HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme und deren Weiterverarbeitung zu Tabletten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Elisabeth Verena Lenz
aus Dachau

Düsseldorf, Juni 2016

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
Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2016

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Lenz, E., Löbmann, K., Rades, T., Knop, K., Kleinebudde, P. (2017). *Hot melt extrusion and spray drying of co-amorphous indomethacin-arginine with polymers.* Journal of Pharmaceutical Sciences 106: 302-312.

Lenz, E., Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015). *Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96: 44-52.

Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Lenz, E., Bohr, A., Grohganz, H., Kleinebudde, P., Rades, T., Löbmann, K. (2016). *Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 68 (5): 615-624.

Lenz, E., Jensen, K.T., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015*). Polymorph formation during non-sink dissolution of co-amorphous indomethacin-arginine: spray dried powder vs. tablet formulation.* DPhG Jahrestagung, Düsseldorf, Deutschland.

Lenz, E., Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015). *Solid-state properties and dissolution of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine.* 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Science, Kiel, Deutschland.

Lenz, E., Jensen, K.T., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2014). *Tableting of spray dried co-amorphous indomethacin-arginine.* AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, USA.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Bioverfügbarkeitsprobleme schwerlöslicher Arzneistoffe 1
1.2 Feste Dispersionen 2
1.3 Amorphe Systeme 3
1.4 Koamorphe Systeme 5
2 Ziele der Arbeit 10
3 Ergebnisse und Diskussion 11
3.1 Sprühgetrocknetes koamorphes Celecoxib-Arginin 11
3.1.1 Einleitung 11
3.1.2 Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials 12
3.1.3 Entwicklung einer Tablettenformulierung 17
3.1.4 Stabilitätsuntersuchungen 20
3.1.5 Zusammenfassung 22
3.2 Sprühgetrocknetes koamorphes Indometacin-Arginin 23
3.2.1 Einleitung 23
3.2.2 Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials 24
3.2.3 Herstellung und Charakterisierung der Tabletten 28
3.2.4 Festphaseneigenschaften der Tabletten 31
3.2.5 *In vitro*-Freisetzungsverhalten aus Pulvern und Tabletten 37
3.2.6 Polymorphismus während der Freisetzung unter non-Sinkbedingungen 46
3.2.7 Stabilitätsuntersuchungen 49
3.2.8 Zusammenfassung 52
3.3 Schmelzextrudierte koamorphe Formulierungen 54
3.3.1 Einleitung 54
3.3.2 Untersuchung von Polymeren zur Herstellung koamorpher Systeme 54
3.3.3 Herstellung mittels Schmelzextrusion 61
3.3.4 Charakterisierung des extrudierten Materials 70
3.3.5 Herstellung und Charakterisierung der Tabletten 79
3.3.6 Festphaseneigenschaften der Tabletten 81
3.3.7 *In vitro*-Freisetzungsverhalten aus Pulvern und Tabletten 84
3.3.8 Stabilitätsuntersuchungen 93
3.3.9 Zusammenfassung 95
3.4 Zusammenfassender Vergleich der Herstellungsverfahren 97
4 Zusammenfassung 100

5 Summary 103

6 Experimenteller Teil 105

6.1 Materialien 105

6.2 Herstellungsmethoden 107

6.2.1 Sprühtrocknung 107

6.2.2 Schmelzextrusion 107

6.2.3 Lösungsmittelverdampfung 108

6.2.4 Herstellung von amorphem Celecoxib/Indometacin 109

6.2.5 Herstellung von α-Indometacin 109

6.2.6 Herstellung physikalischer Mischungen 109

6.2.7 Tablettierung 109

6.3 Analytische Methoden 110

6.3.1 Partikelgrößenverteilung 110

6.3.2 Heliumdichte 111

6.3.3 Tablettenporosität 111

6.3.4 Druckfestigkeit 111

6.3.5 Zerfallszeit 111

6.3.6 Gehaltsbestimmung/Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen 112

6.3.7 Dynamische Wasserdampfsorption und -desorption 112

6.3.8 Karl-Fischer-Titration 112

6.3.9 Potentiometrische Messungen mittels Ammoniakelektrode 112

6.3.10 Dynamische Differenzkalorimetrie 113

6.3.11 Temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie 114

6.3.12 Berechnung der theoretischen Glasübergangstemperatur 114

6.3.13 Röntgenpulverdiffraktometrie 114

6.3.14 Raman-Spektroskopie 115

6.3.15 Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie 115

6.3.16 Fotografie 115

6.3.17 Polarisationsmikroskopie und Heiztischmikroskopie 115

6.3.18 Rasterelektronenmikroskopie 116

6.3.19 Hochdruckflüssigkeitschromatographie 116

6.3.20 Löslichkeitsuntersuchungen 117

6.3.21 Freisetzungsuntersuchungen 118

6.3.22 Stabilitätsuntersuchungen 119

7 Anhang 120

8 Literaturverzeichnis 124

9 Danksagung 141

Abkürzungsverzeichnis

ARG	Arginin
ATR-FTIR	*attenuated total reflectance Fourier transform-infrared spectroscopy,* Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie unter abgeschwächter Totalreflexion
AUC	*area under the curve,* Fläche unter der Kurve
BCS	*biopharmaceutical classification system,* biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
CBS	4-Chlorbenzoesäure
CEL	Celecoxib
c_{max}	maximale Konzentration
COP	Polyvinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer, Copovidon, Kollidon® VA 64
c_{24h}	Konzentration nach 24 Stunden
Δc_p	Wärmekapazitätsänderung
DCS	*developability classification system*
DSC	*dynamic scanning calorimetry,* dynamische Differenzkalorimetrie
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPO	basisches Butylmethacrylat-Copolymer, Eudragit® EPO
HME	*hot melt extruded,* schmelzextrudiert
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPLC	*high performance liquid chromatography,* Hochleistungsflüssigchromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
HPMCAS	Hydroxypropylmethylcellulose-Acetat-Succinat
ΔH	Enthalpieänderung
ICH	*International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*
IND	Indometacin
KI	Konfidenzintervall
MCC	mikrokristalline Cellulose
mDSC	*modulated dynamic scanning calorimetry,* temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie
MDT	*mean dissolution time*, mittlere Auflösungszeit
M_r	(mittleres) Molekulargewicht
MW	Mittelwert

n	Stichprobenumfang
PE-HD	*polyethylene – high density*, Polyethylen hoher Dichte
Ph.Eur.	*Pharmacopeia Europaea,* europäisches Arzneibuch
PM	physikalische Mischung
PRO	Prolin
P30	Polyvinylpyrrolidon K30, Povidon K30, Kollidon® K30
$\dot{Q}_{rev/total}$	Wärmestrom, reversierender oder totaler
REM	Rasterelektronenmikroskopie
r.F.	relative Feuchte
R^2	Bestimmtheitsmaß
s	Standardabweichung
SD	*spray dried,* sprühgetrocknet
SE	*solvent evaporated*, mittels Lösungsmittelverdampfung hergestellt
SOL	Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglycol-Copolymer, Soluplus®
TAB	Tablette
T_g	Glasübergangstemperatur
TM	Tablettiermischung
t_{max}	Zeitpunkt, zu dem die maximale Konzentration erreicht wird
TRP	Tryptophan
USP	*United States Pharmacopeia,* amerikanisches Arzneibuch
VK	Variationskoeffizient

1 Einleitung

1.1 Bioverfügbarkeitsprobleme schwerlöslicher Arzneistoffe

Die perorale Wirkstoffadministration stellt aufgrund der vielseitigen Möglichkeiten verschiedener Darreichungsformen und der hohen Akzeptanz bei Patienten die bevorzugte Applikationsart dar. Um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, muss sich der Arzneistoff in der gastrointestinalen Flüssigkeit lösen, durch die intestinale Membran in die Blutbahn permeieren und in ausreichender Konzentration den Wirkort erreichen. Zahlreiche neu entwickelte Arzneistoffe zeigen zwar eine gute Rezeptorbindung, sind jedoch aufgrund ihrer hohen Molekulargewichte und lipophilen Strukturelemente schlecht wasserlöslich [1, 2]. Die resultierende geringe intraluminale Konzentration führt zu einer unvollständigen oder variablen Resorption und somit zu einer unzureichenden oder heterogenen Bioverfügbarkeit dieser Arzneistoffe.

Zur Abschätzung der Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs wurde das biopharmazeutische Klassifizierungssystem (*biopharmaceutical classification system,* BCS) etabliert [3]. Hierbei werden Arzneistoffe anhand ihrer Wasserlöslichkeit und Membranpermeabilität in vier Klassen eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem (BCS) nach Amidon et al. [3]

BCS Klasse	Löslichkeit	Permeabilität
I	hoch	hoch
II	niedrig	hoch
III	hoch	niedrig
IV	niedrig	niedrig

Arzneistoffe werden als schwerlöslich bezeichnet und der BCS Klasse II (hohe Permeabilität) oder IV (niedrige Permeabilität) zugeordnet, wenn die höchste therapeutische Einzeldosis nicht in weniger als 250 mL wässrigem Medium bei 37 °C über einen pH-Bereich von 1 bis 7 gelöst werden kann. Als gut permeabel gilt ein Arzneistoff, wenn während der intestinalen Transitzeit über 85 % der verabreichten Einzeldosis resorbiert werden [4].

