Hydrokolloidretardarzneiformen mit endbeschleunigter Freisetzung

INAUGURAL-DISSERTATION

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

vorgelegt von

Oliver Ludwig Freichel
aus Saarlouis

Düsseldorf 2002

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. B.C. Lippold
2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2002

Zum Gelingen der vorliegenden Dissertation haben eine ganze Reihe von Menschen beigetragen, denen ich danken möchte:

Prof. Dr. B.C. Lippold für die Betreuung der Arbeit, seinen menschlichen Umgangsstil und den Freiraum, den er mir bei der Gestaltung und Durchführung der Arbeit ließ.

Prof. Dr. R. Bauer für die freundliche Übernahme des Korreferates sowie die schnelle und gründliche Durchsicht der Arbeit.

Tanja und Thomas für ihre Freundschaft und dafür, dass sie immer an meiner Seite standen.

Dem ganzen Arbeitskreis für das Erdulden meines Arbeitsstiles und unzählige schöne Stunden, sei es bei der Arbeit, auf einer der zehntausend Partys oder den unvergessenen Kongressfahrten.

Meiner Frau Andrea für ihre Geduld mit mir und ihre Unterstützung in schwachen Momente

A. EINLEITUNG 1

B. EINFÜHRUNG 3

I. Hydrokolloidtabletten 3

1. Einordnung 3

2. Freisetzungsmechanismen und –kinetik 3

2.1. Polymerquellung und –auflösung 3

2.2. Freisetzungskinetik 6

2.3. Diffusionskontrollierte Freisetzung (Case I) 8

2.4. Erosionskontrolle 9

2.4.1. Diffusionsschichtmodell 9

2.4.2. Polymerauflösungsmodell 10

2.4.3. Polymerpartikelerosion 10

2.5. Relaxationskontrolle 11

2.6. Super-Case II 11

2.7 Anomaler Transport 11

2.8. Einflußfaktoren auf die Arzneistofffreigabe 13

3. Einbettungsmaterialien 14

3.1. Übersicht 14

3.2. Polyvinylalkohole 15

3.3. Celluloseether 16

II. Biopharmazeutische und pharmakokinetische Betrachtung bezüglich retardierter Freisetzungen 18

1. Anatomische und physiologische Betrachtung des Magen-Darm-Traktes 18

2. Pharmakokinetik/Pharmakodynamik 20

III. Bisherige Ansätze zur Konzeption von Freisetzungsprogression bei Hydrokolloidtabletten 24

1. Coat and Core Formulierungen 25

2. Mehrschichttabletten 26

3. Zusatz pH-abhängig löslicher Substanzen 27
4. Formulierungen mit pH-abhängigen Quellstoffen 28
5. Formulierungen mit im Dickdarm abbaubaren Substanzen 28

IV. Zielsetzung der Arbeit 30

C. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE 32

I. Progression der Freisetzung durch Zusatz von organischen Säuren 32
1. Auswahl der Modellarzneistoffe 32
2. Ausgangspunkt der Untersuchungen 36
3. Auswahl der Basispolymere, Freisetzungsparameter 36
3.1. Polyvinylalkohole 36
3.2. Celluloseether 40
4. Auswahl und Charakterisierung der organischen Säuren 41
4.1. Löslichkeits-pH-Profile von Glutaminsäure und Sebacinsäure 42
4.1.1. Glutaminsäure 42
4.1.2. Sebacinsäure 44
4.2. pKs-Wert Bestimmung Glutaminsäure und Sebacinsäure 44
4.2.1. pKs-Wert-Bestimmung aus den pH-Löslichkeitsprofilen 45
4.2.2. pKs-Bestimmung nach Parke und Davis 46
5. Freisetzungsuntersuchungen 47
5.1. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher organischer Säuren 48
5.2. Freisetzung aus unterschiedlichen Einbettungsmaterialien 49
5.2.1. Polyvinylalkohole 49
5.2.2 Celluloseether 54
5.3. Freisetzung bei diskreten pH-Werten 57
5.4. Freisetzung nach Variation der Glutaminsäuremenge 59
6. Korrelation von Erosion und Freisetzung 62
7. Pressdruckabhängigkeit 65

8. Quellungsuntersuchungen 66
9. Bestimmung des Mikro-pH-Wertes in der Tablette während der Freisetzung 68
10. Zusammenfassung 71

II. Progression der Freisetzung durch Zusatz von nicht- bzw. schwer löslichen Hilfsstoffen 73
1. Ausgangspunkt der Untersuchungen 73
2. Thermomanalytische Charakterisierung der eingesetzten Basispolymere 73
3. Freisetzungsuntersuchungen 76
3.1. Freisetzung nach Zusatz schwerlöslicher Substanzen 76
3.2. Einsatz von Arzneistoffen mit verschiedenen Löslichkeiten 78
Pentoxifyllin 80
3.3. Partikelgrößenabhängigkeit der Freisetzung 80
3.3.1. Partikelgrößenanalysen 80
3.3.2. Einfluss der Partikelgröße des Basispolymers 81
3.3.3. Einfluss der Partikelgröße der Zusätze 83
3.4. Hydrodynamikabhängigkeit der Freisetzung 84
3.5. Ionenstärkenabhängigkeit der Freisetzung 88
3.6. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher Mengen an schwerlöslichem Zusatz 89
3.7. Verwendung weiterer Hydrokolloide als Einbettungsmaterial 91
3.7.1 Polyvinylalkohole 91
3.7.2. Celluloseether 93
3.8. Einfluss unterschiedlicher pH-Werte 94
3.8.1. Diskrete pH-Werte 94
3.8.2. Einsatz eines pH-Gradienten 95
3.9. Anorganische Hilfsstoffe als schwerlösliche Zusätze 96
4. Untersuchungen zum Freisetzungsmechanismus 97
4.1. Fotographische Dokumentation von Tabletten während der Freisetzung nach Zusatz von Methylenblau 97

4.2. Korrelation der beobachteten Strukturveränderungen mit der Arzneistofffreisetzung 103
4.3. Untersuchungen zur Relaxationskontrolle als Mechanismus der Progression 105
4.3.1. Makroskopische Detektion der Lösungsmittelfront und Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit 107
4.3.2. Wasserabsorption der Presslinge nach Lagerung bei 95% relativer Feuchte 109
4.3.3. TMA-Analyse und Freisetzung aus vorgequollenen Tabletten 111
5. Untersuchung der Eigenspannung als Mechanismus der Progression der Freisetzung 115
5.1. Freisetzung von hitzebehandelten Presslingen 116
5.2. Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen 119
5.3. TMA-Expansionsuntersuchungen 120
5.4. Pressdruckabhängigkeit der Freisetzung 123
6. Viskositätsmessungen von wässrigen Polyvinylalkohol-lösungen nach Zusatz von Arzneistoffen unterschiedlicher Löslichkeit 124
7. Erosions-Freisetzungs-Korrelationen nach Zusatz von Arzneistoffen mit verschiedener Löslichkeit 126
8. Rechnerische Bewertung des Erosions- und Diffusionsanteils 128
9. Texturanalyse 131
10. REM-Aufnahmen von teilweise freigesetzten Tabletten 134
11. Vorhersage des Auftretens einer Progression der Freisetzung bei Polyvinylalkoholeinbettungen 136
12. Zusammenfassung 139

III. Progression der Freisetzung durch Zusatz von magensaftresistenten Polymeren 142
1. Ausgangspunkt der Untersuchungen 142
1.1. Auswahl und Charakterisierung magensaftresistenter Zusätze 142
1.1.1. Hydroxypropylmethylcelluloseactetatsuccinate (HPMCAS) 143

1.1.2. Polymethacrylate 144
1.2. Verwendete Basispolymere 145
2. Freisetzungsuntersuchungen 145
2.1. Freisetzungen bei diskretem pH-Wert 146
2.2. Freisetzungen mit pH-Gradient 150
3. Einflussfaktoren auf die Freisetzung 156
3.1. Hydrodynamik 156
3.2. Salzkonzentration im Freisetzungsmedium 159
3.3. pH-Abhängigkeit 160
3.4. Partikelgröße 161
4. Mechanismus der Progression der Freigabe aus Systemen mit sauren Polymeren als Zusatz 163
4.1. Bedeutung der sauren Eigenschaften der magensaftresistenten Zusätze 163
4.1.1 Verwendung von neutralisiertem HPMCAS HF als Zusatz 163
4.1.2 Ersatz von HPMCAS HF durch schwerlösliche Substanzen 164
4.2. Makroskopisch beobachtbare Strukturveränderungen der Presslinge während der Freisetzung 165
4.3. Texturanalyse während der Freisetzung 167
4.3.1. Auswerteschema 167
4.3.3. Freisetzungen mit Gradient des Lösungsmittels 169
5. Variation des Freisetzungsprofils 174
5.1. Zusatz von leichtlöslichen Hilfsstoffen 174
5.2. Variation des Verhältnisses Hydrokolloid / HPMCAS HF 176
5.3. Variation der Tablettengeometrie 177
6. Freisetzung aus Minitabletten 179
6.1. Freisetzung aus 90 mg Formulierungen 180
6.2. Freisetzung aus 20 mg Formulierungen 181
6.2.1. Formulierungen mit Basispolymer und magensaftresistentem Zusatz 181
6.2.2. Formulierungen mit magensaftresistentem Polymer als Matrix 182
6.2.3. Eignung von magensaftresistenten Zusätzen als Matrixbildner 184

7. Untersuchungen an Fertigarzneimitteln 187
7.1. Adalat® Eins..... 187
7.1.1. Freisetzung mit pH-Gradient 187
7.1.2. Freisetzung bei diskreten pH-Werten 188
7.2. Corinfar® uno 190
8. Zusammenfassung 191

IV. Progression der Freisetzung durch Zusatz von sauren Quellstoffen..... 194
1. Ausgangspunkt der Untersuchungen 194
2. Auswahl und Charakterisierung saurer Quellstoffe 194
2.1. Quellungsuntersuchungen..... 195
2.2. pK_s-Bestimmung nach Parke-Davis 199
3. Freisetzungsuntersuchungen..... 202
3.1. Freisetzung nach Zusatz verschiedener Quellstoffe bei diskreten pH-Werten 202
3.1.1. Polyvinylalkoholeinbettungen..... 202
3.1.2. Celluloseethereinbettungen 203
3.2. Freisetzung unter Simulation eines pH-Gradienten..... 207
3.3. pH-Abhängigkeit der Freisetzung 210
3.4. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher Mengen an Quellstoff 212
4. Erosions-Freisetzungskorrelation..... 213
5. Na-Alginat als Matrix 215
6. Zusammenfassung 217

V. Künstliche Polymerpartikelerosion bei der Verwendung von Methyl-hydroxyethylcellulose als Einbettungsmaterial 219
1. Ausgangspunkt der Untersuchungen..... 219
2. Charakterisierung faserhaltiger Methylhydroxyethylcellulosen..... 220
2.1. Mikroskopische Aufnahmen von Methylhydroxy-ethylcellulosen 220

2.1.1. MHEC 10000 B 220
2.1.2. MHEC Typen Metolose SNB 30 T und Tylose MHB 60000 P4 221
2.2. Trennung von MHEC 10000 B in lösliche und unlösliche Bestandteile 223
2.2.1. Zentrifugation 223
2.2.2. Freisetzung aus faserfreien und faserhaltigen MHEC 10000 B-Einbettungen 225
3. Charakterisierung der als Zusatz verwendeten Cellulosefasern 227
4. Zumischung unlöslicher Fasern zu faserfreien Cellulosederivaten 229
4.1. Manuelles Zumischen der Cellulosefasern zu verschiedenen faserfreien Celluloseethern 229
4.1.1. Tylose MHB 60000 P4 230
4.1.2. MHPC 65 SH 50 231
4.1.3. SNB 30 T 232
4.2. Spezielle Verfahren zur Zumischung der unlöslichen Fasern 233
4.2.2. Gefriertrocknung 236
4.2.3. Ausfällen von faserhaltigen MHEC-Lösungen durch Temperaturerhöhung 238
5. Zusammenfassung 242

D. METHODEN UND MATERIALIEN 244

1. Löslichkeitsbestimmung der Arzneistoffe 244
2. Bestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen der organischen Säuren 244
3. pK_s - Wert Bestimmungen organischer Säuren und saurer Quellstoffe 245
3.1. Differenztitrimetrische Bestimmung 245
3.2. pK_s-Bestimmung aus den Löslichkeits-pH-Profilen 245
4. Viskositätszahlmessungen der Polyvinylalkohole 246
5. Siebanalyse 246

6. Freisetzungsuntersuchungen 247
6.1. Herstellung der Tabletten 247
6.2. Trocknung und Lagerung der Presslinge 248
6.3. Freisetzung 248
7. Erosionsuntersuchungen 249
8. Thermoanalytische Methoden 249
8.1. Herstellung, Lagerung und Vorquellung der Presslinge 249
8.2. TMA - Penetrationsmessung 250
8.3. TMA - Expansionsmessung 250
9. Abtrennung und Bestimmung des Anteils an unlöslichen Polymerfasern 250
9.1. Herstellung der Polymerlösungen 250
9.2. Zentrifugation 251
10. Quellunguntersuchungen 251
11. Photographische Aufnahmen farbstoffhaltiger Tabletten 252
12. Texturanalyse 252
13. REM-Aufnahmen von teilweise freigesetzten Tabletten 254
14. Sprühtrocknung faserhaltiger Celluloseether-Suspensionen 255
15. Gefriertrocknung faserhaltiger Celluloseether-Suspensionen 255
16. Mikroskopische Aufnahmen 256
17. Materialien 257
18. Verwendete Abkürzungen und Symbole 264

E. ZUSAMMENFASSUNG 266

F. LITERATUR 273

A. EINLEITUNG

Perorale Retardarzneiformen stellen heute das bedeutendste Prinzip zur kontrollierten Wirkstoffapplikation dar [82, 182]. Primärziel bei ihrer Verabreichung ist eine Verlängerung der Arzneistofffreigabe im Vergleich zu konventionellen Arzneiformen. Insbesondere der aus der schnellen Ausscheidung von Arzneistoffen mit hohen Eliminationskonstanten resultierende starke Abfall der Plasmaspiegel kann damit verhindert werden. Die Steuerung der Geschwindigkeit und Dauer der Arzneistoffabgabe durch die Retardarzneiform ermöglicht es, Plasmaspiegelkonzentrationen im therapeutischen Bereich einzustellen und deren Fluktuationen zu minimieren, die ein Unterschreiten der minimalen Wirkkonzentration oder Überschreiten der minimalen toxischen Konzentration zur Folge haben könnten. Daraus resultieren vor allem bei Arzneistoffen mit geringer therapeutischer Breite weniger Nebenwirkungen und damit erhöhte Therapiesicherheit. Im Zusammenspiel mit reduzierten Einnahmefrequenzen und günstigeren Einnahmezeitpunkten führt dies zu einer verbesserten Compliance des Patienten.

Überzogene Arzneiformen, Matrixtabletten und Hydrokolloideinbettungen stellen die zur Zeit gebräuchlichsten Retardierungsprinzipien dar. Bei letzteren wird die Retardierung durch Verwendung wasserlöslicher, quellfähiger Polymere als Einbettungsmaterial realisiert [118]. Die Einbettung in Hydrokolloide bietet neben der einfachen und kostengünstigen Herstellung den Vorteil, dass auch für schwerlösliche Arzneistoffe retardierte Wirkstofffreigabe gewährleistet werden kann, wenn die Freisetzung erosionskontrolliert erfolgt [114, 228]. Daneben lässt sich das Auftreten von Dose-Dumping, der schlagartigen Freisetzung der gesamten in einer Arzneiform enthaltenen Wirkstoffdosis bei Beschädigung der Formulierung, durch Verwendung von Hydrokolloideinbettungen ausschließen. Auch die Robustheit der Arzneistofffreigabe, zu der vor allem die pH-unabhängige Freisetzung im Falle von nichtionischen Polymeren und die geringe Hydrodynamikabhängigkeit einiger Einbettungen zählt [114], haben zur Etablierung dieses Retardierungsprinzips beigetragen.

Die mit erosionskontrolliert freisetzenden Hydrokolloideinbettungen erzielte konstante Wirkstoffzufuhr durch Arzneistofffreigabe nullter Ordnung galt lange Zeit als Grundlage einer optimalen Therapie, weil durch sie konstante Plasmaspiegelkonzentrationen im menschlichen Organismus herbeigeführt werden sollen [116]. Eine solche Betrachtungsweise vernachlässigt jedoch physiologische Gegebenheiten des menschlichen Organismus. Diese bedingen, dass konstante Freisetzung aufgrund unterschiedlicher Resorptionsraten in den verschiedenen Bereichen des Gastrointestinaltraktes nicht unbedingt in konstanten Plasmaspiegeln resultiert. Insbesondere verlangsamt sich die Resorption im Dickdarm, soweit dort überhaupt Resorption stattfindet. Die Konsequenz ist häufig ein reduziertes Ausmaß der Bioverfügbarkeit desjenigen Dosisanteils, der langsam im Dickdarm freigesetzt wird. Hier wäre eine Beschleunigung der Freisetzung der Freisetzung am Ende des Prozesses angezeigt. Daneben ermöglichen nicht konstante Freisetzungen aber auch, bewusst nicht konstante Plasmaspiegel zu erzielen. Z.B. können chronopharmakologische Überlegungen, Toleranzphänomene sowie pharmakodynamische Gegebenheiten ein Abweichen von konstanten Plasmaspiegeln indizieren [116].

Im Rahmen dieser Arbeit werden daher Möglichkeiten vorgestellt, die Arzneistofffreigabe aus Hydrokolloideinbettungen zu modifizieren. Das Erzielen einer Endbeschleunigung der Freisetzung steht dabei im Vordergrund der Untersuchungen. Das resultierende Freigabesystem soll sich durch einfache und kostengünstige Herstellung auszeichnen und eine Weiterverarbeitung zu einer multiple units-Arzneiform ermöglichen. Bei der Entwicklung soll auf bereits gut charakterisierte Polymere, insbesondere vom Typ der Cellulosether sowie der Polyvinylalkohole [114, 140, 228] zurückgegriffen werden. Geringe Hydrodynamikabhängigkeit und Verwendbarkeit für leicht- und schwerlösliche Arzneistoffe sind weitere Anforderungen an die Formulierung. Daneben ist vor allem der Einfluss von pH-Wert, Rührgeschwindigkeit und Salzkonzentration auf die resultierenden Freigabeprofile zu untersuchen, um die Robustheit der Freisetzung gegenüber den in vivo bestehenden interindividuellen Unterschiede zu testen.

B. EINFÜHRUNG

I. Hydrokolloidtabletten

1. Einordnung

Die Einbettung von Arzneistoffen in Hydrokolloide stellt ein einfaches und kostengünstiges Prinzip zur kontrollierten Wirkstoffabgabe dar. Bereits in den 60er Jahren erschienen erste Arbeiten über die Verwendung von hydrophilen, wasserlöslichen Polymeren als Retardierungshilfsmittel. Die Freigabe des zunächst in einem glasartig vorliegendem Polymer eingebetteten Arzneistoffs wird dabei durch den Zutritt von Lösungsmedium zur Arzneiform aktiviert. Dabei tritt Quellung und Gelbildung des Hydrokolloid-Presslings auf. In Abhängigkeit von den Eigenschaften des eingesetzten Hydrokolloidbildners und des inkorporierten Arzneistoffs werden verschiedene Freisetzungsmechanismen beobachtet. Dabei kommt es im Laufe der Zeit auch zu einer Auflösung des mehr oder weniger stabilen Hydrokolloidgelkörpers.

2. Freisetzungsmechanismen und - kinetik

2.1. Polymerquellung und - auflösung

Beim ersten Kontakt der Hydrokolloid-Einbettung mit dem Lösungsmedium wird eine Teil des Wirkstoffs schlagartig freigesetzt. Man bezeichnet dieses Lösen und Freisetzen des an der Oberfläche befindlichen Arzneistoffs als Burst-Effekt. Die einsetzende Flüssigkeitsaufnahme führt dann zur Volumenzunahme und Quellung des Hydrokolloid-Preßlings. Die sogenannte Quellungsfront (AA’ in Abb.1) grenzt dabei die bereits gequollene Schicht vom noch trockenen Kern des Presslings ab. Die aufgenommene Flüssigkeit fungiert als Weichmacher und erniedrigt die Glasübergangstemperatur des Einbettungsmaterials. Sinkt die Glasübergangstemperatur in der gequollenen Schicht dabei unter die Freisetzungstemperatur, so wird das zunächst glasartig vorliegende Polymer in den gummielastischen Zustand überführt. Innerhalb der gequollenen Schicht

kann das Polymer je nach aufgenommener Flüssigkeitsmenge also im gummielastischen oder glasartigen Zustand vorliegen. Die Grenze zwischen diesen beiden Zuständen wird als Phasenübergangsfront bezeichnet. Die äußere Begrenzung des Presslings zum Lösungsmedium stellt die Erosionsfront dar (DD' in Abb.1), da dort entweder Erosion oder Auflösung des polymeren Trägermaterials erfolgt. Im Falle starker Erosion oder schneller Auflösung liegt die Erosionsfront innerhalb der Grenzen des ursprünglichen trockenen Presslings (BB' in Abb.1). Dominiert die Quellung über die Erosion, so liegt die Erosionsfront aufgrund der starken Volumenzunahme des Gelkörpers außerhalb der ursprünglichen Grenzen des Tablettenkörpers. Der Freisetzungsprozess des Arzneistoffes beginnt an der sogenannten Diffusionsfront, die sich zwischen Erosions- und Quellungsfront befindet (CC' in Abb.1). Von der Diffusionsfront diffundiert der gelöste Arzneistoff zur Erosionsfront, wo er in Abhängigkeit der Art des verwendeten Polymers, seiner Löslichkeit und anderen Faktoren entweder in Lösung geht oder mit Teilen der Gelschicht aberodiert. Diffusionskontrollierte Abgabe (Abb.1) wird eher bei Polymeren beobachtet, die ein stabiles Gelgerüst ausbilden können. Bei erosionskontrollierter Arzneistofffreigabe liegen Trägersysteme mit geringer Widerstandskraft vor. Hier wandert die Erosionsfront mit höherer Geschwindigkeit als die Diffusionsfront (Entleerungszone), so dass an der Erosionsfront nicht c=0 erreicht wird.

Abb.1. verdeutlicht die in der Literatur gebräuchlichen Bezeichnungen. Im folgenden wird näher auf die einzelnen Freisetzungsmechanismen eingegangen.

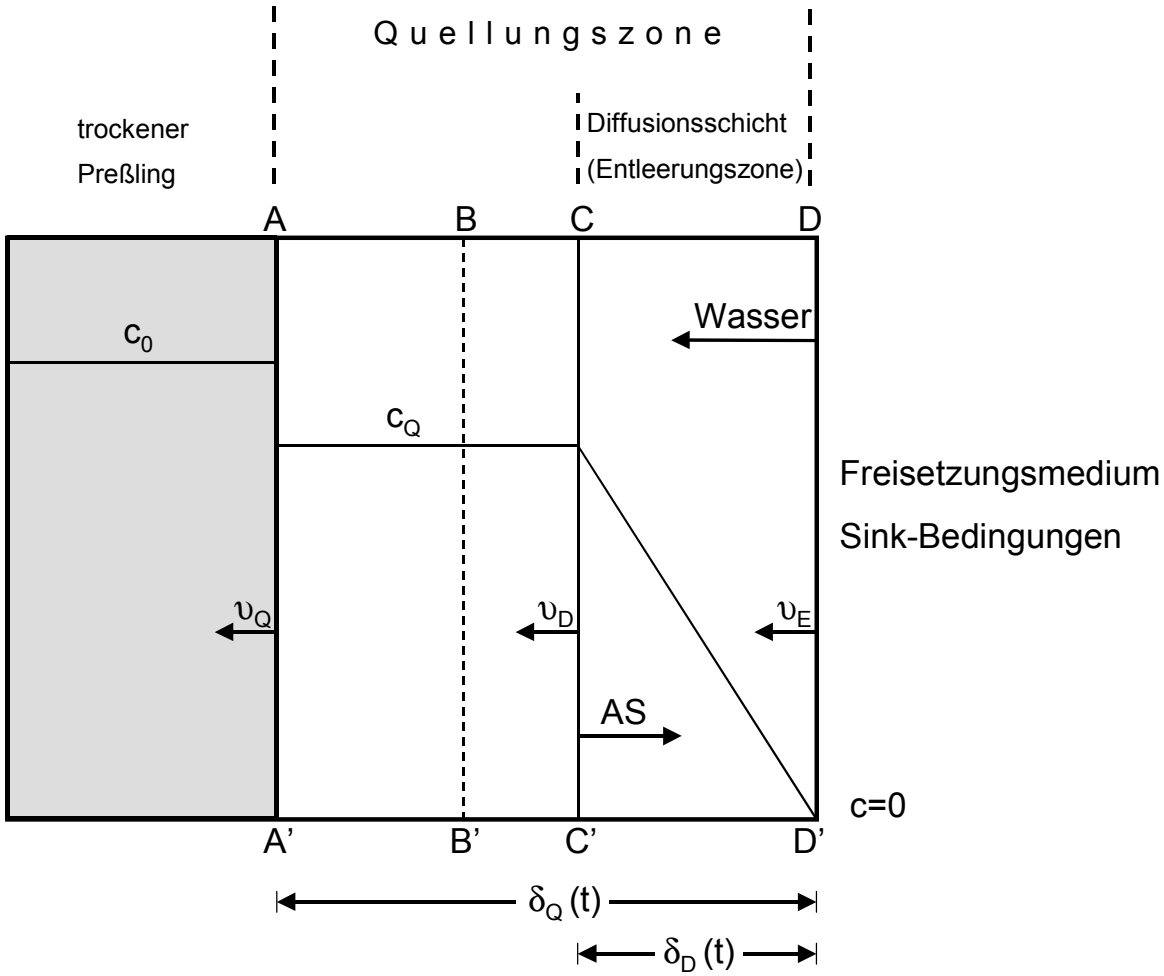


Abb. 1.: Vereinfachtes Modell des Quellungs- und Freisetzungsvorgangs bei hydrophilen Polymeren, Diffusionskontrolle

AA'	=	Quellungsfront
BB'	=	ursprüngliche Grenze des trockenen Presslings
CC'	=	Diffusionsfront
DD'	=	Erosionsfront bzw. äußere Gelbegrenzung
c_Q	=	Konzentration des Arzneistoffs (AS) in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht
c_0	=	ursprüngliche Konzentration des AS in der trockenen Matrix
$\delta_D(t)$	=	zeitabhängige Dicke der Diffusionsschicht
$\delta_Q(t)$	=	zeitabhängige Dicke der gequollenen Schicht
υ_D	=	Eindringgeschwindigkeit d. Diffusionsfront (Entleerungsfront)
υ_Q	=	Eindringgeschwindigkeit der Quellungsfront ($\upsilon_Q > \upsilon_D$)
υ_E	=	Erosionsgeschwindigkeit ($\upsilon_E << \upsilon_D$)

2.2. Freisetzungskinetik

Mit der von Korsmeyer und Peppas aus dem 1. Fickschen Diffusionsgesetz abgeleiteten und beschriebenen semiempirischen Beziehung [106, 158] (Gl. 1) kann die Freisetzungskinetik einer Hydrokolloideinbettung charakterisiert werden:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \qquad \text{Gl. 1}$$

mit M_t = freigesetzte Arzneistoffmenge zur Zeit t

M_∞ = insgesamt freigesetzte Arzneistoffmenge

k = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante

t = Zeit

n = dimensionsloser, die Kinetik der Freisetzung beschreibender Exponent

Die Beziehung kann jedoch nur für Freisetzungsdaten bis etwa 60 % freigesetzter Arzneistoff hinreichend genaue Anpassungen liefern und gilt nur dann, wenn es sich um Liberationen ohne ausgeprägten Burst-Effekt oder Lag-time handelt. Lindner erweitert die Beziehung daher um den Faktor b (Burst-Effekt) zur Ermittlung der anfänglichen Sofortfreisetzung (Gl.2).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n + b \qquad \text{Gl. 2}$$

mit b = durch Burst-Effekt freigesetzte Arzneistoffmenge

Sowohl der Exponent n als auch die Geschwindigkeitskonstante k hängen dabei stark von der Geometrie [9, 48, 115, 160, 172, 173, 217] des eingesetzten Systems ab. Tab. 1 gibt eine Übersicht über die

Freisetzungsexponenten n in Abhängigkeit von der Geometrie der Hydrokolloideinbettung für verschiedene Freisetzungskinetiken.

Tab. 1: Freisetzungsexponenten, Mechanismen und Kinetiken der Freisetzung aus Hydrokolloid-Einbettungen unterschiedlicher Geometrie

Freisetzungsexponent			**Freisetzungs-mechanismus**	**Freisetzungs-kinetik**
Plane Fläche	Zylinder	Kugel		
n = 0.5	n = 0,45	n = 0,43	Ficksche Diffusion (Case I)	$t^{0.5}$
0,5 < n < 1,0	0,45 < n < 0,89	0,43 < n < 0,85	Anomaler Transport	t^{n-1}
n = 1,0	n = 0,89	n = 0,85	Erosion oder Relaxation (Case II)	t^{0}
n > 1,0	n > 0,89	n > 0,85	Super-Case II	t^{n-1}

2.3. Diffusionskontrollierte Freisetzung (Case I)

Hydrokolloideinbettungen können den Arzneistoff unter bestimmten Bedingungen diffusionskontrolliert freisetzen [8, 10, 52, 53, 112, 118, 185]. Vor allem Hydrokolloidgerüstbildner mit hoher Widerstandskraft, die einer geringen Auflösung bzw. Erosion unterliegen, und Hydrogel-Gerüste, die aufgrund ihrer Quervernetzung unlösliche Gelkörper bilden, setzen den in ihnen dispergierten Arzneistoff durch Ficksche Diffusion frei. Treibende Kraft bei der Arzneistofffreigabe ist der zwischen Lösungsmedium und Diffusionsfront (Abb.1) bestehende Konzentrationsgradient an Arzneistoff [160]. Bei Systemen, bei denen die fortschreitende Hydratation der Polymerketten wesentlich schneller abläuft als die Diffusion der Arzneistoffmoleküle aus dem entstehenden Gel, findet man Abgaberaten mit einem linearen Zusammenhang zur Wurzel aus der Zeit. Nach Higuchi [72, 73] kann die Arzneistoffliberation je nach Löslichkeit des Arzneistoffs für ein planares System unter Sinkbedingungen und bei Konstanz von D, F und c_Q dann durch folgende Beziehungen beschrieben werden:

Lösungsmatrix:
$$Q = 2 \cdot F \cdot c_Q \cdot \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}} \qquad \text{Gl. 3}$$

Suspensionsmatrix:
$$Q = F \cdot \sqrt{D \cdot c_s \cdot (2 \cdot c_Q - c_s) \cdot t} \qquad \text{Gl. 4}$$

- Q = freigesetzte Arzneistoffmenge zur Zeit t
- F = Freisetzungsoberfläche
- D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im gequollenen Polymer
- c_Q = Arzneistoffkonzentration in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht
- c_s = Sättigungskonzentration in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht

Die Erosionsgeschwindigkeit υ_E tendiert bei solchen Systemen gegen Null. Erst gegen Ende der Freisetzung kann es, durch allmähliches Auflösen der Hydrokolloideinbettung und einer daraus resultierenden Verkürzung des Diffusionsweges, für den noch in der Einbettung vorhandenen Arzneistoff zu Abweichungen von der Wurzel-Zeit Kinetik kommen [131, 170]. Bei sehr schwer löslichen Arzneistoffen ist die Freisetzung allerdings sehr langsam. Darüber hinaus kann auch die Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs geschwindigkeitsbestimmend werden und die Freigabe des Arzneistoffs noch weiter verlangsamen, so dass der Einsatz einer diffusionskontrollierten Hydrokolloideinbettung sich nicht mehr als sinnvoll erweist [103, 203]

2.4. Erosionskontrolle

Wird bei der Arzneistofffreigabe aus Hydrokolloidmatrices eine Abweichung von der Wurzel-Zeit-Kinetik bis hin zu linearen Freisetzungsverläufen beobachtet, so ist dafür häufig Erosion der Hydrokolloideinbettung, die auch als Polymerauflösung bezeichnet wird, verantwortlich (Tab.1) [32, 70]. Diese lässt sich durch Verwendung von Polymeren mit niedrigen Viskositätskennzahlen und einer daraus resultierenden geringen Gelkörperstabilität erreichen [114, 141, 170, 216]. Der wesentliche Vorteil erosionskontrollierter Freisetzung ist die Anwendbarkeit auch für schwerlösliche Arzneistoffe.

Gegenwärtig werden 3 Modelle für die lineare Arzneistoffabgabe durch Erosion diskutiert:

2.4.1. Diffusionsschichtmodell

Verläuft die Diffusion des inkorporierten Arzneistoffes schneller als die Auflösung des Polymers, so bildet sich ein deutlicher Arzneistoffgradient in der Gelschicht aus. Die Geschwindigkeit der Arzneistoffabgabe nimmt aber ab, solange die Quellungsgeschwindigkeit der Einbettung und die Arzneistoffdiffusion aus dem Pressling schneller sind als die Auflösung des

Polymers, da der Diffusionsweg für den Arzneistoff unter diesen Bedingungen länger wird. Zu einem bestimmten Zeitpunkt kommt es zum Angleichen der Erosions- und Diffusionsgeschwindigkeit („Frontensynchronisation“), so dass eine Entleerungszone von konstanter Dicke resultiert. Der Arzneistoff wird dann mit konstanter Geschwindigkeit freigegeben, gleichbleibende Fläche vorausgesetzt [12, 37-39, 113, 149, 168].

2.4.2. Polymerauflösungsmodell

Bei Arzneistoffen mit geringer Löslichkeit liegt ein großer Teil ungelöst in der sich ausbildenden Gelschicht vor. Die Auflösung des Polymers ist dann geschwindigkeitsbestimmend für die Freisetzung des Arzneistoffs, der sich erst im Freisetzungsmedium auflöst. Solange der Auflösungsprozess des Arzneistoff nicht geschwindigkeitsbestimmend wird, resultiert lineare Wirkstofffreisetzung durch Polymerauflösung, wiederum konstante Fläche vorausgesetzt [139, 140].

2.4.3. Polymerpartikelerosion

Wird die Polymergelschicht nicht einheitlich ausgebildet und resultieren Bereiche von mehr oder weniger stark gequollenen Partikeln, kann der Abgabemechanismus nach dem Partikelerosionsmodell beschrieben werden. Wirkstoffhaltige Gelpartikel und z.T. AS-Kristalle lösen sich dabei weitestgehend unabhängig von den hydrodynamischen Bedingungen während der Freisetzung vom Pressling ab [114]. Die Erosions- und Quellungsfront sind praktisch identisch, da die Erosion der Gelpartikel schon zu einem frühen Zeitpunkt nach Einsetzen der Gelbildung erfolgt. Der Freigabeprozess verläuft dann quellungskontrolliert.

2.5. Relaxationskontrolle

Lineare Freisetzungsprofile können auch dann resultieren, wenn die Relaxation des Polymers zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Arzneistofffreigabe wird. Relaxationskontrolle, die auch als Case II-Diffusion bezeichnet wird, wurde insbesondere für Polymer/Non-Solvent-Systeme beschrieben [3, 209]. Verschiedene Autoren diskutieren die bei der Relaxationskontrolle zu beobachtenden Charakteristika [3, 77, 209, 210]. Bei Hydrokolloiden scheint Relaxationskontrolle eine untergeordnete Bedeutung für die Arzneistofffreisetzung zu spielen, wie Untersuchungen von Möckel und Zuleger an vorgequollenen Tablettenpresslingen zeigen [140, 228].

2.6. Super Case II

Treten im planaren Fall Freisetzungsexponenten $n > 1$ auf, kommt es also mit zunehmender Dauer zu einer Beschleunigung der Freisetzung [159], kann die sogenannte Super Case-II-Freigabe vorliegen. Super Case-II-Freigabe wird durch Polymerrelaxation nach Case II-Kinetik eingeleitet und erfolgt gleichfalls in Polymer/Non-Solvent-Systemen [78]. Die Beschleunigung der Freisetzung ergibt sich durch das Auftreten von Sprüngen und Rissen, deren Ursache von verschiedenen Autoren [86, 210] im abrupten Übergang vom glasartigen in den gummielastischen Zustand gesehen wird.

2.7 Anomaler Transport

Resultiert bei der Arzneistofffreigabe eine Kinetik, die zwischen der Wurzel-Zeit-Beziehung und nullter Ordnung liegt (Tab.1), spricht man von anomalem Transport. Dieser Begriff wurde ursprünglich verwendet, um die Lösungsmittelsorption [105, 158, 214] in Systemen zu beschreiben, bei denen die Flüssigkeitsaufnahme sowohl von Relaxation als auch von Fickscher Diffusion bestimmt wird. Beschreibt man die Arzneistofffreigabe aus polymeren Trägersystemen so hat sich dieser Begriff eingebürgert, wenn neben der

Diffusion auch Erosionsprozesse dafür verantwortlich sind, dass Freisetzungsexponenten zwischen n = 0,45 und n = 0,89 im planaren bzw. zylindrischen Fall auftreten [27, 31, 36, 105, 131, 172, 173, 214, 217, 218].

2.8. Einflussfaktoren auf die Arzneistofffreigabe

Die beschriebenen Freisetzungskinetiken werden in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren realisiert bzw. modifiziert. Tab. 2 gibt einen kurzen Überblick über die in der Literatur untersuchten Einflussfaktoren:

Tab. 2: Einflussfaktoren auf die Arzneistofffreigabe aus polymeren Trägern

Einflussgröße	Einflussfaktor steigende Größe	k	n	Literatur
Polymer	Viskosität	↓ (→)	↓	[15, 29, 30, 33, 166 , 180, 196, 201, 212]
	Substitutionsgrad	→ (↓)	↑ (↓)	[20, 21, 134, 135, 138, 152, 187, 189, 197, 228]
	Partikelgröße	↑ (→)	↑	[2, 20, 29, 40, 51, 136, 146, 179, 187]
	Polymeranteil	↓	↓	[12, 38, 40, 81, 93, 142, 150, 181, 212]
Arzneistoff	Löslichkeit	↑(→)	↓	[55, 93, 118, 132, 150, 169, 225]
	Partikelgröße	→	→	[98, 212, 219]
	Anteil	↑(↓)	↑(↓)	[46, 80, 142, 178]
	Molekulargewicht	↓(→)	↑	[106, 169]
Herstellung	Presskraft	→(↓)	→	[62, 63, 96, 99, 166, 216, 219]
	Zusatz Hilfsstoffe	↑(↓)	↑↓	[71, 111, 112, 137, 194, 211]
	Tabletten-oberfläche	↑	↑	[2, 55, 100, 161, 172, 173, 195]
	Lagerung	→ (↑)	→	[64, 67, 139, 143]
Freisetzung	Hydrodynamik	↑(→)	↑(→)	[1, 96, 97, 114, 211, 225]
	Salzkonzentration	↑↓	↑(→)	[1, 67, 68, 87, 170, 203, 216, 225]
	pH-Wert	→ (↑)	→ (↑↓)	[34, 111, 114, 217]

Angaben beziehen sich auf eine Zunahme des entsprechenden Einflussfaktors
↑ steigender Parameter, ↓ sinkender Parameter, → gleichbleibender Parameter

3. Einbettungsmaterialien

3.1. Übersicht

Für die Konzeption von Hydrokolloideinbettungen stehen eine Vielzahl von natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Polymeren zur Verfügung (Abb. 2). Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen werden neben einer Reihe von wasserlöslichen Cellulosederivaten auch Polyvinylalkohole als Einbettungsmaterialien verwendet.

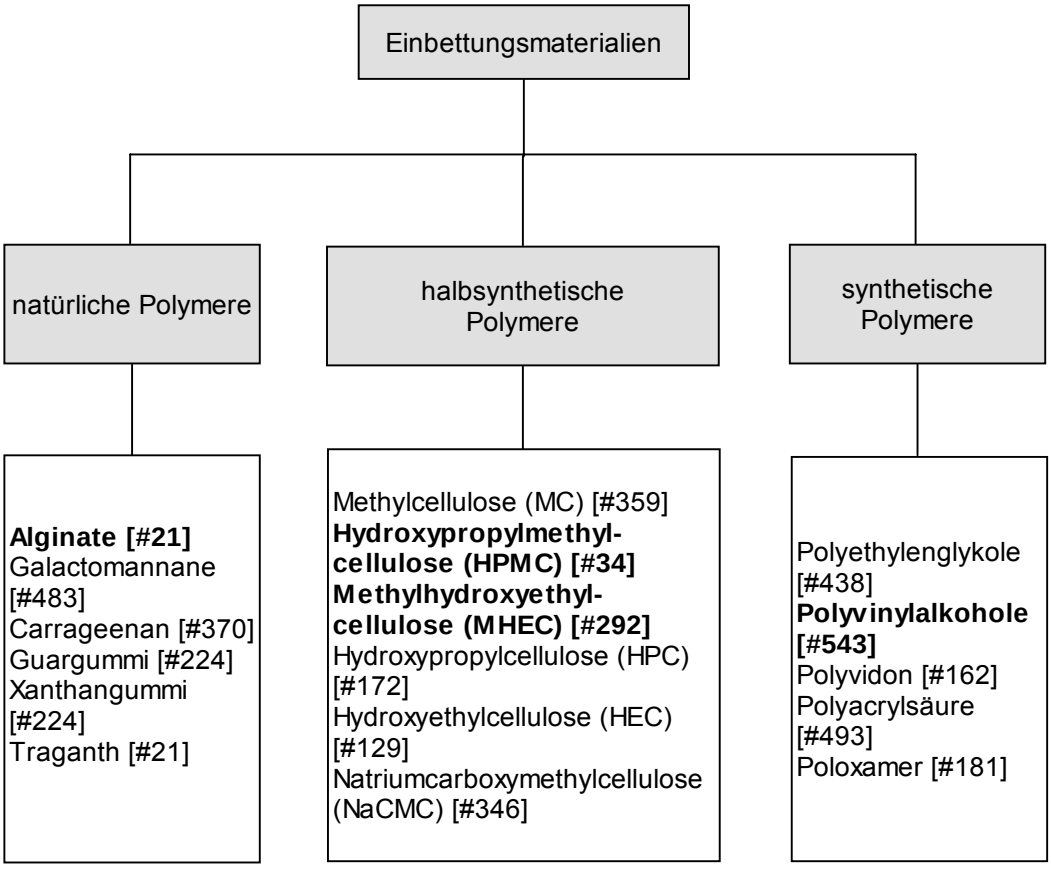


Abb. 2.: Einbettungsmaterialien zur Herstellung von Hydrokolloid-Arzneistofffreigabesystemen; Fettdruck: in die Untersuchungen einbezogene Polymere

3.2. Polyvinylalkohole

Polyvinylalkohol stellt ein unregelmäßig aufgebautes Copolymer aus Vinylalkohol und Vinylacetat dar. Seine Herstellung erfolgt durch Polymerisation von Vinylacetat und anschließender Hydrolyse. Je nach Reaktionsbedingungen resultieren dabei Polyvinylalkohole mit unterschiedlichem physikochemischem Charakter. Mit zunehmendem Verseifungsgrad der Polyvinylalkohole ergibt sich schlechtere Löslichkeit des Polymers, da eine gute geometrische Anpassung der Polymerketten zueinander die Ausbildung von Wasserstoff-brückenbindungen zum Lösungsmedium erschwert. Unterschiedliche Polymerisationsgrade führen daneben zu unterschiedlichen Viskositätsstufen der Polyvinylalkohole [101, 223].

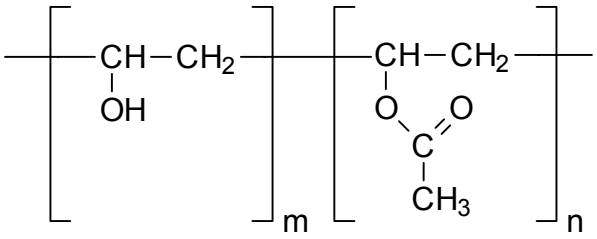


Abb. 3: Strukturformel des Polyvinylalkohols (m>n)

Die im Handel befindlichen Produkte werden daher in der Regel durch Angabe der Verseifungszahl und ihrer Viskosität in 4%iger Lösung charakterisiert. Neben der Verwendung als Einbettungsmaterial für Retardarzneiformen [60, 167, 176, 202] findet Polyvinylalkohol u.a. auch als viskositätserhöhender Zusatz in Augentropfen, als Filmbildner und als Stabilisator für Emulsionen und Suspensionen Verwendung [101, 223]. Bei Keil [91] findet sich eine Übersicht über weitere Verwendungsmöglichkeiten. Polyvinylalkohole zeichnen sich außerdem durch toxikologische Unbedenklichkeit und durch chemische Stabilität aus [4, 91, 165].

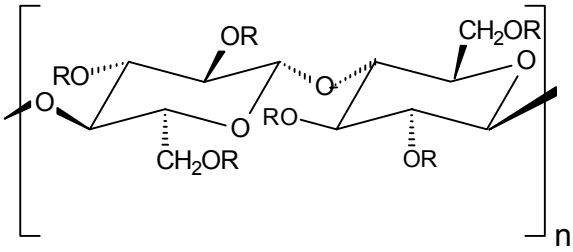
3.3. Celluloseether

Bei der Formulierung von Hydrokolloidretardarzneiformen kommt der Gruppe der Celluloseether heute die größte Bedeutung zu. Man gewinnt sie aus Cellulose-Grundstoff durch Veretherung im alkalischen Milieu. Je nach Veretherungsmittel resultieren Polymere mit unterschiedlichen Substituenten (Tab. 3), die sich zusätzlich in ihrem Substitutions- und Polymerisationsgrad unterscheiden können [189].

Die typischen Eigenschaften der Celluloseether, Gelbildung, Filmbildung, Suspensionsstabilisation, Verdickungswirkung, Emulgatorwirkung und Benetzungsverbesserung [2, 6, 75, 189], begründen ihren universellen Einsatz weit über die Verwendung zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten hinaus. So werden Celluloseether in der Anstrichmittel- und Baustoffindustrie, in der chemischen und kosmetischen Industrie sowie bei der Lebensmittelherstellung eingesetzt.

In der Pharmazie werden sie zur Herstellung von Hydrogelen, als Viskosierungsmittel für Augenarzneiformen, als Suspensions- und Emulsionsstabilisatoren, als Filmbildner bei überzogenen Arzneiformen und als Einbettungsmaterial für Hydrokolloidretardarzneiformen verwandt [6, 75, 189]. Celluloseether zeichnen sich durch ihre physiologische Indifferenz, durch ihre Löslichkeit in Wasser und ihre über einen weiten pH-Bereich gehende Stabilität aus. Auch die preisgünstige Verfügbarkeit und die große Vielfalt der zur Auswahl stehenden Celluloseether dürfte zur hohen Akzeptanz dieser Produktklasse bei der Formulierung von Hydrokolloideinbettungen beigetragen haben (Tab. 3).

Tab. 3: Übersicht Celluloseether als Hydrokolloidbildner

Grundstruktur		
		**Cellulose-Grundkörper**
Bezeichnung	**R=**	**Kurzbezeichnung**
Nichtionische:		
Methylcellulose	-H $-CH_3$	MC
Hydroxypropylmethylcellulose*	-H $-CH_3$ $-CH_2-CH(OH)-CH_3$	HPMC
Hydroxyethylcellulose*	-H $-CH_2-CH_2-OH$	HEC
Hydroxyethylmethylcellulose* (Methylhydroxyethylcellulose)	-H $-CH_3$ $-CH_2-CH_2-OH$	MHEC
Hydroxypropylcellulose*	-H $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$	HPC
Ionische:		
Natriumcarboxymethylcellulose (Carmellose – Natrium)	-H $-CH_2-COONa$	NaCMC

*Hydroxygruppen können mit weiteren Hydroxyalkylresten verethert sein.

II. Biopharmazeutische und pharmakokinetische Betrachtung bezüglich retardierter Freisetzungen

1. Anatomische und physiologische Betrachtung des Magen-Darm-Traktes

Bei der Konzeption einer peroralen Retardarzneiform verdient die Anatomie und Physiologie des Magen-Darm-Traktes [7, 11, 43, 163, 222] eine besondere Betrachtung. Die verschiedenen Bereiche des menschlichen Gastrointestinaltraktes zeichnen sich durch unterschiedliche anatomische und physiologische Eigenschaften aus, die unterschiedliche Resorptions-bedingungen für Arzneistoffe bieten.

Magen

Dem Magen kommt aufgrund seiner geringen Resorptionsfläche nur untergeordnete Bedeutung für die Aufnahme der meisten Arzneistoffe zu. Da die darauffolgenden Abschnitte des Gastrointestinaltraktes die Hauptresorptionsorte für Pharmaka darstellen, ist die Aufenthaltszeit einer Arzneiform im Magen jedoch von hoher Bedeutung. Sie hängt wesentlich von der Partikelgröße ab. Kleine Arzneiform-Partikel, z.B. Pellets, verlassen dabei den Magen ähnlich wie Flüssigkeiten kontinuierlich während der digestiven Phase. Größere Partikel, z.B. nicht zerfallende Arzneiformen, können jedoch erst in der interdegistiven Phase durch die „house keeping waves“ bei gleichzeitiger Erschlaffung der Pylorusmuskulatur aus dem Magen in den Dünndarm gelangen. Eine Beschleunigung der Magenentleerung kleiner Partikel erfolgt bei:

1. hohem Füllungszustand des Magens
2. hohem Eiweißgehalt der Nahrung
3. kleiner Partikelgröße des Chymus

Die Angaben über die Verweilzeiten von Arzneiformen im Magen schwanken daher sehr stark, im allgemeinen nehmen sie allerdings mit abnehmender Größe der applizierten Arzneiform ab [119]. Galenisch schließt sich an diese Beobachtung unmittelbar die Forderung nach einer multiple units-Arzneiform an, da diese die interindividuellen Variabilitäten deutlich reduziert.

Dünndarm

Der durch seine starke Faltung extrem oberflächenvergrößerte Dünndarm ist sowohl für Nahrung als auch für Arzneistoffe das wichtigste Resorptionsorgan. Im Gegensatz zur Magenpassagezeit weist die Dünndarmpassagezeit eine erstaunliche Konstanz auf. Sie beträgt etwa 3-4 h. Bezieht man zunächst den Dickdarmbereich nicht mit in die für Resorption zur Verfügung stehende Zeit ein, resultiert für die Freigabezeit aus einer Retardarzneiform eine Zeitdauer zwischen 5 und 8 Stunden.

Dickdarm

Der Dickdarm zeichnet sich durch hohe Absorptionskapazität für Wasser und Elektrolyte aus. Im Dickdarm befindet sich eine große Anzahl von zumeist anaeroben Mikroorganismen, die in der Lage sind, eine Reihe von Arzneistoffen abzubauen [11]. Vor allem deshalb ist der Dickdarm nicht grundsätzlich als Resorptionsorgan für Arzneistoffe geeignet. Die Angaben über die Verweilzeiten von Arzneiformen im Dickdarm differieren erheblich. Neuere Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass kleinere Arzneiformen deutlich länger im Dickdarm verweilen [56, 145]. Insgesamt hat die Nutzung des Dickdarms als Resorptionsorgan in der letzten Zeit erheblich an Bedeutung gewonnen. Als Resorptionszeit ohne Gefahr des Resorptionsabbruchs durch Ausscheidung lassen sich etwa 10 h veranschlagen.

Tab. 3 gibt Auskunft über die wichtigsten anatomischen und physiologischen Eigenschaften des menschlichen Gastrointestinaltraktes. Bei der Entwicklung

einer peroralen Retardarzneiform sind insbesondere die Parameter Transitzeit, pH-Wert und Salzkonzentration von Bedeutung.

Tab. 3: Zusammenfassung anatomischer und physiologischer Eigenschaften des menschlichen Gastrointestinaltraktes [11, 56, 87, 88, 144, 145]

Abschnitt	**Länge (cm)**	**Resorptions-fläche (m^2)**	**Transitzeit nüchtern (h)**	**pH-Wert nüchtern**	**Ionenstärke**
Magen	20	0,11	0,25-3	1,5-3	0,010-0,160
Dünndarm					
Duodenum	20-30	0,09	3-4	6,1	0,070-0,166
Jejunum	150-250	60		6-7	
Ileum	200-350	60		7-8	
Dickdarm					
Cecum	6-7	0,05	bis 35	5,5-7,0	0,070-0,166
Colon ascendens	20	0,25		6,4	
Colon transversum	45			6,6	
Colon descendens	30			5,5-7,0	
Rectum	15-19	0,015		7	

2. Pharmakokinetik/Pharmakodynamik

Der Freisetzungsmechanismus zahlreicher Hydrokolloidretardarzneiformen unterliegt der Fickschen Diffusion nach Case I-Charakteristik (s. B.2.3.). Die diffusionskontrollierte Freigabe des Arzneistoffs erfolgt linear zur Wurzel aus der Zeit, da es zu einer Zunahme des Diffusionsweges des Arzneistoffes kommt (s. I.2.3.) In vivo wird dem betreffenden Organismus pro Zeiteinheit immer weniger Arzneistoff zugeführt. Dies führt in Abwesenheit von Kumulation

zu Plasmaspiegeln mit ausgeprägtem Konzentrationsabfall nach Überschreiten des Maximums [116]. Konstante Plasmaspiegel über längere Zeit erhält man mit erosionskontrollierten Hydrokolloidarzneiformen, die den Arzneistoff nach nullter Ordnung freisetzen (s. III.1). Ein entsprechendes Beispiel ist in Abb. 4 dargestellt, simuliert mit Java-Applet basierten Kalkulationsprogrammen der Internetplattform www.pharmtech.de [5]. Beide Arzneiformen setzen den Arzneistoff nach 10 h zu 90 % frei. Die Überlegenheit der konstanten Freisetzung wird in Abb. 4, rechte Seite, deutlich:

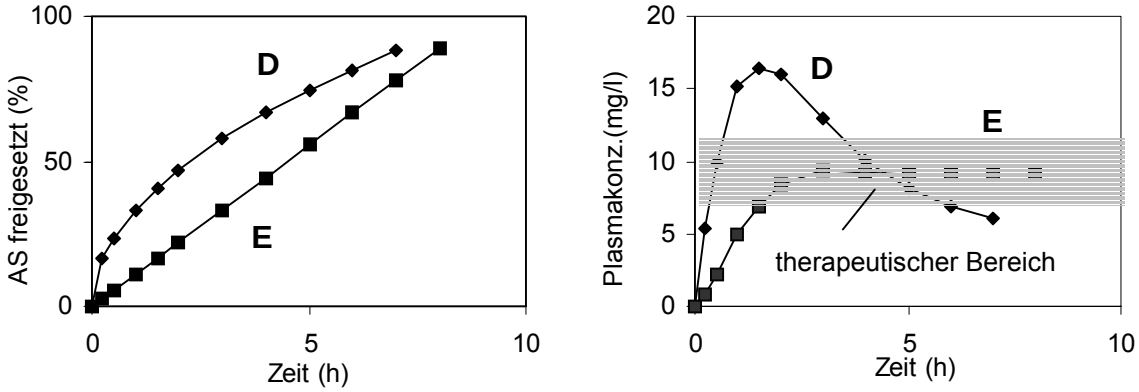


Abb. 4.: Freisetzungsverläufe aus Hydrokolloidretardarzneiformen mit Diffusions- (D) bzw. Erosionskontrolle (E) und resultierende Plasmaspiegelkurven für einen hypothetischen Arzneistoff (1-CPM; Dosis=1000 mg; V_f =10 l; k_a=2 h^{-1}; k_e=0,8 h^{-1}; k_f^0=111,1 mgh^{-1}; $k_f^{\sqrt{t}}$=333,3 $mgh^{-0,5}$)

Nicht immer führen aber konstante Blutspiegel zu einer optimalen Therapie. So sind zum Beispiel die ß-Zellen der Pankreasinseln nur in größeren zeitlichen Abständen stimulierbar. Eine konstant hoher Plasmaspiegel an Antidiabetika wäre nicht sinnvoll. Bei zahlreichen in den Hormonhaushalt eingreifenden Arzneimittel ist eher ein an den zirkadianen Rhythmus angepasster als ein konstanter Blutspiegel angebracht [117]. Auch dem Vermeiden von Toleranzentwickungen, etwa bei Nitraten, wird ein nicht konstanter Plasmaspiegel besser gerecht. Letztlich sind auch die sogenannten „early morning symptoms“ zahlreicher chronischer Erkrankungen (z.B. Angina

Pectoris, Asthma, Arthritis) eher mit einer pulsatilen, als einer konstanten Arzneistofffreigabe therapierbar [85].

Daneben führt konstante Arzneistofffreigabe aus der Arzneiform aufgrund der unterschiedlichen gastrointestinalen Resorptionsbedingungen (s. 1.) in der Regel nicht zu konstanten Plasmaspiegeln. Durch entsprechend angepasste Abgabe sollte daher die Freisetzungsrate aus einer Arzneiform dann gesteigert werden, wenn die Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten im Gastro-intestinaltrakt klein sind. Dies trifft insbesondere auf die Resorption im Magen und im Dickdarm zu. Ein für diese Verhältnisse ideales Arzneistofffreigabesystem sollte daher in der initialen Phase der Freisetzung verstärkt Arzneistoff freigeben, dann über einen gewissen Zeitraum annähernd konstante Freigaberaten gewährleisten und schließlich gegen Ende der Freisetzung noch einmal verstärkt Arzneistoff an den Organismus abgeben (beschleunigte Endphase). Abb. 5 zeigt die Freisetzungskurve eines solchen Systems und die aus der Freisetzung resultierende Plasmaspiegelkurve bei konstanter Resorption im gesamten Gastrointestinaltrakt und bei langsamer Resorption im Magen und Dickdarm. Im letzen Fall (Abb.5, rechtes Bild, unten) wird die Überlegenheit einer Hydrokolloid-Formulierung mit Burst-Effekt und Progression der Freigabe in der Endphase deutlich. Zu Beginn der Freisetzung kommt es aufgrund des Burst-Effektes zu einer schnellen Freisetzung und damit verbunden zu einem schnellen Anfluten des Wirkstoffes. Die Freisetzung nach nullter Ordnung führt unter den gleichen Bedingungen erst nach ca. 2 h zu einem Plasmaspiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs. Die Freigabe aus der Arzneiform mit Freisetzung nach Wurzel-Zeit-Kinetik kann zwar genauso schnell Plasmaspiegel bewirken, die innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen, die zu Beginn schnelle Freisetzung führt jedoch zu einem Überschreiten der minimalen toxischen Konzentration im Plasma. Während der Dünndarmpassage wird dann die hohe Resorptionsgeschwindigkeit durch die geringe aber konstante Freigabe aus der Progressionsarzneiform begrenzt, was zu einem konstanten Plasmaspiegel führt. Die niedrige Resorptionsgeschwindigkeitskonstante gegen Ende der GIT-Passage wird

dann von der Progressionsarzneiform durch einen Anstieg der Freisetzung ausgeglichen.

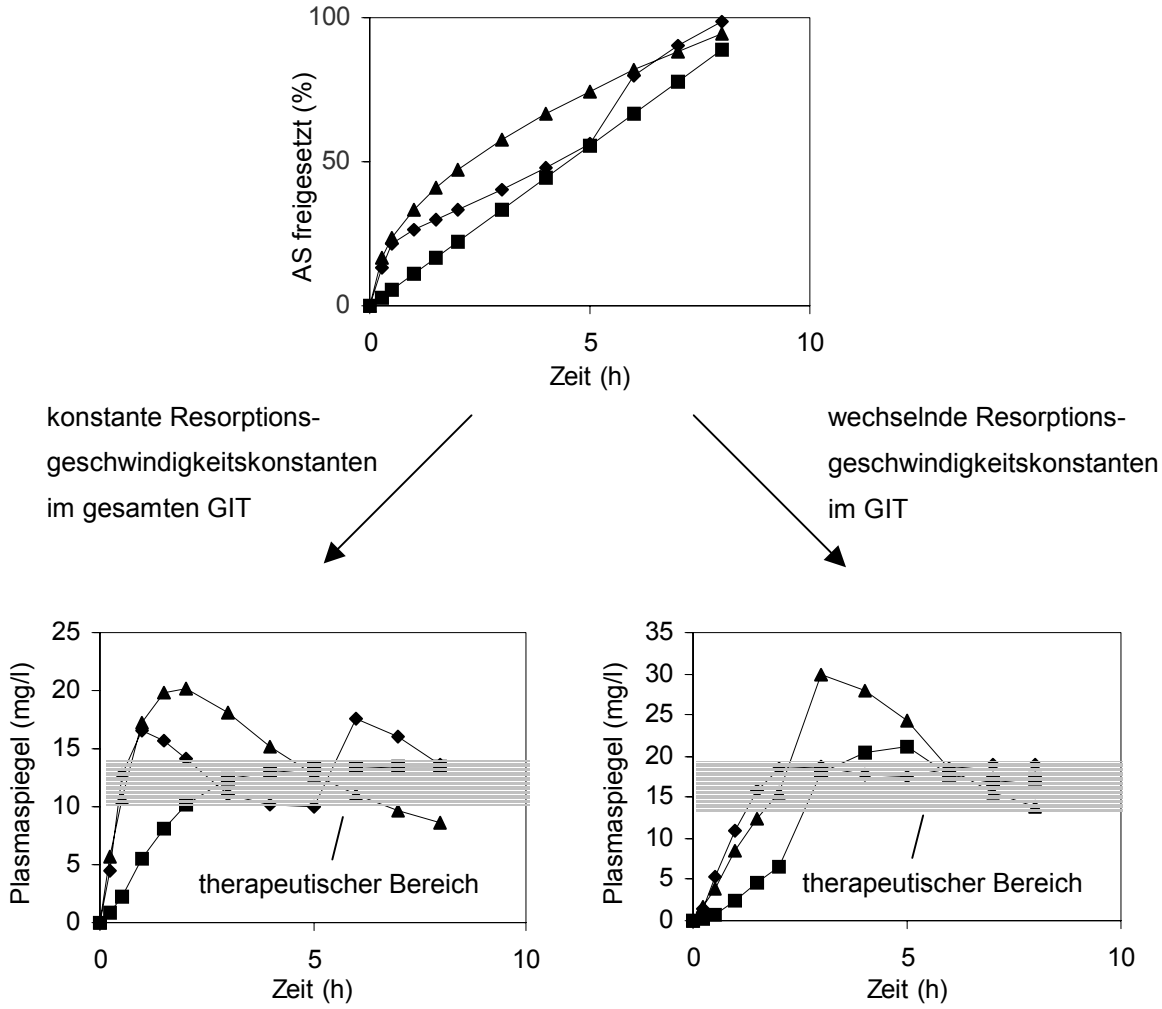


Abb. 5.: Freisetzungsverlauf aus einer Hydrokolloidarzneiform mit beschleunigter Freisetzung und resultierende Plasmaspiegelkurven bei konstanter Resorptionsgeschwindigkeitskonstante im GIT, linke Seite, und mit unterschiedlichen Resorptionsgeschwindigkeitskonstanten, rechte Seite, für einen hypothetischen Arzneistoff (1-CPM; Dosis=1000 mg; V_f =10 l; k_e=0,6 h^{-1}; k_f^0=111,1 mgh^{-1}; $k_f^{\sqrt{t}}$=333,3 $mgh^{-0,5}$; linke Plasmaspiegelkurve: k_a=2 h^{-1} für die gesamte Kalkulation, rechte Plasmaspiegelkurve: k_{aMagen}=0,5 h^{-1} (2h) $k_{aDünndarm}$=2 h^{-1} (4h) $k_{aDickdarm}$=0,5 h^{-1} (2h)).

III. Bisherige Ansätze zur Konzeption von Freisetzungsprogression bei Hydrokolloidtabletten

Ansätze zur Konzeption spezieller Freisetzungsprofile von peroralen Retardarzneiformen beschränken sich bisher vor allem auf die Linearisierung der Arzneistofffreigabe. Daneben werden in der Literatur pulsatile Systeme beschrieben, die den inkorporierten Arzneistoff nach einer anfänglichen abgabefreien Phase (Lagtime) relativ schnell an das Freisetzungsmedium abgeben (Abb. 6). Eine dritte Gruppe von Arzneistoffabgabesystemen, deren Konzeption zugleich Zielsetzung dieser Arbeit sein soll, gibt über die gesamte gastrointestinale Passage Arzneistoff ab, beschleunigt jedoch nach einer bestimmten Zeit oder an einem bestimmten Ort im GIT die Freisetzung des Arzneistoffes. Abbildung 6 grenzt die verschiedenen Varianten gegeneinander ab:

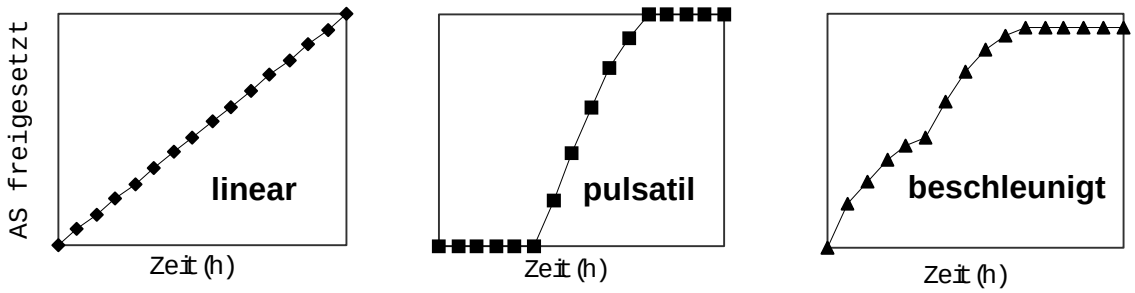


Abb. 6.: Linearer, pulsatiler und beschleunigter Freisetzungsverlauf

Bei vielen Hydrokolloidarzneiformen beobachtet man gegen Ende der Freisetzung einen leichten Anstieg der Freisetzungsgeschwindigkeit, der aus dem Zerfall von Resten der völlig von Freisetzungsmedium durchdrungenen Tablette resultiert. Dieser Anstieg ist jedoch in der Regel weder ausreichend reproduzierbar noch stark genug ausgeprägt, um ihn gezielt einzusetzen.

Zur Konzeption von Abgabesystemen mit beschleunigter Freisetzung in der Endphase bestehen verschiedene Möglichkeiten:

1. Coat and Core Formulierungen
2. Mehrschichttabletten
3. Formulierungen mit pH-abhängig löslichen Substanzen
4. Formulierungen mit pH-abhängigen Quellstoffen
5. Formulierungen mit im Dickdarm abbaubaren Substanzen

1. Coat and Core Formulierungen

Zahlreiche auf dem Markt befindliche Präparate mit beschleunigter Freisetzung bedienen sich des Coat and Core Prinzips (z.B. Adalat Eins®, Nifehexal uno®, Baymycard RR Manteltablette®). Dabei stellt der Mantel der Formulierung in der Regel ein hydrophiles Polymergerüst dar, das den Arzneistoff über 6-8 h nahezu linear freisetzt. Im Kern liegt der Arzneistoff im allgmeinen in schnell löslicher mikronisierter oder amorpher Form vor und kann durch penetrierendes Freisetzungsmedium rasch gelöst werden [69] (Abb.7).

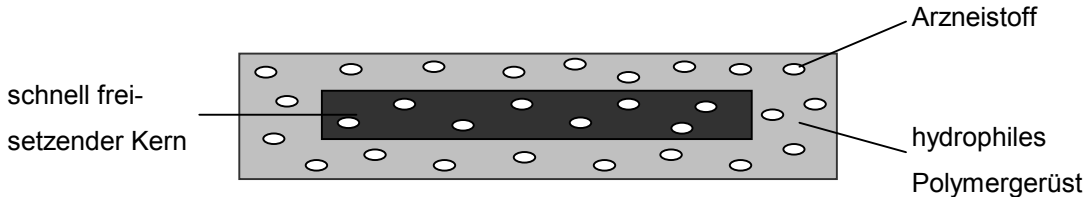


Abb. 7: Coat and Core - Tablette

Fukui et al. [57] erzielen eine beschleunigte Freisetzung beim Übergang von pH 1,2 nach pH 6,8 aus einer Formulierung, deren innerer Kern aus reinem Arzneistoff von einer äußeren Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat-haltigen, pressgecoateten, im Sauren nicht löslichen Schicht umgeben ist.

2. Mehrschichttabletten

Auch Mehrschichttabletten können Freisetzungsverläufe generieren, die gegen Ende der Freisetzung einen Burst aufweisen. Abb. 8 zeigt ein von Streubel et al. [199] entwickeltes System, das zunächst aus einer schnell zerfallenden Schicht eine gewissen Menge Arzneistoff als Initialdosis freisetzt. Die weitere Arzneistoffabgabe wird durch zwei magensaftresistente Sperrschichten aus Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat solange verzögert, bis die Tablette in ein Freisetzungsmedium gelangt, dessen pH-Wert oberhalb des Auflöse-pH-Wertes von HPMCAS, Typ MF liegt. Dann erfolgt wiederum schnelle Freisetzung aus der arzneistoffhaltigen Kernschicht, die ebenfalls noch gewisse Mengen an HPMCAS MF als Matrixbildner enthält.

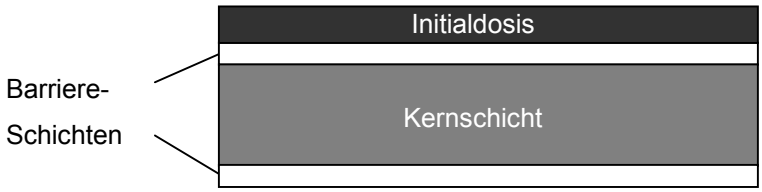


Abb. 8: Mehrschicht-Matrixtablette zur Erzielung von Freisetzungen mit Burst [199]

Lippold und Möckel [123] erzielen pulsatile Freisetzungsprofile aus einer Dreischicht-Tablette mit KCl als Modellarzneistoff. Die Freisetzung erfolgt dann pulsatil, wenn wirkstofffreie Schichten in die Matrix inkorporiert werden. Zunächst erfolgt initial schnelle Freisetzung, dann eine je nach Dicke der wirkstofffreien Schicht abgabefreie Zeit, und schließlich gegen Ende noch einmal schnelle Freisetzung aus einer zweiten wirkstoffhaltigen Schicht (Abb. 9). Durch Ersetzen der völlig arzneistofffreien Schicht durch eine arzneistoffhaltige Schicht mit relativ geringer Konzentration wären auch mit diesem Konzept beschleunigt freisetzende Arzneistoffabgabesysteme realisierbar.

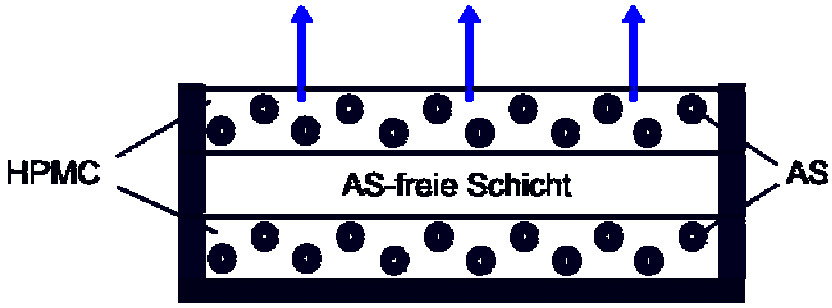


Abb. 9: Pulsatile Controlled-release Arzneiform aus Methylhydroxypropyl-celluloselaminaten mit KCl als Modellarzneistoff

3. Zusatz pH-abhängig löslicher Substanzen

Auch der Zusatz von pH-abhängig löslichen Substanzen, z.B. organischer Säuren oder magensaftunlöslicher Polymere, bietet Möglichkeiten zur Konzeption von peroralen Arzneiformen mit beschleunigter Arzneistofffreigabe (vgl. auch 1. und 2.).

Giunchedi et al. [61] beschreiben ein System mit quervernetzter Natrium-carboxymethylcellulose als Matrixbildner und Celluloseacetatphtalat als pH-abhängig löslichem Zusatz und stellen eine Progression der Freisetzung beim Übergang der Formulierung vom sauren in ein neutral-alkalisches Medium fest.

Okhamafe et al. [196] modulieren die Freisetzung aus einer Alginat-Matrix durch Zusatz von Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat. Auch hier kommt es zu einer deutlichen Freisetzungsbeschleunigung nach Übergang in Freisetzungsmedien mit neutral-alkalischem pH-Wert.

Bei beiden Formulierungen muss jedoch berücksichtigt werden, das sowohl die Natriumcarboxymethylcellulose als auch das verwendete Polymer auf Alginatbasis pH-abhängige Quellung zeigen, was eine Zuordnung des Beschleunigungs-Effekts erschwert.

4. Formulierungen mit pH-abhängigen Quellstoffen

Die Verwendung von pH-abhängig quellfähigen Hilfsstoffen in Hydrokolloidformulierungen führt beim Übergang von sauren zu neutral-alkalischen Freisetzungsmedien zu verstärkter Quellung und ggf. Erosion bis hin zum Zerfall des eingesetzten Polymerpresslings.
Nakano et al. [66] demonstrieren dies durch den Einsatz von Natriumalginat als Basispolymer einer Tablettenmatrix. Das Überführen des Polymerpresslings von pH 1,2 nach pH 6,8 führt zu einem Anstieg der Arzneistofffreisetzung, die auf eine verstärkte Erosion der Tablette zurückzuführen ist.
Mank et al. [130] setzen Phenobarbital aus einem selbsthergestellten Copolymer aus Methacrylsäureester und Acrylsäure frei. Auch hier kommt es zum Anstieg der Arzneistofffreigabe beim Übergang von sauren zu neutral-alkalischen Freisetzungsmedien aufgrund der verstärkten Quellung des Copolymers.
Howar [79] erzielt durch Zumischung von Natriumalginat zu HPMC eine mit steigendem pH-Wert beschleunigte Arzneistofffreigabe.

5. Formulierungen mit im Dickdarm abbaubaren Substanzen

Beschleunigte Freisetzung im Dickdarmbereich kann durch Zusatz von im Colon enzymatisch abbaubaren Substanzen zur Tablettenmatrix erreicht werden z.B. Amylosen, Pektine, Azoverbindungen [11, 104, 222].

Neben den unter 1. bis 5. beschriebenen Möglichkeiten sei noch auf eine Veröffentlichung von Macrae et al. [127] hingewiesen, die beschleunigte Freisetzung aus einer Hydrokolloideinbettung auf Basis von Hydroxypropylmethylcellulose nach Zusatz von Polyethylenglykol beschreibt. Sie beobachteten verstärkte Erosion, geben jedoch keine Begründung für den auftretenden Effekt.

Daneben kommt es bei bestimmten Typen von Hydroxypropylmethylcellulose auch ohne Zusätze zu bimodalem Freisetzungsverhalten [186]. Allerdings erfolgen die Freisetzungsuntersuchungen bei sehr hohen Rührgeschwindigkeiten von 300 min^{-1}. Kritisch zu sehen ist außerdem, dass die erzielten Ergebnisse mit Polymeren gleicher Spezifikation eines anderen Herstellers nicht reproduziert werden konnten. Die beschleunigte Freisetzung wird vom Autor mit gesteigerter Erosion nach vollständiger Hydratation des Polymerpresslings erklärt.

Auch bei der Freisetzung von Phenylpropanolamin aus bestimmten Polyvinylalkoholen zeigt sich ebenfalls eine leichte, reproduzierbare Beschleunigung der Freisetzung nach etwa 50 % der Gesamtfreisetzungsdauer. Die Autoren begründen sie mit auftretender Erosion bei den sonst diffusionskontrolliert freisetzenden Einbettungen [106], untersuchen den Effekt jedoch nicht weiter.

IV. Zielsetzung der Arbeit

Unter den zuvor beschriebenen biopharmazeutischen und pharmakokinetischen Gesichtspunkten erscheint es sinnvoll, eine Retardarzneiform mit Progression der Freisetzung zu entwickeln. Dabei sollen verschiedene Hydrokolloide aus den Gruppen der Celluloseether und der Polyvinylalkohole als Basispolymere zum Einsatz kommen. Die Eigenschaften der entsprechenden Hydrokolloideinbettungen werden durch unterschiedliche Gruppen von Zusätzen modifiziert, woraus entweder pH- oder zeit-abhängige Progression der Freisetzung resultiert. Folgende Möglichkeiten werden im Rahmen der Arbeit näher untersucht:

1. Zusatz von organischen Säuren
2. Zusatz von schwer bzw. unlöslichen Substanzen
3. Zusatz von magensaftresistenten Polymeren
4. Zusatz von sauren Quellstoffen

Zur Überprüfung der Eignung der eingesetzten Systeme bieten sich vor allem Freisetzungsuntersuchungen an, die es ermöglichen, den Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Arzneistofffreigabe zu simulieren. Dabei wird insbesondere dem pH-Wert, der Hydrodynamik, und der Salzkonzentration Aufmerksamkeit geschenkt, da sich diese Faktoren auch in vivo durch individuelle Unterschiede und Nahrungsaufnahme unterscheiden. Bei pH-Wert kontrollierter Progression muss zudem garantiert werden, dass die Beschleunigung der Freisetzung erst oberhalb eines bestimmten pH-Wertes eintritt, so dass es im menschlichen GIT nicht zu einer zu frühen Freigabe des inkorporierten Arzneistoffes kommt. Weiterführende Untersuchungen sollen Aufschluss über Ursachen und Mechanismus der beobachteten Progression geben und mittels deren Kenntnis die Reproduzierbarkeit der Freisetzungsprofile zu optimieren. Durch Variation der Zusammensetzung der jeweiligen Formulierung soll außerdem versucht werden, das Ausmaß und den Zeitpunkt der Progression steuerbar zu machen. Die beschriebenen

Arzneistofffreigabesysteme sollen dabei aus einer „Matrix“ mit einheitlichem Aufbau bestehen und sich so von den auf dem Markt befindlichen, in der Regel nur mit großem technologischen Aufwand und damit verbundenen hohen Kosten zu produzierenden Systemen unterscheiden. Die Entwicklung einer Arzneiform mit einheitlichem Aufbau erleichtert zudem die Weiterentwicklung zu einer multiple units-Arzneiform mit den bekannten Vorteilen [50].

C. UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

I. Progression der Freisetzung durch Zusatz von organischen Säuren

1. Auswahl der Modellarzneistoffe

Bei der Entwicklung eines peroralen Arzneistoffabgabesystems sollen die Modellarzneistoffe so ausgewählt werden, dass ihr Einfluss auf die Arzneistoffabgabe aus der Hydrokolloideinbettung über die gesamte Dauer der Freigabe konstant bleibt. Nur so kann gewährleistet werden, dass das erzielte Freisetzungsprofil auf das entwickelte System und nicht auf sich ändernde physikalisch-chemische Eigenschaften des Arzneistoffs zurückzuführen ist. In einem zweiten Schritt muss berücksichtigt werden, dass der Einsatz von Arzneistoffen mit unterschiedlichen Charakteristika (Löslichkeit, Molekulargewicht, etc.) zu gravierenden Unterschieden im Freisetzungsverhalten führen kann.

Folgende Kriterien werden daher für die Auswahl des Arzneistoffs herangezogen:

- Es sollen Arzneistoffe mit unterschiedlichen Löslichkeiten eingesetzt werden.
- Sink-Bedingungen während der Freisetzung müssen gewährleistet sein.
- Da auch pH-Effekte auf den Einfluss der Freisetzung untersucht werden, sollen die Arzneistoffe möglichst eine pH-unabhängige Löslichkeit innerhalb der gewählten Freisetzungsbedingungen zeigen.
- Die Substanzen müssen Strukturelemente enthalten, die eine leichte UV-photometrische Bestimmung zulassen.
- Die Molekulargewichte der Substanzen sollen in vergleichbarer Größenordnung liegen.
- Die Arzneistoffe sollen toxikologisch unbedenklich sein, chemisch indifferent gegenüber anderen Tablettenbestandteilen und chemisch-physikalische Stabilität unter den Freisetzungsbedingungen aufweisen.

Als Modellarzneistoffe werden Pentoxifyllin, Theophyllin und Theobromin ausgewählt, die sich bezüglich der Löslichkeit stark unterscheiden. Die beiden erstgenannten Substanzen sind als Arzneistoffe gebräuchlich und auch als Retardpräparate im Handel [177].

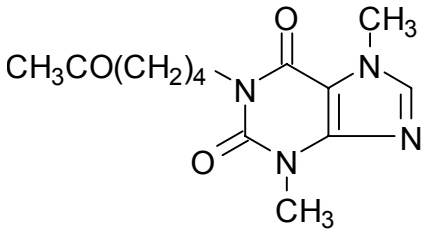
Pentoxifyllin

Die gefäßerweiternde Wirkung des Xanthin-Derivats Pentoxifyllin, die auf einer Hemmung der Phosphordiesterase beruht, wird zur Therapie peripherer Durchblutungsstörungen eingesetzt.

Tab. 4: Substanzeigenschaften von Pentoxifyllin

Pentoxifyllin

$C_{13}H_{18}N_4O_3$



Molekularmasse	278,3	Ph. Eur.
Schmelzbereich	103-107 °C	Ph. Eur.
pK_s	0,3	[114]
Löslichkeit (37°C)	985 g/l	*
Isosbestischer Punkt	282 nm ($A_{1cm}^{1\%}$ = 280)	*
Absorptionsmaximum in 0,1 N-HCl	272 nm ($A_{1cm}^{1\%}$ = 359)	*
Absorptionsminimum in 0,1 N-HCl	246 nm ($A_{1cm}^{1\%}$ = 109*)	*

* eigene Untersuchungen

Über die vasodilatierende Wirkung hinaus werden Pentoxifyllin jedoch auch Verbesserungen der Fließeigenschaften des Blutes zugeschrieben, die auf einer Verbesserung der Erythrozytenfluidität, einer Desaggregation von Thrombozytenaggregaten und einen thrombozytenaggregationshemmenden

Effekt zurückzuführen sind. Der klinische Stellenwert dieser Befunde ist jedoch nach wie vor umstritten [7, 56, 145].

