

# **Experimentelle Untersuchungen und mathematisch-theoretische Vorhersagen des Freisetzungsverhaltens aus extrudierten Fettmatrices**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Sinan Güreş**

aus Hattingen

Aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie  
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2012

# Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Mechanismen der Freisetzung .....	1
1.1.1.	Freisetzungskinetik .....	1
1.1.2.	Diffusionskontrollierte Freisetzung .....	3
1.1.3.	Anomaler Transport .....	3
1.1.4.	Erosionskontrollierte Freisetzung .....	4
1.2.	Fettbasierte Arzneiformen .....	4
1.2.1.	Charakterisierung und Einsatzmöglichkeiten .....	4
1.2.2.	Festfett-Extrudate: Herstellung und Charakterisierung .....	6
1.3.	Mathematisch-theoretische Modellierung der Arzneistofffreisetzung aus fettbasierten festen Arzneiformen .....	7
1.3.1.	Einleitung .....	7
1.3.2.	Modellierung von diffusionskontrollierten Arzneistofffreisetzungprofilen .....	9
1.3.3.	System: Zylindrisches Fettextrudat .....	11
1.4.	Empirische Modelle .....	12
1.4.1.	Künstliche Neuronale Netze .....	12
1.4.2.	Genetische Programmierung .....	14
2.	Ziele der Arbeit .....	16
3.	Ergebnisse und Diskussion .....	18
3.1.	Extrusion binärer Pulvermischungen (Referenz-Chargen) .....	18
3.1.1.	Einleitung .....	18
3.1.2.	Thermoanalyse .....	18
3.1.3.	Freisetzungsuntersuchungen .....	20
3.1.4.	Elektronenmikroskopie .....	21
3.1.5.	Zusammenfassung .....	23
3.2.	Freisetzungsmodifizierung in Fettmatrices durch hydrophile Substanzen .....	24
3.2.1.	Porenbildner zur Freisetzungsmodifizierung .....	24
3.2.1.1.	Einleitung .....	24
3.2.1.2.	Thermoanalyse .....	25
3.2.1.3.	Freisetzungsuntersuchungen .....	26
3.2.1.4.	Elektronenmikroskopie .....	28
3.2.1.5.	Zusammenfassung .....	29
3.2.2.	Zerfallhilfsmittel zur Freisetzungsmodifizierung .....	30
3.2.2.1.	Einleitung .....	30
3.2.2.2.	Thermoanalyse .....	30
3.2.2.3.	Freisetzungsuntersuchungen .....	31

3.2.2.4.	Elektronenmikroskopie .....	32
3.2.2.5.	Zusammenfassung .....	34
3.2.3.	Hydrokolloide zur Freisetzungsmo- difizierung .....	35
3.2.3.1.	Einleitung .....	35
3.2.3.2.	Thermoanalyse.....	36
3.2.3.3.	Freisetzungsuntersuchungen.....	37
3.2.3.4.	Elektronenmikroskopie .....	38
3.2.3.5.	Zusammenfassung .....	41
3.2.4.	Vergleichende Ausführungen und Beurteilung der Freisetzungskinetik.....	41
3.2.5.	Partikelgrößeneinfluss auf die Freisetzung .....	43
3.3.	Einfluss des PEG Molekulargewichtes auf die Freisetzung .....	46
3.3.1.	Einleitung .....	46
3.3.2.	Charakterisierung der Polyethylenglykole mit Hilfe der DSC.....	47
3.3.3.	Glyceroltristearat als Fettmatrix.....	49
3.3.3.1.	Einleitung .....	49
3.3.3.2.	Thermoanalyse.....	50
3.3.3.3.	Freisetzungsuntersuchungen.....	51
3.3.3.4.	Zusammenfassung .....	53
3.3.4.	Glyceroltrimyristat als Fettmatrix.....	54
3.3.4.1.	Einleitung .....	54
3.3.4.2.	Thermoanalyse.....	54
3.3.4.3.	Freisetzungsuntersuchungen.....	55
3.3.4.4.	Zusammenfassung .....	56
3.3.5.	Vergleichende Ausführungen .....	58
3.4.	Mathematische Modellierung von Freisetzungsprofilen: Vergleich von Vorhersage und Experiment .....	59
3.4.1.	Einleitung und Zielsetzung.....	59
3.4.2.	Physikochemische Charakterisierung PEG enthaltender Extrudate.....	62
3.4.2.1.	Gültige Rahmenbedingungen.....	62
3.4.2.2.	Thermoanalyse.....	63
3.4.2.3.	Elektronenmikroskopie .....	64
3.4.3.	Anwendungen des mathematischen Modells .....	68
3.4.3.1.	Anpassung experimenteller Daten an die Modellgleichung (PEG 20.000 enthaltende Extrudate) .....	68
3.4.3.2.	Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (variierende D und H).....	69
3.4.3.3.	Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (variierende H) .....	72
3.4.4.	Grenzen des mathematischen Modells .....	74
3.4.4.1.	Physikochemische Charakterisierung Kollidon® CL-SF enthaltender Extrudate .....	74
3.4.4.2.	Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (zerfallende Matrix) .....	75

---

3.4.5.	Zusammenfassung .....	77
3.5.	Empirische Modellierung von Freisetzungprofilen: Künstliche neuronale Netze und genetische Programmierung.....	79
3.5.1.	Einleitung und Zielsetzung .....	79
3.5.2.	Güte des Modells .....	79
3.5.3.	Zusammenfassung .....	81
4.	Zusammenfassung der Arbeit .....	83
5.	Summary .....	87
6.	Experimenteller Teil .....	91
6.1.	Materialien.....	91
6.1.1.	Arzneistoff .....	91
6.1.2.	Hilfsstoffe.....	91
6.2.	Methoden der Herstellung und Verarbeitung .....	94
6.2.1.	Mischen .....	94
6.2.2.	Extrudieren.....	94
6.2.3.	Mahlen.....	95
6.2.4.	Klassieren.....	95
6.3.	Methoden der Analytik .....	96
6.3.1.	Laserdiffraktometrie.....	96
6.3.2.	Thermoanalyse .....	96
6.3.3.	Probenvorbereitung Freisetzung.....	96
6.3.4.	Freisetzungsuntersuchungen .....	97
6.3.5.	Elektronenmikroskopie .....	97
6.4.	Methoden der theoretischen Auswertung .....	98
6.4.1.	Freisetzungsauswertung nach Korsmeyer-Peppas.....	98
6.4.2.	Ähnlichkeitsfaktor $f_2$ .....	98
6.4.3.	Mittlere Auflösungszeit (MDT) .....	99
6.5.	Methoden der Modellentwicklung.....	99
6.5.1.	Mathematische Modellierung.....	99
6.5.2.	Modellierung durch künstliche neuronale Netze und genetische Programmierung.....	99
7.	Literatur .....	101
8.	Danksagung.....	108

## Abkürzungsverzeichnis

A	Fläche
ANN	Artificial Neural Network
BCS	Biopharmaceutical Classification System
$c_0$	Anfangskonzentration
$c_t$	Konzentration zum Zeitpunkt t
D	scheinbarer Diffusionskoeffizient
d	Durchmesser
Da	Dalton
DSC	Differential Scanning Calorimetry
F	Flux
FDA	Food and Drug Administration
$f_2$	Ähnlichkeitsfaktor (engl. similarity factor)
GP	Genetic Programming
GTM	Glyceroltrimyristat
GTS	Glyceroltristearat
H	Länge eines Extrudates
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
Hrst.	Hersteller
k	Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante
KI	Künstliche Intelligenz
KNN	Künstliche neuronale Netze
$M_\infty$	Maximal freigesetzte Menge
MDT	mittlere Auflösungszeit (engl. Mean Dissolution Time)
MG	Molekulargewicht
$M_t$	Freigesetzte Menge zum Zeitpunkt t
MW	Mittelwert
n	Anzahl

---

n	Freisetzungsexponent nach Korsmeyer Peppas
NaCl	Natriumchlorid
NaCMC	Natriumcarboxymethylcellulose
PEG	Polyethylenglykol
PEO	Polyethylenoxid
PVP-CL	quervernetztes Polyvinylpyrrolidon
r	Zylinderkoordinate in radialer Richtung
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskopie
rF	relative Feuchte
RMSE	mittlerer Fehler (engl. Root Mean Square Error)
RT	Raumtemperatur
r $\theta$	Zylinderkoordinate im rechten Winkel zur r-z-Ebene
t	Zeit
T <sub>g</sub>	Glasübergangstemperatur
Upm	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia
x <sub>50</sub>	mittlerer Partikeldurchmesser
z	Zylinderkoordinate in axiale Richtung



# 1. Einleitung

## 1.1. Mechanismen der Freisetzung

### 1.1.1. Freisetzungskinetik

Im Jahre 1985 wurde durch Peppas eine für die Bestimmung der Freisetzungskinetiken von Arzneiformen allgemein gültige Gleichung eingeführt. Sie wird häufig auch als Korsmeyer-Peppas-Gleichung bezeichnet. Im englischen Sprachraum wird sie häufig auch „Power Law“ genannt. Die Gleichung stellt einen allgemeinen Zusammenhang zwischen freigesetztem Anteil der betrachteten Spezies  $\frac{M_t}{M_\infty}$ , der Zeit  $t$ , der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  und dem Freisetzungsexponenten  $n$  her (Peppas 1985):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Gl. (1)}$$

Der Freisetzungsexponent  $n$  indiziert den Freisetzungsmechanismus und wird in bestimmte, wiederum von der Geometrie der Arzneiform abhängige Klassen eingeteilt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Exponent  $n$  der Korsmeyer-Peppas-Gleichung und seine Zuordnung zu bestimmten Freisetzungsmechanismen in Abhängigkeit von der Geometrie der Arzneiform.**

Exponent, $n$	Mechanismus		
	Dünner Film	Zylindrische Form	Sphärische Form
0,5	0,45	0,43	Fick'sche Diffusion
0,5 < $n$ < 1,0	0,45 < $n$ < 0,89	0,43 < $n$ < 0,85	Anomaler Transport
1	0,89	0,85	Konstante Freisetzung

Es wird grundsätzlich zwischen drei geometrischen Formen unterschieden. Handelt es sich um einen dünnen Film, so stellt ein Wert von 0,5 für  $n$  den Spezialfall der Wurzel-

Zeit Kinetik dar. Für Zylinder bzw. Kugeln ist n entsprechend 0,45 bzw. 0,43. 1961 hatte Higuchi bereits eine Gleichung entwickelt, die eine von der Wurzel aus der Zeit abhängige Freisetzung beschreibt (Higuchi 1961):

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad \text{Gl.(2)}$$

In dieser Gleichung stellt  $M_t$  die pro Zeiteinheit  $t$  abgegebene Menge Arzneistoff,  $A$  die Fläche,  $D$  den Diffusionskoeffizienten und  $c_0$  bzw.  $c_s$  die Anfangs- bzw. Sättigungskonzentration des Arzneistoffs dar. Die Gleichung ist gültig für Filme und für den Fall, dass  $c_0 > c_s$ . Vereinfachend kann man die Gleichung auch im Sinne der Korsmeyer-Peppas-Gleichung ausdrücken:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \sqrt{t} \quad \text{Gl.(3)}$$

oder (ausgedrückt mit Dezimalbrüchen),

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^{0,5} \quad \text{Gl.(4)}$$

Auf diese Weise wird klar, dass die Higuchi-Gleichung einen Spezialfall der Korsmeyer-Peppas-Gleichung darstellt.

Ein Wert von 1, 0,89 oder 0,85 für  $n$  stellt das andere Extrem der Freisetzungskinetiken dar, und zwar die Freisetzung nach nullter Ordnung. Hierbei wird der Arzneistoff gleichmäßig abgegeben, d.h. pro Zeiteinheit immer die gleiche Menge. Es ergibt sich daraus eine lineare Freisetzungskinetik, was aus der Gleichung nach Einsetzen von 1 für  $n$ , ersichtlich wird:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k t^1 \quad \text{Gl.(5)}$$

Bei Werten für  $n$ , die zwischen diesen Grenzen liegen, findet die Arzneistofffreigabe nach sogenanntem anomalem Transport statt. Bei dieser Form von Mechanismus kommen Diffusion des Arzneistoffs durch die Matrix und weitere Freigabemechanismen nebeneinander vor. Der anomale Transport stellt den häufigsten Fall dar, da es selten realisierbar ist, eine Freisetzung nur durch Fick'sche Diffusion oder

Erosion des Arzneistoffs zu erhalten. Vereinfachend jedoch ordnet man einer Arzneiform diejenige Kinetik zu, die ihr am nächsten kommt, da diese letztlich das Freisetzungsprofil determiniert.

### **1.1.2. Diffusionskontrollierte Freisetzung**

Diesen Fall des Freisetzungsmechanismus findet man in der Regel bei Arzneiformen, die eine stabile Matrix besitzen, die nicht von einem freisetzungsteuernden Film umgeben ist. In diesem Fall wird der an der Oberfläche der Arzneiform sitzende Arzneistoff anfänglich schnell freigesetzt. Dieses Phänomen bezeichnet man auch als Burst-Effekt. Dieser zeichnet sich durch einen anfänglich schnellen Anstieg der Freisetzungskurve aus. Im Laufe der Freisetzung verarmt die Matrix an Arzneistoff, da die Diffusionsgrenzschicht, also die Schicht, durch die Teilchen ins Freisetzungsmedium übertreten, immer weiter ins Matrixinnere rückt. Der Konzentrationsgradient nimmt im Laufe der Freisetzung ab, bis schließlich eine Sättigung erreicht wird. Fettbasierte Matrices stellen in diesem Zusammenhang ein Musterbeispiel für fast rein diffusionskontrollierte Arzneiformen dar. Weil sie in Wasser nicht löslich sind und zudem schlecht benetzbar, erfolgt die Arzneistofffreigabe nur sehr langsam. Fügt man Porenbildner hinzu, so beschleunigt sich die Freisetzung, da das gebildete Porensystem das Eindringen von Wasser bzw. die Diffusion des Arzneistoffs erleichtert. Die Freigabe erfolgt nach Fick'scher Diffusion.

### **1.1.3. Anomaler Transport**

Wie bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben, versteht man unter dem Begriff des anomalen Transports einen Freisetzungsmechanismus mit Werten für den Freisetzungsexponenten  $n$ , die zwischen 0,5 und 1 für Filme, 0,45 und 0,89 für Zylinder und 0,43 und 0,85 für sphärische Systeme liegen. Bei dieser Form von Massentransport existieren Diffusion und Erosion nebeneinander. Ein Wert von 0,66 für  $n$  charakterisiert eine äquivalente Beteiligung von Diffusions- und Erosionsprozessen nebeneinander (Möckel & Lippold 1993). Eine allgemein gültige Zuordnung dieses Freisetzungsmechanismus zu bestimmten Arzneiformen ist schwer möglich. Bei diesem

Mechanismus muss die Arzneiform sowohl Eigenschaften einer stabilen Matrix, als auch die einer sich abtragenden Matrix haben.

#### **1.1.4. Erosionskontrollierte Freisetzung**

Eine Freisetzungskinetik nach nullter Ordnung ( $n=1$ ) lässt sich in der Regel durch die Einbettung von Arzneistoffen in Hydrokolloidmatrices erreichen, wobei hier zwischen hochviskosen und niederviskosen Hydrokolloiden unterschieden werden muss. Hydrokolloide hoher Viskositätsstufen vermögen stabile Gelkörper auszubilden, die den Arzneistoff vornehmlich durch Diffusion freigeben. Sobald die Matrix jedoch aufgrund unzureichender Gelbildungseigenschaften anfängt sich abzutragen, setzt der die Erosion ein. Der Gelkörper fängt an sich abzulösen, ein Prozess, der in der Regel durch die Auflösung des Polymers bedingt ist. Aber auch Mischungen aus hoch- und niederviskosen Hydrokolloiden können konstante Arzneistofffreigaben ergeben. Kombinationen aus HPMC, HPC und NaCMC wurden diesbezüglich eingehend untersucht (Baveja et al. 1987; Giunchedi et al. 1993). Xanthan und Natriumalginat stellen ebenfalls Polymere mit Freisetzungskinetiken nullter Ordnung dar. Diese Art von Freisetzungsmechanismus wird häufig auch als Case II Transport bezeichnet.

## **1.2. Fettbasierte Arzneiformen**

### **1.2.1. Charakterisierung und Einsatzmöglichkeiten**

Fette stellen eine große Gruppe von Hilfsstoffen dar, die in der Pharmazie immer mehr an Bedeutung für den Einsatz in festen Darreichungsformen gewinnen. Die physikochemischen Eigenschaften von Fetten eignen sie für die Anwendung in vielen pharmazeutischen Formulierungen. Nicht zuletzt durch ihre thermoplastischen Eigenschaften können sie leicht in die gewünschte Form gebracht werden. Fettbasierte Arzneiformen weisen sehr gute freisetzungskontrollierende Eigenschaften auf (Opdebeeck & Tucker 1993; Schulze & Winter 2009). So können Retardierungen bis zu mehreren Monaten erreicht werden. Sie eignen sich auch für die Verbesserung der Löslichkeit von schwer wasserlöslichen Arzneistoffen (Porter & Charman 2001; Prabhu

et al. 2005); ein Aspekt, der stetig an Bedeutung gewinnt, da viele neue Arzneistoffe den BCS-Klassen 2 und 4 (Biopharmaceutical Classification System) zugeordnet werden. Nicht zuletzt weisen sich fettbasierte Arzneiformen auch durch ihre weitgehend geschmacksmaskierenden Eigenschaften aus, was besonders in der pädiatrischen Pharmazie wichtig ist (Qi et al. 2008). In vergangenen Studien konnte gezeigt werden, dass hier auch die Herstellungsmethode einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Geschmacksmaskierung nehmen kann (Krause 2008). Für den Einsatz als kontrolliert freisetzende Arzneiformen sind bisher hauptsächlich fettbasierte Mikro- bzw. Nanopartikel, Fettimplantate und Fettpellets in der Literatur beschrieben worden. Die Herstellung solcher Arzneiformen erfolgt in der Regel durch das Aufschmelzen und anschließende Rekristallisation des Fettes. Gleichzeitig kann ein Arzneistoff mit eingearbeitet werden, sodass eine Fettmatrix entsteht, die den darin dispergierten Arzneistoff trägt (Chauhan et al. 2005; Zhang & Schwartz 2003; Liu et al. 2001). Nicht nur die Kombination aus Fett und Arzneistoff, sondern auch der Zusatz verschiedener weiterer Hilfsstoffe ist für die Herstellung geeignet. Durch gezielte Auswahl von Hilfsstoffen kann der Arzneiform eine definierte Freisetzungseigenschaft verliehen werden. Vor allem durch Zusatz von Porenbildnern wie zum Beispiel Polyethylenglykolen konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, die Freisetzung zu steuern (Cleek et al. 1997; Hermann et al. 2007, Windbergs et al. 2009a). Nicht nur die Auswahl an Hilfsstoffen, sondern auch der Herstellungsprozess kann hier Einfluss auf die Freisetzung des Arzneistoffes nehmen (Windbergs et al. 2009b).

Die Verarbeitung von Fetten, speziell in thermischen Verfahren, birgt Schwierigkeiten in sich, da Fette über komplexe physikochemische Verhaltensweisen verfügen. Fette können in verschiedenen Modifikationen auftreten. Die thermodynamisch stabile Form ist die  $\beta$ -Modifikation, die instabilste Form ist die  $\alpha$ -Modifikation. Dazwischen liegt die sogenannte  $\beta'$ -Modifikation, die als metastabil bezeichnet wird und nur transient auftritt (Sato 2001; Sato et al. 1999). Gekennzeichnet sind diese verschiedenen Modifikationen durch ihre unterschiedlichen intermolekularen Packungsdichten, die von der  $\alpha$ -Modifikation über die  $\beta'$ -Modifikation hin zur  $\beta$ -Modifikation zunimmt. Die

Umwandlung dieser Formen ineinander ist möglich und stellt einen zeit-, druck- und temperaturabhängigen Prozess dar. Nicht nur während der Herstellung, sondern auch während der Lagerung können fettbasierte Arzneiformen diese Umwandlungen durchlaufen, die schließlich das Freisetzungsverhalten der Arzneiform zu beeinträchtigen vermögen (Choy et al. 2005). Dieser Prozess ist in der Literatur als „aging“ (dt.: Altern) beschrieben (Whittam & Rosano 1975; Sutananta et al. 1994). Insbesondere wenn während der Herstellung metastabile Formen entstanden sind, können diese sich während der Lagerung zu stabilen Formen umwandeln und somit die Freisetzungseigenschaften verändern. Aus diesen Gründen ist es wichtig, während der Herstellung von fettbasierten Arzneiformen auf den Temperaturverlauf zu achten und bestimmte kritische Temperaturen nicht zu über- bzw. unterschreiten.

### **1.2.2. Festfett-Extrudate: Herstellung und Charakterisierung**

Die Festfett-Extrusion stellt eine einfache und bekannte Methode zur Herstellung von fettbasierten Extrudaten dar, mit deren Hilfe Extrudate verschiedener Durchmesser produziert werden können (Reitz, 2007; Michalk 2007; Krause 2008). Pulverförmige Fette, hauptsächlich Mono-, Di- und Triglyceride bzw. ihre Mischungen, werden dabei mit Arzneistoffen zunächst zu physikalischen Mischungen verarbeitet. Dabei kann der Arzneistoffanteil in der Matrix, abhängig von den plastischen Eigenschaften des Fettes und Arzneistoffes, bis über 80 % betragen. Zurückzuführen ist dies in der Regel auf die thermoplastischen Eigenschaften der Fette. Für die Verarbeitung werden Temperaturen 5-10 °C unterhalb des Schmelzpunkt des Fettes gewählt, sodass durchaus auch Extrusionen bei Raumtemperatur möglich werden (Breitkreutz et al. 2003; Pinto und Silverio 2001). Die Festfett-Extrusion grenzt sich von der Feuchtexttrusion dadurch ab, dass sie ohne Wasser durchgeführt wird, und somit die Verarbeitung von Feuchte empfindlichen Arzneistoffen möglich macht. Von der Schmelzextrusion unterscheidet sich die Festfett-Extrusion dadurch, dass hier keine hohen Temperaturen angewandt werden, sodass die Verarbeitung thermolabiler Arzneistoffe schonend durchgeführt wird. Die Schmelzpunkte der Arznei- und Hilfsstoffe liegen in der Regel weit oberhalb

der Schmelztemperatur des Fettes, sodass hier keine thermisch bedingten Veränderungen dieser Stoffe zu erwarten sind.

Eine Variabilität in der Herstellung durch Festfett-Extrusion ist, neben der Stoffauswahl, auch durch den modularen Aufbau der Schnecken des Extruders gegeben. In der Regel wird bei der Festfett-Extrusion jedoch darauf geachtet, dass so wenig wie möglich Scherkräfte in das Produkt eingetragen werden, da hierdurch zusätzliche Wärme entsteht, die das Produkt nachhaltig verändern kann. Manchmal ist es erwünscht, dass bei der Extrusion die physikalische Mischung lokal schmilzt. Hierdurch erst sind Effekte wie z. B. Geschmacksmaskierung durch die Ausbildung einer lag-time in der Freisetzung erst möglich.

Je nach den Anforderungen bzw. Wünschen werden die erhaltenen Extrudate zu Pellets ausgerundet oder in kleinere Stücke geteilt. Somit stellt die Festfett-Extrusion eine geeignete Herstellungsmethode für multipartikuläre Arzneiformen dar.

### **1.3. Mathematisch-theoretische Modellierung der Arzneistofffreisetzung aus fettbasierten festen Arzneiformen**

#### **1.3.1. Einleitung**

Freisetzungsuntersuchungen von festen Darreichungsformen stellen in der pharmazeutischen Entwicklung und Qualitätssicherung einen unerlässlichen Bestandteil dar. Die Art und Weise, wie und nach welchem Zeitprofil ein Wirkstoff aus der Arzneiform freigegeben wird, ist für die gewünschte Therapie meistens ein wichtiges Kriterium. So ist es bedeutsam, genauestens über die Freisetzungseigenschaften der Arzneiform Bescheid zu wissen. In vitro Freisetzungsversuche liefern dabei Daten, deren Auswertung dazu beiträgt, die Arzneiform zu optimieren. Beispielsweise können so Veränderungen an der Formulierung oder an Herstellungsprozess-Parametern vorgenommen werden, um das gewünschte Freisetzungsprofil zu erhalten. Die Kinetik der Freisetzung ist in diesem

Zusammenhang ebenso wichtig, da sie die Basis für die Formulierungsentwicklung darstellt. Bestandteile der Arzneiform so ausgewählt bzw. so verarbeitet werden, dass der Arzneistoff nach der erwünschten Kinetik freigegeben wird. Freisetzungsforschungen werden heutzutage mit konventionellen Freisetzungssystemen nach den geläufigen Pharmakopöen durchgeführt (Gray et al. 2009). Aber auch nicht konventionelle, auf spezielle Arzneiformen angepasste Apparaturen werden dafür genutzt, Freisetzungen durchzuführen (Azarmi et al. 2007). Die Wichtigkeit dieser Untersuchungen, trotz ihres teilweise hohen Zeitaufwands, ist unumstritten. Auf Fetten basierende Arzneiformen, wie zum Beispiel Festfett-Extrudate und Fettpellets, nehmen in diesem Zusammenhang eine besondere Rolle ein, da ihre Freisetzung häufig mehrere Wochen oder gar Monate in Anspruch nehmen kann. Daher ist besonders bei dieser Art von Formulierungen die Zeit ein wichtiger Faktor, der berücksichtigt werden muss.

Hier könnte eine verlässliche Abhilfe durch computergestützte Technologie sehr hilfreich sein. Mathematische Modelle könnten hier einen ersten Eindruck über die Freisetzungseigenschaften der angestrebten Arzneiform und ihrer Formulierung schaffen und somit die Formulierungsentwicklung beschleunigen (Siepmann & Peppas 2001; Siepmann & Göpferich 2001; Siepmann et al. 2006). Mechanistisch mathematische Theorien und die daraus entwickelten Modelle berücksichtigen den Massentransport, wie z.B. Diffusion des Arzneistoffes oder der Hilfsstoffe während der Freisetzung (Crank 1975; Guse et al. 2006; Siepmann & Siepmann 2008). Weiterhin gewähren sie auch Einblick in den Mechanismus der Freisetzung und helfen somit Freisetzungsforschungen besser zu verstehen und folglich zu optimieren (Fan & Singh 1989; Vergnaud 1993). Die Schwierigkeit bei der Entwicklung eines mathematischen Modells liegt häufig in seiner Individualität, d.h. dass es kein allseits gültiges Modell für eine Arzneiform oder Formulierung gibt. Ein gutes Modell basiert in der Regel auf einem Satz an experimentell ermittelten Daten, die der Gleichung angepasst werden (Siepmann & Siepmann 2008). Weiterhin ist es aber sehr wichtig, dieses entwickelte Modell mit Hilfe von unabhängigen Daten zu verifizieren und seine Gültigkeit somit

nachzuweisen. Mechanistisch mathematische Modelle grenzen sich von empirischen und semi-empirischen mathematischen Modellen durch ihre den Prozess qualitativ beschreibenden Eigenschaften ab und erlauben Einblick in die mechanistischen Vorgänge der Freisetzung. Empirische und semi-empirische Modelle geben häufig nur einen quantitativen Einblick.

### **1.3.2. Modellierung von diffusionskontrollierten**

#### **Arzneistofffreisetzungprofilen**

Die mechanistisch mathematische Beschreibung von Freisetzungsverläufen und des damit verbundenen Massentransports während der Freisetzung gewährt einen tiefergehenden Einblick in den Freisetzungsmechanismus (Baker 1987; Lecomte et al. 2003; Van Tomme et al. 2005; Glaessl et al. 2010; Brandl et al. 2010). Basierend auf mechanistisch mathematischen Modellen können Vorhersagen über das Freisetzungverhalten von Abwandlungen der Arzneiform mit der gleichen Formulierung gemacht werden (Siepmann et al. 1998; Siepmann et al. 1999). So divers die heutzutage erhältlichen Arzneiformen und ihre Formulierungen sind, so unterschiedlich können auch die ihnen unterliegenden Massentransport-Mechanismen während der Freisetzung des Arzneistoffes sein (Marucci et al. 2011; Yin und Li 2011; Ju et al. 1995). Zu diesen Mechanismen zählt beispielweise die Diffusion des Arzneistoffes aus der Arzneiform heraus, aber auch die Diffusion des Wassers in die Arzneiform gehört bereits zum Freisetzungsmechanismus dazu. Weitere Transportmechanismen können sein Erosion oder osmotisch gesteuerte Arzneistofffreigabe (Lee 2011; Lao et al. 2011; Sackett & Narasimhan 2011). In der Regel jedoch überwiegt einer dieser Mechanismen und stellt somit den Hauptmechanismus dar, der als freisetzungskontrollierend angesehen werden kann.

Wenn eine Arzneiform den Wirkstoff hauptsächlich durch Diffusion freigibt, so wie es in der Regel bei fettbasierten Formulierungen der Fall ist, gilt das Fick'sche Diffusionsgesetz:

$$F = -D \frac{\partial c}{\partial x} \quad \text{Gl.(6)}$$

Hierin beschreibt F den Massentransfer pro Fläche, also den Flux, c und x die Konzentration bzw. den Weg der diffundierenden Spezies, und D den Diffusionskoeffizienten der diffundierenden Spezies. Dieser ist indirekt ein Maß für die Geschwindigkeit der Spezies, mit der sie durch eine Matrix diffundiert. Die obige Gleichung (6) beschreibt die Diffusion eines Teilchens in nur eine Richtung. Transferiert man diese Situation auf ein dreidimensionales System, so wird schnell klar, dass das Teilchen in mehrere Richtungen diffundieren kann. Für dreidimensionale Systeme (Vielzahl der Arzneiformen) gilt allgemein die Erweiterung des Fick'schen Diffusionsgesetzes:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad \text{Gl.(7)}$$

In dieser Gleichung beschreiben t die Zeit und y bzw. z die beiden weiteren Raumkoordinaten. Für die Anwendung des Fick'schen Diffusionsgesetzes für verschiedene Arzneiformen, um damit Vorhersagen über die Freisetzungverläufe treffen zu können, müssen sichere Annahmen über die Verhältnisse zu Beginn der Freisetzung untersucht und im weiteren Verlauf gemacht werden. Es ist wichtig, dass der Arzneistoff zu Beginn eine homogene Verteilung in der Matrix aufweist, denn nur so kann eine verlässliche Beschreibung des Prozesses erfolgen. Ist die diffundierende Spezies nicht homogen verteilt, so können nur Annahmen über seine Bewegung in der Matrix gemacht werden und das Modell wird unsicher. Weiterhin ist für die Anwendung des Fick'schen Diffusionsgesetzes als Basis eines Modells die Kenntnis über morphologischen Eigenschaften der Matrix notwendig. Es ist durchaus denkbar, dass sich eine Matrix im Laufe der Freisetzung verändert, quillt oder gar erodiert. Hier ist jedoch zu beachten, dass nur im Falle einer intakten Matrix verlässliche Angaben über die Bewegung von Teilchen in der Matrix gemacht werden können. Verändert sich die Matrix z. B. durch Erosion, so wird diese Angabe zu ungenau. Aus diesem Grunde müssen für die Anwendung der Gleichung auf ein System, diese Punkte durch physikochemische Analyseverfahren überprüft werden.

Einen weiteren wichtigen Punkt stellt die Konzentration der betrachteten Spezies in der Matrix und anschließend im Freisetzungsmedium dar. Sink Bedingungen müssen eingehalten werden, da sonst zu viele intermolekulare Wechselwirkungen auftreten und dadurch die „freie“ Diffusion der betrachteten Spezies nicht mehr gegeben ist. Die Anwendbarkeit des Fick'schen Diffusionsgesetzes auf Freisetzungssysteme setzt weiterhin voraus, dass der Diffusionskoeffizient weitgehend konstant bleibt. Eine erodierende oder quellende Matrix führt zu zeit- bzw. ortsabhängigen Diffusionskoeffizienten und erschwert dadurch die Modellierung (Verhoeven et al. 2009).

Die beschriebenen Bedingungen stellen teilweise sehr starke Vereinfachungen dar, sind aber für die Entwicklung eines Modells unerlässlich. Insbesondere diese Vereinfachung macht die Anwendbarkeit von diesen Modellen überhaupt erst möglich. Weiterhin wird schnell klar, dass das Fick'sche Diffusionsgesetz als solches nicht als Gleichung zur Berechnung von Konzentrationen verwendet werden kann. Es muss also eine Lösung dieser partiellen Differentialgleichung ermittelt werden, die eine Berechnung möglich macht. Dazu muss die partielle Differentialgleichung durch eine sogenannte Laplace-Transformation in eine analytische Lösung umgewandelt werden.

### **1.3.3. System: Zylindrisches Fettextrudat**

Für die Anwendung des Fick'schen Diffusionsgesetzes auf zylindrische Systeme, und die Entwicklung eines mathematischen Modells daraus, ist eine Anpassung der Gleichung (7) an die zylindrische Geometrie notwendig. Im Wesentlichen kann in einem Zylinder die Diffusion von gelösten Teilchen in axiale und radiale Richtung (z- und r-Koordinaten) stattfinden. Weiterhin ist eine Diffusion in Richtung der Ebene, die durch z und r gebildet wird ( $r\theta$ -Koordinate), möglich. Durch diese drei Koordinaten kann jeder Punkt im zylindrischen System eindeutig bestimmt werden. Abbildung 1 veranschaulicht noch einmal die im Text beschriebenen Diffusionsrichtungsmöglichkeiten:

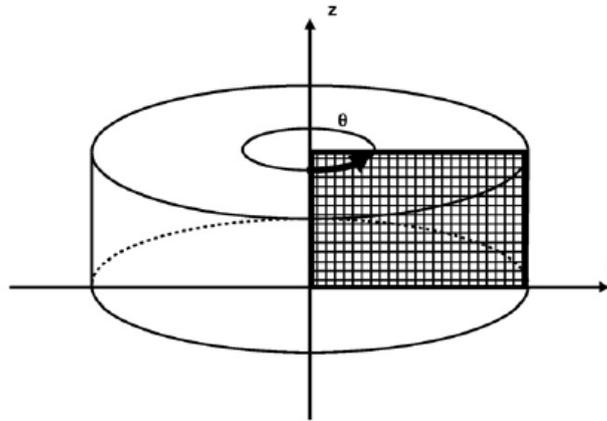


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Zylinderabschnitts und der möglichen Diffusionsrichtungen (nach Siepmann et al. 2008).

