Konzentrationen an TEC enthalten. In Abb. 40 sind die T_s -Werte dieser Filme dargestellt. Die T_s sinkt erwartungsgemäß mit steigendem TEC-Gehalt, es ergibt sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der TEC-Konzentration und den ermittelten T_s -Werten, allerdings mit einer vergleichsweise stärkeren Absenkung der T_s zwischen TEC-Konzentrationen von 15 und 20% sowie einer nurmehr schwächeren Absenkung oberhalb einer TEC-Konzentration von 20% [35].

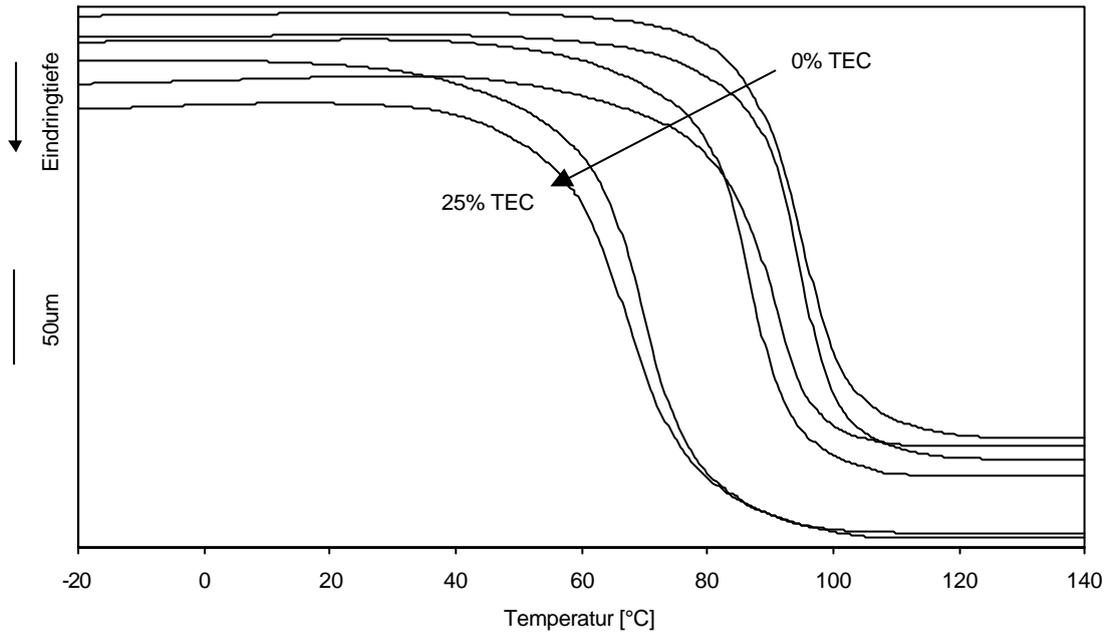


Abb. 39: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit TEC-Konzentrationen von 0% bis 25% (5%-Schritte) (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C)

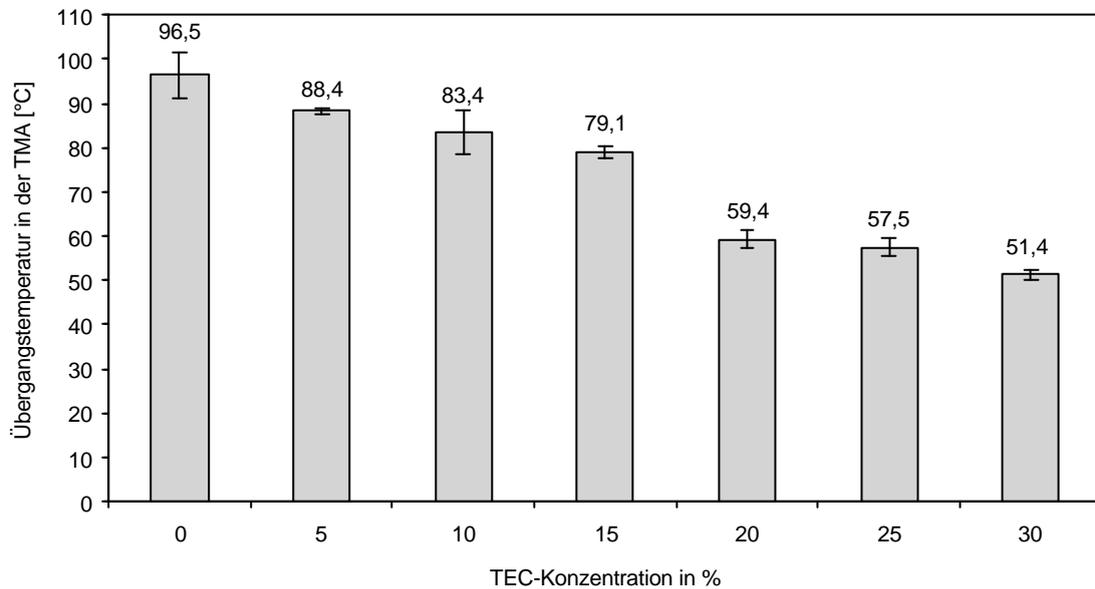


Abb. 40: Ts-Werte porenbildnerfreier, gegossener EC-Filme in Abhängigkeit von der TEC-Konzentration (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C); $\bar{x} \pm SD$, $n = 3 - 5$

Die Ergebnisse bestätigen, dass die T_s von EC-Filmen durch die Zugabe von Weichmachern effektiv gesenkt werden kann, entsprechend der Theorie, nach der Weichmacher die Polymerkettenbeweglichkeit erhöhen.

2.1.3. Einfluss der Porenbildnerkonzentration auf die Erweichungstemperatur von EC-Filmen

Neben dem Weichmacher beeinflussen auch Art und Konzentration des zugesetzten Porenbildners die T_s der gegossenen Dispersionsfilme (Abb. 41 und 42). Dabei erhöht sich die T_s in den Filmen, die 20% TEC enthalten, annähernd linear mit steigendem HPMC-Anteil. Dieses Phänomen ist desgleichen für den Porenbildner HEC zu beobachten (Abb. 43 und 44).

In einigen TMA-Kurven zeigt sich zudem der Ansatz zu einem zweiten Übergang bei niedrigerer als der eigentlichen Erweichungstemperatur (Abb. 41 und 43), der sich aber erst im Verlauf der Lagerung deutlich ausbildet und daher im folgenden Kapitel ausführlicher erörtert wird (s. 2.2.).

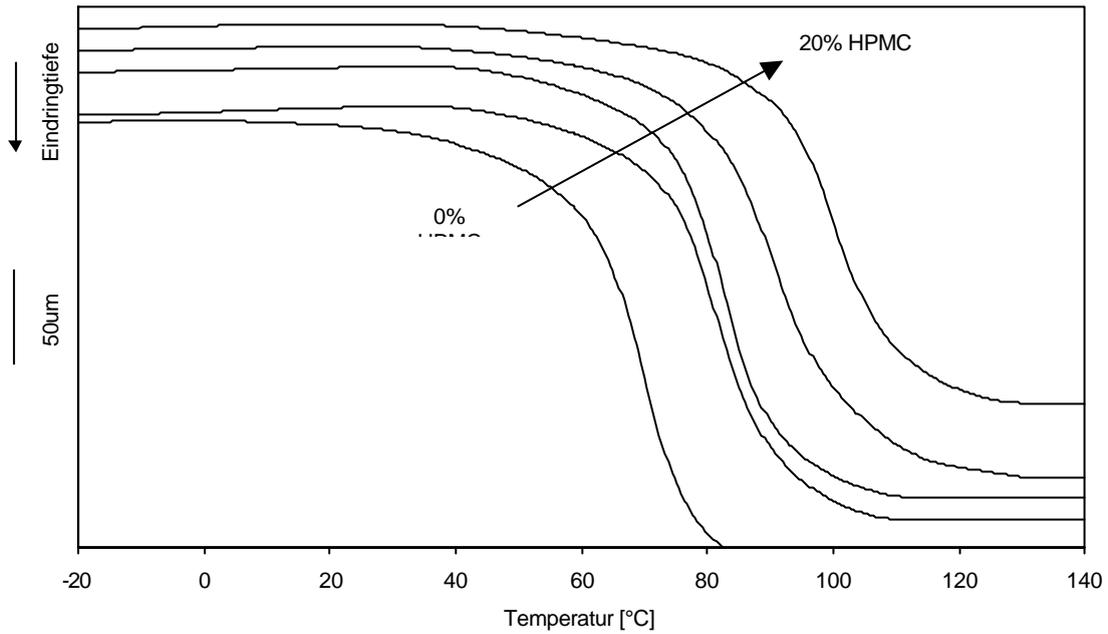


Abb. 41: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und HPMC-Konzentrationen von 0% bis 20% (5%-Schritte) (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C)

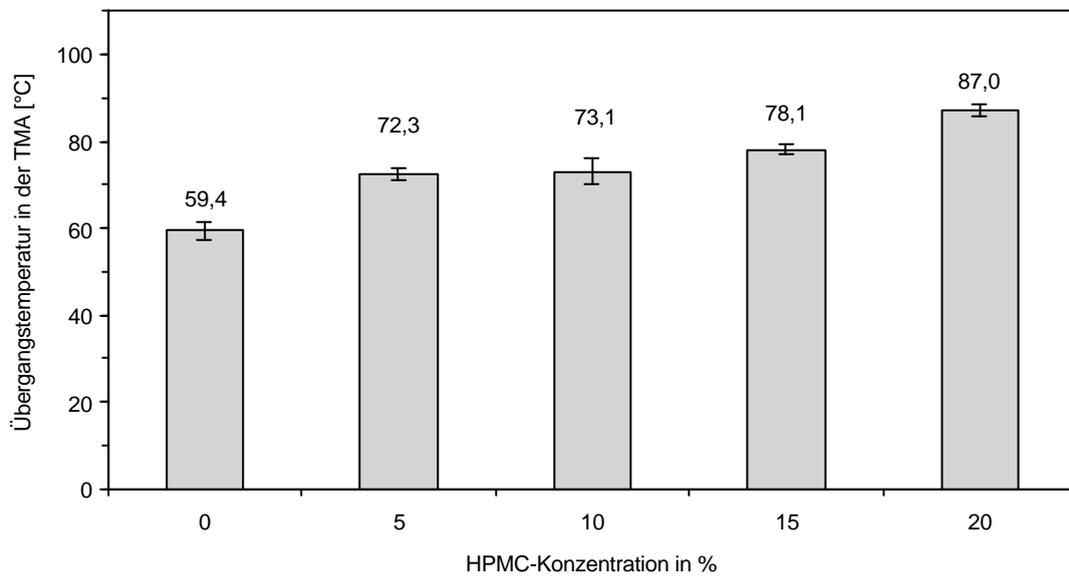


Abb. 42: Ts-Werte gegossener EC-Filme mit 20% TEC in Abhängigkeit von steigenden HPMC-Konzentrationen (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C); $\bar{x} \pm SD$, n = 3 - 5

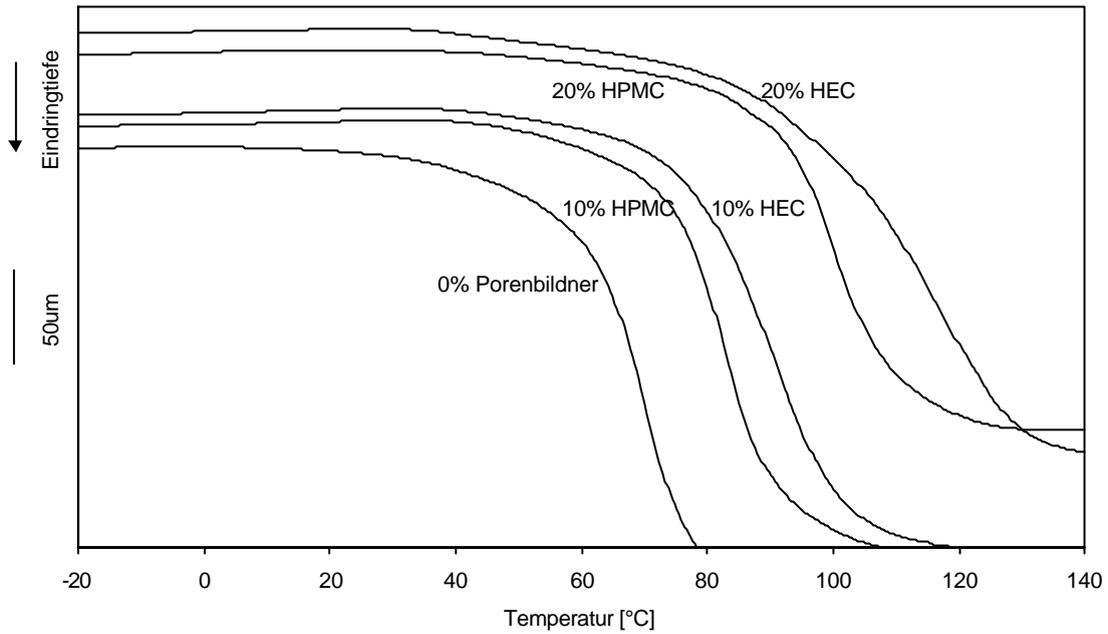


Abb. 43: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und verschiedenen HEC- bzw. HPMC-Konzentrationen (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C)

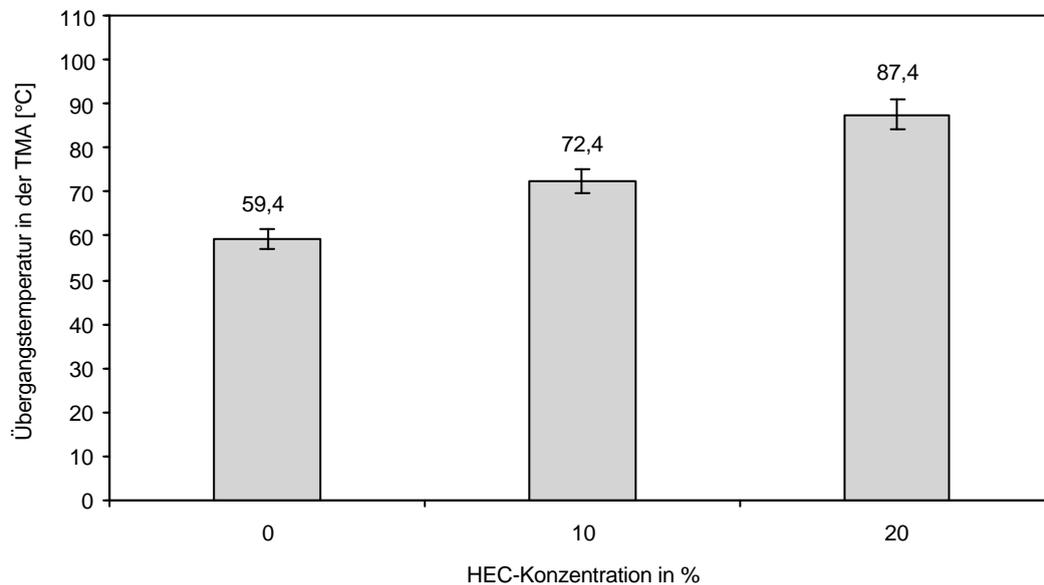


Abb. 44: Ts-Werte gegossener EC-Filmen mit 20% TEC in Abhängigkeit von steigenden HEC-Konzentrationen (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C); $\bar{x} \pm SD$, n = 3 - 5

Da die T_s -Werte der Filme aus reinem Porenbildner über denjenigen der EC-Filme liegen, sind diese Ergebnisse kongruent mit der Theorie, entwickelt für statistische Copolymere, nach der die T_g bzw. T_s dieser Copolymere zwischen den T_g - bzw. T_s -Werten der reinen Polymerkomponenten liegt [23, 32]. Zur Berechnung der T_g - bzw. T_s -Werte von Mischungen zweier kompatibler Polymermischungen eignet sich die von Gordon und Taylor [43] entwickelte Gleichung [50].

$$T_g(\text{ges}) = \frac{w(1) \cdot T_g(1) + k \cdot w(2) \cdot T_g(2)}{w(1) + k \cdot w(2)}$$

Gl. 8

$T_g(\text{ges})$	Glasübergangstemperatur der Mischung
$T_g(1), T_g(2)$	Glasübergangstemperaturen der Reinkomponenten
$w(1), w(2)$	Gewichtsfractionen der beiden Komponenten
k	Faktor, welcher die unterschiedliche Zunahme des freien Volumens der beiden Komponenten mit steigender Temperatur berücksichtigt

Unter der Annahme, dass der k -Wert der drei chemisch eng verwandten Polymere EC, HPMC und HEC gleich ist und daher vereinfachend gleich eins gesetzt werden darf, können die nach dieser Gleichung berechneten T_s -Werte mit gemessenen T_s -Werten verglichen werden. Für die T_s -Werte der Porenbildner bzw. des weichgemachten Basispolymers EC werden bei der Berechnung die entsprechenden mittels TMA bestimmten T_s -Werte verwendet ($n = 3$).

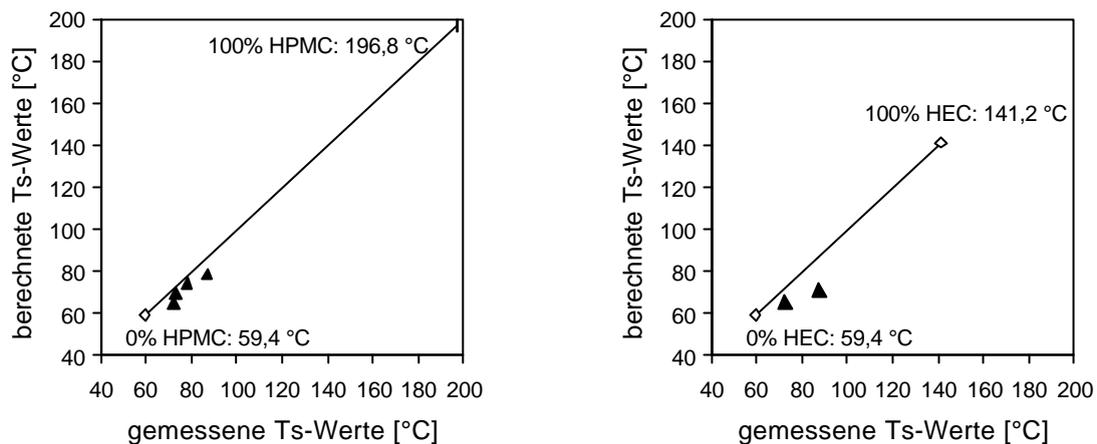


Abb. 45: Auftragung von nach Gordon-Taylor berechneten Ts-Werten (theoretische Gerade) gegen gemessene Ts-Werte von EC-Filmen mit a) 20% TEC und 5 - 20% HPMC sowie b) 20% TEC und 10 bzw. 20% HEC (Temperatur: 1h über Blaugel bei 90°C); \bar{x} , n = 3 - 5

Im Fall der EC-Filme mit HPMC als Porenbildner zeigt sich ein relativ guter Zusammenhang zwischen den gemessenen und den berechneten Ts-Werten (Abb. 45 a), wenngleich die berechneten Ts-Werte die tatsächlich gemessenen ein wenig überschätzen. Dies könnte durch Messungenauigkeiten oder dadurch bedingt sein, dass k nur näherungsweise gleich eins ist.

Im Falle des Zusatzes von HEC zeigt sich für die TEC-haltigen EC-Filme ein ähnlicher Zusammenhang zwischen den gemessenen und den berechneten Ts-Werten (Abb. 45 b), wiederum liegen die durch Berechnung erhaltenen über den tatsächlichen Ts-Werten.

Trotz gewisser Abweichungen ist die Gordon-Taylor-Gleichung im vorliegenden Fall geeignet, Ts-Werte für EC-Filme zumindest abzuschätzen, vorausgesetzt die Ts-Werte der Porenbildner und der Ts-Wert der weichgemachten EC sind bekannt.

2.1.4. Erweichungstemperaturen quartärer PMMA-Filme mit TEC als Weichmacher und HPMC als Porenbildner

Wie unter 2.1.1. erwähnt, finden sich bei den zusatzstofffreien quartären PMMA-Filmen zwei Übergänge bei 59,1°C und bei 87,6°C. Wenn der Dispersion 10% TEC als Weichmacher zugesetzt werden, so sinken die beiden Übergangstemperaturen auf 44,7 bzw. 77,1°C (Abb. 47), typische Penetrationskurven sind in Abb. 46 dargestellt.

Enthalten die Filme zusätzlich 20% HPMC, so steigt die eigentliche T_s von 77,1°C auf nunmehr 88,3°C. Die niedrige T_s bleibt dagegen mit 44,4°C aus ungeklärten Gründen nahezu unverändert (Abb. 47).

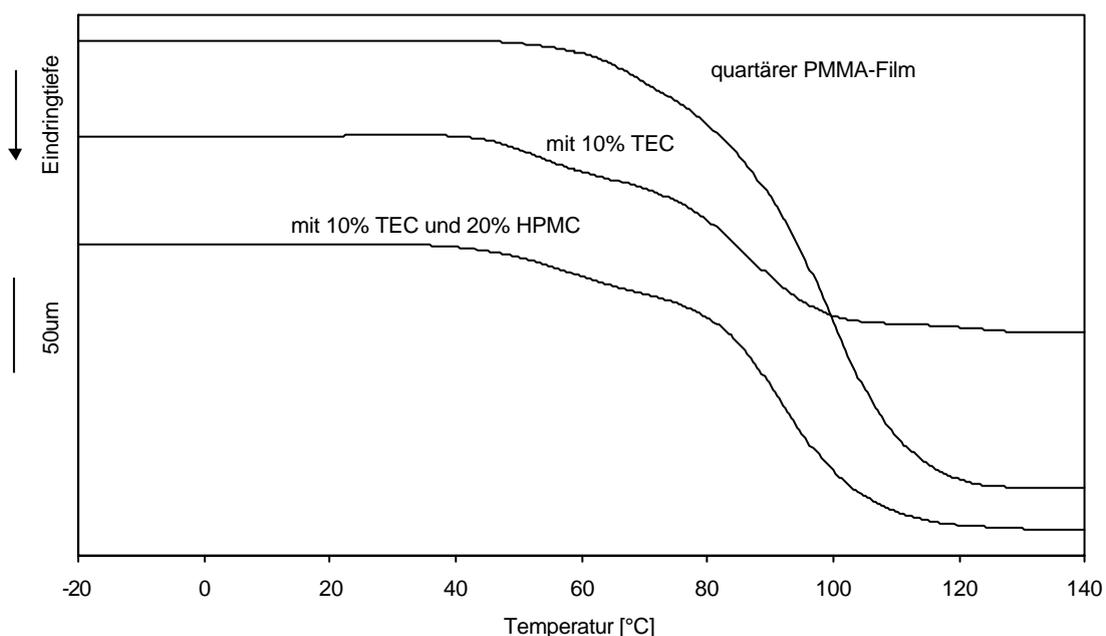


Abb. 46: Typische TMA-Thermogramme gegossener quartärer PMMA-Filme unterschiedlicher Zusammensetzung (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C)

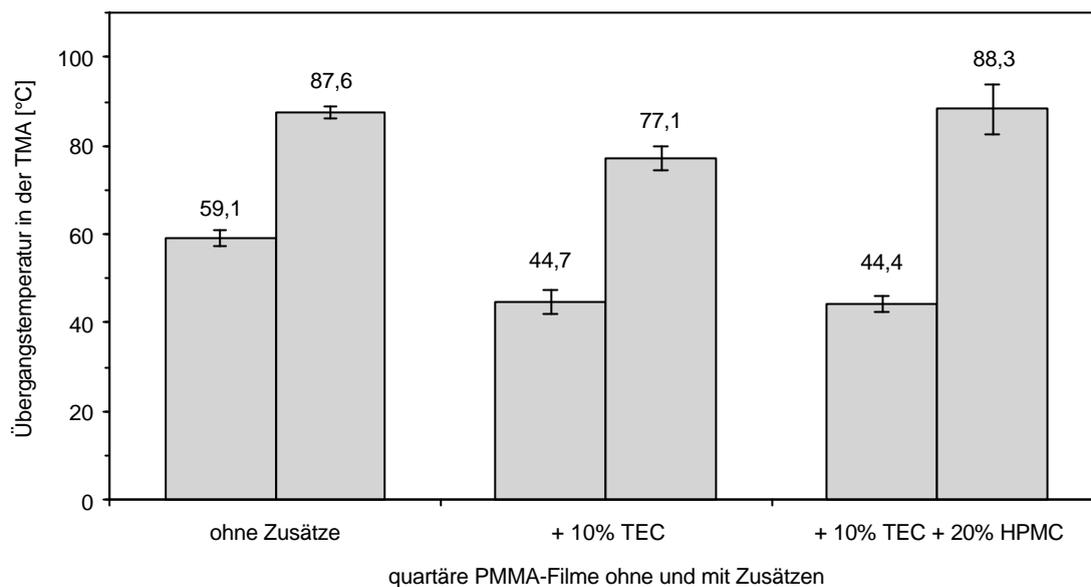


Abb. 47: Ts-Werte gegossener quartärer PMMA-Filme unterschiedlicher Zusammensetzung (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C); $\bar{x} \pm SD$, n= 3-5

2.2. Untersuchungen an gelagerten EC-Filmen

Um zu untersuchen, ob Lagerungseffekte zu Veränderungen in der TMA-Antwort führen, wird ein Teil der EC-Filme zusätzlich nach dreimonatiger Lagerung bei 25 °C über Blaugel erneut mittels TMA analysiert.

2.2.1. Porenbildnerfreie EC-Filme

Qualitative Veränderung der Thermogramme

In den Thermogrammen gelagerter, porenbildnerfreier EC-Filme (Abb. 48) ist zu erkennen, dass sich eine zweite deutliche Stufe bei etwa 40 °C zeigt, die nur in den weichmacherfreien Filmen fehlt. Außerdem zeigt sich bei einigen Filmen der Ansatz zu einem dritten Übergang bei etwa 55°C. Eine Übersicht über die Übergangstemperaturen findet sich in Abb. 49.

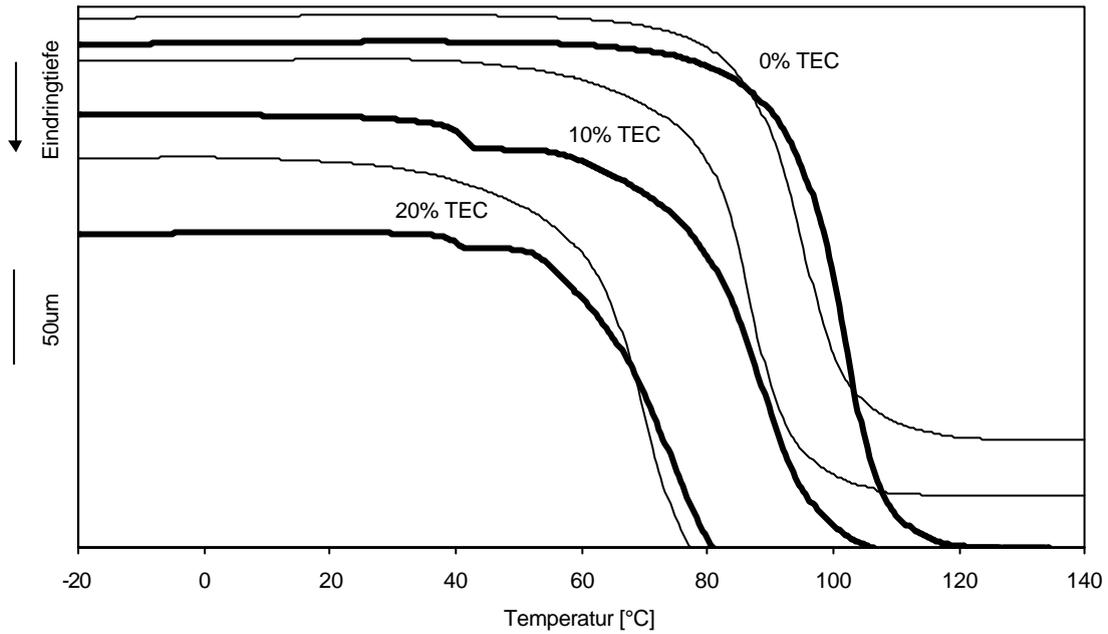


Abb. 48: Typische TMA-Thermogramme gegossener, porenbildnerfreier EC-Filme mit verschiedenen TEC-Konzentrationen vor (dünne Linie) und nach dreimonatiger Lagerung (fette Linie) (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C)

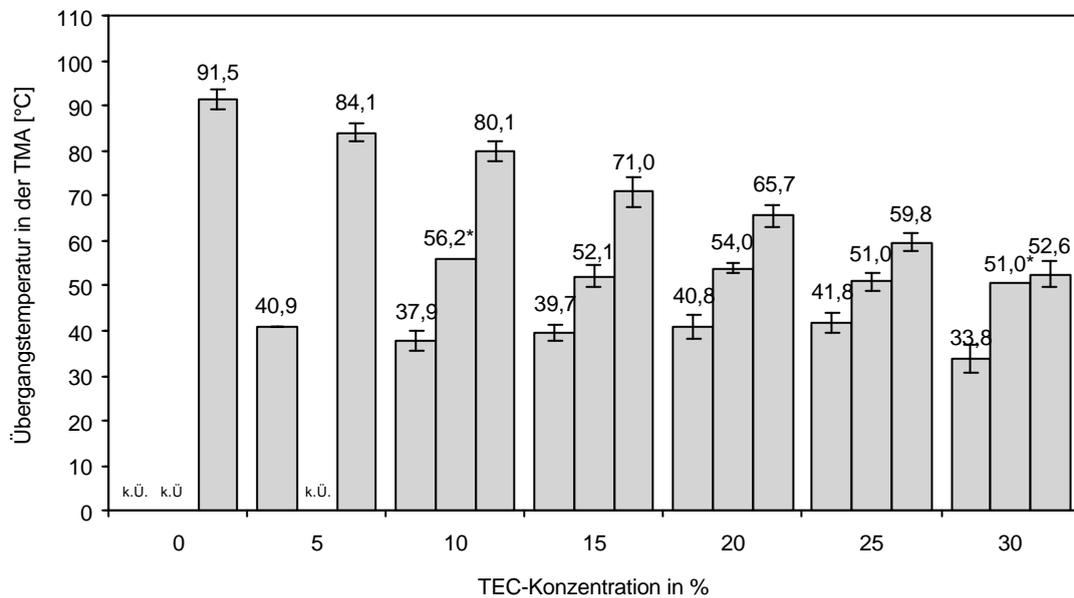


Abb. 49: TMA-Übergangstemperaturen gegossener, porenbildnerfreier EC-Filme in Abhängigkeit von steigenden TEC-Konzentrationen nach dreimonatiger Lagerung über Blaugel bei 25°C (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C); $\bar{x} \pm SD$, n = 3 – 6; * bei einer von drei Messungen; k.Ü.: kein Übergang

Bei dem 40°C-Übergang dürfte es sich wiederum um den Niedrig-Energie-Übergang nach Okhamafe et al. [84] handeln. Die schwachen Bindungen, die bei diesem Übergang gelöst werden, bilden sich anscheinend erst während der Lagerung im Rahmen von Relaxationserscheinungen aus, weshalb man in den ungelagerten Filmen keinen 40°C-Übergang bzw. diesen nur ansatzweise beobachten kann.

Bei der Diskussion von Relaxationserscheinungen ist immer auch die Temperaturdifferenz zwischen der T_g bzw. T_s und der Lagerungstemperatur zu beachten [51]. Bei einer Temperaturdifferenz von mehr als 50°C werden Relaxationsprozesse weitgehend unterbunden [51]. Dieser Fall trifft auf die weichmacherfreien EC-Filme zu, deren T_s bei 96.5°C liegt. Da die Filme bei 25°C gelagert werden, ergibt sich, selbst unter Berücksichtigung der Annahme, dass die T_g knapp unterhalb der T_s liegt, eine Temperaturdifferenz zwischen Lagerungs- und Glasübergangstemperatur von etwa 75°C. Dies dürfte erklären, warum bei den weichmacherfreien Filmen nach dreimonatiger Lagerung keine 40°C-Stufe auftritt.

Dagegen bereitet es zunächst mehr Schwierigkeiten, eine Erklärung für den im Ansatz erkennbaren Übergang bei etwa 55°C zu finden, der allerdings deutlich ausgeprägt ist, wenn die Filme zusätzlich HEC oder HPMC als Porenbildner enthalten und daher im folgenden Kapitel besprochen wird.

Vergleich der Erweichungstemperaturen gelagerter und ungelagerter Filme

Bei der Betrachtung lagerungsbedingter Veränderungen der T_g- bzw. T_s-Werte in weichmacherhaltigen Polymerfilmen sind in erster Linie zum einen die physikalische Alterung bzw. Polymerrelaxationsprozesse [47] sowie Vorgänge der Weichmacherverflüchtigung zu berücksichtigen [75]. Im Fall von Polymerfilmen aus wässrigen Dispersionen muss außerdem wegen zuvor nur unvollständig erfolgter Polymerinterdiffusion mit „further gradual coalescence“ (FGC) gerechnet werden

(s. B.I.1.3.) [48]. Während Relaxationsvorgänge zu einer Erniedrigung der Tg- bzw. Ts führen, erhöhen sich diese naturgemäß mit zunehmender Weichmacherverflüchtigung und/oder der Abgabe von Restwasser sowie mit FGC.

Bei einem Vergleich der eigentlichen Ts-Werte mit denen der ungelagerten Filme (Abb. 40 und 49) zeigt sich, dass es in den Filmen, die 0 - 10% TEC enthalten, während der Lagerung zu einer leichten Erniedrigung der Ts-Werte um jeweils etwa 5°C kommt. Daraus ist zu schließen, dass in diesen Filmen Effekte der Relaxation oder andere, unbekannte strukturelle Veränderungen, welche eine entsprechende Ts-Erniedrigung verursachen, überwiegen. Hingegen ist in den Filmen ab 15% TEC eine Erhöhung der Ts um bis zu 8°C zu beobachten, was sich mit einer merklichen Verflüchtigung von TEC während der Lagerung und / oder mit der in diesen Filmen erleichterten FGC erklären lässt. Die Ts-erniedrigenden Effekte werden hier offensichtlich überkompensiert.

2.2.2. Porenbildnerhaltige EC-Filme

2.2.2.1. Filme mit HPMC als Porenbildner

Qualitative Veränderung der Thermogramme

Bei den mit 20% TEC weichgemachten, porenbildnerhaltigen Filme zeigen sich die gleichen Phänomene wie bei den porenbildnerfreien Filmen, allerdings in einer ausgeprägteren Form. In Abb. 50 sind beispielhaft Penetrationskurven von Filmen mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen vor und nach dreimonatiger Lagerung gezeigt, die entsprechenden Ts-Werte finden sich in Abb. 51.

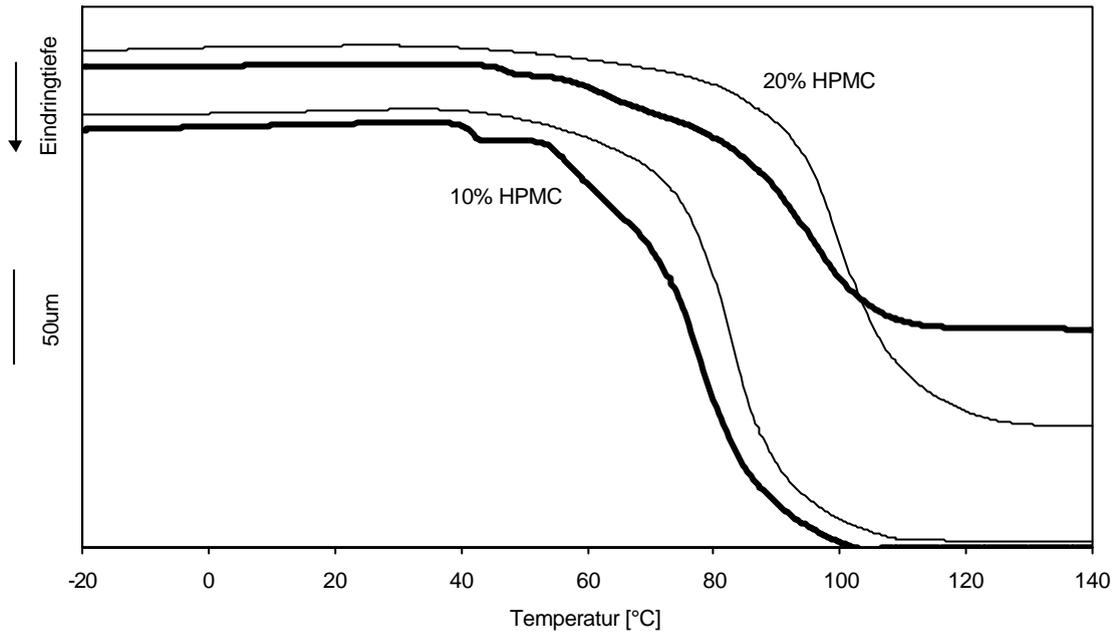


Abb. 50: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC sowie 10% bzw. 20% HPMC vor (dünne Linie) und nach dreimonatiger Lagerung (fette Linie) (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C)

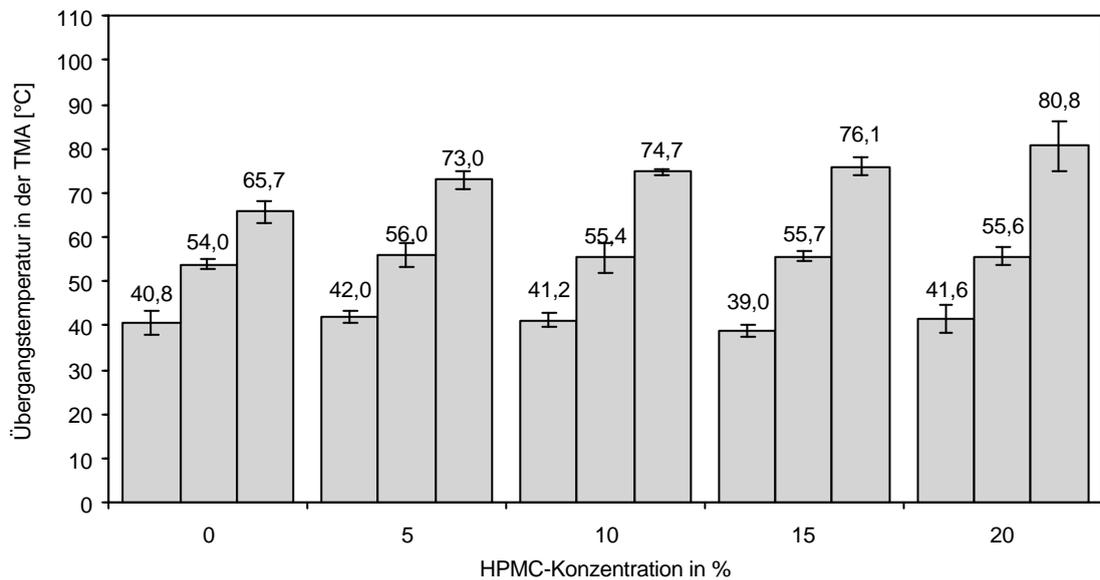


Abb. 51: Ts-Werte gegossener EC-Filme mit 20% TEC in Abhängigkeit von steigenden HPMC-Konzentrationen nach dreimonatiger Lagerung (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C); $\bar{x} \pm SD$, n = 3 - 6

Unabhängig von der HPMC-Konzentration tritt wiederum die Stufe bei 40°C auf, und der Übergang bei etwa 55°C zeigt sich bei all diesen Filmen mit einem deutlichen Wendepunkt.

Während sich die Stufe bei 40°C wiederum mit der Theorie nach Okhamafe et al. [84] erklären lässt, fällt eine Deutung des Übergangs bei 55°C zunächst schwerer. Allerdings ist aus Untersuchungen von Lippold et al. [76] bekannt, dass es während der Lagerung von EC-Filmen zum teilweisen Auskristallisieren von Cetylalkohol kommt, dessen Schmelzpunkt bei etwa 55°C liegt (s. DSC-Untersuchungen unter 3.). Daher könnte der Übergang bei 55 °C auf das Schmelzen von während der Lagerung auskristallisiertem Cetylalkohol zurückzuführen sein.