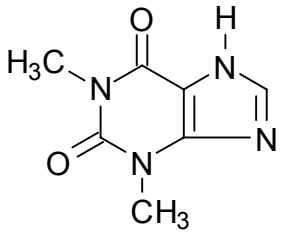
Theophyllin

Theophyllin stellt den wichtigsten Vertreter aus der Gruppe der Methylxanthine dar. Ihm werden zahlreiche kardiovaskuläre und zentrale Wirkungen zugeschrieben. Neben einem bronchodilatatorischen Effekt, aktiviert Theophyllin die mukoziliäre Clearance und steigert den Atemantrieb und die Kontraktilität der Atemmuskulatur. Das Xanthin-Derivat wirkt außerdem positiv chronotrop, positiv inotrop und relaxiert die glatte Muskulatur des Intestinal- und Urogenitaltraktes. Daneben ist es ein starker Stimulator des zentralen Nervensystems und wirkt leicht diuretisch. Als Ursache der vielfältigen Wirkungen sind eine Hemmung der Phosphordieesterase und die Blockade von Adenosinrezeptoren zu nennen.

Tab. 5: Substanzeigenschaften von Theophyllin

Theophyllin

$C_7H_8N_4O_2$



Molekularmasse		180,2	Ph. Eur.
Schmelzbereich		274-274 °C	Ph. Eur.
pKs_1		8,10	[114]
pKs_1		0,46	[114]
Löslichkeit (37°C)		11,2 g/l	*
Isosbestischer Punkt		267 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 529)	[114]
Absorption in 0,1 N-HCl	Maximum	270 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 538)	*
	Minimum	244 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 161)	*

* eigene Untersuchungen

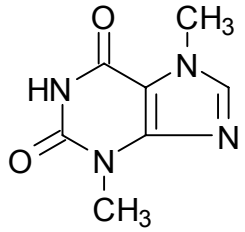
Theobromin

Die pharmakologischen Wirkungen des Theobromins entsprechen weitgehend denen des Theophyllins. Allerdings fehlt die psychostimulierende Wirkung.

Tab. 6: Substanzeigenschaften von Theobromin

Theobromin

$C_7H_8N_4O_2$



Molekularmasse		180,2	Ph. Eur.
Schmelzbereich		ca. 350 °C	Ph. Eur.
pK_s		10,1	[7]
Löslichkeit (37°C)		0,74 g/l	[114]
Isosbestischer Punkt		267 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 502)	[114]
Absorption in 0,1 N-HCl	Maximum	271 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 559)	*
	Minimum	243 nm ($A^{1\%}_{1cm}$ = 156)	*

* eigene Untersuchungen

Weitere im Rahmen der Untersuchungen eingesetzte Arzneistoffe werden bei den entsprechenden Versuchen kurz vorgestellt.

2. Ausgangspunkt der Untersuchungen

Die verschiedenen pH-Werte, auf die eine Arzneiform im Laufe ihrer gastrointestinalen Passage trifft (s. B.II.1.), stellen den ersten Ausgangspunkt für die Entwicklung einer peroralen Retardarzneiform mit beschleunigter Freigabe in der Endphase der Freisetzung dar. Im Folgenden wird die Möglichkeit untersucht, durch Zusatz organischer Säuren zu einer Hydrokolloideinbettung beschleunigte Freisetzung zu realisieren. Die zu Beginn der Freisetzung zunächst im sauren Milieu protoniert und damit relativ schwerlöslich vorliegenden organischen Säuren sollen bei Kontakt mit alkalisch-neutralen Freisetzungsmedien beschleunigt in Lösung gehen. Eine daraus resultierende verminderte mechanische Stabilität bzw. erhöhte Porosität der Hydrokolloideinbettung könnte dann zu beschleunigter Freisetzung aus der Arzneiform führen.

3. Auswahl der Basispolymere, Freisetzungsparameter

3.1. Polyvinylalkohole

Die im Rahmen der Untersuchungen verwendeten Polyvinylalkohole lassen sich durch ihre unterschiedlichen Hydrolyse- und Polymerisationsgrade gegeneinander abgrenzen. Der Polymerisationsgrad korreliert dabei mit der Viskosität einer wässrigen 4%igen Lösung bei 20 °C. Alle eingesetzten Polyvinylalkohole weisen dabei relative niedrige Viskositäten auf, die unterhalb von 50 mPas (s. Tab. 7) liegen. Der Hydrolysegrad gibt an, wie viel Prozent des Polyvinylacetatgrundmoleküls zu Polyvinylalkohol verseift wurden. Dies hat große Bedeutung für das physikalisch-chemische Verhalten der Polymere. Bei vollverseiften Polyvinylalkoholen beobachtet man niedrige Wasserlöslichkeit, da die gute geometrische Anpassung der Polymerketten zur Ausbildung kompakter kristalliner Strukturen führen kann, die für Lösungsmittelmoleküle nur schwer zugänglich sind. Restacetatgruppen in teilverseiften Produkten

verhindern die Ausbildung kristalliner Strukturen über Wasserstoffbrückenbindungen, was die erhöhte Wasserlöslichkeit dieser Typen in kaltem Wasser erklärt. Tab. 7 gibt eine Übersicht über die im Rahmen der Arbeit verwendeten Polyvinylalkohole

Tab. 7: Viskosität und Hydrolysegrad der verwendeten Polyvinylalkohole

Nr.	Typ	Viskosität[1]	Hydrolysegrad[1]
		(mPas)	(mol %)
1	**Polyviol® WX 28/20**	28 ± 2	97,5-99,5
2	**Mowiol® 20/98**	20	98
3	**Mowiol® 10/98**	10	98
4	**PVA 100000**	35-45	86-89
5	**Polyviol® M 05/20**	5 ± 0,5	97,5-9[1]
6	**Polyviol® W 25/100**	25 ± 1,5	90-93
7	**Polyviol® W 25/140**	25 ± 1,5	86-89
8	**Polyviol® W 25/190**	25 ± 1,5	81-84
9	**Polyviol® M 13/140**	13 ± 1	86-89
11	**Polyviol® M 05/140**	4,5 ± 0,5	86-89
10	**Polyviol® W 45/450**	45 ± 5	42-50

[1]Herstellerangaben [221]

Bei ihrer Verwendung als Einbettungsmaterial neigen Polyvinylalkohole mit niedriger Viskositätskennzahl und niedrigem Hydrolysegrad zu erosionskontrollierter Freigabe (Abb.10; Polyviol® M05/140), während Produkte mit relativ hoher Viskosität eher diffusionskontrolliert freisetzen (Abb.10; PVA 100000). Tritt dazu noch ein hoher Hydrolysegrad, resultieren Einbettungen von hoher Stabilität mit sehr langer Freisetzungsdauer (Abb. 10; Polyviol® WX 28/20), die für einen therapeutischen Einsatz als single unit-Arzneiform wegen der begrenzten Resorptionszeit im menschlichen Organismus jedoch nicht in Frage kommen.

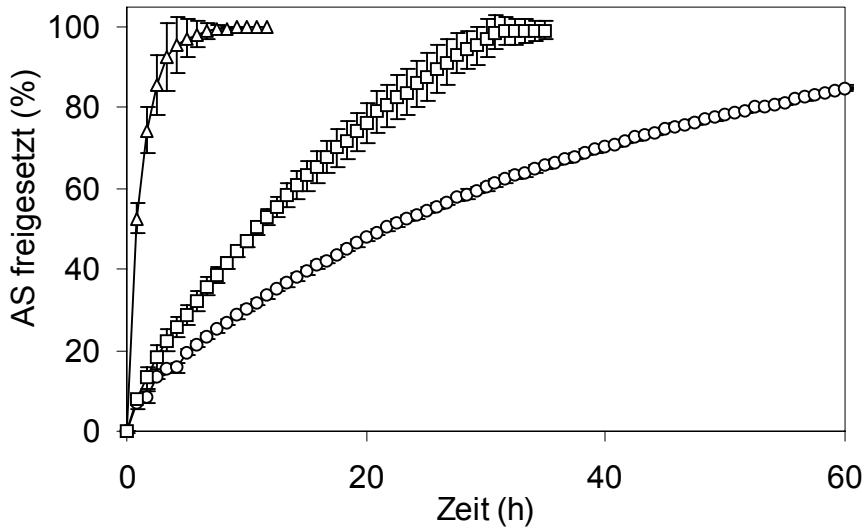


Abb.10: Freisetzung von Theobromin aus Polyvinylalkoholtabletten mit Polyvinylalkohol 780 mg, Theobromin 20 mg; 0,1N-HCl; 100 U/min^{-1} ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Δ PVA M05/140 □ PVA 100000 ○ PVA WX 28/20

Tab. 8 sind die MDT 80%-Werte und Freisetzungsexponenten aller eingesetzten Polyvinylalkohole zu entnehmen. Die niedrigen Freisetzungsexponenten n (vgl. I.2.2) bei den Polymeren mit hoher Viskosität bzw. hohem Hydrolysegrad deuten auf überwiegend diffusionskontrollierte Freisetzung hin (Tab 8; Nr. 1-3). Für die eingesetzten Tabletten mit 13 mm Durchmesser und 5 mm Dicke ist der Literatur [228] ein Wert für n von 0,435 für rein diffusionskontrollierte Freisetzung zu entnehmen. Für die gefundenen erhöhten Werte können zusätzliche Erosion des Presslings sowie auf Quellung beruhende Volumenausdehnung verantwortlich sein [31]. Polyvinylalkoholeinbettungen, bei denen bereits makroskopisch Erosion bzw. Zerfall zu beobachten ist (Tab. 8; Nr. 8-11), zeichnen sich durch hohe Freisetzungsexponenten aus, die die Annahme eines erosionskontrollierten Freigabemechanismus untermauern. Zum Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeiten ist die aus der Parametrisierung der Freisetzung ebenfalls resultierende Geschwindigkeitskonstante k (vgl. I.2.2.) nicht geeignet, da sie nur bei gleicher Kinetik des Liberationsprozesses

sinnvolle Vergleiche zwischen verschiedenen Freisetzungen zulässt. Daher wird für einen Vergleich der Geschwindigkeiten hier und im Folgenden auf die mittlere Freisetzungszeit bis zu 80% Freisetzung (mean dissolution time 80 %), kurz MDT 80%, der Freisetzungen zurückgegriffen, die sich nach Gl. 5 berechnen [116, 122].

$$MDT = \sum_{i=1}^{n} \bar{t}_i \cdot \overline{Q}_i / Q_\infty \qquad \text{Gl. 5}$$

mit $\bar{t}_i$ = Freisetzungszeitpunkt der Teilmenge $\overline{Q}_i$, $\bar{t}_i = (t_i + t_{i-1})/2$

$\overline{Q}_i$ = im Zeitintervall Δt_i freigesetzte Teilmenge, $\overline{Q}_i = (Q_i - Q_{i-1})$

Tab.8: MDT 80 %-Werte und Freisetzungsexponenten n für Freisetzungen aus Polyvinylalkoholtabletten mit Polyvinylalkohol 780 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Nr.	Typ	MDT 80 %	Freisetzungs-exponent n
		(h)	
1	**Polyviol® WX 28/20**	10,7 ± 0,5	0,64 ± 0,01
2	**Mowiol® 20/98**	9,4 ± 0,3	0,64 ± 0,03
3	**Mowiol® 10/98**	9,3 ± 0,3	0,66 ± 0,02
4	**PVA 100000**	8,7 ± 0,6	0,71 ± 0,07
5	**Polyviol® M 05/20**	8,5 ± 0,5	0,76 ± 0,03
6	**Polyviol® W 25/100**	6,4 ± 0,3	0,64 ± 0,04
7	**Polyviol® W 25/140**	5,1 ± 0,2	0,73 ± 0,01
8	**Polyviol® W 25/190**	4,5 ± 0,2	0,96 ± 0,03
9	**Polyviol® M 13/140**	4,3 ± 0,2	0,76 ± 0,04
10	**Polyviol® M 05/140**	1,4 ± 0,1	1,01 ± 0,06
11	**Polyviol® W 45/450**	0,7 ± 0,1	0,99 ± 0,07

3.2. Celluloseether

Als Hydrokolloidbildner auf Celluloseetherbasis werden die überwiegend diffusionskontrolliert freisetzenden Methylhydroxypropylcellulosen (MHPC, Tab. 9, Nr. 1-4) und eine erosionskontrolliert freisetzende Methylhydroxyethyl-cellulose (MHEC, Tab. 9, Nr.5) verwendet. Die verschiedenen Celluloseether-Typen werden durch Angabe ihrer Viskosität in 2%iger Lösung und ihres Substitutionsgrades (DS) charakterisiert. Tab.9 gibt eine Übersicht über die verwendeten Substanzen.

Tab. 9: MDT 80 %-Werte und Freisetzungsexponenten n für Freisetzungen aus Celluloseethertabletten mit Celluloseether 700 mg, Pentoxifyllin 100 mg; 0,1 N-HCl ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Nr.	Typ	Viskosität	DS[1]	MDT 80 %	Freisetzungs-exponent n
		(mPas)		(h)	
1	**MHPC 65 SH 50**	50[1]	1,71-1,81[1]	6,7 ± 0,4	0,64 ± 0,01
2	**MHPC 65 SH 4000**	4000[1]	1,71-1,81[1]	7,3 ± 0,2	0,71 ± 0,02
3	**MHPC 90 SH 4000**	4000[1]	1,36-1,42[1]	7,4 ± 0,4	0,64 ± 0,02
4	**MHEC 90 SH 15000**	15000[1]	1,36-1,42[1]	7,5 ± 0,5	0,66 ± 0,01
5	**MHEC 10000 B**	10000[1]	ca.1,8[1]	4,2 ± 0,1	1,01 ± 0,03

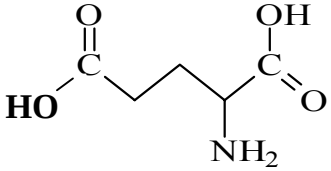
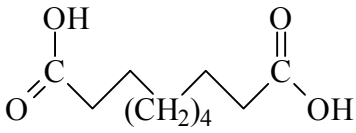
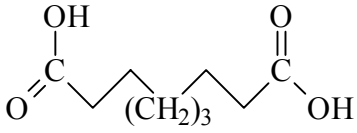
[1] Herstellerangaben [74, 187, 189]

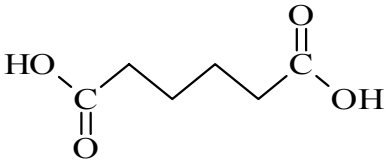
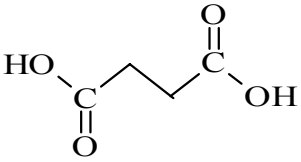
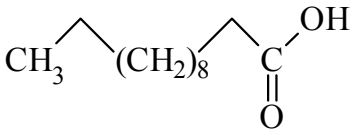
Mit steigender Viskosität und abnehmendem Substitutionsgrad ist dabei eine Zunahme der MDT 80% bei der überwiegend diffusionskontrollierten Freisetzung aus den MHPC zu beobachten, was auf eine höhere Gelkörperstabilität zurückzuführen ist und mit Untersuchungen von Lindner [114, 115] im Einklang steht. MHEC 10000 B zeigt eine deutlich verkürzte Freisetzungsdauer und erosionskontrollierte Freisetzung. Weitere vereinzelt eingesetzte Celluloseether werden bei den entsprechenden Untersuchungen vorgestellt.

4. Auswahl und Charakterisierung der organischen Säuren

Die Eigenschaften der eingesetzten überwiegend bifunktionellen organischen Säuren, die zur Beschleunigung der Freisetzung im GIT bei schwachsaurer bis neutraler Reaktion dienen sollen sind in Tab. 10 dargestellt und werden unter 4.1-4.2 näher diskutiert. Die pKs - Werte aller eingesetzten Carbonsäuren, mit Ausnahme der Glutaminsäure, liegen in einem Bereich etwa zwischen 4 und 6. Die Löslichkeiten der Säuren sinken mit zunehmender Kettenlänge. Laurinsäure als Monocarbonsäure zeigt eine extrem niedrige Wasserlöslichkeit und zeichnet sich im Vergleich zu allen anderen eingesetzten Säuren durch sehr hohe Hydrophobizität aus. Alle Carbonsäuren zeigen erwartungsgemäß steigende steigende Löslichkeit mit steigendem pH-Wert (pH > pKs-2). Dabei ist dieser Effekt bei den Dicarbonsäuren besonders ausgeprägt. Auf die Besonderheiten der Glutaminsäure im Vergleich zu Sebacinsäure, stellvertretend für die Dicarbonsäuren wird im Folgenden näher eingegangen.

Tab. 10: Eigenschaften organischer Säuren

Säure	**Strukturformel**	**pK_s - Werte**	**Löslichkeit (g/l)**
Glutaminsäure		2.39[1] 4.25[1] 9.67[1]	7.0[2] [20°C]
Sebacinsäure (C_{10})		4.40[1] 5.31[1]	1.0[2] [20°C]
Azelainsäure (C_9)		4.52 - 4.59[3] 5.36 - 5.56[3]	2.4[3] [15°C]

Adipinsäure **(C_6)**		4.41 - 4.43[3] ~ 5.6[3]	14.4[3] [15°C]
Bernsteinsäure **(C_4)**		~ 4.18[3] 5.36 - 5.63[3]	68.4[3] [20°C]
Laurinsäure		~ 4.3[3]	0.023[3] [15°C]

1 experimentell bestimmt 2 Merck Index [133] 3 Beilstein [14]

4.1. Löslichkeits-pH-Profile von Glutaminsäure und Sebacinsäure

Die Bestimmung der Löslichkeits-pH-Profile erfolgt gravimetrisch aus gesättigten Lösungen der entsprechenden Säure mit pH-Werten zwischen pH 1und 7. Nach Trocknen der Proben zur Gewichtskonstanz und rechnerischem Abzug der enthaltenen Puffersubstanzen resultiert die gelöste Säuremenge.

4.1.1. Glutaminsäure

Das Löslichkeits-pH-Verhalten der Monoaminodicarbonsäure unterscheidet sich grundlegend von dem der anderen eingesetzten Carbonsäuren, da drei pH-abhängig dissozierende funktionelle Gruppen vorliegen. Außerdem kommt es innerhalb eines bestimmten pH-Bereiches zur Ausbildung eines schlecht löslichen Zwitterions (Abb. 11 und Abb. 12).

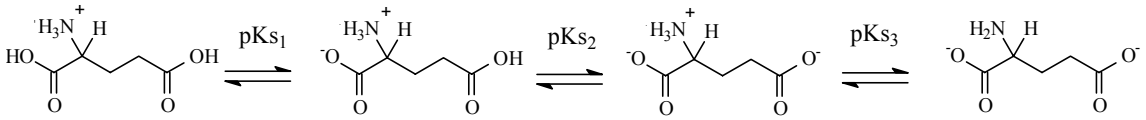


Abb. 11: Dissoziation der Glutaminsäure

Unterhalb ihres pKs_3-Wertes der Aminofunktion und unterhalb ihrer pKs_1- und pKs_2-Werte der Carbonsäurefunktionen liegt Glutaminsäure als positiv geladenes Molekül aufgrund der Protonierung der Aminogruppe vor, woraus hohe Löslichkeit resultiert (Abb. 12).

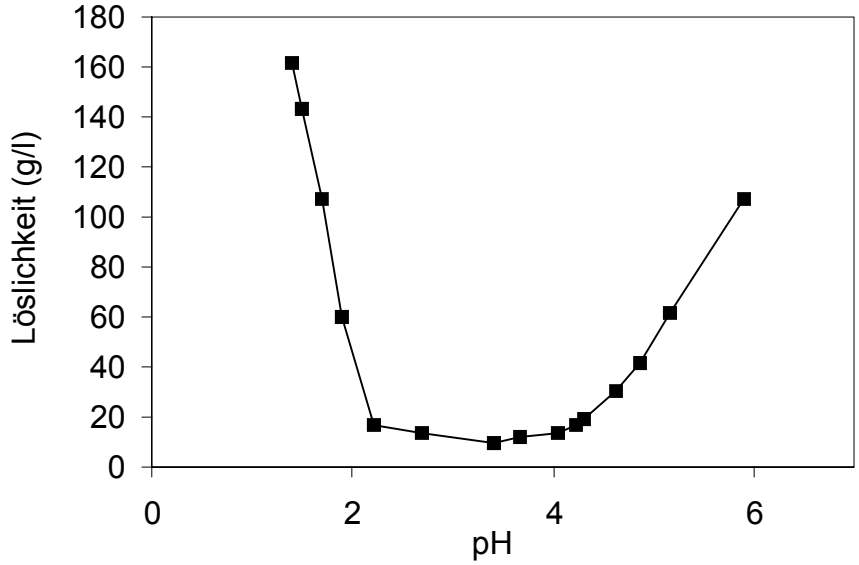


Abb. 12: Löslichkeits-pH-Profil von Glutaminsäure

Mit steigendem pH-Wert wird die der Aminogruppe benachbarte Carboxyfunktion mehr und mehr deprotoniert und immer mehr des elektrisch neutralen Zwitterions der Glutaminsäure gebildet. Als Ergebnis dieses Vorganges sinkt die Löslichkeit. Ab einem bestimmten pH-Wert im Bereich von 4 setzt dann die Dissoziation der zweiten Carboxygruppe ein, was eine vollständige Umwandlung in die Zwitterionenform unterbindet und das Löslichkeitsminimum von etwa 7 g/l erklärt, vereinfacht gleichgesetzt mit der Basallöslichkeit, d.h. der Löslichkeit des Zwitterions. Weiter steigende pH-Werte führen dann vermehrt zur Bildung negativ geladener Moleküle, was in einer Löslichkeitserhöhung resultiert. Bei noch höheren pH-Werten entsteht schließlich durch die Deprotonierung der Aminogruppe ein zweifach negativ geladenes Molekül, was die Löslichkeit weiter steigert.

4.1.2. Sebacinsäure

Im Vergleich zur Glutaminsäure stellen sich die Verhältnisse bei der Sebacinsäure weniger komplex dar. Bei niedrigen pH-Werten liegen beide Carbonsäurefunktionen protoniert vor, was die sehr niedrige Löslichkeit bei sauren pH-Werten erklärt. Oberhalb pKs_1 kommt es durch Deprotonierung einer der Carbonsäurefunktionen zu einer Erhöhung der Löslichkeit. Diese Erhöhung der Löslichkeit wird durch die Deprotonierung der zweiten Carboxylfunktion oberhalb pKs_2 verstärkt. Mit weiter steigenden pH-Werten kann die Ausbildung eines Plateaus bei einer relativ geringen Löslichkeit beobachtet werden, was mit der verbleibenden hohen Lipophilie des Dianions der Sebacinsäure (C_{10}) erklärt werden kann.

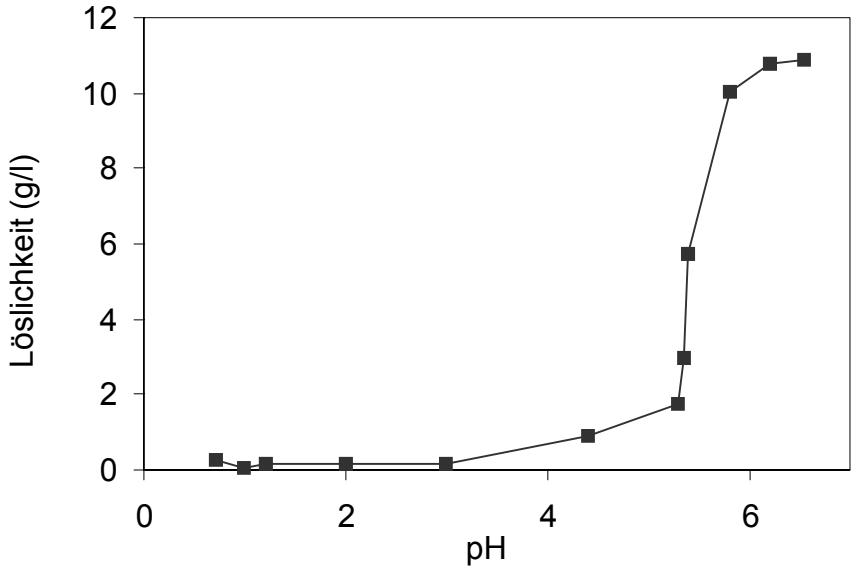


Abb. 13: Löslichkeits-pH-Profil der Sebacinsäure

4.2. pK_s-Wert-Bestimmung Glutaminsäure und Sebacinsäure

Um die auftretenden Effekte besser quantifizierbar zu machen und die verwendeten Säuren weiter zu charakterisieren, werden die pK_s-Werte der Glutamin- und Sebacinsäure entweder aus den Löslichkeits-pH-Profilen der

Substanzen oder mittels einer Differenztitrationsanalyse nach Parke und Davis [156] bestimmt.

4.2.1. Bestimmung der pKs-Werte aus den pH-Löslichkeits-Profilen

Für Glutaminsäure werden der pKs_1- und pKs_2 -Wert aus den Daten der Löslichkeits-pH-Analyse im Bereich der steilen Bereiche der Kurve in Abb. 12 bestimmt. Dabei wird der um 1 verminderte logarithmierte Quotient aus der pH-abhängigen Löslichkeit c_s^{pH} und der Basallöslichkeit c_s^0 gegen den pH-Wert aufgetragen [125]. Zur Ermittlung der pKs-Werte werden Ausgleichsgeraden mit einer Steigung von 1 bzw. -1 durch die resultierenden Punkte gelegt. Der Schnittpunkt mit der Abszisse ergibt dann die betreffenden pKs-Werte (Abb. 14).

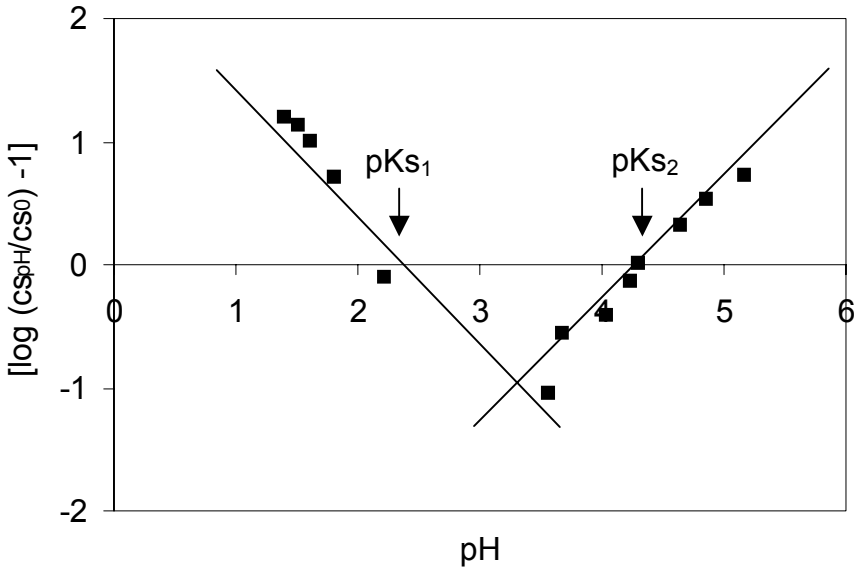


Abb. 14: Ermittlung der pKs_1- und pKs_2 - Werte der Glutaminsäure aus den Daten der pH-Löslichkeitsanalyse

Für den pKs_1 der Glutaminsäure ergibt sich ein Wert von 2,39; für den pKs_2 resultiert ein Wert von 4,25. pKs 3 ist nach diesem Verfahren nicht bestimmbar und wird nach dem Verfahren von Parke und Davis [156] ermittelt. Auch die pKs-Werte der Sebacinsäure sind mit diesem Verfahren nicht zugänglich, da die zu ermittelnden pKs-Werte nicht getrennt erfasst werden können.

4.2.2. pK_s-Bestimmung nach Parke und Davis

Das Verfahren nach Parke und Davis beruht auf der Durchführung einer Differenztitration. Zunächst wird dabei eine genau definierte Menge 0,1 N-NaOH Lösung mit 0,1 N-HCl zur Erstellung einer Blindwertkurve titriert. Dann wird die zu bestimmende Substanz in der gleichen Menge 0,1 N-NaOH gelöst und erneut mit 0,1 N-HCl titriert. Anschließende Subtraktion der beiden Kurven liefert die resultierende Titrationskurve für die betreffende Carbonsäure. Nach Ermittlung des Titrationsgrades t und anschließender Auftragung von log (t/1-t) gegen den zugehörigen pH-Wert ergibt sich der gesuchte pK_s-Wert als Schnittpunkt einer Ausgleichsgeraden mit der Abszisse. Für den pKs_3 der Glutaminsäure resultiert so ein Wert von 9,67 (Abb. 15).

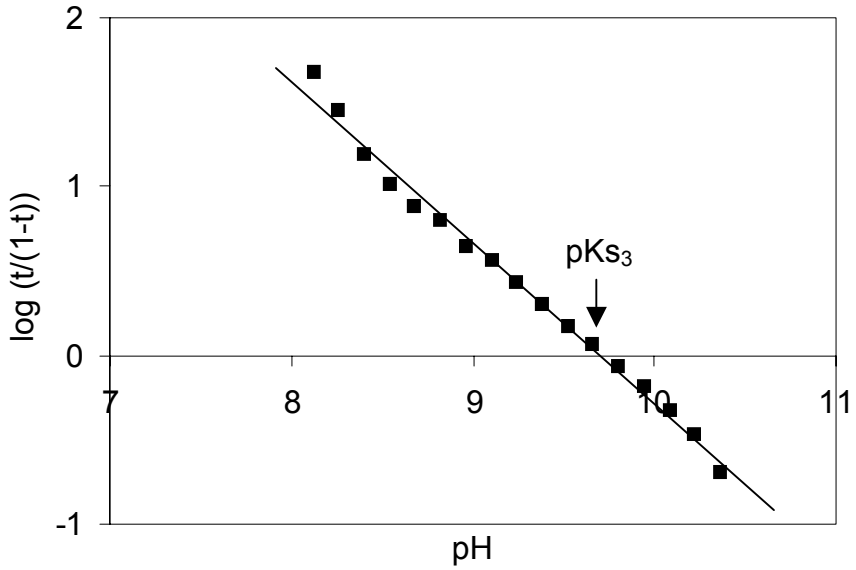


Abb. 15: Ermittlung des pKs_3 - Wertes der Glutaminsäure nach dem Differenztitrationsverfahren nach Parke – Davis

Nach dem gleichen Verfahren ergeben sich für die Sebacinsäure pK_s-Werte von pK_{s1} = 4,40 und pK_{s2} = 5,31 (Abb.16).

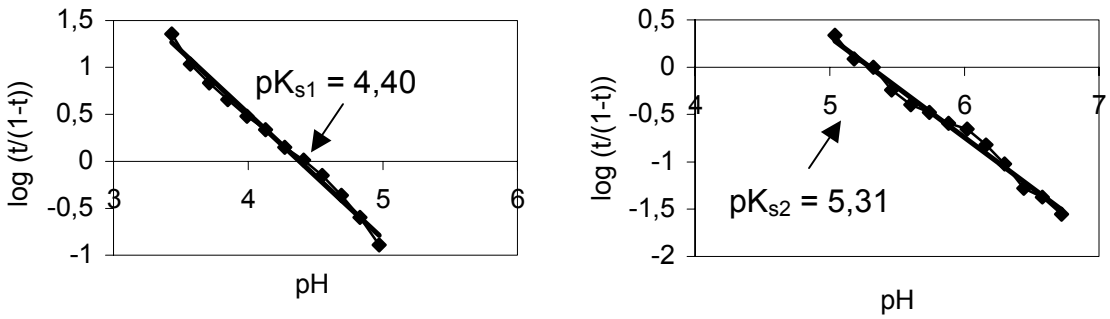


Abb. 16: Ermittlung von pKs_1 und pKs_2 der Sebacinsäure mit Hilfe des Differenztitrationsverfahrens nach Parke - Davis

5. Freisetzungsuntersuchungen

Die für die Freisetzung verwendeten Tabletten werden in einer KBr-Presse mit Hilfe eines 13 mm Presswerkzeuges durch Verpressung von Pulvermischungen hergestellt. Die Tabletten haben dabei in der Regel eine Masse von 800 mg und einen Arzneistoffanteil von 12,5 %. Die Freisetzungsuntersuchungen werden in der Blattrührer-Apparatur Ph. Eur. 1997 bei 37°C in verschiedenen Lösungsmedien oder unter Anwendung eines pH-Gradienten durch Lösungsmittelwechsel, der annähernd in vivo-Verhältnisse simulieren soll, durchgeführt. Die zuvor bei RT im Vakuumschrank getrockneten Tabletten werden freischwimmend ohne Verwendung einer Halterung oder eines Sinkers freigesetzt. Die Rührgeschwindigkeit beträgt in der Regel 100 min^{-1}, die Ionenstärke wird während der Freisetzung konstant bei etwa 0,1 gehalten. Die Bestimmung der freigegebenen Arzneistoffmenge erfolgt alle 10 min UV-photometrisch vollautomatisch unter Einsatz einer Durchflusszelle vollautomatisch bestimmt. In den Diagrammen werden die Werte nach je 50 min Messzeit dargestellt.

5.1. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher organischer Säuren

Für ein erstes Screening wird mit PVA 100000 ein Polymer ausgewählt, dessen Freisetzungsexponent (n=0,71) daraufhin deutet, dass Arzneistoff sowohl durch Diffusion als auch durch Erosion freigesetzt wird. Im Falle des Zusatzes von Glutaminsäure und Sebacinsäure tritt deutliche Progression der Freigabe nach ca. 12 bzw. 14 h auf (Abb.17). Auch mit Azelainsäure und Adipinsäure zeigt sich eine leicht beschleunigte Freisetzung in der Endphase. Die schwerlösliche Laurinsäure und die relativ gut lösliche Bernsteinsäure führen jedoch nicht zum gewünschten Effekt. Überraschenderweise tritt die beobachtete Beschleunigung der Freisetzung nicht unmittelbar nach Wechsel des Lösungsmediums von 0,1 N-HCl nach pH 6,8 auf.

Da bei Glutaminsäure, Sebacinsäure und Adipinsäure der Progressionseffekt am stärksten ausgeprägt ist, werden die nachfolgenden Untersuchungen mit diesen Säuren als Zusatzstoffen fortgeführt. Auf den weiteren Einsatz von Azelainsäure wird verzichtet, da bei ihrer Verwendung nur ein sehr schwacher Progressionseffekt auftritt und ihre organoleptischen Eigenschaften (Geruch!) sehr negativ zu beurteilen sind.

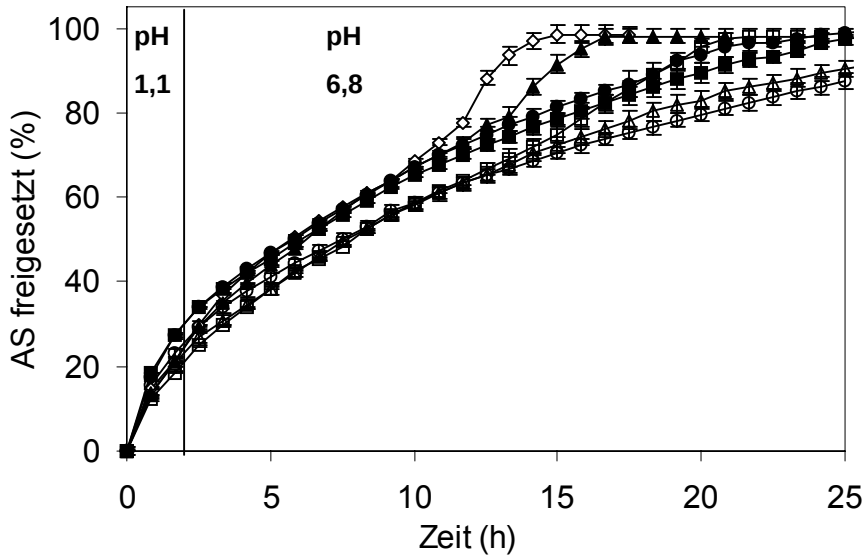


Abb.17: Einfluss des Zusatzes von organischen Säuren auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Säure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

◊ Glutaminsäure □ Adipinsäure ■ Bernsteinsäure
○ Laurinsäure ● Azelainsäure Δ ohne Zusatz (700 mg PVA)
▲ Sebacinsäure

5.2. Freisetzung aus unterschiedlichen Einbettungsmaterialien

5.2.1. Polyvinylalkohole

5.2.1.1. Glutaminsäure

Auch andere Polyvinylalkoholeinbettungen weisen nach Glutaminsäurezusatz Progression der Freisetzung in der Endphase auf (Abb. 18). Polyviol® W25/100 zeigt nach ca. 10 h und 65 % Arzneistofffreisetzung einen deutlichen Anstieg der Freigaberate. Insgesamt ist eine schnellere Freisetzung zu beobachten als ohne Glutaminsäurezusatz, was auf den geringeren Anteil an

Hydrokolloidbildner in der Formulierung zurückzuführen ist. Auch bei Polyviol® W 25/140 resultiert eine beschleunigte Freisetzung, die aber aufgrund der größeren Erosionstendenz des Polymers bereits nach ca. 3,5 h und 40 % Arzneistofffreisetzung einsetzt und keine deutliche Änderung des Freisetzungsverlaufes darstellt.

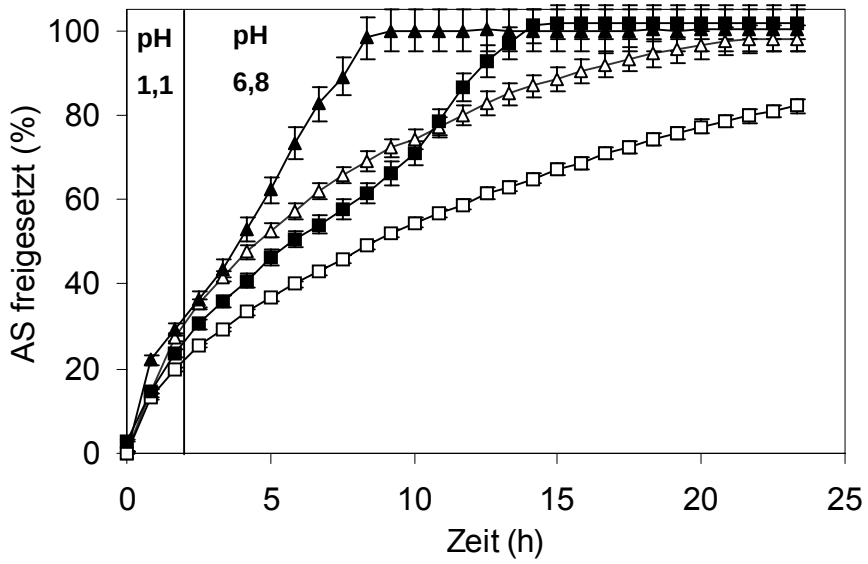


Abb.18: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyvinylalkohol 500 bzw. 700 mg, Glutaminsäure 200 bzw. 0 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6,)

■ Polyviol W25/100 mit Glut. ▲ Polyviol W25/140 mit Glut.
□ ohne Glutaminsäurezusatz Δ ohne Glutaminsäurezusatz

Verwendet man noch stärker erodierende Hydrokolloideinbettungen, so kommt es zu so schnellem Zerfall des Presslings (Tab. 11; Nr. 1 und 2), dass eine Progression der Freisetzung nicht mehr erkennbar ist bzw. von Beginn an einsetzt. Der umgekehrte Fall ergibt sich beim Einsatz von stark retardierenden, überwiegend diffusionskontrolliert freisetzenden Polyvinylalkoholen (Tab.11; Nr.6). Der Glutaminsäurezusatz führt hier aufgrund der hohen Stabilität des sich ausbildenden Gelgerüstes nicht zu einer Progression der Freisetzung in der Endphase, beschleunigt jedoch den gesamten Freisetzungsverlauf.

Tab. 11: MDT 80 %-Werte für Freisetzungen aus Polyvinylalkoholtabletten mit Polyvinylalkohol 500 bzw. 700 mg, Glutaminsäure 200 bzw. 0 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=5-6)

Nr.	Polyvinylalkohol	**MDT 80 % ohne Zusatz**	**MDT 80 % nach Zusatz**	**Progression nach Zusatz**
		(h)	(h)	
1	Polyviol® W 45/450	0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1	nein
2	Polyviol® W 25/190	4,5 ± 0,2	2,1 ± 0,3	nein
3	Polyviol® W 25/140	5,1 ± 0,2	3,2 ± 0,1	ja
4	Polyviol® W 25/100	6,4 ± 0,3	4,2 ± 0,2	ja
5	PVA 100000	8,7 ± 0,6	5,7 ± 0,1	ja
6	Polyviol® WX 28/20	10,7 ± 0,5	6,9 ± 0,3	nein

5.2.1.2. Sebacinsäure

Mit Sebacinsäure als Zusatz ergibt sich ein ähnliches Bild wie beim Einsatz der Glutaminsäure. Die Freisetzung aus den entsprechenden Hydrokolloideinbettungen verläuft insgesamt schneller als die Freisetzung ohne Zusatz (Abb. 18). Progressionseffekte findet man jedoch nur bei Polyvinylalkoholen, die Gelkörper mittlerer Stabilität ausbilden bzw. mittlere Viskositätskennzahlen besitzen (vgl. Tab. 7).

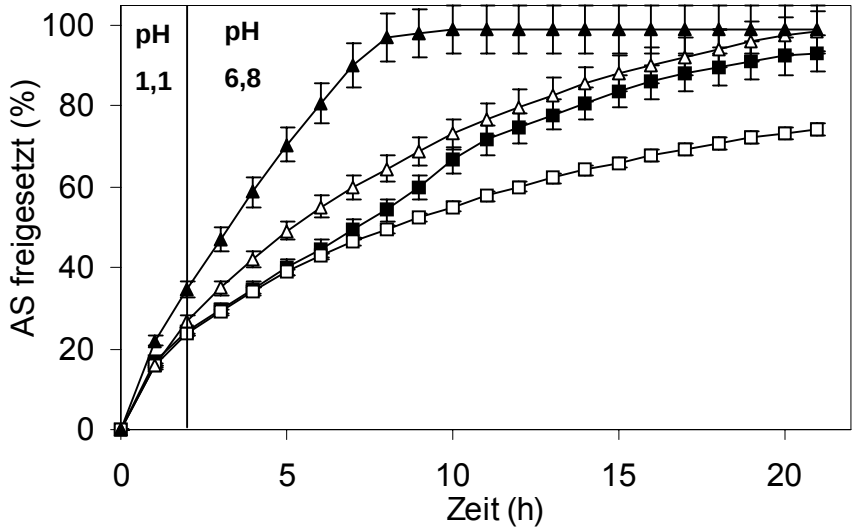


Abb.18: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyvinylalkohol 500 bzw. 700 mg, Sebacinsäure 200 bzw. 0 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

▲ Polyviol® W25/140 mit Seb. □ Polyviol® W25/100 mit Seb.
∆ ohne Sebacinsäurezusatz ■ ohne Sebacinsäurezusatz

So tritt bei PVA W25/100 eine Beschleunigung der Freisetzung nach etwa 7,5 h auf, während das weniger stark verseifte und besser lösliche PVA W25/140 einer schnellen Erosion unterliegt, die keine Beschleunigung erkennen lässt (Abb. 18). PVA 100000 hatte demgegenüber nach etwa 14 h eine deutliche Beschleunigung gezeigt (Abb. 17). Aufgrund der relativ hohen Hydrophobizität

der Sebacinsäure bzw. deren niedriger Löslichkeit tritt eine gewisse Verlangsamung der Arzneistofffreigabe im Vergleich zur Glutaminsäure auf, die Progression der Freisetzung setzt jedoch bereits zu einem früheren Zeitpunkt (7,5 h vs. 10 h) und bei geringerem freigesetzten Arzneistoffanteil (50% vs. 75 %) ein. Dies ist auf die niedrigere Basallöslichkeit der Sebacinsäure im Vergleich zur Glutaminsäure zurückzuführen. Bei PVA 100000 ist der letztgenannte Unterschied allerdings nicht zu erkennen. Auf die Bedeutung der Löslichkeit der Zusatzstoffe wird in Teil 2 der Arbeit näher eingegangen.

5.2.1.3. Adipinsäure

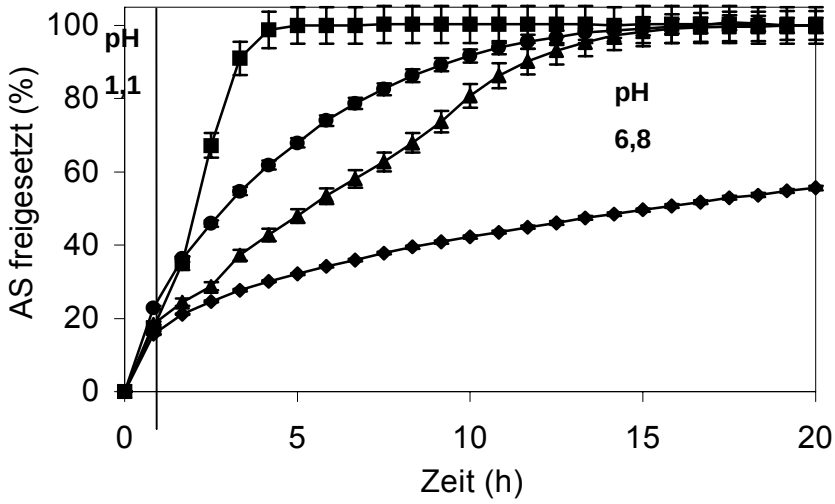


Abb.19: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyvinylalkohol 500 mg, Adipinsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

■ Polyviol® W 45/450 ● Polyviol® W 25/190
▲ Polyviol® W25/100 ♦ Polyviol® WX 28/20

Der Zusatz von Adipinsäure zu verschiedenen Polyvinylalkoholen führt außer bei PVA 100000 nur bei Polyviol® W25/100 zu einer leichten Progression der Freisetzung nach ca. 7h (Abb. 19). Für weitergehende Untersuchungen wird daher auf den Einsatz von Adipinsäure verzichtet.

5.2.2 Celluloseether

Um die Eignung des Beschleunigungsprinzips außer bei Polyvinylalkoholen auch bei der Verwendung anderer Hydrokolloide zu überprüfen, werden Glutaminsäure und Sebacinsäure den oben vorgestellten Celluloseethern zugesetzt.

5.2.2.1. Glutaminsäure

Durch den Zusatz von Glutaminsäure zu Einbettungen mit Hydroxypropylmethylcellulosen oder Hydroxyethylcellulose als Basispolymer wird keine Progression der Freisetzung in der Endphase erzielt (Abb. 20).

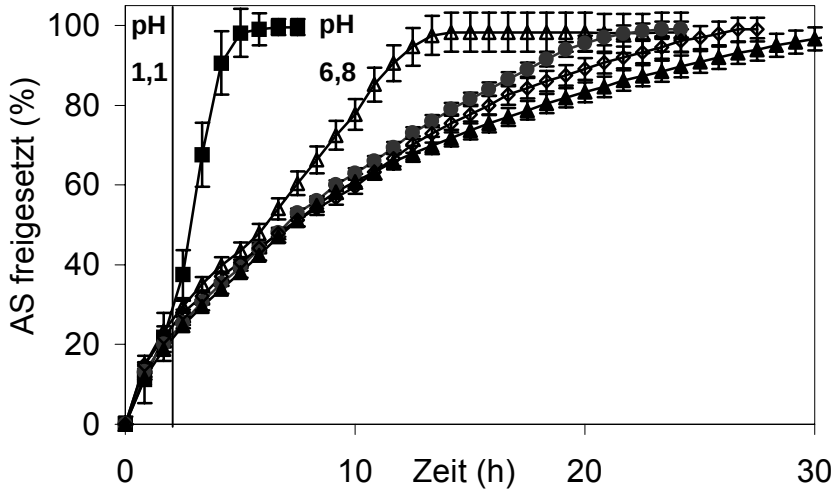


Abb.20: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 500 mg, Glutaminsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

- ■ MHEC 10000 B
- ● MHPC 65 SH 4000
- ▲ MHPC 90 SH 15000
- Δ MHPC 65 SH 50
- ◊ MHPC 90 SH 4000

Die in der Regel stark retardierenden hochviskosen Hydroxypropylmethylcellulosen (Tab. 12; Nr. 2,3,4) lassen auch nach Zusatz der Glutaminsäure kaum einen Einfluss auf ihr Freisetzungsverhalten erkennen. Lediglich der MDT 80 %-Wert (Tab. 12) der niedrig viskosen MHPC 65 SH 50 ist deutlich erniedrigt, was auf die geringere Gelkörperstabilität der Einbettung zurückzuführen sein dürfte. Bei der eingesetzten Methylhydroxyethylcellulose führt der Säurezusatz zu einer verstärkten Erosion der Einbettung, ohne jedoch beschleunigte Freisetzung in der Endphase erkennen zu lassen (Abb.20). Der MDT 80 % - Wert der MHEC 10000 B ist daher deutlich erniedrigt (Tab. 12).

Tab. 12: MDT 80 %-Werte für Freisetzungen aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 500 bzw. 700 mg, Glutaminsäure 200 bzw. 0 mg; Pentoxifyllin 100 mg (± s, n=5-6)

Nr.	Typ	MDT 80 % ohne Zusatz (h)	MDT 80 % nach Zusatz (h)	Progression nach Zusatz (ja/nein)
1	**MHPC 65 SH 50**	6,7 ± 0,4	5,2 ± 0,3	nein
2	**MHPC 65 SH 4000**	7,3 ± 0,2	6,9 ± 0,2	nein
3	**MHPC 90 SH 4000**	7,4 ± 0,4	7,2 ± 0,4	nein
4	**MHPC 90 SH 15000**	7,5 ± 0,5	6,9 ± 0,2	nein
5	**MHEC 10000 B**	4,2 ± 0,1	2,7 ± 0,1	nein

5.2.2.2. Sebacinsäure

Auch der Einsatz der Sebacinsäure als Zusatz zu Hydrokolloideinbettungen aus Celluloseethern führt nicht zum erwünschten Beschleunigungseffekt (Abb. 21). Analog zu den Freisetzungen mit Glutaminsäurezusatz beobachtet man kaum Änderungen der Freisetzungsprofile bei den stark retardierenden Einbettungen aus Hydroxypropylmethylcellulosen mit hoher Viskositätskennzahl. In einigen

Fällen kommt es sogar zu einer leichten Verlangsamung der Freigabe, was auf den zuvor erwähnten hydrophoben Charakter der Sebacinsäure zurückzuführen sein dürfte. Die Arzneistoffabgaberate der erosionskontrolliert freisetzenden MHEC 10000 B ist im Unterschied zum Ergebnis nach Glutaminsäurezusatz nur leicht erhöht. Der MDT 80%-Wert erniedrigt sich in diesem Fall von 4,2 auf 3,9.

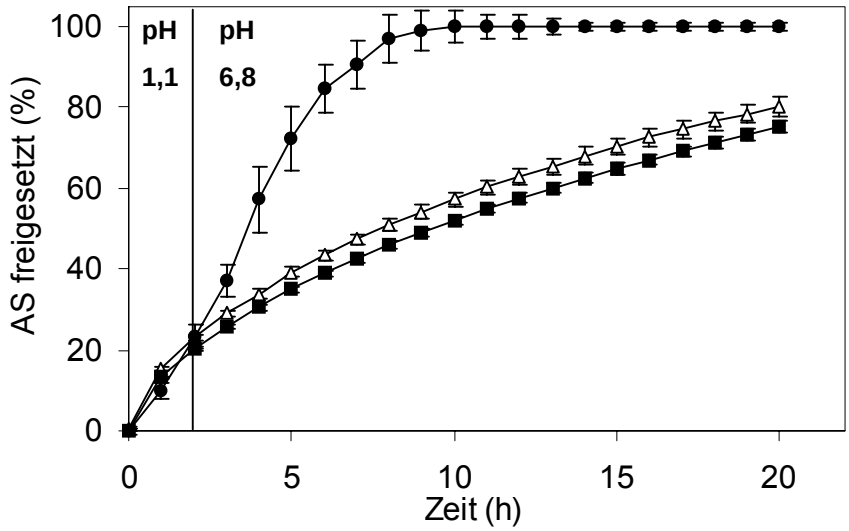


Abb. 21: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 500 mg, Sebacinsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

- ■ MHPC 90 SH 40000
- ∆ MHPC 65 SH 4000
- ● MHEC 10000 B

Da beim Einsatz von Celluloseethern der gewünschte Beschleunigungseffekt praktisch nicht auftritt, werden weitergehende Untersuchungen mit Säurezusatz nur noch mit Polyvinylalkoholen als Basispolymere durchgeführt.

5.3. Freisetzung bei diskreten pH-Werten

Da der Zusatz von Glutaminsäure bei den vorangegangenen Untersuchungen insbesondere bei Polyvinylalkoholen den stärksten Progressionseffekt bewirkte, werden die nachfolgenden Untersuchungen in der Regel auf diese Kombination beschränkt.

Um den Einfluss des pH-Wertes der Freisetzungsmedien auf den beobachteten Progressionseffekt zu untersuchen, werden Freisetzungen bei verschiedenen, im Zeitablauf jedoch konstanten pH-Werten durchgeführt (Abb. 22).

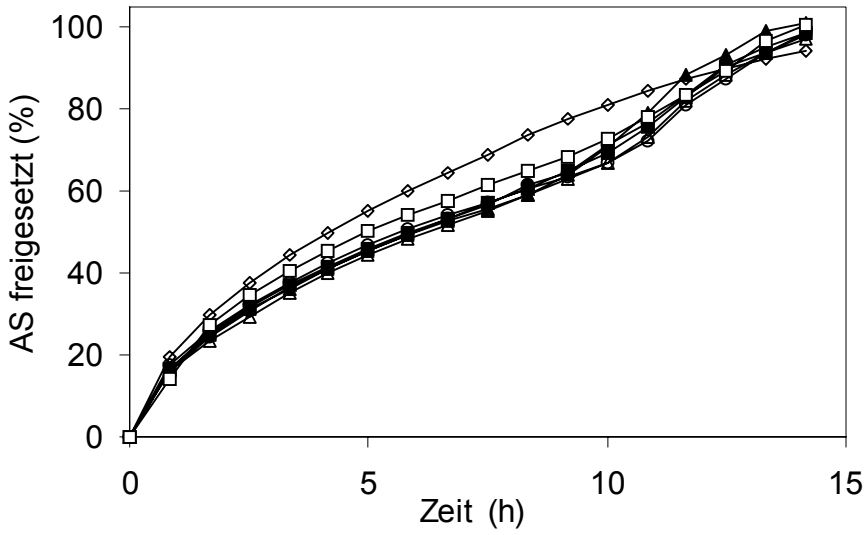


Abb. 22: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholtabletten PVA 100000 500 mg, Glutaminsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei definierten pH-Werten (Standardabweichung aus Übersichtlichkeitsgründen nicht dargestellt, n=5-6)

◊ pH 1,1
■ pH 2,3
▲ pH 3,3
∆ pH 4,5
○ pH 5,6
● pH 6,0
□ pH 7,8

Nur in sehr acidem Milieu (pH 1,1) verläuft der Freisetzungsprozess ohne Beschleunigung. Bei allen höheren pH-Werten, beginnend mit pH 2,3, tritt eine Beschleunigung der Freisetzung nach ca. 10 h auf. Innerhalb der pH-Werte von 2,3 und 7,8 ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Freisetzungsverläufen. Die relativ hohe Löslichkeit der Glutaminsäure bei pH 1,1 führt zu einer relativ schnellen Freisetzung durch Diffusion ohne Progression der Freisetzung in der Endphase.

Bei pH-Werten zwischen pH 2,3 und pH 4,5 liegen große Teile der Glutaminsäure als Zwitterion mit geringer Löslichkeit vor. Die Freigaberate nimmt im Vergleich zum Lösungsmedium mit pH 1,1 ab, und eine Progression der Freisetzung tritt nach ca. 10 h auf. Daraus folgt, dass nicht sehr gut lösliche, sondern schlecht lösliche Zusätze die gewünschte Progression induzieren. Diese Beobachtung erklärt auch die Untauglichkeit der relativ gut löslichen Bernsteinsäure zur Erzielung von beschleunigten Freisetzungen. Die schwer lösliche Laurinsäure muss als Ausnahme betrachtet werden, da ihr hydrophober und fettiger Charakter den Zutritt von Lösungsmedium zur Tablettenmatrix erschwert. Überraschenderweise ändert sich das Freisetzungsverhalten der betrachteten Formulierung oberhalb von pH 4,5 nicht, obwohl Glutaminsäure bei diesen pH-Werten als gut lösliches Anion vorliegt. Wie in Abschnitt 9 gezeigt wird, ist dafür der pH-Wert im Inneren der gequollenen Hydrokolloidarzneiform verantwortlich, der sich vom pH-Wert des umgebenden Lösungsmediums unterscheidet. Dieser innere pH-Wert bestimmt die Löslichkeit der Glutaminsäure und damit die Freigaberate aus der Arzneiform. Ähnliche, durch saure Zusätze hervorgerufene Effekte auf die Freisetzung aus Matrixtabletten werden in der Literatur von Ozturk [155] und Doelker [44] beschrieben. Thoma [205, 207, 208] nutzt den Zusatz organischer Säuren, um eine konstante Freisetzung schwach basischer Arzneistoffe aus Diffusionspellets zu gewährleisten.

5.4. Freisetzung nach Variation der Glutaminsäuremenge

Um den Einfluss des Glutaminsäurezusatzes auf die Freisetzung in 0,1 N-HCl näher zu charakterisieren, werden der Polyvinylalkoholeinbettung steigende Mengen an Glutaminsäure zugesetzt. Dabei ist zu beobachten, dass sowohl der Zeitpunkt als auch die durch die Progression freigesetzte Menge an Arzneistoff durch unterschiedliche Mengen an Glutaminsäurezusatz variiert werden kann (Abb. 23).

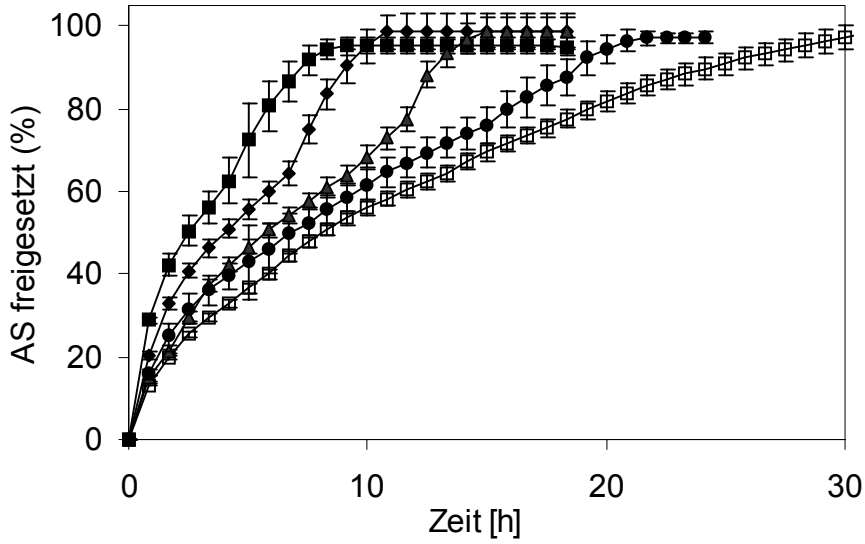


Abb. 23: Einfluss des Glutaminsäurezusatzes auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholtabletten mit PVA 100000 700–x mg, Glutaminsäure x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

□ 0 mg
● 50 mg
▲ 200 mg
♦ 300 mg
■ 400 mg

Mit zunehmender Menge an Glutaminsäure in der Formulierung tritt die erwünschte Progression früher auf und der durch sie freigesetzte Arzneistoffanteil nimmt zu. Daneben beobachtet man eine insgesamt

beschleunigte Freisetzung bei steigender Glutaminsäuremenge durch die resultierende Abnahme an Hydrokolloidbildner innerhalb der Matrix.

Die Korrelation von zugesetzter Glutaminsäuremenge mit den MDT 80%-Werten der entsprechenden Formulierungen zeigt einen nahezu linearen Verlauf. Die MDT 80%-Werte nehmen dabei mit steigender Menge an zugesetzter Glutaminsäure ab (Abb. 24).

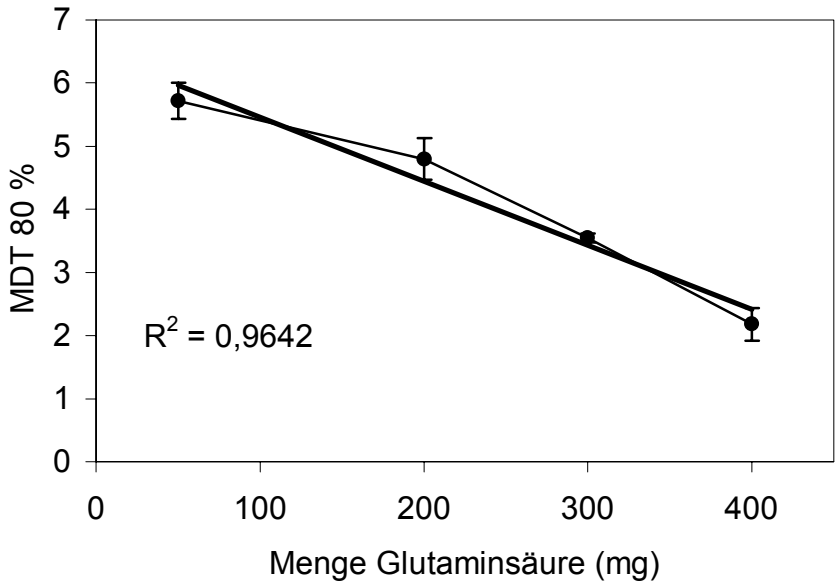


Abb. 24: Korrelation der MDT 80%-Werte von Pentoxifyllin-Freisetzungen aus Polyvinylalkoholtabletten mit PVA 100000 700-x mg, Glutaminsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg mit der Menge an zugesetzter Glutaminsäure ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Erhöht man die zugesetzte Glutaminsäuremenge über 400 mg, kommt es zum unmittelbaren Zerfall der Polyvinylalkoholeinbettung beim Kontakt mit dem Lösungsmedium, da die verbleibende Menge an Hydrokolloidbildner nicht ausreicht, um ein stabiles Gelgerüst auszubilden.

Für Sebacinsäure ergibt sich ein analoges Bild (Abb. 25). Die beim Glutaminsäurezusatz beschriebenen Effekte sind jedoch weniger stark ausgeprägt.

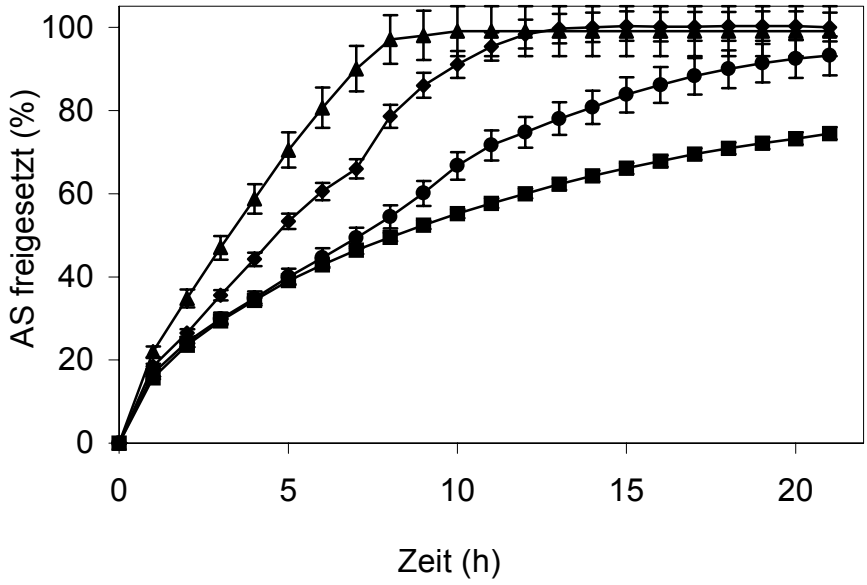


Abb. 25: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA W 25/100 700-x mg, Sebacinsäure x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 5-6)

- ■ 0 mg
- ● 200 mg.
- ♦ 300 mg
- ▲ 400 mg

6. Korrelation von Erosion und Freisetzung

Makroskopisch wird beim Einsetzen der Progression in 0,1 N-HCl verstärkte Erosion bis hin zum Zerfall der betreffenden Formulierung beobachtet. Zur genaueren Charakterisierung dieser Polymererosion werden die Tabletten zu verschiedenen Zeitpunkten, die bestimmten prozentualen Wirkstofffreisetzungen entsprechen, aus der Freisetzungsapparatur entnommen und die erodierten Polymermengen nach Trocknung gravimetrisch durch Differenzwägung bestimmt. Aus Abb. 26 wird ersichtlich, dass zu Entnahmezeitpunkten, die 50 bzw. 60 % Arzneistoffabgabe entsprechen, nur etwa 38 bzw. 47% Prozent der Einbettung erodiert sind, was belegt, dass ein Teil des inkorporierten Wirkstoffs durch Diffusion freigesetzt wird.

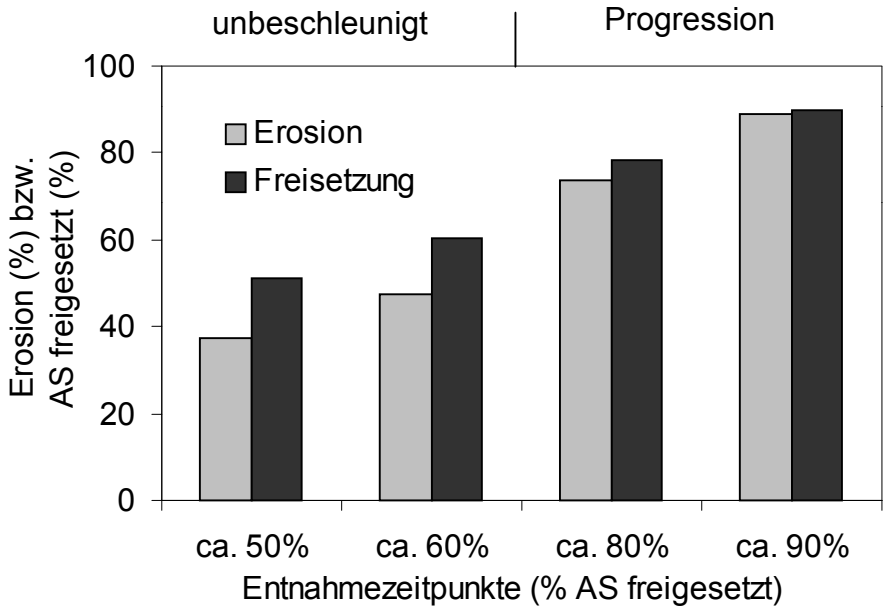


Abb. 26: Erosions-Freisetzungs-Korrelation für die Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Glutaminsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Bestimmt man die erodierte Polymermenge zu einem Zeitpunkt, bei dem bereits beschleunigte Freigabe den Arzneistoffabgabeprozess bestimmt (Abb.

26; freigesetzte Arzneistoffmenge 80 bzw. 90 %), so kann man einen steigenden Erosionsanteil an der Freisetzung beobachten. Die Progression der Freigabe in der Endphase resultiert also aus einer reproduzierbar einsetzenden verstärkten Erosion der Hydrokolloideinbettung.

In Abb. 27 wird deutlich, dass steigende Mengen an Glutaminsäure in der Einbettung zu einer Zunahme der Erosion und einer schnelleren Freisetzung führen, was in einer Zunahme des Quotienten aus prozentualer Erosion und freigesetztem Arzneistoffanteil zum Ausdruck kommt. Mit steigendem Anteil an Glutaminsäure beobachtet man zudem eine früher einsetzende Progression und einen von Beginn an hohen Erosionsanteil an der Arzneistofffreigabe.

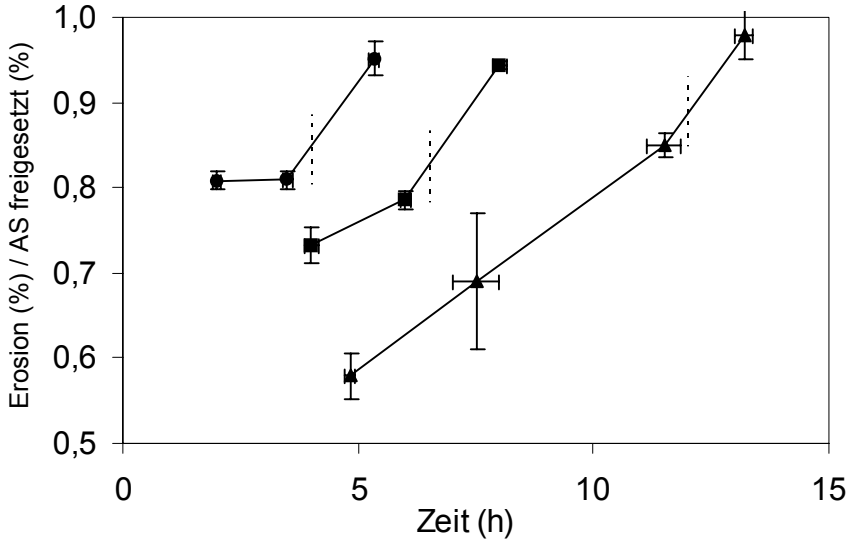


Abb.27: Freisetzung von Pentoxifyllin aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 700-x mg, Glutaminsäure x mg, Pentoxifyllin 100 mg. Quotient aus Erosion (%) und Arzneistofffreisetzung (%) als Funktion der Zeit. Die Progressionszeitpunkte sind im Diagramm durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet. Die eingetragenen Punkte geben die Verhältnisse bei 50, 60 und 80 % freigesetzter Arzneistoffmenge wieder (zusätzlich 90 % mit 200 mg Glutaminsäure); pH 6,8 ($\bar{x} \pm s$, n=5-6)

Glutaminsäure:

▲ 200 mg ■ 300 mg ♦ 400 mg

Die Formulierungen mit geringem Anteil an Glutaminsäurezusatz geben den Arzneistoff zunächst auch diffusionskontrolliert ab, bis gegen Ende der Freisetzung Erosionsprozesse das Freigabegeschehen dominieren. Bei allen untersuchten Einbettungen korreliert der Zeitpunkt der einsetzenden Progression der Freigabe mit einem signifikanten Anstieg der Erosion. In dieser Phase nähert sich der betrachtete Erosions-Freigabe-Quotient dem Wert 1, was vollständige Erosionskontrolle impliziert.

7. Pressdruckabhängigkeit

Da mechanische Beanspruchung der Polymereinbettung beim Tablettieren durch asymmetrische Kräfteübertragung auf die Tablette den Aufbau von Spannungen innerhalb der Matrix erwarten lassen [84, 191] und diese bei der Freisetzung über Relaxationsphänomene in einer beschleunigten Freisetzung resultieren könnten [199], wird eine Polyvinylalkoholeinbettung unter Anwendung verschiedener Pressdrücke hergestellt und untersucht (Abb. 28).

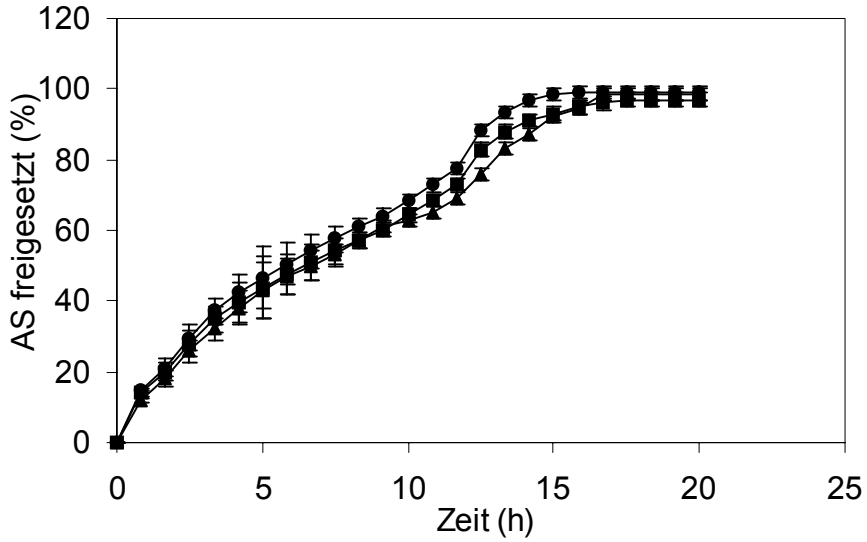


Abb. 28: Einfluss des Pressdrucks bei der Tablettierung auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Glutaminsäure 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg (pH 6,8, $\bar{x} \pm s$, n=3)
Pressdruck:

● 20 kN ■ 50 kN ▲ 100 kN

Für die betrachtete Formulierung ergibt sich lediglich ein leichter Rückgang der Freisetzungsgeschwindigkeit bei hohen Pressdrücken. Das Auftreten der Progression, der Progressionszeitpunkt und der freigesetzte Arzneistoffanteil bleiben jedoch für die verschiedenen Pressdrücke annähernd gleich, so dass

herstellungsbedingte Spannungen innerhalb der Polymereinbettung als Mechanismus der Progression sehr unwahrscheinlich sind. In Abschnitt C.III.X. wird auf diesen Sachverhalt ausführlicher eingegangen.

8. Quellungsuntersuchungen

Die Festigkeit des während der Quellung gebildeten Gelkörpers hat einen wesentlichen Einfluss auf den Mechanismus der Freisetzung aus Hydrokolloideinbettungen, da mit abnehmender Gelstabilität verstärkt Erosion stattfindet. Daher können Studien zum Quellungsverhalten sehr hilfreich für das Verständnis der Wirkstoffabgabe aus Tabletten sein. In der Regel wird dazu die durch Lösungsmittelaufnahme verursachte Größenveränderung der Tablette über die Zeit registriert [92, 203, 204].
Um verstärkte Quellung der Polymereinbettung im neutral-alkalischen Milieu als Ursache der zunehmenden Erosion und damit als Mechanismus der Progression der Freigabe auszuschließen, wird das Ausmaß der Quellung verschiedener Formulierungen in sauren und neutral-alkalischen Lösungsmedien untersucht. Die Presslinge werden dabei in graduierte Reagenzgläser mit flachem Boden eingebracht und das entsprechende Lösungsmedium hinzugegeben. Zu definierten Zeiten wird das Ausmaß der axialen Quellung abgelesen und gegen die Zeit aufgetragen (Abb.29).
Während der ersten beiden Stunden kommt es zu starker Quellung und damit axialen Ausdehnung der Presslinge, die sich über die restliche Zeit verlangsamt aber kontinuierlich fortsetzt. Es findet sich für alle untersuchten Formulierungen nur eine geringfügig ausgeprägtere Quellung im neutral-alkalischen als im sauren Medium. Tab. 13 stellt die Quellfaktoren der entsprechenden Formulierungen für 2, 8 und 24 h gegenüber. Der Quellfaktor ist dabei definiert als Quotient der Höhe des gequollenen Presslings zur Zeit t zur initialen Höhe. Ein Endwert kann für den Quellfaktor nicht angegeben werden, da aufgrund der Löslichkeit der Hydrokolloide kein echtes Quellungsgleichgewicht zu erreichen ist.

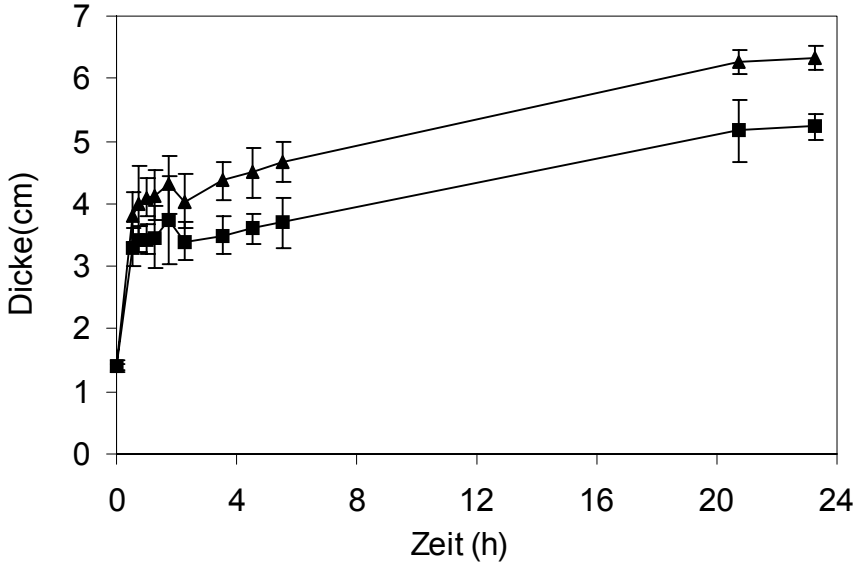


Abb. 29: Quellung eines Polyvinylalkoholpresslings mit PVA 100000 250 mg, Glutaminsäure 100 mg, Pentoxifyllin 50 mg; RT ($\bar{x} \pm s$, n=3)

■ pH 1,1 ▲ pH 6,8

Tendenziell nehmen die Quellfaktoren mit zunehmendem Glutaminsäurezusatz ab, wobei PVA W25/100-Einbettungen gegenüber PVA 100000-Einbettungen eine leicht geringere Quellfähigkeit zeigen (Tab. 13)

Tab. 13: Quellfaktoren für Polyvinylalkoholpresslinge mit Polyvinylalkohol 350-x mg, Glutaminsäure x mg, Pentoxifyllin 50 mg; RT ($\bar{x} \pm$ s, n=3)

Nr.	Polyvinyl-alkohol	Glutamin-säure	Medium	2 h	8 h	24 h
		(mg)	(pH)			
1	**PVA 100000**	0	1,1	2,4 ± 0,3	2,8 ± 0,1	3,8 ± 0,1
1a			6,8	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,1	4,7 ± 0,2
2	**PVA 100000**	100	1,1	2,6 ± 0,2	2,6 ± 0,7	3,6 ± 0,2
2a			6,8	3,0 ± 0,0	3,3 ± 0,4	4,5 ± 0,2
3	**PVA 100000**	150	1,1	2,2 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,2 ± 0,3
3a			6,8	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,2	3,3 ± 0,2
4	**PVA W 25/100**	0	1,1	2,8 ± 0,4	3,2 ± 0,6	3,4 ± 0,2
4a			6,8	2,9 ± 0,2	3,5 ± 0,1	3,6 ± 0,2
5	**PVA W 25/100**	100	1,1	2,6 ± 0,1	2,8 ± 0,2	3,6 ± 0,3
5a			6,8	2,6 ± 0,0	2,9 ± 0,2	4,4 ± 0,1
6	**PVA W 25/100**	150	1,1	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,2	3,2 ± 0,3
6a			6,8	2,5 ± 0,1	2,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1

9. Bestimmung des Mikro-pH-Wertes in der Tablette während der Freisetzung

Um die in Abschnitt 5.3. aufgestellte Hypothese eines pH-Wertes innerhalb des Presslings, der sich vom pH-Wert des umgebenden Lösungsmittels unterscheidet, zu untermauern, werden den freizusetzenden PVA 100000 - Einbettungen verschiedene pH-abhängige Farbindikatoren (Tab. 14) zugesetzt.

Tab. 14: Farbindikatoren mit Umschlagsbereich und Umschlagsfarben

Nr.	Indikator	Umschlagsbereich	Farben	
1	**Methylorange**	3,4 - 4,4	rot	gelb
2	**Bromkresolgrün**	3,9 - 5,4	gelb	blau
3	**Bromkresolpurpur**	5,2 – 6,8	gelb	violett
4	**Bromthymolblau**	6,0 – 7,6	gelb	blau

Tab. 15 gibt Auskunft über die während der Freisetzung beobachteten Farbänderungen des Presslings und des umgebenden Lösungsmediums.

Tab. 15: Färbung von Lösungsmittel und Presslingen mit PVA 100000 350 mg, Glutaminsäure 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg, 1-2 mg Indikatorzusatz

pH-Wert des Lösungsmediums	**1,3**		**4,5**		**6,8**	
Indikatorfarbe	Lösungs medium	Press- ling	Lösungs medium	Press- ling	Lösungs medium	Press- ling
Methylorange	rot	rot	gelb	gelb	gelb	gelb
Bromkresolgrün	gelb	gelb	blau	gelb	blau	gelb
Bromkresolpurpur	gelb	gelb	gelb	gelb	violett	gelb
Bromthymolblau	gelb	gelb	gelb	gelb	blau	gelb

In stark saurem Milieu (pH 1,3) stimmen der pH-Wert des Lösungsmittels und innerhalb des Presslings überein, was durch gleiche Farben der zugesetzten Indikatoren inner- und außerhalb der Tablette zum Ausdruck kommt. Beim Wechsel des Lösungsmediums nach pH 4,5 kommt es bei Zusatz des Indikators Bromkresolgrün mit einem Umschlagsbereich von 3,9 - 5,4 nur

innerhalb des Lösungsmediums zu einem Farbumschlag nach blau. Daraus kann gefolgert werden, dass innerhalb des Presslings ein pH-Wert von 4,5 nicht überschritten wird. Auch eine Erhöhung des pH-Wertes auf pH 6,8 führt zu keinem Farbumschlag.

Das Innere des Presslings erreicht also im Verlaufe der Freisetzung keine pH-Werte, bei denen die Glutaminsäure leichtlöslich vorliegt. Es resultiert die in 5.3. beschriebene pH-Abhängigkeit der Freisetzung.

10. Zusammenfassung

1. Der Zusatz von pH-abhängig löslichen organischen Säuren zu Hydrokolloideinbettungen führt nicht zu einer pH-kontrollierten Progression der Freigabe in der Endphase. Bei Zusatz bestimmter Säuren kann jedoch eine zeitkontrollierte, reproduzierbare Endbeschleunigung der Freisetzung beobachtet werden.

2. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Säuren unter den gewählten Freisetzungsbedingungen aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften als schwerlöslicher Bestandteil innerhalb der Einbettung vorliegen. Deshalb soll in einem weiteren Teil der Arbeit die Eignung des Zusatzes von schwer- bzw. unlöslichen Substanzen zur Erzielung einer zeitkontrollierten, endbeschleunigten Freisetzung untersucht werden.