Durch Anpassung des zweiten Fick'schen Diffusionsgesetzes für rechteckige Systeme an zylindrische Formen ergibt sich folgende Gleichung:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{r} \left\{ \frac{\partial}{\partial r} \left( rD \frac{\partial c}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \frac{D}{r} \frac{\partial c}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left( rD \frac{\partial c}{\partial z} \right) \right\} \quad \text{Gl.(8)}$$

Diese partielle Differentialgleichung beschreibt die Diffusion von Teilchen in zylindrischen Systemen. Da sie Veränderungen der Konzentration betrachtet und keine absoluten Werte liefert, eignet sie sich nicht für die direkte Berechnung von Freisetzungsprofilen. Erst durch eine Transformation in eine analytische Lösung, kann sie für die Berechnung von Freisetzungsprofilen verwendet werden.

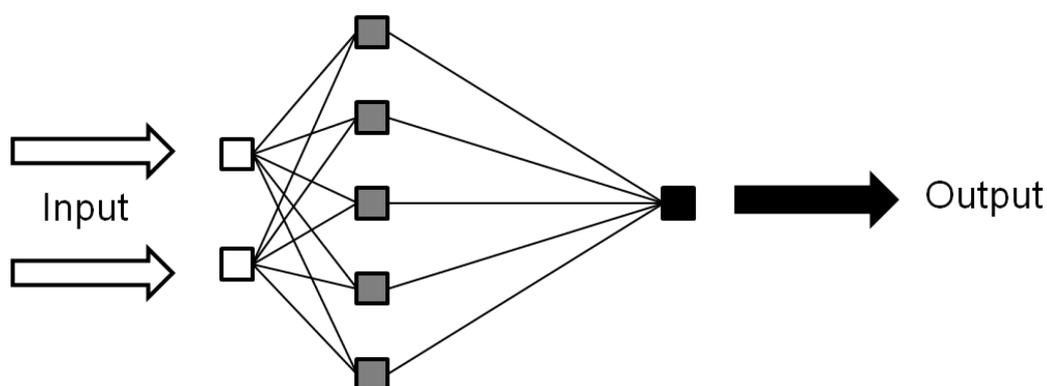
## 1.4. Empirische Modelle

### 1.4.1. Künstliche Neuronale Netze

Künstliche neuronale Netze (KNN) sind ein Zweig der künstlichen Intelligenz (KI). Ein Netz aus sogenannten künstlichen Neuronen, die in der Lage sind, nichtlineare Prozesse zu verstehen und zu interpretieren, ist das Recheninstrument der KNN. In Bau und Funktion orientieren sich künstlichen Neuronen an biologischen Neuronen, d.h. auch sie sind über Verbindungsstücke miteinander verknüpft. Das Hauptanwendungsgebiet der KNN ist die Erkennung von Mustern in Daten. Dabei werden die wesentlichen Merkmale extrahiert und funktionale Zusammenhänge

zwischen den Mustern erörtert. Weitere Anwendungsgebiete sind die Erstellung von Prognosen, Klassenbildungen und Optimierung von Prozessen. In den Ingenieurwissenschaften, vor allem in der Robotik, gehören KNN schon längst zu einem der Hauptinstrumente. Aber auch betriebswirtschaftliche Problemstellungen oder Prognosen werden, basierend auf Erfahrungswerten bereits vergangener ähnlicher Prozesse, mit Hilfe von KNN gelöst (Strecker 1997). KNN können Prozessabläufe erlernen und sich an Systeme adaptieren, sofern sie mit einem ausreichend großen Satz aus experimentellen Daten versorgt werden. Sie verändern, basierend auf der Adaption an einen Prozess, ihre Gewichte und Verknüpfungen. Kritische Parameter eines komplexen Systems werden dabei identifiziert und der Prozess wird interpretiert. Letztlich wird ein Modell geschaffen, das komplexe Zusammenhänge vereinfachend darstellt.

Abbildung 2 zeigt schematisch die Arbeitsweise eines KNN. Sogenannte Eingabeeinheiten (input units) nehmen die zu untersuchenden, codierten Daten (bspw. Arzneistoffbeladung, Presskraft oder Hilfsstoffanteil) auf und leiten sie an eine Zwischenebene, die sogenannten versteckten Einheiten, weiter. Diese stellen die eigentlichen Rechenelemente der KNN dar. Die Information wird an die Ausgabeeinheit (output unit) weitergeleitet, die für eine einfach interpretierbare und sinnvolle Darstellung der Netzausgabe dient.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Neuronalen Netzwerkes und das Prinzip seiner Arbeitsweise**

KNN besitzen häufig Rückkopplungsmechanismen (engl. backpropagation). In diesem Fall sind die Ausgabeeinheiten oder Zwischenebene-Neuronen in der Lage, ein

rückwärts-, seitlich- oder selbstgerichtetes Feedback zu geben. Dadurch ist das KNN in der Lage, sich der Datenmenge effektiver anzupassen (siehe Abbildung 3).

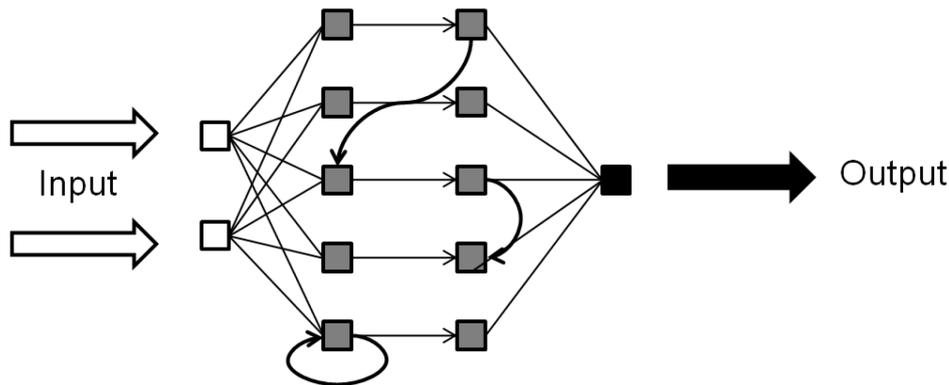


Abbildung 3: Rückkopplungs-Mechanismen in rekurrenten KNN.

Bereits in der Vergangenheit fanden KNN Anwendung in Wissenschaft und Technologie. Auch in der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung wurden künstliche neuronale Netzwerke in der Vergangenheit genutzt, um Herstellungsprozesse zu verstehen (Bourquin et al. 1998; Mendyk & Jachowicz 2007, Kanidmalla et al. 1999). Inghelbrecht et al. (1997) und Mansa et al. (2008) beschäftigten sich mit dem Einsatz von KNN für die Optimierung von Granulaten, die mit Hilfe der Kompaktierung hergestellt wurden. Mendyk et al. (2010) untersuchten die Auswirkungen von Herstellungsparametern auf die Eigenschaften von Pellets, wie zum Beispiel das Seitenverhältnis oder die mittlere Auflösungszeit. Auch pharmakokinetische und pharmakodynamische Fragestellungen wurden mit KNN angegangen (Brier et al. 1995; Chow et al. 1997; Hussain et al. 1993). Die bisherigen Anwendungen zeigen das Potential von KNN auf und machen sie zu nützlichen Instrumenten der Forschung und Entwicklung.

### 1.4.2. Genetische Programmierung

Die genetische Programmierung stellt, wie künstliche neuronale Netze, ein Instrument der künstlichen Intelligenz dar. Sie ist ein heuristisches, iteratives Optimierungsverfahren, das dazu genutzt wird, Lösungen für Probleme zu finden, die auf klassischem Wege auf Grund hoher Komplexität oder Nichtlinearität nicht mehr gelöst werden können. Am Ende steht die Entwicklung eines Programms, das in der

Lage ist, ein komplexes Problem automatisch zu lösen. Aus einem Pool existierender Programme werden dabei die geeignetsten ausgewählt und kombiniert. Aufgrund der Kombinationsvielfalt eignet sich die genetische Programmierung für eine Vielzahl von Problemstellungen. Die genetische Programmierung basiert auf evolutionären Algorithmen (Koza 1998) mit Hilfe derer auch mathematische Gleichungen generiert werden können. In der pharmazeutischen Forschung konnten Do et al. (2008) bereits durch genetische Programmierung die Freigabe eines Arzneistoffes aus kontrolliert freisetzenden Zubereitungen modellieren und die Güte der Vorhersagbarkeit des so erhaltenen Modells im Vergleich zu statistischen Modellen setzen.

## 2. Ziele der Arbeit

Die Extrusion von Fetten bietet in vieler Hinsicht Vorteile gegenüber anderen Herstellungstechniken. Schonende Verarbeitung der Stoffe, Erhöhung der Bioverfügbarkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen und geschmacksmaskierende Eigenschaften sind Vorteile dieser Technologie. In früheren Forschungsarbeiten konnten diese Vorteile hervorgehoben werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass durch Zusatz von Polyethylenglykolen in Fettmatrices die Freisetzung eines inkorporierten Arzneistoffs gesteuert werden kann. Eine Beschleunigung der Freisetzung durch die Ausbildung von Poren wurde dabei eingehend untersucht.

In der vorliegenden Arbeit ist der Fokus auf die Freisetzungseigenschaften von Fettextrudaten gerichtet. Die Auswirkung verschiedener hydrophiler Substanzen auf die Freisetzungsgeschwindigkeit von Diprophyllin soll eingehend untersucht werden. Dabei wird die Auswahl an hydrophilen Stoffen im Wesentlichen auf drei Gruppen eingegrenzt: Porenbildner, Hydrokolloide und Zerfallhilfsmittel. Der Einsatz dieser Hilfsstoffe ist in der Pharmazeutischen Industrie sehr verbreitet. Freisetzungsbeschleunigende Funktionen stehen dabei nicht immer im Vordergrund. Der direkte Vergleich dieser Gruppen soll dabei helfen, den Prozess der Freisetzung besser zu verstehen. Diesbezüglich soll die Arbeit insgesamt auch dazu beitragen, das Verständnis von Hilfsstoffeigenschaften zu erhöhen. Nicht zuletzt soll hierdurch auch die Möglichkeit geschaffen werden, Rezepturvorschläge zu liefern, die möglicherweise Anwendung finden können.

Ein weiteres wichtiges Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Versuch, mit Hilfe eines mathematischen Modells, das auf der Basis von mechanistischen Theorien entwickelt wurde, Freisetzungsprofile von Festfett-Extrudaten zu berechnen und vorherzusagen. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von den Maßen des Extrudates gelegt. Der Versuch soll zeigen, ob es möglich ist, eine Formel für die Freisetzungsberechnung von Extrudaten

zu entwickeln, in die man durch Einsetzen von Maßparametern ein Freisetzungsprofil erhält, das dem experimentell ermittelten optimalerweise sehr nahe kommt. Das entwickelte Modell soll dazu beitragen, Freisetzungsmechanismen besser zu verstehen, aus ihnen zu lernen, um somit die Möglichkeit zu bieten, Formulierungen für Arzneiformen zu optimieren.

Ein letztes Ziel dieser Arbeit, das allerdings nur erste Informationen liefern soll, stellt die Modellierung von Freisetzungsprofilen durch einen empirischen Ansatz dar. Mit Hilfe von sogenannten künstlichen neuronalen Netzwerken (engl. Artificial Neural Networks), einem Hauptinstrument der Neuroinformatik, soll versucht werden, einen Vergleich zum mathematischen Modellansatz anzustellen. Durch seinen empirischen Charakter, basiert dieser Ansatz nicht auf mechanistischen Theorien wie dem Fick'schen Diffusionsgesetz, sondern einzig und allein auf dem Lernprozess von künstlichen Neuronen, die mit experimentellen Daten „gefüttert“ werden, um daraus einen für dieses System allgemein gültigen Ansatz zur Vorhersage von Ergebnissen herzustellen.

## **3. Ergebnisse und Diskussion**

### **3.1. Extrusion binärer Pulvermischungen (Referenz-Chargen)**

#### **3.1.1. Einleitung**

Die Untersuchung von Einflüssen verschiedener Hilfsstoffe auf die Freisetzung eines Arzneistoffes aus einer Matrix erfordert immer einen Bezug zu einer Referenz. In der Regel stellt dieser Bezug ein System dar, dem der zu untersuchende Hilfsstoff fehlt, der alle restlichen Komponenten der Formulierung jedoch enthält. In dieser Versuchsanordnung wurden gerade diese Bezugssysteme produziert. Es handelt sich dabei um binäre Stoffmischungen, also Mischungen aus zwei Komponenten, die zu einem Extrudat verarbeitet wurden. Zum einen wurde eine 50:50-Mischung aus Glyceroltristearat und Diprophyllin hergestellt und zum anderen eine 45:55-Mischung aus beiden Stoffen. Es soll ermittelt werden, wie der Einfluss des Glyceroltristearats auf die Freisetzung von Diprophyllin ist. Durch die Wahl unterschiedlicher Anteile von beiden Stoffen soll eine bessere Vergleichbarkeit zu ternären (Drei-Komponenten-Mischungen) gegeben sein (siehe weiter unten).

#### **3.1.2. Thermoanalyse**

Abbildung 4 zeigt die thermoanalytische Auswertung der beiden Referenz-Chargen. Ein Unterschied zwischen beiden Referenzen ist erwartungsgemäß nicht zu erkennen. Beide Kurven lassen zwei deutlich voneinander getrennte Peaks erkennen ( $\Delta T > 100^\circ\text{C}$ ), von denen der eine bei  $73^\circ\text{C}$  (onset  $70,5^\circ\text{C}$ ) und der andere bei  $164,5^\circ\text{C}$  (onset  $161,8^\circ\text{C}$ ) erscheint. Das Signal bei  $73^\circ\text{C}$  rührt vom Schmelzen der stabilen  $\beta$ -Modifikation des Glyceroltristearats her und wurde auch bereits in der Literatur beschrieben (Van Langevelde et al. 2001). Ein Vergleich der Abbildung 4 mit Abbildung 5, in der die Schmelzpeaks der Reinsubstanzen Glyceroltristearat und Diprophyllin aufgeführt sind, unterstützt diese Annahme. Das Auftreten eines einzigen Glyceroltristearat-Schmelzpeaks bei  $73,5^\circ\text{C}$  ist ein Hinweis darauf, dass weitere Modifikationen wie zum

Beispiel die  $\alpha$ -Modifikation des Glycerolstearats nicht entstanden sind. Die Erörterung der physikalischen Eigenschaften des Extrudates diesbezüglich kann von großer Bedeutung sein, da die Anwesenheit verschiedener Modifikationen zu unterschiedlichen Extrudat-Eigenschaften führen kann. Thermische Stresswirkung auf Fette, wie es der Fall während der Festfett-Extrusion ist, kann zur Entstehung weiterer Modifikationen beitragen. Existieren mehrere Modifikationen nebeneinander in einer Matrix, so ist die Stabilität dieses Systems über die Zeit schwer abzuschätzen. Eigenschaften wie zum Beispiel die Freisetzung des Arzneistoffes können dabei stark beeinflusst sein (Choy et al. 2005). Die thermische Verarbeitung einer physikalischen Mischung, die Glyceroltristearat enthält, erfordert eine besondere Überwachung der Verarbeitungstemperatur. Windbergs et al. (2009c) haben herausgefunden, dass für eine Glyceroltristearat-Matrix eine Mindesttemperatur von 55 °C erforderlich ist, um das Auskristallisieren der  $\alpha$ -Modifikation während bzw. nach der Extrusion zu verhindern (Schmelztemperatur  $\alpha$ -Glyceroltristearat=55 °C). Eine Nichteinhaltung dieser Temperatur hieße, dass bei der Lagerung des Extrudates eine Umwandlung der  $\alpha$ -Modifikation in die  $\beta$ -Modifikation stattfinden könnte, ein Vorgang der in der Literatur häufig als „Aging“ (deutsch: Altern) bezeichnet wird (Whittam et al. 1975; Sutananta et al. 1994). Dies ist eine Umwandlung bei der sich raue, nadelförmige Strukturen (Blooming-effect) auf der Oberfläche des Extrudates ausbilden können, die wiederum zu einer schlechten Benetzung der Oberfläche führen (Khan et al. 2004, Fang et al. 2007). Eine schlechte Benetzung führt zu einer verlangsamten Freisetzung. Die Abwesenheit der  $\alpha$ -Modifikation des Glyceroltristearats liefert somit aber keinen Grund zur Annahme der oben beschriebenen Prozesse. Der scharfe Schmelzpeak des Diprophyllins bei 164,5 °C (onset 161,8 °C) stimmt ebenfalls mit Werten aus der Literatur überein (Wesolowski & Szykaruk 2001) und weist auf keine Polymorphie des Diprophyllins hin.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die physikalischen Eigenschaften des Extrudates mit denen der physikalischen Mischung der Reinsubstanzen zu vergleichen sind. Somit können Einflüsse, herrührend vom physikalischen Zustand des Extrudates, auf weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden.

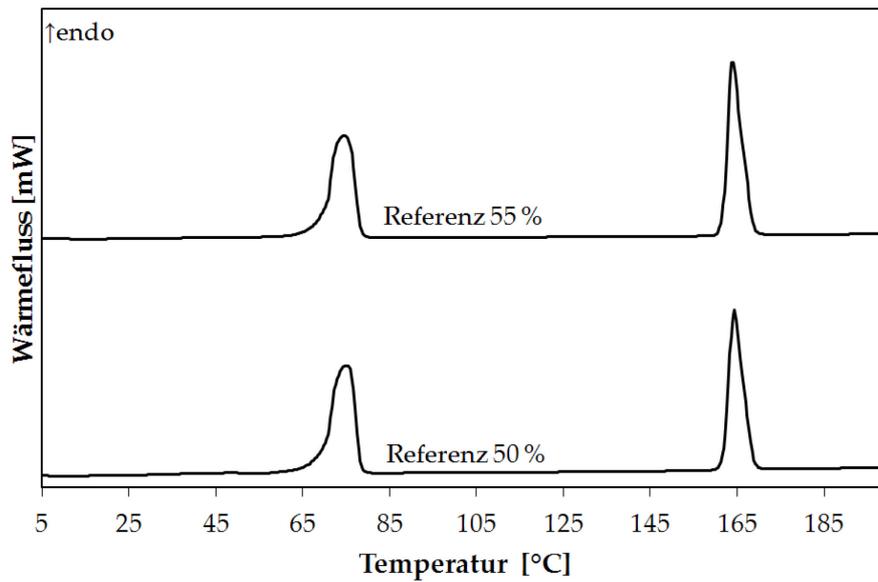


Abbildung 4: Thermogramme der Referenz-Extrudate bestehend aus Diprophyllin und Glyceroltristearat (50:50 % bzw. 55:45 % m/m).

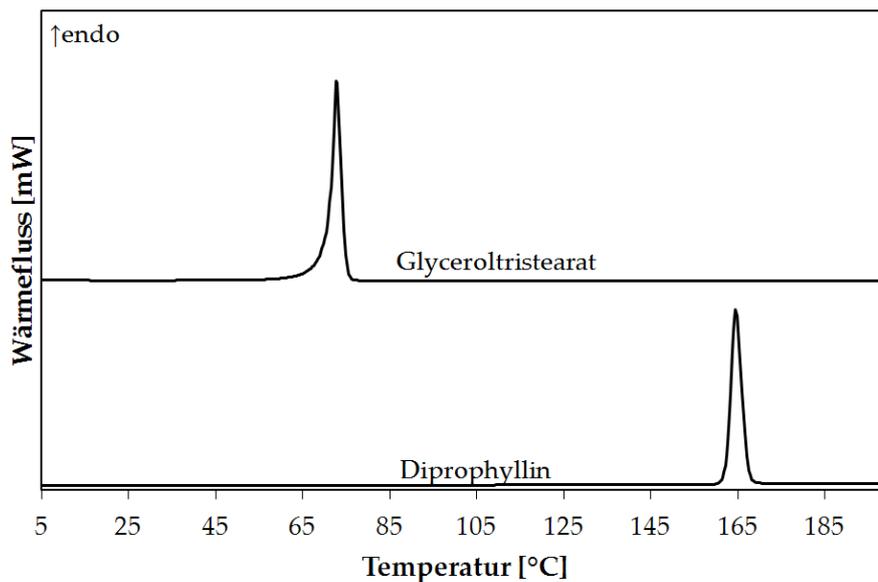


Abbildung 5: Thermogramme der Reinsubstanzen Glyceroltristearat und Diprophyllin.

### 3.1.3. Freisetzungsuntersuchungen

In Abbildung 6 sind die Freisetzungsverläufe der beiden Referenz-Chargen dargestellt. Ein Unterschied zwischen den beiden Referenzen ist deutlich zu sehen. 80 % Freisetzung sind im Falle von Referenz 55% bereits nach 300 min ( $t_{80\%} = 300$  min)

erreicht, wohingegen die Referenz-Charge mit 50 % Diprophyllin-Anteil eine deutlich längere Zeit in Anspruch nimmt, um die gleiche Menge Diprophyllin freizusetzen ( $t_{80\%} = 430$  min). Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Freisetzungsverläufen konnte zusätzlich über den sogenannten Ähnlichkeitsfaktor ( $f_2$ ) (Shah et al. 1998) bestätigt werden. Mit  $f_2 \text{ Ref. 55\%-Ref. 50\%} = 45,1$  liegt dieser deutlich unter dem Grenzwert von 50 und steht somit für einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden betrachteten Kurven.

Das Referenz-Extrudat mit 55% Diprophyllin-Anteil wurde im Folgenden als Vergleich zu anderen produzierten Extrudaten herangezogen, da es eine bessere Vergleichbarkeit zu den Proben-Extrudaten sicherstellt.

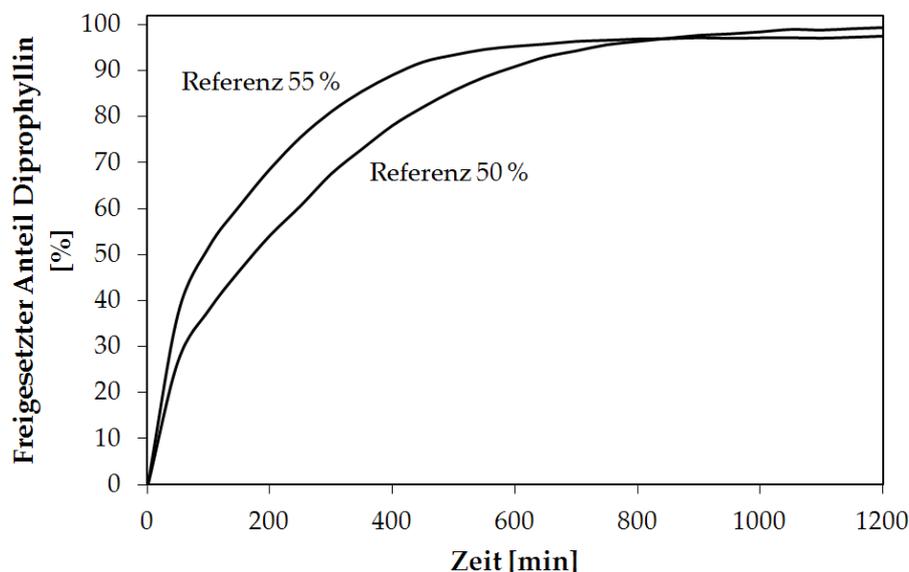
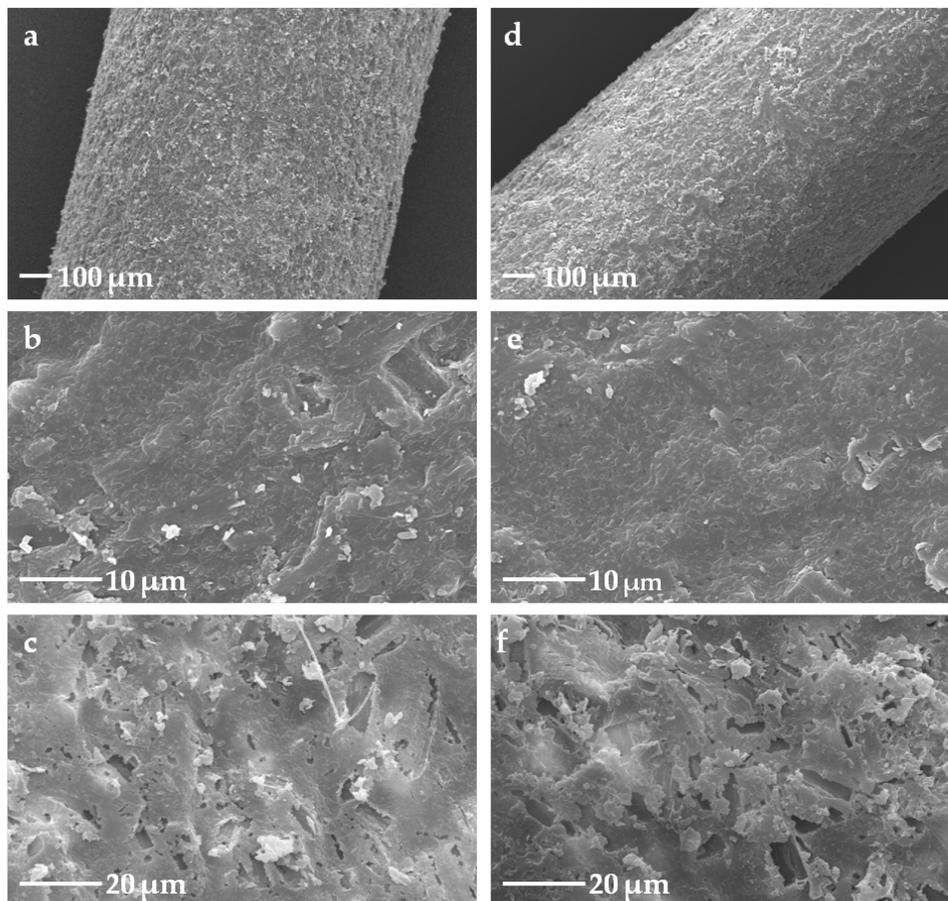


Abbildung 6: Freisetzung von Diprophyllin aus Referenz-Extrudaten bestehend aus Diprophyllin und Glyceroltristearat (50:50 % bzw. 55:45 % m/m) ( $n=3$ ,  $s<5$  %, nicht aufgeführt).

### 3.1.4. Elektronenmikroskopie

In Abbildung 7 sind die Oberflächen der Referenz-Extrudate dargestellt. Die Extrudatoberflächen beider Referenzen zeigen keine Auffälligkeiten. Die Extrusion führt zu einer glatten Oberfläche, sehr wahrscheinlich bedingt durch ein leichtes Schmelzen des Fettes. Die Extrusionstemperatur liegt mit maximal 65 °C zwar deutlich unterhalb der Schmelztemperatur des Fettes. Ein durch Friktion des Pulvers an der Zylinderwandung bedingter weiterer lokaler Anstieg der Temperatur ist jedoch nicht

auszuschließen (Windbergs 2009). Dies führt womöglich zu einer glatten Oberfläche des Extrudates. Ein unterschiedlicher Diprophyllin-Anteil bedingt in diesem Fall kaum einen Unterschied, sodass die Oberflächen beider Extrudate gleich erscheinen. Ganz besonders deutlich wird dies in b und e der Abbildung 7, einer 2000-fachen Vergrößerung der Oberflächen. In Abbildung 7c und f sind die Oberflächen der Extrudate nach der Freisetzung dargestellt. Beide Oberflächen lassen Löcher erkennen, die durch herausgelöstes Diprophyllin verursacht worden sind. Tiefer in der Matrix des Extrudates lässt sich ein Porennetzwerk vermuten.



**Abbildung 7: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Referenz-Extrudaten bestehend aus Diprophyllin und Glyceroltristearat (50:50 % bzw. 55:45 % m/m): links, Ref. 50 %; rechts, Ref. 55%, vor der Freisetzung (a, b, d, e) und nach der Freisetzung (c, f).**

### 3.1.5. Zusammenfassung

Die Ergebnisse zeigen, dass die Herstellung von Glyceroltristearat-Extrudaten mit einem Anteil von Diprophyllin 55 % möglich ist. Extrudate mit höheren Anteilen Diprophyllin wurden nicht hergestellt. Thermoanalytische Untersuchungen haben gezeigt, dass die physikalischen Eigenschaften des Extrudates vergleichbar mit denen ihrer physikalischen Mischungen bzw. Reinsubstanzen sind. Der Extrusionsprozess führt also zu keiner Veränderung des Festphasen-Charakters der physikalischen Mischung.

REM-Aufnahmen vor der Freisetzung haben gezeigt, dass durch die Extrusion glatte Oberflächen entstehen, die vermutlich auf ein teilweises Schmelzen des Fettes durch Friktion an der Zylinderwandung zurückzuführen sind. Dabei zeigen beide Referenz-Extrudate keine signifikanten Unterschiede.

Die Freisetzung des sehr gut in Wasser löslichen Diprophyllins aus Glyceroltristearat Extrudaten ist deutlich retardiert. Ein fünfprozentiger Unterschied im Anteil von Diprophyllin im Extrudat hat einen signifikanten Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ( $t_{80\% \text{ Ref. } 50\%}=430 \text{ min}$ ,  $t_{80\% \text{ Ref. } 55\%}=300 \text{ min}$ ,  $f_2=45,1$ ). Dies beruht darauf, dass Diprophyllin selbst als Freisetzungsbeschleuniger funktioniert. Die REM-Aufnahmen nach der Freisetzung haben gezeigt, dass die Freisetzung von Diprophyllin aus Poren erfolgt, die es selbst bildet. Der besseren Vergleichbarkeit halber wurde für die nachfolgenden Versuche die Referenz mit 55 % Diprophyllin Anteil als Vergleich herangezogen.

## **3.2. Freisetzungsmodifizierung in Fettmatrices durch hydrophile Substanzen**

### **3.2.1. Porenbildner zur Freisetzungsmodifizierung**

#### **3.2.1.1. Einleitung**

Porenbildende Substanzen finden in der Herstellung von Arzneimitteln breite Anwendung. Die Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch beschleunigte Wasseraufnahme in die Arzneiform stellt dabei das Haupteinsatzgebiet dieser Stoffe dar. In Fettmatrices kann man Porenbildner dazu benutzen, die Freisetzungsgeschwindigkeit zu steuern, um somit gewünschte Freisetzungsprofile zu erhalten (Windbergs 2009a). In dieser Versuchsanordnung wurden verschiedene Porenbildner in einem Anteil von 5 % in die Matrix eingebaut (Zusammensetzung des Extrudates (m/m/m): Diprophyllin 50 % + Glyceroltristearat 45 % + Porenbildner 5 %). Das Ziel dieses Teilversuches war, die Einflüsse drei verschiedener, chemisch nicht miteinander verwandter Porenbildner auf die Freisetzung des Diprophyllins aus der Fettmatrix zu analysieren. Zum Einsatz kamen hier Natriumchlorid (NaCl), Mannitol und Polyethylenglykol mit einer mittleren relativen Molekularmasse von 10.000 Da (PEG 10.000). Bei diesen Stoffen handelt sich um in Wasser sehr gut lösliche Stoffe, sodass sie sich diesbezüglich kaum voneinander unterscheiden. Physikalische Unterschiede sind in ihren Schmelzverhalten zu finden. PEG 10.000 hat einen Schmelzpunkt von etwa 62 °C (Craig & Newton 1991). Mannitol und NaCl haben mit 165 °C und 801°C weitaus höhere Schmelztemperaturen (Telang et al. 2003; Broström et al. 2011). Weitere Unterschiede sind in der chemischen Struktur dieser Substanzen zu suchen. Während es sich bei NaCl und Mannitol um eher kleine Moleküle handelt, stellt PEG mit 10.000 Dalton (Da) Molekulargewicht ein größeres Molekül dar. Im Folgenden werden Porenbildner enthaltende Extrudate untereinander und mit der Referenz 55 % verglichen.

### 3.2.1.2. Thermoanalyse

In Abbildung 8 und 9 sind die Thermogramme der Extrudate und der Reinsubstanzen (außer NaCl) dargestellt. PEG 10.000 weist einen scharfen Schmelzpeak bei ca. 62 °C und stimmt somit auch mit Literaturwerten überein (Craig & Newton 1991). Auch das Thermogramm von Mannitol ist durch einen einzigen scharfen Schmelzpeak bei ca. 165 °C gekennzeichnet und zeigt somit auch eine sehr gute Übereinstimmung mit Literaturwerten (Telang et al. 2003). Der Extrusionsprozess scheint auch in dieser Gruppe keinen Einfluss auf die Eigenschaften der physikalischen Mischung genommen zu haben. Nach wie vor findet man die einzelnen Peaks der reinen Substanzen in den Extrudat-Thermogrammen wieder. Der PEG 10.000 Schmelzpeak bei ca. 62 °C erscheint im Extrudat als kleine Schulter am Glyceroltristearat-Peak. Im Thermogramm des Mannitol enthaltenden Extrudats fällt auf, dass die Überlagerung des Diprophyllin und Mannitol Peaks zum Auftreten eines einzigen, breiteren Peaks geführt hat, der mit ca. 157 °C unterhalb der Schmelzpunkte des reinen Diprophyllins und Mannitols liegt. Eine plausible Erklärung hierfür liefert das Auftreten eines Eutektikums, das während des Heizvorgangs im Differentialkalorimeter entsteht. Da allerdings im Extruder zu keinem Zeitpunkt derartig hohe Temperaturen erreicht werden, ist anzunehmen, dass dies auch keinen Einfluss auf die Eigenschaften des Extrudates hat.