Um die Probleme der Formulierungsentwicklung schwerlöslicher Arzneistoffe zu adressieren, überarbeiteten Butler und Dressman [5] das Konzept des BCS und führten das *developability classification system* (DCS) ein. Unter anderem wurde die BCS Klasse II, der schwerlösliche Arzneistoffe mit einer hohen Permeabilität angehören, in eine lösungsgeschwindigkeits-limitierte (IIa) und eine löslichkeitslimitierte (IIb) Unterkategorie aufgeteilt, wodurch der kompensatorische Effekt von Permeabilität und Löslichkeit berücksichtigt wird. So hat die Partikelgröße einen Einfluss auf die Resorption, wenn die Lösungsgeschwindigkeit durch eine Oberflächenvergrößerung verbessert werden kann. Ist die Resorption hingegen nicht von der Partikelgröße abhängig, kann sie durch eine Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs verbessert werden.

Neben chemischen Ansätzen, wie der Modifizierung des Arzneistoffmoleküls durch Bildung eines Salzes [6] oder Prodrugs [7], stehen insbesondere pharmazeutisch-technologische Maßnahmen zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit zur Verfügung [8]. Prinzipiell sind Verfahren, die zu einer Löslichkeitserhöhung führen, ebenfalls zur Verbesserung der Resorption lösungsgeschwindigkeitslimitierter Arzneistoffe geeignet, da nach Nernst und Brunner eine Erhöhung der Löslichkeit mit einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit verbunden ist [9]. Zu den gängigen galenischen Verfahren zur Verbesserung der Löslichkeit und/oder Lösungsgeschwindigkeit zählen unter anderem die Partikelgrößenreduktion [10] – teilweise bis in den Nanometerbereich [11] – sowie die Bildung von Komplex- und Einschlussverbindungen, wie z.B. mit Cyclodextrinen [12, 13]. Einen vielversprechenden Ansatz zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Arzneistoffe stellt die Bildung fester Dispersionen dar.

1.2 Feste Dispersionen

Feste Dispersionen wurden erstmals 1961 von Sekiguchi und Obi [14] beschrieben und sind Systeme im festen Zustand, die einen oder mehrere schwerlösliche Arzneistoffe verteilt in einer Hilfsstoffmatrix enthalten [15]. In den ersten festen Dispersionen dienten kristalline Materialien, wie z.B. Harnstoff oder Mannitol [14, 16], als Träger für kristalline Arzneistoffe. Diese Systeme zeichneten sich zwar durch ihre thermodynamische Stabilität aus, das Ausmaß der Bioverfügbarkeitsverbesserung erwies sich jedoch zunächst als unzureichend.

In den letzten Jahrzenten wurde deshalb das ursprüngliche Konzept der festen Dispersionen zur Erhöhung der Löslichkeit und/oder Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen durch zahlreiche neue Entwicklungsansätze angepasst und erweitert. Inzwischen steht der Begriff „feste Dispersionen“ für verschiedene Systeme, die anhand der Phasenlage im festen Zustand sowie der Kristallinität bzw. Amorphizität von Arzneistoff und Hilfsstoffmatrix eingeteilt werden (Tabelle 2). Eine umfangreiche Beschreibung und Diskussion der verschiedenen festen Dispersionen ist in zahlreichen Übersichtsartikeln zu finden [8, 15, 17-19].

Tabelle 2: Einteilung der festen Dispersionen, modifiziert nach Thommes et al. [20]

Phasenlage	Bezeichnung	Arzneistoff	Hilfsstoffmatrix
einphasig	feste glasartige Lösung	molekulardispers	amorph
	feste kristalline Lösung	molekulardispers	kristallin
zweiphasig	amorphes Präzipitat	amorph	kristallin
	glasartige Suspension	amorph/kristallin	amorph
	feste Kristallsuspension	kristallin	kristallin
	eutektisches Gemisch	kristallin	kristallin

In Abhängigkeit von der Art der festen Dispersion werden die Löslichkeit und/oder Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs auf unterschiedliche Weise beeinflusst. In festen Kristallsuspensionen oder eutektischen Gemischen liegt der Arzneistoff partikulär in der Hilfsstoffmatrix verteilt vor. Somit kann die Lösungsgeschwindigkeit [9] und, im Fall sehr kleiner Partikel, auch die Löslichkeit [21] durch eine Partikelgrößenreduktion erhöht werden.

Eine weitere Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit kann durch eine Verhinderung der Agglomeration des Arzneistoffs, eine verbesserte Benetzbarkeit und ein schnelles Auflösen des hydrophilen Trägermaterials erreicht werden. Die einphasigen festen Dispersionen setzen den Arzneistoff während des Auflösens der Hilfsstoffmatrix bereits molekular frei. Das größte Potential hinsichtlich einer Löslichkeitsverbesserung zeigen die festen glasartigen Lösungen, in denen der amorphe Arzneistoff in einer amorphen Hilfsstoffmatrix, meist einem Polymer, dispergiert ist. Diese festen Dispersionen werden im Folgenden auch als amorphe Systeme bezeichnet.

1.3 Amorphe Systeme

Die amorphe Form stellt den energetisch höchsten Zustand eines Feststoffs dar. Im Gegensatz zu kristallinen Substanzen liegt keine strukturelle Fernordnung vor, was mit einem größeren freien Volumen sowie einer höheren Enthalpie und Entropie einhergeht [22]. Deshalb weisen amorphe Feststoffe eine höhere Löslichkeit als Kristalle auf, woraus eine verbesserte Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen resultieren kann. Aufgrund des hohen Energieinhalts liegt im amorphen Zustand eine hohe molekulare Beweglichkeit vor, die über die Zeit zu einer Veränderung der thermodynamischen Eigenschaften führt [23]. Durch die strukturelle Relaxation können sich die Moleküle umordnen und in einen thermodynamisch bevorzugten Zustand übergehen. Bei niedermolekularen Arzneistoffen führt dies, im Gegensatz zu Polymeren, meist zu einer höheren Kristallisationsneigung. Die physikalische Instabilität amorpher Arzneistoffe kann über die Laufzeit eines Arzneimittels zu einer unkontrollierten und nachteiligen Veränderung der Bioverfügbarkeit führen und ist deshalb als kritisch anzusehen. Die Bildung fester glasartiger Lösungen bietet die Möglichkeit, den amorphen Arzneistoff kinetisch zu stabilisieren und den Vorteil der hohen Löslichkeit für eine Bioverfügbarkeitsverbesserung nutzen zu können.

Zur molekularen Dispergierung des Arzneistoffs in einer Hilfsstoffmatrix stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung, die in Lösungs- und Schmelzmethoden unterteilt werden [24]. Bei den Lösungsmethoden werden der Arzneistoff und das Trägermaterial in einem gemeinsamen Lösungsmittel gelöst und somit homogen gemischt. Anschließend wird das Lösungsmittel mithilfe verschiedener Verfahren, wie der Sprüh-, Vakuum- oder Gefriertrocknung, entfernt. Die Copräzipitation, bei der die Komponenten in einem gemeinsamen Lösungsmittel gelöst und in einem Nichtlösungsmittel oder durch eine pH-Änderung gefällt werden, sowie die Lösung in überkritischen Gasen sind ebenso in die Gruppe der Lösungsmethoden einzuordnen [25].

Zu den Schmelzmethoden zählt die Schmelzagglomeration, bei der eine Lösung des Arzneistoffs im geschmolzenen Trägermaterial für die Granulierung verwendet wird. Industriell am bedeutsamsten ist die Schmelzextrusion [26]. Bei diesem kontinuierlichen, lösungsmittelfreien Verfahren werden der Arzneistoff und das Trägermaterial in einem beheizbaren Zylinder durch eine Schneckenbewegung unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur vermischt. Während des Extrusionsprozesses kommt es sowohl durch die Temperatur als auch die Scherbelastung zum Überschreiten der Erweichungs- bzw. Schmelztemperatur mindestens einer Komponente. Schließlich wird die plastisch verformbare

Extrusionsmasse durch eine Düse gepresst und zu einem Strang, einem Film oder Tabletten geformt [27].

Nach Bates et al. [28] und Rades et al. [29] werden die Amorphisierungsmethoden in thermodynamische und kinetische Prozesse unterteilt. Im ersten Fall wird der kristalline Arzneistoff zunächst in einen nicht-kristallinen, thermodynamisch stabilen Zustand in Form einer Lösung oder Schmelze überführt. Das amorphe Produkt resultiert durch schnelles Abdampfen des Lösungsmittels oder schnelles Abkühlen der Schmelze. Bei kinetischen Prozessen werden die kristallinen Substanzen direkt in den amorphen Zustand überführt, indem durch eine mechanische Aktivierung Defekte und Unordnung in den Kristallen induziert wird. Dies erfolgt hauptsächlich unter Verwendung der Covermahlung. Die Auswahl der geeigneten Herstellungsmethode erfolgt in Abhängigkeit von den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs und des Trägermaterials, insbesondere der Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln und der Schmelz- bzw. Erweichungstemperatur [24].

Durch die unterschiedlichen Verfahren werden Systeme erhalten, in denen meist eine übersättigte Lösung des amorphen Arzneistoffs in der Hilfsstoffmatrix vorliegt. Bei Arzneistoff-Polymer-Systemen wird die kinetische Stabilisierung durch die molekulare Dispergierung des Arzneistoffs und die hohe Viskosität der Polymermatrix erreicht, da diese zu einer eingeschränkten Beweglichkeit der Arzneistoffmoleküle führen. In Abhängigkeit von der Lagerungstemperatur sowie der Glasübergangstemperatur des amorphen Systems kann somit die Kristallisation des Arzneistoffs über die Dauer der Laufzeit des Arzneimittels hinausgezögert werden. Nach Hancock et al. [30] sollten amorphe Systeme mindestens 50 °C unterhalb ihrer Glasübergangstemperatur gelagert werden, um eine möglichst hohe kinetische Stabilisierung zu erreichen. Als Vorteil erweist sich hierfür die meist hohe Glasübergangstemperatur von Polymeren. Eine wesentliche Rolle spielen außerdem spezifische Interaktionen zwischen dem Arzneistoff und dem Matrixbildner, die neben der kinetischen Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs auch die thermodynamische Mischbarkeit der Komponenten des Systems begünstigen.

