

Extrudierte feste Dispersionen zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Elena Reitz

aus Viersen

Düsseldorf, Januar 2014

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. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe.....	1
1.2. Feste Kristallsuspensionen	3
1.3. Schmelzextrusion	5
1.4. Verweilzeit in der Extrusion	5
1.5. Tablettierung fester Dispersionen.....	7
2. Ziele der Arbeit	9
3. Ergebnisse und Diskussion	10
3.1. Xylitol als Trägermaterial.....	10
3.1.1. Einleitung.....	10
3.1.2. Vergleich der Extrusionsprozesse mit Xylitol und Mannitol.....	12
3.1.3. Charakterisierung arzneistoffhaltiger Extrudate	13
3.1.4. Zusammenfassung.....	16
3.2. Prozessverständnis durch Verweilzeitanalyse	18
3.2.1. Einleitung.....	18
3.2.2. Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung eines Schmelzextrusionsprozesses.....	18
3.2.3. Abschätzung der Modellparameter	21
3.2.4. Systematische Untersuchung der Einflüsse der Pulverdosierrate, der Schneckendrehzahl und der Schmelzviskosität auf die Verweilzeitverteilung	23
3.2.5. Bedeutung der Ergebnisse für die Extrusion mit Xylitol.....	32
3.2.6. Zusammenfassung.....	33
3.3. Prozessoptimierung für die Verwendung von Xylitol.....	35
3.3.1. Einleitung.....	35
3.3.2. Verbesserung der Trägereigenschaften durch Mannitolzusatz	36
3.3.3. Zusammenfassung.....	39
3.4. Weiterentwicklung der Formulierung durch Tensidzusatz.....	40
3.4.1. Einleitung.....	40
3.4.2. Zusatz von Tensiden – Vorversuche	40
3.4.3. Extrusion mit ausgewählten Tensiden	42
3.4.4. Minimierung der Tensidkonzentration.....	45
3.4.5. Erhöhung der Scherrate.....	47
3.4.6. Rolle des hydrophilen Trägermaterials	50
3.4.7. Erhöhung der Arzneistoffkonzentration	51
3.4.8. Natriumlaurylsulfat in der festen Kristallsuspension	51
3.4.9. Zusammenfassung.....	58
3.5. Tablettierung fester Dispersionen.....	59
3.5.1. Einleitung.....	59
3.5.2. Entwicklung einer Tablettiermischung	59

3.5.3.	Tablettierung verschiedener glasartiger fester Lösungen im Vergleich (Soluplus [®] , Kollidon [®] VA 64 und Eudragit [®] EPO)	67
3.5.4.	Zusammenfassung	71
3.6.	Tablettierung fester Kristallsuspensionen	72
3.6.1.	Einleitung	72
3.6.2.	Tabletteneigenschaften	72
3.6.3.	Arzneistofffreisetzung	73
3.6.4.	Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu Tabletten mit festen Lösungen	74
3.6.5.	Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit Griseofulvin	75
3.6.6.	Zusammenfassung	77
3.7.	Bioverfügbarkeitsstudie	78
3.7.1.	Einleitung	78
3.7.2.	Für die Studie verwendete Tabletten	78
3.7.3.	In vivo Studie an Hunden	81
3.7.4.	Zusammenfassung	85
4.	Zusammenfassung	86
5.	Summary	88
6.	Experimenteller Teil	90
6.1.	Materialien	90
6.2.	Methoden	93
6.2.1.	Herstellungsmethoden	93
6.2.2.	Statistische Versuchsauswertung	97
6.2.3.	Analytische Methoden	97
7.	Anhang	107
8.	Literaturverzeichnis	112
9.	Veröffentlichungen	122
10.	Danksagung	124

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
c	Konzentration
CI	Konfidenzintervall
c_0	Konzentration zum Zeitpunkt Null
CV_σ	Variationskoeffizient (Beschreibung des axialen Mischens)
d	Tablettendurchmesser
Dicafos	Dicalciumphosphat
DOE	Design of Experiment
DSC	Thermische Leistungsdifferenzkalorimetrie (differential scanning calorimetry)
E EPO	Eudragit® EPO
F	Bruchkraft
$f(t)$	Funktion der Totzeit
GSS	Feste, glasartige Lösung (glassy solid solution)
h	Tablettenhöhe
ICH	International Conference on Harmonisation
IQB	Interquartilsbreite
k	Geschwindigkeitskonstante
K VA 64	Kollidon® VA 64
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MRT	Mittlere Verweilzeit (mean residence time)
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang
P	Modellvalidität, Lack of fit
PDR	Pulverdosierrate
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
Q^2	Qualität der Vorhersage des Modells
R^2	Bestimmtheitsmaß
RMSEP	Wurzel aus dem Quadrat des Vorhersagefehlers
s	Standardabweichung
SCS	Feste Kristallsuspension (solid crystal suspension)
SDS	Natriumlaurylsulfat (Natriumdodecylsulfat)
SDZ	Schneckendrehzahl
σ	Streuung durch axiales Mischen
σ	Druckfestigkeit der Tabletten
SM	Standardschneckenkonfiguration des Herstellers
SME	Spezifische mechanische Energie

SS	Scherschnecke
SUB	Substanz
t_{25}, t_{50}, t_{75}	Quartile der integrierten Verweilzeitverteilung
t_{tot}	Totzeit
UpM	Umdrehungen pro Minute
\dot{V}	Volumenstrom
V_{misch}	Mischvolumen
V_{tot}	Totvolumen
XRPD	Röntgenpulverdiffraktometrie (x-ray powder diffraction)
$y(t)$	Funktion der Verweilzeitverteilung

1. Einleitung

1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe

Die systematische Suche nach neuen Arzneistoffen hat in den letzten Jahrzehnten mit Hilfe der kombinatorischen Chemie oder Hochdurchsatzanalysen die Anzahl potenzieller Arzneistoffe stark erhöht. Ein Großteil der entwickelten Substanzen besitzt jedoch durch ein hohes Molekulargewicht sowie große Lipophilie (Lipinski 2000) eine schlechte Wasserlöslichkeit.

Eine schlechte Wasserlöslichkeit oder eine langsame Lösungsgeschwindigkeit in Wasser können zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und somit auch reduzierten Wirkung des Arzneistoffs führen, da bei peroraler Einnahme meist nur die im Verdauungsmedium gelösten Moleküle durch intestinale Membranen permeieren können (Fincher 1968).

Um die orale Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen abschätzen zu können, haben Amidon et al. Arzneistoffe nach ihrer Löslichkeit und Permeabilität in vier Klassen (Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem, BCS) eingeteilt (Amidon et al. 1995). Butler und Dressman haben diese Einteilung verfeinert (Butler & Dressman 2010). Sie haben die BCS-Klasse II, welche Arzneistoffe mit schlechter Löslichkeit und guter Permeabilität enthält, unterteilt. Damit berücksichtigen sie neben der Löslichkeit auch die Freisetzungsgeschwindigkeit als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Arzneistoffabsorption (Abbildung 1).

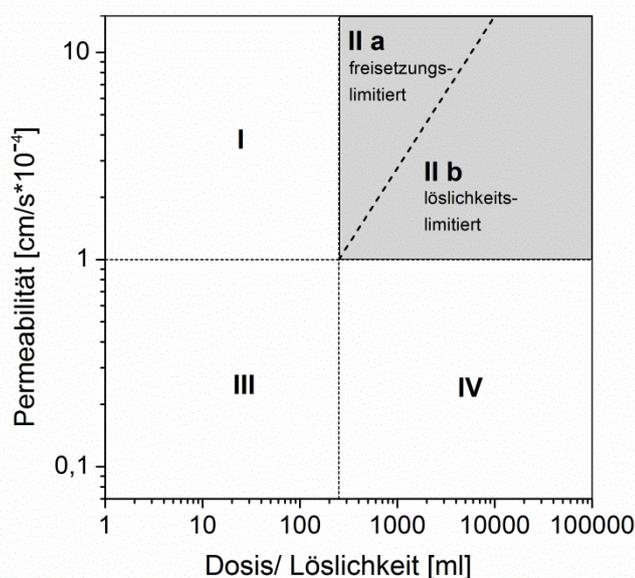


Abbildung 1: Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem modifiziert nach Butler und Dressman (Butler & Dressman 2010)

Arzneistoffe, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit limitiert ist (dissolution rate limited), ordneten sie der BCS Klasse IIa und Arzneistoffe, deren Löslichkeit den limitierenden Faktor darstellt (solubility limited), der BCS Klasse IIb zu. Zusätzlich berücksichtigen sie, wie auch die FDA bei der Einteilung in gut oder schlecht lösliche Arzneistoffe (FDA 2000), die zu applizierende Dosis, weshalb sie nicht die Löslichkeit, sondern das Verhältnis von der Dosis zur Löslichkeit eines Arzneistoffs für die Einteilung verwenden. Die Permeabilität von Arzneistoffen wird ebenso durch die Permeabilität einer Dosis klassifiziert. Wird mindestens 90 % eines Arzneistoffs bei Gabe einer Einzeldosis im Vergleich zu einer intravenösen Applikation absorbiert, so wird diese Substanz als gut permeabel eingestuft.

Für die pharmazeutische Technologie von besonderer Herausforderung sind die Arzneistoffe der BCS Klasse II, welche eine schlechte Löslichkeit oder eine zu langsame Lösungsgeschwindigkeit bei guter Permeabilität, besitzen.

Hier kann beispielsweise die Veränderung der chemischen Struktur durch Salz- (Kawakami 2012) oder Prodrugbildung (Fleisher et al. 1996) bereits zu einer ausreichenden Löslichkeit führen.

Galenische Ansätze zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit sind zum Beispiel Komplex- oder Einschlussverbindungen (Bekers et al. 1991; Charnay et al. 2004; Taupitz et al. 2013). Hier führt das gemeinsame Verarbeiten der schlecht oder langsam löslichen Arzneistoffe mit beispielsweise Cyclodextrinen (Brewster & Loftsson 2007; Carrier et al. 2007; Tokumura et al. 2009) oder Tensiden (Jinno et al. 2000; Van Melkebeke et al. 2006) zu einer gesteigerten Lösungsgeschwindigkeit. Ein ebenso prominenter Ansatz zur Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit ist die Reduzierung der Arzneistoffpartikelgröße. Nach Nernst und Brunner besitzen kleinere Partikel aufgrund ihrer größeren spezifischen Oberfläche eine schnellere Lösungsgeschwindigkeit (Brunner 1904; Nernst 1904). Mittlerweile werden häufig Partikelgrößen im Nanometerbereich (unterhalb von 1 µm) angestrebt, da bei Nanopartikeln auch die Löslichkeit der Stoffe erhöht sein kann (Freundlich 1923).

Ein mittlerweile gängiger Ansatz zur Erhöhung der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit ist die Herstellung der von Sekiguchi und Obi (Sekiguchi & Obi 1961) eingeführten festen Dispersionen (Miller et al. 2007; Vasconcelos et al. 2007; Shah et al. 2013). Hierbei werden die schlecht löslichen Arzneistoffe mit einem häufig hydrophilen Trägermaterial coprozessiert. Dadurch wird die Arzneistofffreisetzung wesentlich durch die Auflösungs-eigenschaften des Trägermaterials bestimmt (Vasconcelos et al. 2007). Der Arzneistoff kann in festen Dispersionen unterschiedlich vorliegen, wobei die Anzahl sowie die Art der Phasenlage zur Charakterisierung der jeweiligen Untergruppe dienen (Leuner & Dressman 2000). Oftmals werden hydrophile Polymere als Trägermaterial verwendet, in denen der Arzneistoff häufig molekulardispers stabilisiert wird (Breitenbach & Mägerlein

2003). Diese Art fester Dispersionen bezeichnet man als glasartige, feste Lösung (GSS). In diesen Formulierungen liegt der Arzneistoff nicht nur in einem hydrophilen Trägermaterial vor, sondern er ist in molekulardispersen Zustand in diesem Träger gelöst, was sowohl die Löslichkeit als auch die Lösungsgeschwindigkeit verbessern kann.

Ein Problem bei festen Dispersionen mit amorphem oder molekulardispers verteiltem Arzneistoff ist deren Lagerungsstabilität. Bei unzureichender kinetischer Stabilisierung des Arzneistoffs kann es zu einer Kristallisation kommen, wodurch die feste Dispersion nicht mehr in ihrer ursprünglichen Form existiert. Aus diesem Grund können feste Dispersionen, in welchen Arznei- und Hilfsstoffe bereits kristallin vorliegen, in Bezug auf die Lagerungsstabilität vorteilhaft bewertet werden. Zu diesen Arten zählt auch die feste Kristallsuspension.

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen festen Dispersionen (K = kristallin, A = amorph)

feste Dispersionen							
Phasen	≥ 2			1			
Arzneistoff	K oder A	A	K	molekulardispers			
Träger	A	K	K	K oder A	A	K	
Untergruppe	glasartige Suspension	amorphes Präzipitat	feste Kristall-suspension	eutektische Mischung	Komplex-verbinding	glasartige feste Lösung	feste Lösung

1.2. Feste Kristallsuspensionen

Feste Kristallsuspensionen (SCS) sind Formulierungen, in denen der Arzneistoff in einer festen Suspension, bestehend aus einem oder mehreren Hilfsstoffen, partikulär verteilt ist. Die Arzneistoff- und Trägerphase(n) sind kristallin und alle Bestandteile weisen diskrete Schmelzpeaks auf, die unabhängig von der Konzentration der jeweils anderen Komponenten sind, was sie von den eutektischen Mischungen abgrenzt (Thommes et al. 2009). Dieses System als vollständig kristalline Formulierung ist im Vergleich zu anderen festen Dispersionen, in denen mindestens der Arzneistoff oder der Träger amorph vorliegen, physikalisch stabil (Thommes et al. 2011).

Als Trägermaterialien für feste Kristallsuspensionen haben sich die Zuckeralkohole bewährt. Bereits DuRoss patentierte das gemeinsame Verarbeiten von kristallinen Zuckeralkoholen mit Arzneistoffen, wobei der Arzneistoff im geschmolzenen Trägermaterial homogen verteilt werden sollte (DuRoss 1991). Dadurch sollte die Weiterverarbeitung und die homogene Verteilung des Arzneistoffs im Endprodukt verbessert werden (DuRoss 1991). Er verwendete für seine Untersuchungen vorrangig Sorbitol oder Mischungen von Sorbitol und Mannitol (DuRoss 1991). Die Zuckeralkohole sind als Träger für feste Kristallsuspensionen

gut geeignet, da sie eine hohe Löslichkeit besitzen und weitestgehend indifferent gegenüber den Arzneistoffen sind. Verschiedene Zuckeralkohole wurden bereits mit Arzneistoffen gemeinsam verarbeitet. So erhöhten sowohl Sjökvist und Nyström, als auch Arias et al. in ihren Untersuchungen die Arzneistofffreisetzung durch gemeinsames Verarbeiten schlecht wasserlöslicher Arzneistoffe (Griseofulvin oder Triamteren) mit Xylitol oder Mannitol (Sjokvist & Nystrom 1991; Arias et al. 1995). Kamiya stellte bei der Herstellung von Griseofulvin-Nanosuspensionen mit Xylitol fest, dass der Zusatz von Xylitol die Aggregation der Griseofulvinpartikel verhinderte (Kamiya et al. 2009).

Die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe kann somit verschiedene Gründe haben. Die Einbettung eines schwer wasserlöslichen Arzneistoffes in eine hydrophile Matrix kann die Benetzbarkeit verbessern. Durch die bessere Benetzbarkeit steht dem Lösungsmittel mehr Arzneistoffoberfläche für den Lösungsprozess zur Verfügung. Zusätzlich kann die Agglomerationstendenz durch Separation der Arzneistoffpartikel voneinander und durch die Verteilung der hydrophoben Partikel in einer hydrophilen Umgebung reduziert werden. Eine reduzierte Agglomerationstendenz sollte dann zu einer höheren Dispersität der Arzneistoffpartikel im Träger führen, was die spezifische Oberfläche des Arzneistoffs und nach Nernst und Brunner somit auch die Auflösungs geschwindigkeit des Arzneistoffs erhöhen sollte (Brunner 1904; Nernst 1904). Zusätzlich kann eine Partikelgrößenreduktion während des Herstellungsprozesses die Auflösungs geschwindigkeit steigern und vorangehende Mahlprozesse zur Mikronisierung schlecht wasserlöslicher Arzneistoffe ersetzen (Mühlenfeld 2013). Das Herstellungsverfahren einer endgültigen Arzneiform könnte somit um einen Verfahrensschritt reduziert werden, was besonders wichtig werden kann, wenn toxische Substanzen verarbeitet werden.

Feste Kristallsuspensionen können über verschiedene Verfahren hergestellt werden. Zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe wurden sie mittels Covermahlung oder Schmelzextrusion hergestellt (Thommes et al. 2011; Mühlenfeld et al. 2013; Reitz et al. 2013). Beide Verfahren lieferten eine verbesserte Lösungsgeschwindigkeit des Griseofulvins. Diese führte zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs im Vergleich zu einem auf dem deutschen Markt befindlichen Produkt, bei welchem der mikronisierte Arzneistoff verwendet wurde, sowie im Vergleich zu einer physikalischen Mischung aus Arznei- und Trägerstoff (Reitz et al. 2013). Bei beiden Verfahren wurden ähnliche Partikelgrößen des Arzneistoffs erzielt (Mühlenfeld et al. 2013; Reitz et al. 2013) jedoch wird durch die Extrusion die feste Kristallsuspension als Extrudat bzw. Granulat gewonnen, welches als staubarmes und besser fließendes Material für die Weiterverarbeitung zu beispielsweise Tabletten, leichter zu handhaben ist als ein Pulver.

1.3. Schmelzextrusion

Extrusion ist nach Kleinebudde (Kleinebudde 1997) ein Verfahren, bei dem eine plastisch verformbare Masse mittels Druck durch eine Öffnung definierter Größe gefördert wird. Zur Extrusion in großtechnischem Maßstab eignen sich besonders die Zweischneckenextruder, die sich durch hohe Durchsatzraten und gutes Durchmischungsvermögen auszeichnen (Kohlgrüber 2008). Dabei liegen zwei Schnecken in einem Zylinder vor, die das Material von einer Einfüllzone bis zur Düse transportieren und vermischen. Die Schnecken können sich dabei gleich- oder gegenläufig zueinander bewegen. Bei der Schmelzextrusion wird das Material mittels einer Schnecke durch einen beheizten Zylinder gefördert, wobei sowohl die Temperatur, als auch die Scherung durch die Schnecke zu einem Schmelzen mindestens einer Komponente führen.

Die Schmelzextrusion ist ein mittlerweile weit verbreitetes Verfahren (Breitenbach 2002; Breitenbach & Mägerlein 2003; Crowley et al. 2007; Repka et al. 2007; Repka et al. 2008), welches für die Herstellung von festen Dispersionen mittlerweile etabliert ist (Breitenbach & Mägerlein 2003; Miller et al. 2007; Shah et al. 2013).

Ein wichtiger Vorteil der Schmelzextrusion, gegenüber anderen Verfahren für die Herstellung fester Dispersionen ist das lösungsmittelfreie Arbeiten. Hierdurch können Zeit und Kosten gespart werden. Zusätzlich ist die Extrusion ein kontinuierliches und effizientes Verfahren, bei dem die Weiterverarbeitung der Extrudate ein weites Feld bietet. Sich anschließen können Rundungs- oder Mahlprozessen, nach denen das entstandene Intermediat beispielsweise abgefüllt oder tablettiert werden kann.

Durch kurze Prozesszeiten ist es unter Umständen sogar möglich hitzeempfindliche Stoffe in der Schmelzextrusion zu verarbeiten (Breitenbach 2002). Variable Prozessparameter, wie die Pulverdosierrate, die Schneckendrehgeschwindigkeit, die Düsengeometrie oder die Schneckenkonfiguration ermöglichen es, den Extrusionsprozess und somit auch die Produkteigenschaften zu beeinflussen.

1.4. Verweilzeit in der Extrusion

Wichtige Parameter zur Charakterisierung eines Extrusionsprozesses sind die Verweilzeit einer Substanz und ihre Verteilung während des Extrusionsprozesses (Todd 1975; Puaux et al. 2000; Baron et al. 2010). Die Verweilzeit ist die Zeit, die ein Partikel vom Einfüllschacht bis zum Verlassen der Düse benötigt. Die Verweilzeitverteilung beschreibt die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines einzelnen Partikels bzw. Moleküls im Extrusionsprozess (Gao et al. 1999).

Eine Verweilzeitanalyse ist für das Verständnis eines Extrusionsprozesses wichtig, da die Verweilzeit die Produktqualität beeinflussen kann (Kohlgrüber 2008; Gao et al. 2012). Lange Verweilzeiten können, insbesondere bei hohen Verarbeitungstemperaturen, wie sie

bei Schmelzextrusionen üblich sind, zu thermischer Zersetzung des Arznei- oder Hilfsstoffs führen (Chokshi & Zia 2004). Eine mögliche Zersetzung kann in toxischen Produkten resultieren. In Bezug auf reaktive Prozesse während der Extrusion ist die Kenntnis der Verweilzeit und ihrer Verteilung notwendig, um sicherzustellen, dass der Prozess vollständig ablaufen kann (Cha & Hanna 2002). Bei der Herstellung fester Dispersionen können zu kurze Verweilzeiten zu einem nicht ausreichenden distributiven und dispersivem Mischen oder zu einem nicht ausreichenden Lösen des Arzneistoffs im Trägermaterial führen. Für feste Dispersionen ist somit eine ausreichend lange Verweilzeit gewünscht, die eine möglichst gute Verteilung des Arzneistoffs gewährleistet, wodurch ein optimaler pharmazeutischer Effekt erzielt werden kann. Die Verweilzeit sollte gleichzeitig auch kurz genug sein, um eine thermische Belastung der Substanzen während des Prozesses zu vermeiden und zudem effizient zu arbeiten.

Ein gängiges Verfahren zur Bestimmung der Verweilzeit eines Extrusionsprozesses ist das Messen der Zeit, die eine Markersubstanz vom Pulvereinfüllschacht bis zur Düse benötigt (Naor & Shinnar 1963; Todd 1975). Dabei sollte sich der Extrusionsprozess, insbesondere hinsichtlich der ihn beeinflussenden Parameter, wie Druck oder Materialtemperatur, im Gleichgewicht befinden. Die Messung beginnt durch Hinzugeben der Markersubstanz in den Einfüllschacht (Todd 1975). Als Markersubstanz eignen sich nur Substanzen, welche keine stofflichen Wechselwirkungen mit dem zu charakterisierenden Material eingehen. Zudem sollte die Markersubstanz gut detektierbar sein, da eine möglichst geringe Menge eingesetzt werden sollte, um die rheologischen Eigenschaften des zu charakterisierenden Materials nicht zu beeinflussen (Gao et al. 2012). Markersubstanzen können über vielfältige Methoden detektiert werden, wie beispielsweise spektroskopische oder bildanalytische Methoden (Gao et al. 1999; Nikitine et al. 2009; Lee et al. 2012; Mu & Thompson 2012).

Zur Ableitung von Parametern aus einer Verweilzeitanalyse, die zur Interpretation eines Extrusionsprozesses herangezogen werden können, werden mathematische Modelle benötigt, welche die Verweilzeitverteilung eines Stoffes im Extruder beschreiben.

Es gibt verschiedene Ansätze, die Verweilzeit eines Extrusionsprozesses mathematisch zu beschreiben. Erste Modelle zur Verweilzeit in Reaktoren sind bei Danckwerts (Danckwerts 1953) zu finden, der die Verweilzeit in kontinuierlichen, flüssigen Systemen beschrieb. Er differenzierte dabei zwischen idealer Strömung, resultierend in einer Pfropfenströmung des Markers, und idealem Mischen. Er beschrieb jedoch, dass sich reale Systeme immer zwischen beiden Extremen befinden.

Mehrere mathematische Modelle zur Beschreibung der Verweilzeiten wurden in den darauf folgenden Jahren eingeführt (Taylor 1954; Wolf & Resnick 1963; Rogers & Gardner 1979; Meijer & Elemans 1988; Baron et al. 2010). Die meisten Modelle können auf zwei grundlegende Konzepte zurückgeführt werden (Levenspiel 1967; Nauman 2008). Das erste

Konzept, das „tanks in series“ - Modell, besteht aus einer Verknüpfung von Pfropfenfluss in einem röhrenförmigen Reaktor und einem perfekten Mischen in einem kontinuierlich durchmischten Tankreaktor (Levenspiel 1967). Beim „axial dispersion“ - Modell wird ein weitestgehend physikalischer Ansatz verfolgt (Levenspiel 1967), der die Bewegung des Materials in einer Prozesseinheit mehr gewichtet. Hierbei sind die Länge der Prozesseinheit, die Materialgeschwindigkeit und die Bewegung des Materials durch Diffusion von großer Bedeutung. Beide Konzepte wurden in den letzten Jahren weiterentwickelt (Roemer & Durbin 1967; Rogers & Gardner 1979; Pegoraro et al. 2012) und auf die Schmelzextrusion übertragen (Todd 1975; Vainio et al. 1995; Gautam & Choudhury 1999; Puaux et al. 2000; Baron et al. 2010).

Damit war es möglich, die Verweilzeit von Substanzen in der Extrusion anhand von Prozessparametern und Schneckenkonfigurationen abzuschätzen. Die meisten Modelle waren jedoch nur für die bei der Entwicklung der Modelle eingesetzten Substanzen oder Mischungen sowie bei bestimmten Geräten anwendbar (Meijer & Elemans 1988; Ganjyal & Hanna 2002).

Puaux et al. (2000) testete mehrere dieser Modelle zur Beschreibung der Verweilzeit eines Extrusionsprozesses. Sie fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen einem weiterentwickelten „tanks in series“- und einem weiterentwickelten „axial dispersion“-Modell. Das „tanks in series“- Modell wurde aufgrund der einfacheren Berechnung vorteilhaft bewertet (Puaux et al. 2000).

Weitere Ansätze sind 3D-Modelle, die die Bewegung des Materials im Zylinder beschreiben (Lawal & Kalyon 1995). Die Finite Elemente Methode ist geeignet, um Materialbewegungen in einem gesamtheitlichen Bewegungsmuster zu beschreiben. Die Diskrete Elemente Methode, ein weiterer numerischer Ansatz, beschreibt die Bewegung einzelner Partikel (Meijer & Elemans 1988). Auch simple Anpassungsmethoden wurden zur Beschreibung der Verweilzeit genutzt (Todd 1975; Ganjyal & Hanna 2002; Mu & Thompson 2012). Diese wurden meist ohne physikalische Zusammenhänge entwickelt und konnten nicht universell eingesetzt werden.

1.5. Tablettierung fester Dispersionen

Bei der Entwicklung von Arzneiformen ist, wenn möglich, die feste orale Darreichungsform aufgrund der vergleichsweise kostengünstigeren Herstellung aber vor allem wegen der hohen Patientenakzeptanz bevorzugt (Alam et al. 2013).

Viele Untersuchungen zeigten Möglichkeiten zur Formulierung schnell freisetzender fester Dispersionen mit schwer wasserlöslichen Arzneistoffen. Jedoch hat sich die Forschung bezüglich der festen Dispersionen vornehmlich mit der Herstellung und Weiterentwicklung der festen Dispersionen an sich beschäftigt und nur geringfügig mit der Weiterverarbeitung

dieser zu festen Darreichungsformen. Dies spiegelt sich in der Anzahl der auf dem Markt befindlichen Produkte, die feste Dispersionen enthalten, wider (Chokshi & Zia 2004; Okonogi & Puttipatkhachorn 2006; Tiwari et al. 2009). Offensichtlich ist das Weiterverarbeiten der festen Dispersionen zu festen peroralen Arzneiformen von besonderer Herausforderung (Tiwari et al. 2009).

Akbuga et al. (1988) berichtete, dass Tabletten mit festen Dispersionen ohne Zusatz von Zerfallhilfsmitteln nicht zerfielen, sondern erodierten und den Arzneistoff nicht mehr schnell freisetzen. Jedoch findet man zur Tablettierung fester Dispersionen nur wenige Untersuchungen, die sich systematisch mit dem Problem der Tablettierung fester Dispersionen auseinandersetzen. Sjökvist und Nyström beschäftigten sich mit der Tablettierung von festen Dispersionen aus Xylitol und Griseofulvin als Beispiel für eine feste Dispersion, welche mittels der Schmelzmethode hergestellt wurde (Sjokvist & Nystrom 1991). Sie beschrieben Zusammenhänge zwischen Tablettenhärte und Zerfallszeit. Bei Verwendung hoher Presskräfte zerfielen die Tabletten nicht mehr schnell und die Arzneistofffreisetzung war beeinträchtigt (Sjokvist & Nystrom 1991). Auch Bielefeldt (2005) untersuchte systematisch die Tablettierung von festen Dispersionen mit PEG 4000 als Trägermaterial. Es resultierte eine Tablettenrezeptur mit einem Anteil von 70 % MicrocelLac 100 (75 % α -Lactose-Monohydrat und 25 % Mikrokristalline Cellulose) als Bindemittel und 4 % Sprengmittel (quervernetzte Carboxymethylcellulose), mit der die ausgewählte feste Dispersion aus PEG 4000 und Piroxicam zu einer schnell zerfallenden und vor allem schnell freisetzenden Tablette verarbeitet werden konnte (Bielefeldt 2005). Jedoch zeigten die in beiden Studien verwendeten Trägermaterialien keine Gelbildung bei Kontakt mit Wasser, was eine Formulierung zu schnell freisetzenden Tabletten vereinfachte. Polymere, die eine solche Gelbildung bei Kontakt mit Wasser zeigen, werden aber häufig zur Formulierung von festen Dispersionen eingesetzt. Hughey untersuchte die Tablettierung von festen Dispersionen mit Soluplus[®] unter Zusatz von nicht-organischen Salzen, wie Bicarbonaten (Hughey et al. 2013). Die Salze führten zu schnellem Tablettenzerfall, wodurch die schnelle Arzneistofffreisetzung aus den festen Dispersionen mit Soluplus[®] beibehalten werden konnte (Hughey et al. 2013). Hier wurde deutlich, dass die schnelle Arzneistofffreisetzung durch einen schnellen Zerfall der Tabletten nicht beeinflusst ist. In dieser Untersuchung, ebenso wie bei Bielefeldt, wurden jedoch nur wenige Hilfsstoffe zur Tablettierung getestet, weshalb der Bedarf nach weiteren Untersuchungen zur Tablettierung fester Dispersionen immer noch besteht.

2. Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die Herstellung fester Kristallsuspensionen durch Schmelzextrusion. Dabei sollte die Herstellung durch Verwendung eines niedriger schmelzenden Trägermaterials bei Temperaturen unter 100 °C ermöglicht werden.

Die Durchführung von Verweilzeitmessungen sollte zu einem besseren Verständnis des Herstellungsprozesses der festen Kristallsuspensionen führen. Für die Analyse der Verweilzeitmessungen war die Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilungen notwendig.

Die Optimierung des Herstellungsprozesses durch Suche nach einem geeigneten Trägermaterial, sowie die Verbesserung der Formulierung hinsichtlich einer schnellen Arzneistofffreisetzung waren von Bedeutung.

In einem Kooperationsprojekt mit der Firma BASF SE sollte eine Tablettenrezeptur für die Tablettierung von glasartigen, festen Lösungen gefunden werden, welche die schnelle Arzneistofffreisetzung aus den festen, glasartigen Lösungen nicht beeinträchtigte. Ziel war eine universell einsetzbare Tablettenrezeptur, die anschließend auch für die Tablettierung der festen Kristallsuspensionen verwendet werden konnte.

In einer Bioverfügbarkeitsstudie an Beagle Hunden sollten die endgültige Formulierung mit einer festen Kristallsuspension gegen Marktprodukte verglichen werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Xylitol als Trägermaterial

3.1.1. Einleitung

Zur Herstellung von festen Kristallsuspensionen (SCS) wurde in vorangegangenen Arbeiten (Thommes et al. 2011; Mühlenfeld et al. 2013; Reitz et al. 2013) bevorzugt Mannitol als Trägermaterial genutzt. Aufgrund seines hohen Schmelzpunktes bei 165 °C (Schmidt & Lang 2012) ist zu beachten, dass zur Schmelzextrusion mit Mannitol verwendete Arzneistoffe bei dieser Prozesstemperatur während des Extrusionsprozesses stabil bleiben müssen. Hinzu kommt eine geringe Schmelzviskosität des Mannitols von etwa 0,03 Pas bei 165 °C (Reitz et al. 2013), die vergleichbar mit der Viskosität von Triglyceriden (Schmidt & Lang 2012) ist. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse bezüglich der Beeinflussung der Partikelgröße im Extrusionsprozess in einer vorangegangenen, eigenen Arbeit (Reitz 2011) war es nicht vorstellbar, in einer Mannitolschmelze mit so geringer Viskosität ausreichende Scherkräfte aufzubauen, um mikronisierte Arzneistoffpartikel während des Extrusionsprozesses gleichzeitig zu mahlen. Damit würde das Konzept der Partikelgrößenreduktion, welches neben der besseren Benetzung und der hohen Dispersität in festen Kristallsuspensionen die Lösungsgeschwindigkeit erhöhen sollte, nicht zur Verbesserung dieser beitragen. Eine Viskositätserhöhung des Trägermaterials könnte über eine Erhöhung der Scherkräfte des Materials untereinander die Partikelgrößenreduktion unterstützen. In der Schmelzextrusion mit Polymeren wird eine Viskositätserhöhung gewöhnlich durch Senkung der Verarbeitungstemperatur erreicht. Dieser Schritt hat sich in Experimenten mit Mannitol als Trägersubstanz als besonders kritisch erwiesen (Reitz et al. 2013). Mannitol reagierte auf Senkung der Temperatur sehr empfindlich, was häufig zu einem Auskristallisieren des Materials in der Düse und somit zu einer Unterbrechung des Prozesses führte (Reitz 2011).

Aus den oben genannten Gründen wurde ein alternativer Träger mit ähnlichen Eigenschaften wie Mannitol und idealerweise höherer Viskosität gesucht, der ebenfalls eine schnelle Arzneistofffreisetzung aus den festen Kristallsuspensionen ermöglichte.

Träger für feste Kristallsuspensionen sollten idealerweise einen niedrigen Schmelzpunkt besitzen, um eine thermische Belastung des Arzneistoffs zu reduzieren. Zudem sollten sie nach dem Schmelzen schnell auskristallisieren, was eine zügige Weiterverarbeitung ermöglichen sollte.

Der strukturverwandte Zuckeralkohol Xylitol wurde als alternatives Trägermaterial für Mannitol ausgewählt. Xylitol wurde bereits mit Griseofulvin in einem Schmelzprozess zu festen Dispersionen verarbeitet (Sjokvist & Nystrom 1991; Thommes et al. 2009). Xylitol weist ebenso wie Mannitol eine sehr gute Wasserlöslichkeit auf (Schmidt & Lang 2012).

Durch den niedrigeren Schmelzpunkt von Xylitol (95 °C) (Schmidt & Lang 2012) ist eine Verarbeitungstemperatur der Schmelze unterhalb von 100 °C wahrscheinlich. Dies bedeutet ein geringeres Risiko der thermischen Zersetzung von Arzneistoffen während des Extrusionsprozesses.

Die in Abbildung 2 dargestellten Fließkurven sollten zum Vergleich der Schmelzviskositäten der beiden Zuckeralkohole dienen. Dazu wurden die beiden Zuckeralkohole jeweils auf eine Temperatur 5 °C oberhalb ihres Schmelzpunktes erhitzt (siehe Kapitel 6.2.3.1). Bei niedrigen Scherraten sank bei beiden Komponenten die Viskosität unter Scherung und erreichte ein Plateau, welches das Vorliegen von idealviskosen Substanzen unter höheren Scherraten zeigte. Jedoch ist zu beachten, dass die getesteten hohen Scherraten bis 100 bzw. 1000 s⁻¹ weit unterhalb der Scherraten lagen, welche in Extrusionsprozessen erreicht werden (Kolter et al. 2012). Die anfangs sinkende Viskosität beider Schmelzen (Abbildung 2) konnte auf noch nicht durchgeschmolzene Zuckeralkohole hinweisen, weshalb bis zum Erreichen des Plateaus wahrscheinlich Suspensionen aus kristallinem und geschmolzenem Zuckeralkohol vorlagen. In vollständig durchgeschmolzenem Zustand änderten sich die Viskositäten nicht mehr und Xylitol wies mit 0,2 Pas eine ungefähr achtfach höhere Viskosität im Vergleich zu Mannitol auf. Die Messung der Viskosität der Xylitolschmelze bei 170 °C zeigte, dass die Viskosität bei höheren Temperaturen, wie nach Arrhenius-Andrade erwartet, sank (Andrade 1954). Die niedrigere Verarbeitungstemperatur von Xylitol hatte somit gleichzeitig den Vorteil der höheren Schmelzviskosität, solange die Temperatur nicht angehoben werden muss. Durch die höhere Schmelzviskosität wären für den Extrusionsprozess höhere Scherkräfte des Materials untereinander zu erwarten, was sich bei ausreichender Höhe in einer Partikelgrößenreduktion des Arzneistoffs zeigen sollte.

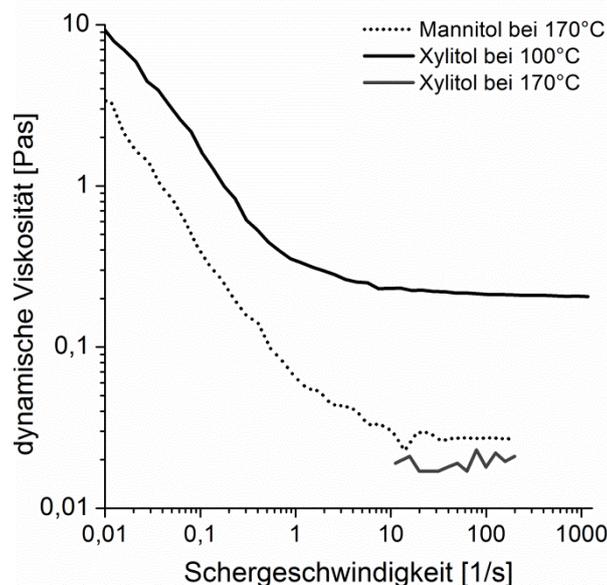


Abbildung 2: Fließkurven einer Mannitolschmelze bei 170 °C und einer Xylitolschmelze bei 100 °C und 170 °C

Nicht nur die physikalischen und chemischen Aspekte waren für die Verwendbarkeit des Xylitols von Bedeutung. Für die Verwendung in oralen Arzneiformen war es wichtig, dass Xylitol, genauso wie Mannitol, ein geringes kariogenes Potenzial besitzt und ebenso gut auch von Diabetikern verwendet werden kann (Schmidt & Lang 2012), was ein großer Vorteil gegenüber den einfachen Zuckern bedeutete.

3.1.2. Vergleich der Extrusionsprozesse mit Xylitol und Mannitol

Zum Vergleich der beiden Zuckeralkohole wurden nur die Reinstoffe bei konstanten Prozessparametern extrudiert (Tabelle 2). Die Zylindertemperaturen wurden auf 5 °C unterhalb des Schmelzpunktes eingestellt und über die gesamte Zylinderlänge konstant gehalten. Die Düse sollte die Temperatur des Schmelzpunktes der jeweiligen Substanz haben, um eine Kristallisation in der Düse zu verhindern.

Tabelle 2: Prozessparameter der Extrusion von Xylitol und Mannitol als Einzelkomponenten

	PDR [g/min]	SDZ [UpM]	Schnecken- konfiguration	Temperatur Zylinder 1-7 [°C]	Temperatur Düse [°C]
Xylitol	40	100	Scherschnecke	90	95
Mannitol	40	100	Scherschnecke	160	165

Eine Extrusion mit Xylitol als alternativer Trägersubstanz für feste Kristallsuspensionen war möglich.

Zum Vergleich der beiden Prozesse wurden der Druck und die spezifische mechanische Energie (SME) während beider Prozesse verglichen (Tabelle 3). Es war anzunehmen, dass auch bei Scherraten im Extruder die Viskosität der Xylitolschmelze höher ist als die der Mannitolschmelze, da die vollständig durchgeschmolzenen Schmelzen annähernd idealviskoses Fließverhalten aufwiesen (Abbildung 2). Die Viskosität der Xylitolschmelze war nach Erreichen des Plateaus und bei 100 °C ungefähr achtmal so hoch wie die Viskosität der Mannitolschmelze bei 170 °C, wodurch sich der Füllgrad im Extruder erhöhen könnte. Mit einem höheren Füllgrad könnte auch der höhere Düsendruck bei der Extrusion mit Xylitol erklärt werden (Tabelle 3). Durch die höhere Viskosität und den höheren Druck kam es zu einem höheren Energieeintrag in das Material. Die spezifische mechanische Energie (SME) wurde fast verdreifacht. Aufgrund des höheren Energieeintrags wurde eine höhere Scherwirkung der Materialien untereinander erwartet, was sich auf die Größe der Arzneistoffpartikel auswirken könnte.

Tabelle 3: Aufgezeichnete Prozessparameter: Vergleich Xylitol – Mannitol (MW über 10 min Extrusionszeit)

	Druck [bar]		SME [J/g]	
Xylitol	12,0	 x 1,6	431	 x 2,7
Mannitol	7,5		160	

Als großer Nachteil bei der Schmelzextrusion von Xylitol stellte sich beim Düsenaustritt der Schmelze das im Vergleich zu Mannitol verlangsamte Rekristallisationsverhalten heraus. Die extrudierte Mannitolschmelze rekristallisierte sofort nach Düsenaustritt, wohingegen die Xylitolschmelze aus der Düse herausfloss und nur langsam rekristallisierte. Dabei benötigte Xylitol mehr als 10 h um vollständig auszukristallisieren. In dieser Versuchsreihe konnten somit keine kohärenten, formstabilen Extrudate gewonnen werden. Sjökvist und Nyström (Sjokvist & Nystrom 1991) setzten zur Rekristallisation der Schmelze eine Zeit von zwei bis vier Stunden an, wonach das Produkt zusätzlich noch 72 h gelagert wurde, bevor es gemahlen werden konnte. Die in Abbildung 2 gezeigten Fließkurven zeigen, dass geschmolzenes Xylitol bei einer Temperatur von 100 °C zwar eine höhere Viskosität hat, die höhere Scherkräfte während des Extrusionsprozesses begünstigen könnten, jedoch dürfte die höhere Viskosität der Schmelze im Vergleich zu Mannitol auch die Rekristallisation erschweren. Hinzu kommt bei Xylitol der im Vergleich zu Mannitol geringere Temperaturgradient (bei 25 °C Raumtemperatur: Xylitol: $\Delta T=75$ K und Mannitol: $\Delta T=145$ K) beim Abkühlen nach Verlassen der Düse. Um jedoch Xylitol bei niedrigen Prozesstemperaturen zu verwenden, was Ziel dieser Studie war, musste der Extrusionsprozess hinsichtlich der Gewinnung von bereits größtenteils durchkristallisierten Extrudaten, optimiert werden. Zunächst sollte jedoch Xylitol in Hinblick auf seine Eignung als Trägermaterial für feste Kristallsuspensionen charakterisiert werden, wobei wichtig war, dass das Xylitol nach der Extrusion wieder vollständig auskristallisiert, damit ein physikalisch stabiles System vorlag. Der wichtigste Parameter hinsichtlich der verbesserten Bioverfügbarkeit durch eine feste Kristallsuspension war eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes.

3.1.3. Charakterisierung arzneistoffhaltiger Extrudate

Um das Vorliegen einer festen Kristallsuspension aus Arznei- und Trägerstoff nachzuweisen und um zu untersuchen, ob der höhere Energieeintrag (siehe Kapitel 3.1.2) bei Verwendung von Xylitol zu einer Partikelzerkleinerung führte, wurden arzneistoffhaltige Extrudate mit 10 % (w/w) Griseofulvin als Modellarzneistoff hergestellt. Die Temperatur der Zylinder wurde im Vergleich zu den arzneistofffreien Extrudaten nicht verändert (Tabelle 2). Die Extrudate wurden auf Aluminiumfolie aufgefangen und zur vollständigen Rekristallisierung offen gelagert.

Zur Charakterisierung der Festphaseneigenschaften wurden DSC- und XRPD-Messungen einen Tag nach der Extrusion durchgeführt (siehe Kapitel 6.2.3.2.1.1 und 6.2.3.2.1.2). In den Thermogrammen sind für die Extrudate mit Xylitol oder Mannitol als Trägerstoff jeweils der Schmelzpeak für den Träger sowie der Schmelzpeak für Griseofulvin zu identifizieren (Abbildung 3).

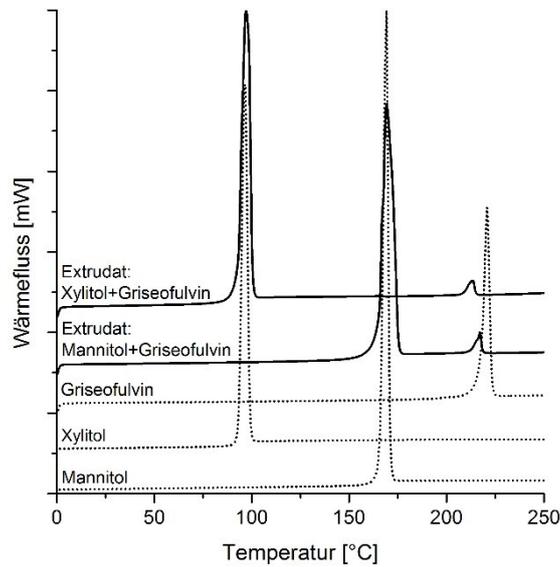


Abbildung 3: Thermogramme der Einzelkomponenten im Vergleich zu den Extrudaten (Aufheizrate: 10 °C/min)

Auch die Diffraktogramme der Extrudate in Abbildung 4 zeigen charakteristische Peaks für jede Einzelkomponente. Beide Komponenten lagen in den Extrudaten somit kristallin nebeneinander vor. In beiden Fällen wurden feste Kristallsuspensionen erhalten, was den Einsatz von Xylitol als Trägermaterial in festen Kristallsuspensionen bestätigte.