Dies würde auch erklären, warum diese mittlere Stufe nicht in den weichmacherfreien Filmen auftaucht, da der Cetylalkohol in solchen Filmen nicht erkennbar auskristallisiert (s. 3.2.2.). In den Filmen mit mehr als 20% TEC wird die Cetylalkohol-Schmelzstufe von der bereits sehr niedrig liegenden eigentlichen Erweichungstemperatur verdeckt.

Vergleich der Erweichungstemperaturen gelagerter und ungelagerter Filme

Ein Vergleich der Ts-Werte gelagerter und ungelagerter HPMC-haltiger EC-Filme mit 20% TEC als Weichmacher lässt keine Tendenz bezüglich einer lagerungsbedingten Veränderung der Ts in Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung erkennen. Es bleibt aber festzuhalten, dass sich die Ts der HPMC-haltigen Filme nur um jeweils 1 - 2°C verändert. Der Ts-Wert der porenbildnerfreien Filme mit 20% TEC erhöht sich hingegen um immerhin 6°C. Die durchschnittlich geringe Ts-Zunahme in den porenbildnerhaltigen EC-Filmen könnte folglich auf einen FGC-inhibitorischen Effekt der HPMC zurückzuführen sein. Unter Umständen verzögert HPMC auch die Verflüchtigung von Weichmachern während der Lagerung.

Ein Vergleich der gemessenen Ts-Werte nach dreimonatiger Lagerung mit den nach Gordon-Taylor berechneten Ts-Werten zeigt im übrigen gute Übereinstimmung (Abb. 52 a), die es erlaubt, die Lagerungs-Ts-Werte mit Hilfe der Gordon-Taylor-Gleichung relativ genau abzuschätzen, vorausgesetzt der Ts-Wert des weichgemachten Basispolymers nach dreimonatiger Lagerung sowie der Ts-Wert des Porenbildners sind bekannt.

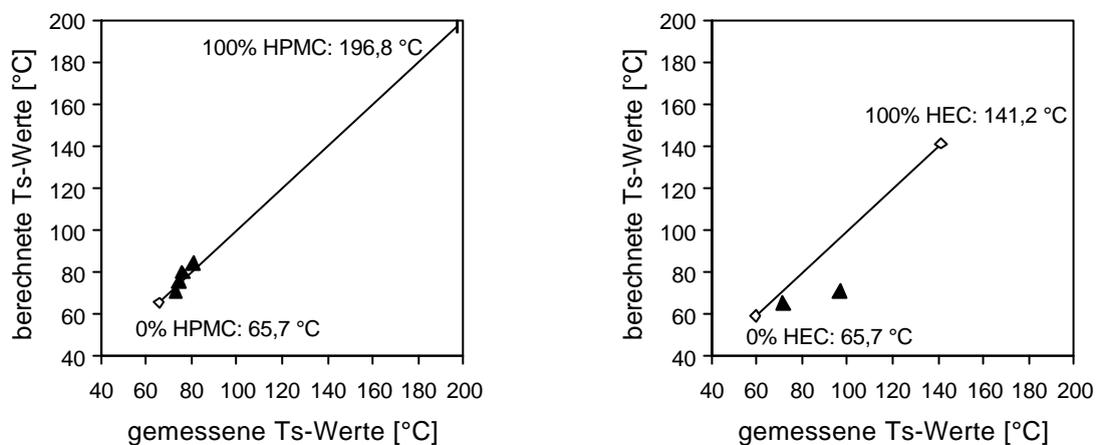


Abb. 52: Auftragung von nach Gordon-Taylor berechneten Ts-Werten (theoretische Gerade) gegen gemessene Ts-Werte von EC-Filmen mit a) 20% TEC und 5 - 20% HPMC sowie b) 20% TEC und 10 bzw. 20% HEC nach je dreimonatiger Lagerung (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C); \bar{x} , n = 3 – 5

2.2.2.2. Filme mit HEC als Porenbildner

Qualitative Veränderung der Thermogramme

Die gleichen Phänomene wie bei den EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC sind auch bei den mit ebenfalls 20% TEC weichgemachten EC-Filmen mit nunmehr 20% HEC als Porenbildner zu beobachten (Abb. 53). Nach dreimonatiger Lagerungszeit tritt auch bei diesen Filmen der 40°C-Übergang

hinzu und auch der 55°C-Übergang wird sichtbar. Die Übergangstemperaturen sind in Abb. 54 zusammengefasst.

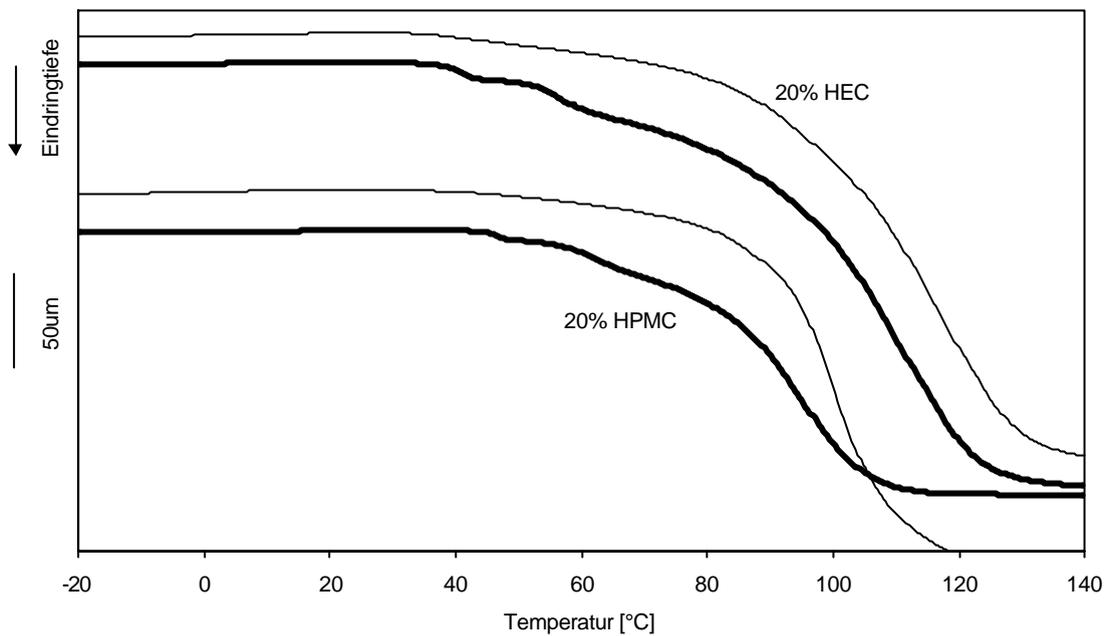


Abb. 53: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC bzw. 20% HEC vor (dünne Linie) und nach dreimonatiger Lagerung (fette Linie) (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C)

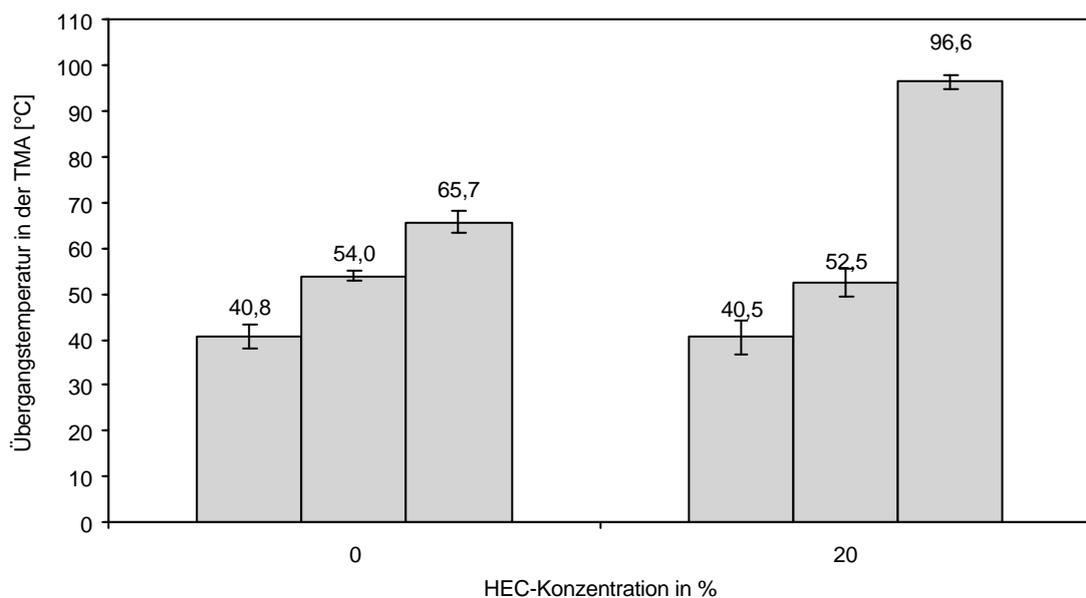


Abb. 54: Ts-Werte gegossener EC-Filme mit 20% TEC ohne HEC im Vergleich zu Filmen mit 20% TEC und 20% HEC nach je dreimonatiger Lagerung (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C); $\bar{x} \pm SD$, n = 3

Vergleich der Erweichungstemperaturen gelagerter und ungelagerter Filme

Anders als bei den HPMC-haltigen EC-Filmen zeigt sich für die Filme mit 20% HEC eine Zunahme der Ts um ganze 9°C. HEC ist folglich nicht in der Lage, lagerungsbedingte FGC bzw. Weichmacherverflüchtigung, die mit einer Zunahme der Ts einhergehen, zu verhindern. Gegenläufige Effekte, die auf den unterschiedlichen Eigenschaften der beiden Porenbildner HPMC und HEC gründen, finden sich auch für die Veränderung der Freisetzungsprofile aus EC-Diffusionspellets bei Temperung oberhalb der CCT (s. II.2.1.3.2.).

Anders als bei den HPMC-haltigen EC-Filme kann für die gelagerten HEC-haltigen EC-Filme keine Abschätzung der Lagerungs-Ts-Werte über eine Berechnung nach Gordon-Taylor erfolgen, da die tatsächlich gemessenen Ts-Werte zu stark von den berechneten Ts-Werten abweichen (Abb. 52 b)

2.3. Zeitabhängigkeit der während der Lagerung auftretenden Strukturveränderungen am Beispiel von EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC

An gegossenen EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC soll beispielhaft gezeigt werden, innerhalb welcher Zeiträume die besprochenen Veränderungen in den Thermogrammen der EC-Filme auftreten.

In Abb. 55 sind typische Penetrationskurven der EC-Filme nach unterschiedlichen Lagerungszeiten dargestellt und in Tab. 13 sind die nach verschiedenen Lagerungszeiten ermittelten Ts-Werte zusammengefasst.

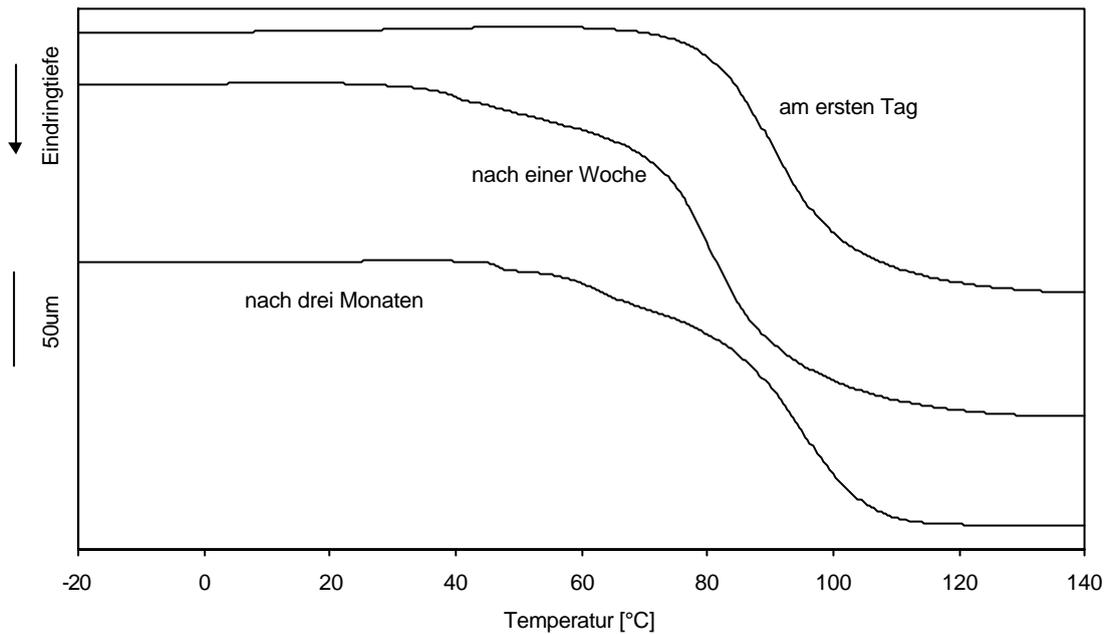


Abb. 55: Typische TMA-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC nach verschiedenen Lagerungszeiten (Temperung: 1h über Blaugel bei 90°C, Lagerung: über Blaugel bei 25°C)

Demnach taucht die 40°C-Stufe in einer von sechs vermessenen Proben desselben EC-Films bereits am ersten Tag auf, aber erst nach dem vierten Tag wird dieser Übergang in allen Proben manifest. Die Ausbildung der mit diesem Übergang assoziierten schwachen Wechselwirkungen zwischen den Filmbestandteilen geschieht also vergleichsweise schnell innerhalb der ersten Woche.

Der darüberhinaus während der Lagerung auftretende Übergang bei etwa 50°C manifestiert sich hingegen erst nach Lagerungszeiten von einem bis zwei Monaten, wenngleich diese Stufe bereits in zwei von drei der nach drei Tagen vermessenen Proben zu sehen ist. Nach zwei Monaten kommt es nur noch zu geringfügigen Änderungen der Thermogramme, nur die Übergangstemperaturen des mittleren Übergangs weichen auch nach Lagerungszeiten von mehr als zwei Monaten zum Teil stark voneinander ab.

Tab. 13: TMA-Übergangstemperaturen von EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC nach verschiedenen Lagerungszeiten; $\bar{x} \pm SD$

Lagerungsdauer [d]	n	T _{s1} [°C]	T _{s2} [°C]	T _{s3} [°C]
0 - 1	6*	31,1**		77,9 ± 3,9
2	3	34,7***		77,9 ± 2,3
3	3	35,7***	58,8***	80,4 ± 5,0
4	3	32,3 ± 3,8		75,5 ± 4,3
8	3	36,0 ± 2,3		74,9 ± 3,8
14	3	37,8 ± 4,7	43,7**	75,5 ± 4,6
28	3	37,9 ± 3,3	47,6***	75,9 ± 3,8
63	3	36,0 ± 2,5	44,7 ± 2,4	79,6 ± 12,5
90****	4	41,6 ± 3,3	55,6 ± 2,1	80,8 ± 5,6
98	3	39,0 ± 2,4	51,0 ± 2,5	77,2 ± 3,9
mittlere Werte		36,2 ± 3,1	50,2 ± 6,1	77,6 ± 2,1

* Messungen innerhalb der ersten 24 Stunden

** Auftreten eines Übergang bei nur einer der vermessenen Proben

*** Auftreten eines Übergang bei nur zwei der vermessenen Proben

**** aus einer anderen Film-Charge als die übrigen Proben

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass es während der Lagerung zu verschiedenartigen strukturellen Veränderungen innerhalb der untersuchten EC-Filme kommt, die sich zum Teil erst nach Monaten manifestieren. Dieses Phänomen wird auch durch die im folgenden Kapitel 3. besprochenen DSC-Untersuchungen bestätigt. Direkt nach der Herstellung befinden sich diese Filme demnach in keinem thermodynamisch stabilen Zustand und müssen als lagerungsinstabil bezeichnet werden. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass die beobachteten Veränderungen sich nicht zwingend in veränderten Freisetzungseigenschaften entsprechend überzogener Arzneiformen manifestieren (s. Untersuchungen zur Lagerungsstabilität unter VIII.).

3. DSC-Untersuchungen zum Auskristallisieren der Stabilisatoren Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat in EC-Filmen aus Aquacoat[®]

Die dynamische Differenz-Kalorimetrie (dynamic scanning calorimetry: DSC) wird dazu genutzt, das während der Lagerung zu beobachtende Auskristallisieren der in der wässrigen Dispersion Aquacoat[®] genuin enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol (CA) und Natriumlaurylsulfat (NaLS) in gegossenen EC-Filmen zu studieren. Hinsichtlich der Lagerungsstabilität von Aquacoat[®]-Filmen ist insbesondere von Interesse, über welche Zeiträume sich die Kristallisationsvorgänge erstrecken, in welcher Form die Stabilisatoren auskristallisieren und wie die Dispersions- bzw. Filmzusammensetzung das Kristallisationsverhalten beeinflusst. So ist z.B. nach Frohoff-Hülsmann [37] unklar, warum der CA nicht in weichmacherfreien EC-Filmen aus Aquacoat[®] auskristallisiert. Daneben soll geklärt werden, ob ein Zusammenhang zwischen der während der Lagerung in den weichmacherhaltigen EC-Filmen aufgetauchten TMA-Stufe bei 55°C und dem Auskristallisieren der Stabilisatoren hergestellt werden kann (s. 2.2.).

Bei der DSC wird die Differenz zwischen der Energiezufuhr zur Probe und zu einem Referenzmaterial als Funktion der Temperatur erfasst, während Substanz und Referenzmaterial einem geregelten Temperaturprogramm unterworfen werden [53]. Auf diese Weise lassen sich u.a. endotherme Ereignisse wie z.B. Schmelzvorgänge und exotherme Ereignisse wie z.B. Kristallisationsvorgänge qualitativ und quantitativ beschreiben.

Für die Messungen werden EC-Dispersionen unterschiedlicher Zusammensetzung in Petrischalen gegossen und für eine Stunde bei 90°C über Blaugel getempert (s. D.III.1.). Nach unterschiedlichen Lagerungszeiten erfolgt die DSC-Messung von aus diesen Filmen herausgeschnittenen Proben. Um eine Zuordnung der thermischen Ereignisse durchführen zu können, werden

darüberhinaus die Reinsubstanzen CA, NaLS und der Weichmacher Triethylcitrat (TEC), sowie deren Mischungen DSC-analytisch untersucht.

3.1. DSC-Untersuchungen der Stabilisatoren und des Weichmachers sowie von deren Mischungen

3.1.1. Cetylalkohol

Für Cetylalkohol (CA) werden in der Literatur drei verschiedene Modifikationen beschrieben [21, 83, 111]. Dies sind die beiden Niedrigtemperatur-Modifikationen β und γ , sowie eine instabile Hochtemperaturmodifikation α , bei der es sich um eine Modifikation hoher Entropie handelt, mit der Möglichkeit zur freien Rotation der Ketten um ihre Achse. Nach dem Abkühlen einer Schmelze unter die Schmelztemperatur liegen die β - und die γ -Modifikation nebeneinander vor, wobei sich die β -Modifikation allmählich in die stabilere γ -Modifikation umwandelt [111].

Das Thermogramm in Abb. 56 zeigt die erste sowie die zweite Aufheizkurve von CA. Beim ersten Aufheizen ist nur ein Schmelzpeak bei 54,9°C mit einer breiten Schulter zu erkennen. Beim zweiten Aufheizen wird deutlich, dass beim Abkühlen neben der γ -Modifikation auch die β -Modifikation auskristallisiert. Diese wandelt sich unter erneutem Aufheizen bei 45,4°C zur γ -Modifikation um (nach [111] bei 45,7°C), die wiederum, kurz vor dem eigentlichen Schmelzen, in die dann schmelzende α -Modifikation transformiert wird. Der Schmelzpunkt aus der zweiten Aufheizkurve liegt bei 53,7°C und damit knapp oberhalb der vom Ph. Eur. 2000 angegebenen Schmelztemperatur für CA von 46 - 52°C. Da die Transformation von der γ - in die α -Modifikation knapp unterhalb der Schmelztemperatur stattfindet, wird dieses Ereignis vom Schmelzvorgang überdeckt (nach [21, 91, 111] liegt die $\gamma \rightarrow \alpha$ -Transformationstemperatur etwa 1 - 4°C niedriger als die Schmelztemperatur).

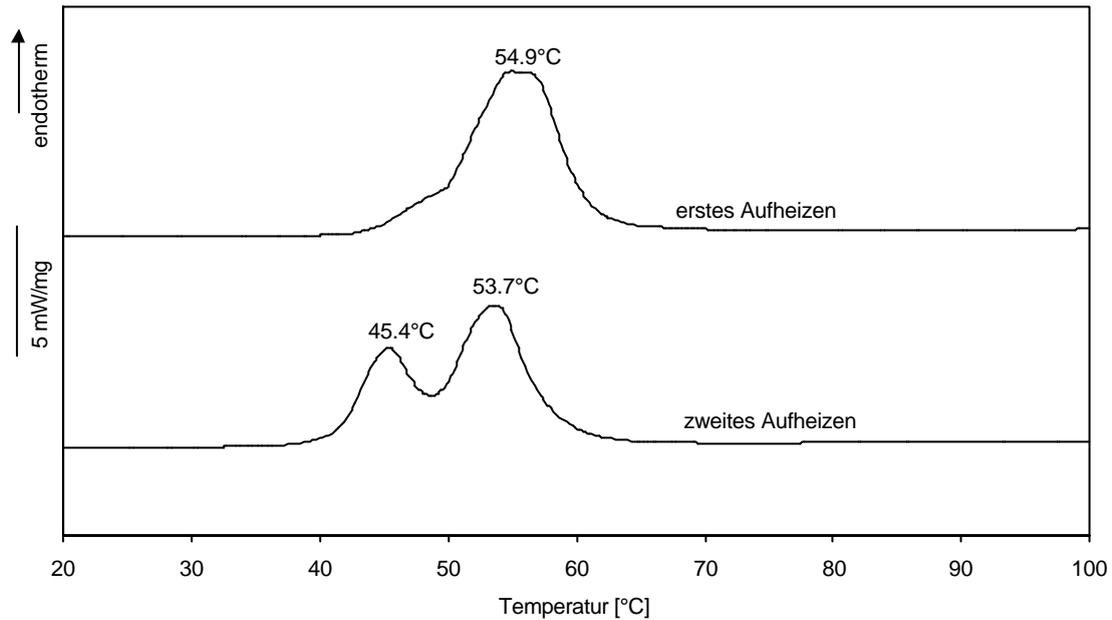


Abb. 56: DSC-Thermogramm von CA (erste und zweite Aufheizkurve); erstes Aufheizen bis 220°C

Die im Vergleich zu anderen Untersuchungen mit reinem 1-Hexadecanol hohe Schmelztemperatur (nach [21, 83, 91, 111] schmilzt reiner CA zwischen 48,5 und 49,5°C) ist darauf zurückzuführen, dass es sich bei dem CA nach Ph. Eur. 2000 um eine Mischung aus festen Alkoholen handelt, die nur zur Hauptsache aus 1-Hexadecanol besteht. Die im offizinellen CA neben dem eigentlichen CA enthaltenen längerkettigen Alkohole erklären auch die Existenz der β -Modifikation bei Raumtemperatur, deren Ausbildung nach Mosselmann [83] an das Vorhandensein von „Verunreinigungen“ in CA gebunden ist.

3.1.2. Natriumlaurylsulfat

Bei Natriumdodecylsulfat (Natriumlaurylsulfat NaLS) handelt es sich nach Ph. Eur. 2000 um ein Gemisch von Natriumalkylsulfaten, welches in der Hauptsache aus dem Natriumsalz von Dodecylsulfat besteht.

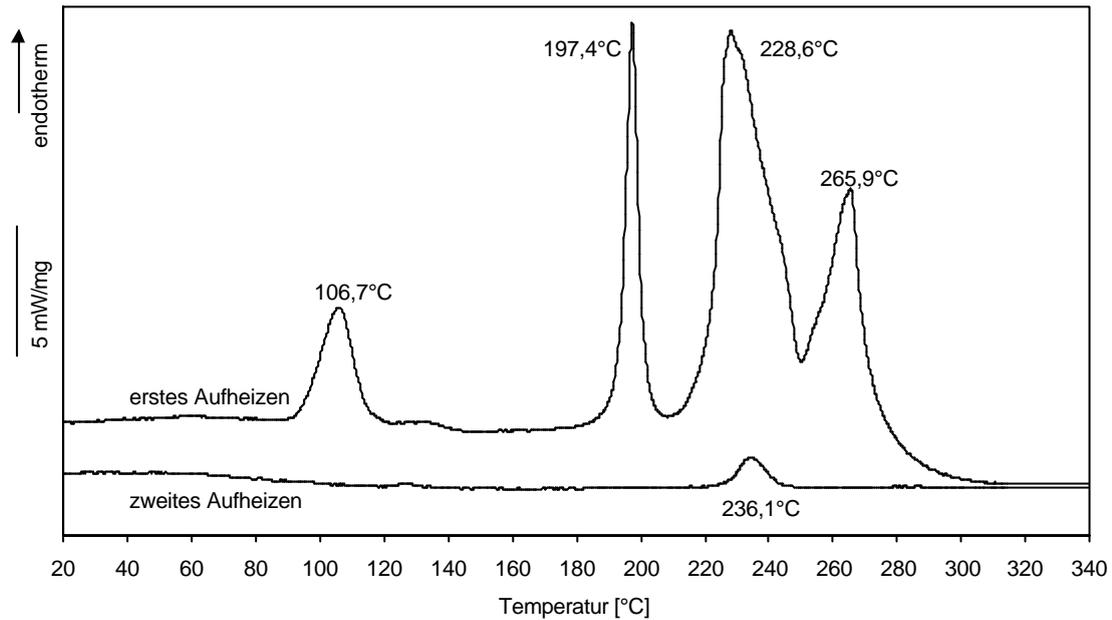


Abb. 57: DSC-Thermogramm von NaLS (erste und zweite Aufheizkurve); erstes Aufheizen bis 340°C

Aus der ersten Aufheizkurve (Abb. 57) bestimmt sich der Schmelzpunkt von Natriumlaurylsulfat zu 197,4°C, was in etwa den Angaben aus der Literatur entspricht (204 - 207°C nach [80]). Der Peak bei 106,7°C ist auf das Verdampfen von in der Probe enthaltenem Wasser zurückzuführen. Gegen Ende des Schmelzvorgangs beginnt bereits die Zersetzung des n-Alkylsulfats. Der Peak bei 265,9°C zeigt wahrscheinlich die Verdampfung des dabei freigewordenen Dodecylalkohols an, dessen Siedepunkt mit 260 - 262°C angegeben wird [80]. Tatsächlich zeigt die zweite Aufheizkurve (Abb. 57) nur noch ein einziges Ereignis bei etwa 236,1°C, dessen Herkunft unklar, aber auch nicht weiter von Interesse ist. Wegen der beim ersten Aufheizen erfolgten Zersetzung sowie der Verdampfung von NaLS fehlt dessen Schmelzpeak beim zweiten Aufheizen.

3.1.3. Mischungen von Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat

Die DSC-Thermogramme der beiden Stabilisatoren sowie ihrer Mischungen, die bei 60°C hergestellt werden, zeigt Abb. 58. CA kristallisiert folglich in allen Mischungen nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur zum Teil in seiner β -Modifikation aus.

Daneben taucht in den Mischungen mit 50 bzw. 75% NaLS ein weiteres endothermes Ereignis bei ca. 72°C auf, wobei es sich um das Schmelzen eines Mischkristalls aus CA und NaLS handeln dürfte. In den Mischungen mit nur 25% Natriumlaurylsulfat bildet sich ein Mischkristall, welcher bei wesentlich niedrigeren Temperaturen schmilzt und dessen Schmelzpeak daher zum Teil vom CA-Schmelzpeak verdeckt wird. Mischkristallbildung wird z.B. auch von Junginger [63] für Emulgierenden Cetylstearylalkohol erwähnt, der neben Cetylstearylalkohol die n-Alkylsulfate dieser beiden Alkohole enthält und in dem damit ebenfalls langkettige Alkohole neben langkettigen Alkylsulfaten vorliegen. Bei höheren NaLS-Gehalten ist auch der Verdampfungspeak des in NaLS enthaltenen Wassers zu erkennen.

Der NaLS-Schmelzpeak taucht dagegen in den Aufheizkurven der Mischungen nicht mehr auf, woraus geschlossen werden kann, dass in den Mischungen der beiden Stabilisatoren reiner CA neben Mischkristallen von CA und NaLS vorliegt.

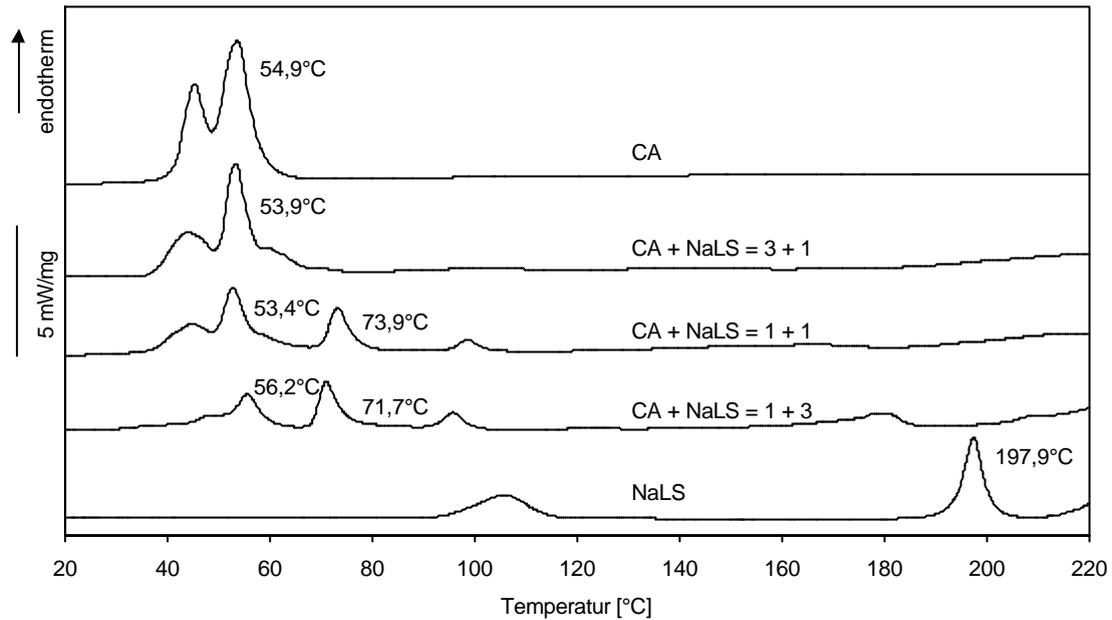


Abb. 58: DSC-Thermogramme von CA (zweite Aufheizkurve), NaLS (erste Aufheizkurve) und Mischungen von CA und NaLS (erste Aufheizkurve); erstes Aufheizen von CA bis 220°C

3.1.4. Beeinflussung der endothermen Ereignisse durch Triethylcitrat

Die wiederum bei 60°C hergestellten Mischungen von CA und TEC zeigen, dass der Weichmacherzusatz zu einer Depression des Schmelzpunkts von CA führt, wodurch der $\beta \rightarrow \gamma$ -Transformationspeak weitgehend verdeckt wird und im Thermogramm zum Teil nur noch ein sehr breiter Übergang zu erkennen ist (Abb. 59).

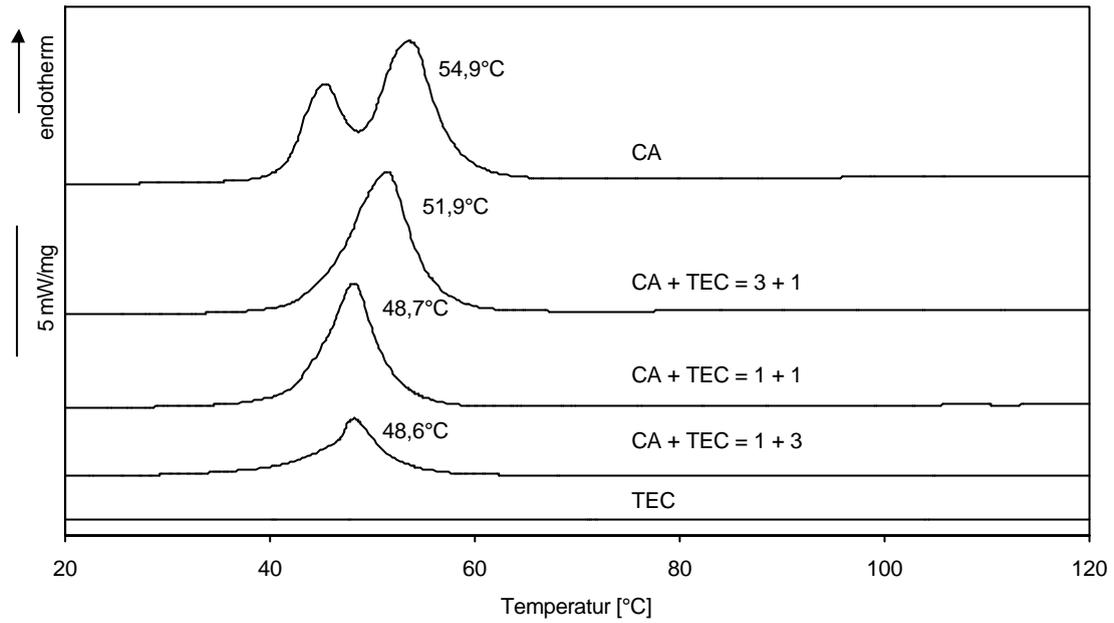


Abb. 59: DSC-Thermogramme von CA, TEC und CA-TEC-Mischungen (jeweils erste Aufheizkurve)

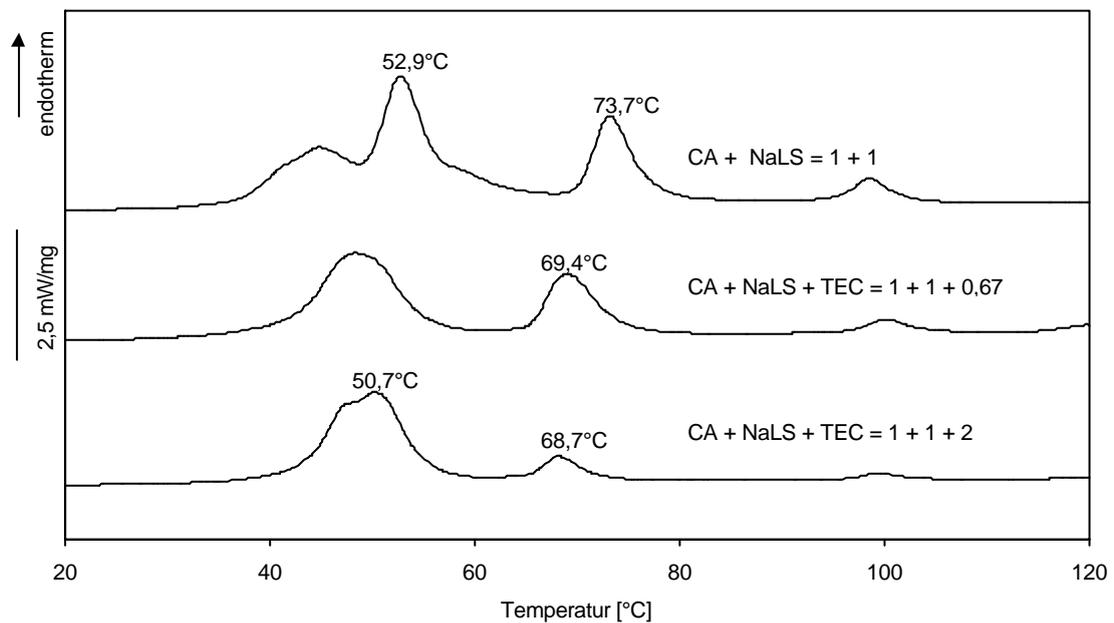


Abb. 60: DSC-Thermogramme von CA-NaLS-TEC-Mischungen (erste Aufheizkurven)

Dieses Phänomen zeigt sich in ähnlicher Weise, wenn TEC zu CA-NaLS-Mischungen gegeben wird (Abb. 60). Sowohl der Schmelzpunkt des CA als auch

der des typischen CA-NaLS-Mischkristalls werden leicht erniedrigt, der $\beta \rightarrow \gamma$ -Transformationspeak von CA ist nur noch als Schulter zu erkennen.

Es muss daher bei der DSC-Untersuchung von EC-Filmen berücksichtigt werden, dass die beobachteten Schmelztemperaturen der Stabilisatoren in weichgemachten Filmen unter denen des reinen CA bzw. des reinen Mischkristalls liegen können.

3.2. DSC-Untersuchungen zur Kristallisation der Stabilisatoren in gegossenen EC-Filmen

Im Folgenden wird das Auskristallisieren der Stabilisatoren in gegossenen EC-Filmen aus der wässrigen Dispersion Aquacoat[®], welche bezüglich der EC etwa 4 - 5% CA und 10 - 11% NaLS enthält (s. D.I.1.2.), in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Dispersion und in Abhängigkeit von der Lagerungszeit (Lagerung bei 25°C über Blaugel) beobachtet.

Da NaLS auch in den EC-Filmen nur in Form der NaLS-CA-Mischkristalle auskristallisiert (beispielhaft in Abb. 61), werden in den Abbildungen der nachfolgenden Thermogramme nur die Temperaturbereiche von 20 bis 120°C dargestellt. Der Peak bei etwa 240°C in Abb. 61 ist der Zersetzung des EC-Films zuzuordnen und daher nicht von Interesse. In keiner der Proben konnte zwischen 120°C und der Zersetzungstemperatur ein charakteristisches thermisches Ereignis registriert werden.

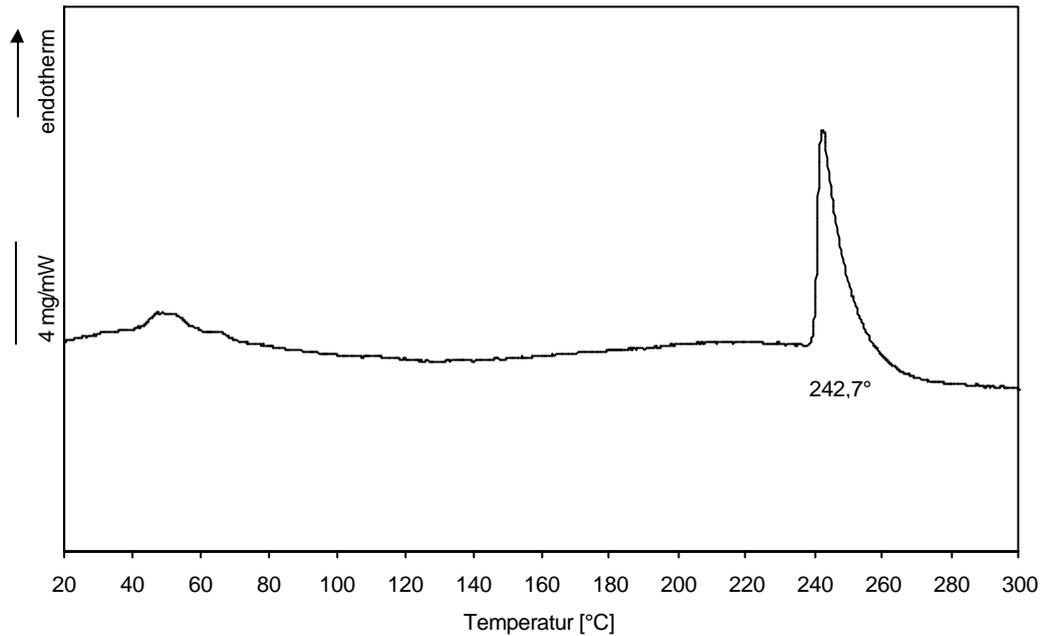


Abb. 62: DSC-Thermogramme eines gegossenen EC-Films mit 20% TEC und 20% HPMC nach 7 Tagen Lagerung bei 25°C über Blaugel (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

3.2.2. Kristallisation in porenbildnerfreien Filmen in Abhängigkeit von der Weichmacherkonzentration

Die Abb. 62 - 65 zeigen die Thermogramme von porenbildnerfreien EC-Filmen mit verschiedenen TEC-Konzentrationen nach je unterschiedlichen Lagerungszeiten.