Die physikalische Stabilität fester glasartiger Lösungen kann neben der Temperatur auch von der Feuchtigkeit [31, 32] sowie einer Kompression des Materials beeinflusst werden. Durch die Anwesenheit von Feuchtigkeit in einem amorphen System kommt es aufgrund des weichmachenden Effekts des Wassers in Abhängigkeit von dessen Konzentration zu einer Reduktion der Glasübergangstemperatur. Hierdurch wird die Beweglichkeit der Moleküle und somit die Tendenz zur Phasentrennung erhöht [33, 34]. Eine Kompression amorpher Materialien, wie sie vor allem bei der Weiterverarbeitung der Zwischenprodukte zu festen Arzneiformen auftritt, kann zu einer Veränderung der Molekülanordnung und somit der Interaktionen zwischen Arzneistoff und Matrixbildner führen. In Abhängigkeit von der Arzneistoffbeladung, dem angewandten Druck sowie der Druckhaltezeit kann es schließlich zu einer Entmischung des Systems kommen, woraus meist eine Kristallisation resultiert [35-37]. Insgesamt sind amorphe Systeme, in denen stärkere Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und der Matrix vorliegen, weniger anfällig für eine Phasentrennung [38, 39]. Zudem sind eine geringere Lipophilie des Arzneistoffs [40] und eine geringere Hydrophilie der Matrix [41] von Vorteil, da hierdurch die thermodynamische Mischbarkeit begünstigt wird.

Neben der physikalischen Stabilisierung ist der Matrixbildner für die Freisetzungseigenschaften des Arzneistoffs von Bedeutung. So weisen Arzneistoffe in ihrem amorphen Zustand zwar eine hohe Löslichkeit auf, da die Sättigungskonzentration der thermodynamisch stabilen Kristallmodifikation überschritten wird, entsteht jedoch eine übersättigte Lösung. Diese ist thermodynamisch instabil, weshalb es über die Zeit zu einer Kristallisation und somit einem Abfall der Arzneistoffkonzentration kommt, bis schließlich ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Hierdurch entsteht eine Diskrepanz zwischen der theoretisch möglichen und der tatsächlich erreichbaren Löslichkeitsverbesserung durch amorphe Arzneistoffe [42]. Der Matrixbildner eines amorphen Systems kann während der Freisetzung die Kristallisation des Arzneistoffs inhibieren und somit den Vorteil der Löslichkeitsverbesserung aufrechterhalten.

Ein geeignetes Trägermaterial zur Stabilisierung des Arzneistoffs sowohl im festen Zustand als auch in übersättigter Lösung sollte möglichst in der frühen Entwicklungsphase ausgewählt werden. Da häufig nur geringe Arzneistoffmengen zur Verfügung stehen, wurden verschiedene Screening-Methoden entwickelt, die im Kleinstmaßstab bei einem hohen Durchsatz eine schnelle Identifizierung vielversprechender Arzneistoff-Hilfsstoff-Systeme ermöglichen [43, 44]. Dennoch sind bisher, trotz der hohen Anzahl neu entwickelter schwerlöslicher Wirkstoffe, nur wenige Fertigarzneimittel mit festen glasartigen Lösungen zugelassen [45]. Dies ist hauptsächlich auf eine unzureichende physikalische Stabilität der Arzneistoff-Polymer-Systeme über die Laufzeit von Arzneimitteln zurückzuführen. Limitierend ist zudem die begrenzte Mischbarkeit von Arzneistoffen und Polymeren, die häufig nur eine geringe Arzneistoffbeladung zulässt [46]. In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Entwicklungsansätze untersucht, um die Nachteile von amorphen Arzneistoff-Polymer-Systemen zu überwinden. Neben der Verwendung mesoporöser Trägermaterialien hat vor allem die Bildung koamorpher Systeme mit niedermolekularen Substanzen an Bedeutung gewonnen.

1.4 Koamorphe Systeme

Bereits 1965 diskutierten Goldberg et al. [47], dass neben Polymeren auch niedermolekulare Substanzen als Hilfsstoffmatrices für feste glasartige Lösungen geeignet sind. Durch die Dispergierung von Sulfathiazol und Chloramphenicol in Harnstoff konnte die Lösungsgeschwindigkeit dieser Arzneistoffe erhöht werden. Inzwischen wurden weitere niedermolekulare Substanzen, wie Zitronensäure [48-50], Nicotinamid [51], Maleinsäure [52] oder Saccharin [53], als Trägermaterialien für feste glasartige Lösungen beschrieben. Yamamura et al. [54, 55] zeigten, dass auch die Kombination niedermolekularer Arzneistoffe miteinander zur Bildung eines amorphen Systems führen kann. Dieses Konzept wurde von Chieng et al. [56] und Allesø et al. [57] weiterverfolgt. Die Autoren führten 2009 die Bezeichnung „koamorph“ für feste glasartige Lösungen ein, in denen die Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs durch mindestens eine zweite niedermolekulare Substanz, sei es ein Arzneistoff oder ein Hilfsstoff, erfolgt [57]. Hierdurch sollen diese Systeme eindeutig von den amorphen Arzneistoff-Polymer-Systemen abgegrenzt werden. Nach Löbmann et al. [58] steht bei der Stabilisierung koamorpher Systeme nicht die Erhöhung der Glasübergangstemperatur im Vordergrund, sondern die molekulare Dispergierung sowie die Ausbildung spezifischer Interaktionen zwischen den Molekülen. Dies können sowohl Wasserstoffbrückenbindungen oder π-π-Wechselwirkungen als auch ionische Bindungen sein [58]. Koamorphe Systeme, in

denen ionische Wechselwirkungen zwischen den Komponenten auftreten, sind nach Kindermann [59] ebenfalls in die Gruppe der Elektrolytkomplexe einzuordnen.

Im Fokus der Forschungsarbeiten stand zunächst die Untersuchung der Festphasen-eigenschaften unterschiedlicher Arzneistoff-Arzneistoff-Kombinationen bei Veränderung der Massen- bzw. molaren Verhältnisse [56, 57, 60]. Allesø et al. [57] beschrieben für ein koamorphes System aus Naproxen und Cimetidin im äquimolaren Verhältnis eine höhere physikalische Stabilität als für andere Mischungsverhältnisse. Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit der beiden Arzneistoffe konnte im Vergleich zu den kristallinen Ausgangssubstanzen signifikant verbessert werden, wobei eine synchrone Freisetzung zu beobachten war. Vergleichbare Erkenntnisse erlangten Löbmann et al. [61] in einer Folgestudie mit dem Modellsystem Indometacin-Naproxen. Für diese Kombination wurde zudem nachgewiesen, dass die Arzneistoffe bei einem äquimolaren Verhältnis als Heterodimere im koamorphen System vorliegen [62]. Ein weiteres von Löbmann et al. [63] untersuchtes Modellsystem aus Simvastatin und Glipizid erwies sich, obwohl keine spezifischen Wechselwirkungen erfasst werden konnten, als physikalisch stabil. Die Lösungsgeschwindigkeit wurde jedoch nur geringfügig verbessert. Shayanfar und Jouyban [64] beschrieben erstmals, dass mit koamorphen Arzneistoff-Arzneistoff-Systemen auch eine Übersättigung in wässrigen Medien erreicht werden kann.

Die Herstellung der bisher untersuchten Arzneistoff-Arzneistoff-Systeme erfolgte im Kleinmaßstab unter Verwendung von Lösungs- und Schmelzmethoden sowie vor allem der mechanischen Aktivierung mit der Kugelmühle. Beyer et al. [65] entwickelten einen Sprühtrocknungsprozess für koamorphes Indometacin-Naproxen, der zur Herstellung in einem größeren Maßstab transferiert werden kann. Darüber hinaus wurden die Einflüsse der Prozessparameter auf die Produkteigenschaften statistisch evaluiert, wobei sich zeigte, dass die initialen Festphaseneigenschaften und das Rekristallisationsverhalten des koamorphen Systems insbesondere von der Prozesstemperatur und dem Restlösungsmittelgehalt abhängen.

Insgesamt stellen die koamorphen Arzneistoff-Arzneistoff-Systeme zwar eine Alternative zu amorphen Arzneistoff-Polymer-Systemen dar, jedoch erweisen sie sich nur bei einer therapeutisch sinnvollen Kombination der Arzneistoffe als relevant. Zudem müssen die Arzneistoffe in ihrer festgelegten Dosierung koamorphisierbar sein, wodurch die Anwendbarkeit dieses Ansatzes weiter einschränkt wird. Um eine allgemeinere Anwendung koamorpher Formulierungen zu ermöglichen, sollten niedermolekulare Hilfsstoffe, die starke Wechselwirkungen ausbilden können, zur Stabilisierung schwerlöslicher Arzneistoffe im amorphen Zustand verwendet werden. Löbmann et al. [66] erachteten hierfür vor allem Aminosäuren als geeignet.

Aminosäuren wurden von der *Food and Drug Administration* als unbedenklich eingestuft und können daher als Hilfsstoffe in Lebens- und Arzneimitteln eingesetzt werden. Eine große Bedeutung kommt ihnen im Rahmen der Nahrungsergänzung sowie der parenteralen Ernährung zu. Das L-Arginin Hydrochlorid ist außerdem in der Pädiatrie als Infusionslösung zur Behandlung einer durch schwere angeborene metabolische Defekte hervorgerufenen Hyperammonämie zugelassen. In der Galenik dienen Aminosäuren vor allem als Kryoprotektoren zur Stabilisierung von Proteinen bei der Gefriertrocknung. Inzwischen werden sie vermehrt zur Bildung von Salzen und Kokristallen verwendet, um die Löslichkeit und/oder Lösungsgeschwindigkeit von niedermolekularen Arzneistoffen zu verbessern [67].