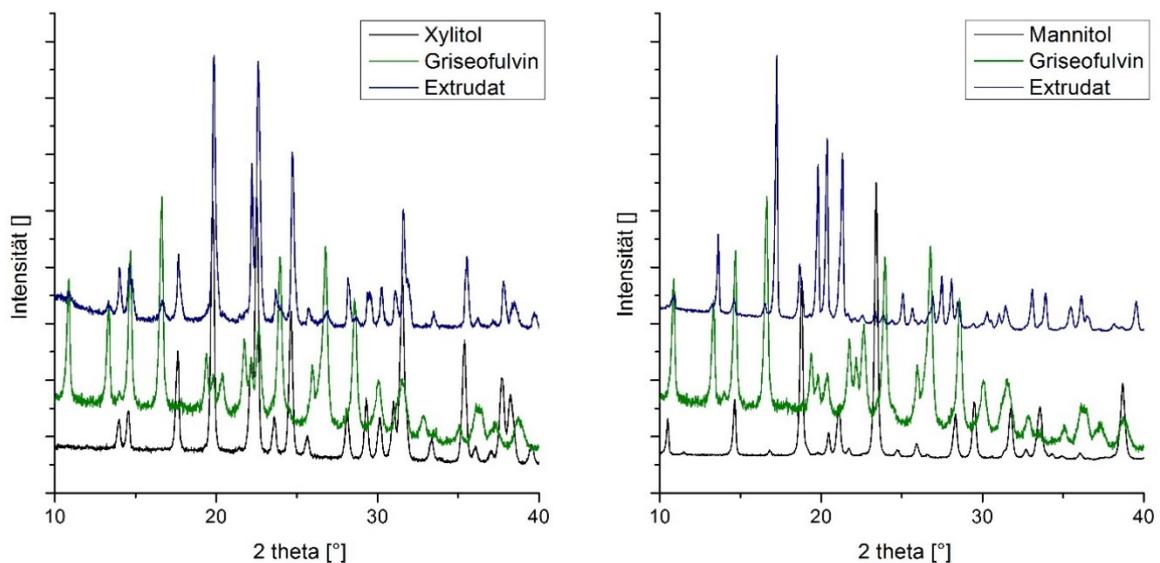


Abbildung 4: Diffraktogramme der Einzelkomponenten im Vergleich zu den Extrudaten

Ob durch eine erhöhte Viskosität der Schmelze und einen darüber erhöhten Energieeintrag in das Material eine Partikelgrößenreduktion erreichbar war, wurde durch Ermittlung der Partikelgröße des Arzneistoffs (Abbildung 5) mittels Laserdiffraktometrie untersucht (siehe Kapitel 6.2.3.2.3).

In beiden Prozessen wurde das zur Extrusion eingesetzte mikronisierte Griseofulvin mit einer mittleren Partikelgröße von ca. 4 μm auf eine mittlere Partikelgröße von ca. 1,5 – 2 μm reduziert. Dabei wurde jedoch die Partikelgrößenverteilung breiter. Die Partikel schienen im Extrusionsprozess gemahlen zu werden. Gleichzeitig konnten sie sich aber auch in der hydrophilen Umgebung des Trägermaterials zu größeren Partikeln zusammenlagern, wodurch die Breite der Verteilung größer wurde.

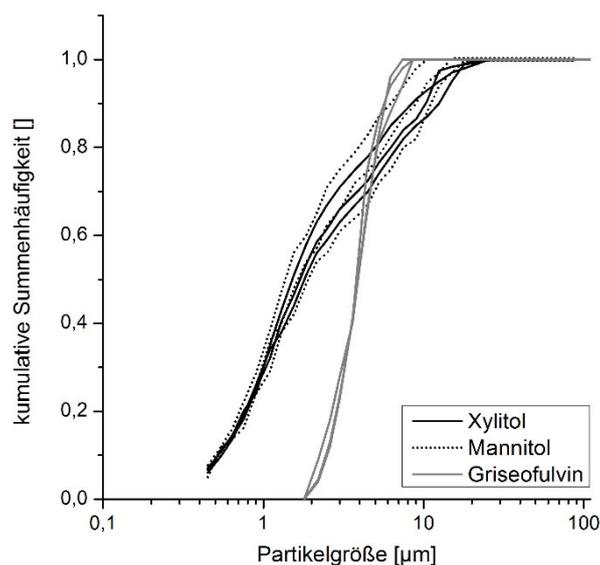


Abbildung 5: Partikelgröße von Griseofulvin in festen Kristallsuspensionen mit Xylitol und Mannitol im Vergleich zum eingesetzten Griseofulvinpulver (jeweils drei Einzelkurven)

Der erhöhte Energieeintrag, bedingt durch die höhere Schmelzviskosität von Xylitol, führte zu keiner weiteren Partikelzerkleinerung im Vergleich zu den Versuchen mit Mannitol. Möglicherweise erreichte die Partikelgröße das in diesem Prozess erreichbare Minimum, welches durch die Gerätegeometrie, speziell durch den Abstand der Schnecken, bestimmt wurde. Die dennoch höhere SME bei der Extrusion mit Xylitol (Tabelle 3) könnte beispielsweise zu einer Erwärmung der Xylitolschmelze geführt haben, da bei Zylindertemperaturen von unter 100 °C eine Produkttemperatur von ungefähr 130 °C aufgezeichnet wurden.

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung aus Extrudaten mit Xylitol oder Mannitol als Trägermaterial zeigte, dass durch ähnliche Partikelgröße (Abbildung 5) und ähnliche Wasserlöslichkeit der Trägermaterialien (Schmidt & Lang 2012) die Freisetzung des Arzneistoffs vergleichbar war (Abbildung 6). Bei beiden Formulierungen kam es zu einem steilen Anstieg der Konzentration im Freisetzungsmedium. Bedingt durch das schnelle

Auflösen des Trägerstoffs, lag der Arzneistoff im Freisetzungsmedium schnell fein verteilt vor und stand dem Wasser als Lösungsmittel mit großer Oberfläche zur Verfügung. Nach der initial raschen Freisetzung kam es zu einem nur noch langsamen Anstieg der Konzentration. Dieser war im Wesentlichen bedingt durch die Partikelgröße. Die frei vorliegenden Partikel brauchen je nach Größe unterschiedlich lange, um sich aufzulösen. Ein Unterschied, besonders nach dem initialen Anstieg der Konzentration, kann somit durch unterschiedliche Partikelgrößen des Arzneistoffs erklärt werden.

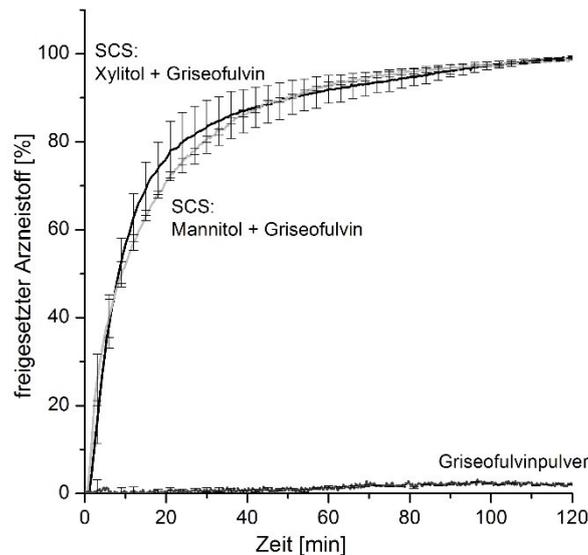


Abbildung 6: Freisetzung von Griseofulvin aus festen Kristallsuspensionen mit Xylitol und Mannitol als Träger im Vergleich zum reinen Arzneistoff (MW \pm CI, n = 6, α = 0,05)

3.1.4. Zusammenfassung

Die Verwendung von Xylitol als alternativer Trägerstoff für feste Kristallsuspensionen (Thommes et al. 2009) wurde bestätigt. Die Verarbeitungstemperatur von festen Kristallsuspensionen konnte somit auf unter 100 °C reduziert werden. Xylitol war aufgrund seiner guten Löslichkeit ebenso wie Mannitol geeignet, feste Kristallsuspensionen zu bilden, die den Arzneistoff mit vergleichbar schneller Geschwindigkeit freisetzen. Ein höherer Energieeintrag bedingt durch die höhere Viskosität der Xylitolschmelze wirkte sich im Vergleich zur Mannitolschmelze nicht auf die Partikelgröße und darüber auch nicht auf die Arzneistofffreisetzung aus.

Als nachteilig bei der Verarbeitung einer Xylitolschmelze stellte sich die vergleichsweise lange Rekristallisationszeit unter den untersuchten Prozessbedingungen heraus. Kohärente Extrudatstränge wurden nicht erhalten, was das unmittelbare Weiterverarbeiten der Extrudate erschwerte. Vor einer Verbesserung der Formulierung zur Erhöhung der Rekristallisationsgeschwindigkeit sowie zur Steigerung der Freisetzungsgeschwindigkeit

musste der Schmelzextrusionsprozess mit Xylitol besser verstanden werden. Bisher war nicht klar, wie genau sich die wichtigsten Prozessparameter bei diesem Prozess auf die Qualität des Extrudats, welche maßgeblich durch die Dispersität des Arzneistoffs im Träger bestimmt wird (Mühlenfeld et al. 2013), auswirken.

3.2. Prozessverständnis durch Verweilzeitanalyse

3.2.1. Einleitung

Bei der Entwicklung des in dieser Arbeit aufgestellten Modells zur Beschreibung der Verweilzeit einer Substanz und ihrer Verteilung während des Extrusionsprozesses wurden, analog der „tanks in series“- Modelle, der Materialtransport und das Materialmischen getrennt voneinander betrachtet. Ziel war, durch Interpretation der Modellparameter ein schnelles Einschätzen der Mischkapazität des Extrusionsprozesses zu ermöglichen und den Schmelzextrusionsprozess mit einem Zuckeralkohol als Trägersubstanz für feste Kristallsuspensionen besser zu verstehen.

3.2.2. Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung eines Schmelzextrusionsprozesses

Während eines kontinuierlichen Extrusionsprozesses gibt es zwei Prozesse, die die Verweilzeit von Substanzen im Zylinder bestimmen (Danckwerts 1953; Levenspiel 1967). Zum einen gibt es einen Materialtransport von der Einfüllzone bis zur Düse. Zum anderen werden die verschiedenen, in der Mischung enthaltenen Komponenten gemischt (Danckwerts 1953). Zur Verfolgung des Materialtransportes entlang des Extrusionszylinders wurde eine Markersubstanz benutzt. Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der zu charakterisierenden Substanz im Extrusionsprozess kann über die Messung der Markerkonzentration analysiert werden.

Transport- und Mischprozesse finden über die gesamte Zylinderlänge statt, sodass diese nicht räumlich getrennt werden können (Bigg & Middlema 1974). Für die mathematische Betrachtung der Verweilzeit einer Markersubstanz im Extruder werden diese Prozesse hier zunächst getrennt betrachtet.

3.2.2.1. Der Transportprozess

Der Transport von Material in einem Extruder kann zur Herleitung des Modells mit dem Transport von Material durch ein Rohr verglichen werden (Abbildung 7a). Dabei werden die im Extruder vorhandenen Schnecken und ihr Einfluss auf den Materialtransport nicht berücksichtigt. Das im Rohr vorhandene Volumen (V_{tot} , Totvolumen) wird mit einer bestimmten Flussrate (\dot{V} , Volumenstrom) durchströmt, welche durch die konstante Pulverdosierrate berechnet werden kann. Bei Schmelzextrusionsprozessen ist der Zylinder meistens nur teilweise gefüllt (Mudalamane & Bigio 2004), weshalb in die folgenden Berechnungen nur das gefüllte Volumen ($V_{gefüllt}$) eingeht (Abbildung 7a).

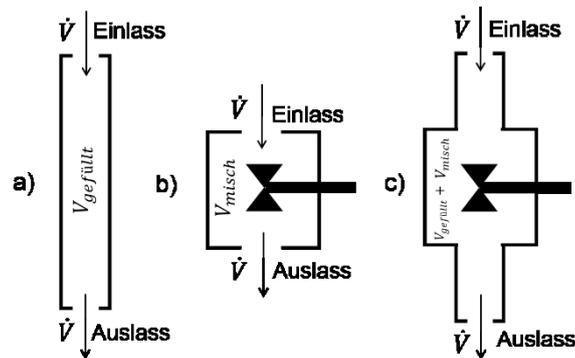


Abbildung 7: Modelle für den Markertransport (a), das Markermischen (b) und eine Kombination von Transport und Mischen (c)

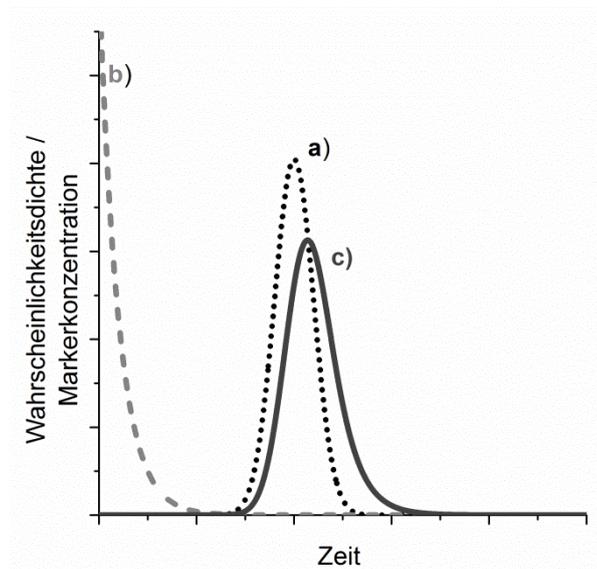


Abbildung 8: Markertransport durch ein Rohr, beschrieben durch die Fehlerfunktion (a), Markermischen beschrieben durch eine Exponentialfunktion (b), überlagerte Funktion von Markertransport und Markermischen (c)

Die Zeit, die eine Markersubstanz für das Durchströmen des gefüllten Volumens mit einer bestimmten Durchflussrate benötigt, wird im Folgenden als Totzeit bezeichnet. Die Totzeit berechnet sich aus:

$$t_{\text{tot}} = \frac{V_{\text{tot}}}{\dot{V}} \quad (1)$$

Wird eine Markersubstanz zum Zeitpunkt $t = 0$ in eine Röhre gegeben, die kontinuierlich von einer weiteren Substanz durchströmt wird, so wird sich die Markersubstanz mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in der anderen Substanz verteilen. Dabei wird angenommen, dass die Verteilung einer Substanz während des Mischprozess einer Normalverteilung unterliegt. Somit kann die Verweilzeitverteilung der Markersubstanz durch die integrierte Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung, die Fehlerfunktion (Gleichung 2), beschrieben werden (Abbildung 8a). Diese fand bereits bei Danckwerts (Danckwerts 1953) und Taylor (Taylor 1954) in Zusammenhang mit dem Fluss von Material durch Röhren Verwendung.

$$f(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2} \quad (2)$$

Angewendet auf die Verweilzeitverteilung entspricht die Totzeit dem Mittelwert:

$$f(t) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}\left(\frac{t-t_{tot}}{\sigma}\right)^2} \quad (3)$$

Die Standardabweichung σ ist ein Maß für die Breite der Verweilzeitverteilung. Übertragen auf den Extrusionsprozess, beschreibt sie die Streuung und somit die Verteilung des Markers im zu charakterisierenden Material. Ist dieser über ein großes Volumen verteilt, so wird auch die Standardabweichung größer.

3.2.2.2. Der Mischprozess

Der Mischprozess kann vereinfacht durch Betrachten eines Mischcontainers beschrieben werden (Abbildung 7b). Dabei hat der Mischcontainer ein definiertes Volumen (V_{misch}), welches von einer konstanten Flussrate (\dot{V}) durchströmt wird. Angenommen, der Marker wird sofort nach Hinzugabe in den Mischcontainer vollständig vermischt, so ist die Markerkonzentration zum Zeitpunkt des Hinzufügens am höchsten (Abbildung 8b). Durch das kontinuierliche Einfließen der zu charakterisierenden Substanz (des Extrudats), sowie des immer weiter fortführenden Mischens in diesem Container wird die Konzentration exponentiell abfallen (Abbildung 8b). Es findet ein kontinuierliches eliminatives Mischen statt:

$$c(t) = c_0 e^{-kt} \quad (4)$$

Hierbei ist c_0 die initiale Konzentration des Markers im Mischcontainer. Die Elimination der Markersubstanz wird durch die Geschwindigkeitskonstante k beschrieben. Diese Geschwindigkeitskonstante kann ausgedrückt werden als Quotient aus der volumetrischen Pulverdosierrate und dem Volumen des Mischcontainers:

$$k = \frac{\dot{V}}{V_{misch}} \quad (5)$$

3.2.2.3. Kombination von Transport und Mischen

Im Verlauf einer Extrusion kann in keine definierten Transport- oder Mischzonen unterschieden werden. In jeder Transportzone findet ein Mischen statt, ausgedrückt durch σ , und in jeder Mischzone findet ein kontinuierlicher Materialtransport statt, welcher mit der Geschwindigkeitskonstanten k in Verbindung gebracht werden kann. Deshalb wurden beide Funktionen mittels einer mathematischen Faltung übereinander gelagert:

$$y(t) = \frac{1}{2} c_0 e^{\frac{1}{2}k^2\sigma^2 - k(t-t_{tot})} \cdot \operatorname{erfc}\left(\frac{k\sigma^2 - (t-t_{tot})}{\sigma\sqrt{2}}\right) \quad (6)$$

Hierbei gibt $y(t)$ die Verweilzeitverteilung, also die Markerkonzentration über den zeitlichen Verlauf der Messung an.

3.2.3. Abschätzung der Modellparameter

Zur Prüfung des Modells sowie zum Verständnis des Extrusionsprozesses wurde ein statistischer Versuchsplan aufgestellt, um systematisch experimentelle Daten zu erheben. Dabei wurden die gravimetrische Pulverdosierrate und die Schneckendrehzahl auf drei Faktorstufen variiert (Tabelle 4). Um den Einfluss des rheologischen Verhaltens der zu charakterisierenden Trägersubstanz zu untersuchen, wurden alle Experimente mit Xylitol, der Trägersubstanz für feste Kristallsuspensionen, und zum Vergleich mit Copovidon, einer weit verbreiteten Trägersubstanz für feste, glasartige Lösungen (Patterson et al. 2008; Chen et al. 2011; Ranzani et al. 2011; Feng et al. 2012), durchgeführt. Dadurch wurde der Versuchsplan um einen weiteren Faktor ergänzt (Tabelle 4). Die Eckpunkte des Versuchsplanes wurden einmal bestimmt. Der Zentralpunkt wurde für jede Substanz zweimal wiederholt. Als Markersubstanz diente der Arzneistoff Theophyllin.

Tabelle 4: Faktoren und Faktorstufen des statistischen Versuchsplans

Faktorstufe	-1	0	1
Pulverdosierrate (PDR) [g/min]	30	45	60
Schneckendrehzahl (SDZ) [UpM]	50	100	150
Substanz (SUB)	Xylitol	-	Copovidon

Verschiedene Verweilzeitverteilungen wurden erhalten (Abbildung 9; Punkte). Die Parameter σ , k , t_{tot} und c_0 für das Verweilzeitmodell wurden mit einem automatischen, iterativen Anpassungsalgorithmus, welcher im Programm Scipy 0.12 (für Python 2.7.3) die Methode der kleinsten Quadrate ausführte, abgeschätzt. Die aus dem Modell resultierenden Anpassungsfunktionen sind mit den zugehörigen experimentellen Daten in Abbildung 9 dargestellt.

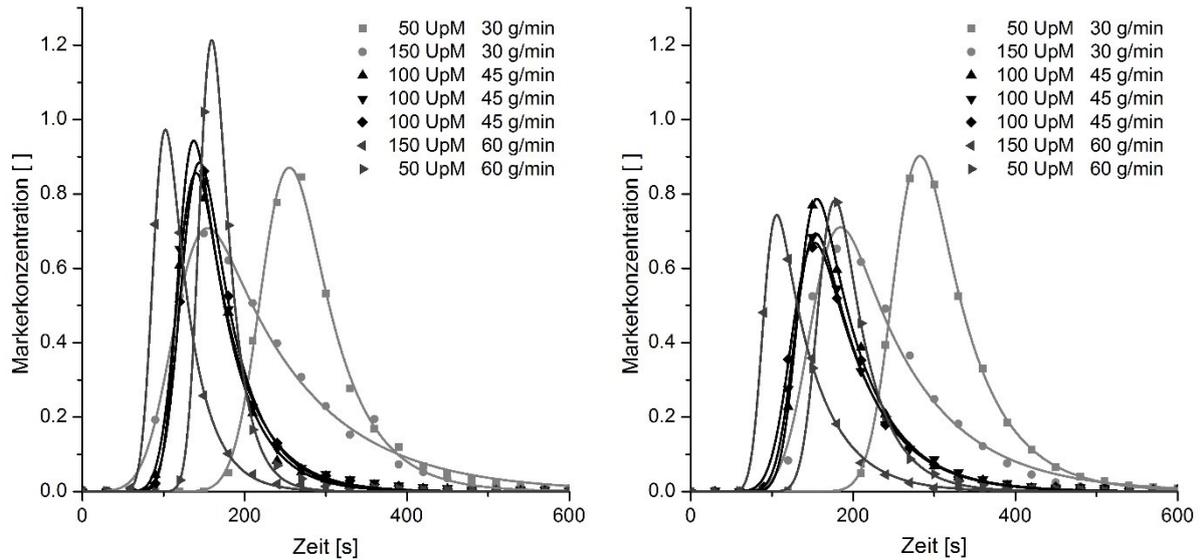


Abbildung 9: Verweilzeitverteilungen von Xylitol (links) und Copovidon (rechts) (experimentelle Daten: Punkte, Anpassung durch das Modell: durchgezogene Linie)

Das Verweilzeitmodell beschrieb die experimentellen Daten präzise aufgrund der geringen Wurzel aus dem Quadrat des Vorhersagefehlers (RMSEP) (Tabelle 2).

Die abgeschätzte initiale Markerkonzentration c_0 , welche ohne gleichzeitiges eliminatives Mischen erreicht werden würde, kann korreliert werden mit der Fläche unter der Kurve (AUC). Diese beschreibt den gesamten Anteil an Markersubstanz, welcher dem System hinzugefügt wurde.

$$AUC = \frac{c_0}{k} \tag{7}$$

Durch das Ersetzen der Parameter t_{tot} und k im Verweilzeitmodell (Gleichung 6) mit den Gleichungen 1 und 5 werden das Füll- und Mischvolumen im Extruder berücksichtigt, die für die Charakterisierung des Extrusionsprozesses von wichtiger Bedeutung sind und ebenfalls zur Interpretation herangezogen wurden.

Tabelle 5 : Rohdaten des statistischen Versuchsplans – Prozessparameter (Faktoren) und Zielgrößen

EXP	PDR [g/min]	SDZ [rpm]	SUB	c_0 []	t_{tot} [s]	k [1/s]	σ [s]	V_{dead} [ml]	V_{mix} [ml]	CV_{σ} [%]	AUC [s]	MRT [s]	RMSEP []
1	30	50	Xylitol/-1	1,91	228	0,0192	28,2	74,8	17,1	12,4	99,5	269	0,0115
2	30	150	Xylitol/-1	1,13	115	0,0090	29,2	37,9	36,7	25,3	126,1	196	0,0149
3	45	100	Xylitol/-1	1,66	121	0,0235	18,0	59,4	21,0	14,9	70,6	153	0,0085
4	45	100	Xylitol/-1	1,57	119	0,0210	14,0	58,9	23,5	11,7	74,8	154	0,0079
5	45	100	Xylitol/-1	1,68	125	0,0231	17,5	61,6	21,4	14,0	72,7	158	0,0064
6	60	150	Xylitol/-1	1,78	89,0	0,0323	11,5	58,6	20,4	12,9	55,1	112	0,0039
7	60	50	Xylitol/-1	2,73	148	0,0458	12,4	97,1	14,4	8,4	59,6	165	0,0069
8	30	50	KVA64/1	1,78	255	0,0172	25,5	83,9	19,1	10,0	103,5	300	0,0047
9	30	150	KVA64/1	1,18	150	0,0109	26,8	49,5	30,2	17,8	108,3	217	0,0183
10	45	100	KVA64/1	1,31	134	0,0175	16,8	66,1	28,2	12,5	74,9	176	0,0058
11	45	100	KVA64/1	1,18	131	0,0168	18,5	64,6	29,4	14,1	70,2	175	0,0064
12	45	100	KVA64/1	1,18	127	0,0163	20,9	62,8	30,3	16,4	72,4	173	0,0078
13	60	150	KVA64/1	1,16	90,1	0,0211	11,6	59,3	31,2	12,9	55,0	124	0,0056
14	60	50	KVA64/1	1,52	160	0,0260	16,3	105,1	25,3	10,2	58,5	189	0,0037

3.2.4. Systematische Untersuchung der Einflüsse der Pulverdosierrate, der Schneckendrehzahl und der Schmelzviskosität auf die Verweilzeitverteilung

Eine Varianzanalyse aus den Daten des statistischen Versuchsplans wurde für jeden Parameter des Verweilzeitmodells sowie für die daraus ableitbaren Parameter durchgeführt. Berücksichtigt wurden dabei alle Einzelfaktoren und deren Wechselwirkungen (Gleichung 8). Durch Rückwärtsregression wurden nicht signifikante Koeffizienten aus den Modellen für die jeweiligen Variablen entfernt.

$$y = \beta_0 + \beta_{PDR}x_{PDR} + \beta_{SDZ}x_{SDZ} + \beta_{SUB}x_{SUB} + \beta_{PDR-SDZ}x_{PDR}x_{SDZ} + \beta_{PDR-SUB}x_{PDR}x_{SUB} + \beta_{SDZ-SUB}x_{PDR}x_{SUB} \quad (8)$$

Die Einflüsse der Schneckendrehzahl, der Pulverdosierrate und der Viskosität auf die jeweiligen Antwortgrößen werden im Folgenden diskutiert.

3.2.4.1. Markergehalt (AUC)

Die ohne Elimination erreichbare maximale Markerkonzentration c_0 ist in Zusammenhang mit den Prozessparametern schwer zu interpretieren, da das eliminative Mischen vom Prozess nicht auszuschließen ist. Die integrierte Verweilzeitverteilung (AUC), welche die applizierte Markermenge pro durchlaufenem Volumen angibt, ist hinsichtlich der Prozessparameter einfacher zu erklären. Das durchlaufene Volumen pro Zeiteinheit übt den entscheidenden Einfluss auf die AUC aus. Diese korrelierte mit der PDR, welche das pro

Zeiteinheit durchlaufende Volumen bestimmte, in dem die bei den Experimenten immer gleich bleibende Menge Markersubstanz verteilt wurde. Die AUCs der Verweilzeitverteilungen bei gleicher PDR waren somit ähnlich (Tabelle 5).

3.2.4.2. Totzeit und Füllvolumen

Die Modelle für die Totzeit und das gefüllte Volumen enthielten neben der Konstanten (β_0) nur die Pulverdosierrate und die Schneckendrehzahl als signifikante Parameter und sind aus den in Tabelle 3 gegebenen Werten ableitbar. Die Modellqualitäten für die Modelle der Totzeit und des gefüllten Volumens des Verweilzeitmodells waren ausreichend gut (Tabelle 6). Beide Modelle wiesen gute Bestimmtheitsmaße (R^2) sowie gute Vorhersagbarkeiten (Q^2) auf, deren Differenzen unter einem Wert von 0,2 lagen, was den Anforderungen an ein gutes Modell entspricht (Eriksson 2008). Für beide Zielparameter lag die Modellvalidität (P-Wert) unterhalb des geforderten Wertes von mindestens 0,05. Die niedrigen P-Werte können durch die sehr guten Reproduzierbarkeiten erklärt werden, welche sehr nah am maximalen Wert von 1,0 lagen. Mit einem sehr geringen Wiederholungsfehler wurde ein großer Modellfehler angenommen, wodurch die schlechten Modellvaliditäten zustanden kommen konnten.

Tabelle 6: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans für die Zielgrößen Totvolumen und Füllvolumen: Modellqualität (Bestimmtheitsmaß (R^2), Vorhersagbarkeit (Q^2), Lack of Fit (P) und Wiederholbarkeit (RP) mit Anforderungen in Klammern) und Koeffizienten der Faktoren (PDR, SDZ und SUB) für die jeweiligen Zielgrößen (Koeffizient \pm Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$))

Parameter	t_{tot}	$V_{gefüllt}$
R^2	0,826	0,892
$Q^2 (> 0,5)$	0,684	0,810
$R^2 - Q^2 (< 0,2)$	0,142	0,082
Lack of Fit (P) ($> 0,05$)	0,001	0,003
RP ($> 0,5$)	0,995	0,993
Konstante	142 \pm 12,4 [s]	67,1 \pm 3,76 [ml]
PDR	- 32,7 \pm 16,5 [s]	9,25 \pm 4,97 [ml]
SDZ	- 43,1 \pm 16,5 [s]	- 19,5 \pm 4,97 [ml]

In Abbildung 10 sind die Einflüsse der SDZ und der PDR auf die Totzeit und das Füllvolumen in Form von Konturdiagrammen dargestellt. Die jeweiligen Totzeiten und Füllvolumina wurden über eine Grauskala kodiert dargestellt.

Mit steigender Schneckendrehzahl kam es durch einen schnelleren Materialtransport entlang des Zylinders zu einem geringeren Füllvolumen (Abbildung 10 rechts). Mit einem geringeren Füllvolumen sank auch die Totzeit, da die Pulverdosierrate und somit der Volumenstrom konstant blieben (Abbildung 10, links).

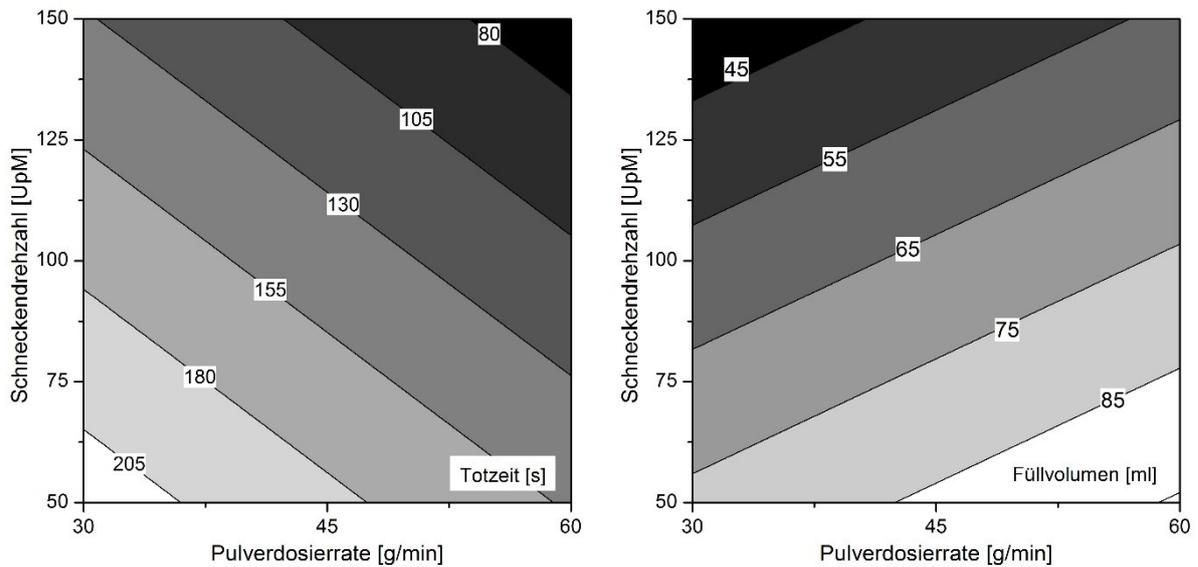


Abbildung 10: Konturdiagramm mit den Einflüssen der PDR und der SDZ auf die Totzeit und das Füllvolumen

Mit einer erhöhten Pulverdosierrate wurde der Volumenstrom erhöht, was zu einer geringeren Totzeit führte (Abbildung 10, links). Eine erhöhte Pulverdosierrate führte im Gleichgewichtszustand zu einem größeren Füllvolumen, da insgesamt mehr Material in den Zylinder gelangte.

Die hier gefundenen Ergebnisse bezüglich der Totzeit und des Füllvolumens bestätigten bereits in der Literatur beschriebene Zusammenhänge (Gogoi & Yam 1994). Die Ergebnisse zeigten, dass die Anpassung des Modells sinnvolle Werte lieferte, was zur Verifizierung des Modells diente.

3.2.4.3. Variationskoeffizient und Geschwindigkeitskonstante

Sowohl die Standardabweichung als auch die Geschwindigkeitskonstante beschreiben im Verweilzeitmodell (Gleichung 6) die Breite der Verweilzeitverteilung. Die Standardabweichung gibt die Verteilung des Markers wieder, welche im eigentlichen Transport begründet ist. Dieses Mischen wird im Folgenden als transportbedingtes Mischen bezeichnet. Wird die Fläche unter der Verweilzeitverteilung zur Linken und zur Rechten des Maximums betrachtet (Abbildung 11), so wird die linke Fläche lediglich durch die Standardabweichung und die rechte Fläche durch beide Modellparameter beeinflusst. Daher folgt die linke Seite der Funktion einer Normalverteilung, wohingegen die rechte Seite, vom Maximum ausgehend, durch die Exponentialfunktion verschoben ist. Die Geschwindigkeitskonstante beschreibt nach Absatz 3.2.2.2 die Geschwindigkeit der Elimination der Markersubstanz aus dem Zylinder. Ein langsames Eliminieren und damit eine kleinere Geschwindigkeitskonstante würden in einer breiten Verweilzeitverteilung resultieren. Diese Elimination ist im Wesentlichen durch die Schneckenkonfiguration bestimmt. Durch Mischzonen wird das Material weitestgehend nur durch nachgeschobenes

Material weiterbefördert. Hier sind somit geringere Materialgeschwindigkeiten zu finden. Während des Aufenthaltes in solchen Knetzonen kann das Material somit besonders gut gemischt werden, wenn es lange in diesen Zonen verweilt.

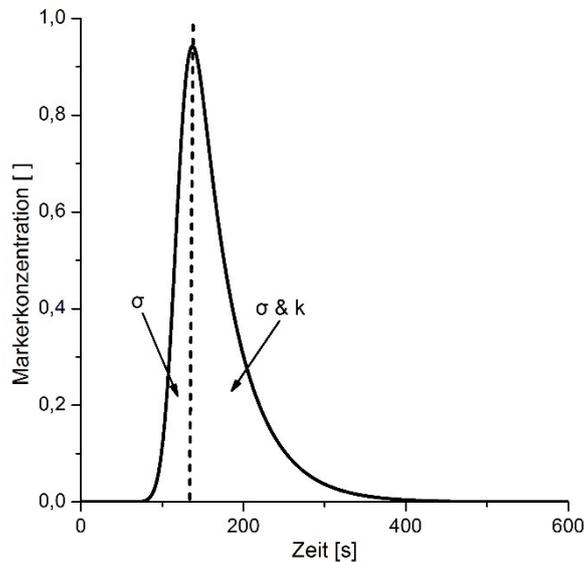


Abbildung 11: Anpassung einer Verweilzeitverteilung mit im Maximum geteilter Fläche

Das transportbedingte Mischen, welches durch σ bestimmt ist, ist abhängig von der Totzeit. Je langsamer das Material durch den Zylinder befördert wird, desto größer wird σ , da das Material mehr Zeit hat, sich zu verteilen. Deshalb wurde die Standardabweichung auf die Totzeit normalisiert, und es wurde ein Variationskoeffizient (CV_σ) berechnet (Gleichung 9), der im Folgenden zur Interpretation dieses Mischtyps dient. Dieser beschreibt das Mischen, welches durch den axialen Transport zustande kommt, also das transportbedingte Mischen.

$$CV_\sigma = \frac{\sigma}{t_{tot}} \tag{9}$$

Das Modell für den Variationskoeffizienten ist schlechter als das Modell für die Geschwindigkeitskonstante, bei dem die Anforderungen für R^2 , Q^2 sowie RP erfüllt wurden (Tabelle 7). Wie auch bereits bei der Totzeit und dem Füllvolumen ist die schlechte Modellvalidität wahrscheinlich in der hohen Reproduzierbarkeit begründet. Das schlechte Modell für CV_σ kann bedeuten, dass diese Art des Mischens nur eine untergeordnete Rolle spielte und Effekte durch Änderung von PDR und SDZ nicht über ein Modell erklärbar sind. Wie erwartet, sollte in einem Zweischnckenextruder das vorherrschende Mischen durch die Schnecke verursacht werden. So haben im Falle der Geschwindigkeitskonstanten auch alle drei Faktoren des Versuchsplans einen Einfluss (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans für die Zielgrößen Variationskoeffizient und Geschwindigkeitskonstante: Modellqualität (Bestimmtheitsmaß (R^2), Vorhersagbarkeit (Q^2), Lack of Fit (P) und Wiederholbarkeit (RP) mit Anforderungen in Klammern) und Koeffizienten der Faktoren (PDR, SDZ und SUB) für die jeweiligen Zielgrößen (Koeffizient \pm Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$))

Parameter	CV σ	k
R^2	0,687	0,944
$Q^2 (> 0,5)$	0,385	0,823
$R^2 - Q^2 (< 0,2)$	0,302	0,121
Lack of Fit (P) ($> 0,05$)	0,198	0,020
RP ($> 0,5$)	0,810	0,987
Konstante	$13,8 \pm 1,48$ [%]	$0,02140 \pm 0,00158$ [s $^{-1}$]
PDR	$-2,65 \pm 1,96$ [%]	$0,00862 \pm 0,00209$ [s $^{-1}$]
SDZ	$3,49 \pm 1,96$ [%]	$-0,00437 \pm 0,00209$ [s $^{-1}$]
SUB	—	$-0,00343 \pm 0,00158$ [s $^{-1}$]
PDR-SUB	—	$-0,00387 \pm 0,00209$ [s $^{-1}$]

Das Mischen, welches durch den axialen Transport verursacht wurde, nahm mit steigender Schneckendrehzahl durch eine erhöhte Konvektion des Materials zu (Abbildung 12). Durch einen höheren Anteil des sich im Zylinders befindlichen Materials bei höherer Pulverdosierrate nahmen der Variationskoeffizient und somit das axiale Mischen ab. Das Material konnte sich bei höherer Packungsdichte durch den Transport alleine nicht so gut vermischen.

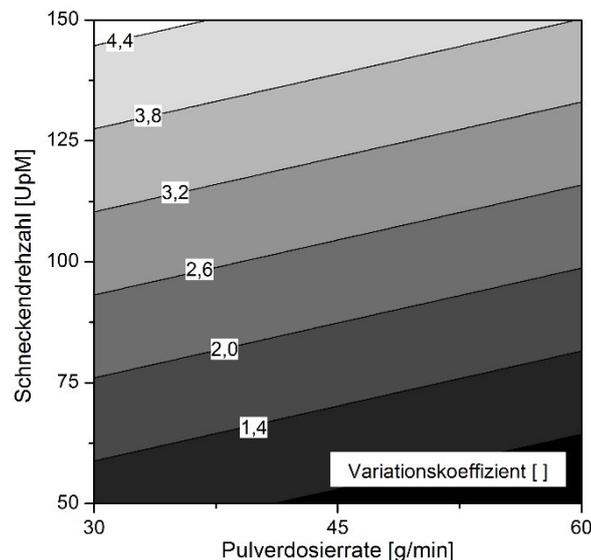


Abbildung 12: Konturdiagramm mit den Einflüssen der PDR und der SDZ auf den Variationskoeffizienten

Die Geschwindigkeitskonstante wurde durch alle drei Faktoren des Versuchsplans beeinflusst. Deshalb wurden die Einflüsse der SDZ und der PDR auf die

Geschwindigkeitskonstanten für die jeweiligen Substanzen getrennt betrachtet (Abbildung 13).

Insgesamt wurden größere Geschwindigkeitskonstanten für Xylitol erhalten, was eine schnellere Elimination bedeutete. Dies kann mit der im Vergleich zu Copovidon sehr geringen Viskosität begründet werden. In einem weniger viskosen Material, wie einer Xylitolschmelze, konnten Substanzen leichter eliminiert werden, da sie durch eine geringere Viskosität schneller vermischt werden könnten. Dadurch wurde insgesamt die Mischkapazität des Systems angehoben.

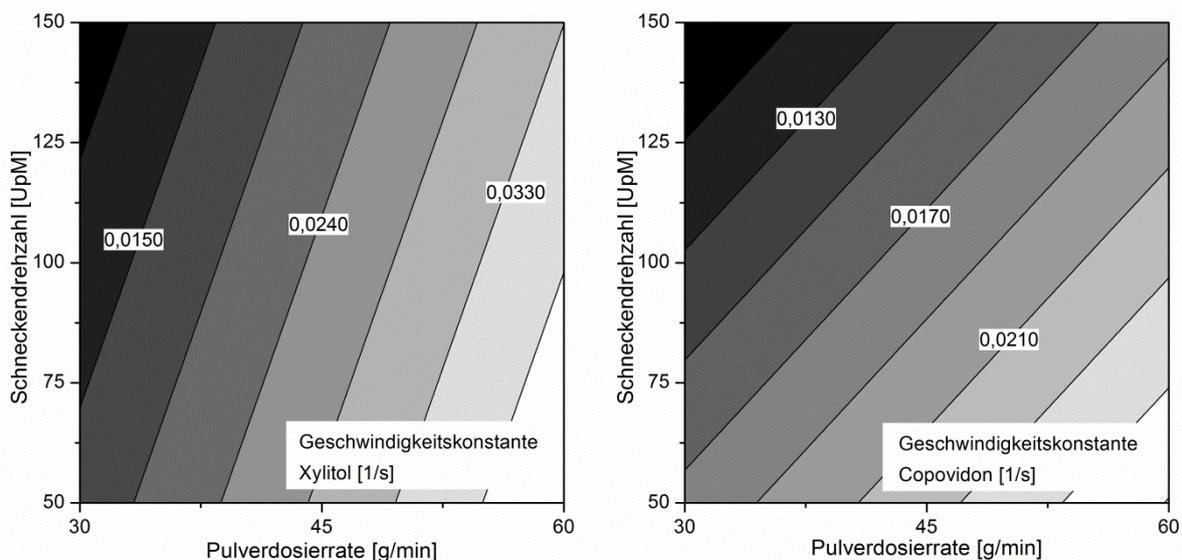


Abbildung 13: Konturdiagramme mit den Einflüssen der PDR und der SDZ auf die Geschwindigkeitskonstanten für Xylitol (links) und Copovidon (rechts)

Die Einflüsse der Schneckendrehzahl und der Pulverdosierrate zeigten bei beiden Substanzen gleiche Tendenzen. So wurde k mit erhöhter Schneckendrehzahl kleiner, da die Beladung des Zylinders zunahm, was zu einer breiteren Verweilzeitverteilungen führte. Mit erhöhter Pulverdosierrate erhöhte sich der k -Wert, was einen weniger intensiven Mischprozess beschreibt. Dies lässt sich mit einer kürzeren Verweilzeit des Materials in den Mischelementen der Schnecke erklären.

3.2.4.4. Scheinbares Mischvolumen

Das scheinbare Mischvolumen, V_{misch} , ist der wichtigste Parameter des Verweilzeitmodells in Hinblick auf die Herstellung von festen Kristallsuspensionen. Es soll das Volumen wiedergeben, welches am Mischprozess beteiligt ist. Hier sind insbesondere die Zonen mit Knetelementen gemeint. Ein guter Mischprozess ist für eine gute Dispergierung des Arzneistoffs im Träger von großer Bedeutung. Es wird angenommen, dass die Mischgüte umso besser ist, je höher das scheinbare Mischvolumen ist. Bei der Herstellung fester Kristallsuspensionen wird eine möglichst gute Verteilung des Arzneistoffs im Träger

angestrebt. Zusätzlich soll mindestens eine Agglomeratbildung hydrophober Arzneistoffpartikel durch distributives Mischen vermieden werden und im optimalen Fall eine Partikelzerkleinerung des Arzneistoffs stattfinden. Es wurde angenommen, dass ein großes scheinbares Mischvolumen diese Prozesse begünstigte.

Das Modell für das scheinbare Mischvolumen zeigte signifikante Einflüsse aller drei Faktoren sowie Interaktionen der Pulverdosierrate mit der Schneckendrehzahl und dem eingesetzten Material (Tabelle 8). Bis auf die Vorhersagbarkeit des Modells waren alle Parameter (Tabelle 8) ausreichend hoch. Ein hohes Bestimmtheitsmaß sowie eine hohe Reproduzierbarkeit wurden berechnet. Die suboptimale Vorhersagbarkeit des Modells kann in dem unterschiedlichen Verhalten der beiden Substanzen begründet liegen. Mit steigender Pulverdosierrate verhielten sich die scheinbaren Mischvolumina der beiden untersuchten Substanzen gegensätzlich. Dadurch zeigte die PDR im Modell (Faktorstufe SUB = 0) keinen signifikanten Einfluss auf das Mischvolumen. Jedoch gab es eine signifikante Wechselwirkung zwischen Pulverdosierrate und Substanz. Aus diesem Grund wurde für jede Substanz ein separates Oberflächendiagramm erstellt und interpretiert (Abbildung 14).