In Abb. 62 werden zunächst die DSC-Aufheizkurven von Proben eines reinen EC-Films betrachtet, der weder Porenbildner noch Weichmacher, sondern nur die genuin in Aquacoat[®] enthaltenen Stabilisatoren CA und NaLS enthält. Selbst nach einer Lagerungszeit von 3 Monaten ist keine auffällige Veränderung der Aufheizkurven zu erkennen, auswertbare Schmelzpeaks tauchen nicht auf. Offensichtlich liegen die Stabilisatoren nach der Temperung molekulardispers

verteilt im Film vor und vermögen auch nach 3 Monaten Lagerung nicht registrierbar auszukristallisieren.

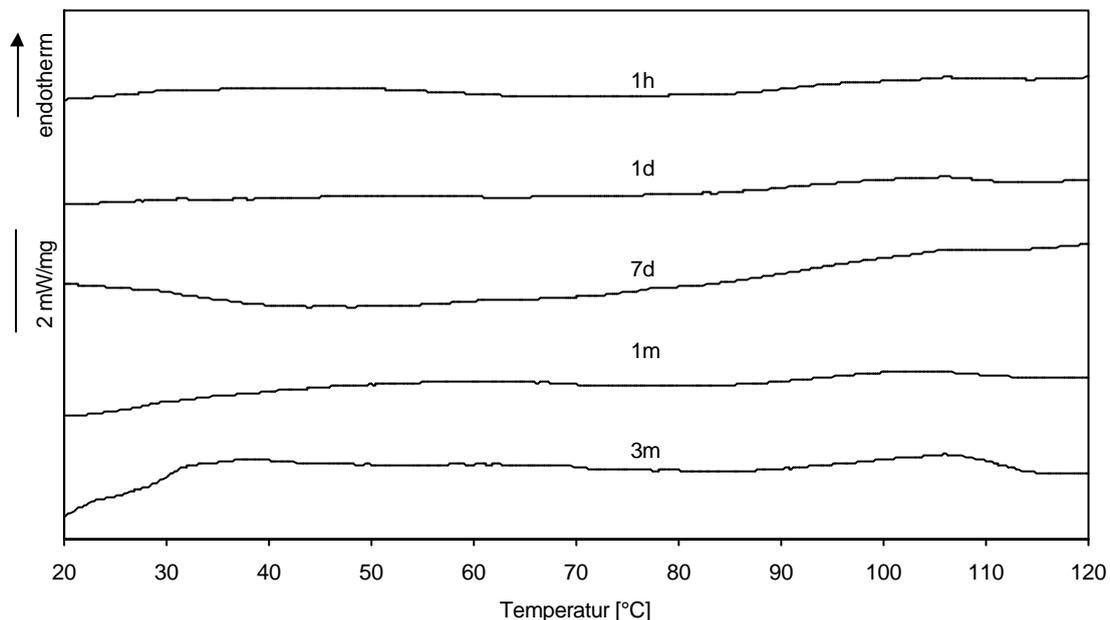


Abb. 62: DSC-Thermogramme gegossener, weichmacher- und porenbildnerfreier EC-Filme nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

Dies ist auf die hohe Temperaturdifferenz von 57 bzw. 66°C zwischen der Lagerungstemperatur (25°C) und der mit der T_g assoziierten T_s dieser Filme zurückzuführen (ungelagerte Filme: 96,5°C, s. 2.1.1.; Filme nach 3 Monaten Lagerung: 91,5°C, s. 2.2.1.). Die dadurch bedingte starke Einschränkung der Segmentbeweglichkeit der Polymerketten [51] verhindert offensichtlich die Diffusion der Stabilisatoren in der Polymermatrix, Voraussetzung für deren Zusammenlagerung zu Kristallen. Tatsächlich behalten auch nur die weichmacherfreien EC-Filme über den beobachteten Zeitraum ihre Transparenz, eine durch Kristalle bedingte Trübung, wie sie sich in den weichmacherhaltigen EC-Filmen zeigt, tritt hier nicht auf.

Die Verhältnisse ändern sich nach Zugabe von 10% TEC zu dem EC-Film. Bereits nach einer Stunde deutet sich ein endothermes Ereignis bei etwa 50°C an, wobei

es sich um das Schmelzen von CA-Kristallen handeln dürfte. Mit zunehmender Lagerungszeit tritt zum Schmelzpeak des CA ein weiteres endothermes Ereignis, welches auf das Schmelzen eines Stabilisatorenmischkristalls aus CA und NaLS zurückzuführen ist. Nach 3 Monaten Lagerungszeit ist ein deutlich ausgeprägter CA-Schmelzpeak bei 50,2°C zu erkennen, wohingegen während der Lagerung offensichtlich unterschiedlich zusammengesetzte CA-NaLS-Mischkristalle entstehen, die je nach Zusammensetzung und Lagerungszeit zwischen 55°C und 75°C schmelzen und damit im erwarteten Temperaturbereich (s. 3.1.3. und 3.1.4.).

Es kann aus den beschriebenen Aufheizkurven gefolgert werden, dass TEC als Weichmacher das Auskristallisieren der Stabilisatoren ermöglicht. Mit einer Tg-assozierten Ts von nunmehr 83,4°C (ungelagerte Filme, s. 2.1.) bzw. 80,1°C (Filme nach 3 Monaten Lagerung, s.2.2.) ist anscheinend, bei einer Lagerungstemperatur von 25°C, eine für Diffusionsprozesse ausreichende Segmentbeweglichkeit der Polymerketten gegeben (als Grenzwert für noch ausreichende Polymerbeweglichkeit wird (häufig) eine Temperatur von Tg-50°C angegeben [51], wobei die Tg unterhalb der Ts liegt [84]). Dabei kristallisiert neben CA andeutungsweise auch ein CA-NaLS-Mischkristall aus, analog zu den Mischungen der beiden Stabilisatoren. Diese Ergebnisse zum stehen auch im Einklang mit der Beobachtung, dass bei den weichmacherhaltigen EC-Filmen bereits innerhalb der ersten Stunde eine Trübung in den Filmen auftritt, welche auf die beschriebene Kristallbildung zurückzuführen ist. Filmtrübung aufgrund von Stabilisatorkristallbildung in sogenannten hydrophilen Inseln wird z.B. auch für gegossene, NaLS-haltige Celluloseacetatfilme aus wässrigen Dispersionen beschrieben [7].

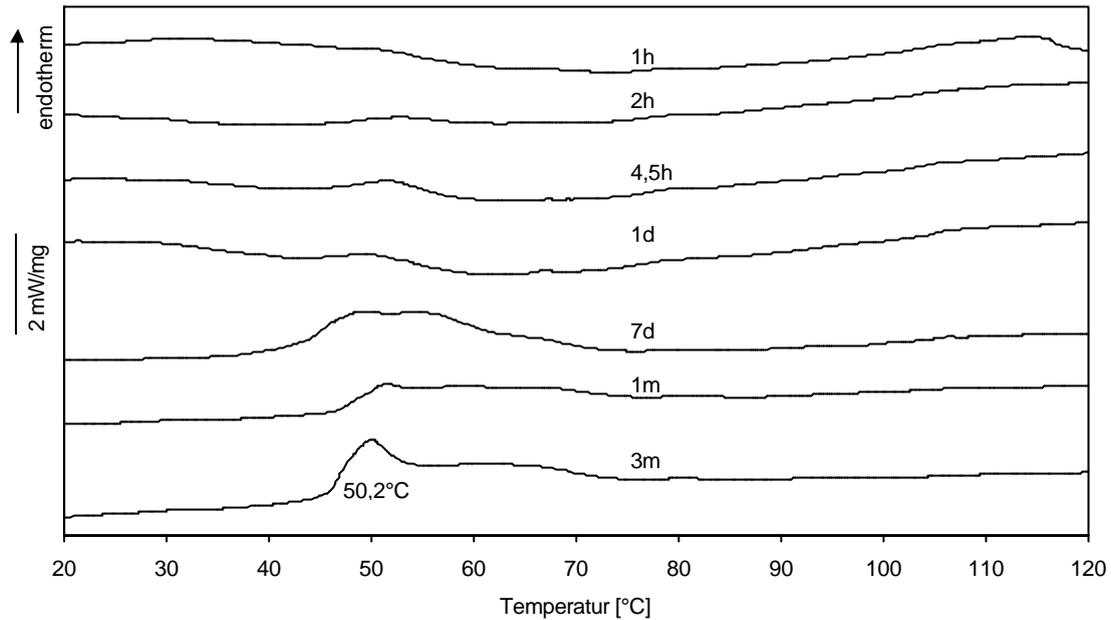


Abb. 63: DSC-Thermogramme gegossener, porenbildnerfreier EC-Filme mit 10% TEC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

Eine Erhöhung der TEC-Konzentration auf 20 bzw. 30% führt zu einer Beschleunigung der beschriebenen Vorgänge (Abb. 64 und 65), was bestätigt, dass steigende Weichmachermengen eine erleichterte Diffusion von Stabilisatoren in Latexfilmen ermöglichen [8, 62].

Zudem ist festzustellen, dass nach ein bis sieben Tagen oder längerer Lagerungszeit neben den CA-Kristallen offenbar nur noch eine einzige Mischkristall-Modifikation im Film vorliegt, die zwischen 66 und 69°C schmilzt (Abb. 65 und 66, insbesondere Aufheizkurve nach 3 Monaten Lagerungszeit in Abb. 66). Dieses Schmelz- bzw. Kristallisationsmuster entspricht wahrscheinlich dem thermodynamisch stabilsten Zustand, der für Aquacoat®-Filme bezüglich der Kristallisation der genuin enthaltenen Stabilisatoren erreichbar ist.

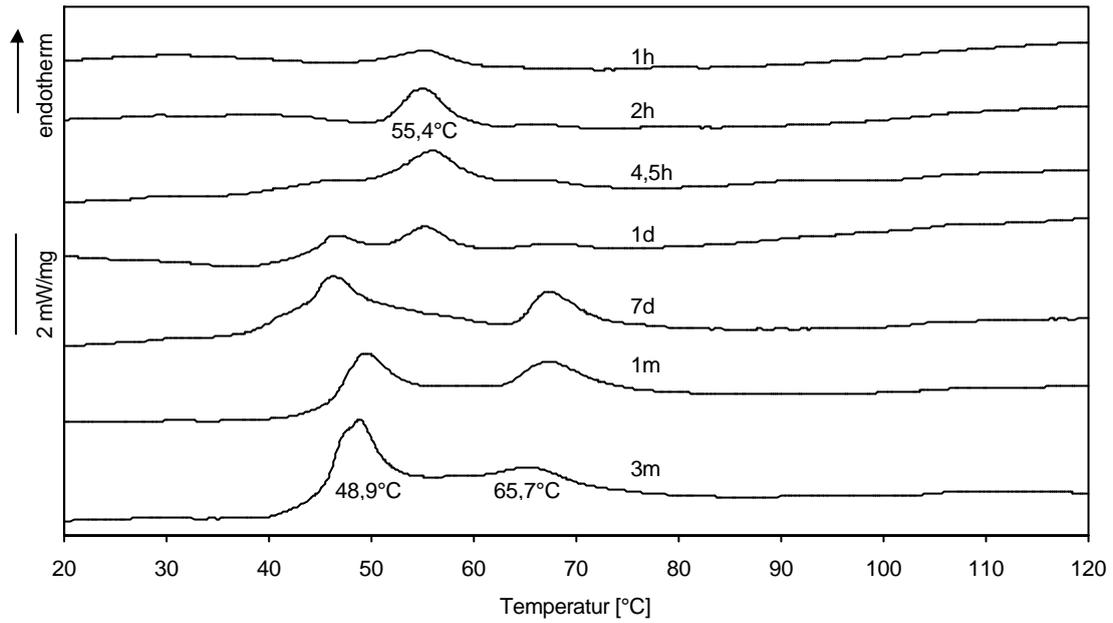


Abb. 64: DSC-Thermogramme gegossener, porenbildnerfreier EC-Filme mit 20% TEC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

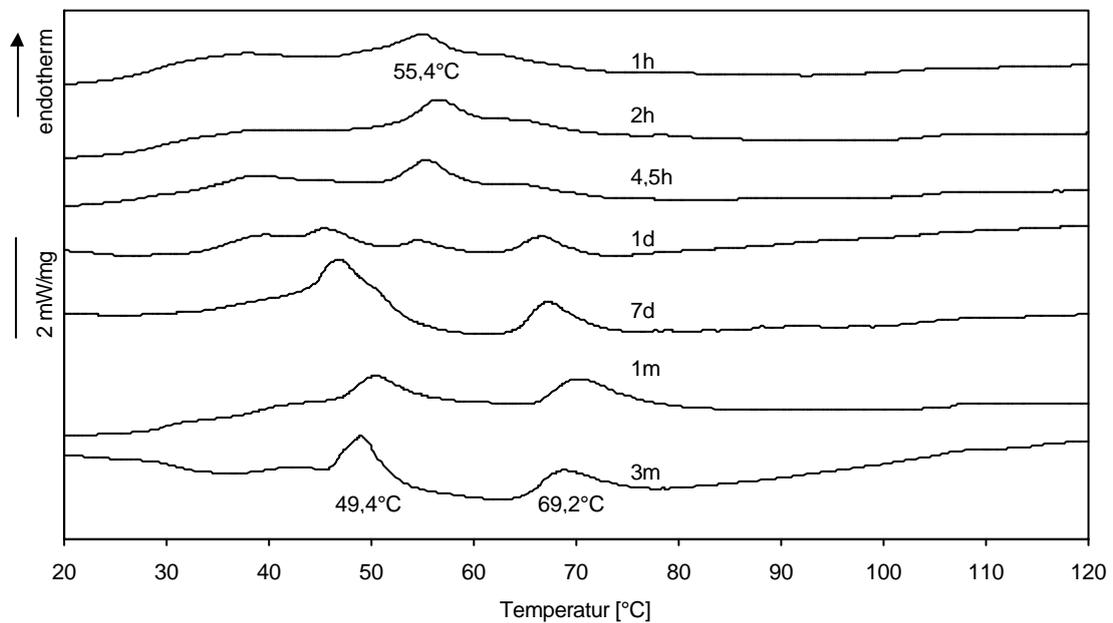


Abb. 65: DSC-Thermogramme gegossener, porenbildnerfreier EC-Filme mit 30% TEC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

3.2.3. Einfluss des Porenbildners HPMC auf das Kristallisationsverhalten

Die Zugabe von 20% HPMC zu einem weichmacherfreien EC-Film führt erwartungsgemäß zu keiner qualitativen Veränderung in den Thermogrammen (Abb. 66). Da die Verwendung von HPMC zu einer Erhöhung der Erweichungstemperatur der EC-Filme führt (s. 2.1.3.1.), ist davon auszugehen, dass sich die Immobilität der Stabilisatoren in solchen Filmen eher noch erhöht.

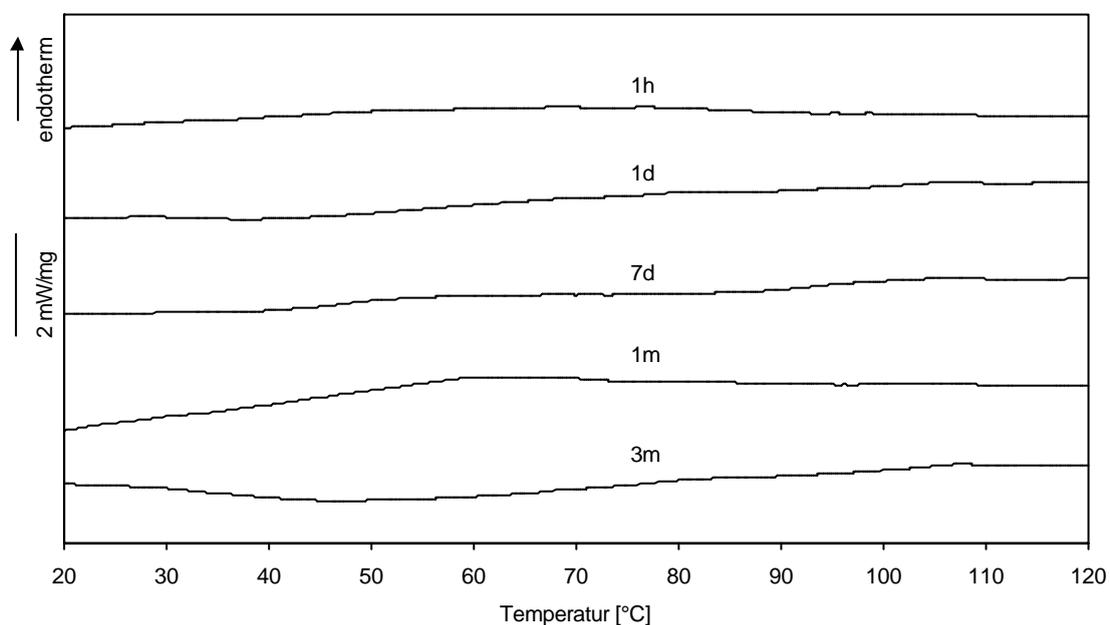


Abb. 66: DSC-Thermogramme gegossener, weichmacherfreier EC-Filme mit 20% HPMC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperatur: 1h bei 90°C über Blaugel)

Die Zugabe von 20% HPMC zu EC-Filmen mit 20% TEC führt hingegen zu einer gewissen Verzögerung der Kristallisationsprozesse (Abb. 67), die HPMC fungiert anscheinend als Kristallisationsverzögerer. Diese Feststellung trifft sich mit der Annahme, dass die HPMC auch die „further gradual coalescence“ (FGC) der EC-Polymere behindert (s. 2.2.2.1.). Während sich der CA-Schmelzpeak wiederum nach einer Stunde Lagerungszeit andeutet, wird das Auskristallisieren des

Mischkristalle offensichtlich stärker behindert, erst nach 3 Monaten sind endotherme Ereignisse zwischen 55 und 75°C deutlich zu erkennen.

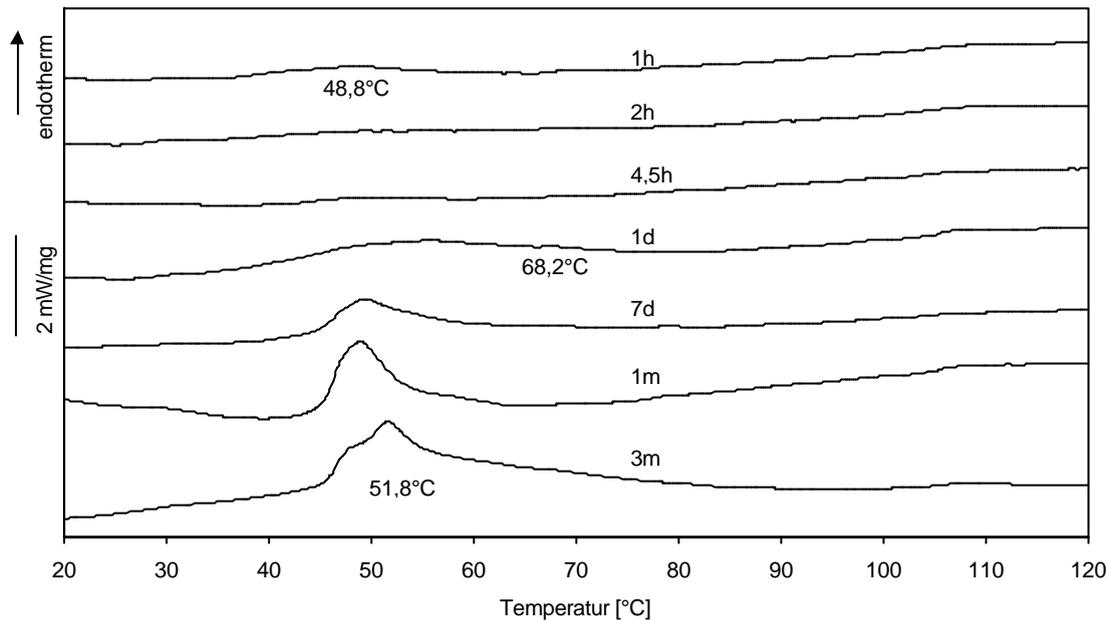


Abb. 67: DSC-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

3.2.4. Einfluss der Temperungstemperatur

Es könnte angenommen werden, dass eine molekulardisperse Verteilung der Stabilisatoren an Temperungstemperaturen gebunden ist, die oberhalb der T_g der EC-Filme liegen, da nur in solchen Fällen von vollständiger Koaleszenz ausgegangen werden darf (s. B.II.3.2.). Dies ist aber offensichtlich nicht der Fall, wie beispielhaft an Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC demonstriert werden kann (Abb. 68). Nach Temperung solch eines Films für 24 Stunden über Blaugel bei nur 40°C und damit unterhalb der mit der T_g assoziierten T_s (für ungelagerte Filme bei 87°C, s. 2.1.3.), allerdings oberhalb der MFT der entsprechenden Dispersion (34°C, s. 1.1.), zeigen sich qualitativ dieselben Vorgänge wie in den

bei 90°C getemperten Filmen (Abb. 67). Nach Bindschaedler [8] verändert sich durch niedrigere Temperungstemperaturen und/oder längere Temperungszeiten insbesondere die Größe hydrophiler Stabilisatorinseln innerhalb der Filmmatrix, über den Anteil auskristallisierter Stabilisatoren in Abhängigkeit von den beiden Parametern trifft er jedoch keine Aussagen.

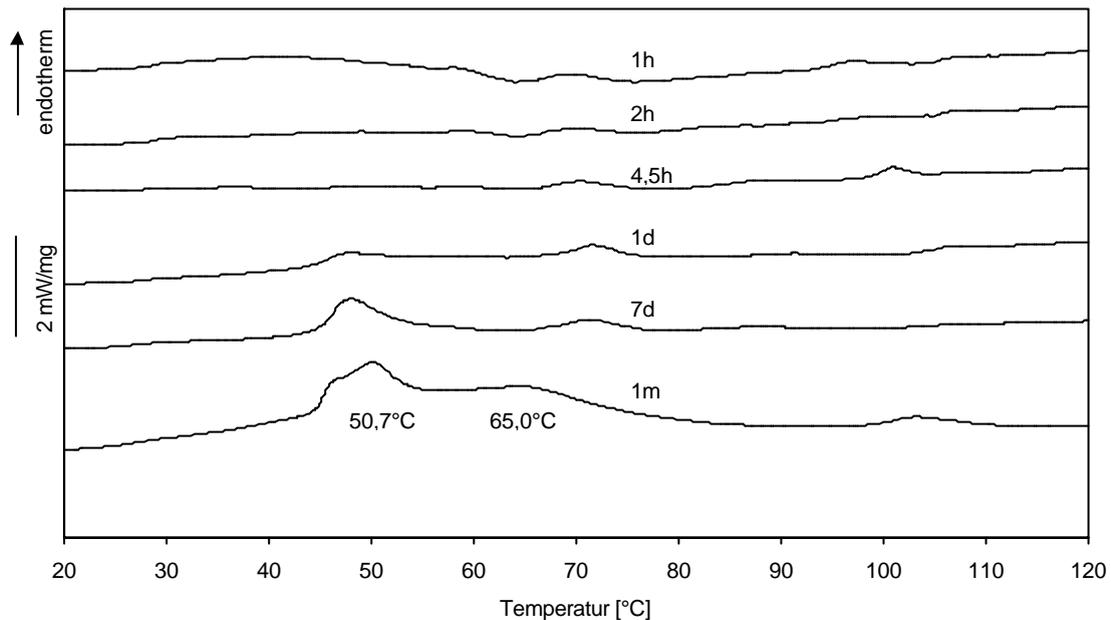


Abb. 68: DSC-Thermogramme gegossener EC-Filme mit 20% TEC und 20% HPMC nach unterschiedlichen Lagerungszeiten (Temperung: 24h bei 40°C über Blaugel)

Es darf angenommen werden, dass eine für die zunächst molekulardisperse Verteilung der Stabilisatoren ausreichende Polymersegmentbeweglichkeit immer dann gegeben ist, wenn die mit der T_s assoziierte T_g bei Temperung über Blaugel um mehr als 50°C über der Temperungstemperatur liegt.

3.3. Zusammenfassung der Ergebnisse zum Auskristallisieren der Stabilisatoren

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich die Stabilisatoren während der Filmbildung unter ausreichenden Temperungsbedingungen zunächst molekulardispers in der EC-Polymermatrix verteilen, weshalb nach sehr kurzen Lagerungszeiten bei 25°C noch keine oder nur ansatzweise Stabilisator-Schmelzereignisse zu erkennen sind. In den weichmacherfreien Filmen bleibt dieser Zustand selbst über eine Lagerungszeit von 3 Monaten erhalten, was auf die erwähnte Immobilität der Stabilisatormoleküle innerhalb der EC-Matrix zurückgeführt werden kann. In den weichmacherhaltigen Filmen kommt es hingegen zum allmählichen Auskristallisieren der Stabilisatoren, wobei sich zeigt, dass die Kristallisationsvorgänge bei höheren Weichmachermengen im Film schneller ablaufen, was auf die besseren Diffusionsmöglichkeiten in den stärker weichgemachten Filmen zurückgeführt werden kann [8, 62]. Diese Phänomene stehen jeweils im Einklang mit der Beobachtung, dass die weichmacherfreien Filme über den gesamten Beobachtungszeitraum transparent bleiben, wohingegen sich die weichmacherhaltigen EC-Filme bereits nach kurzen Lagerungszeiten eintrüben.

Der Zusatz des Porenbildners HPMC zu den Dispersionen bzw. Filmen führt zu einer gewissen Verzögerung der beschriebenen Vorgänge, kann das Auskristallisieren der Stabilisatoren jedoch nicht verhindern.

3.4. Zusammenhang zwischen den DSC- und den TMA-Messungen

Wie bereits in Kap. 2.2. erwähnt, taucht in den weichmacherhaltigen EC-Filmen nach dreimonatiger Lagerungszeit eine TMA-Stufe bei etwa 55°C auf. Die DSC-Studien zum Auskristallisieren der Stabilisatoren legt aus folgenden Gründen nahe, dass es sich bei dieser Stufe um das Schmelzen von CA-Kristallen handelt.

- Die 55°C-TMA-Stufe taucht nicht in den weichmacherfreien EC-Filmen auf (s. Abb. 48 unter 2.2.1.). DSC-Untersuchungen bestätigen, dass die Stabilisatoren in solchen Filmen auch nach dreimonatiger Lagerungszeit aufgrund ihrer Immobilität nicht auskristallisieren (s. Abb. 62 und 66).
- TMA-Untersuchungen an EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC zeigen, dass die erwähnte Stufe erst nach 14 bis 63 Tagen Lagerungszeit manifest wird (s. 2.3.). Auch nach den DSC-Untersuchungen kristallisiert der CA in solchen Filmen erst nach einem Monat deutlich registrierbar aus.
- Schließlich liegt die TMA-Übergangstemperatur für diese Filme bei durchschnittlich 50,2°C (s. Tab. 13 unter 2.3.) und stimmt damit sehr gut mit den mittels DSC bestimmten Schmelztemperaturen für CA in den entsprechenden Filmen überein, die je nach Lagerungszeit zwischen 48,8°C und 51,8°C liegen (Abb. 67).

4. Mikrothermische Untersuchungen an Überzügen von EC-Diffusionspellets

Eine thermische Untersuchung der Diffusionsüberzüge auf den Theophyllin-Pellets ist aufgrund der Pelletkrümmung nicht durch herkömmliche TMA-Messungen zu bewerkstelligen. In dieser Hinsicht ist jedoch die mikrothermische Analyse geeignet, bei der eine thermische Untersuchung von Proben mit den hoch Ortsauflösenden Abbildungs- und Positioniermöglichkeiten der Rastersondenmikroskopie (atomic force microscopy: AFM) verbunden wird [105]. Als Messfühler für die mikro-thermisch-mechanische Analyse (Mikro-TMA) dient ein spezieller Federarm (Cantilever), der aufgrund des geringen Durchmessers von weniger als 5 µm auch TMA-Messungen auf den Oberflächen der EC-Diffusionspellets ermöglicht. Zunächst wird die Oberflächentopographie der Überzüge aufgenommen, indem diese, wie bei der herkömmlichen AFM, durch

den Cantilever abgerastert werden. Simultan dazu wird die Temperaturleitfähigkeit der Oberflächen abgebildet, wofür ständig die Heizleistung gemessen wird, welche notwendig ist, um die Temperatur an der Cantileverspitze während der Rasterung auf dem vorgegebenen Wert zu halten. Anschließend wird der Cantilever an einer vorbestimmten Position auf die Probe aufgesetzt und einem Temperaturprogramm unterworfen. Aufgezeichnet wird die vertikale Position des Cantilevers als Funktion der Temperatur.

In Abb. 69 sind beispielhaft die Oberflächentopographie sowie die dazugehörige Temperaturleitfähigkeit einer $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ großen Fläche eines Diffusionsüberzugs mit 20% TEC und 20% HPMC gezeigt.

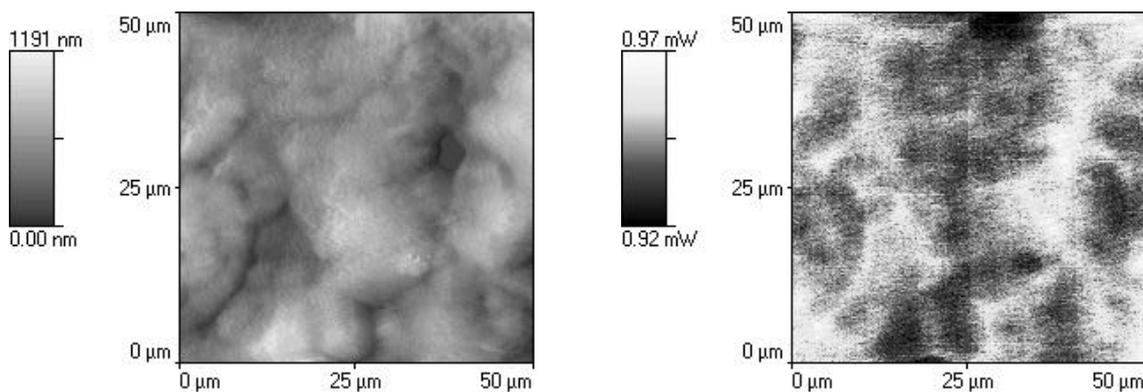


Abb. 69: Oberflächentopographie und dazugehörige Temperaturleitfähigkeit eines EC-Überzugs mit 20% TEC und 20% HPMC

Diese Darstellungen dienen der Festlegung der Cantileverposition für die eigentlichen Mikro-TMA-Messungen.

In Abb. 70 sind beispielhaft Mikro-TMA-Kurven eines Diffusionsüberzugs gezeigt, der gleichfalls 20% TEC sowie 20% HPMC enthält, gemessen an drei verschiedenen Positionen desselben Überzugs. Die Auswertung der Thermogramme erfolgt analog zur Auswertung der herkömmlichen TMA-Kurven.

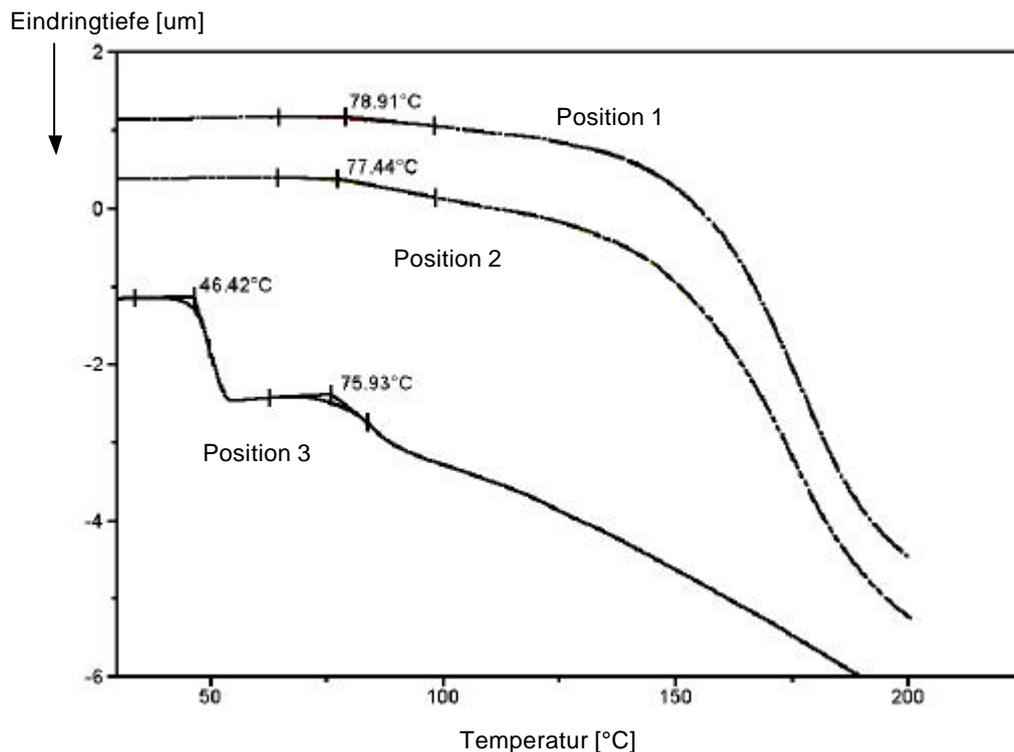


Abb. 70: Typische Mikro-TMA-Thermogramme von EC-Diffusionsüberzügen mit 20% TEC und 20% HPMC im Film (Temperung: 24h bei 40°C über Blaugel, Lagerung: 1 Jahr bei 25°C über Blaugel)

4.1. Vergleich der Ts-Werte aus Mikro-TA-Messungen mit Ts-Werten aus TMA-Messungen

Da die Mikro-TMA-Untersuchungen ausgesuchter EC-Diffusionspellets ein halbes Jahr nach deren Herstellung erfolgte, werden in Tab. 14 die Ts-Werte aus den mikrothermischen Untersuchungen den Ts-Werten der dreimonatig bei 25°C über Blaugel gelagerten EC-Filme gegenübergestellt, die entweder aus eigenen Untersuchungen stammen (s. TMA-Messungen unter 2.2.) oder mittels der Gordon-Taylor-Gleichung aus eigenen Daten berechnet werden (s. 2.2.2.).

Es zeigt sich, dass an den Diffusionsüberzügen nur zwei der drei unter 2.2. erwähnten „Lagerungs-Übergänge“ nachweisbar sind. Der Niedrigenergie-Übergang bei etwa 40°C ist mittels Mikro-TMA nicht nachzuweisen. Der „CA-

Übergang“ (s. 2.2. und 3.5.) bei etwa 55°C kann hingegen auch mittels Mikro-TMA registriert werden. Wenn der Cantilever auf einem CA-Kristall positioniert wird, der sich auf der Filmoberfläche befindet, sinkt er allerdings schon bei niedrigeren Temperaturen ein ($T_{s_{2a}}$ in Tab. 19), zudem zeigt sich der Übergang in solchen Fällen in sehr deutlicher Ausprägung (Thermogramm der Position 3 in Abb. 70). Der Cantilever sinkt demnach erst bei höheren Temperaturen in die Probe ein, wenn die CA-Kristalle sich in tieferen Filmschichten befinden ($T_{s_{2b}}$ in Tab. 14).

Über einen qualitativen Vergleich der verschiedenen Übergangstemperaturen kann festgestellt werden, dass sich bei den Mikro-TMA-Messungen an den Diffusionsüberzügen dieselben Tendenzen zeigen wie bei den herkömmlichen TMA-Messungen an gegossenen Filmen entsprechender Zusammensetzung (Tab. 14). Die eigentlichen Erweichungstemperaturen* (T_{s_3} -Werte in Tab. 14) sinken mit steigenden TEC-Konzentrationen, steigen mit zunehmender Porenbildnerkonzentration und liegen für die HEC-haltigen EC-Filme über denen der HPMC-haltigen EC-Filme.

* Diesbezüglich ist anzumerken, dass der Cantilever bei der Mikro-TMA erst bei wesentlich höheren Temperaturen deutlich in die Probe einsinkt (für den Fall aus Abb. 70 bei etwa 150°C). Wahrscheinlich schmelzen die Filmüberzüge bei diesen Temperaturen.

Tab. 14: Ts-Werte von Diffusionsüberzügen aus Mikro-TMA-Messungen im Vergleich zu Ts-Werten gegossener, über 3 Monate bei 25°C gelagerter EC-Filme aus TMA-Messungen (s. 2.2.); $\bar{x} \pm SD$ (die Zahlen in Klammern geben jeweils die Anzahl der Thermogramme mit diesem Übergang wieder)

Method	n	Ts ₁ [°C]	Ts _{2a} * / Ts _{2b} ** [°C]	Ts ₃ [°C]	Ts ₄ [°C]
20% TEC					
Mikro-TMA	7	-	49,3 ± 1,6* (2) / 54,3 ± 3,5** (4)	77,6 ± 4,1 (6)	
TMA	3	40,8 ± 2,7	54,0 ± 1,2	65,7 ± 2,4	
10% TEC und 20% HPMC					
Mikro-TMA	8	-	54,9 ± 4,8 (6)	85,4 ± 4,2 (6)	104,1 ± 5,7 (2)
TMA	-	n. ber.	n. ber.	96,8***	n. ber.
20% TEC und 20% HPMC					
Mikro-TMA	8	-	44,5 ± 2,7* (3) / 56,0 ± 3,4** (5)	75,7 ± 5,9 (6)	97,1 ± 5,1* (5)
TMA	4	41,6 ± 3,3	55,6 ± 2,1	80,8 ± 5,6	-
20% TEC und 20% HEC					
Mikro-TMA	4	-	48,7 (1)	86,7 ± 2,3 (4)	-
TMA	4	40,5 ± 3,6	52,5 ± 3,1	96,9 ± 1,5	-
30% TEC und 20% HPMC					
Mikro-TMA	10	-	54,6 ± 1,1 (8)	70,7 ± 3,7 (9)	98,6 (1)
TMA	-	n. ber.	n. ber.	73,21	n. ber.

* deutliches Einsinken des Cantilevers: Ts_{2a}

** leichtes Einsinken des Cantilevers: Ts_{2b}

*** berechnet nach Gordon-Taylor

Ein Vergleich der mittels herkömmlicher bzw. mittels Mikro-TMA bestimmten Ts₃-Werte zeigt hingegen, dass diese bis zu knapp 20% voneinander abweichen können (Tab. 14). Andererseits liegen diese Ts-Werte damit immerhin in vergleichbaren Temperaturbereichen.

Gründe für die Unterschiede könnten Inhomogenitäten in den Filmen sein, die sich bei einem so kleinen Messfühler wie dem verwendeten Cantilever anders bemerkbar machen als bei dem vergleichsweise großen TMA-Messfühler, Unterschiede in der tatsächlichen Filmzusammensetzung, z.B. aufgrund eines unterschiedlichen Ausmaßes an Weichmacherverflüchtigung während der Herstellung der gegossenen Filme bzw. der Diffusionspellets und darüberhinaus könnten auch messtechnisch bedingte Unterschiede, wie z.B. unterschiedliche Heizraten und/oder unterschiedliche Auflagekräfte und -flächen, die Abweichungen erklären.

Der bei der Mikro-TMA zum Teil zusätzlich zu beobachtende Übergang bei etwa 100°C (T_{s4} -Wert in Tab. 14) ist wohl auf das Verdampfen von in der Probe enthaltenem Wasser zurückzuführen.

4.2. Effekte durch Temperung und Freisetzung

An EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Überzug soll mittels Mikro-TMA beispielhaft untersucht werden, inwieweit sich die Filmeigenschaften durch Temperung bzw. Freisetzung verändern.

Abb. 71 enthält die relevanten Übergangstemperaturen der ungetemperten Diffusionspellets, der für eine Stunde bei 90°C über Blaugel getemperten Diffusionspellets sowie die T_s -Werte solchermaßen getemperter Diffusionspellets nach 100%iger Arzneistofffreisetzung in 0,1 N-HCl. Demnach führt die Temperung nur zu geringfügigen Veränderungen hinsichtlich der thermischen Ereignisse. Der CA-Übergang liegt sowohl für die ungetemperten als auch für die getemperten Diffusionsüberzüge nach Positionierung des Cantilevers auf oberflächlichen CA-Kristallen bei etwa 45°C (T_{s2a}) bzw. nach Positionierung auf kristallfreier Oberfläche bei etwa 55°C (T_{s2b}). Die temperungsbedingte geringfügige Erhöhung des T_{s3} -Werts um 4,4°C könnte mit der während der Temperung forcierten

Interdiffusion von EC-Polymeren oder Weichmacherverflüchtigung erklärt werden, ist aber wegen der vergleichsweise großen Standardabweichungen nicht signifikant.