In Deutschland sind zum Beispiel Fertigarzneimittel mit den Salzen Ibuprofen-Lysin (*Ibu-Lysin ratiopharm®)* und Perindopril-Arginin (*Coversum® Arginin*) zugelassen.

Die Verwendung von Aminosäuren, insbesondere Arginin, zur Herstellung fester glasartiger Lösungen wurde zwar vereinzelt in der Literatur beschrieben [68-71], eine besondere Bedeutung erlangte dieser Formulierungsansatz jedoch zunächst nicht. Löbmann et al. führten erstmals eine systematische Untersuchung zur Eignung von Aminosäuren zur Stabilisierung schwerlöslicher Arzneistoffe in ihrem amorphen Zustand durch und schrieben die amorphen Produkte den koamorphen Systemen zu [66, 72]. Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass insbesondere Aminosäuren, mit denen der Arzneistoff im Physiologischen bei der Bindung an die Zielstruktur interagiert, als Hilfsstoffmatrices geeignet sein sollen. Treten die *in vivo*-Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Aminosäuren auch *in vitro* bei der Bildung koamorpher Systeme ein, so sollte eine ausreichende Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs möglich sein und dessen Kristallisation unterbunden werden. Die Untersuchungen von Löbmann et al. wurden mit Carbamazepin und Indometacin durchgeführt und umfassten jeweils acht binäre bzw. ternäre Gemische mit vier verschiedenen Aminosäuren (Tabelle 3). Von diesen bilden jeweils zwei bei der Rezeptorbindung des Arzneistoffs Interaktionen aus [66, 72]. Das stöchiometrische Verhältnis der Komponenten lag bei 1:1 bzw. 1:1:1. Es zeigte sich zum einen, dass *in vivo*-Wechselwirkungen keine Voraussetzung für die Ausbildung eines koamorphen Systems sind, und zum anderen, dass Aminosäuren trotz *in vivo*-Interaktionen für eine Koamorphisierung ungeeignet sein können. Diese Erkenntnisse wurden von Laitinen et al. [73] in einer Folgestudie mit weiteren Arzneistoff-Aminosäure-Kombinationen konsolidiert.

Die bisher in der Literatur beschriebenen Arzneistoff-Aminosäure-Systeme wurden generell in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1, und, im Fall ternärer Gemische, 1:1:1 hergestellt (Tabelle 3). Aufgrund des niedrigeren Molekulargewichts von Aminosäuren gegenüber den meisten Arzneistoffen ergibt sich somit ein deutlicher Vorteil der Aminosäuren als Trägermaterial. Denn im Gegensatz zu den meisten Arzneistoff-Polymer-Systemen kann eine hohe Arzneistoffbeladung erreicht werden. Insgesamt wird, trotz der hohen Arzneistoffbeladung, eine höhere physikalische Stabilität der koamorphen Systeme im Vergleich zu den amorphen Arzneistoffen beschrieben. Hinsichtlich der Wechselwirkungen zwischen den Komponenten unterscheiden sich die Systeme voneinander. So wurden teilweise starke ionische Wechselwirkungen, wie zum Beispiel bei Indometacin-Arginin, beschrieben [72], während bei anderen Zusammensetzungen mit den angewandten Methoden keine spezifischen Wechselwirkungen nachgewiesen werden konnten [73]. Neben einer höheren physikalischen Stabilität wurde mit einzelnen Formulierungen eine signifikante Verbesserung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit gegenüber den kristallinen und amorphen Arzneistoffen erzielt [66, 74]. Untersuchungen von Jensen et al. [75] zeigten, dass der Zusatz einer zweiten, gut wasserlöslichen Aminosäure, wie zum Beispiel Prolin, förderlich für eine weitere Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit sein kann. Darüber hinaus beobachteten Heikkinen et al. [76] bei der Freisetzung aus koamorphen Glibenclamid-Aminosäure-Formulierungen sowohl in Phosphatpuffer als auch in biorelevanten Medien eine Übersättigung des Arzneistoffs. Somit zeigen die Aminosäuren ein hohes Potential zur Stabilisierung des Arzneistoffs im amorphen Zustand sowie auch zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe.

Tabelle 3: Übersicht der bisher in der Literatur beschriebenen koamorphen Arzneistoff-Aminosäure-Systeme in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 bzw. 1:1:1, hergestellt mittels Covermahlung in der Kugelmühle oder Sprühtrocknung; *) unter Zusatz von Natriumdodecylsulfat

	Arzneistoff	**Aminosäure I**	**Aminosäure II**
Covermahlung			
Löbmann et al. [66]	Carbamazepin	Tryptophan	(Phenylalanin/Arginin)
	Indometacin	Arginin	(Phenylalanin)
		Phenylalanin	(Arginin/Tryptophan)
		Tryptophan	(Phenylalanin)
Laitinen et al. [73], Heikkinen et al. [76]	Glibenclamid	Serin	(Threonin)
		Threonin	(Serin)
	Simvastatin	Lysin	
Jensen et al. [77]	Furosemid	Tryptophan	
	Indometacin	Tryptophan	
Jensen et al. [78]	Naproxen	Arginin	(Prolin)
		Tryptophan	Prolin
Huang et al. [74]	Valsartan	Arginin	
		Histidin	
		Lysin	
Sprühtrocknung			
Jensen et al. [78]	Indometacin	Arginin	
		Histidin	
		Lysin	
Craye et al. [79]	Simvastatin	Lysin*)	

Da für die bisherigen Untersuchungen nur geringe Probenmengen benötigt wurden, erfolgte die Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme im Labormaßstab in Ansatzgrößen von 0,5 bis 1,5 g durch mechanische Aktivierung mit einer Kugelmühle. Nach Jensen et al. [77] findet die Koamorphisierung bei dieser Methode durch verschiedene Mechanismen statt, wobei jeweils eine der beiden Komponenten in der anderen gelöst wird. Zur Herstellung unter Verwendung einer Methode, die ein *Scale up* ermöglicht, entwickelten Jensen et al. [78] einen Sprühtrocknungsprozess. Trotz der unterschiedlichen Löslichkeiten des schwer wasserlöslichen Modellarzneistoffs Indometacin und der verwendeten basischen Aminosäuren, die ausschließlich in Wasser gut löslich sind, konnten die untersuchten Systeme unter Verwendung eines Aceton-Wasser-Gemisches koamorphisiert werden. In allen Produkten wurden ionische Wechselwirkungen zwischen dem sauren Indometacin und den basischen Aminosäuren Arginin, Histidin und Lysin nachgewiesen. Mit der Kugelmühle konnte nur eins dieser drei Modellsysteme in den amorphen Zustand überführt werden, was den Nachteil der mechanischen Aktivierung gegenüber der Lösungsmethode aufzeigt [78].

Mit dem Ziel, organische Lösungsmittel bei der Sprühtrocknung zu vermeiden, untersuchten Craye et al. [79] die Eignung wässriger Lösungen unter Zusatz von oberflächenaktiven Substanzen zur Herstellung von koamorphem Simvastatin-Lysin. Die Autoren konkludierten, dass der Zusatz von Natriumdodecylsulfat bei dem untersuchten Massenanteil von 60 % in der Formulierung, unabhängig von der Koamorphisierung, die physikalische Stabilität des amorphen Arzneistoffs erhöht. Vor allem durch die Solubilisierung von Simvastatin resultiert

sowohl für den amorphen Arzneistoff als auch das koamorphe System eine Verbesserung der Freisetzungseigenschaften gegenüber der kristallinen Substanz und der koamorphen Formulierung ohne Natriumdodecylsulfat.

Für das Modellsystem Indometacin-Arginin wurde neben der mechanischen Aktivierung mittels Kugelmühle und der Sprühtrocknung auch die Möglichkeit zur Koamorphisierung unter Verwendung der Gefriertrocknung beschrieben [80]. Allerdings resultierte hierbei nur eine geringe Ausbeute. Wickström et al. [81] verwendeten die Kombination aus Indometacin und Arginin im Rahmen von Untersuchungen zur Herstellung individuell dosierbarer Arzneiformen. Sie beobachteten beim Bedrucken einer porösen Cellulose-Matrix eine Koamorphisierung der beiden Substanzen. Die Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme mithilfe einer Schmelzmethode, wie der Extrusion, wurde bisher noch nicht untersucht.

Insgesamt waren die bisherigen Studien hauptsächlich darauf ausgerichtet, ein besseres Verständnis der koamorphen Arzneistoff-Aminosäure-Systeme zu erlangen. Im Vordergrund standen die Auswahl der geeigneten Aminosäuren sowie die Charakterisierung der Festphaseneigenschaften im Vergleich zum kristallinen und amorphen Arzneistoff. Untersuchungen zur physikalischen Stabilität sowie den Freisetzungseigenschaften koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme in einer finalen Darreichungsform wurden bisher noch nicht durchgeführt. Diese sind jedoch unerlässlich, um die Relevanz des Formulierungsansatzes für die pharmazeutische Industrie beurteilen zu können.

2 Ziele der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen koamorphe Arzneistoff-Aminosäure-Systeme erstmalig in eine oral applizierbare Arzneiform überführt und deren Potential zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe beurteilt werden.

Zunächst werden zwei Modellsysteme – Celecoxib-Arginin und Indometacin-Arginin, die am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen mittels Sprühtrocknung hergestellt wurden, charakterisiert und zu Tabletten weiterverarbeitet. Hierfür soll eine Formulierung entwickelt werden, die den Anforderungen des Arzneibuchs bezüglich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten sowie der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entspricht. Da die Weiterverarbeitung des koamorphen Materials ein Kristallisationsrisiko in sich birgt, werden die Tabletten hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften untersucht.