Tabelle 8: Ergebnisse des statistischen Versuchsplans für die Zielgröße scheinbares Mischvolumen: Modellqualität (Bestimmtheitsmaß (R^2), Vorhersagbarkeit (Q^2), Lack of Fit (P) und Wiederholbarkeit (RP) mit Anforderungen in Klammern) und Koeffizienten der Faktoren (PDR, SDZ und SUB) für die Zielgröße (Koeffizient \pm Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$))

Parameter	V_{mix}
R^2	0,928
$Q^2 (> 0,5)$	0,602
$R^2 - Q^2 (< 0,2)$	0,326
Lack of Fit (P) ($> 0,05$)	0,064
RP ($> 0,5$)	0,964
Konstante	$24,9 \pm 1,34$ [ml]
PDR	$-1,49 \pm 1,77$ [ml]
SDZ	$5,32 \pm 1,77$ [ml]
SUB	$2,80 \pm 1,34$ [ml]
PDR·SDZ	$-2,34 \pm 1,77$ [ml]
PDR·SUB	$3,29 \pm 1,77$ [ml]

Die scheinbaren Mischvolumina vergrößerten sich aufgrund größerer Konvektion des Materials mit steigender Schneckendrehzahl.

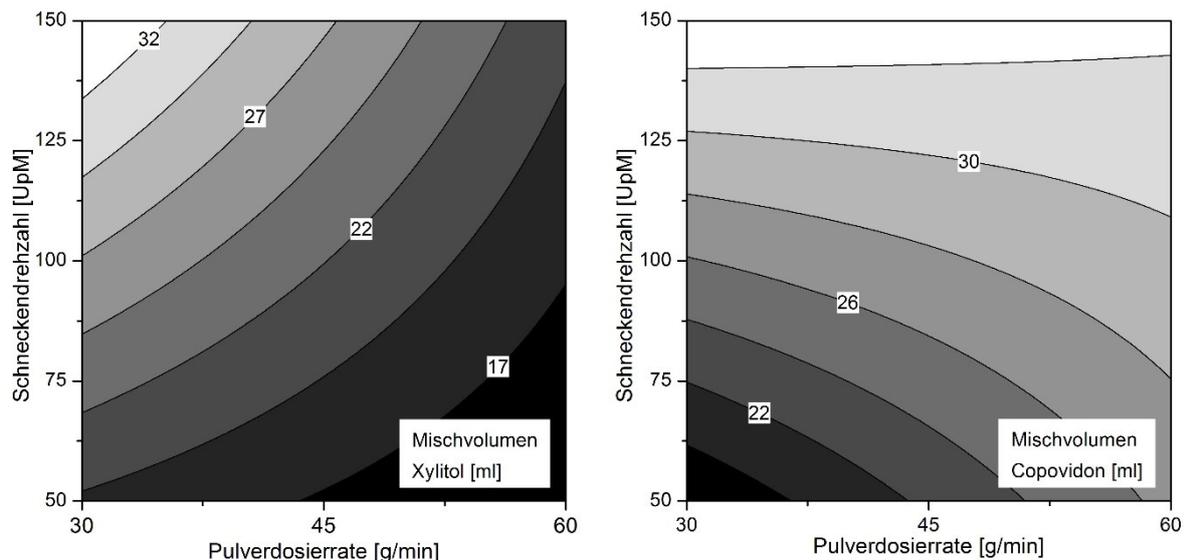


Abbildung 14: Konturdiagramme mit den Einflüssen der PDR und der SDZ auf das scheinbare Mischvolumen für Xylitol (links) und Copovidon (rechts)

Bei erhöhter Pulverdosierrate sollte mit einem höheren Füllgrad auch das scheinbare Mischvolumen zunehmen. Dies war jedoch nur bei den Experimenten mit Copovidon der Fall (Abbildung 14, rechts). Eine Erhöhung der Pulverdosierrate bei der Extrusion mit Xylitol verringerte das scheinbare Mischvolumen trotz eines erhöhten Füllvolumens (Abbildung 14, links). Vermutlich kann dieses Verhalten mit der im Vergleich zu Copovidon geringen Schmelzviskosität des Xylitols erklärt werden. Möglicherweise hat die PDR nur einen geringfügigen Einfluss auf den Füllgrad und somit auch auf die Mischkapazität des Xylitols. Die Wechselwirkung zwischen Pulverdosierrate und Schneckendrehzahl erklärte, dass die Schneckendrehzahl bei niedrigen Pulverdosieraten eine höhere Auswirkung auf das scheinbare Mischvolumen hatte, was für die Extrusion mit beiden Substanzen zutrif.

3.2.4.5. Mittlere Verweilzeit

Die mittlere Verweilzeit (MRT) ist ein alternativer Parameter zur Datenauswertung einer Verweilzeitverteilung und wird häufig zur Charakterisierung des Materialtransportes in Extrudern verwendet (Vainio et al. 1995; Nikitine et al. 2009; de Melo et al. 2010). Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Modell (Gleichung 6) kann auch die mittlere Verweilzeit einer bestimmten Verweilzeitverteilung berechnet werden.

Der insgesamt applizierte Markeranteil bei Bestimmung einer Verweilzeitverteilung $y(t)$ kann berechnet werden durch:

$$F(\varphi) = \int_{-\infty}^{\varphi} y(t) dt = AUC \quad (10)$$

Unter der Annahme, dass die mittlere Verweilzeit erreicht ist, wenn die Hälfte ($\frac{1}{2}$) des Markers die Düse verlassen hat, gilt:

$$F(MRT) - \frac{1}{2} AUC = 0 \quad (11)$$

Die in Gleichung 11 dargestellte Formel ist nun auch anwendbar auf jedes beliebige Quantil, q :

$$F(MRT) - qAUC = 0 \quad (12)$$

Gleichung 12 bietet die Möglichkeit, die Mischkapazität eines Extrusionsprozesses durch Interquartilsbreiten zu vergleichen.

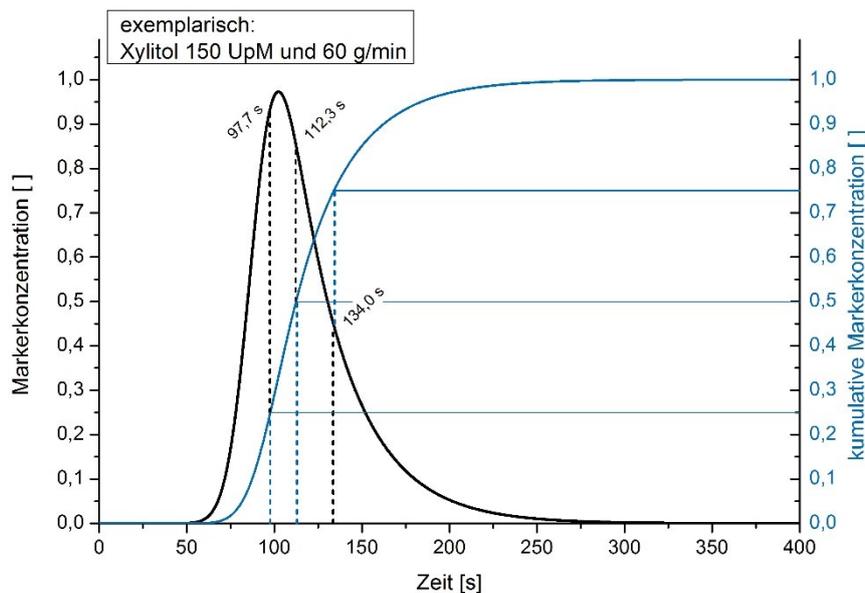


Abbildung 15: Exemplarische Verweilzeitverteilung (linke Achse) mit integrierte Verweilzeitverteilung (rechte Achse) und eingezeichneten Quartilen

In Abbildung 15 ist exemplarisch die Verweilzeitverteilung zusammen mit der dazugehörigen kumulativen Funktion eines Versuchs aus dem Versuchsplan gezeigt. Eingezeichnet sind die Quartile. Die MRT beschreibt, zu welchem Zeitpunkt 50 % des Markers die Düse verlassen haben. Im Vergleich zur Totzeit ist die MRT höher, da die Totzeit nur durch das Volumen und den Volumenstrom berechnet wird. Die MRT wird zusätzlich stark durch die Elimination beeinflusst, weshalb höhere Werte für die MRT berechnet wurden (Tabelle 9).

Die Breite der Verweilzeitverteilungen kann durch Quantilsbreiten beschrieben werden. Die Interquartilsbreite (IQB) beschreibt im Falle der Verweilzeitverteilung die Zeitspanne, in der die mittleren 50 % des Materials die Düse verließen. Die Interquartilsbreiten der unterschiedlichen Verweilzeitverteilungen des Versuchsplanes sind in Tabelle 9 aufgelistet. Auch an den Interquartilsbreiten sieht man, dass die Verteilungen bei Erhöhung der Schneckendrehzahl sowie bei Erniedrigung der Pulverdosierrate breiter wurden. Jedoch bieten diese Werte keine Möglichkeit zur genaueren Interpretation des Extrusionsprozesses oder eine bessere Aussage über die Mischgüte als das in dieser Arbeit entwickelte

Verweilzeitmodell bietet. Diese Ergebnisse sind jedoch einfacher mit Ergebnissen aus der Literatur zu vergleichen.

Tabelle 9: Quartile (t_{25} , t_{50} und t_{75}) und Interquartilsbreite der Verweilzeitverteilungen der Versuche aus dem Versuchsplan (siehe Kapitel 3.2.4)

	PDR	SDZ	t_{25} [s]	t_{50} [s]	t_{75} [s]	IQB [s]
Xylitol	30	50	239,8	269,1	307,3	67,5
	30	150	148,4	196,4	273,9	125,5
	45	100	132,0	153,2	183,3	51,3
	45	100	133,4	154,4	187,5	54,1
	45	100	136,7	158,0	188,5	51,8
	60	150	97,7	112,3	134,0	36,3
	60	50	152,6	165,1	181,3	28,7
	Copovidon	30	50	270,4	299,8	341,0
30		150	177,4	217,9	281,8	104,4
45		100	150,8	176,0	215,6	64,8
45		100	148,3	174,9	216,2	67,9
45		100	145,0	173,2	215,9	70,9
60		150	104,3	124,4	157,3	53,0
60		50	170,1	189,3	216,5	46,4

3.2.5. Bedeutung der Ergebnisse für die Extrusion mit Xylitol

Die Extrusion einer Xylitolschmelze zur Herstellung von festen Kristallsuspensionen ist aufgrund der geringen Viskosität der Xylitolschmelze nicht direkt mit einer Extrusion mit Polymeren vergleichbar. Um eine möglichst gute Verteilung des Arzneistoffs im Trägermaterial zu erreichen, gilt es für jede feste Dispersion ein möglichst großes Mischvolumen zu erzielen. Durch ein hohes Mischvolumen steigt auch die Mischzeit, und darüber kann auch das distributive Mischen beeinflusst werden. Im Falle der festen Kristallsuspensionen bedeutet ein intensiveres distributives Mischen eine Zerstörung bzw. Verhinderung von Agglomeraten bis hin zu einer Partikelzerkleinerung, was sich auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus den festen Kristallsuspensionen auswirken kann.

Parameter des Verweilzeitmodells, die direkt das Mischen beschreiben, sind der Variationskoeffizient, die Geschwindigkeitskonstante und das Mischvolumen.

Ein Parameter wie das Füllvolumen hängt stark vom Verhalten des Materials ab und beeinflusst das Mischvolumen im Falle von Xylitol nicht (siehe Kapitel 3.2.4).

Für die Totzeit sowie die mittlere Verweilzeit können keine Tendenzen vorgeschlagen werden, um ein möglichst gutes Mischen zu erzielen. Bei Zielvorgaben für diese Parameter

müssen vielmehr die Materialeigenschaften wie Hitzeempfindlichkeit oder Zersetzungstendenzen beachtet werden.

Tabelle 10: Wahl der Zielparameter (PDR, SDZ und SUB) zum Erreichen einer hohen Mischkapazität im Extrusionsprozess mit Xylitol

	Zieltendenz	Effekt	PDR	SDZ	SUB
CV_σ	↑	Mischkapazität ↑	↓	↑	-
k	↓	Mischkapazität ↑	↓	↑	↑
V_{misch}	↑	Mischkapazität ↑	(↓)	↑	↑

Eine geringe Pulverdosierrate sowie eine hohe Schneckendrehzahl können das Mischvolumen und somit die Mischgüte in einem Extrusionsprozess mit Xylitol erhöhen, wobei generell die geringe Viskosität einer Xylitolschmelze das Mischvolumen senkt.

Die Parameter k und σ beschreiben die Breite der Verweilzeitverteilung und sollen somit die Mischkapazität veranschaulichen. In Bezug auf eine gute Mischgüte sollte somit eine breite Verweilzeitverteilung angestrebt werden. Wird die Verweilzeitverteilung aber zu breit, so bleibt das Material möglicherweise zu lange im Extruder und eine Zersetzung des Zuckeralkohols kann eintreten. Somit kann für k und σ keine Tendenz vorgeschlagen werden, da diese Parameter von den Eigenschaften des Materials abhängen.

Für die Herstellung von festen Kristallsuspensionen sind somit eine geringe Pulverdosierrate und eine hohe Schneckendrehzahl zu wählen. Die Mischkapazität einer Xylitolschmelze könnte durch Anheben der Viskosität verbessert werden.

3.2.6. Zusammenfassung

Es wurde ein mathematisches Modell entwickelt, welches die Verweilzeitverteilung eines Schmelzextrusionsprozesses beschreibt. Das Modell enthält Parameter mit physikalischer Bedeutung für den Extrusionsprozess, welche in Hinblick auf die Interpretation des Mischverhaltens herangezogen werden können.

Zwei verschiedene Trägersubstanzen zur Schmelzextrusion wurden untersucht. Das für die festen Kristallsuspensionen verwendete Xylitol zeigte durch seine viel geringere Viskosität im Vergleich zum Copovidon, speziell im Mischvolumen, ein unerwartetes Verhalten. Die Mischkapazität im Schmelzextrusionsprozess mit Xylitol kann durch eine geringe Pulverdosierrate und eine hohe Schneckendrehzahl erhöht werden.

Es ist wahrscheinlich, dass mit Xylitol als Trägermaterial der Füllgrad des Extruders nicht in dem Maße, wie es mit einem Polymer als Träger wäre, beeinflusst werden kann. Aus

diesem Grund ist auch keine nennenswerte Steigerung des Energieeintrages durch einen höheren Füllgrad im Extruder zu erwarten. Dies lässt vermuten, dass eine weitere Partikelzerkleinerung durch höhere Scherkräfte der Materialien untereinander, welche bei höherem Füllgrad zu erwarten wären, unwahrscheinlich ist.

3.3. Prozessoptimierung für die Verwendung von Xylitol

3.3.1. Einleitung

Die Extrusion mit Xylitol als Trägerstoff für feste Kristallsuspensionen war möglich. Im Vergleich mit Kollidon® VA 64 (vergleiche Kapitel 3.2.4.4) zeigte sich, dass die Extrusion mit Xylitol nicht einfach durchzuführen war. Eine Herausforderung bei der Extrusion mit Xylitol war die langsame Rekristallisationszeit. Bei Austritt aus der Düse war die geschmolzene Masse oft so flüssig, dass sie an der Düse und dem Vorbau herabfloss. In diesen Fällen konnten keine kohärenten zylindrischen Extrudate gewonnen werden. Die Schmelze kristallisierte zu langsam, wodurch das Extrudat nur schlecht abgenommen werden konnte, was ein Weiterverarbeiten direkt nach der Extrusion unmöglich machte (Abbildung 16).

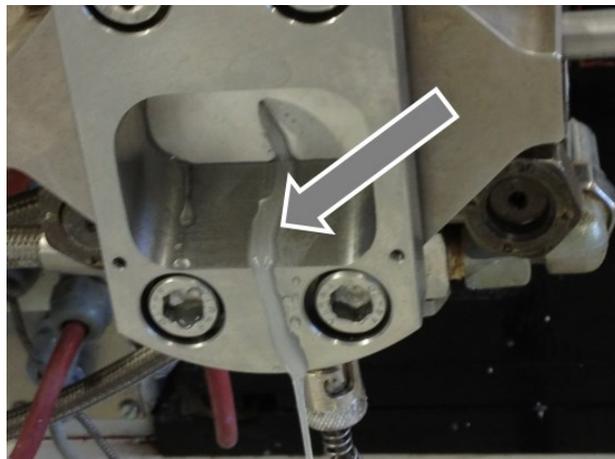


Abbildung 16: Xylitolschmelze bei Austritt aus der Düse (10 % Griseofulvin und 90 % Xylitol, angefärbt mit Aktivkohle)

Zur Verbesserung der Weiterverarbeitung musste die Kohärenz der Schmelze verbessert werden, sodass auf einem Förderband abführbare Extrudate die Düse verlassen konnten. Dies bedeutete auch ein Verringern der Rekristallisationszeit.

Eine Möglichkeit war die Verwendung einer Zuckeralkoholmischung aus Mannitol und Xylitol, wobei nur Xylitol schmelzen sollte. Dabei konnte das, bei Verarbeitungstemperaturen von unter 100 °C, kristallin bleibende Mannitol in der Xylitolschmelze als Kristallisationskeim dienen. Die Verarbeitungstemperaturen sollten bei Verwendung der Zuckeralkoholmischung nicht angehoben werden müssen (siehe Kapitel 3.1). Dadurch sollte sichergestellt werden, dass das Mannitol nicht schmilzt und während des Prozesses in möglichst großem Anteil kristallin bleibt. Zusätzlich war eine Erhöhung der Viskosität durch das Vorliegen einer Suspension möglich (vergleiche Abbildung 2). Zudem könnte sich eine Schmelze mit höherer Viskosität auch günstig auf einen höheren Füllgrad des Zylinders und somit auch auf das scheinbare Mischvolumen auswirken (vergleiche Kapitel 3.2.4.4).

3.3.2. Verbesserung der Trägereigenschaften durch Mannitolzusatz

Eine arzneistofffreie Extrusion mit einer Trägermischung aus Xylitol und Mannitol in verschiedenen Verhältnissen (Versuchsreihe A, Tabelle 11) sollte zeigen, ob und inwiefern die Kohärenz gesteigert und die Rekristallisationszeit der Extrudate beschleunigt werden konnte. Eine schnelle Rekristallisationszeit führte im Falle der festen Kristallsuspensionen zu kohärenten Extrudaten.

Entscheidend für die Weiterverarbeitung der festen Kristallsuspensionen war die Kohärenz des Extrudats, womit eine Stabilität der Form des Extrudats nach Düsenaustritt gemeint ist. Die Extrudate sollten zur Weiterverarbeitung nach dem Düsenaustritt auf ein Förderband geleitet werden können, um über die Strecke des Förderbands Zeit für die Rekristallisation zu gewinnen. Diese war wichtig, damit die Extrudate nicht miteinander verschmolzen. Xylitol ist in geschmolzenem Zustand sehr klebrig, was ein weiterer Grund für eine möglichst schnelle Rekristallisation darstellte. War ein noch großer Teil des Xylitols am Ende des Förderbands nicht rekristallisiert, so löste sich das Extrudat am Ende der Förderstrecke nicht ab und musste vom Band abgelöst werden.

Mannitolzusätze von 10 % und 30 % in der Trägermischung wirkten sich nicht auf die Kohärenz der Extrudate aus. Die Schmelzen (Schmelzsuspensionen) flossen aus der Düse (vergleiche Abbildung 16). Erst ab einem Mannitolanteil von 50 % in einer binären Mischung mit Xylitol wurde ein kohärentes Extrudat gewonnen, welches sich jedoch am Ende des Förderbandes aufgrund einer zu langen Rekristallisationszeit nicht selbstständig von diesem löste (Tabelle 11).

Auch der Arzneistoff erhöhte den Feststoffanteil in der Schmelze und konnte dadurch Einfluss auf die Viskosität und Rekristallisation des Xylitols ausüben. Aus diesem Grund wurde die Trägermischung mit gleichen Anteilen Mannitol und Xylitol mit Arzneistoff in einem Anteil von 10 % extrudiert und der Mannitolanteil weiter angehoben. Somit begann die arzneistoffhaltige Versuchsreihe B (Tabelle 11), in der der Mannitolanteil erhöht wurde, bis ein kohärentes Extrudat gewonnen wurde, welches sich nach einer Abkühlstrecke über das Förderband selbständig ablöste. Mit einem Mannitolanteil von 70 % in der Trägermischung wurde ein kohärentes Extrudat gewonnen, welches sich selbstständig am Ende des Förderbandes davon löste. Die Zylindertemperaturen mussten mit steigendem Mannitolanteil nicht angehoben werden. Lediglich die Temperatur der Düse wurde je nach Aussehen und Verhalten des Extrudats angepasst, sodass sich keine „shark skin“ (Miller & Rothstein 2004), sondern ein gleichmäßiger Materialfluss durch die Düse entwickelte und Extrudate mit homogener Oberfläche erhalten wurden. Bei einem Mannitolanteil von 70 % in der Trägermischung wurde die Düse auf 130 °C erhitzt, um eine glatte Extrudatoberfläche zu erhalten. Die Pulverdosierate musste in der Versuchsreihe B auf 75 g/min angehoben werden, um ein Absetzen der Extrudate auf dem Förderband zu ermöglichen. Bei

niedrigeren Pulverdosierraten legte sich das Extrudat bereits auf die Düsenvorregion ab und verschmolz dort mit den beheizten Bauteilen. Die Pulverdosierrate könnte durch Verwenden einer anderen Düsengeometrie erniedrigt werden, um entsprechend der Erkenntnisse aus Kapitel 3.2.4 ein hohes Mischvolumen zu erzeugen, wobei der Einfluss des Mannitols als Feststoff in der Schmelze bei den Verweilzeitermittlungen jedoch nicht untersucht wurde. Führt der Zusatz von Mannitol zu einer Viskositäts-erhöhung der Schmelze, so könnte sich die Mischung ähnlich dem Copovidon verhalten, womit eine Erhöhung der PDR eine Erhöhung des Füllgrades und darüber auch eine Erhöhung des scheinbaren Mischvolumens mit sich ziehen würde. Dann müsste nicht versucht werden, die PDR zu reduzieren.

Tabelle 11: Prozessparameter und Ergebnisse der Versuche zur Prozessoptimierung durch Verwendung einer Xylitol-Mannitol-Trägermischung

EXP	Anteil Xylitol [%]	Anteil Mannitol [%]	Anteil Griseofulvin [%]	SDZ [UpM]	PDR [g/min]	DT [°C]	SME [J/g]	Kohärenz des Extrudats	Rekristallisationszeit akzeptabel
A	90	10	0	150	60	125	393		
	70	30	0	150	60	115	713		
	50	50	0	150	60	120	741		
B	45	45	10	150	75	120	419		
	36	54	10	150	75	125	454		
	27	63	10	150	75	130	649		

Die Freisetzung von Griseofulvin aus festen Kristallsuspensionen mit Xylitol unterschied sich aufgrund der sehr guten Löslichkeiten der Zuckeralkohole nicht von der Freisetzung mit Mannitol als Trägersubstanz (siehe Kapitel 3.1.3), weshalb für die Freisetzung der Mischungen auch kein Unterschied zu erwarten war (Abbildung 17).

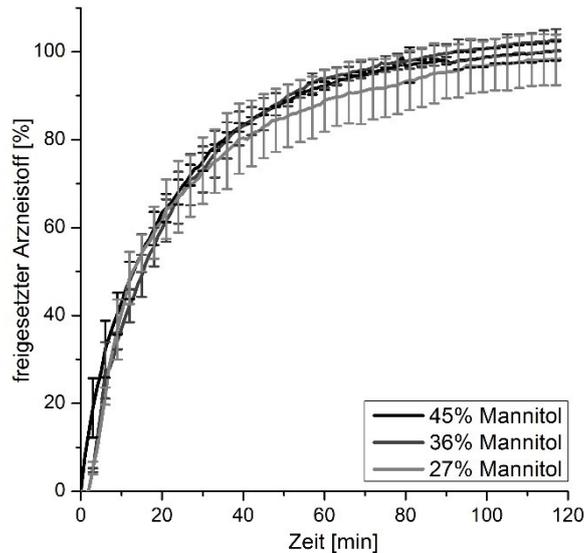


Abbildung 17: Freisetzung von Griseofulvin aus Extrudaten mit einer Trägermischung aus unterschiedlichen Verhältnissen Xylitol und Mannitol (n=6, MW \pm CI, $\alpha = 0,05$)

Trotz der geringen Verarbeitungstemperatur konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Mannitol in der Xylitolschmelze löste oder durch Scherkräfte und unter den gegebenen Temperaturen schmolz. Das Vorliegen einer festen Kristallsuspension in den drei Formulierungen der Versuchsgruppe B wurde durch röntgendiffraktometrische Untersuchungen der gemahlene Extrudate nachgewiesen (Abbildung 18).

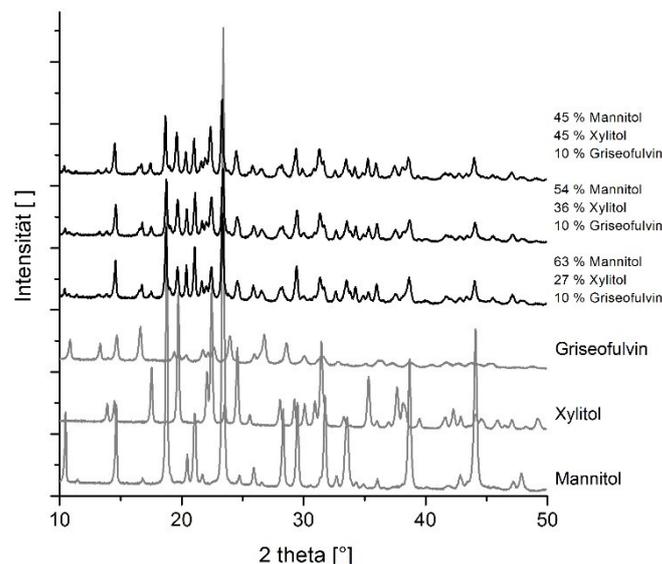


Abbildung 18: Diffraktogramme arzneistoffhaltiger Extrudate mit Trägermischungen bestehend aus unterschiedlichen Anteilen Xylitol und Mannitol im Vergleich zu den Diffraktogrammen der Reinsubstanzen

Eine Trägermischung aus Xylitol und Mannitol ermöglichte die Herstellung von kohärenten Extrudaten, welche unmittelbar nach Herstellung hätten weiterverarbeitet werden können. Der Vorteil bei der Verarbeitung des Xylitols, speziell die niedrigere

Verarbeitungstemperatur, blieb bestehen. Durch den hohen Mannitolanteil wurde die Rekristallisationszeit erniedrigt, was ein Weiterverarbeiten der Extrudate ermöglichte.

Da mit einem steigenden Mannitolanteil der kristalline Anteil in der Schmelze (Suspensionsschmelze) anstieg, wurde auch der Energieeintrag in das Material erhöht. Die SME stieg bei den arzneistoffhaltigen Mischungen von 419 auf 649 J/g.

3.3.3. Zusammenfassung

Bei Verwendung einer Trägermischung aus 30 % Xylitol und 70 % Mannitol konnte ein kohärentes Extrudat gewonnen werden, welches innerhalb kürzester Zeit rekristallisierte und eine Weiterverarbeitung der Extrudate ermöglichte. Die Freisetzung von Griseofulvin aus einer Trägermischung aus Xylitol und Mannitol war im getesteten Rahmen unabhängig von der Zusammensetzung der Mischung.

3.4. Weiterentwicklung der Formulierung durch Tensidzusatz

3.4.1. Einleitung

Nach der erfolgreichen Optimierung des Schmelzextrusionsprozesses einer hydrophilen Zuckeralkoholmatrix wurde untersucht, ob die Formulierung hinsichtlich einer schnelleren Arzneistofffreisetzung weiterentwickelt werden konnte.

Ein Ansatz in der Weiterentwicklung von Trägern für feste Dispersionen ist der Zusatz von Solubilisatoren (Dannenfelser et al. 2004; de Waard et al. 2008; Park et al. 2009; Dave et al. 2013) oder aber auch der Einsatz von Tensiden als alleinigem Trägermaterial für feste Dispersionen (Patel & Joshi 2008; Piao et al. 2014), was Vasconcelos (Vasconcelos et al. 2007) als feste Dispersionen der dritten Generation bezeichnete. Auch in der Polymerforschung von Trägern für feste Dispersionen spiegelt sich dieser Ansatz mit der Entwicklung von amphiphilen Polymeren wie Soluplus[®] wider (Kolter K. et al. 2012). Insgesamt soll die Matrix wasserlöslich sein und gleichzeitig lösungsvermittelnde Eigenschaften für die lipophilen Arzneistoffe besitzen (Vasconcelos et al. 2007). Bei verschiedenen Untersuchungen zeigte sich, dass der Einsatz des Tensids in der Formulierung (hier dem Extrudat) einen größeren Effekt bezüglich der Arzneistofffreisetzung hatte als ein externer Zusatz, beispielsweise bei der Tablettierung (de Waard et al. 2008; Moore et al. 2010; Dave et al. 2012), was wahrscheinlich durch eine bessere Benetzbarkeit oder Solubilisation des Arzneistoffs zustande kam.

Bisher war der Einsatz von Tensiden in festen Kristallsuspensionen noch nicht beschrieben und sollte in Hinblick auf die Arzneistofffreisetzung aus festen Kristallsuspensionen untersucht werden. Dazu wurden zunächst drei verschiedene Tenside hinsichtlich ihrer Eignung als lösungsvermittelnder Zusatz getestet, woraufhin die Formulierung mit einer Auswahl der Tenside weiterentwickelt wurde. Zuletzt fand eine Optimierung der Tensidkonzentration statt.

3.4.2. Zusatz von Tensiden – Vorversuche

Natriumlaurylsulfat (SDS) und Polysorbat 80 als Tenside sowie Poloxamer 188 als Polymer mit lösungsvermittelnden Eigenschaften wurden für diese Vorversuche ausgewählt. Alle drei Substanzen, im Folgenden allgemein als Tenside bezeichnet, wurden bereits häufig in der Literatur zur Lösungsvermittlung eingesetzt (Jacobs et al. 2000; Dannenfelser et al. 2004; Heo et al. 2005; Ghebremeskel et al. 2006; de Waard et al. 2008; Yan et al. 2012). Mit dieser Auswahl wurden drei verschiedene Klassen von Tensiden, die ionogenen, die nicht-ionogenen und die polymeren Tenside abgedeckt. Alle drei Tenside fanden bereits in

der Extrusion, primär jedoch zur besseren Extrudierbarkeit von verschiedenen Polymeren, Einsatz (Ghebremeskel et al. 2007).

Tabelle 12: Formulierungen zum Vergleich von Xylitolextrudaten mit verschiedenen Tensiden

Griseofulvinanteil [%]	Xylitolanteil [%]	Tensid	Tensidanteil [%]
10	90	-	0
10	89	Natriumlaurylsulfat	1
10	89	Poloxamer 188	1
10	89	Polysorbat 80	1

In einer ersten Versuchsreihe wurden die drei ausgewählten Tenside zunächst in einem Masseanteil von 1 % dem Trägermaterial zugesetzt, was in Freisetzungsforschungen für die drei Tenside eine Konzentration unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration ergab. Damit sollte zumindest die Benetzbarkeit des Arzneistoffes erhöht werden, was zu einer Erhöhung der dem Lösungsmittel zur Verfügung stehenden effektiven Oberfläche des Arzneistoffs und darüber zu einer gesteigerten Freisetzungsgeschwindigkeit führen sollte (Lippold & Ohm 1986). Die Tenside wurden dabei in die Mischungen für die Extrusion eingearbeitet, da der Einsatz in der Formulierung in verschiedenen Arbeiten den größten Effekt hinsichtlich einer schnellen Arzneistofffreisetzung zeigte (de Waard et al. 2008; Dave et al. 2013). Um die Mischungen zunächst so einfach wie möglich zu halten, wurde für diesen Vorversuch nur Xylitol als Trägermaterial verwendet. SDS und Poloxamer 188 konnten zusammen mit der Griseofulvin-Xylitol-Mischung vorgemischt werden. Polysorbat 80, als flüssige Substanz, wurde in 100 %igem Ethanol gelöst und mit Xylitol vorgranuliert (Kapitel 6.2.1.3).

Die Extrusion der drei verschiedenen Formulierungen war visuell nicht von einer Extrusion ohne Tensid zu unterscheiden. Alle Extrudate hatten, wie auch die tensidfreien Extrudate, eine weißliche Farbe. Sie kristallisierten aufgrund der Verwendung von nur Xylitol als Träger sehr langsam aus. Bei keiner Formulierung kam es zu einer Blasenbildung. Der Zusatz aller Tenside führte in in-vitro Freisetzungsforschungen im Vergleich zur tensidfreien Formulierung zu einer schnelleren Arzneistofffreisetzung (Abbildung 19).

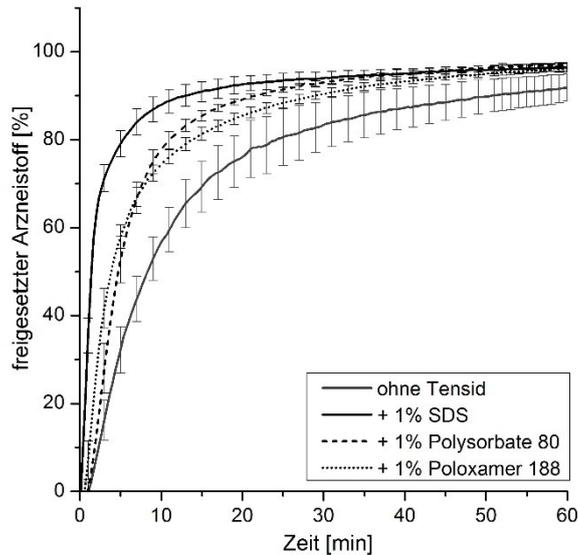


Abbildung 19: Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin aus tensidhaltigen Extrudaten im Vergleich zu einem tensidfreien Extrudat (MW \pm CI, $\alpha = 0,05$, n = 6)

Zwischen den Extrudaten mit Polysorbat 80 und Poloxamer 188 ist in der Freisetzunguntersuchung kaum ein Unterschied feststellbar. Die schnellste Arzneistofffreisetzung zeigte die Formulierung mit SDS. In vielen Untersuchungen mit SDS im Vergleich zu anderen Tensiden in Formulierungen zeigten diejenigen mit SDS die schnellste Arzneistofffreisetzung (Najib et al. 1986; Sjokvist et al. 1992; Mura et al. 2005; Park et al. 2009), was unter anderem dem ionischen Charakter dieser Substanz zugesprochen wird (Dave et al. 2012). Zhu et al. beschrieben, dass die schlechte Löslichkeit des Griseofulvin durch seine ausgeprägte Hydrophobizität und somit schlechte Benetzung erklärbar ist (Zhu et al. 2012). Durch die hohe Hydrophobizität des Griseofulvins besitzt Wasser nur eine geringe Bindungsaffinität zu Kristalloberflächen von Griseofulvin, wodurch Griseofulvin in wässriger Umgebung eine hohe Tendenz zeigt, an sich selbst zu binden, was sich in einem Kristallwachstum oder in einer Agglomeration von Griseofulvinmolekülen zeigen kann. Zusätze wie SDS können durch höhere Bindungsenergien an Griseofulvin dessen Kristalloberflächen belegen und so eine Agglomeration oder ein Partikelwachstum verhindern (Zhu et al. 2012). Dadurch kann auch das Lösen von Griseofulvin in Wasser durch Zusatz von SDS erleichtert werden.

Ein großer Nachteil bei Verwendung von Polysorbat 80 im Vergleich zu Poloxamer 188 war die notwendige Vorgranulierung. Da Polysorbat 80 im Vergleich zu Poloxamer 188 zusätzlich keinen Vorteil in der Arzneistofffreisetzung zeigte, wurden Natriumlaurylsulfat und Poloxamer 188 für weitergehende Untersuchungen verwendet.

3.4.3. Extrusion mit ausgewählten Tensiden

Der Zusatz von Natriumlaurylsulfat und Poloxamer 188 steigerte die Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin aus festen Kristallsuspensionen mit Xylitol als Träger. Um kohärente

Extrudate zu gewinnen, war der Zusatz von Mannitol als Trägermaterial notwendig (siehe Kapitel 3.3.2). Deshalb wurden die Tenside in einem Anteil von 1 % (w/w) mit einer Trägermischung aus Xylitol und Mannitol extrudiert.

Die Bestimmung der Festphaseneigenschaften zeigte das Vorliegen von festen Kristallsuspensionen. In den Diffraktogrammen konnten die Peaks den einzelnen Bestandteilen zugeordnet werden (Abbildung 20). Dabei waren die Reflexe der Tenside jedoch nicht zu erkennen, da sie unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen.

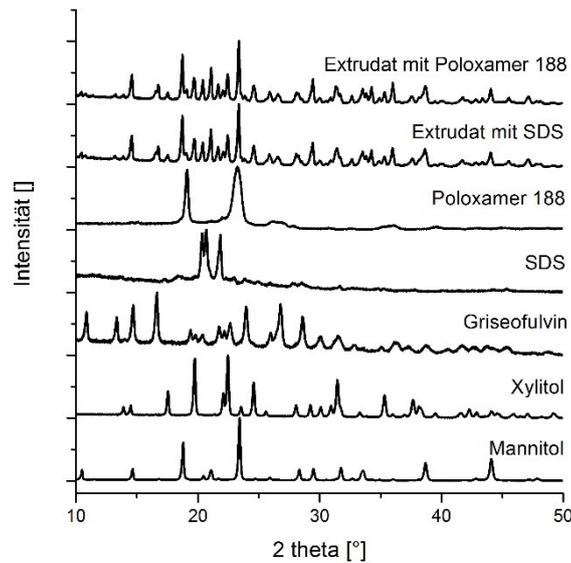


Abbildung 20: Diffraktogramme von tensidhaltigen Extrudaten im Vergleich zu Diffraktogrammen der Einzelkomponenten

In den Thermogrammen zeigten sich für alle Bestandteile diskrete Schmelzpeaks (Abbildung 21). Für den Mannitolschmelzpeak ist ein Einschwingen der Kurve erkennbar, welche sich durch Lösungsprozesse des Mannitols im bereits geschmolzenen Xylitol ergibt. Dies ist auch ein Hinweis darauf, dass sich das Mannitol während des Extrusionsprozesses teilweise im Xylitol lösen kann.

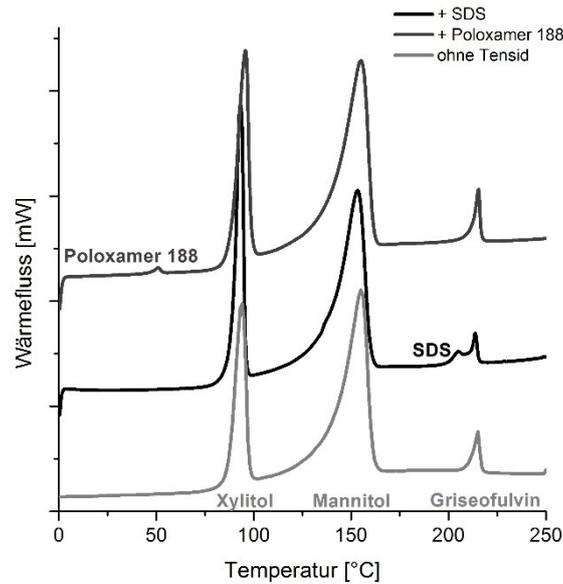


Abbildung 21: Thermogramme der tensidhaltigen Extrudate im Vergleich zu einem tensidfreien Extrudat

Die Freisetzungsforschungen unter sink-Bedingungen, nach Monographie 5.17.1 des europäischen Arzneibuchs (European Pharmacopoeia 7.8 2012), bestätigten die bereits in den Vorversuchen gefundene beschleunigte Arzneistofffreisetzung durch Zusatz von Natriumlaurylsulfat oder Poloxamer 188 (Abbildung 22).

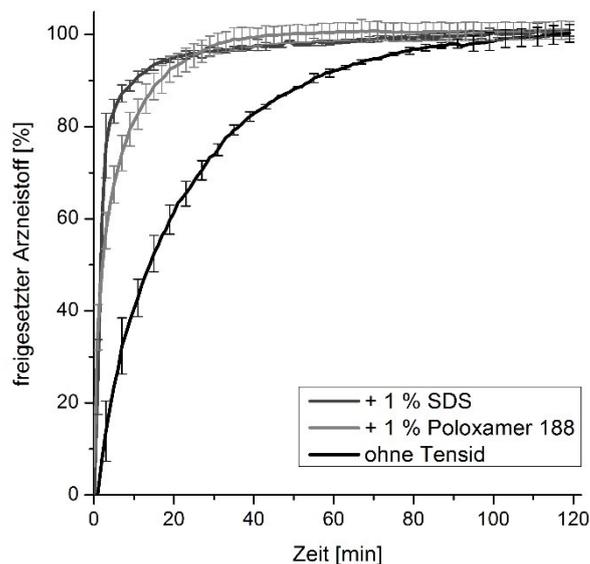


Abbildung 22: Arzneistofffreisetzung aus tensidhaltigen Extrudaten und einem tensidfreien Extrudat (MW ± CI, α = 0,05, n = 6)

Zur Bewertung der Unterschiede in der Arzneistofffreisetzung zwischen den drei getesteten Extrudaten, wurde der Ähnlichkeitsfaktor (f_2 -Wert) der FDA herangezogen (FDA 1997), welcher die Ähnlichkeit zwischen zwei Kurven beschreibt. Laut dieser Richtlinie sind zwei Freisetzungprofile ab einem f_2 -Wert von 50 ähnlich.

Die beiden tensidhaltigen Extrudate unterschieden sich in der Arzneistofffreisetzung vom tensidfreien Extrudat (Tabelle 13). Auch die beiden tensidhaltigen Extrudate wiesen nach

Berechnung des f_2 -Wertes unterschiedliche Freisetzungsprofile auf (Tabelle 13). Somit setzte das Extrudat mit Natriumlaurylsulfat als Tensid den Arzneistoff am schnellsten frei (Extrudat mit SDS: $t_{5\min}= 83,4 \%$ und $t_{10\min}= 89,8 \%$ und Extrudat mit Poloxamer 188: $t_{5\min}= 67,4 \%$ und $t_{10\min}= 81,2 \%$), weshalb mit der Formulierung mit SDS weitere Versuche durchgeführt wurden.

Nicht nur aus technologischer, sondern auch aus pharmakologischer Sicht sollte SDS im Vergleich zu Poloxamer 188 eingesetzt werden. Poloxamer 188 besitzt eine stärkere Wirkung als P-Glykoprotein-Inhibitor im Vergleich zu SDS und hat damit verbunden ein größeres Interaktionspotenzial (Greulich 2003). Jedoch ist bei SDS zu beachten, dass es die Durchlässigkeit der Bluthirnschranke für Substanzen erhöhen kann, was zu zentralen Nebenwirkungen von Arzneistoffen führen könnte (Saija 1997).

Tabelle 13: Ähnlichkeitsfaktoren nach FDA "Guidance for Industry for Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA 1997)

Vergleiche :	f_2 -Wert
gleich oder äquivalent, wenn:	> 50
+ 1 % SDS und + 0 % Tensid	22,5
+ 1 % Poloxamer 188 und + 0 % Tensid	24,5
+ 1 % SDS und + 1 % Poloxamer 188	47,2

3.4.4. Minimierung der Tensidkonzentration

Durch seinen ionischen Charakter und seinem dadurch irritierenden Potenzial sollte SDS in möglichst geringer Konzentration in Formulierungen eingearbeitet sein (Patel & Joshi 2008). Es findet sich in einer Vielzahl von Arzneimitteln, welche auf dem deutschen Markt erhältlich sind, wie beispielsweise in Azithrobeta 250 mg Filmtabletten, Carbamazepin-ratiopharm[®] 200 mg Retardtabletten, Cimetidin acis[®] 200 mg Tabletten, ferro sanol[®] comp Hartkapseln, Prednisolon-ratiopharm[®] 5 mg Tabletten oder Spironolacton-ratiopharm[®] 50 mg Tabletten (Rote Liste[®] 2013).

Zur Bestimmung der für eine schnelle Arzneistofffreisetzung notwendigen Konzentration von Natriumlaurylsulfat wurden verschiedene Konzentrationen getestet (Tabelle 14). Für feste Dispersionen mit PEG wurden bereits Formulierungen mit 10 % SDS beschrieben (Alden et al. 1992; Mura et al. 2005). Der Einsatz einer Konzentration von 10 % (w/w) SDS wurde für diese Versuche als Maximalkonzentration festgesetzt. Auch bei dieser Konzentration sollten sich die Festphaseneigenschaften nicht ändern (Szuts et al. 2011), was wichtig für das Vorliegen einer festen Kristallsuspension als physikalisch stabile Formulierung war.

Tabelle 14: Zusammensetzung der Extrudate mit unterschiedlichen Natriumlaurylsulfatkonzentrationen

Xylitol	Mannitol	SDS	Griseofulvin	Schneckendosierrate	Pulverdosierrate
[%]	[%]	[%]	[%]	[rpm]	[g/min]
26.997	62.993	0.01	10	250	75
26.97	62.93	0.1	10	250	75
26.7	62.3	1	10	250	75
24	56	10	10	250	75

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung des Griseofulvins aus den Extrudaten zeigte ähnliche Freisetzungprofile ab einer SDS-Konzentration von 0,1 %, da sich die Konfidenzintervalle der unterschiedlichen Profile überschneiden (Abbildung 23). Eine weitere Reduktion der Tensidkonzentration führte zu einer langsameren Freisetzung, die ähnlich der Freisetzung des Arzneistoffs aus dem tensidfreien Extrudat war (Abbildung 23).