Nach Freisetzung von Theophyllin aus den getemperten Diffusionspellets sollten sich alle eluierbaren Bestandteile im Freisetzungsmedium befinden. Erwartungsgemäß haben die Überzüge nach Freisetzung und nachfolgender Trocknung über Blaugel nur noch einen Übergang bei 86°C, der in etwa dem in der Literatur angegebenen T_g-Wert für weichmacherfreie EC-Filme aus Aquacoat® entspricht (89°C nach [116], 95°C nach [37]) bzw. den unter 2.2. an gegossenen Filmen bestimmten Ts-Werten von 96,5°C (ungelagerte Filme) und 91,5°C (Filme nach dreimonatiger Lagerung).

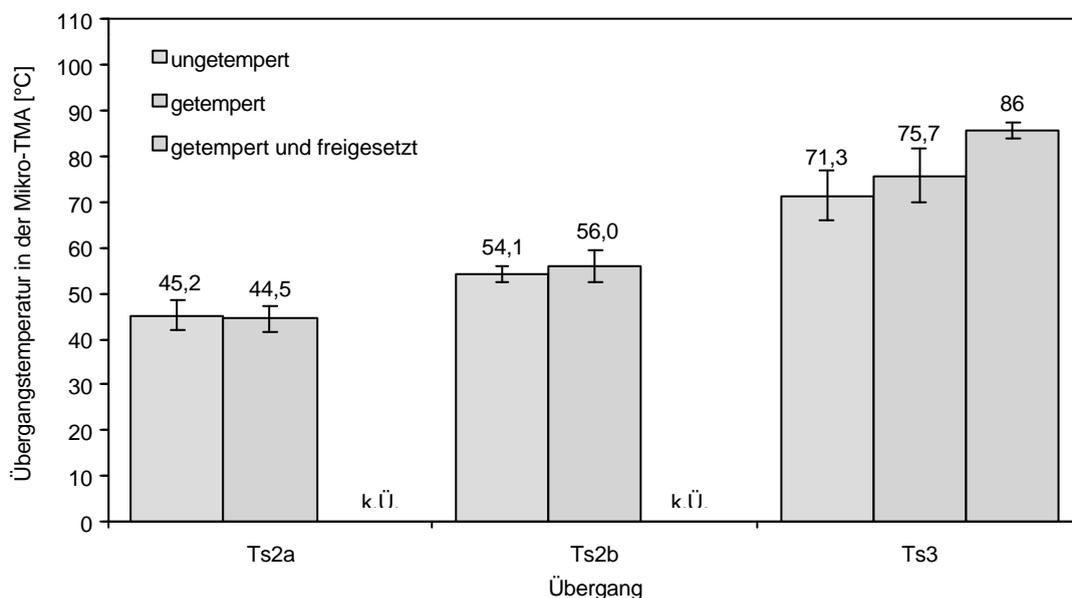


Abb. 71: Ts-Werte von EC-Diffusionsüberzügen mit 20% TEC und 20% HPMC im Film vor Temperung, nach Temperung für 1h bei 90°C über Blaugel und nach Freisetzung der getemperten Pellets in 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n = 4 - 10; k.Ü.: kein Übergang

V. Vergleich der kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature CCT) mit thermischen Kennparametern wässriger Dispersionen bzw. gegossener Filme

Nach den unter III.2.1. und III.2.2. vorgestellten Freisetzungsuntersuchungen lässt sich für Dispersionsfilmüberzüge eine kritische Temperungstemperatur (CCT, critical curing temperature) bestimmen, die mit Retardierung der Arzneistofffreisetzung assoziiert werden kann und alle Kennzeichen einer typischen thermischen Kenngröße aufweist.

Ein Vergleich mit den unter IV. für gegossene Filme entsprechender Zusammensetzung bestimmten thermischen Kennparametern Mindestfilmbildetemperatur (MFT, s. IV.1.) und Erweichungstemperatur (T_s , s. IV.2.1. und IV.2.2.) soll einen Hinweis darauf geben, ob die CCT mit einer dieser beiden Größen im Zusammenhang steht.

1. Untersuchungen an EC-Dispersionen, -Filmen und - Diffusionspellets

1.1. Vergleich von CCT und Mindestfilmbildetemperatur (MFT)

Ein Vergleich der an EC-Dispersionen bestimmten MFT-Werte mit den CCT-Werten entsprechend überzogener EC-Diffusionspellets zeigt, dass die CCT-Werte um 25 bis 35°C über den dazugehörigen MFT-Werten liegen und es sich daher bei der CCT nicht um die MFT handeln kann (Tab. 15).

Tab. 15: Vergleich der CCT-Werte von EC-Filmüberzügen verschiedener Zusammensetzung mit den MFT-Werten wässriger EC-Dispersionen entsprechender Zusammensetzung

Filmzusammensetzung		Messwerte [°C]		Differenz [°C]
TEC	HPMC	CCT	MFT	CCT - MFT
10%	20%	85,0	53,0	32,0
15%	20%	71,25	45,5*	25,75
20%	0%	62,5	36,0	26,5
"	5%	62,5	n. b.	n. b.
"	10%	61,25	37,0	24,25
"	15%	61,25	n. b.	n. b.
"	20%	61,25	34,0	27,25
25%	20%	58,75	22,5*	36,25
TEC	HEC	CCT	MFT	CCT - MFT
20%	20%	63,75	35,0	28,75

* ermittelt durch lineare Interpolation bzw. Extrapolation

n. b.: nicht bestimmt

Da offensichtlich kein Zusammenhang zwischen der Filmzusammensetzung und der Abweichung von CCT und MFT besteht, kann die MFT-Bestimmung nur zur groben Abschätzung der CCT verwendet werden, indem zur MFT etwa 30°C addiert werden.

Das Überziehen bei Temperaturen um die MFT kann nach diesen Ergebnissen höchstens der Herstellung eines makroskopisch rissfreien Filmes genügen, gewährleistet jedoch keinesfalls die für eine Funktion als Diffusionsbarriere unerlässliche, ausreichende mechanische Stabilität der Filmüberzüge im FreisetzungsmEDIUM. Dort zerfallen unterhalb der CCT getemperte EC-Filmüberzüge in kurzer Zeit und setzen den Arzneistoff entsprechend schnell frei (s. III.2.1.1.).

1.2. Vergleich von CCT und Erweichungstemperatur (Ts)

1.2.1. Vergleich der CCT mit der Ts von Filmen entsprechender Zusammensetzung

Wegen der lagerungsbedingten Veränderungen der thermischen Eigenschaften gegossener Filme erscheint es sinnvoll, die CCT mit den Ts-Werten der direkt nach der Temperung vermessenen Filmen zu vergleichen. Lagerungseffekte können damit unberücksichtigt bleiben.

Ein Vergleich der Ts-Werte ungelagerter, gegossener Filme ($T_{s_{ug}}$ -Werte) mit den CCT-Werten entsprechend überzogener Diffusionspellets verdeutlicht allerdings, dass auch zwischen diesen beiden Kennzahlen keine Korrelation besteht (Tab. 16). Auch wenn die nach dreimonatiger Lagerung erhaltenen Ts-Werte der gegossenen EC-Filme (T_{s_g} -Werte) zum Vergleich herangezogen werden, kann kein Zusammenhang zwischen CCT und Ts ermittelt werden (Tab. 16). Die CCT-Werte weichen bei den HPMC-haltigen EC-Filmüberzügen jeweils um 3 bis 25°C von den Ts-Werten ab, bei dem HEC-haltigen Überzug im Fall des Lagerungs-Ts-Werts sogar um etwa 33°C.

Da die CCT der EC-Diffusionspellets nahezu unabhängig von der HPMC-Konzentration ist (s. III.2.1.3.1.), wohingegen sich die Ts-Werte gegossener EC-Filme sehr wohl mit steigenden HPMC- und auch HEC-Konzentrationen erhöhen (s. IV.2.1.3.), können die beiden Kenngrößen zumindest bezüglich der Porenbildner-Konzentration auch nicht miteinander korrelierbar sein.

Tab. 16: Vergleich der CCT-Werte von EC-Filmüberzügen verschiedener Zusammensetzung mit den Ts-Werten ungelagerter ($T_{s_{ug}}$) sowie dreimonatig bei 25°C über Blaugel gelagerter (T_{s_g}), gegossener EC-Filme entsprechender Zusammensetzung

Filmzusammensetzung		Messwerte [°C]			Differenzen [°C]	
TEC	HPMC	CCT	$T_{s_{ug}}$	T_{s_g}	$ CCT - T_{s_{ug}} $	$ CCT - T_{s_g} $
10%	20%	85,0	99,6*	96,8*	14,6	11,8
15%	20%	71,25	95,9*	89,0*	24,65	17,75
20%	0%	62,5	59,4	65,7	3,1	3,2
"	5%	62,5	72,3	73,0	9,8	10,5
"	10%	61,25	73,1	74,7	11,85	13,45
"	15%	61,25	78,1	76,1	16,85	14,85
"	20%	61,25	87,0	80,8	25,75	19,55
25%	20%	58,75	77,4*	79,4*	18,65	20,65
TEC	HEC	CCT	$T_{s_{ug}}$	T_{s_g}	$ CCT - T_{s_{ug}} $	$ CCT - T_{s_g} $
20%	20%	63,75	72,4	96,6	8,65	32,85

* berechnet nach Gordon-Taylor (s. IV.2.1.3. und IV.2.2.2.1.)

1.2.2. Vergleich der CCT mit der Ts entsprechend weichgemachter, porenbildnerfreier Filme

Da die CCT jedoch, wie die Ts von Polymerfilmen, mit steigenden Weichmachermengen im Film zu niedrigeren Temperaturen verschoben wird, ist im Folgenden zu prüfen, ob es sich bei der CCT um eine thermische Kenngröße des weichgemachten Basispolymers handelt. Dafür werden die CCT-Werte nicht mit den Ts-Werten entsprechend zusammengesetzter, gegossener Filme verglichen, sondern mit den Ts-Werten des entsprechend weichgemachten

Basispolymers, ermittelt durch TMA-Messung an gegossenen, porenbildnerfreien Filmen, die bezüglich der EC gleiche Mengen an TEC enthalten (Tab. 17).

Tab. 17: Vergleich der CCT-Werte von EC-Filmüberzügen verschiedener Zusammensetzung mit den Ts-Werten ungelagerter ($T_{s_{ug}}$) sowie dreimonatig bei 25°C über Blaugel gelagerter (T_{s_g}), gegossener, entsprechend weichgemachter, aber porenbildnerfreier EC-Filme

Filmzusammensetzung		Messwerte [°C], Ts-Werte porenbildnerfreier Filme			Differenzen [°C]	
TEC	HPMC	CCT	$T_{s_{ug}}$	T_{s_g}	$ CCT - T_{s_{ug}} $	$ CCT - T_{s_g} $
10%	20%	85,0	83,4	80,1	1,6	4,9
15%	20%	71,25	79,1	71,0	7,85	0,25
20%	0%	62,5	59,4	65,7	3,1	3,2
"	5%	62,5	"	"	3,1	3,2
"	10%	61,25	"	"	1,85	4,45
"	15%	61,25	"	"	7,85	4,45
"	20%	61,25	"	"	7,85	4,45
25%	20%	58,75	57,5	59,8	1,25	1,05
TEC	HEC	CCT	$T_{s_{ug}}$	T_{s_g}	$ CCT - T_{s_{ug}} $	$ CCT - T_{s_g} $
20%	20%	63,75	59,4	65,7	4,35	1,95

Es zeigt sich eine vergleichsweise gute Übereinstimmung der CCT-Werte mit den Ts-Werten der ungelagert vermessenen, porenbildnerfreien Gießfilme ($T_{s_{ug}}$ -Werte), die äquivalente Mengen an TEC enthalten (Tab. 17). Aber auch mit den nach drei Monaten an solchen Filmen ermittelten Ts-Werten (T_{s_g} -Werte) stimmen die CCT-Werte gut überein (Tab. 17).

Daher wird die These aufgestellt, dass es sich bei der CCT von Filmen aus wässrigen EC-Dispersionen um die Ts des weichgemachten Basispolymers

handelt. Nach der Theorie (s. B.II.1.3. und B.II.4.3.) ist vollständige Interdiffusion der EC-Polymere jedoch nur nach Temperung oberhalb der mit der T_s assoziierten, für porenbildnerhaltige Überzüge über der CCT liegenden T_g des Gesamtsystems Film zu erreichen. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass Temperung knapp oberhalb der CCT wahrscheinlich nicht mit vollständiger Interdiffusion gleichgesetzt werden darf. Weitergehende Interdiffusion bei Temperungstemperaturen oberhalb der CCT ist zu erwarten (s. REM-Untersuchungen unter VI.) und kann folglich die damit einhergehende weitere Freisetzungsverlangsamung aus HPMC-haltigen EC-Diffusionspellets erklären (s. III.2.1.3.2.). Der bei entsprechend getemperten HEC-haltigen EC-Diffusionspellets auftretende gegenläufige Effekt (Freisetzungsbeschleunigung mit steigenden Temperungstemperaturen oberhalb der CCT) macht aber deutlich, dass andere, während der Temperung auftretende Strukturveränderungen in den Überzügen den Effekt weitergehender Verfilmung funktionell überkompensieren können.

2. Untersuchungen an quartären PMMA-Dispersionen, -Filmen und -Diffusionspellets

Für die Diffusionspellets mit quartären PMMA-Überzügen lässt sich eine CCT nicht so eindeutig bestimmen wie für die EC-Überzüge. Nach den Freisetzungsforschungen liegt eine CCT der quartären PMMA-Diffusionspellets mit 10% TEC und 20% HPMC im Überzug zwischen 50 und 55°C (CCT_1). Aber erst Temperung zwischen Temperaturen von 70 und 90°C führt zur deutlichen Retardierung der Arzneistofffreisetzung (s. III.2.2.), so dass man von einer zweiten, eigentlichen CCT sprechen kann, die bei etwa 80°C liegt (CCT_2). Allerdings sollte in diesem Fall besser von einem kritischen Temperungstemperaturbereich zwischen 70 und 90°C gesprochen werden.

2.1. Vergleich von CCT und MFT

Die MFT der quartären PMMA-Dispersion mit 10% TEC und 20% HPMC liegt bei 19 °C. Damit liegt sie wiederum deutlich unterhalb beider CCT-Werte, etwa 30°C unterhalb der CCT₁ (was ungefähr der für die EC-Überzüge bzw. -Filme bestimmten Differenz zwischen MFT und CCT entspricht) und etwa 60°C unterhalb der CCT₂.

Auch für die quartären PMMA-Überzüge kann daher das Überziehen bei Temperaturen um die MFT nicht mit Retardierung der Arzneistofffreisetzung assoziiert werden, CCT und MFT liegen auch hier weit auseinander.

2.2. Vergleich von CCT und Ts

Die Ts-Werte der ungelagerten quartären PMMA-Gießfilme entsprechender Zusammensetzung liegen bei 44,7°C (Ts₁) und 77,1°C (Ts₂), die Ts-Werte der porenbildnerfreien Filme mit 10% TEC bei 44,4°C (Ts₁) und 88,3°C (Ts₂). TMA-Messungen an gelagerten PMMA-Filmen wurden nicht durchgeführt.

Tab. 18: Vergleich der CCT-Werte von quartären PMMA-Filmüberzügen verschiedener Zusammensetzung mit den Ts-Werten ungelagerter, gegossener, entsprechend weichgemachter quartärer PMMA-Filme mit und ohne Porenbildner

Filmzusammensetzung		Messwerte [°C]			
TEC	HPMC	CCT ₁	Ts ₁	CCT ₂	Ts ₂
10%	0%	n. b.	44,7	n. b.	77,1
"	20%	52,5	44,4	80,0 (70,0-90,0)	88,3

Nach Tab. 18 könnte die CCT_1 mit der ersten Erweichungstemperatur assoziiert sein. Die gegenüber den gegossenen Filmen um etwa 7°C niedrigere T_{s1} könnte z.B. auf die unterschiedlichen Herstellungsverfahren von Überzügen bzw. gegossenen Filmen zurückzuführen sein.

Die T_{s2} -Werte liegen desweiteren beide im kritischen Temperungstemperaturbereich von 70 bis 90°C . Dabei entspricht die T_{s2} von $77,1^\circ\text{C}$ der gegossenen porenbildnerfreien Filme mit 10% TEC ziemlich genau der CCT_2 von 80°C . Dies würde die These unterstützen, nach welcher es sich bei der eigentlichen CCT (CCT_2) um die T_s des weichgemachten Basispolymers handelt.

Andererseits führt Temperung oberhalb der CCT_2 von 80°C bei den PMMA-Filmen zu deutlich ausgeprägter Retardierung der Arzneistofffreisetzung. Maximale Verfilmung, in diesem Fall einhergehend mit maximaler Retardierung, wird erst durch Temperung bei 90°C erreicht, also bei einer Temperungstemperatur oberhalb der T_{s2} von $88,3^\circ\text{C}$. Dies bestätigt die These, nach welcher maximale Verfilmung nur durch Temperung oberhalb der eigentlichen T_s des Gesamtsystems erzielt werden kann.

3. Schlussfolgerung

Nach den vorgestellten Vergleichen liegt die CCT der EC-Diffusionspellets etwa 30°C über den MFT-Werten der entsprechenden EC-Dispersionen. Das Überziehen bei Temperaturen knapp oberhalb der MFT kann insofern nicht mit vollständiger Filmbildung gleichgesetzt werden. Die gleiche Tendenz zeigt sich bei den quartären PMMA-Diffusionspellets bzw. -dispersionen. Obgleich also oberhalb der MFT hergestellte Filme makroskopisch rissfrei erscheinen (s. aber rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen unter IV.), besitzen sie nicht zwingend ausreichende mechanische Stabilität, um als Diffusionsbarriere dienen zu können.

Desweiteren ist festzustellen, dass die CCT auch nicht mit den Ts-Werten gegossener Filme entsprechender Zusammensetzung identisch ist. Vielmehr stimmen die CCT-Werte vergleichsweise gut mit den Ts-Werten der entsprechend weichgemachten, porenbildnerfreien Filme überein. Die CCT kann damit als die Ts des weichgemachten Basispolymers betrachtet werden.

Für die thermischen Kenngrößen ergibt sich folglich die Reihung: $MFT < CCT$ bzw. Ts des weichgemachten Basispolymers $\leq Ts$ des Gesamtsystems.

Darüberhinaus kann davon ausgegangen werden, dass nur Temperung der Diffusionspellets oberhalb der eigentlichen Ts des Gesamtsystems maximale Verfilmung im Sinne vollständiger Interdiffusion der Dispersionspolymere nach sich zieht. Dieses Phänomen findet sich besonders ausgeprägt bei den quartären PMMA-Diffusionsüberzügen.

Die Übereinstimmung der CCT mit der Ts des weichgemachten Basispolymers eröffnet schließlich die Möglichkeit, die CCT eines Filmüberzugs aus wässrigen EC-Dispersionen mittels TMA-Analyse eines gegossenen, porenbildnerfreien Films, der äquivalente Mengen Weichmacher enthält, abzuschätzen.

Mit den nachfolgend vorgestellten Untersuchungen unter VI. bis VIII. soll insbesondere folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- Welche Strukturveränderungen finden während Temperung bei Temperaturen zwischen CCT und Ts des Gesamtsystems statt? Lässt sich die wahrscheinlich zunehmende Verdichtung der Filmstruktur durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Filmquerschnitten nachvollziehen?

- Was ist Ursache für die mechanische Instabilität unzureichend getemperter EC-Filmüberzüge? Warum sind unterhalb der CCT getemperte quartäre PMMA-Überzüge hingegen mechanisch stabil?

- Ist Temperung oberhalb der eigentlichen T_s des Gesamtsystems für lagerungsstabile Freisetzungen notwendig?

VI. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Filmüberzügen mit TEC und HPMC

Rasterelektronenmikroskopische (REM-) Aufnahmen der Überzüge von Diffusionspellets sollen detaillierten Aufschluss darüber geben, welche strukturellen Veränderungen eine Temperung in den Filmüberzügen bewirkt. Die Ergebnisse sollen dabei nach Möglichkeit mit den bisherigen Ergebnissen aus Freisetzungs- sowie thermischen Untersuchungen in Zusammenhang gebracht werden.

Es werden zum einen REM-Aufnahmen der Oberflächen von Diffusions-Filmüberzügen verschiedener Zusammensetzung ausgewertet, die zuvor im Wirbelschichtgerät Strea-1 auf Theophyllin-Pellets 83% aufgesprüht (s. D.I.2.) und nachfolgend getempert (s. D.I.4.1.) werden. Zum zweiten werden Gefrierbrüche dieser Diffusionspellets hergestellt, um Aufnahmen von Filmquerschnitten machen zu können

1. Untersuchungen an EC-Filmüberzügen

1.1. REM-Aufnahmen ungetemperter Filmüberzüge

1.1.1. Oberflächenaufnahmen

In Abb. 72a-c sind typische REM-Aufnahmen der Oberflächen von Filmüberzügen gezeigt, die 20% HPMC und verschiedene TEC-Konzentrationen enthalten. Bei den Filmen mit nur 10 bzw. 20% TEC sind deutlich Risse auf der Oberfläche zu erkennen. Hingegen erscheinen die Filmüberzüge mit 30% TEC rissfrei. Risse auf der Oberfläche HPMC-haltiger EC-Filme werden auch von Gilligan et al. beschrieben [41].

Die Rissbildung auf den Filmüberzügen mit nur 10% TEC lässt sich mit der hohen MFT der entsprechenden Dispersion von 53°C (s. IV.1.1.) erklären, die damit oberhalb der Wirbelschicht-Betttemperatur von 40°C liegt. Obgleich jedoch die MFT der EC-Dispersion mit 20% TEC und 20% HPMC bei 34°C (s. IV.1.1.) und immerhin 6°C unterhalb der Betttemperatur liegt, zeigen sich auch an der Oberfläche dieser Filme Risse. Es wird somit deutlich, dass die nur mäßige Überschreitung der MFT während des Überziehens in der Wirbelschicht nicht die Ausbildung eines rissfreien Films garantiert, wie es nach der Theorie zu erwarten wäre (s. B.II.3.1.). Dies könnte durch die teilweise Verflüchtigung von Weichmachern während des Überzugsprozesses bedingt sein oder mit der Krümmung der Pelletoberfläche zusammenhängen, die zu höheren Spannungen innerhalb der Filme führt.

Die mit dem Zerfall der Filmüberzüge im Freisetzungsmedium einhergehende schnelle Arzneistofffreisetzung aus ungetemperten EC-Diffusionspellets mit 20% HPMC und nur 10 bzw. 20% TEC (s. III.2.1.1.1.) könnte insofern auf solche Rissbildungen und dadurch bedingte geringe mechanische Stabilität der Überzüge zurückgeführt werden.

In Abb. 72d ist die REM-Aufnahme eines Überzugs mit (ursprünglich) 20% TEC und 20% HPMC dargestellt. Es handelt sich dabei um einen typischen Überzug von EC-Diffusionspellets, die kurz nach dem Einbringen in das Freisetzungsmedium 0,1 N-HCl wieder entnommen und vor der REM-Aufnahme getrocknet wurden. Die Aufnahme zeigt den Film kurz vor seinem endgültigen Zerfall, der offensichtlich entlang sich ausbreitender Risse erfolgt.

Gemäß der These, nach der die an der Oberfläche sichtbaren Risse den schnellen Zerfall der Überzüge bedingen, sollten sich auf der Oberfläche der Überzüge mit 20% HPMC und 30% TEC keine Risse zeigen, da diese Theophyllin auch ohne vorherige Temperung retardiert freisetzen (s. II.2.1.1.3.). Dies bestätigt Abb. 72c.

Bei den vielen Kristallen an der Oberfläche der 30% TEC-haltigen Überzüge handelt es sich um ausgeschwitzte Stabilisatorkristalle (s. IV.3.2.).

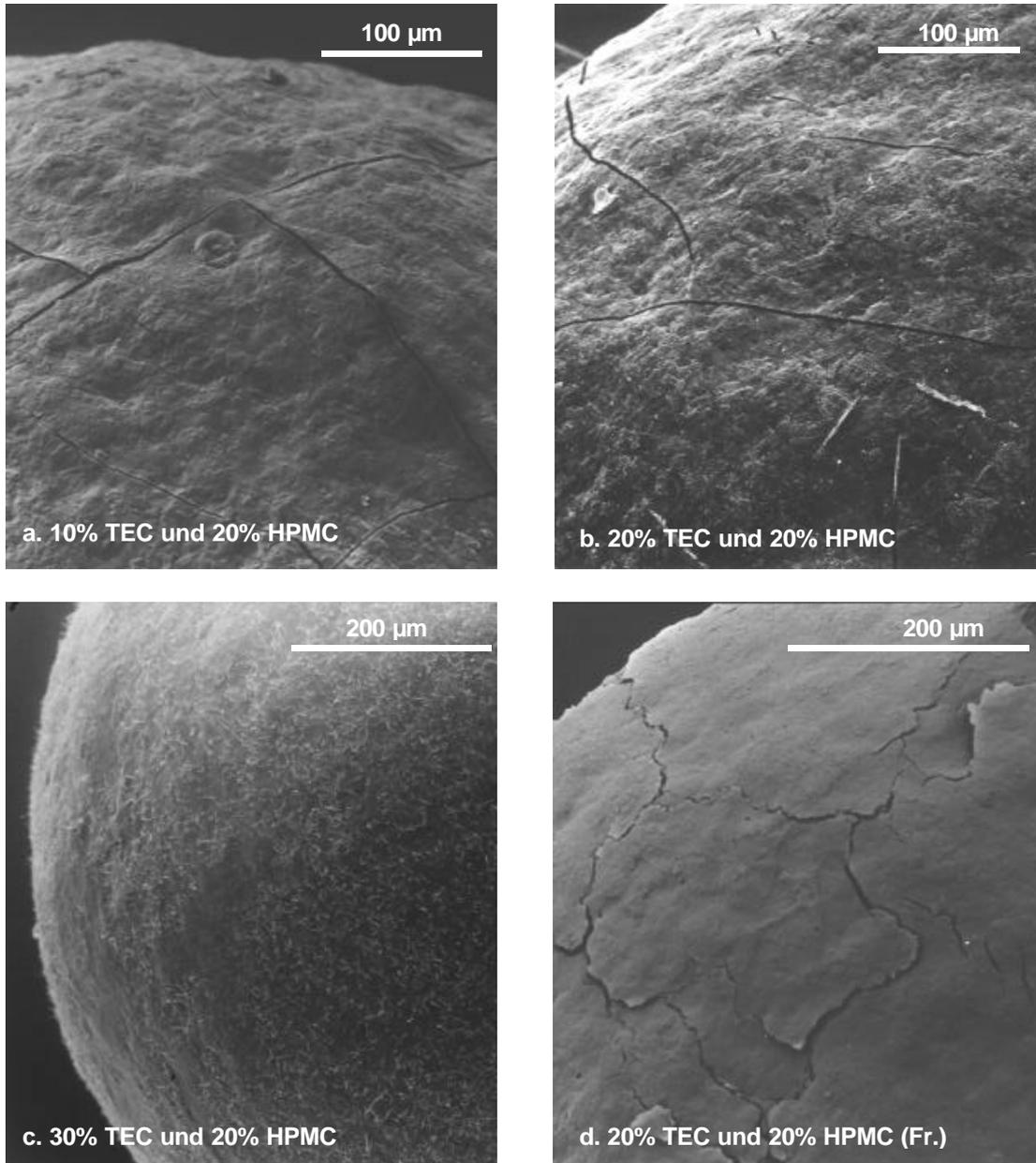


Abb. 72: Typische REM-Aufnahmen der Oberfläche ungetemperter EC-Filmüberzüge mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen; Fr.: nach kurzem Einbringen in das Freisetzungsmittel 0,1 N-HCl

Allerdings können die Oberflächenrisse nicht alleinige Ursache für die mechanische Instabilität unzureichend getemperter EC-Diffusionspellets im

Freisetzungsmedium und die dadurch bedingte unretardierte Freisetzung von Theophyllin sein. Typische REM-Aufnahmen der Oberflächen ungetemperter, porenbildnerfreier Filmüberzüge mit 20% TEC sowie ungetemperter Filmüberzüge mit 20% TEC und 20% HEC im Film weisen keinerlei erkennbare Risse auf (Abb. 73a und b), obgleich auch die Filmüberzüge dieser Diffusionspellets schnell im Freisetzungsmedium zerfallen, so dass Theophyllin entsprechend schnell freigesetzt wird (s. III.2.1.1.1.).

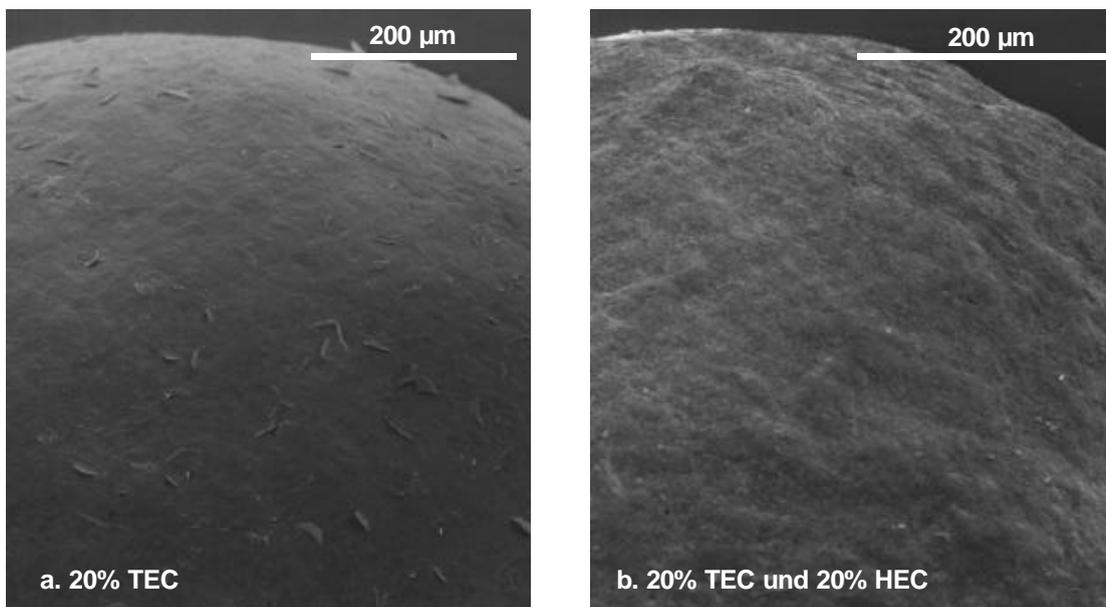


Abb. 73: Typische REM-Aufnahmen der Oberfläche von EC-Filmüberzügen mit 20% TEC bzw. mit 20% TEC und 20% HEC

Besseren Aufschluss über die Gründe für den schnellen Zerfall der Diffusionsüberzüge ermöglichen die im folgenden Kapitel 1.2.2. diskutierten REM-Aufnahmen der Filmüberzugsquerschnitte.

Da keine Risse in den HEC-haltigen Filmen auftreten und die MFT-Werte (s. IV.1.1.) der dazugehörigen Dispersionen mit 35°C (20% TEC und 20% HEC) bzw. 36°C (20% TEC, porenbildnerfrei) sogar leicht oberhalb der MFT der Dispersionen mit 20% TEC und 20% HPMC (34°C) liegen, ist das Auftreten von Rissen neben der Temperaturdifferenz zwischen Betttemperatur und MFT sowie

der Pelletkrümmung auch von der Art des verwendeten Porenbildners abhängig. Die Rissbildung in den HPMC-haltigen Filmen beruht eventuell auf einer im Vergleich zur HEC schlechteren Kittwirkung der HPMC bzw. ausgeprägterer Inhibition der Interdiffusion von EC-Polymeren, wie sie bereits unter 2.2.2.1. postuliert wird.

Die Rissfreiheit der „kittfreien“ Filme mit 20% TEC kann schließlich mit der höheren Flexibilität bzw. geringeren Versteifung dieser Filme zusammenhängen (Ts-Werte der ungelagerten Filme, s. IV.2.1.: $T_{s_{20\%TEC(59,4^{\circ}C)}} < T_{s_{20\%TEC20\%HPMC(87,0^{\circ}C)}} \approx T_{s_{20\%TEC20\%HEC(87,4^{\circ}C)}}$). Auch die EC-Filme mit 20% TEC und 10% HPMC sind rissfrei, was ebenfalls mit deren höherer Flexibilität zusammenhängen dürfte ($T_{s_{20\%TEC10\%HPMC(73,1^{\circ}C)}}$, s. IV.2.1.).

1.1.2. Querschnittsaufnahmen

Im Querschnitt (Abb. 74a und b) erscheinen die unter 1.1. erwähnten Filmüberzüge durchgehend rissfrei und haben ein körniges Aussehen, ebenso die mechanisch stabilen Filmüberzüge mit 30% TEC. Die zu beobachtende körnige Struktur kann daher nicht als Begründung für einen schnellen Zerfall der Überzüge im FreisetzungsmEDIUM erhalten. Selbst nach Temperung behalten EC-Filmüberzüge im Querschnitt ihr raues Aussehen [37] (s. außerdem 1.2.2.).

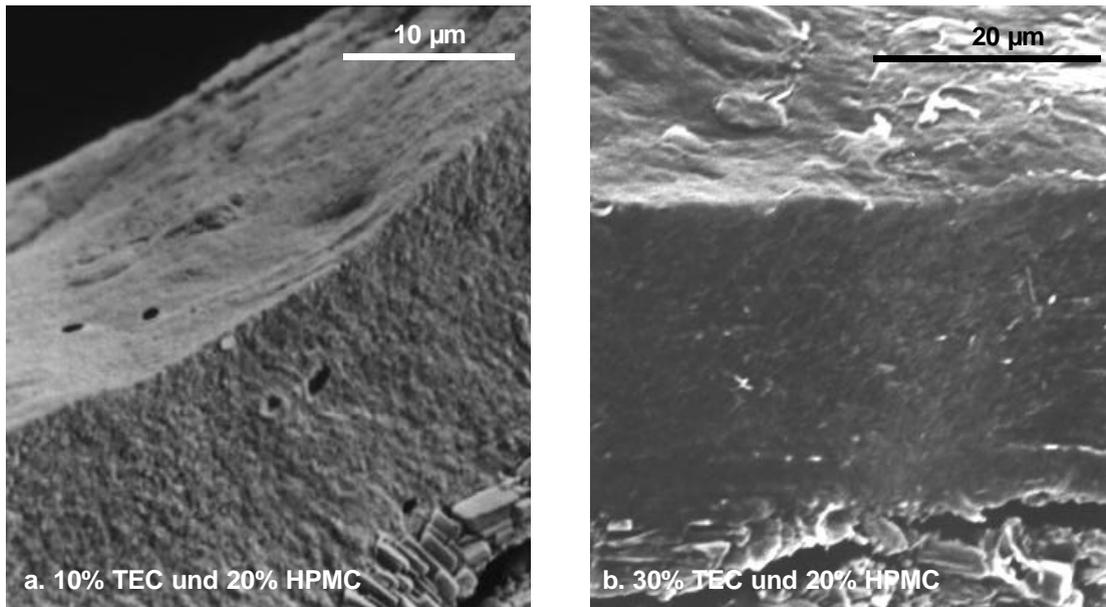


Abb. 74: Typische REM-Aufnahmen des Querschnitts von EC-Filmüberzügen mit 20% HPMC und 10 bzw. 30% TEC

1.1.3. Querschnittsaufnahmen nach erfolgter Freisetzung

Dieses Bild ändert sich, wenn die Diffusionspellets vor den REM-Aufnahmen in das Freisetzungsmedium 0,1 N-HCl eingebracht und während bzw. nach erfolgter Freisetzung von Theophyllin dem Freisetzungsmedium wieder entnommen und getrocknet werden. Aufnahmen von Querschnitten der während der Freisetzung entstandenen Filmbruchstücke (Abb. 75a und b) demonstrieren, dass die Filmüberzüge nach der Extraktion der eluierbaren Bestandteile ins Freisetzungsmedium eine plattenartige Struktur aufweisen.

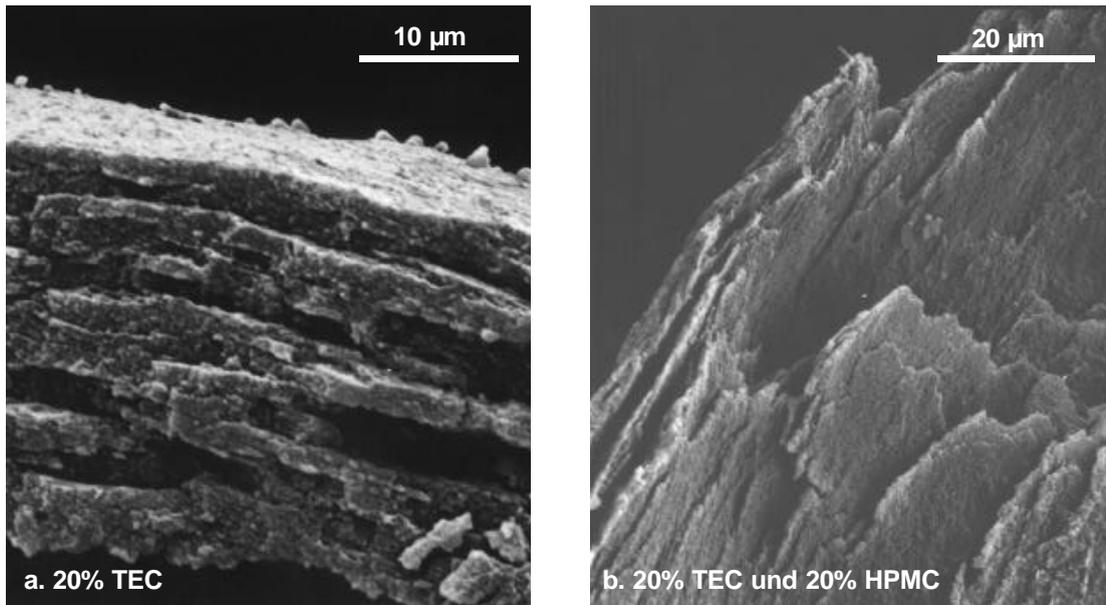


Abb. 75: Typische REM-Aufnahmen des Querschnitts von EC-Filmüberzügen mit ursprünglich 20% TEC während der Freisetzung und mit ursprünglich 20% TEC und 20% HPMC nach erfolgter Freisetzung in 0,1 N-HCl

Dies lässt annehmen, dass die auf die Pellets aufgespritzten Auftragsschichten während des Überzugsprozesses nur zu einem geringen Grad miteinander verschmelzen. Während der Freisetzung kann dann eindringendes Quellwasser (s. VII.2.) das Abheben der Auftragsschichten voneinander bewirken [37], so dass es als Folge zu einem schnellen Zerfall der Überzüge im Freisetzungsmittel kommt. Die Quellungsuntersuchungen (s. VII.) bestätigen diesbezüglich, dass die EC-Filme unabhängig von der HPMC-Konzentration etwa gleiche Mengen an Quellwasser aufnehmen, wodurch sich das Abheben der Schichten auch in porenbildnerfreien Filmen erklärt. Dies zeigt aber auch, dass nicht allein der Porenbildner das Verschmelzen der Auftragsschichten miteinander behindert.

Da die Schichtstrukturen nicht in den EC-Filmen mit 30% TEC und 20% HPMC auftreten, kann zudem festgestellt werden, dass diese vergleichsweise hohe Weichmacherkonzentration das Verschmelzen der Auftragsschichten zu einem mechanisch stabilen Film bereits während des Überziehens in der Wirbelschicht

(Bettemperatur: 40°C) ermöglicht. Dem Trennen der Schichten durch eindringendes Wasser steht in solchen Filmen zudem deren höhere Flexibilität [85] entgegen.

Zusammenfassend kann das ungenügende Verschmelzen der Auftragsschichten während des Überziehens als Ursache für die geringe mechanische Stabilität der im Freisetzungsmedium zerfallenden Filmüberzüge angesehen werden.