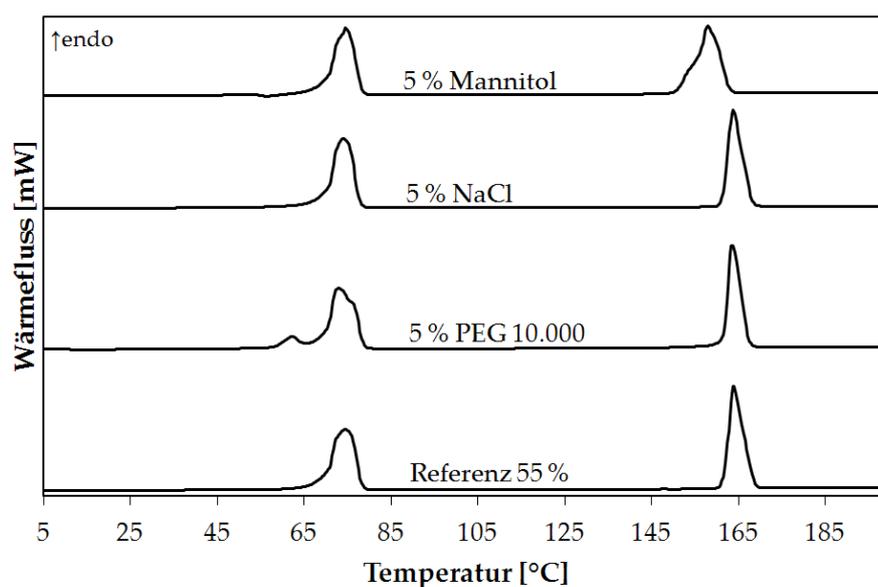


Abbildung 8: Thermogramme von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Mannitol bzw. NaCl bzw. PEG 10.000 (50:45:5 % m/m/m).

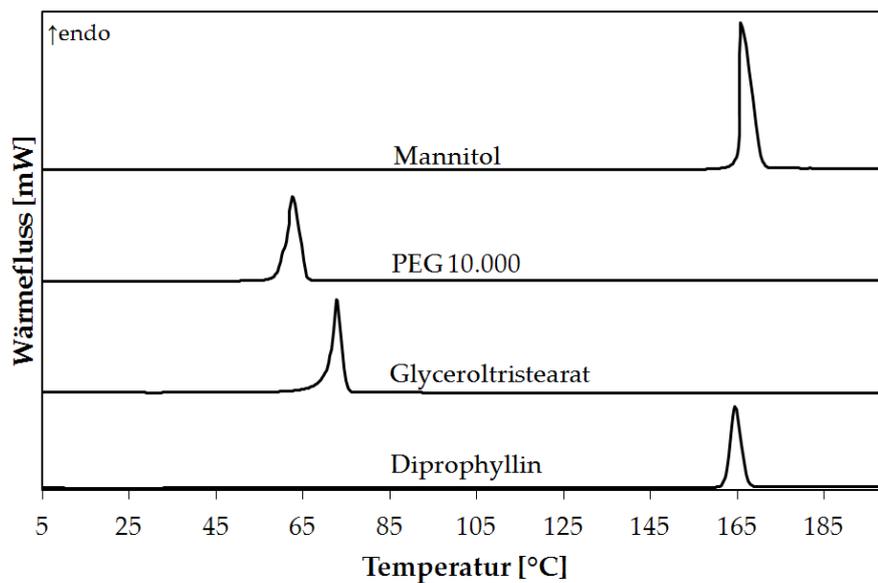


Abbildung 9: Thermogramme der reinen Porenbildner-Substanzen (NaCl nicht gezeigt), Glyceroltristearat und Diprophyllin.

### 3.2.1.3. Freisetzungsuntersuchungen

In Abbildung 10 sind die Freisetzungsprofile der Porenbildner enthaltenden Festfett-Extrudate dargestellt. Dabei fällt auf, dass Mannitol bzw. NaCl, verglichen mit der 55 % Diprophyllin enthaltenden Referenz, die Freisetzungsgeschwindigkeit nur unwesentlich erhöhen bzw. senken. Es sind somit keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Betrachtet man dahingegen die Freisetzungskurve des 5 % PEG 10.000 enthaltenden Extrudates, so erkennt man einen deutlichen Unterschied in der Freisetzungsbeschleunigung. Eine 80 prozentige Freisetzung ist bereits nach 100 min ( $t_{80\%}=100$  min) erreicht, wohingegen die oben erwähnten Extrudate 250-300 min benötigen. Die Unterschiede wurden auf Signifikanz mit Hilfe des Ähnlichkeitsfaktors  $f_2$  überprüft. Ein Vergleich zwischen PEG 10.000 enthaltenden Extrudaten mit der Referenz 55% ergab einen  $f_2$ -Wert von 23 und damit einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Freisetzungsprofilen. Extrudate mit 5 % Mannitol bzw. NaCl ergaben im Vergleich mit der Referenz 55%  $f_2$ -Werte von 83,4 bzw. 91,7, also ähnliche Profile. Mit Fokus auf die Lösungseigenschaften der Hilfsstoffe in Wasser wurden ausgangs ähnliche Freisetzungsprofile für alle Extrudate in dieser Gruppe erwartet. Für Mannitol

oder NaCl enthaltende Extrudate trifft dies auch zu. PEG 10.000 enthaltende Extrudate jedoch passen nicht hierzu. Das außerordentliche Verhalten des Polyethylenglykols lässt sich auf verschiedene Art und Weise erklären. Partikelgrößeneinflüsse könnten in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Die hier verwendeten Porenbildner wurden unverändert, also wie vom Hersteller erhalten, für die Extrudatherstellung eingesetzt. Nähere Ausführungen hierzu sind in Kap. 3.2.5. aufgeführt. Eine weitere Annahme ist, dass der Extrusionsprozess selbst einen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften des PEG 10.000 enthaltenden Extrudates nimmt. Die DSC Analyse in 3.2.1.2. hat keine Veränderungen der Festphasen-Eigenschaften des Extrudates -bedingt durch den Extrusionsvorgang- gezeigt. PEG scheint nach wie vor getrennt kristallin im Extrudat vorzuliegen. Durchaus möglich ist jedoch, dass PEG während des Extrusionsvorgangs teilweise schmilzt und nach Austreten aus dem Extruder rekristallisiert. Für diese Annahme sprechen die Prozesstemperaturen im Extruder. Eine Extrusionstemperatur von 65 °C im größten Teil des Extruders und eine Düsenplattentemperatur von 62 °C könnten eine Veränderung des Aggregatzustandes von PEG 10.000 auslösen. Für die physikalische Mischung während des Extrusionsprozesses bedeutet dies, dass PEG 10.000 nun mehr geschmolzen vorliegt und dadurch eine bessere Beweglichkeit erhält. Vermutlich verteilt sich PEG 10.000 dadurch besser in der Fettmatrix. Geprüft werden diese Annahmen in Kap. 3.3.

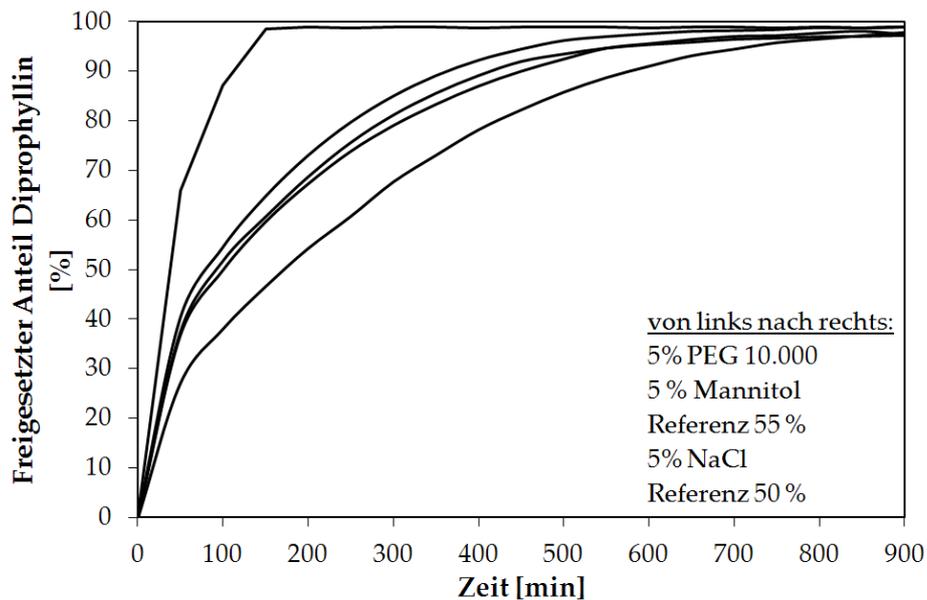


Abbildung 10: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 10.000 bzw. Mannitol bzw. NaCl (50:45:5 % m/m/m, im Vergleich zur Referenz 55 %, n=3, s<6 %, nicht aufgeführt).

#### 3.2.1.4. Elektronenmikroskopie

Die rasterelektronenmikroskopischen Oberflächenaufnahmen der Porenbildner enthaltenden Extrudate in Abbildung 11 weisen ebenso wie die Referenz-Extrudate Poren auf, aus denen der Arzneistoff freigesetzt wurde. Deutlich wird dies in den starken Vergrößerungen (c, f, i) der Abbildung 11. Die REM-Daten liefern keine Anhaltspunkte zu den unter 3.2.1.3. beschriebenen unterschiedlichen Freisetzungsprofilen der Extrudate. Sowohl Porengröße als auch Porenanzahl unterscheiden sich kaum voneinander. Es ist also anzunehmen, dass Unterschiede im Porennetzwerk innerhalb des Extrudates zu finden sind.

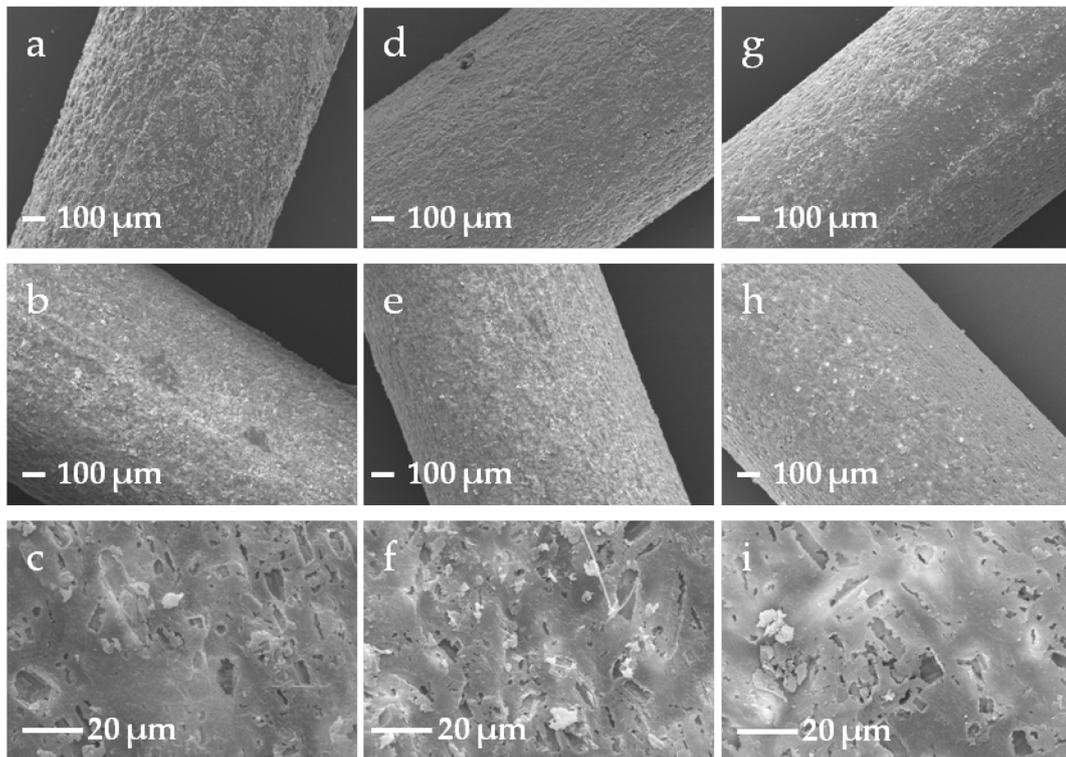


Abbildung 11: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 10.000 bzw. Mannitol bzw. NaCl (50:45:5 % m/m/m): links, 5% NaCl, mittig, 5% Mannitol, rechts, 5% PEG 10.000 vor der Freisetzung (a, d, g) und nach der Freisetzung (b, c, e, f, h, i).

### 3.2.1.5. Zusammenfassung

Extrudate mit einem fünfprozentigen Anteil von NaCl, Mannitol oder PEG 10.000 in einer Glyceroltristearat-Fettmatrix lassen sich ohne Probleme extrudieren. Die Extrudate zeigen glatte Oberflächen. Der Extrusionsprozess führt zu keinen Veränderungen der entsprechenden physikalischen Mischung. Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen ein unerwartetes Ergebnis. Während NaCl oder Mannitol enthaltende Extrudate im Vergleich zur 55 % Referenz keine signifikante Steigerung der Freisetzungsgeschwindigkeit zeigen, erreicht das PEG 10.000 enthaltende Fettextrudat 80 % Freisetzung des Modellarzneistoffs in einer fast dreimal schnelleren Zeit ( $t_{80\%}=100$  min gegen  $t_{80\%}=250-300$  min). Die DSC Analyse liefert hierfür keine direkte Erklärung. Auch die REM-Untersuchungen helfen bei der Erklärung dieses Sachverhaltes nicht. Die Oberflächen aller drei Extrudate zeigen ein kaum voneinander unterscheidbares Bild, sowohl vor als auch nach der Freisetzung. Porenanzahl, Porengröße und Porenstruktur erscheinen sehr ähnlich. Es ist

anzunehmen, dass die Extrusionstemperatur eine Schlüsselrolle bei diesem Phänomen spielt, die zu einem Schmelzen des PEG 10.000 in der Fettmatrix führt. Vermutlich verbessert sich dadurch die Verteilung von PEG 10.000 in der Matrix und auch an der Oberfläche und damit die Benetzung, was dem Wasser das Eindringen während der Freisetzung erleichtert.

### **3.2.2. Zerfallhilfsmittel zur Freisetzungsmodifizierung**

#### **3.2.2.1. Einleitung**

Zerfallhilfsmittel stellen für die Anwendung von Arzneiformen häufig unerlässliche Hilfsstoffe dar. Sie dienen dazu, eine feste Arzneiform innerhalb einer bestimmten Zeit zum Zerfall zu bringen, vorausgesetzt, dass ein Zerfall für den Wirkungseintritt erforderlich ist. In diesem Versuch wurden Fettextrudate hergestellt, die 5 % Zerfallhilfsmittel enthalten (Zusammensetzung des Extrudates: Diprophyllin, Glyceroltristearat und Zerfallhilfsmittel 50:45:5 % m/m/m). Eine Reihe von Hilfsstoffen aus verschiedenen chemischen Gruppen wurde in die Matrix integriert, um deren Auswirkung auf die Freisetzung des Diprophyllins zu erörtern. Kollidon® (quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), Ac-Di-Sol® (Croscarmellose-Natrium), und Primojel® (Natriumstärkeglykolat) kamen dabei zum Einsatz. Auch in diesem Teilversuch sollten die Einflüsse der Zerfallhilfsmittel auf die Freisetzung des Modellarzneistoffes untereinander und im Vergleich zum Referenz-Extrudat untersucht werden.

#### **3.2.2.2. Thermoanalyse**

Die Thermoanalyse mittels DSC in Abbildung 12 zeigt, dass durch den Extrusionsprozess die Festphaseneigenschaften der physikalischen Mischungen erhalten geblieben sind. Die Schmelzpeaks des Glyceroltristearats und des Diprophyllins erscheinen bei 73,5 bzw. 164,5 °C. Mit Hilfe der DSC war es jedoch nicht möglich, die Glasübergangstemperaturen ( $T_g$ ) der Zerfallhilfsmittel eindeutig zu bestimmen. Basierend auf Angaben in der Literatur besteht aber kein Grund zur Annahme, dass der

Extrusionsprozess mit einer Temperatur von maximal 65 °C eine physikalische Veränderung der Zerfallhilfsmittel hervorrufen und somit Einfluss auf die Eigenschaften des Extrudates nehmen könnte. Ac-Di-Sol® und Primojel® besitzen Glasübergangstemperaturen von 150,9 bzw. 155,5 °C (gemessen bei 0 % rF, 40 °C, 24 Std.) und 125,3 bzw. 127,7 °C (gemessen bei 100% rF, 40 °C, 24 Std.) (Faroongsarng und Peck 1994). Die Glasübergangstemperatur von quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVP-CL) ist in der Literatur mit ca. 90 °C angegeben (Perissutti et al. 2003 und Shibata et al. 2006). Somit kann auch hier davon ausgegangen werden, dass der Extrusionsprozess zu keiner physikalischen Veränderung des PVP-CL führt.

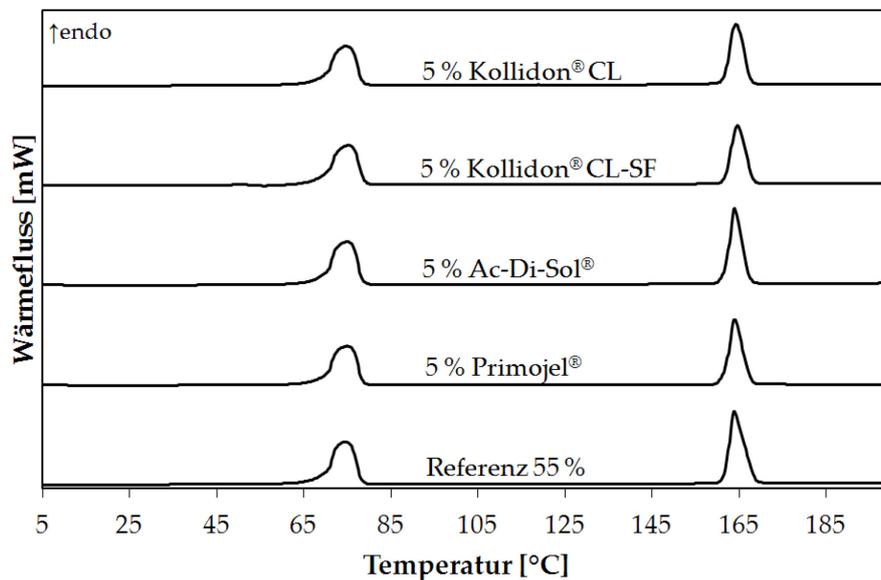


Abbildung 12: Thermogramme von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Kollidon® CL bzw. Kollidon® CL-SF bzw. Ac-Di-Sol® bzw. Primojel® (50:45:5 % m/m/m).

### 3.2.2.3. Freisetzungsuntersuchungen

Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen in Abbildung 13 zeigen deutlich unterschiedliche Einflüsse der Zerfallhilfsmittel auf die Freisetzung aus den Extrudaten. Croscarmellose-Natrium (Ac-Di-Sol®), Natriumstärkeglykolat (Primojel®) und PVP-CL (Kollidon® CL) besitzen freisetzungsbeschleunigende Eigenschaften, wobei Natriumstärkeglykolat und Croscarmellose-Natrium zu einem Zerfall der Fettmatrix innerhalb von 20 min führen. Eigenschaften der Zerfallhilfsmittel, die auch in der Literatur beschrieben sind, untermauern diesen Sachverhalt. Croscarmellose-Natrium

besitzt eine sehr hohe Wasseraufnahmefähigkeit (Bhardwaj et al. 2010; Modasia et al. 2009; Singh et al. 2009) und führt, eingearbeitet in Tabletten, zu uniform und fein zerfallenden Partikeln, aus denen der Wirkstoff schneller freigesetzt wird (Zhao & Augsburger 2005). Ähnliches wurde für Natriumstärkeglykolat enthaltende Tabletten gefunden. Eine weitere in der Literatur beschriebene Eigenschaft von Zerfallhilfsmitteln, der Quellungsdruck, korreliert ebenfalls mit den vorliegenden Ergebnissen. Ac-Di-Sol® und Kollidon® CL haben mit 271 bzw. 171 kPa hohe Quellungsdrücke, gefolgt von Primojel® mit 158 kPa. Kollidon® CL-SF hingegen besitzt nur einen sehr geringen Quellungsdruck von 22 kPa, der zugleich auch eine Erklärung für das Ausbleiben eines Zerfalls während der Freisetzung liefert (Quadir & Kolter 2006).

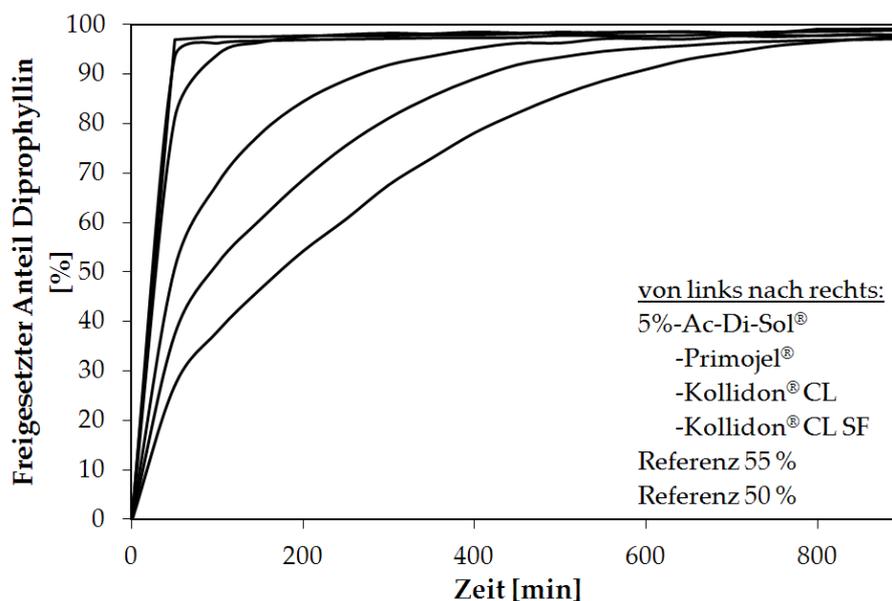
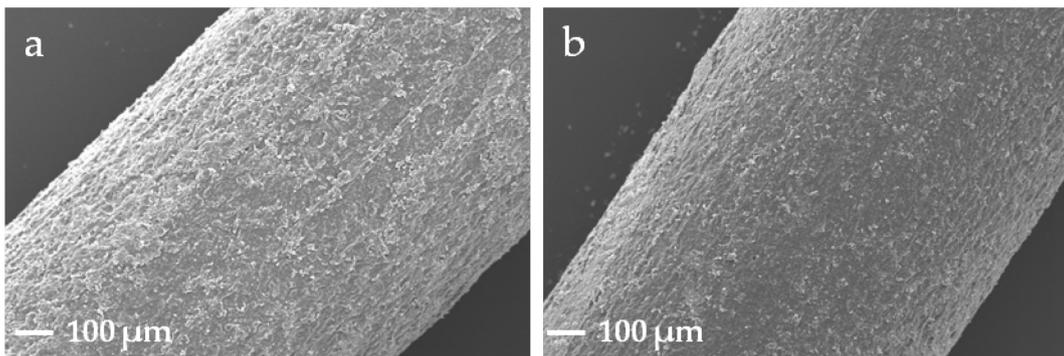


Abbildung 13: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Kollidon® CL bzw. Kollidon® CL-SF bzw. Ac-Di-Sol® bzw. Primojel® (50:45:5 % m/m/m) (n=3, s<4%, nicht aufgeführt).

#### 3.2.2.4. Elektronenmikroskopie

Die REM-Aufnahmen der Extrudate in Abbildung. 14 und 15 zeigen eine gleichmäßige und relativ glatte Oberfläche der Extrudate und unterstreichen somit die Extrudierbarkeit dieser physikalischen Mischungen. Der in den Freisetzungen beschriebene Unterschied zwischen Kollidon® CL und CL-SF enthaltenden Extrudaten spiegelt sich auch in den Oberflächenbetrachtungen wider. Kollidon® CL führt zu einer

rauen und erodierten Extrudatoberfläche, wohingegen Kollidon® CL-SF keine Erosion bedingt. Aufgrund seiner Partikelgröße von ca. 17 µm ist es im Partikelgrößen-Bereich des Diprophyllins anzuordnen und wird somit vermutlich mit diesem durch Poren aus dem Extrudat ausgeschwemmt. Eine Quellung des Extrudates ist anhand der REM-Aufnahmen nicht ersichtlich. Der Durchmesser des Kollidon® CL enthaltenden Extrudats hingegen hat nach der Freisetzung um rund 7 % zugenommen (Abbildung 15b).



**Abbildung 14:** REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Ac-Di-Sol® bzw. Primojel® (50:45:5 % m/m/m), vor der Freisetzung.

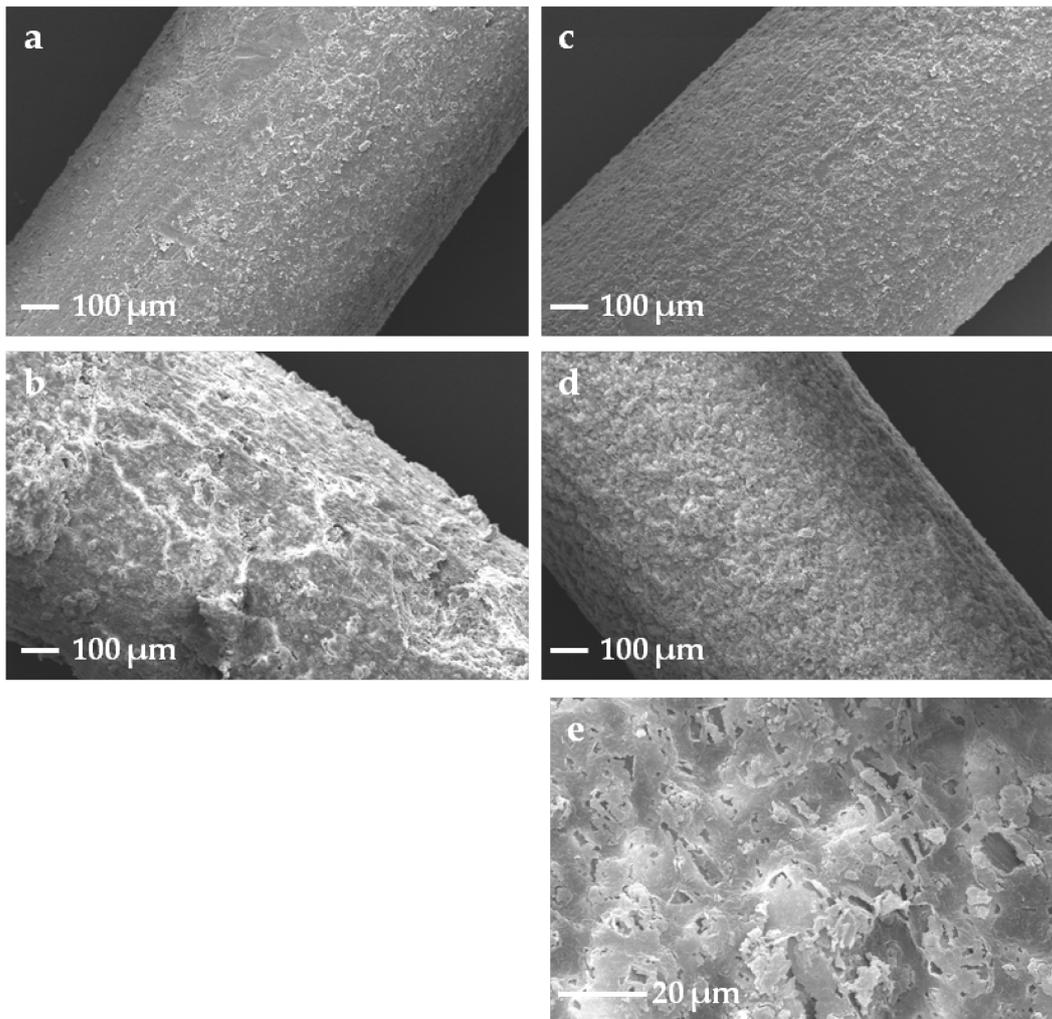


Abbildung 15: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Kollidon® CL bzw. Kollidon® CL-SF (50:45:5 % m/m/m): Extrudat mit 5 % Kollidon® CL (a) vor und (b) nach der Freisetzung; Extrudat mit 5 % Kollidon® CL-SF (c) vor und (d, e) nach der Freisetzung.

### 3.2.2.5. Zusammenfassung

Die Extrusion einer Fettmatrix mit fünfprozentigem Zerfallhilfsmittel-Anteil ist ohne Probleme möglich. Es entstehen Extrudate mit glatter Oberfläche. DSC Untersuchungen zeigen keinerlei Veränderungen in den physikalischen Eigenschaften der Matrix nach der Extrusion. Freisetzungsuntersuchungen zeigen deutliche Unterschiede zwischen den Extrudaten; ein Ergebnis, das auf die unterschiedlichen Quellungseigenschaften der Zerfallhilfsmittel zurückzuführen ist. Ac-Di-Sol®, Primojel® und Kollidon® CL zeigen deutlich beschleunigte Freisetzungen. PVP-CL mit sehr feiner Korngrößenverteilung hingegen beschleunigt die Freisetzung -verglichen mit der Referenz 55%- nur mäßig. Aufgrund der geringen Korngröße sind die

Quellungseigenschaften des Kollidon® CL eingeschränkt. Damit ist auch das Ausbleiben eines Zerfalls zu erklären. Dies zwingt den Arzneistoff, aus Poren zu diffundieren, ein Prozess, der deutlich mehr Zeit in Anspruch nimmt. REM-Aufnahmen korrelieren mit den Freisetzungsergebnissen. Dies wird ganz besonders im Falle von PVP-CL deutlich. Kollidon® CL führt zu einer Erosion der Oberfläche des Extrudates, verursacht jedoch keinen Zerfall. Hier ist anzunehmen, dass der Modellarzneistoff sowohl aus Poren freigesetzt wird, als auch durch Erosion der Matrix ins Medium abgegeben wird.

### **3.2.3. Hydrokolloide zur Freisetzungsmodifizierung**

#### **3.2.3.1. Einleitung**

Hydrokolloide spielen in der Pharmazie eine besondere Rolle. Neben der Anwendung in flüssigen und halbfesten Zubereitungen, spielen sie auch eine große Rolle in der Fertigung von festen Darreichungsformen. Dabei finden sie sowohl Anwendung im Tablettenkern als auch im Überzug. HPMC ist ein Beispiel für ein Hydrokolloid, das sowohl im Tablettenkern als Matrixbildner als auch auf der Oberfläche als Endüberzug dienen kann. Basierend auf ihren physikalischen Eigenschaften können Hydrokolloide als retardierende, verzögernde oder als geschmacksmaskierende Hilfsstoffe eingesetzt werden. Eine Eigenschaft, die alle Hydrokolloide vereint, ist ihre Fähigkeit zur Quellung in Kontakt mit Wasser. Diese Eigenschaft macht sie interessant für den Einsatz als Freisetzungsbeschleuniger (Ahmed & Mohan 2010). Durch den Einsatz verschiedener Hydrokolloide können die Freisetzungseigenschaften modifiziert werden (Baveja et al. 1987). Dabei kommt es häufig auf die Viskosität des Hydrokolloids an. Je höher das Molekulargewicht und somit die Viskosität des Sols aus dem entsprechenden Hydrokolloid, desto langsamer wird die Freisetzung aus der Arzneiform sein (Huber & Christenson 1968; Lapidus & Lordi 1968; Harwood & Schwartz 1982; Nakano et al. 1983; Daly et al. 1984).

Das Ziel in diesem Teilversuch war es, den Einfluss verschiedener Hydrokolloide auf die Freisetzung des Diprophyllins aus Fettmatrices zu beurteilen. Zum Einsatz kamen

dabei Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMC) und Hydroxyethylcellulosen (HEC) unterschiedlicher Viskosität. Im Vordergrund der Untersuchungen lag eine Beurteilung des freisetzungsbeschleunigenden Effektes hinsichtlich der Viskosität. Da es sich hier nur um einen fünfprozentigen Anteil eines Hydrokolloids in einer Fettmatrix handelt, stellte sich die Frage, ob die oben genannten Gesetzmäßigkeiten auch hier zum Tragen kommen. HPMC mit den Viskositätsstufen 50 und 4000 mPa·s (Metolose® 65 SH 50 und 4000) und HEC mit den Viskositätsstufen 20 und 30000 mPa·s (Tylose® H 20 und 30000) wurden in die Matrix eingebaut (Zusammensetzung des Extrudates: Diprophyllin, Glyceroltristearat und Hydrokolloid 50:45:5 % m/m/m).

### **3.2.3.2. Thermoanalyse**

Die Ergebnisse der thermoanalytischen Untersuchungen in Abbildung 16 zeigen wenig Auffälligkeiten. Die Eigenschaften der physikalischen Mischungen sind im Extrudat weitgehend erhalten geblieben. Die 5 % Metolose® bzw. Tylose® H 30000 enthaltenden Extrudate zeigen bei etwa 50 °C leichte Erhebungen der Basislinien, was vermutlich auf einen minimalen Anteil von  $\alpha$ -Glyceroltristearat zurückzuführen ist. Ansonsten erscheint Glyceroltristearat mit dem Schmelzpeak seiner  $\beta$ -Modifikation bei ca. 73 °C. Diprophyllin schmilzt auch hier bei 164,5 °C. Die Glasübergangstemperaturen der Hydrokolloide sind mit Hilfe der DSC nicht detektierbar. Es ist jedoch zu erwarten, dass weder HPMC noch HEC durch die Extrusionstemperatur von 65 °C in den gummielastischen Zustand übergehen, da ihre Glasübergangstemperaturen ( $T_g$ ) weit über der Prozesstemperatur von 65 °C liegen (Okhamafe & York 1987; Sakellariou et al. 1985; Kararli et al. 1989). Daher kann davon ausgegangen werden, dass der physikalische Zustand der Celluloseether im Extrudat und in der physikalischen Mischung gleich sind. Dadurch ist auch kein hierauf basierender Einfluss auf die Freisetzung des Diprophyllins zu erwarten.