3. Der Begriff „schwerlöslich“ bezieht sich dabei auf die Verhältnisse innerhalb der zu betrachtenden Hydrokolloideinbettung. Nur der Teil des Lösungsmediums, der in das Tabletteninnere gelangt, steht für den Auflösungsprozess des Zusatzes zur Verfügung. Ein Glutaminsäurezusatz von 200 mg in der Hydrokolloideinbettung würde bei einer Löslichkeit von 7 g/l ein Lösungsmittelvolumen von ca. 29 ml beanspruchen, das gesamte Volumen eines 800 mg- Presslings beträgt dem gegenüber jedoch nur 0,6 ml.

4. Bei der Konzeption eines Arzneistoffabgabesystems mit endbeschleunigter Freigabe durch Zusatz von organischen Säuren muss die Ausbildung eines inneren pH-Wertes im Pressling mit in die Überlegungen einbezogen werden. Dieser kann erheblich vom pH-Wert des umgebenden Freisetzungsmediums abweichen und so das Löslichkeitsverhalten des Zusatzes entscheidend beeinflussen bzw. umkehren [58, 208].

5. Neben der Schwerlöslichkeit des ausgewählten Zusatzes scheint auch eine gewisse Benetzungsfähigkeit der eingesetzten Zusätze für eine Progression der Freisetzung erforderlich zu sein. Werden stark hydrophobe Zusätze (Laurinsäure bzw. Sebacinsäure) verwendet, wird der Zutritt von Lösungsmedium zur Tabettenmatrix erschwert. Man beobachtet dann trotz geringerer Löslichkeit im Vergleich zur Glutaminsäure keine bzw. eine schwächere Endbeschleunigung.

II. Progression der Freisetzung durch Zusatz von nicht- bzw. schwer löslichen Hilfsstoffen

1. Ausgangspunkt der Untersuchungen

Die Untersuchungen in Kapitel I zeigen, dass der Zusatz von nicht- bzw. schwer löslichen, gut benetzbaren Substanzen zu Hydrokolloideinbettungen ein Prinzip zur Beschleunigung der Freigabe in der Endphase der Freisetzung darstellen kann. Im Folgenden wird daher versucht, auf dieser Basis eine zeitkontrollierte, pH-unabhängige Progression der Freisetzung zu erzielen.

2. Thermoanalytische Charakterisierung der eingesetzten Basispolymere

Die Glasübergangstemperatur T_g stellt für die verwendeten Polymere eine charakteristische Größe dar, da sie im Gegensatz zu kristallinen, niedermolekularen Substanzen über keinen festen Schmelzpunkt verfügen. Beim Überschreiten der T_g erfolgt der Übergang vom glasartigen in den gummielastischen Zustand. Solche Übergänge „zweiter Art“ sind mit Änderungen von sekundären thermodynamischen Eigenschaften wie der Wärmekapazität, dem Ausdehnungskoeffizienten oder der Kompressibilität gekennzeichnet, die von thermoanalytischen Methoden zur Bestimmung der T_g ausgenutzt werden können. Die Lage der Glasübergangstemperatur des eingesetzten Trägerpolymers kann dabei in Abhängigkeit von der Freisetzungstemperatur Einfluss auf das Freisetzungsverhalten aus der Hydrokolloideinbettung nehmen. Als Analysemethode für die nachfolgenden Untersuchungen wurde die thermomechanische Analyse (TMA) gewählt, da sie bei Messungen von Übergängen zweiter Art als sehr empfindliches Verfahren gilt [153, 154]. Abb. 30 und 31 zeigen typische Messergebnisse einer thermoanalytischen Penetrationsmessung. Sowohl für die Polyvinylalkohole als auch für die Celluloseether kann man je drei thermische Ereignisse beobachten. Nach Okhamafe et al. [154] resultieren dabei die ersten beiden Stufen T_1 und T_2 aus einem Erweichen des Polymers, während die dritte Stufe

T_3 dem „Schmelzen“ des Polymers zugeordnet wird. Das erste thermische Ereignis wird dabei als Glasübergangstemperatur, das zweite als eigentliche Erweichungstemperatur bezeichnet. In Tab. 16 sind die Ergebnisse für die untersuchten Polymere zusammengefasst. Die Temperatur T_3 kann dabei für die Polyvinylalkohole aufgrund deren Teilkristallinität als Schmelzpunkt betrachtet werden, während sie bei den Celluloseethern einen Zersetzungspunkt darstellt. Die Glasübergangstemperatur T_1 liegt für alle untersuchten Polymere in einem Bereich zwischen 37 und 60°C, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Einbettungen vor ihrem Kontakt mit dem Lösungsmittel Wasser im glasartigen Zustand vorliegen. Der Übergang bei T_2 ist nicht immer deutlich erkennbar. Durch Eindringen des Lösungsmediums, das als Weichmacher fungiert, findet dann ein Übergang vom glasartigen in den gummielastischen Zustand statt.

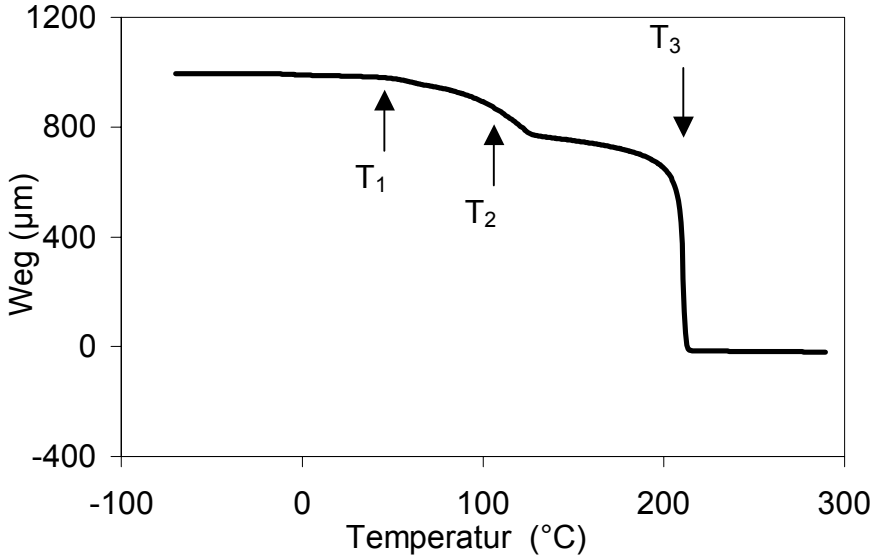


Abb. 30 TMA-Analyse von Polyviol M05/20 nach Lagerung unter 45 % r.F. mittels Pentrationsmessung

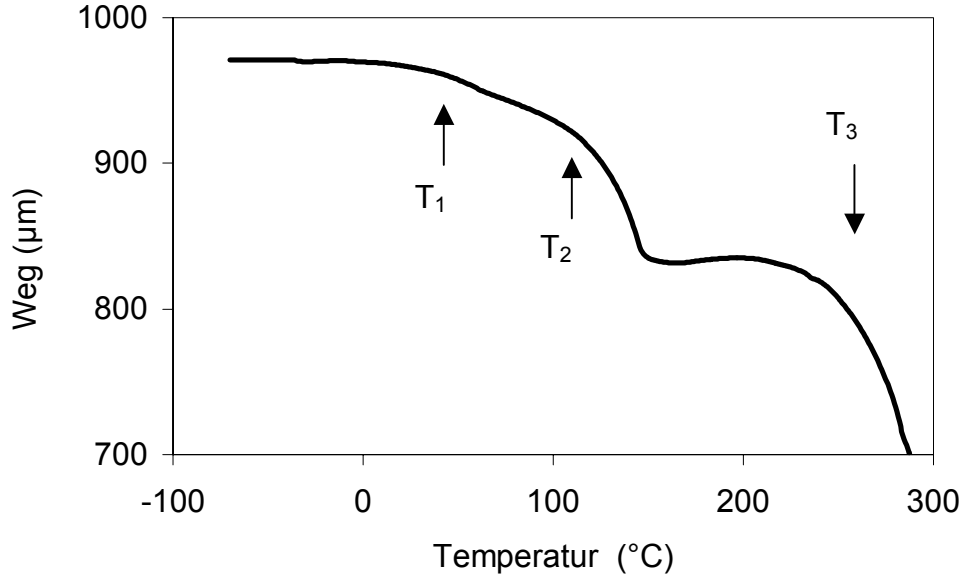


Abb. 31 TMA-Analyse von MHEC 10000 B nach Lagerung unter 45 % r.F. mittels Penetrationsmessung

Tab. 16: TMA-Analysen von Polyvinylalkohol- und Celluloseether-presslingen

Polymer	**T_1** (°C)	**T_2** (°C)	**T_3** (°C)
PVA 100000	51,0 ± 7,3	103,0 ± 1,2	179,0 ± 4,3
PVA M05/20	45,5 ± 4,1	(92,3) ± 1,7*	212,2 ± 3,1
PVA W25/100	43,6 ± 9,5	121,1 ± 2,8	192,4 ± 1,7
PVA W25/140	58,8 ± 0,5	105,8 ± 1,7	178,3 ± 1,5
PVA W25/190	59,5 ± 7,9	106,8 ± 0,3	168,5 ± 2,2
PVA M05/140	41,0 ± 4,2	107,0 ± 3,5	206,4 ± 0,4
PVA WX 28/20	48,5 ± 3,8	88,3 ± 5,3	211,4 ± 4,2
PVA W45/450	38,5 ± 5,7	64,5 ± 5,6	119,1 ± 7,7
MHEC 10000 B	38,4 ± 0,7	111,1 ± 4,1	263,9 ± 5,1
MHPC 65 SH 4000	39,9 ± 0,7	132,8 ± 3,9	278,0 ± 1,8

* Wert in Klammern: Übergang schlecht detektierbar

3. Freisetzungsuntersuchungen

Als Zusätze zu Hydrokolloiden werden verschiedene pharmazeutisch gebräuchliche Hilfsstoffe eingesetzt, die bei der Herstellung von festen peroralen Arzneiformen zum Einsatz kommen (Tab. 17). Die eingesetzten Substanzen zeichnen sich durch gute Benetzbarkeit und gute Verpressbarkeit aus. In Tab. 17 sind zusätzlich die bei TMA-Messungen resultierenden thermischen Ereignisse angegeben, auf die bei den folgenden Untersuchungen zurückgegriffen wird.

Tab. 17: Eingesetzte schwer- bzw. nichtlösliche Zusatzstoffe und deren TMA-Übergangstemperaturen

Handelsname	**Struktur**	**T_1**	**T_2**
		(°C)	(°C)
Eudragit® RL-PO	Trimethylammonium-methacrylat-Copolymer	95,5 ± 2,1	-
Avicel® PH 101	Mikrokristalline Cellulose	56,4 ± 1,9	275,2 ± 4,8
Ethocel® STD 10 IND	Ethylcellulose	135,1 ± 0,8	-

3.1. Freisetzung nach Zusatz schwerlöslicher Substanzen

Um den Einfluss der schwerlöslichen Zusätze auf die Arzneistofffreigabe zu charakterisieren, werden diese verschiedenen Basispolymeren zugemischt, wobei ein Hauptaugenmerk auf die Einbettung in Polyvinylalkohole, insbesondere PVA 100000, geworfen wird. Die Presslinge werden wie in Kapitel I beschrieben hergestellt und in 0,1 N-HCl bei 37 °C und einer Rührgeschwindigkeit von 100 min^{-1} freigesetzt. Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen zeigt Abb. 32.

Mit mikrokristalliner Cellulose (Avicel® PH 101) als Zusatz zu PVA 100000 kann eine Progression der Freisetzung nach circa 50 % Arzneistofffreigabe beobachtet werden. Ein vergleichbarer Effekt tritt auch mit Ethylcellulose (Ethocel® STD 10 IND) als Zusatz auf. Mit Eudragit® RL-PO als unlöslichem Zusatz kann eine endbeschleunigte Freisetzung nach ca 70 % der Freisetzung beobachtet werden.

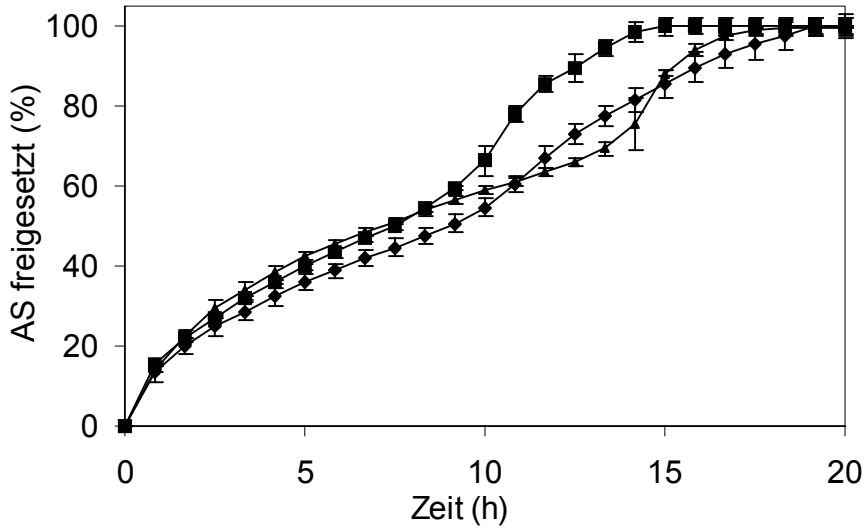


Abb. 32: Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Zusatz 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 5-6)

Zusatz:

- ■ Avicel® PH 101
- ♦ Ethocel® STD 10 IND
- ▲ Eudragit® RL-PO

Der Zeitpunkt und das Ausmaß der Progression erweisen sich dabei als gut reproduzierbar für die drei eingesetzten Substanzen. Der Zusatz von mikrokristalliner Cellulose bewirkt eine Beschleunigung nach 8,6 ± 0,50 h, Ethylcellulose führt nach 10,8h ± 0,68 h, Eudragit® -RL-PO nach 13,7 ± 0,52 h

zu einer gesteigerten Freisetzung. Eine endbeschleunigte Freisetzung ist dabei sowohl für gutlösliche als auch für schwerlösliche Arzneistoffe erzielbar.

3.2. Einsatz von Arzneistoffen mit verschiedenen Löslichkeiten

Die Ergebnisse aus 3.1. legen nahe, auch den Einfluss schwerlöslicher Arzneistoffe auf die Progression zu untersuchen. Zunehmende Erosionskontrolle statt Diffusionskontrolle des Freisetzungsprozesses durch schwerlösliche Arzneistoffe wird in der Literatur [35, 54, 93, 169] häufig beschrieben. Auch Lindner [114] beobachtet steigende Erosion mit abnehmender Löslichkeit des verwendeten Arzneistoffes. Um den Einfluss solcher Effekte auf die beobachtete Progression der Freisetzung zu untersuchen, werden in eine Hydrokolloideinbettung Arzneistoffe verschiedener Löslichkeit inkorporiert. Auf den Zusatz weiterer schwerlöslicher Hilfsstoffe wird dabei verzichtet. Abb. 33 zeigt, dass die Freisetzung im Fall des gut löslichen Pentoxifyllins nahezu ausschließlich diffusionskontrolliert erfolgt und keine Progression der Freisetzung zu beobachten ist. Wird das schwerer lösliche Theophyllin verwendet, verläuft die Freisetzung im Vergleich zu Pentoxifyllin zunächst verlangsamt, es kommt jedoch nach ca. 18 h zu einer starken Beschleunigung der Freisetzung. Bei Verwendung des noch schwerer löslichen Theobromins als Arzneistoff beobachtet man eine noch etwas weitere Verlangsamung der Freisetzung in der initialen Phase sowie eine noch ausgeprägtere Beschleunigung der Arzneistofffreigabe, die zudem bereits nach ca. 10 h auftritt.

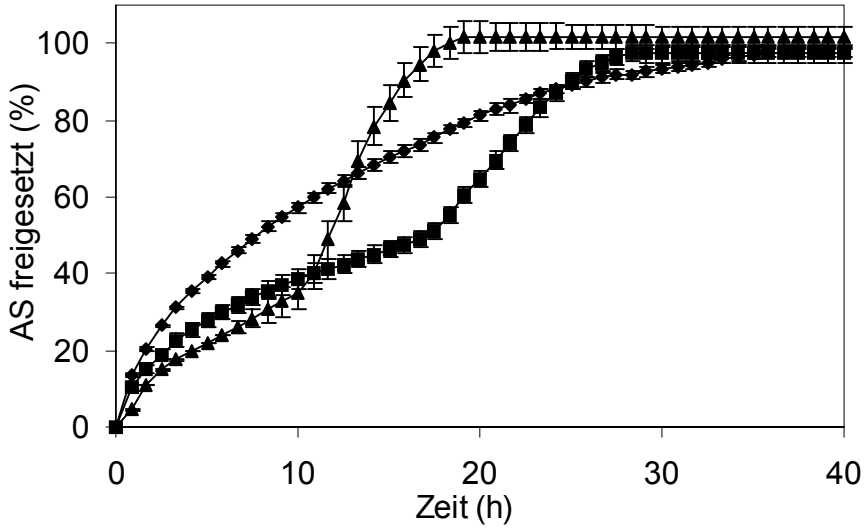


Abb. 33: Arzneistofffreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Arzneistoff:

♦ Pentoxifyllin ▲ Theophyllin ■ Theobromin

Wie bereits in Kapitel I.10 erwähnt, muss der Terminus Löslichkeit immer in Bezug auf das innerhalb der Hydrokolloideinbettung zur Verfügung stehende Volumen des Lösungsmittels bezogen werden. Im vorliegenden Fall würde die eingebrachte Menge von 300 mg Theophyllin ein Volumen von ca. 27 ml Lösungsmittel benötigen, um vollständig in Lösung zu gehen. Dem steht das Volumen der Hydrokolloideinbettung von lediglich ca. 0,64 ml in trockenem bzw. ca. 1,4 ml im ausgequollenen Zustand gegenüber, woraus eine behinderte Auflösung des Arzneistoffs resultiert. Der Einsatz weiterer Arzneistoffe (Tab. 18) zeigt, das erst beim Unterschreiten einer Löslichkeit des Arznei- bzw. Zusatzstoffes von etwa 2% Progression der Freisetzung erfolgt.

Tab. 18: Einfluss des Zusatzes von Arzneistoffen unterschiedlicher Löslichkeit auf das Auftreten einer Progression der Freisetzung aus PVA 100000-Einbettungen

Arzneistoff	Löslichkeiten 37 °C	Lösungsmittelmenge für 300 mg	Progression
Pentoxifyllin	985 g/l	0,3 ml	nein
Etofyllin	81g/l	3,69 ml	nein
Coffein	20 g/l	15 ml	nein
Theophyllin	11,2 g/l	27 ml	ja
Glutaminsäure	7 g/l	43 ml	ja
Theobromin	0,74 g/l	405 ml	ja

3.3. Partikelgrößenabhängigkeit der Freisetzung

Da in der Literatur ein Einfluss der Partikelgröße bei der Freisetzung aus Tabletten diskutiert wird und dabei sowohl die Partikelgröße des eingesetzten Arzneistoffs [30], als auch der verwendeten Hilfsstoffe [68] und des Basispolymers [40, 98, 187, 219] immer wieder Gegenstand der Diskussion sind, wird der Einfluss der Partikelgröße der verwendeten schwerlöslichen Zusätze und der Basispolymere auf die Endbeschleunigung der Freisetzung untersucht. Der Einfluss der Partikelgrößen der verwendeten Wirkstoffe ist nicht Gegenstand der Untersuchung, da eine Gewinnung von unterschiedlichen Partikelgrößen durch Siebung aus den gelieferten Chargen aufgrund der herstellungsbedingt einheitlich kleinen Partikelgröße nicht möglich ist.

3.3.1. Partikelgrößenanalysen

Tab. 19 gibt einen Überblick über die durch Siebanalysen ermittelten Partikelgrößenverteilungen der verwendeten Substanzen. Dabei fällt insbesondere der hohe Grobanteil des PVA 100000 auf, der vor den folgenden Untersuchungen regelmäßig abgetrennt wurde.

Tab. 19: Partikelgrößenanalysen verwendeter schwerlöslicher Zusatzstoffe und Basispolymere

Substanz	> 315 (%)	200-315 (%)	140-200 (%)	100-140 (%)	45-100 (%)	< 45 (%)
PVA 100000	**44,41**	5,16	6,71	10,46	17,94	15,32
Polyviol® W25/100	0,00	0,48	0,58	5,34	**48,46**	45,14
MHPC 65 SH 4000	0,24	0,93	5,74	6,79	**59,10**	28,20
Eudragit® RL-PO	0,00	7,05	13,81	20,68	**47,25**	11,21
Ethocel® STD 10 IND	0,00	**61,18**	15,36	6,76	14,51	2,19
Avicel® PH 101	0,00	0,47	6,76	13,77	**64,52**	14,48

3.3.2. Einfluss der Partikelgröße des Basispolymers

Abb. 34 macht deutlich, dass Zeitpunkt und Ausmaß der beobachteten Progression der Freisetzung in erheblichem Maße von der Partikelgröße des eingesetzten Basispolymers abhängen. Nur oberhalb einer kritischen Partikelgröße (100-140 µm) beobachtet man eine beschleunigte Freisetzung. Bis zu einer Geschwindigkeit von etwa 50 % der Freisetzung verläuft die Arzneistofffreigabe für alle eingesetzten Partikelgrößenfraktionen diffusionskontrolliert mit annähernd der gleichen Geschwindigkeit. Oberhalb 50 % Freisetzung beobachtet man einen abweichenden Freisetzungsverlauf für verschiedenen Partikelgrößen. Mit zunehmender Partikelgröße kommt es zu einer zeitlich vorgezogenen und stärker ausgeprägten Endbeschleunigung. Da die Partikelgröße des Basispolymers Einfluss auf Ausmaß und Zeitpunkt der durch Progression freigesetzten Arzneistoffmenge hat, scheint eine gezielte Steuerung der Endbeschleunigung durch Auswahl spezifischer Partikelgrößen des Basispolymers möglich. Gleichzeitig erweist sich, dass der Polymertyp großen Einfluss auf das resultierende Freigabeprofil besitzt. (Tab. 20).

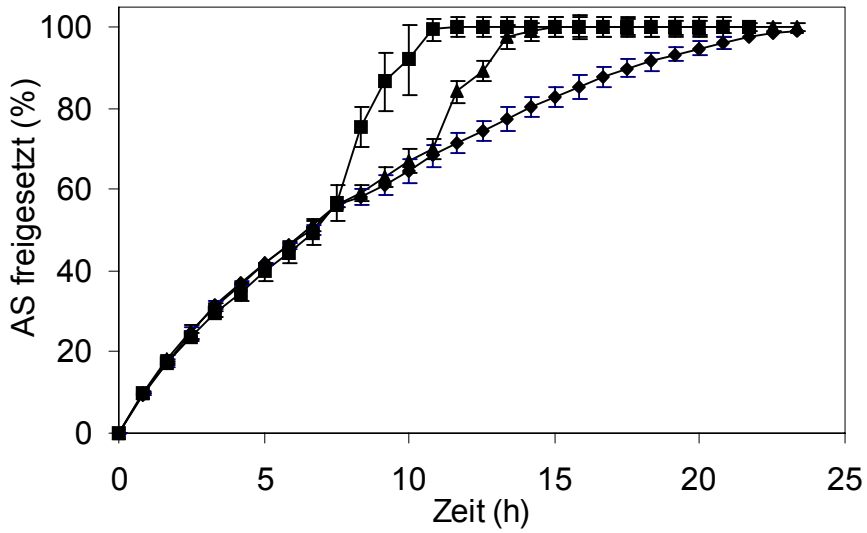


Abb. 34: Partikelgrößenabhängigkeit der Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 5-6)

Partikelgröße PVA 100000:

♦ 45-100 µm ▲ 100-140 µm ■ 140-200 µm

Tab. 20: Progressionszeitpunkt und Ausmaß der Arzneistofffreisetzung für unterschiedliche Partikelgrößenfraktionen verschiedener Basispolymere, Polyvinylalkohol 500 mg, Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 5-6)

Substanz	140-200 µm		100-140 µm		45-100 µm	
	Zeit	AS freigesetzt	Zeit	AS freigesetzt	Zeit	AS freigesetzt
	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)
PVA 100000	7	57 %	11	67 %	ohne Progression	
Polyviol®	3	20 %	4	25 %	5	27 %

3.3.3. Einfluss der Partikelgröße der Zusätze

Nachdem eine Steuerung der Progression der Freisetzung über die Partikelgröße des Basispolymers denkbar ist, wird der Einfluss der Partikelgröße der verwendeten Hilfsstoffe untersucht. In Abb. 35. wird deutlich, dass das Freisetzungsverhalten von der Partikelgröße des schwerlöslichen Zusatzes nahezu unabhängig ist. Nur bei sehr kleinen Partikelgrößen (<45 -100 µm) kommt es zu einer weniger ausgeprägten und zeitlich später einsetzenden Progression in der Endphase (Tab. 21).

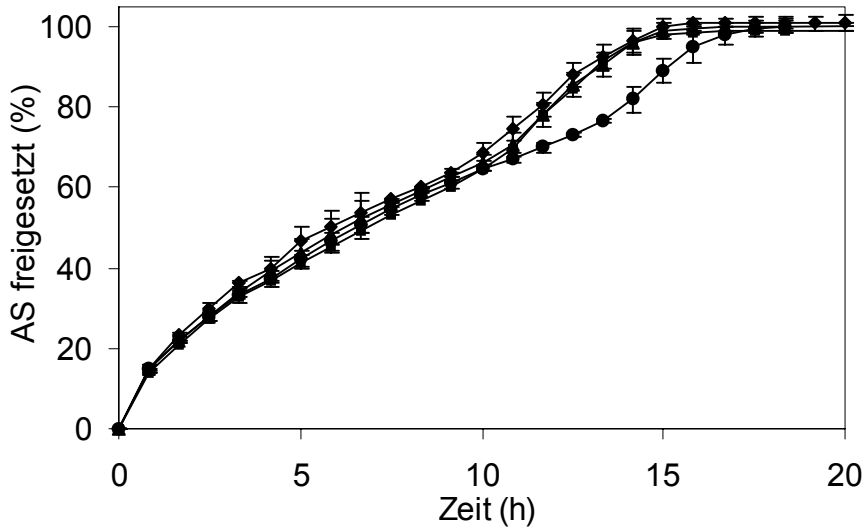


Abb. 35: Partikelgrößenabhängigkeit der Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg (100-140 µm), Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Partikelgröße Eudragit® RL-PO:

- ● 45-100 µm
- ▲ 100-140 µm
- ♦ 140-200 µm
- ■ 200-315 µm

Tab. 21. Progressionszeitpunkt und Ausmaß der Arzneistofffreisetzung für unterschiedliche Partikelgrößen der schwerlöslichen Zusätze für Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500mg (100-140µm), Zusatz 280 mg, Theobromin 20 mg

Substanz	200-315 (µm)		140-200 (µm)		100-140 (µm)		45-100 (µm)	
	Zeit	AS frei.	Zeit	AS frei.	Zeit	AS frei.	Zeit	AS frei.
	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)
Eudragit® RL-PO	11	67 %	11	67 %	11	67 %	13	73 %
Avicel® PH 101	7	50 %	7,5	50 %	7,5	49%	8	49 %
Ethocel® STD 10 IND	9	48 %	9	48 %	9	49 %	10	50 %

3.4. Hydrodynamikabhängigkeit der Freisetzung

Da bei erosionskontrolliert freisetzenden Hydrokolloideinbettungen insbesondere die Hydrodynamik einen Einfluss auf den Freisetzungsverlauf hat [38, 95, 97, 225], soll diese Einflussgröße im Folgenden genauer untersucht werden. Dazu kommen theobrominhaltige Hydrokolloidtabletten mit Eudragit® RL-PO als Zusatzstoff in zwei verschiedenen Partikelgrößenfraktionen von PVA 100000 bei drei verschiedenen Rührgeschwindigkeiten zur Untersuchung. Bei einer Partikelgröße von 100-140 µm beobachtet man das Einsetzen der Endbeschleunigung bei einer Rührgeschwindigkeit von 50 min^{-1} erst nach ca. 20 h. Bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 150 min^{-1} tritt die Freisetzungsbeschleunigung bereits nach ca. 8 h auf (Abb. 36).

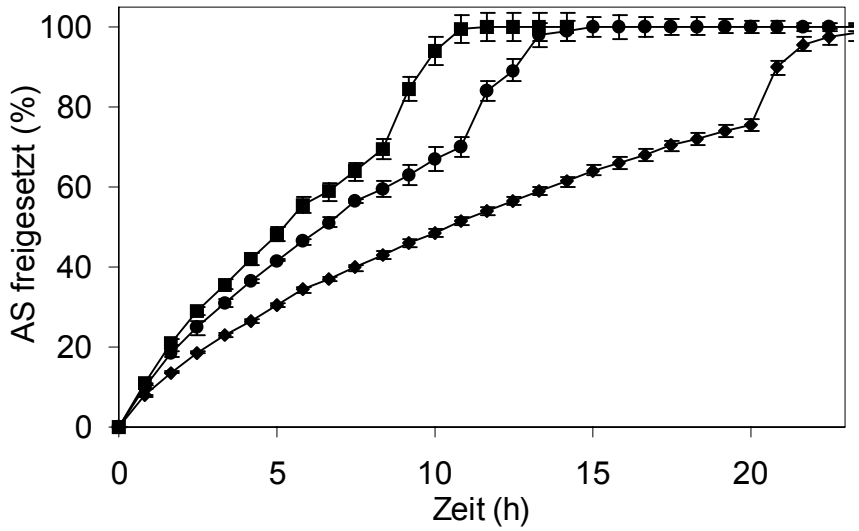


Abb. 36: Hydrodynamikabhängigkeit der Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg (100-140 µm), Eudragit RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Rührgeschwindigkeiten:

♦ 50 min^{-1} ● 100 min^{-1} ■ 150 min^{-}

Die Progression tritt unabhängig von der Rührgeschwindigkeit dann auf, wenn etwa 70-75 % des Arzneistoffes freigesetzt sind. Beim Verwenden einer Partikelgrößenfraktion von 140-200 µm (Abb. 37) lässt sich dieselbe Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit, jedoch etwas weniger stark ausgeprägt, beobachten. Allerdings setzt die Endbeschleunigung der Freisetzung bereits bei einer freigesetzten Arzneistoffmenge von ungefähr 50 % ein, wiederum unabhängig von der Rührgeschwindigkeit. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse auch noch einmal die Bedeutung der Partikelgröße des Basispolymers (vgl. 3.3.2.).

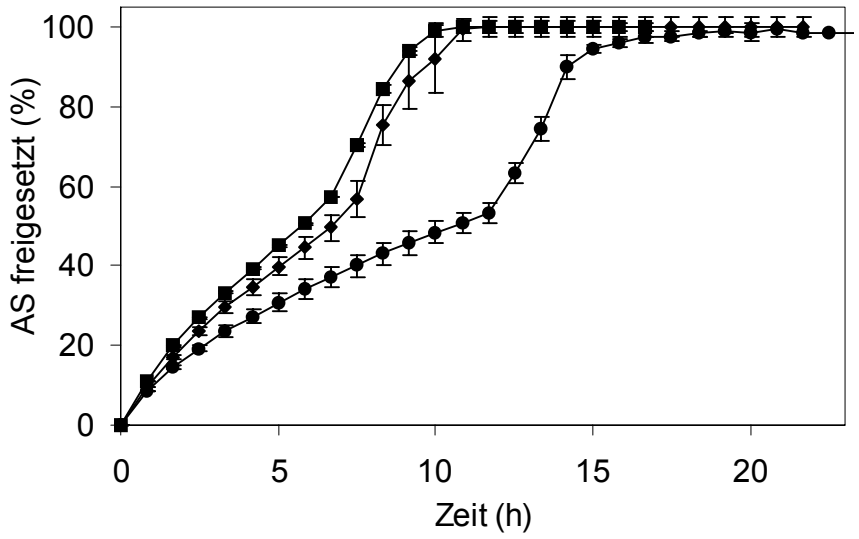


Abb. 37: Hydrodynamikabhängigkeit der Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg (140-200µm), Eudragit RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm$ s, n = 6)

Rührgeschwindigkeiten:

● 50 min^{-1} ♦ 100 min^{-1} ■ 150 min^{-1}

Der Einsatz von PVA W25/100 als Basispolymer führt zu Hydrokolloideinbettungen mit deutlich geringerer Hydrodynamikabhängigkeit (Abb. 38), bei denen die Progression der Freisetzung bereits bei 25-30 % freigesetzter Arzneistoffmenge und deutlich früher auftritt. Bei dem stabilere Gelkörper ausbildenden PVA M05/20 (Tab. 22 Nr.3) resultieren erwartungsgemäß längere Freisetzungen, bei denen die Progressionszeitpunkte für die einzelnen Rührgeschwindigkeiten später liegen (13-21 h).

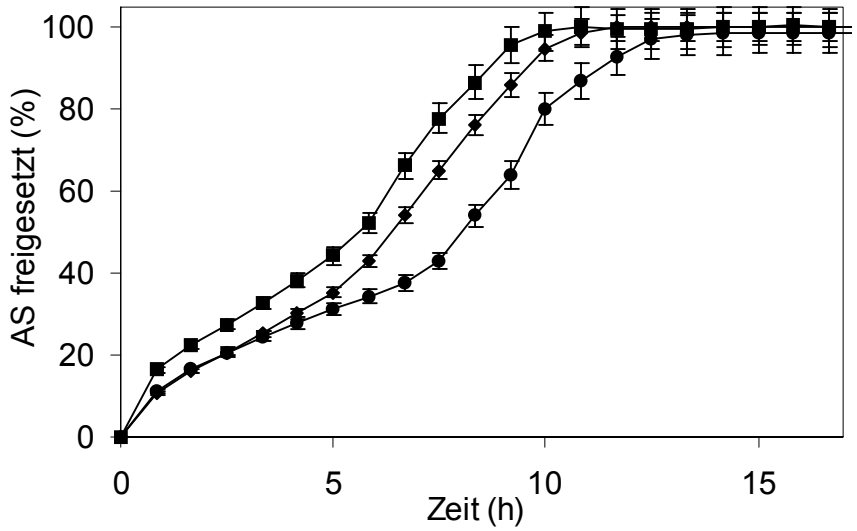


Abb. 38: Hydrodynamikabhängigkeit der Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyviol W25/100 500 mg, Eudragit RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Rührgeschwindigkeiten:

● 50 min^{-1} ♦ 100 min^{-1} ■ 150 min^{-1}

Tab. 22: Progressionszeitpunkt und Ausmaß der Theobrominfreisetzung für unterschiedliche Rührgeschwindigkeiten bei verschiedenen Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 500 mg, Eudragit RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg

Nr.	**Substanz**	50 min^{-1}		100 min^{-1}		150 min^{-1}	
		ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)	ca. (h)	ca. (%)
1	**PVA 100000®**	20	75 %	11	70 %	8	70 %
2	**PVA W25/100**	6	30 %	4,5	25 %	3	25 %
3	**PVA M05/20**	21	66 %	17	58 %	13	54 %

3.5. Ionenstärkenabhängigkeit der Freisetzung

Ansteigende Salzkonzentration bzw. Ionenstärke des Lösungsmediums führt im Allgemeinen zu einer beschleunigten Arzneistofffreigabe aus erodierenden Hydrokolloideinbettungen [1, 87, 111, 114, 137, 203, 228], was auf verstärkte Erosion der Matrix zurückzuführen ist [114]. Die im Lösungsmedium vorhandenen Ionen binden Wasser und treten dadurch in Konkurrenz zu den Polymerketten, deren Hydratation abnimmt [111, 137]. Die daraus resultierende mangelnde Entfaltung der Polymerketten kann bei höheren Salzkonzentrationen die Ausbildung einer Gelschicht völlig unterdrücken [1] bzw. zum unmittelbaren Zerfall der Einbettung führen. Mitchell [137] weist darauf hin, dass nicht nur die absolute Salzkonzentration, sondern auch Typ der eingesetzten Ionen bezüglich der sich ausbildenden Wasserstruktur berücksichtigt werden muss. Für die folgenden Untersuchungen wurde NaCl verwendet, da es innerhalb der lyotropen Reihe eine Mittelstellung einnimmt.
Mit zunehmender Ionenstärke beobachtet man bei der untersuchten Polyvinylalkoholeinbettung ansteigende Freigabegeschwindigkeit (Abb. 39). Während bei Ionenstärken von 0,1 und 0,25 noch eine deutliche Progression der Freisetzung in der Endphase erkennbar ist, tritt diese bei einer Ionenstärke von 0,5 nur noch schwach ausgeprägt nach circa 70 % Arzneistofffreisetzung auf.

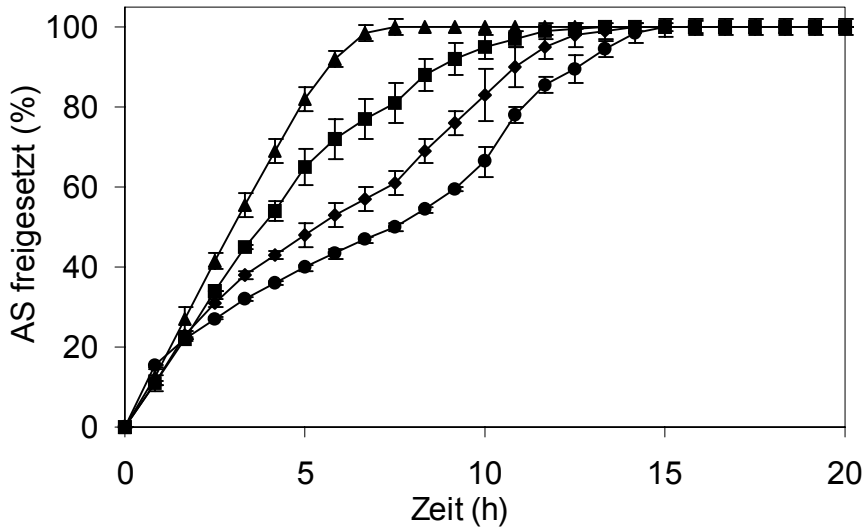


Abb. 39: Ionenstärkeneinfluss auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyviol 100000 500 mg, Avicel® PH 101 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Ionenstärken:

● 0,10 ♦ 0,25 ■ 0,50 ▲ 1,00

Bei Ionenstärken von 1 kommt es zu starker Erosion der Hydrokolloideinbettung, ohne dass eine Progression der Freisetzung in der Endphase erkennbar ist, die Arzneistoffabgabe erfolgt annähernd nach nullter Ordnung. Unter physiologischen Bedingungen im menschlichen Organismus treten jedoch nur Ionenstärken im Bereich von 0,070 - 0,166 (Kap. B.II.1) auf.

3.6. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher Mengen an schwerlöslichem Zusatz

Um den Einfluss des Anteils schwerlöslicher AS- als Zusatz auf die Arzneistofffreigabe zu quantifizieren, wurde PVA 100000 durch steigende Mengen an schwerlöslichem Theobromin ersetzt. (Abb. 40). Mit steigendem Theobrominanteil beobachtetet man in der initialen Phase der Freigabe

abnehmende prozentuale Freigaberate des Arzneistoffs, es kommt jedoch zu einer früher einsetzenden und stärker ausgeprägten Progression. Bei einer Theobrominmenge von 100 mg ist die Endbeschleunigung der Freigabe nur schwach ausgeprägt und erfolgt erst nach ca. 20 h. Wird die Theobrominmenge weiter erniedrigt, ist keine Progression der Freisetzung beobachtbar.

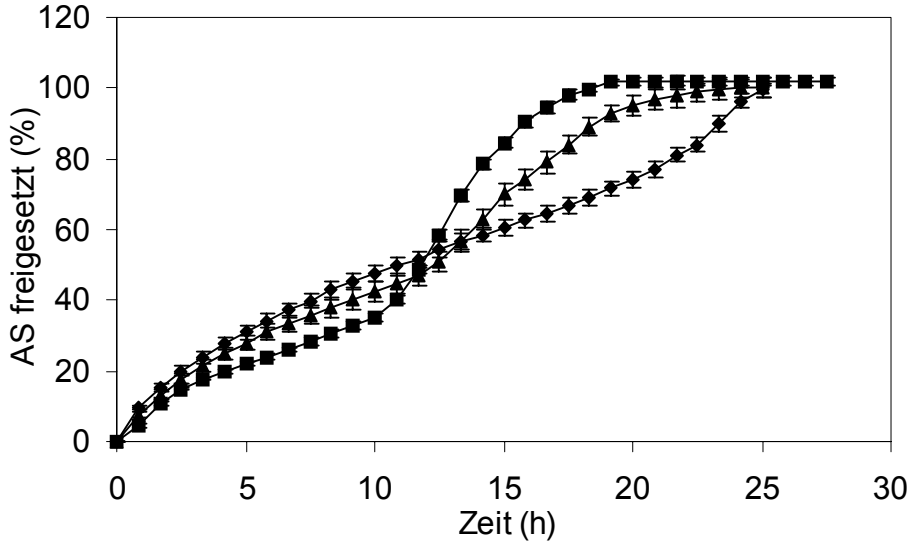


Abb. 40: Einfluss der Menge an Arzneistoff auf seine Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 700-x mg, Arzneistoff x mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Theobromin:

♦ 100 mg ▲ 200 mg ■ 300 mg

Umgekehrt führt eine weitere Erhöhung des Theobrominanteils (>300 mg) zu immer schnellerem Zerfall der Matrix, da die resultierende Menge an Hydrokolloid nicht mehr ausreicht, um eine stabile Einbettung auszubilden.
Beim Einsatz von Theophyllin zeigt sich ein ähnlicher Effekt (Abb. 41). Während bei einer Menge von 300 mg deutliche Progression der Freisetzung nach ca. 18 h erkennbar wird, erfolgt die Freisetzung bei Zugabe geringerer Mengen an Theophyllin diffusionskontrolliert, ohne dass eine

Endbeschleunigung auftritt. Die zur Verfügung stehende Menge an Lösungsmittel innerhalb der Tablette kann in diesem Fall beträchtliche Anteile des Arzneistoffs in Lösung bringen.

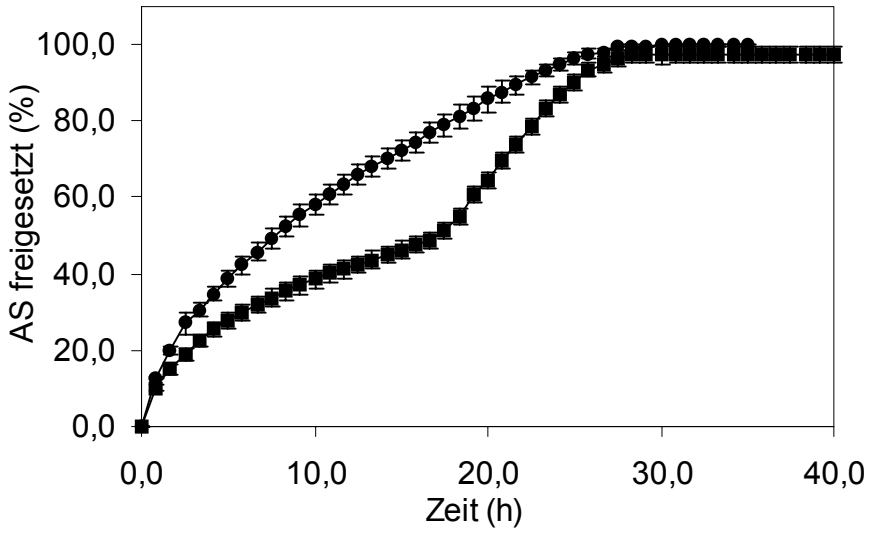


Abb. 41: Einfluss der Menge an Arzneistoff auf seine Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 700-x mg, Arzneistoff x mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)
Theophyllin:
♦ 200 mg ■ 300 mg

3.7. Verwendung weiterer Hydrokolloide als Einbettungsmaterial

Um die Anwendbarkeit des Prinzips auf andere Hydrokolloide als Einbettungsmaterial zu überprüfen, werden Freisetzungen unter Verwendung weiterer Polyvinylalkohole und Celluloseether durchgeführt.

3.7.1 Polyvinylalkohole

Abb. 42 zeigt die Freisetzung von Theobromin aus verschiedenen Polyvinylalkoholeinbettungen. Mit Polyviol® M05/20, einem stark retardierenden, ohne Zusatz diffusionskontrolliert freisetzenden

Hydrokolloidbildner (s. II.2. Tab.8), beobachtet man auch unter Zusatz eines schwerlöslichen Hilfsstoffes zunächst diffusionskontrollierte Freisetzung. Endbeschleunigung tritt dabei erst nach ca. 18 h und 50 % freigesetzter Arzneistoffmenge auf. Beim noch stärker retardierenden Polyviol® WX 28/20 tritt bis zum Ende der Arzneistofffreigabe keine Freisetzungsbeschleunigung auf. Polyvinylalkohol W25/140, ein mäßig retardierendes Polymer, zeigt eine Beschleunigung der Freisetzung nach circa 65 % freigesetzter Arzneistoffmenge und 11 h Freisetzungsdauer. Das im Vergleich zu Polyviol® W25/140 weniger stark verseifte und damit besser lösliche Polyviol® W25/190 neigt zu erosionskontrollierter Freisetzung und lässt keine Endbeschleunigung erkennen. Das eher niedrig viskose Polyviol® M 05/20, das nur Gelkörper relativ geringer Stabilität ausbilden kann, unterliegt einem rapiden Zerfall und lässt ebenfalls keine endbeschleunigte Freisetzung erkennen.

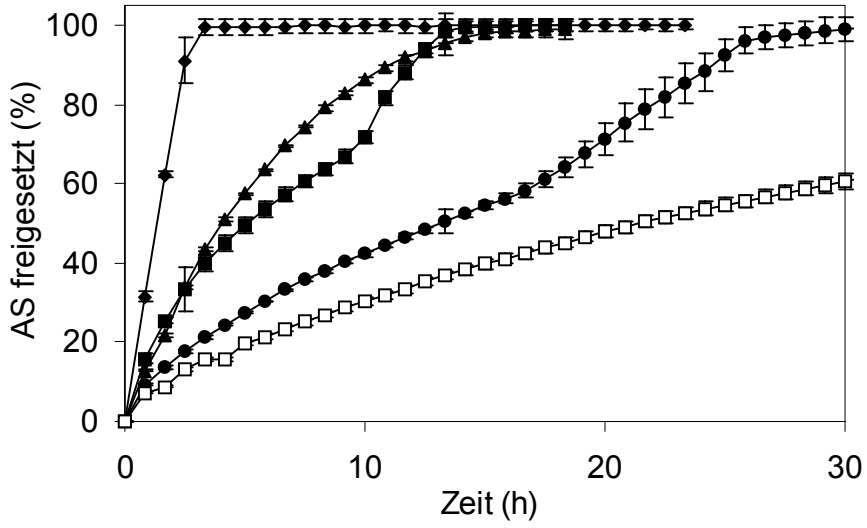


Abb. 42: Theobromin - Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyvinylalkohol 500 mg, Eudragit RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

□ Polyviol® WX28/20
● Polyviol® M 05/20
▲ Polyviol® W25/190
■ Polyviol® W 25/140
♦ Polyviol® M 05/140

Zur Konzeption von Hydrokolloideinbettungen mit Progression der Freigabe scheinen also Trägerpolymere von mittlerer Gelstabilität geeignet zu sein. In Abschnitt 11 wird auf diesen Aspekt näher eingegangen.

3.7.2. Celluloseether

Bei Verwendung von Hydrokolloidbildnern aus der Gruppe der Celluloseether wird durch Zusatz unlöslicher Hilfsstoffe in keinem Fall Progression der Freisetzung festgestellt. Entweder die entsprechenden Systeme neigen zu schneller erosionskontrollierter Freigabe ohne erkennbare Progression (Abb. 43; MHEC 10000 B) oder die sich ausbildenden Gelkörper sind von so hoher Stabilität, dass bis zum Ende der Arzneistofffreigabe keine Progression auftritt (Abb. 43; MHPC 65 SH 4000).

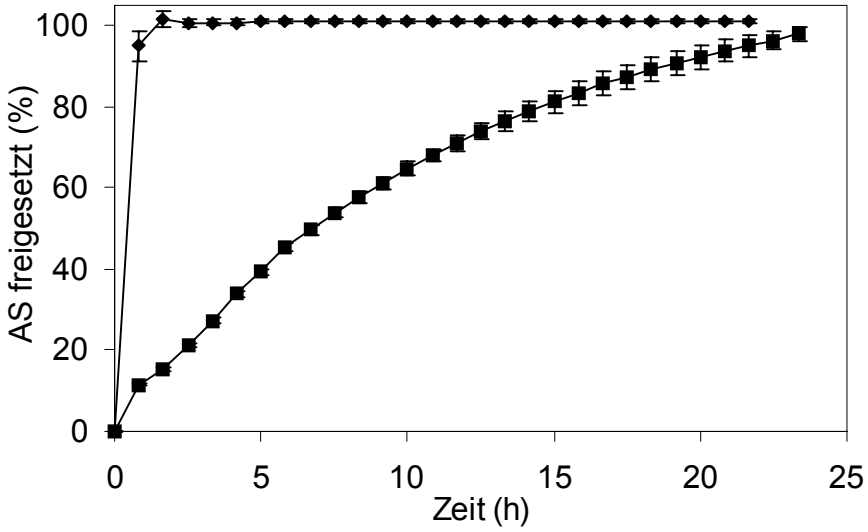


Abb. 43: Pentoxifyllinfreisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 500 mg, Eudragit RL-PO 280 mg, Pentoxifyllin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 4-5)

Celluloseether:

■ MHPC 65 SH 4000 ♦ MHEC 10000 B

Entsprechende Ergebnisse liefert die Verwendung von MHPC 65 SH 50, MHPC 90 SH 400 und MHPC 90 SH 15000.

3.8. Einfluss unterschiedlicher pH-Werte

3.8.1. Diskrete pH-Werte

Da die Zielkonzeption von einem zeitkontrollierten, pH-unabhängig freisetzenden Arzneistoffsystem ausgeht, die Arzneiform aber im Laufe ihrer gastrointestinalen Passage auf unterschiedliche pH-Werte trifft (s. Kapitel B.II.1.), wird das Freisetzungsverhalten der Hydrokolloideinbettung bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Es zeigen sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen pH-Werten (Abb. 44).

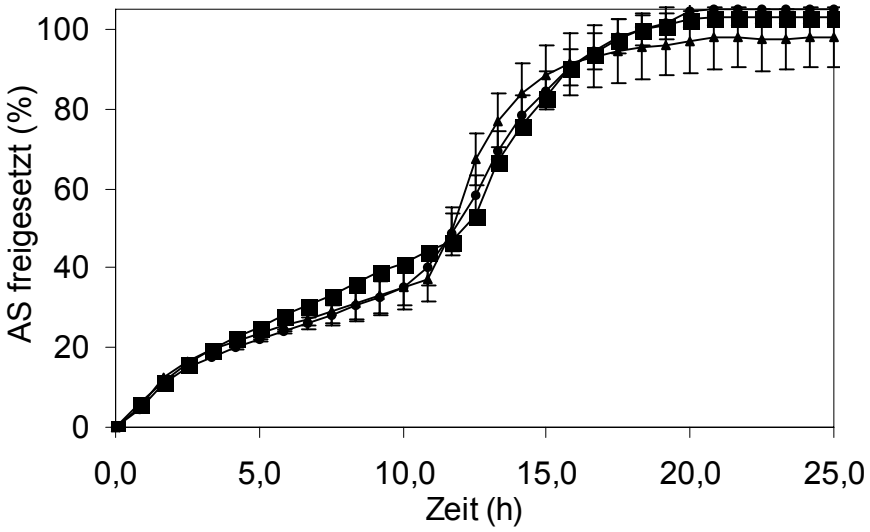


Abb. 44: pH-Abhängigkeit der Theobrominfreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Theobromin 300 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

■ pH 1,1 ▲ pH 4,5 ● pH 6,8

3.8.2. Einsatz eines pH-Gradienten

In einer weiteren Untersuchung wird durch Wechseln des Freisetzungsmediums nach definierten Zeiten ein pH-Gradient aufgebaut, der die Verhältnisse in vivo widerspiegeln soll. Dabei erfolgt die Freisetzung zunächst in salzsaurer Lösung bei pH 1,1. Nach 2 h wird die Hydrokolloideinbettung dann in ein Lösungsmedium mit pH 4,5 transferiert, um nach weiteren 2 h Stunden in ein phosphatgepuffertes Medium mit pH 6,8 zu gelangen. In diesem verbleibt die Formulierung bis zur 100%igen Arzneistofffreisetzung. Die Freisetzungsverläufe sind praktisch identisch (Abb. 45).

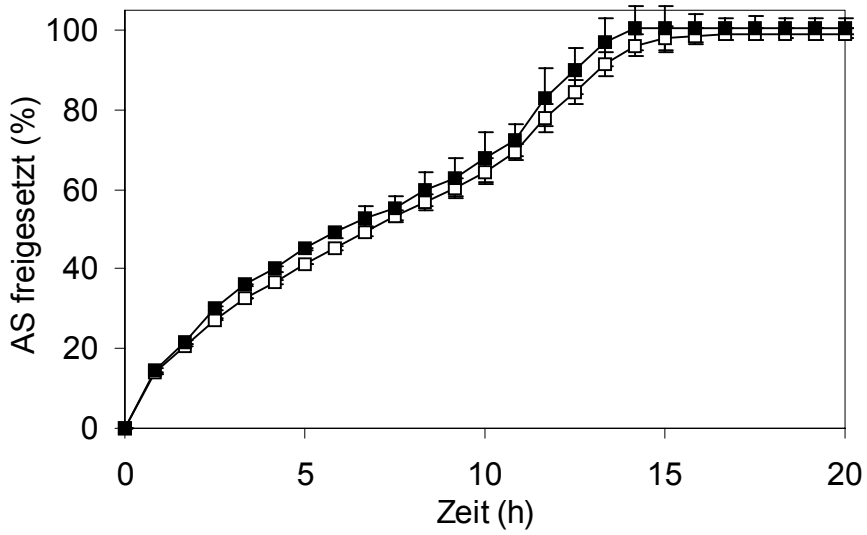


Abb. 45: pH-Abhängigkeit der Theobrominfreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Theobromin 300 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

■ mit pH-Gradient □ ohne pH-Gradient (pH 1,1)

3.9. Anorganische Hilfsstoffe als schwerlösliche Zusätze

Um Hinweise darauf zu bekommen, inwieweit der Makromolekülcharakter der bislang verwendeten Zusätze ursächlich für das beobachtete Progressionsverhalten der Einbettungen sein kann, werden einem Polyvinylalkoholträger anorganische, praktisch unlösliche Hilfsstoffe zugemischt (Abb. 46). Verwendet werden das in der Säulenchromatographie eingesetzte Aluminiumoxid und das hauptsächlich als Röntgenkontrastmittel eingesetzte Bariumsulfat, da die beiden Substanzen wegen ihres hydrophilen Charakters über ausreichende Benetzbarkeit verfügen. Endbeschleunigte Freisetzung ergibt sich dabei sowohl mit Bariumsulfat als auch mit Aluminiumoxid. Die Progression der Freisetzung findet jedoch beim Aluminiumoxid bereits nach 6 h statt, während sich dieser Effekt bei Zusatz von Bariumsulfat erst nach ca. 12,5 h zeigt.

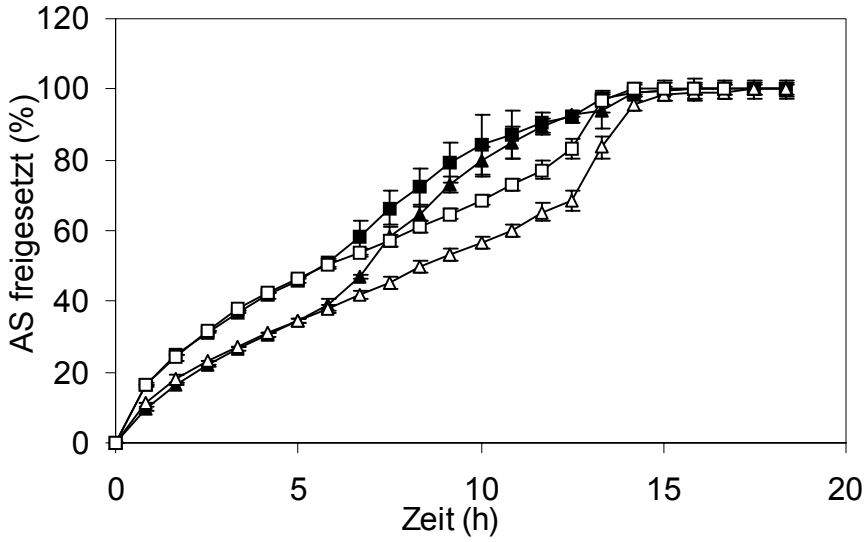


Abb. 46: Arzneistofffreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Zusatzstoff 280 mg, Arzneistoff 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

Zusatzstoff/Arzneistoff:

- ■ Aluminiumoxid / Pentoxifyllin
- □ Bariumsulfat / Pentoxifyllin
- ▲ Aluminiumoxid / Theobromin
- Δ Bariumsulfat / Theobromin

Der Beschleunigungseffekt tritt dabei sowohl für die Freigabe des schwerlöslichen Theobromins als auch für das gut wasserlösliche Pentoxifyllin auf. Bis zum Einsetzen der Progression verläuft die Freisetzung arzneistoffspezifisch, aber mit der gleichen Geschwindigkeit, unabhängig davon, welcher schwerlösliche Zusatz verwendet wird. Das gut lösliche Pentoxifyllin wird während der initialen Phase erwartungsgemäß schneller freigesetzt [35, 93, 169].

4. Untersuchungen zum Freisetzungsmechanismus

4.1. Fotographische Dokumentation von Tabletten während der Freisetzung nach Zusatz von Methylenblau

Um einen gezielten Einblick in die Struktur des Presslings während der Freisetzung zu erhalten, werden die freizusetzenden Hydrokolloideinbettungen in die in Abb. 47 dargestellte Apparatur eingebracht. Die Tabletten werden dazu zwischen zwei Plexiglasscheiben fixiert, die über Schrauben zusammengehalten werden. Ähnliche Konstruktionen sind in der Literatur beschrieben [162, 200].

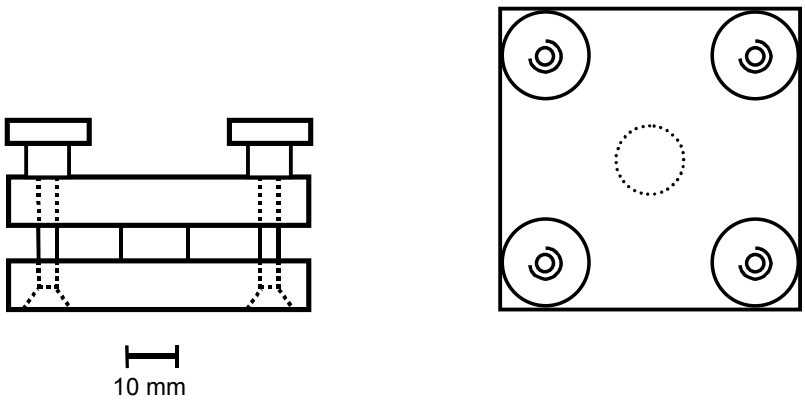


Abb. 47: Plexiglashalterung

Dabei wird in der Regel ein farbiger Arzneistoff benutzt [15, 34] oder dem Lösungsmedium ein Farbstoff zugesetzt [16], um die Frontenbewegungen innerhalb des Presslings besser sichtbar zu machen. Im Unterschied dazu erfolgt bei den folgenden Untersuchungen zu den betreffenden Einbettungen Zusatz von 2 mg des gut wasserlöslichen Farbstoffes Methylenblau

Die gesamte Plexiglasapparatur wird in eine Freisetzungsapparatur (Blattrührerapparatur Ph. Eur.) mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 min^{-1} eingebracht und zu bestimmten Zeiten entnommen. Der resultierende Zustand der Einbettung wird mit Hilfe eines Flachbettscanners dokumentiert. Lösungsmittel kann dabei nur über die Zylindermantelfläche in den Pressling vordringen, was den Freisetzungsprozess erheblich verlängert.

Bei der Freisetzung von Pentoxifyllin kann man innerhalb des Presslings drei verschiedene Zonen voneinander unterscheiden (Abb. 48). Eine klar gequollene Gelschicht, die mit zunehmender Zeit durch das Wandern der Quellungsfront in das Tabletteninnere an Dicke zunimmt und von der Erosionsfront zum Lösungsmittel hin begrenzt wird, einen trockenen Kern, in dem sich noch kein Lösungsmittel befindet und eine Zone, in die zwar Lösungsmittel eingedrungen ist, aber in der noch keine vollständige Quellung stattgefunden hat. Die klar gequollene Gelschicht nimmt mit der Zeit zu, da die Diffusionsfront ins Innere des Presslings vordringt und an der Erosionsfront zunächst kaum Auflösung des Presslings stattfindet. Es resultiert diffusionskontrollierte Freisetzung. Die Erosionsfront liegt dabei aufgrund der einsetzenden Quellung und der geringen Auflösungstendenz der Hydrokolloideinbettung außerhalb der ursprünglichen Grenzen der trockenen Tablette. Nach ca. 54 h ist kein trockener Kern mehr erkennbar, da das Lösungsmittel bis ins Zentrum des Presslings vorgedrungen ist. Für das gut wasserlösliche Methylenblau wird ein Konzentrationsgradient innerhalb der Entleerungszone erkennbar, was auf den Bildern durch die abnehmende Intensität der Färbung zum äußeren Rand der Tablette hin deutlich wird. Für das sehr gut wasserlösliche Pentoxifyllin (ca. 985g/l) kann bezüglich dieses

Ablaufs von vergleichbarem Verhalten ausgegangen werden. Nach circa 70 h ist der Polymerpressling völlig durchgequollen. Zudem setzt leichte Erosion ein, die aus dem Verlust der strukturellen Integrität der Tablette resultiert. Schließlich (Bilder 80 h, 100 h) löst sich der verbleibende Gelkörper im Lösungsmedium auf, wobei immer noch geringe Mengen an Arzneistoff freigesetzt werden.
Abb. 49 zeigt die entsprechenden Strukturveränderungen mit dem schwerer löslichen Theophyllin (Löslichkeit: 11,2 g/l) als Zusatz. Auch hier sind 3 Zonen innerhalb der Tablette erkennbar. Die Diffusionsfront schreitet jedoch mit deutlich niedrigeren Geschwindigkeit in das Innere der Tablette voran, woraus eine schmalere Diffusionsschicht resultiert (vgl. Abb. 48 u. Abb. 49 nach 28 h). Das Lösungsmedium dringt jedoch mit der gleichen Geschwindigkeit in das Zentrum des Presslings vor, was an dem etwa gleich großen verbleibenden trockenen Kern deutlich wird (vgl. Abb. 48: und Abb. 49 nach 46 h). Nach 54 h setzt im Gegensatz zur pentoxifyllinhaltigen Einbettung starke Erosion der Gelschicht ein.

Setzt man der Polyvinylalkoholeinbettung das schwerlösliche Theobromin (Löslichkeit 0,74 g/l) zu, sind nur noch 2 Zonen innerhalb der Tablette erkennbar (Abb. 50). Ein trockener Kern im Inneren der Tablette grenzt sich dabei von einer lösungsmittelhaltigen Quellungszone ab. Eine transparente Gelschicht ist nicht vorhanden. Von Beginn der Freisetzung an setzt leichte Erosion der Einbettung ein, die sich nach ca. 46 h stark beschleunigt.

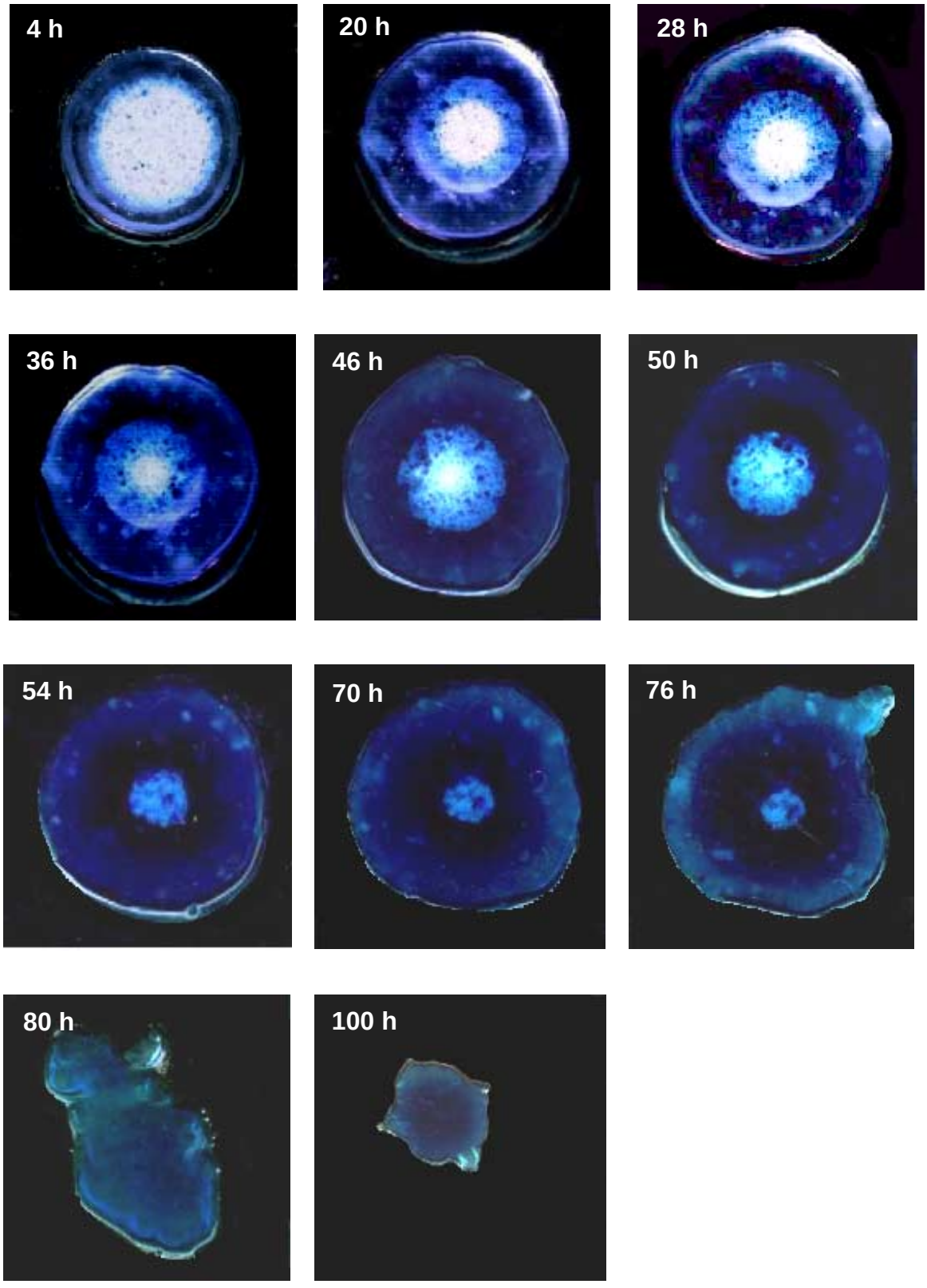


Abb. 48: Strukturveränderungen einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 10000 500 mg, Pentoxifyllin 300 mg

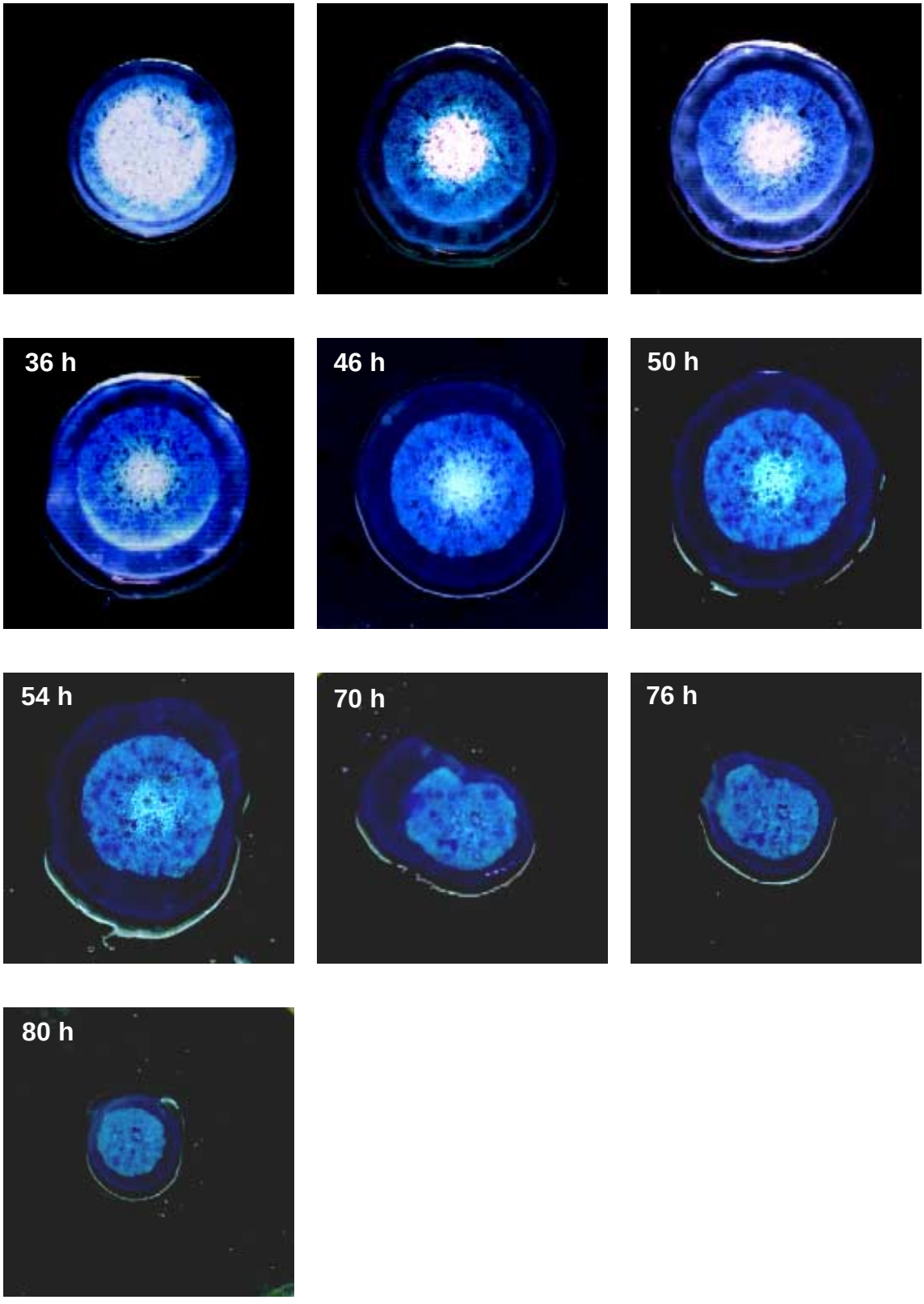


Abb. 49: Strukturveränderungen einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 10000 500 mg, Theophyllin 300 mg

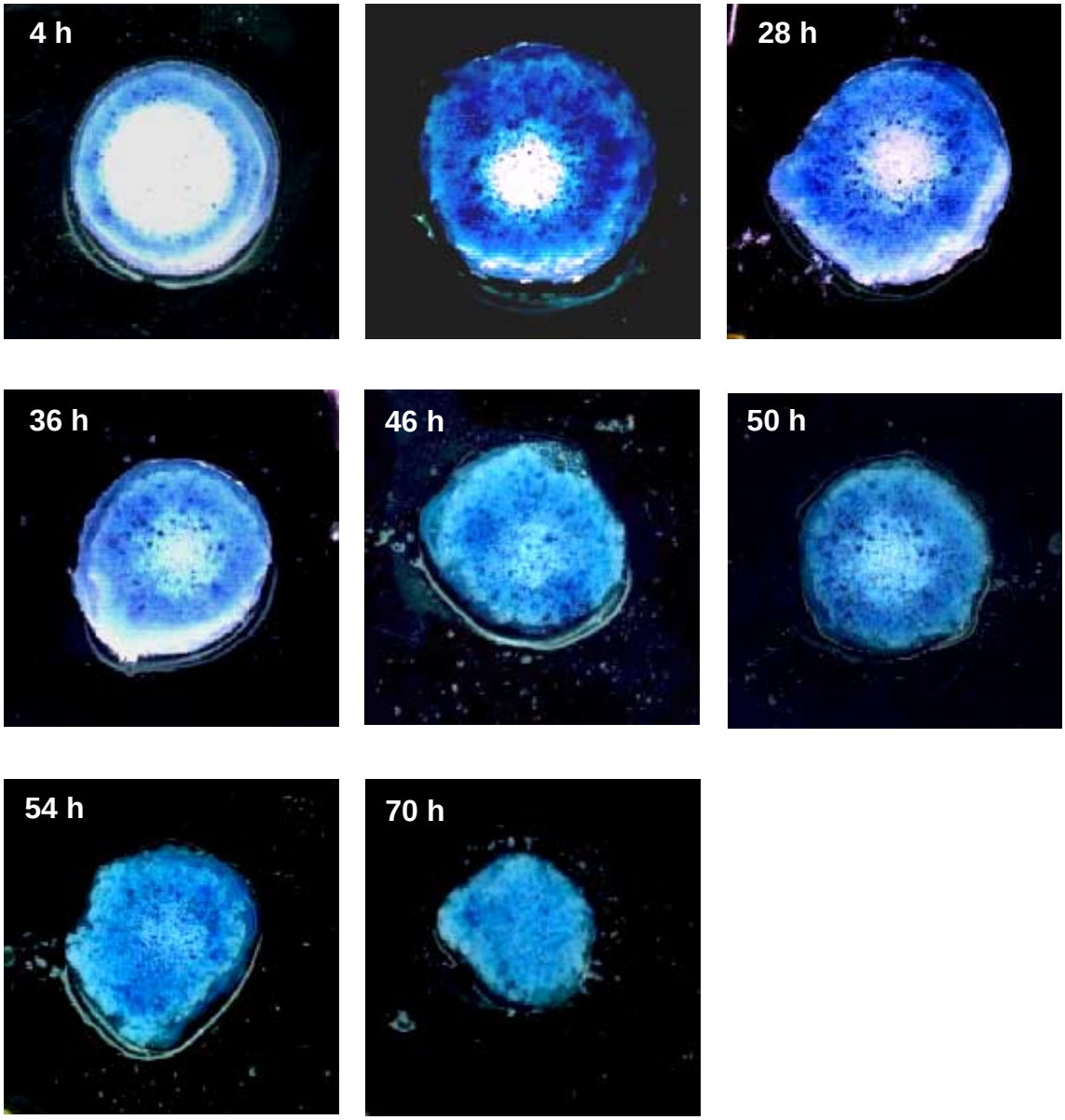


Abb. 50: Strukturveränderungen einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 10000 500 mg, Theobromin 300 mg

4.2. Korrelation der beobachteten Strukturveränderungen mit der Arzneistoff-freisetzung

Durch EDV-gestütztes Vermessen aller unter 4.1. dargestellten Tablettenaufnahmen resultieren Darstellungen der Strukturveränderungen der Einbettungen im Verlauf der Zeit (Abb. 51 und 51). Bei Verwendung von Theophyllin als schwerlöslichem Zusatz zeigt sich, dass auch bei dieser Messanordnung Progression der Freisetzung stattfindet, allerdings deutlich später als bei den eigentlichen Freisetzungsversuchen (s. 3.2). Der Zeitpunkt der Progression der Arzneistofffreisetzung nach ca. 54 h geht mit verstärkter Erosion der äußeren Diffusionsschicht einher. Die beobachtete Erosion führt aus zwei Gründen zu verstärkter Arzneistofffreigabe:

1. Die erodierende Gelschicht enthält noch Arzneistoff, der nun verstärkt ins Lösungsmedium gelangt.

2. Der Diffusionsweg für den noch in der Tablette befindlichen Arzneistoff wird verkürzt.

Die beschriebene verstärkte Erosion der äußeren Gelschicht setzt dann ein, wenn die Lösungsmittelfront ins Zentrum des Presslings vorgedrungen ist und ein trockener Kern nicht mehr beobachtet werden kann. Anscheinend wird mit dem Wegfall des trockenen Kerns die hydrodynamische Stabilität der Einbettung geschwächt. Wird das gut lösliche Pentoxifyllin als Zusatzstoff verwendet, beobachtet man in Übereinstimmung mit den eigentlichen Freisetzungsuntersuchungen (3.2) auch nach dem völligen Durchdringen des Presslings mit Lösungsmittel keine einsetzende Erosion. Die äußere transparente Gelschicht nimmt weiter an Dicke zu. Erst zu einem Zeitpunkt, zu dem nur noch ausgequollenes Gel vorhanden ist, findet eine allmähliche Auflösung statt, aus der jedoch keine beschleunigte Freisetzung resultiert.

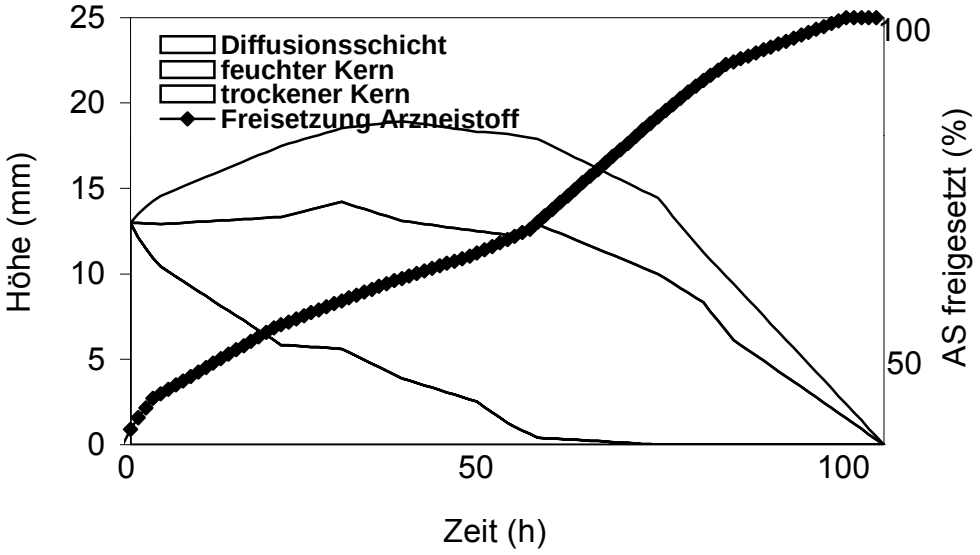


Abb. 51: Strukturanalyse und Arzneistofffreisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Theophyllin 300 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

In beiden untersuchten Formulierungen dringt die Lösungsmittelfront mit etwa der gleichen Geschwindigkeit in den Pressling ein und erreicht nach etwa 50 h dessen Zentrum. Die Lösungsmittelpenetration ist also nicht ursächlich für die beobachteten unterschiedlichen Freisetzungsverläufe. Demgegenüber scheint die Stabilität der sich ausbildenden Gelschicht durch den Zusatz von Arzneistoffen verschiedener Löslichkeit variierbar. Das gut lösliche Pentoxifyllin gewährleistet eine höhere Stabilität der Gelschicht .

Die Theobromin-Formulierung ist der Strukturauswertung durch optische Analyse nur begrenzt zugänglich, da keine drei verschiedenen Schichten erkennbar sind. Dies ist auf die sehr geringe Löslichkeit des Theobromins zurückzuführen, dass auch in einer völlig ausgequollenen Gelschicht in Form unlöslicher Partikel vorliegen kann und so die Transparenz der Gelschicht vermindert.

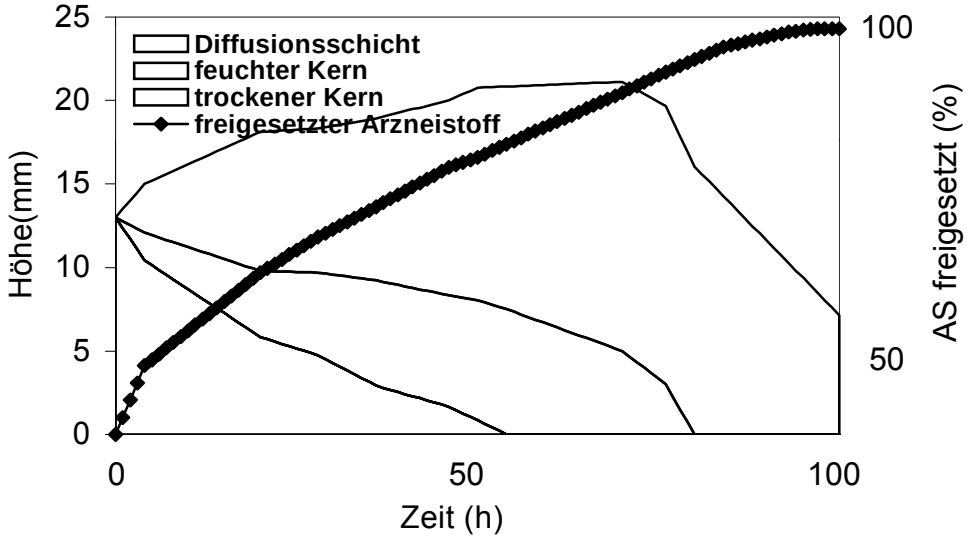


Abb. 52: Strukturanalyse und Arzneistofffreisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Pentoxifyllin 300 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

4.3. Untersuchungen zur Relaxationskontrolle als Mechanismus der Progression

Relaxationskontrollierte Lösungsmittelaufnahme (Case II-Mechanismus, s. B.2.5.) tritt dann auf, wenn die mechanische Aufweitung der an die gequollene Gelphase unmittelbar angrenzenden glasartigen Zone durch hohe Viskosität behindert ist. Die weitere Quellung der noch trockenen Polymereinbettung wird dann durch Relaxationsvorgänge zum Abbau der Spannungen innerhalb des Polymergerüsts kontrolliert [3, 63, 76, 209, 210]. Hopfenberg [78] kann nachweisen, dass die Lösungsmittelaufnahme nach Case II-Kinetik auch zu einer durch Polymerrelaxation kontrollierten Wirkstoffabgabe aus Hydrogelen (vernetzte Polymere) führen kann. Die Relaxation des glasartigen Polymers wird dann geschwindigkeitsbestimmend für die Arzneistofffreigabe. Möckel et al. schließen jedoch relaxationskontrollierte Freigabe für die von ihnen untersuchten Hydrokolloide aus, da sich der Freisetzungsverlauf aus

vorgequollenen Polymer-Einbettungen (T_g<37°C) bei 37 °C praktisch nicht von dem aus trockenen Trägersystemen unterscheidet (T_g>37°C) [139, 140]. Für die Freisetzung aus Ethylcellulosematrices [150, 157, 213] und Polyvinylalkoholeinbettungen [48, 59, 101, 161, 218] wird eine Freisetzung nach Case II - Kinetik jedoch von einigen Autoren in der Literatur diskutiert. Brazel et al. schreiben in einer Reihe kürzlich veröffentlichter Artikel [24-26] die retardierte Arzneistofffreisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung Relaxationskontrolle zu. Dabei weisen sowohl die Lösungsmittelaufnahme als auch die Arzneistofffreigabe unter bestimmten Bedingungen ein sigmoidales Profil auf. Daher soll im Folgenden die Relaxationskontrolle als möglicher Mechanismus der Progression der Freisetzung untersucht werden.