1.2. REM-Aufnahmen getemperter Filmüberzüge

Ein Vergleich der bisher vorgestellten Aufnahmen mit den REM-Aufnahmen getemperter Diffusionspellets soll nun zeigen, in welchem Ausmaß Homogenisierung der Filmüberzüge auftritt, wenn bei Temperaturen oberhalb der mit der Retardierung der Arzneistofffreisetzung assoziierten CCT bzw. der T_s des weichgemachten Basispolymers (s. V.) getempert wird.

1.2.1. Oberflächenaufnahmen

Nach Abb. 76a und b verschwinden die Oberflächenrisse durch Temperung bei 90°C und damit oberhalb der CCT der Filme mit 10% TEC und 20% HPMC (ca. 61°C, s. III.2.1.3.) bzw. der Filme mit 20% TEC und 20% HPMC (ca. 85°C, s. III.2.1.3.) .

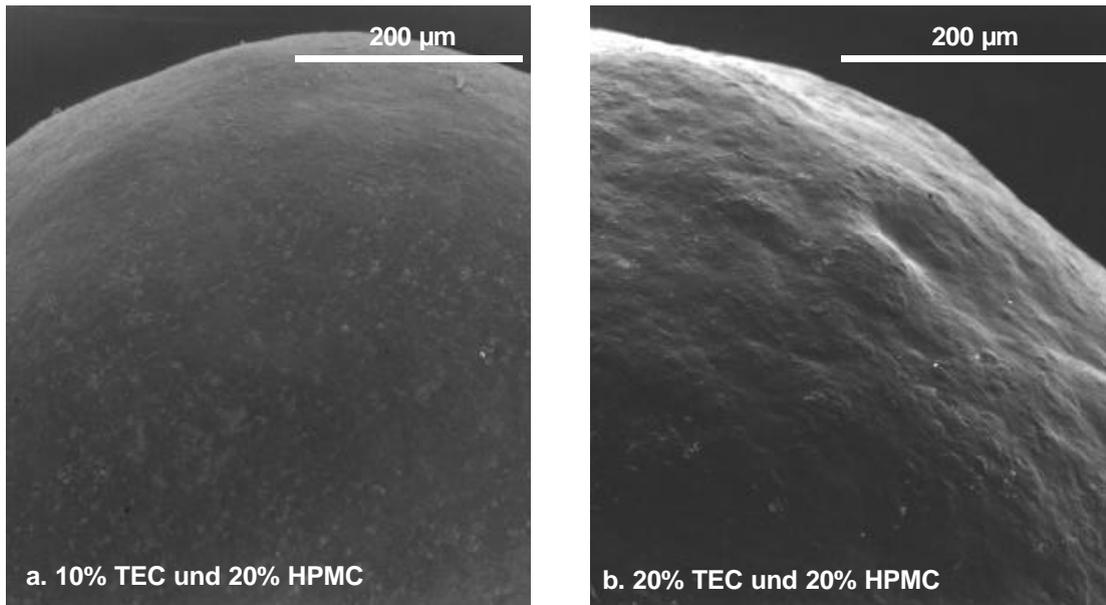


Abb. 76: Typische REM-Aufnahmen der Oberfläche von EC-Filmüberzügen mit 20% HPMC und 10 bzw. 20% TEC nach einstündiger Temperung bei 90°C über Blaugel

Insofern lassen sich die Risse durch geeignet hohe Temperungstemperaturen beseitigen, die Filmbestandteile fließen zu einer an der Oberfläche homogen erscheinenden Struktur zusammen.

1.2.2. Querschnittsaufnahmen

Abb. 77a und b bestätigen, dass die EC-Filme im Querschnitt auch nach 90°C-Temperung unverändert die typische Rauheit aufweisen [37] (vgl. mit Abb. 75a und b).

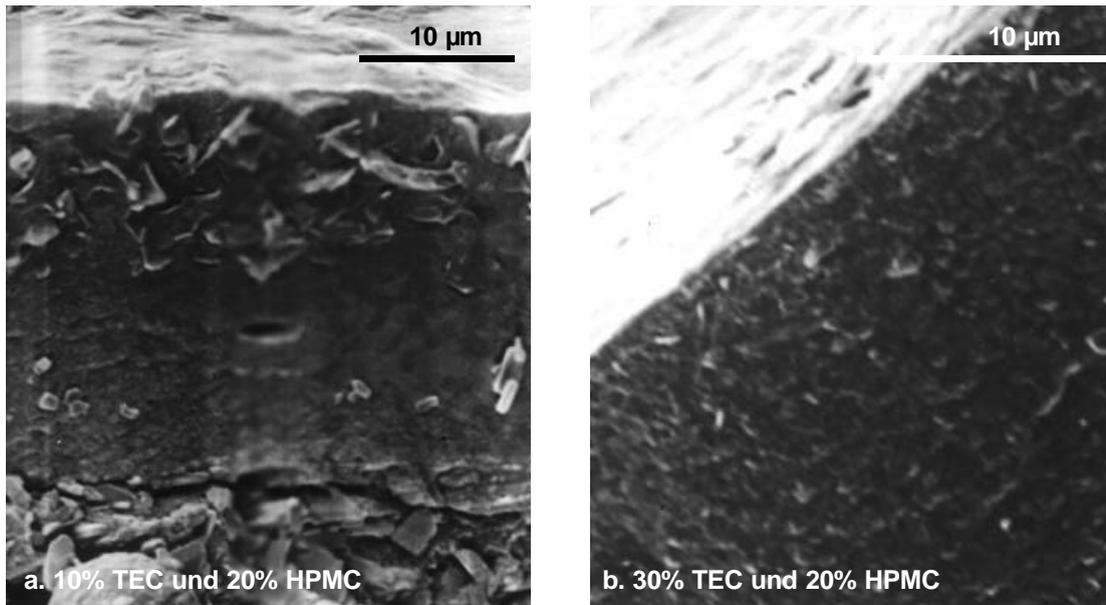
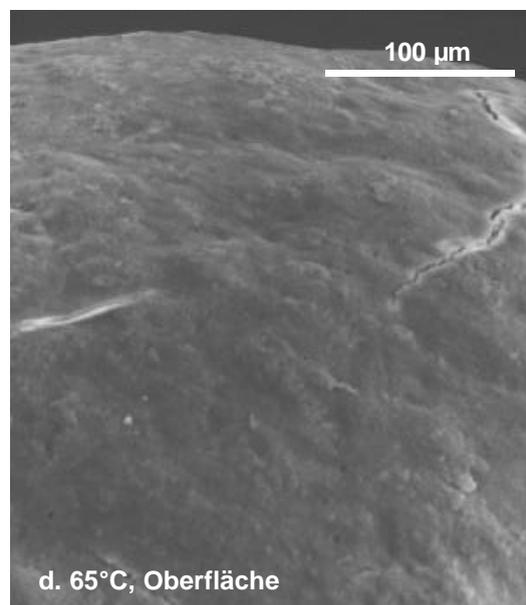
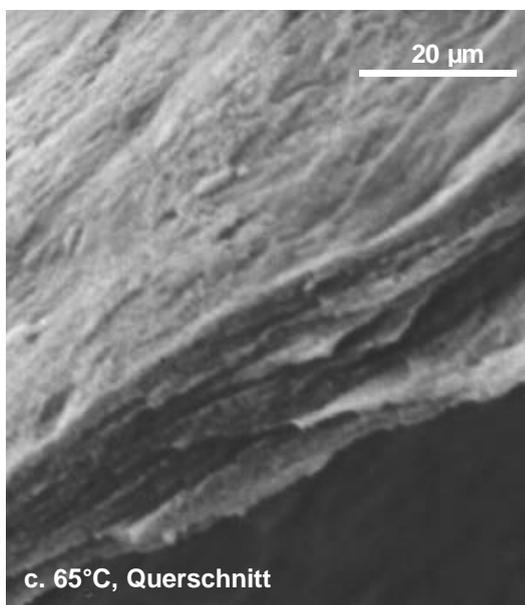
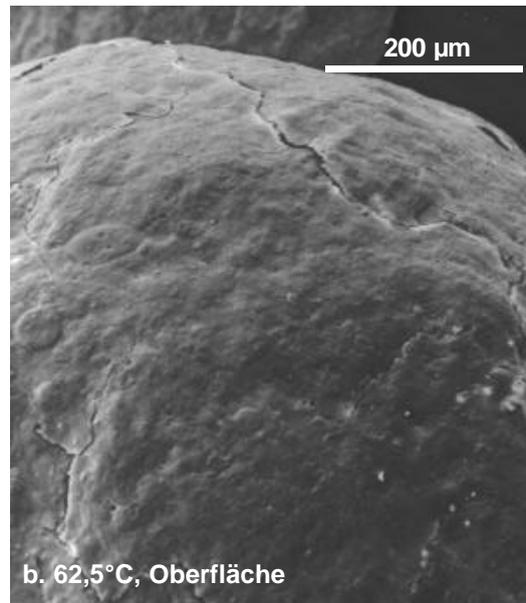
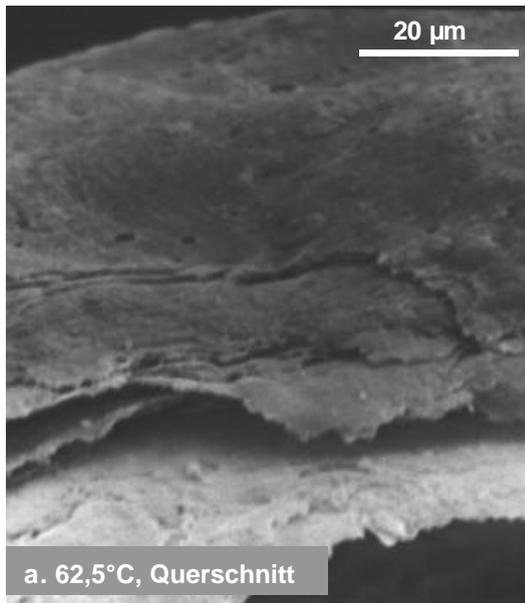


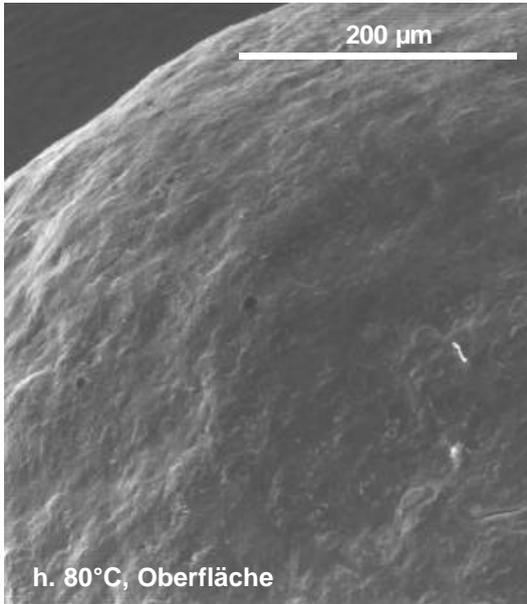
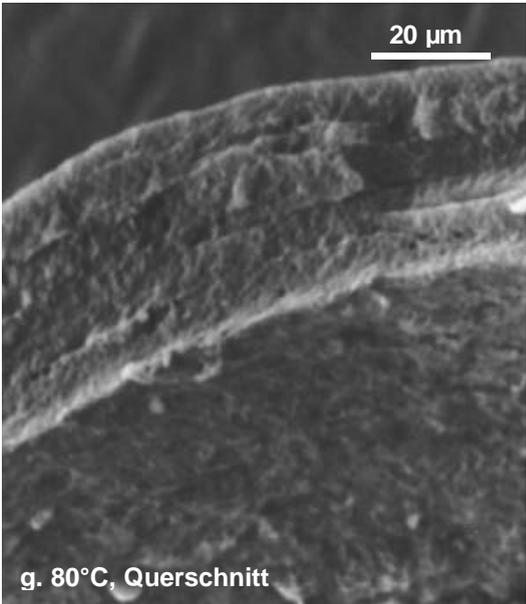
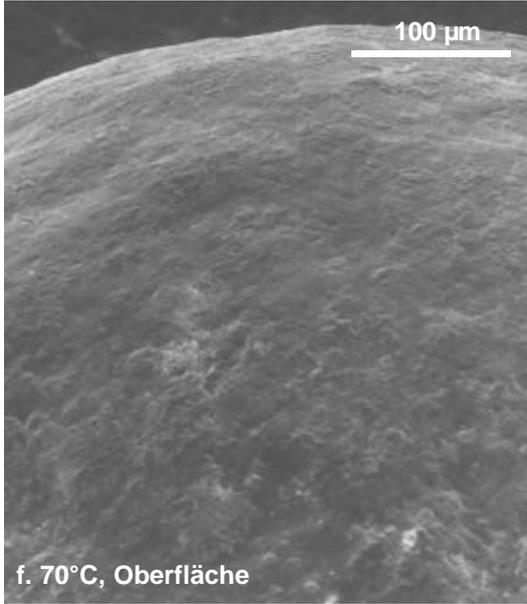
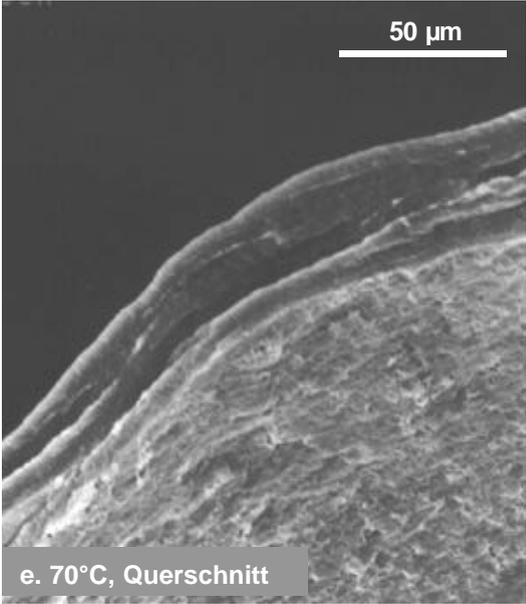
Abb. 77: Typische REM-Aufnahmen des Querschnitts von EC-Filmüberzügen mit 20% HPMC und 10 bzw. 30% TEC nach einstündiger Temperung bei 90°C über Blaugel

1.2.3. Oberflächen- und Querschnittsaufnahmen nach Extraktion der eluierbaren Bestandteile

Aufnahmen der Filmquerschnitte getemperter Überzüge sollen klären, ob sich die Bildung plattenartiger Strukturen während der Freisetzung durch ausreichende Temperung vermeiden lässt. Um sowohl das Ausmaß der Verschmelzung dieser Schichten als auch der Oberflächenrisse in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur zu untersuchen, werden REM-Aufnahmen der Oberfläche sowie des Querschnitts von Überzügen der bei unterschiedlichen Temperaturen über Blaugel getemperten Diffusionspellets gemacht. Da die Schichtstrukturen erst nach vorhergehendem Einbringen der Diffusionspellets in ein Freisetzungsmittel entstehen bzw. sichtbar sind, werden die Diffusionspellets zunächst in 0,1-N HCl eingebracht und nach zu 100% erfolgter Theophyllin-Freisetzung dem Freisetzungsmittel entnommen und vor den REM-Aufnahmen getrocknet.

Die Untersuchungen werden beispielhaft an Diffusionspellets durchgeführt, deren Überzüge 20% TEC sowie 20% HPMC enthalten (thermische Kenngrößen: MFT = 34°C, s. IV. 1.1.; CCT = 61,25°C, s. III.2.1.3.; $T_{\text{ungelagert}} = 87,0^{\circ}\text{C}$, s. IV.2.1.; $T_{\text{gelagert}} = 80,8^{\circ}\text{C}$, s. IV. 2.2.).





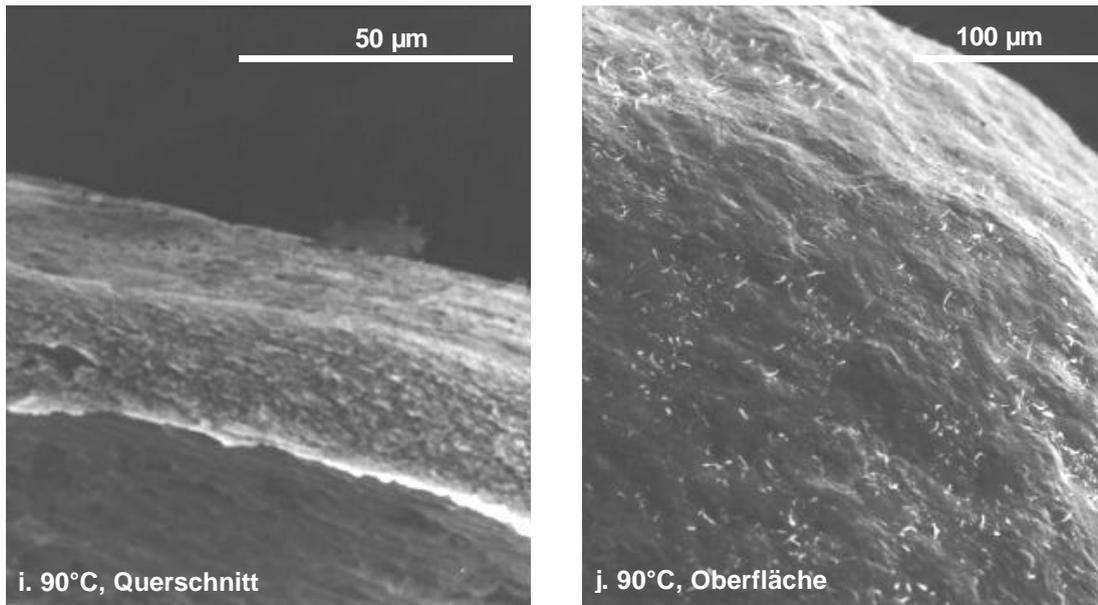


Abb. 78: Typische REM-Aufnahmen unterschiedlich getemperter Filmüberzüge mit ursprünglich 20% TEC und 20% HPMC nach erfolgter Freisetzung in 0,1 N-HCl (Temperung: 1h über Blaugel; Querschnitt und Oberfläche)

Nach den Abb. 78a-j führt Temperung knapp oberhalb der CCT von 61,25°C noch keineswegs zur Ausbildung einer homogenen rauen bzw. wegen der Extraktion der eluierbaren Bestandteile gleichmäßig porösen Filmstruktur. Die an der Oberfläche sichtbaren Risse verschwinden immerhin ab einer Temperungstemperatur von 70°C, aber die plattenartigen Strukturen sind selbst nach Temperung bei 80°C weiterhin identifizierbar. Erst nach Temperung bei 90°C entsteht eine im Querschnitt vergleichsweise homogen porös bzw. schwammartig erscheinende Filmstruktur.

Um solch einheitliche Strukturen zu erhalten, ist es bei EC-Filmen anscheinend notwendig, die Temperung bei Temperaturen oberhalb der mit der Tg assoziierten Ts durchzuführen. Auch nach Winnik [119] (s. B.II.3.2.) ist es notwendig, oberhalb der Tg zu tempern, um vollständige Interdiffusion der Latexpolymere zu einem homogenen Film zu erzwingen.

Temperung bei Temperaturen oberhalb der CCT bzw. der T_s des weichgemachten Basispolymers (s. V.), aber unterhalb der T_s des porenbildnerhaltigen Films, führt demnach nur zum partiellen bzw. regionalen Verschmelzen der EC-Partikel in und zwischen den Auftragsschichten. Dies dürfte damit zusammenhängen, dass der Film zunächst relativ inhomogen vorliegt und sich daher regional die Beweglichkeit der EC-Polymerkettensegmente voneinander unterscheidet. Dort, wo z.B. die Konzentration an interdiffusionsstörenden Stabilisatoren gering ist oder die EC-Polymerbeweglichkeit aufgrund hoher Weichmacher- bzw. niedriger HPMC-Konzentrationen hoch ist (s. IV. 2.1.2. und IV.2.1.3.), kann es zum weitergehenden Verschmelzen von EC-Partikeln kommen. Dadurch wird dann zwar offensichtlich mechanische Stabilität erreicht - die oberhalb der CCT getemperten Diffusionspellets zerfallen nicht mehr im FreisetzungsmEDIUM - jedoch keine homogene Filmstruktur. Die Schichten heben sich während der Freisetzung zum Teil immer noch voneinander ab.

Eine homogen raue Filmstruktur mit mechanischer Stabilität ohne erkennbaren Schichtaufbau kann sich also offensichtlich erst durch Temperung oberhalb der T_s des Gesamtsystems Film ausbilden. Da vollständige Filmbildung im Sinne maximaler Interdiffusion zwischen Latexpartikeln in der Regel mit Lagerungsstabilität assoziiert wird, soll in Kap. VIII. untersucht werden, ob dieser Sachverhalt auch für die EC-Filme aus Aquacoat[®] zutrifft.

2. Vergleichende Untersuchungen an quartären PMMA-Filmüberzügen

Vollständiges Verschmelzen der schichtartigen Strukturen in den EC-Filmüberzügen ist offensichtlich mit der thermischen Kenngröße der Filmüberzugs- T_s korreliert. Um zu überprüfen, ob sich diese Verhältnisse auch auf quartäre PMMA-Überzüge übertragen lassen, werden vergleichende

Untersuchungen mit Diffusionspellets durchgeführt, welchen quartäre PMMA-Überzüge aus Eudragit® RS 30 D aufgesprüht werden und die 10% TEC und 20% HPMC enthalten. Die MFT der entsprechenden Dispersion beträgt 19°C (s. IV.1.2.). Bei 52,5°C und etwa 80°C ist je eine CCT gefunden worden (s. III.2.1.3.), die beiden Ts-Werte der ungelagerten Filme liegen bei 44,4°C und 88,3°C (s. IV.2.1.4.).

Wie unter III.2.2. beschrieben, zerfallen diese Diffusionspellets auch ohne vorherige Temperung nicht im Freisetzungsmedium. Dieses Phänomen steht im Einklang mit der Beobachtung, dass sich bei den ungetemperten Filmüberzügen weder vor noch nach erfolgter Arzneistofffreisetzung Risse auf der Oberfläche oder plattenartige Strukturen im Querschnitt bei REM-Aufnahmen zeigen (Abb. 79a-d). Dementsprechend kann kein deutlich erkennbarer Unterschied im Vergleich zu Filmstrukturen nach Temperung bei 90°C beobachtet werden (Abb. 80a-d). Da aber die Freisetzung durch Steigerung der Temperungstemperatur auch in diesem Fall wesentlich verlangsamt wird (s. III.2.2.), kann davon ausgegangen werden, dass auch in diesen Filmüberzügen strukturelle Veränderungen in Form einer Filmverdichtung von statten geht.

Den einzigen Hinweis auf eine stärkere Verschmelzung des Überzugs liefert das Fehlen der schuppenartig aussehenden Struktur auf der Filmoberfläche nach Temperung bei 90°C und nachfolgender Freisetzung (Abb. 80d), die sich bei den ungetemperten Filmüberzügen nach ebenfalls zuvor erfolgtem Einbringen ins Freisetzungsmedium an der Oberfläche zeigen (Abb. 79d). Auch in der Literatur wird für solche quartären PMMA-Filme das Verschwinden von „Partikelkonturen“ auf der Oberfläche durch Temperung beschrieben [82].

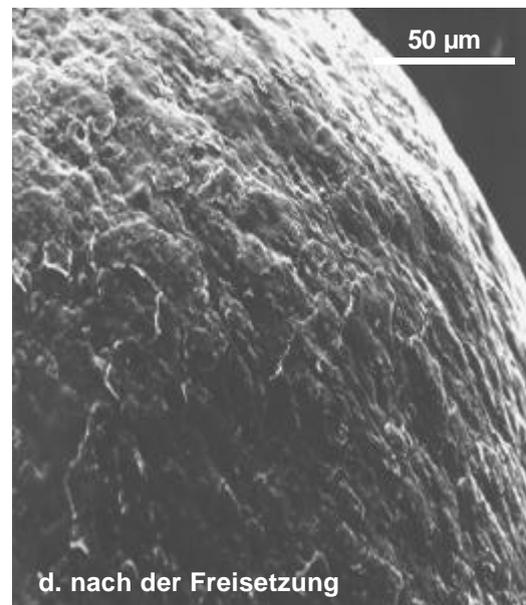
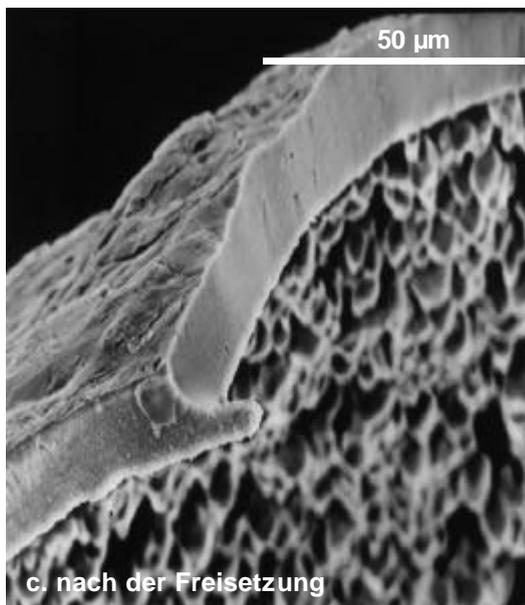
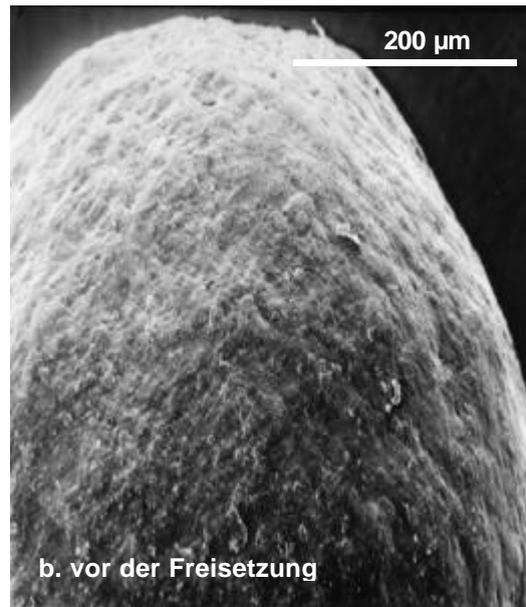
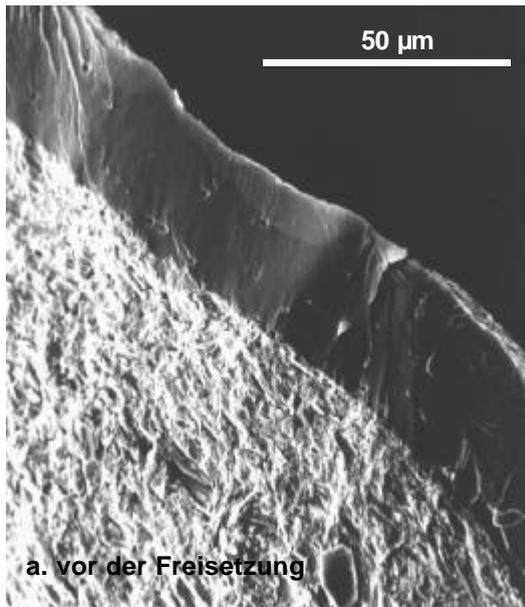


Abb. 79: Typische REM-Aufnahmen des Querschnitts und der Oberfläche ungetemperter quartärer PMMA-Filmüberzüge vor und nach Freisetzung in 0,1 N-HCl

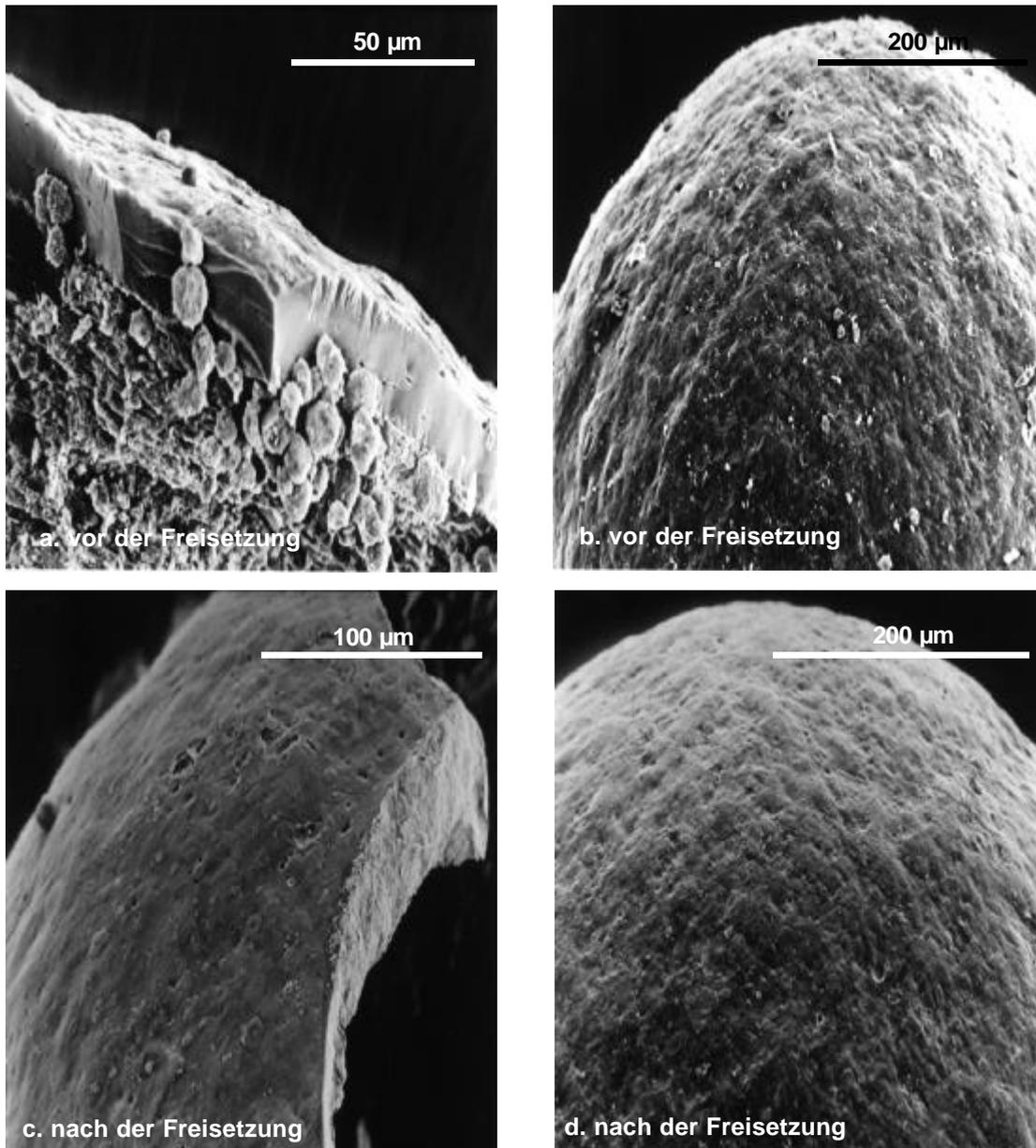


Abb. 80: Typische REM-Aufnahmen des Querschnitts und der Oberfläche getemperter quartärer PMMA-Überzüge vor und nach Freisetzung in 0,1 N-HCl (Temperatur: 1h bei 90°C über Blaugel)

Demnach reicht die Betttemperatur von 40°C in der Wirbelschicht offensichtlich aus, eine mehr oder weniger vollständige Verschmelzung der Auftragsschichten zu garantieren, obgleich die zweite T_s mit 77,1°C (ungelagerte Filme, s. IV.2.1.4.) deutlich höher liegt als die Betttemperatur. Unter Umständen ist bei den quartären PMMA-Filmen nur das Erreichen der niedrigeren T_s von Bedeutung, die für

gegossene Filme bei 44,4°C liegt (s. IV.2.1.4.), jedoch beim Filmauftrag wegen der hohen Feuchtigkeit beim Sprühprozess in der Wirbelschicht niedriger sein dürfte. Durch nachfolgende Temperung bei höheren Temperaturen kommt es dann in diesen Filmüberzügen zwar zu einer weiteren Verdichtung der Filmstruktur, doch lässt sich dies nur andeutungsweise im REM nachweisen.

VII. Quellungsstudien an EC- Filmen mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen

REM-Aufnahmen (s. VI.) lassen vermuten, dass während der Freisetzung in unzureichend getemperte Filmüberzüge von EC-Diffusionspellets eindringendes Wasser ein Abheben der Auftragsschichten voneinander bewirkt, was den schnellen Zerfall solcher Überzüge im Freisetzungsmedium bewirkt (s. III.2.1.1.). Quellungsstudien an gegossenen EC-Filmen mit 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen sollen insbesondere Aussagen über das Ausmaß solch eines Wassereinstroms in Abhängigkeit von der HPMC-Konzentration erlauben.

Dafür werden entsprechende EC-Dispersionen auf Objektträger gegossen, bei 90°C für 3 h im Trockenschrank getrocknet bzw. getempert und anschließend in 0,1 N-HCl eingebracht. Die auf den Objektträgern haftenden Filme werden vor und nach unterschiedlichen langer Quellung sowie nach erneuter Trocknung gewogen. Dadurch werden quantitative Aussagen zur Menge der eluierten Bestandteile sowie zum Wassergehalt der gequollenen Filme ermöglicht. Darüberhinaus kann abgeschätzt werden, zu welchen Teilen es sich bei dem insgesamt von den Filmen aufgenommenem Wasser um Quellungs- bzw. Substitutionswasser handelt.

1. Extraktion eluierbarer Bestandteile

Die Menge an eluierten Bestandteilen in % werden nach folgender Gleichung berechnet [46]:

$$eB = \frac{m_{F0} - m_{Ft}}{m_{F0}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 9}$$

eB eluierbare Bestandteile in %
 m_{F0} Masse des trockenen Films vor der Quellung
 m_{Ft} Masse des nach der Quellung getrockneten Films

Abb. 81 zeigt die quellungszeitabhängige Extraktion der eluierbaren Bestandteile (Stabilisatoren, TEC, HPMC, s. D.I.1.2.) aus den gegossenen Filmen in 0,1 N-HCl.

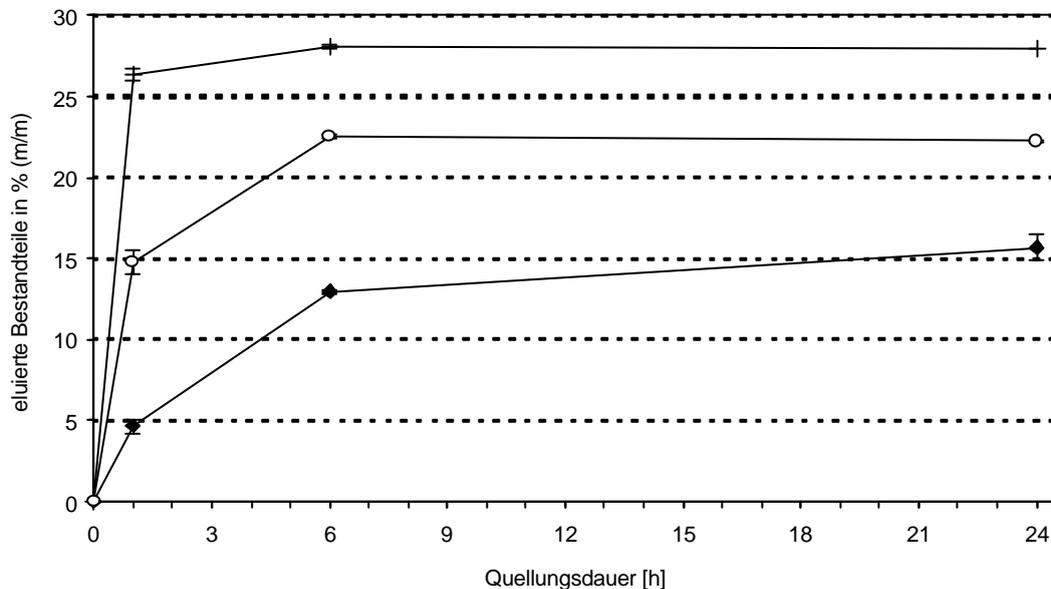


Abb. 81: Eluierte Bestandteile in % von EC-Filmen mit ursprünglich 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen nach Quellung in 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$ bzw. $n=1$ für die 24 h-Werte der Filme mit 10% HPMC bzw. 20% HPMC
 -- 0% HPMC -O- 10% HPMC - + - 20% HPMC

Zunächst lassen sich aus Abb. 81. die beiden folgenden Ergebnisse ableiten. Zum ersten steigt, wie nicht anders zu erwarten, der Anteil an eluierten Bestandteilen mit zunehmender Menge an HPMC im Film und zum zweiten wird der Endwert schneller erreicht. Der mit steigenden HPMC-Konzentrationen zunehmend schnellere Zerfall entsprechender ungetemperter Diffusionspellets mit wurde mit solch einer beschleunigten Extraktion von HPMC aus Filmüberzügen mit höheren HPMC-Konzentrationen erklärt (s. III.2.1.1.1.).

Ferner ist festzuhalten, dass nach 24 h, d.h. praktisch im Elutionsgleichgewicht, rechnerisch nur 60% der in den porenbildnerfreien enthaltenen eluierbaren Bestandteile extrahiert sind*. Aus den Filmen mit 10% HPMC sind hingegen nach 24 h rechnerisch 71% und aus den Filmen mit 20% HPMC immerhin 78% der enthaltenen eluierbaren Bestandteile aus den Filmen extrahiert.

Die besonders geringe Extraktion aus den porenbildnerfreien Filmen dürfte z.T. auf die schlechtere Extrahierbarkeit des lipophilen Cetylalkohols (höherer Anteil in porenbildnerfreien Filmen*), z.T. aber auch, entsprechend der Perkolationstheorie (s. III.2.1.3.1.), auf fehlende Kohärenz der eluierbaren Bestandteile in der Filmmatrix zurückzuführen sein. Bei allen Filmen ist die insgesamt scheinbar unvollständige Elution auch auf teilweise Verflüchtigung des Weichmachers während der dreistündigen Temperung über 90°C zurückzuführen [38, 75].

2. Wasseraufnahme

Mit der Extraktion der eluierbaren Bestandteile geht die Aufnahme von Wasser einher, wobei ein Teil des Wassers in die entstehenden Freiräume der Filmmatrix eindringt (Substitutionswasser) und Quellungswasser in diese eindiffundiert. Die quellungszeitabhängige Aufnahme von Wasser ist in Abb. 82 gezeigt, wobei die

* maximal eluierbare Bestandteile in Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung, s. D.I.1.2.

Berechnung der aufgenommenen Wassermenge nach Gl. 10 erfolgt (modifiziert nach [46]).

$$GW = \frac{m_{Fq} - m_{Ft}}{m_{Fq}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 10}$$

GW Gesamtwasser in %
 m_{Fq} Masse des gequollenen Films
 m_{Ft} Masse des nach der Quellung getrockneten Films

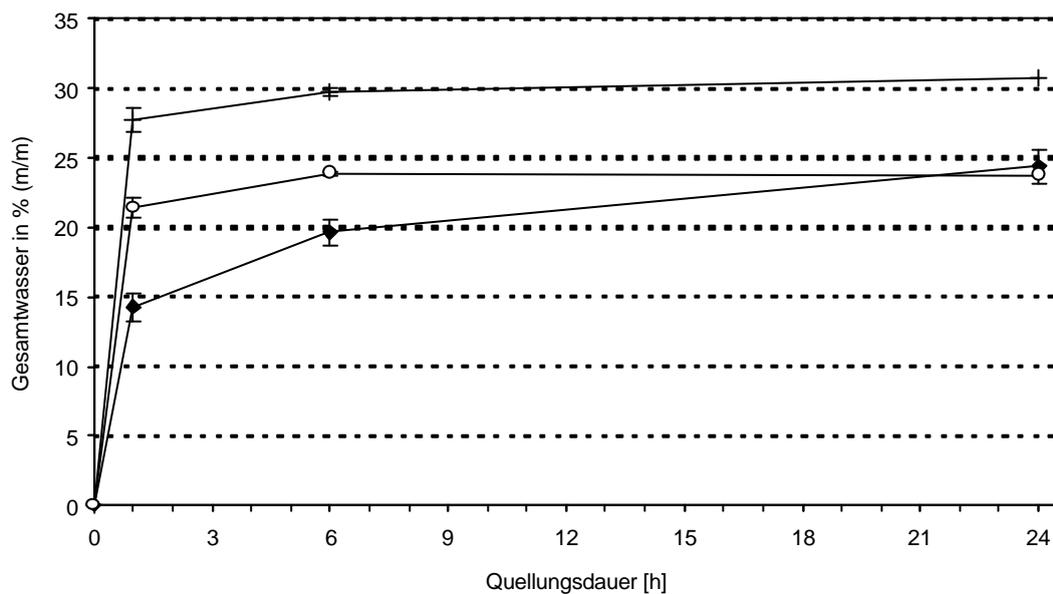


Abb. 82: Gesamtwasser in % von EC-Filmen mit ursprünglich 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen nach Quellung in 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$ bzw. $n=1$ für die 24 h-Werte der Filme mit 10% HPMC bzw. 20% HPMC --
 0% HPMC -O- 10% HPMC - + - 20% HPMC

Entsprechend der schnelleren Extraktion eluierbarer Bestandteile aus Filmen mit höheren HPMC-Konzentrationen nehmen diese auch schneller Wasser auf, der Vorgang kommt eher zum Abschluss. Die im Vergleich zu den eluierten

Bestandteilen geringeren prozentualen Unterschiede an aufgenommenem Gesamtwasser in die verschiedenen Filme lassen sich damit erklären, dass alle Filme einen Teil des Wassers, unabhängig von der Filmzusammensetzung, als Quellungswasser aufnehmen (siehe unten).