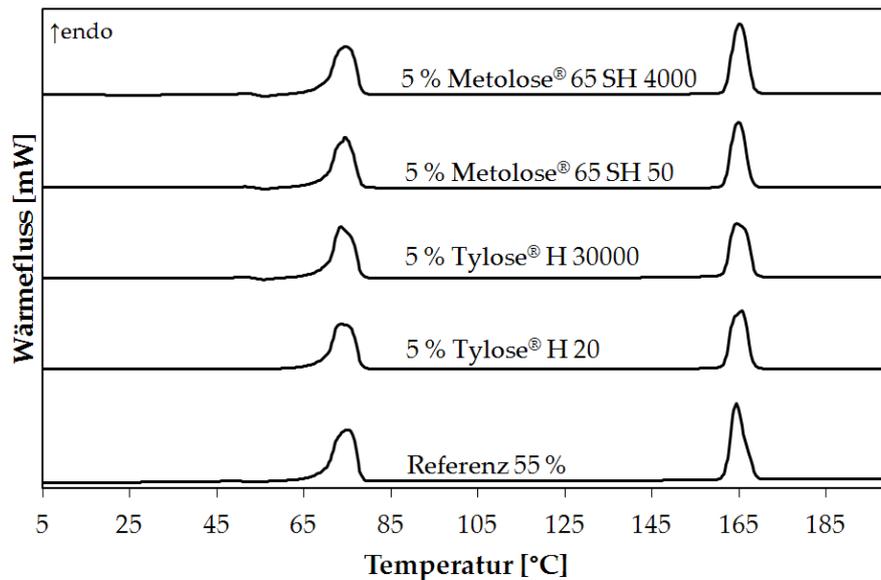


Abbildung 16: Thermogramme von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Metolose® 65 SH 4000 bzw. Metolose® 65 SH 50 bzw. Tylose® H 30000 bzw. Tylose® 20 (50:45:5 % m/m/m).

### 3.2.3.3. Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Diprophyllins wird durch Einbindung eines Hydrokolloids in die Matrix in allen Fällen beschleunigt (Abbildung 17). Wassereintritt in die Matrix führt zu einem Quellen bzw. Lösen des Hydrokolloids, wodurch die Fettmatrix aufgelockert wird und der Arzneistoff schneller herausgelöst wird. Die Effekte der einzelnen Hydrokolloide auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ist unterschiedlich stark. Sowohl für HPMC als auch für HEC gilt, dass der Typ mit der höheren Viskositätsstufe zu einer schnelleren Freisetzung führt als jener mit niedrigerer Viskosität. Tylose® H 20 enthaltendes Extrudat setzt 80 % des Diprophyllins nach 100 min frei ( $t_{80\%}=100$  min), wohingegen das Extrudat mit dem viskoserem Tylose® H 30000 nur ca. die Hälfte der Zeit benötigt ( $t_{80\%}=50$  min). Ein ähnlicher Sachverhalt ist für Metolose® zu erkennen. Frühere Untersuchungen hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Viskositätsgrad und Freisetzungsgeschwindigkeit zeigten den umgekehrten Fall. Höher viskose Hydrokolloide setzen den Arzneistoff langsamer frei (Baveja et al. 1987; Bhosale et al. 2010). Allerdings gilt dieser Sachverhalt für Arzneiformen, die aus einem zusammenhängenden Gerüst des Hydrokolloids bestehen. Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Anteile des Hydrokolloids in der Matrix vermögen

kein stabiles Gel auszubilden. Somit herrschen andere Bedingungen, ein direkter Vergleich ist nicht möglich. Vielmehr ist mit der Quellkraft des Hydrokolloids und der dadurch Quellung der Matrix zu argumentieren. Höher molekulare Hydrokolloide besitzen eine höhere Quellkraft und führen somit zu einem stärkeren Zerfall der Matrix. Dies geht in den Fällen der Metolose® 65 SH 4000 und Tylose® H 30000 soweit, dass die Matrix komplett zerfällt. Diese Hydrokolloide wirken hier als eine Art Zerfallhilfsmittel. Beide niedermolekularen Hydrokolloide hingegen können nicht so stark quellen, weshalb sie die Freisetzungsgeschwindigkeit nicht in gleichem Maße erhöhen.

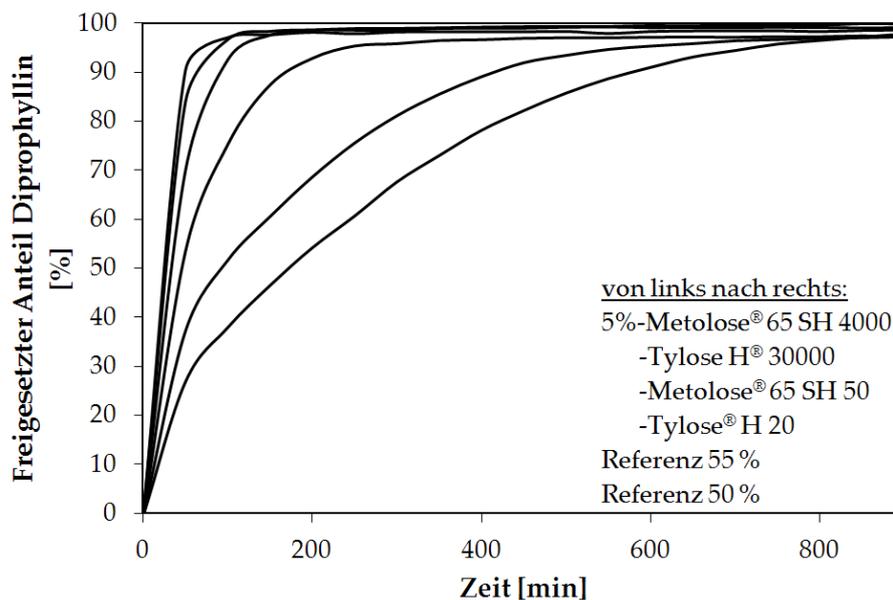
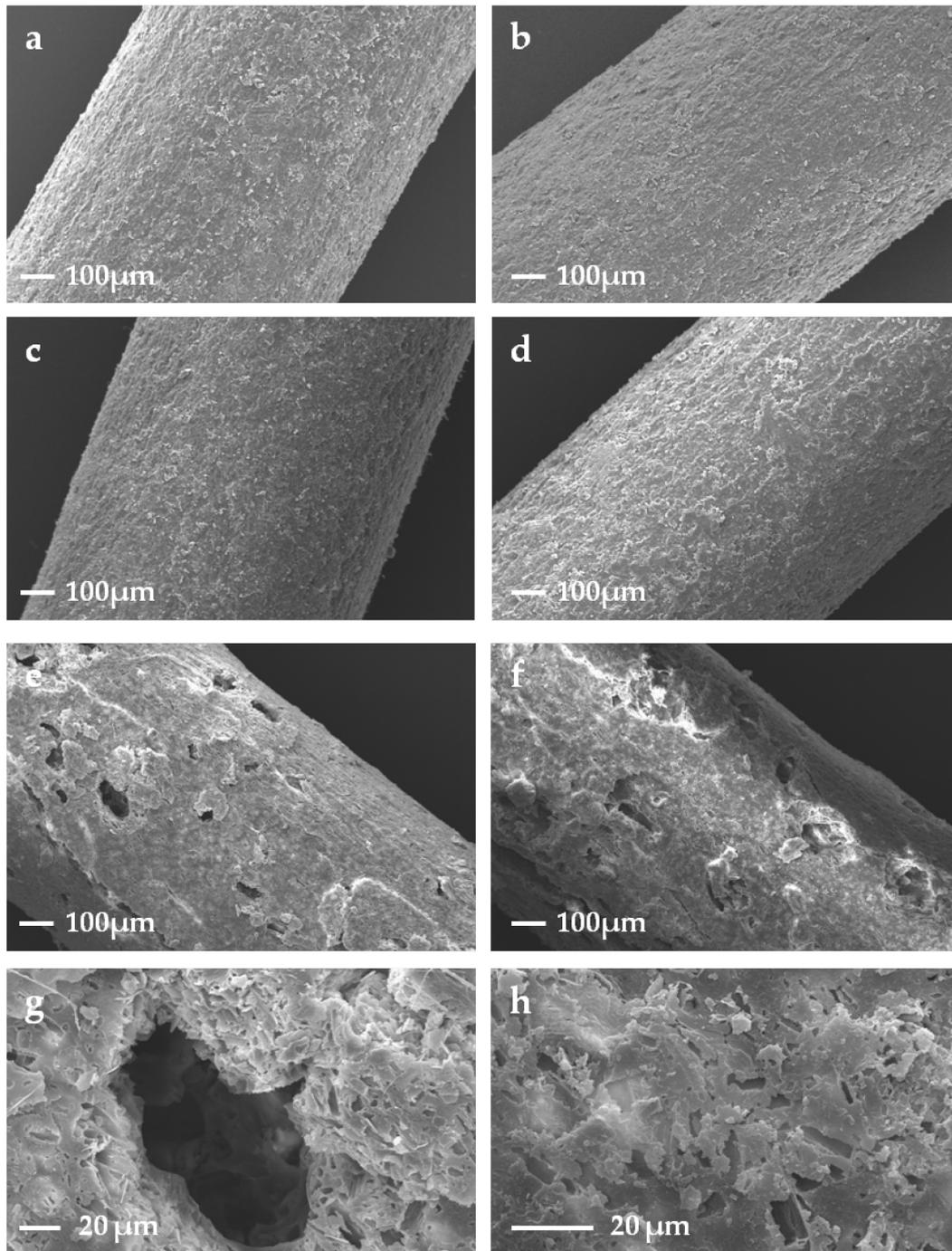


Abbildung 17: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudate bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Metolose® 65 SH 50 bzw. Metolose® 65 SH 4000 bzw. Tylose® H 20 bzw. Tylose® 30000 (50:45:5 % m/m/m) (n=3, s<4%, nicht aufgeführt).

### 3.2.3.4. Elektronenmikroskopie

Die Extrusion Hydrokolloid enthaltender Fettmatrices führt zu Extrudaten mit glatter, gleichmäßiger Oberfläche. Es sind keine besonderen Merkmale festzustellen (Abbildung 18 a-d). Die REM-Oberflächenaufnahmen nach der Freisetzung jedoch zeigen ein charakteristisches Bild. Während Extrudate mit Metolose® 65 SH 4000 und Tylose® H 30000 im Laufe der Freisetzung vollständig zerfallen sind, weisen niederviskose Hydrokolloide enthaltenden Extrudate kraterartige Vertiefungen (Abbildung 18 e-g). Diprophyllin wird in diesen Fällen sowohl durch Diffusion aus Poren als auch durch punktuelle Erosion der Matrix ins Freisetzungsmittel

abgegeben (Abbildung 18 e-h). Der Exponent  $n$  der Korsmeyer-Peppas-Auswertung belegt diese Art der Freisetzung. Werte von 0,56 (Tylose® H 20) und 0,62 (Metolose® 65SH 50) stehen für anomalen Transport, eine Kinetik, die weder der Wurzel-Zeit noch der nullten Ordnung zuzuordnen ist. Die nicht gleichmäßige, sondern punktuell erfolgende Erosion der Fettmatrix kann so erklärt werden, dass durch lokales Vorhandensein vermehrter Hydrokolloid Partikel, ein erhöhter Quelldruck aufgebaut wird und so stellenweise Extrudatmatrix herausgerissen wird.



**Abbildung 18: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Tylose® H 20 bzw. Tylose® 30000 bzw. Metolose® 65 SH 50 bzw. Metolose® 65 SH 4000 (50:45:5 % m/m/m): Extrudate mit 5 % Metolose® 65 SH 4000 (a) bzw. Tylose® H 30000 (b) vor der Freisetzung; Extrudate mit 5 % Tylose® H 20 (c) vor und (e) und (g) nach der Freisetzung bzw. Metolose® 65 SH 50 (d) vor und (f), (h) nach der Freisetzung.**

### **3.2.3.5. Zusammenfassung**

Die Extrusion von Hydrokolloiden zusammen mit Glyceroltristearat ist möglich. Äußerlich erscheinen die Extrudate glatt und gleichmäßig. Auch DSC-Untersuchungen liefern Ergebnisse, die für einen erfolgreichen Extrusionsprozess sprechen. Die Schmelzpeaks der einzelnen Bestandteile zeigen keine Verschiebung auf der Temperaturachse. Die Freisetzungsforschungen zeigen ein besonderes Verhalten der Hydrokolloide auf. Hydrokolloide mit einer höheren Viskositätsstufe führen zu einer schnelleren Freisetzung (Zerfall der Matrix) als Hydrokolloide des gleichen Typs mit niedrigerer Viskositätsstufe. Eine Begründung hierfür ist in den Quellungseigenschaften der Hydrokolloide zu suchen. Hochviskose Gelbildner quellen stark und verursachen dadurch eine Auflockerung der Matrix, wodurch Wasser schneller ins Extrudat eindringt. Niedrigviskose Hydrokolloide vermögen kein starkes Gelgerüst auszubilden und lösen sich nach kurzer Zeit auf bzw. von der Matrix ab. Diese Erosion verläuft nicht gleichmäßig sondern punktuell. Dabei entstehen Löcher auf der Matrixoberfläche. Neben der Erosion der Matrix erfolgt die Freisetzung des Diprophyllins auch durch Diffusion durch Poren, sodass hier keine eindeutige Freisetzungskinetik zu beobachten ist.

### **3.2.4. Vergleichende Ausführungen und Beurteilung der Freisetzungskinetik**

Die Extrusion von Diprophyllin und Glyceroltristearat in physikalischen Mischungen mit Hydrokolloiden, Porenbildnern und Zerfallhilfsmitteln in fünfprozentigen Anteilen ist problemlos möglich. Die Eigenschaften der physikalischen Mischungen bleiben im Extrudat erhalten. Die Freisetzungseigenschaften der einzelnen Extrudate unterscheiden sich deutlich voneinander und sind auf die unterschiedliche Freisetzungsmechanismen zurückzuführen. Grundsätzlich ist unter den vorliegenden Bedingungen zu erwarten, dass zerfallende Matrices im Gegensatz zu porenbildenden Matrices, den Modellarzneistoff deutlich schneller freigegeben werden. So wird Diprophyllin aus Ac-Di-Sol® oder Primojel® enthaltenden Fettextrudaten sehr schnell

freigesetzt. Ähnliches Verhalten ist für Extrudate festzustellen, die Hydrokolloide mit hoher Viskositätsstufe enthalten (Metolose® 65 SH 40000 und Tylose® H 30000). Die Matrix zerfällt hier in größere Teilstücke, die wiederum erodieren und so eine Freigabe bewirken. Der Fettanteil in der Matrix jedoch führt dazu, dass der Modellarzneistoff nicht rein erosionskontrolliert freigesetzt wird.

Dahingegen verläuft die Freisetzung aus Extrudaten mit Porenbildnern in der Matrix diffusionskontrolliert. Die REM-Aufnahmen zeigen, dass Löcher an der Oberfläche entstehen, die im Extrudat als Poren fortgesetzt werden. Die Freisetzung aus diesen Poren verläuft deutlich langsamer. Eine Ausnahme bildet das Extrudat mit PEG 10.000 als Freisetzungsbeschleuniger. Hier werden Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht, die denen von Zerfallhilfsmitteln oder Hydrokolloiden enthaltenden Extrudaten nahe komme. Vermutlich führt ein Schmelzen des Polyethylenglykols zu seiner besseren Verteilung in der Matrix und damit besseren Benetzung, wodurch ein feineres Porennetzwerk resultiert. Damit geht die beschleunigte Freisetzung einher.

Tabelle 2 zeigt die Auswertung der Freisetzungsdaten nach Korsmeyer und Peppas. Die Ergebnisse für den Freisetzungsexponenten  $n$  korrelieren mit den oben beschriebenen Prozessen. Zerfällt die Matrix (Tylose® H 30000, Metolose® 65 SH 4000, Ac-Di-Sol® und Primojel® enthaltende Extrudate), so ergeben sich Werte für  $n$  um 0,89. Bleibt die Matrix während und nach der Freisetzung intakt, so ergeben sich Werte für  $n$  nah bei 0,45. Hier erfolgt die Freisetzung vornehmlich diffusionskontrolliert, in diesem Fall durch Porendiffusion. Wenn beide Prozesse in nennenswertem Ausmaß nebeneinander existieren (Tylose® H 20, Metolose® 65 SH 50, Kollidon® CL enthaltende Extrudate), so nimmt  $n$  Werte von 0,56, 0,62 und 0,72 an, also weder nah bei 0,45 noch bei 0,89. In diesen Fällen spricht man von anomalem Transport. Auch die dazugehörigen REM Aufnahmen unterstützen diesen Sachverhalt. Tylose® H 20 und Metolose® 65 SH 50 enthaltende Extrudate weisen nach der Freisetzung größere Löcher auf (Durchmesser ca. 130µm), die durch Erosion entstanden sind, und daneben sehr viel kleinere Poren.

Tabelle 2: Auswertung der Freisetzungsdaten nach der Korsmeyer-Peppas Gleichung.

Zusammensetzung	R <sup>2</sup>	n
Diprophyllin/Glyceroltristearat 50/50 %	0,999	0,51
Diprophyllin/Glyceroltristearat 55/45 %	0,999	0,45
<b>Diprophyllin (50 %) + Glyceroltristearat (45 %)</b>		
<b>+ 5 % :</b>		
Tylose <sup>®</sup> H 20	0,998	0,56
Tylose <sup>®</sup> H 30000	0,999	0,82
Metolose <sup>®</sup> 65 SH 50	0,999	0,62
Metolose <sup>®</sup> 65 SH 4000	0,999	0,8
Ac-Di-Sol <sup>®</sup>	1	0,81
Primojel <sup>®</sup>	0,999	0,81
Kollidon <sup>®</sup> CL	0,998	0,72
Kollidon <sup>®</sup> CL-SF	0,998	0,47
Mannitol	0,997	0,45
NaCl	0,999	0,46
PEG 10.000	0,999	0,49

### 3.2.5. Partikelgrößeneinfluss auf die Freisetzung

In den bisher beschriebenen Versuchen wurden die freisetzungsmodifizierenden Substanzen unverändert, also wie vom Lieferanten erhalten, eingesetzt. Ein möglicher Einfluss der Partikelgröße des entsprechenden Hilfsstoffes, insbesondere auf die Freisetzung, wurde dabei jedoch außer Acht gelassen. Es ist jedoch durchaus denkbar, dass unterschiedliche Partikelgrößen unterschiedlich starken Einfluss auf die Freisetzung haben können. Ganz besonders zum Vorschein kam dies beim Crospovidon als Zerfallhilfsmittel. Das feiner gemahlene Kollidon<sup>®</sup> CL-SF führte im Gegensatz zum gröberen Kollidon<sup>®</sup> CL nicht zur Erosion der Matrix. Folglich resultierte eine langsamere Freisetzung. Um eventuelle Partikelgrößeneinflüsse wettzumachen wurden die freisetzungsmodifizierenden Hilfsstoffe auf einen einheitlichen Partikelgrößenbereich gesiebt. Und um annähernd in den Teilchengrößenbereich des Modellarzneistoffs ( $x_{50}=7,8 \mu\text{m}$ ) und des Glyceroltristearats ( $x_{50}=19,8 \mu\text{m}$ ) zu kommen,

wurde hier der Bereich zwischen 50 und 80  $\mu\text{m}$  festgelegt. Dieser Bereich ist gerade noch durch einfache Siebung einzustellen. In Tabelle 3 sind die mittleren Teilchendurchmesser (gemessen mit dem Laserdiffraktometer) vor und nach der Siebung aufgeführt:

**Tabelle 3: Mittlere Teilchengrößen der freisetzungsmodifizierenden Stoffe vor und nach der Siebung.**

Substanz	Mittlerer Teilchendurchmesser $x_{50}[\mu\text{m}] \pm s[\mu\text{m}]$	
	Vor der Siebung	Nach der Siebung
Tylose® H 20	107,6 $\pm$ 1,5	70,7 $\pm$ 0,2
Tylose® H 30000	104,8 $\pm$ 2,0	64,9 $\pm$ 0,1
Metolose® 65 SH 50	85,3 $\pm$ 2,0	68,2 $\pm$ 0,1
Metolose® 65 SH 4000	70,3 $\pm$ 2,0	69,8 $\pm$ 0,04
Ac-Di-Sol®	48,6 $\pm$ 0,7	51,0 $\pm$ 0,2
Primojel®	40,6 $\pm$ 0,3	42,7 $\pm$ 0,2
Kollidon® CL	117,8 $\pm$ 0,8	38,1 $\pm$ 0,1
Kollidon® CL-SF	17,2 $\pm$ 0,8	25,8 $\pm$ 0,3
Pearlitol®	160,5 $\pm$ 0,8	63,0 $\pm$ 1,8
Polyglykol® 10.000	259,5 $\pm$ 1,2	54,6 $\pm$ 0,3
Natriumchlorid	579,9 $\pm$ 1,5	65,0 $\pm$ 0,1

Nicht in allen Fällen ist durch das Sieben der mittlere Teilchendurchmesser deutlich gesunken. In einigen Fällen ist er sogar geringfügig größer geworden. So sieht man eine deutliche Verkleinerung des mittleren Teilchendurchmessers im Falle der Tylose®-Qualitäten, des Kollidon® CL und der gesamten Porenbildner-Gruppe. Die Metolosen® sind vom Hersteller aus bereits im Teilchengrößenbereich von ca. 80  $\mu\text{m}$  angeordnet. Die restlichen Zerfallhilfsmittel, die vom Hersteller aus sehr kleine mittlere Teilchendurchmesser besitzen, sind nach dem Siebvorgang geringfügig in diesem Parameter erhöht. Der angestrebte Bereich von 50-80  $\mu\text{m}$  ist zwar nicht in allen Fällen erreicht worden, was durch die verwendete Siebtechnik begründet werden kann. Die mittleren Teilchendurchmesser der Hilfsstoffe sind jedoch alle unterhalb von 80  $\mu\text{m}$  angeordnet, wodurch eine bessere Vergleichbarkeit der Extrudate untereinander gewährleistet werden kann.

Teilchengrößenbedingte Veränderungen der Eigenschaften der physikalischen Mischungen während der Extrusion konnten mit Hilfe der DSC nicht festgestellt werden (Daten nicht angezeigt). Die Freisetzungsuntersuchungen (Kurven nicht dargestellt) zeigen in einigen Fällen signifikante, in den meisten Fällen jedoch keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 4 gibt die  $f_2$ -Werte an, die aus den Freisetzungsdaten der Extrudate mit gesiebten und nicht gesiebten Hilfsstoffen berechnet wurden. Innerhalb der Hydrokolloidgruppe fällt auf, dass die niedrigviskosen Typen durch Siebung die Freisetzungsgeschwindigkeit signifikant herabsetzen (siehe Tabelle 4). In allen anderen Fällen hat die Teilchengrößenveränderung aber keinen signifikanten Effekt auf die Freisetzungsgeschwindigkeit. Untersuchungen mit weiteren Teilchengrößenfraktionen könnten tiefergehenden Aufschluss über Teilchengrößeneinflüsse geben.

Tabelle 4: Vergleich der Freisetzungsgeschwindigkeiten von Extrudaten mit gesiebttem und nicht gesiebttem Hilfsstoff (n.g.= nicht gesiebt, g=gesiebt).

Extrudat	$f_2$ -Wert n.g/g.	Freisetzungsgeschwindigkeit nach der Siebung	MDT <sub>80%</sub> [min]	
			n.g.	g.
mit 5%:			38	40
Tylose® H 20	49,2	↓ (signifikant)	18	17
Tylose® H 30000	68,9	↑	27	24
Metolose® 65 SH 50	35,4	↓ (signifikant)	14	18
Metolose® 65 SH 4000	59,8	↓	7	9
Ac-Di-Sol®	55,4	↓	13	18
Primojel®	52,8	↓	19	21
Kollidon® CL	51,5	↓	48	61
Kollidon® CL-SF	59,5	↓	75	69
Mannitol	80,7	↓	69	75
PEG 10.000	56,7	↓	25	32
Natriumchlorid	56,4	↑	101	75

### **3.3. Einfluss des PEG Molekulargewichtes auf die Freisetzung**

#### **3.3.1. Einleitung**

In Abschnitt 3.2.1. wurde über den Einfluss verschiedener Porenbildner auf die Freisetzung von Diprophyllin aus Fettextrudaten berichtet. Während Natriumchlorid und Mannitol enthaltende Extrudate die Freisetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zur Referenz-Charge kaum verändert haben, war der beschleunigende Effekt des PEG 10.000 außerordentlich hoch. Obwohl es sich in allen drei Fällen um gut wasserlösliche Substanzen handelt, verhält sich PEG 10.000 deutlich anders. Ein eventueller Einfluss der unterschiedlichen mittleren Teilchengrößen konnte durch Freisetzungsversuche mit angeglichenen Teilchengrößen widerlegt werden (Kap. 3.2.5). Eine weitere mögliche Begründung für dieses Verhalten von PEG könnte in den Versuchsbedingungen der Extrusion zu finden sein. Die während der Extrusion eingestellte Temperatur für die Zylinderelemente ist 65 °C. Es resultiert eine Düsenplattentemperatur von 62 °C. Es ist anzunehmen, dass PEG 10.000 unter diesen Bedingungen geschmolzen vorliegt und nach dem Austritt aus dem Extruder im Extrudat erstarrt. Die Schmelzpunkte der anderen Porenbildner liegen deutlich oberhalb der Extrusionstemperatur. Hier kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass diese Stoffe während der Extrusion nicht geschmolzen vorliegen. Um den Einfluss der Extrusionstemperatur zu erörtern wäre es naheliegend, die Gruppe der Porenbildner oder speziell die physikalische Mischung mit PEG 10.000 bei niedrigeren Temperaturen als 65 °C zu extrudieren. Dabei müsste jedoch darauf geachtet werden, dass die Schmelztemperatur der  $\alpha$ -Modifikation des Glyceroltristearats (56 °C) nicht unterschritten wird, da sonst die Möglichkeit des Auskristallisierens dieser Form besteht. Eine zeitabhängige Umwandlung der  $\alpha$ -Modifikation in die  $\beta$ -Modifikation könnte die Freisetzung beeinflussen (Windbergs et al. 2009c). Demnach müsste hier eine Kontrolle der Zylindertemperaturen erfolgen. Um solche Störeinflüsse zu umgehen, wurde versucht, die Temperatur durch eine alternative Auswahl der Fettmatrix herabzusetzen. Die Festfett-Extrusion erfolgt 5-10 °C unterhalb der Schmelztemperatur des verwendeten

Fettes. Im Falle von Glyceroltristearat mit einem Schmelzpunkt von ca. 74 °C, wurde bei 65 °C extrudiert. Neben Glyceroltristearat existieren Triglyceride mit kürzeren Fettsäureresten, wie zum Beispiel Glyceroltrilaurat, Glyceroltrimyrinstat und Glyceroltripalmitat. Die Schmelzpunkte der  $\beta$ -Modifikationen dieser Triglyceride liegen bei tieferen Temperaturen (46, 56 und 64 °C) (Bunjés et al. 1996). Um die Schmelztemperatur des PEGs bzw. die Extrusionstemperatur als kritischen Parameter weiter einzugrenzen, wurden PEGs mit unterschiedlichen mittleren Molekulargewichten eingesetzt. PEG mit mittleren Molekulargewichten unterhalb von 100.000 unterscheiden sich nicht stark hinsichtlich ihres Schmelzpunktes. Grundsätzlich gilt, dass je höher das mittlere Molekulargewicht eines PEGs ist, desto höher auch sein Schmelzpunkt liegt. Durch entsprechende Auswahl von Polyethylenglykolen mit unterschiedlichen Molekulargewichten wurde gewährleistet, dass während der Extrusion bei der entsprechenden, Triglycerid abhängigen Temperatur einige PEG geschmolzen und andere wiederum fest vorliegen. Neben dem Einfluss der Extrusionstemperatur und den damit verbundenen Aggregatzuständen der Polyethylenglykole konnte hier auch der Einfluss des Fett-Typs auf die Freisetzung erörtert werden.

Für diese Untersuchungen wurde als weiterer Fettmatrixbildner das Glyceroltrimyrinstat ausgesucht, da hier die Extrusionstemperatur deutlich herabgesetzt werden kann. Als Freisetzungsbeschleuniger wurden diverse, im Folgenden aufgeführte Polyethylenglykole/Polyethylenoxide ausgewählt: PEG/PEO mit den mittleren Molekulargewichten 1.500, 4.000, 6.000, 10.000, 20.000, 100.000 und 7.000.000.

### **3.3.2. Charakterisierung der Polyethylenglykole mit Hilfe der DSC**

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen die Ergebnisse der thermoanalytischen Untersuchungen der Polyethylenglykole/Polyethylenoxide und des Glyceroltrimyrinstats. Alle Thermogramme in 18 weisen jeweils einen Peak auf, der den Schmelzvorgang des jeweiligen PEG/PEO charakterisiert. Mit steigendem mittlerem Molekulargewicht erkennt man einen Anstieg der Schmelztemperatur des PEG/PEO,

bedingt durch die stärkeren intra- und intermolekularen Wechselwirkungen. Es fällt weiterhin auf, dass die Schmelzpunkte von PEG 4.000-20.000 sich nur wenig voneinander unterscheiden. Deutliche Unterschiede zeigen PEG 1.500 und PEO 7.000.000 mit Schmelzpunkten von 47 bzw. 72 °C und somit unter- bzw. oberhalb der Extrusionstemperaturen von 50 und 65 °C (gestrichelte Linien in Abbildung 19). Insgesamt stimmen die Werte mit Literaturwerten überein (Craig & Newton 1991).

Glyceroltrimyristat weist einen scharfen Schmelzpeak bei ca. 58 °C auf. Dieser Wert stimmt ebenfalls mit Werten aus der Literatur überein (Bunjes et al. 1996).

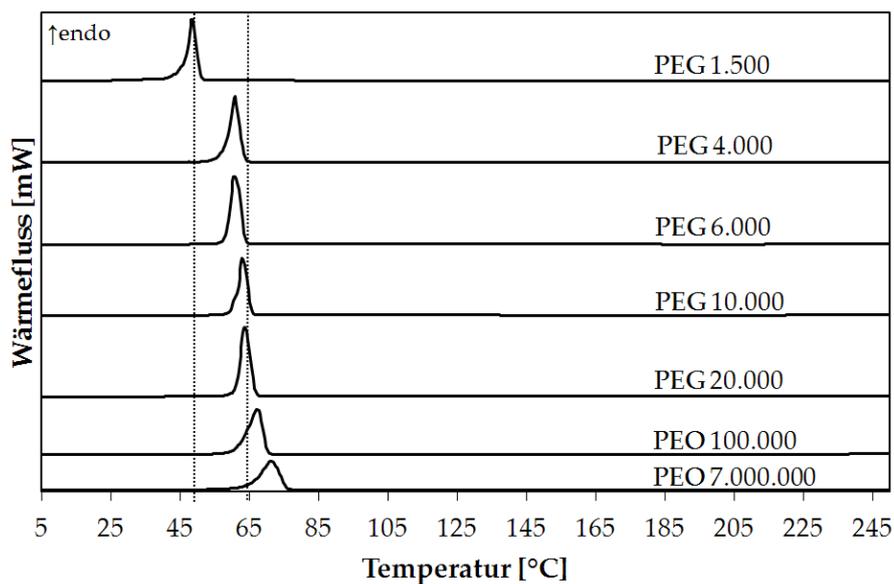


Abbildung 19: Thermogramme der verwendeten Polyethylenglykole/Polyethylenoxide; die gestrichelten Linien geben die Extrusionstemperaturen im Falle von Glyceroltrimyristat (linke Linie) und Glyceroltristearat (rechte Linie) an.

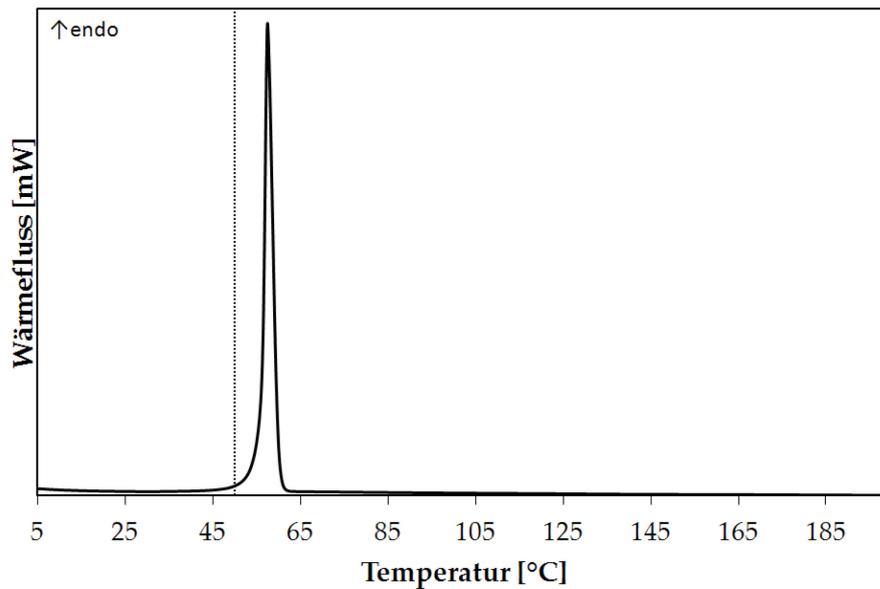


Abbildung 20: Thermogramm von Glyceroltrimyristat.

### 3.3.3. Glyceroltristearat als Fettmatrix

#### 3.3.3.1. Einleitung

Die unter Kap. 3.3.2. charakterisierten PEGs/PEOs in einem Anteil von 5 % in physikalischen Mischungen mit Glyceroltristearat und Diprophyllin extrudiert (Extrudatzusammensetzung: Diprophyllin/Glyceroltristearat/PEG oder PEO 50/45/5 m/m/m). Das Hauptziel dieses Teilversuches war es zu überprüfen, ob eine Veränderung des Aggregatzustandes des verwendeten PEGs/PEOs während der Extrusion einen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften des Extrudates hat. In diesem Zusammenhang sollte auch der Einfluss des Molekulargewichtes auf die Freisetzung erörtert werden. Weiterhin diente dieser Versuch als ein direkter Vergleich zwischen den beiden Fettmatrices.

Wenn während der Extrusion geschmolzen vorliegendes PEG/PEO eine schnellere Freisetzung bewirkt, sollte sich in diesem Versuch das Extrudat mit PEO 7.000.000 anders als die anderen Extrudate verhalten. Hier ist aufgrund der gewählten Extrusionstemperatur kein Aufschmelzen zu erwarten und die Freisetzungsgeschwindigkeit sollte, sofern die in Kap. 3.3.1. formulierte Hypothese stimmt, unterhalb der der anderen Extrudate liegen. Alle anderen PEG/PEO sollten

während der Extrusion bei 65 °C vollständig (PEG 1.500-PEG 20.000) oder zum größten Teil (PEO 100.000) geschmolzen vorliegen und sich folglich besser in der Matrix verteilen können. Somit sollten hier die Freisetzungsgeschwindigkeiten oberhalb der des PEO 7.000.000 enthaltenden Extrudates liegen.