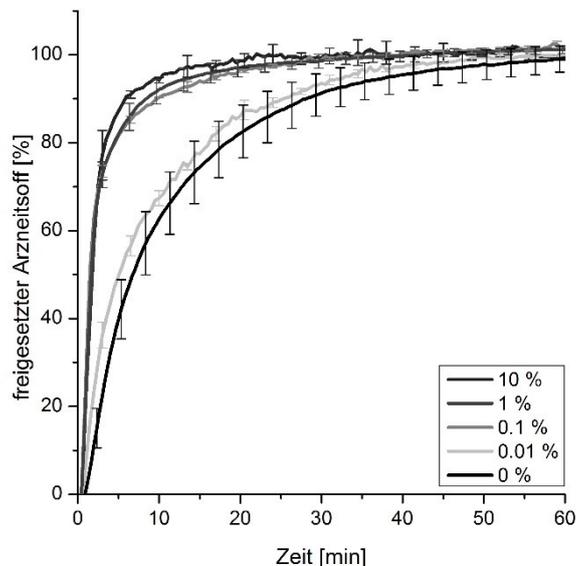


Abbildung 23: Arzneistofffreisetzung aus Extrudaten mit unterschiedlichen Konzentrationen Natriumlaurylsulfat (MW \pm CI, $\alpha = 0,05$, n=6)

Da der Einsatz von sehr geringen Konzentrationen, welche unterhalb der CMC von SDS lagen, zum gleichen Effekt führten, wie eine relativ hohe SDS-Konzentration mit 10 %, ist die Mizellbildung als Effekt für die Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit im Vergleich zum tensidfreien Extrudat unwahrscheinlich. Vielmehr wird die verbesserte Benetzbarkeit des Wirkstoffs Ursache für die schnellere Arzneistofffreisetzung gewesen sein.

3.4.5. Erhöhung der Scherrate

Der Energieeintrag in das Material stieg durch den Mannitolzusatz in der Trägermischung und dem damit verbundenen Vorliegen einer Suspension (Abschnitt 3.3.2). Zusätzlich konnte die Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs durch SDS im Extrudat verbessert werden. Um zu bestätigen, dass die Partikelgrößen des Arzneistoffs ihr Minimum während der Extrusion erreicht hatten (siehe Kapitel 3.1.3), wurden zwei Ansätze zur Erhöhung der Scherrate im Extruder in Hinblick auf eine schnellere Arzneistofffreisetzung durch Partikelgrößenreduktion mit der nun verbesserten Formulierung untersucht.

Zwei Schneckenkonfigurationen wurden verglichen. Dabei hatte die „Scherschnecke“ mit 11 Knetelementen fast dreimal so viele Knetelemente, wie die vom Hersteller für die Schmelzextrusion empfohlene Schneckenkonfiguration mit 4 Knetelementen (siehe Kapitel 6.2.1.1). Die „Scherschnecke“ sollte durch die besonders hohe Anzahl an Knetelementen im Zylinder hohe Scherraten erzeugen, was durch eine höhere Viskosität der Schmelze zu höheren Scherkräften des Materials untereinander führen sollte und sich auf die Partikelgröße auswirken könnte.

Der zweite Ansatz verfolgte die Erhöhung der Scherrate im Düsenloch. Durch Verringerung des Düsendurchmessers, bei ansonsten konstanten Prozessparametern und somit auch konstanter Viskosität des Extrudats, war es möglich, den Volumenstrom des Materials durch die Düse zu erhöhen (Gleichung 14, Abbildung 24, links).

$$\dot{V} = \frac{PDR}{\rho (\text{Extrudat})} \quad (13)$$

$$\dot{V} = \text{Volumenstrom} \left[\frac{\text{m}^3}{\text{s}} \right]$$

$$PDR = \text{Pulverdosierrate} \left[\frac{\text{g}}{\text{s}} \right]$$

$$\rho = \text{Dichte} \left[\frac{\text{g}}{\text{m}^3} \right]$$

Durch eine erhöhte Geschwindigkeit sollte der Druckabfall über die Düse ebenfalls erhöht werden (Gleichung 15, Abbildung 24, rechts), wodurch auf das Material größere Scherkräfte wirken sollten.

$$\Delta P = \frac{\dot{V} \cdot 8 \cdot \eta \cdot l}{\pi \cdot r^4} \quad (14)$$

$$\Delta P = \text{Druckdifferenz über die Düse [Pa]}$$

$$\dot{V} = \text{Volumenstrom} \left[\frac{\text{m}^3}{\text{s}} \right]$$

$$\eta = \text{dynamische Viskosität des Extrudats [mPas]}$$

$$l = \text{Länge des Düsenlochs [m]}$$

$$r = \text{Radius des Düsenlochs [m]}$$

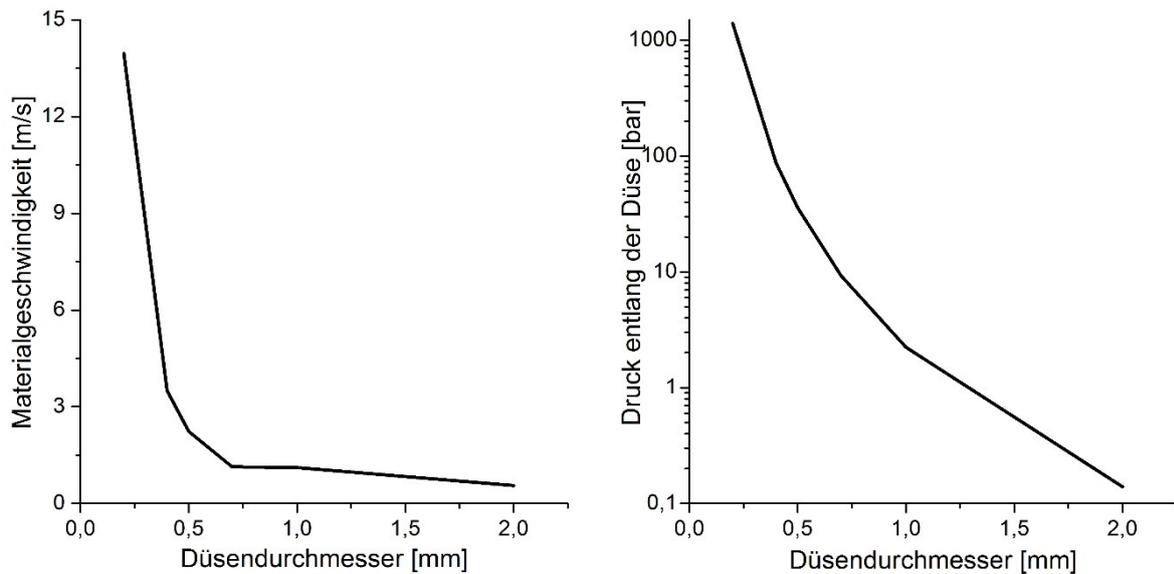


Abbildung 24: Theoretische Berechnung der Veränderungen der Materialgeschwindigkeit (bei einer PDR von 40 g/min) (links) und des Druckabfalls entlang einer 1-Loch-Düse mit 5 mm Länge (rechts) bei Veränderung des Düsendurchmessers.

Durch eine Reduktion des Düsendurchmessers von 1 auf 0,4 mm wird bei gleicher Pulverdosierrate die Materialgeschwindigkeit um den Faktor 6,5 erhöht (Tabelle 15). Dies würde aber bei einer Pulverdosierrate von 75 g/min und einem Düsendurchmesser einen Volumenstrom von 6,54 m/s mit einer Druckdifferenz über die Düse von 131 bar bedeuten (Tabelle 15). Sowohl die Materialgeschwindigkeit als auch die Druckdifferenz schienen bei der Düse mit 0,4 mm Durchmesser und einer Pulverdosierrate von 75 g/min zu hoch, weshalb die Pulverdosierrate reduziert und damit auch der Volumenstrom sowie die Druckdifferenz minimiert wurden. Im Vergleich der beiden Düsen brachte die Verringerung des Düsendurchmessers eine Erhöhung der Materialgeschwindigkeit um den Faktor 3,5. Die Druckdifferenz über die Düse war bei Verwendung des kleineren Düsendurchmessers ungefähr 20mal so hoch, was die Scherrate im Düsenbereich erhöhen sollte. Deshalb wurde vermutet Agglomerate spätestens in der Düse zu zerstören oder Partikel weiter zerkleinern zu können.

Tabelle 15: Theoretische Änderung des Volumenstroms und Drucks (verwendete Kombinationen von PDR und Düsendurchmesser grau schattiert)

Düsen- durchmesser [mm]	Düsen- fläche [m ²]	PDR: 75 g/min		PDR: 40 g/min	
		Volumenstrom [m/s]	Druck entlang der Düse [bar]	Volumenstrom [m/s]	Druck entlang der Düse [bar]
1	7,85 · 10 ⁻⁷	1,05	3,35	0,56	1,79
0,4	1,26 · 10 ⁻⁷	6,54	131	3,49	69,8

Die Schneckendrehzahl sowie die Zylindertemperaturen wurden bei den Experimenten konstant gehalten. Die Verwendung der Scherschnecke zeigte keinen nennenswerten

Anstieg der SME (Tabelle 16), der auf einen starken Anstieg der Scherrate und somit auf eine Partikelzerkleinerung deuten könnte.

Erst die Verwendung des kleineren Düsendurchmessers zeigte trotz der reduzierten Pulverdosierrate Anstiege der SME und des Drucks im Vergleich zur 1 mm Düse.

Tabelle 16: Vergleich der Extrusionsprozesse mit unterschiedlichen Schneckenkonfigurationen und Düsendurchmessern hinsichtlich der SME und des Drucks

Schnecke	Durchmesser der Düse [mm]	PDR [g/min]	SDZ [UpM]	SME [J/g]	Druck [bar]
Standard	1	75	150	598	12
Scherschnecke	1	75	150	669	11
Standard	0.4	40	150	1415	122
Scherschnecke	0.4	40	150	1332	50

Trotz der hohen Anstiege der SME und des Drucks war in den Freisetzungsbildern zwischen den vier Chargen kein Unterschied erkennbar (Abbildung 25). Dies ließ vermuten, dass die Arzneistoffpartikel in allen Formulierungen ähnliche Größen hatten. Somit konnten die Arzneistoffpartikel auch durch höheren Energieeintrag nicht unterhalb der bisher erreichten Größen (siehe Kapitel 3.1.3) gemahlen werden.

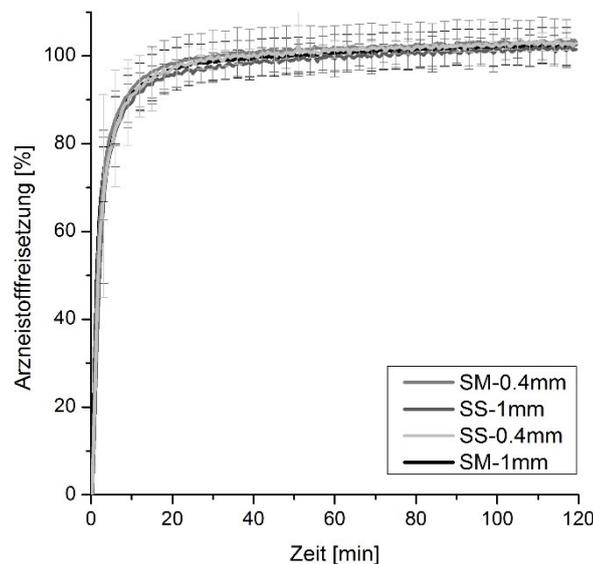


Abbildung 25: Arzneistofffreisetzung von Extrudaten, hergestellt mit unterschiedlichen Schneckenkonfigurationen und unterschiedlichen Düsendurchmessern (MW \pm CI, $\alpha = 0,05$, n = 6)

Die Druckerhöhung bei Verwendung des kleineren Düsendurchmessers kam wahrscheinlich durch einen höheren Füllgrad des Extruders zustande. Dadurch hat sich auch die SME erhöht. Im Falle der Scherschnecke mit ihren langen Knetzonen wurde das

Material jedoch intensiver bearbeitet, weshalb angenommen wurde, dass weniger Feststoffanteil in der Suspension vorlag. Dadurch hatte sich die Viskosität erniedrigt und der Druck vor der Düse war gefallen. Zur Bestätigung dieser Vermutung fehlen jedoch weitere Untersuchungen.

3.4.6. Rolle des hydrophilen Trägermaterials

Der Zusatz von Mannitol in der Trägermischung führte zu einer verbesserten Verarbeitbarkeit des Extrudats. Analog zu Xylitol wirkte sich der Mannitolzusatz aufgrund ähnlicher Eigenschaften, wie zum Beispiel der Löslichkeit, nicht auf die Arzneistofffreisetzung aus (siehe Kapitel 3.1.3). In einem ergänzenden Experiment sollte deshalb getestet werden, ob Mannitol durch einen Träger, welcher nicht wasserlöslich ist, ersetzbar war. Dicalciumphosphat wurde als alternativer, nicht wasserlöslicher, hochschmelzender, nicht reaktiver Trägerstoff ausgewählt, um die Rolle des hydrophilen Trägermaterials näher zu untersuchen.

Die Extrusion der Mischung mit Dicalciumphosphat-Anhydrat resultierte in einem kohärenten, schnell auskristallisierenden Extrudat. Für eine Weiterverarbeitung des Extrudats war keine Kühlstrecke über ein Förderband notwendig. Die Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin aus den Extrudaten mit Dicalciumphosphat war jedoch signifikant langsamer im Vergleich zu Mannitol als wasserlöslichem Zusatz in der Trägermischung (Abbildung 26). Die Extrudate mit Dicalciumphosphat erodierten und zerfielen nicht, weshalb es zu dieser langsamen Arzneistofffreisetzung kam.

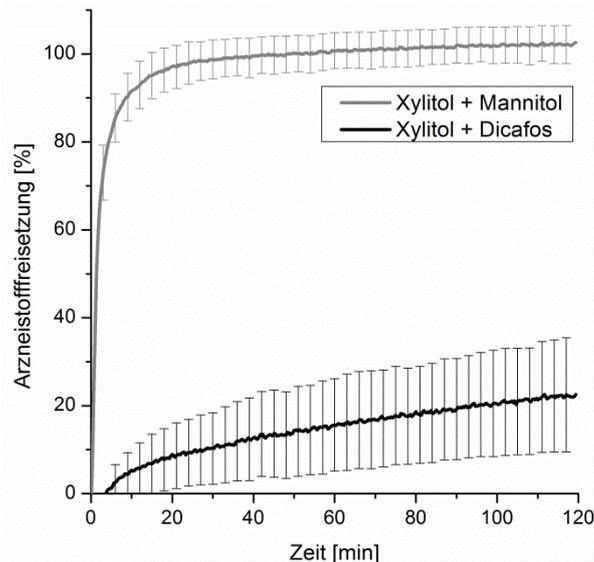


Abbildung 26: Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin (10 %) aus Extrudaten mit einer Trägermischung aus Xylitol (27 %) und Dicalciumphosphat (63 %) im Vergleich zu einer Trägermischung aus Xylitol (27 %) und Mannitol (63 %) (n=6, MW ± CI, $\alpha = 0,05$)

Dieser Versuch zeigte, dass das Matrixmaterial für eine feste Kristallsuspension vollständig löslich sein muss, um einen schnellen Zerfall der Extrudate und ein möglichst schnelles

Separieren der Arzneistoffpartikel voneinander zu ermöglichen, was dann in einer schnellen Arzneistofffreisetzung resultiert.

3.4.7. Erhöhung der Arzneistoffkonzentration

Je größer die anteilige Arzneistoffkonzentration in der festen Kristallsuspension ist, desto kleiner kann eine orale Arzneiform werden, was die Compliance von Patienten fördern kann. Dazu wurde der Arzneistoffanteil von 10 % auf 25 % angehoben. Eine weitere Erhöhung der Arzneistoffkonzentration schien nicht sinnvoll, da in diversen Studien belegt wurde, dass bei zu hohem Arzneistoffanteil die Freisetzungsgeschwindigkeit reduziert wird (Chiou & Riegelman 1969; Sjøkvist et al. 1991; Okonogi & Puttipipatkachorn 2006). Da bei der Erhöhung des Arzneistoffanteils erneut die benötigte Natriumlaurylsulfatkonzentration bestimmt werden musste, wurden Extrudate mit SDS in Anteilen von 0,1 %, 1 % und 10 % hergestellt.

Die Untersuchung der Festphaseneigenschaften (XRPD und DSC) der Extrudate zeigte das Vorliegen von festen Kristallsuspensionen für alle drei Formulierungen (siehe Anhang: Abbildung 51 - Abbildung 53).

Für eine möglichst schnelle Freisetzung von Griseofulvin aus den Extrudaten reichte ein SDS-Anteil von 0,1 % unter den getesteten Bedingungen nicht aus (Abbildung 27). Aus diesem Grund musste die Tensidmenge für eine möglichst schnelle Arzneistofffreisetzung bei 25 %igem Arzneistoffanteil auf 1 % angehoben werden.

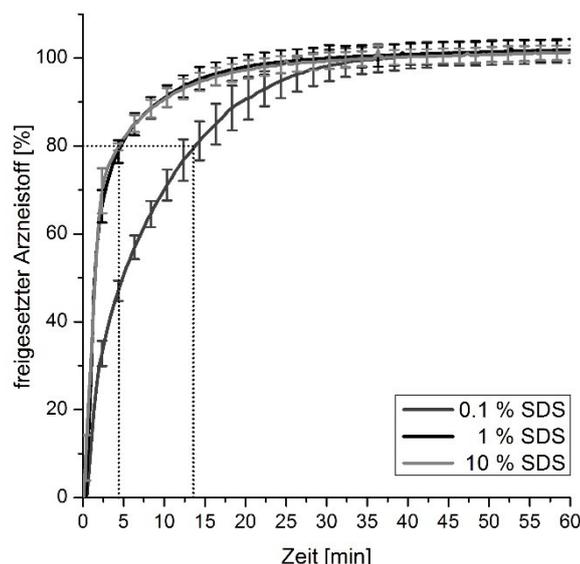


Abbildung 27: Arzneistofffreisetzung von Extrudaten mit 25 % (w/w) Griseofulvin und unterschiedlichen Tensidkonzentrationen (MW \pm CI, $\alpha = 0,05$ n=6)

3.4.8. Natriumlaurylsulfat in der festen Kristallsuspension

Ein konzentrationsabhängiger Effekt zur Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin durch Zusatz von Natriumlaurylsulfat in einer festen Kristallsuspension konnte

belegt werden (Abbildung 23 und Abbildung 27). Mehrere Möglichkeiten können Ursache für die durch SDS verbesserte Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin aus der festen Kristallsuspension sein.

Dabei können zum einen Effekte während der Extrusion, sowie Effekte während der Auflösung des Wirkstoffs im Freisetzungsmittel betrachtet werden.

3.4.8.1. Mögliche Effekte während der Extrusion

SDS könnte auch in der Zuckeralkoholschmelze während des Extrusionsprozesses als Lösungsvermittler agieren. Dadurch wäre auch ein Lösen eines Teils des Griseofulvins in der Schmelze oder die Umwandlung in eine andere Modifikation (Mahieu et al. 2013) denkbar.

Aus diesem Grund wurden die Festphaseneigenschaften der Extrudate in Hinblick auf eine Amorphisierung oder Modifikationsänderung untersucht.

Der Vergleich der Thermogramme (Abbildung 28) zeigt eine Verschiebung der Schmelzpeaks des Griseofulvins. Mit höheren SDS-Konzentrationen war der Schmelzpeak zu geringeren Temperaturen hin verschoben, was auf ein vorzeitiges Lösen in der vorhandenen Schmelze hindeuten kann, was die These der Lösungsvermittlung von SDS in einer Schmelze unterstützen würde. Ob der Anteil des Griseofulvins in allen Formulierungen vergleichbar war, ob also in allen Formulierungen gleiche Anteile kristallinen Arzneistoffs wiederzufinden waren, sollte ein Vergleich der Schmelzenthalpien zeigen (Tabelle 17).

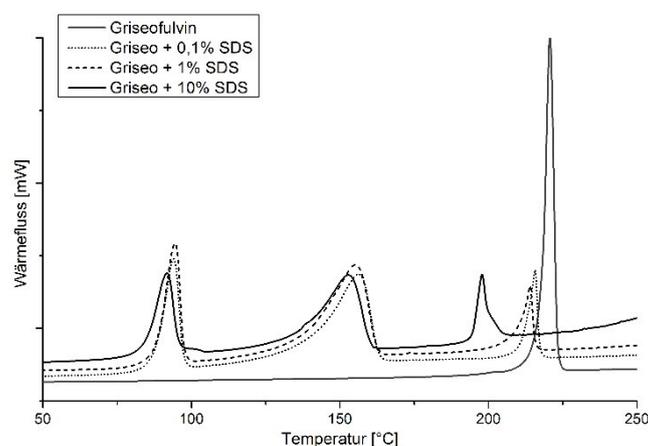


Abbildung 28: Thermogramme der Extrudate mit 25 % Griseofulvin und unterschiedlichen SDS-Anteilen

Griseofulvin in Modifikation I als Einzelkomponente besitzt eine spezifische Schmelzenthalpie von 119 J/g [Heizrate: 10 K/min]. In Extrudaten mit 25 % Arzneistoffanteil müsste im Thermogramm theoretisch eine Schmelzenthalpie von ungefähr 29,75 J/g für Griseofulvin bestimmt werden. Läge ein Teil des Griseofulvins amorph vor, so müsste die Schmelzenthalpie für Griseofulvin in den Thermogrammen der Extrudate geringer sein als theoretisch berechnet. In keinem Fall war dies so (Tabelle 17). Die für die Formulierung mit 0,1 % SDS sehr hohe Schmelzenthalpie des Griseofulvins kann durch eine zu ungenaue

Peaktrennung und Basislinienbestimmung erklärt werden. Dies ließe auch die zu hohen Enthalpien für Xylitol und die zu niedrigen Enthalpien für Mannitol erklären.

Tabelle 17: Schmelzenthalpien von Griseofulvin, Xylitol und Mannitol in Extrudaten mit 25 % Griseofulvin und unterschiedlichen SDS-Konzentrationen

SDS Zusatz [%]	Griseofulvin Soll [J/g]	Griseofulvin Ist [J/g]	Xylitol Soll [J/g]	Xylitol Ist [J/g]	Mannitol Soll [J/g]	Mannitol Ist [J/g]
0,1	29,75	36,2 / 36,4	57,5	60,8 / 61,0	157,3	145,6 / 142,9
1	29,75	31,2 / 29,8	56,8	61,3 / 62,1	155,4	141,6 / 141,9
10	29,75	29,3 / 30,0	49,9	59,8 / 59,2	136,5	117,1 / 117,0

Die Griseofulvinmodifikationen II und III weisen niedrigere Schmelzpunkte auf als die stabile Modifikation I (Mahieu et al. 2013). Da in den Thermogrammen Verschiebungen der Schmelzpunkte detektiert wurden, wurden die Extrudate zur Klärung der vorliegenden Griseofulvin-Modifikationen mittels XRPD vermessen (Abbildung 29). Die Peakintensitäten und Peakbreiten für Griseofulvin in der Pulvermischung und den Extrudaten waren vergleichbar. Somit war nicht davon auszugehen, dass Griseofulvin in Anteilen > 10 %, welches der Messungenauigkeit der Methode entspricht (Taylor & Zografi 1998; Mühlenfeld 2013), amorph oder in einer anderen Modifikation vorlagen.

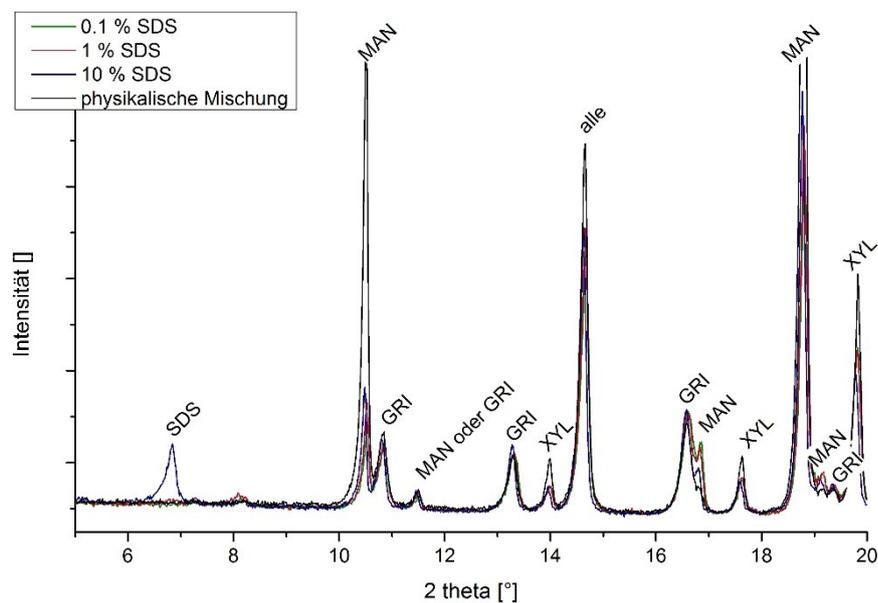


Abbildung 29: Diffraktogramme der Extrudate mit 25 % Griseofulvin und unterschiedlichen SDS-Konzentrationen im Vergleich zu einer physikalischen Mischung der Einzelkomponenten

Die Peakintensitäten für Mannitol und Xylitol hingegen waren bei den Extrudaten im Vergleich zur physikalischen Mischung reduziert. Möglicherweise bildeten die beiden Zuckeralkohole eine Art feste Lösung und lagen teilweise gelöst im jeweils anderen Material vor. Ein Hinweis für diese Erklärung könnte auch die reduzierte Schmelzenthalpie des

Mannitols in den Extrudaten sein (Tabelle 17). Mit steigender SDS-Konzentration sank die Enthalpie des Mannitols, was bedeuten konnte, dass SDS auch das Lösen von Mannitol in der Xylitolschmelze unterstützte.

Natriumlaurylsulfat könnte, wie für wässrige Medien beschrieben (Lippold & Ohm 1986), auch während der Extrusion die Agglomeration von Griseofulvinpartikeln verhindern und somit die Dispersität des Arzneistoffs im Träger erhöht haben. Zur Untersuchung der Dispersität des Arzneistoffs wurde die konfokale Laserraster Fluoreszenzmikroskopie genutzt. Dabei wurden zunächst die Einzelkomponenten auf ihre Fluoreszenz untersucht. Griseofulvin fluoreszierte bei Anregung mit Wellenlängen von 405 und 559 nm (Abbildung 30, oben), wobei die Anregung bei niedrigerer Wellenlänge zu einer wesentlich stärkeren Fluoreszenz führte. Ein arzneistofffreies Extrudat, bestehend aus Xylitol und Mannitol, fluoreszierte stark nur bei Anregung mit einer Wellenlänge von 559 nm (Abbildung 30, Mitte). Natriumlaurylsulfat zeigte keine Fluoreszenz bei Licht der oben genannten Anregungswellenlängen. Somit konnten die Arzneistoffpartikel im Träger visualisiert werden (Abbildung 30, unten).

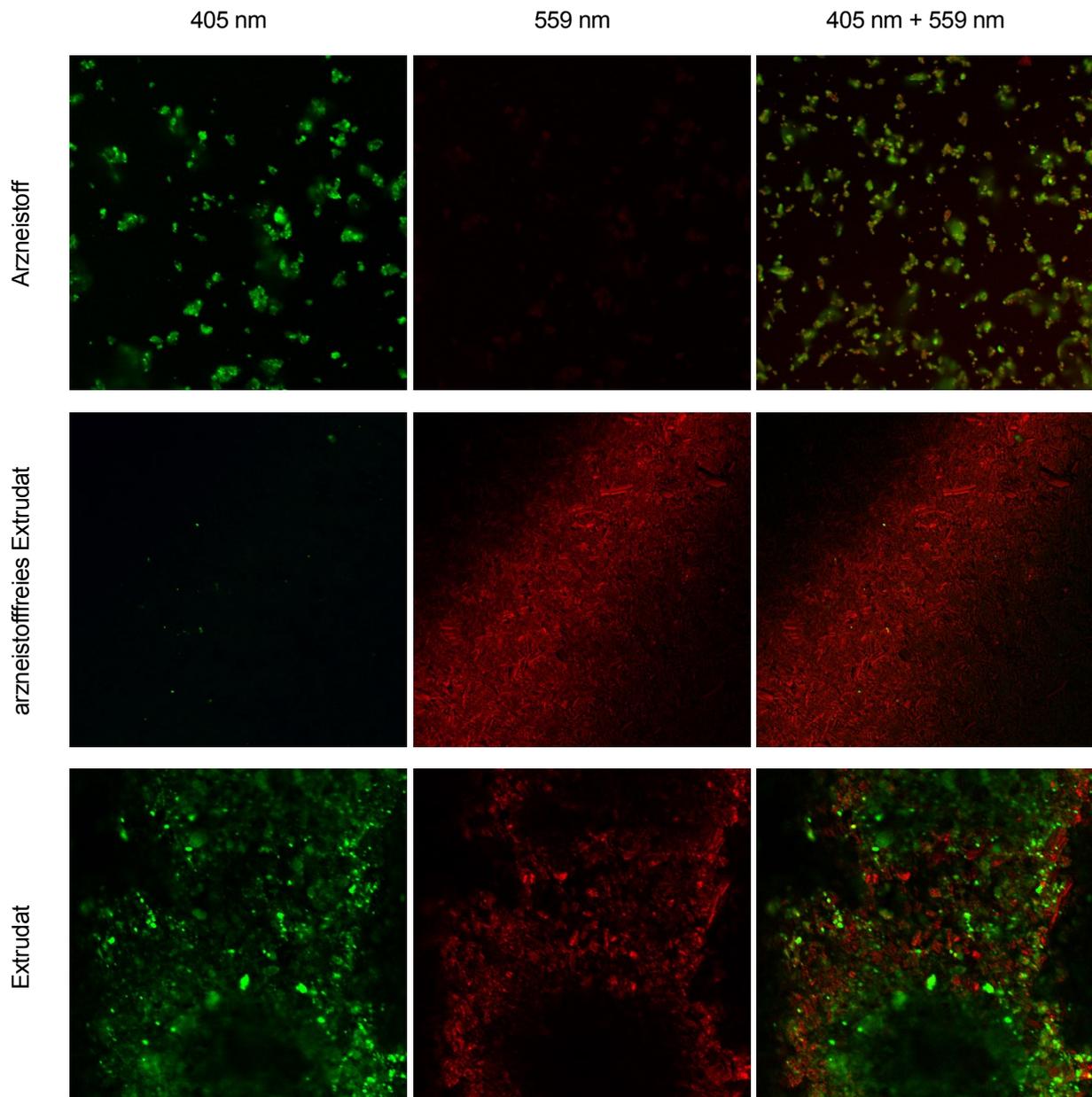


Abbildung 30: Konfokale Fluoreszenzmikroskopie: Aufnahmen (Bildausschnitt 318 x 318 μm) des Arzneistoffs (grüne Fluoreszenz) und der Matrix (rote Fluoreszenz) im Vergleich zum Extrudat bei Anregungswellenlängen von 405 und 559 nm

Der Vergleich von Extrudaten mit und ohne SDS bei gleichem Arzneistoffanteil (Abbildung 31) zeigte, dass der Arzneistoff im tensidhaltigen Extrudat feiner verteilt vorlag. Vor allem bei Ansicht ausschließlich der Arzneistoffpartikel (Abbildung 31, unten) wurde dieser Unterschied deutlich. Hier schienen sehr kleine Partikel sehr gut dispergiert zu sein, was die These unterstützte, dass SDS auch in der Zuckeralkoholschmelze die Agglomeration des Arzneistoffs minimieren konnte, was letztendlich über die erhöhte effektive Oberfläche zur schnelleren Arzneistofffreisetzung aus den tensidhaltigen Extrudaten geführt haben könnte.

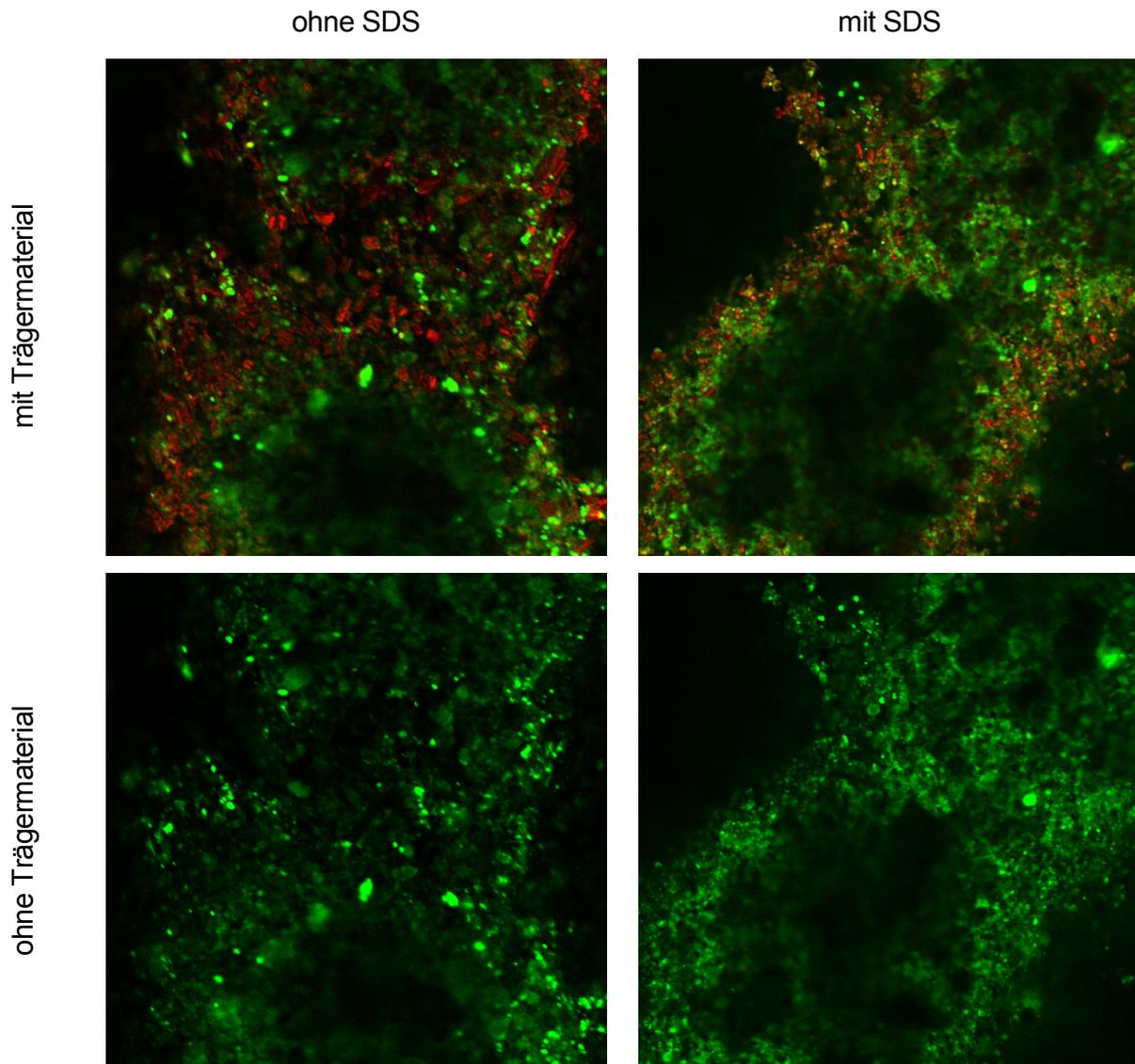


Abbildung 31: Konfokale Fluoreszenzmikroskopie: Aufnahmen (Bildausschnitt 318 x 318 µm) von Extrudaten ohne (links) und mit (rechts) SDS im Vergleich

3.4.8.2. Mögliche Effekte während der Arzneistofffreisetzung im Freisetzungsmedium

Natriumlaurylsulfat könnte auch lösungsvermittelnde Eigenschaften im Freisetzungsmedium besitzen. Dabei könnte es die Benetzbarkeit durch Herabsetzung der Grenzflächenspannung zwischen Arzneistoff und Freisetzungsmedium erhöhen oder aber durch Mizellbildung Einfluss auf die Gleichgewichtslöslichkeit nehmen.

Zusätzlich besitzt SDS durch seine ionogene Struktur in gelöstem Zustand eine große Hydrathülle, wodurch die Grenzflächenbelegungsichte erhöht wird (Lietzow 2006); und deshalb kann SDS auch bei geringen Konzentrationen effektiv als Lösungsvermittler wirken. Somit wird auch bei geringen Konzentrationen die Benetzbarkeit des Arzneistoffes gesteigert, was zu einer Herabsetzung der Grenzflächenspannung zwischen Arzneistoff und Lösungsmittel und darüber zu einer schnelleren Lösungsgeschwindigkeit führen kann (Dave et al. 2013).

Eine Solubilisation wurde in Kapitel 3.4.4 bereits ausgeschlossen. Abgesehen von SDS-Konzentrationen unterhalb der CMC bei Auflösung der Extrudate zeigte die Berechnung der molaren Verhältnisse von Arzneistoff zu SDS (Tabelle 18), dass nur ein geringer Teil des Arzneistoffs von SDS-Mizellen hätte eingeschlossen werden können (25 % Griseofulvin und 1 % SDS), was nicht ausgereicht hätte um die Lösungsgeschwindigkeit des gesamten Arzneistoffs zu erhöhen.

Tabelle 18: Berechnung der Verhältnisse von Griseofulvin und Natriumlaurylsulfat in Extrudaten mit 10 und 25 % (w/w) Arzneistoffbeladung

	molare Masse [g/mol]	Stoffmenge bei 1 g Substanz [mol]	$\frac{n(\text{Griseofulvin})}{n(\text{SDS})}$
Griseofulvin 25 %	352,77	$7,087 \cdot 10^{-4}$	20,4
SDS 1 %	288,38	$3,468 \cdot 10^{-5}$	
Griseofulvin 10 %	352,77	$2,8 \cdot 10^{-4}$	80,7
SDS 0,1 %	288,38	$3,468 \cdot 10^{-6}$	

Da in den Extrudaten SDS-Konzentrationen enthalten waren, die nach dem Auflösen unterhalb der CMC lagen, war eine Erhöhung der Gleichgewichtslöslichkeit nicht erwartet.

Jedoch zeigten Löslichkeitsversuche, dass in SDS-Lösungen unterhalb der CMC (0,1 %ige SDS-Lösung, Tabelle 19), welche mit 0,23 % angegeben wird (Williams et al. 1955; Randall et al. 2011), die scheinbare Löslichkeit von Griseofulvin erhöht werden konnte.

Messungen des Kontaktwinkels unterschiedlich konzentrierter SDS-Lösungen auf biplanen Griseofulvin Presslingen zeigten, dass der Kontaktwinkel mit höherer SDS Konzentration (10 %) sank, was eine bessere Benetzbarkeit bedeuten würde. Ein Unterschied zwischen einer Lösung ohne und mit 0,1 % SDS war aufgrund der angewendeten Methode nicht detektierbar.

Tabelle 19: Löslichkeit von Griseofulvin in SDS-Lösungen unterschiedlicher Konzentration (siehe Kapitel 6.2.3.6.2) sowie Kontaktwinkel unterschiedlich konzentrierter SDS-Lösungen auf Griseofulvin Presslingen (siehe Kapitel 6.2.3.6.3)

SDS-Konzentration in demineralisiertem Wasser	Griseofulvinkonzentration nach Filterung	Kontaktwinkel auf einer Griseofulvin-tablette (n=12) (MW ± CI)
0 %	17,2 mg/l	$63,9 \pm 2,3$
0,1 %	21,1 mg/l	$61,8 \pm 1,3$
10 %	51,8 mg/l	$58,0 \pm 1,1$

Beim Auflösen der Extrudatpartikel im Freisetzungsmedium, bei dem lokal an den Arzneistoffpartikeln höhere SDS-Konzentrationen aufgrund der räumlichen Nähe vorgelegen haben müssten, könnten die schnellere Auflösung des Arzneistoffs durch die

bessere Benetzbarkeit bei Anwesenheit von SDS sowie das gleichzeitig feiner verteilte Griseofulvin Gründe für eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit gewesen sein.

3.4.9. Zusammenfassung

Die Formulierung konnte durch Zusatz eines Tensids hinsichtlich einer gesteigerten Lösungsgeschwindigkeit verbessert werden. Der Zusatz von Natriumlaurylsulfat als Tensid führte, im Vergleich zum Zusatz von Polysorbat 80 oder Poloxamer 188, zur schnellsten Arzneistofffreisetzung. Die Tensidkonzentration wurde soweit wie möglich reduziert, was bei einem Arzneistoffanteil von 25 % eine SDS-Konzentration von 1 % erforderlich machte. Mit 10 % Arzneistoffanteil konnte die SDS-Konzentration auf 0,1 % reduziert werden.

Die Extrusion mit einer Schneckenkonfiguration mit hohem Anteil an Knetelementen brachte keinen erhöhten Energieeintrag und zeigte somit keine Effekte bei Untersuchung der Arzneistofffreisetzung. Es wird angenommen, dass durch die hohe Anzahl an Knetelementen suspendierter Feststoffanteil angeschmolzen oder gelöst wurde, was die Viskosität der Schmelze senkte.

Die Verringerung des Düsendurchmessers erhöhte den Druck vor der Düse sowie die SME, was die Arzneistofffreisetzung durch eine Partikelgrößenreduktion jedoch nicht beeinflusste.

Ein Austausch von Mannitol gegen Dicalciumphosphat als Beispiel für einen nicht wasserlöslichen, nicht schmelzenden Hilfsstoff führte zu einer verlangsamten Arzneistofffreisetzung, was die Bedeutung eines vollständig löslichen Trägermaterials für feste Kristallsuspensionen unterstrich.

Die Beurteilung der Dispersität des Arzneistoffs im Extrudat wurde mittels konfokaler Mikroskopie ermöglicht. Daher war es möglich, nicht nur die durch SDS gesteigerte Benetzbarkeit, sondern auch die durch SDS reduzierte Agglomerationstendenz der Arzneistoffpartikel und die dadurch erhöhte Dispersität des Arzneistoffs im Extrudat, für die gesteigerte Arzneistofffreisetzung verantwortlich zu machen. Sowohl durch die verbesserte Benetzbarkeit als auch durch die erhöhte Dispersität wurde die effektive Arzneistoffoberfläche erhöht, was die Lösungsgeschwindigkeit steigerte.

3.5. Tablettierung fester Dispersionen

3.5.1. Einleitung

Die schnelle Arzneistofffreisetzung aus festen Dispersionen kann durch eine anschließende Tablettierung negativ beeinflusst werden, wenn die Tabletten nicht mehr zerfallen (Akbuga et al. 1988; Bielefeldt 2005).

Bei den meisten festen Dispersionen zur Verbesserung der Löslichkeit oder Lösungsgeschwindigkeit handelt es sich um (glasartige) feste Lösungen mit Polymeren als Trägermaterial (Shah et al. 2013). Werden (glasartige) feste Lösungen mit Polymeren als Trägermaterial tablettiert, kann sich bei der Freisetzung der Tabletten ein Gel aus dem Trägermaterial bilden (Hughey et al. 2013). Durch Verkleben der Granulatpartikel bei räumlicher Nähe zueinander, verursacht durch einen unzureichenden Tablettenzerfall, kann eine vollständige Gelschicht um die gesamte Tablette entstehen. Der Arzneistoff kann so nur noch langsam freigesetzt werden, da er durch die Gelschicht hindurch diffundieren muss. Auch Soluplus[®], ein von der Firma BASF SE entwickeltes Polymer zur Herstellung von festen Dispersionen, zeigte bei Tablettierung dieses Verhalten. Aus diesem Grund war im Rahmen dieser Arbeit ein Kooperationsprojekt mit der Firma BASF SE entstanden, in dem eine geeignete Rezeptur zur Tablettierung von Soluplus[®] entwickelt werden sollte.

Feste Dispersionen mit Soluplus[®] sollten gemahlen und die Granulate tablettiert werden. Ziel war die Entwicklung einer Tablettenrezeptur, die zu ausreichend festen und schnell zerfallenden Tabletten führte. Die Tabletten sollten fest genug sein, um die Granulate in Form der Tablette zusammenzuhalten, und schnell zerfallen. Durch einen schnellen Zerfall der Tablette sollte die hohe Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs aus den glasartigen festen Lösungen, welche typischerweise mit Soluplus[®] als Trägermaterial für feste Dispersionen gebildet werden, beibehalten werden.

Die in diesem Projekt vorgeschlagene Tablettenrezeptur sollte anschließend ohne Änderung der Parameter auch auf die Tablettierung von festen Dispersionen mit anderen Polymeren als Trägerstoffen übertragen werden, um die Einsetzbarkeit der Rezeptur zu testen. Dafür wurden Kollidon[®] VA 64 und Eudragit[®] EPO als Vergleichssubstanzen gewählt, welche beide häufig als Trägersubstanzen in festen Dispersionen eingesetzt werden (Chokshi & Zia 2004; Albers 2008; Feng et al. 2012).