Aus der Gesamtwasseraufnahme, den Mengen der eluierten Bestandteile und den Dichten der verschiedenen Filmbestandteile lassen sich darüberhinaus über Gl. 11 die Anteile an Substitutionswasser bzw. nach Gl. 12 die Anteile an Quellungswasser am gesamt aufgenommenen Wasser jeweils in % berechnen.

$$\frac{V_{SW}}{V_{GW}} = \frac{V_{eB}}{V_{Fq} - V_{Ft}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 11}$$

$$\frac{V_{QW}}{V_{GW}} = \frac{(V_{GW} - V_{SW})}{V_{GW}} \cdot 100\% \quad \text{Gl. 12}$$

V_{SW}	Volumen des Substitutionswassers im gequollenen Film
V_{GW}	Volumen des Gesamtwassers im gequollenen Film
V_{QW}	Volumen des Quellungswassers im gequollenen Film
V_{eB}	Volumen der eluierten Bestandteile
V_{Fq}	Volumen des gequollenen Films
V_{Ft}	Volumen des nach der Quellung getrockneten Films

Die Berechnung der Volumina erfolgt dabei über die Massen bzw. Massenanteile (bei den eluierten Bestandteilen) und die dazugehörigen Dichten der Substanzen ($\rho_{PEC} = 1,03 \text{ kg}\cdot\text{l}^{-1}$ [68]; $\rho_{CA} = 0,81 \text{ kg}\cdot\text{l}^{-1}$ [80]; $\rho_{NaLS} = 1,10 \text{ kg}\cdot\text{l}^{-1}$ [54]; $\rho_{TEC} = 1,14 \text{ kg}\cdot\text{l}^{-1}$ [80]; $\rho_{HPMC} = 1,28 \text{ kg}\cdot\text{l}^{-1}$ [97]).

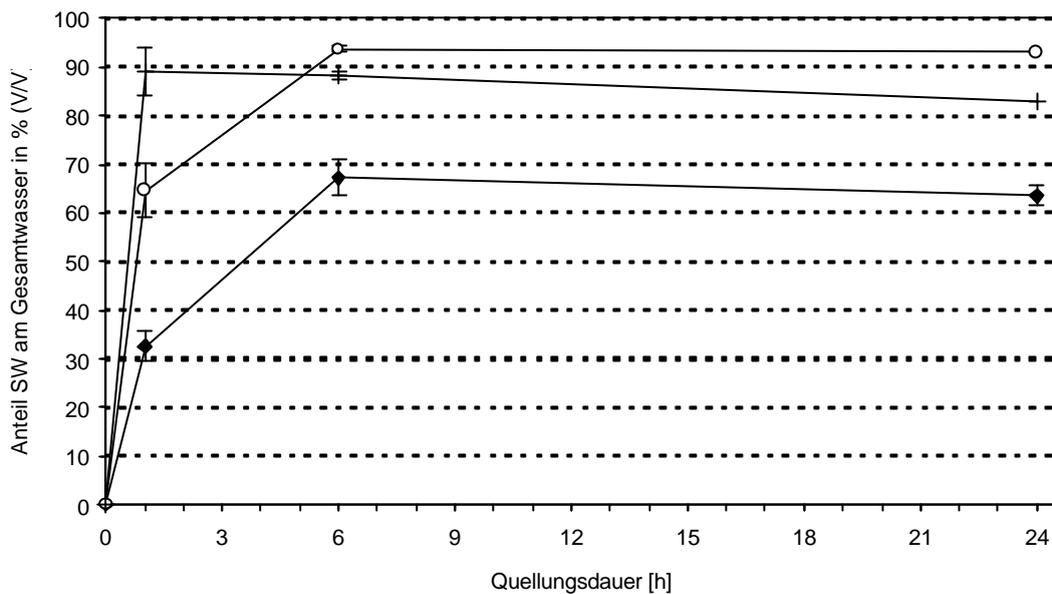


Abb. 83: Volumenanteil des Substitutionswassers SW am Gesamtwasser in % von EC-Filmen mit ursprünglich 20% TEC und verschiedenen HPMC-Konzentrationen nach Quellung in 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3 bzw. n=1 für die 24 h-Werte der Filme mit 10% HPMC bzw. 20% HPMC
 - O - 10% HPMC - + - 20% HPMC

Ein Vergleich der Einstundenwerte aus Abb. 83 ergibt, dass der Anteil an Substitutionswasser am Gesamtwasser naturgemäß mit steigenden Mengen eluierbarer bzw. eluierter Bestandteile zunimmt. Die späteren Kurvenverläufe sind wegen der überraschend hohen Werte der Filme mit 10% HPMC nicht eindeutig zu interpretieren.

Zusammenfassend lassen die Quellungsstudien jedoch den Schluss zu, dass die porenbildnerfreien EC-Filme in der Lage sind, etwa 25% Wasser einzulagern (Abb. 82), bei welchem es sich aber nur zu etwa 60% um Substitutionswasser handeln kann (Abb. 83). Filme mit 10 bzw. 20% HPMC lagern bis etwa 30% Wasser ein, wobei hier der Anteil an Substitutionswasser deutlich höher liegt (bis über 90%). Die Volumenanteile des Quellungswassers am gequollenen Film liegen damit für alle Filme zwischen 6 und 9%.

Diese Ergebnisse sind folglich geeignet, die These zu unterstützen, nach welcher während der Freisetzung in die Filmüberzüge eindringendes Quellwasser das Abheben der Auftragsschichten voneinander sowohl in den porenbildnerhaltigen als auch in den porenbildnerfreien Filmen bewirkt (s. VI.1.1.2.). In dieser Hinsicht ist zudem denkbar, dass der Volumenanteil an Quellwasser in unzureichend getemperten, gequollenen Überzügen wegen deren weniger dichten Filmstruktur sogar noch höher liegen könnte als bei den hier untersuchten, bei 90°C getemperten Filmen.

VIII. Freisetzungen aus EC-Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung

Die bisherigen Ergebnisse haben gezeigt, dass sich für weichmacher- und porenbildnerhaltige EC-Filme, die aus wässrigen Dispersionen auf einen arzneistoffhaltigen Kern aufgebracht werden, eine mit der Retardierung der Arzneistofffreisetzung assoziierte CCT bestimmen lässt. Nur oberhalb dieser CCT getemperte Diffusionspellets gewährleisten die für eine Funktion als Retardüberzug unentbehrliche mechanische Stabilität der Filmüberzüge.

Aber neben der Retardierung der Arzneistofffreisetzung ist auch Lagerungsstabilität, insbesondere im Hinblick auf Freisetzungstabilität der Arzneiform, zu gewährleisten. Da Temperung bei möglichst niedrigen Temperaturen hinsichtlich des Energieverbrauches und der reduzierten Klebeneigung während des Überziehens von Vorteil ist, stellt sich die Frage, ob durch Tempern bei Temperaturen oberhalb der CCT, jedoch unterhalb der T_s , Freisetzungstabilität erzielt werden kann.

Die Ergebnisse aus Freisetzungen von Theophyllin aus entsprechend getemperten Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung über Blaugel bzw. bei einer relativen Feuchte von 60% sollen einen ersten Hinweis auf die Praktikabilität einer solchen Temperung geben. Damit einhergehend sollen die Lagerungsversuche zeigen, ob ein Zusammenhang zwischen den Temperungsbedingungen für die Herstellung freisetzungstabiler Diffusionspellets und den bisher vorgestellten thermischen Kennparametern besteht. Das gäbe die Möglichkeit, über thermische Untersuchungen gegossener Filme die für Freisetzungstabilität minimal notwendigen Temperungsvoraussetzungen festzulegen.

Über einen Vergleich der Freisetzungen aus Diffusionspellets nach Lagerung über Blaugel auf der einen und bei hoher relativer Feuchte auf der anderen Seite soll

zudem geklärt werden, ob sich die Freisetzungsprofile während Einlagerung unabhängig von den äußeren Bedingungen in gleicher Weise verändern.

Um die Lagerungsstabilität der EC-Filme zu untersuchen, werden die Ergebnisse der Freisetzungen von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel bzw. über gesättigter KBr-Lösung (~ 60% relative Feuchte) mit den unter III. ermittelten Freisetzungsergebnissen der entsprechenden ungelagerten EC-Diffusionspellets verglichen.

1. EC-Diffusionspellets mit TEC und HPMC im Film

1.1. Lagerung über Blaugel

1.1.1. Filmüberzüge mit 20% TEC und 20% HPMC

Zunächst werden Freisetzungen mit einjährig bei 25°C über Blaugel gelagerten EC-Diffusionspellets in 0,1 N-HCl durchgeführt, die 20% TEC und 20% HPMC im Film enthalten und oberhalb der CCT getempert wurden. Aus den Freisetzungsdaten werden die dazugehörigen $MDT_{100\%}$ -Werte berechnet und anschließend mit den $MDT_{100\%}$ -Werten, die aus den Freisetzungsdaten der ungelagerten Diffusionspellets ermittelt wurden (s. III.2.1.3.), verglichen (Abb. 84).

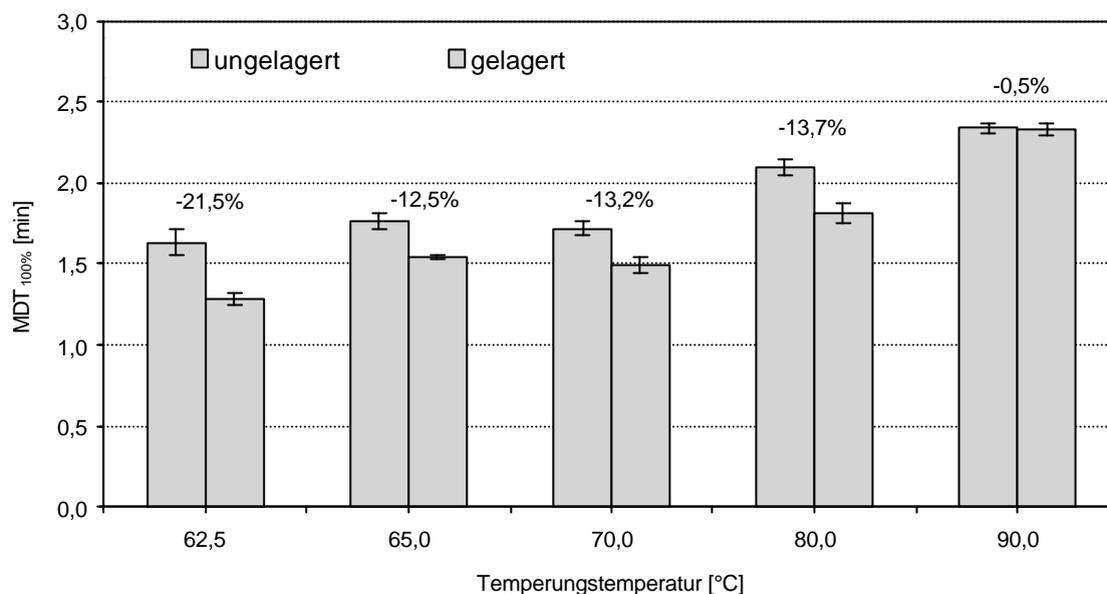


Abb. 84: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3; Änderung in %

Es zeigt sich, dass sich unveränderte $MDT_{100\%}$ -Werte und damit Freisetzungstabilität nur für diejenigen EC-Diffusionspellets beobachten lässt, die bei 90°C getempert wurden (Abb. 84). Aufgrund des qualitativ veränderten Freisetzungsverlaufs mit weniger ausgeprägter Zweiphasigkeit (Abb. 85) ist allerdings zu berücksichtigen, dass sich die scheinbare Lagerungsstabilität unter Umständen aus der Aufhebung entgegengesetzter Effekte ergibt. Diese wären Folge unterschiedlicher struktureller Veränderungen in den Filmen während der Lagerung (s. zur näheren Erläuterung 1.2.).

Hingegen wird Theophyllin aus den Diffusionspellets, die unterhalb von 90°C getempert wurden, nach einjähriger Lagerung deutlich schneller freigesetzt als aus den ungelagerten Diffusionspellets (beispielhaft dargestellt in Abb. 85), die $MDT_{100\%}$ -Werte werden kleiner (Abb. 84).

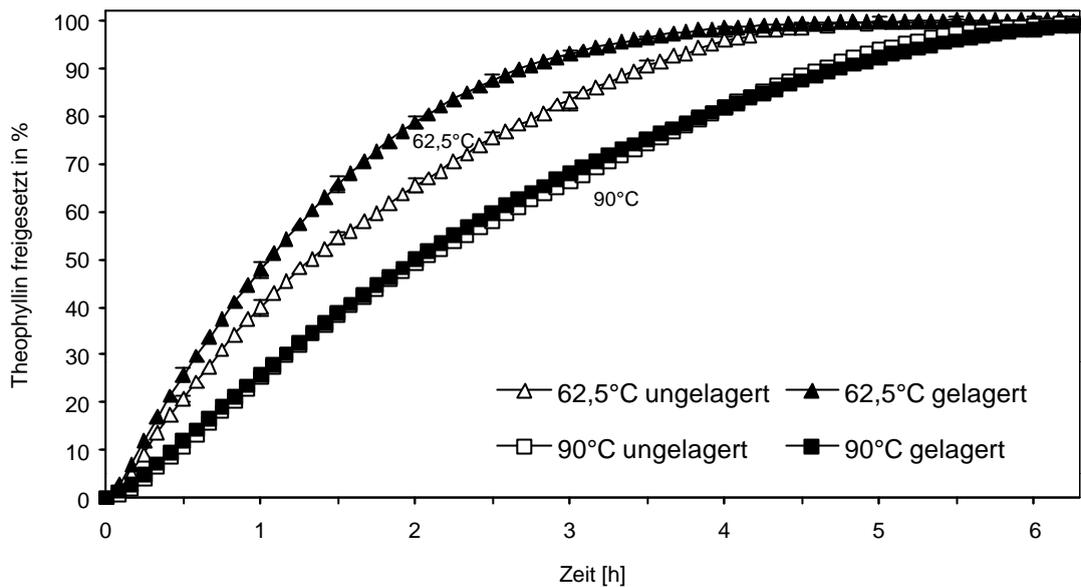


Abb. 85: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel nach Temperung bei 62,5°C bzw. 90°C (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3

Die CCT der Filmüberzüge liegt bei 61,25°C. Blaugel-Temperung oberhalb der CCT geht folglich gemäß Abb. 84 nicht zwingend mit Lagerungsstabilität der Freisetzung einher. Da aber die Erweichungstemperatur (T_s) entsprechender gegossener Filme bei 87,0°C (ungelagerte Filme, s. IV.2.1.) bzw. 80,8°C (dreimonatig gelagerte Filme, s. IV.2.2.) liegt, kann vielmehr konstatiert werden, dass es für das Erzielen von Lagerungs- bzw. zumindest von Freisetzungsstabilität offensichtlich Mindestvoraussetzung ist, die Filmüberzüge oberhalb deren T_s bzw. oberhalb der mit dieser assoziierten T_g zu tempern [2, 37, 86].

Festzuhalten ist außerdem, dass sich die Arzneistofffreisetzung aus den zwischen CCT und 90°C getemperten Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung über Blaugel beschleunigt und nicht verlangsamt, wie man wegen vermuteter „further gradual coalescence“ (FGC) und der damit einhergehenden Filmverdichtung während Lagerung vermuten könnte.

Anscheinend finden neben der FGC weitere Strukturveränderungen in den Filmüberzügen statt, die durch Überkompensation der FGC in der Summe zur schnelleren Arzneistofffreisetzung führen. Hinsichtlich der Beeinflussung der Freisetzungsprofile durch weitere, lagerungsbedingte Strukturveränderungen sind in erster Linie folgende Aspekte zu diskutieren.

Weichmacher- und Restwasserverflüchtigung

Weichmacherverflüchtigung kann nach Guma [44] zu einer inhomogeneren Filmstruktur führen, was sich in schnelleren Arzneistofffreisetzungen äußert. Durch Weichmacherverflüchtigung wird sich zudem das Ausmaß des Wiederverschlusses der während der Freisetzung gebildeten Poren verringern, einhergehend mit entsprechender Freisetzungsverlangsamung [37]. Diese Vermutung steht in Kongruenz zur Beobachtung, dass die Freisetzungskurven gelagerter EC-Diffusionspellets ein zum Teil deutlich weniger ausgeprägtes zweiphasiges Profil haben (Abb. 85). Schließlich führt der Verlust von Weichmachern bzw. von Restwasser zu einer Versprödung der Polymerfilme (durch TMA-Messungen lässt sich allerdings für diese Filmzusammensetzung keine lagerungsbedingte Erhöhung der Steifheit nachweisen, s. IV.2.2.2.1.), womit verstärkte Rissbildung und geringerer Zusammenhalt der Auftragsschichten (s. VI.1.2.3.) einhergehen dürfte, was in der Konsequenz eine schnellere Freisetzung bedingen würde.

Entmischungen

Zum zweiten ist in Betracht zu ziehen, dass während der Lagerung auftretende Entmischungen von Filmbestandteilen Veränderungen der Freisetzungsprofile nach sich ziehen könnten. Beispielsweise kann sich die Benetzung der Diffusionspellets aufgrund der an die Oberfläche ausgeschwitzten Stabilisatoren verbessern [112], was möglicherweise ein schnelleres Eindringen von Wasser in die Filmüberzüge zur Folge hat. Darüberhinaus kann sich die Porosität der Überzüge durch solche Ausschwitzprozesse erhöhen, was ebenfalls beschleunigte

Arzneistofffreisetzung bedeuten würde. Als weiteres Beispiel für Entmischungen ist die mögliche Konzentrierung hydrophiler Bestandteile in hydrophilen Pools zu nennen, was aber in der Konsequenz die Ausbildung einer kohärenten Porenstruktur während der Freisetzung verhindern könnte und daher zu einer Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit führen würde.

Enthalpielaxation

Da das Abkühlen der Überzüge nach erfolgter Temperung zum „Einfrieren“ eines energiereichen Zustands führt, sind die Polymere während der Lagerung bestrebt, diesen Zustand durch Enthalpielaxation zu überwinden. Nur wenn die Lagerungstemperatur um mehr als 50°C unterhalb der T_g des betreffenden Filmüberzug liegt, kann das Auftreten solcher Relaxationsprozesse weitestgehend unterbunden werden [51]. Vorgänge der Enthalpielaxation führen zu einer Erniedrigung der T_g bzw. T_s der betreffenden Systeme [51], woraus aber nicht auf erhöhte Polymermobilität geschlossen werden darf. Tatsächlich führen physikalische Alterungsprozesse zu einer Verdichtung der Filmstruktur, verringerter Polymerbeweglichkeit und damit zu einer Erniedrigung der Filmpermeabilität [99]. Durch Relaxationsvorgänge veränderte Freisetzungsprofile sind allerdings kaum zu erwarten, wenn die Freisetzung des Arzneistoffs in erster Linie durch wassergefüllte Poren und nur in geringem Ausmaß durch die eigentliche Filmmatrix erfolgt.

Migration des Arzneistoffs in die Filmüberzüge

Bodmeier [12] konnte auch Migration von lipophilen Arzneistoffen in EC-Filmüberzüge als Ursache beschleunigter Freisetzungen nach Lagerungen ausmachen. Dieses Phänomen könnte auch bei den EC-Filmen von Relevanz sein, sollte dann aber unabhängig von der Temperungstemperatur auftreten. Da sich jedoch bei den bei 90°C getemperten Überzügen keine beschleunigte Arzneistofffreisetzung nach einjähriger Lagerung zeigt, wird diesem Aspekt hier nur untergeordnete Bedeutung zugeschrieben. Auch die zum Teil beobachtete

Freisetzungsstabilität nach Lagerung über 60% relativer Feuchte (s. 1.2.) spricht gegen eine größere Bedeutung dieses Aspekts.

1.1.2. Filmüberzüge mit 20% HPMC und verschiedenen TEC-Konzentrationen

Da die T_s von Filmen, die neben 20% HPMC nur 10% TEC enthalten, bei errechneten $96,8^\circ\text{C}$ liegt (s. Berechnungsformel nach Gordon-Taylor unter IV.2.1.3., verwendet wird der T_s -Wert des dreimonatig gelagerten EC-Films mit 10% TEC), dürfte nach obigen Ergebnissen keine Freisetzungsstabilität für die entsprechenden Diffusionspellets erwartet werden, die bei „nur“ 90°C und damit unterhalb dieser T_s getempert wurden. Dies trifft nach Abb. 86 zu. Allerdings erfolgt die Freisetzung nach einjähriger Lagerung auch dann schneller, wenn oberhalb der T_s bei 100 oder 110°C getempert wurde (Abb. 86).

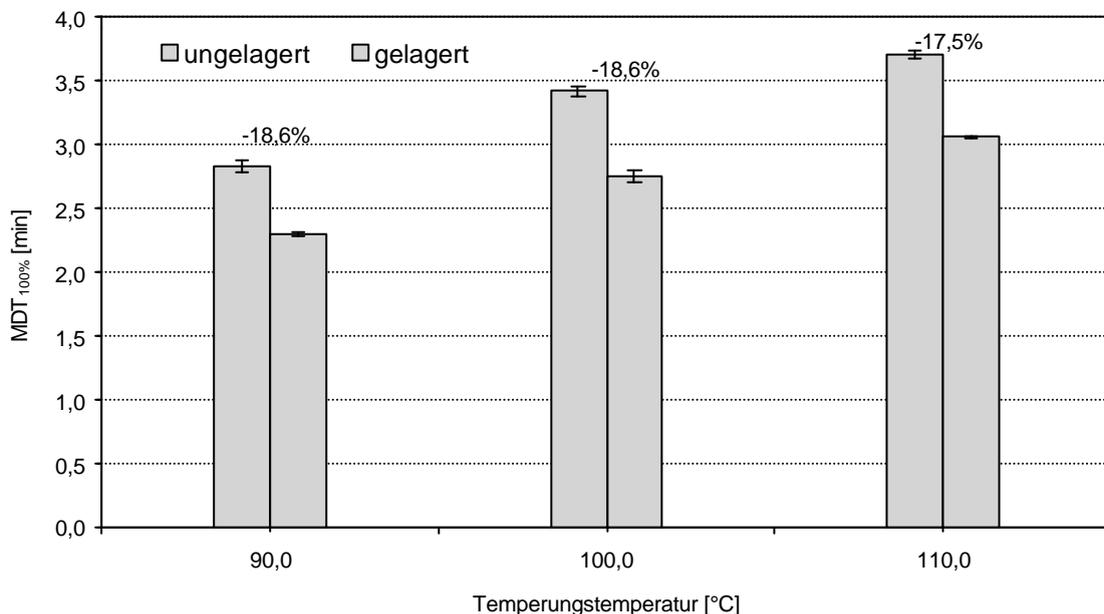


Abb. 86: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 10% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$; Änderung in %

Dies bestätigt, dass Temperatur oberhalb der T_s nur als Mindestvoraussetzung für die Herstellung freisetzungstabiler Filme angesehen werden darf, aber nicht zwingend Freisetzungstabilität garantiert.

Das bestätigen überdies Untersuchungen an EC-Diffusionspellets mit 20% HPMC und 30% TEC im Überzug, deren CCT unterhalb von 40°C liegt (s. III.2.1.3.4.) und deren T_s sich zu 73,2°C errechnet (berechnet nach Gordon-Taylor, s. IV.2.1.3., unter Verwendung des T_s -Werts des dreimonatig gelagerten EC-Films mit 30% TEC). Temperung oberhalb der T_s gewährleistet auch in diesem Fall keine Freisetzungstabilität (Abb. 87). Selbst die weit oberhalb von 73,2°C bei 90°C getemperten Diffusionspellets setzen Theophyllin nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel schneller frei als die ungelagerten Diffusionspellets.

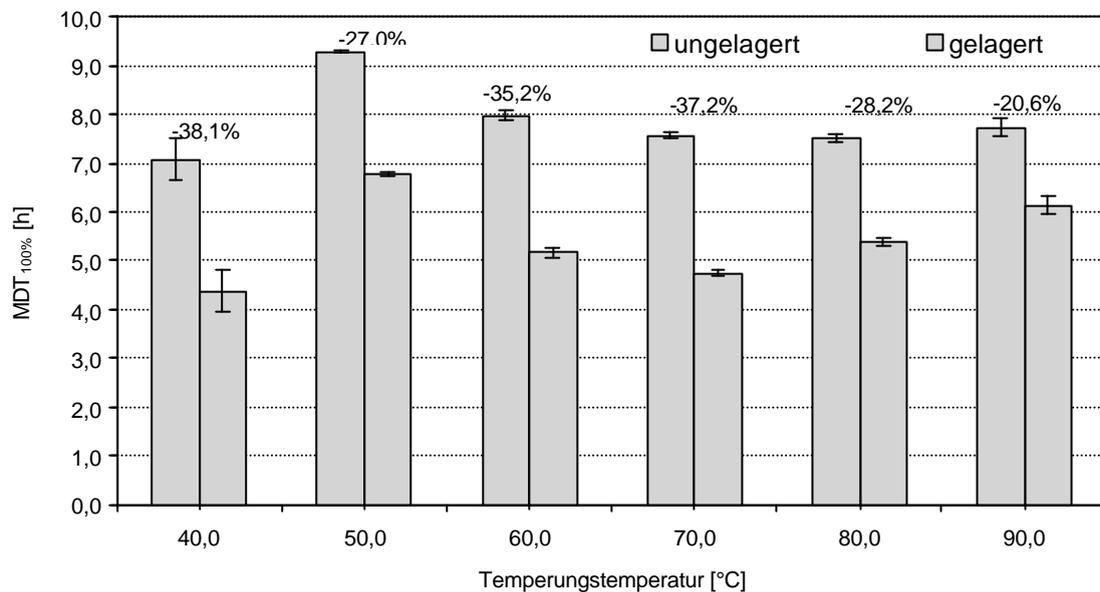


Abb. 87: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 30% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$; Änderung in %

Obgleich sich die $MDT_{100\%}$ -Werte ab Temperungstemperaturen von 70°C und damit oberhalb der T_s mit steigenden Temperungstemperaturen tendenziell weniger verändern, erniedrigt sich die $MDT_{100\%}$ selbst nach 90°C-Temperung über Blaugel um immerhin noch 20%, verglichen mit der $MDT_{100\%}$, die sich aus den Freisetzungdaten der ungelagerten Diffusionspellets errechnet (Abb. 87).

Wenngleich sich also bei Temperung dieser Diffusionspellets oberhalb der T_s eine gewisse Stabilisierungstendenz zeigt, muss dennoch gefolgert werden, dass sich die Verwendung von 30% TEC hinsichtlich der Freisetzungstabilität nach Lagerung über Blaugel, verglichen mit den Überzügen, die neben 20% HPMC nur 20% TEC enthalten, als ungünstig erweist.

Wie im nächsten Kapitel unter 1.2. diskutiert, zeigen diese Diffusionspellets allerdings bessere Ergebnisse hinsichtlich der Freisetzungstabilität nach Lagerung über hohen relativen Feuchten.

1.2. Lagerung über 60% relativer Feuchte

Eine hohe relative Luftfeuchte während der Lagerung führt zu einer Weichmachung der Filme durch eindringendes Wasser. Folgerichtig sollte es zur verstärkten FGC („further gradual coalescence“, s. II.1.3.) kommen und damit im Falle ungenügend getemperter Filme zu einer weiteren Verdichtung und Homogenisierung der Filmüberzüge, so dass eine Verlangsamung der Arzneistofffreisetzung durch die nun noch kompaktere Filmmatrix resultieren müsste.

In Übereinstimmung mit dieser Theorie zeigen die Freisetzungsergebnisse von EC-Diffusionspellets, deren Filmüberzüge 20% TEC und 20% HPMC enthalten, dass die einjährige Lagerung bei einer relativen Luftfeuchte von 60% und einer Temperatur von 25°C durchweg zu einer Verlangsamung der Freisetzung von Theophyllin führt (Abb. 88). Auch Temperung bei 90°C und damit oberhalb der T_s des entsprechenden gegossenen Films (87,0°C bzw. 80,0°C, s. 1.1.) führt zu keinem stabilen Freisetzungsprofil, wenngleich sich die $MDT_{100\%}$ -Werte oberhalb der Temperungstemperaturen von 70°C tendenziell mit steigenden Temperungstemperaturen weniger verändern.

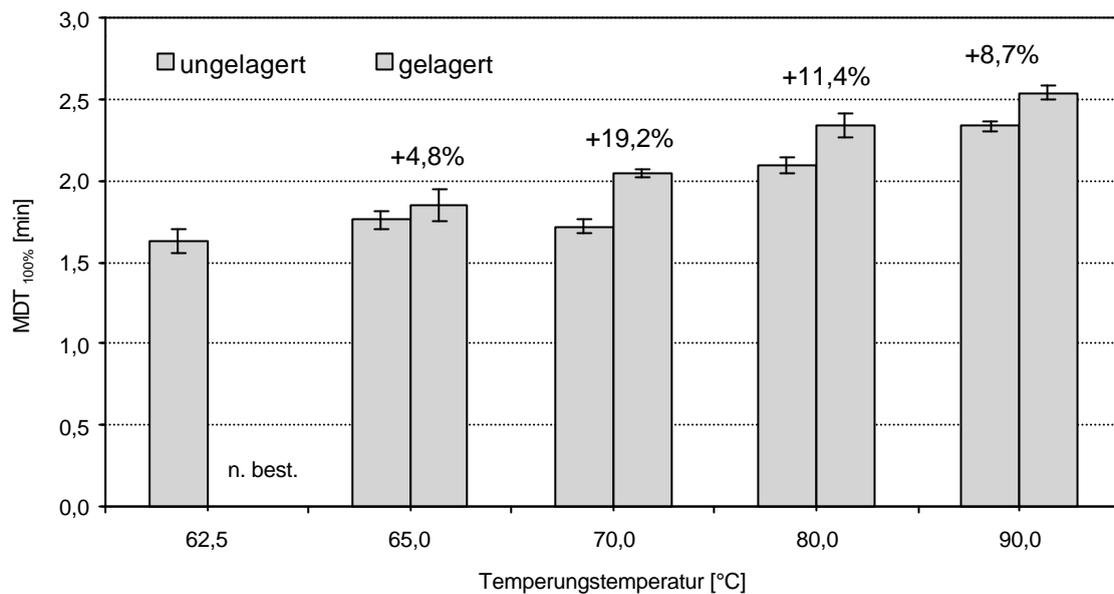


Abb. 88: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über gesättigter KBr-Lösung in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3

Damit kann davon ausgegangen werden, dass während der Lagerung bei hohen relativen Feuchten verstärkt FGC stattfindet [2], was im Resultat zur beschriebenen Freisetzungverlangsamung führt. Natürlich werden aber auch in diesen Filmen die unter 1.1.1. aufgezählten Strukturveränderungen auftreten (abgesehen von der Restwasserverflüchtigung), doch werden deren beschleunigende Effekte bezüglich der Freisetzung von Theophyllin offensichtlich durch die mit der FGC einhergehende Verdichtung der Filmstruktur oder andere, ebenfalls Freisetzungverlangsamung verursachende strukturelle Veränderungen, überkompensiert.

Keine weitere Verlangsamung der Freisetzung zeigt sich bei EC-Diffusionspellets mit 30% TEC und 20% HPMC im Überzug, die bei 90°C getempert wurden und damit 18°C oberhalb der nach Gordon und Taylor berechneten T_s ungelagerter Filme (s. IV.2.2.2.1.) entsprechender Zusammensetzung (Abb. 89). Offensichtlich bewirkt die große Weichmachermenge in diesen Überzügen eine weitgehende

Verschmelzung der Latexpartikel in und zwischen den Auftragsschichten zu einer homogenen Filmstruktur während der Temperung, so dass im Verlauf der Lagerung keine oder nur noch wenig FGC auftritt. Dieser Aspekt bestätigt somit die Bedeutung der FGC hinsichtlich der beobachteten Freisetzungsverlangsamung bei den EC-Diffusionspellets mit weniger TEC in den Überzügen.

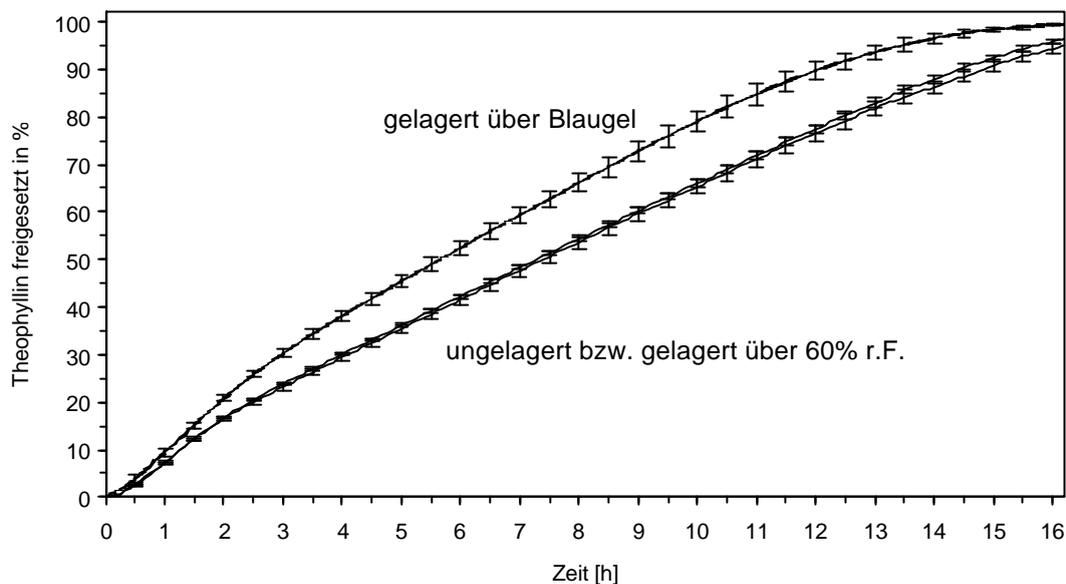


Abb. 89: Freisetzung von Theophyllin aus EC-Diffusionspellets mit 30% TEC und 20% HPMC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel bzw. 60% relativer Feuchte (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3

1.3. Erklärungsansatz für die beobachteten Freisetzungsinstabilitäten nach Lagerung über Blaugel

Während sich die zum Teil beobachtete Verlangsamung der Freisetzung nach einjähriger Lagerung über 60% relativer Feuchte auf FGC zurückführen lässt, bedürfen die je nach Filmzusammensetzung teilweise auftretenden beschleunigten

Arzneistofffreisetzungen nach Temperung bei 90°C und nachfolgender Lagerung über Blaugel eingehenderer Erläuterung.

Da nicht nur die $MDT_{100\%}$ -Werte der Diffusionspellets mit 30% TEC und 20% HPMC im Film nach Temperung bei 90°C und Lagerung über 60% relativer Feuchte identisch sind, sondern desgleichen die Profile der Freisetzung (Abb. 89), darf angenommen werden, dass für diesen Fall während solcher Lagerung keine für die Freisetzungsscharakteristik relevanten, strukturellen Veränderungen auftreten.

Bei Gültigkeit dieser Annahme muss die schnellere Freisetzung von Theophyllin aus den gleichen Diffusionspellets nach Einlagerung über Blaugel auf die Besonderheit dieser Lagerung zurückgeführt werden. Es ist dabei durchaus denkbar, dass die Abgabe von Restwasser bzw. die nachhaltige Verhinderung einer Wasseraufnahme eine Versprödung der Filme mit sich bringt. Dadurch kann es zu Rissbildungen und einem verstärkten Abheben der Auftragsschichten voneinander kommen, was im Endergebnis zu einer höheren Permeabilität der Überzüge führen würde. Dies könnte die beschleunigte Freisetzung nach Lagerung über Blaugel erklären (Tab. 19).

Tab. 19: Übersicht zum Erklärungsansatz der beobachteten Lagerungsinstabilitäten nach Lagerung über Blaugel in den EC-Filmen mit 20% HPMC und verschiedenen TEC-Konzentrationen im Film bei angenommener ähnlicher Versprödungstendenz während der Lagerung (vorherige Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel)

TEC-Konz.	Verfilmungsgrad nach Temperung	zu erwartendes Ausmaß an FGC	Möglichkeit zu FGC	Veränderung der Freisetzung
10%	gering	hoch	gering	schneller
20%	mittel	mittel	mittel	unverändert*
30%	hoch	gering	hoch	schneller

* gilt auch für die Diffusionspellets mit HEC statt HPMC als Porenbildner (s. 2.1.)

Die unter 1.1. erwähnte scheinbare Freisetzungstabilität der Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HPMC könnte demnach ein Resultat zweier sich entgegengesetzt auswirkender struktureller Veränderungen sein (Tab. 19). Der Versprödung steht hier eine ausgeprägtere FGC entgegen, die sich, verglichen mit den Überzügen, die 30% TEC enthalten, aus dem geringeren Verfilmungsgrad nach erfolgter Temperung unter denselben Bedingungen ergeben dürfte. Ausgeprägtere Tendenz zu FGC bei niedrigeren Weichmacherkonzentrationen wird auch in der Literatur erwähnt [2].

Bei den Diffusionspellets mit nur 10% TEC und ebenfalls 20% HPMC im Film ist hingegen denkbar, dass FGC aufgrund der starreren Filmstruktur nur sehr langsam von statten geht (in [2] für weichmacherfreie Filme beobachtet) und daher zunächst die mit Freisetzungsbeschleunigung einhergehende Versprödung im Vordergrund steht (Tab. 19).

2. EC-Diffusionspellets mit TEC und HEC im Film

2.1. Lagerung über Blaugel

Auch bei den EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HEC im Film lässt sich nach einjähriger Lagerung über Blaugel eine schnellere Freisetzung von Theophyllin beobachten (Abb. 90), wenn die Temperung bei Temperaturen unterhalb der T_s der entsprechenden ungelagerten Gießfilme erfolgte, die bei $87,4^\circ\text{C}$ liegt (s. IV.2.1.3.2.). Wie bei den Diffusionspellets mit den EC-HPMC-Filmen führt Blaugel-Temperung oberhalb dieser T_s zu stabiler Freisetzung (Abb. 90). Dabei liegt die Temperungstemperatur zwar oberhalb der T_s der ungelagerten Gießfilme, jedoch unter der T_s der entsprechenden dreimonatig gelagerten Gießfilme mit einer T_s von $96,6^\circ\text{C}$ (s. IV.2.2.2.2.).