Im Rahmen von Freisetzungsuntersuchungen wird das Übersättigungspotential der koamorphen Formulierungen in wässrigen Medien evaluiert. Im Vordergrund steht hierbei der Vergleich des Freisetzungsverhaltens aus dem sprühgetrockneten Pulver und den Tabletten, sowie aus Tabletten mit einer physikalischen Mischung der kristallinen Ausgangssubstanzen. Darüber hinaus wird die physikalische Langzeitstabilität des koamorphen Pulvers und der Tabletten beurteilt.

Als weiteres Ziel gilt es, die Eignung der Schmelzextrusion als *scale up*-fähiges Verfahren zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme zu untersuchen. Hierbei stellt die Amorphisierung der unter Zersetzung schmelzenden Aminosäuren eine besondere Schwierigkeit dar. Unter Verwendung verschiedener Entwicklungsansätze werden die Einflüsse der Prozessparameter und die Notwendigkeit eines Polymerzusatzes systematisch untersucht. Im Rahmen eines Polymer-Screenings wird das Freisetzungsverhalten koamorpher Formulierungen, koamorpher Formulierungen mit Polymer sowie amorpher Arzneistoff-Polymer-Formulierungen verglichen, um einen möglichen Vorteil der Aminosäuren gegenüber Polymeren hinsichtlich der Stabilisierung übersättigter Arzneistofflösungen beurteilen zu können.

Die extrudierten koamorphen Formulierungen werden umfassend charakterisiert. Im Fokus stehen hierbei ihre Festphaseneigenschaften, ihre Freisetzungseigenschaften sowie ihre physikalische Stabilität im Vergleich zu den entsprechenden sprühgetrockneten Formulierungen. Eine erfolgsversprechende extrudierte Formulierung wird zu Tabletten weiterverarbeitet, die ebenfalls ausführlich untersucht werden.

Abschließend werden die Herstellungsmethoden in einem zusammenfassenden Vergleich hinsichtlich ihrer Eignung zur Koamorphisierung von Arzneistoffen mit Aminosäuren sowie die Weiterverarbeitung der Zwischenprodukte zu Tabletten diskutiert und bewertet.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Sprühgetrocknetes koamorphes Celecoxib-Arginin

3.1.1 Einleitung

Als koamorphes Modellsystem wurde Celecoxib (CEL) in Kombination mit Arginin (ARG) unter Verwendung eines stöchiometrischen Verhältnisses von 1:1 (Abbildung 1) untersucht. Das Massenverhältnis beträgt somit 1:0,46. Der Arzneistoff Celecoxib, ein selektiver Hemmstoff der Cyclooxygenase 2 [82], ist mit 2,6 mg/L praktisch unlöslich in Wasser [83] und wird der BCS Klasse II zugeordnet [84]. Der Verteilungskoeffizient (*n*-Oktanol/Wasser) liegt bei 3,9 [85] und der pK_s-Wert aufgrund der schwachen NH-Acidität der Sulfonamidgruppe bei 11,1 [86].

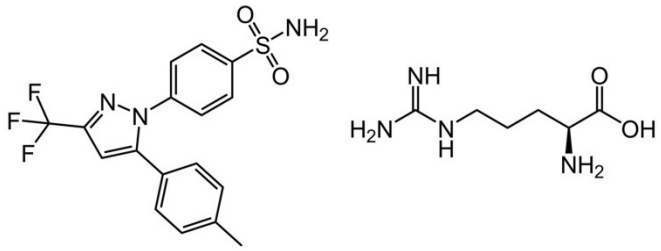

Abbildung 1: Chemische Strukturen von Celecoxib und L-Arginin

CEL kann in verschiedenen kristallinen Modifikationen vorliegen, die sich nur geringfügig in ihren Schmelzpunkten von 160 bis 163 °C unterscheiden. Neben der thermodynamisch stabilen Form III sind die metastabilen Formen I und II beschrieben, wobei Form II ausschließlich in Mischungen mit Form III auftritt [87]. Des Weiteren entsteht bei der Kristallisation aus einer Polymer-Tensid-Lösung die metastabile Form IV, welche eine verbesserte Löslichkeit gegenüber der stabilen Modifikation aufweist [88]. Die Fällung des Arzneistoffs aus Dimethylacetamid und Dimethylformamid führt zur Ausbildung von Solvaten [89].

Die stabile Modifikation liegt in nadelförmigen Kristallen vor, die eine hohe Oberflächenenergie und Tendenz zur elektrostatischen Aufladung aufweisen. Dies führt zu einer starken Kohäsivität des Pulvers, einer geringen Schüttdichte und einer geringen Kompressibilität, was für die Weiterverarbeitung, z.B. zu Tabletten, von Nachteil ist [90]. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit des CEL kommt es nach oraler Administration zu einer hohen Variabilität der Absorption [91]. Somit kann eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und der Löslichkeit zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit beitragen. Um dies zu erreichen, wurden Salze mit Alkali- bzw. Erdalkali-Ionen hergestellt, wobei das Kaliumsalz ein amorphes Produkt bildete [92]. Auch die Herstellung fester glasartiger Lösungen unter Verwendung von Polymeren [83, 93, 94] zur oralen oder dermalen [95] Applikation wurde untersucht. Zudem ist eine Löslichkeitsverbesserung des CEL durch die Amorphisierung mit Polymeren in Kombination mit den niedermolekularen Substanzen Meglumin bzw. Trehalose beschrieben [96, 97].

Die Koamorphisierung von CEL mit der Aminosäure ARG soll eine weitere Möglichkeit darstellen, um die Lösungsgeschwindigkeit und die Löslichkeit des Arzneistoffs zu verbessern. Für dieses Modellsystem wurde am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen bereits ein Herstellungsprozess mittels Sprühtrocknung (*spray drying*, SD) entwickelt [98]. Hierbei bestand die Schwierigkeit darin, ein geeignetes Lösungsmittel für den schwer wasserlöslichen Arzneistoff als auch die Aminosäure, welche ausschließlich in Wasser gut löslich ist, zu finden. Bezüglich der Festphaseneigenschaften, der physikalischen Stabilität oder dem Freisetzungsverhalten des Produkts wurden bisher keine weiteren Untersuchungen durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher das am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen sprühgetrocknete CEL-ARG (SD CEL-ARG; Kapitel 6.2.1) hinsichtlich seiner Festphaseneigenschaften und physikalischen Stabilität untersucht. Das koamorphe Material sollte als erstes koamorphes Modellsystem zu schnellfreisetzenden Tabletten weiterverarbeitet werden, wofür eine Tablettenformulierung entwickelt wurde.

3.1.2 Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials

Die Festphaseneigenschaften des SD CEL-ARG wurden mithilfe verschiedener Methoden untersucht. Zunächst wurde die Morphologie der Partikel mit dem Rasterelektronenmikroskop (REM, Kapitel 6.3.18) betrachtet. Um die Amorphizität des Produkts beurteilen zu können, wurden die Polarisationsmikroskopie (Kapitel 6.3.17) und die Röntgenpulverdiffraktometrie (Kapitel 6.3.13) verwendet. Die thermische Analyse erfolgte mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC, Kapitel 6.3.10) und Heiztischmikroskopie (Kapitel 6.3.17). Die Raman-Spektroskopie (Kapitel 6.3.14) sollte schließlich Aufschluss über die molekularen Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und der Aminosäure geben.

In Abbildung 2 ist eine rasterelektronenmikroskopische und polarisationsmikroskopische Aufnahme des sprühgetrockneten Materials dargestellt. Die REM-Aufnahme zeigt die prozessbedingt typischen Partikel in Form von Hohlkugeln. Allerdings ist deutlich erkennbar, dass die Primärpartikel stark agglomerieren, was in der geringen Partikelgröße (< 5 µm, REM-Aufnahme) begründet liegt. Das sichtbare Zusammenfließen der Partikel deutet auf einen zu hohen Restlösungsmittelgehalt hin, der die Glasübergangstemperatur (T_g) herabsetzt. Da das Pulver außerdem eine gewisse Klebrigkeit und schlechte Fließeigenschaften aufwies, wurde es für 48 h bei 50 °C unter einem reduzierten Druck von unter 50 mbar zusätzlich getrocknet. Der Trocknungsverlust, ermittelt durch Wiegen der Probe vor und nach der Trocknung, lag allerdings bei nur etwa 2 %. Der zunächst in der DSC detektierte Wasserbauch (siehe Erläuterungen zu den DSC-Messungen) lässt vermuten, dass nicht das gesamte enthaltene Wasser entfernt wurde und der Ausgangswassergehalt somit höher lag. Dessen Bestimmung mittels Karl-Fischer-Titration war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich. Da das Produkt zwischen Herstellung und Charakterisierung ausschließlich über Trockenmittel gelagert wurde, ist eine Sorption von Luftfeuchtigkeit auszuschließen. Demzufolge war eine Anpassung der Prozessparameter notwendig, um eine ausreichende Trocknung des Materials während der Sprühtrocknung zu erzielen. Hierbei sollte, unter Berücksichtigung der T_g des Produkts, eine Anpassung der Eingangstemperatur und eine Erhöhung des Volumenstroms des Trocknungsgases erfolgen, um restliches Wasser entfernen zu können. Die Prozessoptimierung erfolgte am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen und wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterführend diskutiert [99].