3.5.2. Entwicklung einer Tablettiermischung

3.5.2.1. Hilfsstoffscreening

In diversen Marktprodukten mit festen Dispersionen (Intelligence[®], Certican[®], Isoptin[®] und Gris-PEG[®]) werden Mikrokristalline Cellulose (MCC) und Lactose zur Tablettierung genutzt. Die Tablettierung fester Dispersionen als Granulate könnte vergleichbar einer Tablettierung

multipartikulärer Systeme sein. Bei der Tablettierung multipartikulärer Systeme wurden häufig diverse Typen mikrokristalliner Cellulose (MCC) verwendet. Aus diesen Gründen wurde eine Auswahl verschiedener Partikelgrößen mikrokristalliner Cellulose (Avicel[®] PH 101, 102 und 200), zwei silifizierte mikrokristalline Cellulosen (Prosolv SMCC[®] 50 und HD 90) sowie eine zusätzliche Modifikation der mikrokristallinen Cellulose (MCC Sanaq[®] burst) in das erste Hilfsstoffscreening eingeschlossen. Lactose wurde sprühgetrocknet (Flowlac[®] 100) und granuliert (Granulac[®] 200) verwendet.

Da auch Zerfallhilfsstoffe oder Tenside zur Tablettierung fester Dispersionen eingesetzt werden, wurden diese ebenfalls in einem ersten Hilfsstoffscreening berücksichtigt. Aufgrund der Trockenbindekapazität von quervernetztem Copovidon, das als Sprengmittel eingesetzt wird, wurden verschiedene Partikelgrößen (Kollidon[®] CL, CL-F und CL-SF) in dieser Studie berücksichtigt.

Typische koprozessierte Hilfsstoffe zur Direktverpressung (Ludiflash[®] und Ludipress[®]) wurden ebenfalls getestet. Häufig verwendete Füllstoffe, wie verschiedene Mannitole (Pearlitol[®] 160C und SD 200), Dicalciumphosphat oder Kollidon[®] SR sowie zwei verschiedene als multifunktionale Hilfsstoffe bezeichnete Magnesiumaluminiummetasilikate (Neusilin[®] S2 und US2) wurden ebenfalls auf ihre Eignung als Tablettierhilfsstoffe von festen Dispersionen überprüft.

Ein erstes Hilfsstoffscreening bestand aus der Tablettierung binärer Mischungen eines arzneistofffreien Soluplus[®] Granulats (75 % oder 50 %) mit einer Partikelgröße von 250 - 710 µm und jeweils einem Tablettierhilfsstoff (25 % oder 50 %) bei Pressdrücken von 127 und 319 MPa (10 und 25 kN). In diesem Schritt wurde noch kein Magnesiumstearat als Schmiermittel eingesetzt. Die Tabletten wurden hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit und Zerfallszeit untersucht (Abbildung 32). Diese Parameter waren entscheidend für das Konzept der gewünschten Tablettenrezeptur, welche zu ausreichend festen und schnell zerfallenden Tabletten führen sollte. Dabei wurde ausreichend fest mit einer Druckfestigkeit von mindestens 1 MPa definiert. Die Tabletten sollten innerhalb von 15 Minuten zerfallen, um die Anforderungen des Arzneibuchs für nicht überzogene Tabletten zu treffen. Untersucht wurde der Zerfall der Tabletten des Hilfsstoffscreenings jedoch bis zu 30 Minuten. Somit wurden in Abbildung 32 die Tabletten, welche innerhalb von 30 min zerfielen und außerdem eine Druckfestigkeit von mindestens 0,1 MPa zeigten, berücksichtigt.

Diese Eigenschaften zeigten die Tabletten mit Crospovidon als Tablettierhilfsstoff (Abbildung 32, links). Mit höherem Granulatanteil (75 % Soluplus[®]) waren die Druckfestigkeit der Tabletten reduziert und der Zerfall verlangsamt (Abbildung 32, rechts). Mit höherem Granulatanteil zeigte sich auch ein linearer Zusammenhang zwischen der Druckfestigkeit und der Zerfallszeit (Abbildung 32, rechts), auch wenn die Achsen nicht logarithmiert waren (Auftragung nicht gezeigt). Da nur bei hohem Granulatanteil ein Zusammenhang gefunden wurde, kann diese Eigenschaft wahrscheinlich dem Soluplus[®]

zugesprochen werden. Eine Erklärung wurde jedoch nicht gefunden. Keine der Formulierungen zeigte eine hohe Druckfestigkeit und gleichzeitig einen schnellen Zerfall.

Eine hohe Presskraft führte zu Tabletten mit hoher Druckfestigkeit und langsamem Zerfall (vergleiche Avicel® PH 200 10 und 25 kN in Abbildung 32, links oder Kollidon® CL-F/SF Abbildung 32, rechts).

Unerwartet waren die geringen Druckfestigkeiten der Tabletten mit MCC als Hilfsstoff, da MCC bekannt ist, die mechanischen Eigenschaften von Tabletten zu verbessern (Ritschel & Bauer-Brandl 2002).

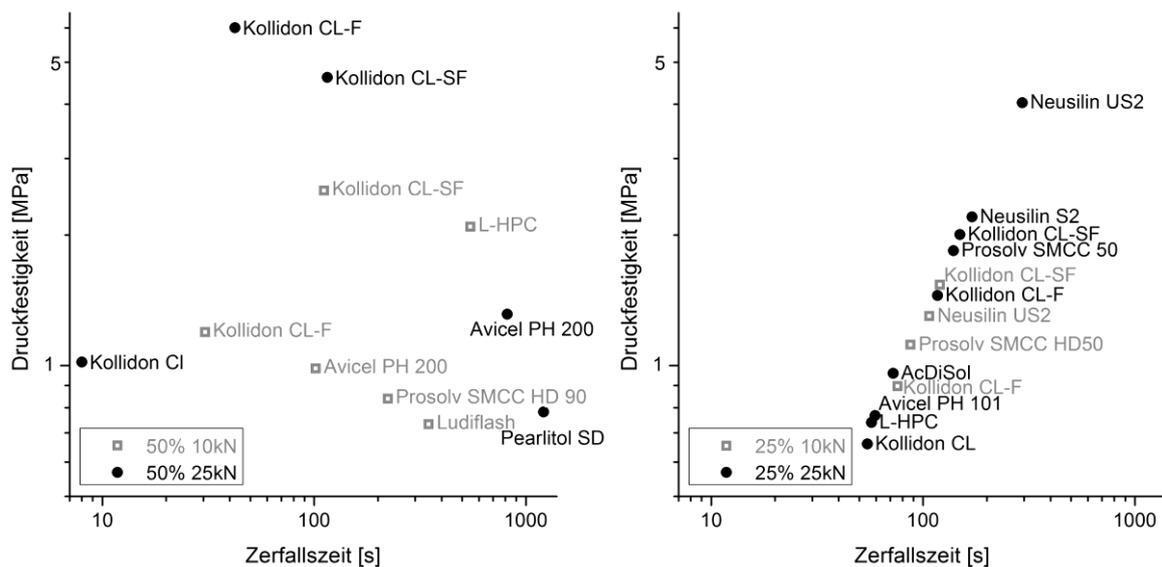


Abbildung 32: Charakterisierung der Tabletten des Hilfsstoffscreenings hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit und Zerfallszeit (gezeigt sind Formulierungen mit einer Zerfallszeit < 30 min und einer Druckfestigkeit > 1 MPa)

Da die Tablettierung des Soluplus® Granulats mit Kollidon® CL-F und CL-SF zu festen und schnell zerfallenden Tabletten führte, stützte sich die weitere Entwicklung einer geeigneten Tablettiermischung auf diese Substanzen.

Aufgrund der geringen Dichten der beiden Zerfallhilfsstoffe waren zusätzliche Füllstoffe nötig, um ein gleichmäßiges Befüllen der Tablettenmatrize zu ermöglichen. Somit wurden sprühgetrocknetes Mannitol (Pearlitol® SD 200) als Füllstoff mit guten Tablettiereigenschaften sowie Croscarmellose-Natrium (Ac-Di-Sol®) als weiterer Zerfallhilfsstoff mit einem anderen Zerfallsmechanismus als zusätzliche Hilfsstoffe ausgewählt. Mannitol sollte die Dichte der HS-Mischung erhöhen und die Fließeigenschaften der zu tablettierenden Mischung verbessern. Die Tablettierbarkeit des sprühgetrockneten Mannitols ist bekannt. Außerdem sollte Mannitol als sehr gut wasserlösliche Substanz den Zerfall und die Freisetzung aus den Granulatpartikeln nicht behindern.

Zusätzlich wurde auch der Einfluss der Granulatpartikelgröße des Soluplus® Extrudats auf die Tabletteneigenschaften untersucht. Hierzu wurden drei Siebklassen verwendet (100 – 315 µm, 315 - 500 µm und 500 - 710 µm). Das Granulat wurde, um später einen hohen Arzneistoffanteil zu ermöglichen, in einem Anteil von 74,62 % in der Tablette verwendet (Tabelle 20).

Tabelle 20: Ausgewählte Tablettenformulierungen für ein Screening mit zusätzlicher Untersuchung des Einflusses der Partikelgrößen

Abkürzungen	CL-F	CL-SF	SD	CL-F+SD	CL-SF+SD	CL-SF+Ac
Gemahlene Extrudat [%]	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62
Kollidon® CL-F [%]	24,88			12,44		
Kollidon® CL-SF [%]		24,88			12,44	12,44
Pearlitol® SD 100 [%]			24,88	12,44	12,44	
Ac-Di-Sol® [%]						12,44
Magnesiumstearat [%]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Ein Einfluss der Partikelgröße des Soluplus® Granulats auf die Druckfestigkeit und die Zerfallszeit der Tabletten wurde aufgrund des plastischen Fließens seitens des Soluplus® erwartet (siehe Kapitel 3.5.2.1). Die Fließgrenze sollte mit geringerer Partikelgröße steigen. In Abbildung 33 wurden nur die Mischungen berücksichtigt, die Tabletten ergaben, welche innerhalb der vom Arzneibuch geforderten 15 Minuten zerfielen. Fast alle Tabletten, welche ein Granulat der kleinsten Siebklasse enthielten, zerfielen nicht innerhalb von 30 min. Der schnellste Zerfall wurde mit Tabletten, welche Granulate der größten Siebklasse enthielten, erreicht. Diese waren aber den Tabletten mit Granulaten der mittleren Siebklasse hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit unterlegen.

Der Zerfall der Tabletten mit dem Granulat der kleinsten Siebklasse wurde durch eine Gelbildung an der Tablettenoberfläche verhindert. Die sehr große Oberfläche der kleinen Soluplus® Partikel führte zu einem sehr schnellen Anschwellen und Verkleben der Partikel untereinander, sodass kaum Wasser in den Tablettenkern dringen konnte. Dadurch konnte Crospovidon als Sprengmittel seine Wirkung nicht entfalten. Zusätzlich konnte auch die insgesamt kleinere Partikelgröße der Granulat Körner zu festeren und somit langsamer zerfallenden Tabletten geführt haben.

Die Kombination von Kollidon® CL-SF mit Croscarmellose-Natrium zeigte im Vergleich mit den Kombinationen der Crospovidone mit sprühgetrocknetem Mannitol einen langsameren Zerfall der Tabletten (Abbildung 33). Dies galt auch im Vergleich zu den Tabletten mit ausschließlich Crospovidon. Es konnte also kein synergistischer Effekt der zwei

Sprengmittel erkannt werden. Eventuell hat das Croscarmellose-Natrium das in der Tablette vorhandene Wasser angezogen, sodass für Crospovidon kein Wasser mehr übrig war, um seine Wirkung als Sprengmittel zu entfalten.

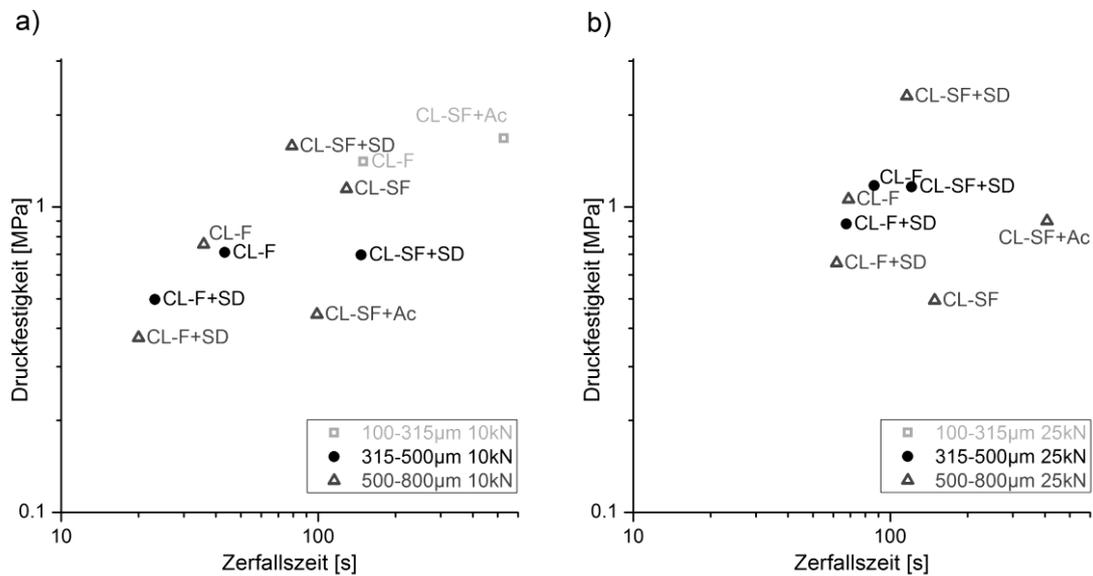


Abbildung 33: Charakterisierung der Tabletten (Tabelle 20) hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit und Zerfallszeit

Eine Kombination aus Crospovidon und sprühgetrocknetem Mannitol schien dementsprechend als Hilfsstoffe für die Tablettierung glasartiger fester Lösungen vielversprechend. Tabletten mit Granulaten der mittleren Siebklasse (315 – 500 μm) hatten dabei eine ausreichend hohe Druckfestigkeit und zerfielen schnell (Abbildung 33), weshalb Soluplus[®] Granulate dieser Siebklasse für die weiteren Versuche verwendet wurden.

Ob eine weitere Optimierung der Druckfestigkeit und Zerfallszeit durch Änderung der Verhältnisse der beiden Hilfsstoffe untereinander möglich war, sollten die folgenden Versuche zeigen. Die zu dieser Untersuchung eingesetzten Mischungen sind in Tabelle 21 zu finden.

Insgesamt zeigten die mit 10 kN gepressten Tabletten eine Druckfestigkeit von weniger als 1 MPa, was als nicht ausreichend festgelegt wurde. Ein höherer Anteil an Crospovidon führte zu einer höheren Druckfestigkeit der Tabletten. Eine systematische Auswirkung des Crospovidonanteils auf die Zerfallszeit konnte nicht ausgemacht werden. Ebenso gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Crospovidonen.

Tabelle 21: Hilfsstoffmischungen zur Untersuchung der Einflüsse verschiedener Verhältnisse der Hilfsstoffe untereinander auf die Tabletteneigenschaften

	CL-F	CL-SF	SD	CL-F +SD (1:2)	CL-F +SD (1:1)	CL-F +SD (2:1)	CL-SF +SD (1:2)	CL-SF +SD (1:1)	CL-SF +SD (1:2)
Gemahlenes Extrudat [%]	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62	74,62
Kollidon® CL-F [%]	24,88			8,29	12,44	16,57			
Kollidon® CL-SF [%]		24,88					8,29	12,44	16,57
Pearlitol® SD 100 [%]			24,88	16,57	12,44	8,29	16,57	12,44	8,29
Magnesiumstearat [%]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Berücksichtigte man die geringe Dichte der untersuchten Crospovidon-Qualitäten, hatten die Mischungen mit sprühtrocknetem Mannitol bezüglich der Tablettierung Vorteile. Die minimale Druckfestigkeit von 1 MPa und den schnellsten Zerfall erreichte somit die 1:1-Mischung aus Kollidon® CL-SF und Pearlitol® SD 200, welche mit 25 kN verpresst wurde (Abbildung 34, rechts).

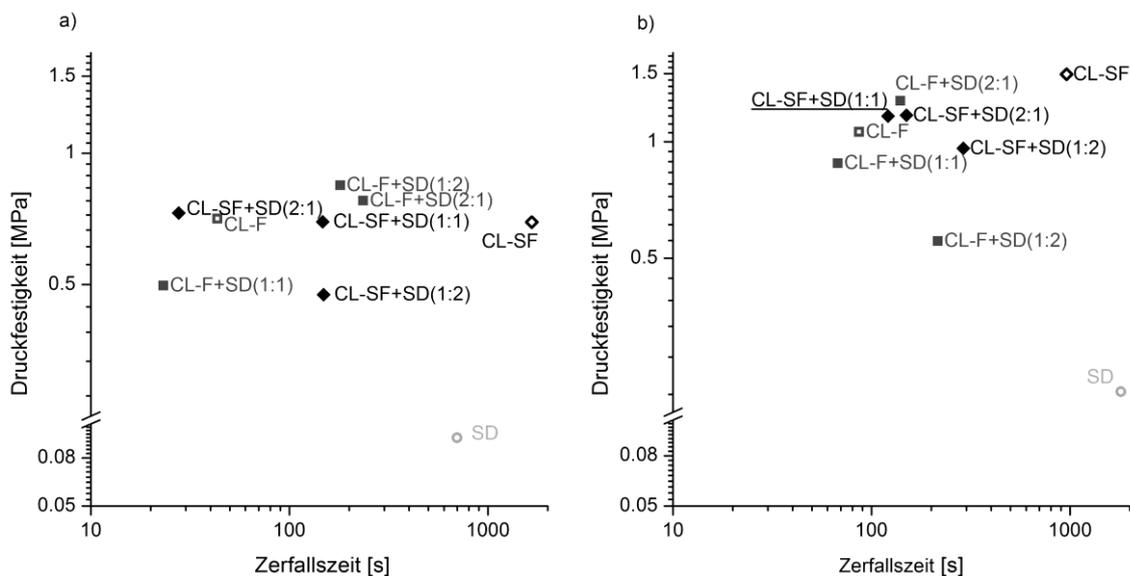


Abbildung 34: Charakterisierung der Tabletten (Tabelle 21) hinsichtlich ihrer Druckfestigkeit und ihres Zerfalls, nach Tablettierung mit Presskräften von 10 (links) und 25 kN (rechts)

Die finale Formulierung zur Tablettierung der glasartigen festen Lösungen bestand dementsprechend aus den in Tabelle 22 gezeigten Komponenten.

Tabelle 22: Tablettenrezeptur für die Tablettierung glasartigen festen Lösungen

gemahlenes Extrudat (315 - 500 µm)	74,62 %
Crospovidon (10 - 30 µm)	12,44 %
sprühgetrocknetes Mannitol (180 µm)	12,44 %
Magnesiumstearat	0,50 %

3.5.2.2. Arzneistofffreisetzung

Die in Kapitel 3.5.2.1 entwickelte Hilfsstoffmischung zur Tablettierung glasartiger fester Lösungen führte zu festen und schnell zerfallenden Tabletten. Ob der schnelle Zerfall der Tabletten eine schnelle Arzneistofffreisetzung ohne Verkleben der Granulate ermöglichte, sollten Freisetzungsforschungen zeigen. Dazu wurden glasartige feste Lösungen mit Itraconazol und Carbamazepin als zwei Vertreter aus der BCS-Klasse II extrudiert (siehe Kapitel 6.2.1.2). Itraconazol diente dabei als Beispiel für einen Arzneistoff der BCS Klasse II mit löslichkeitslimitierender Absorption (DCS Klasse IIb, (Butler & Dressman 2010)). Carbamazepin diente als Beispiel für einen Arzneistoff der BCS Klasse II, bei dem die Arzneistoffabsorption durch die Lösungsgeschwindigkeit limitiert ist (DCS Klasse IIa, (Butler & Dressman 2010)). Die Granulate wurden mit den in Tabelle 22 gezeigten Hilfsstoffen bei 25 kN zu Tabletten verpresst und auf ihre Arzneistofffreisetzung hin untersucht (siehe Kapitel 6.2.3.4.4.2). Als Vergleich dienten Kapseln, die mit entsprechender Menge arzneistoffhaltigem Soluplus[®] Granulat gefüllt waren (siehe Kapitel 6.2.1.5).

Beide Arzneistoffe wurden rasch und vollständig aus den Tabletten freigesetzt (Abbildung 35). Die Freisetzung beider Arzneistoffe aus den Kapseln begann durch das Auflösen der Kapselhülle verzögert. Anschließend formte sich ein Gelpfropf (Abbildung 36) aus Granulatpartikeln, der sich über die Zeit langsam auflöste und somit die Arzneistoffe verlangsamt freisetzte (Abbildung 35). Möglicherweise hätte eine höhere Rührgeschwindigkeit die Arzneistofffreisetzung aus den Kapseln noch steigern können. Jedoch wird angenommen, dass auch bei höherer Rührgeschwindigkeit nicht annähernd ein Freisetzungsprofil ähnlich dem der Tabletten erreicht werden würde.

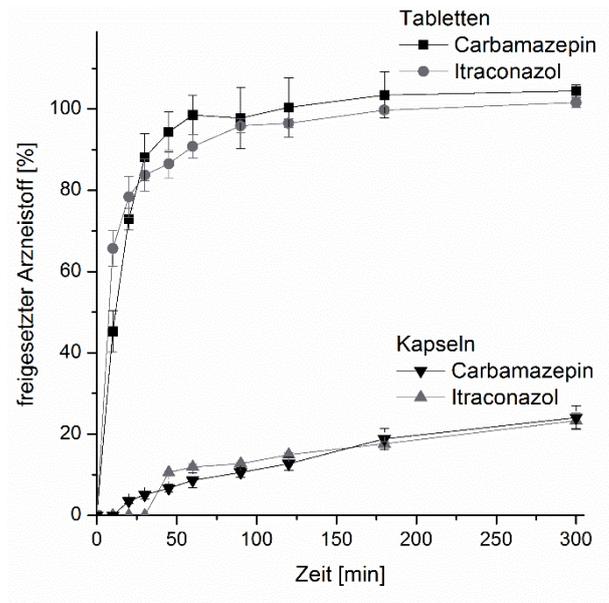


Abbildung 35: Arzneistofffreisetzung von Itraconazol und Carbamazepin aus Soluplus® in Tabletten und Kapseln (MW ± CI, $\alpha = 0,05$, n=6).



Abbildung 36: Verklebte Soluplus® Granulatpartikel (mit Carbamazepin als Arzneistoff) nach Auflösen der Kapselhülle (2h nach Start der Freisetzung).

Der Einsatz von jeweils 50 mg Arzneistoff pro Tablette und Kapsel bedeutete eine Arzneistofffreisetzung unter non-sink Bedingungen. Für Carbamazepin lag die Konzentration nach vollständiger Arzneistofffreisetzung jedoch noch weit unterhalb der Sättigungskonzentration (Löslichkeit in 0,1 N HCl bei 37 °C: 132,4 mg/l (siehe Kapitel 6.2.3.6.2)). Jedoch auch Itraconazol wurde vollständig aus den Extrudatpartikeln freigesetzt, wodurch eine Übersättigung (Faktor 9,6) erreicht wurde (Löslichkeit in 0,1 N HCl bei 37 °C: 28,8 mg/l (Kapitel 6.2.3.6.2)), die über den Untersuchungszeitraum von 5 Stunden erhalten blieb. Durch das Vorliegen der molekular dispers verteilten Substanz (Festphasencharakterisierung folgt in Kapitel 3.5.3.1) wurde die scheinbare Löslichkeit von Itraconazol angehoben.

3.5.3. Tablettierung verschiedener glasartiger fester Lösungen im Vergleich (Soluplus[®], Kollidon[®] VA 64 und Eudragit[®] EPO)

3.5.3.1. Festphaseneigenschaften der Extrudate

Um die Anwendbarkeit der Tablettenrezeptur (Tabelle 22) auch mit glasartigen festen Lösungen anderer Polymere zu testen, wurden Kollidon[®] VA 64 und Eudragit[®] EPO als Vergleichspolymere verwendet. Dabei ist im Folgenden zu beachten, dass die Optimierung der Tablettierung nur mit Soluplus[®] als Trägersubstanz durchgeführt wurde. Einstellungen wie die Presskraft wurden für die anderen Formulierungen übernommen. Dabei wurden nicht optimale Tablettierungsbedingungen für die anderen Stoffe in Kauf genommen. Jedoch waren die Formulierungen so direkt vergleichbar.

Die beiden Modellarzneistoffe Itraconazol und Carbamazepin wurden auch mit diesen beiden Polymeren zu glasartigen festen Lösungen verarbeitet.

Die Thermogramme in Abbildung 37 zeigen das Vorhandensein glasartiger fester Lösungen für alle sechs Formulierungen. Für die Formulierungen mit Eudragit[®] EPO und Kollidon[®] VA 64 wurde jeweils ein Glasübergang detektiert. Die Formulierungen mit Soluplus[®] zeigten zwei Glasübergänge. Jedoch zeigte auch schon das Polymer zwei Glasübergänge, weshalb in Kombination mit den röntgendiffraktometrischen Untersuchungen (Abbildung 38) auch die Formulierungen mit Soluplus[®] den festen glasartigen Lösungen zugeordnet wurden.

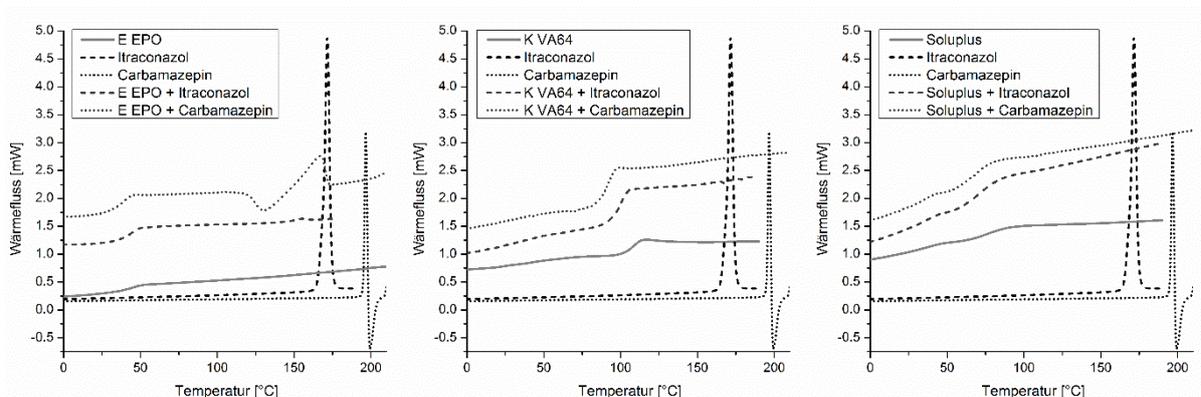


Abbildung 37: Thermogramme der glasartigen, festen Lösungen von Itraconazol und Carbamazepin mit Eudragit[®] EPO (links), Kollidon[®] VA 64 (Mitte) und Soluplus[®] (rechts) im Vergleich zu den Einzelkomponenten

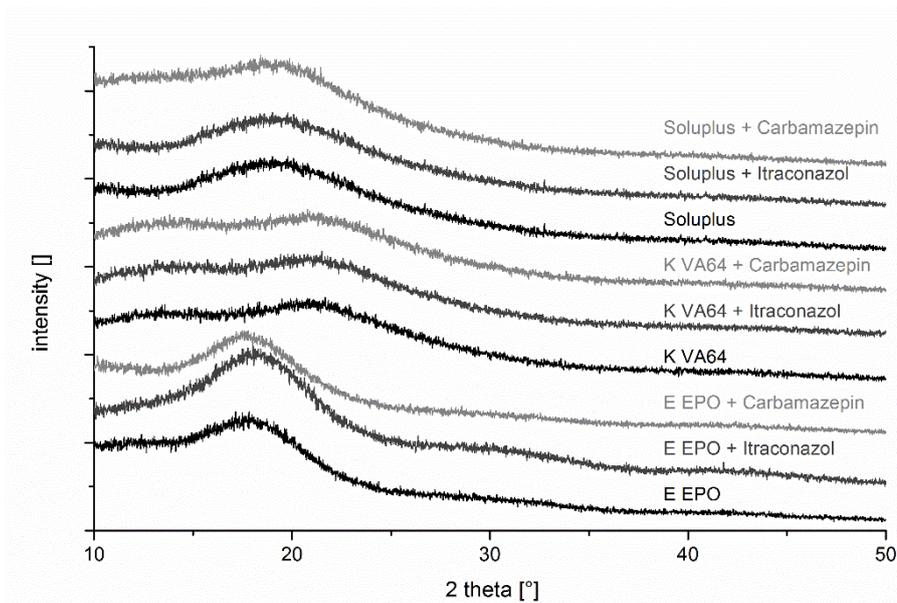


Abbildung 38: Difraktogramme der glasartigen, festen Lösungen von Itraconazol und Carbamazepin mit Eudragit® EPO, Kollidon® VA 64 und Soluplus® im Vergleich zu den reinen Polymeren

3.5.3.2. Tabletteneigenschaften

Die mit 25 kN zu Tabletten verpressten, gemahlten Extrudate (Kapitel 6.2.1.4.1) wurden hinsichtlich ihrer Tabletteneigenschaften untersucht (Kapitel 0). Zur Prüfung auf Stabilität wurden die Tabletten nach offener Lagerung in einem Hygrostaten bei 25 °C und 42 % relativer Feuchte gelagert.

Nur geringe Masseschwankungen der Tabletten waren zu verzeichnen. Nach Lagerung der Tabletten war lediglich für die Formulierungen mit Kollidon® VA 64 ein Trend zur Massenzunahme zu erkennen. Eine Wasseraufnahme hätte die Glasübergangstemperatur der Polymere herabsetzen und somit eine Rekristallisation der Arzneistoffe provozieren können, was die Arzneistofffreisetzung beeinflussen würde. Wurde keine Kristallisation provoziert, so war davon auszugehen, dass sich auch die Arzneistofffreisetzung über die Lagerungszeit nicht veränderte.

Für die Druckfestigkeit wurde vor den Versuchen ein Mindestwert von 1 MPa festgesetzt. Solange die Tabletten schnell genug zerfielen, wurde kein Maximalwert für die Druckfestigkeit festgesetzt. Die Tabletten aller Formulierungen zeigten unter den gegebenen Tablettierungsbedingungen Druckfestigkeiten von mehr als 1 MPa. Die Chargen mit Copovidon als Trägersubstanz wiesen aufgrund der Eignung von Copovidon auch als Trockenbindemittel eine höhere Druckfestigkeit auf als die Formulierungen mit Soluplus® oder Eudragit® EPO. Dies wirkte sich auch auf die Friabilität aus. Die Formulierungen mit Copovidon hatten durch ihre höheren Druckfestigkeiten eine geringere Friabilität im Vergleich zu den anderen Formulierungen. Die geringsten Druckfestigkeiten hatten die Tabletten mit Eudragit® EPO, welche im Falle der Charge mit Carbamazepin nicht fest genug waren um die Kriterien des Arzneibuchs in Hinblick auf die Friabilität zu erfüllen.

Tabelle 23: Tabletteneigenschaften (siehe Kapitel 6.2.3.4) vor und nach Lagerung von 6 Monaten (25 °C und 42 % relative Feuchte) (MW ± CI)

	Masse		Druckfestigkeit		Zerfallszeit		Friabilität		Gehalt	
	[mg]		[MPa]		[s]		[%]		[%]	
	0M	6M	0M	6M	0M	6M	0M	6M	0M	6M
Itraconazol	329	329,3	1,65	1,73	126	73	0,82	0,81	101,6	99,5
+ Soluplus®	± 0,5	± 0,5	± 0,06	± 0,13	± 28	± 1			± 3,4	± 4,7
Itraconazol	334	336,2	2,33	2,39	> 900	> 900	0,49	0,89	95,5	98,9
+ Kollidon® VA 64	± 0,8	± 0,5	± 0,18	± 0,18					± 4,6	± 5,7
Itraconazol	324,9	325,6	1,33	1,38	151	160	0,52	0,85	105,8	102,8
+ Eudragit® EPO	± 0,7	± 0,7	± 0,04	± 0,06	± 4	± 7			± 4,2	± 2,6
Carbamazepin	331,2	329	1,62	1,79	134	140	0,88	0,85	104,5	97,3
+ Soluplus®	± 0,6	± 0,6	± 0,08	± 0,07	± 21	± 17			± 4,9	± 6,6
Carbamazepin	333,2	339,9	2,23	2,65	> 900	> 900	0,60	0,57	104,3	97,6
+ Kollidon® VA 64	± 0,3	± 0,5	± 0,16	± 0,18					± 4,5	± 10,9
Carbamazepin	330,4	330,5	1,28	1,43	675	695	1,23	1,16	99,9	100,4
+ Eudragit® EPO	± 1,1	± 1,0	± 0,06	± 0,09	± 56	± 44			± 1,5	± 3,6

Außer den Chargen mit Kollidon® VA 64 erfüllten die Tabletten auch die Anforderungen des Arzneibuchs in Bezug auf die Zerfallszeit. Anscheinend resultierte das zusätzliche Bindevormögen des Copovidons in zu festen Tabletten, die nicht mehr zerfielen.

Nach sechs Monaten Lagerung unter den oben genannten Bedingungen war ein Nachhärten der Tabletten festzustellen, was sich aber nicht auf den Zerfall als einem wichtigen Kriterium für diese Tabletten auswirkte. Aufgrund der geringen Stichprobenumfänge bezüglich des Gehalts (n = 6) kamen hohe Konfidenzintervalle zustande, weswegen hinsichtlich der Signifikanz der Unterschiede keine Aussagen getroffen werden konnten. Jedoch wird ein annähernd konstanter Gehalt der Tabletten aufgrund der Überschneidung der Konfidenzintervalle vermutet.

Röntgendiffraktometrische Untersuchungen der mit Reibschale und Pistill gemahlener Tabletten bestätigten, dass lediglich das sprühgetrocknete Mannitol kristallin in der Tablette vorlag (Abbildung 39).

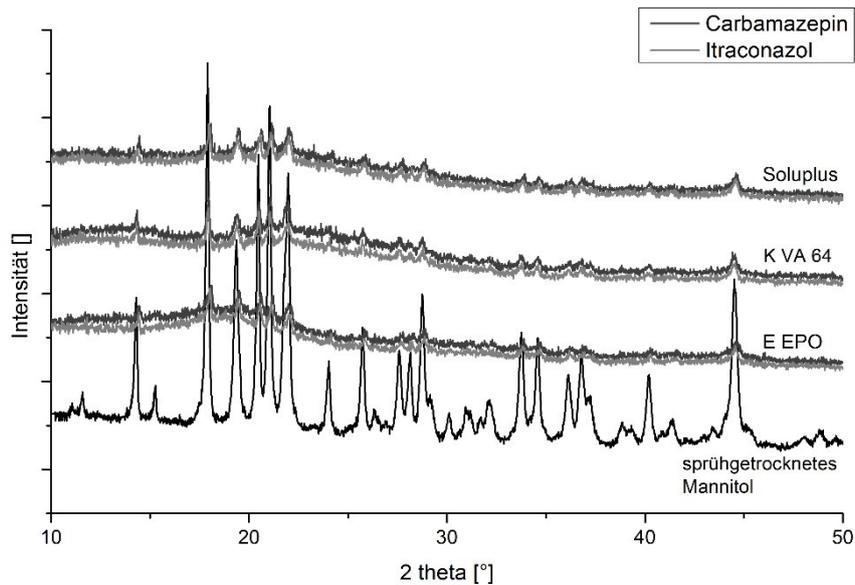


Abbildung 39: Diffraktogramme der Tabletten nach 6-monatiger Lagerung im Vergleich zum Diffraktogramm von sprühgetrocknetem Mannitol

3.5.3.3. Arzneistofffreisetzung der Tabletten

Der wichtigste Parameter bei Untersuchung der Tabletten war die Arzneistofffreisetzung. 48 h nach Tablettierung setzten die Tabletten, welche Granulate mit Eudragit® EPO oder Soluplus® enthielten, den Arzneistoff schnell frei. Auch nach Lagerung der Tabletten war die Arzneistofffreisetzung nicht beeinflusst. Für Itraconazol war eine schnellere Freisetzung aus Eudragit® EPO möglich. Hier kam es innerhalb der ersten 30 min zu einer schnelleren Arzneistofffreisetzung.

Da die Kollidon® VA 64 Tabletten nicht zerfielen, wurden die Arzneistoffe nur sehr langsam aus den Tabletten freigesetzt. Hier wirkte die Gelschicht, die sich aus dem Polymer und Wasser bildete, als Diffusionsbarriere, wodurch der Arzneistoff nur verlangsamt freigesetzt wurde. Für Itraconazol als der schlechter wasserlösliche Arzneistoff im Vergleich zum Carbamazepin verlief die Arzneistofffreisetzung langsamer. Diese Tabletten setzten innerhalb der untersuchten 5 h lediglich 40 % des Arzneistoffs frei. Nach Lagerung der Kollidon® VA 64 Tabletten kam es zu einer langsameren Arzneistofffreisetzung. Der Unterschied wurde vor allem nach der initialen Arzneistoffabgabe deutlich, die wahrscheinlich aufgrund nah an der Tablettenoberfläche sitzender Arzneistoffpartikel sehr ähnlich war. Möglicherweise ist das Nachhärten der Tabletten über den Lagerungszeitraum eine Erklärung für die Einbußen in der Freisetzung.

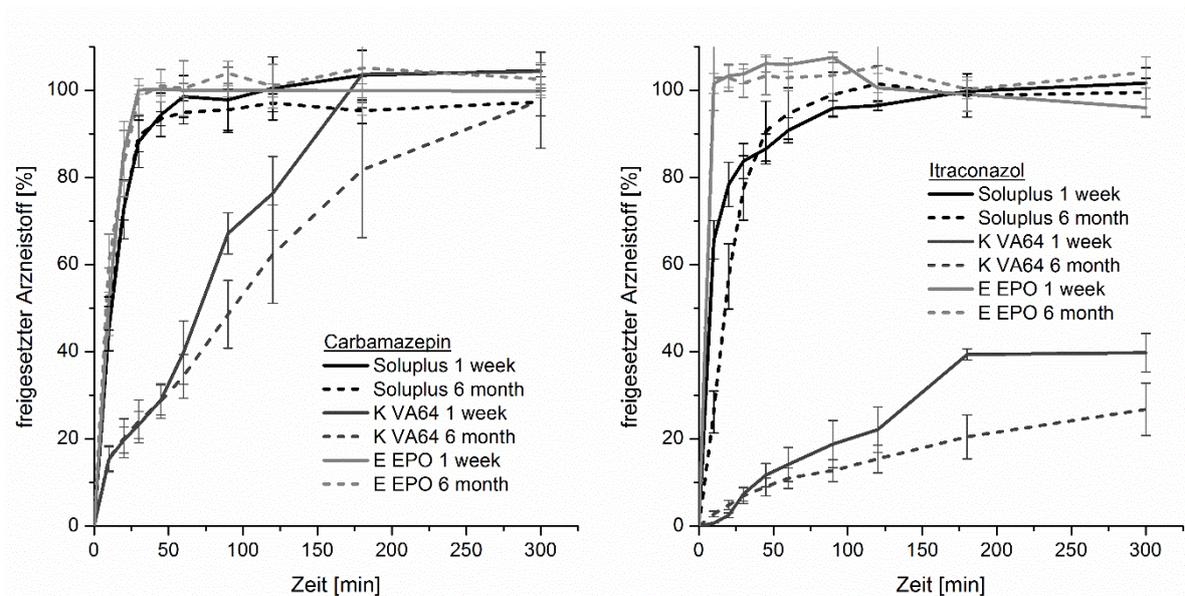


Abbildung 40: Arzneistofffreisetzung aus festen Lösungen mit Soluplus[®], Kollidon[®] VA 64 und Eudragit[®] EPO vor und nach Lagerung von 6 Monaten (MW \pm CI, n=6)

3.5.4. Zusammenfassung

Eine Rezeptur zur Tablettierung fester Dispersionen wurde am Beispiel von Soluplus[®] entwickelt. Um einen schnellen Zerfall von ausreichend festen Tabletten zu gewährleisten, war ein Zusatz von Crospovidon sowie sprühgetrocknetem Mannitol geeignet. Durch den raschen Zerfall der Tabletten konnte der Arzneistoff schnell aus den festen Dispersionen freigesetzt werden.

Die Tablettenrezeptur wurde auch mit zwei weiteren Polymeren (Eudragit[®] EPO und Kollidon[®] VA 64) getestet.

Lediglich bei Kollidon[®] VA 64 wurden die Tabletten aufgrund der hohen Trockenbindekapazität des Copovidons so hart, dass sie nicht zerfielen, wodurch die Arzneistofffreisetzung aus diesen Tabletten beeinträchtigt war. Die Tabletten mit Eudragit[®] EPO hingegen setzten wie auch die Soluplus[®] Tabletten beide getesteten Wirkstoffe schnell frei.

3.6. Tablettierung fester Kristallsuspensionen

3.6.1. Einleitung

Die in Tabelle 22 vorgestellte und für feste, glasartige Lösungen entwickelte Tablettenrezeptur sollte auch auf die Anwendbarkeit bei festen Kristallsuspensionen getestet werden. Für die Tablettierung fester Kristallsuspensionen wurden zunächst die im BASF-Projekt ausgewählten Arzneistoffe Itraconazol und Carbamazepin verwendet, um diese Tabletten zu den Tabletten mit festen, glasartigen Lösungen zu vergleichen. Die Arzneistoffe wurden in einem Anteil von 25 % (w/w) mit einer Xylitol-Mannitol Trägermischung (30:70) und einem Zusatz von 1 % (w/w) Natriumlaurylsulfat extrudiert (Kapitel 6.2.1.1). Wegen der Verwendung eines anderen Tablettendurchmessers aufgrund der durch den höheren Arzneistoffanteil im Extrudat geringeren Tablettenmasse (Tabelle 24) wurde die Presskraft angepasst, um den gleichen Pressdruck (319 MPa) zu erreichen.

Tabelle 24: Zusammensetzung der Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit Itraconazol und Carbamazepin als Arzneistoff

	Itraconazol oder Carbamazepin
Arzneistoff im Extrudat [mg]	50
Extrudat in der Tablette [mg]	200
Tablettenmasse [mg]	268
Arzneistoffanteil [%]	18,66

3.6.2. Tabletteneigenschaften

Mit gleichem Pressdruck, wie er bei den glasartigen festen Lösungen verwendet und als notwendig bestimmt wurde, wiesen die Tabletten der festen Kristallsuspensionen hohe Druckfestigkeiten auf (Tabelle 25). Im Vergleich zu den Tabletten mit Copovidon zerfielen die Tabletten mit den festen Kristallsuspensionen jedoch auch innerhalb der ersten fünf Minuten. Die Festigkeit hatte somit keinen Einfluss auf den Zerfall. Hierbei könnte die ausgesprochen gute Wasserlöslichkeit der Trägersubstanzen der festen Kristallsuspensionen den Zerfall der Tablette unterstützt haben. Durch die hohen Druckfestigkeiten war der Abrieb gering im Vergleich zu den Tabletten mit den glasartigen, festen Lösungen. Eine automatisierte Befüllung der Matrize während der Tablettierung war aufgrund einer zu hohen Klebneigung der Mischungen nicht möglich, weshalb ein externes Schmieren von Matrize und Stempeln notwendig war (siehe Kapitel 6.2.1.4.2). Durch das externe Schmieren war ein Einbau des Füllschuhs nicht möglich. Das damit verbundene manuelle Einstreichen des Pulvers verursachte hohe Schwankungen in der Masse, wodurch auch der Zielgehalt für die Tabletten mit Carbamazepin nicht getroffen wurde. Durch ein automatisiertes externes Schmieren könnte auch das Einfüllen des Pulvers automatisiert werden.

Tabelle 25: Tabletteneigenschaften (siehe Kapitel 6.2.3.4) der verpressten festen Kristallsuspensionen mit Itraconazol und Carbamazepin (MW \pm CI, $\alpha = 0,05$)

	Masse [mg]	Druckfestigkeit [MPa]	Zerfallszeit [s]	Friabilität [%]	Gehalt [%]
Itraconazol	272	4,55	252	0,18	99,7
	$\pm 5,1$	$\pm 0,22$	± 1		$\pm 2,7$
Carbamazepin	251,3	4,96	254	0,26	103,8
	$\pm 7,4$	$\pm 0,06$	± 24		$\pm 4,4$

3.6.3. Arzneistofffreisetzung

Die Untersuchung der Arzneistofffreisetzung aus den Tabletten mit festen Kristallsuspensionen fand unter non-sink-Bedingungen statt. Somit setzten die Tabletten den Wirkstoff maximal bis zur Sättigungskonzentration frei. Für Itraconazol wurde diese nach einer Übersättigungszeit von ungefähr 15 Minuten bereits schon durch eine Tablette erreicht; Carbamazepin wurde durch seine höhere Löslichkeit vollständig aus den Tabletten freigesetzt. Eine Freisetzung von fünf Tabletten Carbamazepin in einem Freisetzungsgefäß sollte zeigen, ob auch für Carbamazepin eine Übersättigung erreicht werden konnte. Wie in Abbildung 41 (rechts) zu sehen, erreichten die fünf Tabletten über den gemessenen Zeitraum von zwei Stunden eine Übersättigung, die stabil blieb. Eine Messung nach 30 Stunden zeigte, dass das Carbamazepin nach dieser Zeit ebenfalls auskristallisierte, bis die Sättigungskonzentration erreicht war.