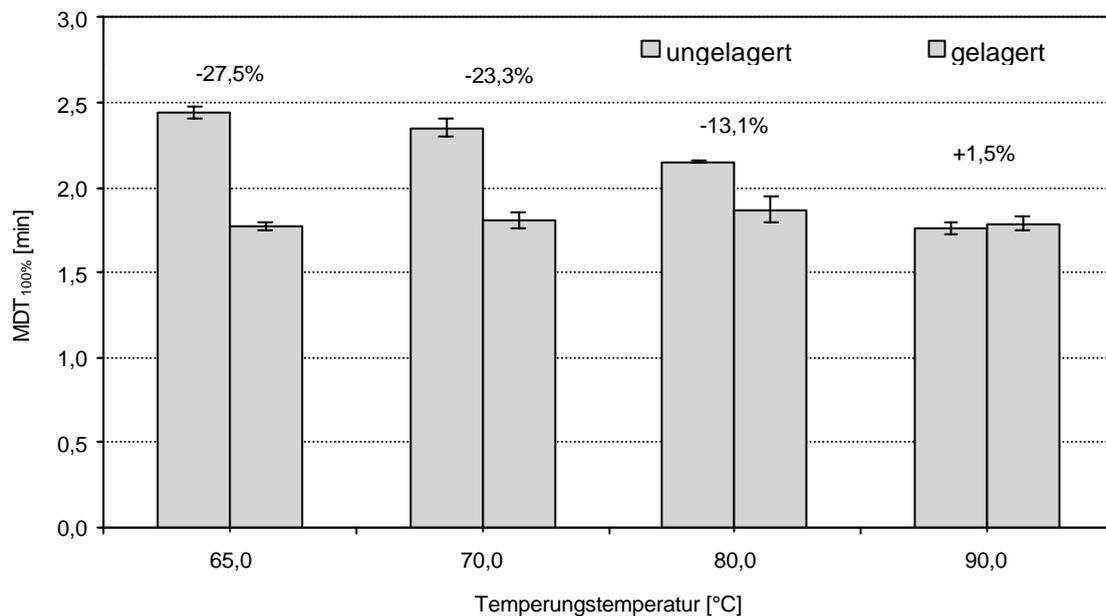


Abb. 90: $MDT_{100\%}$ -Werte von EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HEC nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel in Abhängigkeit von der Temperungstemperatur (Temperung: 1h über Blaugel); 0,1 NHCl; $\bar{x} \pm SD$, $n=3$

Die Freisetzungstabilität nach 90°C-Temperung unterstützt die These, dass, zumindest bei Betrachtung der Ts-Werte ungelagerter Gießfilme, Temperung oberhalb der Ts Mindestvoraussetzung für das Erzielen von Lagerungsstabilität ist.

Die beschleunigte Freisetzung aus den unterhalb der Ts getemperten Diffusionspellets dürfte auch hier auf die erwähnte Versprödung der Filme zurückzuführen sein, die sich in diesem Fall auch in dem lagerungsbedingten Anstieg der an gegossenen Filmen mittels TMA bestimmten Ts-Werte zeigt (s. IV.2.2.2.2.).

2.2. Lagerung über 60% relativer Feuchte

Ein Vorteil der Filmüberzugskomposition mit HEC könnte aber vor allem darin liegen, dass die Freisetzungseigenschaft auch nach einjähriger Lagerung bei 25°C und 60% relativer Luftfeuchte erhalten bleibt, wenn zuvor bei 90°C über Blaugel getempert wurde (Abb. 91). Eine Begründung für dieses gegenüber den Filmen mit 20% HPMC vorteilhaftere Verhalten kann aber aufgrund der Ähnlichkeit der beiden Polymere nur schwer abgeleitet werden. Bereits mehrfach wurde auf unterschiedliches Verhalten der beiden Porenbildner hingewiesen (s. III.2.1.3.2.: Effekte der Temperung oberhalb der CCT und IV.2.2.2.: lagerungsbedingte Veränderung der Ts-Werte gegossener Filme).

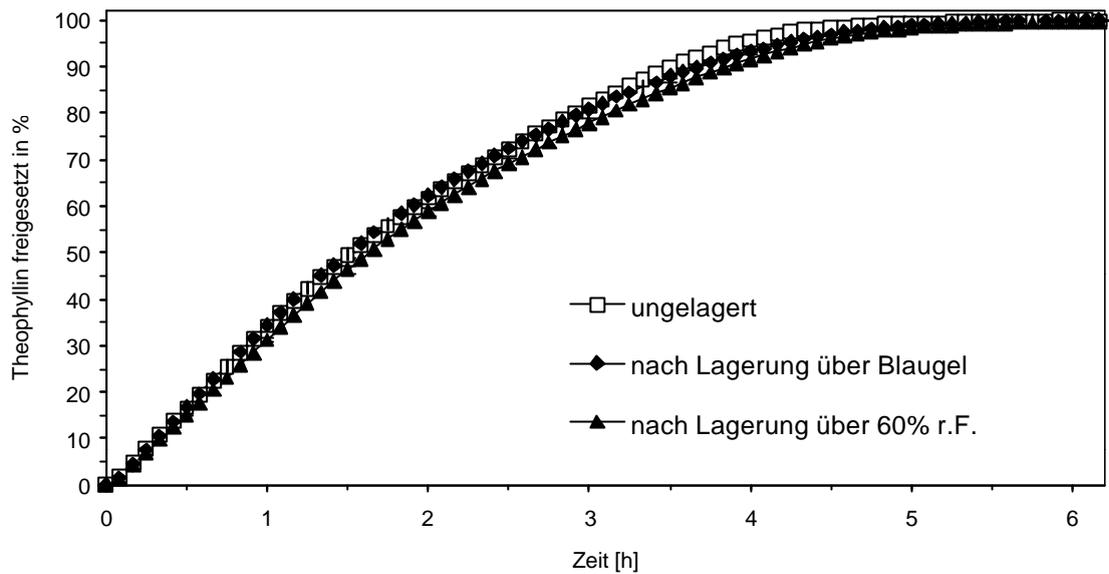


Abb. 91: Freisetzung aus EC-Diffusionspellets mit 20% TEC und 20% HEC im Film nach Herstellung sowie nach einjähriger Lagerung bei 25°C über gesättigter KBr-Lösung bzw. über Blaugel (Temperung: 1h bei 90°C über Blaugel); 0,1 N-HCl; $\bar{x} \pm SD$, n=3

3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur besseren Übersicht sind die wichtigsten qualitativen Ergebnisse zur Lagerungs- bzw. Freisetzungstabilität in Tab. 20 zusammengefasst.

Tab. 20: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Lagerungsstabilität (TT: Temperungstemperatur; - Abnahme der $MDT_{100\%}$ während Lagerung bzw. beschleunigte Freisetzung, o keine deutliche Veränderung der $MDT_{100\%}$ während Lagerung bzw. unverändertes Freisetzungsprofil, + Erhöhung der $MDT_{100\%}$ während Lagerung bzw. verlangsamte Freisetzung)

Filmzusammensetzung		Lagerung: Blaugel / 25°C		Lagerung: 60% r.F. / 25°C	
TEC	Porenbildner	CCT<TT<Ts	TT>Ts	CCT<TT<Ts	TT>Ts
10%	20% HPMC	-	-	n. u.	n.u.
20%	"	-	o	+	+
30%	"	-	-	n.u.	o
20%	20% HEC	-	o*	n.u.	o*

* Ts (dreimonatig gelagerte Filme) < TT < Ts (ungelagerte Filme)

Zunächst kann zusammenfassend festgehalten werden, dass Temperung oberhalb der T_s der Diffusionsüberzüge offensichtlich Mindestvoraussetzung für Lagerungsstabilität ist. Temperung nur knapp oberhalb der CCT hingegen ist diesbezüglich als unzulänglich anzusehen. Dies trifft sich mit der Beobachtung, dass die im REM registrierten Schichtenstrukturen (s. VI.1.2.3.) erst nach Temperung oberhalb der T_s verschwinden, so dass ungenügende Verschmelzung zwischen den Auftragsschichten als eine Ursache von Lagerungsinstabilitäten angesehen werden kann.

Zum zweiten zeigen die Untersuchungen zur Freisetzungsstabilität, dass neben der FGC, die mit einer Verdichtung der Filmstruktur assoziiert ist, weitere Strukturveränderungen während der Lagerung in den Filmen auftreten müssen. Dies machen insbesondere die beschleunigten Freisetzungen von Theophyllin nach Lagerung verschiedener Diffusionspellets über Blaugel deutlich. Es bleibt allerdings offen, welche der denkbaren Effekte (Weichmacherverflüchtigung, Kristallisation von Stabilisatoren, Arzneistoffmigration o.a.) dafür in erster Linie verantwortlich sind, wobei sich Hinweise finden lassen, nach denen dafür

insbesondere eine Versprödung der Filme während der Lagerung über Blaugel verantwortlich ist. Eine mit Versprödung einhergehende Erhöhung der T_s lässt sich aber nur zum Teil in der TMA nachweisen, so für die porenbildnerfreien Filme mit Weichmachermengen von mindestens 15% sowie die weichgemachten, HEC-haltigen Filme.

Insofern darf Temperung oberhalb der T_s nicht mit stabilen Freisetzungprofilen assoziiert werden. Lagerungsstabilität im Hinblick auf strukturelle Stabilität ist ohnehin nicht erreichbar, wie z.B. die Untersuchungen zur Kristallisation der Stabilisatoren in EC-Filmen (s. IV.3.2.) sowie die lagerungsbedingten Veränderungen der TMA-Thermogramme (s. IV.2.2.) belegen.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass veränderte Freisetzungprofile nach Lagerungen auf eine Vielzahl möglicher struktureller Veränderungen, die sich während der Lagerung abspielen, zurückgeführt werden können. Im Vordergrund scheinen jedoch einerseits die FGC, einhergehend mit Freisetzungsverlangsamung, und andererseits eine mit Freisetzungsbeschleunigung assoziierte Versprödung der Überzüge zu stehen.

D. METHODEN UND MATERIALIEN

I. Herstellung der Diffusionspellets

1. Herstellung der wässrigen Dispersionen

1.1. Durchführung

Bei der Herstellung weichmacherhaltiger Dispersionen ist insbesondere darauf zu achten, dass dem Weichmacher für die Verteilung zwischen wässriger Phase und den Latexpartikeln ausreichend Zeit gegeben wird. Dabei genügen 30 min für das Erreichen eines Gleichgewichts hinsichtlich der Verteilung des Weichmachers TEC zwischen wässriger Phase und Latexpartikeln in der Aquacoat[®]- [39] bzw. Eudragit[®] RS 30-Dispersion [82].

Herstellungsgang:

- fünfminütiges kräftiges Schütteln der wässrigen Dispersion
- dreißigminütiges Rühren des Weichmachers und der Dispersion mit IKA Rührwerk RW 18 und Glasröhreinsatz (Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, D-Staufen) bei $250 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$
- Herstellung einer 5-20%igen Porenbildner-Lösung durch Lösen des Porenbildners in entmineralisiertem Wasser
- Mischen der beiden Ansätze mit entmineralisiertem Wasser und erneutes Rühren für 15 min

Die Menge an zugesetztem Wasser wird so berechnet, dass alle Dispersionen einen Feststoffgehalt von 25% haben.

1.2. Zusammensetzung der Dispersionen

Die in dieser Arbeit genannten Mengen an zugesetztem Weichmacher bzw. Porenbildner beziehen sich auf die Menge an Filmbildner (EC bzw. quartäres PMMA) in der Dispersion und auf die Menge an Filmbildner im fertigen Film. Eine Übersicht über die Zusammensetzung der untersuchten EC-Filmüberzüge bzw. gegossenen EC-Filme gibt Tab. 21.

Tab. 21: Zusätze an Weichmacher (WM) und Porenbildner (PB) zu EC-Dispersionen und Zusammensetzung der Filme bzw. Filmüberzüge (CA: Cetylalkohol; NaLS: Natriumlaurylsulfat; eB: eluierbare Bestandteile)

Zusatz in %*		Zusammensetzung der Filme in %					
WM	PB	WM	PB	CA	NaLS	EC	eB
10	20	6,86	13,72	7,22	3,61	68,75	31,25
15	20	9,95	13,26	6,98	3,49	66,32	33,68
20	0	14,73	-	7,75	3,88	73,64	26,36
20	5	14,21	3,55	7,48	3,74	71,03	28,97
20	10	13,72	6,86	7,22	3,61	68,75	31,25
20	15	13,26	9,95	6,98	3,49	66,32	33,68
20	20	12,84	12,84	6,76	3,38	64,19	35,81
25	20	15,55	12,44	6,55	3,27	62,19	37,81
30	20	18,10	12,06	6,35	3,17	60,32	39,68

* Die Angaben beziehen sich auf die Menge an EC in der Dispersion bzw. im Film.

2. Überziehen im Wirbelschichtgerät Strea-1

Unter definierten Bedingungen werden die Dispersionen mittels der Schlauchpumpe Gilson Miniplus 2 (Abimed, D-Düsseldorf) dem

Wirbelschichtgerät Strea-1 (Aeromatic AG, CH-Muttenz) zugeführt und über eine Zweistoffdüse im bottom-spray-Gleichstromverfahren auf die unretardierten Theophyllin-Pellets 83% aufgetragen.

Unter Berücksichtigung der Sprühverluste ergibt sich ein Feststoffauftrag von etwa 11%, was einer Filmdicke von ca. 30 μm entspricht.

Die Prozessparameter (Tab. 22) richten sich in erster Linie nach den von Sutter [103] und Gunder [45] durchgeführten Versuchsreihen an diesem Gerät.

Die Betttemperatur von 40°C liegt jeweils über den Mindestfilmbildetemperaturen (MFT-Werten) der verwendeten Dispersionen. Die niedrige Sprühdrate in den ersten 30 min soll ein Anlösen der Kerne und ihr Verkleben in der ersten Phase des Auftrages vermeiden.

Tab. 22: Prozessparameter für das Überziehen der Diffusionspellets im Strea-1

Prozessparameter	Einstellung
Pelleteinwaage	250 g
Feststoffgehalt der Dispersionen	25%
Auftragsmenge	150 g Dispersion
Sprühdrate in den ersten 30 Minuten	1,5 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$
Sprühdrate nach 30 Minuten	3,0 $\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$
Sprühdruk	0,16 MPa
Betttemperatur	40°C +/- 2 °C
Zuluftmenge	186-190 $\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$

3. Überziehen im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1)

Das Überziehen der Theophyllin-Pellets 94% erfolgt analog zum Strea-1-Gerät im bottom-spray-Gleichstromverfahren. Eine Zusatzeinrichtung (Sonderanfertigung der Glatt GmbH, D-Binzen) des Wurster-Wirbelschichtgeräts Glatt Particle Coater Granulator GPCG-1 (Glatt GmbH, D-Binzen) erlaubt zusätzlich die Konditionierung der Zuluftfeuchte. Daher kann in diesem Gerät auch die Temperung der Diffusionspellets unter definierten Bedingungen erfolgen.

Die Einstellung einer definierten relativen Zuluftfeuchte geschieht durch das Trocknen der Zuluft bzw. das dosierte Einspeisen von Wasserdampf in die Zuluft. Dadurch kann ein Wasserdampfgehalt von etwa 10 g pro kg Luft und 20 g pro kg Luft eingestellt werden. Nach dem h,x-Diagramm von Mollier ergeben sich damit minimal und maximal einstellbare relative Zuluftfeuchten (Tab. 23), die im Wesentlichen von der gewählten Prozesstemperatur, daneben aber auch von der Außenluftfeuchte und der Zuluftmenge abhängig sind.

Tab. 23: Minimal und maximal einstellbare relative Zuluftfeuchten im GPCG-1 mit Zusatzeinrichtung für verschiedene Zulufttemperaturen

Temperatur	minimale relative Zuluftfeuchte	maximale relative Zuluftfeuchte
40°C	20%	40%
45°C	15%	30%
50°C	12,5%	25%
55°C	10%	20%
60°C	7,5%	15%

In einem ersten Ansatz (Ansatz I) werden die Theophyllin-Pellets 94% im GPCG-1 zunächst mit 400 g einer wässrigen EC-Dispersion, die 25% TEC als

Weichmacher und 20% HPMC als Porenbildner enthält, besprüht und direkt im Anschluss getempert, die Prozessparameter für den Überzugsprozess finden sich in Tab. 24, für die Temperung s. 4.2.

Tab. 24: Prozessparameter für das Überziehen der EC-Diffusionspellets im GPCG-1 mit Zusatzeinrichtung

Prozessparameter	Einstellungen
Pelleteinwaage	1000 g
Dispersions-Feststoffgehalt	25%
Auftragsmenge	400 g (Ansatz I) bzw. 600 g (Ansatz II) Dispersion
Sprührate	8,0 g·min ⁻¹
Sprühdruck	0,3 MPa
Betttemperatur	40°C
Zuluftmenge	190 m ³ ·h ⁻¹
relative Zuluftfeuchte	15%

Aus Kontrolldaten geht hervor, dass die Erhöhung der Temperatur im Produktraum von 40°C während des Überziehens auf die gewünschte Temperungstemperatur von 65°C sehr schnell innerhalb von etwa zwei Minuten geschieht. Die Regelungstechnik gewährleistet zudem eine vernachlässigbar kleine Überschwingweite der Führungsgröße „Produkttemperatur“.

Um Material einzusparen und die Temperungsversuche zu beschleunigen, wird ein weiterer Ansatz von Pellets (Ansatz II) mit 600 g der gleichen wässrigen EC-Dispersion unter den oben genannten Bedingungen überzogen (Tab. 24). Wie unter C.I.3.2. erwähnt, werden anschließend jeweils 100 g dieses Ansatzes unter verschiedenen Bedingungen im selben Gerät getempert (s. 4.2.).

4. Temperung

4.1. Temperung im Trockenschrank

Die Nachtemperung der Diffusionspellets in Petrischalen erfolgt auf Horden im Trockenschrank (Heraeus GmbH, D-Hanau) unter konditionierten Bedingungen über Blaugel oder schwefelsauren Hygrostaten-Lösungen bzw. gesättigter KBr-Lösung.

4.2. Temperung im Glatt Particle Coater Granulator 1 (GPCG-1)

Die Prozessparameter für die Temperung der Ansätze I und II im GPCG-1 sind in Tab. 25 wiedergegeben.

Tab. 25: Prozessparameter für die Temperung der EC-Diffusionspellets im GPCG-1 mit Zusatzeinrichtung

Temperungsparameter	Einstellungen I	Einstellungen II
Pelleteinwaage	ca. 1400 g	100 g
Düsendruck	0,3 MPa	0,3 MPa
Betttemperatur	60 °C	variabel zwischen 40 und 60 °C
Zuluftmenge	170 m ³ ·h ⁻¹	120 m ³ ·h ⁻¹
relative Zuluftfeuchte	17,5 %	variabel zw. 15% und 27,5%
Wurster-Einsatz	High-Speed	High-Speed

II. Freisetzungsuntersuchungen

1. Freisetzung in 0,1 N-HCl

Bei der Freisetzung von Theophyllin aus den jeweiligen Diffusionspellets wird die Konzentration an freigesetztem Arzneistoff alle 5 min bei 243,4 nm (Absorptionsminimum) UV-photometrisch bestimmt, die Prozessparameter führt Tab. 26 auf.

Die Freisetzung erfolgt gemäß Ph. Eur. 1997 in der 6-fach Blattrührer-Apparatur Erweka DT 6 (Erweka Apparatebau GmbH, D-Heusenstamm). Die Arzneistofflösung wird mit Hilfe der Vielfachschlauchpumpe Ismatec IPC (G. Heinemann, D-Schwäbisch-Gmünd) über Reagent-Ansaugfilter (Bran und Lübbe GmbH, D-Norderstedt) und Tygon R 3603-Quetschschläuche aus modifiziertem PVC (USA-Norton) sowie PTFE-Schläuche durch das UV/Vis-Spektralphotometer Lambda 2 mit Küvettenwechsler (Perkin Elmer, D-Überlingen) und Suprasil-Quarz-Küvetten 1 cm (Hellma GmbH & Co. KG, Mühlheim / Baden) gepumpt. Die Absorptionsdaten werden durch einen an das UV/Vis-Gerät angeschlossenen IBM-kompatiblen PC erfasst.

Tab. 26: Prozessparameter für die Freisetzung der Diffusionspellets in 0,1 N-HCl

Parameter	Einstellungen
Pelleteinwaage	100 - 110 mg
FreisetzungsmEDIUM	900 ml 0,1N-HCl
Rührgeschwindigkeit	150 min ⁻¹
Durchflussgeschwindigkeit	7 ml·min ⁻¹

2. Freisetzung in verschieden konzentrierte KCl-Lösungen

Die Freisetzungen in den KCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentration werden mit den unter 1.2. aufgeführten Geräten nach der Drehkorbchen-Methode durchgeführt.

In einer zweiten Versuchsreihe wird nach 3 h Freisetzung in unterschiedlich molaren KCl-Lösungen bzw. entmineralisiertem Wasser ein Medienwechsel vorgenommen, wofür die Drehkorbchen mit den Diffusionspellets in Vessel mit entmineralisiertem Wasser überführt werden.

Die Prozessparameter für die beiden Versuchsreihen finden sich in Tab. 27.

Tab. 27: Prozessparameter für die Freisetzung in verschieden konzentrierten KCl-Lösungen

Parameter	Einstellungen
Pelleteinwaage	100 – 110 mg
Freisetzungsmedium	900 ml KCl-Lösungen unterschiedlicher Konzentration (0,5 bis 3,0 molar) bzw. entmineralisiertes Wasser
Rührgeschwindigkeit Drehkorbchen	150 min ⁻¹
Durchflussgeschwindigkeit	7 ml·min ⁻¹

III. Thermische Untersuchungen

1. Herstellung gegossener Filme

Durch das Ausgießen von Dispersionen und anschließende Trocknung sowie Temperung werden Filme hergestellt, die etwa 50 µm dick sind.

Herstellungsgang:

- Ausgießen von 2 ml der fertigen Dispersion (Herstellung der Dispersionen analog I.1. mittels Vollpipette in eine plane Petrischale von 6 cm Durchmesser
- Temperung für eine Stunde im Trockenschrank bei 90°C über Blaugel
- Herausschneiden von Filmstücken für DSC- bzw. TMA-Messungen

2. Bestimmung der Mindestfilmbildetemperatur (MFT)

Nach dem Trocknen der auf der Filmbildebank des Gradienten-Prüfgeräts Thermostair BL-MFT „D“ (Coesfeld GmbH, D-Dortmund) ausgezogenen Dispersion wird die MFT visuell als diejenige Temperatur bestimmt, bei welcher der entstandene Film transparent und rissfrei erscheint.

Vorgehensweise:

- Beschichtung des Metallblocks der Filmbildebank mit 1,2-Propandiol und Abdeckung mit Aluminiumfolie
- Ausziehen der Dispersion auf der Filmbildebank mit Hilfe eines Rakels in ca. 20 mm breite und ca. 300 µm dicke Filme
- visuelle Bestimmung der MFT

3. Thermomechanische (TMA) Untersuchungen

Aus nach 1. hergestellten Polymerfilmen werden a) direkt nach Temperung bzw. b) nach definierten Lagerungszeiten bei 25°C über Blaugel Filmstücke von etwa 2 x 2 mm Größe zurechtgeschnitten, auf welche der TMA-Messfühler der Mettler TA 3000 Anlage mit TMA 40 Messzelle und TC 10 A - Prozessor (Mettler Instrumente

AG, CH-Greifensee) aufgesetzt wird. Gemessen wird das Einsinken des Messfühlers in den erweichenden Polymerfilm (Penetrationsverfahren). Die Bestimmung der Ts-Werte erfolgt mittels der Hersteller-Software Mettler Star^e. Die relevanten Prozessparameter fasst Tab. 28 zusammen.

Tab. 28: Prozessparameter für die TMA-Messungen

Parameter	Einstellungen
Auflagekraft	0,5 N
Aufheizgeschwindigkeit	5 K/min
Temperaturbereich	je nach Zielsetzung, siehe Ergebnis-Teil
Stickstoff-Spülrate	200 ml·min ⁻¹

4. Dynamische differenz-kalorimetrische (DSC) Untersuchungen

Nach dem Herausschneiden von Filmstücken (ca. 3 x 3 mm) und deren Einwaage (1.5 bis 5.0 mg) in einen dreifach gelochten Standard-Aluminiumtiegel wird dieser durch Kaltschweißung verschlossen und in die DSC 30 Messzelle der Mettler TA 3000 Anlage mit TC 10 A - Prozessor (Mettler Instrumente AG, CH-Greifensee) eingebracht. Die für die DSC-Messungen relevanten Prozessparameter sind in Tab. 29 zusammengefasst.

Tab. 9: Prozessparameter für die DSC-Messungen

Parameter	Einstellungen
Aufheizgeschwindigkeit	15 °C·min ⁻¹
Temperaturbereich	je nach Zielsetzung, siehe Ergebnis-Teil
Stickstoff-Spülrate	50 ml·min ⁻¹

5. Mikro-thermomechanische (Mikro-TMA) Untersuchungen

Für die Mikro-TMA-Untersuchungen werden Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung über Blaugel bei 25°C verwendet.

Mit dem μ TA™ 2990 Micro-Thermal Analyzer (TA Instruments, D-Alzenau) wird während der rasterkraftmikroskopischen (atomic force microscopy: AFM-) Abrasterung einer Teilfläche der Pellets von 50 x 50 μ m im Kontakt-Modus gleichzeitig deren Temperaturleitfähigkeit gemessen und bildlich dargestellt. Anschließend werden die Messstellen festgelegt, auf die der Cantilever (Federarm und Messfühler) für die TMA-Messungen zu positionieren ist. Während des Aufheizens des Cantilevers von 0°C auf 250°C mit einer Geschwindigkeit von 500°C·min⁻¹ bei einer Auflagekraft von 30 nN wird dessen relatives Einsinken in den erweichenden Polymerfilm aufgezeichnet. Die Bestimmung der Ts-Werte erfolgt mittels Hersteller-Software.

IV. Quellungsuntersuchungen

Für die Untersuchungen werden auf Objektträgern Filme mit einer Trockenfilmdicke von etwa 240 μ m hergestellt.

Herstellung der Filme:

- Ausgießen von 1 ml Dispersion auf einem Objektträger zu einer Fläche von 2,5 x 5 cm
- waagrechtes Trocknen / Tempern im Trockenschrank für 3 h bei 90°C
- Nachtrocknen des Objektträgers mit Film über Nacht im Exsikkator über Blaugel bei Raumtemperatur

Bei den Quellungsuntersuchungen werden die Trockenmasse (m_{F0}) der Filme im Anschluss an Herstellung und Nachtrocknung über Blaugel, die Feuchtmasse (m_{Fq}) nach verschiedenen Quellungszeiten in 80 ml 0,1 N-HCl von 37°C mit Magnetrührer und Abtupfen der Filme mit Filterpapier sowie die Rückstandsmasse (m_{Ft}) nach erneutem Trocknen der gequollenen Filme über Blaugel bis zur Gewichtskonstanz bestimmt.

V. Rasterelektronenmikroskopische (REM) Aufnahmen

Untersucht werden Diffusionspellets nach einjähriger Lagerung über Blaugel vor und nach dem Einbringen in ein FreisetzungsmEDIUM (Freisetzungsbedingungen wie unter II.1.) sowie deren Bruchstücke, die nach Schockgefrieren mit flüssigem Stickstoff durch einen leichten Schlag mit einem kleinen Hammer erhalten werden.

Vorgehensweise:

- Herstellung der „Bruchproben“ durch Schockgefrieren mit flüssigem Stickstoff
- Fixierung der Proben auf Messingprobetellern DIN 653 (Hummer & Rieß, D-Nürnberg) mit beidseitigem Klebeband
- Anbringen von Leitsilber Acheson 1415 (Plano GmbH, D-Marburg) zwischen Probe und Probenteller
- Gold-Besputterung in der Anlage Balzers Union (Balzers, FL-Liechtenstein)
- Einbringen ins Rasterelektronenmikroskop Cambridge Stereoscan 200 (Cambridge Instruments Ltd, GB-Cambridge) und Anlegen eines Vakuums
- Aufnahme auf Agfaplan APX Rollfilmen (Agfa-Gevaert AG, D-Leverkusen)

Die für die Besputterung sowie die REM-Aufnahmen relevanten Prozessparameter finden sich in Tab. 30.

Tab. 30: Prozessparameter für die REM-Aufnahmen

Parameter		Einstellungen
Besputtern	Atmosphäre	Argon
	Probenabstand	3 cm
	Stromfluss	25 mA
	Sputtermaterial	Gold
REM	Betriebsspannung	15 kV

VI. Lagerungsversuche

Die Einlagerung der Diffusionspellets erfolgt auf Petrischalen a) bei 25°C über Blaugel und b) bei 25°C über gesättigter KBr-Lösung (entsprechend einer relativen Feuchte von 60%) in Klimaschränken.

Die Freisetzungen aus den eingelagerten Diffusionspellets werden wie unter II.1. beschrieben durchgeführt.

VII. Bezugsquellennachweis

- Theophyllin-Pellets 80% unretardiert, Charge 01035
Boehringer Ingelheim Pharma KG, D-Ingelheim
- Theophyllin-Pellets 94% unretardiert, Charge AN 2004
Klinge Pharma GmbH, D-München

- Aquacoat[®] ECD-30 (Ethylcellulose-Dispersion), Chargen J7322, J8203, J8301, J8481
FMC Corporation, USA-Philadelphia
- Eudragit[®] RS 30 D (wässrige quartäre Polymethylmethacrylat-Dispersion), Charge 040518185
Röhm GmbH Chemische Fabrik, D-Darmstadt
- Triethylcitrat, Charge 260729
Boehringer Ingelheim Pharma KG, D-Ingelheim
- Pharmacoat[®] 603 (Hydroxypropylmethylcellulose), Charge 609491
Syntapharm GmbH, D-Mülheim-Ruhr
- Tylose[®] H 10 (Hydroxyethylcellulose), Charge E113-40038
Hoechst AG, D-Frankfurt am Main
- Kollidon[®] 17 PF (Polyvinylpyrrolidon), Charge 20-9306
BASF AG, D-Ludwigshafen
- Lanette[®] N (Cetylalkohol), Charge 52960
Henkel KGaA, D-Düsseldorf
- Texapon[®] (Natriumlaurylsulfat), Charge 50750
Henkel KGaA, D-Düsseldorf

E. ABSCHLIESSENDE DISKUSSION

I. Freisetzungskarakteristik von EC-Diffusionspellets

Zweiphasigkeit der Freisetzung

Die Freisetzung von Theophyllin aus ausreichend getemperten EC-Diffusionspellets mit TEC als Weichmacher und HPMC als Porenbildner erfolgt in zwei gut voneinander abgrenzbaren Phasen. Nach einer etwa 1,5 - 3 h dauernden linearen Freisetzung folgt eine zweite Freisetzungsphase, in der Theophyllin erneut linear, jedoch mit niedrigerer Freisetzungskonstante abgegeben wird. Zum Ende der Freisetzung hin verlangsamt sich die Freisetzungsgeschwindigkeit ein weiteres Mal, was letztendlich auf die Unterschreitung der Sättigungskonzentration im Pelletinneren als Folge der dort gegen Ende der Freisetzung hin eintretenden Verarmung von Theophyllin zurückzuführen ist.

Erklärungen für die Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit in der zweiten Freisetzungsphase bietet zum einen die Theorie des Porenwiederverschlusses. Danach bilden sich zunächst nach dem Herauslösen der hydrophilen Zusatzstoffe wassergefüllte Poren, die sich jedoch im weiteren Verlauf der Freisetzung als Folge von EC-Polymerbewegungen zum Teil wieder verschließen. Allerdings ist dieses Phänomen bei Verwendung hydrophiler Weichmacher wie TEC weniger ausgeprägt, da diese den Film ebenfalls schnell verlassen, was in der Konsequenz zur Versteifung der Polymermatrix bzw. stärkerer Immobilisierung der EC-Polymere führt. Zum anderen kann die Theorie nach Savastano et al. (s. B.I1.6.) zur Interpretation herangezogen werden, ist aber nicht geeignet, die gefundenen Freisetzungsverläufe komplett zu beschreiben.

Freisetzung durch ein kohärentes HPMC-Gel

Mit steigenden KCl-Konzentrationen im Freisetzungsmedium vermindert sich das Ausmaß der Elution des Porenbildners HPMC aus der EC-Matrix, so dass der Arzneistoff über Diffusion durch ein sich innerhalb der Filmmatrix ausbildendes HPMC-Gel ins Freisetzungsmedium gelangt. Die Freisetzung durch ein solches HPMC-Gel folgt über den gesamten Freisetzungsverlauf einer durchgehend linearen Kinetik, allerdings mit einer im Vergleich zur Freisetzung durch wassergefüllte Poren geringeren Geschwindigkeit.

Werden die EC-Diffusionspellets erst nach Elution des Porenbildners in höhermolekulare KCl-Lösungen eingebracht, so tritt eine vergleichsweise minimale Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit ein. Rechnerisch kann auf diese Weise eine osmotische Druckdifferenz zwischen Pelletinnerem und Freisetzungsmedium als Antriebskraft für die Arzneistofffreisetzung ausgeschlossen werden.

Einfluss der Filmzusammensetzung

Erwartungsgemäß führen erhöhte Konzentrationen an HPMC als Porenbildner in den Überzügen zu beschleunigten Arzneistofffreisetzungen. Es besteht allerdings kein linearer Zusammenhang zwischen dem Anteil an eluierbaren Bestandteilen in den Filmüberzügen und den verschiedenen Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung (k_f^0 -Werten) der ersten bzw. zweiten Freisetzungsphase. Somit darf vermutet werden, dass erst oberhalb einer bestimmten Perkolationschranke ein kohärentes Netzwerk eluierbarer Bestandteile in den Filmüberzügen vorliegt, welches Voraussetzung für deren vollständige Elution ins Freisetzungsmedium und nachfolgende, ungehinderte Arzneistofffreisetzung durch wassergefüllte Poren ist. Nach den Freisetzungsuntersuchungen liegt diese Perkolationschranke bei einem

Mengenanteil eluierbarer Bestandteile im Film von etwa 30%, was theoretisch gut begründbar ist.

Als ein ebenfalls für EC-Dispersionsüberzüge geeigneter Porenbildner erweist sich HEC, wohingegen PVP als ungeeignet betrachtet werden muss. Die Freisetzung aus getemperten, PVP-haltigen EC-Filmen erfolgt ähnlich langsam wie aus porenbildnerfreien EC-Filmen, was auf Entmischungsvorgänge zwischen den beiden Polymeren EC und PVP, einhergehend mit der Bildung einer zweiten Phase, während der Temperung schließen lässt.

Konzentrationen an TEC als Weichmacher zwischen 10 und 20% führen bei gleichen Porenbildnermengen zu etwa gleichen Freisetzungseigenschaften. Erst beim Einsatz von 30% TEC kommt es zu einer deutlich verminderten Freisetzungsgeschwindigkeit von Theophyllin durch diese Filmüberzüge. Dies ist durch die bessere Verfilmung solcher Filme und verstärkten Porenwiederverschluss während der Freisetzung bedingt.

II. Bedeutung der Temperung von EC- und quartären PMMA-Diffusionspellets für die Freisetzungseigenschaften

Kritische Temperungstemperatur

Nur die Temperung von EC-Diffusionspellets oberhalb einer, von der Umgebungsfeuchte abhängigen, kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature, CCT) garantiert die mechanische Stabilität der Überzüge und damit deren funktionelle Eignung als Diffusionsmembran. Unterhalb der CCT getemperte EC-Diffusionspellets zerfallen innerhalb von wenigen Minuten im Freisetzungsmittel und setzen den Arzneistoff entsprechend schnell frei. Wird die Elution des Porenbildners aus HPMC-haltigen EC-Filmüberzügen durch die

Freisetzung in hochmolaren KCl-Lösungen verhindert, so verzögert sich auch der Zerfall der Filmüberzüge, was auf die Kittwirkung der HPMC hinweist.

Die sprunghafte Änderung leicht zugänglicher Freisetzungparameter an der CCT kann zu deren Bestimmung herangezogen werden. Zu diesen zählen z.B. die mittlere Freisetzungzeit (mean dissolution time: MDT), die Geschwindigkeitskonstante der Freisetzung nullter Ordnung (k_f^0) sowie die Zeit bis zu 50%iger Arzneistofffreisetzung ($t_{50\%}$). Auch für die untersuchten quartären PMMA-Diffusionspellets mit 10% TEC und 20% HPMC im Film lassen sich kritische Temperaturen bzw. Temperaturbereiche bestimmen. Diese Filmüberzüge zerfallen jedoch selbst ohne vorherige Temperung nicht im FreisetzungsmEDIUM, sind also mechanisch stabiler als unzureichend getemperte EC-Filmüberzüge vergleichbarer Zusammensetzung.

Beeinflussung der CCT

Während weder die Art des verwendeten Porenbildners noch dessen Konzentration die CCT bemerkenswert beeinflussen, führt die Verwendung höherer TEC-Konzentrationen zu einer deutlichen Absenkung der CCT. Ebenfalls zu einer Absenkung führt die Temperung bei hohen relativen Feuchten, was sich mit der weichmachenden Wirkung von Wasser erklärt. Analog zur CCT lässt sich demgemäß eine kritische Temperungsfeuchte bestimmen (critical curing humidity CCH), definiert als diejenige relative Temperungsfeuchte, die bei vorgegebener Temperungstemperatur eine so weitgehende Verfilmung in den Überzügen ermöglicht, dass Theophyllin nachfolgend retardiert freigesetzt wird.

Neben Temperatur und relativer Feuchte ist die Dauer der Temperung der dritte, wichtige Temperungsparameter. Bei Beachtung minimal notwendiger Temperungszeiten von etwa 1 h, ist sie jedoch im Hinblick auf das Ausmaß der Retardierung der Arzneistofffreisetzung von nur untergeordneter Bedeutung.

Die sprunghafte Änderung typischer Freisetzungparameter an der CCT bzw. CCH kann sowohl nach Temperung im Trockenschrank als auch nach Temperung unter definierten Bedingungen in der Wirbelschicht beobachtet werden.

III. Thermische Untersuchungen an EC- und quartären PMMA-Filmen sowie EC-Diffusionspellets

Mindestfilmbildetemperatur von EC- und quartären PMMA-Dispersionen

Zwischen der Mindestfilmbildetemperatur (MFT) und der TEC-Konzentration von EC-Dispersionen besteht ein linearer Zusammenhang, wobei sich die MFT mit steigenden TEC-Konzentrationen vermindert. Ein Anstieg der HPMC-Konzentration in den Dispersionen bedingt eine nur sehr geringe MFT-Erniedrigung, was unter Umständen auf die Kittwirkung von HPMC zurückzuführen ist. Ähnliche Tendenzen finden sich für die quartären PMMA-Dispersionen (deutliche Absenkung der MFT nach Zugabe von 10% TEC, kein Einfluss nach Zugabe von zusätzlich 20% HPMC).

Erweichungstemperaturen ungelagerter Filme (TMA-Messungen)

Für die direkt im Anschluss an die Temperung mittels TMA vermessenen, gegossenen EC-Filme verschiedener Zusammensetzung kann aus den Thermogrammen nur eine Erweichungstemperatur T_s bestimmt werden. Sie sinkt erwartungsgemäß mit steigenden TEC-Konzentrationen. Hingegen führt die Zugabe von HPMC oder HEC entsprechend der vergleichsweise hohen T_s dieser beiden Polymere zu einer Versteifung der EC-Filme, was sich in einer Erhöhung der Film- T_s äußert.

Für die ungelagerten quartären PMMA-Überzüge lassen sich zwei Erweichungstemperaturen bestimmen. Beide werden nach Zugabe von 10% TEC zu niedrigeren Temperaturen verschoben. Zusätzliche 20% HPMC im Film führen hingegen nur zum Anstieg der zweiten, eigentlichen T_s .

Erweichungstemperaturen gelagerter EC-Filme (TMA-Messungen)

Nach dreimonatiger Lagerung bei 25°C über Blaugel können neben der eigentlichen T_s zwei weitere thermische Übergänge bei niedrigeren Temperaturen detektiert werden.

Der erste Übergang bei etwa 40°C taucht in allen weichmacherhaltigen EC-Filmen auf und erklärt sich mit während der Lagerung stattfindenden Relaxationserscheinungen. Bei der TMA-Messung gelagerter EC-Filme kommt es an diesem Übergang infolge der Lösung schwacher intra- und intermolekularer Bindungen zum leichten Einsinken des Messfühlers in die Proben (Niedrigenergieübergang). Nur in den steifen, weichmacherfreien Filmen mit hoher T_s finden wegen der großen Temperaturdifferenz von mehr als 50°C zwischen Lagerungstemperatur und T_s keine Relaxationserscheinungen statt, weshalb dieser Übergang bei Vermessung solcher Filme fehlt.

Ein dritter Übergang zwischen dem Niedrigenergieübergang und der eigentlichen Erweichungstemperatur zeigt sich etwa zwischen 50 und 55°C und ist auf das Schmelzen von Cetylalkohol-Kristallen in den Filmen zurückzuführen. Da das Auskristallisieren von Cetylalkohol während der Lagerung an die Anwesenheit von Weichmachern geknüpft ist, fehlt dieser Übergang wiederum in den weichmacherfreien Filmen.