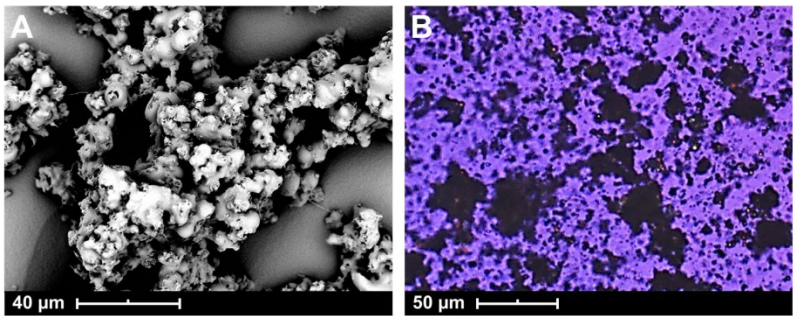

Abbildung 2: (A) Rasterelektronenmikroskopische und (B) polarisationsmikroskopische Aufnahme von koamorphem SD CEL-ARG

Die in der polarisationsmikroskopischen Aufnahme sichtbaren dunklen Bereiche lassen auf die Amorphizität der Probe schließen, wobei einzelne Kristalle beobachtet wurden. Diese Kristalle können mittels Röntgenpulverdiffraktometrie nicht erfasst werden (Abbildung 3). Das Diffraktogramm weist keine für die kristallinen Ausgangssubstanzen charakteristischen Röntgenreflexe auf. Das diffuse Rauschen ist auf die fehlende Fernordnung amorpher Substanzen zurückzuführen. Geht man von der allgemein beschriebenen Nachweisgrenze der Röntgenpulverdiffraktometrie aus, so sollte die Kristallinität im SD CEL-ARG weniger als 10 % betragen [100].

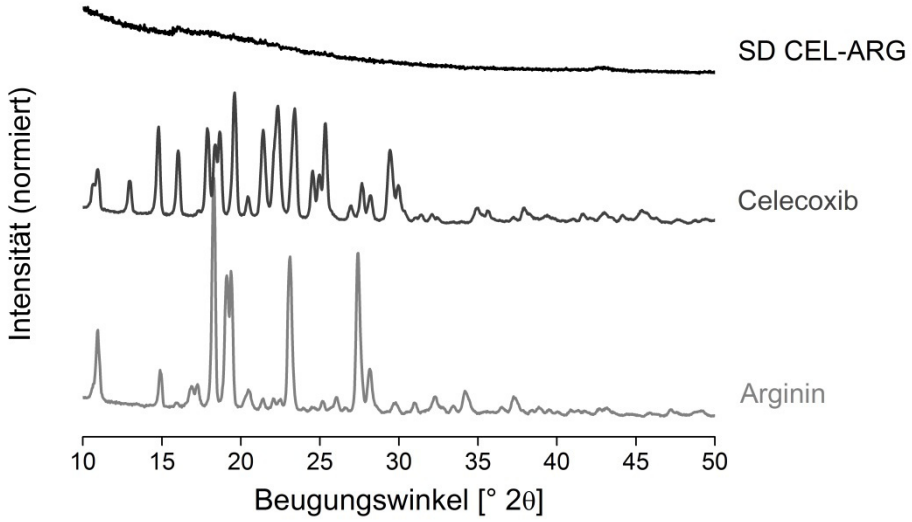

Abbildung 3: Röntgendiffraktogramm von koamorphem SD CEL-ARG im Vergleich zu kristallinem Celecoxib und Arginin; Intensitäten von Celecoxib und Arginin wurden um den Faktor 3 reduziert

Die thermische Analyse des kristallinen CEL zeigt in der ersten Aufheizkurve einen scharfen Schmelzpeak bei 161,6 ± 0,2 °C (n = 3; MW ± s) mit einer Enthalpie ΔH von 95,5 ± 0,3 J/g (Abbildung 4A). Beim Abkühlen erfolgt bei der gewählten Abkühlrate keine Kristallisation, weshalb in der zweiten Aufheizkurve bei 56,2 ± 0,3 °C ein Glasübergang detektiert wird. Die gleichzeitig auftretende Enthalpierelaxation ist auf den Abbau innerer Spannungen zurückzuführen. Ab 116,7 ± 0,4 °C (Maximum: 124,8 ± 0,8 °C; ΔH = -63,4 ± 7,0 J/g) tritt eine Kristallisation des CEL ein, worauf ein Schmelzen bei 163,6 ± 0,2 °C (ΔH = 79,1 ± 2,3 J/g) folgt. Amorphes CEL zeigt, wie von Gupta et al. [101] untersucht wurde, einen steilen Anstieg der Wärmekapazität oberhalb der Glasübergangstemperatur. Aufgrund der erhöhten molekularen

Mobilität kann der metastabile amorphe Zustand des CEL nicht weiter aufrechterhalten werden und die Moleküle ordnen sich im Kristallgitter an.

Kristallines ARG zeigt im Thermogramm bei etwa 100 °C ein endothermes Ereignis ($\Delta H = 9$ J/g), das der Verdampfungsenthalpie von Wasser zuzuordnen ist (nicht gezeigt). Dies deutet darauf hin, dass die Aminosäure im Ausgangsmaterial zu einem geringen Anteil als Dihydrat vorliegt (Kapitel 3.3.4). Der mittels Karl-Fischer-Titration (Kapitel 6.3.8) bestimmte Wassergehalt beträgt 2,3 ± 0,1 % (n = 3; MW ± s). Da ARG unter Zersetzung schmilzt, sind im Thermogramm ab 200 °C mehrere endotherme Ereignisse zu erkennen.

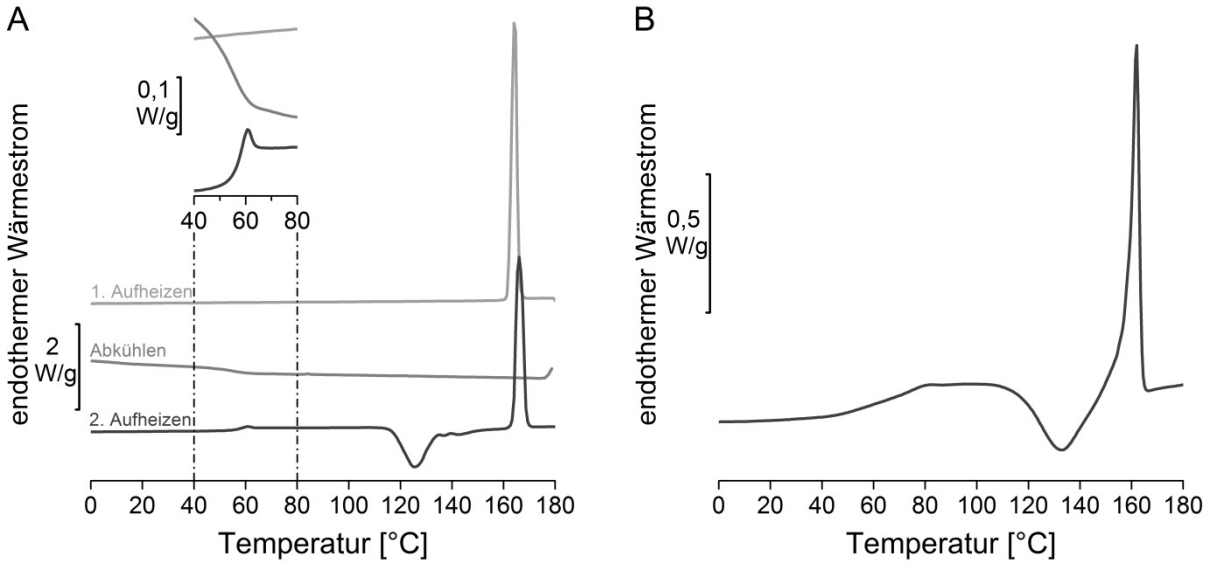

Abbildung 4: Thermogramme von (A) kristallinem Celecoxib und (B) koamorphem SD CEL-ARG nach 48-stündiger Trocknung bei 50 °C bei 100 mbar (nur Aufheizkurve, Probe vor der Messung für 15 min auf 70 °C erwärmt und abgekühlt); Aufheizrate: 10 °C/min, Abkühlrate: -20 °C/min

Um abschätzen zu können, ob es durch die Koamorphisierung des CEL mit ARG zu einer Stabilisierung des amorphen Zustands des Arzneistoffs kommt, wurde das thermische Verhalten des SD CEL-ARG mittels DSC untersucht und die T_g bestimmt (Abbildung 4B). Zum Vergleich wurde die theoretische T_g des amorphen Gemisches anhand der Gordon-Taylor-Gleichung berechnet (Kapitel 6.3.12). Hierbei fließen die T_g, der Massenanteil sowie die wahre Dichte der Einzelkomponenten mit ein. Da reines ARG nicht in den amorphen Zustand überführt werden konnte, wurde die von Izutsu et al. [102] beschriebene T_g von 55 °C verwendet. Diese ist, neben 18,4 °C [75] und 42 °C [103], der höchste in der Literatur beschriebene Wert, wodurch die theoretische T_g des koamorphen Systems überschätzt werden kann. Da auch die Dichte des amorphen ARG nicht bestimmt werden konnte, wurden generell die Dichten der kristallinen Ausgangssubstanzen verwendet.

Eine Schwierigkeit bei der experimentellen Bestimmung der T_g stellte zunächst der Restlösungsmittelgehalt dar, da die resultierende Verdampfungsenthalpie im Thermogramm die T_g des koamorphen Materials überdeckte. Zudem beeinflusst Wasser aufgrund seiner weichmachenden Eigenschaften das Ergebnis. Da zu diesem Zeitpunkt keine DSC unter Verwendung einer Temperaturmodulation zur Verfügung stand (Kapitel 3.2.2), wurde die Probe vor der Analyse isotherm behandelt, wodurch das enthaltene Wasser entfernt werden konnte. Das resultierende Thermogramm des SD CEL-ARG zeigt nur einen Glasübergang, was auf das

Vorliegen eines einphasigen Systems schließen lässt. Die Werte für die T_g variieren allerdings und liegen bei 64,3 °C bzw. 70,2 °C (n = 2[1]). Wie für das amorphe CEL beschrieben, kommt es auch hier oberhalb der Glasübergangstemperatur ab etwa 117 °C zu einer Kristallisation, gefolgt von einem Schmelzen des kristallisierten CEL.