### 3.3.3.2. Thermoanalyse

Abbildung 21 veranschaulicht das Ergebnis der thermoanalytischen Untersuchungen 5 % PEG/PEO enthaltender Glyceroltristearat-Extrudate. Der Diprophyllin Schmelzpeak erscheint in allen Fällen bei ca. 165 °C, ein Wert, der mit Literaturwerten in Einklang steht (Wesolowski & Szykaruk 2001). Auch der Schmelzpunkt des Glyceroltristearats taucht in allen Fällen bei ca. 74 °C auf und deckt sich somit mit vorherigen Daten und Literaturwerten (Bunjes et al. 1996).

Die Detektion der PEG/PEO Schmelzpeaks hingegen ist (vor allem mit steigendem mittlerem Molekulargewicht) schwieriger. Die geringe Menge des PEGs/PEOs im Extrudat führt zu schwachen Erhebungen der Basislinie, lässt jedoch in den Fällen PEG 1.500 – PEG 100.000 noch kleine, breite Peaks erkennen, deren Werte mit den unter 3.3.2. gezeigten Schmelzpeaks übereinstimmen. PEO 7.000.000 enthaltendes Extrudat jedoch lässt einen entsprechenden Peak nur vermuten, da sich der Schmelzpeak mit dem des Glyceroltristearats teilweise überlappt. Der Knick im aufsteigenden Teil des Glyceroltristearat Peaks lässt den PEO-Peak erahnen.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann eine prozessbedingte Veränderung der Eigenschaften der physikalischen Mischungen ausgeschlossen werden. Die eingezeichnete, gestrichelte Linie verdeutlicht die Extrusionstemperatur von 65 °C. Demnach liegen während der Extrusion bis auf PEO 7.000.000 alle PEG/PEO geschmolzen, also flüssig, vor.

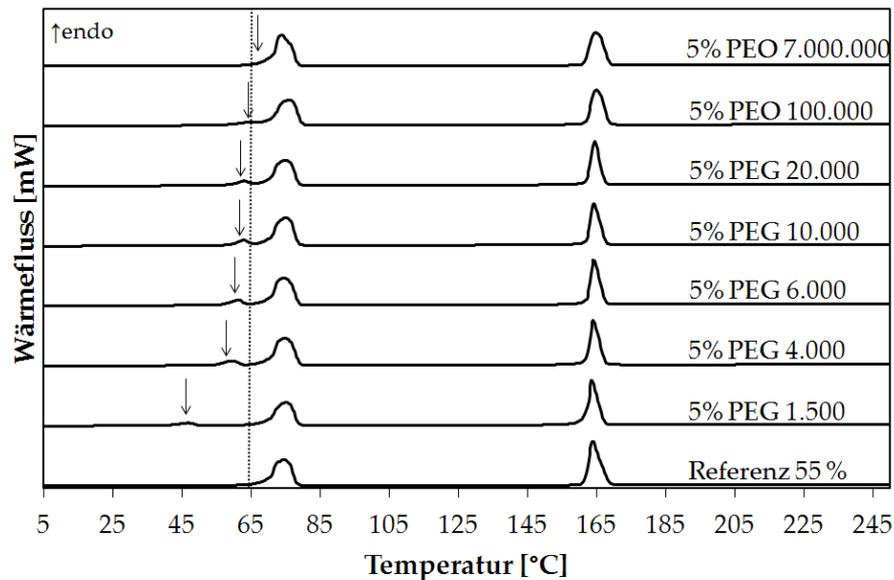


Abbildung 21: Thermogramme von Glyceroltristearat-Extrudaten mit PEG/PEO steigender mittlerer Molekulargewichte.

### 3.3.3.3. Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzungsuntersuchungen in Abbildung 22 zeigen für alle PEG/PEO einen im Vergleich zur Referenz freisetzungsbeschleunigenden Effekt, wobei die Kurven hauptsächlich in zwei Gruppen aufgeteilt werden können; PEO 7.000.000 enthaltendes Extrudat und die restlichen Extrudate. Die Vermutung, dass der Aggregatzustand des PEG/PEO während der Extrusion einen signifikanten Einfluss auf die Freisetzung haben könnte, wird durch diese Ergebnisse bestärkt. PEO 7.000.000 als einziges oberhalb der eingestellten Extrusionstemperatur schmelzendes PEO weist im Gegensatz zu den anderen Extrudaten eine langsamere Freisetzung des Diprophyllins auf. Die restlichen Extrudate zeigen sehr ähnliche Freisetzungsgeschwindigkeiten. Über den  $f_2$ -Wert lassen sich die Freisetzungsprofile dieser Extrudate zu einander ähnlichen Profilen zusammenfassen ( $f_2_{\text{PEG 4.000-PEO 100.000}}=55,0$ ). Der signifikante Unterschied der zwei Gruppen konnte ebenfalls über den  $f_2$ -Wert bewiesen werden. Ein Vergleich von PEG 100.000 enthaltendem Extrudat, dem in der Gruppe am langsamsten freisetzenden Vertreter, und PEO 7.000.000 enthaltendem Extrudat liefert einen  $f_2$ -Wert von 43,1 und unterstreicht somit einen deutlichen Unterschied in den Freisetzungsprofilen. Dadurch, dass PEG 1.500–PEO 100.000 enthaltende Extrudate ähnliche Freisetzungsprofile liefern, kann hier auch keine Molekulargewicht-abhängige Freisetzungsbeschleunigung

beschrieben werden. Der kritische Parameter scheint lediglich die Schmelztemperatur zu sein.

Eine weitere Erklärung der vorliegenden Ergebnisse liefert die Auswertung der Matrixbeschaffenheit nach der Freisetzung. Die Extrudatmatrix bleibt in allen Fällen bis auf PEO 100.000 und 7.000.000 intakt. PEO 100.000 führt zu einer schwachen Ruptur der Matrixoberfläche und PEO 7.000.000 bewirkt einen kompletten Zerfall der Matrix, ähnlich wie ein Zerfallhilfsmittel. PEG 1.500-PEG 20.000 enthaltende Extrudate setzen Diprophyllin aus Poren frei (Daten nicht angezeigt). Es erscheint zunächst widerspruchsvoll, dass eine zerfallende, nur 5 % eines PEOs enthaltende Matrix den Modellarzneistoff langsamer freisetzt als ein porenbildendes System. Für PEG mit hohen Molekulargewichten allerdings sind in der Literatur quellende Eigenschaften beschrieben (Apicella et al. 1993; Maggi et al. 2002). Es besteht daher die Möglichkeit, dass Teile der erodierten Fettmatrix partiell von einer Gelschicht -entstanden durch Quellung des PEO 7.000.000- umgeben werden, dadurch der Diffusionskoeffizient des Modellarzneistoffs sinkt und er folglich langsamer freigegeben wird als aus Poren. Die im Vergleich zur Referenz jedoch stets höhere Freisetzungsgeschwindigkeit ist allein mit einem teilweisen Zerfall der Matrix zu erklären.

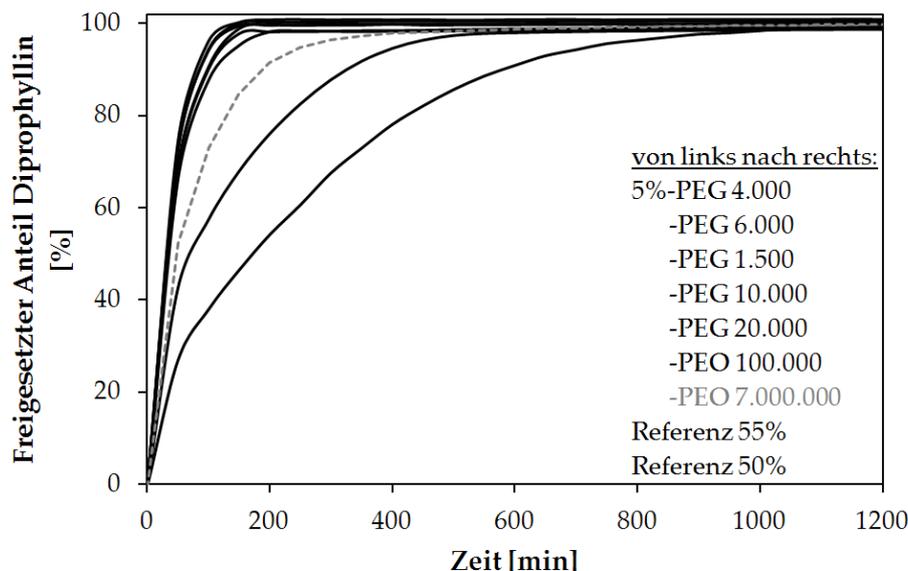


Abbildung 22: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG bzw. PEO unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte (50:45:5 % m/m/m) (n=3, s<5 %, nicht aufgeführt).

### 3.3.3.4. Zusammenfassung

PEG/PEO unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte lassen sich ohne Probleme in physikalischen Mischungen mit 45 % Glyceroltristearat und 50 % Diprophyllin zu Extrudaten verarbeiten. Dies konnte an Hand der DSC Daten gezeigt werden. PEG/PEO weisen molekulargewichtabhängige Schmelztemperaturen aus, eine Tatsache, die hier gezielt genutzt wurde, um einen Einfluss der Extrusionstemperatur auf die Freisetzung des jeweiligen Extrudates zu erörtern. Es war anzunehmen, dass bei einer Prozesstemperatur von 65 °C PEG/PEO bis zu einem mittleren Molekulargewicht von 100.000 während der Extrusion in geschmolzener Form vorliegen und nach dem Austritt aus dem Extruder rekristallisieren. Lediglich PEO 7.000.000 mit einer Schmelztemperatur von 72 °C wird während der Extrusion in fester Form persistieren. Die Freisetzungsuntersuchungen PEG/PEO enthaltender Extrudate korrelieren mit den oben beschriebenen Prozessen während der Extrusion. PEO 7.000.000 enthaltendes Fettextrudat zeigt im Vergleich zu Extrudaten mit PEG/PEO niedrigeren Molekulargewichtes eine langsamere Freisetzung. Geschmolzene PEG/PEO (PEG 1.500-PEO 100.000) hingegen führen, unabhängig vom mittleren Molekulargewicht, zu ähnlichen Freisetzungsprofilen. Daraus erschließt sich eine Unabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom Molekulargewicht des PEGs/PEOs. Eine Begründung für die unterschiedlichen Freisetzungsgeschwindigkeiten liefert die Vorstellung, dass eine während der Extrusion flüssig vorliegende Substanz sich besser in der Masse verteilt. Bei Rekristallisation des PEG/PEO beim Austritt aus dem Extruder ergibt sich somit eine Verteilung, die letztendlich dazu führt, dass der Arzneistoff schneller herausgelöst wird. Weiterhin könnte in diesem Zusammenhang der Zerfall der Matrix durch hochmolekulare PEO zur Begründung herangezogen werden.

### **3.3.4. Glyceroltrimyristat als Fettmatrix**

#### **3.3.4.1. Einleitung**

In Kap. 3.3.3. konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Aggregatzustand des PEGs/PEOs während der Extrusion und der Freisetzungsgeschwindigkeit gibt. Weiterhin ließ sich feststellen, dass das Molekulargewicht der geschmolzenen PEG/PEO keinen Einfluss auf die Freisetzung hat. Dabei wurde gezielt ein breites Spektrum an PEG/PEO eingesetzt.

Durch einen Austausch des Fettbestandteils sollte in diesem Teilversuch auf diesen Sachverhalt näher eingegangen werden. Glyceroltrimyristat, ein bei bereits 58 °C schmelzendes Fett, wurde statt des Glyceroltristearats für die Extrusion eingesetzt. Die Matrixzusammensetzung wurde ansonsten beibehalten. Die Schmelztemperatur des Glyceroltrimyristats erfordert niedrigere Temperaturen, um akzeptable Extrudate zu erhalten. Eine Prozesstemperatur von 50 °C wurde als am geeignetsten festgestellt. Unter diesen Bedingungen ist zu erwarten, dass von den eingesetzten PEG/PEO lediglich das PEG 1.500 während der Herstellung schmilzt, die anderen jedoch fest verbleiben. Wenn auch hier ein Zusammenhang zwischen dem Aggregatzustand des PEG/PEO und der Freisetzungsgeschwindigkeit besteht, ist weiterhin zu erwarten, dass das Extrudat mit PEG 1.500 Diprophyllin schneller freisetzt als die anderen Extrudate. Weiterhin war Ziel dieses Teilversuches, auch hier die Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom mittleren Molekulargewicht des PEGs/PEOs zu studieren.

#### **3.3.4.2. Thermoanalyse**

Abbildung 23 zeigt die Ergebnisse der thermoanalytischen Untersuchungen von Extrudaten mit verschiedenen molekulargewichtigen PEG/PEO. Ganz rechts sind jeweils die Diprophyllin-Schmelzpeaks bei ca. 165 °C zu sehen. Das Erscheinungsbild des Glyceroltrimyristin-Schmelzpeaks ist durch Überlagerungen mit PEG/PEO-Schmelzpeaks der PEG/PEO unterschiedlich ausgeprägt. Im Falle von PEG 1.500 ist eine klare Trennung möglich, da PEG bereits bei ca. 47 °C einen Peak aufweist. Die

Schmelzpeaks von PEG-400 – PEG 20.000 hingegen sind vollständig mit dem des Glyceroltrimyristsat überlagert und äußern sich in sogenannten Schultern (rechte oder linke Seite) am Glyceroltrimyristsat Peak. PEO 100.000 und PEO 7.000.000 weisen Schmelzpeaks bei 67 °C bzw. 72 °C auf und sind somit wieder klar vom Glyceroltrimyristsat Peak getrennt. Die gestrichelte Linie zeigt die Extrusionstemperatur von 50 °C an. Gleichzeitig ist hieraus direkt ersichtlich, dass PEG 1.500 bei dieser Temperatur geschmolzen vorliegen muss. Alle anderen PEG/PEO verbleiben, so ist sicher anzunehmen, als feste Bestandteile in der zu extrudierenden Masse. Das Thermogramm des PEG 1.500 enthaltenden Extrudats zeigt eine weitere Auffälligkeit. Der Schmelzpeak des Diprophyllins ist leicht linksverschoben und deutet auf die Bildung eines Eutektikums hin.

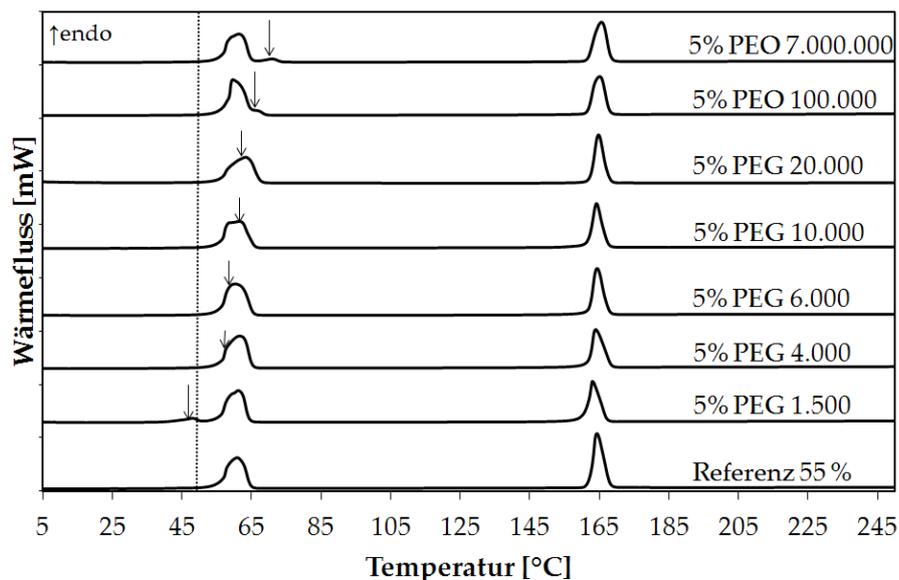


Abbildung 23: Thermogramme von Glyceroltrimyristsat-Extrudaten mit PEG/PEO steigender mittlerer Molekulargewichte.

### 3.3.4.3. Freisetzungsuntersuchungen

Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen in Abbildung 24 zeigen eine Korrelation zwischen der Freisetzungsgeschwindigkeit und dem Aggregatzustand des PEGs/PEOs während der Extrusion. Das Extrudat mit dem während der Extrusion schmelzenden PEG 1.500 als Freisetzungsbeschleuniger weist eine signifikant höhere Geschwindigkeit der Freisetzung auf als die anderen Extrudate. Der  $f_2$  Wert zwischen

dem Kurvenpaar 5% PEG 1.500 und 5% PEO 7.000.000 unterstreicht diesen Unterschied ( $f_2$  PEG 1.500-PEG 7.000.000=34,7). PEG 4.000 bis PEG 100.000 enthaltende Extrudate hingegen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Freisetzungsgeschwindigkeiten sichtlich kaum voneinander. Daraus lässt sich auch hier eine Unabhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom mittleren Molekulargewicht der PEG/PEO erschließen. Die signifikant schnellere Freisetzung des Diprophyllins aus PEG 1.500 enthaltenden Glyceroltrimyrstat-Extrudaten lässt sich mit einer besseren Verteilung des PEG 1.500 in der Matrix erklären, die dadurch zustande gekommen ist, dass flüssiges PEG während der Extrusion eine bessere Beweglichkeit erhält. Die Folge davon ist, dass mehr Wasser pro Zeiteinheit in die Matrix eindringen kann und somit den Arzneistoff schneller herauslöst.

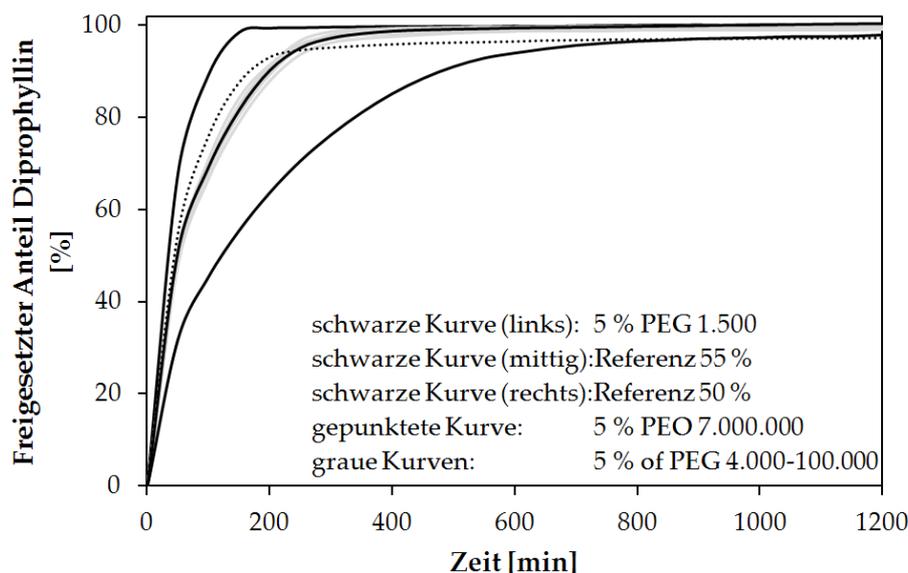


Abbildung 24: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltrimyrstat und PEG bzw. PEO unterschiedlicher mittlerer Molekulargewichte (50:45:5 % m/m/m) ( $n=3$ ,  $s<4$  %, nicht aufgeführt).

#### 3.3.4.4. Zusammenfassung

In diesem Teilversuch wurde der Einfluss von Polyethylenglykolen bzw. Polyethylenoxiden verschiedener Molekulargewichte auf die Freisetzung von Diprophyllin aus zwei unterschiedlichen Fettmatrices untersucht. Das Ziel war es zu überprüfen, ob es (a) einen Zusammenhang zwischen dem Schmelzen des eines PEGs/PEOs und der Freisetzungsgeschwindigkeit des Modellarzneistoffes gibt und (b)

ob das Molekulargewicht des PEGs/PEOs einen direkten Einfluss auf die Freisetzung hat. Durch Auswahl zweier unterschiedlicher Fette konnte die Extrusion bei zwei unterschiedlichen Temperaturen erfolgen. Folglich ermöglichte die Auswahl von PEG/PEO verschiedener Molekulargewichte einen Zustand, bei dem mindestens ein PEG/PEO während des Extrusionsprozesses geschmolzen oder fest vorlag. Es wurde so ermöglicht, diesen Einfluss auf die Freisetzung zu überprüfen. Der Aggregatzustand eines PEGs/PEOs während der Extrusion hat einen entscheidenden Einfluss auf die Freisetzung von Diprophyllin. Schmilzt das PEG/PEO, so verteilt es sich besser in der Matrix und führt schließlich zu einer schnelleren Freisetzung. Im Falle einer Glyceroltristearat-Matrix zeigte das Extrudat mit PEO 7.000.000 im Gegensatz zu den anderen Extrudaten eine niedrigere Freisetzungsgeschwindigkeit, da dieses während der Extrusion nicht schmilzt. Die Schmelzpunkte der anderen PEG/PEO liegen unterhalb der Extrusionstemperatur. Das bedeutet, dass sie während der Extrusion geschmolzen vorliegen müssen. Dazu passende Ergebnisse zeigten die Untersuchungen mit Glyceroltrimyrystat als Fettmatrix. Hier lag während der Extrusion lediglich PEG 1.500 geschmolzen vor, wodurch dieses Extrudat eine gegenüber den anderen Extrudaten erhöhte Freisetzungsgeschwindigkeit aufwies.

Ein direkter Zusammenhang zwischen dem Molekulargewicht eines PEGs/PEOs und der Freisetzungsgeschwindigkeit konnte in beiden Fällen (Glyceroltrimyrystat und Glyceroltristearat) nicht festgestellt werden. Dabei machte es auch keinen Unterschied, ob die betrachteten PEG/PEO durch die eingestellte Extrusionstemperatur schmelzen und danach wieder erstarren, oder ob sie während des gesamten Prozesses fest bleiben. Die Änderung der Freisetzungsgeschwindigkeit steht zwar in keinem direkten Zusammenhang mit dem Molekulargewicht des PEG/PEO, aber durch die wiederum molekulargewichtabhängige Schmelztemperatur des PEG/PEO in einem indirekten Zusammenhang.

### 3.3.5. Vergleichende Ausführungen

In Tabelle 5 sind die mittleren Freisetzungzeiten (engl. Mean Dissolution Time: MDT) der PEG/PEO enthaltenden Glyceroltrimyrinstat- bzw. Glyceroltristearat-Extrudate bis zu einem freigesetzten Anteil von 80% aufgeführt. Die Referenz-Chargen GTM-basierter Extrudate setzen den Arzneistoff jeweils ca. um das 1,5fache schneller frei als die entsprechenden Glyceroltristearat-Extrudate. Wird ein PEG/PEO in die Matrix mit eingearbeitet, so ist die Freisetzung aus Glyceroltristearat-Extrudaten schneller (Ausnahmen: PEG 1.500 und PEO 7.000.000). Die MDT<sub>80%</sub>-Werte untereinander verglichen lassen folgende zwei Schlussfolgerungen zu: (a) In Abwesenheit von PEG/PEO in der Matrix wird die Freisetzungsgeschwindigkeit scheinbar durch die physikochemischen Eigenschaften der Fette gesteuert und (b) wenn PEG/PEO in die Extrudatmatrix integriert werden, so hängt die Freisetzungsgeschwindigkeit vom Aggregatzustand des PEGs/PEOs während der Extrusion ab, unabhängig vom mittleren Molekulargewicht der PEG/PEO oder vom Fett-Typ. Erkennbar ist dies an den MDT<sub>80%</sub>-Werten. Schmilzt das jeweilige PEG/PEO während der Extrusion, so nimmt die MDT<sub>80%</sub>-Werte von 19 bis 25 (MW=22) an. Bleibt es während der Extrudatherstellung fest, so ergeben sich Werte von 37 bis 49 (MW=44), ganz gleich, ob Glyceroltrimyrinstat oder Glyceroltristearat die Extrudatmatrix bildet. In diesem Fall stehen also nicht mehr die physikochemischen Eigenschaften der Fette im Vordergrund, sondern die Güte der PEG/PEO-Dispersion in der Fettmatrix, welche wiederum durch seinen Aggregatzustand während der Extrusion bestimmt wird.

Tabelle 5: MDT<sub>80%</sub>-Werte der Glyceroltrimyrizat (GTM) bzw. Glyceroltristearat (GTS) Referenz-Extrudate und der jeweils PEG/PEO enthaltenden Extrudate.

	MDT <sub>80%</sub> [min]		Verhältnis
	GTM	GTS	MDT <sub>80%</sub> GTM/MDT <sub>80%</sub> GTS
<b>5%:</b>			
Referenz 50 %	107	144	0,75
Referenz 55 %	44	67	0,66
PEG 1.500	23	20	1,14
PEG 4.000	42	19	2,20
PEG 6.000	44	20	2,18
PEG 10.000	45	23	1,95
PEG 20.000	46	23	1,99
PEG 100.000	49	25	1,92
PEG 7.000.000	37	42	0,89

### 3.4. Mathematische Modellierung von Freisetzungprofilen: Vergleich von Vorhersage und Experiment

#### 3.4.1. Einleitung und Zielsetzung

Das Ziel dieses Versuches war es, Vorhersagen über die Freisetzungseigenschaften von Fett-Extrudaten treffen zu können. Dabei kam es darauf an, in Abhängigkeit von den Abmessungen der Extrudate, basierend auf einer mathematischen Gleichung, den freigesetzten Anteil Arzneistoff pro Zeiteinheit zu berechnen. Die so erhaltenen Freisetzungprofile wurden anschließend mit den tatsächlichen, experimentell ermittelten Freisetzungsdaten verglichen, um die Güte des Modells zu ermitteln. Es sollte also möglich sein, lediglich durch Einsetzen von Extrudat-Dimensionsparametern in eine Gleichung Werte für den freigesetzten Anteil pro Zeiteinheit zu erhalten, die sich mit experimentellen Daten weitgehend decken. Die Zusammensetzung der Extrudate wurde auf eine Mischung aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 festgelegt (50/45/5 % m/m/m). Aus Extrudaten dieser Zusammensetzung wird der Arzneistoff mit großer Wahrscheinlichkeit diffusionskontrolliert freigesetzt, denn bei der hier untersuchten Arzneiform handelt es sich um nichtzerfallende Fettmatrices, die PEG 20.000 als Porenbildner enthalten. Die Bezeichnung Diffusion aus Poren trifft den hier vorliegenden Massetransport daher genauer. Für einen Gegenversuch, der die

Ungültigkeit des Modells bei Nichteinhaltung einer Bedingung aufzeigt, wurde statt 5 % PEG 20.000 5 % Kollidon® CL-SF verwendet.

Die Extrudate wurden durch Extrusion der oben genannten Mischungen durch verschiedene Extruder-Düsenplatten erhalten. Freisetzungsuntersuchungen wurden mit konstanten Massen Diprophyllin durchgeführt. Dazu wurden Anzahl und Länge der Extrudatstücke entsprechend angepasst. Diese sind im Folgenden aufgeführt (Durchmesser x Länge (Anzahl)):

- 5 % PEG enthaltende Extrudate:

- 0,6 mm x 14,0 mm (10 Stücke)
- 1,0 mm x 10,0 mm (5 Stücke)
- 1,5 mm x 29,0 mm (1 Stück)
- 2,7 mm x 8,0 mm (1 Stück)
- 3,5 mm x 5,0 mm (1 Stück),

- 5 % Kollidon® CL-SF enthaltende Extrudate:

- 1,0 mm x 10,0 mm (5 Stücke)
- 2,7 mm x 10,0 mm (1 Stück)
- 4,0 mm x 10,0 mm (1 Stück).

Für die Entwicklung einer mathematischen Gleichung, die den Massentransport aus dem Extrudat beschreibt, ist es erforderlich, den zugrundeliegenden Mechanismus zu kennen. Wie weiter oben beschrieben, kann man im Falle der PEG enthaltenden Extrudate von einer diffusionskontrollierten Freisetzung ausgehen. Somit verläuft der hier vorliegende Massentransport nach dem Gesetz der Fick'schen Diffusion, der sich aus dem ersten und zweiten Diffusionsgesetz (Gl. 6 und 7) zusammensetzt (Fick 1855; Crank 1975). Gleichung (7) berücksichtigt den Massentransport in planaren Systemen. Für die Beschreibung der Diffusion in zylindrischen Systemen, also z.B. in Extrudaten, wird Gleichung (7) durch die Zylinderkoordinaten  $r$ ,  $r\theta$  und  $z$  erweitert, bzw. modifiziert, woraus Gleichung (8) resultiert.

Gleichung (8) beschreibt die infinitesimale Änderung der Konzentration einer Spezies über die Zeit in einem zylindrischen System und stellt somit eine partielle Differentialgleichung dar. Diese kann nicht direkt genutzt werden, um absolute Werte für den gelösten Anteil Arzneistoff pro Zeit zu erhalten und muss daher in eine analytische Lösung der Differentialgleichung umgewandelt. Sofern der Arzneistoff anfänglich homogen verteilt und die Wasserkonzentration an der Extrudatoberfläche konstant ist, kann durch die sogenannte Laplace-Transformation Gleichung (8) in (9) umgewandelt werden:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{32}{\pi^2} \cdot \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{q_n^2} \cdot \exp\left(-\frac{q_n^2}{R_c^2} \cdot D \cdot t\right) \cdot \sum_{p=0}^{\infty} \frac{1}{(2 \cdot p + 1)^2} \cdot \exp\left(-\frac{(2 \cdot p + 1)^2 \cdot \pi^2}{H^2} \cdot D \cdot t\right) \quad \text{Gl.(9)}$$

Hierbei beschreibt der Quotient  $\frac{M_t}{M_\infty}$  den freigesetzten Anteil zum Zeitpunkt  $t$ ,  $q_n$  stellen

Wurzeln der Bessel-Funktion erster Ordnung dar und  $D$  bzw.  $H$  den Durchmesser bzw. die Länge des zylindrischen Systems, hier des Extrudates. Die einzig unbekannt GröÙe in dieser Gleichung ist der Diffusionskoeffizient. Um diesen zu ermitteln, müssen Anpassungen der linken und rechten Seite der Gleichung gemacht werden. Dazu muss für einen bestimmten, experimentell ermittelten Freisetzungssatzen eines Extrudates der zu untersuchenden Zusammensetzung verschiedene Werte für  $D$  ausprobiert werden, bis eine bestmögliche Übereinstimmung der rechten und linken Seite gewährleistet ist. Der erhaltene Wert für  $D$  kann für jede beliebige Kombination aus Länge und Durchmesser eingesetzt werden sofern die Extrudatzusammensetzung die gleiche bleibt. Da  $D$  nur errechnet wird und keine direkt messbare GröÙe darstellt, ist die Bezeichnung scheinbarer Diffusionskoeffizient passender. Mathematisch realistische Modelle sollten immer auf einem experimentellen Grunddatensatz basieren (Borgquist et al. 2004; Borgquist et al. 2006; Siepmann et al. 2006), da nur so eine möglichst realitätsnahe Beschreibung der Vorgänge möglich ist.

Das hier ermittelte Modell hat wie jedes andere Modelle auch Grenzen, die eingehalten werden müssen, um seine Gültigkeit zu bewahren. So müssen folgende Rahmenbedingungen eingehalten werden:

- Perfekte sink-Bedingungen müssen während der gesamten Freisetzung eingehalten werden.
- Die Matrices müssen während der gesamten Messdauer intakt bleiben.
- Vorgänge wie z. B. Erosion oder andere Arten der Matrixveränderung müssen während der gesamten Freisetzung vernachlässigbar klein sein.
- Diffusionskontrollierter Massentransport (Wasser in die Matrix und Diprophyllin aus der Matrix heraus) in axiale und radiale Richtung muss den Hauptmechanismus der Freisetzung darstellen (Siepmann & Siepmann 2011).
- Die Extrudatbestandteile müssen zum Zeitpunkt  $t = 0$  der Messung eine ineinander homogene Verteilung aufweisen.

Die Löslichkeit eines Bestandteils in einem anderen Bestandteil der Matrix muss vernachlässigbar klein sein.

### **3.4.2. Physikochemische Charakterisierung PEG enthaltender Extrudate**

#### **3.4.2.1. Gültige Rahmenbedingungen**

Eine Anwendung des beschriebenen mathematischen Modells setzt die Gültigkeit der bereits erwähnten Rahmenbedingungen voraus. Daher war es notwendig, durch bekannte Untersuchungsverfahren zumindest einige der Rahmenbedingungen zu prüfen. Andere Rahmenbedingungen wiederum konnten faktisch als geltend betrachtet werden.

So sind sink-Bedingungen sind in jedem Fall über die gesamte Messdauer gegeben, da Diprophyllin eine Wasserlöslichkeit von 330 g/L besitzt (Reitz et al. 2008). Bei 900 ml Medienvolumen und einer absoluten Einwaage von ca. 25 mg Diprophyllin pro Freisetzungsgefäß sind gerade einmal 0,00842 % der maximalen Wasserlöslichkeit erreicht und somit weit unter der Grenze von sink-Bedingungen.

Da es sich bei den Extrudaten um Matrixarzneiformen handelt und die Bestandteile vorher miteinander vermischt wurden und keine Barriere wie z. B. ein Filmüberzug

vorhanden ist, ist von einer Wasserpenetration aus jeder Richtung auszugehen. Im Umkehrschluss ist eine Freisetzung des Diprophyllins in axiale und radiale Richtung zu erwarten.