Je nachdem ob Relaxationserscheinungen und/oder andere Strukturveränderungen wie z.B. Weichmacherverflüchtigung oder „further gradual coalescence“ (FGC) überwiegen, verschieben sich die eigentlichen T_s -Werte nach Lagerung uneinheitlich zu niedrigeren oder höheren Temperaturen bzw. bleiben gleich.

Bei einer zeitabhängigen Betrachtung der thermischen Veränderungen in EC-Filmen mit 20% TEC und 20% HPMC zeigt sich, dass der

Niedrigenergieübergang von 40°C bereits nach sehr kurzen Lagerungszeiten von wenigen Stunden in den Thermogrammen auftritt, während die auf das Schmelzen von kristallisierten Cetylalkohol zurückzuführende Stufe erst nach etwa zwei bis vier Wochen manifest wird.

DSC-Untersuchungen zum Auskristallisieren der Stabilisatoren

Nach den DSC-Untersuchungen gegossener EC-Filme unterschiedlicher Zusammensetzung kristallisieren die genuin in Aquacoat® enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol (CA) und Natriumlaurylsulfat (NaLS) während der Lagerung bei 25°C über Blaugel zeitabhängig und in Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung aus. Direkt nach Temperung liegen die Stabilisatoren molekulardispers verteilt in den Filmmatrices vor. Mit der Zeit kristallisiert dann CA in CA-Kristallen (Schmelztemperatur etwa zwischen 50 und 55°C) sowie in CA-NaLS-Mischkristallen (Schmelztemperatur etwa zwischen 65 und 70°C) aus, NaLS nur in den genannten Mischkristallen. Dabei beschleunigen hohe Weichmacherkonzentrationen die Kristallisationsvorgänge, da sie das Diffundieren der Stabilisatoren in der Polymermatrix erleichtern. In den steifen, weichmacherfreien Filmen kann kein Auskristallisieren von Stabilisatoren nachgewiesen werden, was das Fehlen des CA-Schmelzübergangs in den entsprechenden TMA-Thermogrammen erklärt.

Die Anwesenheit von HPMC in den EC-Filmen führt zu keiner nennenswerten Beeinflussung der Stabilisator-Kristallisationsphänomene.

Diese Untersuchungen bestätigen die These, nach der das Einsinken des Messfühlers während der TMA-Messung der gegossenen Filme bei der mittleren T_s durch das Schmelzen von CA verursacht wird.

Mikro-TMA-Messungen

Die Mikro-TMA-Messungen erlauben die Charakterisierung des Erweichungsverhaltens der auf die Pellets aufgezogenen EC-Filmüberzüge. Trotz einjähriger Lagerung der Diffusionspellets kann der in den herkömmlichen TMA-Messungen an gegossenen, gelagerten Filmen beobachtete Niedrigenergieübergang in den Mikro-TMA-Thermogrammen nicht nachgewiesen werden. Hingegen zeigt sich auch in ihnen sowohl der CA-Übergang bei etwa 50°C als auch der auf das eigentliche Erweichen der Filme zurückzuführende Übergang. Dabei kann festgestellt werden, dass sich qualitativ die gleichen Zusammenhänge ergeben wie bei den herkömmlichen TMA-Messungen an gegossenen Filmen (Verschiebung der eigentlichen Erweichungstemperaturen zu niedrigeren Temperaturen mit steigender TEC-Konzentration und zu höheren Temperaturen mit steigender HPMC-Konzentration). Allerdings besteht nur zum Teil gute Übereinstimmung zwischen den jeweils mittels herkömmlicher TMA bzw. Mikro-TMA ermittelten T_s -Werten, was mit den unterschiedlichen Lagerungszeiten der Filme bzw. Pellets, herstellungsbedingten Unterschieden in der Filmzusammensetzung und/oder den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zusammenhängen könnte.

Durch Temperung bedingte Änderungen der thermischen Eigenschaften von Filmüberzügen im Sinne einer Filmversteifung lassen sich mittels Mikro-TMA-Messungen an EC-Filmüberzügen mit 20% TEC und 20% HPMC nur im Ansatz feststellen. Erst nach erfolgter Freisetzung zeigen sich deutliche Veränderungen in den Thermogrammen der nachfolgend getrockneten Überzüge. Nach Elution des Weichmachers, des Porenbildners sowie der Stabilisatoren während der Freisetzung liegt der einzige Übergang nun erwartungsgemäß im Bereich der Erweichungstemperatur von zuschlagfreien EC-Filmen aus wässrigen Dispersionen bei knapp 90°C.

IV. Vergleich der kritischen Temperungstemperaturen mit den thermischen Kenngrößen

Vergleich von CCT- und Ts-Werten

Über einen Vergleich der für verschiedene Diffusionspellets ermittelten CCT-Werte mit den thermischen Kenngrößen MFT und Ts kann schlussgefolgert werden, dass es sich bei der mit Retardierung der Arzneistofffreisetzung assoziierten CCT um die Ts des weichgemachten Basispolymers, nicht jedoch um die (höher liegende) Ts des porenbildnerhaltigen Filmüberzugs handelt. Um mechanische Stabilität der Filmüberzüge zu erreichen, genügt es demnach, während der Temperung die Ts des weichgemachten Basispolymers zu überschreiten.

Das Überschreiten der Ts des gesamten Films während der Temperung ist hingegen wahrscheinliche Voraussetzung für maximale Verfilmung.

Vergleich von CCT- und MFT-Werten

Die MFT-Werte der wässrigen Dispersionen liegen um etwa 30°C niedriger als die CCT-Werte entsprechender EC-Überzüge bzw. 30°C unterhalb der CCT₁ und 60°C unterhalb der CCT₂ der untersuchten quartären PMMA-Diffusionsüberzüge entsprechender Zusammensetzung. Überziehen von Pellets mit wässrigen Dispersionen bei Temperaturen nur knapp oberhalb der MFT reicht folglich nicht aus, so weitreichende Verfilmung zu bewirken, dass während der Freisetzung Zerfallsstabilität der Überzüge besteht.

Reihung von MFT, CCT und Ts

Für die thermischen Parameter MFT, CCT und T_s ergibt sich folglich die Reihung $MFT < CCT$ (bzw. T_s des porenbildnerfreien Films) $< T_s$ des porenbildnerhaltigen Films.

V. REM-Aufnahmen

REM-Aufnahmen der Filmüberzüge von EC-Diffusionspellets demonstrieren das teilweise Auftreten von oberflächlichen Rissen, selbst wenn das Überziehen der Pellets in der Wirbelschicht zuvor bei Temperaturen oberhalb der MFT erfolgte. Diese oberflächlichen Risse beschleunigen mit Sicherheit den Zerfall der unzureichend getemperten Diffusionspellets im FreisetzungsmEDIUM. Sie demonstrieren zudem die Unzulänglichkeit des Parameters MFT als ausreichende Voraussetzung für die Bildung rissfreier Filmüberzüge aus wässrigen Dispersionen beim Überziehen in der Wirbelschicht.

Eigentliche Ursache für den Zerfall unzureichend getempertter EC-Diffusionsüberzüge im FreisetzungsmEDIUM ist jedoch das ungenügende Verschmelzen der verschiedenen Auftragsschichten während des Überziehens. Nach Elution der eluierbaren Bestandteile während der Quellung der Filme im FreisetzungsmEDIUM können diese Auftragsschichten durch Querschnittsaufnahmen im REM sichtbar gemacht werden.

Selbst nach Temperung oberhalb der CCT zeigen sich die Schichtenstrukturen in den Filmquerschnitten und zum Teil auch noch Risse auf der Filmoberfläche. Erst nach Temperung bei Temperaturen oberhalb der Film-Ts verschwinden die Schichtenstrukturen, woraus gefolgert werden kann, dass nur solch eine Temperung zu intensiver, wenn nicht vollständiger Verfilmung bzw. Verschmelzung der Auftragsschichten führt. Diese Ergebnisse stehen somit im Einklang mit den thermischen sowie den Freisetzungsuntersuchungen, die ebenfalls zeigen, dass nur bei Temperung oberhalb der Ts des Gesamtfilms von maximaler Verfilmung ausgegangen werden kann.

VI. Quellungsuntersuchungen an gegossenen EC-Filmen

Nach den Quellungsstudien an getemperten Gießfilmen wird ein Großteil der eluierbaren Bestandteile ins FreisetzungsmEDIUM eluiert. Mit der Elution geht die gleichzeitige Aufnahme von Quellungs- und Substitutionswasser einher. Dabei zeigt sich, dass der Volumenanteil des Quellungswassers selbst in den porenbildnerfreien, gequollenen EC-Filmen bei etwa 10% liegt. Die Aufnahme von Quellungswasser ist insofern geeignet, das durch Wassereinstrom bedingte, im REM nachweisbare Abheben der Auftragsschichten voneinander als Folge unzureichender Temperung zu erklären.

VII. Freisetzungen nach Lagerung von EC-Diffusionspellets

Die nach einjähriger Lagerung bei 25°C über Blaugel bzw. über einer relativen Feuchte von 60% mit EC-Diffusionspellets durchgeführten Freisetzungen stehen in Kongruenz zu den bisher aufgeführten Ergebnissen. Demnach ist das Tempern oberhalb der T_s der jeweiligen Filmüberzüge Mindestvoraussetzung für lagerungsstabile Freisetzungen. Temperung bei Temperaturen oberhalb der CCT, jedoch unterhalb dieser Filmüberzugs- T_s führt in keinem der untersuchten Fälle zu Lagerungsstabilität.

Auf der anderen Seite kann Freisetzungsstabilität nicht durch Temperung oberhalb der T_s der jeweiligen Filme garantiert werden. Die damit assoziierte maximale Verfilmung kann folglich nicht mit Lagerungsstabilität gleichgesetzt werden. Lagerungsinstabilität in solchermaßen getemperten Diffusionspellets ist dann Folge anderer struktureller Veränderungen, zu denen z.B. Relaxationserscheinungen (s. TMA-Untersuchungen) oder Kristallisationsprozesse (s. DSC-Untersuchungen) gehören.

Hinsichtlich der Theophyllinfreisetzung aus freisetzungsinstabilen EC-Diffusionspellets ist desweiteren auffällig, dass Lagerung über Blaugel in der Regel zur Beschleunigung, Lagerung über 60% relativer Feuchte hingegen zur Verlangsamung der Arzneistofffreisetzung führt. Dies allein zeigt, dass während der Lagerung unterschiedliche strukturelle Veränderungen in den Filmen stattfinden, welche die Arzneistofffreisetzung durch die Filmüberzüge funktionell gegenläufig beeinflussen. Während die Freisetzungsverlangsamung nach Lagerung über 60% relativer Feuchte sich mit verstärkter „further gradual coalescence“ (FGC) als Folge noch immer nicht vollständiger Verfilmung erklären lässt, sind verschiedene Erklärungsansätze für die Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung nach Lagerung über Blaugel denkbar, so z.B. eine mit der Lagerung über Blaugel einhergehende Versprödung der Überzüge.

Hinsichtlich der Freisetzungsstabilität zeigen die HEC-haltigen EC-Filmüberzüge mit 20% TEC und 20% HEC die besten Ergebnisse, doch müssten Einlagerungen unter Stress-Bedingungen vorgenommen werden, um das positive Verhalten dieser Diffusionspellets zu verifizieren.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Diffusionspellets mit ausreichend getemperten Ethylcellulose(EC)-Überzügen aus wässrigen Dispersionen, denen als Weichmacher Triethylcitrat und als Porenbildner ein hydrophiles Polymer wie Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxyethylcellulose zugesetzt wird, setzen den Modellarzneistoff Theophyllin retardiert in zwei deutlich voneinander abgrenzbaren Phasen mit jeweils linearer Kinetik frei. Dabei steigt die Freisetzungsgeschwindigkeit in beiden Freisetzungsphasen exponentiell mit zunehmendem Anteil an eluierbaren Bestandteilen im Film. Die Verlangsamung in der zweiten Freisetzungsphase dürfte insbesondere auf teilweisen Wiederverschluss der durch Elution der Zuschlagstoffe gebildeten Poren zurückzuführen sein.

Voraussetzung für die mechanische Stabilität der Filmüberzüge im Freisetzungsmedium und damit Voraussetzung für deren funktionelle Eignung als Retardüberzug ist deren Temperung oberhalb einer kritischen Temperungstemperatur (critical curing temperature: CCT), die über Auswertung typischer temperungstemperatur-abhängiger Freisetzungsparameter ermittelt werden kann.

TMA-Untersuchungen an gegossenen Filmen legen nahe, dass es sich bei der CCT um die mit der Glasübergangstemperatur assoziierte Erweichungstemperatur (softening temperature: T_s) des weichgemachten Basispolymers Ethylcellulose handelt, wenngleich keine exakte Übereinstimmung zwischen den solchermaßen bestimmten sowie den mittels Mikro-TMA an Filmüberzügen ermittelten Erweichungstemperaturen besteht. Analog zur Erweichungstemperatur kann die CCT durch steigende Weichmacherkonzentrationen im Überzug sowie hohe relative Feuchten während der Temperung abgesenkt werden. Aus einem Vergleich verschiedener thermischer Kennparameter ergibt sich die Reihung: Mindestfilmbildetemperatur <

CCT bzw. Erweichungstemperatur des weichgemachten Basispolymers < Erweichungstemperatur der porenbildnerhaltigen Filmüberzüge.

Freisetzungen aus ein Jahr gelagerten EC-Diffusionspellets machen allerdings deutlich, dass Temperung oberhalb der CCT keine Freisetzungstabilität garantiert. Vielmehr ist in dieser Hinsicht Temperung oberhalb der T_s des gesamten Films wichtige Mindestvoraussetzung. Dieses Phänomen steht in Übereinstimmung mit REM-Untersuchungen. Die Querschnittsaufnahmen von eluierten Filmüberzügen belegen, dass Temperung oberhalb dieser Gesamtfilm- T_s zu so weitreichender Verschmelzung der EC-Partikel in und zwischen den verschiedenen Auftragsschichten führt, dass diese sich während der Freisetzung nicht mehr quellungsbedingt voneinander abheben.

Freisetzungsuntersuchungen zeigen darüberhinaus, dass optimale Interdiffusion der Dispersionspolymere nicht mit maximaler Retardierung assoziiert werden darf. Während der Temperung kommt es folglich nicht allein zur Koaleszenz noch nicht verschmolzener EC-Partikel, sondern zu weiteren Strukturveränderungen, welche die mit zunehmender Verfilmung assoziierte Freisetzungsverlangsamung funktionell überkompensieren können. Dabei kann es sich z.B. um Entmischungsvorgänge oder die Verflüchtigung von Filmbestandteilen handeln.

Auch während einjähriger Lagerung treten verschiedenartige Strukturveränderungen auf, was sich bei den freisetzungsinstabilen EC-Diffusionspellets in einer Beschleunigung der Theophyllinfreisetzung nach Lagerung über Blaugel bzw. in einer Freisetzungsverlangsamung nach Lagerung über 60% relativer Feuchte äußert. Einige Lagerungsinstabilitäten lassen sich durch zeitabhängige thermische Untersuchungen an gegossenen EC-Filmen nachweisen. So sind in den TMA-Thermogrammen mit zunehmender Lagerungszeit zwei weitere Übergänge zu detektieren sind und mittels DSC kann das Auskristallisieren der genuin in der wässrigen EC-Dispersion enthaltenen Stabilisatoren Cetylalkohol und Natriumlaurylsulfat beobachtet werden.

Vergleichende Untersuchungen mit quartären Polymethylmethacrylat(PMMA)-Überzügen und -Filmen bestätigen die besonderen Verhältnisse bei der Verwendung von EC-Dispersionen hinsichtlich der Bedeutung einer Temperung oberhalb der CCT. Bei den quartären PMMA-Überzügen ist die Bestimmung einer CCT, deren Korrelation mit Ts-Werten aus TMA-Messungen sowie die Interpretation von REM-Aufnahmen im Hinblick auf Vollständigkeit der Filmbildung nur bedingt möglich.

Insgesamt geben die Untersuchungen einen detaillierten Einblick in die komplexen Zusammenhänge bei der Herstellung filmüberzogener Arzneiformen unter Verwendung wässriger Polymerdispersionen. Nur durch ausgewogene Abstimmung der Filmkomposition auf Überzugs- und Temperungsverfahren kann sowohl Retardierung der Arzneistofffreisetzung als auch Freisetzungstabilität erreicht werden. Die gänzliche Unterbindung struktureller Veränderungen in Filmüberzügen bei gleichzeitig sinnvollem Freisetzungsverlauf erscheint bei EC-Filmen allerdings als unmöglich. Nur in den weichmacherfreien und damit ungeeigneten EC-Filmen zeigen sich keine mittels TMA oder DSC nachweisbaren, lagerungsbedingten Unterschiede. Trotz struktureller Veränderungen erweisen sich einige praxisrelevante Filmüberzüge unter den gewählten Lagerungsbedingungen als freisetzungstabil.

G. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Amighi K., Moes, A. J.: Influence of curing conditions on the drug release rate from Eudragit[®] NE30D film coated sustained release theophylline pellets; S.T.P. Pharma Sci. **7**, 141-147 (1997)

- [2] Amighi K., Moes A.: Influence of plasticizer concentration and storage conditions on the drug release rate from Eudragit[®] RS30D film-coated sustained-release theophylline pellets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **42**, 29-35 (1996)

- [3] Appel L.E., Zentner, G. M.: Use of modified ethylcellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets; Pharm. Res. **8**, 600-604 (1991)

- [4] Arwidsson H., Hjelstuen, O., Ingason, D., Graffner, C.: Properties of ethyl cellulose films for extended release - II. Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions; Acta Pharm. Nord. **3**, 65-70 (1991)

- [5] Banker G.S., Peck G.E.: The new, water-based colloid dispersions; Pharm. Technol. **4**, 55-61 (1981)

- [6] BASF: Technische Information: Produkte für die Pharmazeutische Industrie. 1995, Ludwigshafen

- [7] Bindschaedler C., Gurny R., Doelker E.: Influence of emulsifiers on film formation from cellulose acetate latexes. Experimental study of phase separation phenomena due to sodium dodecyl sulfate. I.; J. of A. Polm. Sci. **34**, 2631-2647 (1987)

- [8] Bindschaedler C., Gurny R., Doelker E.: Influence of emulsifiers on film formation from cellulose acetate latexes. Modeling approach to the fate of emulsifiers in highly plasticized films. II.; J. of A. Polm. Sci. **37**, 173-182 (1989)
- [9] Bodmeier R., Paeratakul, O.: Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms; Int. J. Pharm. **152**, 17-26 (1997)
- [10] Bodmeier R., Paeratakul O.: Theophylline tablets coated with aqueous latexes containing dispersed pore formers; J. Pharm. Sci. **79**, 925-928 (1990)
- [11] Bodmeier R., Paeratakul O.: The distribution of plasticizers between aqueous and polymer phases in aqueous colloidal polymer dispersions; Int. J. Pharm. **103**, 47-54 (1994)
- [12] Bodmeier R., Paeratakul O.: The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads; Drug. Dev. Ind. Pharm. **20**, 1517-1533 (1994)
- [13] Boehringer Ingelheim: Certificate of Analysis: Triethyl Citrate. 1996, Ingelheim
- [14] Bondy C., Coleman, M.: Film formation and film properties obtained with acrylic and vinyl acetate / VeoVa copolymer emulsions; Journal of Oil and Colloidal Chemical Association **53**, 555-577 (1970)

- [15] Bonny J.D., Leuenberger, H.: Matrix type controlled release systems: I. Effect of percolation on drug dissolution kinetics; *Pharm. Acta Helv.* **66**, 160-164 (1991)
- [16] Bonny J.D., Leuenberger, H.: Matrix type controlled systems: II. Percolation effects in non-swellaable matrices; *Pharm. Acta Helv.* **68**, 25-33 (1993)
- [17] Bradford E.B., Vanderhoff, J.W.: Morphological changes in latex films; *J. Macromol. Sci.- Phys.* **1**, 335-360 (1966)
- [18] Bradford E.B., Vanderhoff, J.W.: Additional studies of morphological changes in latex films; *J. Macromol. Sci.- Phys.* **6**, 671-694 (1972)
- [19] Brown G.L.: Formation of films from polymer dispersions; *J. Polym. Sci.* **22**, 423-434 (1956)
- [20] Chevalier Y., Pichot C., Graillat C., Joanicot M., Wong K., Maquet J., Lindner P., Cabane B.: Film formation with latex particles; *Colloid Polym. Sci.* **270**, 806-821 (1992)
- [21] Chohan R.K., Young, D. A.: Phase transformations in n-hexadecan-1-ol; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **27**, 199-205 (1973)
- [22] Coletta V., Rubin, H.: Wurster coated aspirin I; *J. Pharm. Sci.* **53**, 953-955 (1964)
- [23] Cowie J.M.G., *Chemie und Physik der synthetischen Polymeren*. 1997, Braunschweig/Wiesbaden: Friedrich Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft

- [24] Craig D.Q.M.: Applications of low frequency dielectric spectroscopy of the pharmaceutical sciences; *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **18**, 1207-1223 (1992)
- [25] Daniels T.: Fundamentals and applications of thermomechanical methods, including thermodilatometry; *Anal. Proc.* **18**, 412-416 (1981)
- [26] Dillon R. E., Matheson, L. A., Bradford, E. B.: Sintering of synthetic latex particles; *J. Colloid. Sci.* **6**, 108-117 (1950)
- [27] Distler D.: Einführung; in Dister D. (Eds.), *Wäßrige Polymerdispersionen*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim 1999, 1-12
- [28] Distler D., Kanig G.: Feinstruktur von Polymeren aus wäßriger Dispersion; *Colloid & Polymer Sci.* **256**, 1052-1060 (1978)
- [29] Dobler F., Holl, Y.: Mechanisms of latex film formation; *Trend. Polym. Sci.* **4**, 145-151 (1996)
- [30] Du Chesne A., Bojkova, A., Gapinski, J., Seip, D., Fischer, P.: Film formation and redispersion of waterborne latex coatings; *J. Colloid Interface Sci.* **224**, 91-98 (224)
- [31] Eger K., Troschütz, R., Roth, H. J., *Arzneistoffanalyse*. 1999, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- [32] Elias H.-G., *Polymere; Von Monomeren und Makromolekülen zu Werkstoffen*. 1996, Zug, Heidelberg, Oxford (CT, USA): Hüthig & Wepf Verlag

- [33] Felton L.A., McGinity J.W.: Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts; *Int. J. Pharm.* **154**, 167-178 (1997)
- [34] Flynn G.L., Yalkowsky, S. H., Roseman, T. J.: Mass transport phenomena and models: Theoretical concepts; *J. Pharm. Sci.* **63**, 479-510 (1974)
- [35] FMC: Aquacoat ECD. 1996, Philadelphia, USA
- [36] Förster H.: Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; Dissertation, Düsseldorf 1981
- [37] Frohoff-Hülsmann M. A.: Wäßrige Ethylcellulosedispersionen mit Hydroxypropylmethylcellulose als Überzugsmaterial für Arzneistoffpellets; Dissertation, Düsseldorf 1997
- [38] Frohoff-Hülsmann M. A., Lippold, B. C., McGinity, J W.: Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **48**, 67-75 (1999)
- [39] Frohoff-Hülsmann M. A., Schmitz, A., Lippold, B. C.: Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets - I. Drug release rates from coated pellets; *Int. J. Pharm.* **177**, 69-82 (1999)
- [40] Ghebre-Sellassie I., Iyer, U., Kubert, D., Fawzi, M. B.: Characterization of a new water-based coating for modified-release preparations; *Pharm. Technol.* **12**, 96-106 (1988)

- [41] Gilligan C.A., Li Wan Po, A.: Factors affecting the drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion; *Int. J. Pharm.* **73**, 51-68 (1991)
- [42] Goodhart F.W., Harris, M. R., Nesbitt, R. U.: An evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled release; *Pharm. Technol.* **8**, 64-71 (1984)
- [43] Gordon M., Taylor, J. S.: Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. I. Non-crystalline copolymers; *J. Appl. Chem.* **2**, 493-500 (1952)
- [44] Guma N.C., Kale K., Morris K.R.: Investigation of film curing stages by dielectric analysis and physical characterization; *J. Pharm. Sci.* **86**, 329-334 (1997)
- [45] Gunder W.: Mechanismus der Freisetzung von Arzneistoffen aus Ethylcellulose-Mikrokapseln; Dissertation, Düsseldorf 1992
- [46] Gunder W., Lippold B.H., Lippold B.C.: Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion; *Eur. J. Pharm. Sci.* **3**, 203-214 (1995)
- [47] Guo J.-H., Robertson, R. E., Amidon, G. L.: Influence of physical aging on mechanical properties of polymer free films: The prediction of long-term aging effects on the water permeability and dissolution rate of polymer film-coated tablets; *Pharm. Res.* **8**, 1500-1504 (1991)
- [48] Guo J.-H., Robertson, R. E., Amidon, G. L.: An investigation into the mechanical and transport properties of aqueous latex films: A new

- hypothesis for the film-forming mechanism of aqueous dispersion systems;
Pharm. Res. **10**, 405-410 (1993)
- [49] Hahn K., Ley G., Schuller H., Oberthür R.: On particle coalescence in latex films; Colloid Polym. Sci. **264**, 1092-1096 (1986)
- [50] Hancock B.C., Zografi, G.: The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids; Pharm. Res. **11**, 471-477 (1994)
- [51] Hancock B.C., Shamblin, S. L., Zografi, G.: Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures; Pharm. Res. **12**, 799-806 (1995)
- [52] Harris M.R., Ghebre-Sellassie I., Nesbitt R.U.: A water-based coating process for sustained release; Pharm. Technol. 102-107 (1986)
- [53] Hemminger W.F., Cammenga, H. K., Methoden der Thermischen Analyse. 1989, Heidelberg: Springer-Verlag
- [54] Henkel KGaA: Product Data Sheet Texapon K 1296 Powder, 1998, Düsseldorf
- [55] Hercules: Chemical and physical properties of Hercules Ethylcellulose. 1982, Wilmington, USA
- [56] Hoechst AG: Produktinformation: Tylose H-Marken. 1983, Frankfurt
- [57] Hoechst AG: Datenblatt zur Qualitätssicherung von Aklylose. 1993, Frankfurt

- [58] Hutchings D.E., Sakr, A.: Influence of pH and plasticizers on drug release from ethylcellulose pseudolatex coated pellets; *J. Pharm. Sci.* **83**, 1386-1390 (1994)
- [59] Isaacs P.K.: Influence of emulsifiers on film formation from latexes; *J. Macromol. Chem.* **1**, 163-185 (1965)
- [60] Joanicot M., Wong K., Cabane B.: Interdiffusion in cellular latex films; *Macromol.* **29**, 4976-4984 (1996)
- [61] Juhué D., Lang, J.: Effect of surfactant postadded to latex dispersion on film formation: A study by atomic force microscopy; *Langmuir* **9**, 792-796 (1993)
- [62] Juhué D., Wang, Y., Lang, J., Leung, O.-M., Goh, M.C., Winnik, M.A.: Surfactant exudation in the presence of a coalescing aid in latex films studied by atomic force microscopy; *J. Polym. Sci. B* **33**, 1123-1133 (1995)
- [63] Junginger H., Führer, C., Beer, A., Ziegenmeyer, J.: Polymorphie bei Salben; *Pharm. Ind.* **41**, 380-385 (1979)
- [64] Keddie J. L., Meredith, P., Jones, R. A. L., Donald, A. M.: Kinetics of film formation in acrylic latices studied with multiple-angle-incidence ellipsometry and environmental SEM; *Macromol.* **28**, 2673-2682 (1995)
- [65] Keddie J. L.: Film formation of latex; *Mat. Sci. Eng.* **21**, 101-170 (1997)
- [66] Laggner A. N., Müllner, M.: Status Asthmaticus; *Intensivmed.* **37**, 293-297 (2000)

- [67] Laicher A., Fuchs, W. S.: Die Pellet-Technologie; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **48**, 540-547 (1998)
- [68] Lehmann & Voss & Co.: Certificate of Analysis Aquacoat ECD Ethylcellulose Aqueous Dispersion. 1999, Hamburg
- [69] Lehmann K.: In Wasser dispergierbare, hydrophile Acrylharze mit abgestufter Permeabilität für diffusionsgesteuerte Wirkstoffabgabe aus Arzneiformen; *Acta Pharm. Technol.* **32**, 146-152 (1986)
- [70] Lehmann K. O. R.: Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems; in McGinity J.W. (Eds.), *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, New York 1997
- [71] Li S. P., Mehta, G. N., Buehler, J. D., Grim, W. M., Harwood, R. J.: The effect of film-coating additives on the in vitro dissolution release rate of ethyl cellulose-coated theophylline granules; *Pharm. Technol.* **14**, 20-24 (1990)
- [72] Lippold B. C., Förster, H.: Entwicklung, Herstellung und in-vitro-Testung von peroralen Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; *Pharm. Ind.* **44**, 735-740 (1982)
- [73] Lippold B. C., Gunder, W., Lippold, B. H.: Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersoin aquacoat ECD-30 and 20% dibutyl sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion; *Int. J. Pharm.* **47**, 27-32 (1999)

- [74] Lippold B. C., Monells Pagés, R.: Control and stability of drug release from diffusion pellets coated with the aqueous quaternary polymethacrylate dispersion Eudragit RS 30 D; *Pharmazie* **6**, 477-483 (2001)
- [75] Lippold B. C., Monells Pagés, R.: Film formation, reproducibility of production and curing with respect to release stability of functional coatings from aqueous polymer dispersions; *Pharmazie* **56**, 5-17 (2001)
- [76] Lippold B. C., Lippold B. H., Sutter B. K., Gunder W.: Properties of aqueous, plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulations; *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **16**, 1725-1747 (1990)
- [77] Lippold B. H., Sutter B. K., Lippold B. C.: Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethyl cellulose dispersion; *Int. J. Pharm.* **54**, 15-25 (1989)
- [78] Lorck C. A., Grunenberg P. C., Jünger H., Laicher H.: Influence of process parameters on sustained-release theophylline pellets coated with aqueous polymer dispersions and organic solvent-based polymer solutions; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **43**, 149-157 (1997)
- [79] Luzzi L. A.: Microencapsulation; *J. Pharm. Sci.* **59**, 1367-1376 (1970)
- [80] Merck Eurolab GmbH: *Der Laborkatalog Merck*. 2001, Darmstadt
- [81] Möller J. C., Püst, B. Austing, A., Reiss, I., Kohl, M., Gortner, L.: Management der kardiorespiratorischen Instabilität (Apnoen, Bradykardien, Entsättigungen) bei sehr kleinen Frühgeborenen; *Perinatal Med.* **10**, 24-32 (1998)

- [82] Monells Pagées R.: Steuerung und Stabilität der Arzneistofffreisetzung aus Diffusionspellets überzogen mit der wäßrigen Polymethacrylatdispersion Eudragit® RS 30 D; Dissertation, Düsseldorf 1999
- [83] Mosselmann C., Mourk, J., Dekker, H.: Enthalpies of phase change and heat capacities of some long-chain alcohols. Adiabatic semi-microcalorimeter for studies of polymorphism; J. Chem. Thermodynamics **6**, 477-487 (1974)
- [84] Okhamafe A. O., York, P.: Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing additives using thermal analysis techniques; J. Pharm. Sci. **77**, 438-443 (1988)
- [85] Opitz U., Süß, W.: Influence of plasticizers on the mechanical properties of free ethylcellulose films (Surelease); Proc. 3rd World Meeting APV, Berlin 127-128 (2000)
- [86] Oshlack B.: Stabilized controlled release substrate having a coating derived from an aqueous dispersion of hydrophobic polymer; US-Patent 5,273,760 (1993)
- [87] Osterwald H., Eisenbach, C.D., Bauer, K.H.: Wirkungsweise und Optimierungsmöglichkeiten der Anwendung von Weichmachern in Filmüberzügen; Acta Pharm. Technol. **28 (1)**, 34-43 (1982)
- [88] Ozturk A. G., Ozturk, S. S., Palsson, B. O., Wheatley, T. A., Dressman, J. B.: Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film; J. Controlled Release **14**, 203-213 (1990)

- [89] Protzmann T. F., Brown, G. L.: An apparatus for the determination of the minimum film formation temperature of polymer emulsions; *J. of A. Polm. Sci.* **4**, 81-85 (1960)
- [90] Randerath W., Rühle, K.-H.: Pharmakotherapie des Asthma bronchiale; *Med. Monatszeitschrift Pharm.* **24**, 109-118 (2001)
- [91] Reuter J., Würflinger, A.: Differential thermal analysis of long-chain n alcohols under high pressure; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **99**, 1247-1251 (1995)
- [92] Röhm: Normenblatt: Eudragit RL/RS 30 D. 1995, Darmstadt
- [93] Röhm: Anwendungstechnisches Merkblatt: Retardierende Überzüge mit Eudragit RL/RS aus wäßrigen Dispersionen. 1996, Darmstadt
- [94] Rowe R.C.: Materials used in the film coating of oral dosage forms; in: *Materials used in pharmaceutical formulations*, Blackwell Scientific Publication, Oxford 1984, 1-36
- [95] Savastano L., Leuenberger, H., Merkle, H. P.: Membrane modulated dissolution of oral drug delivery systems; *Pharm. Acta Helv.* **70**, 117-124 (1995)
- [96] Sheetz D. P.: Formation of films by drying of latex; *J. of A. Polm. Sci.* **9**, 3759-3773 (1965)
- [97] ShinEtsu: Produktinformation: Pharmacoat. 1996, Tokio, Japan

- [98] Singh S. K.: Ibuprofen release from beads coated with an experimental latex: Effect of certain variables; Drug. Dev. Ind. Pharm. **23**, 145-155 (1997)
- [99] Sinko C. M., Yee A. F., Amidon G. L.: The effect of physical aging on the dissolution rate of anionic polyelectrolytes; Pharm. Res. **7**, 648-653 (1990)
- [100] Stauffer D., Aharony, A.: Introduction to percolation theory. 1994, Bristol: Taylor & Francis Inc.
- [101] Stern R.: Persönliche Mitteilung über Tylose H 10 D4, 2001
- [102] Steward P.A., Hearn, J., Wilkinson, M.C.: An overview of polymer latex film formation and properties; Adv. Colloid Interface Sci. **86**, 195-267 (2000)
- [103] Sutter B.: Wäßrige Ethylcellulosedispersionen zur Herstellung von Mikrokapseln mit gesteuerter Arzneistofffreisetzung; Dissertation, Düsseldorf 1987
- [104] Sutter B., Lippold B. H., Lippold B. C.: Polymerfilme als Diffusionsbarrieren für perorale Retardarzneiformen unter besonderer Berücksichtigung wäßriger Dispersionen; Acta Pharm. Technol. **34**, 179-188 (1988)
- [105] TA Instruments GmbH: Thermische Analyse in der Mikrowelt. 1999, Alzenau
- [106] Vanderhoff J. W., Tarkowski, H. L., Jenkins, M. C., Bradford, E. B.: Theoretical consideration of the interfacial forces involved in the coalescence of latex particles; J. Macromol. Chem. **1**, 361-397 (1966)
- [107] Vanderhoff J. W.: Mechanism of film formation of latices; Br. Polym. J. **2**, 161-173 (1970)

- [108] Voyutskii S. S.: Amendment to the papers by Bradford, Brown and co-workers: "Concerning mechanism of film formation from high polymer dispersions"; J. Polym. Sci. **32**, 528-530 (1958)
- [109] Wagner T.: Feste, perorale Retardarzneiformen, 1994, APV
- [110] Wang Y., Kats, A., Juhué, D., Winnik, M. A.: Freeze-fracture studies of latex films formed in the absence and presence of surfactant; Langmuir **8**, 1435-1442 (1992)

- [111] Watanabe A.: Synthesis and physical properties of normal higher primary alcohols. IV. Thermal and X-ray studies on the polymorphism of the alcohols of even carbon numbers from dodecanol to tetratriacontanol; Bull. Chem. Soc. Jpn **34**, 1728-1734 (1961)
- [112] Wessling M., Bodmeier, R.: Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat, or an organic ethylcellulose solution; Eur. J. Pharm. Biopharm. **47**, 33-38 (1999)
- [113] Wettengel R., Böhning, W., Cegla, U., Criée, C., Fichter, J., Geisler, L., Fabel, H., Köhler, D., Konietzko, N. Lindemann, H., Magnussen, H., Matthys, H., Meister, R., Morr, H., Nolte, D., Petro, W., Schultze-Werninghaus, G., Sill, V., Sybrecht, G., Wiesner, B., Worth, : Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Behandlung von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem; Med. Klin. **90**, 3-7 (1995)
- [114] Wettengel R., Berdel, D., Hofmann, D., Krause, J., Kroegel, C, Kroidl, R. F., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Meister, R., Morr, H., Nolte, D., Rabe, K. F., Reinhardt, D., Sauer, R., Schultze-Werninghaus, G., Ukena, D., Worth, H.: Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen; Med. Klin. **93**, 639-650 (1998)
- [115] Wettengel R.: Theophyllin - Rückblick, Standortbestimmung und Ausblick; Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48**, 535-539 (1998)
- [116] Wheatley T. A., Steuernagel, C. R.: Latex emulsions for controlled drug delivery; in McGinity J.W. (Eds.), Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, New York 1997, 1-54

- [117] Wheeler O. L., Jaffe, H. L., Wellman, N.: A mechanism of film formation of polyvinyl acetate emulsions; Official Dig. **26**, 1239-1241 (1954)
- [118] Winnik M. A., Wang, Y.: Latex film formation at the molecular level: the effect of coalescing aids on polymer diffusion; J. Coat. Technol. **64**, 51-61 (1992)
- [119] Winnik M. A.: Latex film formation; Current Op. Col. Int. Sci. **2**, 192-199 (1997)
- [120] Wurster D. E.: Air-suspension technique of coating drug particles; J. Am. Pharm. Ass. **48**, 451-454 (1959)
- [121] Zhang G., Schwartz, J. B., Schnaare, R. L.: Bead coating. I. Change in release kinetics (and mechanism) due to coating levels; Pharm. Res. **8**, 331-335 (1991)
- [122] Zhao C.-L., Holl, T., Pith, T., Lambla, M.: Surface analysis and adhesion properties of coalesced latex films; Br. Polym. J. **21**, 155-160 (1989)
- [123] Zhao C.-L., Holl, Y., Pith, T., Lambla, M.: FTIR-ATR spectroscopic determination of the distribution of surfactants in latex films; Colloid Polym. Sci. **265**, 823-829 (1987)
- [124] Zhao C.-L., Dobler F., Pith T., Holl Y., Lambla M.: Surface composition of coalesced acrylic latex films studied by XPS and SIMS; J. Colloid Interface Sci. **128**, 437-449 (1989)

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname	Andresen, Erk Thomas
Geburtsdatum / -ort	2. März 1971, Hamburg
Familienstand	verheiratet mit Elke Andresen, geb. Schneider
Kinder	Sohn Ole Thies, geb. am 30. Mai 2000

Schulbildung, Wehrdienst und Studium

1982 - 1991	Wolfgang-Borchert-Gymnasium, Halstenbek
Mai 1990	Abitur
1990 - 1991	Grundwehrdienst, Kellinghusen
1991 - 1996	Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
März 1994	1. Staatsexamen
März 1996	Abschluss des Hochschulstudiums mit dem 2. Staatsexamen
Juli 1997	3. Staatsexamen und Approbation als Apotheker

Berufspraxis und Weiterbildung

März 1995	wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pharmazeutische Chemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
April 1996 - Juni 1996	Pharmaziepraktikum in der Scheele-Apotheke, Greifswald
Juli 1996 - Sept. 1996	Pharmaziepraktikum in der Baumschulen-Apotheke, Halstenbek
Okt. 1996 - März 1997	Galenische Entwicklung, Bayer AG, Leverkusen
Sept. 1998 - März 2002	wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Febr. 2002	Promotion mit dem Thema „Bedeutung der Temperung für die Arzneistofffreisetzung aus Diffusionspellets mit Ethylcelluloseüberzügen aus wässriger Dispersion sowie deren Stabilität“
seit Jan. 1998	Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie (Abschluss voraussichtlich Sommer 2002)
seit Jan. 2000	Organisator der online-Wissensdatenbank www.pharmtech.de