Unter dem Heiztischmikroskop ist bei der verwendeten Aufheizrate kein Glasübergang zu erkennen (Abbildung 5). Ab 130 °C kommt es zu einer Kristallisation der Probe. Bei Temperaturen oberhalb der Schmelztemperatur des CEL liegen weiterhin Kristalle vor, die dem ARG zuzuordnen sind, das offenbar gleichzeitig mit dem Arzneistoff kristallisiert. Das ARG scheint somit oberhalb der T_g keinen Einfluss auf die Beweglichkeit der CEL-Moleküle zu nehmen, da es im amorphen Zustand selbst nicht ausreichend stabil ist. Dies deutet auf geringe Wechselwirkungen zwischen den Molekülen der beiden Substanzen hin. Vergleicht man die beiden Werte der experimentell bestimmten T_g mit dem theoretischen Wert von 56,0 °C, so liegen diese höher. In der Gordon-Taylor-Gleichung wird angenommen, dass sich die Substanzen in einer amorphen Mischung ideal im freien Volumen ergänzen und keine Interaktionen auftreten. Die positive Abweichung der ermittelten Glasübergangstemperaturen vom theoretischen Wert lässt darauf schließen, dass es durch die Koamorphisierung zu Wechselwirkungen zwischen den Substanzen kommt, die stärker ausgeprägt sind als die Wechselwirkungen der einzelnen amorphen Komponenten. Da die experimentell bestimmte T_g jedoch nur maximal 14 °C über dem theoretischen Wert liegt, deutet auch dies auf schwache Wechselwirkungen hin, die einen geringen Einfluss auf die molekulare Beweglichkeit der Substanzen nehmen.

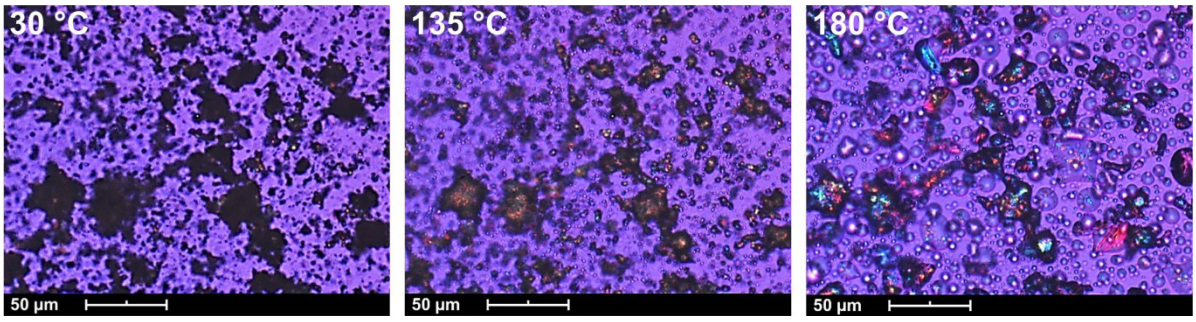

Abbildung 5: Fotografien von SD CEL-ARG unter dem Heiztischmikroskop; Aufheizrate: 10 °C/min

Die intermolekularen Wechselwirkungen, welche einen wesentlichen Einfluss auf die physikalische Stabilität nehmen können, wurden mithilfe der Raman-Spektroskopie untersucht. Das Spektrum von SD CEL-ARG ist im Vergleich zu amorphem CEL (Kapitel 6.2.4) und den kristallinen Ausgangssubstanzen in Abbildung 6A dargestellt, Ausschnitte hieraus als Vergrößerung in Abbildung 6B. Eine physikalische Mischung aus CEL und ARG zeigte aufgrund des niedrigeren Anteils und der geringen Raman-Aktivität des ARG ein dem kristallinen CEL entsprechendes Spektrum (nicht gezeigt). Da reines ARG nicht in die amorphe Form überführt werden konnte, liegt hierfür kein Vergleichsspektrum vor und die durch intermolekulare Wechselwirkungen möglichen Veränderungen in den Schwingungszuständen des Moleküls können nicht interpretiert werden.

[1] Weitere Proben wurden aufgrund der eintretenden Kristallisation des SD CEL-ARG nicht untersucht (Kapitel 3.1.4).

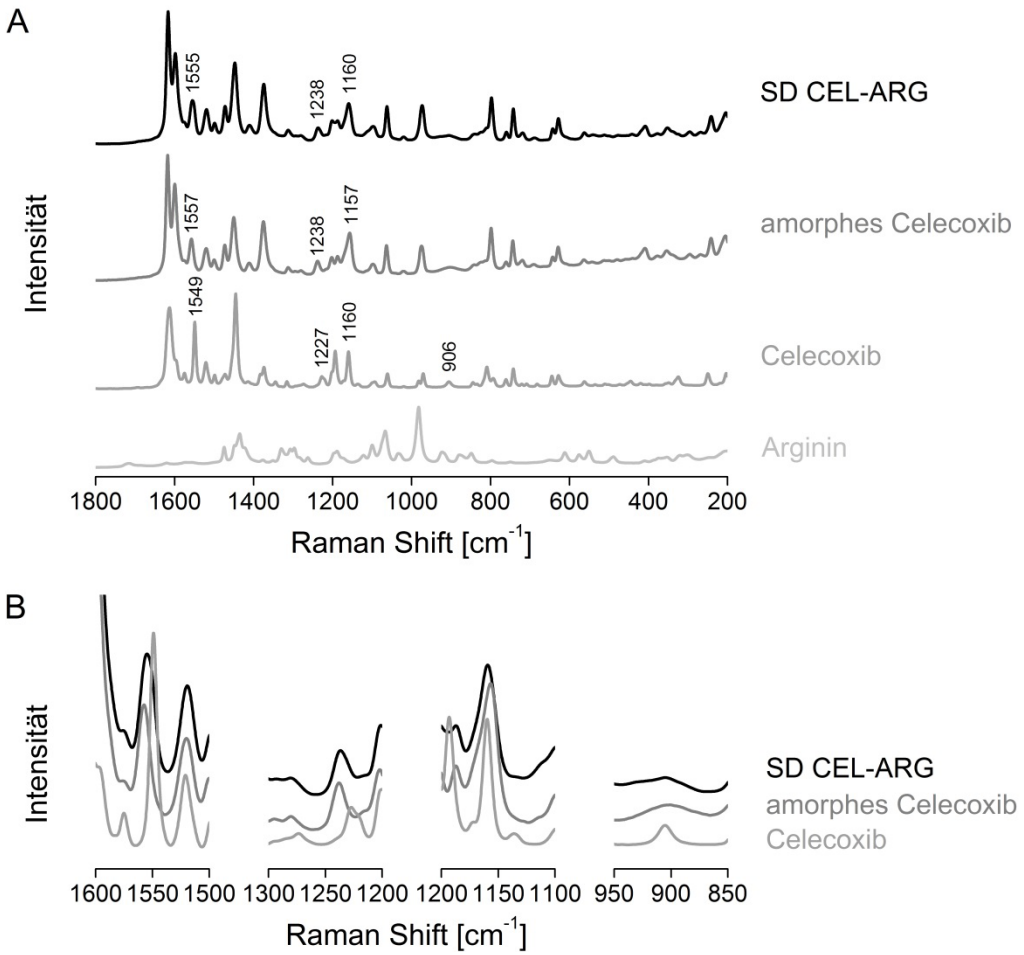

Abbildung 6: Raman-Spektrum von (A) koamorphem SD CEL-ARG im Vergleich zu amorphem und kristallinem Celecoxib sowie Arginin; (B) Ausschnitt der in (A) gekennzeichneten Banden

Das CEL-Molekül enthält verschiedene funktionelle Gruppen, welche für die Ausbildung molekularer Wechselwirkungen zur Verfügung stehen (Abbildung 1). Gupta et al. [104] untersuchten die Wechselwirkungen des kristallinen CEL im Vergleich zur amorphen Substanz. In kristallinem CEL konnten intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Elektronendonatoren, also einem Sauerstoffatom des Sulfonamids, dem 2-N des Pyrazolrings und den Fluoratomen der Trifluormethylgruppe, mit der –NH-Gruppe des Sulfonamids als Elektronenakzeptor nachgewiesen werden. Der Sulfonamid-Stickstoff verliert seine Elektronendonatoreigenschaft aufgrund des elektronenziehenden Effekts der Sauerstoffatome und der resultierenden Delokalisierung der Elektronen über die Sulfonamidfunktion [105]. In amorphem CEL treten ebenfalls Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den genannten Gruppen auf, wobei sich die einzelnen Moleküle zueinander anders anordnen als in der kristallinen Form. Hieraus resultieren insgesamt kürzere Bindungslängen in der amorphen Form, was auf eine verstärkte Wasserstoffbrückenbindung zwischen den beteiligten Gruppen zurückzuführen ist [104].