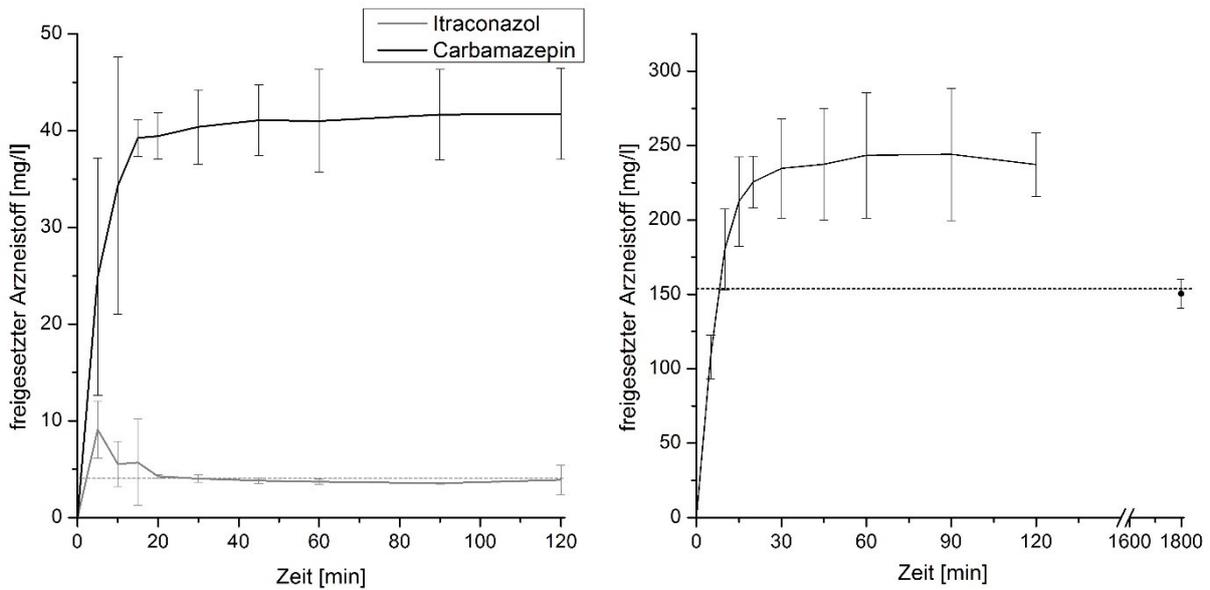


Abbildung 41: Arzneistofffreisetzung aus Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit 50 mg Arzneistoff (entspricht einer Tablette) (links) und für Carbamazepin mit fünf Tabletten (rechts) (MW ± CI, $\alpha = 0,05$, n = 6)

3.6.4. Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu Tabletten mit festen Lösungen

Die in Abbildung 42 gezeigten Freisetzungprofile der Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu den Tabletten mit festen Lösungen zeigten, dass die Arzneistofffreisetzung aus den Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu den Tabletten mit festen Lösungen von der Löslichkeit der Arzneistoffe abhängig war.

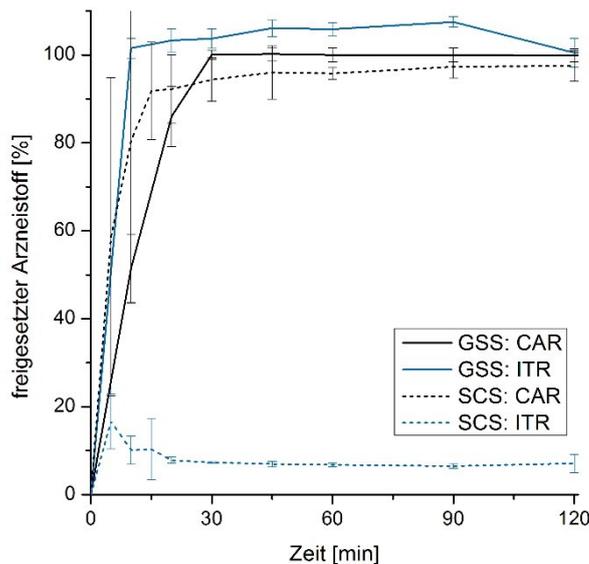


Abbildung 42: Arzneistofffreisetzung aus Tabletten mit glasartigen, festen Lösungen und festen Kristallsuspensionen (MW ± CI, $\alpha = 0,05$, n = 6)

Feste Kristallsuspensionen sind somit nur begrenzt einsetzbar. Itraconazol als Arzneistoff mit einer sehr geringen Löslichkeit kann aus den festen Kristallsuspensionen in vitro, auch

mit Zusatz eines Lösungsvermittlers, den Arzneistoff nur bis zu seiner Löslichkeit freisetzen. Bei Arzneistoffen mit so geringer Löslichkeit wie Itraconazol käme es also bei der Produktion von Tabletten mit festen Kristallsuspensionen auf die zu applizierende Dosis an. Die Produktion einer Tablette mit einer therapeutischen Dosis von 100 mg für Itraconazol in fester Kristallsuspension wäre nicht sinnvoll, da es durch eine unzureichende Lösung des Arzneistoffs zu einer unzureichenden Absorption kommen könnte. Bei löslichkeitslimitierter Absorption wie bei Arzneistoffen wie Itraconazol reicht die Magen-Darm Passage zeitlich nicht zu einer ausreichenden Absorption aus, um therapeutische Blutkonzentrationen zu erzielen. Die Verarbeitung einer festen Lösung hingegen könnte über die Magen-Darm-Passage zu einer ausreichenden Arzneistofffreisetzung führen, da durch das molekulardisperse Vorliegen des Arzneistoffs die scheinbare Löslichkeit angehoben und somit auch die Absorption verbessert werden könnte. Carbamazepin hingegen, welches aus einer festen Kristallsuspension freigesetzt die Übersättigung über einen langen Zeitraum hält (Abbildung 41, rechts) könnte zu Tabletten mit einer üblichen therapeutischen Dosis von 200 mg verarbeitet werden (Rote Liste® 2013).

3.6.5. Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit Griseofulvin

Auch mit Griseofulvin als Arzneistoff sollten feste Kristallsuspensionen zu Tabletten verpresst werden. Der Arzneistoffanteil in der festen Kristallsuspension sollte auch in diesem Fall 25 % (w/w) betragen. Aufgrund des höheren Arzneistoffanteils war 1 % (w/w) Natriumlaurylsulfat notwendig (Kapitel 3.4.7). In Anlehnung an die in Deutschland übliche Dosis für Griseofulvin wurden Tabletten mit 125 mg Griseofulvin hergestellt. Die Hilfsstoffe zur Tablettierung wurden in den in Kapitel 3.5.2.1 vorgestellten Verhältnissen eingesetzt (Tabelle 26). Die Tablettierung von festen Kristallsuspensionen mit Itraconazol und Carbamazepin in einer Xylitol-Mannitol-Trägermischung resultierte in festen Tabletten (Kapitel 3.6.4). Aus diesem Grund wurde die Presskraft für die Tabletten mit Griseofulvin so eingestellt, dass eine Druckfestigkeit von ca. 2 MPa, vergleichbar der Druckfestigkeit der Tabletten mit Soluplus® (siehe Kapitel 3.5.3.2) erreicht wurde. Damit sollte sichergestellt werden, dass die durch die hohe Dosis und somit auch durch den hohen Zuckeralkoholanteil bedingten großen Tabletten nicht zu hart verpresst wurden. Sjökvist und Nyström (Sjokvist & Nystrom 1991) zeigten zum einen, dass Tabletten mit einer festen Dispersion mit Xylitol als Trägersubstanz bei zu hohen Presskräften Bruchstellen in den Tabletten aufwiesen. Zudem beschrieben sie auch längere Zerfallszeiten bei höheren Presskräften. Die Griseofulvintabletten in dieser Arbeit sollten deshalb keine zu hohen Presskräfte erfahren, um schnell zerfallende Tabletten ohne Bruchstellen zu erhalten.

Tabelle 26: Zusammensetzung der Griseofulvintabletten

	Griseofulvin
Arzneistoff im Extrudat [mg]	125
Extrudat in der Tablette [mg]	500
Tablettenmasse [mg]	670
Arzneistoffanteil [%]	18,66

Das Gewicht der untersuchten Tabletten lag etwas über dem Zielgewicht, was durch das manuelle Einstreichen des Materials in die Matrize (siehe Kapitel 6.2.1.4.2) zustande kam. Die ausreichend harten Tabletten zeigten einen geringen Abrieb und zerfielen schnell.

Tabelle 27: Tabletteneigenschaften (siehe Kapitel 6.2.3.4) der Griseofulvintabletten vor und nach Lagerung über 6 Wochen in einem Schnappdeckelglas bei 25 °C (MW ± CI, $\alpha = 0,05$)

	Masse [mg]	Druckfestigkeit [MPa]	Zerfallszeit [s]	Friabilität [%]	Gehalt [%]
Nach Herstellung	701	2,16	266	0,52	102,1
	± 23	± 0,07	± 1		± 2,3
Nach 6 Wochen	687	2,24	262	0,50	100,7
	± 19	± 0,09	± 3		± 2,2

Die Freisetzung von Griseofulvin aus den Tabletten zeigte wie auch die Freisetzung von Itraconazol eine Übersättigung (Abbildung 43). Nach ungefähr 80 Minuten fiel die Konzentration auf die Sättigungskonzentration (Löslichkeit Griseofulvin in einer 1 %igen SDS Lösung: 21,1 mg/l) wieder ab. Auch nach Lagerung der Tabletten über 6 Wochen in einem Schnappdeckelglas veränderte sich die Konzentration nicht.

Naheliegende Erklärungen für eine Freisetzung über die Sättigungskonzentration hinaus könnten eine Amorphisierung oder eine Modifikationsänderung des Griseofulvins während des Extrusionsprozesses sein. Beide Möglichkeiten wurden jedoch bereits durch Charakterisierung der Festphaseneigenschaften der Extrudate ausgeschlossen.

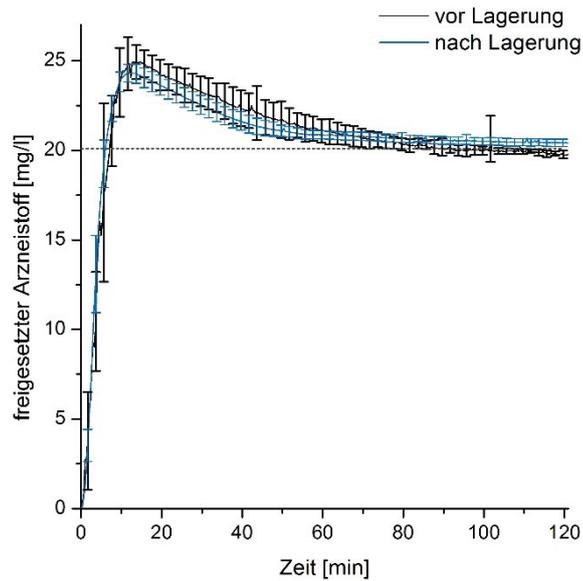


Abbildung 43: Arzneistofffreisetzung von Griseofulvin aus Tabletten vor und nach Lagerung über 6 Wochen in einem Schnappdeckelglas bei 25 °C (Löslichkeit von Griseofulvin: gestrichelte Linie) (MW ± CI, $\alpha = 0,05$, n = 6)

Möglicherweise lagert sich das Natriumlaurylsulfat in der Extrusion an die Arzneistoffpartikel und kann im Moment des raschen Auflösens in der Mikroumgebung der Extrudatpartikel mehr Arzneistoff in Lösung bringen (vergleiche Kapitel 3.4.8, Tabelle 19). Dies macht auch deutlich, weshalb in verschiedenen Untersuchungen Vorteile hinsichtlich der Arzneistofffreisetzung aus Formulierungen gefunden wurde, wenn SDS in der Formulierung inkorporiert war, im Vergleich zu Untersuchungen, bei denen SDS ins FreisetzungsmEDIUM vorgelegt wurde (de Waard et al. 2008; Dave et al. 2012)

3.6.6. Zusammenfassung

Die Tablettierung der festen Kristallsuspensionen führte zu schnell freisetzen Tabletten. Hierbei spielte jedoch die Löslichkeit des Arzneistoffs eine dominierende Rolle, welcher die Freisetzung beeinflusste. Im Gegensatz zu den glasartigen, festen Lösungen, in denen die Arzneistoffe amorph vorlagen, konnte die scheinbare Löslichkeit in den festen Kristallsuspensionen nicht angehoben werden. Deshalb konnten Itraconazol und Griseofulvin aufgrund ihrer sehr geringen Löslichkeiten nicht vollständig aus der Tablette freigesetzt werden.

Die Tablettierung von therapeutischen Dosen Griseofulvin in fester Kristallsuspension führte zu schnell zerfallenden und schnell den Arzneistoff bis zur Sättigungskonzentration freisetzen Tabletten. Ob die Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit auch zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit führte, sollte durch eine in-vivo Studie untersucht werden.

3.7. Bioverfügbarkeitsstudie

3.7.1. Einleitung

Die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit eines BCS Klasse II Arzneistoffes, wie des Griseofulvins, kann in vivo zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit führen. Die Griseofulvintabletten mit einer Einzeldosis von 125 mg (siehe Kapitel 3.6.5) sollten im Rahmen einer Bioverfügbarkeitsstudie an Beagle Hunden im Vergleich zu zwei Marktprodukten in Hinblick auf ihre Bioverfügbarkeit untersucht werden.

3.7.2. Für die Studie verwendete Tabletten

Als Referenzprodukte wurden das auf dem deutschen Markt erhältliche Griseo-CT[®] und das in den USA erhältliche Gris-PEG[®] verwendet.



Abbildung 44: Foto der Tabletten der Bioverfügbarkeitsstudie

Griseo-CT[®] enthält mikronisiertes Griseofulvin, welches möglicherweise vorgranuliert und anschließend tablettiert wurde. Auf eine Vorgranulierung weist Povidon K 29-32 als Bindemittel hin (Tabelle 28). Gris-PEG[®] enthält eine feste Dispersion, in der Griseofulvin in einer Matrix aus PEG 400 und 8000 eingebettet wurde. Anschließend wurde diese Formulierung verpresst. Durch das Tablettieren einer festen Dispersion sind die Tabletten mit der festen Kristallsuspension sowie die Gris-PEG[®] Tabletten größer im Vergleich zur Griseo-CT[®] Tablette (Abbildung 44).

Tabelle 28: Zusammensetzung der Tabletten der Bioverfügbarkeitsstudie mit jeweils 125 mg Griseofulvin

Griseo-CT [®]	Gris-PEG [®]	Griseofulvin in festen Kristallsuspensionen
- mikronisiertes Griseofulvin	- ultramikronisiertes Griseofulvin	- mikronisiertes Griseofulvin
- Maisstärke	- kolloidales Siliciumdioxid	- Xylitol
- Povidon K 29-32	- Lactose	- Mannitol
- Hypromellose	- Magnesiumstearat	- Natriumlaurylsulfat
- Magnesiumstearat	- Methylcellulose	- Kollidon [®] CL-SF
- Siliciumdioxid	- Methylparaben	- Magnesiumstearat
	- PEG 400 und 8000	
	- Povidon	
	- Titandioxid	

In Griseo-CT® liegt der Wirkstoff kristallin vor. In Gris-PEG® kann er jedoch auch mindestens teilweise gelöst oder amorph vorliegen. Aus diesem Grund wurden die Festphaseneigenschaften des Wirkstoffs in dieser Tablette bestimmt. Dazu wurden sowohl die gemahlene Tablette als auch deren kristalline Einzelkomponenten (Griseofulvin, PEG 6000 und Lactose) röntgendiffraktometrisch untersucht (Abbildung 45). Für Griseofulvin konnten auch in der Tablette isolierte Peaks detektiert werden (siehe Kennzeichnung Abbildung 45). Griseofulvin lag in dieser Tablette also nicht vollständig amorph oder gelöst vor.

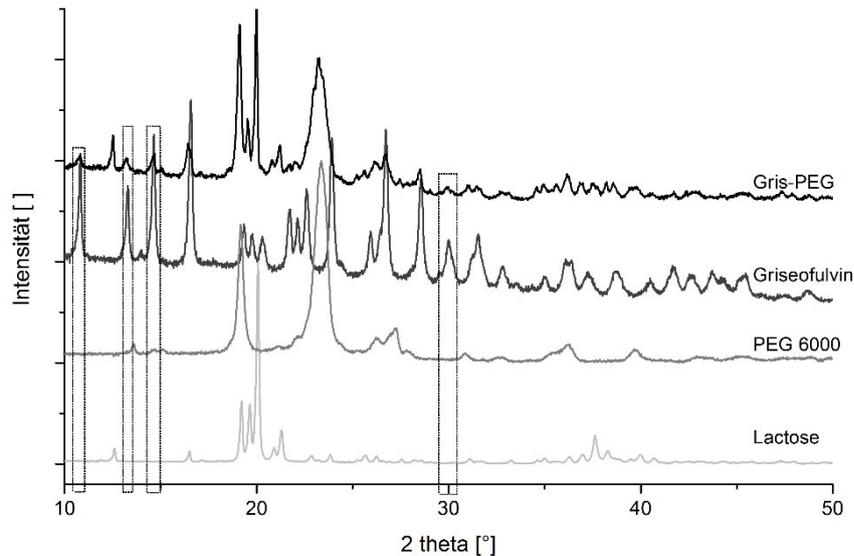


Abbildung 45: Diffraktogramme der gemahlene(n) Gris-PEG® Tablette im Vergleich zu den kristallinen Einzelkomponenten

Löslichkeitsuntersuchungen von Griseofulvin in PEG 400 wiesen nach 24 h Rühren und anschließendem Filtrieren durch einen Filter mit einer Porengröße von 0,2 μm eine Sättigungskonzentration von 3,2 g/l auf. In einer Tablette Gris-PEG® mit einer durchschnittlichen Masse von 933 mg sind neben dem Wirkstoff 808 mg Hilfsstoffe enthalten. Da nicht bekannt war, wie hoch der PEG-Anteil in der Tablette ist, wird für die weitere Berechnung angenommen, der ganze Hilfsstoffanteil bestünde aus PEG. Dies wären 808 mg PEG. Bei einer Löslichkeit von 0,32 % Griseofulvin in PEG 400, was aufgrund des flüssigen Zustandes für die Löslichkeitsversuche ausgewählt wurde, könnten in 808 mg PEG lediglich 2,59 mg Griseofulvin gelöst werden. Somit liegen in Gris-PEG® mindestens 98 % des Wirkstoffs kristallin vor.

Bereits in einer vorangegangenen Studie (Reitz et al. 2013) wiesen die festen Kristallsuspensionen bereits im Vergleich zu einer physikalischen Mischung sowie zu dem auf dem deutschen Markt erhältlichen Produkt Griseo-CT® eine bessere Bioverfügbarkeit auf. Ob die verbesserte in vitro Freisetzung der festen Kristallsuspensionen durch Tensidzusatz auch im Vergleich zu einer alternativen Formulierung mit fester Dispersion wie Gris-PEG® eine höhere Bioverfügbarkeit erreichen konnte, wurde in einer neuen

Bioverfügbarkeitsstudie getestet. Zusätzlich sollte der Unterschied zwischen den Tabletten mit festen Dispersionen im Vergleich zum mikronisierten Pulver in Griseo-CT[®] untersucht werden.

Ein Vergleich der in-vitro Arzneistofffreisetzung der drei untersuchten Formulierungen zeigte deutliche Unterschiede (Abbildung 46). Aus Griseo-CT[®] wurde das Griseofulvin vergleichbar schnell wie aus Gris-PEG[®] freigesetzt, erreichte jedoch eine geringere Gleichgewichtslöslichkeit. Eine Ursache dafür könnte das Verwenden kleinerer Griseofulvinpartikel in Gris-PEG[®] sein. In der Patienteninformation des Gris-PEG[®] steht, dass ultramikronisiertes Griseofulvin verwendet wurde, wohingegen für die Formulierung der Griseo-CT[®] Tabletten und der Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mikronisiertes Griseofulvin verwendet wurde. Durch die Verwendung ultramikronisierter Griseofulvinpartikel konnte die Gleichgewichtslöslichkeit angehoben werden.

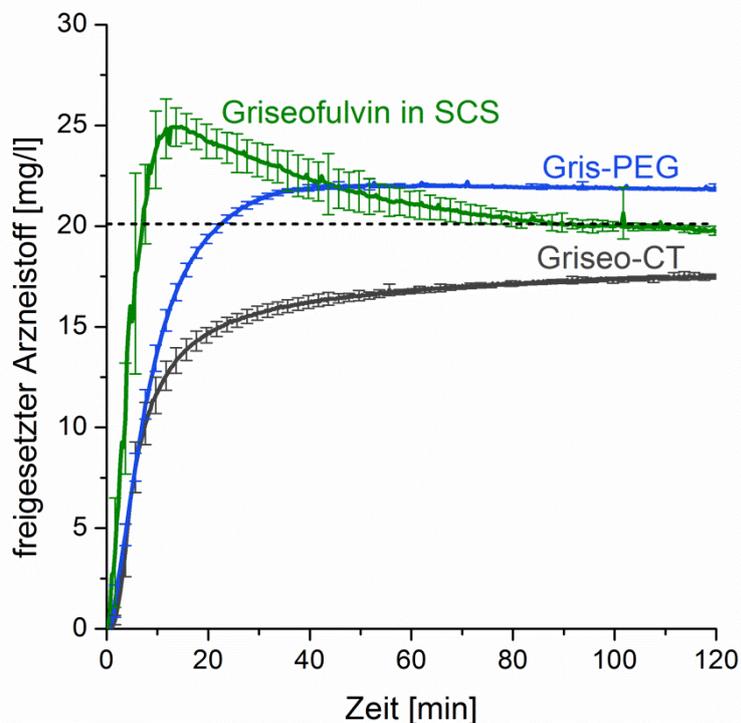


Abbildung 46: In vitro Arzneistofffreisetzung der Tabletten der Bioverfügbarkeitsstudie ($MW \pm CI$, $\alpha = 0,05$, $n = 6$) mit eingezeichneter Sättigungskonzentration des für die SCS verwendeten Griseofulvins in Wasser

Aus Tabletten mit Griseofulvin enthaltender festen Kristallsuspension wurde der Arzneistoff mit erhöhter Freisetzungsgeschwindigkeit freigegeben. Über einen Zeitraum von ungefähr 60 Minuten konnte eine Übersättigung gehalten werden, bevor die Konzentration auf die Gleichgewichtskonzentration abfiel. Nach 120 Minuten wurde eine im Vergleich zu den Griseo-CT[®] Tabletten höhere Konzentration erreicht, was durch das SDS vermittelt wird. Die höhere Gleichgewichtskonzentration des Griseofulvins der SCS-Tablette im Vergleich zur Griseo-CT[®] kann nur durch das gemeinsame Verarbeiten mit SDS erreicht worden sein. Die durch SDS reduzierte Agglomeration und dadurch höhere Arzneistoffdispergierung

muss über eine höhere effektive Oberfläche und eine bessere Benetzbarkeit nicht nur zu einer schnelleren Lösungsgeschwindigkeit, sondern auch zu einer erhöhten Gleichgewichtslöslichkeit geführt haben, vergleichbar der Verwendung der ultramikronisierten Griseofulvinpartikel im Gris-PEG®.

3.7.3. In vivo Studie an Hunden

Zur Auswertung der Bioverfügbarkeitsstudie wurden aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität die Serumspiegel jedes einzelnen Hundes getrennt betrachtet (Abbildung 47). Griseofulvin wird im Zuge der Metabolisierung zu einem Großteil während des First-Pass-Effektes bereits zu 6-Demethylgriseofulvin umgewandelt, welches im Folgenden wie auch bei Aoyagi aufgrund der im Vergleich zu Griseofulvin höheren Serumspiegel zur Auswertung der Bioverfügbarkeit des Griseofulvins diente (Aoyagi et al. 1982). Die hohen interindividuellen Schwankungen waren beispielsweise am Ausmaß der Absorption des Wirkstoffs zu erkennen. Hund A hatte von allen drei Formulierungen mehr Griseofulvin resorbiert und somit auch metabolisiert. Dies wurde besonders deutlich bei Betrachtung der maximalen Plasmaspiegel des Metaboliten (Tabelle 29). Anhand der maximalen Serumspiegel war bereits zu sehen, dass nach Applikation von Gris-PEG® höhere Serumkonzentrationen des Metaboliten detektiert werden konnten. (Tabelle 29). Zudem wurden für dieses Produkt höhere Flächen unter den Serumspiegelkurven berechnet, welche die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs aus diesem Produkt zeigten (Tabelle 30). Für Hund C konnten für dieses Produkt kaum Serumspiegel detektiert werden, weshalb auch die Bioverfügbarkeit mit $0,63 \text{ mg}\cdot\text{h/l}$ sehr gering ausfiel und nicht bei der Berechnung der relativen Bioverfügbarkeiten (Tabelle 30) berücksichtigt wurde. Auffällig bei Hund F sind die sehr ähnlichen Bioverfügbarkeiten. Aufgrund der deutlich erkennbaren Unterschiede bei den anderen Hunden war diese Beobachtung unerwartet.

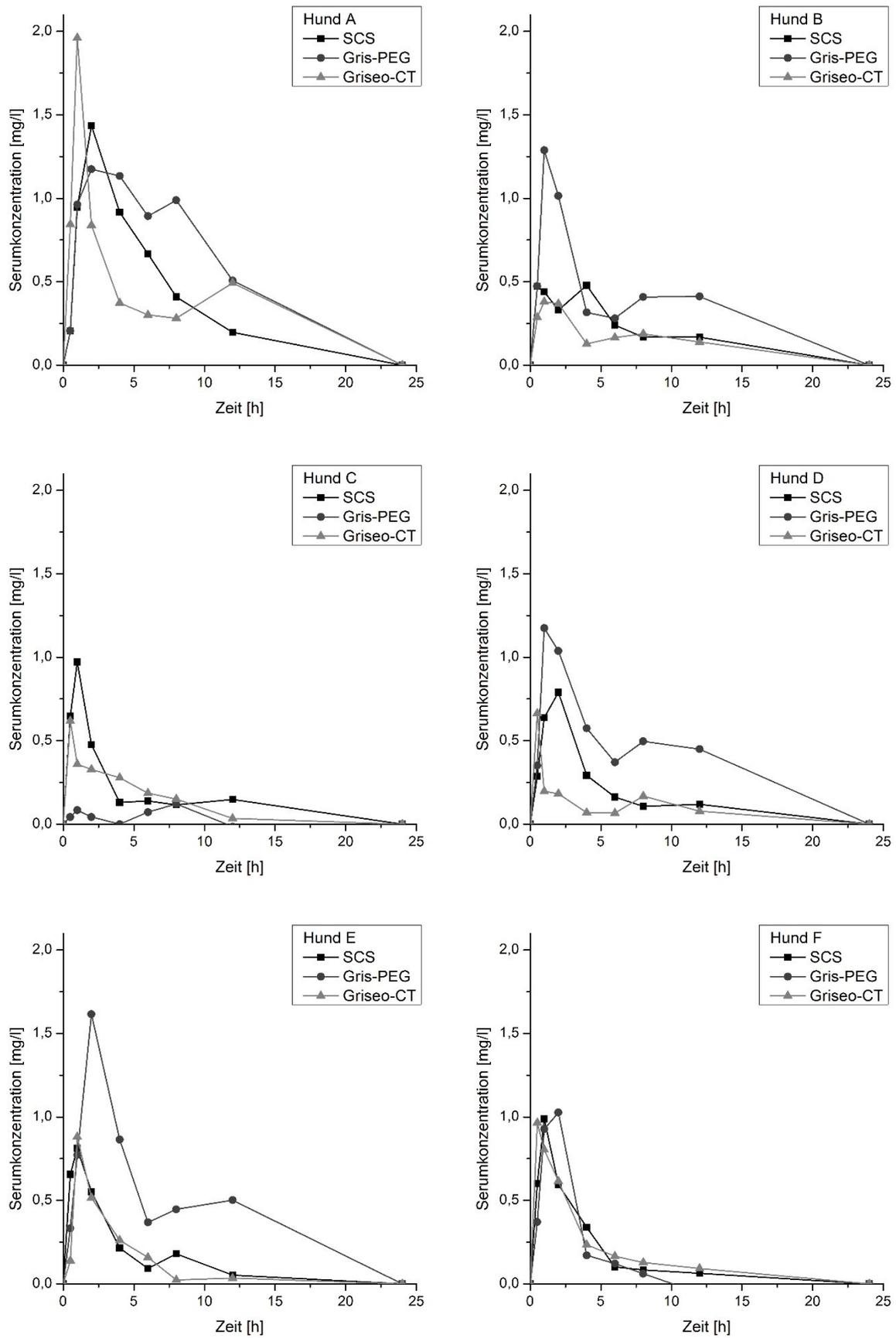


Abbildung 47: Serumspiegel der drei Formulierungen für jeden Hund (Hund A-F)

Im Vergleich der drei getesteten Formulierungen bei allen Hunden wurde die maximale Plasmakonzentration nach Gabe von Griseo-CT[®] schneller erreicht als bei den beiden anderen Formulierungen (Tabelle 29). Gris-PEG[®] erreichte bis auf bei Hund A und C die höchsten Plasmaspiegel (Tabelle 29).

Tabelle 29: Maximale Serumkonzentration des Metaboliten (c_{max}) und der Zeitpunkt der höchsten gemessenen Plasmakonzentration (t_{max})

	SCS		Gris-PEG [®]		Griseo-CT [®]	
	t_{max} [h]	c_{max} [mg/l]	t_{max} [h]	c_{max} [mg/l]	t_{max} [h]	c_{max} [mg/l]
Hund A	2	1,44	2	1,17	1	1,96
Hund B	4	0,48	1	1,29	1	0,38
Hund C	1	0,97	1	0,08	0,5	0,62
Hund D	2	0,79	1	1,17	0,5	0,66
Hund E	1	0,81	2	1,62	1	0,88
Hund F	1	0,99	2	1,03	0,5	0,97

Die Bioverfügbarkeiten (AUCs siehe Tabelle 30) der jeweiligen Formulierungen sind konsistent mit den in-vitro Freisetzungsuntersuchungen. Die in-vitro Freisetzung von Gris-PEG[®] erreichte eine höhere Gleichgewichtslöslichkeit, die letztendlich auch zu einer höheren Bioverfügbarkeit führte. Die Formulierung mit der festen Kristallsuspension hatte den Wirkstoff initial schneller freigesetzt und eine Übersättigung erreicht. Aufgrund eines geringeren Flüssigkeitsvolumens im Magen und Darm wird es bei der Formulierung mit fester Kristallsuspension aber wahrscheinlich nicht zu einer so hohen Übersättigung gekommen sein, wie sie in-vitro zu sehen war. Beide Formulierungen zeigen signifikante Vorteile ($\alpha=0,05$) im Vergleich zu Griseo-CT[®], der Formulierung, in der Griseofulvin wahrscheinlich vorgranuliert und anschließend tablettiert wurde. Trotz der Formulierungsoptimierung und Steigerung der in-vitro Freisetzung durch Zusatz von SDS zur festen Kristallsuspension war die Erhöhung der Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Griseo-CT[®] nicht deutlich höher als bereits in der vorangegangenen Studie mit nur Mannitol als Trägermaterial. Im Vergleich zur bereits durchgeführten Studie (Reitz et al. 2013) bestand kein Vorteil in der Formulierungsoptimierung durch Zusatz eines Tensids. Die tensidfreie Formulierung hatte im Vergleich zum Griseo-CT[®] eine relative Bioverfügbarkeit von $1,27 \pm 0,22$, wohingegen die relative Bioverfügbarkeit der tensidhaltigen Formulierung im Vergleich zum Griseo-CT[®] $1,32 \pm 0,38$ betrug. Durch Überschneidung der Konfidenzintervalle war nicht von einer höheren Bioverfügbarkeit durch Tensidzusatz und Steigerung der in-vitro Arzneistofffreisetzung auszugehen. Von Löbenberg oder van Eerdenbrugh stellten fest, dass eine Partikelzerkleinerung von Griseofulvin in den Nanometerbereich keinen Vorteil bezüglich der Bioverfügbarkeit gegenüber Mikropartikeln hatte (Lobenberg & Amidon 2000; Van Eerdenbrugh et al. 2008). War die unterschiedliche Partikelgröße nicht der Grund für den Unterschied zwischen Gris-PEG[®] und der SCS-

Formulierung, so müssen die in Gris-PEG[®] enthaltenen Hilfsstoffe einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit gehabt haben. Für PEG 400, welches in Gris-PEG[®] enthalten ist, wurde sowohl eine lösungsvermittelnde (Rytting et al. 2004; Papageorgiou et al. 2006) als auch das P-Glykoprotein inhibierende Wirkung (Johnson et al. 2002; Schulze et al. 2003) beschrieben. PEG könnte also einen Einfluss auf die Gleichgewichtslöslichkeit und somit auch auf die Bioverfügbarkeit ausgeübt haben. Jedoch hatte der Unterschied in der Partikelgröße wahrscheinlich den größten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit, denn Untersuchungen an Menschen zeigten, dass das ultramikronisierte Griseofulvin eine zweifach höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zum mikronisierten Griseofulvin zeigte, was eine Reduktion der Dosis auf die Hälfte ermöglichte (Straughn et al. 1980).

Tabelle 30: AUC und daraus berechnete relative Bioverfügbarkeiten für jeden individuellen Hund und für alle Formulierungen untereinander (*Wert aufgrund zu geringer Wirkstoffabsorption oder Metabolisierung nicht berücksichtigt, **ohne Hund C, Berechnung mit n=5)

	SCS	AUC [mg·h/l]		relative BV []		
		Gris-PEG [®]	Griseo-CT [®]	SCS / Gris-PEG [®]	SCS / Griseo-CT [®]	Gris-PEG / Griseo-CT [®]
Hund A	7,75	10,62	6,33	0,73	1,22	1,68
Hund B	3,34	5,97	2,41	0,56	1,39	2,48
Hund C	2,95	0,63*	2,52	4,67*	1,17	0,25*
Hund D	3,28	6,89	1,69	0,48	1,94	4,08
Hund E	3,02	7,98	2,49	0,38	1,22	3,21
Hund F	3,20	3,08	3,38	1,04	0,95	0,91
MW:	3.92	6.91**	3.14	0,64**	1,32	2,47**
CI (α = 0,05):	1.97	3.43**	1.74	0,25**	0,28	1,19**

Ein Nachteil der Gris-PEG[®] im Vergleich zur Formulierung mit SCS ist die Tablettengröße (Abbildung 44). Durch den hohen Anteil an fester Dispersion und der begrenzten Beladung der festen Dispersion wird die Tablette hinsichtlich ihrer Größe nicht weiter optimierbar sein. Im Gegensatz dazu besitzt die Tablette mit fester Kristallsuspension hinsichtlich ihrer Größe noch Optimierungspotenzial. Denkbar wäre eine Erhöhung des Arzneistoffanteils innerhalb der festen Kristallsuspension, sowie eine Erhöhung des Anteils der festen Kristallsuspension in der Tablette aufgrund guter Tablettiereigenschaften des Trägermaterials der festen Kristallsuspension. Aufgrund des hohen Anteils an Mannitol im Träger wird die feste Dispersion an sich wahrscheinlich gut verpressbar sein. Möglicherweise kann der Anteil an sprühgetrocknetem Mannitol durch die feste Dispersion ersetzt und somit die Tablettengröße reduziert werden. Ob dadurch die Verarbeitbarkeit der Formulierung hinsichtlich einer gesteigerten Klebeneigung beeinflusst wäre wurde nicht getestet.

3.7.4. Zusammenfassung

Die Bioverfügbarkeitsstudie am Hund zeigte signifikante Erhöhungen der Bioverfügbarkeit der Tabletten mit festen Dispersionen im Vergleich zum direkt verarbeiteten Arzneistoff. Jedoch wurde auch ein signifikanter Unterschied zwischen der Formulierung mit Gris-PEG[®] und fester Kristallsuspension gefunden, der eine höhere Bioverfügbarkeit des Gris-PEG[®] zeigt. Die Formulierungsoptimierung durch Zusatz von SDS hatte in der in-vitro Arzneistofffreisetzung einen klaren Vorteil im Vergleich zur tensidfreien Formulierung gezeigt. Die Steigerung der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs führte jedoch nicht zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit. Die Verwendung von ultramikronisiertem Arzneistoff sowie der Zusatz solvatisierender Hilfsstoffe im Gris-PEG[®] schienen für eine höhere Bioverfügbarkeit verantwortlich zu sein. Vorteile einer festen Dispersion gegenüber einer Formulierung mit direkt verarbeiteten Arzneistoff wurden gefunden. Aussagen zur Bioverfügbarkeit der Produkte im Menschen können aufgrund dieser Untersuchungen jedoch nicht getroffen werden.

4. Zusammenfassung

Die Formulierung schwer wasserlöslicher Arzneistoffe zu peroralen Darreichungsformen, welche eine erhöhte Bioverfügbarkeit dieser Arzneistoffe ermöglichen, ist eine große Herausforderung in der pharmazeutischen Technologie. Ein erfolgreicher Ansatz zur Steigerung der Bioverfügbarkeit durch Erhöhung der Löslichkeit oder Lösungsgeschwindigkeit ist die Formulierung fester Dispersionen.

Eine Art fester Dispersionen ist die feste Kristallsuspension. Im Vergleich zu der am häufigsten formulierten Art fester Dispersionen, der glasartigen festen Lösung, zeichnet sich die feste Kristallsuspension durch das Vorliegen einer vollständig kristallinen Formulierung aus. Dadurch sind feste Kristallsuspensionen physikalisch stabiler.

Xylitol wurde als Trägermaterial für feste Kristallsuspensionen getestet. Durch den anteiligen Ersatz von Mannitol durch Xylitol als Trägermaterial konnte die Prozesstemperatur der Schmelzextrusion als Herstellungsmethode der Wahl auf unter 100 °C herabgesetzt werden. Die verringerte Prozesstemperatur reduzierte die thermische Belastung der Arzneistoffe während der Extrusion.

Zum Verständnis eines Extrusionsprozesses können Verweilzeitmessungen des verwendeten Materials im Extruder herangezogen werden. Die Kenntnis der Verweilzeit ist wichtig, um eine möglichst gute Dispergierung des Arzneistoffs im Träger zu erzielen. Zur Beschreibung der experimentell bestimmten Verweilzeitverteilungen wurde ein mathematisches Modell entwickelt. Eine Beschreibung der Mischkapazität des Extrusionsprozesses wurde vorgestellt, womit verschiedene Trägersubstanzen für feste Dispersionen hinsichtlich ihrer Mischkapazität verglichen werden konnten. Zudem ermöglichte dieses Modell, die Prozessparameter für eine hohe Mischkapazität zu ermitteln und somit auch speziell den Schmelzextrusionsprozess mit Xylitol besser zu verstehen. Eine hohe Schneckendrehzahl sowie eine niedrige Pulverdosierrate führten bei beiden getesteten Substanzen zu einer hohen Mischkapazität. Im Vergleich zu einem häufig zur Extrusion eingesetzten Trägermaterial, dem Copovidon, verhielt sich Xylitol, vor allem hinsichtlich der Mischkapazität anders. Der Einfluss der Prozessparameter auf die Mischkapazität ist im Prozess mit Xylitol weniger beeinflussbar als im Prozess mit Copovidon. Xylitol bietet nur geringe Variationsmöglichkeiten der Prozessparameter mit einem deutlichen Einfluss auf den Prozess.

Bei der Schmelzextrusion mit Xylitol war die im Vergleich mit Mannitol langsame Rekristallisation nach Austritt aus der Düse problematisch. Hinsichtlich der Verhinderung einer Phasentrennung im Extrudat sowie der Weiterverarbeitbarkeit des Extrudats musste die Rekristallisation beschleunigt werden. Durch Zusatz von Mannitol und somit durch Verwendung einer Mischung aus Xylitol und Mannitol als Trägermaterial für feste Kristallsuspensionen konnte die Rekristallisation des geschmolzenen Trägers beschleunigt werden, wodurch eine Weiterverarbeitung der Extrudate ermöglicht wurde.

Die Arzneistofffreisetzung des schlecht wasserlöslichen Modellarzneistoffs Griseofulvin aus einer festen Kristallsuspension konnte durch Zusatz von Natriumlaurylsulfat, unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration, gesteigert werden. Auch mit zwei weiteren schlecht wasserlöslichen Modellarzneistoffen (Itraconazol und Carbamazepin) konnten schnell freisetzende Extrudate produziert werden. Ob eine schnelle Arzneistofffreisetzung aus den optimierten festen Kristallsuspensionen auch zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit führte, sollte in einer Bioverfügbarkeitsstudie an Beagle Hunden untersucht werden.

Für diese Studie sollten Tabletten formuliert werden, die als feste perorale Darreichungsform die größte Akzeptanz bei Patienten besitzen. Die Tablettierung fester Dispersionen war bislang jedoch nur geringfügig untersucht. Aus diesem Grund wurde zunächst eine für feste Dispersionen universell einsetzbare Tablettenrezeptur entwickelt. Als Modell für eine feste Dispersion diente dabei eine feste glasartige Lösung, welche in der Formulierung zu Tabletten besonders problematisch war. In Kontakt mit Wasser beginnen polymerbasierte, feste glasartige Lösungen zu quellen. Dies erforderte eine Tablettenrezeptur mit schnellem Zerfall, um ein Quellen und somit Verkleben der gemahlenden Extrudate zu verhindern und eine schnelle Arzneistofffreisetzung aus den Granulaten zu gewährleisten. Auch Soluplus[®], ein von der Firma BASF entwickeltes innovatives Polymer für die Herstellung fester Dispersionen, zeigte dieses Verhalten. In einem Kooperationsprojekt wurde die Tablettierung von Soluplus[®] mit Itraconazol und Carbamazepin als Modellarzneistoffen systematisch untersucht. Tabletten mit 75 % fester Dispersion zusammen mit Crospovidon als Zerfallhilfsmittel und sprühgetrocknetem Mannitol als gut wasserlöslichem Füllmittel zerfielen schnell bei genügender Festigkeit. Der schnelle Tablettenzerfall bewahrte auch die schnelle Arzneistofffreisetzung. Diese Tablettenformulierung konnte anschließend auch auf zwei weitere häufig in der Schmelzextrusion eingesetzte Polymere (Eudragit[®] EPO und Copovidon) übertragen werden. Die Tablettierung der festen Dispersionen mit Copovidon zu schnell zerfallenden Tabletten gelang aufgrund der speziellen Eigenschaften des Copovidons nicht. Eine Übertragung der Tablettenrezeptur auf die extrudierten festen Kristallsuspensionen zur Untersuchung der Bioverfügbarkeit war erfolgreich.

Die Formulierung einer festen Kristallsuspension mit Griseofulvin in therapeutischer Dosis wurde mit zwei Marktprodukten verglichen, wobei ein Marktprodukt ebenfalls aus einer tablettierten festen Dispersion, in der Griseofulvin in Polyethylenglykol eingebettet war (Gris-PEG[®]), bestand. Beide Tabletten mit festen Dispersionen zeigten eine signifikant erhöhte Bioverfügbarkeit im Vergleich zum direkt verarbeiteten Wirkstoff (Griseo-CT[®]). Die höhere Bioverfügbarkeit der festen Dispersion mit PEG im Vergleich zur festen Kristallsuspension wird auf die Verwendung von ultramikronisiertem Arzneistoff zurückgeführt. Somit bieten die festen Kristallsuspensionen noch Optimierungspotenzial. Zum einen könnte die Formulierung noch hinsichtlich ihrer Größe optimiert werden und zum anderen könnte zur Extrusion auch für die SCS ultramikronisiertes Griseofulvin eingesetzt werden.

5. Summary

One major challenge in the field of pharmaceutical technology is the formulation of poorly water soluble drugs to solid oral dosage forms with enhanced bioavailability. Solid dispersions represent a popular approach to enhance solubility or dissolution rate of poorly water soluble drugs by embedding them in hydrophilic carriers.

One type of solid dispersion is the solid crystal suspension. In comparison to the most common type of solid dispersion, the (glassy) solid solution, the solid crystal suspension is characterized by a crystalline formulation. By this it shows higher physical stability than the solid solutions.

Within this work xylitol was established as alternative carrier for solid crystal suspension, while the working temperatures of the hot melt extrusion process could be reduced below 100 °C. This minimized the thermal stress to the drugs.

Residence time measurements can be used to get better process understanding. Concerning a well dispersed drug within the carrier, the residence time can affect the quality of the solid dispersion. For description of the residence time distribution a mathematical model was developed. This model enabled the description of the mixing capacity of the hot melt extrusion process and the comparison of processes with different materials. The evaluation of a design of experiments, analyzed with this model, gave the opportunity to find the optimal process parameter for a high mixing capacity. This led to a better process understanding of the hot melt extrusion with xylitol. In comparison to a commonly used carrier for HME, the copovidone, xylitol behaved differently, especially with regard to the mixing capacity. The process parameters did not affect the mixing capacity in the same way, comparing the two carrier substances.

In particular the slow recrystallization time of the xylitol melt after HME was a challenge. Avoiding phase separation and achieving an extrudate which can directly be further processed after the extrusion process, the recrystallization time had to be reduced. Adding mannitol and using a mixture of xylitol and mannitol as carrier for the solid crystal suspensions, the recrystallization time could be enhanced, whereafter a downstream processing was possible.

Adding sodium lauryl sulphate, in concentrations below the critical micelle concentration as solubilizer to the carrier mixture, the solid crystal suspension could be enhanced with respect to drug dissolution. This could be also confirmed for carbamazepine. Thereby it was found that solid crystal suspensions only are resulting in fast releasing formulations with drugs showing dissolution rate limited bioavailability. For drugs like itraconazole with low solubility solid crystal suspensions should not be selected as type of solid dispersion.