### 3.4.2.2. Thermoanalyse

Abbildung 24 beinhaltet die Thermogramme der unterschiedlich bemessenen Extrudate bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5% m/m/m). Jedes Thermogramm enthält drei Peaks, die jeweils bei gleichen Temperaturen mit der gleichen Intensität auftreten. Der erste Peak erscheint bei ca. 63 °C (onset 59 °C) und ist auf das PEG 20.000 zurückzuführen. Die kleine Fläche unter diesem Peak entspricht dem geringen Anteil des PEG in der Gesamtmischung. An den Peak des PEG 20.000 schließt sich der Schmelzpeak der  $\beta$ -Modifikation des Glyceroltristearats bei einer Temperatur von etwa 73 °C (onset 70°C). In Extrudaten mit 1,0 und 1,5 mm Durchmesser nimmt dieser Peak eine im Vergleich zu den anderen Extrudaten runde Gestalt an. Da in diesen Thermogrammen ansonsten keine Unauffälligkeit zu sehen ist, wird diesem Erscheinungsbild keine große Bedeutung beigemessen. Bei etwa 163 °C (onset 162 °C) tritt zuletzt der Diprophyllin Schmelzpeak auf. Das Auftreten von Modifikationen, die z. B. Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften des Extrudates nehmen könnten, kann ausgeschlossen werden, da jeder Peak einzeln auftritt und einer bestimmten Substanz zugeordnet werden kann. Die einzelnen Temperaturwerte stehen in Einklang mit bekannten Werten aus der Literatur (Craig & Newton 1991; Van Langevelde et al. 2001). Die DSC Daten sprechen für eine Verarbeitung der physikalischen Mischungen, die keine Veränderungen der physikalischen Eigenschaften hervorgerufen hat. Sie lassen weiterhin keine Lösungsphänomene der einzelnen Bestandteile ineinander erkennen und sprechen somit für die Gültigkeit der letzten Rahmenbedingung des mathematischen Modells in Kap. 3.4.1. Weiterhin sprechen diese Daten für eine homogene Mischung der Bestandteile ineinander, denn die Datenpunkte der Thermogramme stellen Mittelwerte aus zwei Einzelmessungen dar. Sofern eine Inhomogenität der Fall wäre, würde sich dies daher auch im Peak-Erscheinungsbild und den Peakflächen bemerkbar machen.

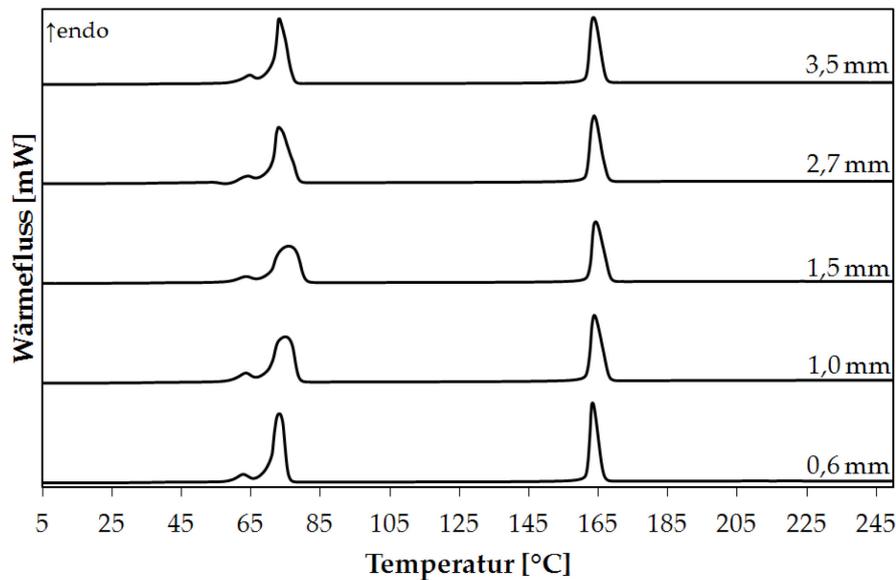


Abbildung 24: Thermogramme der unterschiedlich bemessenen Extrudate bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5% m/m/m).

### 3.4.2.3. Elektronenmikroskopie

In Abbildung 25 sind rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Extrudatoberflächen vor der Freisetzung dargestellt. Extrudate mit einem Durchmesser von 2,7 und 3,5 mm weisen glattere Oberflächen als die anderen Extrudate auf. Eine Erklärung hierfür liefern die Bohrungslängen der hierfür verwendeten Düsenplatten (7,5 und 7,0 mm) im Vergleich zu den der für die anderen Extrudate verwendeten Düsenplatten (3, 2,75 und 3,75 mm). Längere Bohrungen führen dazu, dass die Extrudatmasse länger in dieser verbleibt und dabei durch die Wandung der Bohrung geglättet wird. Hingegen ist dies bei nur kurzem Kontakt mit der Bohrungswandung eher unwahrscheinlich und die Extrudatoberfläche verändert sich punktuell mit dem Austreten aus der Düsenplatte. Weiterhin zeigen diese REM-Aufnahmen, dass die Extrudatmasse sich nach der Extrusion nicht ausdehnt, sondern nahezu exakt den Durchmesser der Düsenbohrungen annimmt. Dieses spricht für einen erfolgreichen Extrusionsversuch.

In Abbildung 26 sind die Oberflächen der gleichen Extrudate nach einer 20 stündigen Freisetzung in demineralisiertem Wasser dargestellt. Idealerweise zeigen die Extrudate

keine Veränderung hinsichtlich ihres Durchmessers. Quell- oder Erosionsvorgänge sind somit auszuschließen. Deutlich ist jedoch die ausgeprägte Bildung von Poren durch den Modellarzneistoff und PEG 20.000. Diese sind in ihrer Art und Anzahl auf den verschiedenen Extrudaten vergleichbar.

Insgesamt liefern die REM-Daten wichtige Informationen, die die Gültigkeit weiterer Rahmenbedingungen des entwickelten Modells beweisen. So kann man von homogenen Matrices ausgehen, die nach der Freisetzung weder durch Quellung noch durch Erosion ihre Dimensionen verändern. Gleichzeitig ist auch die Intaktheit der Extrudate nach der Freisetzung gegeben.

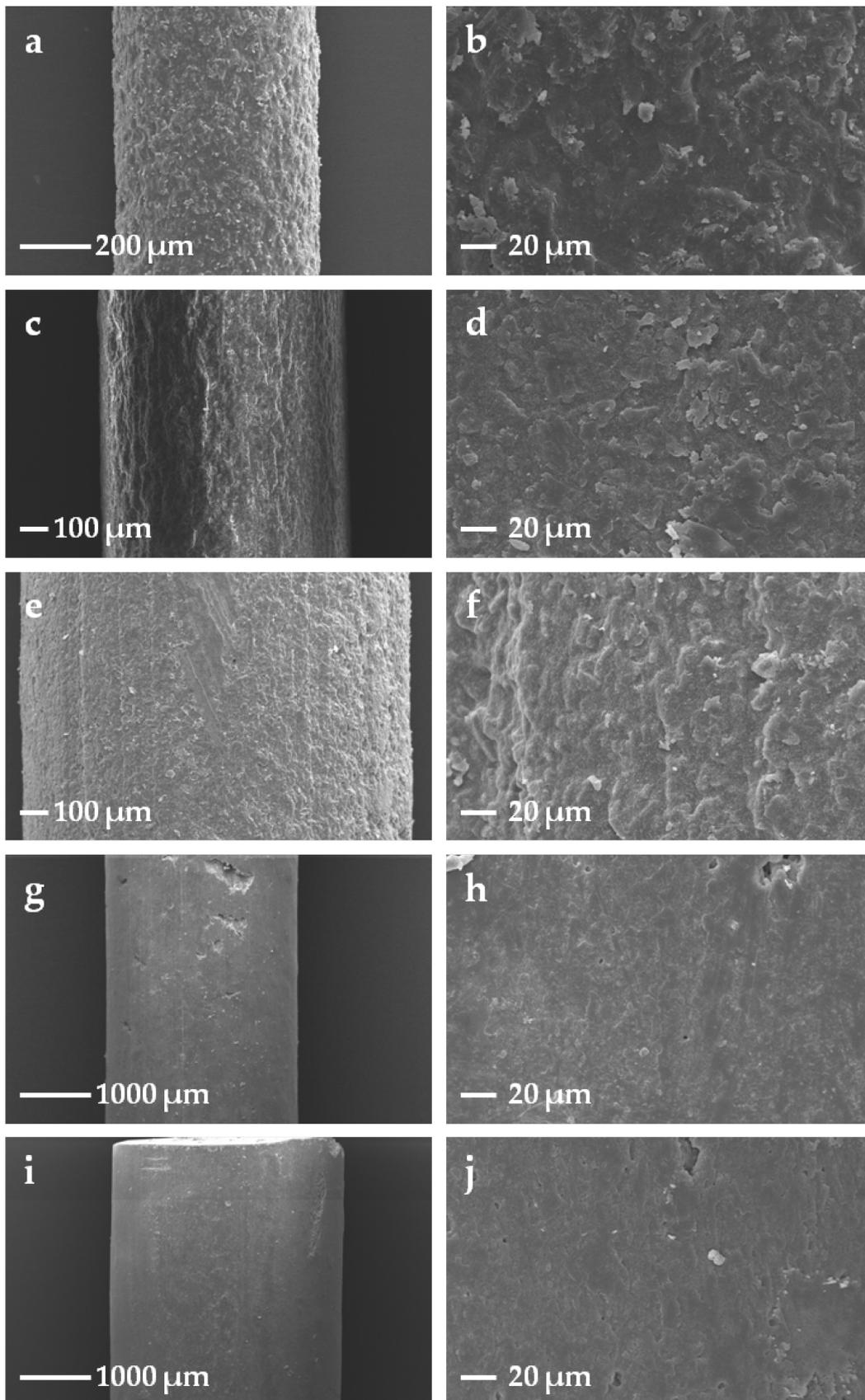


Abbildung: 25: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten der Zusammensetzung Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m) mit unterschiedlichen Durchmessern vor der Freisetzung: 0,6 mm (a, b), 1,0 mm (c, d), 1,5 mm (e, f), 2,7 mm (g, h) und 3,5 mm (i, j).

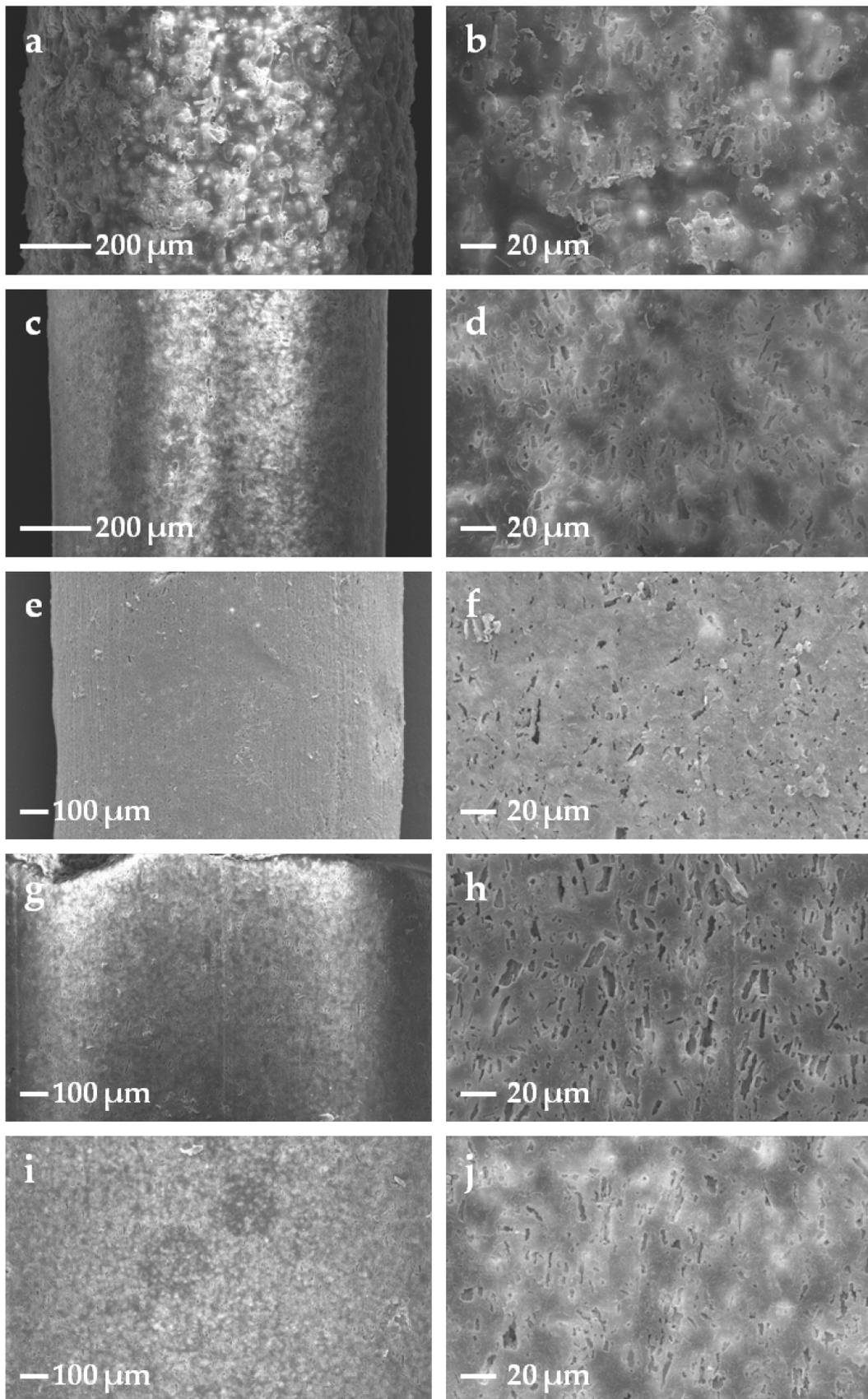


Abbildung 26: REM-Aufnahmen der Oberflächen von Extrudaten der Zusammensetzung Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m) mit unterschiedlichen Durchmessern nach der Freisetzung: 0,6 mm (a, b), 1,0 mm (c, d), 1,5 mm (e, f), 2,7 mm (g, h) und 3,5 mm (i, j).

### 3.4.3. Anwendungen des mathematischen Modells

#### 3.4.3.1. Anpassung experimenteller Daten an die Modellgleichung (PEG 20.000 enthaltende Extrudate)

Wie bereits in Kap. 3.4.1. erwähnt, stellt Gleichung (9) die Hauptmodellgleichung dar, die aus dem zweiten Fick'schen Diffusionsgesetz abgeleitet wurde. Mit dieser lässt sich direkt der freigesetzte Anteil Arzneistoff pro Zeit errechnen. Als einzig unbekanntem Parameter enthält sie den scheinbaren Diffusionskoeffizienten, eine nicht direkt messbare Größe. Durch eine Anpassung experimenteller Daten an diese Gleichung kann der scheinbare Diffusionskoeffizient bestimmt werden. Eine solche Anpassung der Daten an diese Gleichung wurde mit Hilfe der Freisetzungsdaten von Extrudaten mit einem Durchmesser von 1,0 mm durchgeführt. Das verwendete Computerprogramm setzt dabei diese experimentellen Freisetzungsdaten mit der rechten Seite von Gleichung (9) gleich. Die Länge  $H$  von 10 mm, der Durchmesser von 1,0 mm und alle restlichen Parameter sind gegeben. Somit werden lediglich verschiedene  $D$ -Werte erprobt, bis schließlich die Summe der Abweichungen der rechten Seite der Gleichung (theoretisch) von der linken Gleichungsseite für den verwendeten Datensatz minimal wird.

In Abbildung 27 ist das Ergebnis dieser Anpassung dargestellt. Der Übersicht halber ist die Zeitachse lediglich bis 300 min aufgeführt. Die Symbole repräsentieren experimentelle Freisetzungsdaten. Die durchgezogene Linie hingegen stellt die auf der Modellgleichung mit einem Wert für den scheinbaren Diffusionskoeffizienten von  $D = 1,35 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$  basierende theoretische Berechnung der Freisetzungsdaten dar.

Dieser Wert stellt die Grundlage für weitere Berechnungen dar. Durch Einsetzen verschiedener Werte für  $D$  und  $H$  kann man nun entsprechend beliebige Freisetzungsdaten berechnen.

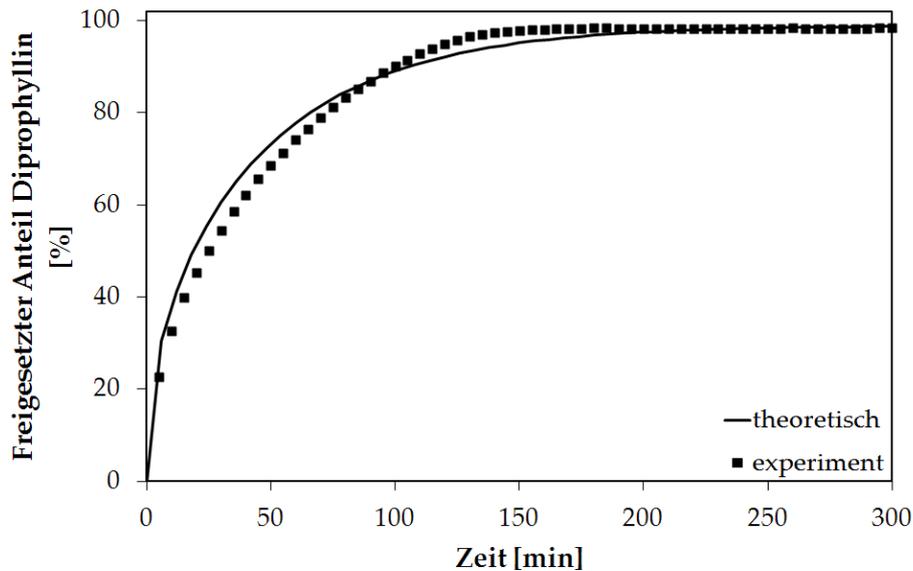


Abbildung 27: Anpassung der Modellgleichung (9) an experimentelle Daten (PEG 20.000 enthaltende Fettextrudate mit einem Durchmesser von 1,0 mm und einer Länge von 10,0 mm).

### 3.4.3.2. Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (variierende D und H)

In Abbildung 28 sind die Freisetzungprofile der Extrudate mit unterschiedlichen Durchmessern und Längen dargestellt. Es zeigt sich ein Extrudat-Durchmesser abhängiges Freisetzungsgeschwindigkeitsverhalten. Extrudate mit einem Durchmesser von 0,6 mm setzen Diprophyllin bereits nach 30 min zu 80 % frei. 1.0 mm Extrudate benötigen für den gleichen freigesetzten Anteil 75 min. Wächst der Durchmesser auf 1,5 mm, so beträgt  $t_{80\%}$  schon ca. 155 min. Die  $t_{80\%}$  Werte für 2,7 bzw. 3,5 mm Durchmesser Extrudate liegen bei ca. 430 bzw. 520 min. Erklären lässt sich dieser Unterschied mit dem größer werdenden Diffusionsweg des Wassers bzw. Diprophyllins.

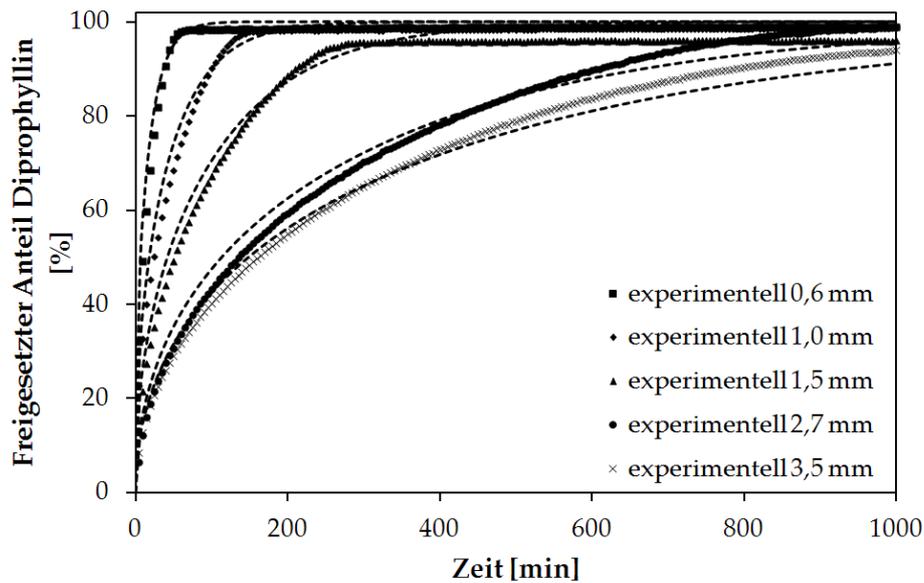


Abbildung 28: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m); gestrichelte Linien=Vorhersage, Symbole=Experiment (n=3, s<2 %, nicht aufgeführt).

In Abbildung 28 sind ebenfalls die mit Hilfe der Modellgleichung (9) berechneten Freisetzungsprofile aufgeführt. Das Modell ist in der Lage, realitätsnahe Vorhersagen über die Freisetzung von Diprophyllin aus Fettextrudaten zu treffen. Die Güte der Ähnlichkeiten von Vorhersage und Experiment ist in Tabelle 6 durch  $f_2$ -Werte für Experiment/Vorhersage Freisetzungskurvenpaare ausgedrückt. Diese liegen alle oberhalb der Grenze von 50 und unterstreichen somit die Ähnlichkeit der Kurvenpaare.

Tabelle 6:  $f_2$ -Werte, berechnet für Freisetzungskurvenpaare aus Vorhersage und Experiment.

Extrudatmaße D x H (mm x mm)	$f_2$ (Theorie/Experiment)
0,6 x 14	51,7
1,0 x 10	50,7
1,5 x 29	56,0
2,7 x 8	57,2
3,5 x 5	67,6

Ein Punkt, der bei der Beurteilung von Freisetzungsdaten aus zylindrischen Systemen von Bedeutung sein könnte, ist das Verhältnis von Gesamtquerschnittflächen zu Gesamtmantelflächen der Zylinder. Querschnittflächen von Extrudaten weisen in der Regel im Vergleich zu den Mantelflächen rauere Strukturen auf, was durch das

Herstellungsverfahren und durch die Präparation für die Freisetzung bedingt ist. Es wurde berichtet, dass die Freisetzung aus den Querschnittflächen schneller verläuft (Reitz et al, 2008). Wenn zusätzlich, bedingt durch Herstellungsparameter, ein Fettfilm auf der Extrudatoberfläche gebildet wird, kommt dieser Effekt mit Sicherheit zum Tragen. In den vorliegenden Untersuchungen kann dieser Punkt jedoch ausgeschlossen werden, da alle Extrudate einen Burst-Effekt aufweisen und keine lag-time, die für eine Barriere zwischen Arzneistoffpartikeln und FreisetzungsmEDIUM sprechen würde. Wenn ein oberflächenabhängiger Freisetzungseffekt zum Tragen käme, dann wäre dieser ausgeprägter, je größer der Unterschied zwischen Gesamtquerschnitt- und Gesamtmantelfläche der Extrudate. Eine vereinfachte, vom exakten Zylinder ausgehende Rechnung, gewährt einen Einblick in diese Verhältnisse (Tabelle 7).

**Tabelle 7: Aufteilung der Gesamtflächen unterschiedlich bemessener Extrudate in Mantel- und Querschnittflächen.**

D [mm] x H [mm] x Anzahl	Gesamtmantelfläche [mm <sup>2</sup> ]	Gesamtquerschnittfläche [mm <sup>2</sup> ]	Verhältnis
0,6 x 14 x 10	264	6	44
1,0 x 10,0 x 5	314	8	39
1,5 x 29 x 1	137	4	34
2,7 x 8,0 x 1	68	6	11
3,5 x 5,0 x 1	55	19	3

Das Verhältnis von Gesamtmantelfläche zu Gesamtquerschnittfläche sinkt unter den gewählten Bedingungen mit größer werdendem Radius.

Das entwickelte Modell zeigt indirekt, dass unter den vorliegenden Bedingungen die Freisetzung aus den Querschnitt- und Mantelflächen als gleich angenommen werden kann. Denn das Modell macht keine qualitative Unterscheidung zwischen Beschaffenheit von Querschnitt und Mantel des Extrudates, sondern nur eine quantitative (gegeben durch D und H). Trotzdem ist es in der Lage, die Freisetzungskurven realitätsnah darzustellen. Im Umkehrschluss kann hier von keinem

Freisetzungsunterschied zwischen Querschnittflächen und Mantelflächen ausgegangen werden.

### **3.4.3.3. Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (variierende H)**

In Abschnitt 3.4.3.3 konnte gezeigt werden, dass das mathematische Modell die Freisetzungsprofile von Extrudaten mit unterschiedlichen Durchmessern ( $D$ ) und Längen ( $H$ ) realitätsnah berechnen kann. In einem weiterführenden Versuch sollte nun überprüft werden, ob das gleiche Modell einen Einfluss von der Länge des Extrudates berechnen kann. Dazu wurden Extrudate der Zusammensetzung Diprophyllin: Glyceroltristearat: PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m) von 1,0 mm Durchmesser auf unterschiedliche Längen (5, 10, 15, 20 mm) zugeschnitten und anschließend freigesetzt. Eine neue Anpassung von experimentellen Daten an die Modellgleichung war nicht notwendig, da sich an der Zusammensetzung der Extrudate nichts geändert hat. Mit einem  $D$ -Wert von  $1,35 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$  wurden also neue Berechnungen durchgeführt. In Abbildung 29 ist das Ergebnis dargestellt. Innerhalb dieser Kurvenschar stellen die durch die verschiedenen Symbole dargestellten Kurven experimentell erhaltene Freisetzungskurven dar. Die gepunkteten und gestrichelten Linien bzw. deren Kombinationen repräsentieren jeweils die dazugehörigen, durch die Modellgleichung berechneten Freisetzungskurven dar. Es wird deutlich, dass eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Kurven kaum möglich ist. Das entwickelte Modell zeigt auch hier seine Eignung zur Vorhersage von Freisetzungsprofilen.

Auch in diesem Versuchsteil wird deutlich, dass es -wenn überhaupt- nur einen marginalen Unterschied zwischen der Freisetzung aus Querschnitt- und Mantelflächen der Extrudate gibt. Tabelle 8 verdeutlicht die Verhältnisse zwischen Querschnitt- und Mantelflächen der Extrudate: Ausgehend von 5,0 mm langen Extrudaten hin zu 20,0 mm Extrudaten nimmt die Gesamtmantelfläche geringfügig ab. Die Oberfläche allerdings nimmt stärker ab. Folglich steigt das Verhältnis dieser beiden Flächen hin zum 20,0 mm Extrudat stark an. In der Freisetzung allerdings macht sich dies nicht

bemerkbar, sodass tatsächlich hier nur ein marginaler Unterschied in der Freisetzung angenommen werden kann.

Tabelle 8: Aufteilung der Gesamtflächen unterschiedlich bemessener Extrudate in Mantel- und Querschnittflächen.

D [mm] x H [mm] x Anzahl	Gesamtmantelfläche [mm <sup>2</sup> ]	Gesamtquerschnittfläche [mm <sup>2</sup> ]	Verhältnis
1,0 x 5,0 x 10	157	16	10
1,0 x 10,0 x 5	157	8	20
1,0 x 15 x 3	141	5	28
1,0 x 20,0 x 2	126	3	42

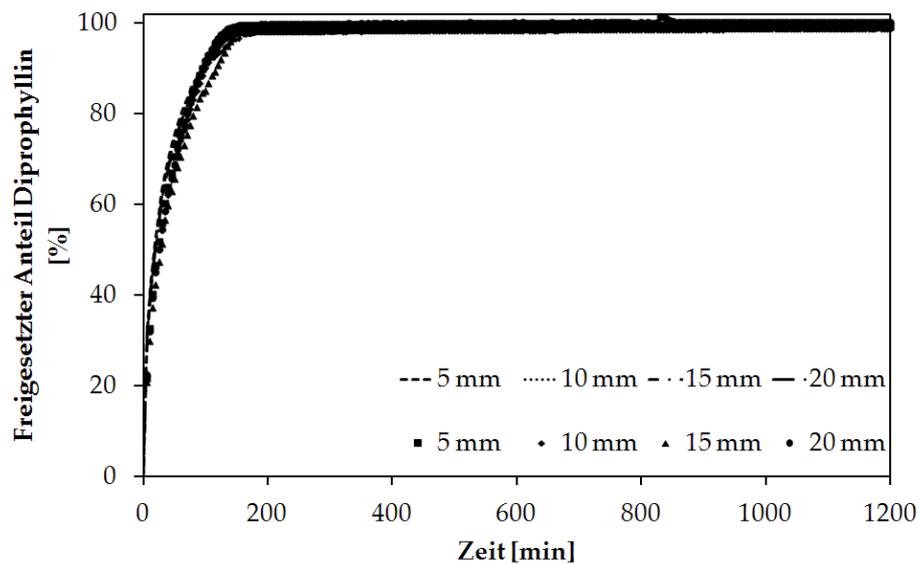


Abbildung 29: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m) unterschiedlicher Längen und einheitlichem Durchmesser; gestrichelte Linien=Vorhersage, Symbole=Experiment (n=3, s<2 %, nicht aufgeführt).

### **3.4.4. Grenzen des mathematischen Modells**

#### **3.4.4.1. Physikochemische Charakterisierung Kollidon® CL-SF enthaltender Extrudate**

Nachdem gezeigt werden konnte, dass bei Einhaltung der Rahmenbedingungen das Modell eine verlässliche Vorhersage der Freisetzungsprofile von Fettextrudaten ermöglicht, sollte in diesem Teilversuch das Modell auf seine Anfälligkeit geprüft werden. Dazu wurde PEG 20.000 durch Kollidon® CL-SF ausgetauscht. Als quellender Hilfsstoff wurden seine Matrix zerstörenden Eigenschaften ausgenutzt, sodass eine der Hauptrahmenbedingungen seine Gültigkeit verliert. Da das Modell von einer intakten Zylinderfläche ausgeht, im Falle einer Destruktion der kohärenten Matrix jedoch eine Oberflächenvergrößerung stattfindet, ist anzunehmen, dass das Modell bei dieser Art von Vorhersage versagen wird.

Um diesen Sachverhalt zu prüfen, wurden Fettextrudate produziert, die anstatt PEG 20.000 Kollidon® CL-SF enthalten. Es wurden Extrudate mit unterschiedlichen Durchmessern produziert (2,7 und 4,0 mm). Daneben existierten bereits aus vorherigen Versuchen Extrudate mit der gleichen Zusammensetzung und einem Durchmesser von 1,0 mm, die allerdings nicht zerfielen. Ein Zerfall der Matrix war lediglich in den beiden Extrudaten mit größeren Durchmessern zu beobachten.

Auch hier wurde zunächst eine physikochemische Charakterisierung der Extrudate vorgenommen, um die Gültigkeit anderer Rahmenbedingungen zu überprüfen. Abbildung 30 zeigt das Ergebnis der thermogravimetrischen Untersuchung mit Kollidon® CL-SF enthaltenden Extrudaten. Beide Thermogramme weisen jeweils zwei Peaks auf, von denen der eine (bei ca. 73 °C) dem Schmelzpunkt der  $\beta$ -Modifikation des Glyceroltristearats zugeordnet werden kann. Das Auftreten als einzelner Peak unterstreicht die Abwesenheit weiterer Modifikationen des Triglycerids. Bei ca. 165 °C erscheint der Schmelzpeak des Diprophyllins. Die Glasübergangstemperatur von quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVP-CL) ist in der Literatur mit ca. 90 °C angegeben (Perissutti et al. 2003; Shibata et al. 2006), sodass bei einer gewählten

Extrusionstemperatur keine Veränderungen des PVP-CL zu erwarten sind. Mit der hier angewandten DSC-Methode war die Glassübergangstemperatur ( $T_g$ ) nicht detektierbar. Das Thermogram spricht für einen erfolgreichen Herstellungsprozess der Extrudate. Diese weisen die gleichen Festphasen-Eigenschaften auf wie ihre physikalischen Mischungen.

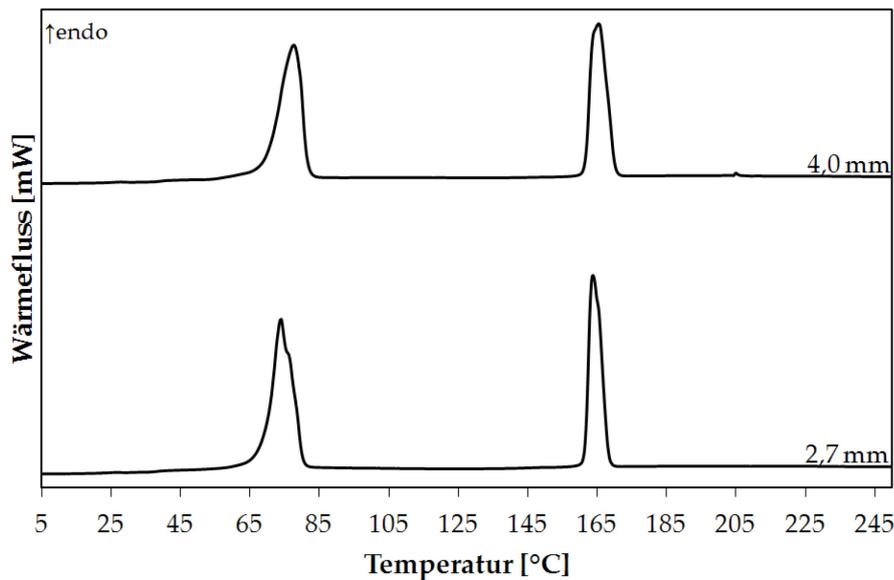


Abbildung 30: Thermogramme unterschiedlich bemessener Extrudate der Zusammensetzung Diprophyllin, Glyceroltristearat und Kollidon® CL-SF (50:45:5 % m/m/m).

#### 3.4.4.2. Güte des Modells: Experiment vs. Theorie (zerfallende Matrix)

Wie auch bereits für PEG 20.000 enthaltende Extrudate beschrieben, muss vor Anwendung des Modells eine Anpassung der Modellgleichung an einen experimentellen Datensatz durchgeführt werden. Die in Abbildung 31 dargestellte Anpassung basiert auf 5% Kollidon® CL-SF enthaltenden Extrudaten von 1,0 mm Durchmesser und einer Länge von 10,0 mm. Die theoretisch, durch Anpassung an die Modellgleichung, erhaltene Kurve gibt den Freisetzungsverlauf hinreichend genau wieder. Ein scheinbarer Diffusionskoeffizient von  $4,5 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$  für Diprophyllin/Wasser wurde ermittelt. Basierend auf diesem Wert wurden anschließend Vorhersagen für 2,7 und 4,0 mm Extrudate gemacht. In Abbildung 32 geben die gestrichelten Kurven die durch die Modellgleichung abgeleiteten Freisetzungsverläufe wieder. Wie auch im Falle von PEG 20.000, postuliert das Modell für diese Matrix eine

mit steigendem Durchmesser langsamer werdende Freisetzung ( $t_{80\% D=1,0 \text{ mm}}=170 \text{ min}$ ,  $t_{80\% D=2,7 \text{ mm}} > 1000 \text{ min}$ ,  $t_{80\% D=4,0 \text{ mm}} > 1000 \text{ min}$ ). Durch Vergrößerung des Radius verlängern sich die Diffusionswege und der Arzneistoff benötigt dadurch eine längere Zeit, um aus dem Extrudat zu gelangen.