Charakteristische Merkmale einer relaxationskontrollierten Lösungsmittelaufnahme werden von verschiedenen Autoren [3, 209, 210] beschrieben und lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Eine scharfe Grenze (Lösungsmittelfront), die mit konstanter Geschwindigkeit in das Innere wandert, trennt den inneren trockenen, glasartigen Kern von der äußeren gequollenen Schicht.
2. Die Masse an absorbiertem Lösungsmittel steigt mit der Zeit linear an.
3. Der gequollene Bereich hinter der Lösungsmittelfront befindet sich im Quellungsgleichgewicht.
4. Die durch Quellung verursachte Gewichtszunahme ist proportional zur Zeit und nicht zur Wurzel aus der Zeit wie im Falle Fickscher Diffusion.
5. Das Fortschreiten der Lösungsmittelfront ist sehr stark von der thermischen Vorgeschichte des Polymers abhängig.

Das Auftreten der beschriebenen Charakteristika soll im Folgenden untersucht werden, um Relaxationskontrolle für das konzipierte System als Freisetzungsmechanismus zu überprüfen.

4.3.1. Makroskopische Detektion der Lösungsmittelfront und Bestimmung der Wanderungsgeschwindigkeit

Da von verschiedenen Autoren (s. 4.3) das Auftreten einer scharfen LM-Front zwischen trockenem, glasartigen und gummielastischem Bereich beschrieben wird, werden die unter 4.1. vorgestellten, hochauflösbaren Tablettenaufnahmen einer Betrachtung unter starker Vergrößerung unterzogen (Abb. 53). Eine klar ausgequollene Diffusionsschicht umgibt dabei eine opake Zone, in die schon Lösungsmittel penetriert ist, in der aber noch keine vollständige Quellung stattgefunden hat (feuchter Kern). Alternativ könnte die opake mittlere Zone auch durch das relativ schwerlösliche Theophyllin zustande kommen, das in einer völlig ausgequollenen Gelschicht ungelöst vorliegt, so dass diese nicht transparent erscheint.

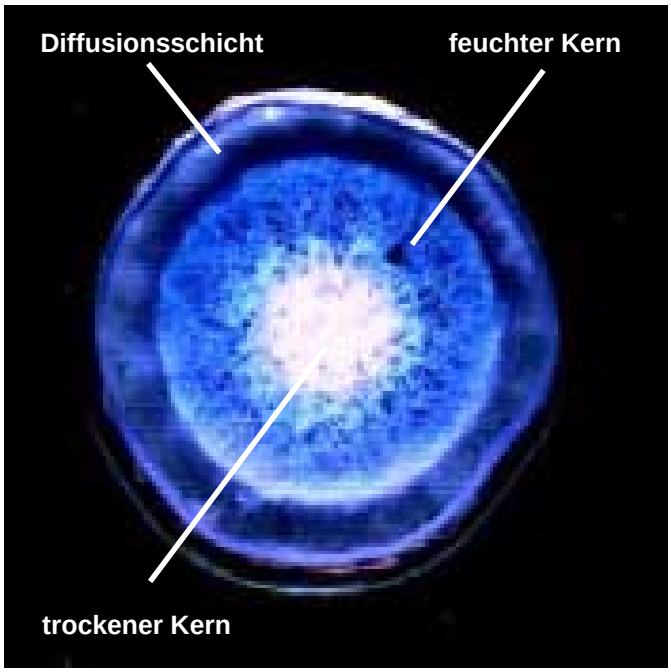


Abb. 53: Vergrößerte Aufnahme einer Theophyllin freisetzenden Polyvinylalkoholeinbettung in einer Plexiglashalterung mit PVA 10000 500 mg, Theophyllin 300 mg nach 24 h

Geht man von der zweiten Annahme aus und bestimmt den zeitlichen Verlauf des Penetrationsweges des Lösungsmittels als Fortschreiten der Front zwischen trockenem und feuchtem Bereich des Kerns, so lässt sich aus Abb. 54 nur in grober Näherung konstantes Fortschreiten der LM-Front ableiten.

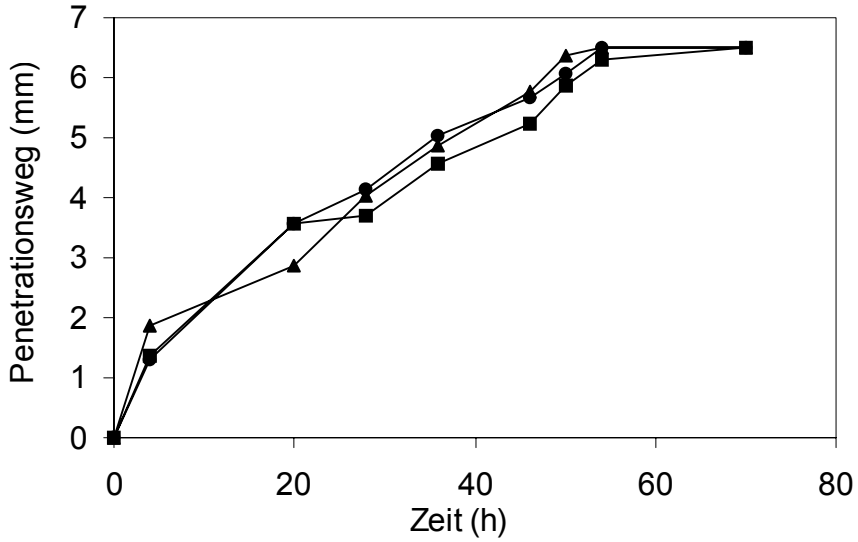


Abb. 54: Penetrationsweg der Lösungsmittelfront bei Polyvinylalkohol-einbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg

AS:

● Pentoxifyllin ■ Theophyllin ▲ Theobromin

Alle drei verwendeten Formulierungen absorbieren das Lösungsmittel mit annähernd gleicher Geschwindigkeit, was auf gleich große Relaxationsgeschwindigkeit hindeuten würde und zu gleichen Freisetzungen führen müsste, Relaxationskontrolle vorausgesetzt.

4.3.2. Wasserabsorption der Presslinge nach Lagerung bei 95% relativer Feuchte

In einem weiteren Versuch wird untersucht, inwieweit die verwendeten Polyvinylalkoholeinbettungen die ebenfalls als ein Charakteristikum der Relaxationskontrolle beschriebene lineare Lösungsmittelaufnahme mit der Zeit zeigen. Die Presslinge werden dabei über 95% relativer Feuchte gelagert und zu definierten Zeiten die aufgenommenen Wassermengen durch Differenzwägung bestimmt. Die Lösungsmittelaufnahme ist dabei unter den beschriebenen Bedingungen erst nach etwa 20 h annähernd abgeschlossen. Die Wasserabsorption erfolgt annähernd nach einer Kinetik 1. Ordnung (Abb. 55), was einer relaxationskontrollierten Freigabe widerspricht. Allerdings muss in diesem Fall in Betracht gezogen werden, dass sich die Annahme einer linearen Wasseraufnahme auf die Gegebenheiten bei dünnen Polymerfilmen bezieht, die praktisch nur in der Richtung senkrecht zur Oberfläche quellen.

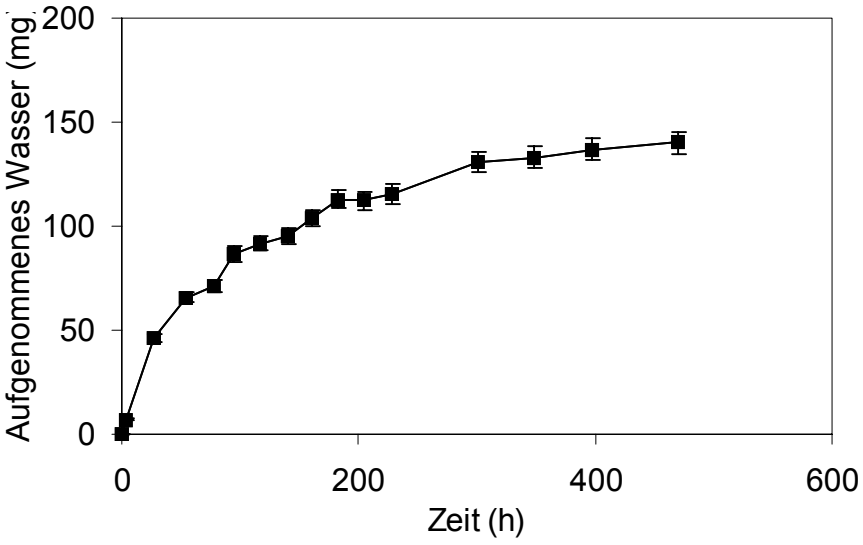


Abb. 55: Wasserabsorption einer Polyvinylalkoholeinbettung mit Polyviol® 100000 500 mg, Theophyllin 300 mg bei Lagerung über 95 % relativer Luftfeuchtigkeit (r.F.)($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Die untersuchten Polyvinylalkoholpresslinge nehmen dabei ca. 20 % ihrer Masse an Wasser auf (Tab. 23).

Tab. 23: Wasseraufnahme von Polyvinylalkoholpresslingen mit Polyvinylalkohol 500 mg, Arzneistoff 300 mg bzw. Polyvinylalkohol 500 mg, Zusatzstoff 280 mg, Arzneistoff 20 mg nach Lagerung bei 95 % r.F.

Nr.	**Zusammensetzung des Presslings**			**Wassergehalt**
	Polymer	Zusatz	Arzneistoff	(%)
1	**PVA 100000**		**Pentoxifyllin**	18,3 ± 0,3
2	**PVA 100000**		**Theobromin**	17,4 ± 0,9
3	**PVA 100000**	**Eudragit® RL-PO**	**Theobromin**	18,3 ± 0,6
4	**PVA W25/100**	**Eudragit® RL-PO**	**Theobromin**	23,2 ± 0,9
5	**PVA M05/20**	**Eudragit® RL-PO**	**Theobromin**	22,8 ± 0,6

Zu gleichen Ergebnissen führen Untersuchungen mit unlöslichen Zusatzstoffen. Ein Beispiel zeigt Abb. 56 mit Methylenblau zur besseren Sichtbarmachung der Lösungsmittelfront.

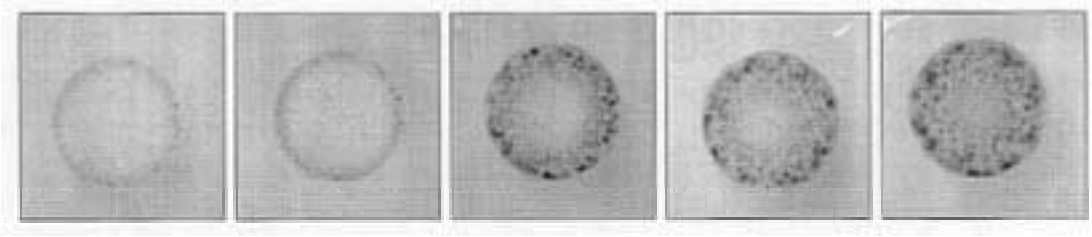


Abb. 56: Fortschreiten der Lösungsmittel-Front bei Lagerung über 95 % r.F. in einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500mg, Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg, Methylenblau 2 mg

4.3.3. TMA-Analyse und Freisetzung aus vorgequollenen Tabletten

Relaxation eines Polymers als Mechanismus der Arzneistoffabgabe kann nur dann auftreten, wenn die Glasübergangstemperatur (Tg) des Polymers oberhalb der Freisetzungstemperatur (37 °C) liegt. Durch Zusatz eines Weichmachers läst sich die Glasübergangstemperatur eines Polymers unterhalb die Freisetzungstemperatur senken. Diese Weichmacherfunktion kann durch Wasser erfüllt werden, das von den Polyvinylalkoholeinbettungen bei Lagerung über 95 % relativer Feuchte aufgenommen wird. Diese Vorquellung der Presslinge erfolgt bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 20 Tagen durch Einlagerung der Trägersysteme in Hygrostaten. In Analogie zu Untersuchungen von Möckel [139] werden die so vorbehandelten Tabletten freigesetzt und ihr Freisetzungsverhalten mit dem von trockenen Presslingen verglichen. Beeinflusst die Relaxationskontrolle das Liberationsverhalten aus den Einbettungen, so müssten sich deutliche Unterschiede in den Freisetzungsprofilen von trockenen (Tg >37 °C) und vorgequollenen Presslingen (Tg<37 °C) ergeben.

4.3.3.1. TMA-Analyse

Mit Hilfe der thermomechanischen Analyse kann untersucht werden, ob die Glasübergangstemperatur der Polymere durch die Vorquellung unter die Freisetzungstemperatur gesenkt wurde. Dazu werden arzneistofffreie Presslinge mit einer Masse von 20 mg angefertigt, die unter den gegebenen Bedingungen (95% r. F.; RT) nur etwa 2-3 Tage benötigen, um 20 % ihrer Masse an Wasser aufzunehmen, was in etwa dem Wassergehalt der zur Freisetzung bestimmten Presslinge entspricht. Die Vorquellung und der daraus resultierende erhöhte Wassergehalt der Tabletten führt zu einer deutlichen Verschiebung der thermischen Ereignisse zu tieferen Temperaturen (Abb. 57.). Die Glasübergangstemperatur T_1 wird dabei für alle eingesetzten Polyvinylalkohole unter die Freisetzungstemperatur abgesenkt (Tab. 24). Bei

der Analyse der vorgequollenen Polymerpresslinge ist zudem das zweite thermische Ereignis nicht mehr detektierbar.

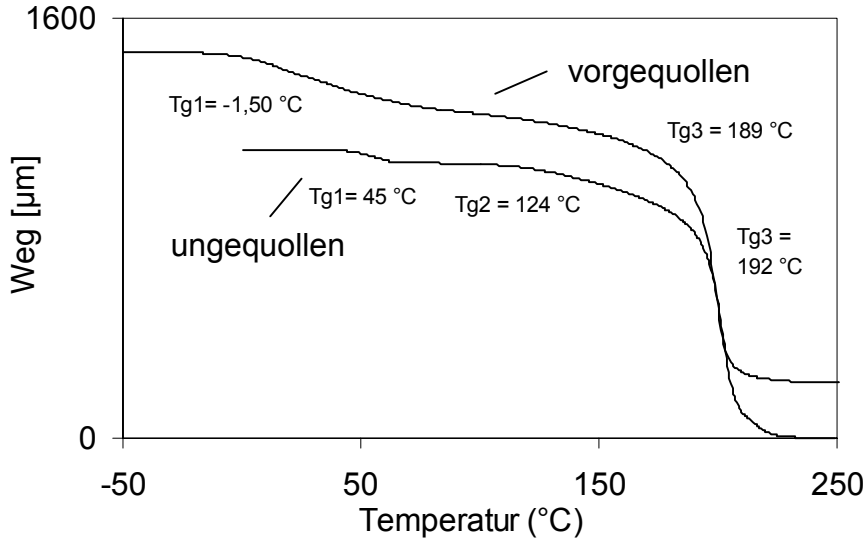


Abb. 57: TMA - Analyse eines Presslings aus Polyviol W25/100 (20 mg) in trockenem und vorgequollenem Zustand

Tab. 24: TMA-Analysen trockener und vorgequollener Polyvinylalkohol-presslinge ($\bar{x}$, s < 3,8 °C, n = 3)

Polymer	**Zustand**	**T_1** (°C)	**T_2** (°C)	**T_3** (°C)
PVA 100000	Raumfeuchte	51	103	179
	vorgequollen	-18,8	(61,2)*	182,8
PVA M05/20	Raumfeuchte	45,5	(92,3)*	212,2
	vorgequollen	(<-20)*	75,6	202,7
PVA W25/100	Raumfeuchte	43,6	121,1	192,4
	vorgequollen	0,7	61,7	190,8

* Werte in Klammern: Übergang schlecht detektierbar

4.3.3.2. Freisetzung der vorgequollenen Tabletten

Die TMA-Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch Vorquellung der Presslinge innerhalb der Tablette Relaxation der Polymerketten erfolgt. Die Freisetzung von vorgequollenen und trockenen Presslingen lässt zwar Unterschiede in den Freisetzungsverläufen erkennen, doch dürfte die schnellere initiale Freisetzung vor allem auf die durch Quellung vergrößerte Oberfläche der unter 95% r.F. gelagerten Einbettung zurückzuführen sein. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den von Möckel et al. und Zuleger [228] gefundenen Resultaten für Hydrokolloideinbettungen [139, 140]. Progression der Freisetzung bleibt auch nach Vorquellung der Tabletten deutlich erkennbar (Abb. 58).

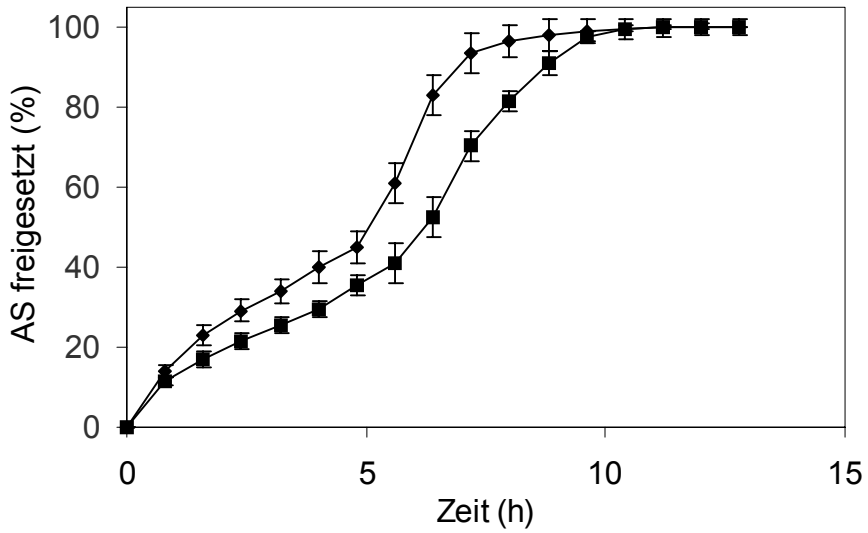


Abb. 58: Einfluss des Quellungszustandes auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyviol® W25/100 500 mg, Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

♦ vorgequollen ■ ungequollen

Auch beim Einsatz von PVA W25/100 und Polyviol® M05/20 als Basispolymere ergeben sich keine bedeutenden Unterschiede im Liberationsverhalten der Einbettungen. Als Ergebnis dieser und der vorangegangenen Untersuchungen ist damit Relaxationskontrolle als Mechanismus der Freisetzung einschließlich Progression in der Endphase aus Polyvinylalkoholtabletten auszuschließen.

5. Untersuchung der Eigenspannung als Mechanismus der Progression der Freisetzung

Während der Verdichtung eines Pulverbettes zu einer Tablette wird dem System Energie zugeführt [41]. Ein Teil der Energie wird beim Verpressen durch den elastischen Rückstoß als Rückdehnungsenergie des Systems wieder an die Umgebung abgegeben. Der im Pressling verbleibende Teil der Energie ist hauptsächlich der veränderten Oberflächenenergie, Strukturänderungen [83, 84] und mechanischen Restspannungen zuzuordnen. Letztere können nach Shlieout [191] durch Zonen plastischer Verformung innerhalb des Presslings entstehen, die die Rückdehnung lediglich elastisch verformter Gebiete behindern (Abb. 59). Der resultierende Zustand wird vom Autor als Eigenspannung bezeichnet.

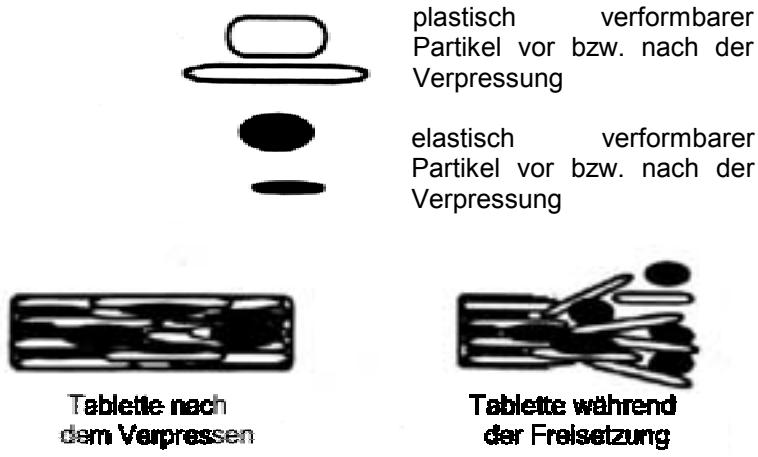


Abb. 59: Entstehung und Abgabe der Eigenspannung nach Shlieout [190, 191]

Die im Inneren aufgebauten Eigenspannungen können beim Kontakt mit Lösungsmittel nach Aufhebung der Bindung im Pressling freigesetzt werden und so das Freisetzungsverhalten der Einbettungen im Sinne einer Zerfallsbeschleunigung beeinflussen. In den nachfolgenden Untersuchungen soll daher überprüft werden, inwieweit die beschriebenen Phänomene für das

Auftreten einer Endbeschleunigung aus Polyvinylalkoholeinbettungen in Frage kommen. Zur Bestimmung der Eigenspannung in Tabletten eignen sich neben der Röntgendiffraktometrie und der Polarisationsmikroskopie vor allem thermoanalytische Methoden. Von Shlieout [191] wird eine thermoanalytische Expansionsmessung vorgestellt, bei der durch Überschreiten der Glasübergangstemperatur des Polymers eine Aufhebung der Bindung plastisch verformter Partikel und eine daraus resultierende Freisetzung der Eigenspannung gemessen wird.

Als weiteres Verfahren wird hier die Freisetzung von über die Glasübergangstemperatur erwärmten Presslingen durchgeführt. Durch das Erweichen plastisch verformter Bereiche innerhalb der Einbettung können sich elastische Bereiche zurückverformen, woraus eine Freigabe der als Eigenspannung in der Tablette gespeicherten Energie resultieren würde. Sollten Eigenspannungsphänomene für das beobachtete Liberationsverhalten ursächlich sein, so müssten sich signifikante Unterschiede in den Freisetzungsprofilen getemperter und ungetemperter Tabletten ergeben.

5.1. Freisetzung von hitzebehandelten Presslingen

Polyvinylalkoholpresslinge werden daher für eine bestimmte Zeitdauer bei erhöhter Temperatur im Trockenschrank gelagert. Diese Versuche können nur mit Mikrokristalliner Cellulose (Avicel® PH 101) und Ethylcellulose (Ethocel® STD 10 IND) als Zusätzen durchgeführt, da Eudragit® RL-PO bei Temperaturen über 100 °C zum Verkleben neigt. Gleiches gilt für den Einsatz des Arzneistoffes Pentoxifyllin mit einem Schmelzbereich von 103-107 °C. Es werden dabei Temperaturen gewählt, die oberhalb der Glasübergangstemperatur T_1 (100 °C) bzw. über T_1 und T_2 (150 °C) liegen. Mit 150 °C überschreitet die Temperatur auch die Glasübergangstemperaturen für Mikrokristalline Cellulose und Ethylcellulose (s. 3.). In Abb. 60 wird ersichtlich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Freisetzungsverläufen

unbehandelter und getemperter Einbettungen bei Zusatz von Ethylcellulose zu Polyviol® W25/100 resultieren.

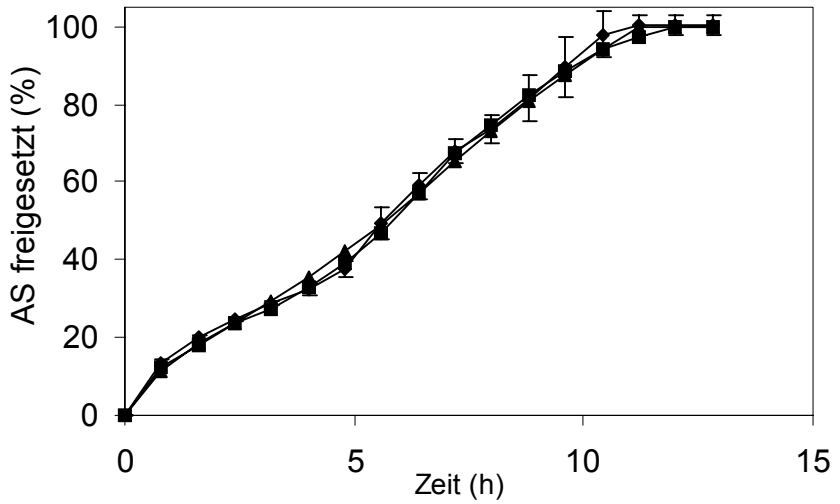


Abb. 60: Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen nach Temperung bei erhöhter Temperatur mit Polyviol® W25/100 500 mg, Ethocel STD 10 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

▲ unbehandelt ■ 100 °C 1h ♦ 150 °C, 1h

Bei Zusatz von Mikrokristalliner Cellulose zu Polyviol® W 25/100 kommt es mit zunehmender Einwirkzeit und Höhe der Temperatur zu einer stärkeren Retardierung durch das Trägersystem (Abb. 61). Dagegen bleibt die Charakteristik des Freisetzungsverlaufes unverändert. Die verlangsamte Freisetzung durch Temperatureinwirkung kann auf Veränderungen des Polyvinylalkohols zurückgeführt werden. Byron [28] beschreibt zunehmende Kristallinität von Polyvinylalkoholen nach Temperung bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C, was zu reduzierter Wasserlöslichkeit des Polymers führt. Auch Zuleger [228] kann durch DSC-Messungen an getemperten Polyvinylalkoholen erhöhte Schmelzenthalphie des Polymers nachweisen, was auf erhöhte Kristallinität der Proben hinweist. Freisetzungen aus getemperten Presslingen zeigen dabei ebenfalls verstärkte Retardierung.

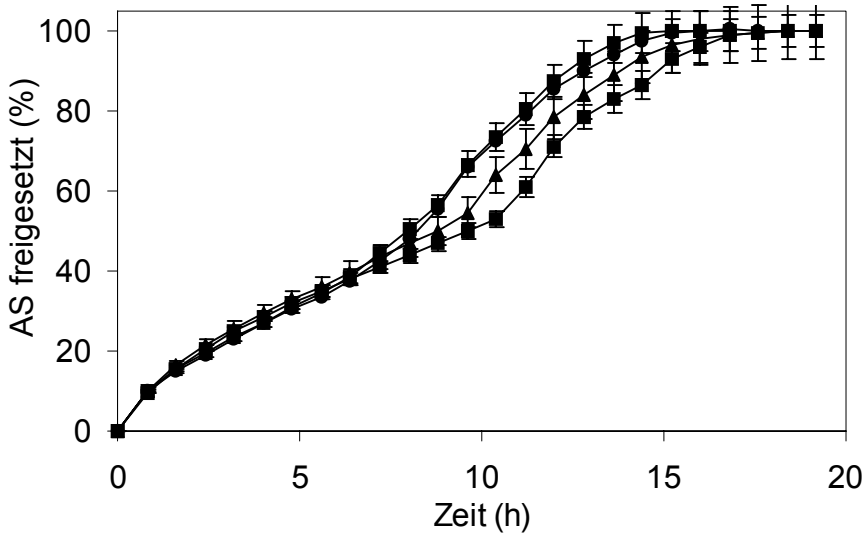


Abb. 61 Theobromin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen nach Lagerung bei erhöhter Temperatur mit Polyviol® W25/100 500 mg, Avicel® PH 101 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

●	unbehandelt °C	♦	100, 1 h
■	130 °C, 20 h	▲	150 °C, 2h

Je nach verwendetem Polyvinylalkohol ergibt sich ein unterschiedliches Verhalten. Die bei Polyviol W 25/100 beobachtete Verlangsamung der Arzneistofffreigabe kann jedoch nicht eindeutig auf Eigenspannungsphänomene zurückgeführt werden, da die oben diskutierte Erhöhung der Kristallinität für das beobachtete Verhalten ebenso verantwortlich sein kann.

5.2. Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen

Da Polyvinylalkohole ohne nicht- bzw. schwer lösliche Zusatzstoffe keine Progressionsneigung zeigen, muss, wenn Eigenspannung für die beobachteten Phänomene ursächlich sein sollte, das plastische bzw. elastische Verhalten der Zusatzstoffe für die beobachtete endbeschleunigte Freisetzung verantwortlich sein. Emschermann und Müller [47] beschreiben ein einfaches Verfahren, um Aussagen über das Verformungsverhalten von Substanzen zu machen. Dazu werden Kraft-Zeit- Kurven der betreffenden Stoffe mit einer instrumentierten Tablettenpresse aufgenommen. Die Fläche unter der Kurve wird dann in die zwei Teilflächen A (bis zum Kraftmaximum) und B (nach dem Kraftmaximum) zerlegt. Der Quotient B/A nähert sich für den Fall eines idealelastischen Körpers dem Wert 1 an, und wird umso kleiner, je stärker ausgeprägt die plastische Verformung ist. Abb. 62 zeigt exemplarisch Presskraft-Zeit-Diagramme der mit einer Maximalkraft von 20 kN pro Tablette mit d = 13 mm verpressten Zusatzstoffe unter Zusatz von 1% kolloidaler Kieselsäure zur Fließregulation. Die ermittelten Werte für den B/A-Quotienten liegen bei 0,63 ± 0,04 für Mikrokristalline Cellulose, 0,80 ± 0,02 für Ethylcellulose und bei 0,88 ± 0,6 für das eingesetzte Eudragit® ($\bar{x} \pm s$, n = 5). Da für Polyvinylalkohole Werte von 0,72 ± 0,2 für PVA W25/100 und 0,77 ± 0,2 für PVA 100000 ermittelt wurden, die Basispolymere mit ihrem Verformungsverhalten also eine Zwischenstellung verglichen mit den Zusätzen einnnehmen, kann das elastisch-plastische Verhalten der Zusätze nicht ursächlich für die Progression der Freisetzung sein.

Lediglich bei der mikrokristallinen Cellulose könnte die Eigenspannung eine gewisse Rolle spielen, wofür auch die Temperungsversuche Hinweise liefern.

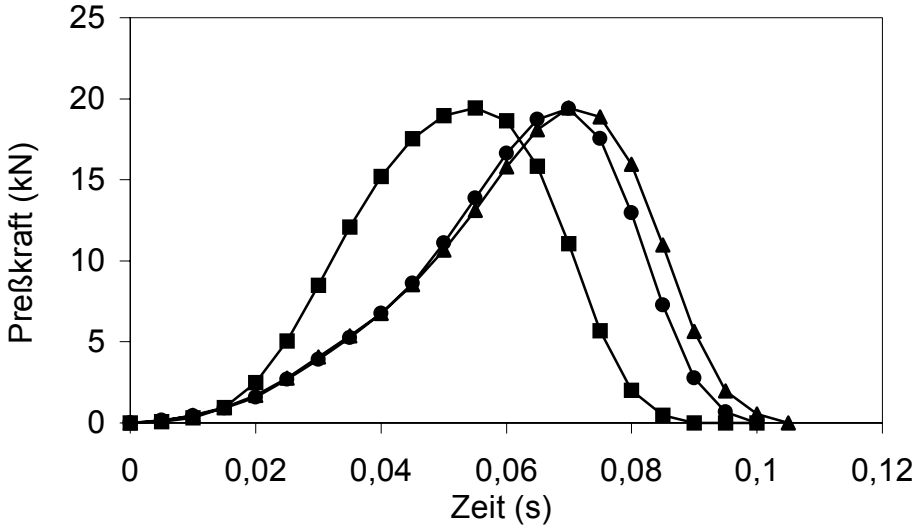


Abb. 62 Presskraft-Zeit-Diagramm von Presslingen mit Zusatzstoff 99%, Aerosil 1%

- ♦ Ethocel® STD 10 IND
- ■ Eudragit® RL-PO
- ● Avicel® pH101

5.3. TMA-Expansionsuntersuchungen

Bei der thermomechanischen Expansionsanalyse unter Minimallast kommt es zunächst zu einer Ausdehnung der Presslinge ab einer bestimmten Temperatur. Shlieout [191] begründet diesen Anstieg mit einem Brechen der Wasserstoffbrückenbindungen, die sich im Verlauf des Verpressens gebildet haben. Er bezeichnet diese Temperatur als effektive Temperatur (Abb. 63). Bis zum Erreichen der Glasübergangstemperatur erfolgt dann Ausdehnung des Materials gemäß des linearen Ausdehnungskoeffizienten der Proben. Oberhalb der T_g kommt es zu verstärkter Ausdehnung der Probe, was auf das Freiwerden der Eigenspannung zurückzuführen sein soll.

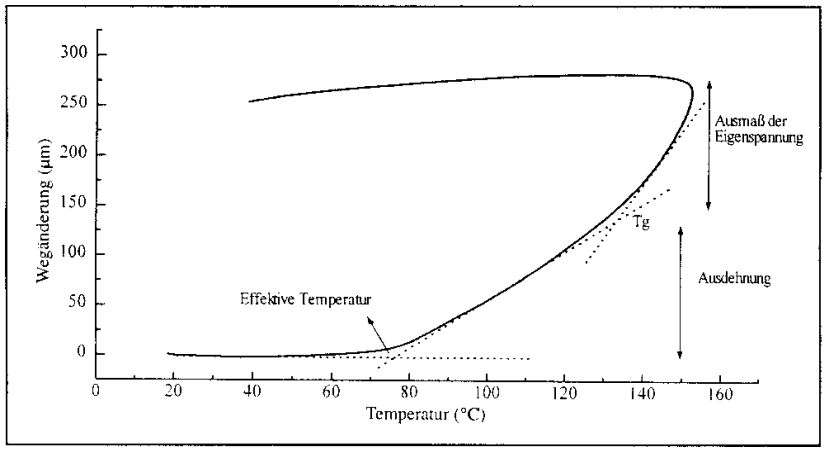


Abb. 63: Kurvenverlauf bei der thermomechanischen Analyse eines Ethylcellulosekomprimates nach Shlieout [191]

Abb. 64 zeigt das Thermogramm eines PVA 100000 Presslings (20kN, d=13 mm, Vermessung von Bruchstücken). Es weist ab circa. 50 °C eine erste Ausdehnung des Polymers auf, die linear bis ca. 100 °C verläuft. Nach einer Stufe bei etwa 120 °C mit anschließend schwächerer Ausdehnung ist weitere starke Ausdehnung ab ca. 180 °C festzustellen. Vergleicht man diese Ergebnisse mit denen der thermoanalytischen Penetrationsmessung, so stellt man fest, dass die auftretenden thermischen Ereignisse in guter Korrelation zueinander stehen. Die starke Ausdehnung bei circa 180 °C ist dabei weniger dem Auftreten von Eigenspannung als vielmehr dem Schmelzen des Polymers zuzuordnen. Für die anderen eingesetzten Polyvinylalkohole ergibt sich ein analoges Bild (Abb. 65) Bei den sich nur im Hydrolysegrad unterscheidenden Polyviolen W25/100, W25/140 und W 25/190 scheint dabei die Ausdehnung mit abnehmendem Hydrolysegrad zuzunehmen.

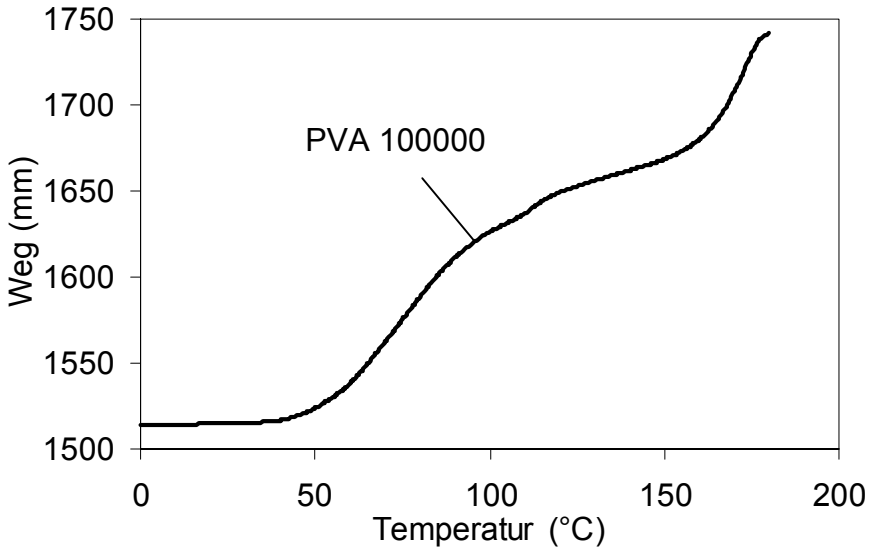


Abb. 64: Kurvenverlauf der thermomechanischen Expansionsanalyse von PVA 100000; Presskraft 20 kN; Auflagekraft 0,0025 N

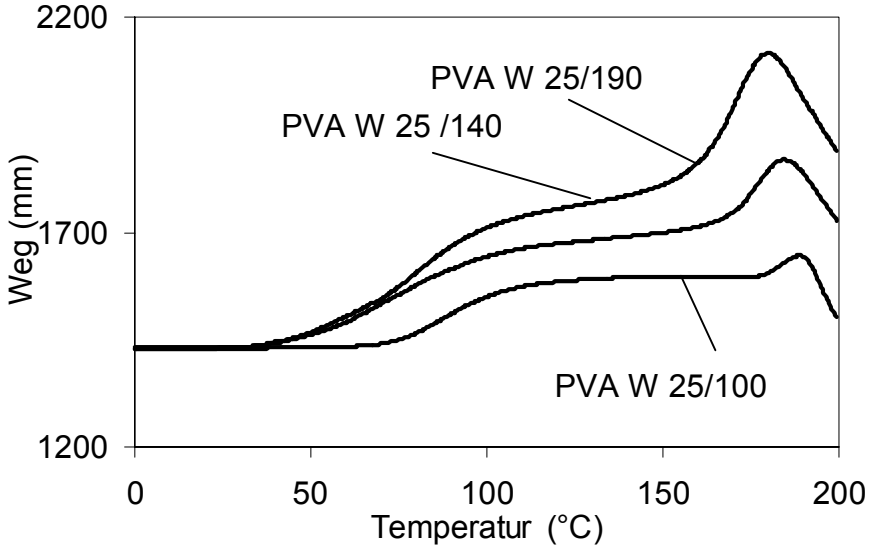


Abb. 65: Kurvenverläufe der thermomechanischen Expansionsanalyse von PVA W25/100, PVA W25/140 und PVA W25/190; Presskraft 20 kN; Auflagekraft 0,0025 N

Auch bei Verwendung unterschiedlicher Pressdrücke bei der Probenherstellung ergibt sich eine zunehmende Ausdehnung mit steigendem Pressdruck (Abb. 65).

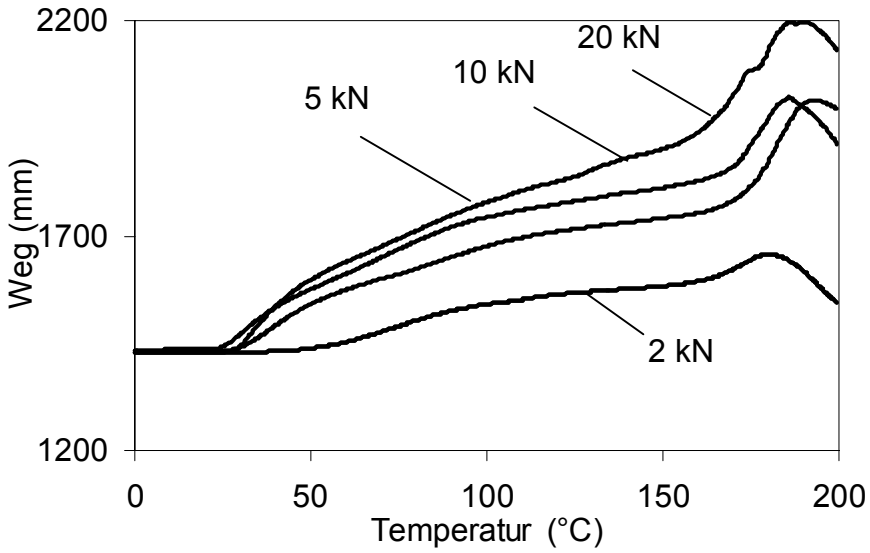


Abb. 66: Kurvenverlauf der thermomechanischen Expansionsanalyse von PVA 100000; Presskraft 20, 50, 100 und 200 kN; Auflagekraft 0,0025 N

5.4. Pressdruckabhängigkeit der Freisetzung

Sollten Spannungen innerhalb der Einbettungen für die beobachtete Progression der Freisetzung verantwortlich sein, so müsste auch der bei der Herstellung der Presslinge angewandte Pressdruck das Freisetzungsverhalten beeinflussen. Daher wurden Tabletten unter Anwendung einer Presskraft von 20, 50 und 100 kN hergestellt. Dabei ergeben sich keine bedeutenden Abweichungen der Freisetzungsprofile voneinander (Abb. 67). Lediglich eine leichte Tendenz zur stärkeren Retardierung in der initialen Phase der Freisetzung kann bei höheren Pressdrücken beobachtet werden. Dieses Ergebnis entspricht den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen, die in

der Regel eine von der Presskraft unabhängige Freisetzung aus Hydrokolloideinbettungen postulieren [45, 46, 99, 114, 151, 216, 217, 224, 228]. Bei Hydrokolloidtabletten aus Methylcellulose [63] wird hingegen abnehmende Freisetzungsgeschwindigkeit mit steigender Presskraft gefunden, was die Autoren mit der sinkenden Porosität der Presslinge erklären. Der größte Effekt der Presskrafterhöhung ist dabei allerdings bei unüblich niedrigen Pressdrücken zu beobachten.

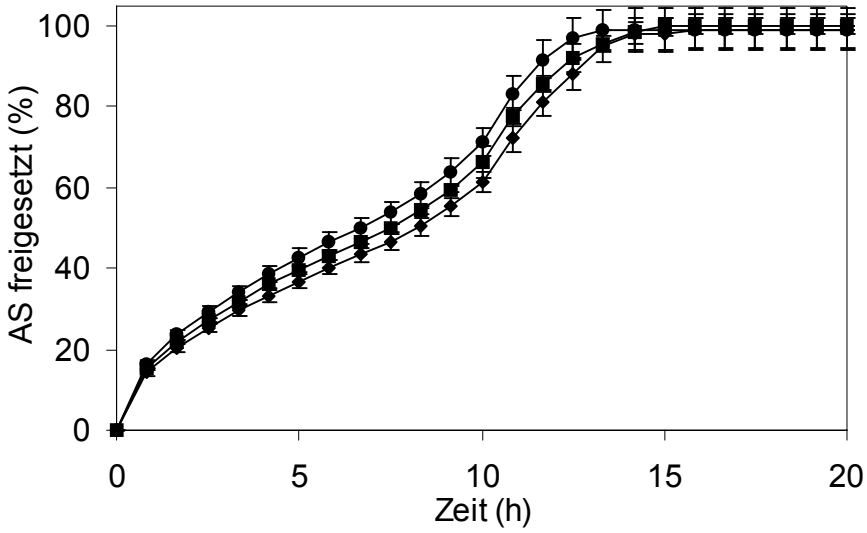


Abb. 67: Pressdruckabhängigkeit der Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Avicel® pH101 280 mg, Theobromin 20 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

♦ 20 kN ■ 50 kN ● 100 kN

6. Viskositätsmessungen von wässrigen Polyvinylalkohollösungen nach Zusatz von Arzneistoffen unterschiedlicher Löslichkeit

In Kapitel 3.1. wird gezeigt, dass nach Zusatz von Arzneistoffen verschiedener Löslichkeit eine unterschiedliche Tendenz zur Erosion der Gelschicht des Presslings besteht. Da die Viskosität wässriger Lösungen einen Hinweis auf

das Gelbildungsvermögen eines Hydrokolloids geben kann, werden 4%ige PVA 100000-Lösungen bzw. Suspensionen ohne und nach Zusatz von Arzneistoffen unterschiedlicher Löslichkeit mit dem Rotationsviskosimeter vermessen.

Die für PVA 100000 ermittelte Viskosität liegt mit 34,7 ± 0,6 mPas am unteren Ende der vom Hersteller angegebenen Spanne (35 - 45 mPas). Durch Zusatz aller drei Arzneistoffe kommt es zu einer Erhöhung der Viskosität, die im Falle von Theophyllin (partiell gelöst) am stärksten ausgeprägt ist. Theobromin (weitestgehend suspendiert) und Pentoxifyllin (vollständig gelöst) erhöhen dagegen die Viskosität nur leicht.. Auch bei PVA W25/100 -Lösungen ergibt sich für die drei eingesetzten Arzneistoffe eine Zunahme der Viskosität, die wiederum im Falle von Theophyllin am stärksten ausgeprägt ist (Tab. 25).

Tab. 25: Viskositäten von 4%igen Polyvinylalkohollösungen nach Zusatz von Arzneistoffen (37,5 %) verschiedener Löslichkeit; 20 ° C; Schergefälle D = 10 s^{-1} ($\bar{x}$ ± s, n = 3)

Polymer	**ohne Zusatz** mPas	**Pentoxifyllin** mPas	**Theophyllin** mPas	**Theobromin** mPas
PVA 100000	34,7 ± 0,6	37,7 ± 0,6	45,0 ± 0,9	37,0 ± 0,3
PVA W25/100	22,3 ± 0,4	23,3 ± 0,8	29,6 ± 0,5	24,8 ± 0,5

In den vermessenen niedrigen Polymerkonzentrationen scheint der Zusatz von Arzneistoff eher zu einer leichten Erhöhung der Viskosität als zu der den Erosionsversuchen entsprechenden Destabilisierung der Gelschicht zu führen. Die Untersuchungen wurden jedoch nicht mit höher konzentrierten Lösungen fortgeführt, da hierzu sehr hohe Polyvinylalkohol- und folglich Arzneistoffmengen benötigt worden wären. Zudem würde in stark arzneistoffhaltigen Proben ein hoher Anteil suspendiert vorliegen, was den Messvorgang zusätzlich erschwert.

7. Erosions-Freisetzungs-Korrelationen nach Zusatz von Arzneistoffen mit verschiedener Löslichkeit

In Kap. 3.1. wurde anhand von Tablettenaufnahmen eine zunehmende Erosion des Trägersystems als Mechanismus der Progression der Freisetzung postuliert. Um diesen Effekt näher zu charakterisieren, werden Freisetzungsstudien durchgeführt, die zu bestimmten Zeiten abgebrochen werden, um den Grad der Erosion der Einbettungen zu erfassen. Die Tabletten werden dazu der Freisetzungsapparatur entnommen und durch Trocknung über 72 h im Vakuumtrockenschrank von absorbiertem Lösungsmittel befreit. Der prozentuale Anteil an erodierter Masse im Vergleich zur Ausgangsmasse wird nach Gleichung (Gl. 6) bestimmt: Ähnliche Verfahren sind in der Literatur beschrieben [90, 170, 216].

$$\text{Erosion } (\%) = \left(1 - \frac{\text{Masse } (t)}{\text{Masse } (t_0)}\right) \bullet 100\ \% \qquad \text{(Gl. 6)}$$

mit t = Zeit bei der Probenentnahme

t_0 = Startzeit

Das Verhältnis von erodierter Tablettenmasse zu freigesetzter Arzneistoffmenge ist in den Abb. 68 und 69 dargestellt. Nach etwa 30 -34% Arzneistofffreigabe (Abb. 68, graue Balken) zeigt sich bei allen drei Formulierungen, dass der Anteil an erodierter Tablettenmasse (schwarze Balken) deutlich kleiner ist als die entsprechende freigesetzte Arzneistoffmenge. Diffusionskontrolle stellt zu diesem Zeitpunkt das beherrschende Prinzip der Arzneistofffreisetzung dar, was durch die Anpassung der gewonnenen Freisetzungsdaten und rechnerische Bewertung des Erosions- bzw. Diffusionsanteils bestätigt wird (s. 8.). Nur bei Theobromin trägt die Erosion der Einbettung maßgeblich zur Arzneistofffreisetzung bei, was sowohl makroskopisch (s. 4.1.) als auch durch einen entsprechend erhöhten Freisetzungsexponenten bestätigt wird (s. 8).

.

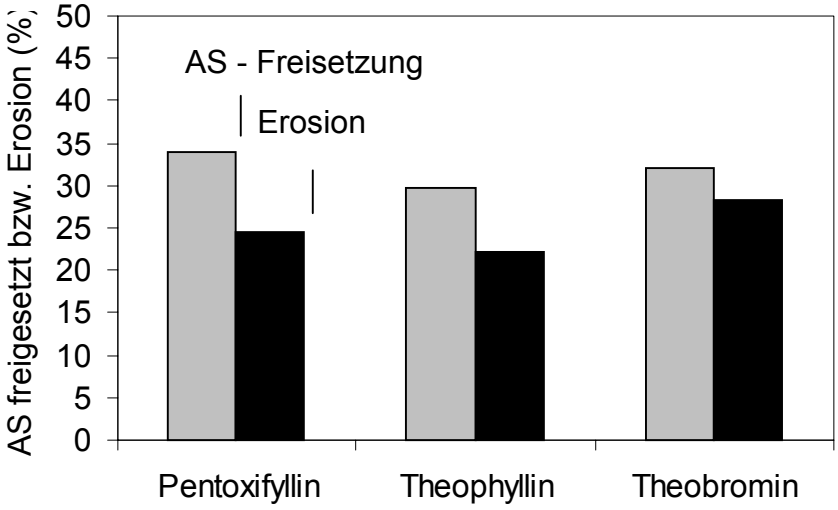


Abb. 68: Erosions-Freisetzungskorrelation für Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg nach ca. 30 % AS-Freisetzung; graue Balken: AS-Freisetzung, schwarze Balken: prozentuale Erosion ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Nach 60% freigesetzter Arzneistoffmenge (Abb. 69) ergibt sich ein differenzierteres Bild. Bei Theophyllin und Theobromin stimmen nun Erosionsanteil und freigesetzte Arzneistoffmenge überein, während bei Pentoxifyllin noch immer ein erheblicher Teil des Arzneistoffs diffusionskontrolliert freigesetzt wird. Die beobachtete Progression der Freisetzung ist Resultat dieser verstärkten Erosion und tritt folglich nur bei Theophyllin und Theobromin auf.

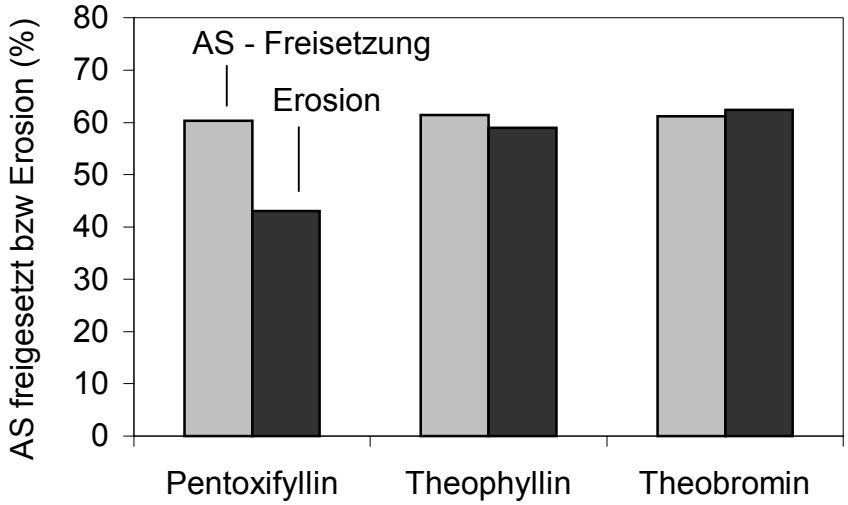


Abb. 69 Erosions-Freisetzungskorrelation für Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg nach ca. 60 % AS-Freisetzung; graue Balken: AS-Freisetzung, schwarze Balken: prozentuale Erosion ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

8. Rechnerische Bewertung des Erosions- und Diffusionsanteils

Um die diffusionskontrollierte Arzneistoffabgabe der initialen Phase auch rechnerisch erfassen zu können, werden die resultierenden Freisetzungsdaten bis zum Einsetzen der Progression bzw. bis zu 60 % freigesetzter Arzneistoffmasse an verschiedene Exponentialgleichungen angepasst. Folgende Beziehungen werden dabei verwendet:

Empirische Gleichung nach Korsmeyer et al. [106]

$$M_t/M_u = k \cdot t^n \qquad \text{(Gl. 7)}$$

Empirische Gleichung nach Lindner et al. mit Burst-Effekt [114]

$$M_t/M_u = k \cdot t^n + b \qquad \text{(Gl. 8)}$$

Empirische Gleichung nach Hopfenberg et al. unter Annahme gleichzeitiger Diffusion und Erosion bzw. Relaxation (parallele Wege) [76, 161, 220] mit n=0,448 entsprechend der Geometrie der Tablette [171]:

$$M_t/M_u = k_1 \cdot t^n + k_2 \cdot t^{2n} \qquad \text{(Gl. 9)}$$

mit	k, k_1, k_2	=	Geschwindigkeitskonstanten
	n	=	Freisetzungsexponent
	t	=	Zeit
	b	=	Burst

Die Anpassung der Freisetzungsdaten erfolgt durch nichtlineare Regression mit dem Programm NLREG Version 4.2 (Copyright P.H. Sherrod; Nashville, USA). In Tab. 26 sind die Ergebnisse der Anpassungen zusammengefasst. Die Anpassung nach der von Lindner postulierten Gleichung liefert dabei die Ergebnisse mit den besten Korrelationskoeffizienten ($r^2 \geq 0{,}998$).

Die aus der rechnerischen Anpassung erhaltenen Parameter bestätigen die durch die Erosionsversuche erhaltenen Ergebnisse. In 5 von 6 Formulierungen wird vor Einsetzen der Progression ausgeprägte Diffusionskontrolle beobachtet, was aus den Werten für den Freisetzungsexponenten ($n < 0{,}6$) , der nahe beim Wert für reine Diffusionskontrolle aus einem Zylinder ($n = 0{,}45$) liegt, geschlossen werden kann.

Tab. 26: Anpassungen der Freisetzungsdaten einer Theobrominfreisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg bzw. PVA 100000 500 mg, Zusatz 280 mg, Theobromin 20 mg

Arzneistoff bzw. Zusatz	**Korsmeyer**		**Lindner**			**Hopfenberg**	
	k	n	n	k	b	k_1	k_2
Theobromin	0,52	0,65	0,64	0,60	0,54	0,86	0,06
Theophyllin	1,82	0,48	0,49	1,69	0,57	1,98	0,01
Pentoxifyllin	1,58	0,56	0,56	1,64	0,28	2,27	0,06
Eudragit® RL-PO	2,24	0,51	0,52	2,11	0,58	2,69	0,04
Ethocel® STD 10 IND	1,56	0,54	0,55	1,58	0,10	2,12	0,05
Avicel® PH101	1,78	0,54	0,54	1,79	0,06	2,32	0,06

Nur bei Zusatz von Theobromin scheint Erosion in der initialen Phase zur Arzneistofffreisetzung wesentlich beizutragen (n= 0,64). Auch die Anpassung nach Hopfenberg liefert große k_1 -Werte (Diffusionskontrolle) und relativ kleine k_2- Werte (Erosionskontrolle), für Theobromin ergibt sich daher folgerichtig ein etwas zugunsten der Erosion verschobenes Verhältnis der beiden k-Werte.

9. Texturanalyse

Um einen genaueren Einblick in die Struktur und Aufbau der Presslinge während der Freisetzung zu gewinnen, werden diese zu bestimmten Zeiten der Freisetzung entnommen und einer Texturanalyse mit Hilfe eines Texture Analysers (Stable Microsystem, Godalming, United Kingdom) entsprechend den Untersuchungen von Yang [226] und Zuleger [228] unterzogen. Dabei wird der Pressling von einem zylinderförmigen Messkörper mit konstanter Geschwindigkeit durchdrungen. In Abhängigkeit von der Struktur und der Gelfestigkeit der gequollenen Einbettung ergeben sich Kraft-Weg-Diagramme, die nach folgendem Schema ausgewertet werden:

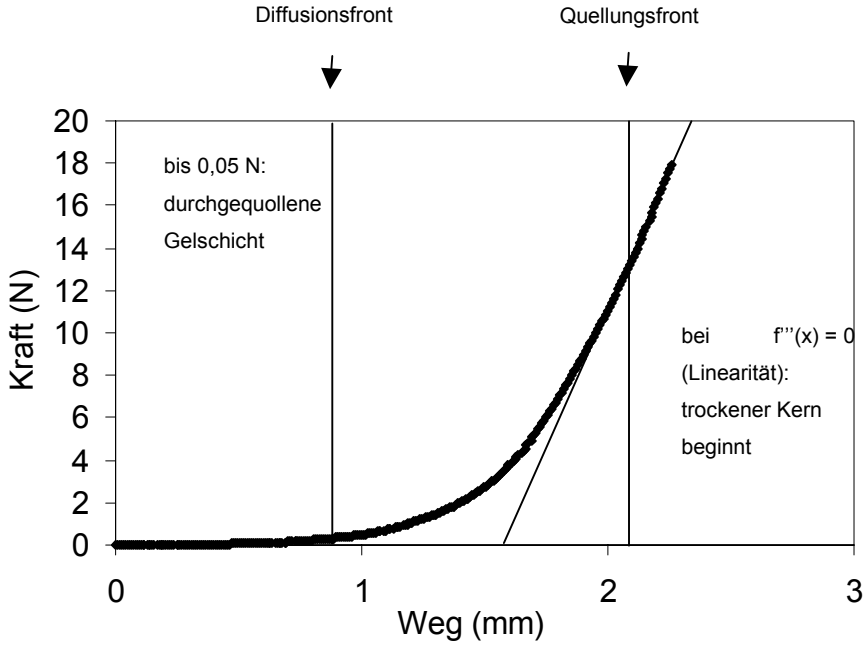


Abb. 70: Auswerteschema für Texturanalysen

Dabei können drei verschiedene Zonen unterschieden werden. Die erste Zone besteht aus einer durchgequollenen Gelschicht. In Vorversuchen an ausgequollenen Gelkörpern konnte festgestellt werden, dass die dafür benötigte Durchdringungskraft einen Wert von 0,05 N nicht überschreitet. Zone

2 ist durch eine starke Kraftzunahme gekennzeichnet, die aus der abnehmenden Quellung des Presslings zum Inneren hin resultiert. Das Erreichen eines linearen Kurvenabschnittes kennzeichnet schließlich die elastische Antwort des trockenen, glasartigen Kernes. Bei relaxationskontrollierter Freigabe wäre Zone 2 praktisch nicht detektierbar.

Die freizusetzenden Tabletten werden für die Texturanalyse mit einem Polymethacrylatkleber auf einer Petrischale befestigt und zunächst in das Freisetzungsgefäß eingebracht. Durch die verringerte, für die Freisetzung zur Verfügung stehende Fläche und die Stabilisierung des gesamten Gelkörpers durch das Ankleben in der Petrischale ergeben sich Freisetzungsprofile, die von denen bei „normaler“ Freisetzung abweichen (Abb. 71). Neben einer stärkeren Retardierung wird die Progression der Freigabe bei Theophyllin-Zusatz unterdrückt und bei Theobromin-Zugabe zu deutlich späteren Zeitpunkten hin verschoben. Daher werden im folgenden nur Pentoxifyllin und Theobromin weiter untersucht.

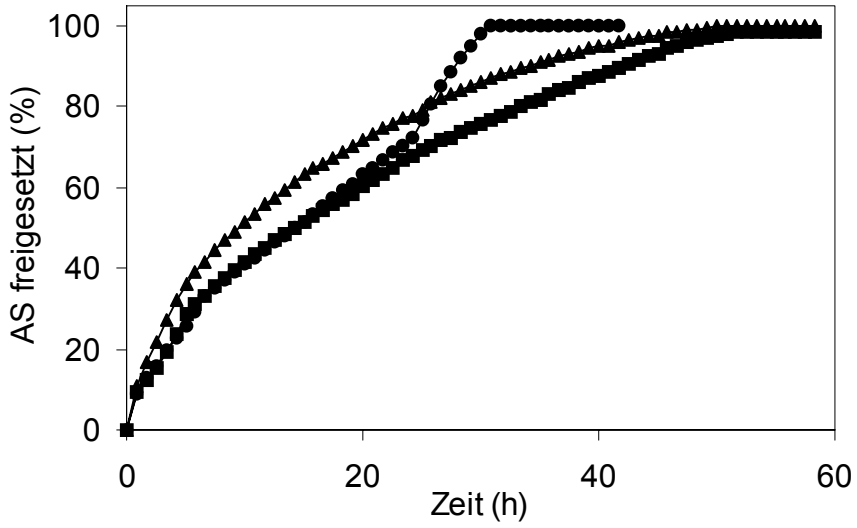


Abb. 71: Arzneistofffreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg, summierter Wert von je 4 Tabletten auf Petrischale fixiert

▲ Pentoxifyllin ♦ Theobromin
■ Theophyllin

Abb. 72 zeigt die texturanalytische Messung der pentoxifyllinhaltigen, diffusionskontrolliert freisetzenden PVA 100000-Einbettung in Abhängigkeit von der Zeit. Die auch nach langen Freisetzungszeiten sehr flach verlaufenden Kurven sind dabei charakteristisch für das Vorhandensein einer gut ausgequollenen Gelschicht, wie sie in den vorangegangenen Kapiteln für das System beschrieben wurde. Im Vergleich dazu stellt man bei den theobrominhaltigen Einbettungen (Abb. 73) einen früheren Anstieg der Kurve zu größeren Kräften hin fest, was sehr viel dünnere Zone 1 hindeutet. Bei theobrominhaltigen Presslingen fällt ferner eine sehr viel größere, nur unvollständig gequollene, aber von Lösungsmittel bereits durchdrungene Schicht ins Auge (Zone 2). Gegen Ende der Freisetzung kann man beim System mit Theobromin als Zusatzstoff erkennen, dass die Eindringtiefe des Messkörpers wieder abnimmt (vgl. 24 h vs. 16 h), was mit der Erosion der äußeren Gelschicht zusammenhängt. Der vordere flache Teil der Kurve (Zone 1) fehlt bei den Messungen nach 24 h.

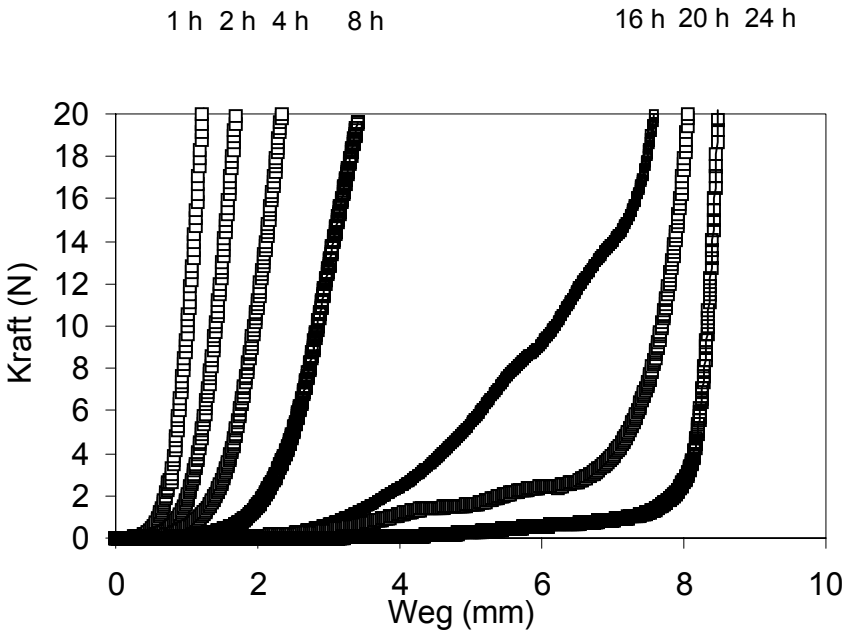


Abb. 72: Texturanalyse einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Pentoxifyllin 300 mg

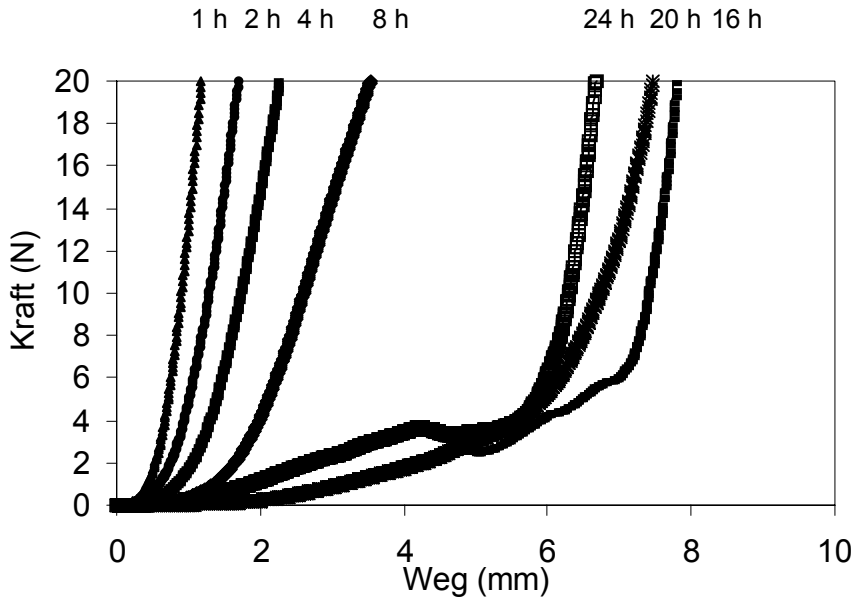


Abb. 73: Texturanalyse einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Theobromin 300 mg

10. REM-Aufnahmen von teilweise freigesetzten Tabletten

REM-Aufnahmen (Abb..74) von teilweise freigesetzten und anschließend in Stickstoff schockgefrorenen und danach gefriergetrockneten PVA 100000-Presslingen bestätigen die vorherigen Untersuchungen. Beim Zusatz von Pentoxifyllin (Bild A) erkennt man das typische Erscheinungsbild eines Gelgerüstes (durchgequollenen Gelschicht), die bei Theophyllin (Bild B) nur teilweise zu erkennen ist und bei Theobromin (Bild C) wegen der starken Erosion fast völlig fehlt.

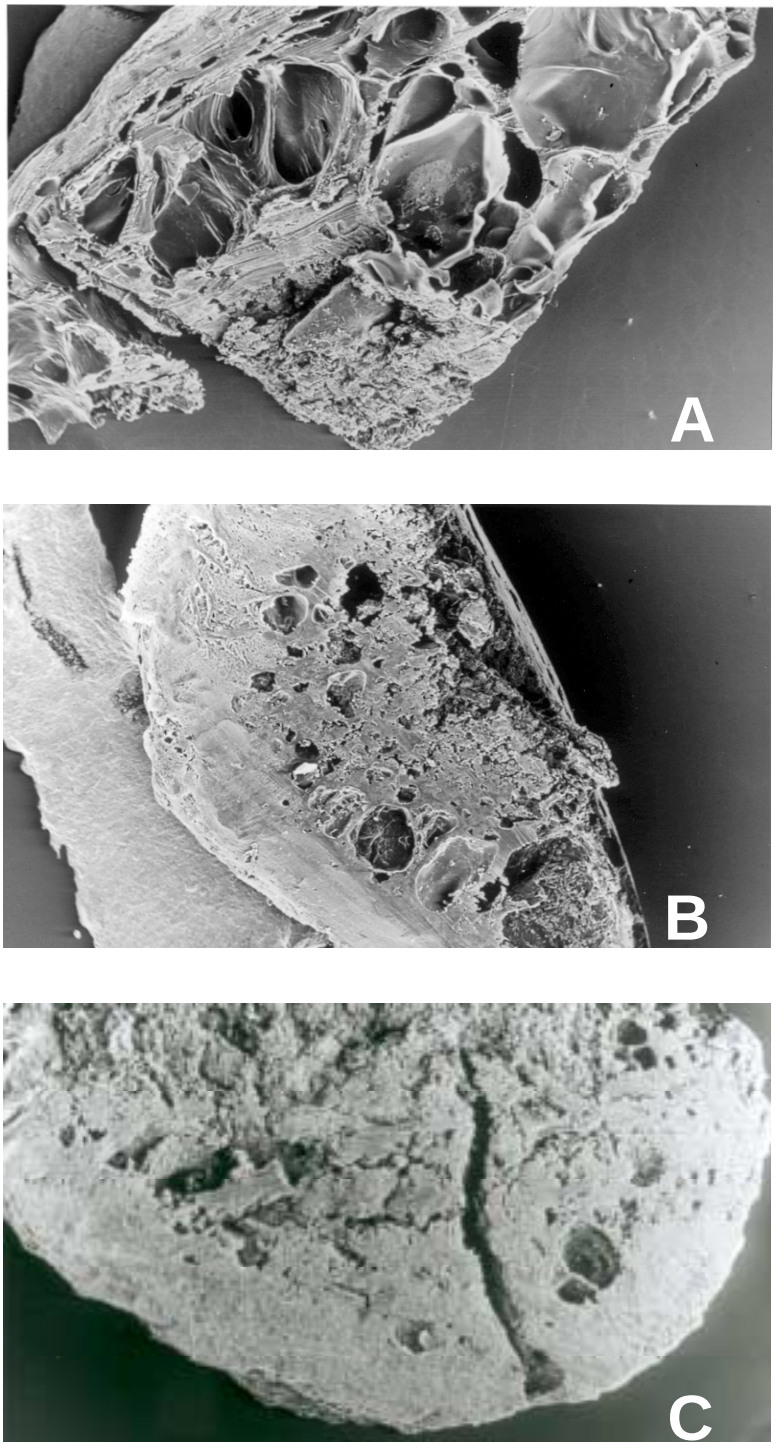


Abb. 74: REM-Aufnahmen von Bruchstücken von Einbettungen mit PVA 100000 500 mg, Arzneistoff 300 mg nach 15 h Freisetzung

A Pentoxifyllin B Theophyllin C Theobromin

11. Vorhersage des Auftretens einer Progression der Freisetzung bei Polyvinylalkoholeinbettungen

Das beschriebene Freisetzungsverhalten kann, wie im Verlaufe der Untersuchungen nachgewiesen wurde, bislang nur mit Polyvinylalkoholen als Basispolymeren erzielt werden. Auch innerhalb der Gruppe dieser Polymere erweisen sich nur bestimmte Typen als geeignet. Lediglich Polyvinylalkohole mit einem speziellen Verhältnis von Viskositätskennzahl zu Hydrolysegrad sind dazu geeignet, Tabletten mit Endbeschleunigung zu verwirklichen.
Ein hoher Hydrolysegrad führt aufgrund der steigenden Kristallinität zu abnehmender Löslichkeit des Polyvinylalkohols. Tritt neben geringe Löslichkeit eine hohe Viskositätkennzahl und daraus resultierende hohe Gelstabilität der Einbettung, entstehen Einbettungen von hoher Stabilität, die nicht die zur Erzielung der Progression notwendige Erosionstendenz aufweisen (Tab. 27, PVA Nr.1). Andererseits führen eine niedrige Viskositätskennzahl und ein geringer Hydrolysegrad zu einem Pressling, dessen Gelchicht nicht ausreichend stabil ist. Als Folge unterliegt das System schnellen Zerfall (Tab. 27, PVA Nr. 11). Nur wenn relativ geringe Viskosität durch niedrige Löslichkeit kompensiert wird oder wenn ein Polymer mit hoher Lösungstendenz gleichzeitig eine hohe Viskositätkennzahl aufweist, tritt Progression der Freisetzung auf (Tab. 27, PVA Nr. 4-7).

Tab. 27: Viskositätskennzahlen und Hydrolysegrad verwendeter Polyvinylalkohole; Progressions- und Freisetzungsverhalten für die Theobrominfreisetzung aus Polyvinylalkoholeinbettungen mit Polyvinylalkohol 500 mg, Eudragit® RL-PO 280 mg, Theobromin 20 mg

Nr.	Polyvinylalkohol	Viskosität[1] (4%ige Lsg.)	Hydrolyse-grad[1]	Progression	Freisetzungsverhalten
		(mPas)	(mol %)	(ja /nein)	
1	**Polyviol® WX 28/20**	28 ± 2	97,5-99,5	nein	diffusionskontrolliert
2	**Mowiol® 20/98**	20	98	nein	diffusionskontrolliert
3	**Mowiol® 10/98**	10	98	nein	diffusionskontrolliert
4	**PVA 100000**	35-45	86-89	ja	Progression nach 11 h
5	**Polyviol® M 05/20**	5 ± 0,5	97,5-99	ja	Progression nach 17 h
6	**Polyviol® W 25/100**	25 ± 1,5	90-93	ja	Progression nach 05 h
7	**Polyviol® W 25/140**	25 ± 1,5	86-89	ja	Progression nach 11 h
8	**Polyviol® W 25/190**	25 ± 1,5	81-84	nein	schnelle Auflösung
9	**Polyviol® M 13/140**	13 ± 1	86-89	nein	schnelle Auflösung
10	**Polyviol® W 45/450**	45 ± 5	42-50	nein	schneller Zerfall
11	**Polyviol® M 05/140**	4,5 ± 0,5	86-89	nein	schneller Zerfall

[1] Herstellerangaben

Um eine Vorhersage zu machen, ob ein Polyvinylalkohol zur Progression neigt oder nicht, wird der Koeffizient P eingeführt, der sich wie folgt berechnet:

$$P = \eta / (100 - H) \qquad \text{(Gl. 10)}$$

mit η = Viskosität einer 4%igen Polyvinylalkohollösung in mPas

H = Hydrolysegrad in mol%.

Abb. 75 zeigt die individuellen P-Werte für die untersuchten Polyvinylalkohole. Polyvinylalkohole mit hohen P-Werten (schwarze Balken) zeigen dabei diffusionskontrollierte Freisetzung während niedrige P-Werte (weiße Balken) stark erosionskontrollierte Systeme kennzeichnen. Nur mit Polyvinylalkoholen mit mittleren P-Werten (graue Balken) sind Systeme zu realisieren, die Progression der Freigabe zeigen. Mit Hilfe des P-Wertes kann also eine Voraussage gemacht werden ob, ein Polyvinylalkohol zur Konzeption eines Systems mit endbeschleunigter Freigabe geeignet ist oder nicht.

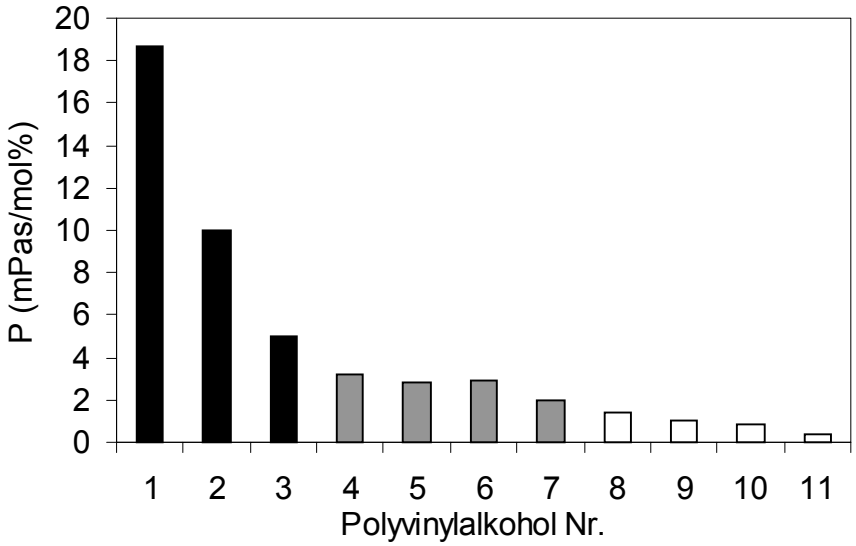


Abb. 75: P-Werte für verschiedene Polyvinylalkohole

12. Zusammenfassung

1. Der Zusatz von nicht- bzw. schwerlöslichen Zusatzstoffen zu bestimmten Polyvinylalkoholen kann zur Konzeption von Hydrokolloideinbettungen mit zeitkontrollierter Progression der Freisetzung ausgenutzt werden.

2. Progressionszeitpunkt und Anteil des durch Progression freigesetzten Arzneistoffs können über die Partikelgröße des eingesetzten Polyvinylalkoholes variiert werden. Größere Partikel führen dabei tendenziell zu einer früher einsetzenden Progression und einem höheren Ausmaß an durch Progression freigesetztem Arzneistoff. Die Partikelgröße des Zusatzes bleibt dabei praktisch ohne Einfluss auf das Freigabeprofil.

3. Nach Zugabe von Arzneistoffen verschiedener Löslichkeiten resultieren für schwerlösliche Arzneistoffe (Theobromin, Theophyllin) ebenfalls Freigabeprofile die eine Endbeschleunigung der Freisetzung erkennen lassen. Mit abnehmender Löslichkeit resultiert wiederum eine zeitlich vorverlagertes Einsetzten der Progression und ein höherer Anteil an durch Progression freigesetztem Arzneistoff. Bei Überschreiten einer gewissen Löslichkeit des Arzneistoffs (z.B. Pentoxifyllin) resultieren rein diffusionskontrollierte Freigabeprofile ohne Endbeschleunigung.

4. Der Einsatz bestimmter Polyvinylalkohole (z.B. PVA W25/100) erlaubt die Herstellung von Einbettungen. die sich durch eine geringe Hydrodynamikabhängigkeit und Stabilität gegen Ionenstärkeneinflüsse im physiologischem Bereich auszeichnen. Alle untersuchten Formulierungen geben den Arzneistoff unabhängig vom pH-Wert des umgebenden Lösungsmediums frei.

5. Aufgrund thermoanalytischer Untersuchungen und Freisetzungen vorgequollener Polymereinbettungen kann die bei Polyvinylalkoholen zuweilen postulierte Relaxationskontrolle [25, 26] der Arzneistofffreigabe ausgeschlossen wurden.

6. Die Freisetzung von hitzebehandelten Presslingen, TMA Expansionsuntersuchungen an Polyvinylalkoholeinbettungen sowie die Auswertung von Kraft-Weg-Diagrammen lassen Eigenspannung innerhalb der Tabletten [190-192, 227] als Erklärung für die Progression der Freisetzung ausscheiden.

7. Makroskopische Untersuchungen, texturanalytische Verfahren, REM-Aufnahmen und rechnerische Auswertungen lassen folgenden Mechanismus plausibel erscheinen:

   - Lösungsmittelpenetration in die Polymereinbettung führt zunächst zur diffusionskontrollierten Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes. Ein verbleibender lösungsmittelfreier Kern stabilisiert die Einbettung gegen hydrodynamische Einflüsse und verhindert zunächst so deren Erosion.

   - Erreicht die Lösungsmittelfront das Zentrum der Einbettung geht die stabilisierende Wirkung des „trockenen“ Kerns auf die umgebende Gelschicht verloren. Erosion des Presslings setzt ein.

   - Die einsetzende Erosion führt aus 2 Gründen zur beschleunigten Arzneistofffreigabe:

     I. Die erodierende Gelschicht enthält noch Arzneistoff, der nun verstärkt ins Lösungsmedium freigesetzt wird.

II. Der Diffusionsweg für den noch in der Tablette befindlichen Arzneistoff wird verkürzt und so die Freisetzungsgeschwindigkeit erhöht.

8. Progression der Freisetzung tritt nur mit bestimmten Polyvinylalkoholen in Abhängigkeit von deren Hydrolysegrad und ihrer Viskosität in 4%iger Lösung auf. Zur Vorhersage ob ein Polyvinylalkohol zur Progression neigt oder nicht, wurde ein Koeffizient P eingeführt, der die beiden Eigenschaften verknüpft. Dabei resultiert nur für Einbettungen die Polyvinylalkohole mittlerer P-Werte (2-4 mPas/mol%) als Basispolymer enthalten die gewünschte Progression der Freisetzung.

III. Progression der Freisetzung durch Zusatz von magensaftresistenten Polymeren

1. Ausgangspunkt der Untersuchungen

Nachdem in den ersten beiden Kapiteln der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten einer zeit-kontrollierten Progression der Freisetzung beschrieben wurden, widmen sich Kapitel III und IV der Konzeption eines Systems zur pH-kontrollierten Endbeschleunigung. Im vorliegenden Kapitel III wird zunächst der Zusatz von Polymeren, die üblicherweise als magensaftresistente Überzugsmaterialien verwendet werden, zu Polymereinbettungen untersucht. Das darauf folgende Kapitel IV beschreibt dann den Einfluss von pH-abhängig quellenden Substanzen auf die Arzneistofffreigabe aus Hydrokolloidformulierungen.

1.1. Auswahl und Charakterisierung magensaftresistenter Zusätze

Als magensaftresistente Überzugsmaterialien kommen Polymere mit sauren Funktionen zum Einsatz, die im aciden Milieu des Magens protoniert und damit unlöslich vorliegen. Erst beim Kontakt der mit ihnen überzogenen Arzneiform mit den neutralen bis schwach basischen Lösungsmedien des Dünndarms kommt es unter Salzbildung zur Dissoziation der sauren Gruppen und einer damit verbundenen Löslichkeitserhöhung [49, 184, 206].