If the fast dissolution rate out of the solid crystal suspensions was able to enhance the bioavailability, should be investigated with a bioavailability study.

Therefore, tablets as solid oral dosage forms had to be formulated, because of the high acceptance with the patients. But the formulation of solid dispersions as tablets was studied inadequately, why the need to study the tableting of solid dispersions in a systematical way was present, with the aim of a universal applicable tablet formulation. In cooperation with the company BASF, a glassy solid solution consisting of Soluplus[®] as carrier substance and itraconazole and carbamazepine as drug substances, was chosen for the development of the tablet formulation. Once getting in contact with water polymers like Soluplus[®] start to form a gel. Compressed to a tablet Soluplus[®] granules getting wetted start to stick together, resulting in a slow releasing tablet formulation. Therefore, a fast disintegrating tablet formulation was required, to keep the fast drug release out of the solid dispersion granules. A successful formulation of 75 % solid dispersion, with crospovidone as disintegration aid and spray dried mannitol as filler material, led to fast disintegrating tablets with fast drug release. This tablet formulation as well could be transferred to other solid solutions with Eudragit[®] EPO or copovidone as carrier substance as well as to the solid crystal suspensions. Thereby, the tableting of the formulations with copovidone did not result in fast disintegrating tablets, due to the special tableting properties of the copovidone.

One tablet formulation of the solid crystal suspensions containing griseofulvin in therapeutic doses was compared to two marketed products by a bioavailability study with beagle dogs. One reference product as well was consisting of a solid dispersion with polyethylene glycol as carrier substance (Gris-PEG[®]). Both tablets with solid dispersions had significant higher bioavailability than the pre-granulated micronized griseofulvin (Griseo-CT[®]). The higher bioavailability of the Gris-PEG[®] in comparison to the formulation containing the SCS can be due to the use of ultramicrosized griseofulvin within the Gris-PEG[®]. Therefore, the SCS formulation offers potential of optimization. At first regarding the grade of starting material can be changed. Furthermore, the formulation of SCS to tablets can be optimized with respect to the tablet size.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

Tabelle 31: Verwendete Arzneistoffe

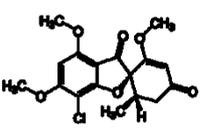
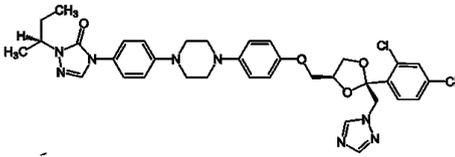
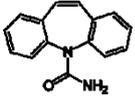
	Griseofulvin	Itraconazol	Carbamazepin
			
therapeutische Anwendung	Antimykotikum	Antimykotikum	Antiepileptikum
Charge	09081001 und 49669	TC/A/201003008	06053092
Bezugsquelle	Letco.medial, Decatur, Georgia, USA	Selectchemie, Zürich, Schweiz	Pfannenschmidt, Hamburg, Deutschland

Tabelle 32: Verwendete Trägerstoffe

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Xylitol	Xylisorb [®] 300	E502N, E697T	Roquette Frères, Lestrem, Frankreich
Mannitol	Pearlitol [®] 160C	E 535L	Roquette Frères, Lestrem, Frankreich
Dicalciumphosphat- Anhydrat	Dicafos [®] AN C92.22	0028066	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Polyvinylcaprolactam- polyvinylacetat- polyethylenglycol-graft Copolymer	Soluplus [®]	65511368EO, 8763734760	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Copovidon	Kollidon [®] VA 64	71802047GO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Aminoalkylmethacrylat- copolymer	Eudragit [®] EPO	G060431060	Evonik, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 33: Zur Extrusion eingesetzte Tenside

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Natriumlaurylsulfat	Natriumlaurylsulfat Ph.Eur.7.0	12153013	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Poloxamer 188	Lutrol [®] F 68	WPIC630C	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Polysorbat 80	Tween [®] 80	53445106	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland

Tabelle 34: Zur Verweilzeitbestimmung eingesetzte Substanzen

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Aktivkohle	Aktivkohle, Pulver	02040	Windaus-Labortechnik, Clausthal- Zellerfeld, Deutschland
Theophyllin	Theophyllin-Anhydrat	758371AX10	BASF, Ludwigshafen, Deutschland

Tabelle 35: Für die Analytik verwendete Hilfsstoffe

Substanz	Qualität	Bezugsquelle
Acetonitril	p.a.	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Cyclohexan	technisch	Merck, Darmstadt, Deutschland
Dichlorethan	p.a.	Merck, Darmstadt, Deutschland
gereinigtes Wasser	Ph.Eur.	Gewinnung mittels Destillation
Kaliumdihydrogenphosphat	p.a.	Merck, Darmstadt, Deutschland
Kaliumhydroxid-Lösung 0,1 mol/l	p.a.	Merck, Darmstadt, Deutschland
Methanol, HiPerSolv [®] , Chromanorm	p.a.	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumchlorid	p.a.	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Salzsäure 1 mol/l	p.a.	Merck, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 36: Für die Tablettierung verwendete Hilfsstoffe

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
90 % Mannitol 5 % Crospovidon 5 % Polyvinylacetat, Povidon und Natriumlaurylsulfat	Ludiflash®	09732068E0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Croscarmellose-Natrium	Ac-Di-Sol®	18113/02-FS	abcr, Karlsruhe, Deutschland
Crospovidon	Kollidon® CL	31628536WO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Crospovidon	Kollidon® CL-F	94500347G0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Crospovidon	Kollidon® CL-SF	75885368E0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Dicalciumphosphat-Anhydrat	Dicafos® AN 92-22	0028066	Chemische Fabrik Budenheim, Budenheim, Deutschland
Ethylcellulose	Ethylcellulose N22 Pharm	41775	Hercules, Wilmington, USA
Hydroxypropylcellulose	L-HPC Type LH 11	We 14652	Shin-Etsu, Wiesbaden, Deutschland
Lactose	Flowlac® 100	LO823 A4950	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Lactose	Granulac® 200	LO822 4172	Meggle, Wasserburg, Deutschland
Lactose Crospovidon Povidon	Ludipress®	57072568E0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Magnesiumaluminiummetasilicat	Neusilin® S2	804002	Fuji Chemical, Tokyama, Japan
Magnesiumaluminiummetasilicat	Neusilin® US2	710015	Fuji Chemical, Tokyama, Japan
Magnesiumstearat	Magnesiumstearat Pharma VEG	3043	Baerlocher, Unterschleissheim, Deutschland
Maisstärke	Starch 1500	IN501813	Colorcon, Idstein, Deutschland
Mannitol	Pearlitol® 160C	E535L	Roquette Frères, Lestrem, Frankreich
Mannitol	Pearlitol® SD 200	748734	Roquette Frères, Lestrem, Frankreich
Mikrokristalline Cellulose	Avicel® PH 101	6338C	FMC, Philadelphia, USA
Mikrokristalline Cellulose	Avicel® PH 102	7604	FMC, Philadelphia, USA
Mikrokristalline Cellulose	Avicel® PH 200	M828C	FMC, Philadelphia, USA
Mikrokristalline Cellulose	MCC Sanaq® burst	120-44	Pharmatrans Sanaq, Allschwil, Schweiz
Natriumstärkeglykolat	Vivastar® Type P	9911/278- 279/144	J. Rettenmaier & Söhne, Rosenberg, Deutschland
Polyvinylacetat/Polyvinylpyrrolidon	Kollidon® SR	68486588QO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Silifizierte Mikrokristalline Cellulose	Prosolv SMCC® 50	6905000521	J. Rettenmaier & Söhne, Rosenberg, Deutschland
Silifizierte Mikrokristalline Cellulose	Prosolv SMCC® HD 90	D9S8030	J. Rettenmaier & Söhne, Rosenberg, Deutschland

6.2. Methoden

6.2.1. Herstellungsmethoden

6.2.1.1. Extrudate (Feste Kristallsuspensionen)

Die zur Extrusion eingesetzten Pulvermischungen in Ansatzgrößen von 2 - 4 kg wurden nach Abwiegen der Einzelkomponenten (Zusammensetzung siehe jeweiliges Kapitel) in einem Labormischer (LM 20, Bohle, Enningerloh, Deutschland) bei 25 UpM für 10 min gemischt. Die Mischungen enthielten 0, 10 oder 25 % (w/w) Wirkstoff.

Die Pulvermischungen wurden in einen gravimetrischen Pulverdosiierer (KT20, K-Tron, Soder, Lenzhard, Schweiz) überführt, der die Mischungen in den Einfüllschacht des Extruders dosierte. Ein gleichläufiger Zweischneckenextruder (Mikro 27GL-28D, Leistritz, Nürnberg, Deutschland), ausgestattet mit stumpfen Schnecken und einem Rondenwerkzeug wurde zur Extrusion genutzt.

Zwei verschiedene Schneckenkonfigurationen wurden zur Extrusion eingesetzt (Abbildung 48), von denen eine Konfiguration der vom Hersteller empfohlenen Konfiguration für die Schmelzextrusion entsprach (in dieser Arbeit als Standardkonfiguration bezeichnet). Die andere Schnecke bestand zu einem Großteil aus Knetelementen und wird als „Scherschnecke“ bezeichnet (Reitz et al. 2013).

	GFA	GFA	GFA	KB	GFA	GFA	KB	KB	KB	GFA	GFA	GFF	
	2-20-90S	2-20-90	2-20-90	5-2-30-60°	2-30-90	2-30-90	5-2-30-90°	5-2-30-60°	5-2-30-30°	2-30-60	2-40-90	2-40-90	
	GFA	GFA	KB	KB	KB	GFM	KB	KB	KB	KB	GFA	GFA	GFF
	2-20-90S	2-20-30	5-2-30-90°	5-2-30-90°	5-2-30-90°	2-30-30	5-2-30-90°	5-2-30-60°	5-2-30-30°	5-2-30-30°	2-30-60	2-30-90	2-40-90
	Extrusion												

Abbildung 48: Verwendete Schneckenkonfigurationen zur Extrusion der festen Kristallsuspensionen: a) Standardkonfiguration des Herstellers für die Schmelzextrusion, b) Schneckenkonfiguration mit hoher Anzahl an Knetelementen (Scherschnecke).

Ein-Loch-Düsen mit einem Durchmesser von 1 mm oder 0,4 mm sowie 5 mm Länge wurden zur Extrusion eingesetzt. Die Temperatur der einzelnen Zylinderelemente wurde variiert (siehe jeweilige Kapitel), bis ein optimales Temperaturprofil gefunden wurde. Die

Extrudate wurden zum Abkühlen über ein Förderband (Type 846102.001, Brabender, Duisburg, Germany) geleitet und aufgefangen.

Die Extrudate mit 25 %igem (w/w) Arzneistoffanteil wurden in einer Zentrifugalmühle (ZM 200, Retsch, Haan, Deutschland) mit einem Sieb mit 1,0 mm Maschenweite und 6000 UpM gemahlen. Eine Siebfraction von 90 – 250 µm wurde für die Weiterverarbeitung abgetrennt.

6.2.1.2. Extrudate (glasartige feste Lösungen)

Die Pulvermischungen (2 - 4 kg) zur Extrusion der glasartigen festen Lösungen enthielten 20 % Wirkstoff und 80 % Polymer (Soluplus[®], Kollidon[®] VA 64 oder Eudragit[®] EPO). Zur Extrusion der festen Lösungen wurden im Gegensatz zur Extrusion der festen Kristallsuspensionen keine stumpfen, sondern spitze Schnecken verwendet (Abbildung 49). Ein Düsenkopf mit einem Lochdurchmesser von 2 mm diente als Düse.

GFA	GFA	GFA	KB	GFA	GFA	KB	KB	KB	GFA	GFA	GFF
2-15-60	2-15-60	2-20-90	5-2-30-60°	2-30-90	2-30-90	5-2-30-90°	5-2-30-60°	5-2-30-30°	2-30-60	2-40-90	2-40-90

Abbildung 49: Schneckenkonfiguration zu Extrusion der glasartigen festen Lösungen

Die Temperaturprofile wurden hinsichtlich der jeweiligen Arzneistoff- und Trägerstoffkombinationen optimiert (Tabelle 37). Hierbei waren die Schneckendrehzahlen besonders bei Kollidon[®] VA 64 zu erhöhen und die Temperatur im Einfüllschacht zu erniedrigen, um ein Verkleben der Trägersubstanz im Einfüllschacht zu verhindern. Bei Extrusion mit Eudragit[®] EPO wurde das Verkleben im Einfüllschacht durch Erhöhung der SDZ und Herabsetzung der PDR verhindert.

Tabelle 37: Temperaturprofile für die Extrusion von festen Lösungen

Arzneistoff	Träger	SDZ [rpm]	PDR [g/min]	Zylinderelement							
				8	7	6	5	4	3	2	1
Itraconazol	Soluplus	50	40	170	170	170	170	170	170	170	80
Carbamazepin	Soluplus	50	40	150	140	140	140	140	140	140	70
Itraconazol	K VA64	200	40	140	140	140	140	140	140	140	50
Carbamazepin	K VA64	200	40	140	140	140	140	140	140	140	90
Itraconazol	E EPO	75	20	145	160	165	180	180	150	150	75
Carbamazepin	E EPO	75	20	145	160	165	180	180	150	150	75

Nach Abführen der Extrudate über das Förderband wurden diese in einen Walzenbrecher (RCP-2.0, PKV, Pappenheim, Germany), dessen Walze mit ungefähr 150 U/min rotierte, geführt und fragmentiert. Die Geschwindigkeit des Förderbandes wurde der Flussgeschwindigkeit des Extrudats angepasst, sodass die Extrudatstränge weder in die Länge gezogen noch gestaut wurden. Die Extrudatfragmente wurden in einer Zentrifugalmühle (ZM 200, Retsch, Haan, Deutschland) gemahlen und in einem Zyklon gesammelt. Drei Siebklassen (100-315 µm, 315-500 µm, 500-800 µm) wurden für weitere Versuche auf einer Rüttelmaschine (Vibrio AS 200 Control, Retsch GmbH) bei einer Amplitude von 1,5 über 3 Minuten abgetrennt.

6.2.1.3. Xylitol-Polysorbat 80-Granulat

Die Feuchtgranulierung von Xylitol mit einer ethanolischen Polysorbat 80-Lösung fand im Extruder ohne Düse statt. Dabei wurde eine verkürzte Schneckenkonfiguration verwendet. Ein Großteil der Schnecke bestand aus „Leerelementen“, welche zylindrische Elemente waren und als Platzhalter dienten. In den ersten verwendeten Zylinder wurde Xylitol mit einer Pulverdosierrate von 40 g/min dosiert. Eine 5 %ige ethanolische Tween-Lösung wurde über ein Flüssigdosiersystem, welches mit einer Membranpumpe (Cerex EP-31, Bran und Luebbe, Norderstedt, Deutschland) und einem Durchflussmesser (Corimass MFC-081/K, Krohne, Duisburg, Deutschland) ausgestattet war, mit einer Dosierrate von 8,88 g/min in den zweiten Zylinder dosiert.

GFA	GFA	KB	GFA	GFA	Leerelemente
2-20-90S	2-30-30	5-2-30-30°	2-15-60	2-30-90	

Abbildung 50: Verkürzte Schneckenkonfiguration zur Granulation

Die enthaltenen Granulate wurden auf Alufolie aufgefangen. Bei 60 °C im Vakuumtrockenschrank (Heraeus vacutherm, Kendro Laboratory Products, Hanau, Deutschland) wurde das Ethanol bei einem Druck von 150-200 mbar über 2 Tage entzogen. Eine Siebklasse von 350-1000 µm wurde abgetrennt und zur Extrusion verwendet.

6.2.1.4. Tabletten

6.2.1.4.1. Tablettierung der festen Lösungen

Die entsprechenden Siebfraktionen (6.2.1.2) wurden mit Tablettierhilfsstoffen (Ansatzgröße ca. 150 g bei Verwendung eines Weithalsbraunglasgefäßes mit einem Volumen von 500 ml) in einem Turbulamischer (Turbula[®] T2F, Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz)

für 5 min bei 40 UpM gemischt. Die Mischungen wurden für weitere 30 s mit 0,5 % (w/w) Magnesiumstearat vermischt.

Biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Masse von 333 mg (50 mg Arzneistoff) wurden auf einer Exzenterpresse (EK0, Korsch, Berlin, Deutschland) mit Presskräften von 10 und 25 kN (bzw. Pressdrücken von 127 und 319 MPa) verpresst.

Für Lagerungsversuche wurden die Tabletten offen auf einer Petrischale in einer Hygrostatenkammer mit 40 % relativer Feuchte bei 25 °C gelagert (Langzeit-Bedingungen (International Conference on Harmonisation 2003)).

6.2.1.4.2. Tablettierung der festen Kristallsuspensionen

Die entsprechenden Siebfraktionen (siehe Kapitel 6.2.1.1) wurden mit Tablettierhilfsstoffen in einem Turbulamischer (Turbula[®] T2F, Willy A. Bachofen AG, Basel, Schweiz) für 5 min bei 40 UpM gemischt. Die Mischungen wurden für weitere 30 s mit 0,5 % (w/w) Magnesiumstearat vermischt. Aufgrund der starken Klebeneigung von Xylitol mussten die Stempel nach jeder zweiten Tablette extern mit Magnesiumstearat geschmiert werden. Dadurch war eine Tablettierung mit Füllschuh nicht möglich, weshalb das Pulver mit einem Kartenblatt in die Matrize eingestrichen wurde.

Tabelle 38: Parameter der Tablettierung der festen Kristallsuspensionen

	Griseofulvin	Itraconazol	Carbamazepin
Tablettendurchmesser [mm]	12	8	8
Tablettenmasse [mg]	670	270	270
Arzneistoffgehalt [mg]	125	50	50
Pressdruck [MPa]	132	319	319
Presskraft [kN]	15	16	16

Um Vergleiche zu den Tabletten, die feste Lösungen enthielten, zu ziehen, wurden die Tabletten mit Itraconazol und Carbamazepin mit einem Zielgehalt von 50 mg Wirkstoff verpresst. Durch den höheren Arzneistoffgehalt der festen Kristallsuspensionen und somit dem insgesamt geringeren Tablettengewicht wurde der Tablettendurchmesser verringert. Die Presskraft wurde so angepasst, dass wie bei den Tabletten der festen Lösungen ein Pressdruck von 250 MPa erreicht wurde.

Die Tabletten mit Griseofulvin wurden mit einem Arzneistoffgehalt von 125 mg verpresst, um sie mit den Marktprodukten (Griseo[®] -CT und Gris-PEG[®]), welche ebenfalls 125 mg Griseofulvin enthielten, vergleichen zu können. Ein Pressdruck von ebenfalls 250 MPa ergab Tabletten mit zu hohen Bruchkräften, weshalb die Presskraft und somit der Pressdruck auf 132 MPa herabgesetzt wurde, um eine Druckfestigkeit von ca. 2 MPa zu erreichen.

6.2.1.5. Kapseln

250 mg Solupus[®] - Granulat der Siebklasse 315 – 500 µm wurde manuell in Kapseln der Größe 1 eingewogen.

6.2.2. Statistische Versuchsauswertung

Die Software Modde (Version 9.0, Umetrics, Umea, Schweden) wurde zur Erstellung und Auswertung des Versuchsplanes genutzt. Die Versuche wurden randomisiert durchgeführt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 , die Vorhersagbarkeit Q^2 , die Modellvalidität, durch den Lack of Fit (P) beschrieben, sowie die Reproduzierbarkeit RP beschrieben die Qualität des Modells.

6.2.3. Analytische Methoden

6.2.3.1. Viskositätsmessungen der Schmelzen

Die dynamische Viskosität von Mannitol- und Xylitolschmelzen wurde durch Messungen mit einem Rotationsrheometer (Gemini 200 HR nano oder Kinexus pro, Malvern Instruments Ltd., Malvern, Großbritannien), durch Verwendung der Platte-Platte Methode (40 mm Durchmesser, 500 µm Spaltbreite) bestimmt. Die Scherrate wurde von 0 bzw. 10 bis 200 bzw. 2000 s^{-1} (Mannitol bis 200 s^{-1} und Xylitol bis 2000 s^{-1}) variiert (Erhöhung der Scherrate um jeweils 10 min^{-1}) und die Schubspannung durch das Drehmoment berechnet. Nur die Aufwärtskurven wurden aufgenommen, um die Möglichkeit der Rekristallisation des Materials bei Reduzierung der Scherrate zu verhindern. Die Messungen wurden bei 100 °C und 170 °C durchgeführt, wobei eine entsprechende Menge Material in kristallinem Zustand auf die untere Platte platziert wurde. Nach beginnendem Schmelzen wurde die Messung gestartet. Die Messung der Xylitolschmelze bei 170 °C fand erst statt, als das Material vollständig durchgeschmolzen war. Es wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt, wovon eine Fließkurve für jeden Stoff exemplarisch gezeigt ist.

6.2.3.2. Charakterisierung der Extrudate

6.2.3.2.1. Festphaseneigenschaften

6.2.3.2.1.1. Dynamische Differenzkalorimetrie

Eine thermoanalytische Auswertung erfolgte mittels DSC (821e Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland). Ungefähr 5 mg jeder Probe (Pulver, Extrudat, Granulat, Tablette) wurden exakt ($\pm 0,01$ mg) in eine Aluminiumpfanne eingewogen, mit einem gelochten Deckel verschlossen und vermessen. Für die jeweiligen Arzneistoffe und Formulierungen wurde mit einer konstanten Aufheizrate von 10 °C/min bis über den Schmelzpunkt der höchstschmelzenden Substanz geheizt. Für Formulierungen mit Griseofulvin und SDS bedeutete dies ein Aufheizen bis 250 °C. Feste Lösungen wurden nach dem ersten Aufheizen bei 20 °C/min abgekühlt und in einem zweiten Zyklus mit 10 °C/min wieder aufgeheizt. Jede Probe wurde zweifach vermessen.

6.2.3.2.1.2. Röntgendiffraktometrie

Die Röntgenbeugung der Proben wurde mittels Röntgendiffraktometrie (X'Pert Pro, Panalytical, Almelo, Niederlande) bestimmt. Die Proben wurden in einer rauen Reibschale mit einem Pistill pulverisiert. Ca. 300 mg wurden in einen Halter für die „Intrinsic Dissolution“ (Durchmesser 13 mm) gewogen und für 90 s mit einem Gewicht von 5 t mittels einer hydraulischen Handpresse (Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) gepresst. Die plane Oberfläche des Presslings wurde mit einer Kupferanodenstrahlung ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), welche mit einer Spannung von 40 kV und einer Stromstärke von 40 mA betrieben wurde, bestrahlt. Gemessen wurde von einem Einstrahlwinkel von 10° 2θ bis 40° oder 50° 2θ in Schritten von $0,0167^\circ$ bei einer Geschwindigkeit von $0,2^\circ/\text{s}$. Dabei drehte sich der Probenhalter mit einer Geschwindigkeit von 60 UpM. Jede Probe wurde zweifach vermessen.

6.2.3.2.2. Arzneistofffreisetzung Griseofulvin-haltiger Extrudate

Extrudate mit einer Arzneistoffmenge von ca. 2 mg wurden nach Monographie 2.9.3 des Europäischen Arzneibuches durch Verwendung einer Blattrührerapparatur (DT 6, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) unter sink-Bedingungen auf ihre Arzneistofffreisetzung untersucht. Dabei wurde eine Blattrührergeschwindigkeit von 50 UpM gewählt. 1000 ml demineralisiertes, entgastes Wasser, welches auf eine Temperatur von $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ erwärmt wurde, diente als FreisetzungsmEDIUM. Über einen Zeitraum von 2 h wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von 292 nm (Kalibriergerade: $\text{Absorption} = 2,9757x [100\text{mg/ml}] + 0,0351$, $R^2=0,9987$) in einem Zeitabstand von 20 s aufgenommen (Lambda 2, Perkin-Elmer, Überlingen, Deutschland). Um unter sink-Bedingungen im Lambert-Beer'schen Bereich zu arbeiten, wurden 5 cm Küvetten genutzt. Pro Formulierung wurden 6 Freisetzungen durchgeführt.

6.2.3.2.3. Laserdiffraktometrie

Die Partikelgröße des Arzneistoffs in den Extrudaten wurde mittels Laserdiffraktometer (Helos/KF-Magic, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) bestimmt. Dazu wurde die Flüssigdispergiereinheit (Cuvette 50 ml) genutzt. Ungefähr 8 mg Extrudat wurde in eine gesättigte Griseofulvinlösung gegeben, welche durch einen Magnetrührer (500 UpM) durchmischt wurde. Für 60 s wurde ein Ultraschallfinger mit einer Intensität von 100 % in der Lösung betrieben. Dadurch löste sich das Trägermaterial rasch auf und eine Agglomeration der Partikel wurde verhindert. Zur Messung wurde eine Fourier-Linse (Linse R2) mit einer Brennweite von 50 mm und einem Messbereich von $0,25/ 0,45 - 85 \mu\text{m}$ verwendet. Jede Messung wurde 2-mal wiederholt.

6.2.3.2.4. Dispersitätsmessungen mittels konfokaler Laserraster Mikroskopie

Die Extrudataufnahmen wurden mit einem konfokalen Laserraster Mikroskop (Olympus FV1000, Olympus, Hamburg, Deutschland), ausgestattet mit einem 20fachen

Luftimmersionsobjektiv (NA 0,75), aufgenommen. Die Autofluoreszenz von Griseofulvinpartikeln wurde bei 405 nm durch einen Diodenlaser mit einer Leistung von 10 % angeregt. Das Fluoreszenzsignal wurde durch eine Photomultiplier-Röhre im Bereich von 436 bis 486 nm detektiert. Die Autofluoreszenz einer Mischung von Mannitol und Xylitol wurde angeregt bei einer Wellenlänge von 559 nm durch einen diodengepumpten Festkörperlaser bei einer Leistung von 15 %. Das Fluoreszenzsignal wurde in einem zweiten Detektionskanal bei Wellenlängen zwischen 573 und 633 nm detektiert. Eine Überlappung der Signale beider Detektionskanäle wurde durch Aufnahme der Bilder im Sequenzrastermodus (Anregung und Aufnahme der zwei Methoden nacheinander) vermieden. Die Rastergeschwindigkeit betrug 10 μs pro Pixel mit einer Pixelgröße von 0,621 μm (512 x 512 Pixel) oder 0,31 μm (1024 x 1024 Pixel). Flächen von 318 x 318 μm wurden mit unterschiedlichen Auflösungen vermessen. Die zur Extrusion eingesetzten Einzelkomponenten sowie Extrudatstränge wurden zur Bildaufnahme verwendet.

6.2.3.3. Verweilzeitanalyse

6.2.3.3.1. Extrusion

Die Extrusion wurde mit der Standardschneckenkonfiguration des Herstellers Leistritz (siehe Kapitel 6.2.1.1) durchgeführt. Die Zylindertemperaturen betragen über die gesamte Zylinderlänge für Xylitol 95 °C und für Copovidon 160 °C. Die Pulverdosierate sowie die Schneckenkonfiguration wurden gemäß des Versuchsplans variiert (siehe Kapitel 3.2.3).

Als Markersubstanz diente der Arzneistoff Theophyllin, welcher aufgrund seines hohen Schmelzpunktes und seines Chromophors gut geeignet war. 100 mg Theophyllin wurden in den Einfüllschacht des Zylinders gegeben und damit die Verweilzeitmessung begonnen. Über einen Zeitraum von 20 Minuten wurden alle 30 s an der Düse Proben entnommen (ca. 5 ml). Diese wurden direkt in Schnappdeckelgläsern aufgefangen und offen gelagert, bis sie ausgekühlt waren. Anschließend wurden die Schnappdeckelgläser bis zur Analyse des Markergehalts mit einem Plastikdeckel verschlossen.

6.2.3.3.2. Bestimmung des Markeranteils

200 mg des Extrudats wurden in 20,0 ml (seripettor[®], Brand GmbH & Co KG, Wertheim, Deutschland) demineralisiertem Wasser gelöst. Die Lösung wurde durch eine Glasfritte filtriert und die UV-Absorption bei 272 nm gemessen (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland). Jede Probe wurde zweimal vermessen.

6.2.3.3.3. Beschreibung der experimentellen Daten durch Modellanpassung

Die Parameter (k , t_{tot} , c_0 , σ) für das Verweilzeitmodell (Gleichung 6) wurden aufgrund der Kinetiken (Querverweis) mittels eines Regressionsalgorithmus unter Verwendung des Programms Python 2.7.3 (Python Software Foundation, Beaverton, USA) ermittelt. Hierfür

find die Funktion „Least Square“ (*leastsq()*) aus der „Open source Library“ SciPy 0.12 (Python Software Foundation, Beaverton, USA) Verwendung, die unter Berücksichtigung der kleinsten Fehlerquadrate die Parameter der Modellgleichung schätzt. Dazu werden sowohl Startparameter (k^* , t_{tot}^* , c_0^* , σ^*), die Kinetik (t , c), sowie die Abweichung zwischen der gemessenen Kinetik (siehe Kapitel 7, Tabelle 42 und 43) und dem Verweilzeitmodell ($\sum(y - \hat{y})^2$) berücksichtigt:

$$(k, t_{tot}, c_0, \sigma) = \text{leastsq}(\sum(y - \hat{y})^2, (k^*, t_{tot}^*, c_0^*, \sigma^*), \text{args} = (t, c))$$

Die Startparameter werden aus den experimentell bestimmten Verweilzeitkinetiken abgeschätzt. Eine Halbierung oder eine Verdopplung jedes einzelnen Startparameters hatte keinen Einfluss auf das Regressionsergebnis, weshalb folgende Startparameter für alle Berechnungen genutzt wurden:

$$k = 0,01; c_0 = 1,0; t_{tot} = 100 \text{ und } \sigma = 50.$$

Die Berechnung erfolgte mittels folgendem Programmcode:

```
# encoding: utf-8
import numpy as np
from scipy.optimize import leastsq
from scipy.special import erfc

def profil(t,k,c_0,t_tot,sigma):
    return
    0.5*c_0*np.exp(k*(0.5*k*sigma*sigma-(t-t_tot)))* _
    erfc((k*sigma**2-(t-t_tot))/(np.sqrt(2)*sigma))
def residuals(p, t, c_0):
    return c_0 - profil(t, *p)

daten = np.loadtxt("Datei_Name.txt")
t = daten[:,0]
c_0 = daten[:, 1]
parameter, fehlermeldung = leastsq(residuals, [0.01, 1.0, 100, 50], args=(t, c_0))
print "fehlermeldung =", fehlermeldung, "k =", parameter[0], "c_0 =", parameter[1],
      "t_tot =", parameter[2], "sigma =", parameter[3]
```

6.2.3.4. Charakterisierung der Tabletten

6.2.3.4.1. Masse, Höhe und Durchmesser

Je 20 Tabletten einer Formulierung wurden einzeln gewogen (MC 210 P, Sartorius, Goettingen, Deutschland). Die Höhe und der Durchmesser der Tabletten wurden mit einer digitalen Schieblehre bestimmt, welche Werte mit zwei Nachkommastellen anzeigte (Digimatic Caliper, CD-15CPXR, Mitutoyo, Hoshima, Japan).

6.2.3.4.2. Bruchkraft und Druckfestigkeit

Die Bruchkraft der Tabletten (n=6) wurde mit einem Bruchfestigkeitstester (TBH 210, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Eine konstante Vorschubgeschwindigkeit von 1 mm/s wurde eingestellt.

Die Druckfestigkeit (σ) der Tabletten wurde nach Fell und Newton berechnet (Fell & Newton 1970):

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (15)$$

F = Bruchkraft [N]
 d = Durchmesser [mm]
 h = Höhe [mm]

6.2.3.4.3. Zerfall

Entsprechend der Monographie „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ (European Pharmacopoeia 7.8 Monograph 2.9.1 2012) erfolgte die Zerfallsprüfung ohne Plexiglasscheiben für jeweils 6 Tabletten jeder Formulierung mit dem Zerfallstester DT-2 (Sotax, Allschwil, Schweiz). Demineralisiertes, auf $37 \pm 0,5$ °C erwärmtes Wasser diente als Testflüssigkeit. Der Test wurde erst nach 30 Minuten beendet.

6.2.3.4.4. Arzneistofffreisetzung

6.2.3.4.4.1. Griseofulvin

Die Arzneistofffreisetzung von 6 Griseofulvintabletten jeder Formulierung wurde entsprechend der Arzneistofffreisetzung der Extrudate durchgeführt (siehe Kapitel 6.2.3.2.2). Die Freisetzung fand jedoch nicht unter sink-Bedingungen statt, da jeweils eine Tablette mit jeweils 125 mg Arzneistoff pro Freisetzungsgefäß untersucht wurde. Dementsprechend wurden 1 cm Küvetten benutzt, damit im Lambert-Beer'schen Bereich gemessen wurde (Kalibriergerade: Absorption = $0,00660x$ [mg/ml] – $0,00523$, $R^2=0,99992$).

6.2.3.4.4.2. Itraconazol und Carbamazepin

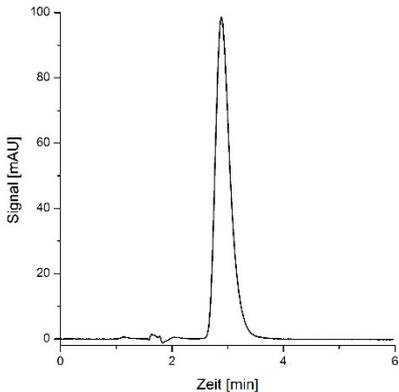
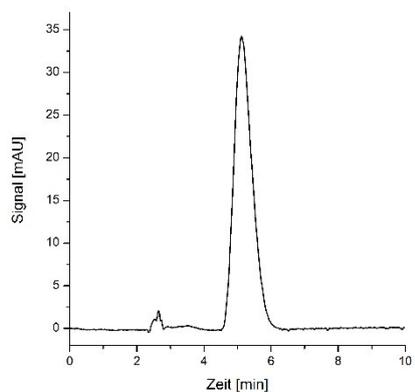
Die Arzneistofffreisetzung von Itraconazol und Carbamazepin aus Tabletten fand entsprechend der Arzneistofffreisetzung der Griseofulvintabletten statt (siehe Kapitel 6.2.3.4.4.1) (AT7, Sotax Allschwil, Schweiz und DT6, Erweka, Heusenstamm, Deutschland). Die Löslichkeit von Itraconazol ist pH-abhängig, weshalb als Freisetzungsmedium 0,1 M HCl diente, um die in den Tabletten enthaltenen 50 mg Arzneistoff vollständig freizusetzen. Unterschiedliche Parameter der Freisetzung der Tabletten mit glasartigen festen Lösungen und festen Kristallsuspensionen sind in Tabelle 38 aufgeführt.

Tabelle 39: Unterschiede der Freisetzungsuntersuchung der Tabletten mit glasartigen, festen Lösungen und der Tabletten mit festen Kristallsuspensionen

	Tabletten mit festen Lösungen	Tabletten mit festen Kristallsuspensionen
Volumen Freisetzungsmedium	900 ml	1000 ml
Entnahmezeitpunkte	10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300 min	5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120 min

3 ml des Freisetzungsmediums wurden zu definierten Zeitpunkten mit einer 10 ml Spritze entnommen. 50 µl der gezogenen Proben wurden mit 450 µl Methanol in einem Vial verdünnt und mittels HPLC-UV (Tabletten mit festen Lösungen: Hewlett Packard Series 1090, Agilent, Böblingen, Germany und Tabletten mit festen Kristallsuspensionen: Agilent 1260 Infinity, Agilent Technologies, Böblingen, Deutschland) vermessen. Die eingestellten Bedingungen und Parameter für die jeweiligen Arzneistoffe sind in Tabelle 40 aufgelistet. Zur Überprüfung der Richtigkeit der Kalibrierung wurden jeweils zwei externe Standards mit jedem Run mehrfach vermessen.

Tabelle 40: Methoden für die HPLC Analytik von Itraconazol und Carbamazepin

	Itraconazol	Carbamazepin
Wellenlänge	260 nm	254 nm
Fließmittel	Methanol und Phosphatpuffer (90:10 (V/V)) (Phosphatpuffer: pH 6,8, 0,005 mol/l, Ph. Eur. R1, 1:100 verdünnt)	Methanol und destilliertes Wasser (70:30 (V/V))
Flussrate	0,7 ml/min	0,5 ml/min
Injektionsvolumen	25 µl	
Säulenofentemperatur	40 °C	
Säule	LiChroCART® 4-4 + LiChroCART® 125-4 (Merck, Darmstadt, Deutschland)	
Kalibrierung: Hewlett Packard Series 1090	$y = 1217,2 x + 66,973$ $R^2 = 0,9848$	$y = 304,51x - 0,705$ $R^2 = 0,9995$
Beispielchromatogramm (Hewlett Packard Series 1090)		
Kalibrierung: Agilent 1260 Infinity	$y = 579x - 123,45$ $R^2 = 0,9992$	$y = 53,7x + 22,639$ $R^2 = 0,9998$
	$y = \text{Peakfläche [mAU} \cdot \text{min]}$ $x = \text{Konzentration [mg/100ml]}$	

6.2.3.4.5. Gehalt

Der Gehalt der Tabletten wurde für Griseofulvin in demineralisiertem Wasser und für Itraconazol und Carbamazepin in 0,1 M HCl bestimmt. Dazu wurde jeweils eine Tablette in einem 1 l –Kolben gelöst und die Konzentration, analog der Freisetzungsanalytik, bestimmt. Für jede Formulierung wurde der Gehalt von 6 Tabletten untersucht.

6.2.3.4.6. Friabilität

Analog der Arzneibuchmonographie 2.9.7 (European Pharmacopoeia 7.8 Monograph 2.9.7 2012) wurden ungefähr 6,5 g Tabletten eingewogen (10 Tabletten für die Formulierung mit Griseofulvin) (MC 210 P, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und auf ihre Friabilität untersucht (Erweka, Heusenstamm, Deutschland). Dabei drehte die Trommel mit 25 UpM für 4 Minuten.

6.2.3.5. Arzneistofffreisetzung der Kapseln

Die Kapselfreisetzung wurde ähnlich der Tablettenfreisetzung (siehe Kapitel 6.2.3.4.4.2) untersucht. Nach USP Monographie <711> wurden die Kapseln mit einer Spirale, bestehend aus 2 Büroklammern, beschwert, um ein Aufschwimmen zu vermeiden (United States Pharmacopoeia 2012). Für jede Formulierung wurden 6 Einheiten untersucht.

6.2.3.6. Charakterisierung der Einzelsubstanzen

6.2.3.6.1. Partikelgröße

Die Partikelgröße des eingesetzten Griseofulvins wurde mittels Laserdiffraktometer (Helos, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) bestimmt. Die Trockendispergiereinheit Rodos (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) dispergierte das Pulver bei 2 bar. Die Messung wurde einmal, unter Verwendung der Linse R2 (maximale Partikelgröße: 87,5 µm) wiederholt.

6.2.3.6.2. Löslichkeit

Zur Untersuchung der Löslichkeit der Arzneistoffe ($n = 1$) wurde ein Überschuss der Arzneistoffe in ein Schnappdeckelglas gegeben. Über einen Zeitraum von 48 h wurde ständig geschüttelt. Anschließend wurden die Lösungen durch eine Glasfritte (Filter-Reagent 178-3985-01, Seal Analytical, Norderstedt, Deutschland) filtriert. Die Konzentration der enthaltenen Lösung wurde analog der Freisetzungsforschungen bestimmt (siehe Kapitel 6.2.3.4.4.1 und 6.2.3.4.4.2).

6.2.3.6.3. Kontaktwinkelmessungen

Die Kontaktwinkel von unterschiedlich konzentrierten SDS-Lösungen auf der Oberfläche von Griseofulvin-Presslingen wurden mit einem Tropfenkonturanalysegerät (DSA100, Krüss, Hamburg, Deutschland) über die statische „Sessile Drop Technik“ am liegenden Tropfen bestimmt. Presslinge mit einem Gewicht von ca. 200 mg und einem Durchmesser von 13 mm wurden mit einer hydraulischen Handpresse (3 t, 30 s) (Perkin Elmer, Überlingen, Deutschland) hergestellt. Ein Tropfen von 15 µl wurde aus einer 500 µl Spritze mit einer Geschwindigkeit von 1500 µl/min abgesetzt. Die Kontaktwinkel 1 Sekunde nach Absetzen des Tropfens wurden automatisch durch die Software (Tropfenkonturanalyse-Software DSA3, Krüss, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Jeweils 12 Messungen für jede Lösung wurden durchgeführt und die Mittelwerte sowie Konfidenzintervalle berechnet.

6.2.3.7. Bioverfügbarkeitsstudie

6.2.3.7.1. Ethikvotum

Die Durchführung der Bioverfügbarkeitsstudie wurde an der Universität Gent durchgeführt. Dort wurde ein Ethikvotum für diese Studie beantragt und die Studie wurde durch die Ethikkommission (Ethisch Comité, 1k4, De Pintelaan 185, 9000 Gent) unter der Registrierungsnummer EC2013/127 genehmigt.

Als Bestätigung der Genehmigung wurde folgende E-Mail der Ethikkommission erhalten:

Beste,

Dit bericht om u te laten weten dat uw aanvraag EC2013/127:

Bioavailability of griseofulvin after oral administration of a solid crystal suspension

gunstig werd beoordeeld door de Ethische Commissie van de faculteit Diergeneeskunde.

Gelieve deze email te bewaren als bewijs van goedkeuring van uw aanvraag.

Indien u een ondertekende schriftelijke bevestiging van de goedkeuring wil, mag u ons dit laten weten.

Met vriendelijke groeten

Vannesa Van den Berge

E-mail verkeer Ethische Commissie

6.2.3.7.2. Durchführung

Drei Formulierungen mit einer Dosis von jeweils 125 mg Griseofulvin wurden in einer Bioverfügbarkeitsstudie an sechs Beagle Hunden (10-14 kg) hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit untersucht. Die Formulierungen wurden randomisiert und mit einer Auswaschphase von mindestens einer Woche appliziert. Vor Applikation jeder Dosis wurde eine Fastenzeit (Wasser ausgenommen) von 12 h festgesetzt. Unmittelbar vor der Applikation wurde eine Blutprobe als Nullwert genommen. Mit 20 ml Wasser wurde die Tablette oral verabreicht. Blutproben wurden zu festgesetzten Zeitpunkten (0,5, 1, 2, 4, 6, 8 und 12 h) entnommen und in trocken heparinisierte Röhrchen abgefüllt. Innerhalb der ersten Stunde nach jeder Blutentnahme wurden die Blutproben für 10 min bei 1500 g zentrifugiert. Das Plasma wurde separiert und bei -20 °C bis zur Analyse eingefroren.

6.2.3.7.3. Serumanalyse

Überschüssiges agglomeriertes Eiweiß wurde zunächst vom Serum abgetrennt. 400 µl Serum wurde zusammen mit 200 µl 0.1N HCl, 200 µl Cyclohexan und 200 µl Dichlorethan in ein Eppendorf Vial pipettiert und für 30 s gevortext. Ungefähr 20 mg NaCl wurden hinzugefügt und die Mischung erneut aufgeschüttelt. Für 30 min wurden die Proben bei 4500 UpM zentrifugiert. Von der organischen Phase wurden 100 µl mit 100 µl Acetonitril zusammen in ein HPLC Vial pipettiert. Die Analytik der Proben (n = 1) fand mittels HPLC-

UV (Agilent 1260 Infinity, Agilent, Böblingen, Germany) statt. Die Parameter der Analyse sind in Tabelle 41 zu finden.