Entgegen dieser Erwartungen zeigen Extrudate mit einem Durchmesser von 2,7 und 4,0 mm eine deutlich schnellere Freisetzung und widersprechen somit den mit Hilfe des Modells entwickelten Daten. Kollidon® CL enthaltende Extrudate mit einem Durchmesser von 2,7 und 4,0 mm erodieren teilweise an der Oberfläche. Als Folge davon vergrößert sich die Gesamtoberfläche und die Diffusionswege werden immer kürzer, was letztlich in einer erhöhten Freisetzungsgeschwindigkeit resultiert. Das hier entwickelte Modell kann diese komplexen Phänomene nicht berücksichtigen und führt somit zu einer Fehlvorhersage. Eine Begründung für das Durchmesser-abhängige Zerfallsverhalten ist in den unterschiedlichen Festigkeiten der Matrices zu suchen, die durch unterschiedliche Druckentwicklungen an der Düsenplatte zu Stande gekommen sind.

Die Besonderheit von Extrudaten mit dieser Zusammensetzung ermöglichte das Aufzeigen der Modellgrenzen, da eine Anpassung der Gleichung an experimentelle Daten zwar möglich war (fehlender Zerfall), einen Zerfall jedoch nicht berücksichtigt. In die Modellgleichung fließen keine Parameter ein, die qualitative oder quantitative Aussagen über die Festigkeit der Matrix machen. Lediglich die geometrische Form und die Maße werden berücksichtigt.

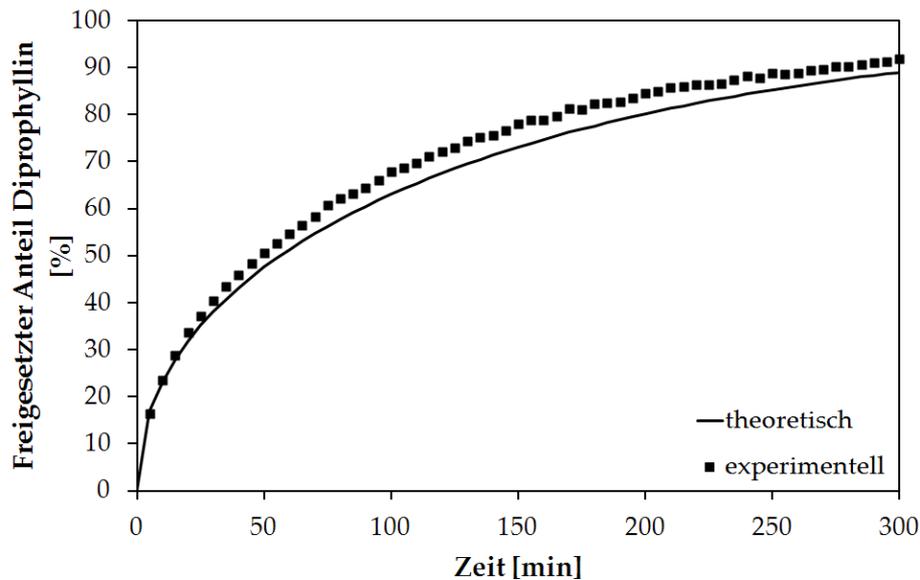


Abbildung 31: Anpassung der Modellgleichung (9) an experimentelle Daten (Kollidon® CL-SF enthaltende Fettextrudate mit einem Durchmesser von 1,0 mm und einer Länge von 10,0 mm).

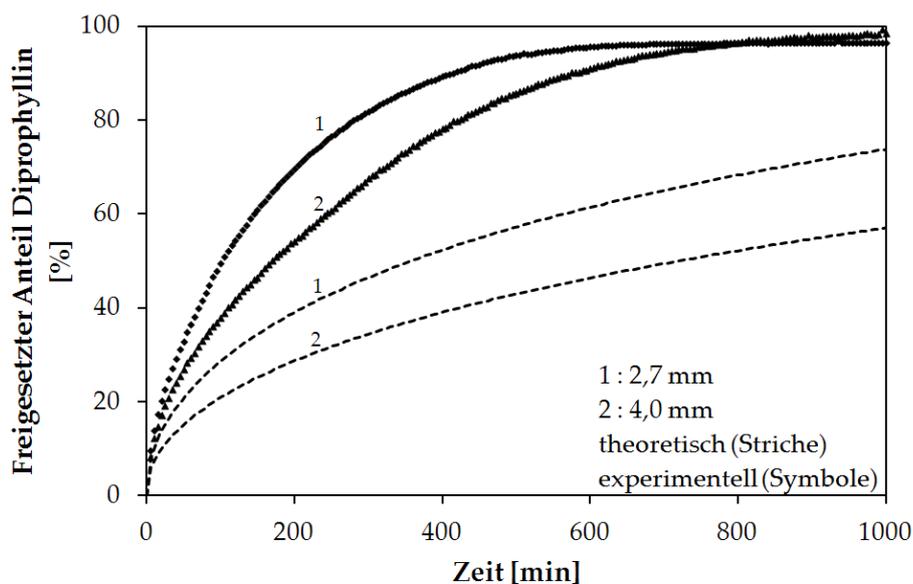


Abbildung 32: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und Kollidon® CL-SF (50:45:5 % m/m/m); gestrichelte Linien=Vorhersage, Symbole=Experiment (n=3, s<5 %, nicht aufgeführt).

### 3.4.5. Zusammenfassung

Extrudate verschiedener Durchmesser, bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5% m/m/m), konnten erfolgreich hergestellt werden. DSC Untersuchungen haben gezeigt, dass der Extrusionsprozess keinen Einfluss auf die Festphasen-Eigenschaften der physikalischen Mischungen hat. Die

Freisetzungsuntersuchungen haben gezeigt, dass sich mit größer werdendem Durchmesser die Freisetzungsgeschwindigkeit verringert. Aufgrund des größeren Durchmessers verlängern sich, bei intakt bleibender Matrix, die Diffusionswege, sodass der Wirkstoff länger benötigt um aus der Matrix herauszutreten. In allen Fällen wurde an Hand von REM-Aufnahmen Freisetzung aus Poren nachgewiesen.

Basierend auf diesen Eigenschaften konnte die Gültigkeit des 2. Fick'schen Gesetzes für dieses System angenommen werden. Die für zylindrische Systeme geltende partielle Differentialgleichung des 2. Fick'schen Gesetzes wurde durch die Laplace-Transformation in eine analytische Lösung umgewandelt. Diese stellt die Basis des mathematisch realistischen Modells dar. Sie konnte nach Anpassung an einen Satz experimenteller Freisetzungsdaten von Extrudaten definierter Maße dafür genutzt werden, um Freisetzungsprofile verschieden bemessener Extrudate vorherzuberechnen. Nach Einsetzen der Maße des Extrudates (Durchmesser und Länge) wurden direkt, in Abhängigkeit von der Zeit, die freigesetzten Anteile erhalten. Die Übereinstimmung mit experimentellen Daten erwies sich als sehr gut. Mit Hilfe von  $f_2$  Werten über der Grenze von 50 konnte dies belegt werden.

In einem weiterführenden Versuch, bei dem es darum ging, den Einfluss der Länge des Extrudates (bei gleichbleibendem Durchmesser) auf die Freisetzungsgeschwindigkeit zu erörtern, konnte nur ein marginaler Einfluss auf die Freisetzungsgeschwindigkeit festgestellt werden. 5, 10, 15 und 20 mm Extrudate der gleichen Zusammensetzung wie im vorangegangenen Versuch zeigten alle annähernd gleiche Freisetzungsgeschwindigkeiten. Ebenso konnte dies durch das mathematische Modell gezeigt werden. Die Ähnlichkeiten der experimentellen und theoretischen Kurven waren auch hier hinreichend genau.

## **3.5. Empirische Modellierung von Freisetzungprofilen: Künstliche neuronale Netze und genetische Programmierung**

### **3.5.1. Einleitung und Zielsetzung**

Im vorherigen Kapitel wurde die Eignung eines mathematischen Modells zur Vorhersage von Freisetzungprofilen, basierend auf einer mechanistischen Theorie, dem Fick'schen Diffusionsgesetz, demonstriert. Eine weitere Methode zur Entwicklung von Modellen stellt der empirische Ansatz dar. Künstliche neuronale Netze zählen zu den Instrumenten von empirischen Modellen. Sie sind in der Lage, einen Datensatz aufzunehmen und ein Muster in dieser Datenreihe zu erkennen.

In dieser Versuchsreihe wurden die bereits für die Entwicklung und Erprobung des mathematischen Modells verwendeten und unterschiedlich bemessenen Extrudate eingesetzt. Mit Hilfe von künstlichen neuronalen Netzen und der genetischen Programmierung sollte versucht werden, die Freisetzungskurven von Extrudaten mit 0,6, 1,0, 1,5, 2,7 und 3,5 mm Durchmesser und entsprechender Längen zu berechnen. Das KNN wurde dabei als ein Instrument benutzt, das kritische Parameter identifiziert. Als Eingabeeinheiten wurden dem KNN drei Parameter, die Länge der Extrudate, der Durchmesser und die Zeit präsentiert. Gemessen (Ausgabeeinheit) wurde der freigesetzte Anteil Arzneistoff zum Zeitpunkt  $t$ , also ein Maß für die Geschwindigkeit der Freisetzung. Das KNN wurde basierend auf diesen Daten trainiert. Da das KNN sich nicht an physikalischen Theorien orientiert, sondern allein auf der Basis der ihm präsentierten Daten lernt und Muster erkennt, wurden bei diesem Versuch keine physikochemischen Rahmenbedingungen definiert.

### **3.5.2. Güte des Modells**

Durch künstliche neuronale Netze konnten in der Sensitivitätsanalyse der Durchmesser des Extrudates und die Freisetzungzeit als Freisetzungsverhalten bestimmende Parameter identifiziert werden (RMSE (Root Mean SquareError) = 2,18); ein Ergebnis,

dass eine Parallelität zum mathematisch theoretischen Ansatz zeigte. Basierend auf diesen Ergebnissen, konnte die Länge der Extrudate für nachfolgende Berechnungen außer Acht gelassen werden. Lediglich die Freisetzungszeit und der Extrudat-Durchmesser wurden berücksichtigt.

Die Weibull-Funktion ist eine bekannte statistische Gleichung, die häufig auch in der Industrie zur Vorhersage der Haltbarkeit von beispielsweise Autobauteilen benutzt wird (Gleichung (10)). Sie wurde als Grundlage für die Berechnung der freigesetzten Anteile des Arzneistoffs herangezogen. In dieser Gleichung stellen K und A den Lage- bzw. Formparameter der Verteilungsfunktion dar und t die Zufallsvariable, in diesem Fall die Zeit (wobei K, A, t ≥ 0).

Mittels genetischer Programmierung (GP) (Colbourn et al. 2011) konnten mathematische Funktionen für die Weibullparameter K und A ermittelt werden (Gleichungen (11) und (12)), in denen der Durchmesser d der Extrudate als Größe mit einfließt (c<sub>1</sub>-c<sub>6</sub> empirische Konstanten). Durch Einsetzen der Gleichungen (11) und (12) in Gleichung 10 ergibt sich Gleichung (13), die die finale Modellgleichung repräsentiert, mit Hilfe derer die freigesetzten Anteile berechnet werden konnten.

$$Q = 100 * \left( 1 - \exp \left[ \frac{-t}{K} \right]^A \right) \quad \text{Gl. (10)}$$

$$K = \exp(c_1 \cdot d + c_2 \cdot d^{\ln(c_3 \cdot d)} + c_4) \quad \text{Gl. (11)}$$

$$A = c_5^{\sqrt{(d+c_6)}} \quad \text{Gl. (12)}$$

$$Q = 100 * \left( 1 - \exp \left[ \frac{-t c_5^{\sqrt{(d+c_6)}}}{\exp(c_1 \cdot d + c_2 \cdot d^{\ln(c_3 \cdot d)} + c_4)} \right] \right) \quad \text{Gl. (13)}$$

Gleichung (13) wurde in einer Kreuzvalidierung auf ihre Güte überprüft. Es ergab sich ein mittlerer Fehler (RMSE) von 2,23. In Abbildung 33 ist der Vergleich von vorhergesagten und experimentell erhaltenen Freisetzungskurven dargestellt. Vorhersage und Experiment stehen in gutem Einklang.  $f_2$ -Werte in Tabelle 9 von über 50 untermauern die weitgehende Übereinstimmung von Experiment und Vorhersage.

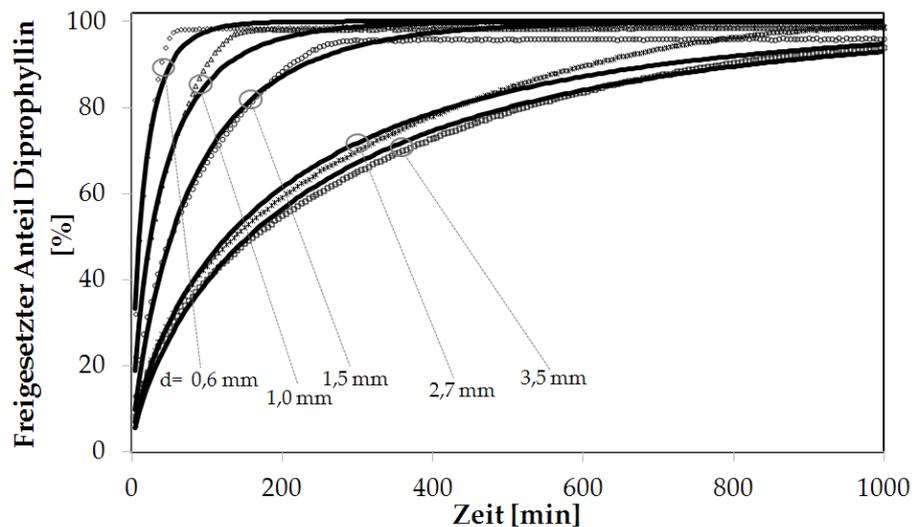


Abbildung 33: Freisetzung von Diprophyllin aus Extrudaten bestehend aus Diprophyllin, Glyceroltristearat und PEG 20.000 (50:45:5 % m/m/m); durchgezogene Linien=Vorhersage, Symbole=Experiment (n=3, s<2 %, nicht aufgeführt).

Tabelle 9:  $f_2$  Werte, berechnet für Vorhersage (KNN) -Experiment Freisetzungskurvenpaare.

D [mm] x H [mm]	$f_2$ (theory/experiment)
0,6 x 14	75,9
1,0 x 10	88,6
1,5 x 29	80,8
2,7 x 8	86,3
3,5 x 5	84,1

### 3.5.3. Zusammenfassung

Der empirische Modellierungsansatz erwies sich auch als geeignet, Freisetzungsprofile zu berechnen. Mit Hilfe von KNN und GP konnte auf Basis der Weibull-Funktion eine

Modellgleichung entwickelt werden, die eine verlässliche Vorhersage des freigesetzten Anteils Diprophyllin zuließ. KNN dienten dabei zur Identifizierung von Freisetzungverhalten bestimmenden Parametern. Der Extrudatdurchmesser und die Freisetzungszeit wurden dabei als wichtige Größen erkannt. Durch GP konnten die Parameter K und A der Weibull-Gleichung als Funktion des Extrudatdurchmessers und der Zeit ausgedrückt werden. Erhalten wurde dadurch die finale Modellgleichung, die zur Berechnung des freigesetzten Anteils Diprophyllin diente. Die Berechnung des  $f_2$ -Wertes ergab eine gute Übereinstimmung von theoretisch und experimentell ermittelten Freisetzungskurven.

## 4. Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Freisetzungseigenschaften von Festfett-Extrudaten analysiert.

Erstmalig wurden systematische Untersuchungen durchgeführt, die den Einfluss verschiedener Hilfsstoffgruppen auf die Freisetzung eines Arzneistoffs aus Fettsfett-Extrudaten kategorisieren. Dafür wurden drei Gruppen ausgewählt, die jeweils durch mehrere Hilfsstoffe vertreten waren: Porenbildner, Hydrokolloide und Zerfallhilfsmittel. Die Grundmatrix, in die diese Hilfsstoffe eingearbeitet wurden, bestand aus 50 % Diprophyllin als Modellarzneistoff und 45 % Glyceroltristearat als Fett (m/m). Die Extrudierbarkeit jeder dieser Stoffmischungen konnte mit Hilfe von thermoanalytischen Messungen gezeigt werden. Die physikalischen Eigenschaften der Stoffmischungen sind im Extrudat erhalten geblieben. Nicht alle Hilfsstoffe führten zu einer Freisetzungsbeschleunigung. Innerhalb der Porenbildner-Gruppe zeigten Mannitol und NaCl keinen Einfluss auf die Freisetzung, PEG mit einem mittleren Molekulargewicht von 10.000 hingegen jedoch einen signifikanten Einfluss. Als Ursache für das außerordentliche Verhalten des PEGs konnte die Extrusionstemperatur identifiziert werden. Dadurch, dass PEG 10.000 während der Extrusion bei 65 °C schmilzt und sich somit besser in der Matrix verteilt, bildet sich vermutlich ein feineres PEG-Netzwerk im Extrudat aus, welches schließlich zu einer beschleunigten Freisetzung des Diprophyllins führt. Ein Screening-Versuch, der den Einfluss des PEG-Molekulargewichtes auf die Freisetzung des Arzneistoffs im Fokus hatte, führte zu der Erkenntnis, dass lediglich die Extrusionstemperatur und der damit verbundene Aggregatzustand des PEGs/PEOs die Freisetzungsgeschwindigkeit determiniert und nicht das Molekulargewicht. Während der Extrusion schmelzende PEGs/PEOs führten zu einer gegenüber den anderen PEGs/PEOs beschleunigten Freisetzung.

Innerhalb der Hydrokolloid-Gruppe wurden gezielt die Einflüsse unterschiedlicher Viskositätsstufen verschiedener Typen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass höher

viskose Hydrokolloide eines Typs (HPMC 4000 und HEC 30000) die Matrix zum Zerfall bringen, während die niederviskosen (HPMC 50 und HEC 20) punktuell auf der Extrudatoberfläche zu Erosionen führen. In den Freisetzungseigenschaften spiegelte sich dies ebenfalls wider. Extrudate mit Hydrokolloiden höherer Viskositätsstufen setzten den Arzneistoff schneller frei als Extrudate, die niedrigviskose Hydrokolloide enthielten.

Zerfallhilfsmittel zeichneten sich durch unterschiedliche Effekte aus. Während Croscarmellose-Natrium und Natriumstärkeglykolat zu sehr schnellem Zerfall der Fettmatrix und gleichzeitig auch zu einer schnellen Freisetzung führten, blieb dieser Effekt bei den PVP-CL unterschiedlicher mittlerer Korngrößen aus. Kollidon® CL und CL-SF zeigten unterschiedliche, aber systematische, von ihren Korngrößenverteilungen abhängige Effekte. Das feinere CL-SF führte weder zu einem Zerfall, noch zu einer Erosion der Matrix und setzte dadurch den Modellarzneistoff relativ langsam frei. Größeres CL hingegen bedingte eine gleichmäßige Erosion der Matrix und letztlich eine schnellere Freisetzung. Zur Überprüfung eines generellen Korngrößeneinflusses auf die Arzneistoffliberation wurden alle Hilfsstoffe auf einen engeren Korngrößenbereich (bis 80 µm) klassiert und erneut mit Diprophyllin und Glyceroltristearat zu Extrudaten verarbeitet. Ein signifikanter Einfluss der mittleren Korngröße konnte in fast allen Fällen nicht ermittelt werden.

In Rahmen dieser Arbeit wurden weiterhin ein mathematisches sowie ein empirisches Modell entwickelt und deren Eignung zur Beschreibung von Freisetzungverhalten aus Extrudaten überprüft. Die Modelle wurden auf ihre Prädiktivität von Freisetzungprofilen in Abhängigkeit von Extrudatmaßen getestet. Für diese Untersuchungen wurden Extrudate mit den Zusammensetzungen Diprophyllin/Glyceroltristearat/PEG 20.000 bzw. Kollidon® CL-SF ausgesucht.

Für die Entwicklung des mathematisch theoretischen Modells wurden zunächst die physikochemischen Eigenschaften der Extrudate analysiert. Auf ihnen basierend konnte die Fick'sche Diffusion als Hauptmassentransport Mechanismus vorausgesetzt werden. Das zweite Fick'sche Diffusionsgesetz in seiner an die Zylindergeometrie

angepassten Form diente als Ausgangsformel für die Entwicklung des mathematischen Modells. Eine analytische Lösung dieser partiellen Differentialgleichung konnte mit Hilfe der Laplace-Transformation ermittelt werden. Sie diente zur finalen Berechnung der Freisetzungsdaten in Abhängigkeit von den Extrudatmaßen.

Extrudate der oben genannten Zusammensetzung in der Variante mit PEG 20.000, mit 0,6, 1,0, 1,5, 2,7 und 3,5 mm Durchmesser wurden durch Einsatz verschiedener Extruder-Düsenplatten hergestellt und physikochemisch beurteilt. Es konnte auch hier kein Einfluss der Extrusion auf die Eigenschaften der physikalischen Mischungen festgestellt werden. Die experimentellen Daten der Freisetzungsuntersuchungen dieser Extrudate wurden mit den durch Einsetzen der Extrudatmaße (Durchmesser und Länge) in die Modellgleichung errechneten Daten verglichen. Ein Ähnlichkeitsvergleich von experimentellen und vorhergesagten Kurvenpaaren durch Bestimmung des  $f_2$ -Wertes ergab eine Übereinstimmung von Theorie und Experiment. Das Modell war auch in der Lage, den Einfluss der Länge auf die Freisetzung zu beschreiben. Hierzu wurden Extrudate von 1 mm Durchmesser in verschiedene Längen geschnitten und experimentell auf die Freisetzungseigenschaften untersucht. Ein Einfluss der Länge konnte nicht festgestellt werden. Alle Extrudate zeigten die gleichen Freisetzungsgeschwindigkeiten. Das entwickelte Modell führte durch Berechnung zu der gleichen Erkenntnis. In einem Gegenversuch, bei dem bewusst eine Modellbedingung nicht eingehalten wurde (Zerfall durch Kollidion® CL-SF bei Extrudaten mit 2,7 und 3,5 mm Durchmesser), konnten die Grenzen des Modells aufgezeigt werden.

Als Vergleich zum mathematischen Modell wurde ein auf künstlichen neuronalen Netzen (KNN) und der genetischen Programmierung basierendes empirisches Modell entwickelt. Die experimentellen Freisetzungsdaten der 0,6-3,5 mm Fettextrudate wurden dazu dem KNN präsentiert. Drei Parameter, Länge, Durchmesser und Freisetzungsdauer wurden im KNN als Eingabeeinheiten festgelegt. Als Ausgabeeinheit wurde der freigesetzte Anteil festgelegt. Das KNN erkannte den Extrudatdurchmesser als kritischen und bestimmenden Parameter für die

Freisetzungsgeschwindigkeit. Dem Modell wurde die Weibull-Verteilung, eine statistische Funktion, die häufig in der Qualitätssicherung zur Berechnung von Lebensdauern benutzt wird, zugrunde gelegt. Durch genetische Programmierung war es möglich, die Form- und Lageparameter der Weibull-Gleichung in Abhängigkeit des Extrudatdurchmessers als Funktion darzustellen, was zur finalen Modellgleichung führte. Auch dieses Modell war in der Lage die Freisetzungskurven realitätsnah wiederzugeben. Bewiesen wurde dies über den  $f_2$ -Wert.

Durch die vorliegende Arbeit konnte ein allgemeiner Beitrag zum Verständnis von Freisetzungseigenschaften von Festfett-Extrudaten unterschiedlicher Formulierungen geleistet werden. Zusätzlich war es möglich, mathematische Modelle zu entwickeln mit Hilfe derer Freisetzungsprofile vorhergesagt werden konnten. In der Zukunft könnten solche Modelle dazu genutzt werden, Zeit und Material in der Formulierungsentwicklung zu sparen und einen tiefgehenden Einblick in Freisetzungsgeschehen zu schaffen.

## 5. Summary

The present work focused on the dissolution behaviour of solid lipid extrudates. It was possible to analyse the influence of different groups of excipients on the release of a model API from solid lipid extrudates systematically. Three groups of excipients were determined, each including several substances. Pore formers, hydrocolloids and superdisintegrants were chosen. The extrudate matrix into which 5 % release modifier were incorporated basically consisted of diprophylline as a model API and tristearin as a matrix former (50:45 % w/w). In each case it was possible to obtain suitable extrudates. The DSC analysis showed that the physical properties of the physical mixture were also existent in the extrudate matrix, representing a successful extrusion process. Dissolution experiments resulted in different behaviour of the extrudates. Not all of the excipients led to a faster dissolution rate. Within the pore former group mannitol and sodium chloride did not influence the release rate, compared to the reference extrudate, consisting of diprophyllin and tristearin (55:45 % w/w). PEG of a mean molecular weight of 10.000 instead increased the release rate significantly. The extrusion temperature of 65 °C could be identified as reason for this exceptional behaviour of PEG 10.000. Since its melting point of around 62 °C is exceeded during extrusion process, PEG 10.000 was assumed to melt and become a fluid within the mass. At the same time, it gets better distributed in the matrix. Thus, a fine PEG network is constructed in the extrudate leading to a faster dissolution rate. These findings lead to the idea to check the influence of different polyethyleneglycols. Polyethylene glycols and polyethylene oxides of different molecular weights, varying from 1.500 up to 7.000.000 were tested by incorporating them into the same basic matrix. For these studies also a lower melting powdered lipid, trimyristin, was used. The studies led to the result, that primarily the extrusion temperature and thus, the solid state of the PEG/PEO was responsible for release enhancement.

Within the group of hydrocolloids, the aim was to investigate the influence of different viscosity grades of different types on the dissolution rate of diprophylline. Higher viscosity grade of a hydrocolloid (HPMC 4000 and HEC 30000), led to a full disintegration of the matrix whereas lower viscosity grades (HPMC 50 and HEC 20) just resulted in locally eroded matrix surfaces.

The super-disintegrants also showed different effects on the release behaviour of diprophylline containing extrudates. Croscarmellose sodium and sodium starch glycolate led to fast disintegration of the matrix and to full release within a few minutes. Crospovidone (PVP-CL) of two different mean particle sizes instead, did not cause disintegration of the lipid matrix. These two super disintegrants showed different behaviour. In the case of Kollidon<sup>®</sup> CL-SF, that one with the smaller particle size, the matrix was still intact after dissolution and the drug was dissolved from pores, as it was in the pore former group. Kollidon<sup>®</sup> CL containing extrudates exhibited a much higher release rate. Here, surface erosion was the case, but not disintegration.

Since all the above mentioned experiments were performed using the excipients as received and as a consequence of this, the particle size influence on the release rate was not considered, additional trials with sieved excipients were performed. The excipients were sieved to a particle size range from 0-80  $\mu\text{m}$  and the experiments were repeated. A significant influence of the particle size of the excipients could not be detected.

A further approach of the present work was to develop mathematical and empirical models which are able to predict the release profiles of solid lipid extrudates. The suitability of these models was tested by predicting the release profiles of different dimensioned extrudates. For these investigations extrudates with the composition of diprophylline, tristearin and PEG 20.000 or Kollidon<sup>®</sup> CL-SF were chosen.

For the development of the mathematical model the physicochemical properties of the extrudates were analysed first. Based on these results, fickian diffusion could be identified as the main transport mechanism during dissolution. Fick's second law of diffusion for cylindrically shaped systems served as the basic equation of the model. As Fick's second law of diffusion is a partial differential equation, an analytical solution via

Laplace transformation had to be derived. The result was an equation, which could directly be used to calculate the released drug amount.

Extrudates of the abovementioned composition with PEG 20.000 of 0.6, 1.0, 1.5, 2.7 and 3.5 mm diameter were produced by using different die plates and were physicochemically characterized. After dissolution testing, the data of these extrudates were compared to the calculated release data, obtained by inserting diameter and length of the extrudates into the model equation. The calculation of the similarity factor  $f_2$  proved the sameness of the dissolution curve pairs (theory and experiment), indicating the good quality of the mathematical model. In order to validate the predictability of the model further experiments, considering only the length of an extrudate were performed. Extrudates of 1.0 mm diameter and the abovementioned composition were cut to different lengths. Dissolution experiments were performed and again the model equation was used to predict the release behaviour of these extrudates. Experiment and theory showed good accordance again. In order to demonstrate the limits of the mathematical model, a disintegrating extrudate (containing Kolldion® CL-SF) was used. Since the model does not consider disintegration, it was not able to correctly predict the release behaviour in this case.

As a comparison to the mechanistic model based on Fick's second law of diffusion, an empirical approach was applied to the same problem (extrudates of 0.6-3.5 mm diameter). Artificial neuronal networks (ANNs) are well known as empirical modeling tools, which are able to learn from a set of experimental data and to identify a pattern in these data. Three parameters, extrudate length, extrudate diameter and the dissolution time were determined as input units for the ANNs. The released drug fraction was chosen as the output unit, since this was the parameter of interest. The ANNs was able to identify the diameter and time as a crucial parameters determining the release rate. The number of input units could thus be reduced from three to two.

In the second step, the Weibull-equation, a function mostly used in the industry to determine the lifetime of parts, was tried to use as a basis for the model. Via genetic programming (GP), the Weibull equation was developed to the final model equation,

considering the time and the diameter of the extrudates, those two parameters, identified by the ANNs as the crucial parameters. This model also showed a good predictability, which could be proven by the calculation of the  $f_2$ -value.

The present work contributed to the understanding of the release behaviour of solid lipid extrudates of different compositions. Not least, the understanding of the influences of different excipient groups on the release rate could be enriched. Furthermore it was possible to create mathematical models being able to predict the release profiles of solid lipid extrudates. In the future, models like these ones could be useful in the formulation development in order to save time and material costs.

## 6. Experimenteller Teil

### 6.1. Materialien

#### 6.1.1. Arzneistoff

Tabelle 10: Arzneistoff

<b>Diprophyllin</b>	
<b>Löslichkeit in H<sub>2</sub>O bei RT [g/L]</b>	333
<b>λ max [nm]</b>	273
<b>UV Kalibrierung</b>	y=0,0406 + 0,0059 R <sup>2</sup> =0,9985
<b>Bezugsquelle</b>	BASF Ludwigshafen, Deutschland
<b>Charge</b>	007473AX10

#### 6.1.2. Hilfsstoffe

Tabelle 11: Triglyceride

	<b>Glyceroltrimyristat</b>	<b>Glyceroltristearat</b>
<b>Schmelztemperatur T<sub>m</sub> [°C]</b>	α-Mod.: 33; β-Mod.:56	α-Mod.: 54; β-Mod.:73
<b>Handelsname</b>	Dynasan <sup>®</sup> 114	Dynasan <sup>®</sup> 118
<b>Bezugsquelle</b>	Sasol Witten, Deutschland	
<b>Charge</b>	812166	902838

Tabelle 12: Porenbildner (PEG=Polyethylenglykol)

	Natriumchlorid	Mannitol	PEG 10.000
<b>Löslichkeit in H<sub>2</sub>O bei RT [g/L]</b>	359	216	
<b>Handelsname</b>	AnalaR NORMAPUR Sodium chloride	Pearlitol® 160 C	Polyglykol® 10000 P
<b>Bezugsquelle</b>	VWR International BVBA Leuven, Belgien	Roquette Pharma Lestrem, France	Clariant Sulzbach, Deutschland
<b>Charge</b>	27810.295	E415X	DEA4001153

Tabelle 13: Hydrokolloide (HEC=Hydroxyethylcellulose, HPMC= Hydroxypropylmethylcellulose);

	HEC 20	HEC 30000	HPMC 50	HPMC 4000
<b>Viskositätsstufe ca. [mPa·s]</b>	20 <sup>a</sup>	30000 <sup>a</sup>	50 <sup>b</sup>	4000 <sup>b</sup>
<b>Handelsname</b>	Tylose® H20 P2	Tylose® H 30000 P2	Metolose® 65 SH 50	Metolose® 65 SH 4000
<b>Bezugsquelle</b>	SETylose GmbH Wiesbaden, Deutschland		Shin Etsu Chemical Co., Ltd., Tokyo, Japan	
<b>Charge</b>	DEAC 086562	DEAC 058993	309301	8025107

<sup>a</sup>Viskositätsangaben für HEC lt. Hrst. (Höppler Kugelfallviskosimeter, 1,9 % absolut trocken, 20 °C);

<sup>b</sup>Viskositätsangaben für HPMC lt. Hrst. (Brookfield Type Viskosimeter 2,0 %, 20 °C)

Tabelle 14: Zerfallhilfsmittel (Na=Natrium, PVP=Polyvinylpyrrolidon; Quellungsdruck und -volumen nach Quadir &amp; Kolter 2006)

	Crosscarmellose-Na	Na-Stärkeglykolat	PVP-CL	PVP CL-SF
<b>Mittlere Korngröße [µm]</b>	48,6	40,6	117,8	17,2
<b>Quellungsdruck [kPa]</b>	271	158	171	22
<b>Quellungsvolumen [L/kg]</b>	13,5	23,6	4,3	9,0
<b>Handelsname</b>	Ac-Di-Sol <sup>®</sup> SD 7 M	Primojel <sup>®</sup>	Kollidon <sup>®</sup> CL	Kollidon <sup>®</sup> CL-SF
<b>Bezugsquelle</b>	FMC Biopolymer Philadelphia, USA	Avebe Veendam, Niederlande	BASF Ludwigshafen, Deutschland	
<b>Charge</b>	T540C	98145-4586	16520556P0	3083928417-0010

Tabelle 15: Polyethylenglykole (PEG)/Polyethylenoxide (PEO), Zahlen geben mittleres Molekulargewicht an

	PEG 1.500	PEG 4.000	PEG 6.000	PEG 20.000	PEO 100.000	PEO 7.000.000
<b>Handelsname</b>	Polyglykol <sup>®</sup>				Sentry <sup>™</sup> Polyox <sup>™</sup>	
<b>Spezifikation</b>	S	S	S	P	WSR N 10-LEO NF Grade	WSR 303-LEO NF Grade
<b>Bezugsquelle</b>	Clariant Sulzbach, Deutschland				Dow Chemical Company, Midland MI, USA	
<b>Charge</b>	DEG4085658	DEG4029794	DEG4045255	DEGE088797	TG1355S5H4	TLO355S5R3

## 6.2. Methoden der Herstellung und Verarbeitung

### 6.2.1. Mischen

Die Herstellung der physikalischen Mischungen erfolgte in einem Labormischer (LM40 Bohle, Ennigerloh, Deutschland) bei 25 UpM für 15 min. Für die Herstellung der Referenz Chargen wurden 50 bzw. 55% Diprophyllin und 50 bzw. 45 % Glyceroltristearat (m/m) miteinander vermischt. In allen anderen Fällen bestand die physikalische Mischung aus 50 % Diprophyllin, 45 % Triglycerid (Glyceroltrimyristat od. Glyceroltristearat) und 5 % (m/m/m) eines Hilfsstoffes.