Die halbsynthetischen Cellulosederivate Celluloseacetatphthalat (CAP), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und die neueren Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate (HPMCAS) stellen dabei neben den vollsynthetischen sauren Polymethacrylaten (Eudragit®) heute die wichtigsten Gruppen magensaftresistenter Überzugsmaterialien dar [107]. Das auf Vinylalkohol als Monomer basierende Polyvinylacetatphthalat (PVAP) sowie das Copolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure (Kollicoat®) sind ebenfalls, wenn auch von untergeordneter Bedeutung. Im Rahmen der Untersuchungen

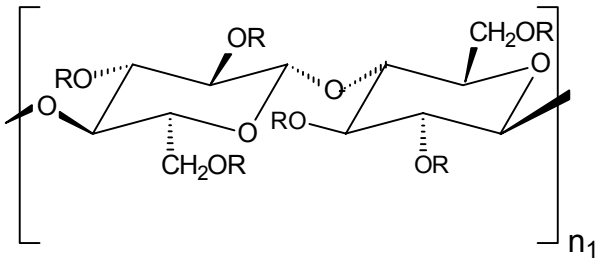
werden verschiedene Eudragite® und HPMCAS-Verbindungen als Zusätze untersucht. In einigen Untersuchungen kommt daneben das Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer Kollicoat® zum Einsatz.

1.1.1. Hydroxypropylmethylcelluloseactetatsuccinate (HPMCAS)

Bei den Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinaten wird die saure Funktion durch Bernsteinsäurereste realisiert, die mit der Cellulosekette über eine Esterverbindung verknüpft sind. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Polymers werden darüber hinaus durch Derivatisierung der Cellulosegrundstruktur mit Hydroxypropyl-, Methyl- und Acetat-Substituenten variiert (Tab. 28).

Tab. 28: Eigenschaften der verwendeten Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinate

HPMCAS



		Substituenten R=				**Auflöse-**
Typ		**- hydroxypropyl**	**-methyl**	**- acetat**	**- succinat**	**pH - Wert**
LF	%[1]	6,9	22,2	8,0	15,5	4,9[2]
	DS[1]	0,24	1,89	0,49	0,40	
MF	%[1]	7,2	22,9	9,0	11,1	5,2[2]
	DS[1]	0,24	1,86	0,53	0,28	
HF	%[1]	7,8	23,7	11,7	6,1	5,7[2]
	DS[1]	0,26	1,88	0,67	0,15	

[1]Herstellerangaben [188] [2]Schmidt-Mende [184]

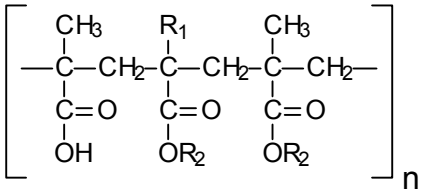
Die verschiedenen HPMCAS -Typen LF, MF und HF unterscheiden sich dabei durch den Masseanteil der einzelnen Substituenten an der Grundstruktur und den durchschnittlichen Substitutionsgrad (DS). Eine Abnahme des Anteils an Bernsteinsäureresten korreliert dabei erwartungsgemäß mit einer Zunahme des Auflöse-pH-Wertes.

1.1.2. Polymethacrylate

Bei den zahlreich in der Literatur beschriebenen Eudragiten® [13, 164, 175, 183] verleiht die Carboxylfunktion des Grundbausteins Polymethacrylsäure den Polymeren ihren magensaftresistenten Charakter. Die einzelnen Typen unterscheiden sich auch hier durch ihren Grad der Veresterung sowie durch die unterschiedlich starke Methylierung des Grundgerüstes (s. Tab. 29). Wiederum steigt mit abnehmendem Anteil an freien Carboxylfunktionen der zur Auflösung notwendige pH-Wert.

Tab. 29: Eigenschaften der verwendeten Polymethacrylate

Eudragit®
(PMMA)



Substituenten	R_1=		R_2=		**Auflöse-pH - Wert**
Typ	— H	— CH_3	— CH_3	— CH_2-CH_3	
L 100	**-**	**X**	**X**	**-**	5,7[2]
L 100-55	**X**	**-**	**-**	**X**	5,3[2]
S 100	**-**	**X**	**X**	**-**	6,8[2]

[1] Herstellerangaben [174] [2]Schmidt-Mende [184]

Der Auflöse pH-Wert des Copolymers aus Vinylacetat:Crotonsäure (9:1) beträgt ca. 5,2 [184].

1.2. Verwendete Basispolymere

Nachdem bei den vorangegangenen Untersuchungen überwiegend Polyvinylalkohole als Trägerpolymere zum Einsatz kamen, basieren die folgenden Hydrokolloideinbettungen hauptsächlich auf Celluloseethern als Basispolymer, die sich für die noch zu beschreibenden Systeme als geeigneter erweisen. Als Hydrokolloidbildner kommen dabei insbesondere die nach dem Polymerpartikelerosions-Mechanismus freisetzende Methylhydroxyethyl-cellulose MHEC 10000 B sowie die i. a. Matrix-kontrolliert freisetzende Hydroxypropylmethylcellulose MHPC 65 SH 4000 zum Einsatz. Daneben werden aber auch andere Polymere auf ihre Verwendungseignung überprüft.

2. Freisetzungsuntersuchungen

Die Eignung der verschiedenen Zusätze und Basispolymere für die Konzeption eines pH-abhängig endbeschleunigten Freigabesystems wird durch Freisetzung verschiedener Kombinationen von Einbettungsmaterial und magensaftresistenten Polymer untersucht. Die Freigabe erfolgt dabei zunächst bei den diskreten pH-Werten 1,1, 4,5 und 6,8, um den Einfluss verschiedener Lösungsmedien mit unterschiedlichen pH-Werten deutlich zu machen. Tritt bei pH 6,8 gegenüber den pH-Werten pH 1,1 und 4,5 eine deutliche Beschleunigung der Arzneistofffreigabe auf, wird von einer tendenziellen Eignung des Systems ausgegangen und die Untersuchung unter Verwendung eines pH-Gradienten (s. 2.2.) fortgesetzt. Die Freisetzungsbedingungen entsprechen den in Abschnitt 3 beschriebenen.

2.1. Freisetzungen bei diskretem pH-Wert

Die sehr stark retardierende Hydroxypropylmethylcellulose MHPC 90 SH 100 zeigt nach Zusatz von HPMCAS-LF bei der Freisetzung in einem Lösungsmedium mit pH 6,8 eine deutlich schnellere Freisetzung als in aciden Medien (Abb. 76). Die Freisetzung erfolgt in allen Fällen überwiegend diffusionskontrolliert. Aufgrund der sehr starken Retardierung und der daraus resultierenden langen Freigabedauer erweist sich die gewählte Zusammensetzung jedoch für eine single unit-Formulierung als ungeeignet.

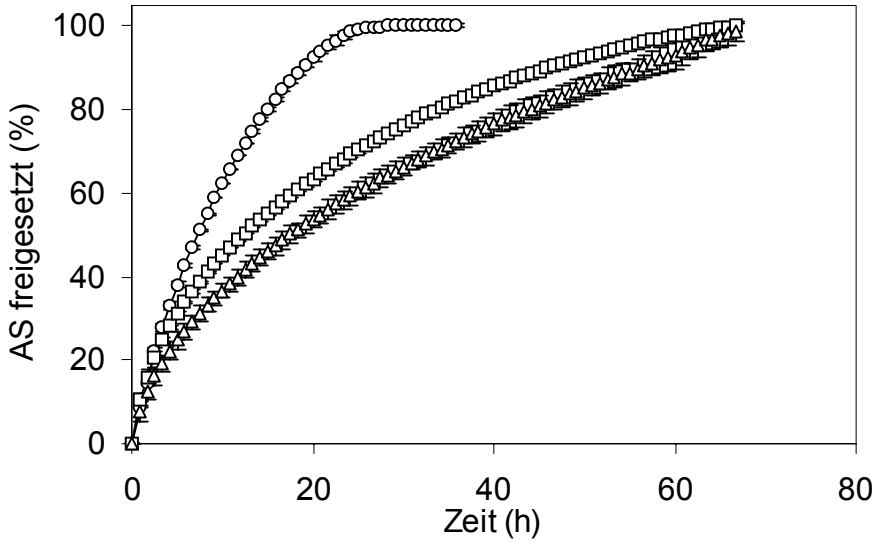


Abb. 76: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHPC 90 SH 100 350 mg, HPMCAS LF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei diskreten pH-Werten ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Δ pH 1,1 □ pH 4,5 ○ pH 6,8

Bei dem weniger stark retardierenden Polymer MHPC 65 SH 4000 zeigt sich ein ähnliches Bild (s. Abb. 77). Die Freisetzungen in acidem Milieu sind gegenüber der Freisetzung in neutral-alkalischem Medium deutlich verlangsamt. Auch hier scheint die Diffusion das dominierende Arzneistofffreigabeprinzip darzustellen. Beim Lösungsmedium mit pH 6,8 tritt

aber die Erosion der Einbettung als wesentlicher Mechanismus der Wirkstofffreisetzung hinzu, was auch makroskopisch beobachtet werden kann. Der MDT 80%-Wert der Freisetzung in acidem Milieu (pH 1,1) liegt dabei mit einem Wert von 12,1 ± 0,5 h (s. Tab. 3) deutlich über dem Wert einer reinen MHPC 65 SH 4000 Einbettung ohne Zusatz (7,3 ± 0,2), was auf eine deutlich langsamere Freisetzung nach HPMCAS LF Zusatz hindeutet. Dies kann auf zwei Effekte zurückgeführt werden. Zum einen kommt es aufgrund der Schwerlöslichkeit und geringen Quellung des magensaftresistenten Polymers zu einer erschwerten Diffusion des Arzneistoffs aus der Einbettung, zum anderen müssen dem HPMCAS-Zusatz deutliche matrixstabilisierende Eigenschaften zugerechnet werden, da der Zusatz schwerlöslicher Stoffe zu einer Hydrokolloidmatrix in der Regel zu erhöhter Erosion führt. Die Freisetzung im Lösungsmedium mit pH 6,8 (MDT 80%: 6,2 ± 0,2 h) verläuft hingegen deutlich schneller als eine Freisetzung ohne HPMCAS als Bestandteil der Einbettung.

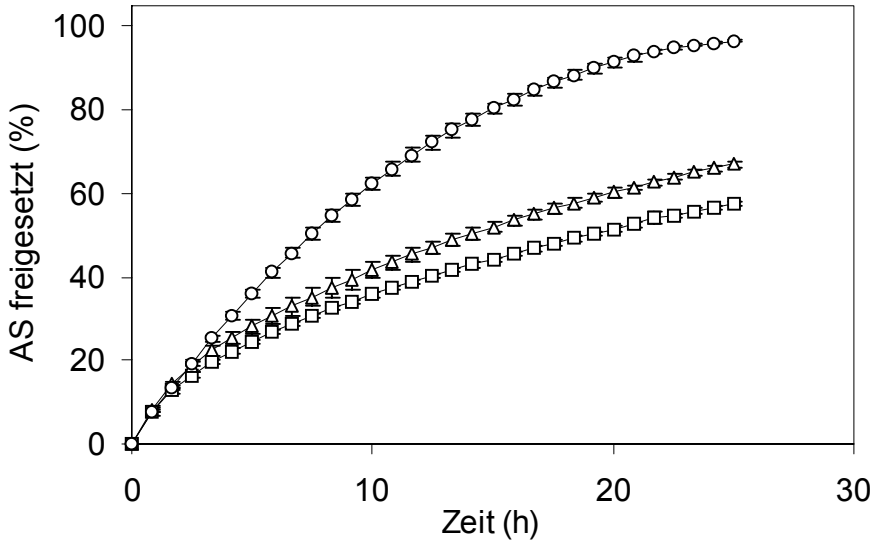


Abb. 77: Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHPC 65 SH 4000 350 mg, HPMCAS LF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei diskreten pH-Werten ($\bar{x}$ ± s, n=6)

Δ pH 1,1 □ pH 4,5 ○ pH 6,8

Der Zusatz von HPMCAS LF zu einer Methylhydroxyethylcellulose (MHEC 10000 B) lässt ebenfalls deutliche Unterschiede in den Freisetzungsverläufen bei verschiedenen pH-Werten erkennen (Abb. 78). Auch hier kommt es mit steigenden pH-Werten zu beschleunigter Arzneistofffreisetzung, woraus sich eine prinzipielle Eignung dieser Zusammensetzung für die Konzeption des gewünschten Arzneistofffreigabesystems ergibt. Wiederum kommt es zu einer Verlangsamung der Freisetzung im sauren Milieu und einer Beschleunigung der Freisetzung im neutralen Milieu im Vergleich zur Einbettung ohne Zusatz eines magensaftresistenten Polymers. Die Freisetzung bei pH 6,8 erfolgt stark erosionskontrolliert, wobei der von Lindner [114] und Zuleger [228] beschriebene Partikelerosionsmechanismus zu beobachtet wird. Im Sauren dagegen ist eher von Diffusionskontrolle auszugehen, also wieder von einem matrixstabilisierenden Effekt.

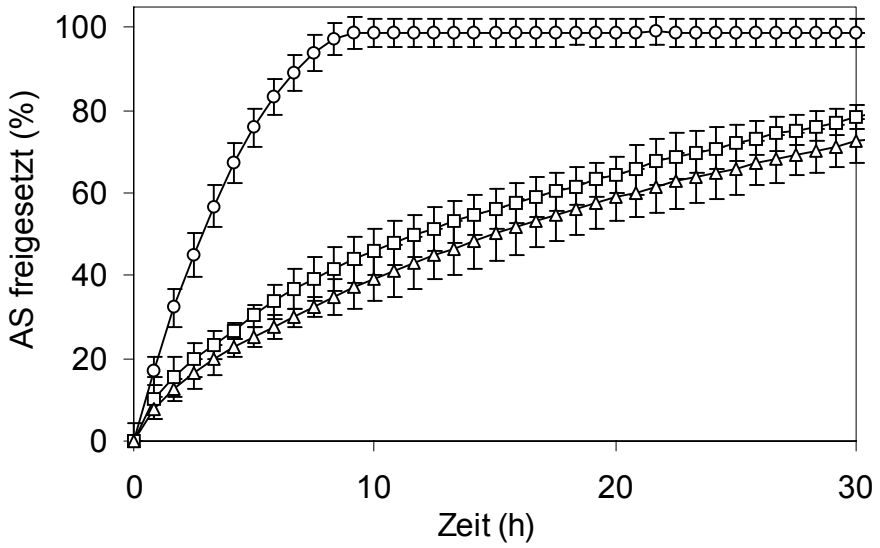


Abb. 78: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbetungen mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei definierten pH-Werten ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Δ pH 1,1 □ pH 4,5 ○ pH 6,8

Tab. 30 fasst die Ergebnisse aller diesbezüglicher Freisetzungsuntersuchungen zusammen, bei denen auch andere saure Polymere als Zusätze und andere Basispolymere zum Einsatz kommen.

Tab. 30: MDT 80 %-Werte für die Freisetzung von Pentoxifyllin aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 350 mg, Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3-6)

Polymer	Zusatz	MDT 80 % (h)		
		pH 1,1	pH 4,5	pH 6,8
MHPC 90 SH 100	Eudragit® L 100-55	13,4 ± 0,1	9,7 ± 0,6	4,9 ± 0,7
	Eudragit® L 100	11,9 ± 0,2	8,8 ± 0,4	4,7 ± 0,5
	HPMCAS LF	16,2 ± 0,4	11,8 ± 0,3	5,4 ± 0,1
	HPMCAS HF	16,0 ± 0,3	11,4 ± 0,2	7,7 ± 0,3
	Kollicoat®	10,3 ± 0,2	10,9 ± 0,2	7,1 ± 0,2
MHPC 65 SH 4000	Eudragit® L 100	14,7 ± 2,5	9,3 ± 0,1	5,6 ± 0,1
	Eudragit® L 100 -55	14,9 ± 2,3	10,1 ± 0,3	5,8 ± 0,2
	HPMCAS LF	12,1 ± 0,5	15,7 ± 0,5	6,2 ± 0,2
	HPMCAS HF	11,9 ± 0,3	11,9 ± 0,4	6,2 ± 0,3
	Kollicoat®	8,7 ± 0,6	11,4 ± 0,7	6,4 ± 0,2
MHEC 10000 B	**HPMCAS HF**	**13,2 ± 1,1**	**10,4 ± 1,1**	**2,2 ± 0,3**
	HPMCAS MF	13,1 ± 0,8	11,2 ± 0,7	1,9 ± 0,2
	HPMCAS LF	13,4 ± 0,7	9,9 ± 0,6	1,9 ± 0,2
	Eudragit® L 100	1,9 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,7 ± 0,2
	Eudragit® L 100-55	8,8 ± 0,2	8,7 ± 0,3	3,3 ± 0,2
	Eudragit® S 100	1,7 ± 0,2	0.2 ± 0,0	1,8 ± 0,4
	Kollicoat®	10,2 ± 0,3	10,3 ± 0,3	4,1 ± 0,3
MHPC 60 SH 50	HPMCAS LF	15,4 ± 1,6	14,5 ± 1,8	4,9 ± 0,5
MHPC 90 SH 400	HPMCAS LF	13,6 ± 0,2	9,9 ± 0,5	5,1 ± 2,3

Beim Zusatz von Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinaten ergeben sich Freisetzungsverläufe, die die stärksten Differenzierungen zwischen den verschiedenen pH-Werten erkennen lassen. Bei der Verwendung von Eudragit® L 100 und S 100 kommt es insbesondere mit Methylhydroxyethylcellulosen als Basispolymer bei pH 4,5 zu sehr instabilen Einbettungen, die schon nach wenigen Minuten zerfallen.

2.2. Freisetzungen mit pH-Gradient

Um die unter 2.1. erzielten Ergebnisse auch bei wechselnden pH-Werten zu überprüfen, werden die Formulierungen einer Freisetzung mit pH-Gradient unterzogen. Dabei wird die Formulierung zunächst 2 Stunden einem pH-Wert von 1,1 ausgesetzt und dann für weitere 2 Stunden in ein Freisetzungsmedium mit pH 4,5 eingebracht. Der Rest der Freisetzung bis zu 100 % Arzneistofffreigabe erfolgt dann bei einem pH-Wert von 6,8.
Abb. 79 zeigt die Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer MHPC 65 SH 4000-Einbettung mit den 3 verschiedenen HPMCAS-Typen als Zusatz. Dabei kommt es in allen 3 Fällen nicht unmittelbar mit dem Übergang nach pH 6,8 zu einer Beschleunigung der Freisetzung. Erst nach einer Lagtime findet Progression der Freigabe statt, die mit steigendem Auflöse-pH-Wert der verwendeten Zusätze zeitlich später und weniger stark ausgeprägt erfolgt. Der beobachtete Zeitpunkt der Beschleunigung ist gut reproduzierbar, und die beschleunigte Arzneistofffreigabe unterliegt einer geringen Variabilität. Die Progression der Arzneistofffreigabe tritt jedoch bereits nach ca. 30 % freigegebener Wirkstoffmenge auf, was unter biopharmazeutischen Gesichtspunkten ungünstig erscheint.

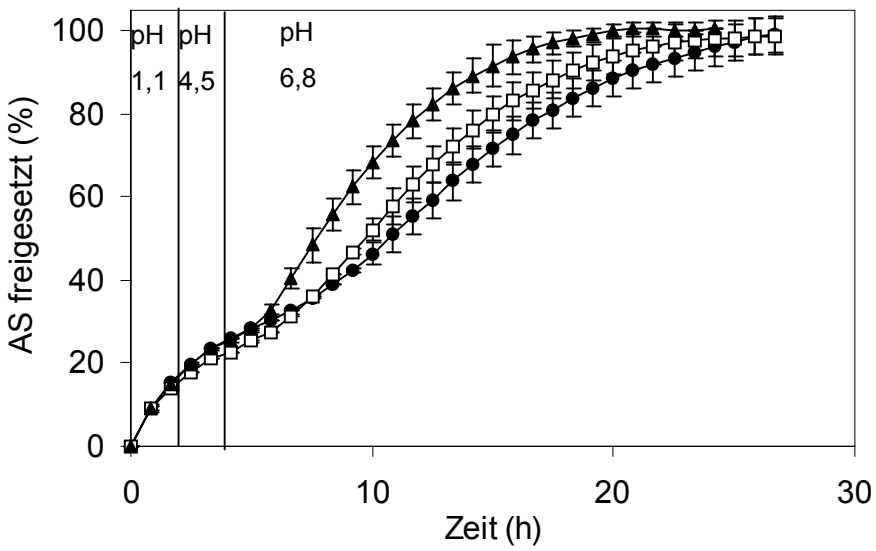


Abb. 79: Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHPC 65 SH 4000 350 mg, Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

▲ HPMCAS LF □ HPMCAS MF ● HPMCAS HF

Auch bei Zusatz der magensaftresistenten Polymere zu MHEC 10000 B tritt die Progression der Freisetzung nicht unmittelbar mit dem Übergang nach pH 6,8 auf (Abb. 80).

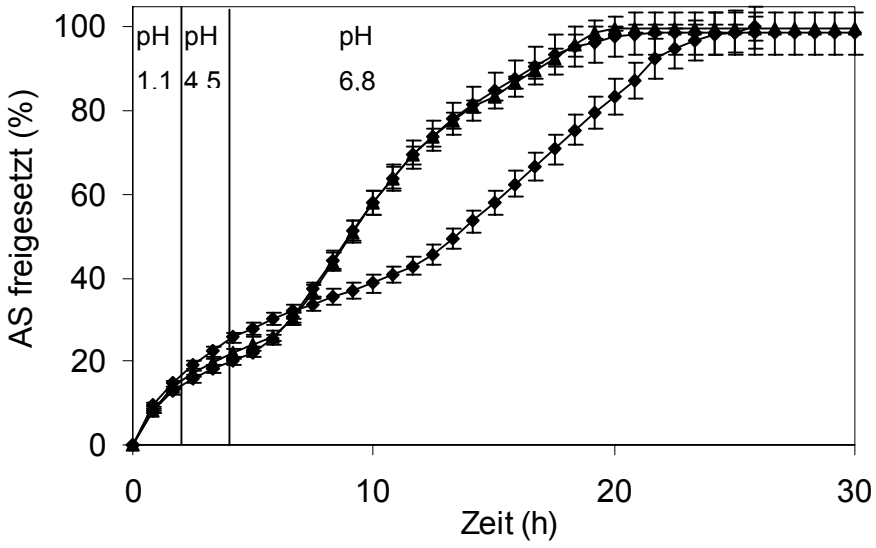


Abb. 80: Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHEC 10000 B 350 mg, Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

▲ HPMCAS LF □ HPMCAS MF ● HPMCAS HF

Bei Zusatz von HPMCAS HF ist die Progression der Freisetzung erst nach ca. 10 h und 40 % freigesetzter Arzneistoffmenge zu beobachten. Die Freisetzungsprofile für die beiden anderen HPMCAS-Typen unterscheiden sich nicht signifikant, die Beschleunigung der Freisetzung tritt bei HPMCAS MF und LF schon nach ungefähr 25 % freigesetzter Arzneistoffmenge und etwa 2 h nach dem Übergang nach pH 6,8 auf.

Beim Zusatz von Eudragit®-Typen als Zusatz zu MHEC 10000 B zeigt sich, dass lediglich Eudragit® L-100 55 als Zusatz zur Erzielung einer Progression geeignet ist (Abb. 81). Nach ca. 40 % freigesetzter Arzneistoffmenge und 2 h nach dem Übergang in ein Lösungsmedium mit pH 6,8 setzt beschleunigte Arzneistofffreigabe unter makroskopisch beobachtbarer Erosion der Einbettung ein. Bei Eudragit® S 100 und L 100 als Releasemodifier tritt beschleunigte Freisetzung bereits nach 2 h beim Übergang nach pH 4,5 unter starker Erosion des Presslings ein. In neutraler Lösung kommt es wieder zu einer Verlangsamung der Freisetzung.

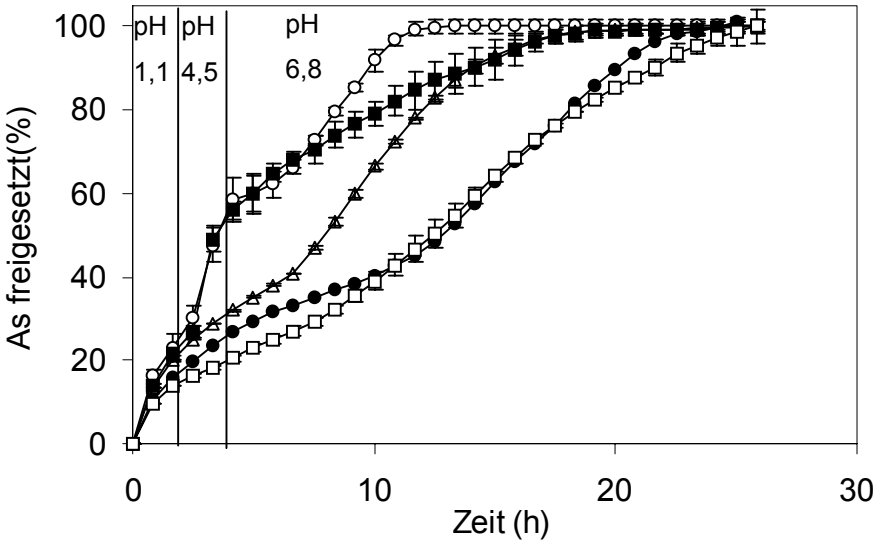


Abb. 81: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHEC 10000 B 350 mg, Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 5-6)

○ Eudragit S 100 ■ Eudragit L-100 Δ Eudragit L 100-55
● HPMCAS HF □ Kollicoat

Da alle Lösungsmedien eine identische Ionenstärke von 0,1 aufweisen und die Auflösungs-pH-Werte der beiden Eudragit®-Typen deutlich über pH 4,5 liegen, kommen für das unterschiedliche Verhalten der Einbettung beim Übergang von pH 1,1 nach pH 4,5 Unterschiede in der Wasserstruktur der Lösungsmedien bzw. im Quellungsverhalten in Betracht. Die Verwendung von Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer führt einem zu einem mit dem Zusatz von HPMCAS HF vergleichbaren Freigabeprofil. Die Progression tritt nach ca. 8 h auf, ist jedoch weniger stark ausgeprägt.

Der Beginn der Progression liegt für alle untersuchten Kombinationen zeitlich deutlich nach dem Übergang ins Lösungsmedium mit dem pH-Wert von 6,8 (Tab. 31). Die freigesetzte Arzneistoffmenge beträgt bei den hier untersuchten Presslingen in der Regel zwischen 25 und 40 %, ist jedoch durch eine andere Geometrie der Presslinge variierbar (s. 5.3.).

Tab. 31: Gesamtdauer der Freisetzung, Beginn der Progression und bis dahin freigesetzte Arzneistoffmenge für die Freisetzung von Pentoxifyllin aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 350 mg, Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg

Polymer	**Zusatz**	**Gesamt-dauer** (h)	**Progressions-Beginn** (h)	**AS freigesetzt** (%)
MHEC 10000 B	Eudragit® S 100	12,1	(2,5)*	(27,2)*
	Eudragit® L 100-55	18,0	(2,5)*	(27,8)*
	Eudragit® L 100	19,5	7,2	40,1
	HPMCAS HF	23,5	9,8	37,5
	HPMCAS MF	19,8	6,3	32,8
	HPMCAS LF	19,8	6,2	33,0
	Kollicoat®	25,2	6,2	26,3
MHPC 65 SH 4000	HPMCAS HF	28,2	8,4	37,9
	HPMCAS MF	24,8	6,3	30,6
	HPMCAS LF	22,2	5,2	30,0

* Progressionsbeginn bereits bei pH 4,5

Die Verwendung anderer Basispolymere mit HPMCAS HF als Zusatz führt ebenfalls zu beschleunigter Freigabe nach einer bestimmten Lagtime im Lösungsmedium mit pH 6,8 (Abb. 82). Am deutlichsten ausgeprägt wird die Progression der Freigabe jedoch mit MHEC 10000 B erkennbar. Die stark retardierenden Polymere MHPC 90 SH 400 und MHPC 90 SH 100 lassen dagegen nur eine schwach ausgeprägte Progression erkennen. Die ausnahmsweise eingesetzte Hydroxyethylcellulose Tylopur G 4000 P4 zeigt mit HPMCAS HF ebenfalls eine deutlich schwächer ausgeprägte Endbeschleunigung als MHEC 10000 B in dieser Kombination.

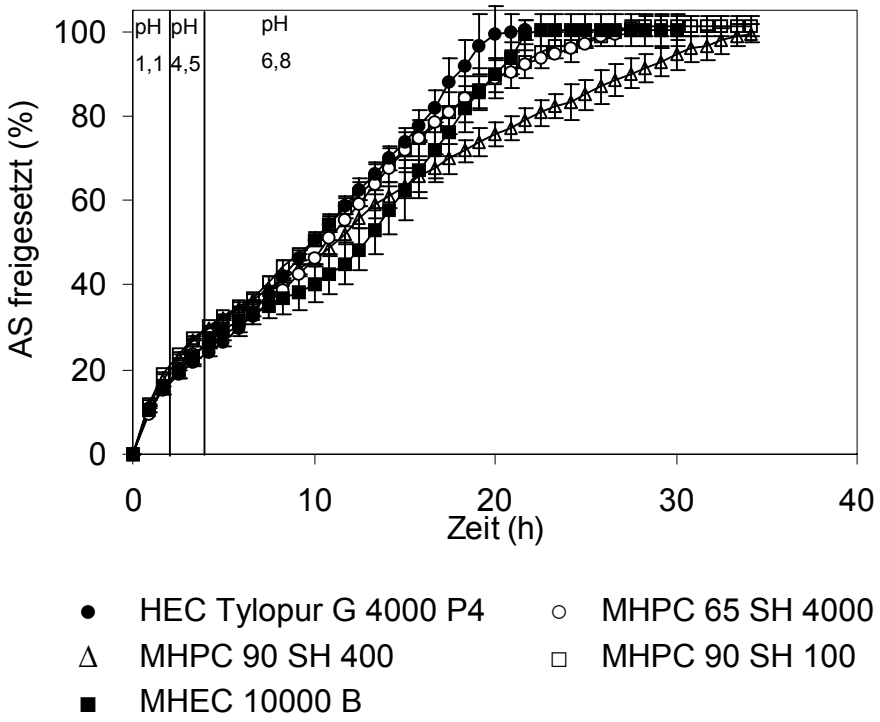


Abb. 82: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit Celluloseether 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3-6)

Die Progression der Freisetzung tritt dabei bei den stärker diffusionskontrolliert freisetzenden Methylhydroxypropylcellulosen später auf als bei den Methylhydroxyethylcellulosen (Tab. 32). Die freigesetzte Arzneistoffmenge liegt zu diesem Zeitpunkt mit Ausnahme der HEC in einem engen Bereich zwischen 36 und 44 %.

Tab. 32: Gesamtdauer der Freisetzung, Beginn der Progression und bis dahin freigesetzte Arzneistoffmenge für die Freisetzung von Pentoxifyllin aus Celluloseethereinbettungen mit Celluloseether 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg

Basispolymer	**Gesamtdauer**	**Progressions-zeitpunkt**	**AS freigesetzt**
	(h)	(h)	(%)
MHPC 65 SH 50	22.5	8.5	42.5
MHPC 65 SH 4000	28.2	8.4	37.9
MHPC 65 SH 15000	24.0	8.5	36.7
MHPC 90 SH 100	28.3	6.6	37.2
MHPC 90 SH 400	34.2	6.7	36.4
MHEC 3000 B	25.0	10.2	44.0
MHEC 10000 B	23.5	9.8	37.5
HEC G 4000	21.6	4.8	24.8

Polyvinylalkohole als Basispolymere haben sich in den Kapiteln eins und zwei der vorliegenden Arbeit als geeignete Trägersysteme zur Konzeption zeitabhängiger Systeme mit Progression der Freisetzung erwiesen. Abb. 83 zeigt am Beispiel des PVA W25/100, dass bei der Verwendung von Polyvinylalkoholen durch den Zusatz von magensaftresistenten Polymeren in der Regel keine bzw. nur unzureichende Endbeschleunigung der Freigabe realisiert werden kann.

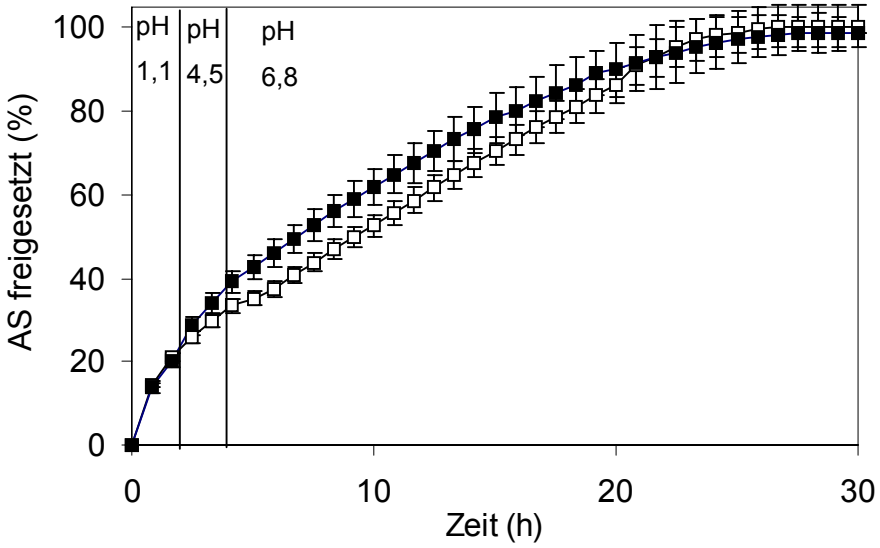


Abb. 82: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA W25/100 700-x mg, HPMCAS HF x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=4-6)

■ 200 mg □ 350 mg

Da mit HPMCAS-Zusätzen Ergebnisse erzielt werden, die den Anforderungen für die Konzeption einer Arzneiform mit Progression der Freisetzung am besten entsprechen, werden die nachfolgenden Versuche in der Regel auf die Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate als Zusatzstoffe beschränkt.

3. Einflussfaktoren auf die Freisetzung

3.1. Hydrodynamik

Die Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Methylhydroxyethylcellulose-Einbettung mit HPMCAS HF-Zusatz zeichnet sich durch geringe Abhängigkeit von der verwendeten Rührgeschwindigkeit aus (Abb. 84).

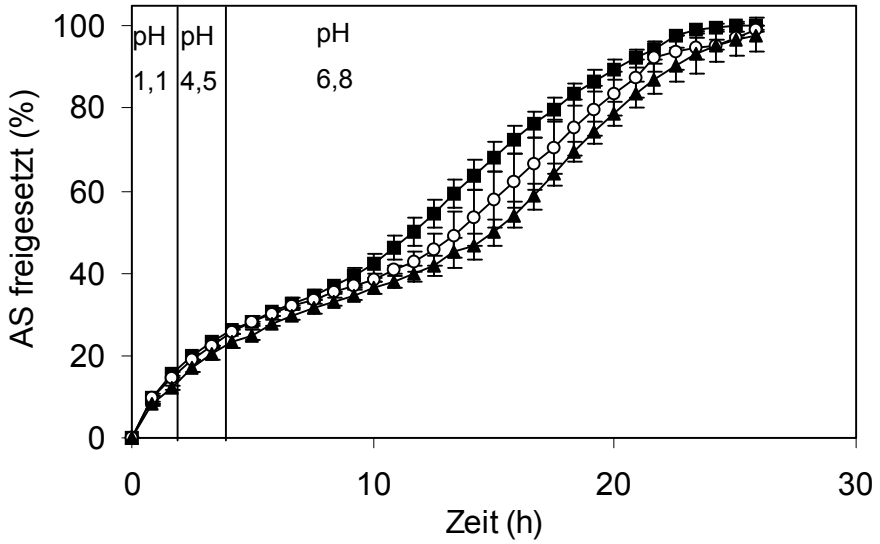


Abb. 84: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Rührgeschwindigkeit:

▲ 50 min^{-1} ○ 100 min^{-1} ■ 150 min^{-1}

Bei einer auf 150 min^{-1} erhöhten Umdrehungsgeschwindigkeit kommt es nach Einsetzen der Progression nur zu einer leicht erhöhten Arzneistofffreigaberate. Umgekehrt führt eine auf 50 min^{-1} erniedrigte Rührgeschwindigkeit nach Einsetzen der Progression zu einer leicht erniedrigten Geschwindigkeit der Freigabe des Wirkstoffes aus der Einbettung. Der Quotient aus den MDT 80 % -Werten für die Freisetzung bei Rührgeschwindigkeiten von 50 min^{-1} und 150 min^{-1} kann als Maß für die Stabilität einer Einbettung gegen hydrodynamische Einflüsse betrachtet werden (Tab. 33). Systeme mit hoher Stabilität sind dabei durch Quotienten nahe 1 charakterisiert. Die beschriebene hydrodynamische Stabilität der MHEC 10000 B Einbettung [114, 228] wird durch Zusatz von HPMCAS HF nur geringfügig verschlechtert. Bei der Freisetzung aus einem Pressling mit MHPC 65 SH 4000 als Basispolymer kommt es dagegen nach Einsetzen der Progression zu signifikant unterschiedlichen Freigaberaten in Abhängigkeit von der Rührgeschwindigkeit (Abb. 85).

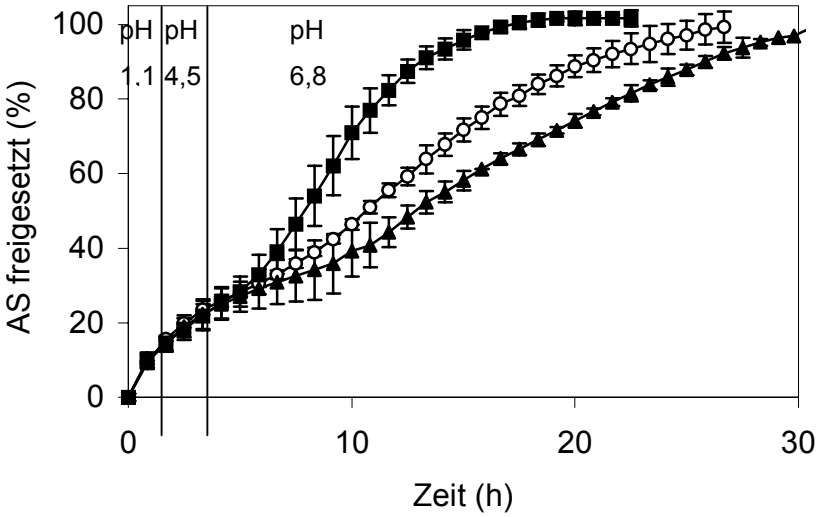


Abb. 85: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHPC 65 SH 4000 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=4-6)

▲ 50 min^{-1} ○ 100 min^{-1} ■ 150 min^{-1}

Tab. 6 fasst die Ergebnisse zusammen und stellt ihnen die MDT 80%-Quotienten von Freisetzungen aus Celluloseethereinbettungen ohne Zusatz gegenüber. Generell führt der Zusatz eines magensaftresistenten Polymers also zu einer Verschlechterung der Stabilität gegenüber hydrodynamischen Einflüssen.

Tab. 33: MDT 80 % $_{150/50}$ -Quotienten für die Freisetzung von Pentoxifyllin aus Celluloseethereinbettungen ($\bar{x} \pm s$, n=3-6)

Basispolymer	**Zusatz**	MDT 80 % $_{150/50}$ -Quotienten
MHEC 10000 B	-	0,89
	HPMCAS HF	0,78
MHPC 65 SH 4000	-	0,64
	HPMCAS HF	0,53

3.2. Salzkonzentration im Freisetzungsmedium

Der Einfluss der Salzkonzentration bzw. Ionenstärke auf die beschleunigte Freisetzung wird in Abb. 86 deutlich. Bis zu einer Ionenstärke von 0,25 in allen Medien kommt es zu keiner signifikanten Änderung des Freigabeprofils. Erst bei unphysiologisch hohen Ionenstärken von über 0,25 kommt es zu erheblicher Beschleunigung des Freigabeverlaufes, der bei einer Ionenstärke von 0,5 mit raschem Zerfall der Einbettung einhergeht. Linder [114] beobachtet für reine MHEC 10000 B – Einbettungen bereits bei wesentlich niedrigeren Ionenstärken eine signifikante Steigerung der Freigaberate durch erhöhte Erosion des Systems. Der Zusatz von HPMCAS HF scheint also die Stabilität der Einbettung gegen Elektrolyteinflüsse zu erhöhen.

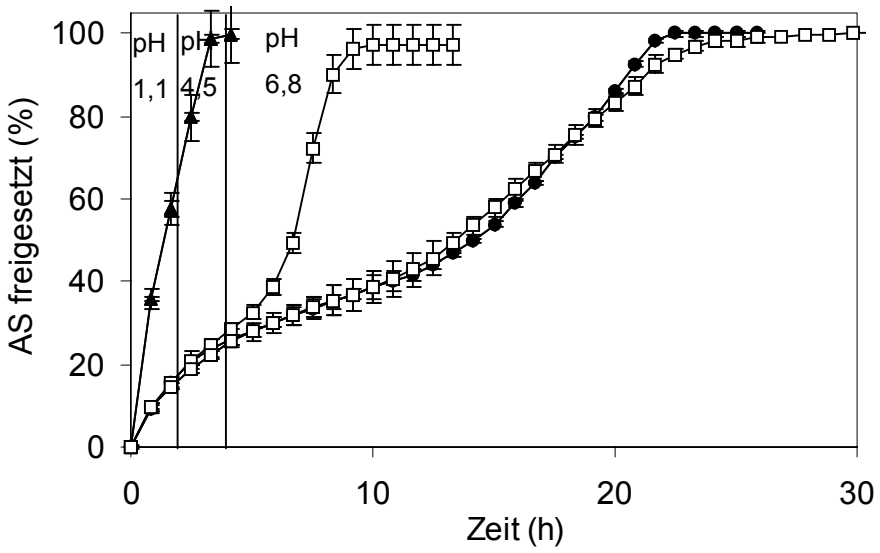


Abb. 86: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=6)

Ionenstärke:

○ 0,1 ● 0,25 □ 0,375 ▲ 0,5

Die Verwendung von Methylhydroxyethylcellulose MHPC 65 SH 4000 als Basispolymer führt zu Systemen, die eine noch höhere Resistenz gegen Elektrolyteinflüsse aufweisen. Erst bei Ionenstärken um 0,4 kommt es zu deutlichen Beschleunigung der Pentoxifyllinfreigabe durch Dehydratisierung der Einbettung (Abb. 87).

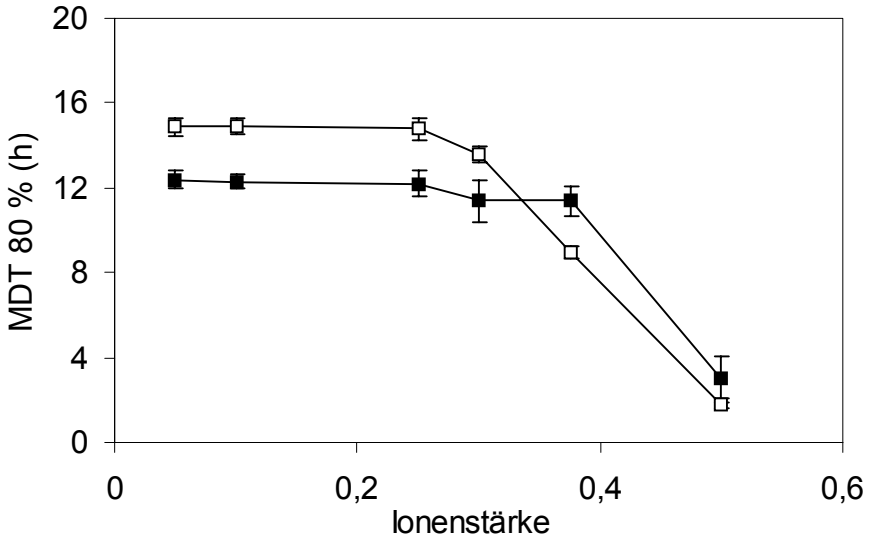


Abb. 87: MDT 80%-Werte der Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit Celluloseether 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei verschiedenen Ionenstärken ($\bar{x} \pm$ s, n=6)

□ MHEC 10000 B ■ MHPC 65 SH 4000

3.3. pH-Abhängigkeit

Um die pH-Abhängigkeit der Freisetzung zu überprüfen, werden Celluloseethereinbettungen nach Freisetzung bei pH 1,1 und pH 4,5 in Lösungsmedien verschiedener pH-Werte überführt. Dabei tritt Progression der Freisetzung erst bei pH-Werten auf, die deutlich über dem von Schmidt-Mende et al. [184] für HPMCAS HF - Pulver gefundenen Auflöse pH-Wert von 5,7

liegen (Abb. 88). Erst bei einem pH-Wert von 6,1 wird beschleunigte Freigabe beobachtet. Wie beim Zusatz organischer Säuren (s. I.9.) führt auch der Zusatz von HPMCAS HF zu einem vom Lösungsmedium abweichenden pH-Wert im Inneren der Einbettung. Nur eine weitere Erhöhung des pH-Wertes im äußeren Lösungsmedium kann dann zur Auflösung des sauren Polymers führen.

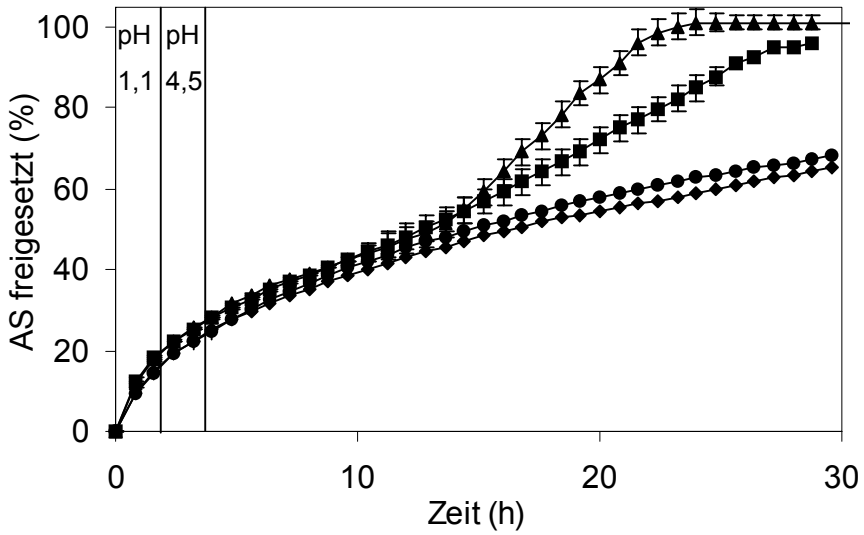


Abb. 88: Freisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei verschiedenen pH-Werten nach 4 h ($\bar{x} \pm s$, n=6)

♦ pH 5,0 ● pH 5,7
■ pH 6,1 ▲ pH 6,8

3.4. Partikelgröße

Da sich in Abschnitt II.3.3. ein erheblicher Einfluss der Partikelgröße des Basispolymers auf die Progression der Freisetzung nach Zusatz von schwer- bzw. unlöslichen Substanzen feststellen ließ, wird dieser Zusammenhang auch bei der Verwendung von sauren Polymeren untersucht. Abb. 89 macht deutlich, dass mit zunehmender Partikelgröße des MHEC 10000 B erwartungsgemäß

ein Trend hin zu schnellerer Freisetzung besteht, der jedoch weniger stark ausgeprägt ausfällt, als der in Abschnitt II.3.3. beschriebene. Die zunehmende Wirkstoffabgaberate in der Endphase der Freisetzung resultiert dabei aus einer stärker werdenden Erosion bei der Verwendung großer Partikel. Die Ergebnisse entsprechen denen von Zuleger [228] für die Partikelgrößenabhängigkeit von Einbettungen aus MHEC 10000 B ohne Zusatz.

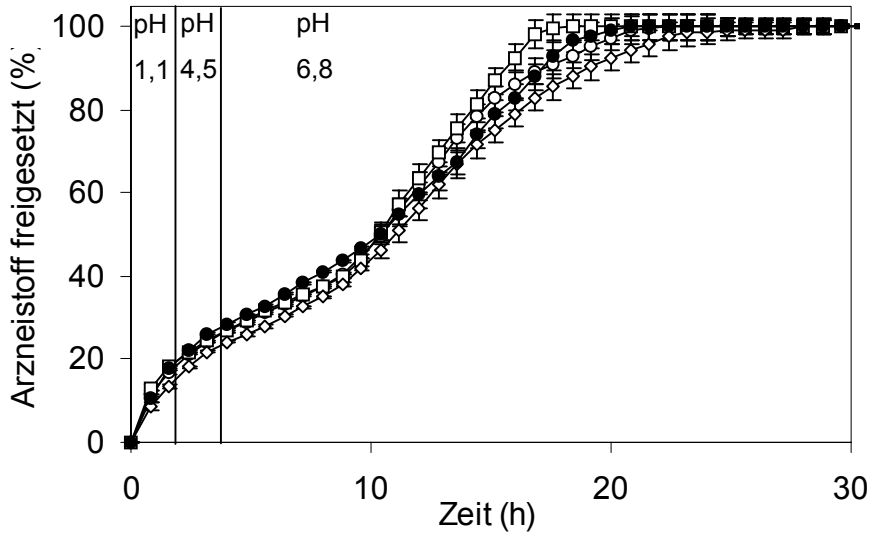


Abb. 89: Freisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei unterschiedlichen Partikelgrößen von MHEC 10000 B, ($\bar{x} \pm s$, n=6); Partikelgröße HPMCAS HF: Handelsprodukt: 95 % < 40 µm
Partikelgröße:

◊ < 45 µm ○ 45 – 100 µm
● 100 – 140 µm □ 140 – 200 µm

Der Einfluss der Partikelgröße des Zusatzes wird nicht untersucht, da eine Abtrennung von Partikelgrößenklassen aus dem vom Hersteller gelieferten Ausgangsmaterial (95% < 40µm) nicht möglich ist. Freisetzungen aus Systemen, in die das saure Polymer in Granulatform (HPMCAS HG) zugemischt wird, lassen jedoch auf geringen Partikelgrößeneinfluss schließen.

4. Mechanismus der Progression der Freigabe aus Systemen mit sauren Polymeren als Zusatz

4.1. Bedeutung der sauren Eigenschaften der magensaftresistenten Zusätze

4.1.1 Verwendung von neutralisiertem HPMCAS HF als Zusatz

Um einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Zusatz magensaftresistenter Materialien und dem Auftreten einer pH-abhängigen Progression der Freisetzung nachzuweisen, wird HPMCAS HF durch mit NaOH neutralisiertes HPMCAS HF (Na-HPMCAS HF) ersetzt, und die resultierenden Einbettungen einer Freisetzungsuntersuchung unterzogen. Das Freisetzungsprofil der Einbettung mit neutralisiertem Polymer unterscheidet sich dabei nicht signifikant von dem einer Einbettung ohne Zusatz. (Abb. 90).

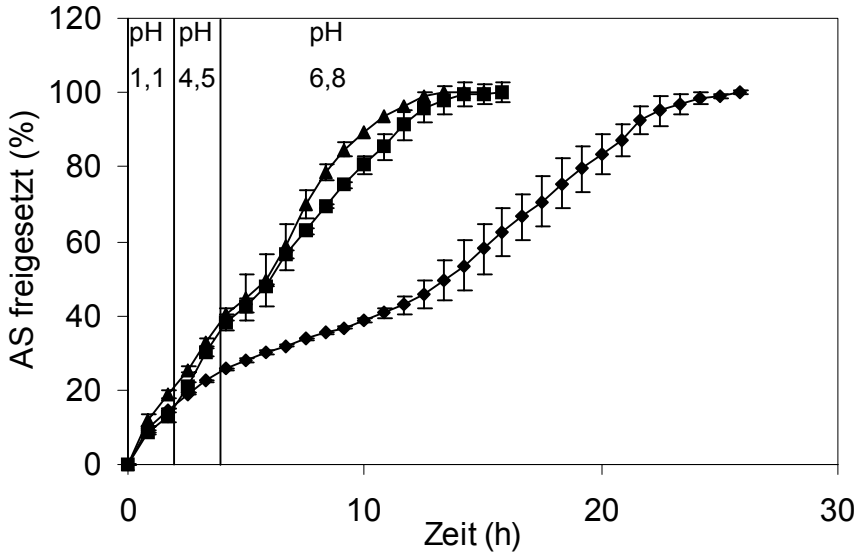


Abb. 90: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 350 bzw. 700 mg Zusatz 350 bzw. 0mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

▲ Na - HPMCAS HF ■ ohne Zusatz
♦ HPMCAS HF

Nur bei Zusatz von magensaftresistentem Polymer mit freien Carboxylgruppen wird Progression der Freisetzung erkennbar, was als Beweis dafür gewertet werden kann, dass die sauren Eigenschaften und damit die pH-abhängige Löslichkeit des Zusatzes ursächlich für die beobachtete Progression sind.

4.1.2 Ersatz von HPMCAS HF durch schwerlösliche Substanzen

In einem weiteren Versuch wird der magensaftresistente Zusatz in den Presslingen gegen schwerlösliche Substanzen ausgetauscht, um insbesondere Effekte wie die in Kapitel I und II beschriebenen als Ursache für die beobachtete Endbeschleunigung auszuschließen. Als Zusatz werden Ethylcellulose (Ethocel® STD 10 IND) und Mikrokristalline Cellulose (Avicel® PH 101) ausgewählt, mit denen nach Zusatz zu Polyvinylalkoholen Progression der Freisetzung erzielt werden konnte. Es resultieren Einbettungen, die nach Kontakt mit dem Lösungsmedium einer starken Erosion unterliegen und die keine Progression innerhalb ihrer Freisetzungsprofile erkennen lassen (Abb. 91).

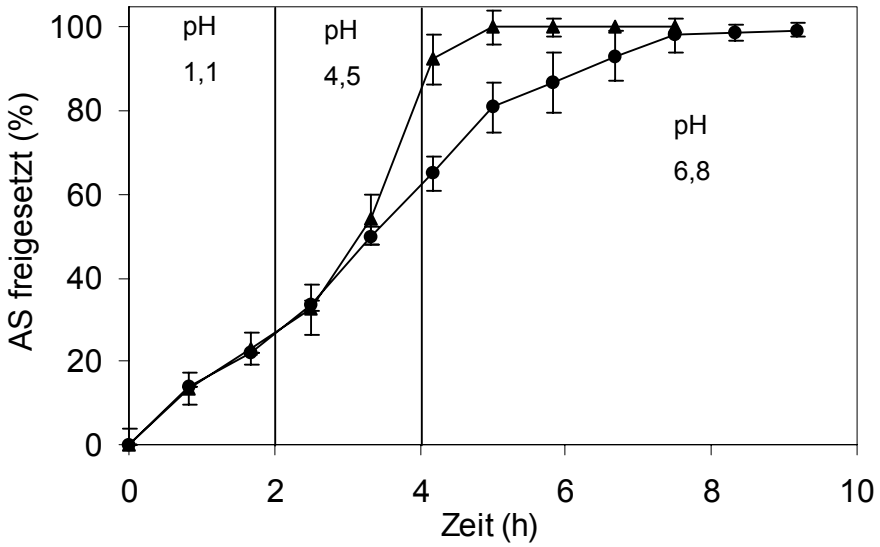


Abb. 91: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700-x mg Zusatz 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

▲ Ethocel ♦ Avicel

4.2. Makroskopisch beobachtbare Strukturveränderungen der Presslinge während der Freisetzung

Um einen Einblick in die Strukturänderungen des Presslings während der Freisetzung zu erhalten werden Presslinge analog Abschnitt II.4.1. in Plexiglashalterungen freigesetzt. Den Tabletten wird dabei je 2 mg Bromkresolpurpur zugesetzt, dessen Umschlagsbereich von gelb nach violett zwischen pH 5,2 und 6,8 liegt. Im sauren Milieu bei pH-Werten von 1,1 bzw. 4,5 (Abb. 92 Nr. 1 und 2) zeigt die gelbe Farbe des Indikators einen pH-Wert innerhalb der Einbettung an, der unterhalb des Auflöse-pH-Wertes des magensaftresistenten Polymers liegt. Das ungelöst vorliegende HPMCAS HF unterbindet das Entstehen einer vollständig transparenten Gelschicht. Die Freigabe des Arzneistoffes erfolgt bis zum pH-Wechsel nach pH 6,8, d.h. bis 4 h, überwiegend diffusionskontrolliert. Beim Übergang in das Lösungsmedium von pH 6,8 beobachtet man eine Violettfärbung der äußeren Tablettenregionen. Im Inneren verbleibt jedoch ein gelb gefärbter Bereich, dessen pH-Wert von den sauren Eigenschaften des HPMCAS HF dominiert wird (Abb. 92 Nr. 3). Mit längerer Freisetzungsdauer kommt es zur Zunahme des violetten Bereiches und zu erhöhter Transparenz der äußeren Gelschicht. HPMCAS HF liegt nun gelöst innerhalb der Gelschicht vor und diffundiert in das umgebende Lösungsmedium. Nach 70 h erfolgt Destabilisierung der ausgequollenen Gelschicht (Abb. 92 Nr. 5), die in der Folge in das Freisetzungsmedium aberodiert. Es verbleibt ein noch nicht ausgequollener Kern, der aufgrund der guten Löslichkeit des HPMCAS HF bei pH 6,8 unbehindert erodiert und so den Arzneistoff beschleunigt freisetzt (Abb. 92 Nr. 6).

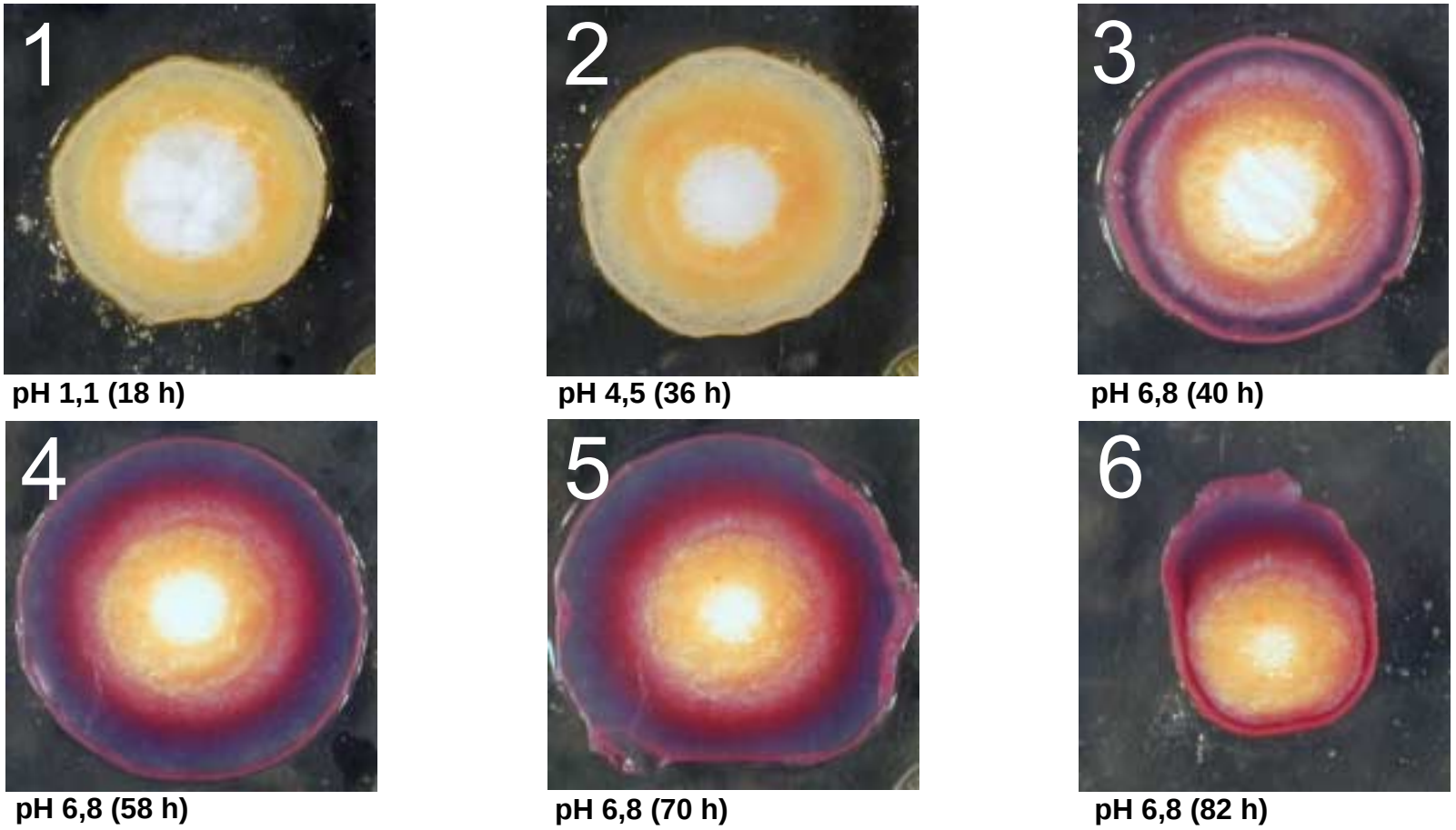


Abb. 92: Photographische Aufnahmen einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg nach Zusatz von 2 mg Bromkresolpurpur während der Freisetzung in Plexiglashalterungen

4.3. Texturanalyse während der Freisetzung

Die makroskopisch beobachtbaren Strukturveränderungen werden mit Hilfe der Texturanalyse näher charakterisiert. Die Tabletten werden dazu mittels Kleber auf dem Boden einer Petrischale fixiert und mit Freisetzungsmedium überschichtet (vgl. II.9.).

4.3.1. Auswerteschema

Zur Auswertung der gewonnen Messdaten wird das in Abb. 93 vorgestellte Auswerteschema verwendet, das dem in Abschnitt II.9 verwendeten entspricht.

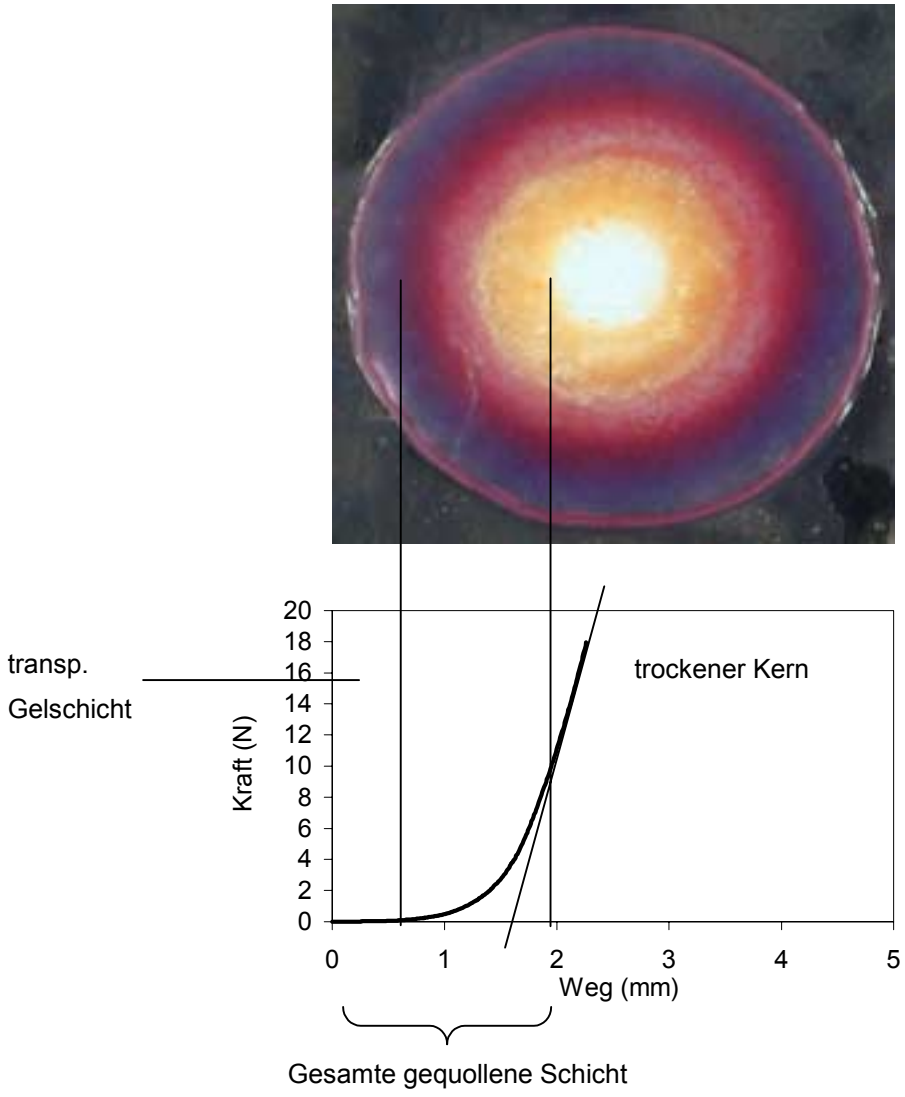


Abb. 93: Auswerteschema der Textur-Analyse

4.3.2. Freisetzungen mit konstantem pH-Wert des Lösungsmediums

Abb. 94 zeigt exemplarisch die aufgenommenen Kraft-Weg-Kurven für nach 6 h der Freisetzung entnommene Presslinge. Bei pH 6,8 kommt es durch die hohe Löslichkeit des inkorporierten HPMCAS HF zu starker Erosion der Einbettung, wie sie auch MHEC 10000 B- Einbettungen ohne Zusatz zeigen. Die Eindringtiefe des Messfühlers ist daher im Vergleich zur Freisetzung bei pH 1,1, wo aufgrund der Schwerlöslichkeit des HPMCAS HF kaum Erosion stattfindet, deutlich erniedrigt. Die größere Dicke der gequollenen Gelschicht bei pH 1,1 wird dadurch deutlich, dass der sprunghafte Anstieg der zur Penetration erforderlichen Kraft bei Erreichen des trockenen Kernes im neutralen Milieu bei sehr viel kürzerer Wegstrecke auftritt.

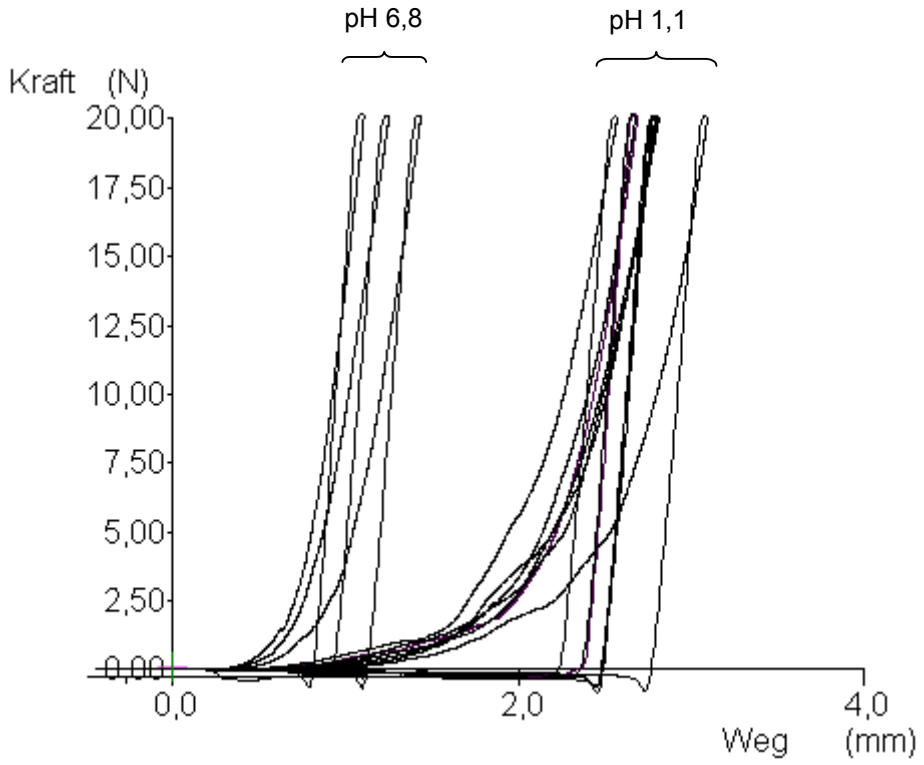


Abb. 94: Beispiel einer Texturanalyse von Celluloseethereinbettungen der Zusammensetzung MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei diskreten pH-Werten nach 6 h Freisetzung

4.3.3. Freisetzungen mit Gradient des Lösungsmittels

Bei der Verwendung eines pH-Gradienten wird für die untersuchte Formulierung mit 350 mg HPMCAS HF als Zusatz zunehmende Eindringtiefe bis zu einer Messdauer von 24 h registriert (Abb. 95, Tab. 34). Da eine freischwimmende Tablette dieser Zusammensetzung nach 24 h bereits völlig erodiert ist, muss von einer Stabilisierung der Formulierung durch das Ankleben auf einer Petrischale bzw. durch nur partiellen Kontakt mit dem Freisetzungsmedium während der Freisetzung ausgegangen werden, die der Erosion entgegenwirkt (s. II.9.). Es wird jedoch beim Übergang in ein Lösungsmedium mit pH 6,8 jedoch erst nach 10 h, mit Einsetzen der Erosion, eine deutlich geringere Zunahme der Eindringtiefe über die Zeit registriert.

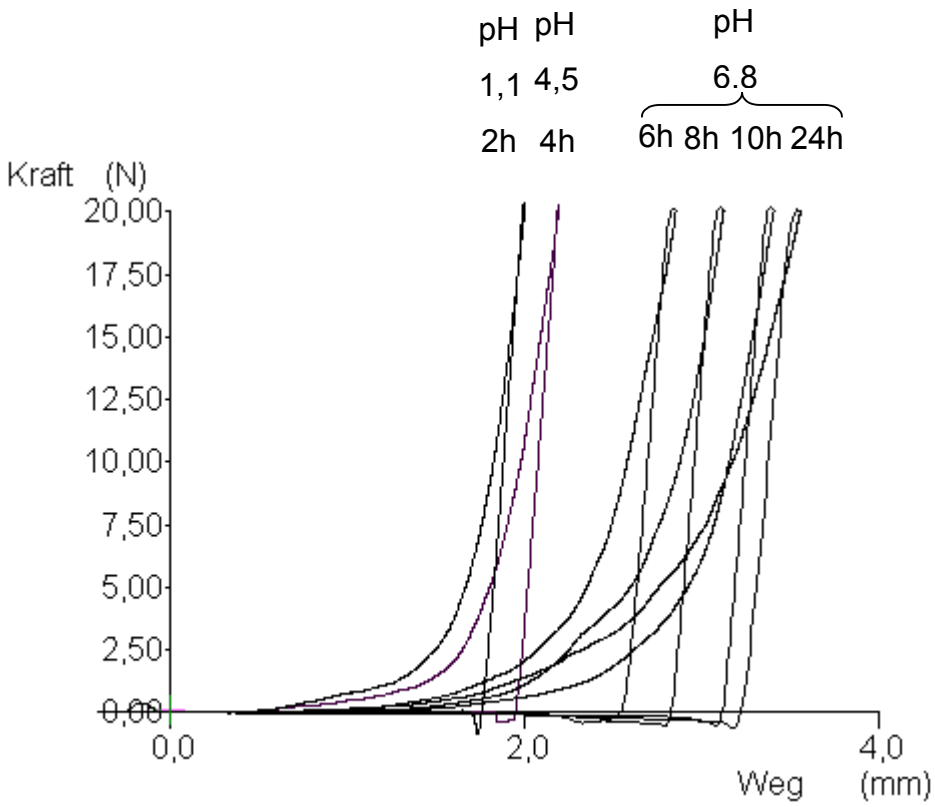


Abb. 95: Beispiel einer Texturanalyse von Celluloseethereinbettungen der Zusammensetzung MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg nach Freisetzung unter Verwendung eines pH-Gradienten

Bei der Messung nach 24 h-Stunden muss zudem schon nach relativ kurzem Weg eine hohe Kraft für das Eindringen des zylindrischen Messkörpers aufgewandt werden, was auf das Fehlen einer völlig durchgequollenen Gelschicht schließen lässt. Die insgesamt registrierte größere Eindringtiefe resultiert aus dem weiteren Eindringen der Lösungsmittelfront in das Innere des Presslings, ohne dort vollständige Quellung zu gewährleisten.

Das makroskopisch beobachtete Aberodieren der äußeren, transparenten Gelschicht im Neutralen wird also durch die Ergebnisse der Texturanalyse bestätigt. Zur Progression der Freisetzung kommt es jedoch nur dann, wenn die Erosion schlagartig erfolgen kann, d.h. wenn zuvor in sauren Medien aufgrund der Schwerlöslichkeit des zugesetzten HPMCAS HF Erosion unterbunden und so der Aufbau einer Gelschicht ermöglicht wurde. Bei Erniedrigung des HPMCAS HF-Anteils in der Formulierung nimmt der Anteil der Erosion zu und die Ausdehnung der transparenten Gelschicht ab (Tab. 34). Dies stimmt mit den Ergebnissen der Freisetzungsuntersuchungen (s. 5.2.) überein, bei denen ein abnehmender Anteil an HPMCAS HF in der Einbettung zu einer weniger ausgeprägten Progression führt. Bei der Texturanalyse der HPMCAS HF- freien Einbettungen ist erwartungsgemäß über die gesamte Freisetzungsdauer nur eine dünne durchsichtige Gelschicht detektierbar, da permanente Erosion zu ihrem stetigen Abbau beiträgt. Ein 24 h Wert ist nicht detektierbar, da die Formulierung zu diesem Zeitpunkt bereits vollständig ins Lösungsmedium übergegangen ist. Der Zusatz von HPMCAS HF scheint also auf die Gelschicht im sauren Milieu eine stabilisierende Wirkung auszuüben, durch die die Erosion der Einbettung unterbunden wird. In der Literatur wird dagegen in der Regel vermehrte Erosion bei Zusatz von schwerlöslichen Hilfsstoffen beobachtet [55, 111]. Auch der Zusatz von Ethylcellulose und Mikrokristalliner Cellulose führt in den vorangegangenen Untersuchungen (s. 4.1.2.) zu verstärkter Erosion und kürzeren Freisetzungsdauern im Vergleich zur zusatzfreien MHEC 10000 B - Einbettung. Daneben würde auch die Reduktion des Polymeranteils um 50 % innerhalb der Matrix eher Erosionskontrolle erwarten lassen. Dem Zusatz von

HPMCAS HF sind demnach gelkörperstabilisierende bzw. matrixbildende Eigenschaften zuzuordnen. Ihnen wird in Abschnitt 6.2.3.weiter nachgegangen.

Tab. 34: Texturanalytisch ermittelte Schichtdicken von Celluloseethereinbettungen der Zusammensetzung MHEC 10000 B 700-x mg, HPMCAS HF x mg, Pentoxifyllin 100 mg während der Freisetzung mit pH-Gradienten

HPMCAS HF (mg)	**Zeit (pH)** (h)	**Transparente Gelschicht** (mm)	**Gesamte gequollene Schicht** (mm)
350 mg	2 (1,1)	0,51 ± 0,05	1,83 ± 0,09
	4 (4,5)	0,52 ± 0,04	2,01 ± 0,12
	6 (6,8)	1,04 ± 0,15	2,38 ± 0,24
	8 (6,8)	1,61 ± 0,03	3,31 ± 0,13
	10 (6,8)	2,68 ± 0,22	3,56 ± 0,29
	24 (6,8)	1,27 ± 0,25	3,25 ± 0,12
150 mg	2 (1,1)	0,50 ± 0,12	1,88 ± 0,19
	4 (4,5)	0,49 ± 0,04	1,91 ± 0,09
	6 (6,8)	0,84 ± 0,15	2,28 ± 0,17
	8 (6,8)	1,21 ± 0,13	3,10 ± 0,13
	10 (6,8)	1,29 ± 0,21	1,87 ± 0,32
	24 (6,8)	0,44 ± 0,24	1,29 ± 0,27
0 mg	2 (1,1)	0,44 ± 0,09	1,83 ± 0,29
	4 (4,5)	0,44± 0,07	2,04 ± 0,22
	6 (6,8)	0,72 ± 0,14	2,02 ± 0,22
	8 (6,8)	0,77 ± 0,03	2,34 ± 0,11
	10 (6,8)	0,35 ± 0,22	0,60 ± 0,25
	24 (6,8)	-	-

4.4. Analyse der Tablettenzusammensetzung im Verlauf der Freisetzung

Um die Strukturveränderungen innerhalb der Einbettung während der Freisetzung vollständig zu erfassen und um näheren Einblick in die Rolle des HPMCAS HF für das Auftreten einer Progression der Freigabe zu bekommen, wird die Veränderung der Tablettenzusammensetzung über die Zeit verfolgt. Die Arzneistofffreisetzung wird dabei wie oben beschrieben UV-photometrisch erfasst. Dann wird durch Entnahme der Tabletten zu diskreten Zeitpunkten t und 48 h Trocknen im Vakuumtrockenschrank über P_2O_5 die verbleibende Gesamtmasse durch Wägung bestimmt. Da die in Lösung gegangene Menge an HPMCAS HF der UV-photometrischen Detektion nicht zugänglich ist, wird analog der Methode für Celluloseacetatphthalat (Ph. Eur.) das im Pressling noch befindliche HPMCAS HF titrimetrisch bestimmt. Dazu wird die verbliebene, getrocknete Tablette in Lösung gebracht und mit NaOH gegen Phenolphtalein bis zur schwachen Rosafärbung titriert. Die Masse des zum Zeitpunkt t noch in der Einbettung befindlichen MHEC 10000 B ergibt sich als Gesamtmasse des getrockneten Presslings abzüglich des ermittelten Wertes für HPMCAS HF und abzüglich des noch in der Arzneiform verbliebenen Pentoxifyllins.

Im sauren Medium (Abb. 21, pH 1,1 und pH 4,5) kommt es zunächst zur diffusionskontrollierten Freisetzung des inkorporierten Arzneistoffes (Abb. 96) Dementsprechend wird kaum Erosion der Einbettung beobachtet und nur wenig MHEC 10000 B gelangt in das umgebende Lösungsmedium. Das bei diesen Bedingungen schwerlöslich vorliegende HPMCAS HF geht praktisch nicht in Lösung. Erst beim Einbringen des Presslings in das neutrale Medium (pH 6,8) beobachtet man einen sprunghaften Anstieg der Freigabe des jetzt leichtlöslichen HPMCAS HF. Die Erosion des Basispolymers bleibt jedoch zunächst gering, so dass der Arzneistoff weiter diffusionskontrolliert freigesetzt wird. Nach ca. 8-10 h ist das gesamte in der ausgequollenen Gelschicht vorliegende HPMCAS HF ins Lösungsmedium übergegangen, so dass die weitere Freisetzung wieder verlangsamt verläuft. Zeitgleich mit der vollständigen Freigabe des HPMCAS HF aus der Gelschicht setzt deren

Erosion ein, was in der gesteigerten Freigabe von MHEC 10000 B ins Lösungsmedium deutlich wird. Gleichzeitig mit der beobachteten Erosion beginnt gesteigerte Freigabe des Pentoxifyllins und des HPMCAS HF. Alle 3 Komponenten werden nun erosionskontrolliert mit gleicher Geschwindigkeit in das umgebende Lösungsmedium freigesetzt.

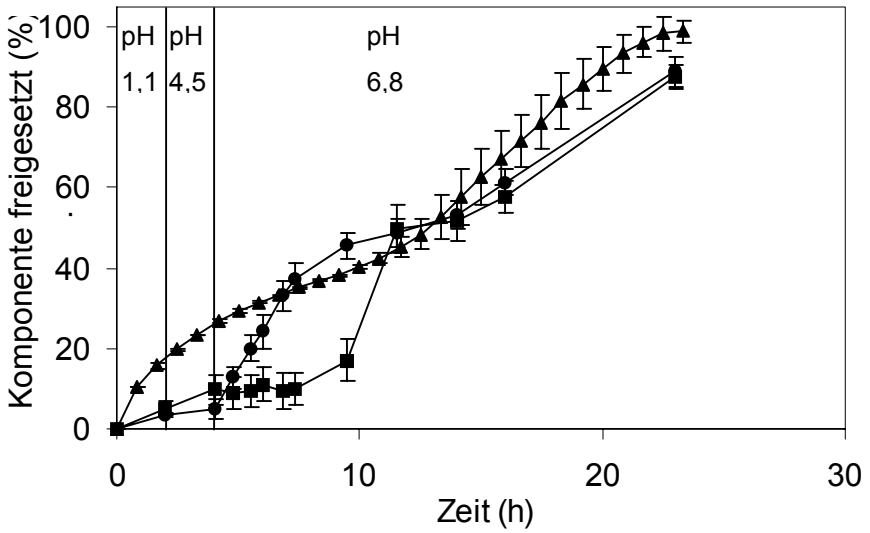


Abb. 96: Freisetzung aller Komponenten einer Celluloseethereinbettung der Zusammensetzung MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

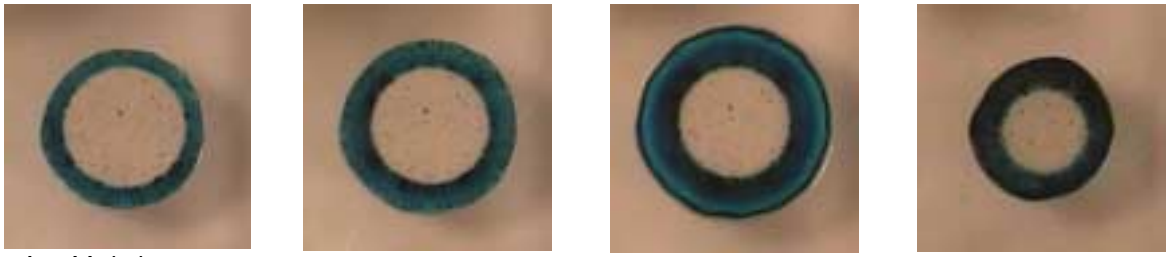
■ MHEC 10000 B ● HMPCAS HF ▲ Pentoxifyllin

Diese Beobachtungen erklären die verzögert einsetzende Progression der Wirkstofffreigabe nach Einbringen der Einbettung in ein neutrales Lösungsmedium. Offensichtlich muss zunächst das stabilisierend wirkende HPMCAS HF aus der Gelschicht gelöst werden, bevor es zur Erosion und der damit verbundenen gesteigerten Wirkstoffabgabe kommt. Photographische Aufnahmen von zu diskreten Zeitpunkten der Freisetzung entnommenen Einbettungen in der Plexiglashalterung nach Methylenblauzusatz bestätigen die Ergebnisse (Abb. 97). Während bei der zusatzfreien Einbettung (Abb. 97, unten) die Erosion der Gelschicht bereits nach 4 h deutlich sichtbar wird, zeigt die HPMCAS HF enthaltene Einbettung zu diesem Zeitpunkt keine Erosionstendenz. Auch hier wird das in der Gelschicht unlöslich vorliegende

HPMCAS HF sichtbar (Abb. 97, unten, pH 1,1 und pH 4,5), indem es die völlige Transparenz der Gelschicht unterbindet.