Tabelle 41: Parameter der HPLC-UV Analyse der Proben der Bioverfügbarkeitsstudie

Wellenlänge	292 nm		
	Fließmittelzusammensetzung (V/V) über die Analysezeit von 18 min:		
	Minute	0,1 N HCl	Acetonitril
Fließmittel	0 - 8	60 %	40 %
	8 - 15	35 %	65 %
	15 - 18	60 %	40 %
Flussrate	0,7 ml/min		
Injektionsvolumen	20 µl		
Säulenofentemperatur	45 °C		
Säule	LiChroCART® 4-4 + LiChroCART® 125-4 (Merck, Darmstadt, Deutschland)		
Kalibrierung:	$y = 202,21x + 0,8617$		
	$R^2=0,9992$		
	$y = \text{Peakfläche [mAU}\cdot\text{min]}$		
	$x = \text{Konzentration [mg/100ml]}$		

7. Anhang

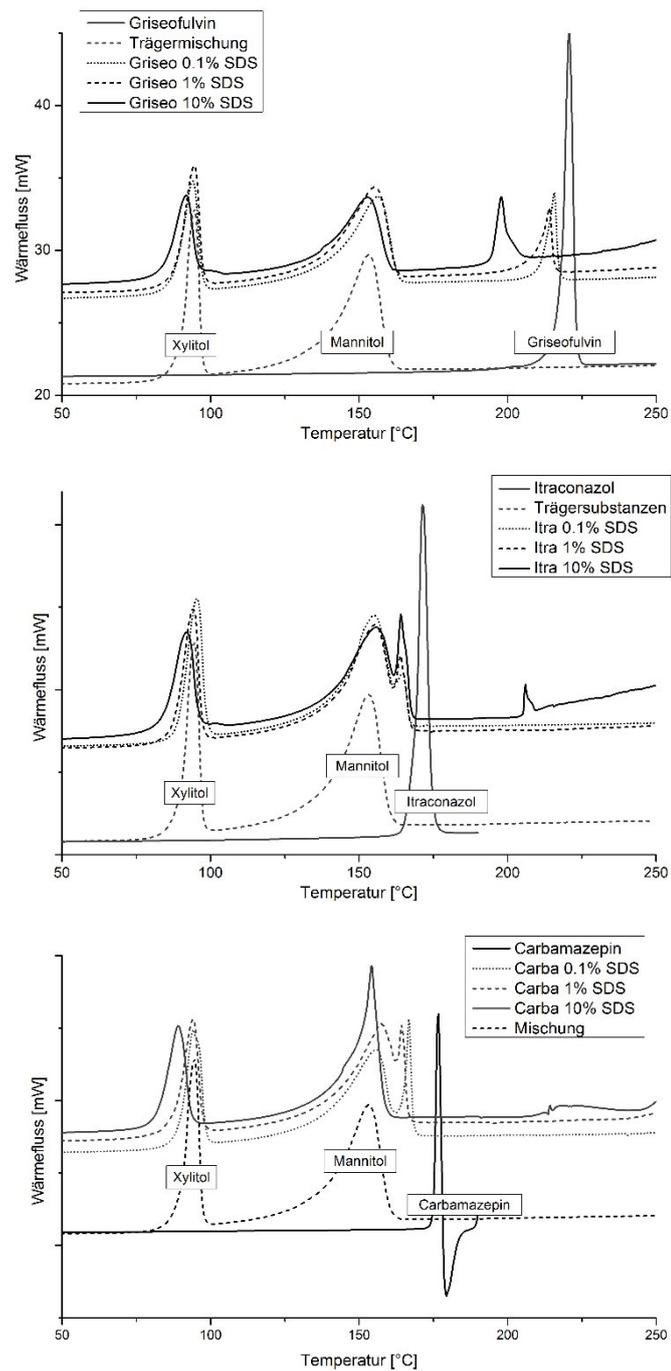


Abbildung 51: Thermogramme der Extrudate mit unterschiedlichen SDS-Anteilen im Vergleich zur Trägermischung sowie den jeweiligen Arzneistoffen

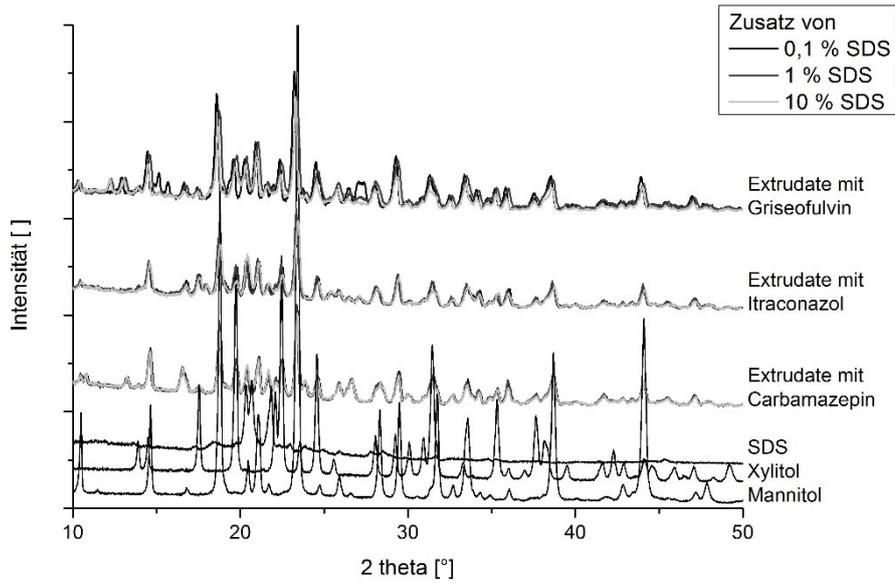


Abbildung 52: Diffraktogramme der Extrudate mit unterschiedlichen SDS-Konzentrationen im Vergleich zu den Komponenten der Trägermischung

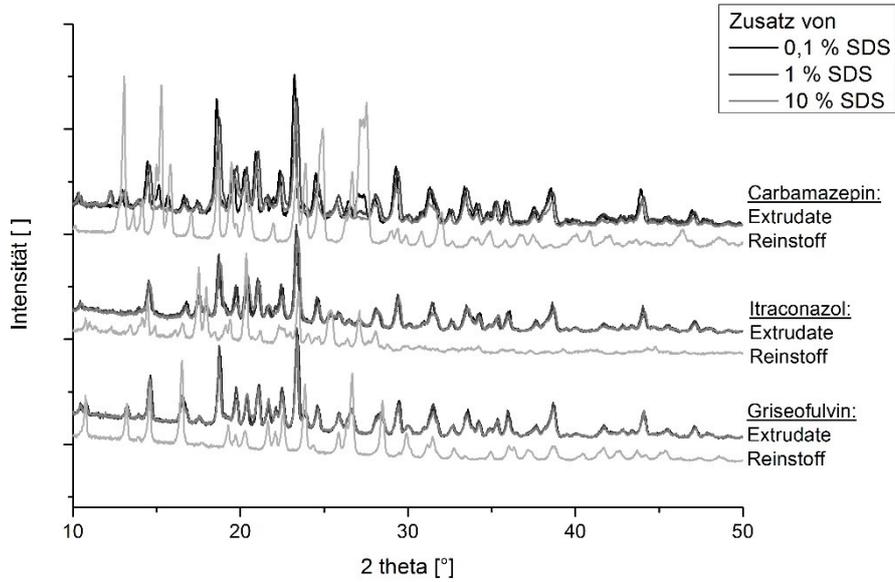


Abbildung 53: Diffraktogramme der Extrudate mit unterschiedlichen SDS-Konzentrationen im Vergleich zu den jeweiligen Arzneistoffen

Tabelle 42: Basislinienkorrigierte UV-Daten der Verweilzeitbestimmungen für Xylitol

Zeit [min]	a	b	c	d	e	f	g
0	-0.0055	-0.0008	-0.0030	-0.0021	0.0002	-0.0024	-0.0005
30	-0.0033	0.0001	-0.0068	0.0030	0.0006	-0.0079	-0.0002
60	-0.0003	-0.0027	-0.0079	0.0012	-0.0006	-0.0032	0.0005
90	-0.0099	-0.0049	-0.0077	0.0055	0.0124	0.4810	0.0008
120	0.0025	0.0835	0.2270	0.2750	0.3551	0.6246	-0.0011
150	-0.0069	0.5244	0.7693	0.6837	0.6566	0.3586	0.3319
180	-0.0051	0.6529	0.5965	0.5448	0.5193	0.1818	0.7780
210	0.0490	0.6178	0.3864	0.3228	0.3531	0.0775	0.4520
240	0.3945	0.4915	0.2076	0.1797	0.1798	0.0453	0.2016
270	0.8412	0.3651	0.1179	0.1148	0.1173	0.0237	0.0874
300	0.8245	0.2488	0.0680	0.0866	0.0727	0.0093	0.0468
330	0.5245	0.1819	0.0381	0.0516	0.0396	0.0095	0.0280
360	0.3307	0.1220	0.0309	0.0335	0.0261	0.0043	0.0183
390	0.1851	0.0760	0.0143	0.0222	0.0173	0.0078	0.0101
420	0.1124	0.0454	0.0098	0.0143	0.0107	0.0071	0.0069
450	0.0660	0.0245	0.0001	0.0108	0.0127	0.0036	0.0069
480	0.0396	0.0132	0.0011	0.0109	0.0093	0.0035	0.0056
510	0.0277	0.0059	-0.0020	0.0090	0.0100	-0.0003	0.0023
540	0.0173	-0.0025	-0.0025	0.0084	0.0072	0.0009	0.0023
570	0.0129	-0.0047	0.0022	0.0046	0.0058	0.0010	0.0004
600	0.0082	-0.0058	-0.0028	0.0053	0.0058	-0.0003	-0.0003
630	0.0077	-0.0018	-0.0021	0.0091	0.0059	0.0031	0.0006
660	0.0073	-0.0001	-0.0025	0.0077	0.0051	0.0004	0.0004
690	0.0048	-0.0050	-0.0009	0.0065	0.0068	0.0016	-0.0005
720	0.0063	-0.0010	-0.0024	0.0079	0.0011	0.0005	0.0016
750	0.0011	-0.0027	-0.0025	0.0100	-0.0023	0.0010	-0.0002
780	0.0007	-0.0013	-0.0024	0.0070	-0.0011	0.0044	-0.0016
810	0.0014	0.0038	-0.0011	0.0075	-0.0002	0.0011	-0.0008
840	-0.0004	0.0009	0.0012	0.0055	0.0017	0.0028	-0.0014
870	0.0011	0.0038	0.0022	0.0005	0.0013	0.0043	-0.0013
900	-0.0011	-0.0045	-0.0001	0.0049	0.0000	0.0047	-0.0027
930	0.0004	-0.0089	0.0021	0.0018	0.0010	0.0073	-0.0005
960	0.0000	0.0005	0.0022	-0.0014	0.0009	0.0043	-0.0011
990	-0.0032	-0.0017	0.0034	-0.0001	-0.0005	0.0020	-0.0016
1020	0.0016	-0.0022	0.0026	-0.0011	0.0006	0.0002	-0.0015
1050	0.0018	0.0029	0.0022	-0.0027	0.0000	-0.0031	-0.0017
1080	0.0026	-0.0005	0.0006	0.0030	0.0004	-0.0025	0.0015
1110	-0.0001	0.0022	0.0016	0.0012	-0.0005	-0.0015	0.0018
1140	-0.0004	0.0041	0.0010	-0.0024	0.0015	-0.0016	0.0013
1170	0.0001	0.0067	-0.0026	0.0004	-0.0020	-0.0020	0.0013
1200	-0.0028	-0.0030	0.0002	0.0013	-0.0014	-0.0031	0.0006

Tabelle 43: Basislinienkorrigierte UV-Daten der Verweilzeitbestimmungen für Copovidon

Zeit [min]	a	b	c	d	e	f	g
0	-0.0055	-0.0008	-0.0030	-0.0021	0.0002	-0.0024	-0.0005
30	-0.0033	0.0001	-0.0068	0.0030	0.0006	-0.0079	-0.0002
60	-0.0003	-0.0027	-0.0079	0.0012	-0.0006	-0.0032	0.0005
90	-0.0099	-0.0049	-0.0077	0.0055	0.0124	0.4810	0.0008
120	0.0025	0.0835	0.2270	0.2750	0.3551	0.6246	-0.0011
150	-0.0069	0.5244	0.7693	0.6837	0.6566	0.3586	0.3319
180	-0.0051	0.6529	0.5965	0.5448	0.5193	0.1818	0.7780
210	0.0490	0.6178	0.3864	0.3228	0.3531	0.0775	0.4520
240	0.3945	0.4915	0.2076	0.1797	0.1798	0.0453	0.2016
270	0.8412	0.3651	0.1179	0.1148	0.1173	0.0237	0.0874
300	0.8245	0.2488	0.0680	0.0866	0.0727	0.0093	0.0468
330	0.5245	0.1819	0.0381	0.0516	0.0396	0.0095	0.0280
360	0.3307	0.1220	0.0309	0.0335	0.0261	0.0043	0.0183
390	0.1851	0.0760	0.0143	0.0222	0.0173	0.0078	0.0101
420	0.1124	0.0454	0.0098	0.0143	0.0107	0.0071	0.0069
450	0.0660	0.0245	0.0001	0.0108	0.0127	0.0036	0.0069
480	0.0396	0.0132	0.0011	0.0109	0.0093	0.0035	0.0056
510	0.0277	0.0059	-0.0020	0.0090	0.0100	-0.0003	0.0023
540	0.0173	-0.0025	-0.0025	0.0084	0.0072	0.0009	0.0023
570	0.0129	-0.0047	0.0022	0.0046	0.0058	0.0010	0.0004
600	0.0082	-0.0058	-0.0028	0.0053	0.0058	-0.0003	-0.0003
630	0.0077	-0.0018	-0.0021	0.0091	0.0059	0.0031	0.0006
660	0.0073	-0.0001	-0.0025	0.0077	0.0051	0.0004	0.0004
690	0.0048	-0.0050	-0.0009	0.0065	0.0068	0.0016	-0.0005
720	0.0063	-0.0010	-0.0024	0.0079	0.0011	0.0005	0.0016
750	0.0011	-0.0027	-0.0025	0.0100	-0.0023	0.0010	-0.0002
780	0.0007	-0.0013	-0.0024	0.0070	-0.0011	0.0044	-0.0016
810	0.0014	0.0038	-0.0011	0.0075	-0.0002	0.0011	-0.0008
840	-0.0004	0.0009	0.0012	0.0055	0.0017	0.0028	-0.0014
870	0.0011	0.0038	0.0022	0.0005	0.0013	0.0043	-0.0013
900	-0.0011	-0.0045	-0.0001	0.0049	0.0000	0.0047	-0.0027
930	0.0004	-0.0089	0.0021	0.0018	0.0010	0.0073	-0.0005
960	0.0000	0.0005	0.0022	-0.0014	0.0009	0.0043	-0.0011
990	-0.0032	-0.0017	0.0034	-0.0001	-0.0005	0.0020	-0.0016
1020	0.0016	-0.0022	0.0026	-0.0011	0.0006	0.0002	-0.0015
1050	0.0018	0.0029	0.0022	-0.0027	0.0000	-0.0031	-0.0017
1080	0.0026	-0.0005	0.0006	0.0030	0.0004	-0.0025	0.0015
1110	-0.0001	0.0022	0.0016	0.0012	-0.0005	-0.0015	0.0018
1140	-0.0004	0.0041	0.0010	-0.0024	0.0015	-0.0016	0.0013
1170	0.0001	0.0067	-0.0026	0.0004	-0.0020	-0.0020	0.0013
1200	-0.0028	-0.0030	0.0002	0.0013	-0.0014	-0.0031	0.0006

8. Literaturverzeichnis

- Akbuga, J., Gursoy, A. & Yetimoglu, F. (1988). "*Preparation and properties of tablets prepared from Furosemide-PVP solid dispersion-systems.*" Drug Development and Industrial Pharmacy 14 (15-17): 2091-2108.
- Alam, M. A., Al-Jenoobi, F. I. & Al-mohizea, A. M. (2013). "*Commercially bioavailable proprietary technologies and their marketed products.*" Drug Discovery Today 18 (19-20): 936-949.
- Albers, J. (2008). "*Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs*". Inaugural Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Duesseldorf.
- Alden, M., Tegenfeldt, J. & Sjøkvist, E. (1992). "*Structure of Solid Dispersions in the System Polyethylene Glycol-Griseofulvin with Additions of Sodium Dodecyl-Sulfate.*" International Journal of Pharmaceutics 83 (1-3): 47-52.
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P. & Crison, J. R. (1995). "*A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification - the Correlation of in-Vitro Drug Product Dissolution and in-Vivo Bioavailability.*" Pharmaceutical Research 12 (3): 413-420.
- Andrade, E. (1954). "*The Viscosity of Liquids.*" Endeavour 13 (51): 117-127.
- Aoyagi, N., Ogata, H., Kaniwa, N., Koibuchi, M., Shibazaki, T., Ejima, A., Tamaki, N., Kamimura, H., Katougi, Y. & Omi, Y. (1982). "*Bioavailability of Griseofulvin from Tablets in Beagle Dogs and Correlation with Dissolution Rate and Bioavailability in Humans.*" Journal of Pharmaceutical Sciences 71 (10): 1169-1172.
- Arias, M. J., Gines, J. M., Moyano, J. R., Perezmartinez, J. I. & Rabasco, A. M. (1995). "*Influence of the Preparation Method of Solid Dispersions on Their Dissolution Rate - Study of Triamterene-D-Mannitol System.*" International Journal of Pharmaceutics 123 (1): 25-31.
- Baron, R., Vauchel, P., Kaas, R., Arhaliass, A. & Legrand, J. (2010). "*Dynamical modelling of a reactive extrusion process: Focus on residence time distribution in a fully intermeshing co-rotating twin-screw extruder and application to an alginate extraction process.*" Chemical Engineering Science 65 (10): 3313-3321.
- Bekers, O., Uijtendaal, E. V., Beijnen, J. H., Bult, A. & Underberg, W. J. M. (1991). "*Cyclodextrins in the Pharmaceutical Field.*" Drug Development and Industrial Pharmacy 17 (11): 1503-1549.
- Bielefeldt, J. (2005). "*Entwicklung von Tabletten mit Festen Dispersionen aus Piroxicam in PEG 4000*". Inaugural Dissertation, Universität Hamburg.
- Bigg, D. & Middlema, S. (1974). "*Mixing in a Screw Extruder - Model for Residence Time Distribution and Strain.*" Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals 13 (1): 66-71.
- Breitenbach, J. (2002). "*Melt extrusion: from process to drug delivery technology.*" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2): 107-117.

- Breitenbach, J. & Mägerlein, M. (2003). "*Melt-Extruded Molecular Dispersions*".in: *Pharmaceutical Extrusion Technology*. I. Ghebre-Sellassie and C. Martin. New York, Marcel Dekker. 245-260.
- Brewster, M. E. & Loftsson, T. (2007). "*Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers*." *Advanced Drug Delivery Reviews* 59 (7): 645-666.
- Brunner, E. (1904). "*Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen*." *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 47: 56-102.
- Butler, J. M. & Dressman, J. B. (2010). "*The Developability Classification System: Application of Biopharmaceutics Concepts to Formulation Development*." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 99 (12): 4940-4954.
- Carrier, R. L., Miller, L. A. & Ahmed, M. (2007). "*The Utility of Cyclodextrins for Enhancing Oral Bioavailability*." *Journal of Controlled Release* 123 (2): 78-99.
- Cha, J. Y. & Hanna, M. A. (2002). "*Levulinic acid production based on extrusion and pressurized batch reaction*." *Industrial Crops and Products* 16 (2): 109-118.
- Charnay, C., Begu, S., Tourne-Peteilh, C., Nicole, L., Lerner, D. A. & Devoisselle, J. M. (2004). "*Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property*." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 57 (3): 533-540.
- Chen, H. B., Khemtong, C., Yang, X. L., Chang, X. L. & Gao, J. M. (2011). "*Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs*." *Drug Discovery Today* 16 (7-8): 354-360.
- Chiou, W. L. & Riegelman, S. (1969). "*Preparation and Dissolution Characteristics of Several Fast-Release Solid Dispersions of Griseofulvin*." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58 (12): 1505-1510.
- Chokshi, R. & Zia, H. (2004). "*Hot-Melt Extrusion Technique: A Review*." *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (3): 3-16.
- Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu, S. K., McGinity, J. W. & Martin, C. (2007). "*Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part I*." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (9): 909-926.
- Danckwerts, P. (1953). "*Continuous Flow Systems - Distribution of Residence Times*." *Chemical Engineering Science* 2 (1): 1-13.
- Dannenfelser, R. M., He, H., Joshi, Y., Bateman, S. & Serajuddin, A. T. M. (2004). "*Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system*." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 93 (5): 1165-1175.
- Dave, R. H., Patel, A. D., Donahue, E. & Patel, H. H. (2012). "*To evaluate the effect of addition of an anionic surfactant on solid dispersion using model drug indomethacin*." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (8): 930-939.

- Dave, R. H., Patel, H. H., Donahue, E. & Patel, A. D. (2013). "To evaluate the change in release from solid dispersion using sodium lauryl sulfate and model drug sulfathiazole." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 39 (10): 1562-1572.
- de Melo, T. J. A., Pinheiro, L. A. & Canevarolo, S. V. (2010). "Factorial Design to Quantify the Influence of Extrusion Parameters in the Mean Residence Time." *Polimeros-Ciencia E Tecnologia* 20 (4): 322-326.
- de Waard, H., Hinrichs, W. L. J., Visser, M. R., Bologna, C. & Frijlink, H. W. (2008). "Unexpected differences in dissolution behavior of tablets prepared from solid dispersions with a surfactant physically mixed or incorporated." *International Journal of Pharmaceutics* 349 (1-2): 66-73.
- DuRoss, J. W. (1991). "Crystalline sugar alcohol containing uniformly dispersed particulate pharmaceutical compound".
- Eriksson, L. (2008). "Design of Experiments Principles and Applications". Stockholm, Umetrics.
- European Pharmacopoeia 7.8 Monograph 2.9.1 (2012). "Disintegration of tablets and capsules". Strasbourg, Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe.
- European Pharmacopoeia 7.8 Monograph 2.9.7 (2012). "Friability of uncoated tablets". Strasbourg, Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe.
- European Pharmacopoeia 7.8 Monograph 5.17.1 (2012). "Recommendations on Methods for Dosage Forms Testing". Strasbourg, Directorate for the Quality of Medicines of the Council of Europe.
- FDA (1997). "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms".in: *Guidance for Industry*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
- FDA (2000). "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system".in: *Guidance for Industry*, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
- Fell, J. T. & Newton, J. M. (1970). "Determination of Tablet Strength by Diametral-Compression Test." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59 (5): 688-691.
- Feng, J., Xu, L. S., Gao, R. C., Luo, Y. F. & Tang, X. (2012). "Evaluation of polymer carriers with regard to the bioavailability enhancement of bifendate solid dispersions prepared by hot-melt extrusion." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (6): 735-743.
- Fincher, J. H. (1968). "Particle Size of Drugs and Its Relationship to Absorption and Activity." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 57 (11): 1825-1835.
- Fleisher, D., Bong, R. & Stewart, B. H. (1996). "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs." *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (2): 115-130.

- Freundlich, H. (1923). "*Oberflächenkrümmung und Dampfdruck*". *Kapillarchemie*. Leipzig, Akademische Verlagsgesellschaft M.B.H.: 61-63; 208.
- Ganjyal, G. & Hanna, M. (2002). "A review on residence time distribution (RTD) in food extruders and study on the potential of neural networks in RTD modeling." *Journal of Food Science* 67 (6): 1996-2002.
- Gao, J., Walsh, G. C., Bigio, D., Briber, R. M. & Wetzell, M. D. (1999). "Residence-time distribution model for twin-screw extruders." *American Institute of Chemical Engineers Journal* 45 (12): 2541-2549.
- Gao, Y., Muzzio, F. J. & Ierapetritou, M. G. (2012). "A review of the Residence Time Distribution (RTD) applications in solid unit operations." *Powder Technology* 228: 416-423.
- Gautam, A. & Choudhury, G. S. (1999). "Screw configuration effects on residence time distribution and mixing in twin-screw extruders during extrusion of rice flour." *Journal of Food Process Engineering* 22 (4): 263-285.
- Ghebremeskel, A. N., Vernavarapu, C. & Lodaya, M. (2006). "Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Stability testing of selected solid dispersions." *Pharmaceutical Research* 23 (8): 1928-1936.
- Ghebremeskel, A. N., Vernavarapu, C. & Lodaya, M. (2007). "Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability." *International Journal of Pharmaceutics* 328 (2): 119-129.
- Gogoi, B. K. & Yam, K. L. (1994). "Relationships between Residence Time and Process Variables in a Corotating Twin-Screw Extruder." *Journal of Food Engineering* 21 (2): 177-196.
- Greulich, M. (2003). "*Einfluss von Tensiden auf die Resorption von Substraten der ABC-Transportproteine*". Inaugural Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität.
- Heo, M. Y., Piao, Z. Z., Kim, T. W., Cao, Q. R., Kim, A. & Lee, B. J. (2005). "Effect of solubilizing and microemulsifying excipients in polyethylene glycol 6000 solid dispersion on enhanced dissolution and bioavailability of ketoconazole." *Archives of Pharmacal Research* 28 (5): 604-611.
- Hughey, J. R., Keen, J. M., Miller, D. A., Kolter, K., Langley, N. & McGinity, J. W. (2013). "The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus (R)-based solid dispersions." *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 48 (4-5): 758-766.
- International Conference on Harmonisation (2003). "Guideline Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and products."
- Jacobs, C., Kayser, O. & Müller, R. H. (2000). "Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide." *International Journal of Pharmaceutics* 196 (2): 161-164.

- Jinno, J., Oh, D. M., Crison, J. R. & Amidon, G. L. (2000). "*Dissolution of ionizable water-insoluble drugs: The combined effect of pH and surfactant.*" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 89 (2): 268-274.
- Johnson, B. M., Charman, W. N. & Porter, C. J. H. (2002). "*An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 400, Pluronic P85, and vitamin E d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on P-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine.*" *AAPS Pharmaceutical Science Journal* 4 (4): 193-205.
- Kamiya, S., Kurita, T., Miyagishima, A. & Arakawa, M. (2009). "*Preparation of griseofulvin nanoparticle suspension by high-pressure homogenization and preservation of the suspension with saccharides and sugar alcohols.*" *Drug Development and Industrial Pharmacy* 35 (8): 1022-1028.
- Kawakami, K. (2012). "*Modification of physicochemical characteristics of active pharmaceutical ingredients and application of supersaturatable dosage forms for improving bioavailability of poorly absorbed drugs.*" *Advanced Drug Delivery Reviews* 64 (6): 480-495.
- Kleinebudde, P. (1997). "*Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren, Sphäronisieren: Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung*". Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität Kiel.
- Kohlgrüber, K. (2008). "*Co-Rotating Twin-Screw Extruders*". München, Carl Hanser Verlag.
- Kolter K., Karl M. & Gryczke A. (2012). "*Hot-melt Extrusion with BASF Pharma Polymers - Extrusion Compendium*". Ludwigshafen, BASF SE.
- Lawal, A. & Kalyon, D. M. (1995). "*Mechanisms of Mixing in Single and Co-Rotating Twin-Screw Extruders.*" *Polymer Engineering and Science* 35 (17): 1325-1338.
- Lee, K. T., Ingram, A. & Rowson, N. A. (2012). "*Twin screw wet granulation: The study of a continuous twin screw granulator using Positron Emission Particle Tracking (PEPT) technique.*" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 81 (3): 666-673.
- Leuner, C. & Dressman, J. (2000). "*Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.*" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (1): 47-60.
- Levenspiel, O. (1967). "*Nonideal Flow*".in: *Chemical Reaction Engineering: An Introduction to the Design of Chemical Reactors*. Wiley. New York.
- Lietzow, R. (2006). "*Herstellung von Nanosuspensionen mittels Entspannung überkritischer Fluide*". Dissertation Universität Göttingen, Cuvillier.
- Lipinski, C. A. (2000). "*Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability.*" *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 44 (1): 235-249.
- Lippold, B. C. & Ohm, A. (1986). "*Correlation between Wettability and Dissolution Rate of Pharmaceutical Powders.*" *International Journal of Pharmaceutics* 28 (1): 67-74.

- Lobenberg, R. & Amidon, G. L. (2000). "*Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards.*" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 50 (1): 3-12.
- Mahieu, A., Willart, J. F., Dudognon, E., Eddleston, M. D., Jones, W., Danede, F. & Descamps, M. (2013). "*On the polymorphism of griseofulvin: Identification of two additional polymorphs.*" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 102 (2): 462-468.
- Meijer, H. E. H. & Elemans, P. H. M. (1988). "*The Modeling of Continuous Mixers - Part I: The Corotating Twin-Screw Extruder.*" *Polymer Engineering and Science* 28 (5): 275-290.
- Miller, D. A., McConville, J. T., Yang, W., Williams, R. O. & McGinity, J. W. (2007). "*Hot-melt extrusion for enhanced delivery of drug particles.*" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 96 (2): 361-376.
- Miller, E. & Rothstein, J. P. (2004). "*Control of the sharkskin instability in the extrusion of polymer melts using induced temperature gradients.*" *Rheologica Acta* 44 (2): 160-173.
- Moore, F., Okelo, G., Colon, I. & Kushner, J. (2010). "*Improving the hardness of dry granulated tablets containing sodium lauryl sulfate.*" *International Journal of Pharmaceutics* 400 (1-2): 37-41.
- Mu, B. & Thompson, M. R. (2012). "*Examining the mechanics of granulation with a hot melt binder in a twin-screw extruder.*" *Chemical Engineering Science* 81: 46-56.
- Mudalamane, R. & Bigio, D. I. (2004). "*Experimental characterization of fill length behavior in extruders.*" *Polymer Engineering and Science* 44 (3): 557-563.
- Mühlenfeld, C. (2013). "*Herstellung fester Dispersionen durch Covermahlung in einer Luftstrahlmühle.*" Inaugural Dissertation, Heinrich-Heine-University.
- Mühlenfeld, C., Kann, B., Windbergs, M. & Thommes, M. (2013). "*Solid Dispersions Prepared by Continuous Cogrinding in an Air Jet Mill.*" *Journal of Pharmaceutical Sciences* 102 (11): 4132-4139.
- Mura, P., Moyano, J. R., Gonzalez-Rodriguez, M. L., Rabasco-Alvarez, A. M., Cirri, M. & Maestrelli, F. (2005). "*Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersions with polyethylene glycol and surfactants.*" *Drug Development and Industrial Pharmacy* 31 (4-5): 425-434.
- Najib, N. M., Suleiman, M. & Malakh, A. (1986). "*Characteristics of the in vitro release of ibuprofen from polyvinylpyrrolidone solid dispersions.*" *International Journal of Pharmaceutics* 32 (2-3): 229-236.
- Naor, P. & Shinnar, R. (1963). "*Representation and Evaluation of Residence Time Distributions.*" *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals* 2 (4): 278-286.
- Nauman, E. B. (2008). "*Residence time theory.*" *Industrial & Engineering Chemistry Research* 47 (10): 3752-3766.

- Nernst, W. (1904). "*Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.*" Zeitschrift für Physikalische Chemie 47: 52-55.
- Nikitine, C., Rodier, E., Sauceau, M. & Fages, J. (2009). "*Residence time distribution of a pharmaceutical grade polymer melt in a single screw extrusion process.*" Chemical Engineering Research & Design 87 (6A): 809-816.
- Okonogi, S. & Puttipatkhachorn, S. (2006). "*Dissolution improvement of high drug-loaded solid dispersion.*" AAPS Pharmaceutical Science Technology 7 (2): E148-E153.
- Papageorgiou, G. Z., Bikiaris, D., Karavas, E., Politis, S., Docoslis, A., Park, Y., Stergiou, A. & Georgarakis, E. (2006). "*Effect of physical state and particle size distribution on dissolution enhancement of nimodipine/PEG solid dispersions prepared by melt mixing and solvent evaporation.*" AAPS Journal 8 (4): E623-E631.
- Park, Y. J., Ryu, D. S., Li, D. X., Quan, Q. Z., Oh, D. H., Kim, J. O., Seo, Y. G., Lee, Y. I., Yong, C. S., Woo, J. S. & Choi, H. G. (2009). "*Physicochemical characterization of tacrolimus-loaded solid dispersion with sodium carboxymethyl cellulose and sodium lauryl sulfate.*" Archives of Pharmacal Research 32 (6): 893-898.
- Patel, A. R. & Joshi, V. Y. (2008). "*Evaluation of SLS: APG mixed surfactant systems as carrier for solid dispersion.*" AAPS Pharmaceutical Science Technology 9 (2): 583-590.
- Patterson, J. E., James, M. B., Forster, A. H. & Rades, T. (2008). "*Melt extrusion and spray drying of carbamazepine and dipyridamole with polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate copolymers.*" Drug Development and Industrial Pharmacy 34 (1): 95-106.
- Pegoraro, P. R., Marangoni, M. & Gut, J. A. W. (2012). "*Residence Time Distribution Models Derived from Non-Ideal Laminar Velocity Profiles in Tubes.*" Chemical Engineering & Technology 35 (9): 1593-1603.
- Piao, Z.-Z., Choe, J.-S., Oh, K. T., Rhee, Y.-S. & Lee, B.-J. (2014). "*Formulation and in vivo human bioavailability of dissolving tablets containing a self-nanoemulsifying itraconazole solid without precipitation in simulated gastrointestinal fluid.*" European Journal of Pharmaceutical Sciences 51: 67-74.
- Puaux, J. P., Bozga, G. & Ainsler, A. (2000). "*Residence time distribution in a corotating twin-screw extruder.*" Chemical Engineering Science 55 (9): 1641-1651.
- Randall, K., Cheng, S. W. & Kotchevar, A. T. (2011). "*Evaluation of surfactants as solubilizing agents in microsomal metabolism reactions with lipophilic substrates.*" In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal 47 (9): 631-639.
- Ranzani, L. S., Font, J., Galimany, F., Santanach, A., Gomez-Gomar, A. M., Casadevall, G. & Gryczke, A. (2011). "*Enhanced in vivo absorption of CB-1 antagonist in rats via solid solutions prepared by hot-melt extrusion.*" Drug Development and Industrial Pharmacy 37 (6): 694-701.
- Reitz, E. (2011). "*Verbesserung der Bioverfügbarkeit eines schwer löslichen Arzneistoffs durch Solid Crystal Suspensions.*" Diplomarbeit, Martin-Luther-Universität, Halle.

- Reitz, E., Vervaet, C., Neubert, R. H. H. & Thommes, M. (2013). "Solid crystal suspensions containing griseofulvin - Preparation and bioavailability testing." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 83 (2): 193-202.
- Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., Martin, C. & McGinity, J. W. (2007). "Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (10): 1043-1057.
- Repka, M. A., Majumdar, S., Battu, S. K., Srirangam, R. & Upadhye, S. B. (2008). "Applications of hot-melt extrusion for drug delivery." *Expert Opinion on Drug Delivery* 5 (12): 1357-1376.
- Ritschel, W. A. & Bauer-Brandl, A. (2002). "Die Tablette: Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung". ECV-Editio Cantor Verlag, Aulendorf.
- Roemer, M. H. & Durbin, L. D. (1967). "Transient Response and Moments Analysis of Backflow Cell Model for Flow Systems with Longitudinal Mixing." *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals* 6 (1): 120-129.
- Rogers, R. S. C. & Gardner, R. P. (1979). "Use of a Finite-Stage Transport Concept for Analyzing Residence Time Distributions of Continuous Processes." *American Institute of Chemical Engineers Journal* 25 (2): 229-240.
- Rote Liste® (2013). "www.rote-liste.de Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)." Retrieved 27.11.2013.
- Rytting, E., Lentz, K. A., Chen, X. Q., Qian, F. & Venkatesh, S. (2004). "A quantitative structure-property relationship for predicting drug solubility in PEG 400/water cosolvent systems." *Pharmaceutical Research* 21 (2): 237-244.
- Saija, A., Princi, P., Trombetta, D., Lanza, M. & De Pasquale, A. (1997). "Changes in the permeability of the blood-brain barrier following sodium dodecyl sulphate administration in the rat." *Experimental Brain Research* 115: 546-551.
- Schmidt, P. C. & Lang, S. (2012). "Pharmazeutische Hilfsstoffe". Govi-Verlag, Eschborn.
- Schulze, J. D. R., Waddington, W. A., Eil, P. J., Parsons, G. E., Coffin, M. D. & Basit, A. W. (2003). "Concentration-dependent effects of polyethylene glycol 400 on gastrointestinal transit and drug absorption." *Pharmaceutical Research* 20 (12): 1984-1988.
- Sekiguchi, K. & Obi, N. (1961). "Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. Comparison of Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and That of Ordinary Sulfathiazole in Man." *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 9 (11): 866-872.
- Shah, S., Maddineni, S., Lu, J. N. & Repka, M. A. (2013). "Melt extrusion with poorly soluble drugs." *International Journal of Pharmaceutics* 453 (1): 233-252.
- Sjokvist, E. & Nystrom, C. (1991). "Physicochemical Aspects of Drug Release. XI. Tableting Properties of Solid Dispersions, Using Xylitol as Carrier Material." *International Journal of Pharmaceutics* 67 (2): 139-153.

- Sjokvist, E., Nystrom, C. & Alden, M. (1991). "*Physicochemical Aspects of Drug Release. XIII. The Effect of Sodium Dodecyl-Sulfate Additions on the Structure and Dissolution of a Drug in Solid Dispersions.*" International Journal of Pharmaceutics 69 (1): 53-62.
- Sjokvist, E., Nystrom, C., Alden, M. & Caramlelham, N. (1992). "*Physicochemical Aspects of Drug Release. XIV. The Effects of Some Ionic and Nonionic Surfactants on Properties of a Sparingly Soluble Drug in Solid Dispersions.*" International Journal of Pharmaceutics 79 (2-3): 123-133.
- Straughn, A. B., Meyer, M. C., Raghow, G. & Rotenberg, K. (1980). "*Bioavailability of Microsize and Ultramicrosize Griseofulvin Products in Man.*" Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 8 (4): 347-362.
- Szuts, A., Lang, P., Ambrus, R., Kiss, L., Deli, M. A. & Szabo-Revesz, P. (2011). "*Applicability of sucrose laurate as surfactant in solid dispersions prepared by melt technology.*" International Journal of Pharmaceutics 410 (1-2): 107-110.
- Taupitz, T., Dressman, J. B., Buchanan, C. M. & Klein, S. (2013). "*Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example: Itraconazole.*" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 83 (3): 378-387.
- Taylor, G. I. (1954). "*Diffusion and Mass Transport in Tubes.*" Proceedings of the Physical Society of London Section B 67 (420): 857-869.
- Taylor, L. S. & Zografi, G. (1998). "*The quantitative analysis of crystallinity using FT-Raman spectroscopy.*" Pharmaceutical Research 15 (5): 755-761.
- Thommes, M., Ely, D. R., Carvajal, M. T. & Pinal, R. (2011). "*Improvement of the Dissolution Rate of Poorly Soluble Drugs by Solid Crystal Suspensions.*" Molecular Pharmaceutics 8 (3): 727-735.
- Thommes, M., Pinal, R. & Carvajal, M. T. (2009). "*Solid Formulations of Crystalline Compounds*". WO/2009/052391
- Tiwari, R., Tiwari, G., Srivastava, B. & Rai, A. (2009). "*Solid Dispersions: An Overview to modify Bioavailability of Poorly Soluble Drugs.*" International Journal of Pharmaceutical Technology 1 (4): 1138-1349.
- Todd, D. B. (1975). "*Residence Time Distribution in Twin-Screw Extruders.*" Polymer Engineering and Science 15 (6): 437-443.
- Tokumura, T., Muraoka, A. & Machida, Y. (2009). "*Improvement of oral bioavailability of flurbiprofen from flurbiprofen/beta-cyclodextrin inclusion complex by action of cinnarizine.*" European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 73 (1): 202-204.
- United States Pharmacopoeia (2012). "*Dissolution <711>*". United States Pharmacopoeia Convention, Rockville.

- Vainio, T. P., Harlin, A. & Seppala, J. V. (1995). "*Screw Optimization of a Co-Rotating Twin-Screw Extruder for a Binary Immiscible Blend.*" *Polymer Engineering and Science* 35 (3): 225-232.
- Van Eerdenbrugh, B., Froyen, L., Van Humbeeck, J., Martens, J. A., Augustijns, P. & Van den Mooter, G. (2008). "*Drying of crystalline drug nanosuspensions - The importance of surface hydrophobicity on dissolution behavior upon redispersion.*" *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 35 (1-2): 127-135.
- Van Melkebeke, B., Vermeulen, B., Vervaet, C. & Remon, J. P. (2006). "*Melt granulation using a twin-screw extruder: A case study.*" *International Journal of Pharmaceutics* 326 (1-2): 89-93.
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B. & Costa, P. (2007). "*Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs.*" *Drug Discovery Today* 12 (23-24): 1068-1075.
- Wagner, C. M., Pein, M. & Breitzkreutz, J. (2013). "*Roll compaction of mannitol: Compactability study of crystalline and spray-dried grades.*" *International Journal of Pharmaceutics* 453 (2): 416-422.
- Williams, R. J., Phillips, J. N. & Mysels, K. J. (1955). "*The Critical Micelle Concentration of Sodium Lauryl Sulphate at 25-Degrees-C.*" *Transactions of the Faraday Society* 51 (5): 728-737.
- Wolf, D. & Resnick, W. (1963). "*Residence Time Distribution in Real Systems.*" *Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals* 2 (4): 287-293.
- Yan, Y. D., Sung, J. H., Kim, K. K., Kim, D. W., Kim, J. O., Lee, B. J., Yong, C. S. & Choi, H. G. (2012). "*Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes.*" *International Journal of Pharmaceutics* 422 (1-2): 202-210.
- Zhu, W. S., Romanski, F. S., Dalvi, S. V., Dave, R. N. & Tomassone, M. S. (2012). "*Atomistic simulations of aqueous griseofulvin crystals in the presence of individual and multiple additives.*" *Chemical Engineering Science* 73: 218-230.

9. Veröffentlichungen

Während dieser Arbeit entstanden folgende Veröffentlichungen:

Wissenschaftliche Artikel:

E. Reitz, D. Djuric, K. Kolter, M. Thommes. (2014) *"Tableting of Solid Dispersions containing Soluplus®."* Pharmazeutische Industrie 2: 286-297.

E. Reitz H. Podhaisky, D. Ely, M. Thommes. (2013) *"Residence time modeling of hot melt extrusion processes."* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3): 1200 - 1205.

Konferenzbeiträge:

E.Reitz, M.Thommes, *"Tableting of Solid Crystal Suspensions"*, accepted for 9th APV World Meeting on Pharmaceutics and Biopharmaceutical Technology, Lisbon, March 2014

J.Pott, O.Polinard, J.Quodbach, E.Reitz, M.Thommes, *"Residence time evaluation in hot melt extrusion using imaging analysis"*, accepted for 9th APV World Meeting on Pharmaceutics and Biopharmaceutical Technology, Lisbon, March 2014

E.Reitz, M.Thommes, *"Polyalcohol Mixtures as Carriers in Solid Crystal Suspensions"*, AAPS Annual Meeting, November 2013

E.Reitz, M.Thommes, *"Solid Crystal Suspensions – Advancements in Drug Release by Wetting Agents"*, Freiburg, October 2013

E.Reitz, H.Podhaisky, D.Ely and M.Thommes, *"Residence Time Modeling of Hot Melt Extrusion Processes"*, 6th International Granulation Workshop, Sheffield 2013

E.Reitz et al. *"Influence of Solubilizer on the Drug Release from Solid Crystal Suspensions"*, 6th International Symposium on Solid Oral Dosage Forms, Malmö, März 2013

S. Barimani, E.Reitz, M.Thommes, *"Scale-up eines Rundungsprozesses für die pharmazeutische Anwendung"*, Jahrestreffen der Fachgruppen Agglomerations- und Schüttguttechnik, Weimar, März 2013

E.Reitz, M.Thommes, *"Determination of Residence Time Distribution in Hot Melt Extrusion via Image Analysis"*, DPhG Jahrestagung, Greifswald, Oktober 2012

E.Reitz, M.Thommes, *"Residence Time Modeling of Hot Melt Extrusion Processes"*, 6th Annual PSSRC Symposium, Lisbon, August 2012

E.Reitz, D. Djuric, K. Kolter, M.Thommes, *"Development of Tablet Formulation containing Soluplus®"* 8th APV World Meeting on Pharmaceutics and Biopharmaceutical Technology, Istanbul, March 2012

E.Reitz, D. Djuric, K. Kolter, M.Thommes, *"Excipient Screening for Soluplus® containing Tablets"* AAPS Annual Meeting, Washington, October 2011

10. Danksagung

Herrn Dr. Markus Thommes und Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Kleinebudde gilt mein Dank für die Möglichkeit und das Vertrauen innerhalb der drei Jahre eine vielseitige Arbeit entstehen zu lassen. Herrn Dr. Markus Thommes danke ich für seinen unermüdlichen Einsatz sowie seine fachliche und moralische Unterstützung, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Kleinebudde danke ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis aber noch viel mehr für den ein oder anderen Denkanstoß. Ebenso danke ich beiden für die Möglichkeit an zahlreichen Kongressen oder Tagungen teilnehmen zu dürfen, auf denen ich auch über das Berufliche hinaus Erfahrungen sammeln konnte.

Herrn Prof. Dr. Breitzkreutz möchte ich für die Übernahme des Korreferats und für seine Hilfe bei konkreten Fragestellungen danken.

Dorothee Eikeler danke ich für ihre Unterstützung, wenn zwei Hände nicht ausreichen. Ebenso möchte ich mich für ihr stets offenes Ohr bedanken. Karin Mattheé gilt mein Dank für die zahlreichen Anfertigungen von DSC-Messungen.

Herrn Dr. H. Podhaisky und Dr. D. Ely danke ich für Ihre Hilfe bei mathematischen Fragestellungen. Ohne sie wäre die Fertigstellung des mathematischen Modells nicht möglich gewesen. Florian Kiene danke ich für die Hilfestellungen beim Programmieren.

Den Studentinnen Laura Koniarski und Maira-Anna Deters danke ich für Ihre Arbeit während ihres Wahlpflichtpraktikums.

Frau Dr. Stefanie Weidtkamp-Peters danke ich für die CLSM-Aufnahmen.

Der Firma Malvern Instruments danke ich für die Viskositätsmessungen der Schmelzen.

Herrn Prof. Dr. C. Vervaet möchte ich für die Vor-Ort-Betreuung der Bioverfügbarkeitsstudie in Gent danken.

Der Firma BASF SE, insbesondere Herrn Dr. K. Kolter und Herrn Dr. D. Djuric, danke ich für die Finanzierung während des Tablettierungsprojektes sowie für die Bereitstellung diverser Hilfsstoffe.

Der Firma Roquette Frères danke ich für die Bereitstellung der Zuckeralkohole.

Herrn Stefan Stich sowie der Feinmechanik danke ich für die zügige Anfertigung diverser Düsenplatten.

Für das Korrekturlesen möchte ich mich bei Waltraud Prümen bedanken.

Bei allen Kollegen möchte ich mich herzlich für die gute Zusammenarbeit und den vielen Spaß am Institut und bei diversen Fahrten bedanken. Besonders danke ich Dr. Sarah Just, Dr. Meike Haupt und Christina Wörtz für die familiäre Atmosphäre und stets gute Laune im Büro sowie die ständige Hilfsbereitschaft.

Zum Schluss möchte ich mich sehr bei meinen Eltern und meiner Schwester bedanken, die mir in jeglicher Situation den Rücken stärkten. Mein größter Dank gilt Markus für seine bedingungslose Geduld und Unterstützung.