### 6.2.2. Extrudieren

Die Herstellung der Extrudate erfolgte in einem Doppelschneckenextruder (27GL-28D, Leistritz, Nürnberg, Deutschland). Die physikalischen Mischungen wurden in den Pulverdosiierer (KT20, K-Tron, Soder, Lenzhard, Schweiz) überführt und von dort aus mit einer Rate von 40 g/min in den Extruder dosiert. Bei einer Schneckendrehzahl von 60 UpM wurde das zu extrudierende Gut in Richtung Ausgang des Extruders transportiert. Die Extrusion erfolgte -in Abhängigkeit der verwendeten Fettgrundlage- bei unterschiedlichen Temperaturen. Bei Glyceroltrimyristat-enthaltenden Mischungen wurden die Zylinder 1-7 auf 50 °C temperiert. Daraus ergab sich für die Düsenplatte im Equilibrium eine Temperatur (nicht einstellbar) von 48 °C. Im Falle einer Glyceroltristearat Matrix wurden die Zylinder 1-7 auf 65 °C eingestellt. Es ergab sich für die Düsenplatte daraus eine Temperatur von 62 °C. Düsenplatten mit den folgenden Abmessungen (Anzahl der Löcher/Durchmesser [mm]/Länge [mm] der Bohrungen) wurden für die Herstellung verwendet:

- 1) 63/0,6/3,0
- 2) 23/1,0/2,5
- 3) 11/1,5/3,75
- 4) 3/2,7/7,5
- 5) 2/3,5/7,0

6) 2/4,0/7,5

Die Schneckenkonfiguration war für alle Versuche gleich. Sie ist in Tabelle 16 dargestellt.

**Tabelle 16: Schneckenelemente von links (Antrieb) nach rechts (Düsenplatte): GFF=gleichläufig fördernd, freigeschnitten; GFA=gleichläufig fördernd, auskämmend; KB=Knetblock; S=Stumpf; Winkel in ° und Länge in mm.**

Bezeichnung	GFF	GFA	GFA	KB	GFA	GFA	KB	KB	GFA	GFA	GFA	GFA
<b>Knetscheibe</b>				5			5	5				
<b>Gangzahl</b>	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<b>Winkel</b>	40	40	30	30	30	30	30	30	30	20	20	20
<b>Winkel KB</b>				60			30	60				
<b>Länge</b>	90	90	30	30	90	90	30	30	60	90	90	75S

### 6.2.3. Mahlen

Die Mahlung von Stoffen erfolgte in einer Ultrazentrifugalmühle ZM 200 (Retsch GmbH, Haan, Deutschland). Die Rotor Stator-Einheit bestand aus einem 12zähligen Rotor und einem Ringsieb mit einer Conidurlochung von 1,5 oder 2,0 mm Durchmesser. Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Mühle wurde auf 6.000 bzw. 12000 UpM eingestellt.

### 6.2.4. Klassieren

Die Ausgangssubstanzen und gemahlene Stoffe wurden zur Abtrennung einer Korngrößenklasse auf einem Siebturm AS 200 Control (Retsch, Haan, Deutschland) bei Sieben einer Maschenweite von 50 µm und oberen von 80 µm für 3 min gesiebt. Die Amplitude wurde auf 1,5 mm eingestellt.

## **6.3. Methoden der Analytik**

### **6.3.1. Laserdiffraktometrie**

Für die Ermittlung der mittleren Partikelgrößen eines Pulvers wurde ein Laserdiffraktometer Helos (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) kombiniert mit einer Trockendispergiereinheit Rodos (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Der Dispergierdruck wurde dabei zwischen 2,0 und 2,5 bar, je nach Beschaffenheit des Pulvers, variiert. Ein Unterdruck von 50 mbar wurde angelegt. Der Messbereich der Linse betrug 0,5/4,5-875  $\mu\text{m}$  (Linsenbrennweite=500 mm). Die Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der Software Windox 4.0 (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland). Es wurde der  $x_{50}$  Wert gemessen.

### **6.3.2. Thermoanalyse**

Thermoanalytische Untersuchungen der Pulver und Extrudate erfolgten unter Verwendung eines Differentialkalorimeters DSC 821e (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland). Der Temperaturmessbereich wurde auf 0-250 °C eingestellt. Die Aufheizrate betrug 10 °C/min. Ca. 5 mg der Probe wurden in dicht verschlossenen Aluminiumtiegel für die Messung eingesetzt.

### **6.3.3. Probenvorbereitung Freisetzung**

Für die Freisetzungsuntersuchungen wurden die Extrudate mit Hilfe einer Rasierklinge in bestimmte Längen zugeschnitten. Dafür wurden womöglich gerade Extrudatstücke verwendet. Es wurde immer möglichst soviel Extrudat eingewogen, dass sich eine Diprophyllin-Absolutmenge von ca. 25-30 mg ergab (also 50-60 mg Extrudat). Extrudate mit folgenden Maßen (Durchmesser [mm] x Länge [mm]) wurden für die Freisetzung eingesetzt:

- 0,6 x 14

- 1,0 x 10

- 1,5 x 29

- 2,7 x 8
- 2,7 x 10
- 3,5 x 5
- 4,0 x 10

#### 6.3.4. Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzung des Arzneistoffs aus den produzierten Extrudaten erfolgte in einer Freisetzungsapparatur Sotax AT 7 smart (Sotax, Lörrach, Deutschland) nach der USP 32 Methode 1 in Drehkörnchen. In allen Fällen wurde 900 ml reines demineralisiertes Wasser, welches zuvor für eine Stunde in einem Ultraschallbad entgast und auf  $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$  vortemperiert wurde, als Freisetzungsmedium eingesetzt. Die Freisetzung erfolgte bei gleicher Temperatur. Die photometrische Erfassung des Diprophyllins erfolgte in einem an die Freisetzungsapparatur angeschlossenen Spektralphotometer (Lambda 40, Perkin Elmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 273 nm. Die Freisetzungssoftware (Sotax Dissolution System, Version 2.4.2) wurde so eingestellt, dass in 5 min Intervallen eine Probenziehung aus dem Freisetzungsgefäß erfolgte. Das Probenvolumen wurde durch einen Glasfaserfilter (Glasfaser Mikrofilter GF/A, Whatman plc., Brentford, United Kingdom) filtriert und diskontinuierlich in einem geschlossenen Kreislauf durch Durchflussküvetten mit Hilfe einer Hubkolbenpumpe CY7 (Sotax, Lörrach, Deutschland) befördert. Für jede Charge wurden  $n=3$  Versuche durchgeführt. Aus den drei Einzelwerten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Die Standardabweichungen betragen in allen Fällen nie mehr als 6 %.

#### 6.3.5. Elektronenmikroskopie

Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche von Extrudaten erfolgten mittels eines Rasterelektronenmikroskopes (Leo 1430VP, Leo Elektron Microscopy, Cambridge, United Kingdom) bei einer Arbeitsspannung von 18-21 kV. Für Oberflächenaufnahmen nach der Freisetzung wurden die Extrudate zuvor bei Raumtemperatur in einem Exsikkator (kein Vakuum) für mehrere Tage getrocknet. Auf Halterungen aus

Aluminium durch doppelseitig klebenden Carbonfilm fixiert, wurden die Extrudate vor der Untersuchung im REM für 180 Sekunden in einer Besputterungsanlage (Agar Manual Sputter Coater B7340, Agar Scientific, Stansted, UK) mit elementarem Gold überzogen.

## 6.4. Methoden der theoretischen Auswertung

### 6.4.1. Freisetzungsauswertung nach Korsmeyer-Peppas

Der Freisetzungsmechanismus der Extrudate wurde unter Verwendung der Korsmeyer-Peppas-Gleichung (Peppas, 1985) bestimmt:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Gl. (1)}$$

In dieser Gleichung beschreibt  $M_t$  die freigesetzte Menge zur Zeit  $t$  und  $M_\infty$  die insgesamt freigesetzte Menge. Der Parameter  $k$  ist die sogenannte Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante und  $n$  der Freisetzungsexponent, der eine Aussage über die Kinetik macht. In einem doppeltlogarithmisch dargestellten Freisetzungsdigramm wurden Freisetzungswerte bis 60 % Freisetzung ( $M_t/M_\infty < 0,6$ ) aufgetragen. Der Freisetzungsexponent  $n$  wurde über die Steigung der Regressionsgeraden bestimmt.

### 6.4.2. Ähnlichkeitsfaktor $f_2$

Der Ähnlichkeitsfaktor  $f_2$  (engl. similarity factor) wurde nach den Richtlinien der FDA (Shah et al. 1998) berechnet:

$$f_2 = 50 * \log_{10} \left( \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{0,5} * 100 \right) \quad \text{Gl. (14)}$$

In dieser Gleichung stellen  $R_t$  und  $T_t$  die freigesetzten Mengen des Arzneistoffs zum Zeitpunkt  $t$  des Referenz- und Testproduktes dar. Mindestens 12 Messpunkte wurden als Mittelwert verwendet um den  $f_2$ -Wert zu bestimmen. Der  $f_2$ -Wert reagiert sensibel auf die Anzahl der Messungen. Aus diesem Grunde wurde nach 85 % freigesetztem

Anteil nur noch ein Messpunkt mit in die Berechnung einbezogen.  $f_2$ -Werte zwischen 50 und 100 repräsentieren Gleichheit zwischen Test- und Referenzprodukt. Werte kleiner als 50 ( $0 < f_2 < 50$ ) implizieren einen signifikanten Unterschied.

### 6.4.3. Mittlere Auflösungszeit (MDT)

Die mittlere Auflösungszeit (MDT) bis zu einem Wert von 80 % Freisetzung ( $MDT_{80\%}$ ) wurde von einigen Chargen nach der Gleichung (15) berechnet (Langguth et al., 2004):

$$MDT = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[ (c_{i+1} - c_i) * \left( \frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_{\infty}} \quad \text{Gl. (15)}$$

In dieser Formel stellt  $c$  die Konzentration,  $t$  die Zeit und  $c_{\infty}$  die Endkonzentration dar.

## 6.5. Methoden der Modellentwicklung

### 6.5.1. Mathematische Modellierung

Alle mathematischen Berechnungen wurden mit der Software Mathematica Version 7 durchgeführt (Wolfram Research Europe Ltd., Oxfordshire, UK).

### 6.5.2. Modellierung durch künstliche neuronale Netze und genetische Programmierung

Die Modellierung durch KNN erfolgte unter Zuhilfenahme von 20 Rechnerstationen die alle unter Linux betrieben wurden. Nets2010 (Eigenprodukt von Aleksander Mendyk) wurde als KNN-Simulationssoftware benutzt. Die Struktur des rekurrenten (rückgerichteten) KNN wurde von 1-5 verdeckten Zwischenschichten, mit über 200 Knotenpunkten pro Schicht, variiert. Ca. 3500 KNN wurden so durch Kreuzvalidierung trainiert. Drei Eingabeeinheiten, Extrudatdurchmesser und -länge und die Freisetzungszeit wurden dem KNN präsentiert. Gemessen wurde der freigesetzte Anteil Diprophyllin als Ausgabeeinheit.

Funktionen für die Weibullparameter wurden durch genetische Programmierung unter Verwendung des `rgp`-Paketes der Open Source Software statistical environment R (<http://www.r-project.org/>) ermittelt.

## 7. Literatur

- AHMED S. I. & MOHAN J. (2010). Modulating the release behaviour and kinetic evaluation of diclofenac sodium from natural polymers. *International Journal of ChemTech Research*, 2, 834-841.
- APICELLA A., CAPELLO B., DEL NOBILE M.A., LA ROTONDA M.I., MENISITIERI G. & NICOLAIS L. (1993). Poly(ethylene oxide) (PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release. *Biomaterials*, 14, 83-90.
- AZARMI S., ROA W. & LÖBENBERG R. (2007). Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 328, 12-21.
- BAKER R. (1987). *Controlled Release of Biologically Active Agents*, John Wiley&Sons, New York.
- BAVEJA S.K., RANGA RAO K.V. & PADMALATHA DEVI K. (1987). Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\beta$ -adrenergic blockers. *International Journal of Pharmaceutics*, 39, 39-45.
- BHARDWAJ V., VIKESH S., GOYAL N., SALIM M.D. & SHARMA P.K. (2010). Formulation and evaluation of fast disintegrating sublingual tablets of amlodipine besylate using different superdisintegrants. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2, 89-92.
- BHOSALE U.V., KUSUM DEVI V., NIMISHA J. & SWAMY P.V. (2010). Effect of polymer concentration and viscosity grade on atenolol release from gastric floating drug delivery systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 44, 267-273.
- BORGQUIST P., NEVSTEN P., NILSSON B., REINE WALLENBERG L. & AXELSSON A. (2004). Simulation of the release from a multiparticulate system validated by single pellet dose release experiments. *Journal of Controlled Release*, 97, 453-465.
- BORGQUIST P., KÖRNER A., PICULELL L. LARSSON A. & AXELSSON A. (2006). A model for the drug release from a polymer matrix tablet-effects of swelling and dissolution. *Journal of Controlled Release*, 113, 216-225.
- BOURQUINN J., SCHMIDLI H., VAN HOOGEVEST P. & LEUENBERGER H. (1998). Comparison of artificial neural networks (ANN) with classical modeling techniques using different experimental design and data from a galenical study on a solid dosage form. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6, 287-300.
- BRANDL F., KASTNER F., GSCHWIND R.M., BLUNK T., TESSMAR J. & GÖPFERICH A. (2010). Hydrogel-based drug delivery systems: Comparison of drug diffusivity and release kinetics. *Journal of Controlled Release*, 142, 221-228.
- BREITKREUTZ J., SALEH F., KIERA C., KLEINEBUDDE P. & WIEDEY W. (2003). Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56, 255-260.
- BRIER M., ZURADA J.M. & ARONOFF G.R. (1995). Neural network predicted peak and trough gentamicin concentrations. *Pharmaceutical Research*, 12, 406-412.

- BROSTRÖM M., ENESTAM S., BACKMAN R. & MÄKELÄ K. (2011). Condensation in the KCl-NaCl system. *Fuel Processing Technology*. Doi:10.1016/j.fuproc.2011.08.006.
- BUNJES H., WESTESEN K. & KOCH M.H.J. (1996). Crystallization tendency and polymorphic transitions in triglyceride nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 129, 159-173.
- CHAUHAN B., SHIMPI S. & PARADKAR A. (2005). Preparation and characterisation of etoricoxib solid dispersions using lipid carriers by spray drying technique. *AAPS PharmSciTech*, 6, E405-E411.
- CHOW H.H., TOLLE K.M., ROE D.J., ELSEBERRY V. & CHEN H. (1997). Application of neural networks to population pharmacokinetic data analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86, 840-845.
- CHOY Y.W., KHAN N. & YUEN K.H. (2005). Significance of lipid matrix aging on in vitro release and in vivo bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 299, 55-64.
- CLEEK R.L., TING K.C., ESKIN S.G. & MIKOS A.G. (1997). Microparticles of poly(DL-lactic-co-glycolic acid)/poly(ethylene glycol) blends for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 48, 289-268.
- COLBOURN E.A., ROSKILLY S.J., ROWE R.C. & YORK P. (2011). Modelling formulations using gene expression programming-A comparative analysis with artificial neural networks. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, 366-374.
- CRAIG D.Q.M. & NEWTON J.M. (1991). Characterisation of polyethylene glycols using differential scanning calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics*, 74, 33-41.
- CRANK J. (1975). *The mathematics of diffusion*, Clarendon Press, Oxford.
- DALY P.B., DAVIS S.S & KENNERLEY J.W. (1984). The effect of anionic surfactants on the release of chlorpheniramine from a polymer matrix tablet. *International Journal of Pharmaceutics*, 18, 201-205.
- DO D.Q., ROWE R.C., YORK P. (2008). Modelling drug dissolution from controlled release products using genetic programming. *International Journal of Pharmaceutics*, 351, 194-200.
- FAN, L.T. & SINGH, S.K. (1989). *Controlled release A quantitative treatment*, Springer Verlag, Berlin.
- FANG W., MAYAMA H. & TSUJII K. (2007). Spontaneous formation of fractal structures on triglyceride surfaces with reference to their super water-repellent properties. *Journal of Physical Chemistry*, 111, 564-571.
- FAROONGSARNG D. & PECK G.E. (1994). The swelling & water uptake of tablets III: moisture sorption behaviour of tablet disintegration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 20, 779-798.
- FICK A. (1855). Ueber Diffusion, *Poggendorf's Annalen der Physik*, Verlag von Johann Ambrosius Barth aus Leipzig, 59-86.
- GIUNCHEDI P., MAGGI L., CONTE U. & LA MANNA A. (1993). Linear extended release of water-insoluble drug, carbamazepine, from erodible matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 94, 15-22.

- GLAESSL B., SIEPMANN F., TUCKER I. & SIEPMANN J. (2010). Deeper insight into the drug release mechanisms in Eudragit RL-based delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 389, 139-146.
- GRAY V., KELLY G., XIA M., BUTLER C., THOMAS S. & MAYOCK S. (2009). The science of USP 1 and 2 Dissolution: Present challenges and future relevance. *Pharmaceutical Research*, 26, 1289-1300.
- GUSE C., KOENNINGS S., KREYE F., SIEPMANN F., GOEPFERICH A. & SIEPMANN J. (2006). Drug release from lipid-based implants: Elucidation of the underlying mass transport mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 314, 137-144.
- HARWOOD R.J. & SCHWARTZ J.B. (1982). Drug release from compression molded films: Preliminary studies with pilocarpine. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 8, 663-682.
- HERMANN S., WINTER G., MOHL S., SIEPMANN F. & SIEPMANN J. (2007). Mechanisms controlling protein release from lipidic implants: Effects of PEG addition. *Journal of Controlled Release*, 118, 161-168.
- HIGUCHI T. (1961). Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50, 874-875.
- HUBER H.E. & CHRISTENSON G.L. (1968). Utilization of hydrophilic gums for the control of drug substance release from tablet formulations II. Influence of tablet hardness and density on dissolution behaviour. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57, 164-166.
- HUSSAIN A.S., JOHNSON R.D., VACHHARAJANI N.N. & RITSCHEL W.A. (1993). Feasibility of developing a neural network prediction of human pharmacokinetic parameters from animal data. *Pharmaceutical Research*, 10, 466-469.
- INGHELBRECHT S., REMON J.P., FERNANDES DE AGUIAR P., WALCZAK B., LUC MASSART D., VAN DE VELDE F., DE BAETS P., VERMEERSCH H. & DE BACKER P. (1997). Instrumentation of roll compactor and the evaluation of the parameter settings by neural networks. *International Journal of Pharmaceutics*, 148, 103-115.
- JU R.T.C., NIXON P.R., PATEL M.V., & TONG D.M. (1995). Drug release from hydrophilic matrices. 2. A mathematical model based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 1464-1477.
- KANDIMALLA K.K., KANIKKANNAN N. & SINGH M. (1999). Optimization of a vehicle mixture for the transdermal delivery of melatonin using artificial neural networks and response surface method. *Journal of Controlled Release*, 61, 71-82.
- KARARLI T.T., HURLBUT J.B., & NEEDHAM T.E. (1989). Glass-rubber transitions of cellulosic polymers by dynamic mechanical analysis. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79, 845-848.
- KHAN N. & CRAIG D.Q.M. (2004). Role of blooming in determining the storage stability of lipid based dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 2962-2971.
- KOZA J.R. (1998). *Genetic programming: on the programming of computers by means of natural selection*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.

- KRAUSE J. (2008). Novel pediatric formulations for the drug sodium benzoate. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- LANGGUTH P., FRICKER G. & WUNDERLI-AlLENSPACH H. (2004). Biopharmazie. Wiley VCH Verlag, Berlin.
- LAO L.L., PEPPAS N.A., CHIANG BOEY F.Y. & VENKATRAMAN S.S. (2011). Modeling of drug release from bulk-degrading polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 28-41.
- LAPIDUS H. & LORDI N.G. (1968). Drug release from compressed hydrophilic matrices. *Research Articles*, 57, 1292-1301.
- LECOMTE F., SIEPMANN J., WALTHER M., MACRAE R.J. & BODMEIER R. (2003). Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns. *Journal of Controlled Release*, 89, 457-471.
- LEE P. I. (2011). Modeling of drug release from matrix systems involving moving boundaries: Approximate analytical solutions. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 18-27.
- LIU J., ZHANG F. & MCGINITY J.W. (2001). Properties of lipophilic matrix tablets containing phenylpropanolamine hydrochloride prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52, 181-190.
- MAGGI L., SEGAL E., TORRE M.L., OCHOA MACHISTE E. & CONTE U. (2002). Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study. *Biomaterials*, 23, 1113-1119.
- MANSA R.F., BRIDSON R.H., GREENWOOD R.W., BARKER H. & SEVILLE J.P.K. (2008). Using intelligent software to predict the effects of formulation and processing parameters on roller compaction. *Powder Technology*, 181, 217-225.
- MARUCCI M., RAGNARSSON G., VON CORSWANT C., WELINDER A., JARKE A., ISELAU F. & AXELSSON A. (2011). Polymer leaching from film coating: Effects on the coating transport properties. *International Journal of Pharmaceutics*, 411, 43-48.
- MENDYK A. & JACHOWICZ R. (2007). Unified methodology of neural analysis in decision support systems built for pharmaceutical technology. *Expert Systems with Application*, 32, 1124-1131.
- MENDYK A., KLEINEBUDDE P., THOMMES M., YOO A., SZLEK J. & JACHOWICZ R. (2010). Analysis of pellet properties with use of artificial neural networks. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41, 4421-4429.
- MICHALK A. (2007). Geschmacksmaskierung durch Festfett-Extrusion. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- MÖCKEL J.E. & LIPPOLD B.C. (1993). Zero-order drug release from hydrocolloid matrices. *Pharmaceutical Research*, 10, 1066-1070.
- MODASIA M.K., LALA I.I., PRAJAPATI B.G., PATEL V.M. & SHAH D.A. (2009). Design and characterization of fast disintegrating tablets of piroxicam. *International Journal of PharmTech Research*, 1, 353-357.

- NAKANO M., OHMORI N., OGATA A., SUGIMOTO K., TOBINO Y., IWAOKU R., & JUNI K. (1983). Sustained release of theophylline from hydroxypropylcellulose tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72, 378-380.
- OKHAMAFE A.O. & YORK P. (1987). Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 438-443.
- OPDEBEECK J.P. & TUCKER I.G. (1993). A cholesterol implant used as a delivery system to immunize mice with bovine serum albumin. *Journal of Controlled Release*, 23, 271-279.
- PEPPAS N.A. (1985). Analysis of fickian and nonfickian drug release from polymers. *Pharm Acta Helv* 60, 110-111.
- PERISSUTTI B., RUBESSA F., MONEGHINI M. & VOINOVICH D. (2003). Formulation design of carbamazepine fast-release tablets prepared by melt granulation technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 256, 53-63.
- PINTO J.F. & SILVERIO N.P. (2001). Assesment of the extrudability of three different mixtures of saturated polyglycolysed glycerides by determination of the "specific work of extrusion" and by capillary rheometry. *Pharmaceutical Development and Technology*, 6, 117-128.
- PORTER C.J.H. & CHARMAN W.N. (2001). In vitro assesment of oral lipid based formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50, 127-147.
- PRABHU S., ORTEGA M. & MA C. (2005). Novel lipid-based formulations enhancing the in vitro dissolution and permeability characteristics of poorly water soluble model drug, piroxicam. *International Journal of Pharmaceutics*, 301, 209-216.
- QI S., DEUTSCH D. & CRAIG D.Q.M. (2008). An investigation into the mechanisms of drug release from taste-masking fatty acid microspheres. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 3842-3854.
- QUADIR A. & KOLTER K. (2006). A comparative study of current superdisintegrants. <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=378399>.
- REITZ C. (2007). Extrudierte Fettmatrizes mit retardierter Wirkstofffreigabe. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- REITZ C., STRACHAN C. & KLEINEBUDDE P. (2008). Solid lipid extrudates as sustained-release matrices: The effect of surface structure on drug release properties. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35, 335-343.
- SACKET K.C. & NARASIMHAN B. (2011). Mathematical modeling of polymer erosion: Consequences for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 104-114.
- SAKELLARIOU P., ROWE R.C. & WHITE E.F.T. (1985). The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coatings. *International Journal of Pharmaceutics*, 27, 267-277.
- SATO K., UENO S. & YANO J. (1999). Molecular interactions and kinetic properties of fats. *Progress in Lipid Research*, 38, 91-116.

- SATO K. (2001). Crystallization behaviour of fats and lipids-a review. *Chemical Engineering Science*, 56, 2255-2265.
- SCHULZE S. & WINTER G. (2009). Lipid extrudates as novel sustained release systems for pharmaceutical proteins. *Journal of Controlled Release*, 134, 177-185.
- SHAH V.P., TSONG Y., SATHE P., & LIU J.P. (1998). In vitro dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, *f<sub>2</sub>*. *Pharmaceutical Research*, 15, 889-896.
- SHIBATA Y., FUJII M., KOKUDAI M., NODA S., OKADA H., KONDOH M. & WATANBE Y. (2006). Effect of characteristics of compounds on maintenance of an amorphous state in solid dispersion with crospovidone. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96, 1537-1547.
- SIEPMANN J., AINAOUI A., VERGNAUD J.M. & BODMEIER R. (1998). Calculation of the dimensions of drug-polymer devices based on diffusion parameters. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 87, 827-832.
- SIEPMANN J., LECOMTE F. & BODMEIER R. (1999). Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. *Journal of Controlled Release*, 60, 379-389.
- SIEPMANN J., SIEPMANN F. & FLORENCE A.T. (2006). Local controlled drug delivery to the brain: Mathematical modeling of the underlying mass transport mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, 314, 101-119.
- SIEPMANN F., HERRMANN S., WINTER G. & SIEPMANN J. (2008). A novel mathematical model quantifying drug release from lipid implants. *Journal of Controlled Release*, 138, 233-240.
- SIEPMANN J. & GÖPFERICH A. (2001). Mathematical modeling of bioerodible polymeric drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 229-247.
- SIEPMANN J. & PEPPAS N.A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48, 139-157.
- SIEPMANN J. & SIEPMANN F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364, 328-343.
- SIEPMANN J. & SIEPMANN F. (2011). Mathematical modeling of drug release from lipid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 42-53.
- SINGH S.K., MISHRA D.N., JASSAL R. & SONI P. (2009). Fast disintegrating combination tablets of omeprazole and domperidone. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2, 54-62.
- STRECKER S. (1997). *Künstliche Neuronale Netze-Aufbau und Funktionsweise*. Arbeitspapiere WI, Nr. 10, ACS Publications, Washington DC.
- SUTANANTA W., CRAIG D.Q.M. & NEWTON J.M. (1994). The effects of ageing on the thermal behaviour and mechanical properties of pharmaceutical glycerides. *International Journal of Pharmaceutics*, 111, 51-62.
- TELANG C., SURYANARAYANAN R. & YU L. (2003). Crystallisation of D-mannitol in binary mixtures with NaCl: phase diagram and polymorphism. *Pharmaceutical Research*, 20, 1939-1945.

- VAN LANGEVELDE A., PESCHAR R. & SCHENK H. (2001). Structure of  $\beta$ -trimyristin and  $\beta$ -tristerain from high resolution x-ray powder diffraction data. *Acta Crystallographica, B* 57, 372-377.
- VAN TOMME S.R., DE GEEST B.G., BRÄCKMANS K., DE SMEDT S.C., SIEPMANN F., SIEPMANN J., VAN NOSTRUM C.F. & HENNINK W.E. (2005). Mobility of model proteins in hydrogels composed of oppositely charged dextran microspheres studied by protein release and fluorescence recovery after photobleaching. *Journal of Controlled Release*, 110, 67-78.
- VERGNAUD J.M. (1993). *Controlled drug release of oral dosage forms*. Ellis Horwood, New York.
- VERHOEVEN E., SIEPMANN F., DE BEER T.R.M, VAN LOO D., VAN DE MOOTER G., REMON J.P., SIEPMANN J. & VERVAET C. (2009). Modeling drug release from hot-melt extruded mini-matrices with constant and non-constant diffusivities. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73, 292-301.
- WESOLOWSKI M. & SZYNKARUK P. (2001). Thermal decomposition of purine derivatives used in medicine. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 65, 599-605.
- WHITTAM J.H. & ROSANO H.L. (1975). Physical aging of even saturated monoacid triglycerides. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 52, 128-133.
- WINDBERGS M. (2009). *Towards a better understanding of lipid based matrices Innovations in the production and analysis of physically stable solid lipid extrudates with tailor-made dissolution profiles*. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- WINDBERGS M., STRACHAN C.J. & KLEINEBUDDE P. (2009a). Tailor-made dissolution profiles by extruded matrices based on lipid polyethylene glycol mixtures. *Journal of Controlled Release*, 137, 211-216.
- WINDBERGS M., GUERES S., STRACHAN C.J. & KLEINEBUDDE P. (2009b). Two-step solid lipid extrusion as a process to modify dissolution behaviour. *AAPS PharmSciTech*, 11, 2-8.
- WINDBERGS M., STRACHAN C.J. & KLEINEBUDDE P. (2009c). Understanding the solid state behaviour of triglyceride solid lipid extrudates and its influence on dissolution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71, 80-87.
- YIN C. & LI X. (2011). Anomalous diffusion of drug release from a slab matrix: Fractional diffusion models. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 78-87.
- ZHANG Y.E. & SCHWARTZ J.B. (2003). Melt granulation and heat treatment for wax matrix-controlled drug release. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29, 131-138.
- ZHAO N. & AUGSBURGER L.L. (2005). Functionality comparison of 3 classes of superdisintegrants in promoting aspirin tablet disintegration and dissolution. *AAPS PharmSciTech*, 6, E634-640.

## 8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität entstanden.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Peter Kleinebudde danke ich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis. Es ist mir durch ihn möglich geworden, die Dinge aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten. Auch für seine Betreuung und Anregungen zu neuen Versuchen möchte ich mich herzlich bei ihm bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jörg Breitreutz möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Koreferates und seine hilfsbereite Art danken.

Einen weiteren besonderen Dank möchte ich Meike Windbergs widmen. Durch sie bin ich während meiner Zeit als Diplomand mit der Festfett Extrusion in Berührung gekommen und konnte viele ihrer Ratschläge für meine Promotion nutzen. Für ihre wissenschaftliche Karriere wünsche ich weiterhin viel Erfolg.

Prof. Jürgen Siepmann und seiner Frau Dr. Florence Siepmann vom INSERM U1008, an der Universität Lille in Frankreich danke ich für die sehr angenehme und erfolgreiche Kooperation zur Entwicklung eines mathematischen Freisetzungsmodells und den wissenschaftlichen Artikel, der aus dieser Kooperation entstanden ist. Ich wünsche ihnen und ihren Kindern für die Zukunft alles Gute.

Dr. Aleksander Mendyk von der Jagiellonen Universität in Krakau, Polen, danke ich auch recht herzlich für das begonnene Projekt zur Eignung von künstlichen neuronalen Netzen für Freisetzungsvorhersagen und hoffe auf eine Fortsetzung des bisherigen Erfolges.

Auch möchte Erik T. Garbacik und Hermann Offerhaus von der Optical Science Group der Universität zu Twente für ihre Bemühungen in der Erprobung von CARS für meine Fragestellungen danken.

Karin Mathée danke ich recht herzlich für die Bereitstellung von DSC-Ergebnissen.

Ich danke auch allen Firmen, die mir ihre Hilfs- und Arzneistoffe zur Verfügung gestellt haben.

Jonathan Vaassen möchte ich meinen ganz besonderen Dank aussprechen. Die Stunden mit ihm im Büro waren die lustigsten in meiner gesamten Promotionszeit. Er hat mich stets zum Lachen gebracht und mich aufgemuntert, wenn es mir mal nicht so gut ging. Dafür danke ich ihm vom ganzen Herzen.

Auch den anderen Kollegen vom Institut für Pharmazeutische Technologie möchte ich ganz herzlich danken; jenen Kollegen, die mich in die Bedienung von diversen Geräten eingewiesen haben, die Messungen mit mir und für mich durchgeführt haben, die für mich im Studenten-Praktikum eingesprungen sind, wenn ich mal nicht konnte und die auch einfach nur mal gefragt haben, wie es mir geht.

Ohne meine Familie wäre ich nicht der, der ich heute bin. Ohne ihre Fürsorge und Warmherzigkeit ginge dies alles gar nicht. Aus diesem Grunde gilt mein besonderer Dank meiner Familie, meinen Eltern, meinen beiden älteren Brüdern und ihren Frauen, meine beiden Schwägerinnen und den Kindern in unserer Familie.

Nicht zuletzt möchte ich meine Frau Filiz erwähnen, die ich im Laufe meiner Zeit als Doktorand kennengelernt und schließlich geheiratet habe. Ihr möchte ich für das Vertrauen und die Geduld danken, die sie aufgebracht hat und freue mich auf ein Leben mit ihr.

Allen weiteren Menschen, die ich in dieser Danksagung vergessen habe und die sich daher vielleicht ausgeschlossen fühlen, möchte ich danken und bitte um Verzeihung, dass ich sie hier nicht mit einschließen konnte.