- ohne HPMCAS HF:

- mit HPMCAS HF:



2 h pH 1,1 | 4 h pH 4,5 | 8 h pH 6,8 | 24 h pH 6,8

Abb. 97: Photographische Aufnahmen einer Celluloseethereinbettung der Zusammensetzung oben: MHEC 10000 B 700 mg, Pentoxifyllin 100 mg, unten: MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 mg, Pentoxifyllin 100 mg, jeweils in Plexiglashalterung

Auch nach 8 h Freisetzung wird bei der HPMCAS HF-haltigen Einbettung noch keine Erosion sichtbar. Erst bei der Aufnahme nach 24 h ist deutlich erkennbar, dass die äußere Gelschicht durch Erosion ins Lösungsmedium abgegeben wurde.

5. Variation des Freisetzungsprofils

Die Variation des Freisetzungsprofils bezieht sich auf eine Verschiebung des Beginns der Progression sowie auf eine Änderung des Verhältnisses des vor bzw. nach der Progression freigesetzten Arzneistoffanteils.

5.1. Zusatz von leichtlöslichen Hilfsstoffen

Der Zusatz von leichtlöslichen Substanzen kann zu einer Beschleunigung der Freisetzung aus Hydrokolloid-Retardarzneiformen führen. Der Anstieg der

Freisetzungsrate wird dabei in der Literatur mit zunehmender Porosität und sinkender Tortuosität der Einbettung begründet, die auf das Herauslösen des gut löslichen Hilfsstoffes zurückgeführt werden kann [45, 111, 112]. Andererseits beobachten Bettini et al. [15] keinen Einfluss der Porosität auf die Freisetzung aus einer HPMC-Formulierung. Es muss allerdings durch die Reduktion des Anteils an Hydrokolloidbildner bzw. HPMCAS HF in der Einbettung zumindest mit geringerer Gelstabilität und damit schnellerer Freigabe des Wirkstoffs gerechnet werden.

Der Austausch von 100 mg HPMCAS HF gegen Lactose (Abb. 98) führt zur Verminderung des durch Progression freigesetzten Anteils an Arzneistoff. Zudem beobachtet man eine zeitlich früher einsetzende Endbeschleunigung.

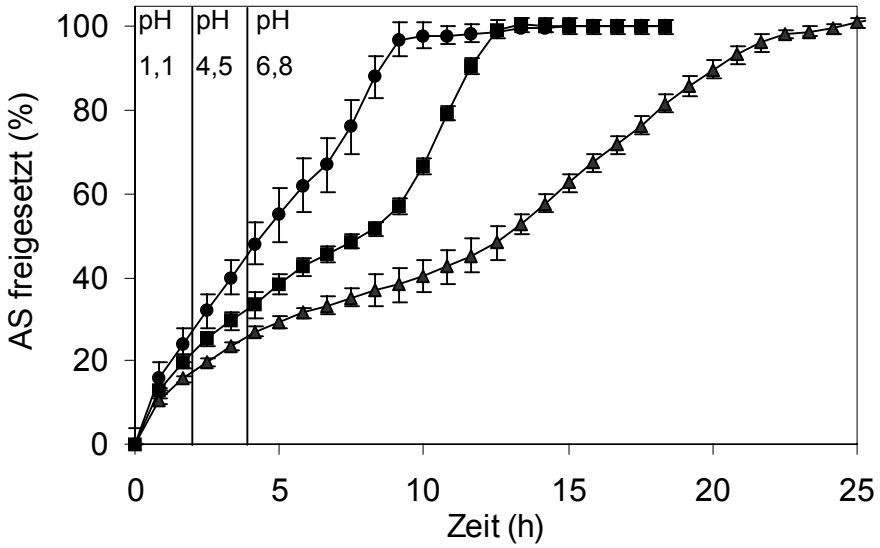


Abb. 98: Einfluss des Zusatzes von Lactose auf die Freisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 350 mg, HPMCAS HF 350 - x mg, Lactose x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm$ s, n=3)

▲ 0 mg ■ 100 mg ● 200 mg

Erhöhung des Lactoseanteils führt zu weiterer Verschiebung der beschriebenen Parameter. Die Progression der Freisetzung tritt bereits nach ca. 6 h und bei ca. 70 % freigesetztem Arzneistoffanteil auf. Aufgrund des abnehmenden HPMCAS HF-Anteils ist die beobachtete Progression jedoch nur noch schwach

ausgeprägt und nähert sich dem Freigabeprofil einer erosionskontrollierten Einbettung ohne Zusatz an.

5.2. Variation des Verhältnisses Hydrokolloid / HPMCAS HF

Auch der partielle Ersatz von HPMCAS HF durch MHEC 10000 B kann zur Beeinflussung des Freigabeprofils verwendet werden (Abb. 99). Man beobachtet mit abnehmender Menge an HPMCAS HF eine Verlagerung des Progressionszeitpunktes zu früheren Zeitpunkten (Abb. 100). Dabei ist allerdings die Progression erwartungsgemäß immer weniger ausgeprägt und ihre Dauer verkürzt. Der Anteil an Arzneistoff, der durch die Endbeschleunigung freigesetzt werden kann, ist jedoch durch unterschiedliche Mengen an saurem Polymer innerhalb der Formulierung kaum variierbar und beträgt stets etwa 55-60 % (Abb. 99).

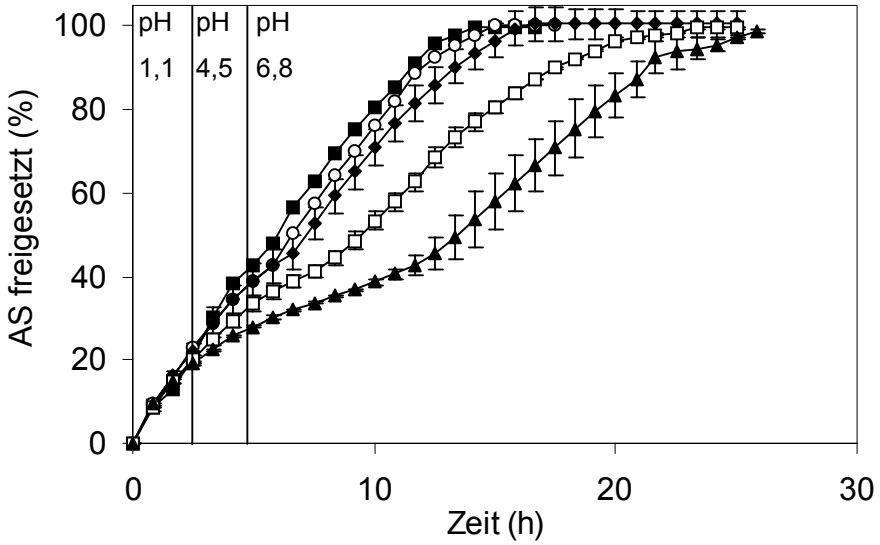


Abb. 99: Einfluss einer Variation der Menge an zugesetztem HPMCS HF auf die Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700 – x mg, HPMCAS HF x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=5-6)

HMPCAS HF:

■ 0 mg ○ 50 mg ♦ 100 mg
□ 200 mg ▲ 350 mg

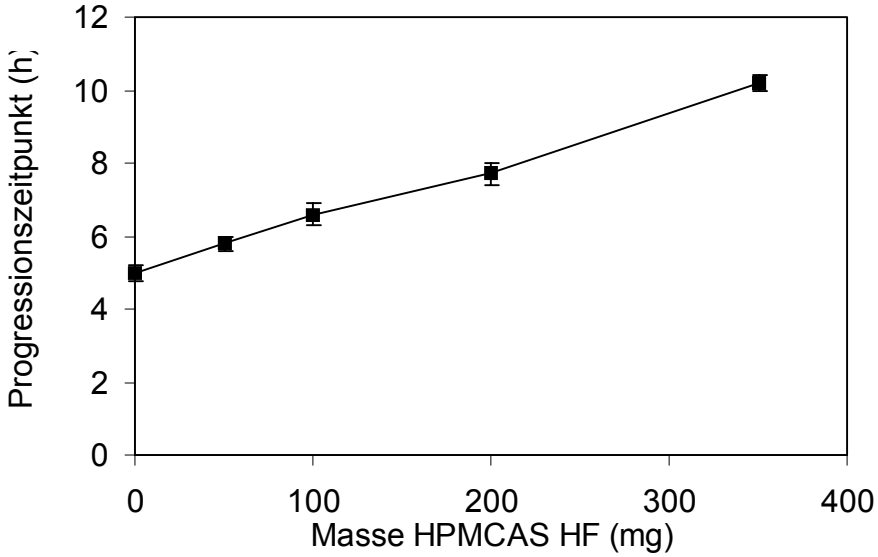


Abb. 100: Einfluss der Variation der Masse an zugesetztem HPMCAS HF auf den Progressionszeitpunkt einer Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700 - x mg, HPMCAS HF x mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm$ s, n=5-6)

5.3. Variation der Tablettengeometrie

Eine weitere Möglichkeit, Ausmaß und Zeitpunkt der Progression zu variieren, stellt die Konzeption von Tabletten unterschiedlicher Geometrie dar. Die in der Literatur beschriebene Variationsbreite reicht dabei von einfachen Systemen [89, 109, 193] bis hin zu komplexen multiple hole [109] oder Ring-Tabletten [94, 215]. Bei der in Abb. 101 dargestellten Freisetzung werden Tabletten mit verschiedenen Massen verwendet, die sich lediglich in ihrer axialen Ausdehnung und damit in der Größe ihrer Oberfläche unterscheiden. Mit zunehmender Oberfläche kommt es dabei sowohl bei erosions – als auch bei diffusionskontrolliert freisetzenden Systemen zur Erhöhung der Freigaberate aus der Arzneiform [99, 110, 124]. Daneben führt die zunehmende Tablettenmasse erwartungsgemäß zu einer verlängerten Freigabedauer. Der Progressionszeitpunkt bleibt jedoch relativ konstant, und der Anteil der nach Einsetzen der Progression freigesetzten Wirkstoffmenge nimmt daher mit steigender Tablettenmasse zu (Abb. 101).

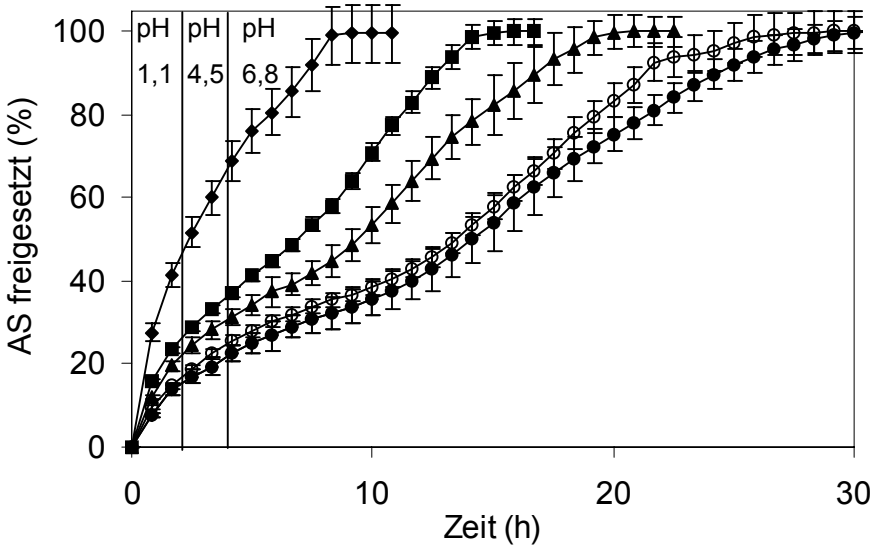


Abb. 101: Einfluss der Tablettengeometrie auf die Freisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 43,75 % HPMCAS HF 43,75 %, Pentoxifyllin 12,5 %; Durchmesser d einheitlich 13 mm; Steghöhe h: variabel ($\bar{x} \pm s$, n=6)

♦	200 mg	h = 1,42 mm	■	400 mg	h = 2,40 mm
▲	600 mg	h = 3,52 mm	○	800 mg	h = 4,60 mm
●	1000 mg	h = 5,71 mm			

Die Erosion der Gelschicht und damit das Einsetzen der Progression der Freisetzung erfolgen, gleiche Penetrationsgeschwindigkeit der Lösungsmittelfront vorausgesetzt, zu gleichen Zeitpunkten für die unterschiedlichen Geometrien, da das Herauslösen des magensaftresistenten Zusatzstoffes aus Gelschichten gleicher Dicke in etwa gleiche Zeiten in Anspruch nimmt. Durch die zunehmende Tablettenhöhe verbleibt jedoch ein zunehmend größerer trockener Kern innerhalb des Presslings, der in der Folge durch Erosion zur Progression der Freisetzung beiträgt (Abb. 102).

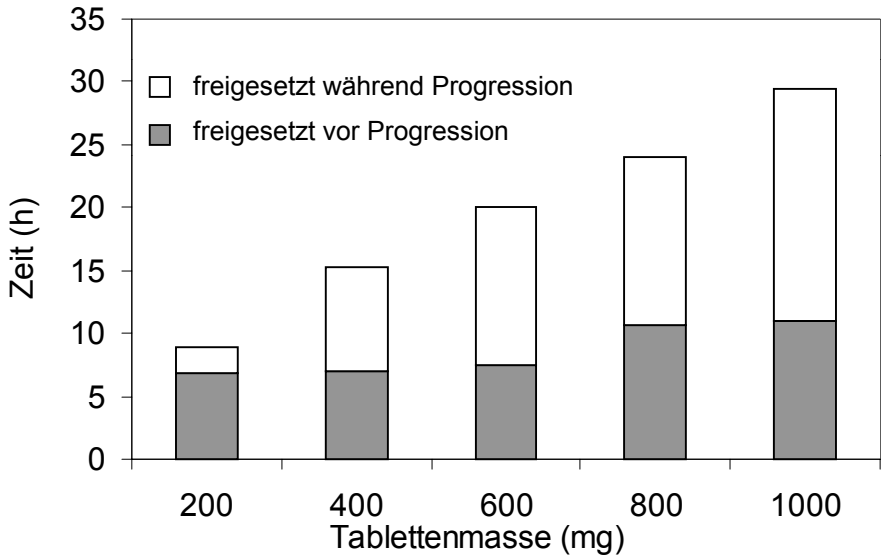


Abb. 102: Anteil der freigesetzten Arzneistoffmenge vor und nach dem Einsetzen der Progression aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 43,75 %, HPMCAS HF 43,75 %, Pentoxifyllin 12,5 % mg beim Einsatz von Tabletten verschiedener Masse ($\bar{x} \pm$ s, n=4)

Durch Variation der Tablettengeometrie bzw. -größe ist also jedes Verhältnis von nicht durch Progression und durch Progression freigesetzter Arzneistoffmenge realisierbar, der Zeitpunkt der Progression ist jedoch nicht steuerbar. Zudem wird diese Möglichkeit der Steuerung einerseits bei großen Tabletten, die zu einer entsprechend sinkenden Patientencompliance führen, und andererseits bei sehr flachen Tabletten und den daraus resultierenden Problemen (z.B. Bruchfestigkeit, geringe Dosis) beschränkt.

6. Freisetzung aus Minitabletten

Beim Einsatz von Single unit - Arzneiformen können, vor allem in Verbindung mit Nahrungsaufnahme, durch verzögerte Magenentleerung gravierende Schwankungen der Magen-Darm-Passagezeiten auftreten [119, 120]. Daher werden Multiple units in der modernen Arzneimitteltherapie bevorzugt angewendet. Eine echte Ausschlussgrenze (Cut-off) für das Passieren des

Pylorus mit dem Verdauungsbrei lässt sich zur Zeit nicht definieren [119]. Es kann aber von einer Partikelgröße um 2 mm ausgegangen werden, die völlig ohne Verzögerung in den Dünndarm gelangt. Mit steigender Größe der Partikel nehmen die Magentransitzeiten zu unter gleichzeitiger Erhöhung der Variabilität.

6.1. Freisetzung aus 90 mg Formulierungen

Je fünf 90 mg schwere Presslinge mit einem Durchmesser von 5 mm, Höhe 4,2 mm, werden zusammen in einem Freisetzungsgefäß freischwimmend untersuch (Abb. 103). Die verwendeten Presslinge haben dabei die gleiche prozentuale Zusammensetzung wie die zuvor verwendeten Single units. Neben Pentoxifyllin kommt Theobromin als Arzneistoff zum Einsatz, um die Eignung der konzipierten Minitabletten für schwerlösliche Arzneistoffe zu untersuchen. Zusätzlich werden 5 theobrominhaltige Minitabletten in eine Kapsel der Größe 0 eingebracht und unter den gleichen Bedingungen freigesetzt.
Aufgrund der großen zur Verfügung stehenden Oberfläche der Minitabletten im Vergleich zur Single unit - Formulierung kommt es im Fall der multiple units-Formulierung initial zu einer wesentlich schnelleren Freisetzung des Arzneistoffs. Das schwerlösliche Theobromin wird dabei aufgrund der anfänglichen Diffusionskontrolle des Prozesses langsamer freigesetzt als das leichtlösliche Pentoxifyllin. Erst mit Einsetzen der erosionskontrollierten Progression der Freigabe übersteigt die Freisetzungsgeschwindigkeit des Theobromins die der pentoxifyllinhaltigen Einbettung. Im Vergleich mit den bei Fertigarzneimitteln realisierten Freisetzungsverläufen (s. 7.) ergibt sich ein nahezu identischer Verlauf für das schwerlösliche Theobromin. Nach ca. 7-8 h und 60 % freigesetzter Arzneistoffmenge kommt es zur endbeschleunigten Freisetzung. Die Verkapselung der theobrominhaltigen Formulierung hat auf das Freisetzungsverhalten der Minitabletten praktisch keinen Einfluss, was als Indiz dafür gewertet werden kann, dass nach Einbringen der Kapsel in das Lösungsmedium kein Verkleben der Minitabletten erfolgt.

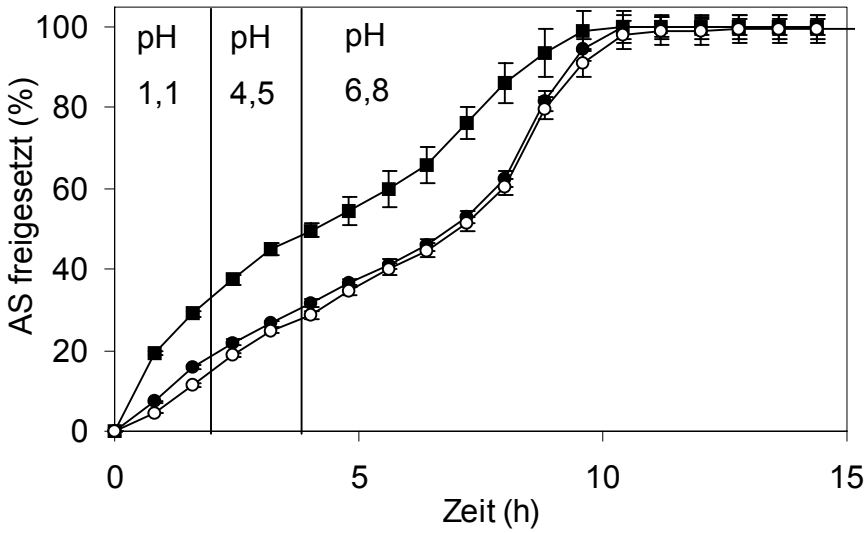


Abb. 103: Arzneistofffreisetzung aus Minitabletten (90mg) der Zusammensetzung MHEC 10000 B 43,75 % mg, HPMCAS HF 43,75 %, Arzneistoff 12,5%, je 5 Minitabletten ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

■ Pentoxifyllin, ohne Kapsel ● Theobromin, ohne Kapsel
○ Theobromin, Kapsel

6.2. Freisetzung aus 20 mg Formulierungen

6.2.1. Formulierungen mit Basispolymer und magensaftresistentem Zusatz

Bei der Formulierung von noch kleineren Minitabletten (nahezu sphärisch) mit einem Durchmesser von 2 mm und einer Masse von ca. 20 mg treten die in der Literatur beschriebenen Unzulänglichkeiten auf [114, 228]. Aufgrund der sehr stark vergrößerten Oberfläche ist der Retardierungseffekt der Arzneiform unzureichend. So kommt es sowohl für die Formulierung mit Pentoxifyllin als auch mit dem schwerlöslichen Theobromin bereits kurz nach Einbringen der Einbettung in das Freisetzungsmedium zu starker Erosion bzw. zum Zerfall der Arzneiform (Abb. 104).

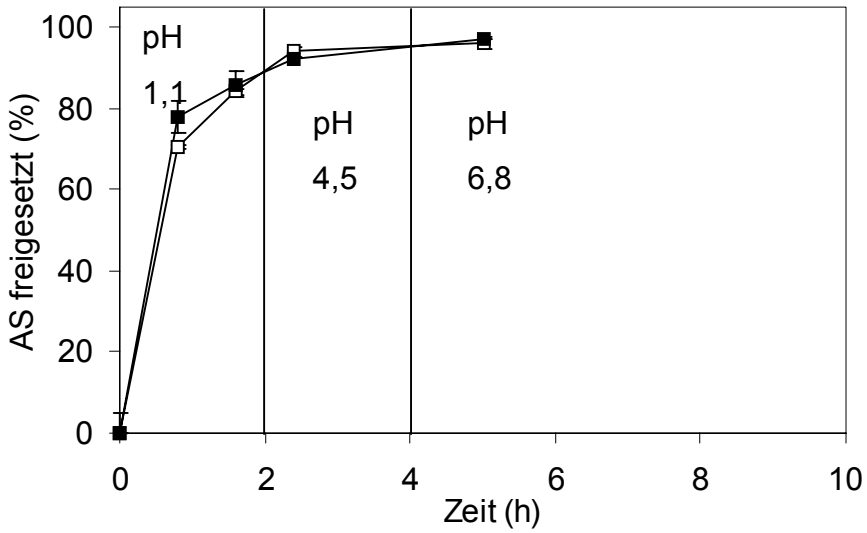


Abb. 104: Arzneistofffreisetzung aus Minitabletten (20mg) der Zusammensetzung MHEC 10000 B 43,75 % mg, HPMCAS HF 43,75 %, Arzneistoff 12,5%; je 8 Minitabletten ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

○ Pentoxifyllin ● Theobromin

Aldermann [2] schlägt vor, diesen Effekt durch Erhöhung des Polymeranteils in der Einbettung zu kompensieren, doch erscheint die Realisierung dieses Vorhabens aufgrund des ohnehin sehr geringen Arzneistoffanteils fragwürdig.

6.2.2. Formulierungen mit magensaftresistentem Polymer als Matrix

In Abschnitt 4.4.3. und 6.2.3. werden dem HPMCAS HF-Zusatz matrixbildende bzw. gelkörperstabilisierende Eigenschaften zugeordnet. Daher soll der Versuch unternommen werden, Minitabletten mit einer Masse von 20 mg mit HPMCAS HF als Matrixbildner ohne MHEC 10000 B zu realisieren.

Analog den Minitabletten mit MHEC 10000 B kommt es zunächst zu rascher Freisetzung (Burst) von ca. 60 % -70 % des in der Formulierung enthaltenen Arzneistoffs (Abb. 105). Im Gegensatz zur MHEC-haltigen Formulierung resultiert jedoch nicht völliger Zerfall, sondern eine Phase sehr langsamer Arzneistoffabgabe, die mit fortschreitender Dauer gegen Null tendiert. Dies entspricht dem Verhalten einer Matrixarzneiform, bei der die kritische Porosität

von etwa 0,35 zur Ausbildung eines bikohärenten Systemes nicht erreicht wurde [22, 23, 198], so dass es dem im Inneren vorliegenden Arzneistoff nicht möglich ist, via Poren aus der Tablette zu diffundieren.

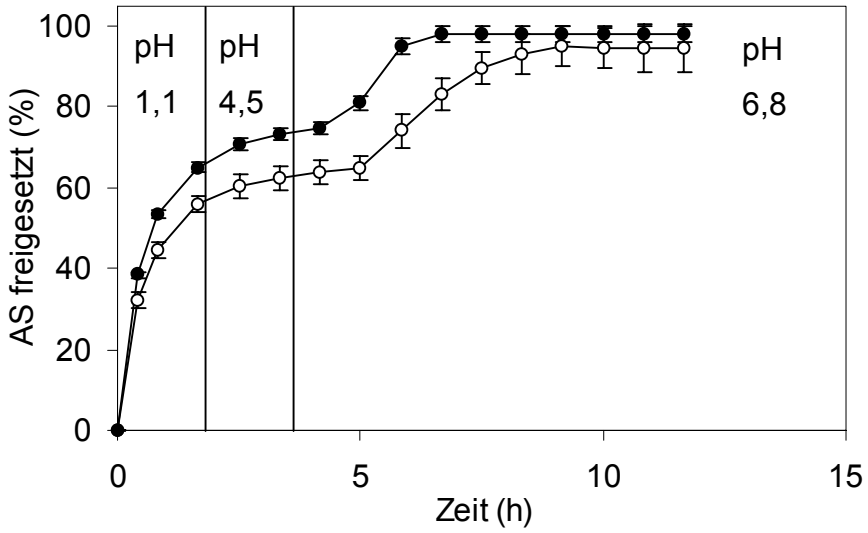


Abb. 105: Arzneistofffreisetzung aus Minitabletten (20mg) der Zusammensetzung HPMCAS HF 87,5 %, Arzneistoff 12,5%; je 8 Minitabletten ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

● Pentoxifyllin ○ Theobromin

Beim Übergang in das neutrale Lösungsmedium nach 4 h setzt die Auflösung der Matrix ein. Zunächst wird dabei die schon arzneistofffreie äußere HPMCAS-Schicht gelöst, was das Auftreten einer kurzen Lagtime bei der Wirkstofffreigabe erklärt. Sowohl der Diffusionsvorgang aus der intakten Matrix, als auch der Auflösevorgang der Einbettung im neutrale Milieu wird dabei durch Inkorporation eines leichtlöslichen Arzneistoffs beschleunigt, woraus für die pentoxifyllinhaltige Einbettung eine insgesamt raschere Freisetzung resultiert (Abb. 105).

6.2.3. Eignung von magensaftresistenten Zusätzen als Matrixbildner

6.2.3.1. Freisetzung

Da die matrixbildenden Eigenschaften des HPMCAS HF wesentlichen Einfluss auf das beobachtete Freisetzungsverhalten und damit auf die Konzeption einer Arzneiform mit endbeschleunigter Freisetzung besitzen, wird im Folgenden untersucht, inwieweit auch andere als magensaftresistente Filmbildner eingesetzte Substanzen ähnliche Eignung zeigen. Dazu werden je 100 mg magensaftresistentes Polymer als Matrixbildner mit 600 mg KCl als Wirkstoff vermischt und zu einer 700 mg schweren Tablette verpresst [121]. Die Freisetzung erfolgt dabei in 0,1 N-HCl, die freigesetzte Menge an KCl wird mittels Leitfähigkeitsmessung erfasst. Die Hydroxypropylmethyl-celluloseacetatsuccinate vom Typ HF, MF und LF bilden stabile Matrices aus, die den Arzneistoff nach der $\sqrt{t}$-Beziehung von Higuchi [72, 73] freisetzten (Abb. 106). Auch für Eudragit L 100-55 kann noch von einer stabilen Matrix ausgegangen werden, während Eudragit S 100 und Eudragit L 100 auch makroskopisch beobachtbarer, starker Erosion unterliegen und schon nach wenigen Minuten zerfallen.

Die Resultate stehen in Einklang mit den unter 2.2. erhaltenen Ergebnissen, nach denen nur der Zusatz der HPMCAS-Typen HF, MF und LF bzw. von Eudragit L 100-55 zur Konzeption von Arzneistoffabgabesystemen mit beschleunigter Endfreigabe geeignet ist, während Eudragit S 100 und L 100-haltige Formulierungen zum schnellen Zerfall der Einbettungen neigen.

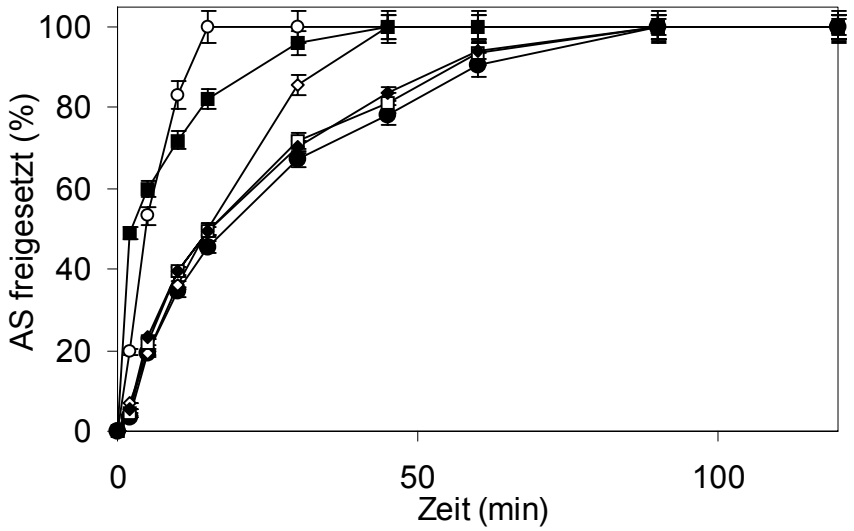


Abb. 106: Arzneistofffreisetzung aus Tabletten der Zusammensetzung magensaftresistenter Zusatz 100 mg, KCl 700 mg ($\bar{x} \pm$ s, n = 3) in 0,1 N-HCl

magensaftresistenter Zusatz:

○	Eudragit L 100	■	Eudragit S 100
◊	Eudragit L 100-55	♦	HPMCAS MF
□	HPMCAS HF	●	HPMCAS LF

6.2.3.2. Härtetest

Die unter 6.2.3.1. postulierten matrixbildenen Eigenschaften einiger magensaftresistenter Zusätze werden durch Verpressen von je 300 mg reinem Polymer und anschließendem Bruchfestigkeitstest der so erhaltenen Presslinge überprüft (Abb. 107). Die resultierenden Ergebnisse können als weiteres Indiz für die zuvor gemachten Aussagen gewertet werden. Die höchste Bruchfestigkeit erzielen dabei die Presslinge aus HPMCAS HF, LF und MF mit einer Bruchfestigkeit über 100 N. Auch das ebenfalls stabile Matrices bildende Eudragit L 100-55 zeigt hohe Bruchfestigkeit, während bei Eudragit L 100 und S 100 deutlich geringere Werte registriert werden (ca. 80 bzw. 50 N).

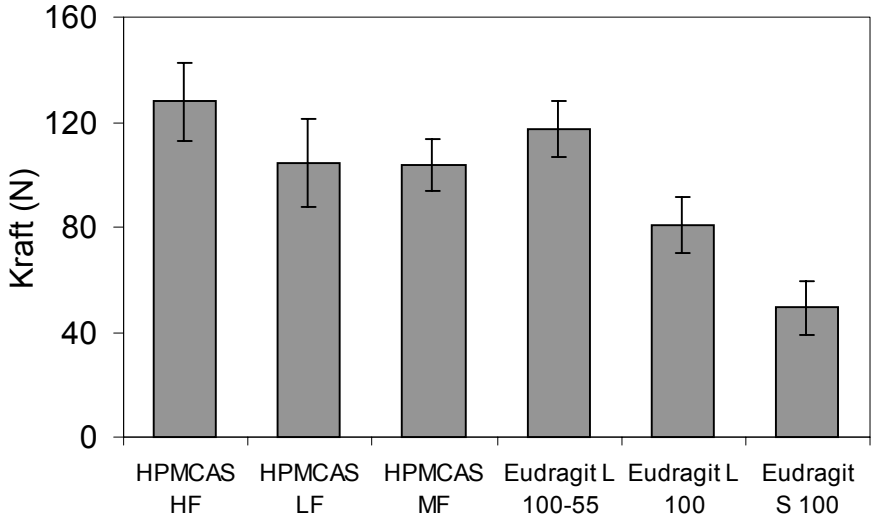


Abb. 107: Tablettenhärte von Presslingen (300 mg, d=13 mm) aus magensaftresistenten Polymeren ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

7. Untersuchungen an Fertigarzneimitteln

Um das im Rahmen der Untersuchungen beschriebene Arzneistoffabgabesystem mit am Markt befindlichen Systemen zu vergleichen, werden die beiden Fertigarzneimittel Adalat® Eins und Corinfar® uno einer Freisetzungsuntersuchung mit identischen Bedingungen unterzogen.

7.1. Adalat® Eins

Das Fertigarzneimittel Adalat® eins enthält 60 mg des Koronartherapeutikums Nifedipin in einer Coat-Core-Formulierung, wie sie in Abschnitt B. III.1. beschrieben wurde. Als Hydrokolloide sind mittel und niedrigviskose Hydroxypropylcellulosen und Methylhydroxypropylcellulose enthalten. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit des Nifedipins (<11µg/ml) [102], muss den Freisetzungsmedien Natriumlaurylsulfat (SDS) zur Solubilisierung des freigesetzten Arzneistoffs zugegeben werden, um Sink -Bedingungen während der Freisetzung zu gewährleisten. Maggi et al [129] halten dafür Konzentrationen zwischen 0,5 und 1 % SDS für ausreichend. In den folgenden Untersuchungen wird ein 1%iger Zusatz verwendet.

7.1.1. Freisetzung mit pH-Gradient

Die vom Hersteller angegebene Dauer einer linearen Freisetzung über ca. 10 h wird dabei annähernd erreicht (Abb. 108). Ein ebenfalls postulierter erneuter Anstieg der Plasmaspiegelkonzentration nach 10-14 h muss angesichts der vorliegenden Freisetzungsdaten als unwahrscheinlich betrachtet werden, da es trotz schnell freisetzenden Kerns der Formulierung zu keiner endbeschleunigten Freisetzung aus der Formulierung kommt. Daneben wird hohe Variabilität der einzelnen Freisetzungen beobachtet. Während bei zwei Tabletten nach Auflösung der Umhüllung schnelle Erosion des Kerns erfolgte, war bei den restlichen vier Tabletten makroskopisch kein Unterschied zwischen der Freisetzung aus Mantel und Kern erkennbar.

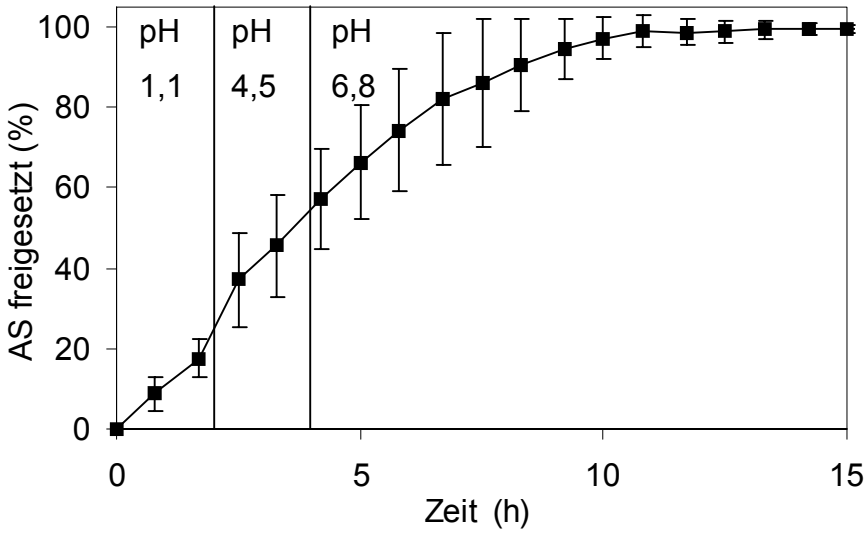


Abb. 108: Nifedipinfreisetzung aus einer Adalat® eins 60 mg - Formulierung; Zusatz von 1% Natriumlaurylsulfat (SDS) ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

7.1.2. Freisetzung bei diskreten pH-Werten

Die Freisetzung bei diskreten pH-Werten ergibt für saure pH-Werte etwas schnellere Arzneistofffreigaben. Bei pH 1,1 ist die Freisetzung bereits nach 6 - 7 h fast vollständig beendet, während die Freisetzung bei pH 4,5 und 6,8 eine Freisetzungsdauer von deutlich über 10 h zeigt (Abb. 109). Dabei kommt es bei der Freisetzung im Lösungsmedium mit pH 6,8 nach ca. 8-9 Stunden zu einem gewissen Anstieg der Freisetzungsgeschwindigkeit, die sich auch visuell einem schnellen Zerfall des Kerns zuordnen lässt.

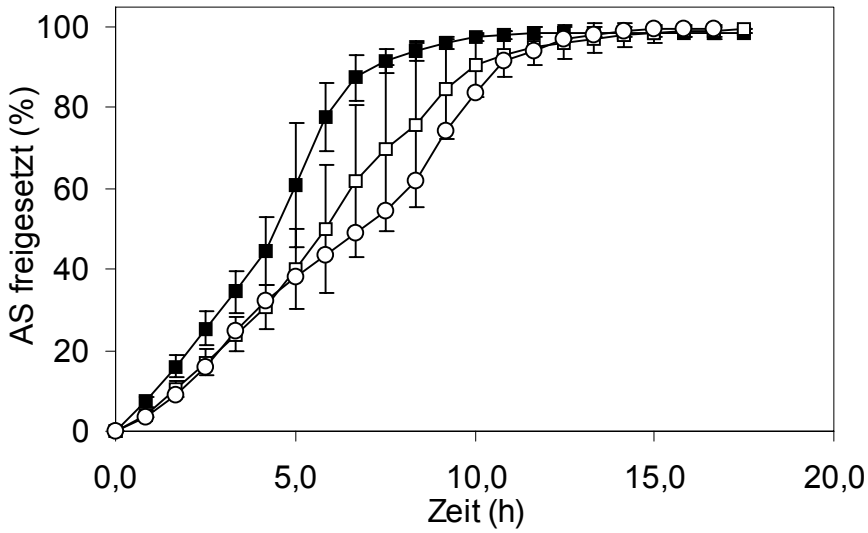


Abb. 109: Nifedipinfreisetzung aus einer Adalat eins® 30 mg - Formulierung; Zusatz von 1% Natriumlaurylsulfat (SDS) ($\bar{x} \pm s$, n = 6)

■ pH 1,1 □ pH 4,5 ○ pH 6,8

7.2. Corinfar® uno

Das als Antihypertonikum und bei Angina pectoris eingesetzte, Nifedipin-haltige Präparat Corinfar uno® soll ebenfalls ausreichende Plasmaspiegel nach einmaliger Verabreichung über einen Zeitraum von 24 h gewährleisten. Nifedipin wird dabei im Sinne einer Initialdosis zunächst schnell aus einer ersten Schicht, die quervernetztes Polyvinylpyrrolidon als Sprengmittel enthält, freigesetzt (Abb. 110). Die weitere Arzneistoffabgabe erfolgt dann über einen Zeitraum von bis zu 15 h annähernd nach einer Kinetik nullter Ordnung aus einer Schicht mit Hydroxypropylmethylcellulose als Basispolymer. Maggi et al. [128] konzipieren ähnliche Freisetzungsverläufe jedoch mit quervernetzter Na-Carboxymethylstärke (Primojel®) als Sprengmittel in der Schicht, die die Initialdosis freisetzt.

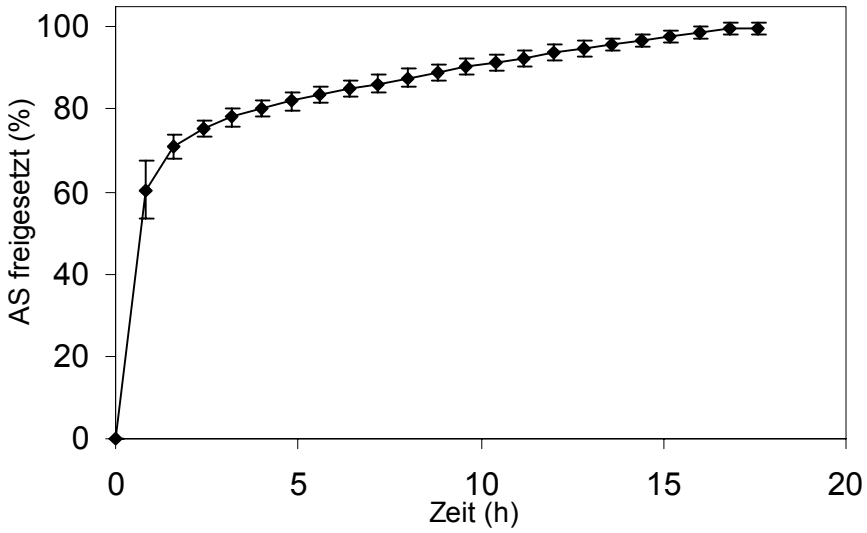


Abb. 110: Nifedipinfreisetzung aus Corinfar uno® - Formulierung; Zusatz von 1% Natriumlaurylsulfat (SDS) ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

8. Zusammenfassung

1. Der Zusatz von magensaftresistenten Polymeren zu Celluloseethereinbettungen kann zur Konzeption von Arzneistoff-abgabesystemen mit pH-abhängiger Progression der Freisetzung in der Endphase ausgenutzt werden.

2. Bei der Auswahl des magensaftresistenten Polymers als Zusatzstoff sind folgende Kriterien von entscheidender Bedeutung:

   - Auflöse pH-Wert: Der Auflöse pH-Wert sollte bei ausreichend hohen pH-Werten liegen, um eine Progression der Freigabe erst in tieferen gastrointestinalen Segmenten zu gewährleisten.

   - Matrixstabilisierende Wirkung: Der Zusatz sollte den sich ausbildenden Gelkörper im sauren Milieu stabilisieren und so einen vorzeitigen Zerfall der Einbettung verhindern.

   Den Anforderungen entsprechen ein Polymer vom Typ der sauren Polymethacrylate, Eudragit L 100-55, sowie HPMCAS LF, MF und HF ,wobei letzteres wegen seines hohen Auflöse pH-Wertes als besonders geeignet erscheint.

3. Als Basispolymer stellt im Rahmen der Untersuchungen Methylhydroxyethylcellulose (MHEC 10000 B) das Hydrokolloid der Wahl dar. Seine Verwendung garantiert die Konzeption von langsam erodierenden Arzneistoffabgabesystemen mit relativ hoher hydrodynamischer Stabilität und geringer Anfälligkeit gegen Ionenstärkeschwankungen im physiologischen Bereich.

4. Die durchgeführten Untersuchungen lassen folgenden Mechanismus für die Progression der Freigabe plausibel erscheinen:

   - In saurem Milieu wird der Arzneistoff zunächst diffusionskontrolliert ins Lösungsmedium abgegeben. Das zugesetzte magensaftresistente Polymer liegt zu diesem Zeitpunkt unlöslich innerhalb der äußeren, transparenten Gelschicht vor und trägt zu deren Stabilität bei.

   - Beim Übergang in ein neutrales bzw. alkalisches Lösungsmedium beginnt das magensaftresistente Polymer sich aus der Gelschicht zu lösen und diffundiert ins Lösungsmedium.

   - Nach dem Herauslösen des Zusatzes aus der Gelschicht verliert diese ihre strukturelle Stabilität und unterliegt starker Erosion.

   - Die kontinuierliche Erosion der Gelschicht und die damit verbundene Verkürzung des Diffusionsweges für im noch ungequollenen Kern vorliegenden Arzneistoff führt zur beschleunigten Arzneistofffreigabe.

5. Der stabilisierende Effekt der magensaftresistenten Zusätze auf die Einbettung wird auf deren matrixbildende Eigenschaften zurückgeführt und durch Freisetzungsuntersuchungen und Härtetests an Presslingen aus magensaftresistentem Zusatz belegt.

6. Für die Variation des Freigabeprofils insbesondere von Ausmaß und Beginn der Progression stehen 3 Varianten zur Verfügung:

   - Zusatz von leichtlöslichen Hilfsstoffen zur Erhöhung der Porosität der Matrix (Beginn der Progression)

- Konzeption von Tabletten unterschiedlicher Geometrie (Ausmaß der Progression)

- Variation der Tablettenzusammensetzung z.B. durch Variation des Anteils an magensaftresistentem Zusatz (Beginn und Ausmaß der Progression.

7. Das beschriebene Prinzip erlaubt darüber hinaus die Konzeption von Minitabletten mit einer Masse von 90 mg. Wird nur magensaftresistentes Polymer als Matrixmaterial eingesetzt, so ist auch die Herstellung von noch kleineren Presslingen möglich (20 mg). Aus den hergestellten Minitabletten ist endbeschleunigte Freigabe sowohl für schwer- als auch für leichtlösliche Arzneistoffe möglich.

IV. Progression der Freisetzung durch Zusatz von sauren Quellstoffen

1. Ausgangspunkt der Untersuchungen

Im zweiten Teil der Arbeit soll versucht werden eine pH-abhängige Progression der Freisetzung durch Zusatz von sauren Quellstoffen zu Hydrokolloideinbettungen zu realisieren. Die quellfähigen Zusatzstoffe sollen beim Übergang der Arzneiform in neutral-alkalische Bereiche des Gastrointestinaltraktes zum schnellen Zerfall der Einbettung und zur damit verbundenen verstärkten Freigabe des Arzneistoffes führen.

2. Auswahl und Charakterisierung saurer Quellstoffe

Im Rahmen der Untersuchungen werden die in Tab. 35 aufgeführten Quellstoffe verwendet. Es können folgende Gruppen unterschieden werden:

1. Natriumcarboxymethylcellulose bzw. Natriumcarboxymethylstärke
2. Alginsäure und deren Natriumsalz
3. Polyacrylsäure, auch teilneutralisiert
4. Polyacrylonitril-Hydrogele

Alle eingesetzten Quellstoffe zeichnen sich durch das Vorhandensein von Carboxyfunktionen innerhalb des Moleküls aus, die für das zu beobachtende Quellungsverhalten von essentieller Bedeutung sind. Im Falle der Polyacrylsäuren kommt es durch die Ausbildung negativer Ladungen im Molekül zu einer „Entknäuelung“ der Polymerketten, was in einer erheblichen Viskositätssteigerung resultiert [18]. Für die anderen Quellstoffe ist ebenfalls ein bestimmtes Verhältnis von protonierten und unprotoniert vorliegenden Carboxylgruppen für das Quellverhalten wesentlich.

Tab. 35: Handelsnamen, Produktbeschreibung und verwendete Typen der sauren Quellstoffe

Nr.	Handelsname	Produktbeschreibung	Typ
1	**AC-DI-SOL®**	Natriumcarboxymethylcellulose	- (vernetzt)
2	**Blanose®**	Natriumcarboxymethylcellulose	7H4XF (vernetzt)
3	**Explotab®**	Natriumcarboxymethylstärke	- (vernetzt)
4	**Ultraamyl®**	Natriumcarboxymethylstärke	- (vernetzt)
5	**Grindsted®**	Alginsäure	PH060
6	**Grindsted®**	Natriumalginat	PH100
7	**Carbopol®**	Polyacrylsäure	934
8	**Carbopol®**	Polyacrylsäure	974 P
9	**Favor®**	Polyacrylsäure/Natriumacrylat	W (vernetzt)
10	**Hypan®**	Polyacrylonitril	TN SS201(vernetzt)

2.1. Quellungsuntersuchungen

List und Muazzam [54, 126] konnten in ihren Arbeiten nachweisen, dass der Quellungsdruck der zugesetzten Zerfallshilfsmittel der entscheidende Parameter für die Sprengwirkung ist. Da der Quellungsdruck experimentellen Messungen nur schwer zugänglich ist [126], wird in zahlreichen Untersuchungen das Quellungsvolumen als quantitatives Merkmal herangezogen [78]. Im Rahmen dieser Arbeit wird der bereits in Abschnitt I.8. eingeführte Quellfaktor als Maß für die Quellfähigkeit eines Zerfallshilfsmittels verwendet. Dabei soll der Quellfaktor von Einbettungen, die einen sauren Quellstoff enthalten, bei verschiedenen pH-Werten bestimmt werden. Abb. 111 stellt zunächst den Quellungsverlauf einer arzneistoffhaltigen Polyvinylalkoholtablette ohne Zerfallshilfsmittel in verschiedenen

Lösungsmedien dar. Es resultieren erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede für die Quellung in Lösungsmitteln mit verschiedenem pH-Wert, gleiche Ionenstärke vorausgesetzt.. Innerhalb der ersten 8-10 h kommt es zunächst zu einer relativ starken Quellung der Einbettung, die sich über mehrere Tage verlangsamt fortsetzt, ohne jedoch einen eindeutig bestimmbaren Endwert zu erreichen. Da für die Arzneistoffabgabe in vivo insbesondere die Quellung in den ersten Stunden von Bedeutung ist, erfolgt die Berechnung des Quellfaktors nach 8 h Quellungszeit.

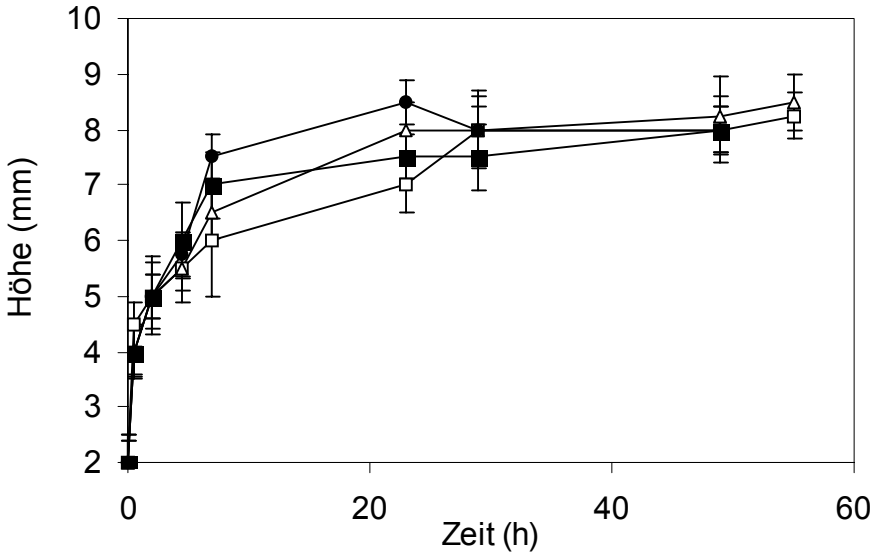


Abb. 111: Axiale Quellung einer Polyvinylalkoholtablette mit PVA 100000 350 mg, Pentoxifyllin 50 mg ($\bar{x} \pm s$; n=3)

□ pH 1,1 Δ pH 4,5 ■ pH 6,8 ● pH 7,8

Man beobachtet eine leichte Zunahme des Quellfaktors mit steigendem pH-Wert bei der PVA 100000-Einbettung (Tab. 36). Dafür dürfte jedoch bei konstanter Ionenstärke nicht der pH-Wert, sondern die unterschiedliche Wasserstruktur der Lösungsmedien verantwortlich sein [228].

Die Quellfaktoren der Methylhydroxypropylcellulose (MHPC 65 SH 4000) liegen in vergleichbarer Größenordnung wie die der Polyyvinylalkoholeinbettung. Eine

Tendenz zur Zunahme mit alkalischer werdenden Freisetzungsmedien ist nicht feststellbar (Tab. 36).

Tab. 36: Quellfaktoren von Hydrokolloideinbettungen mit einer Masse von 400 mg (Ø 13mm, Höhe ca. 2-2,5 mm) bei diskreten pH-Werten ($\bar{x} \pm s$; n=3)

Basispolymer	Quellfaktor (t=8h)			
	pH 1,1	pH 4,5	pH 6,8	pH 7,8
PVA 100000	2,60 ± 0,40	2,78 ± 0,32	3,04 ± 0,22	3,26 ± 0,11
MHPC 65 SH 4000	3,75 ± 0,22	3,61± 0,21	3,58 ± 0,07	3,62 ± 0,14

Die Zugabe von sauren Quellstoffen führt zu verstärkter Quellung wie in Abb. 112 am Beispiel des Superabsorbers Favor® dargestellt. Im neutralen Bereich (pH 6,8) kommt es dabei erwartungsgemäß zu einer stärkeren Quellung als im aciden Milieu (pH 1,1).

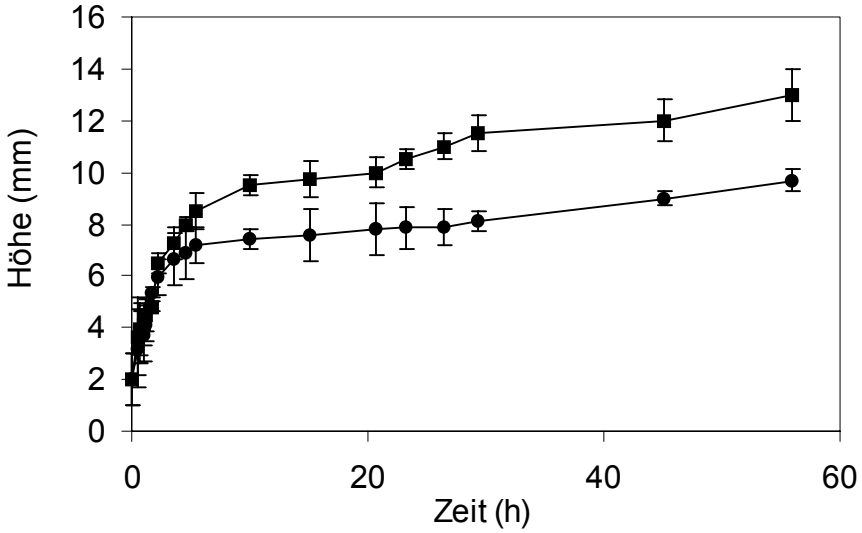


Abb. 112: Axiale Quellung einer Polyvinylalkoholtablette mit PVA 100000 300 mg, Favor® 50 mg, Pentoxifyllin 50 mg (n=3, 37 °C; $\bar{x} \pm s$)

□ pH 1,1 ■ pH 6,8

Diese Tendenz kann im Rahmen dieser Untersuchungen für alle eingesetzten sauren Quellstoffe bestätigt werden (Tab. 37).
Wird PVA 100000 als Basispolymer verwendet, beobachtet man insbesondere nach Zusatz von Blanose®, Alginsäure, Favor® und Hypan® eine starke Volumenzunahme durch Quellung im Lösungsmedium mit pH 6,8.

Tab. 37: Quellfaktoren von Einbettungen der Zusammensetzung Polyvinylalkohol 300 mg, Zusatzstoff 50 mg, Pentoxifyllin 50 mg (x± s, n=3)

Nr.	Handelsname	Quellfaktor (t=8h)	
		pH 1,1	pH 6,8
1	**AC-DI-SOL®**	3,36 ± 0,26	3,41 ± 0,12
2	**Blanose®**	2,76 ± 0,14	4,41 ± 0,44
3	**Explotab®**	2,96 ± 0,16	3,11 ± 0,19
4	**Ultraamyl®**	2,89 ± 0,25	3,41 ± 0,12
5	**Alginsäure**	2,77 ± 0,02	3,99 ± 0,18
7	**Carbopol® 934**	3,26 ± 0,14	3,88 ± 0,22
8	**Carbopol® 974 P**	3,16 ± 0,11	3,24 ± 0,11
9	**Favor®**	3,36 ± 0,29	4,29 ± 0,25
10	**Hypan®**	3,22 ± 0,05	4,31 ± 0,15

Wird die Methylhydroxypropylcellulose MHPC 65 SH 4000 als Einbettungsmaterial verwendet führt der Zusatz von Alginsäure, Carbopol® 934, Favor® und Hypan® zu den stärksten Volumenzunahmen (Tab. 38).

Tab. 38: Quellfaktoren von Einbettungen der Zusammensetzung MHPC 65 SH 4000 300 mg, Zusatzstoff 50 mg, Pentoxifyllin 50 mg (x± s, n=3)

Nr.	Handelsname	Quellfaktor (t=8h)	
		pH 1,1	pH 6,8
1	**AC-DI-SOL®**	3,85 ± 0,21	4,01 ± 0,17
2	**Blanose®**	3,75 ± 0,29	4,31 ± 0,13
3	**Explotab®**	3,72 ± 0,14	4,38 ± 0,05
4	**Ultraamyl®**	3,93 ± 0,23	4,41 ± 0,14
5	**Alginsäure**	3,71 ± 0,04	4,71 ± 0,18
7	**Carbopol 934®**	3,83 ± 0,18	4,49 ± 0,07
8	**Carbopol 974 P®**	3,69 ± 0,08	4,25 ± 0,12
9	**Favor®**	3,96 ± 0,05	4,82 ± 0,15
10	**Hypan® TN**	3,88 ± 0,11	4,83 ± 0,17

2.2. pK_s-Bestimmung nach Parke-Davis

Da eine Einbettung konzipiert werden soll, die pH-kontrollierte Progression der Freisetzung zeigt und die Ergebnisse der Bestimmung des Quellfaktors als erstes Indiz für die pH-Abhängigkeit der „Sprengwirkung“ interpretiert werden können, wird zur genaueren Charakterisierung der pK_s-Wert einiger Quellstoffe nach der in I.4.2.2. beschriebenen differenztitrimetrischen Methode ermittelt.

Favor®

In einem ersten Versuch wird der pK_s-Wert des vernetzten Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat Favor® bestimmt (Abb. 113), das sich durch hervorragende Quellungseigenschaften im neutralen Bereich auszeichnet und im Rahmen der weiteren Untersuchungen vorrangig betrachtet wird.

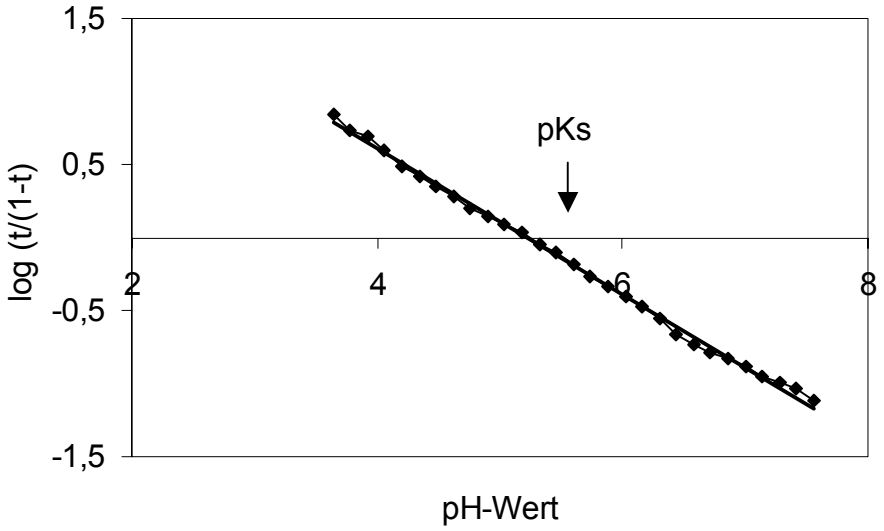


Abb. 113: Ermittlung des pK_s - Wertes von Favor® nach dem Differenztitrationsverfahren von Parke-Davis [156].

Es wird ein pKs-Wert von 5,18 +/- 0,15 ermittelt (n=6) für Favor® ermittelt.

Carbopol® 934

Der pKs-Wert der Polyacrylsäure Carbopol® 934 liegt bei 5,78 +/- 0,03 (n=5) (Abb. 114), was in guter Übereinstimmung mit dem vom Hersteller [17] angegeben Wert von 6,0 +/- 0,5 liegt.

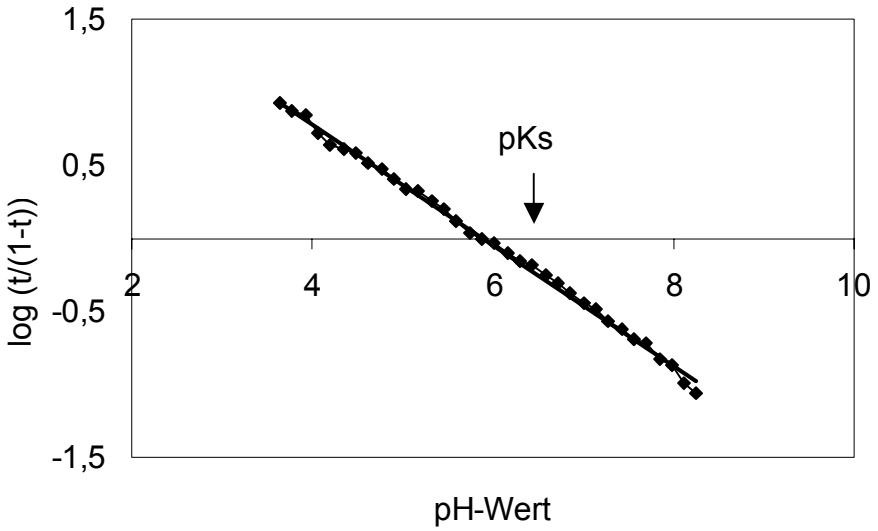


Abb. 114: Ermittlung des pKs_s - Wertes von Carbopol® 934 nach dem Differenztitrationsverfahren von Parke-Davis

3. Freisetzungsuntersuchungen

Um den Einfluss des Quellstoffzusatzes auf die Arzneistofffreigabe zu ermitteln, werden Freisetzungsuntersuchungen unter den in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Bedingungen durchgeführt. Es werden 800 mg-Tabletten verwendet, denen vor dem Verpressen ein bestimmter Anteil des betreffenden Quellstoffes zugesetzt wurde.

3.1. Freisetzung nach Zusatz verschiedener Quellstoffe bei diskreten pH-Werten

Die Freisetzung der Presslinge erfolgt zunächst bei diskreten pH-Werten, wobei gegenüber den Quellungsuntersuchungen (s. 2.1.) zusätzlich ein Freisetzungsmedium mit pH 4,5 eingesetzt wird, um den Ergebnissen der pK_s-Wert-Bestimmung Rechnung zu tragen.

3.1.1. Polyvinylalkoholeinbettungen

Abb. 115 zeigt exemplarisch die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen nach Zusatz des Superabsorbers Favor® zu einer PVA 100000-Hydrokolloideinbettung. Für die Freisetzung in stark acidem Milieu (pH 1,1) resultiert dabei diffusionskontrollierte Freisetzung. Der entsprechende MDT 80 %-Wert unterscheidet sich nicht signifikant von dem der zusatzfreien Formulierung (Tab. 39). In den Lösungsmedien mit pH 4,5 bzw. pH 6,8 ergeben sich abweichende Freigabeprofile, deren MDT 80 %-Werte deutlich unterhalb von denen zusatzfreier Einbettungen liegen. Makroskopisch ist bei der Arzneistoffabgabe bei pH 4,5 bzw. 6,8 verstärkte Erosion des Systems zu beobachten, die allerdings erst (Lagtime) nach ca. 2 h auftritt, was mit der dann ansteigenden Freigaberate korreliert. Im weiteren Verlauf der Freisetzung kommt es zum vollständigen Zerfall der Einbettung. Die im aciden Milieu freigesetzte Formulierung bleibt hingegen bis zum Ende der Freisetzung nahezu intakt.

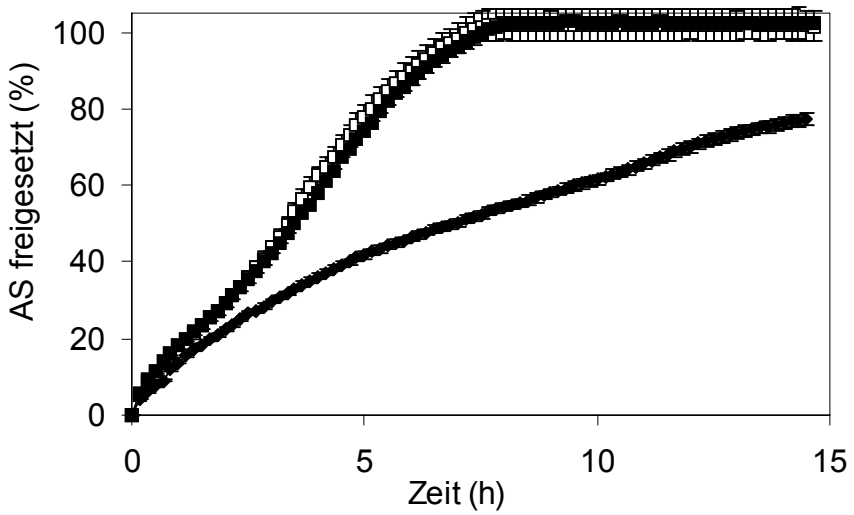


Abb. 115: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Tabletten mit PVA 100000 600 mg, Favor® 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei verschiedenen pH-Werten ($\bar{x} \pm s$, n=5)

♦ pH 1,1 ■ pH 4,5 □ pH 6,8

3.1.2. Celluloseethereinbettungen

Im Gegensatz zu den in Kapitel I und II vorgestellten Abgabesystemen, die auf Polyvinylalkohol als Basispolymer beschränkt waren, und den in Kapitel III beschriebenen Formulierungen, für die sich nur Celluloseether als Einbettungsmaterial verwenden ließen, führt der Zusatz von Quellstoffen bei beiden Polymergruppen zu einer beschleunigten Freigabe in bestimmten Lösungsmedien.

Abb. 116 zeigt die Pentoxifyllinfreigabe aus einer Celluloseethereinbettung nach Zusatz von Favor®. Entsprechend der Polyvinylalkoholeinbettung erfolgt diffusionskontrollierte Freigabe in acidem Milieu (pH 1,1) und signifikant beschleunigte Freigabe bei höheren pH-Werten (4,5 bzw. 6,8). Die erhöhte Freigaberate geht auch bei der Celluloseethereinbettung mit makroskopisch beobachtbarer Erosion einher.

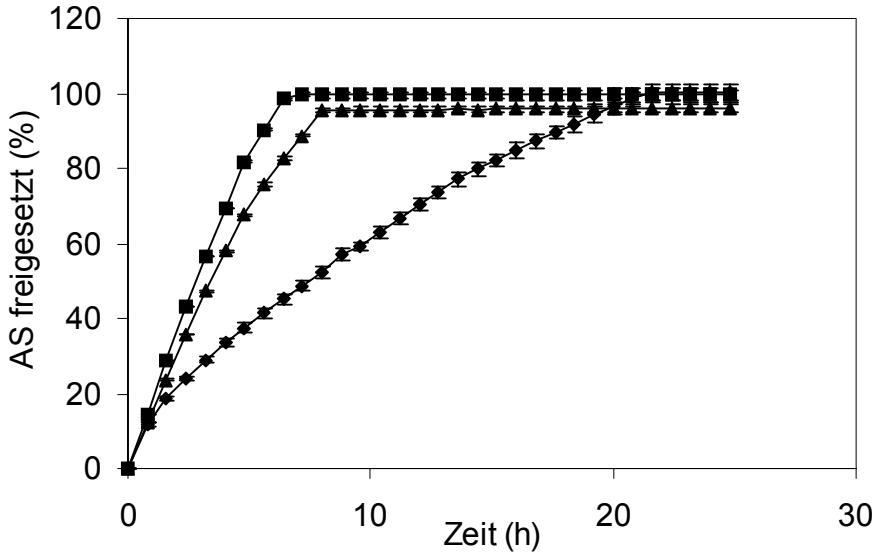


Abb. 116: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Tabletten mit MHPC 65 SH 50 600 mg, Favor® 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg bei verschiedenen pH-Werten ($\bar{x} \pm s$, n=5)

♦ pH 1,1 ▲ pH 4,5 ■ pH 6,8

Die MDT 80%-Werte für Freisetzungen bei diskreten pH-Werten nach Zusatz anderer Quellstoffe sind in Tab. 39 zusammengefasst. Dabei ergeben sich tendenziell ähnliche Ergebnisse, der Anstieg der Freigaberate in den Lösungsmedien mit pH 4,5 und pH 6,8 fällt jedoch in der Regel weniger deutlich aus, als beim Zusatz von vernetzter Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat (Favor®). Uneinheitlich ist der Einfluss der Zusätze auf die Freigabe im stark Sauren: Sie wird durch die sauren Polymere in der Mehrzahl beschleunigt (verstärkte Erosion), in einigen Fällen aber auch verlangsamt (verbesserte Matrixbildung).

Der Einsatz von Carbopol® 974 P führt bei allen eingesetzten Lösungsmedien überraschenderweise zu niedrigeren Freigaberaten und entsprechend höheren MDT 80%-Werten als bei der zusatzfreien Einbettung. Daher werden die folgenden Untersuchungen bevorzugt mit Favor® als Quellstoff durchgeführt.

Tab. 39: MDT 80 % - Werte der Pentoxifyllinfreisetzung aus Hydrokolloideinbettungen der Zusammensetzung Basispolymer 700 - x mg; Quellstoff x mg, Pentoxifyllin 100 mg bei diskreten pH-Werten ($\bar{x} \pm s$, n=3-5)

Basispolymer	**Quellstoff**	**Menge**	**MDT 80 % pH 1,1**	**MDT 80 % pH 4,5**	**MDT 80 % pH 6,8**
	Handelsname	(mg)	(h)	(h)	(h)
PVA 100000			6,4 ± 0,3	7,0 ± 0,3	6,7 ± 0,3
	AC-DI-SOL®	100 mg	5,6 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,2 ± 0,5
	Blanose®	100 mg	5,9 ± 0,4	5,5 ± 0,5	5,1 ± 0,6
		200 mg	5,8 ± 0,1	4,0 ± 0,1	3,7 ± 0,2
	Explotab®	100 mg	5,0 ± 0,1	6,5 ± 0,1	5,4 ± 0,2
	Ultraamyl®	100 mg	5,1 ± 0,2	6,1 ± 0,2	4,9 ± 0,2
	Alginsäure	100 mg	5,8 ± 0,3	4,5 ± 0,3	4,8 ± 0,2
		200 mg	4,5 ± 0,5	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,1
	Carbopol® 934	100 mg	7,6 ± 0,2	5,1 ± 0,1	5,1 ± 0,2
	Carbopol® 974 P	100 mg	9,7 ± 1,6	8,3 ± 0,1	7,5 ± 1,2
	Favor®	**100 mg**	**6,5 ± 0,4**	**2,9 ± 0,3**	**2,8 ± 0,3**
	Hypan®	100 mg	6,4 ± 0,3	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1
MHPC 65 SH 4000			7,3 ± 0,2	7,0 ± 0,1	7,7 ± 0,1
	AC-DI-SOL®	100 mg	9,1 ± 0,7	6,3 ± 0,1	6,7 ± 0,1
	Blanose®	100 mg	9,2 ± 0,2	5,3 ± 0,0	6,2 ± 0,2
		200 mg	7,3 ± 0,0	5,0 ± 0,1	5,3 ± 0,1
	Explotab®	100 mg	9,7 ± 1,5	9,2 ± 1,4	8,4 ± 0,4
	Ultraamyl®	100 mg	8,5 ± 0,8	6,3 ± 0,3	6,0 ± 0,3
	Alginsäure	100 mg	7,5 ± 0,6	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,2
		200 mg	7,7 ± 0,2	3,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1
	Carbopol® 934	100 mg	9,0± 1,1	5,8 ± 0,3	5,6 ± 0,4
	Carbopol® 974 P	100 mg	11,1 ± 0,8	11,6 ± 0,8	10,1 ± 1,2
	Favor®	**100 mg**	**7,2 ± 0,4**	**4,3 ± 0,4**	**3,8 ± 0,2**
	Hypan®	100 mg	7,4 ± 0,2	4,3 ± 0,2	4,3 ± 0,2

Trägt man die MDT 80 %-Werte (pH 6,8) der PVA 100000-Einbettungen gegen die Quellfaktoren der entsprechenden Zusätze auf, so werden höheren Quellfaktoren tendenziell kleinere MDT 80%-Werten zugeordnet (Abb. 117). Dies entspricht der Erwartung, dass Zusätze mit hohem Quellvermögen zu einer starken Erosion und somit zu einer höheren Freigaberate führen als Zusätze mit niedrigem Quellfaktor. Es ergibt sich jedoch, insbesondere aufgrund der großen Standardabweichungen, nur eine schlechte Korrelation (r^2 = 0,4661), was auch von anderen Autoren beschrieben wird

.

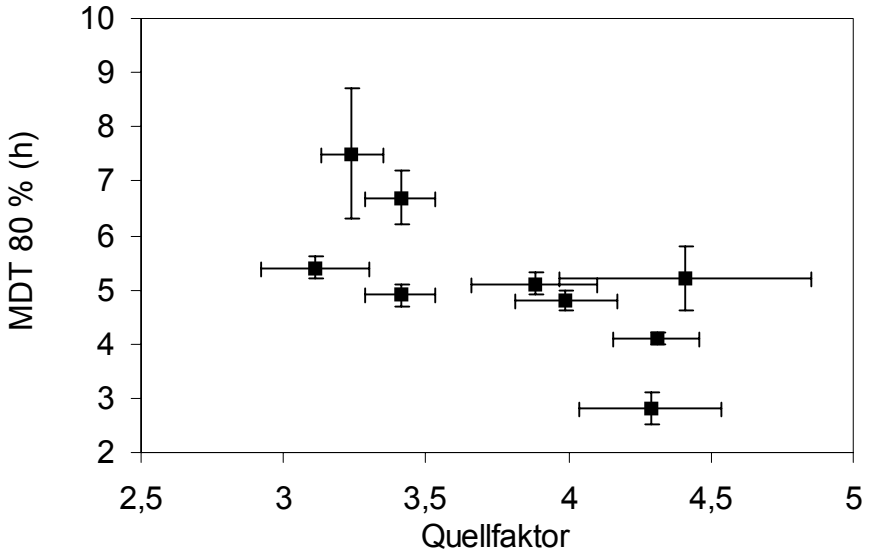


Abb. 117: Korrelation der MDT 80 % Werte für die Pentoxifyllinfreisetzung aus einer PVA 100000-Einbettung gegen die Quellfaktoren der entsprechenden Einbettungen ($\bar{x}_1 \pm s$, $\bar{x}_2 \pm s$, pH 6,8, n=3)

Für die Methylhydroxypropylcellulose MHPC 65 SH 4000 ergibt sich ein ähnliches Bild. Auch hier resultieren für größere Quellfaktoren in der Regel kürzere Freisetzungsdauern (Abb. 118). Die Korrelation ist jedoch ebenfalls nicht stark ausgeprägt (r^2 = 0,4974) und die Einzelwerte von große Standardabweichungen gekennzeichnet.

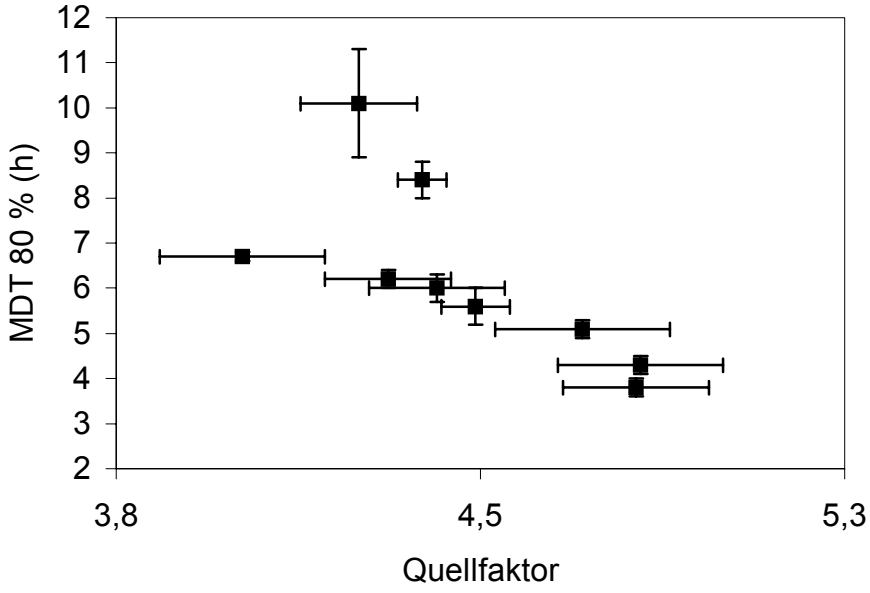


Abb. 118: Korrelation der MDT 80 % Werte für die Pentoxifyllinfreisetzung aus einer MHPC 65 SH 4000-Einbettung gegen die Quellfaktoren der entsprechenden Einbettungen ($\bar{x}_1 \pm s$, $\bar{x}_2 \pm s$, pH 6,8, n=3)

3.2. Freisetzung unter Simulation eines pH-Gradienten

Um den Einfluss ansteigender pH-Werte auf die Einbettung zu überprüfen, werden Freisetzungen mit pH-Gradient durchgeführt. Die Formulierung wird dabei nach 2 h Freisetzung in salzsaurem Milieu (pH 1,1) in ein Lösungsmedium mit pH 6,8 überführt. Progression der Freisetzung setzt nicht unmittelbar mit dem Übergang in das neutrale Medium ein, sondern tritt für Favor® und Carbopol® 934 als Zusatz erst nach einer Lagtime auf (Abb. 119). Für AC-DI-SOL® und Ultraamyl® kommt es erwartungsgemäß zu keiner Progression, da schon die Freisetzungen bei diskreten pH-Werten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Arzneistofffreigaberaten in den einzelnen Lösungsmedien ergaben.

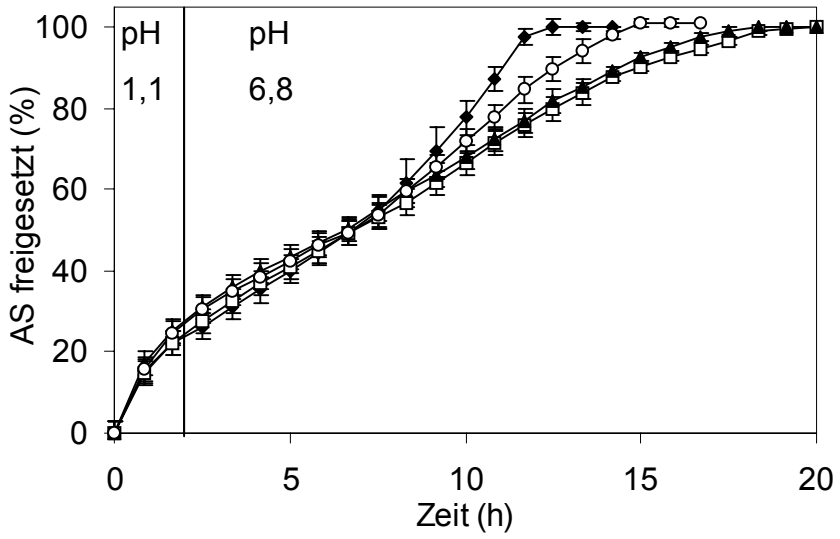


Abb. 119: Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 600 mg, Quellstoff 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm$ s, n=3-6)

Zusatz:

▲ Ultraamyl® □ Carbopol® 934 ○ AC-DI-SOL®

♦ Favor®

Da sich für Alginsäure und Blanose® bei den diskreten Freisetzungen erst bei einem Zusatz von 200 mg signifikante Unterschiede in den Freigabeprofilen der einzelnen Lösungsmedien ergeben (s. Tab. 59), werden auch bei der Freisetzung mit pH-Gradient 200 mg des entsprechenden Quellstoffs zugesetzt. Für beide Quellstoffe ergibt sich ein Freigabeprofil mit Endbeschleunigung, das für Alginsäure als Zusatz eine ausgeprägtere Progression aufweist (Abb.120).

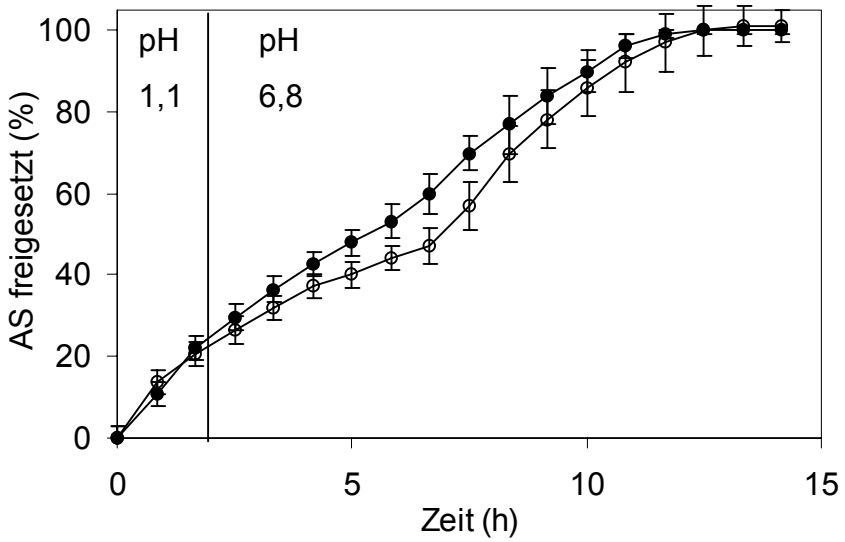


Abb. 120: Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Polyvinylalkoholeinbettung mit PVA 100000 500 mg, Quellstoff 200 mg, Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3-6)

Zusatz

○ Alginsäure ● Blanose®

Werden Celluloseether als Basispolymere verwandt, so kommt es nach Zusatz von Favor® als Quellstoff mit abnehmender Gelstabilität der Einbettung zu einer früher auftretenden Progression der Freisetzung (Abb. 121). Bei einer MHPC 65 SH 4000 - Einbettung tritt daher die Progression deutlich später auf als bei der niedrigviskoseren MHPC 65 SH 50 - Formulierung. Wird die zur Erosion neigende Methylhydroxyethylcellulose MHEC 10000 B als Basispolymer verwendet, so kommt es bereits unmittelbar nach Übergang in das neutrale Lösungsmedium (pH 6,8) zur Progression der Freisetzung und starker Erosion.

Das Einsetzen der Progression der Freisetzung bei den Celluloseethern erfolgt zeitlich vorverlagert und nach geringerem freigesetztem Arzneistoffanteil als bei der PVA 100000-Fomulierung. Aus biopharmazeutischen Gesichtspunkten erscheint daher eine Formulierung auf Polyvinylalkoholbasis geeigneter, da die Progression erst zu einem Zeitpunkt einsetzt, zu dem die Arzneiform in

Abschnitte des Gastrointestinaltaktes vorgedrungen ist, in denen beschleunigte Freigabe aus der Arzneiform erwünscht ist (s. B.II.1.).

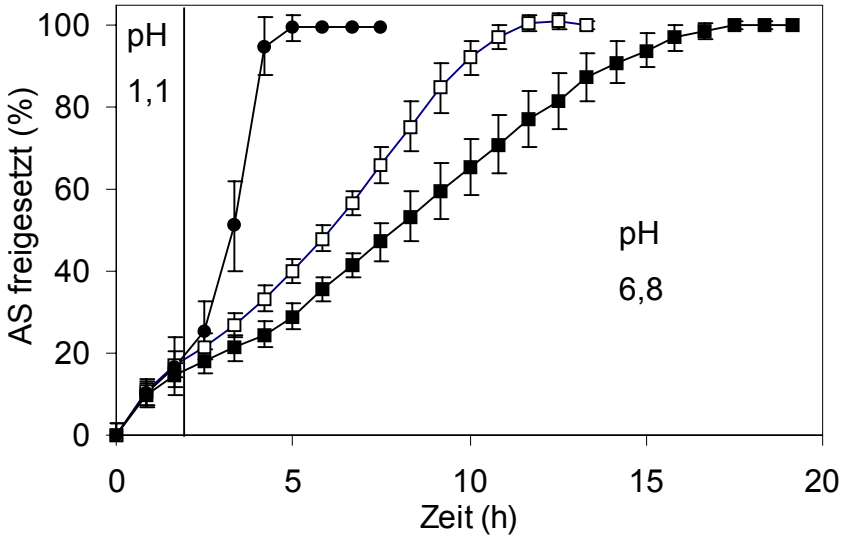


Abb. 121: Pentoxifyllin-Freisetzung aus verschiedenen Celluloseether-einbettungen mit Celluloseether 600 mg, Favor® 100 mg; Pentoxifyllin 100 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3-6)

Zusatz

- ● MHEC 10000 B
- □ MHPC 65 SH 50
- ■ MHPC 65 SH 4000

3.3. pH-Abhängigkeit der Freisetzung

Um eine einsetzende Endbeschleunigung in tiefer liegenden gastrointestinalen Abschnitten zu garantieren, sollte die Progression der Freisetzung erst mit pH-Werten einsetzen, die den dort vorherrschenden entsprechen (s. B.II.1.). Da sich der Zusatz von Polycaryläure/Natriumpolyacrylat (Favor®) zu einer PVA 100000-Einbettung im Laufe der Untersuchungen als geeigneteste Formulierung erwiesen hat, wird eine Einbettung dieser Zusammensetzung bei verschiedenen diskreten pH-Werten freigesetzt (Abb. 122). Während im stark aciden Milieu (pH 1,1 bzw. pH 2,4) diffusionskontrollierte Freigabe beobachtet

wird, kommt es bereits bei einem Lösungsmedium mit einem pH-Wert von 3,3 nach ca. 6-7 h zu einem starken Anstieg der Freisetzungsrate. Eine Erhöhung des Freisetzungs-pH-Wertes auf 3,68 führt dann zu einer bereits nach 2-3 Stunden einsetzenden beschleunigten Freisetzung. Steigert man den pH-Wert weiter bis pH 7,8, so resultieren Freigabeprofile, die sich nicht signifikant von dem bei pH 3,68 erzielten unterscheiden. Für andere saure Quellstoffe zeigen sich tendenziell die gleichen Ergebnisse, wofür schon die Freisetzungen in 3.1. als Indiz gewertet werden können.

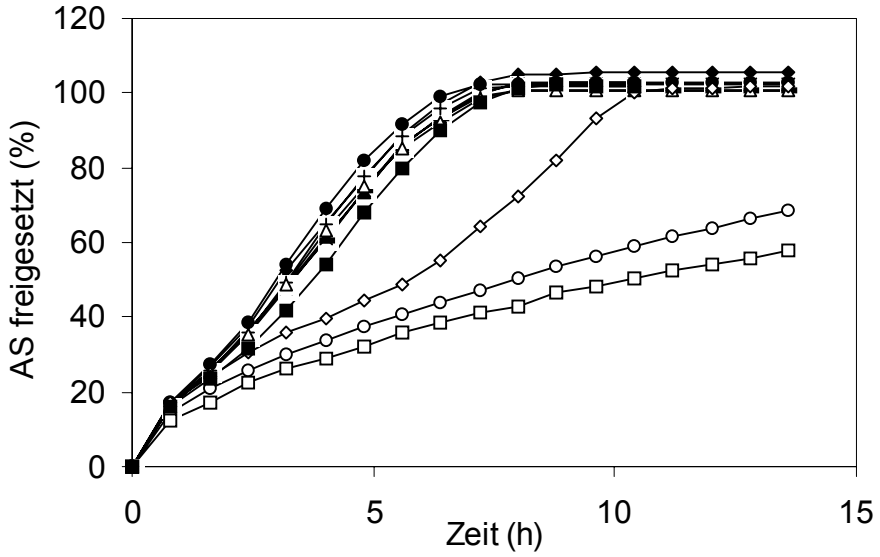


Abb. 122: pH-Abhängigkeit der Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholtabletten mit PVA 100000 600 mg, Favor® 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3-5; Standardabweichung aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet)

○	pH 1,1	□	pH 2,44	◇	pH 3,3
■	pH 3,68	♦	pH 4,44	x	pH 4,76
▲	pH 5,23	Δ	pH 5,61	-	pH 6,03
I	pH 7,0	●	pH 7,8		

Da schon im Magen nach Nahrungsaufnahme ein pH-Wert von bis zu 5 erreicht werden kann (s. B.II.1.), besteht die Möglichkeit einer zu früh einsetzenden

Progression der Freigabe in vivo. Dem steht die u. U. vorteilhafte lange Lagtime nach Wechsel des pH-Werts des Freisetzungsmediums (s. 3.2.) von sauren (pH 1,1) zu neutralem (pH 6,8) Milieu gegenüber.

Analog den in Kapitel I vorgestellten Systemen, muss auch bei den Formulierungen mit sauren Quellstoffen als Zusatz von einem inneren pH-Wert der Einbettung ausgegangen werden. Bei der Freisetzung mit pH-Gradient kommt es daher beim Übergang in ein neutrales Milieu (pH 6,8) nicht unmittelbar zur Progression, da das innerhalb der Einbettung noch vorhandene saure Freisetzungsmedium verdrängt werden muss. Im Gegensatz zu Freisetzungen bei diskreten pH-Werten, bei denen neutrale Freisetzungsmedien unmittelbar zu erhöhten Freigaberaten durch verstärkte Erosion führen, wird daher bei Freisetzungen mit pH-Gradient die oben beschriebene Lagtime beobachtet.

Bei der Entwicklung von endbeschleunigten Freigabesystemen durch Zusatz von pH-abhängig quellfähigen Zusatzstoffen werden in der Literatur häufig die Freisetzungen in stark acidem und neutral alkalischem Medium, in der Regel bei pH 6,8, untersucht [147, 148], und die gewonnen Ergebnisse unkritisch auf die Verhältnisse in vivo übertragen. Im Rahmen der Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen erscheint diese Vorgehensweise fragwürdig (s. 5.).

3.4. Freisetzung nach Zusatz unterschiedlicher Mengen an Quellstoff

Abb. 123 zeigt die Freigabeprofile für unterschiedliche Mengen an Favor® als Zusatz zu einer Formulierung mit PVA 100000. Bereits mit 25 mg (ca. 3%) Quellstoff innerhalb der Formulierung kommt es zur Beschleunigung der Freigabe nach ca. 5 h und 40 % Arzneistofffreisetzung, die zu einer annähernden Linearisierung der Arzneistofffreigabe führt. Eine weitere Erhöhung des Quellstoffzusatzes führt dann führt dann zu einer immer stärker werdenden Endbeschleunigung der Freigabe. Vergehen bei einem Zusatz von 25 mg Quellstoff noch ca. 1 h bis zu einer 100 %igen Arzneistofffreigabe, so resultiert nach einem Zusatz von 200 mg Quellstoff starke Erosion der

Formulierung, die den noch in der Formulierung verbliebenen Arzneistoff innerhalb von 2 h vollständig freisetzt. Unabhängig von der Menge an Zusatz verändern sich Progressionszeitpunkt (5h) und bis zu diesem Zeitpunkt freigesetzter Arzneistofffanteil (ca. 40 %) nicht.

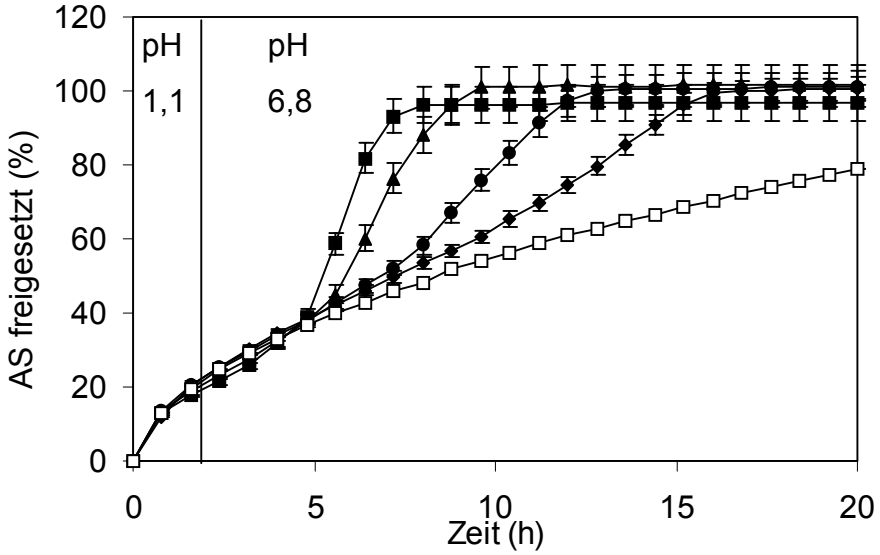


Abb. 123: Einfluss der Menge an zugesetztem Quellstoff auf die Pentoxifyllin-Freisetzung aus Polyvinylalkoholtabletten mit PVA 100000 700-x mg, Favor® x mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3-4; $\bar{x} \pm s$)

Zusatz Favor:

□ 0 mg ♦ 25 mg ● 100 mg
▲ 150 mg ■ 200 mg

4. Erosions-Freisetzungskorrelation

Um die makroskopisch beobachtete Erosion der Einbettung der gesteigerten Arzneistofffreisetzung zuzuordnen, erfolgen Erosions-Freisetzungs-Studien nach dem in Abschnitt I.6. vorgestellten Prinzip. Dazu werden die Einbettungen nach 20, 40, 60 bzw. 80 % freigesetzter Arzneistoffmenge entnommen und die erodierte Masse bestimmt (Abb. 124). Zum Zeitpunkt 1 (20% AS freigesetzt)

sind ungefähr 10 % der Einbettung ins Lösungsmedium erodiert. Die Freisetzung des Arzneistoffs erfolgt zunächst noch stark diffusionskontrolliert. Zu den Zeitpunkten 2, 3 und 4 entspricht die Zunahme des freigesetzten Arzneistoffanteils der zusätzlich erodierten Masse der Einbettung verglichen mit Zeitpunkt 1. Der Arzneistoff wird nun erosionskontrolliert freigegeben. Trägt man die erodierte Masse der Einbettung gegen die freigesetzte Menge an Arzneistoff auf (Abb. 125), so ergibt sich für die Freisetzung in neutralem Lösungsmedium (pH 6,8) eine lineare Beziehung mit sehr guter Korrelation (r^2=0,9971).

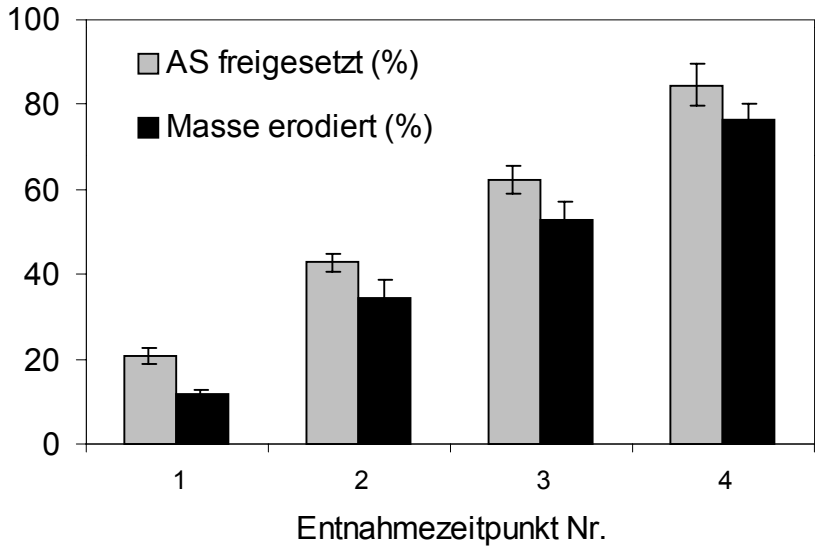


Abb. 124: Korrelation der Pentoxifyllinfreisetzung mit der erodierten Masse einer Polyvinylalkoholeinbettung der Zusammensetzung PVA 100000 600 mg, Favor® 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg, pH 6,8 (n=3; $\bar{x} \pm s$)

Der Zusatz von sauren Quellstoffen zu Hydrokolloideinbettungen führt in neutralen Freisetzungsmedien zu einer Veränderung des Freisetzungsmechanismuses von Diffusionskontrolle zu Erosionskontrolle. Erosions-Freisetzungs-Studien in acidem Milieu implizieren dagegen diffusionskontrollierte Arzneistofffreigabe. Zu jedem Entnahmezeitpunkt ist der

Anteil an freigesetztem Arzneistoff größer als die aberodierte Masse des Presslings (Abb. 125, pH 1,1).

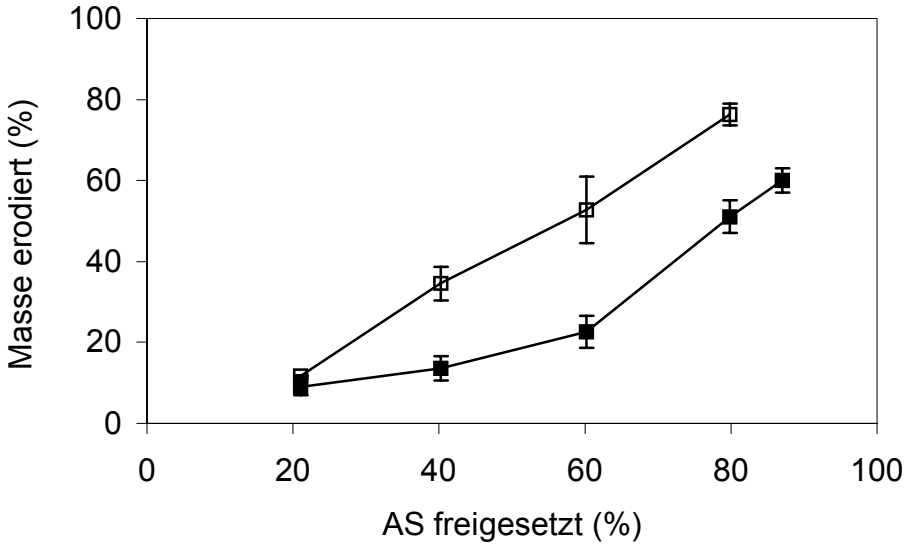


Abb. 125: Korrelation der Pentoxifyllinfreisetzung mit der erodierten Masse einer Polyyvinylalkoholeinbettung der Zusammensetzung PVA 100000 600 mg, Favor 100 mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

□ pH 6,8 ■ pH 1,1

5. Na-Alginat als Matrix

In einer abschließenden Untersuchung soll auf einen Vorschlag von Nakano et al. [148] eingegangėn werden, der eine Hydrokolloideinbettung unter Verwendung von reinem Natriumalginat als Einbettungsmaterial und 50 % Theophyllin als Arzneistoff konzipiert. Nach Übergang der Formulierung aus einem Lösungsmedium mit einem pH-Wert von 1,1 nach 2 h in ein neutrales Medium trat Progression der Freisetzung in der Endphase der Freigabe auf. Abb. 126 zeigt das Freigabeprofil eines entsprechenden Systems im Rahmen der eigenen Untersuchungen. Zunächst zeichnet sich das System durch hohe Stabilität im aciden Milieu aus, beim Übergang nach pH 4,5 kommt es jedoch

zum raschen Zerfall der Einbettung, der bereits nach ca. 3,5 h zur vollständigen AS-Freisetzung führt (Abb.126). Für eine retardierte Freisetzung erscheint das System folglich ungeeignet.

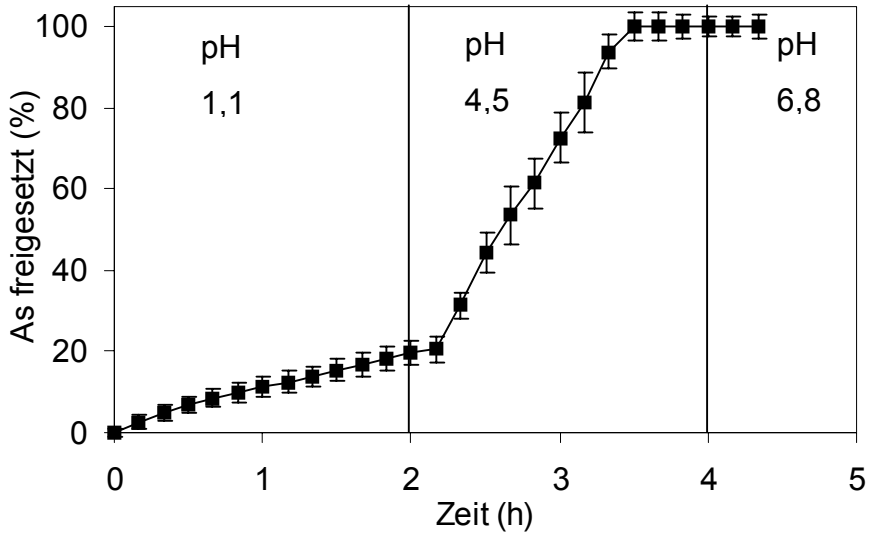


Abb. 126: Pentoxifyllin-Freisetzung aus einer Einbettung der Zusammensetzung: Natriumalginat 250 mg, Pentoxifyllin 250 mg ($\bar{x} \pm s$, n=3)

6. Zusammenfassung

1. Durch Zugabe von sauren Quellstoffen zu Hydrokolloideinbettungen ist eine pH-abhängige Progression der Freisetzung in der Endphase erzielbar. Endbeschleunigte Freisetzung tritt dabei sowohl mit Polyvinylalkohol als auch mit Celluloseethern als Basispolymer auf.

2. Alle eingesetzten Quellstoffe zeichnen sich durch erhöhte Quellfähigkeit im neutralen Milieu aus, die im Rahmen der Untersuchungen über die Quellfaktoren der Substanzen quantifiziert wird (s .2.1.).

3. Die ermittelten Quellfaktoren stehen lediglich in schwacher Korrelation zu den ermittelten MDT 80 %-Werten nach Zusatz der Quellstoffe zu einer Hydrokolloideinbettung. Tendenziell gilt: Je höher das Quellvermögen eines Zusatzes, desto kürzer die Freisetzungsdauer des Systems und desto kleiner der resultierende MDT 80%-Wert der Freisetzung.

4. Polyacrylsäure/Natiumpolyacrylat (Favor®) in Kombination mit PVA 100000 erweist sich als geeigneteste Formulierung, da es neben hoher Sprengwirkung auch eine deutliche Differenzierung des Freigabeverhaltens aus der Einbettung zwischen acidem und neutralem Milieu ermöglicht.

5. Progression der Freisetzung tritt bei der PVA 100000 Einbettung mit Favor als Quellstoff bereits oberhalb eines pH-Wertes von 3,3 deutlich zu Tage, was aus biopharmazeutischen Gesichtspunkten ungünstig erscheint. Dieser Effekt kann aber durch die relativ lange Lagtime bis zum Einsetzen der Progression kompensiert werden, die bei der Freisetzung mit pH-Gradient (pH 1,1bis pH 6,8) auftritt.

6. Erhöhung der Menge an zugesetztem Quellstoff führt zu ausgeprägterer Progression der Freisetzung, Progressionszeitpunkt und bis dato freigesetzter Arzneistoffanteil bleiben jedoch konstant.

7. Mechanismus der Progression der Freigabe ist eine makroskopisch beobachtbare gesteigerte Erosion, die im Rahmen von Erosions-Freisetzungs-Studien mit der freigesetzten Arzneistoffmenge gut korreliert werden kann.

8. Zur Beurteilung von pH-abhängig freisetzenden Retardarzneiformen sind sowohl Untersuchungen bei verschiedenen diskreten pH-Werten sinnvoll (Aufklärung des Mechanismus), als auch Freisetzung mit ausreichend differenzierten pH-Gradienten (Funktionskontrolle).

V. Künstliche Polymerpartikelerosion bei der Verwendung von Methylhydroxyethylcellulose als Einbettungsmaterial

1. Ausgangspunkt der Untersuchungen

Methylhydroxyethylcellulosen als Einbettungsmaterialien können bei der Konzeption von erosionskontrollierten Arzneistoffabgabesystemen mit retardierter Freisetzung zur Erzielung konstanter Arzneistoffabgaberaten verwendet werden [114, 115, 228, 229]. Die Systeme zeichnen sich durch hohe Stabilität gegen hydrodynamische Einflüsse aus, so dass Unterschiede in der Motilität des Gastrointestinaltraktes kaum zu unterschiedlichen Freisetzungsraten führen sollten . In Kapitel IV der vorliegenden Arbeit wurde ein System vorgestellt, das auf der Methylhydroxyethylcellulose MHEC 10000 B als Basispolymer beruht, und sich durch pH-abhängige Progression der Freisetzung auszeichnet.

Der Arzneistoff wird dabei durch einen speziellen Erosionsmechanismus freigesetzt, der nach Lindner [114] als Polymerpartikelerosion (s. B.I.2.4.3.) bezeichnet wird. Zum Einsatz kommen insbesondere schlecht hydratisierende, trübquellende Polymere (z.B. MHEC 10000 B) mit kleiner Quellungsgeschwindigkeit, um eine ausreichende Retardierung des inkorporierten Wirkstoffes zu gewährleisten.

Zuleger [228] führt das beobachtete Freisetzungsverhalten auf während des Herstellungsprozesses nicht oder nur teilweise umgesetzte, unlösliche Cellulosefasern zurück, die die Ausbildung einer kompakten Gelschicht verhindern und die Erosion angequollener Gelpartikel fördern. Die unlöslichen Fasern führen zu einer charakteristischen Trübung des Freisetzungsmediums, die auch nach vollständiger Auflösung des Polymerpresslings dauerhaft bestehen bleibt.

Im Folgenden sollen die unlöslichen Faserbestandteile näher charakterisiert werden, um in einem zweiten Schritt durch Zumischung ähnlicher Fasern zu klarquellenden bzw. von Fasern befreiten Celluloseethern das beobachtete Freisetzungsverhalten nachzuahmen. Diese Maßnahme würde das

beobachtete Freigabeverhalten von herstellungsbedingten Schwankungen des Fasergehaltes einzelner Chargen unabhängig machen und die Reproduzierbarkeit der Freisetzung aus Abgabesystemen mit dem beschriebenen Mechanismus verbessern.

2. Charakterisierung faserhaltiger Methylhydroxyethylcellulosen

Von Zuleger [228] durchgeführte Partikelgrößenanalysen der unlöslichen Bestandteile mittels Coulter-Counter liefern für die verschiedenen untersuchten MHEC ein relativ einheitliches Bild. So wird in der Regel rund 50 % der Fasern eine Größe von unter 4 µm zugeordnet. Die Laserstreulichtanalyse liefert deutlich höhere Werte für die vermessenen Fasern, die jedoch mit einem Median im Bereich von ca. 50 µm immer noch deutlich unterhalb des Medians des Ausgangspulvers liegen. Die erhaltenen Ergebnisse sollen zunächst mittels mikroskopischer Vermessungen überprüft werden.

2.1. Mikroskopische Aufnahmen von Methylhydroxyethylcellulosen

2.1.1. MHEC 10000 B

Abb. 127 zeigt die mikrokopische Aufnahme eines MHEC 10000 B-Pulvers mit einer Korngrößenfraktion von 100-200 µm. Dabei werden die einzelnen Bestandteile des Pulvers deutlich sichtbar. Neben löslichen Bestandteilen, die nach Aufbringen eines Tropfens Wasser auch auf dem Objektträger in Lösung gebracht werden können, werden unlösliche Fasern deutlich erkennbar. Sie liegen für die vermessene Partikelgrößenfraktion in einem Bereich von bis zu 300 µm Länge. Für kleinere Partikelgrößenfraktionen des Pulvers werden jedoch auch sehr kleine Faserbestandteile, die in einem Bereich unter 20 µm liegen, gefunden. Auffallend ist eine feste Verknüpfung der unlöslichen Fasern mit je einem löslichen Partikel, die sich über alle Partikelgrößenklassen zeigt, was auf unvollständige Umsetzung einzelner Fasern schließen lässt. Aus dieser herstellungsbedingten Anordnung der unlöslichen Fasern resultiert eine extrem

homogene Verteilung dieser Fasern innerhalb des MHEC-Pulvers. Dieser Umstand kann die Tatsache erklären, das eine einfaches Zumischen unlöslicher Faserbestandteile zur Erzielung von Polymerpartikelerosion aus MHEC – Einbettungen in der Regel nicht ausreicht [228].

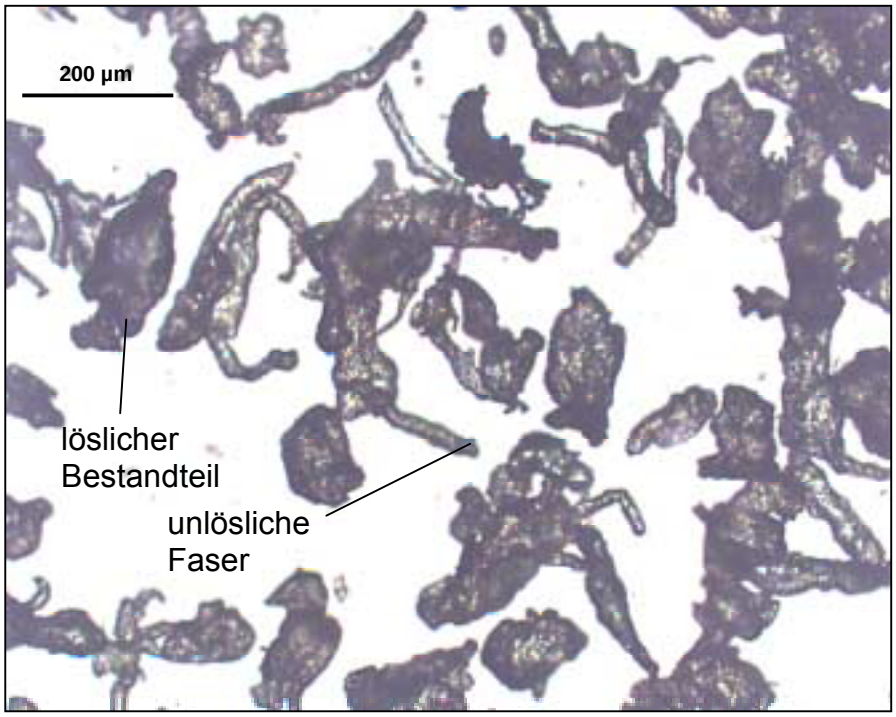


Abb. 127: Mikroskopische Aufnahme eines MHEC 10000 B-Pulvers, Partikelgröße: 100-200 µm

2.1.2. MHEC Typen Metolose SNB 30 T und Tylose MHB 60000 P4

Für MHEC vom Typ Metolose SNB 30 T wird von Zuleger [228] ein Anteil an unlöslichen Fasern von 0,6 ± 0,5 % gefunden und diffusionskontrollierte Freisetzung aus einem intakten Gelkörper beobachtet. Eine mikroskopische Aufnahme des Orginalpulvers (ungesiebt) lässt auch visuell einen deutlich geringeren Faseranteil erkennen (Abb. 128). Metolose SNB 30 T soll neben der

ebenfalls diffusionskontrolliert, jedoch deutlich schneller freisetzenden Metolose SEB 04 T genutzt werden, um durch Zumischung von Fasern das Auftreten des Partikelerosionsmechanismus zu erzwingen, da die beiden MHEC in ihren sonstigen Eigenschaften der faserhaltigen MHEC 10000 B gleichen.

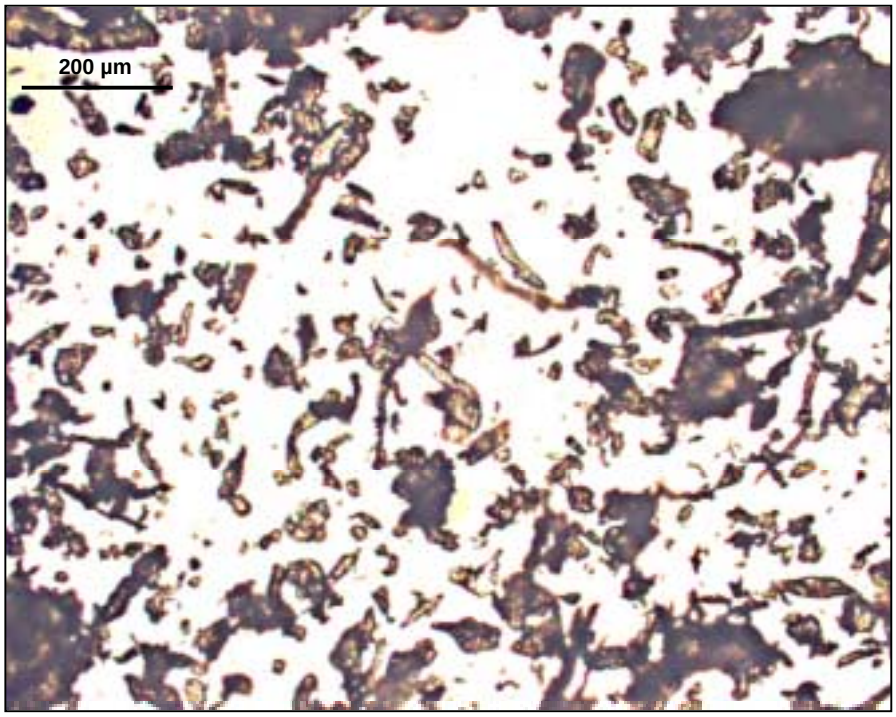


Abb. 128: Mikroskopische Aufnahme eines SNB 30 T Pulvers, ungesiebt

Die mikroskopische Untersuchung der Partikelerosion zeigenden MHEC 60000 P4 Ch.1 mit einem Fasergehalt von 2,4 ± 0,6 % lässt wiederum einen deutlichen Faseranteil erkennen (Abb. 129).

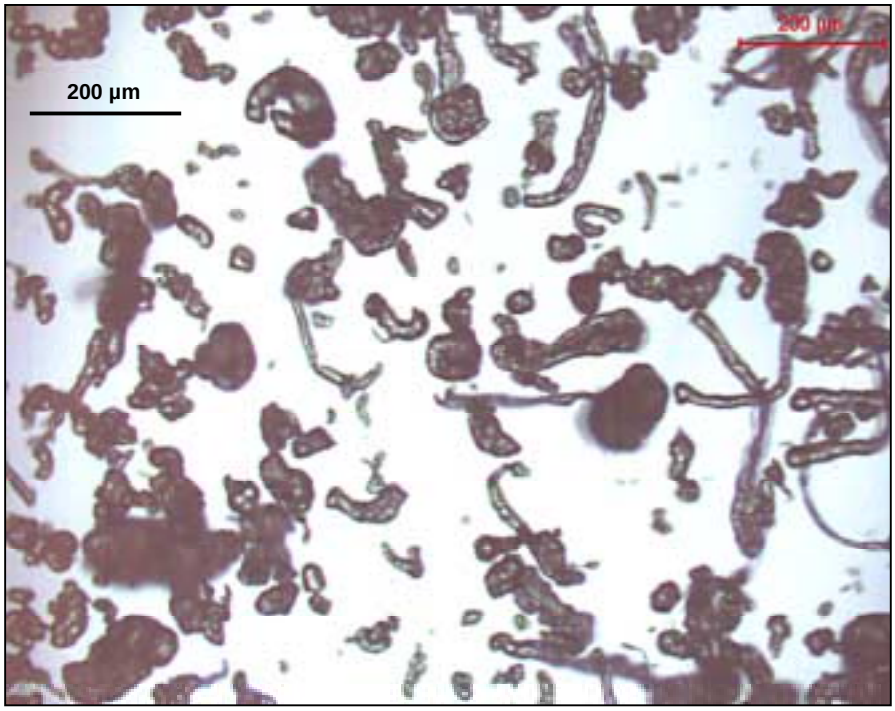


Abb. 129: Mikroskopische Aufnahme: Tylose MHB 60000 P4 Ch.1, ungesiebt

2.2. Trennung von MHEC 10000 B in lösliche und unlösliche Bestandteile

2.2.1. Zentrifugation

In der Literatur [228] wird der Anteil der unlöslichen Fasern einer MHEC 10000 B-Charge nach Ultrazentrifugation mit 4,1 ± 0,8% angegeben. In den nachfolgenden Untersuchungen wird der Faseranteil mit einer herkömmlichen Laborzentrifuge abgetrennt, was zu einem abgetrennten unlöslichen Faseranteil von 3,5 ± 1,0% führt. Die Methode kann also die enthaltenen Fasern nicht im selben Maße wie die Ultrazentrifugation abtrennen, sie ist jedoch weniger zeitaufwendig und erlaubt die Gewinnung größerer Mengen von unlöslichen Fasern und löslichem Polymer als Überstand. Der Überstand wird abgetrennt und das die unlöslichen Fasern enthaltene Sediment getrocknet.

Abb. 130 zeigt mikroskopische Aufnahmen der unlöslichen Fasern in wässriger Lösung.

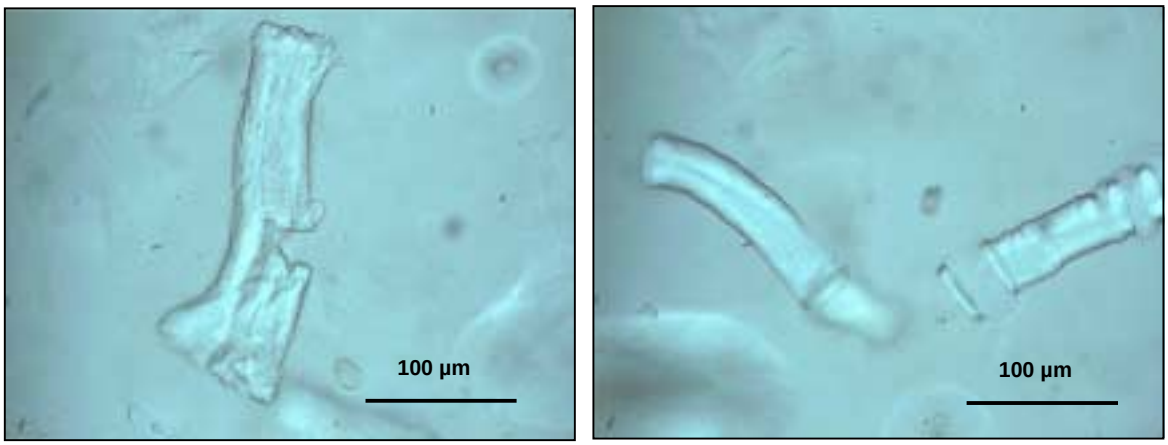


Abb. 130: 200-fache Vergrößerung unlöslicher Faserbestandteile aus MHEC 10000 B nach Zentrifugation

Der wässrige Überstand wird auf eine Temperatur über 70 °C erhitzt, was zur Dehydratisierung und damit Ausfällung des in Lösung verbliebenen Polymeranteils führt. Der ausgefallene Celluloseether wird dann im Trockenschrank bei 130 °C 24 h getrocknet und anschließend mit einer Schlagkreuzmühle vermahlen. Abb. 131 zeigt, dass der resultierende Überstand nahezu frei von unlöslichem Fasermaterial anfällt und die Laborzentrifuge die unlöslichen Fasern praktisch quantitativ abzutrennen vermag.

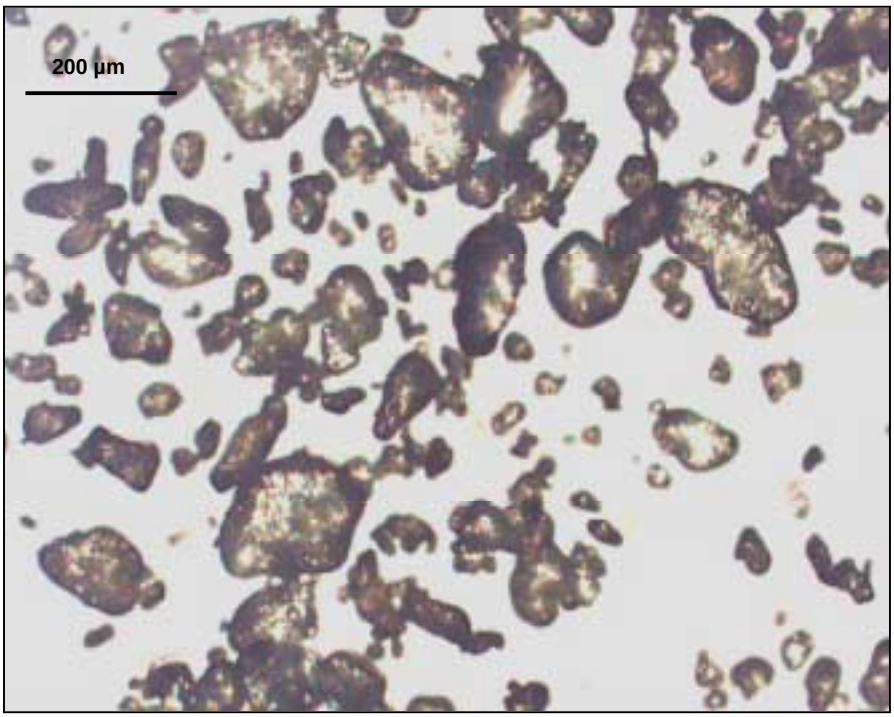


Abb. 131: Mikroskopische Aufnahme: MHEC 10000 B-Pulver nach Auflösung, Zentrifugation, Trocknung und Vermahlung

2.2.2. Freisetzung aus faserfreien und faserhaltigen MHEC 10000 B-Einbettungen

Um einen Zusammenhang zwischen unlöslichem Faseranteil und Partikelerosionsmechanismus zu belegen, werden Presslinge mit Pentoxifyllin als Arzneistoff sowohl aus faserbefreitem als auch aus faserhaltigem Originalprodukt hergestellt und unter gleichen Bedingungen in 0,1 N-HCl freigesetzt. Während die faserhaltige Einbettung erwartungsgemäß Polymerpartikelerosion zeigt und den Wirkstoff über ca. 10 h nahezu linear freisetzt, kommt es bei der faserbefreiten Einbettung zur Ausbildung eines kompakten Gelkörpers und langsamer diffusionskontrollierter Arzneistoffabgabe (Abb. 132). Lediglich gegen Ende der Freisetzung aus der faserbefreiten Formulierung wird Erosion beobachtet, was auf die nicht vollständige Abtrennung der unlöslichen Fasern durch die gewählte Zentrifugationsmethode zurückgeführt werden könnte.

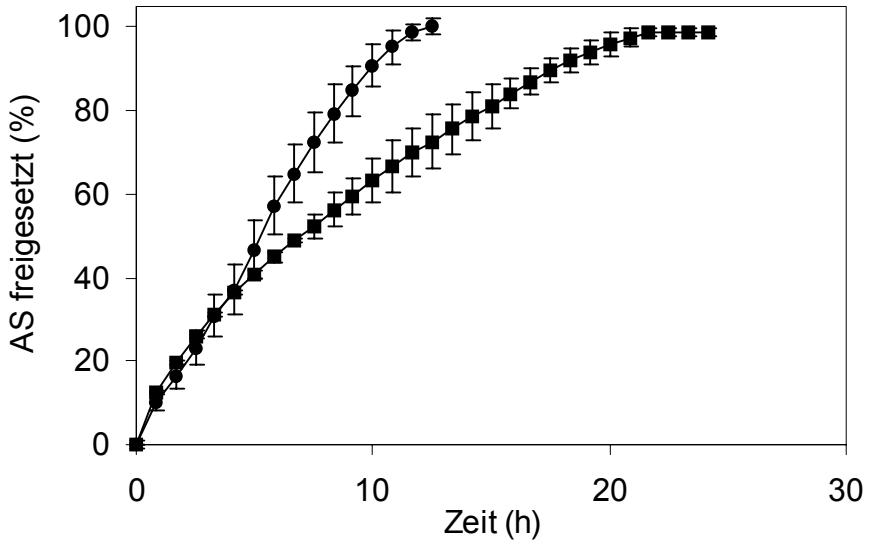


Abb. 132: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700 mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

■ faserbefreit ● faserhaltig

3. Charakterisierung der als Zusatz verwendeten Cellulosefasern

Die auf dem Markt erhältlichen Handelstypen der Cellulose können in zwei Gruppen eingeteilt werden [65]. Gepulverte Cellulosen, die auch als native Cellulosen bezeichnet werden, gewinnt man in einem mehrstufigen Verarbeitungsprozess [19] aus Baumwolle bzw. Laub- und Nadelhölzern. In der resultierenden Cellulose wechseln sich hoch kristalline mit wenig- bzw. nichtkristallinen Bereichen ab. Wird die Rohcellulose vor der Vermahlung einer Säurehydrolyse unterworfen steigt der Kristallinitätsgrad der Cellulose von 40 auf 75-80 % Prozent an, da bevorzugt amorphe Bereiche hydrolysiert werden. Daneben ist der Polymerisationsgrad deutlich niedriger als der nativer Cellulose. Die resultierenden Produkte werden als mikrokristalline Cellulosen (MCC) bezeichnet. Neben besseren Verarbeitungseigenschaften bei der Vermahlung zeichnen sich MCC durch erhöhte plastische Verformbarkeit und verbesserte Fließfähigkeit aus, was zu ihrem bevorzugten Einsatz als Trockenbindemittel bei der Direkttablettierung führt. Tabelle 40 gibt eine Übersicht über die hier verwendeten Cellulosen. Neben nativen und mikrokristallinen Cellulosen kommen dabei mit Avicel® RC- 581 und Avicel® CL-611 zwei sprühgetrocknete mikrokristalline Cellulosen zum Einsatz, die mit unterschiedlichen Anteilen an Natriumcarboxymethylcellulose (NaCMC) koprozessiert wurden. Das vom Hersteller als Schutzkolloid zur Suspensionsstabilisation vorgesehene NaCMC soll bei der Verwendung als Zusatz zu einer Hydrokolloideinbettung verbesserte Quellfähigkeit der MCC und eine daraus resultierende verstärkte Erosion ermöglichen.

Tab. 40: Eingesetzte Cellulose-Handelstypen

Handelsbezeichnung	Typ	Mittlere Faserlänge
		ca. (µm)
Elcema® P 050	nativ	40[1]
Elcema® F 150	nativ	120[1]
Sanacel® 150	nativ	150[1]
Lattice® NT-006	mikrokristallin	6-10[1]
Heweten® 99	mikrokristallin	12[1]
Vivapur® 99	mikrokristallin	12[1]
Vivapur® 102	mikrokristallin	90[1]
Avicel® RC- 581	MCC + NaCMC (8-13 %)[1]	50[2]

[1] Herstellerangaben, [2]mikroskopische Untersuchungen

Abb. 133 zeigt mikroskopische Aufnahmen nativer Cellulosen (vermahlene Handelsprodukte), deren Faserstruktur deutlich erkennbar wird. Die von den Herstellern angegebenen mittleren Faserlängen weichen dabei oft erheblich von den mikroskopisch beobachtbaren ab. Zudem stellt man oft eine breite Partikelgrößenverteilung der einzelnen Produkte fest. So werden für Sanacel® F 150 Faserlängen in der Größenordnung von 10 bis 400 µm beobachtet.

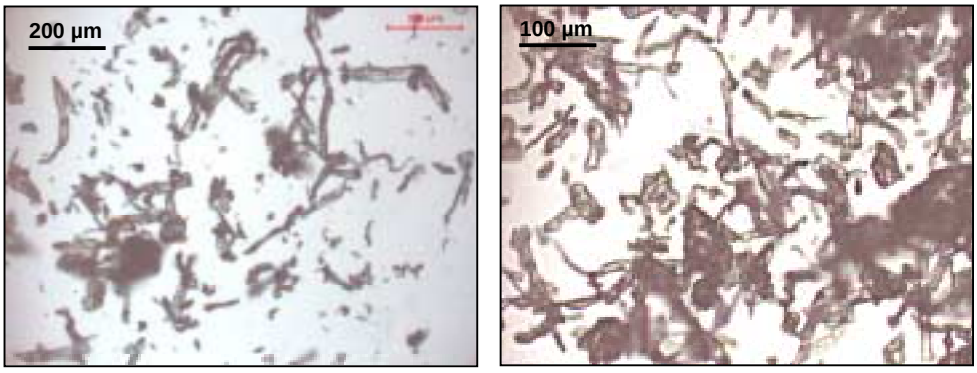


Abb. 133: Mikroskopische Aufnahmen der nativen Cellulosen Typ Sanacel® 150 (linke Seite) und Typ Elcema® P050 (rechte Seite)

Ein homogeneres Bild resultiert bei den eingesetzten mikrokristallinen Cellulosen, was auf die oben erwähnte verbesserte Verarbeitbarkeit bei der Vermahlung zurückzuführen sein dürfte. Abb. 134 zeigt die mikrokristalline Cellulose Heweten 99® mit einer vom Hersteller angegebenen mittleren Faserlänge von 12 µm. Der Fasercharakter bleibt jedoch auch bei den mikrokristallinen Cellulosen erhalten.

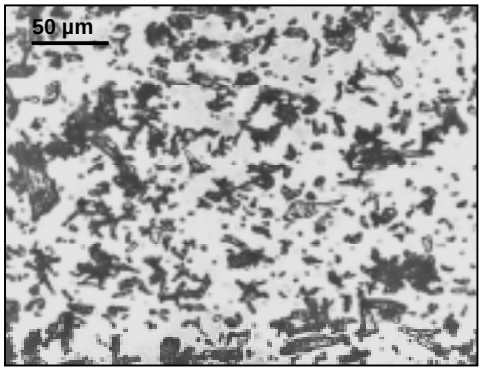


Abb. 134: Mikroskopische Aufnahme der mikrokristallinen Cellulose Heweten® 99

4. Zumischung unlöslicher Fasern zu faserfreien Cellulosederivaten

Da unlösliche Cellulosefasern für den beobachteten Erosionsmechanismus offensichtlich ursächlich sind, wird versucht, durch Zumischen von Cellulosefasern zu faserfreien bzw. von Fasern befreiten MHEC das beobachtete Freisetzungsverhalten zu generieren.

4.1. Manuelles Zumischen der Cellulosefasern zu verschiedenen faserfreien Celluloseethern

Unlösliche Cellulosefasern werden mit dem faserarmen bzw. faserfreien Polymer in der Fantaschale vermischt und nach Arzneistoffzugabe zu 800 mg-Tabletten verpresst. Die Freisetzungsuntersuchungen erfolgen in 0,1 N-HCl.

4.1.1. Tylose MHB 60000 P4

Zuleger [228] beschreibt eine MHEC (Tylose MHB 60000 P4), deren Fasergehalt von Charge zu Charge stark schwankt. Die Charge mit hohem Fasergehalt (Ch.1, Fasergehalt 2,4 %) zeigt dabei im Gegensatz zur faserarmen Charge (CH.2, Fasergehalt 0,3 %) erosionskontrollierte Freisetzung bei ihrer Verwendung als Einbettungsmaterial. Durch Zumischung von 10 % Celulosefasern zur diffusionskontrollliert freisetzenden, faserarmen Charge 2 wird der Versuch unternommen, das Freigabeverhalten der faserreichen Charge nachzuahmen. Weder der Zusatz der mikrokristallinen Cellulose Vivapur 99 (durchschnittliche Faserlänge: 12 µm) noch der Zusatz der nativen Cellulose Elcema P050 (Faserlänge: 40 µm) führen dabei zu einer Änderung des Freigabemechanismus (Abb. 135).

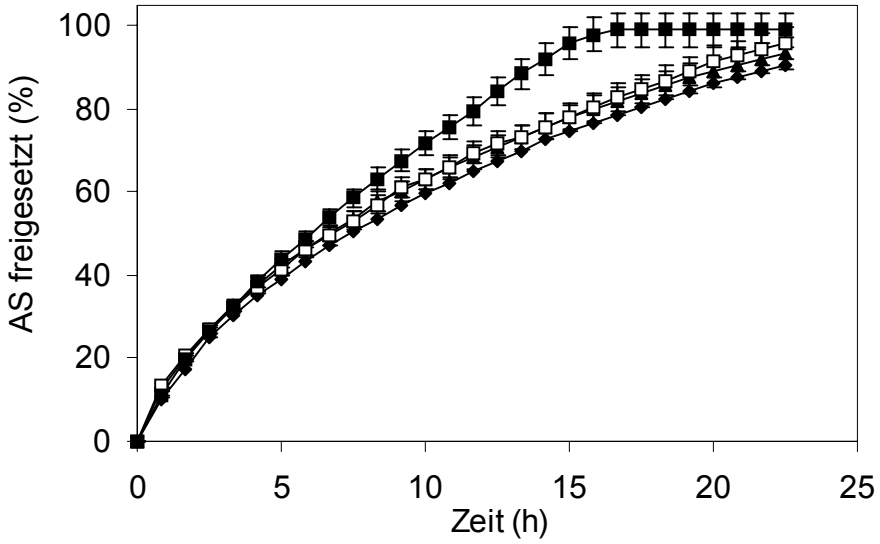


Abb. 135: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC, Typ Tylose MHB 60000 P4, Ch.1 bzw. Ch.2, 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg, (n=3; $\bar{x} \pm s$)

■ Ch.1 (faserreich) ohne Zusatz □ Ch.2 (faserarm) ohne Zusatz
♦ Ch.2, Zusatz: Vivapur 99 ▲ Ch.2, Zusatz: Elcema P050

Die Freigabe des Arzneistoffes erfolgt weiterhin diffusionskontrolliert, allerdings im Vergleich zur Charge ohne Zusatz tendenziell mit etwas geringerer Geschwindigkeit. Den zugemischten unlöslichen Cellulosen können also gewisse Bindungseigenschaften zugeschrieben werden. Daneben wirken die Cellulosefasern offensichtlich als Diffusionshindernis [108].

4.1.2. MHPC 65 SH 50

Da es nicht gelingt, erosionskontrollierte Freisetzung durch Zusatz von unlöslichen Fasern zu diffusionskontrolliert freigebenden Systemen zu erzwingen, wird mit MHPC 65 SH 50 ein klar quellendes Einbettungsmaterial verwendet, das bereits ohne Faserzusatz einen starken Erosionsanteil bei der Freigabe erkennen lässt, ohne jedoch Polymerpartikel ins Lösungsmedium abzugeben (Abb. 136).

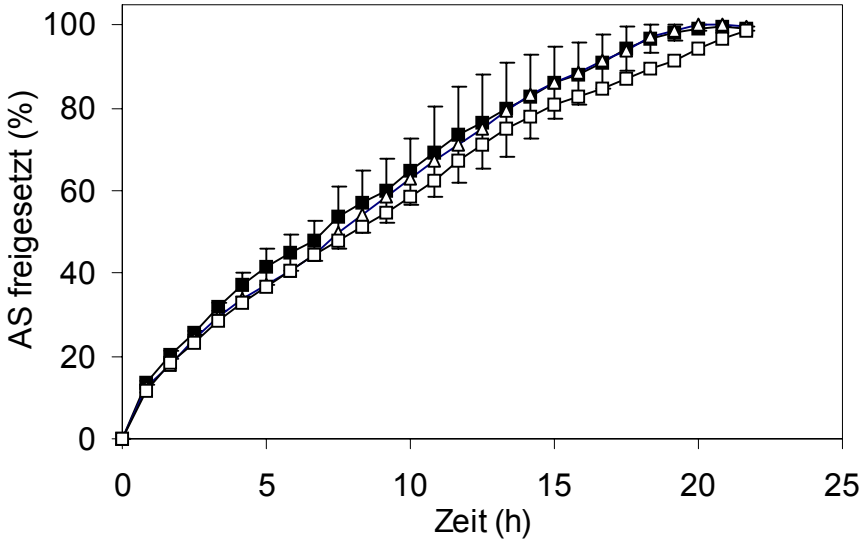


Abb. 136: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHPC 65 SH 50 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

■ ohne Zusatz
□ Zusatz: Heweten 99
Δ Zusatz: Elcema F 150

Auch hier führt das manuelle Zumischen der Fasern zu keinem signifikanten Effekt auf den Freisetzungsmechanismus. Der Arzneistoff wird weiterhin praktisch unverändert erosionskontrolliert freigesetzt, ohne dass der gewünschte Partikelerosionsmechanismus auftritt .

4.1.3. SNB 30 T

Die MHEC SNB 30 T entspricht in ihren Eigenschaften weitgehend denen einer faserfreien MHEC 10000 B. Neben den bei den vorangegangenen Versuchen verwendeten Zusätzen werden als Zusatz eine mit NaCMC koprozessierte mikrokristalline Cellulose (Avicel R-581) sowie eine weitere sehr fein anfallende mikrokristalline Cellulose verwendet (Lattice NT-006), die normalerweise in der Chromatographie eingesetzt wird. Avicel R-581 enthält circa 8-13 % NaCMC, was wegen der verbesserten Quellfähigkeit des Zusatzes verstärkte Erosionsneigung der Einbettung ergeben sollte (Abb. 137).

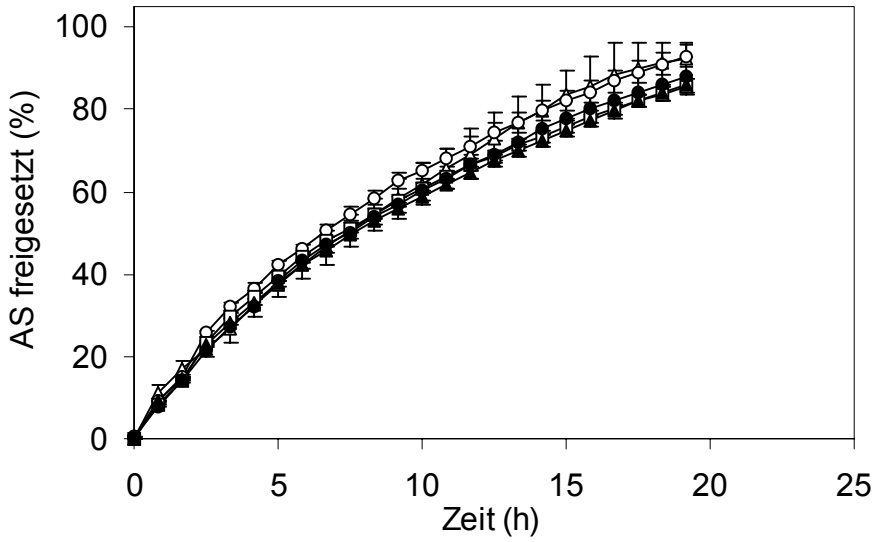


Abb. 137: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC, Typ SNB 30 T 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

- Δ ohne Zusatz
- ▲ Zusatz: Avicel RC-581
- ○ Zusatz: Lattice NT-006
- □ Zusatz: Heweten 99
- ● Zusatz: Elcema F 150

Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen jedoch bei allen 4 Zusätzen keine signifikante Abweichung vom Freisetzungsprofil der zusatzfreien SNB 30 T. Lediglich nach Zusatz der sehr feinen Cellulosefasern (Heweten® 99 und Lattice® NT-006) kommt es gegen Ende zu einer leicht beschleunigten Freisetzung, die eine auch makroskopisch beobachtbare leicht gesteigerte Erosion als Ursache hat.

4.2. Spezielle Verfahren zur Zumischung der unlöslichen Fasern

Da die mikroskopische Charakterisierung der faserreichen MHEC 10000 B partielle Einbindung der unlöslichen Fasern erkennen lässt (s. 2.2.1.) und ein einfaches Zumischen von Fasern bei den oben durchgeführten Untersuchungen (4.1.) erfolglos blieb, soll im Folgenden versucht werden, eine Einbindung der unlöslichen Fasern in die Hydrokolloidpartikel durch Anwendung folgender Verfahren zu erreichen:

1. Sprühtrockung von MHEC-Lösungen mit suspendierten Fasern
2. Gefriertrocknung von MHEC-Lösungen mit suspendierten Fasern
3. Ausfällen von MHEC-Lösungen in Gegenwart von suspendierten Fasern durch Temperaturerhöhung

4.2.1. Sprühtrockung

Zur Sprühtrocknung wird der bei der Zentrifugation gewonnene, nahezu faserfreie Überstand der MHEC 10000 B mit ca. 10 % unlöslichem Faserbestandteil versetzt. Die entstehende Suspension wird zunächst 24 h gerührt, um eine homogene Verteilung der zugesetzten Fasern zu gewährleisten. Unter weiterem permanenten Rühren der Suspension erfolgt dann Sprühtrocknung. Daneben wird eine faserfreie MHEC-Lösung sprühgetrocknet, um den Einfluss der Sprühtrocknung auf das Polymer zu erfassen. Das so gewonnene Sprühprodukt wird nach Zumischen von

Arzneistoff zu 800 mg-Einbettungen verpresst und unter Standardbedingungen freigesetzt.

Die aus den sprühgetrockneten, faserhaltigen Suspensionen resultierenden Einbettungen unterscheidet sich in ihrem Freisetzungsprofil nicht signifikant von dem aus der faserfreien MHEC-Lösung hergestellten Abgabesystem und zeigen diffusionskontrollierte Freigabe (Abb.138).

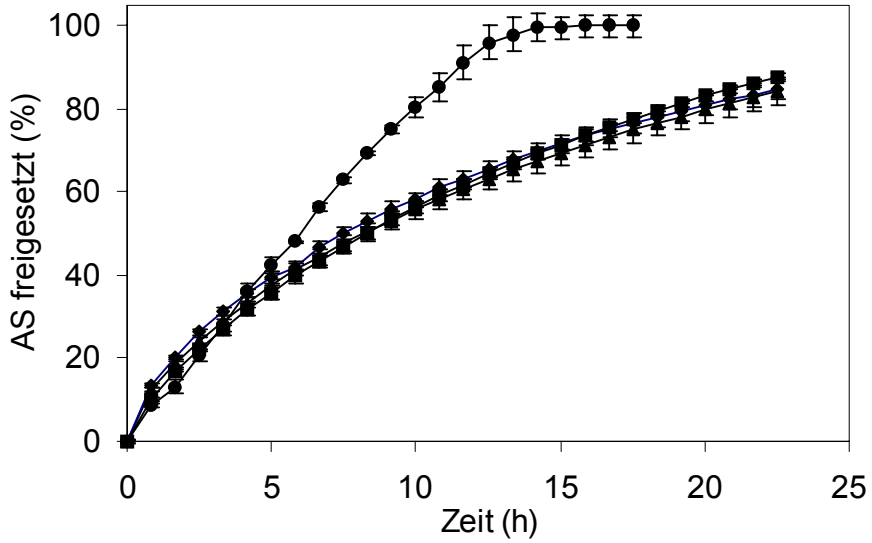


Abb. 138: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen der Zusammensetzung: MHEC 10000 B 700 bzw. 635 mg Zusatz 0 bzw. 65 mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

- ● Originalprodukt
- ■ faserfrei, ohne Zusatz
- ▲ faserfrei, Zusatz: Heweten® 99
- ♦ faserfrei, Zusatz: Elcema® P050

Im Falle der MHEC 10000 B führt das Sprühtrocknungsverfahren zu weiterer Entfernung von Fasern aus dem Ausgangsprodukt, was zu noch stärker diffusionskontrollierter und weiter retardierter Freigabe des inkorporierten Arzneistoffes führt, als dies im Falle des lediglich durch Zentrifugation von Fasern gereinigten Polymers beobachtet wird.

Auch für SNB 30 T als Basispolymer ergibt sich nach Sprühtrocknung einer Suspension mit Elcema P050 als unlöslichem Faserbestandteil nur eine leicht

beschleunigte Freisetzung (Abb. 139). Das manuelle Zumischen von unlöslichen Faserbestandteilen in einer Fantaschale und anschließendes Verpressen führt zu Presslingen mit nicht signifikant unterschiedlichem Freigabeprofil.

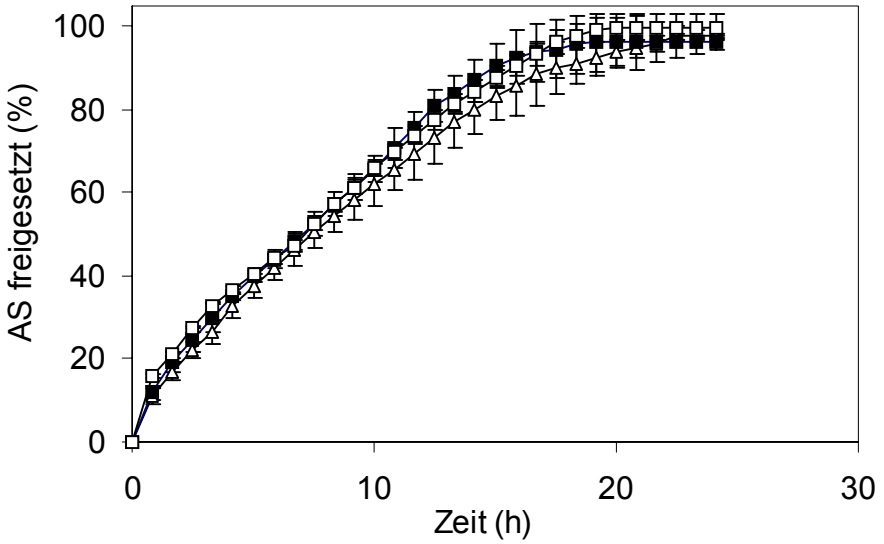


Abb. 139: Pentoxifyllin-Freisetzung aus Celluloseethereinbettungen der Zusammensetzung: MHEC, Typ SNB 30 T 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg, Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

- Δ Originalprodukt
- □ Zusatz: Elcema® P050 (sprühgetrocknet)
- ■ Zusatz: Elcema® P050 (zugemischt)

Da sich bei der Sprühtrocknung der Suspensionen ein hoher Anteil der zu trocknenden Suspension an den Wänden des Sprühturms niederschlägt, wird das gewonnene Endprodukt mikroskopisch charakterisiert. In Abb. 140 wird deutlich, dass ein extrem feines Produkt mit Partikelgrößen von ca. 5 µm anfällt, welches praktisch völlig frei von Cellulosefasern ist. Die mikroskopische Charakterisierung der Suspensionen von MHEC 10000 B mit unlöslichen Fasern liefert analoge Ergebnisse. Auch durch Variation von Prozessparametern des Spühtrocknungsverfahrens gelingt es nicht, den Faseranteil im Endprodukt signifikant zu steigern.

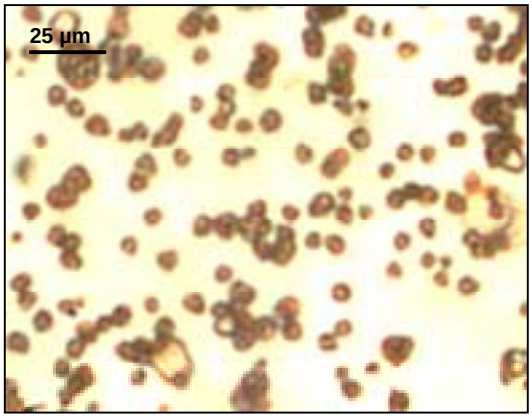


Abb. 140: Mikroskopische Aufnahme einer sprühgetrockneten Suspension aus SNB 30 T 90 %, Elcema® P 050 10 %

4.2.2. Gefriertrocknung

Da mit der Sprühtrocknung die unlöslichen Fasern nicht in das Endprodukt eingebracht werden konnten, wird eine entsprechende Suspension (MHEC 10000 B / Elcema® P 050) zunächst mit flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend einer Gefriertrocknung unterzogen. Die unlöslichen Faserbestandteile sollen dabei als „Kristallisationskeime“ für die in Lösung befindliche MHEC 10000 B dienen. Das resultierende Endprodukt zeigt nach Verpressung und Freisetzung nicht den gewünschten Erosionsmechanismus, sondern stark diffusionskontrollierte Freigabe (Abb. 141). Die Arzneistofffreigabe ist dabei im Vergleich zum durch Zentrifugation von Fasern befreiten Produkt weiter verlangsamt (erhöhter Diffusionswiderstand durch unlösliche Partikel vgl. 4.2.1). Auch makroskopisch wird ein sehr stabiler Gelkörper beobachtet, der praktisch keine Partikel ins Freisetzungsmedium abgibt.

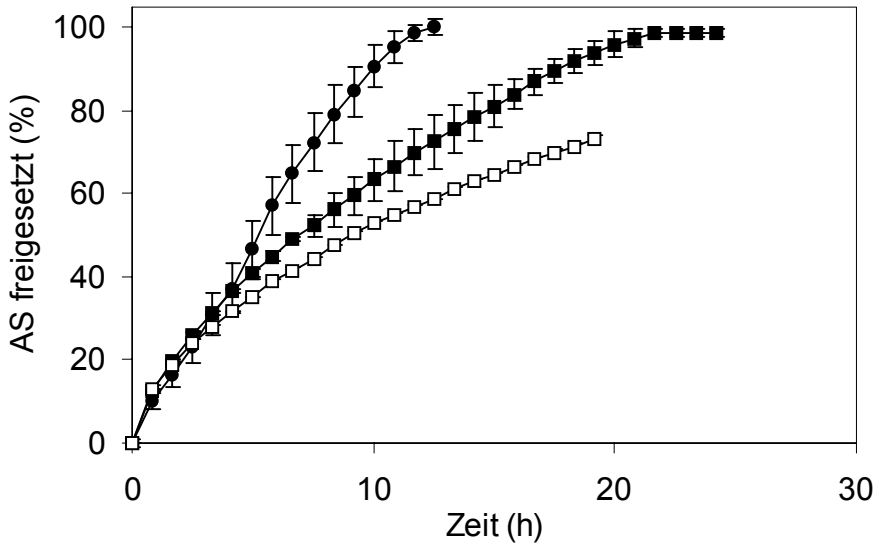


Abb. 141: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

● faserhaltiges Originalprodukt ■ faserfrei
□ faserfrei, Zusatz: Elcema P050 (gefriergetrocknet)

Das sehr voluminös anfallende Gefriertrocknungsprodukt zeigt bei mikroskopischer Betrachtung eine Struktur, die sich deutlich von der der Sprühtrocknungsprodukte und Originalpulver unterscheidet. Sich scharf von der Umgebung abgrenzende Partikel werden kaum noch beobachtet, es tritt eine sehr feine faserige Struktur zum Vorschein (Abb. 142). Offensichtlich werden durch den Gefriertrocknungsprozess auch übergeordnete Strukturen der Cellulose verändert. Die zugemischten Fasern, die während des Schockgefrierens als „Kristallisationskeime“ fungieren, liegen praktisch unverändert vor. Offensichtlich werden aber durch den Gefriertrocknungsprozess die Gelbildungseigenschaften der MHEC 10000 B so verändert, dass ausschließlich diffusionskontrollierter Freisetzung resultiert.

Abb. 142: Mikroskopische Aufnahme eines Partikels einer gefriergetrockneten Suspension aus MHEC 10000 B 90 %, Elcema® P 050 10 %

4.2.3. Ausfällen von faserhaltigen MHEC-Lösungen durch Temperaturerhöhung

Ein weiterer Versuch, unlösliche Fasern homogen in das MHEC-Basispolymer einzubetten, stellt das Erhitzen (T > 70 °C) einer von Fasern befreiten MHEC Lösung (s. 2.2.1) dar, in die unlösliche Cellulosefasern suspendiert wurden. Dabei kommt es zum Ausfallen der MHEC durch Dehydratisierung der Polymerketten. Die suspendierten Fasern sollten, wenn durch Rühren entsprechende Verteilung gewährleistet ist, nach der Trocknung homogen im ausfallenden Polymer enthalten sein. Das resultierende Polymer wird in der Schlagkreuzmühle vermahlen und eine Partikelgrößenfraktion von 45-200 µm zur Weiterverwendung abgetrennt. Nach Zumischen von Arzneistoff werden 800 mg schwere Presslinge hergestellt und in 0,1 N-HCl freigesetzt.

4.2.3.1. MHEC 10000 B

Mit 10 % Elcema® F 150 als Zusatz (mittlere Faserlänge: 120 µm) erhält man ein Freisetzungsprofil, das sich kaum von dem einer von Fasern befreiten MHEC 10000 B-Einbettung ohne Zusatz unterscheidet (Abb. 143). Nach Zusatz der sehr fein vermahlenen mikrokristallinen Cellulose Heweten® 99 (durchschnittliche Faserlänge: 12 µm) beobachtet man jedoch starke Erosion der Einbettung und ein Freigabeprofil, dass mit dem eines Presslings aus unbehandelter, faserhaltiger MHEC 10000 B praktisch übereinstimmt. Auch visuell kann Abgabe von Polymerpartikeln ins Lösungsmedium beobachtet werden.

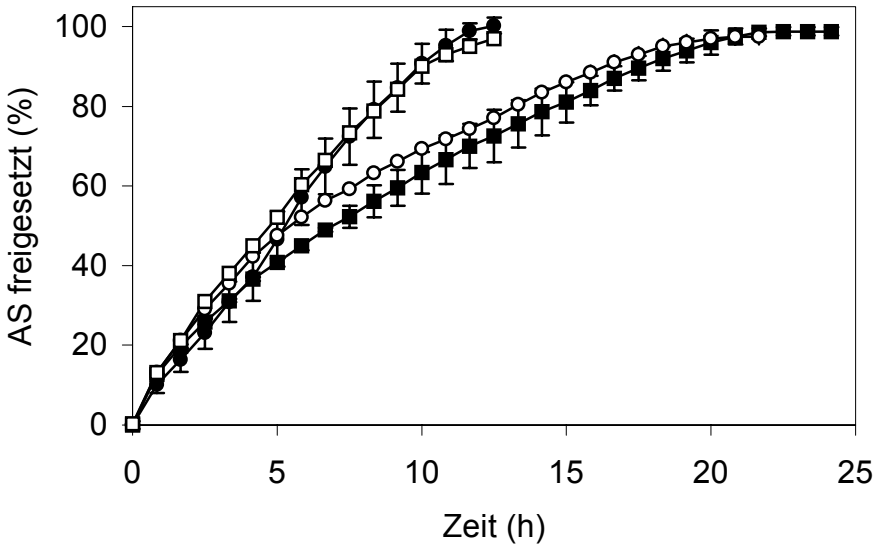


Abb. 143: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC 10000 B 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

- ● faserhaltiges Originalprodukt
- ■ faserfrei
- ○ faserfrei, Zusatz: Elcema® F 150 (Fällungsprodukt)
- □ faserfrei, Zusatz: Heweten® 99 (Fällungsprodukt)

Offensichtlich spielt sowohl die Art der Einbindung der Fasern als auch die Partikelgröße des verwendeten Zusatzes eine entscheidende Rolle, wenn Polymerpartikelerosion den dominierenden Abgabemechanismus aus einer Einbettung darstellen soll.

4.2.3.2. MHEC, Typ SEB 04 T

In einem letzten Versuch wird daher untersucht, ob durch Zugabe von Heweten® 99 auch aus anderen MHEC-Typen Polymerpartikelerosion erzwungen werden kann. Als Basispolymer wird SEB 04 T verwendet, das auch ohne Zusatz leichte Erosionsneigung erkennen lässt, den Wirkstoff jedoch überwiegend diffusionskontrolliert freisetzt (Abb. 144). Nach Zusatz der unlöslichen Fasern zur Einbettung kommt es zu stärkerer Erosion des Presslings im Freisetzungsmedium, die mit deutlich schnellerer Freigabe des Arzneistoffes einhergeht. Es wird Partikelerosion beobachtet, die jedoch weniger stark ausfällt als beim Zusatz von Heweten zu MHEC 10000 B.

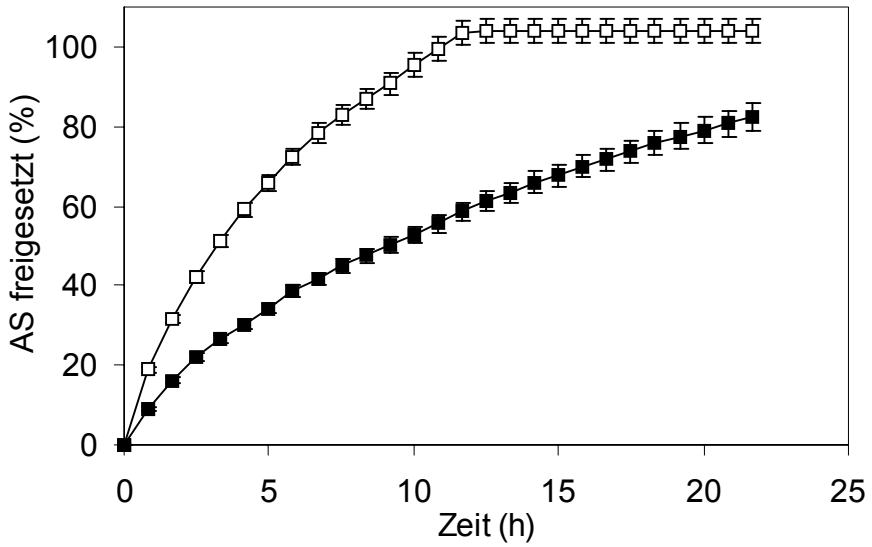


Abb. 144: Pentoxifyllinfreisetzung aus einer Celluloseethereinbettung mit MHEC, Typ SEB 04 T 700 bzw. 635 mg, Zusatz 0 bzw. 65 mg Pentoxifyllin 100 mg (n=3; $\bar{x} \pm s$)

■ ohne Zusatz □ Zusatz: Heweten® 99

Es ist davon auszugehen, dass die Ausfällung faserhaltiger Suspensionen insbesondere beim Zusatz kurzer Cellulosefasern zu einer echten Einbettung der Fasern innerhalb des Basispolymers führt. Es kann angenommen werden, dass sich auch im Inneren der resultierenden Partikel unlösliche Bestandteile befinden, die mit zu dem beobachteten Freisetzungsverhalten beitragen. Durch weitere Variation der Versuchsbedingungen bzw. der Art und Menge der zugesetzten unlöslichen Fasern sollte eine Optimierung des beobachteten Freigabeverhaltens möglich sein. Insgesamt zeigt sich, dass sich die erwünschte Polymerpartikelerosion auch gezielt durch Cellulosezusatz verifizieren lässt.

5. Zusammenfassung

1. Für den bei verschiedenen MHEC-Typen beobachteten Partikelerosionsmechanismus, der zur Konzeption von Einbettungen mit hoher Stabilität gegenüber hydrodynamischer Beanspruchung ausgenutzt werden kann, sind unlösliche Bestandteile innerhalb des Polymers verantwortlich.

2. Bei diesen handelt es sich um nicht ausreichend umgesetzte (substituierte) Cellulose, die im Rahmen des Herstellungsprozesses als unlösliche Fasern im Produkt zurückbleiben.

3. Die unlöslichen Fasern sind homogen in den löslichen Produktpartikeln eingebunden. Die Länge der Fasern reicht von ca. 5 µm bis hin zu über 300 µm.

4. Die unlöslichen Fasern können durch Zentrifugation einer Lösung des betreffenden faserhaltigen Polymers abgetrennt werden. Der getrocknete faserfreie Überstand zeigt bei seiner Verwendung als Einbettungsmaterial diffusionskontrollierte Freigabe.

5. Die manuelle Zumischung unlöslicher Cellulosefasern zu faserfreien bzw. von Fasern gereinigten MHEC führt nicht zum gewünschten Partikelerosionsmechanismus. Verantwortlich dafür ist wahrscheinlich mangelnde Einbettung der Fasern in das lösliche Polymer.

6. Der Versuch, die Fasern mittels Sprühtrocknung von faserhaltigen Suspensionen in das lösliche Polymer einzubetten, scheitert aus verfahrenstechnischen Gründen. Die suspendierten Fasern bleiben im Sprühturm der Trocknungsanlage zurück und gelangen nicht in das mit dem Luftstrom ausgetragene Endprodukt .

7. Gefriertrocknung einer faserhaltigen Suspension führt ebenfalls nicht zu Einbettungen, die Partikelerosion zeigen. Die resultierenden faserhaltigen Einbettungen setzen den Arzneistoff diffusionskontrolliert frei und führen zu einer Verlangsamung der Freigabegeschwindigkeit.

8. Durch Ausfällen einer mit unlöslichen Fasern versetzten MHEC-Lösung bei erhöhter Temperatur, anschließendes Trocknen des Niederschlages und Verpressen des resultierenden Produktes können Einbettungen erhalten werden, die Polymerpartikelerosion zeigen. Dabei scheint insbesondere mikrokristalline Cellulose mit sehr kurzer Faserlänge (Heweten® 99) geeignet.

9. Von besonderer Bedeutung für die erfolgreiche Entwicklung von Einbettungen mit Polymerpartikelerosion sind geringe Faserlänge der zugesetzten Cellulose sowie deren zumindest partielle Einlagerung in Partikel des löslichen MHEC-Basispolymers.

D. METHODEN UND MATERIALIEN

1. Löslichkeitsbestimmung der Arzneistoffe

In 100 ml-Steilbrustflaschen mit Schliffstopfen, die 50 ml des Lösungsmittels enthalten, wird ein Überschuss an Arzneistoff gegeben. Die Ansätze (n=3) werden 24 h in einem Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) bei einer Temperatur von 20 ± 0,5°C mit einem Magnetrührer (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) gerührt. Proben mit einem Volumen von etwa 10 ml werden mit einer vortemperierten Vollpipette mit aufgesetztem Reagent-Filter (Bran und Lübbe GmbH, Norderstedt) entnommen, nach entsprechender Verdünnung spektralphotometrisch (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen) vermessen und die gelöste Menge berechnet. Die Bestimmung der Löslichkeit der Arzneistoffe Theobromin, Theophyllin und Pentoxifyllin erfolgt dabei in 0,1 N-HCl.

2. Bestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen der organischen Säuren

Ein Überschuss an organischer Säure wird in 100 ml Steilbrustflaschen eingewogen und mit 50,0 ml einer phosphatgepufferten Lösung mit pH-Werten von 1,1 bis 7,8 versetzt. Die Ansätze (n=3) werden mindestens 48 h bei einer Temperatur von 20 ± 0,5°C 20 mittels eines Magnetrührers (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) gerührt.

Proben von 10 ml werden wiederum mit einer vortemperierten Vollpipette mit aufgesetztem Reagent-Filter entnommen und nach Trocknen bis zur Gewichtskonstanz im Vakuumtrockenschrank (< 20 mbar) über P_2O_5 gravimetrisch bestimmt.

Die nach Abzug der Puffersalze ermittelten Sättigungskonzentrationen werden gegen den sich nach 48 h Schütteln ergebenden pH-Wert aufgetragen. Im

Bereich des sprunghaften Anstiegs der Löslichkeit werden in einem zweiten Durchgang zusätzliche pH-abhängige Sättigungskonzentrationen ermittelt, um den Kurvenverlauf exakter beschreiben zu können.

3. pK_s - Wert Bestimmungen organischer Säuren und saurer Quellstoffe

3.1. Differenztitrimetrische Bestimmung

10-20 mg organische Säure bzw. organischer Quellstoff werden mit einem zur völligen Neutralisation der Carboxylgruppen ausreichenden Überschuss an 0,1 N-NaOH versetzt und mit Aqua dest. auf 20 ml aufgefüllt. Vor Aufnahme der Titrationskurven wird die völlige Auflösung der entsprechenden Substanz durch Rühren herbeigeführt (Probenstand E 549, Metrohm, Herisau, Schweiz). Dann wird mittels einer Motorkolbenbürette (Dosimat E 535, Metrohm, Herisau) eine 0,1 N-HCl Lösung mit einer Titrationsgeschwindigkeit von 0,33 ml / min zudosiert und der pH-Wert mittels kombinierter Glaselektrode (EA 121, Metrohm) über einen Potentiographen (E536, Metrohm, Herisau) registriert. Nach Messung der Probe wird unter identischen Versuchsbedingungen eine Blindkurve aufgezeichnet, die sich aus der Titration der im Hauptversuch eingesetzten Menge an 0,1 NaOH mit 0,1 N-HCl ergibt. Durch Differenzbildung der beiden so erhaltenen Kurven, Normierung der resultierenden Werte auf den Titrationsgrad t und Auftragen von log (t/1-t) gegen den entsprechenden pH-Wert resultiert eine Gerade, aus der der gesuchte pK_s- Wert grafisch als Schnittpunkt mit der Abzisse ermittelt wird [42, 156].

3.2. pK_s-Bestimmung aus den Löslichkeits-pH-Profilen

Zur pK_s-Bestimmung aus den Werten der Löslichkeits-pH-Profile wird der um 1 verminderte Quotient aus der pH-abhängigen Löslichkeit c_s^{pH} und der Basallöslichkeit c_s^0 logarithmiert und gegen den pH-Wert in einem neuen Diagramm aufgetragen. Zur Ermittlung der pK_s-Werte werden

Ausgleichsgeraden mit einer Steigung von 1 bzw. -1 durch die resultierenden Punkte gelegt. Der Schnittpunkt mit der Abszisse ergibt dann den betreffenden pK_s-Wert [125].

4. Viskositätszahlmessungen der Polyvinylalkohole

Die zu vermessenden 4%-igen Polyvinylalkohollösungen werden durch Dispergieren von PVA-Pulver in kaltem Wasser und anschließendem Erhitzen über 90 °C hergestellt. Das entstandene Sol wird bis zum Erkalten auf Raumtemperatur gerührt (Magnetrührer, Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau), verdunstetes Wasser wird ergänzt. Im Fall von arzneistoffhaltigen Lösungen erfolgt die Zugabe von Arzneistoff unter Dispergieren mit einem Blattrührer (IKA RW 18, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau).

Die Bestimmung der Viskositätszahlen erfolgt nach Ph. Eur. 1997, Kap. 2.2.10 mit dem Rotationsviskosimeter RV 20 (Zylindermesssystem ME 45) in Verbindung mit dem Rheocontroller RC 20 und dem Messsystem CV 20 (Haake, Karlsruhe) bei einem Schergefälle von 100 sec^{-1}. Der Messvorgang startet dabei nach einer 15-minütigen Vortemperierungsphase der Probe auf eine Temperatur von 20 $\pm$ 0,2 °C. Das voreingestellte Schergefälle wird nach einer Messzeit von 30 sec erreicht und dann für 1 min konstant gehalten. Für die einzelnen Schergefälle ergibt sich die Viskositätskennzahl der Probe als arithmetisches Mittel der während einer Haltezeit von 1 min registrierten Werte.

5. Siebanalyse

Die Bestimmung der Korngrößenverteilungen und die Abtrennung benötigter Korngrößenbereiche der eingesetzten Basispolymere und Zusatzstoffe erfolgt mit einem Siebturm (AS 200 controll, Retsch, Haan), der mit Analysensieben (Analysensiebe DIN 4188, Retsch, Haan) von 20 cm Durchmesser und 5 cm

Höhe bestückt wird. Bei einer Schwingungsamplitude von 2 mm und einer Siebdauer von 10 min werden jeweils 50 - 100 g der Pulver einer Trennung durch Analysensiebe der Maschenweiten 45, 100, 140, 200 und 315 µm unterworfen. Anschließend werden die auf den Sieben verbleibenden Korngrößenfraktionen mit einer Präzisionswaage ausgewogen (MJ-3000, YMC Europe, Schermbeck).

6. Freisetzungsuntersuchungen

6.1. Herstellung der Tabletten

Die Herstellung der 800 mg schweren Single unit-Matrices erfolgt mit einer handhydraulischen Presse für KBr-Tabletten (Perkin Elmer, Überlingen), die mit einem 13 mm-Presswerkzeug ausgestattet ist. Die einzelnen Komponenten der Einbettung werden in einem 315 µm-Sieb von Grobanteilen befreit und sorgfältig vermischt. Nach Einfüllen in die Matrize wird diese Mischung mit einer Druckhaltezeit von 10 sec bei einer Auflagemasse von 2 t, die einer Presskraft von ca. 19,6 kN und einem Pressdruck von rund 14,8 kN/cm^{-2} entspricht, direkt verpresst. Zur Untersuchung von Pressdruckabhängigkeiten der Arzneistofffreigabe werden ferner Tabletten mit einer Presskraft von 50 bzw.100 kN hergestellt. Die resultierenden Tabletten weisen eine Steghöhe von 4 - 5 mm auf. 20 bzw. 90 mg schwere Minitabletten werden mit einer Exzenterpresse (Frogerais Type 0A, Parmentier, Frankfurt) mit einem 3 bzw. 5 mm Presswerkzeug hergestellt. Die Pulvermischung wird dabei einzeln mit einem Plastikspatel in die Matrize eingestrichen, um eine ausreichende Homogenität der resultierenden Tabletten zu erzielen.

6.2. Trocknung und Lagerung der Presslinge

Um den Wassergehalt der Einbettungen zu normieren, werden diese vor der Freisetzung mindestens 24 h in einem Vakuumtrockenschrank über Blaugel getrocknet, da Hydrokolloid-Presslinge dazu tendieren, Wasser aus der Umgebungsluft aufzunehmen.
Die Quellung der Presslinge zur Untersuchung der Abgabe aus vorgequollenen Tabletten sowie die Untersuchungen zur Wasseraufnahme von Hydrokolloideinbettungen finden bei Lagerung im Hygrostaten über einer gesättigten Na_2SO_4-Lösung (ca. 95% r.F. bei Raumtemperatur) statt. Die Tabletten werden dabei auf 4 senkrechten Stiften gelagert, um einen möglichst guten Kontakt mit der feuchten Luft und gleichbleibende Wasseraufnahme zu gewährleisten.

6.3. Freisetzung

Die Arzneistofffreisetzung aus den Presslingen erfolgt nach Ph. Eur. 1997, Kapitel 2.9.3. (Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen). Die Tabletten werden in eine Blattrührer Apparatur (Erweka DT6, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm) eingebracht, die über eine Schlauchpumpe (STA-Schlauchpumpe 131900, Desaga, Heidelberg) mit einem UV-VIS Spektralphotometer (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen) mit Durchflussküvetten und Küvettenwechselautomatik zur spektral-photometrischen Bestimmung des freigesetzten Arzneistoffes verbunden ist. Das Lösungsmedium wird dabei mit einer Durchflussrate von 7 ml/min bei einer Temperatur von $37 \pm 0{,}5\ °C$ durch das System gepumpt. Die Arzneistoffkonzentration wird alle 10 min von einem IBM-kompatiblen-PC (Vobis, Highscreen, 486 DX-33) vollautomatisch erfasst. Die verwendeten Durchflussküvetten haben eine Schichtdicke von 1 cm, bei höheren Arzneistoffgehalten werden 1 mm-Küvetten verwendet, um eine Überschreitung des gültigen spektralphotometrischen Messbereiches zu vermeiden.

In der Regel werden 1000 ml 0,1 N-HCl als Freisetzungsmedium verwendet. Erfolgen die Freisetzungen mit pH-Gradient werden phosphatgepufferte Lösungen mit einer auf 0,1 normierten Ionenstärke eingesetzt. Die Rührgeschwindigkeit beträgt 100 min^{-1}, bei Prüfungen auf Hydrodynamik-abhängigkeiten 50, 100 und 150 min^{-1}.

7. Erosionsuntersuchungen

Die in die oben beschriebene Freisetzungsapparatur eingebrachten Tabletten werden zu diskreten Zeitpunkten, die einer bestimmten prozentualen Arzneistofffreisetzung entsprechen, der Apparatur entnommen und in einem Vakuumtrockenschrank über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Dann erfolgt gravimetrische Bestimmung der verbliebenen Tablettenmasse, aus der rechnerisch der erodierte Anteil bestimmt wird.

8. Thermoanalytische Methoden

8.1. Herstellung, Lagerung und Vorquellung der Presslinge

Für die TMA-Messungen werden Presslinge aus 20 mg Polymerpulver mit Hilfe eines 5 mm-Presswerkzeug hergestellt. Die Verpressung erfolgt in einem Mini-Schraubstock, der mit einem automatischen Drehmomentschlüssel (Drehmoment: 6 Nm) verbunden ist. Die resultierenden Presslinge werden vor den Untersuchungen mindestens 24 h über Blaugel im Vakuumtrockenschrank gelagert. Vorgequollene Tabletten werden analog den Presslingen für die Freisetzungsuntersuchungen über einer gesättigten Na_2SO_4-Lösung bis zur Einstellung des gewünschten Wassergehaltes gelagert.

Sowohl die thermomechanische Penetrationsmessung als auch die Expansionsmessung werden mit einer Mettler TA 3000 Anlage (Mettler

Instrumente AG, Greifensee, Schweiz) mit TC 10A Prozessor und TMA 40 Messzelle durchgeführt.

8.2. TMA - Penetrationsmessung

Bei der Penetrationsmessung der Polymerpresslinge wird eine Auflagekraft von 0,5 N angewandt. Die Proben werden mit einer Aufheizrate von $10°C \cdot min^{-1}$ über einen Temperaturbereich von -70 bis 290°C untersucht. Temperaturen unterhalb der RT werden durch Kühlung mit flüssigem Stickstoff (Spülrate: 200 $ml \cdot min^{-1}$) erzielt. Die Auswertung der beobachteten Stufen bezüglich Glasübergangs- bzw. Erweichungstemperatur erfolgt mit Hilfe der Mettler Star^e-Software als Tangentenschnittpunkt.

8.3. TMA - Expansionsmessung

Bei der Expansionsmessung der Polymerpresslinge wird eine minimale Auflagekraft von 0,0025 N angewandt. Dabei wird die Ausdehnung der Probe mit steigender Temperatur registriert. Die Proben werden mit einer Aufheizrate von $5°C \cdot min^{-1}$ über einen Temperaturbereich von 0 bis 200°C untersucht.

9. Abtrennung und Bestimmung des Anteils an unlöslichen Polymerfasern

9.1. Herstellung der Polymerlösungen

Es werden 1%-ige Polymerlösungen der entsprechenden Methylhydroxyethylcellulose verwendet. Hierzu werden 30 g Polymerpulver in 3000 ml auf 90° C erhitztes Aqua dest. eingewogen und mittels Magnetrührer (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) dispergiert. Anschließend erfolgt Erkalten der Lösung auf Raumtemperatur.

9.2. Zentrifugation

Zum Abtrennen der unlöslichen Bestandteile werden die Polymerlösungen 20 min bei 5000 U/min^{-1} mit einer Laborzentrifuge (Varifuge, Heraeus Christ, Osterode) zentrifugiert. Der Überstand wird gesammelt, die verbleibenden unlöslichen Fasern in einem 2. und 3. Durchgang mit demineralisiertem Wasser erneut zentrifugiert, um weitere lösliche Polymerbestandteile in die Wasserphase zu überführen. Das verbleibende Sediment wird 48 h über P_2O_5 getrocknet und seine Masse gravimetrisch bestimmt, woraus der Anteil an unlöslichen Fasern resultiert.

10. Quellunguntersuchungen

Zur Bestimmung der axialen Quellung der Polymerpresslinge werden Presslinge mit einer Masse von 400 mg und einem Durchmesser von 13 mm mittels der KBr-Presse (s. 6.1.) hergestellt. Die Presslinge werden in graduierten Reagenzgläsern mit 14 mm Durchmesser und 16 cm Länge gegeben und mit 10 ml des entsprechenden Lösungsmediums versetzt. Die verschlossenen Reagenzgläser werden dann im Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) auf 37 ± 0,5°C temperiert. Innerhalb der ersten beiden Stunden der Messung erfolgt die Ablesung alle 15 min, später aufgrund der langsameren Quellung in entsprechend angepassten Intervallen. Die Quellung wird in 24-stündigen Abständen weiterverfolgt, bis keine Volumenzunahme mehr ersichtlich ist. Zur besseren Detektierbarkeit, insbesondere bei gut löslichen Hydrokolloiden wird generell nach einer Messzeit von 4 h ein Aluminiumplättchen in das Reagenzglas gegeben, dessen Unterkante ab diesem Zeitpunkt den Messbezugspunkt darstellt.

11. Photographische Aufnahmen farbstoffhaltiger Tabletten

Um Strukturänderungen der Polymereinbettungen während der Freisetzung erkennbar zu machen, werden Presslinge (800 mg, ∅ 13mm), die je 2 mg eines Farbstoffes bzw. Farbindikators enthalten, in der in Kap. C.II.4.1. beschriebenen Plexiglashalterung fixiert. Die Tabletten werden zwischen zwei Plexiglasplatten (6 cm x 6 cm) platziert, so dass lediglich die Mantelfläche des Presslings in Kontakt mit dem umgebenden Lösungsmedium kommt und nur radiale Quellung möglich ist. Die gesamte Plexiglashalterung wird dann in die oben beschriebene Freisetzungsapparatur transferiert, wobei der Abstand des Blattrührers vom Boden des Freisetzungsgefäßes nach Einbringen der Plexiglashalterung 6 cm beträgt. Nach definierten Zeiten werden die Halterungen der Freisetzungsapparatur entnommen und der Zustand der Tabletten mit einer Digitalkamera (Powershot 600, Canon, Tokyo, Japan) oder mit Hilfe eines Flachbettscanners (Paragon 600, Mustek, Hsin-Chu, Taiwan) photographiert.

12. Texturanalyse

Zur Analyse der Gelstruktur der Polymereinbettungen während der Freisetzung werden Presslinge mit einer Masse von 800 mg und einem Durchmesser von 13 mm verwendet. Als Messeinrichtung wird ein TA-XT2i Texture Analyser (Stable Micro Systems, Godalming, Großbritannien) mit einem zylindrischer Messkörper aus Edelstahl (∅ 2 mm, Höhe 3 cm) verwendet. Der Texture Analyser ist mit einem IBM-kompatiblen PC verbunden, der die eingehenden Messwerte registriert und sie mit Hilfe entsprechender Software (Texture Expert for Windows Version 1, Stable Micro Systems, Godalming, Großbritannien) einer Auswertung zugänglich macht. Über die verwendete Software können zudem die Messparameter den Versuchsbedingungen entsprechend angepasst werden.

Durchführung:

Für das Vermessen der freigesetzten Tabletten ist eine Fixierung des Tablettenkörpers auf einer festen Basis erforderlich. Daher werden je 4 Tabletten durch Eintauchen in einen organischen Lack (60 g Eudragit RS in 50 ml Isopropanol) und anschließendes Kleben in eine Petrischale (∅ 10 cm) fixiert. Nach 24 h Trocknungszeit werden die Petrischalen in die Freisetzungsapparatur eingebracht und die Paddle so justiert, dass zwischen Tablettenoberfläche und Blattrührerunterkante ein Abstand von 2,5 cm resultiert. Die Freisetzung erfolgt bei 100 min^{-1} und einer Temperatur von 37 ± 0,5 °C. Nach definierten Zeiten werden die Petrischalen mit den Tabletten der Freisetzungsapparatur entnommen und nach Kalibrierung der Messkörperposition vermessen.

Die Messung erfolgt dabei unter Verwendung folgender Messparameter:

maximale Auflagemasse	700 g
Vor-Test-Geschwindigkeit	1,0 $mm*sec^{-1}$
Test-Geschwindigkeit	0,2 $mm*sec^{-1}$
Nach-Test-Geschwindigkeit:	0,2 $mm*sec^{-1}$
Aufzeichungsrate:	200 Messpunkte / min
Auslösekraft:	0,05 N

Die Auswertung erfolgt nach dem in Kap. II.9. vorgestellten Schema. Die Höhe der gequollenen Tabletten wird durch die Differenz der Höhe des Messkörpers beim Auslösen der Messung und dem bei der Kalibrierung mit leerer Petrischale ermittelten Nullwert angegeben. Sie gibt Aufschluss über die axiale Ausdehnung der Tabletten im Verlauf der Quellung.

13. REM-Aufnahmen von teilweise freigesetzten Tabletten

Die zu untersuchenden Tabletten werden der Freisetzungsapparatur zu definierten Zeiten entnommen und Bruchproben durch Schockgefrieren mit flüssigem Stickstoff hergestellt.
Die Fixierung der Proben erfolgt auf Messingprobentellern mit Rändelschrauben DIN 653 (Hummer & Rieß, Nürnberg) mit beidseitigem Klebeband. Nach Auftragen von Leitsilber Acheson 1415 (Plano GmbH, Marburg) zwischen Probe und Probenteller erfolgt Gold-Besputterung in der Anlage Balzers Union (Balzers, Lichtenstein). Die so vorbereiteten Proben werden in ein Rasterelektronenmikroskop Cambridge Stereoscan 200 (Cambridge Instruments Ltd, Cambridge, UK) überführt und unter Anlegen eines Vakuums auf Agfapan APX Rollfilmen (Agfa-Gevaert AG, Leverkusen) photographiert.

Die relevanten Prozessparameter sind folgender Tabelle aufgelistet.

Tab.:: Prozessparameter für die REM-Aufnahmen

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

14. Sprühtrocknung faserhaltiger Celluloseether-Suspensionen

Die unlöslichen Cellulosefasern werden zunächst 24 h unter starkem Rühren mit einem IKA Rührwerk RW 18 mit Glasrühreinsatz (Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen) bei 250 Umdrehungen pro Minute bei RT im Celluloseethersol dispergiert. Auch während der sich anschließenden Spühtrocknung wird die entstandene Suspension mit einem Magnetrührer (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) in Bewegung gehalten, um ein Sedimentieren der Fasern zu verhindern. Die für die Sprühtrocknung (Mini Spray Dryer 190, Büchi Laboratoriums-Technik GmbH, Eislingen-Fils) relevanten Parameter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tab.: Prozessparameter für die Sprühtrocknung

Prozess	**Parameter**	**Einstellungen**
Sprühtrocknung	Zulufttemperatur	125-145 °C
	Ablufttemperatur	80-110 °C
	Luftdurchsatz	30-60 l/min
	Pumpeinstellung	10 %
	Aspiratorleistung	90-100 %

15. Gefriertrocknung faserhaltiger Celluloseether-Suspensionen

Die unlöslichen Cellulosefasern werden zunächst 24 h unter starkem Rühren mit einem IKA Rührwerk RW 18 mit Glasrühreinsatz ((Janke & Kunkel GmbH & Co. KG, D-Staufen) bei 250 Umdrehungen pro Minute bei RT im Celluloseethersol dispergiert. Nach Überführen einer Menge von je ca. 50 ml in 500 ml Rundkolben erfolgt Schockgefrieren durch Übergießen der Suspension mit flüssigem Stickstoff. Die gefrorenen Proben werden dann einem

Gefriertrocknungsprozess (Lyovac GT 2, Finn-Aqua GmbH, Köln) unterzogen, dessen relevante Parameter der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen sind.

Tab : Prozessparameter für die Gefriertrocknung

Prozess	**Parameter**	**Einstellungen**
Gefriertrocknung	Temperatur innen	-25
	Temperatur außen	RT
	Druck	$< 0{,}5 \bullet 10^{-2}$ mbar
	Trocknungszeit	ca. 8h

16. Mikroskopische Aufnahmen

Mikroskopische Untersuchungen der gepulverten Cellulosen bzw. Celluloseether werden mit einem LEICA DS 100 Lichtmikroskop (Leica Camera AG, Solms) durchgeführt und die resultierenden Aufnahmen an einen IBM-kompatiblen PC mit Bildverarbeitungssoftware (Leica QWin, Leica Camera AG, Solms) übertragen und gespeichert.

17. Materialien

Arzneistoffe

Arzneistoff	Bezugsquelle
Pentoxifyllin	Hoechst AG, Frankfurt
Theophyllin	Ceasar & Loretz GmbH, Hilden
Theobromin	Ceasar & Loretz GmbH, Hilden

Organische Säuren

Substanz	Bezugsquelle
Glutaminsäure	Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz
Adipinsäure	Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz
Sebacinsäure	Merck & Schuchardt, Hohenbrunn
Bernsteinsäure	Merck & Schuchardt, Hohenbrunn
Azelainsäure	Merck & Schuchardt, Hohenbrunn
Laurinsäure	Merck & Schuchardt, Hohenbrunn

Methylhydroxyethylcellulose (Handelsprodukte)

Abkürzung	Substitutions-grad	Handelsname (Chargenbezeichnung)	Hersteller
MHEC 3000 B	DS 1,8 bis 2,2 MS 0,1 bis 0,2	Tylopur MHB 3000 P2	Clariant GmbH*, Wiesbaden
MHEC 10000 B	DS 1,8 bis 2,2 MS 0,1 bis 0,2	Tylose MHB 10000 P2	Clariant GmbH, Wiesbaden
MHEC 15000 P6 Ch.1	DS 1,4 bis 1,7 MS 0,1 bis 0,2	Tylose MH 15000 P6 (611150506)	Clariant GmbH, Wiesbaden
MHEC 15000 P6 Ch.2	DS 1,4 bis 1,7 MS 0,1 bis 0,2	Tylose MH 15000 P6 (611160605)	Clariant GmbH, Wiesbaden
MHEC 60000 P4 Ch.1	DS 1,4 bis 1,7 MS 0,1 bis 0,2	Tylose MH 60000 P4 (ohne Angabe)	Clariant GmbH, Wiesbaden
MHEC 60000 P4 Ch.2	DS 1,4 bis 1,7 MS 0,1 bis 0,2	Tylose MH 60000 P4 (611276041)	Clariant GmbH, Wiesbaden
MHEC SEB 04T	DS 1,4 MS 0,20	Metolose SEB 04T (701668)	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHEC SNB 30T	DS 1,4 MS 0,35	Metolose SNB 30T (709645)	Shin-Etsu, Tokyo, Japan

*vormals Hoechst AG

Methylhydroxypropylcellulose

Abkürzung	Substitutions-grad	Hersteller
MHPC 65 SH 50	1,71-1,81	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHPC 65 SH 4000	1,71-1,81	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHPC 65 SH 15000	1,71-1,81	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHPC 90 SH 100	1,36-1,42	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHPC 90 SH 400	1,36-1,42	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHPC 90 SH 4000	1,36-1,42	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
MHEC 90 SH 15000	1,36-1,42	Shin-Etsu, Tokyo, Japan

Hydroxyethylcellulose

Handelsname	Substitutions-grad	Hersteller
Tylopur G 4000 P	1,61-1,71	Hoechst AG, Frankfurt

Polyvinylalkohole

Handelsname	Hydrolyse-grad[1] (%)	Hersteller
Polyviol WX 28/20	97,5-99,5	Wacker-Chemie GmbH, München
Mowiol 20/98	98	Hoechst AG, Frankfurt
Mowiol 10/98	98	Hoechst AG, Frankfurt
PVA 100000	86-89	Merck KGaA, Darmstadt
Polyviol M 05/20	97,5-99	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol W 25/100	90-93	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol W 25/140	86-89	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol W 25/190	81-84	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol M 13/140	86-89	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol M 05/140	86-89	Wacker-Chemie GmbH, München
Polyviol W 45/450	42-50	Wacker-Chemie GmbH, München

[1] Herstellerangaben

Magensaftresistente Polymere

Handelsname	Produktbeschreibung	Hersteller
HPMCAS HF	Hydroxypropylmethyl-celluloseacetatsuccinat	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
HPMCAS MF	Hydroxypropylmethyl-celluloseacetatsuccinat	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
HPMCAS LF	Hydroxypropylmethyl-celluloseacetatsuccinat	Shin-Etsu, Tokyo, Japan
Eudragit L 100	saures Polymethacrylat	Röhm GmbH, Darmstadt
Eudragit L 100 - 55	saures Polymethacrylat	Röhm GmbH, Darmstadt
Eudragit S 100	saures Polymethacrylat	Röhm GmbH, Darmstadt
Kollicoat	Vinylacetat : Crotonsäure-Copolymer	BASF AG, Ludwigshafen

Un- bzw. schwerlösliche Bestandteile

Handelsname	Produktbeschreibung	Bezugsquelle
Eudragit RL-PO	Trimethylammonium-methacrylat-Copolymer	Röhm GmbH, Darmstadt
Avicel PH 101	Mikrokristalline Cellulose	FMC Corp., Philadelphia, USA
Ethocel STD 10 IND	Ethylcellulose	Dow Chemical Corp., Midland, USA
Bariumsulfat	Bariumsulfat	Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz
Aluminiumoxid	Aluminiumoxid	Fluka Chemie AG, Buchs, Schweiz

Farbindikatoren und Farbstoffe

Indikator	Umschlagsbereich	Bezugsquelle
Methylorange	3,4-4,4	Merck KaAG, Darmstadt
Bromkresolgrün	3,9-5,4	Merck KaAG, Darmstadt
Bromkresolpurpur	5,2-6,8	Merck KaAG, Darmstadt
Bromthymolblau	6,0-7,6	Merck KaAG, Darmstadt
Methylenblau	-	Merck KaAG, Darmstadt

Quellstoffe

Handelsname	Typ	Produktbeschreibung	Bezugsquelle
AC-DI-SOL	-	Natriumcarboxy-methylcellulose*	FMC Corp., Philadelphia, USA
Blanose	7H4XF	Natriumcarboxy-methylcellulose*	Hercules GmbH, Düsseldorf
Explotab	-	Natriumcarboxy-methylstärke*	Penwest Pharmaceuticals GmbH, Bodenheim
Ultraamyl	-	Natriumcarboxy-methylstärke*	Gustav Parmentier GmbH, Frankfurt a. M.
Grindsted	PH060	Alginsäure	Danisco Ingredients, Kopenhagen, Dänemark
Grindsted	PH100	Natriumalginat	Danisco Ingredients, Kopenhagen, Dänemark
Carbopol	934	Polyacrylsäure	BF Goodrich Chemical GmbH, Neuss
Carbopol	974 P	Polyacrylsäure	BF Goodrich Chemical GmbH, Neuss
Favor	W	Polyacrylsäure/-natriumacrylat*	Stockhausen GmbH & Co. KG, Krefeld
Hypan	TN SS201	Polyacrylonitril*	Hymedix Int., Dayton, New Jersey, USA

* teilweise vernetzt

Cellulosen

Handelsname	Typ	Bezugsquelle
Elcema	P 050	Degussa AG, Frankfurt
Elcema	F 150	Cellulose-Füllstoff-Fabrik, Mönchengladbach
Sanacel	150	Cellulose-Füllstoff-Fabrik, Mönchengladbach
Lattice	NT-006	FMC Corp., Philadelphia, USA
Heweten	99	J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co. KG, Rosenberg
Vivapur	99	J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co. KG, Rosenberg
Vivapur	102	J. Rettenmaier & Söhne GmbH+Co. KG, Rosenberg
Avicel	RC- 581	FMC Corp., Philadelphia, USA

18. Verwendete Abkürzungen und Symbole

$A_{1cm}^{1\%}$	spezifischer Absorptionskoeffizient
AS	Arzneistoff
b	Konstante, die den Burst-Effekt angibt
c_0	ursprüngliche Konzentration des AS in der trockenen Matrix
c_Q	AS-Konzentration in der Quellungszone vor der Diffusionsschicht
c_s	Sättigungskonzentration
Ch.	Charge
D	Diffusionskoeffizient; Schergefälle
F	Freisetzungsoberfläche
h	Höhe
h_t	Höhe zum Zeitpunkt t
h_0	Höhe des trockenen Presslings
HPMCAS	Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HS	Hilfsstoff
k	Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante
MDT	mittlere Auflösezeit (mean dissolution time)
MHEC	Methylhydroxyethylcellulose
MHPC	Methylhydroxypropylcellulose
n	Stichprobenumfang; dimensionsloser, die Kinetik beschreibender Exponent
NaCMC	Natriumcarboxymethylcellulose
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVA	Polyvinylalkohol
Q	freigesetzte AS-Menge
$\overline{Q}_i$	im Zeitintervall Δt_i freigesetzte Teilmenge
Q_∞	insgesamt freigesetzte AS-Menge
r^2	Korrelationskoeffizient
r.F.	relative Feuchte

RT	Raumtemperatur
s	Standardabweichung
t	Zeit
T	thermisches Ereignis
T_g	Glasübergangstemperatur
TMA	Thermomechanische Analyse
$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
Upm	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia
VZ	Verseifungszahl
$\delta_D(t)$	zeitabhängige Dicke der Diffusionsschicht
$\delta_Q(t)$	zeitabhängige Dicke der gequollenen Schicht
η	Viskosität
λ	Wellenlänge
υ_D	Eindringgeschwindigkeit der Diffusionsfront (Entleerungsfront)
υ_Q	Eindringgeschwindigkeit der Quellungsfront
υ_E	Erosionsgeschwindigkeit
$\varnothing$	Durchmesser

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden verschiedene Möglichkeiten untersucht, eine Retardarzneiform mit endbeschleunigter Freisetzung zu entwickeln. Dabei werden Hydrokolloide aus den Gruppen der Celluloseether und der Polyvinylalkohole als Basispolymer eingesetzt. Die Eigenschaften der resultierenden Hydrokolloideinbettungen werden durch unterschiedliche Zusätze modifiziert, woraus entweder zeit- oder pH-kontrollierte Progression der Freisetzung erfolgt. Im Rahmen der Arbeit wurden vier Möglichkeiten untersucht:

1. Zusatz von organischen Säuren
2. Zusatz von schwer bzw. unlöslichen Substanzen
3. Zusatz von magensaftresistenten Polymeren
4. Zusatz von sauren Quellstoffen

Die entsprechenden Arzneistofffreigabesysteme zeichnen sich dabei durch einheitlichen Aufbau aus und grenzen sich so von den auf dem Markt befindlichen, in der Regel nur mit großem technologischen Aufwand und damit verbundenen hohen Kosten zu produzierenden komplexen Systemen ab.

Mit Freisetzungsuntersuchungen wird zunächst die Eignung der verschiedenen Systeme untersucht, endbeschleunigte Freisetzung zu gewährleisten. Daneben wird der Einfluss von verschiedenen Faktoren auf die Arzneistofffreigabe überprüft und bewertet. Weiterführende Untersuchungen geben Aufschluss über Ursachen und Mechanismus der beobachteten Progression. Sie haben das Ziel, die Reproduzierbarkeit der Freisetzungsprofile zu optimieren sowie Ausmaß und Beginn der Progression steuerbar zu machen.

In weiteren Untersuchungen erfolgt eine detaillierte Charakterisierung des von Lindner und Zuleger beschriebenen Partikelerosionsmechanismus für die Freigabe aus Methylhydroxyethylcellulose (MHEC)-Einbettungen. Schließlich

wird eine Möglichkeit vorgestellt, die es erlaubt, den erwünschten Mechanismus durch Zumischung von unlöslichen Fasern zu zunächst diffusionskontrolliert freisetzenden Abgabesystemen zu erzielen.

Im einzelnen ergeben sich folgende Resultate:

1. Der Zusatz von pH-abhängig löslichen **organischen Säuren** führt nicht zu pH-kontrollierter, sondern zu zeitkontrollierter, reproduzierbarer Endbeschleunigung der Freisetzung. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Säuren unter den gewählten Freisetzungsbedingungen aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften als schwerlöslicher Bestandteil innerhalb der Einbettung vorliegen. Die Säurefunktion ist somit nicht ursächlich für die beobachtete Endbeschleunigung.

2. Bei der Konzeption eines Arzneistoffabgabesystems mit endbeschleunigter Freigabe durch Zusatz von organischen Säuren muss die Ausbildung eines inneren pH-Wertes im Pressling mit in die Überlegungen einbezogen werden. Dieser kann erheblich vom pH-Wert des umgebenden Freisetzungsmediums abweichen und so das Löslichkeitsverhalten des Zusatzes entscheidend beeinflussen.

3. Neben der Schwerlöslichkeit des ausgewählten Zusatzes scheint auch eine ausreichende Benetzungsfähigkeit der resultierenden Tabletten für die Progression der Freisetzung erforderlich zu sein. Werden stark hydrophobe Zusätze (Laurinsäure bzw. Sebacinsäure) verwendet, ist der Zutritt von Lösungsmedium zur Tablettenmatrix erschwert. Man beobachtet dann trotz geringer Löslichkeit keine bzw. eine nur schwache Endbeschleunigung.

4. Der Zusatz von **nicht- bzw. schwerlöslichen Zusatzstoffen** zu bestimmten Polyvinylalkoholen kann zur Konzeption von Hydrokolloideinbettungen mit zeitkontrollierter Progression der

Freisetzung ausgenutzt werden. Alle untersuchten Formulierungen geben den Arzneistoff unabhängig vom pH-Wert des umgebenden Lösungsmediums frei.

5. Progressionszeitpunkt und Anteil des durch Progression freigesetzten Arzneistoffs können über die Partikelgröße des eingesetzten Polyvinylalkoholes variiert werden. Größere Partikel führen dabei tendenziell zu früher einsetzender Progression und höherem Ausmaß an durch Progression freigesetztem Arzneistoff. Der Einsatz bestimmter Polyvinylalkohole (z.B. PVA W25/100) erlaubt die Herstellung von Einbettungen, die sich durch geringe Hydrodynamikabhängigkeit und Stabilität gegen Salzzusatz auszeichnen.

6. Aufgrund thermoanalytischer Untersuchungen und Freisetzungen vorgequollener bzw. hitzebehandelter Polymereinbettungen können sowohl Relaxationskontrolle als auch Eigenspannungsphänomene innerhalb der Einbettung als Erklärung für die Progression der Freisetzung ausscheiden.

7. Folgender Mechanismus erscheint plausibel:
   Lösungsmittelpenetration in die Polymereinbettung führt zunächst zur diffusionskontrollierten Freigabe des inkorporierten Wirkstoffes. Ein verbleibender lösungsmittelfreier Kern stabilisiert die Einbettung gegen hydrodynamische Einflüsse und verhindert so deren Erosion. Erreicht die Lösungsmittelfront das Zentrum der Einbettung, geht die stabilisierende Wirkung des „trockenen“ Kerns auf die umgebende Gelschicht verloren und Erosion des Presslings setzt ein.

8. Progression der Freisetzung tritt nur mit bestimmten Polyvinylalkoholen in Abhängigkeit von deren Hydrolysegrad und Viskosität auf. Zur Vorhersage, ob ein Polyvinylalkohol zur Progression neigt oder nicht, wurde ein Koeffizient P eingeführt, der die beiden Eigenschaften

verknüpft. Dabei resultiert nur für Einbettungen, die Polyvinylalkohole mittlerer P-Werte (2-4 mPas/mol%) als Basispolymer enthalten, die gewünschte Progression der Freisetzung.

9. Der Zusatz von **magensaftresistenten Polymeren** zu Celluloseethereinbettungen kann zur Herstellung von Hydrokolloideinbettungen mit pH-abhängiger Progression der Freisetzung in der Endphase ausgenutzt werden. Bei der Auswahl des magensaftresistenten Polymers als Zusatzstoff sind folgende Kriterien von entscheidender Bedeutung:

   - Auflöse pH-Wert: Der Auflöse pH-Wert sollte bei ausreichend hohen pH-Werten liegen, um eine Progression der Freigabe erst in tieferen gastrointestinalen Segmenten zu gewährleisten.

   - matrixstabilisierende Wirkung: Der Zusatz sollte den sich ausbildenden Gelkörper im sauren Milieu stabilisieren und so einen vorzeitigen Zerfall der Einbettung verhindern.

   Den Anforderungen entsprechen ein Polymer vom Typ der sauren Polymethacrylate, Eudragit L 100-55, sowie Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate Typ LF, MF und HF, wobei letzteres wegen seines hohen Auflöse pH-Wertes als besonders geeignet erscheint. Als Basispolymer stellt im Rahmen der Untersuchungen eine Methylhydroxyethylcellulose vom Typ MHEC 10000 B das Hydrokolloid der Wahl dar. Seine Verwendung führt zu langsam erodierenden Systemen mit relativ hoher hydrodynamischer Stabilität und relativ geringer Anfälligkeit gegen Salzzusatz zum Freisetzungsmedium.

10. Die magensaftresistenten Zusätze führen zu folgendem Mechanismus der Endbeschleunigung:

- In saurem Milieu wird der Arzneistoff zunächst diffusionskontrolliert ins Lösungsmedium abgegeben. Das zugesetzte magensaftresistente Polymer liegt während dieser Zeit innerhalb der äußeren, transparenten Gelschicht ungelöst vor und trägt zu deren Stabilität bei.

- Beim Übergang in ein neutrales bzw. alkalisches Lösungsmedium beginnt das magensaftresistente Polymer sich aus der Gelschicht zu lösen und diffundiert ins Lösungsmedium.

- Nach dem Herauslösen des Zusatzes aus der Gelschicht verliert diese ihre strukturelle Stabilität und unterliegt starker Erosion.

- Die kontinuierliche Erosion der Gelschicht sowie die damit verbundene Verkürzung des Diffusionsweges führt zur beschleunigten Arzneistofffreigabe.

11. Der stabilisierende Effekt der magensaftresistenten Zusätze auf die Einbettung wird auf deren matrixbildende Eigenschaften zurückgeführt und durch Freisetzungsuntersuchungen und Härtetests an Presslingen aus magensaftresistentem Zusatz belegt.

12. Für die Variation des Freigabeprofils ergeben sich folgende Möglichkeiten:

    - Zusatz von leichtlöslichen Hilfsstoffen zur Erhöhung der Porosität der Matrix (Beginn der Progression)
    - Konzeption von Tabletten unterschiedlicher Geometrie (Ausmaß der Progression)
    - Variation der Tablettenzusammensetzung z.B. durch Änderung des Anteils an magensaftresistentem Zusatz (Beginn und Ausmaß der Progression).

Das beschriebene Prinzip erlaubt darüber hinaus die Herstellung von Minitabletten mit einer Masse von 90 mg. Wird nur magensaftresistentes Polymer als Matrixmaterial eingesetzt, so ist auch die Produktion von noch kleineren Presslingen möglich (20 mg).

13. Durch Zugabe von **sauren Quellstoffen** zu Hydrokolloideinbettungen ist eine pH-abhhängige Progression der Freisetzung in der Endphase erzielbar. Endbeschleunigte Freisetzung tritt dabei sowohl mit Polyvinylalkohol als auch mit Celluloseethern als Basispolymer auf. Alle eingesetzten Quellstoffe zeichnen sich durch erhöhte Quellfähigkeit im neutralen Milieu aus. Die ermittelten Quellfaktoren stehen lediglich in schwacher Korrelation zu den ermittelten mittleren Auflösezeiten für 80%-Freigabe (MDT 80 %-Werte) nach Zusatz der sauren Quellstoffe. Tendenziell gilt: Je höher das Quellvermögen eines Zusatzes, desto kürzer die Freisetzungsdauer des Systems und desto kleiner der resultierende MDT 80%-Wert der Freisetzung.

14. Polyacrylsäure/Natriumpolyacrylat (Favor®) in Kombination mit PVA 100000 erweist sich als geeigneteste Formulierung, da Sie neben hohem Erosionseffekt auch eine deutliche Differenzierung des Freigabeverhaltens aus der Einbettung zwischen acidem und neutralem Milieu ermöglicht. Die beschleunigte Freisetzung tritt zwar bereits oberhalb eines pH-Wertes von 3,3 deutlich zu Tage, wird aber durch die lange Lagtime bis zum Einsetzen der Progression ausgeglichen. Mechanismus der Progression der Freigabe ist eine makroskopisch beobachtbare, quellungsinduzierte, gesteigerte Erosion, die im Rahmen von Erosions-Freisetzungs-Studien mit der freigesetzten Arzneistoffmenge gut korreliert werden kann.

15. Für den bei verschiedenen MHEC-Typen beobachteten **Partikelerosionsmechanismus**, der zu Einbettungen mit hoher Stabilität gegenüber hydrodynamischer Beanspruchung führt, sind

unlösliche Bestandteile innerhalb des Polymers verantwortlich. Bei diesen handelt es sich um nicht ausreichend umgesetzte (substituierte) Cellulose. Die unlöslichen Fasern sind dabei teilweise in die löslichen Produktpartikel eingebettet. Ihre Länge reicht von ca. 5 µm bis hin zu etwa 300 µm. Sie können durch Zentrifugation einer Lösung des betreffenden faserhaltigen Polymers abgetrennt werden. Der getrocknete faserfreie Überstand zeigt bei seiner Verwendung als Einbettungsmaterial diffusionskontrollierte Freigabe.

16. Durch Ausfällen einer mit unlöslichen Fasern versetzten MHEC-Lösung bei erhöhter Temperatur, anschließendes Trocknen des Niederschlages und Verpressen des resultierenden Produktes können Einbettungen erhalten werden, die Polymerpartikelerosion zeigen. Dabei scheint insbesondere mikrokristalline Cellulose mit sehr kurzer Faserlänge (Heweten® 99) geeignet, bei deren Verwendung zumindest partielle Einlagerung in Partikel des löslichen MHEC-Basispolymers gewährleistet ist.

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass endbeschleunigte Freisetzung auch aus Hydrokolloideinbettungen erzielt werden kann, die sich durch einen einheitlichen Aufbau auszeichnen. Dabei sind sowohl Einbettungen mit zeit- als auch mit pH-kontrollierter Freigabe realisierbar. Die vorgestellten Systeme sind den am Markt befindlichen Abgabesystemen mit ähnlichen Freigabeprofilen insbesondere hinsichtlich des Herstellungsaufwandes sowie der Variierbarkeit und Reproduzierbarkeit der Arzneistofffreigabe überlegen.
Durch das vorgestellte Verfahren zur Einbettung von unlöslichen Cellulosefasern in lösliche MHEC-Polymerpartikel wird die Herstellung von Einbettungen mit Partikelerosionsmechanismus ermöglicht. Daraus resultieren Arzneistoffabgabesysteme, die sowohl leicht- als auch schwerlösliche Arzneistoffe weitgehend unabhängig von den hydrodynamischen Gegebenheiten nach nullter Ordnung freisetzen.

F. LITERATUR

[1] Abrahamsson B., Alpsten M., Bake B., Larsson A., Sjörgen J.: In vitro and in vivo erosion of two different hydrophilic gel matrix tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **46**, 69-75 (1998)

[2] Alderman D.A.: A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-releae dosage forms; Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. **5**, 1-9 (1984)

[3] Alfrey T., Gurnee E.F., Lloyd W.G.: Diffusion in glassy polymers; J. Polymer Sci. **Part C 12**, 249-261 (1966)

[4] Alkhalili N., Meakin B.J.: The chemical stability of polyvinyl alcohols; J. Phar. Pharmac. **27**, 35 (1975)

[5] Andresen E.T., Freichel O.F.: Pharmtech.de - Die Internetplattform für die Pharmzeutische Technologie, Düsseldorf 2000

[6] Aqualon: Blanose Cellulose Gum, Physikalische und Chemische Eigenschaften, Firmenbroschüre, Wilmington, U.S.A. 1990

[7] Auterhoff H., Knabe J., Höltje H.-D., Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1994

[8] Baker R.: Diffusion-controlled systems; in Controlled release of biologically active agents; John Wiley and Sons, New York 1984,S. 39-83

[9] Baker R.W., Heller J.: *Controlled release of bioactive materials;* in Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers, Academic Press, New York: 1980, S. 1-17.

[10] Bamba M., Puisieux F., Marty J.-P., Carstensen J.T.: Release mechanisms in gelforming sustained release preparations; Int. J. Pharm. **2**, 307-315 (1979)

[11] Bauer K.H.: Colon Delivery, Arzneistoffabgabe im Dickdarmbereich; in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1998, S.431-440

[12] Baveja S.K., Ranga Rao K.V., Padmalatha Devi K.: Zero-order release hydrophilic matrix tablets of ß-adrenergic blockers; Int. J. Pharm. **39**, 39-45 (1987)

[13] Bayer: Adalat eins - Produktinformation, Firmenbroschüre, Leverkusen. 1997

[14] Beilstein, Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Frankfurt a. Main 1959

[15] Bettini R., Colombo P., Massimo G., Catellani P.L., Vitali T.: Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects; Eur. J. Pharm. Sci. **2**, 213-219 (1994)

[16] Bettini R., Colombo P., Peppas N.A.: Solubility effects on drug transport through pH-sensitive, swelling-controlled release systems: Transport of theophylline and metoclopramide monohydrochloride; J. Controlled Release **37**, 105-111 (1995)

[17] BFGoodrich: Carbopol Resins - Polymers for Pharmaceutical Applications; Firmenbroschüre, Neuss 1997

[18] BFGoodrich: Carbopol Water Soluble Resins; Firmenbroschüre, Neuss 1997

[19] Blaschek W.: Cellulose, an interesting excipient for pharmaceutic use; Pharm. u. Z. **19**, 73-81 (1990)

[20] Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F., Bertoni M., Caramella C.: A study of three hydroxypropylmethyl cellulose substitution types: effect of particle size and shape on hydrophilic matrix performance; S.T.P. Pharma Sci. **6**, 277-284 (1996)

[21] Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F., Bertoni M., Sinistri R., Caramella C.: Characterization of three hydroxypropylmethylcellulose substitution types: Rheological properties and dissolution behaviour; Eur. J. Pharm. Biopharm. **41**, 242-246 (1995)

[22] 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)

[23] Bonny J.D., Leuenberger H.: Matrix type controlled systems: II. Percolation effects in non-swellable matrices; Pharm. Acta Helv. **68**, 25-33 (1993)

[24] Brazel S.C., Peppas N.A.: Dimensionless analysis of swelling of hydrophilic glassy polymers with subsequent drug release from relaxing structures; Biomaterials **20**, 721-732 (1999)

[25] Brazel S.C., Peppas N.A.: Mechanisms of solute and drug transport in relaxing, swellable, hydrophilic glassy polymers; Polymer **40**, 3383-3398 (1999)

[26] Brazel S.C., Peppas N.A.: Modelling of drug release from swellable polymers; Europ. J. Pharm. Biopharm. **49**, 47-58 (2000)

[27] Buri P., Puisieux F., Doelker E., Benoît J.-P.: Gonflement du polymère; Formes Pharm. Nouvelles 147-156 (1985)

[28] Byron P.R., Dalby R.N.: Effects of heat treatment on the permeability of polyvinyl alcohol films to a hydrophilic solute; J. Pharm. Sci. **76**, 65-67 (1987)

[29] Campos M.E., Villafuerte L.: Influence of viscosity and particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets; Pharm. Res. **12**, 249 (1995)

[30] Campos-Aldrete M.E., Villafuerte-Robles L.: Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **43**, 173-178 (1997)

[31] Catellani P., Vaona G., Plazzi P., Colombo P.: Compressed matrices: Formulation and drug release kinetics; Acta Pharm. Tech. **34**, 38-41 (1988)

[32] Chasin M.: Biodegradable Systems; in Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers, Academic Press, New York: 1980, S. 84-131

[33] Cheong L.W.S., Heng S.W.P., Wong F.L.: Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system; Pharm. Res. **9**, 1510-1514 (1992)

[34] Colombo P., Bettini R., Massimo G., Catellani P.L., Santi P., Peppas N.A.: Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets; J. Pharm. Sci. **84**, 991-7 (1995)

[35] Colombo P., Bettini R., Santi P., Ascentis S., Peppas N.A.: Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport; J. Controlled Release **39**, 231-237 (1996)

[36] Colombo P., Catellani P.L., Peppas N.A., Maggi L., Conte U.: Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release: New dimensionless number to describe the swelling and release behavior; Int. J. Pharm. **88**, 99-109 (1992)

[37] Colombo P., Gazzaniga A., Caramella C., Conte U., La Manna A.: Swelling activated erodible systems for an in vitro programmed zero order release; Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. **12**, 47-48 (1985)

[38] Colombo P., Gazzaniga A., Caramella C., Conte U., La Manna A.: In vitro programmable zero-order release drug delivery system; Acta Pharm. Tech. **33**, 15-20 (1987)

[39] Conte U., Colombo P., Gazzaniga A., Sangalli M.E., La Manna A.: Swelling-activated drug delivery systems; Biomaterials **9**, 489-93 (1988)

[40] Dabbagh M.A., Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E.: Effects of polymer particle size, compaction pressure and hydrophilic polymers on drug release from matrices containing ethylcellulose; Int. J. Pharm. **140**, 85-95 (1996)

[41] David S.T., Augsburger L.L.: J.Pharm. Sci. **66**, 155-159 (1977)

[42] Davis M., Ichikawa I., Williams E.J., Banker G.S.: Comparison and evaluation of enteric polymer properties in aqueous solution; Int. J. Pharm. **28**, 157-166 (1986)

[43] Davis S.S., Hardy J.G., Fara J.W.: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine; Gut **27**, 886-892 (1986)

[44] Doelker: Formulation des comprimés à liberation prolongée; Pharm. Acta Helv. **55**, 189-197 (1980)

[45] Doelker E.: Water-swollen cellulose derivatives in pharmacy; in Peppas N.A. (Eds.), Hydrogels in medicine and pharmacy, CRC, Boca Raton 1987, 115-160

[46] Ebube N.K., Hikal A.H., Wyandt C.M., Beer D.C., Miller L.G., Jones A.B.: Sustained release of acetaminophen from heterogeneous matrix tablets: Influence of polymer ratio, polymer loading, and co-active on drug release; Pharm. Dev. Technol. **2**, 161-170 (1997)

[47] Emschermann B., Müller F.: Auswertung der Kraftmessung beim Tablettieren; Pharm. Ind. **43**, 191-194 (1981)

[48] Enscore D.J., Hopfenberg H.B., Stannett V.T.: Effect of particle size on the mechanism controlling n-hexane sorption in glassy polystyrene microspheres; Polymer **18**, 793-800 (1977)

[49] Ewe K.: Magensaftresistente Tabletten und Kapseln - Einfluß der digestiven und interdigestiven Magenentleerung auf die Pharmakokinetik; Arzneim.ther. **11**, 296-301 (1993)

[50] Follonier N., Doelker E.: Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms; S.T.P. Pharma Sci. **2**, 141-158 (1992)

[51] Ford J.L.: Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets; Int. J. Pharm. **179**, 209-228 (1999)

[52] Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E.: Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices; Int. J. Pharm. **24**, 327-338 (1985)

[53] Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E.: Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose; Int. J. Pharm. **24**, 339-350 (1985)

[54] Ford J.L., Rubinstein M.H., Hogan J.E.: Dissolution of a poorly water soluble drug, Indomethacine, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets; J. Pharm. Pharmacol. **37**, (1986)

[55] Ford J.L., Rubinstein M.H., McCaul F., Hogan J.E., Edgar P.J.: Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets; Int. J. Pharm. **40**, 223-234 (1987)

[56] Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K., Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1998

[57] Fukui E., Miyamura N., Kobayashi M.: An in vitro investigation of the suitability of press-coated tablets with hydroxypropylmethylcellulose

acetate succinate (HPMCAS) and hydrophobic additives in the outer shell for colon targeting; J. Controlled Release **70**, 97-107 (2001)

[58] Gabr K.E.: Effect of organic acids on the release patterns of weakly basic drugs from inert sustained release matrix tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **38**, 199-202 (1992)

[59] Gander B., Beltram V., Gurny R., Doelker E.: Effects of the method of drug incorporation and the size of the monolith on drug release from cross-linked polymers; Int. J. Pharm. **58**, 63-71 (1990)

[60] Gautel S.: Beiträge zur Entwicklung eines praxisrelevanten Retardierungsverfahrens auf der Basis des Polymeren Polyvinylalkohol; Dissertation, Halle-Wittenberg 1986

[61] Giunchedi P., Conte U., La Manna A.: Carbamazepine modified release dosage forms; Drug Dev. Ind. Pharm. **17**, 1753-1764 (1991)

[62] Giunchedi P., Maggi L., Conte U., La Manna A.: Linear extended release of a water-insoluble drug, carbamazepine, form erodible matrices; Int. J. Pharm. **94**, 15-22 (1993)

[63] Gómez-Amoza J.L., Hernández B., Landín M., Pérez-Marcos B., Souto C., Concheiro A., Martínez-Pacheco R.: Influence of compression force and polymer type on the physical, structural and drug-release characteristics of methylcellulose-based tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **37**, 142-146 (1991)

[64] Goskonda V.R., Reddy I.K., Durrani M.J., Wilber W., Khan M.A.: Solid-state stability assessment of controlled release tablets containing Carbopol 971P; J. Controlled Release **54**, 87-93 (1998)

[65] Graf E.: Cellulose, ein wertvoller Hilfs- und Rohstoff für die Arzneibereitung; DAZ **118**, 1625-1629 (1978)

[66] Grosse L., Klaus W.: Zur Viskositätsprüfung und Rheologie der wasserlöslichen Celluloseäther; Seifen - Öle - Wachse **3**, 1-4 (1974)

[67] Hayachi M., Nagai T., Nogami H.: Factors affecting dissolution rate of cellulose acetate phtalate in aqueous solution; Chem. Pharm. Bull. **18**, 2350-2353 (1990)

[68] Healy A.M., Corrigan O.I.: The influence of excipient particle size, solubility and acid strength on the dissolution of an acidic drug from two-component compacts; Int. J. Pharm. **143**, 211-221 (1996)

[69] Heilmann K.: Arzneimittel der Zukunft; litera-team-Verlag, München 1991, S. 65-67

[70] Heller J., Baker R.W.: Theory and practice of controlled drug delivery from bioerodible polymers; in Controlled release of bioactive materials, New York 1980

[71] Heller J., Pangburn S.H., Roskos K.V.: Developement of enzymatically degradable protective coatings for use in triggered drug delivery: derivatized starch hydrogels; Biomaterials **11**, 345-350 (1990)

[72] Higuchi T.: Mechanism of sustained-action medication; J. Pharm. Sci. **52**, 1145-1149 (1963)

[73] Higuchi W.I.: Analysis of data on medicament release from ointments; J. Pharm. Sci. **51**, 802-804 (1962)

[74] Hoechst: Tylose MHB-Marken, Firmenbroschüre, Frankfurt 1995

[75] Hoechst: Tylose Wasserlösliche Celluloseether, Lieferprogramm und Anwendungshinweise, Firmenbroschüre, Frankfurt 1995.

[76] Hopfenberg H.B.: Controlled release from erodible slabs, cylinders and spheres; in Controlled release polymeric formulations, American Chemical Society, Washington D.C. 1976, 26-32

[77] Hopfenberg H.B., Frisch H.L.: Transport of organic micromolecules in amorphous polymers; J. Polymer Sci. **Part B 7**, 405-409 (1969)

[78] Hopfenberg H.B., HSU K.C.: Swelling-controlled, constant-rate delivery systems; Polymer Eng. Sci. **18**, 1186-1191 (1978)

[79] Howard J.R., Timmins P.: Controlled release formulations, E.R. Squibb and Sons, New York 1988

[80] Huang H.P., Mehta S.C., Radebaugh G.W., Fawzi M.B.: Mechanism of drug release from an acrylic polymer-wax matrix tablet; J. Pharm. Sci. **83**, 795-7 (1994)

[81] Huber H.E., Christenson G.L.: Utilization of hydrophilic gums for the control of drug release from tablet formulation. I. Disintegration and dissolution behavior; J. Pharm. Sci. **55**, 974-976 (1966)

[82] Hüttenrauch R.: Prinzipien der Retardierung; Pharmazie **30**, 3-16 (1975)

[83] Hüttenrauch R., Keiner I.: Pharmazie **31**, Molekulargalenik 575-576 (1976)

[84] Hüttenrauch R., Keiner I.: Molekulargalenik II; Pharmazie **31**, 651-653 (1976)

[85] Ishino R., Yoshino H., Hirakawa Y., Noda K.: Design and preparation of pulsatile release tablets as a new oral drug delivery system; Chem. Pharm. Bull. Tokyo **40**, 3036-3041(1992)

[86] Jacques C.H.M., Hopfenberg H.B., Stannett V.: Super-Case II: Transport of organic vapors in glassy polymers; in Permeability of plastic films and coatings, Plenum Press, New York 1974

[87] Johnson J.L., Holinej J., Williams M.D.: Influence of ionic strength on matrixintegrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts; Int. J. Pharm. **90**, 151-159 (1993)

[88] Kararli T.T.: Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals; Biopharm. Drug Disposition **16**, 351-380 (1995)

[89] Karasalu H.Y., Ertan G., Köse T.: Modeling of theophylline release from different geometrical erodible tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **49**, 177-182 (2000)

[90] Katzhendler I., Hoffmann A., Goldberger A., M. F.: Modeling of drug release from erodible tablets; J. Pharm. Sci. **86**, 110-115 (1996)

[91] Keil M.: Galenisch relevante Eigenschaften von Polyvinylalkoholen und deren Eignung als Tablettierhilfsstoff; Dissertation, Nürnberg 1977

[92] Khullar P., Khar R.K., Agarwal S.P.: Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets; Drug Dev. Ind. Pharm. **24**, 1095-1099 (1998)

[93] Kim C.J.: Effects of drug solubility, drug loading, and polymer molecular weight on drug release from polyox tablets; Drug Dev. Ind. Pharm. **24**, 645-651 (1998)

[94] Kim C.J.: Release kinetics of coated, donut-shaped tablets for water soluble drugs; Eur. J. Pharm. Sci. **7**, 237-242 (1999)

[95] Kim H., Fassihi R.: Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. 1. Characterization of release mechanism; J. Pharm. Sci. **86**, 316-22 (1997)

[96] Kim H., Fassihi R.: Application of binary polymer system in drug release rate modulation. 2. Influence of formulation variables and hydrodynamic conditions on release kinetics; J. Pharm. Sci. **86**, 323-8 (1997)

[97] Kim H., Fassihi R.: A new ternary polymeric matrix system for controlled drug delivery of highly soluble drugs: I. Diltiazem hydrochloride; Pharm. Res. **14**, 1415-21 (1997)

[98] Kitamori N., Makino T.: Effect of drug content and drug particle size on the change in particle size during tablet compression; J. Pharm. Pharmacol. **31**, 505-507 (1979)

[99] Klaudianos S.: Alginat-Retard-Tabletten - Einfluß technologischer Faktoren auf die Wirkstoff-Freigabe. I. Teil; Pharm. Ind. **34**, 976-982 (1972)

[100] Klaudianos S.: Alginat-Retard-Tabletten - Einfluß technologischer Faktoren auf die Wirkstoff-Freigabe. II. Teil; Pharm. Ind. **35**, 20-24 (1973)

[101] Klauk E.: Untersuchungen zum Freisetzungsmechanismus aus Polyvinylalkoholmatrices; Dissertation, Halle-Wittenberg 1995

[102] Kohri N., Miyazaki K., Arita T., Shimono H., Nomua A., Yasuda H.: Release characteristics of nifedipine sustained-release granules in vitro and in healthy subjects; Int. J. Pharm. **135**, 73-79 (1987)

[103] Konrad R., Christ A., Zessin G., Cobet U.: The use of ultrasound and penetrometer to characterize the advancement of swelling and eroding fronts in HPMC matrices; Int. J. Pharm. **163**, 123-131 (1998)

[104] Kopecek J., Kopeckova P., Brondsted H., Rathi R., Rihova B., Yeh P.-Y., Ikesue K.: Polymers for colon-specific drug delivery; J. Controlled Release **19**, 121-130 (1992)

[105] Korsmeyer R.W., Peppas N.A.: Transport phenomena in polymers. Diffusion and anomalous transport in glassy polymers; Polymer News **9**, 359-361 (1984)

[106] Korsmeyer W., Gurny R., Doelker E., Pierre B., Peppas A.: Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers; Int. J. Pharm. **15**, 25-35 (1983)

[107] Krämer J., Pfefferle H.-J., Blume H.: Magensaftresistent überzogene Zubereitungen; Pharm. Ztg. **139**, 3998-4005 (1994)

[108] Kurka P., Lippold B.C.: Füllstoffgesteuerte Freisetzung aus Suspensionsmatrices (Laminaten); Pharmazie **42**, 729-731 (1987)

[109] Kuu W.-Y., Yalkowsky S.H.: Multiple-hole approach to zero-order release; J. Pharm. Sci **74**, 927-933 (1985)

[110] Laicher A., Profitlich T.: Influence of tablet formulation and size on the in vitro sustained-release behavior of metoprolol tartrate from hydrophilic matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 1929-1939 (1995)

[111] Lapidus H., Lordi N.G.: Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix; J. Pharm. Sci. **55**, 840-3 (1966)

[112] Lapidus H., Lordi N.G.: Drug release from compressed hydrophilic matrices; J. Pharm. Sci. **57**, 1292-1301 (1968)

[113] Lee P.I.: Diffusional release of a solute from a polymeric matrix - approximate analytical solution; J. Membrane Sci. **7**, 255-275 (1980)

[114] Lindner W.D.: Hydrodynamikabhängigkeit der Arzneistofffreisetzung aus nichtionischen Hydrokolloideinbettungen, insbesondere löslichen Celluloseethern; Dissertation, Düsseldorf 1994

[115] Lindner W.D., Möckel J.E., Lippold B.C.: Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings; Pharmazie **51**, 263-272 (1996)

[116] Lippold B.C., Biopharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1984

[117] Lippold B.C., Progress and problems in peroral sustained release preparations; in Entwicklungen in der pharmazeutisch-technologischen Arzneimittelforschung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart. 1999

[118] Lippold B.C.: Quellende Polymere für Hydrogel- und Hydrokolloideinbettungen mit retardierter Wirkstofffreisetzung; Pharm. u. Z. **4**, 179-185 (1991)

[119] Lippold B.C.: Die ideale Größe von magensaftresistent überzogenen Pankreatin-Präparaten; Pharm. Ind. **60**, 452-456 (1998)

[120] Lippold B.C.: Progress and problems in peroral sustained release preparations; in (Eds.), Entwicklungen in der pharmazeutisch-technologischen Arzneimittelforschung, Deutscher Apotheker Verlag, Stuutgart 1999, 59-

[121] Lippold B.C., Praktikumsskript Arzneiformenlehre II, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf 2001

[122] Lippold B.C., Günther J.: In vivo-Prüfung einer multipartikulären Schwimmarzneiform; Eur. J. Pharm. Biopharm. **37**, 254-261 (1991)

[123] Lippold B.C., Möckel J.E.: Pulsatile release from laminated methylhydroxypropylcellulose matrices with KCl as model drug; Acta Pharm. Tech. **36**, 97-98 (1990)

[124] Lippold B.H., Lichey J.F.: Löslichkeits-pH-Profile mehrprotoniger Arzneistoffe am Beispiel des assoziierenden Dimetindens und des zwitterionischen Liothyronins; Arch. Pharm. **314**, 541-556 (1981)

[125] Lippold B.H., Sgoll G.B.: Der Einfluß von Puffersubstanzen auf die Auflösungsgeschwindigkeit amphoterer Arzneistoffe; Pharm. Ind. **40**, 841-849 (1978)

[126] List P.H., Muazzam U.A.: Quellung - die treibende Kraft beim Tablettenzerfall; Pharm. Ind. **41**, 459-464 (1979)

[127] Macrae R., Smith J.S.: Pharmaceutical formulations, Patentschrift WO, Pfizer AG 1997

[128] Maggi L., O. M.E., L.M. T.: Formulation of biphasic release tablets containing sligthly soluble drugs; Eur. J. Pharm. Biopharm. **48**, 37-42 (1999)

[129] Maggi L., Torre M.L., Giunchedi P., Conte U.: Supermicellar solutions of sodium dodecyl sulphate as dissolution media to study the in vitro release characteristics of sustained-release formulations containing an insoluble drug: nifedipine; Int. J. Pharm. **135**, 73-79 (1996)

[130] Mank R., Kala H.: Possibility of influencing drug release from polymers - using the example of bead polymers; Pharmazie **38**, 860-4 (1983)

[131] Melendez M., Ghaly E.S.: Mechanisms of chlorpheniramine maleate release from hydrophilic swellable polymer systems; Puerto Rico Health Science Journal **16**, 259-263 (1997)

[132] Melia C.D., Marshall P., Stark P., Cunningham S., Kinahan A., Devane J.: Investigating in vitro drug release mechanisms inside dosage forms; Adv. Exp. Med. Biol. **423**, 129-135 (1997)

[133] Merck Index, an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals / Susan Budavari (Eds.), 12 Ausgabe, Rahaway U.S.A 1996.

[134] Mitchell K.: Swelling behaviour of cellulose ether matrix tablets; J. Pharm. Pharmacol. **43**, 76 (1991)

[135] Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Hogan J.E., Rostron C.: The influence of substitution type on the performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices; Int. J. Pharm. **100**, 143-154 (1993)

[136] Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Hogan J.E., Rostron C.: The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets; Int. J. Pharm. **100**, 175-179 (1993)

[137] Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Rostron C., Hogan J.E.: The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets; Int. J. Pharm. **66**, 233-242 (1990)

[138] Mitchell K., Ford J.L., Armstrong D.J., Elliott P.N.C., Rostron C., Hogan J.E.: The influence of concentration on the release of drugs from gels and matrices containing Methocel; Int. J. Pharm. **100**, 155-163 (1993)

[139] Möckel J.E.: Mechanismus kontinuierlicher und gepulster Arzneistofffreisetzung aus Hydrokolloidmatrices; Dissertation, Düsseldorf 1990

[140] Möckel J.E., Lippold B.C.: Zero-order drug release from hydrocolloid matrices; Pharm. Res. **10**, 1066- 1070 (1992)

[141] Morisseau K.M.: Pharmaceutical uses of near-infrared spectroscopy; Drug. Dev. Ind. Pharm. **21 (9)**, 1071-1090 (1995)

[142] Moroni A., Ghebre-Sellassie I.: Application of poly(oxyethylene) homopolymers in sustained release solid formulations; Drug Dev. Ind. Pharm. **21**, 1411-1428 (1995)

[143] Mosquera M.J., Cuna M., Souto C., Concheiro A., Martínez-Pacheco R., Gómez-Amoza J.L.: Effects of hydroxymethylpropylcellulose (HPMC) moisture content on hydrochlorothiazide release from HPMC-based tablets; Int. J. Pharm. **135**, 147-149 (1996)

[144] Müller-Lissner S.: Die normale Magenentleerung und ihre Störungen*;* Leber-Magen-Darm **16**, 11-19 (1986)

[145] Mutschler E., Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlags-gesellschaft, Stuttgart 1991

[146] Nakagami H., Nada M.: In vitro evaluation of micronized low-substituted hydroxypropylcellulose as an insoluble swellable matrix for sustained-release tablets*;* Drug Des. Discov. **8**, 103-16 (1991)

[147] Nakagami H., Nada M.: The use of micronized cellulose disintegrants as insoluble swellable matrices for sustained-release tablets*;* Drug Des. Deliv. **7**, 321-32 (1991)

[148] Nakano M., Ogata A.: Examination of natural gums as matrices for sustained release of theophylline*;* Chem. Pharm. Bull. **32 (2)**, 782-785 (1983)

[149] Narasimhan: Molecular analysis of drug delivery systems controlled by dissolution of the polymer carrier*;* J. Pharm. Sci. **86**, 297-304 (1997)

[150] Neau S.H., Howard M.A., Claudius J.S., Howard D.R.: The effect of the aqueous solubility of xanthine derivatives on the release mechanism from ethylcellulose matrix tablets*;* Int. J. Pharm. **179**, 97-105 (1999)

[151] Nujoma Y.N., Kim C.J.: A designer's polymer as an oral drug carrier (tablet) with pseudo-zero-order release kinetics*;* J. Pharm. Sci. **85**, 1091-1095 (1996)

[152] Obara S., Kokubo H., Muto H.: Evaluation of several grades of hydroxypropylmethylcellulose for use in a sustained-release tablet

matrix; in Advances in Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Jeou chou book co, Taipei 1989, S. 212-219

[153] Okhamafe A.O., York P.: Interaction phenomena in some aqueos-based tablet coating polymer systems; Pharm. Res. 19-23 (1985)

[154] Okhamafe O.A., York P.: Studies of interaction phenomena in aqueos-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques; J. Pharm. Sci. **77**, 438-443 (1988)

[155] Ozturk S.S., Palsson B.O., Donohoe B., Dressman J. B., Kinetics of release from enteric-coated tablets, Pharm. Res. **5**, 550-565 (1988)

[156] Parke F., Davis M.: Use of apparent dissociation constants in qualitative organic analysis, Anal. Chem. **26**, 642-645 (1954)

[157] Pather S.I., Russel I., Syce J.A., Neau S.H.: Sustained release theophylline tablets by direct compression. Part 1: Formulation and in vitro testing; Int. J. Pharm. **164**, 1-10 (1998)

[158] Peppas N.A.: Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers; J. Controlled Release **60**, 110-111 (1985)

[159] Peppas N.A.: Hydrogels of poly(vinyl alcohol) and its copolymers; in Hydrogels in medicine and pharmacy, CRC, Boca Raton 1987, S. 1-48

[160] Peppas N.A., Korsmeyer R.W.: Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications; in Hydrogels in medicine and pharmacy Vol. III: Properties and applications, CRC, Boca Raton 1987, S. 109-135

[161] Peppas N.A., Sahlin J.J.: A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation; Int. J. Pharm. **57**, 169-172 (1989)

[162] Pham A.T., Lee P.I.: Probing the mechanisms of drug release from hydroxypropylmethyl cellulose matrices; Pharm. Res. **11**, 1379-1384 (1994)

[163] Pharmazeutische Stoffliste: Werbe- und Vertriebsges. Dt. Apotheker. - Losebl.-Ausg., Eschborn 1998

[164] Plaizier-Vercammen J., Van Molle M.: Evaluation of aqueous dispersions of Eudragit L 100-55 for their enteric coating properties; S.T.P. Pharma Sci. **1**, 267-271 (1991)

[165] Pritchard J.G.: Poly(vinyl alcohol) Basic properties and uses, Gordon and Breach Science Publishers, London 1990

[166] Qiu Y., Hui H.W., Cheskin H.: Formulation development of sustained-release hydrophilic matrix tablets of zileuton; Pharm. Dev. Technol. **2**, 197-204 (1997)

[167] Quintanar Guerrero D., Ganem Quintanar A., Raygoza Trejo D., Doelker E.: Relationship between the swelling process and the release of a water-soluble drug from a compressed swellable-soluble matrix of poly(vinyl alcohol); Drug Dev. Ind. Pharm. **25**, 169-74 (1999)

[168] Ranga Rao K.V., Padmalatha Devi K.: Swelling controlled-release systems: recent developments and applications; Int. J. Pharm. **48**, 1-13 (1988)

[169] Ranga Rao K.V., Padmalatha Devi K., Buri P.: Influence of molecular size and water solubility of the solute on its release from swelling and erosion controlled polymeric matrices; J. Controlled Release **12**, 133-141 (1990)

[170] Reynolds T.D., Gehrke S.H., Hussain A.S., Shenouda L.S.: Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropylmethylcellulose matrices; J. Pharm. Sci. **87**, 1115-1123 (1998)

[171] Riepma K.A., Zuurman K., Bolhuis G.K., de Boer A.H., Lerk C.F.: Consolidation and compaction of powder mixtures; Int. J. Pharm. **85**, 121-128 (1992)

[172] Ritger L.P., Peppas N.A.: A simple equation for the description of solute release. I. Fickian and Non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs; J. Controlled Release **5**, 23-26 (1987)

[173] Ritger P.L., Peppas, N.A.: A simple equation for description of solut release II. Fickian and anomalous release from swellable devices; J. Controlled Release **5**, 37-42 (1987)

[174] Röhm: Eudragit - Polymethacrylate für pharmazeutische Anwendungen; Firmenbroschüre, Darmstadt 1996

[175] Röhm: Eudragit L100 für geschmacksneutrale Liquida - Bekanntes Polymer mit neuen Anwendungen; Firmenbroschüre, Darmstadt 1997

[176] Rosche M.: Beiträge zur Entwicklung einer peroral applizierbaren Nifedipin-Retardarzneiform; Dissertation, Leipzig 1989

[177] Rote Liste: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland, Editio-Cantor-Verl., Aulendorf 1999

[178] Sakr F.M., El-Sayed G.M.: Programmable zero-order release tablets comprising gel forming matrix and water insoluble drug. Effect of composition and formulation parameters; S.T.P. Pharma Sci. **6**, 272-276 (1996)

[179] Salomon J.-L., Doelker E.: Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes; Pharm. Acta Helv. **55**, 174-182 (1980)

[180] Salomon J.-L., Doelker E., Buri P.: Influence de la viscosité et du pourcentage de gelifiant; Pharm. Acta Helv. **54**, 82-85 (1979)

[181] Salomon J.-L., Vuagant P., Buri P.: Influence de la technologie et de la formulation pour le mecanisme du chlorure de potassium contenu dans des matrices hydrophiles; Pharm. Acta Helv. **54**, 86-89 (1979)

[182] Salsa T., Veiga F., Pina M.E.: Oral controlled-release dosage forms. I. Cellulose ether polymers in hydrophilic matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **23**, 929-938 (1997)

[183] Schmidt P.C., Meinhardt M.: Neuentwicklungen bei magensaft-resistenten Überzügen, APV-Jahreskongreß, Mainz 1986

[184] Schmidt-Mende T.: Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen, Dissertation, Düsseldorf 2001

[185] Schwartz J.B., Simonelli A.P., Higuchi W.I.: Drug release from wax matrices. I. Analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model; J. Pharm. Sci. **57**, 274-7 (1968)

[186] Shah A.C., Britten N.J., Olanoff L.S., Badalamenti J.N.: Gel-matrix systems exhibiting bimodal controlled release for oral drug delivery; J. Conrolled Release **9**, 169-175 (1989)

[187] Shin-Etsu: Technical information: Effects of substitution degree of hydroxypropoxy group and particle size of HPMC on the drug behavior of matrix tablets containing it, Firmenbroschüre, Tokyo, Japan 1998

[188] Shin-Etsu: Physical properties and film characteristics of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate; Firmenbroschüre, Tokyo, Japan 1992

[189] Shin-Etsu: Metolose: Methylcellulose, Hydroxypropyl Methylcellulose, Hydroxyethyl Methylcellulose - Water-soluble cellulose ether, Tokyo, Japan 1998

[190] Shlieout G.: Investigation of the mechanical properties of two polyvinyl alcohols and their influence on drug release; Drug Dev. Ind. Pharm. **26**, 499-505 (2000)

[191] Shlieout G., G. Z.: Zur Untersuchung der Eigenspannung von Ethylcellulose-Tabletten mit Hilfe der thermomechanischen Analyse; Pharmazie **52**, 713-717 (1997)

[192] Shlieout G., Wiese M., Zessin G.: A new method to evaluate the consolidation behavior of pharmaceutical materials by using the Fraser-Suzuki function; Drug Dev. Ind. Pharm. **25**, 29-36 (1999)

[193] Siepmann J., Kranz H., Peppas N.A., Bodmeier R.: Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles; Int. J. Pharm. **201**, 151-164 (2000)

[194] Siepmann J., Lecomte F., Bodmeier R.: Diffusion-controlled drug delivery systems: Calculation of the required composition to achieve desired release profiles; J. Controlled Release **60**, 379-89 (1999)

[195] Siepmann J., Podual K., Sriwongjanya M., Peppas N.A., Bodmeier R.: A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets; J. Pharm. Sci. **88**, 65-72 (1999)

[196] Smal J., Marvola M., Liljequist C., Happonen I.: Prolonged-release hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets of furosemide for administration to dogs; J. Vet. Pharmacol. Ther. **19**, 482-487 (1996)

[197] Souci S.W., Crössmann F., Mergenthaler E.: Zur physikalischen und chemischen Charakterisierung der als Lebensmittel-Zusatzstoffe verwendeten Celluloseäther. I. Mitteilung: Herstellung, Eigenschaften und Verwendung von Celluloseäthern; Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und -Forschung **125**, 247-258 (1964)

[198] Stauffer D., Aharony A., Introduction to percolation theory., Taylor & Francis Inc., Bristol 1994

[199] Streubel A., Siepmann J., Peppas N.A., Bodmeier R.: Bimodal drug release achieved with multi-layer matrix-tablets: Transport mechanisms and device design; J. of Controlled release **69**, 455-468 (2000)

[200] Sujja-areevath J., Munday D.L., Cox P.J., Khan K.A.: Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations; Eur. J. Pharm. Sci. **6**, 207-217 (1998)

[201] Sung K.C., Nixon P.R., Skoug J.W., Ju T.R., Gao P., Topp E.M., Patel M.V.: Effects of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets; Int. J. Pharm. **142**, 53-60 (1996)

[202] Süss W.: Zur Herstellung von Retardformlingen auf der Basis hydrophiler Matrixformen mit Hilfe von Polyvinylalkoholen; Pharmazie **38**, 476-478 (1983)

[203] Talukdar M.M., Michoel A., Rombaut P., Kinget R.: Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery. I. Compaction and in vitro drug release behaviour; Int. J. Pharm. **129**, 233-241 (1996)

[204] Talukdar M.M., Vinckier I., Moldenaers P., Kinget R.: Rheological characterisation of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery; J. Pharm. Sci. **85**, 537-540 (1996)

[205] Thoma K., Knott F.: Retardierung schwach basischer Arzneistoffe; Pharm. Ind. **53**, 686-690 (1991)

[206] Thoma K., Oschmann R., Heckenmüller H.: Magensaftresistente Darreichungsformen - Möglichkeiten und Probleme. Teil 1: Anwendungsgebiete und neuere Entwicklungen; DAZ **126**, 1071-1078 (1986)

[207] Thoma K., Ziegler I.: The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insoluble film coats; Eur. J. Pharm. Biopharm. **46**, 105-13 (1998)

[208] Thoma K., Zimmer K.: Retardation of weakly basic drugs with diffusion tablets; Int. J. Pharm. **58**, 197-202 (1989)

[209] Thomas N.L., Windle A.H.: A deformation model for Case II diffusion; Polymer **21**, 613-619 (1980)

[210] Thomas N.L., Windle A.H.: A theory of case II diffusion; Polymer **23**, 529-542 (1982)

[211] Touitou E., Donbrow M.: Influence of additives on (hydroxyethyl)methylcellulose properties: relation between gelation temperature change, compressed matrix integrity and drug release profile; Int. J. Pharm. **11**, 131-148 (1982)

[212] Tros de Ilarduya M.C., Martín C., Goni M.M., Martínez-Ohárriz M.C.: Oxazepam dissolution rate from hydroxypropylmethylcellulose matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **23**, 393-396 (1997)

[213] Upadrashta S.M., Katikaneni P.R., Hileman G.A., Keshary P.R.: Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **19**, 449-460 (1993)

[214] Urdahl K.G., Peppas N.A.: Anomalous penetrant transport in glassy polymers V. Cyclohexane transport in polystyrene; J. Appl. Polymer Sci. **33**, 2667-2687 (1987)

[215] Vandelli M.A., Leo E., Foni F., Bernabei M.T.: Drug release from perforated matrices containing hydroxypropylcellulose; Int. J. Pharm. **171**, 165-175 (1998)

[216] Vázquez M.J., Casalderrey M., Duro R., Gómez-Amoza J.-L., Martínez-Pacheco R., Souto C., Concheiro A.: Atenolol release from hydrophilic matrix tablets with hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) mixtures as gelling agent: effect of the viscosity of the HPMC mixture; Eur. J. Pharm. Biopharm. **4**, 39-48 (1996)

[217] Vázquez M.J., Pérez-Marcos B., Gómez-Amoza J.L., Martínez-Pacheco R., Souto C., Concheiro A.: Influence of technological variables on the release of drugs from hydrophilic matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **18**, 1355-1375 (1992)

[218] Veiga F., Salsa T., Pina M.E.: Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hydrophilic matrices; Drug Dev. Ind. Pharm. **24**, 1-9 (1998)

[219] Velasco M.V., Ford J.M., Rowe P., Rajabi-Siahboomi A.R.: Influence of drug: Hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets; J. Controlled Release **57**, 75-85 (1999)

[220] Vigoureux V., Ghaly E.S.: Fickian and relaxational contribution quantification of drug release in a swellable hydrophilic polymer matrix; Drug Dev. Ind. Pharm. **20**, 2519-2526 (1994)

[221] Wacker: Produktübersicht Polyviole, Wacker Chemie, München 1997

[222] Watts P.J.: Colonic Drug delivery; Drug Dev. Ind. Pharm. **23**, 893-913 (1997)

[223] Wong D., Parasramouria J.: Polynvinyl alcohol; Analytical profiles of drug substances (1996)

[224] Yang L., Fassihi R.: Zero-order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system; J. Pharm. Sci. **85**, 170-173 (1996)

[225] Yang L., Fassihi R.: Examination of drug solubility, polymer types, hydrodynamics and loading dose on drug release behavior from a triple-layer asymmetric configuration delivery system; Int. J. Pharm. **155**, 219-229 (1997)

[226] Yang L., Johnson B., Fassihi R.: Determination of continous changes in the gel layer thickness of poly(ethylene oxide) and HPMC tablets undergoing hydration: A texture analysis study; Pharm. Res. **15**, 1902-1906 (1998)

[227] Zessin G., Shlieout G.: Zur Direktkomprimierung von Ethylcellulose unter Zusatz von Polyethyllenglykol; Pharmazie **49**, 371 (1994)

[228] Zuleger S.: Polymerpartikelerosion als Mechanismus der Freisetzung aus Hydrokolloid-Retardarzneiformen; Dissertation, Düsseldorf 2000

[229] Zuleger S., Lippold B.C.: Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism; Int. J. Pharm. **217**, 139-152 (2001)

LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname:	Freichel, Oliver Ludwig
Geburtsdatum / -ort	07. Februar 1972, Saarlouis
Familienstand:	verheiratet, mit Andrea Freichel-Blomquist

Schulbildung und Studium

1982 -1991	Max-Planck-Gymnasium, Saarlouis
Mai 1991	Abitur
Okt. 1992 - Okt. 1996	Studium der Pharmazie, Universität des Saarlandes, Saarbrücken
Sept. 1994	1. Staatsexamen
Okt. 1996	Abschluss des Hochschulstudiums mit dem 2. Staatsexamen
Nov. 1997	3. Staatsexamen und Approbation zum Apotheker
Okt. 1997	Beginn des Studiums der Betriebswirtschaft (Diplom II), Fernuniversität Hagen/Universität Paderborn
März 2000	Vordiplom
April 2002	voraussichtlich Abschluss als Diplom-Betriebswirt (Diplom II) (Marketing, Wirtschaftsinformatik, Bank und Börsenwesen)

Berufspraxis und Weiterbildung

Aug. 1991 - Sept. 1992	Zivildienst in der medizintechnischen Abteilung der St.Elisabeth-Klinik, Saarlouis
Okt. 1996 - April 1997	Pharmaziepraktikant in der Elch-Apotheke, Neuss
Mai 1997 - Okt. 1997	Galenische Entwicklung, Bayer AG, Leverkusen
seit Jan. 1998	wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Technologie der Universität Düsseldorf
seit Jan. 1998	Weiterbildung zum Fachapotheker für PharmazeutischeTechnologie (Arzneimittelherstellung, GMP, Zulassungsfragen etc.) (Abschluss vorauss. April 2002)
seit Jan. 2000	Geschäftsführer der Online-Wissensdatenbank www.pharmtech.de
Jan. 2002	Promotion zum Dr. rer. nat mit dem Thema „Hydrokolloidretard-arzneiformen mit endbeschleunigter Freisetzung“
Jan. 2002 - April 2002	Betriebswirtschaftliche Diplomarbeit in der Marketingabteilung der Schwarz Pharma GmbH Deutschland
Apr. 2001	Gründung der Apotec Webdesign GbR (Homepagegestaltung für Apotheken)