Das Raman-Spektrum des kristallinen CEL zeigt charakteristische Banden bei 1549 cm^{-1} (–NH-Deformationsschwingung), 1227 cm^{-1} (–CF-Valenzschwingung, symmetrisch) und 1160 cm^{-1} (-S=O-Valenzschwingung, symmetrisch). Im Spektrum der amorphen Substanz verschieben sich die Banden der –NH- und –CF-Schwingung zu höheren Wellenzahlen von 1557 cm^{-1} ($\Delta\tilde{\nu}$ = 8 cm^{-1}) und 1238 cm^{-1} ($\Delta\tilde{\nu}$ = 11 cm^{-1}), wohingegen die Bande der –S=O-Valenz-

schwingung bei einer geringeren Wellenzahl von 1157 cm^{-1} ($\Delta\tilde{\nu}$ = -3 cm^{-1}) liegt. Dies stimmt mit den von Gupta et al. [104] beschriebenen Veränderungen in den Spektren überein. Das Spektrum des koamorphen SD CEL-ARG zeigt insgesamt die gleichen Banden wie das Spektrum des amorphen CEL. Ein Unterschied ist in einer leichten Verschiebung der Banden bei 1157 cm^{-1} und 1557 cm^{-1} auf 1160 cm^{-1} und 1555 cm^{-1} zu erkennen (Abbildung 6B). Dies deutet auf eine Veränderung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der –S=O- und der –NH-Gruppe des CEL hin. Ob es sich hierbei um Wechselwirkungen mit ARG handelt, kann aufgrund der insgesamt geringen Bandenverschiebungen nicht vollständig beurteilt werden. Möglich wäre zudem, dass bereits kristalline Anteile detektiert werden (Kapitel 3.1.4), wobei das Material zum Zeitpunkt der Aufnahmen noch röntgenamorph war. Andrews et al. [94] konnten zwischen den Spektren einer physikalischen Mischung aus amorphem CEL mit Povidon im Vergleich zu festen Dispersionen mit CEL-Povidon ebenfalls nur minimale Unterschiede feststellen, obwohl Wasserstoffbrückenbindungen anzunehmen sind. Aufgrund der NH-Acidität des CEL könnten in dem koamorphen SD CEL-ARG neben Wasserstoffbrückenbindungen ionische Wechselwirkungen mit der basischen Aminosäure ARG auftreten. Tawa et al. [92] interpretierten in den Spektren kristalliner CEL-Salze die vollständige Abwesenheit der Bande bei 906 cm^{-1} als ionische Wechselwirkung. Da diese Bande durch die Amorphisierung des CEL generell an Breite zu- und an Intensität abnimmt, sind auch hier Unterschiede zwischen dem amorphen CEL und dem koamorphen SD CEL-ARG schwer zu bewerten. Die geringe Differenz der beiden pK_s-Werte von 1,4 lässt vermuten, dass keine ionischen Wechselwirkungen möglich sind, so wie es für ein koamorphes System aus Indometacin und Histidin beschrieben wurde (ΔpK_s = 1,5) [78]. Auch bei der Interaktion des CEL mit dem Enzym Cyclooxygenase 2 treten keine ionischen Wechselwirkungen auf. Die Sulfonamidfunktion des CEL geht in der Bindungstasche Wasserstoffbrückenbindungen mit ARG513, HIS90 und Gln192 ein, die für die Selektivität der Cyclooxygenase 2-Hemmung entscheidend sind [106, 107].

3.1.3 Entwicklung einer Tablettenformulierung

Der Arzneistoff CEL ist in Deutschland in Form von Hartkapseln mit einer Dosierung von 100 bzw. 200 mg zugelassen. Wie bereits beschrieben, zeigt das kristalline CEL eine starke Kohäsivität und eine geringe Kompressibilität, die eine Weiterverarbeitung zu Tabletten nicht zulassen [90]. Die empfohlene Tagesdosis des CEL beträgt 200 mg einmal täglich oder aufgeteilt auf zwei Einzeldosen [108, 109]. Das koamorphe SD CEL-ARG sollte deshalb zu Tabletten mit einer Dosierung von 100 mg weiterverarbeitet werden. Bei einem Massenverhältnis von 1:0,46 CEL:ARG entspricht dies 145,8 mg des sprühgetrockneten Materials. Die hergestellten Tabletten sollten weiterhin die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs bezüglich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten erfüllen [110].

ARG kann als Aminosäure aufgrund des im Molekül vorhandenen primären Amins eine Maillard-Reaktion mit reduzierenden Zuckern eingehen [111]. Diese Inkompatibilität wurde unter anderem für den häufig verwendeten Füllstoff Laktose mit diversen Arzneistoffen beschrieben [112, 113]. Deshalb wurden mit mikrokristalliner Cellulose (MCC) und Mannitol zwei Füllstoffe/Bindemittel ausgewählt, die keinen oder mit $\leq 0{,}1$ % [114] einen vernachlässigbaren Anteil an reduzierenden Zuckern enthalten. MCC zeigt ein plastisches Verformungsverhalten [115] und ist aufgrund ihrer guten Kompaktibilität das am häufigsten verwendete Trockenbindemittel. Sie ist praktisch unlöslich in Wasser [116] und kann die

Zerfallseigenschaften von Tabletten positiv beeinflussen [117]. Die in dieser Arbeit verwendete silifizierte MCC enthält 2 % (w/w) hochdisperses Siliciumdioxid, das physikalisch an die MCC-Partikel gebunden ist [118]. Der Vorteil der silifizierten MCC gegenüber den üblichen MCC-Qualitäten liegt in ihrer verbesserten Kompaktibilität, wodurch bei geringeren Pressdrücken festere Tabletten erhalten werden [119]. Die erhöhte Kompaktibilität der silifizierten MCC könnte für die Tablettierung der koamorphen Substanz vorteilhaft sein, da bei Verwendung geringerer Pressdrücke die mechanische Belastung und somit das Kristallisationsrisiko reduziert wird. Mannitol, das ebenfalls ein plastisches Verformungsverhalten aufweist [120], ist im Gegensatz zu MCC gut löslich in Wasser [114]. Es ist nicht hygroskopisch und nimmt selbst während der Lagerung bei hohen Feuchten kaum Wasser auf [121]. Diese Eigenschaft ist für die Verwendung in Kombination mit amorphen Substanzen vorteilhaft, da Feuchtigkeit eine Kristallisation provozieren kann (Kapitel 1.3). Mannitol-Tabletten zeigen einen schnellen Zerfall, der aufgrund der guten Wasserlöslichkeit des Mannitols meist durch eine Erosion der Oberfläche erfolgt [122]. Ferrari et al. [123] postulierten, dass deshalb die Porosität von Mannitol-Tabletten für den Tablettenzerfall von untergeordneter Bedeutung ist. Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Parteck® M200 handelt es sich um eine sprühgetrocknete Qualität des Mannitols, welche die thermodynamisch stabile β-Modifikation enthält [124]. Eine während der Tablettierung eintretende Umwandlung in eine andere polymorphe Form wurde von Debord et al. [125] und Wagner [126] ausgeschlossen. Als Zerfallshilfsmittel wurden Croscarmellose-Natrium und Crospovidon ausgewählt, deren Wirkung auf unterschiedlichen Zerfallsmechanismen beruht. Quodbach und Kleinebudde [127] schrieben Croscarmellose-Natrium einen Quellungs-mechanismus zu, während Crospovidon einen Formgedächtniseffekt zeigt. Dieser kann durch den angewandten Tablettierdruck beeinflusst werden [128]. Die üblichen Anteile der Zerfallshilfsmittel Croscarmellose-Natrium bzw. Crospovidon in einer Tablette liegen bei 0,5 bis 5 % und 2 bis 5 % [129]. Wie bereits beschrieben, war das sprühgetrocknete Material klebrig und agglomerierte stark, was durch eine weitere Trocknung im Vakuumtrockenschrank vermindert werden konnte. Hierdurch kam es wiederum zu einer starken elektrostatischen Aufladung und weiterhin zur Agglomeration. Um die Fließeigenschaften zu verbessern und eine gleichförmige Verteilung des sprühgetrockneten Materials innerhalb der Tablettiermischung sicherzustellen, wurde hochdisperses Siliciumdioxid zugesetzt. Magnesiumstearat diente als Schmiermittel.

Es wurden Tablettenformulierungen mit unterschiedlicher Zusammensetzung untersucht, wobei die Art und Menge des verwendeten Füllstoffs bzw. des Zerfallshilfsmittels variierte (Tabelle 4). Eine Schwierigkeit während der Formulierungsentwicklung stellte vor allem die geringe insgesamt zur Verfügung stehende Materialmenge von etwa 50 g SD CEL-ARG dar. Deshalb konnten nur kleine Ansätze der Tablettiermischungen hergestellt werden (Kapitel 6.2.7). Es wurden einzelne Tabletten bei Tablettierdrücken von 32 bis 380 MPa verpresst und deren Porosität (Kapitel 6.3.3) sowie Druckfestigkeit (Kapitel 6.3.4) bestimmt. Zur Prüfung der Zerfallszeiten (Kapitel 6.3.5) wurden für die Formulierungen A – G die Bruchstücke des Druckfestigkeitstests verwendet und für Formulierung H ganze Tabletten.

Tabelle 4: Zusammensetzung [%] der verschiedenen Tablettenformulierungen mit einer Dosierung von 100 mg (A – G) oder 50 mg CEL (H); Tablettengewicht: 200 mg, Durchmesser: 8 mm

Formulierung	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**G**	**H**
SD CEL-ARG	72,8	72,8	72,8	72,8	72,8	72,8	72,8	36,4
Mannitol	24,2	–	16,2	6,2	21,2	16,2	6,2	56,6
silifizierte MCC	–	24,2	–	–	–	–	–	–
Crospovidon	2,0	2,0	10,0	20,0	–	–	–	–
Croscarmellose-Natrium	–	–	–	–	5,0	10,0	20,0	5,0
Magnesiumstearat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
hochdisperses Siliciumdioxid	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0

Die mit Mannitol hergestellten Tabletten weisen in Abhängigkeit vom Tablettierdruck Porositäten von 25 bis 10 % und Druckfestigkeiten von 1 bis 5 MPa auf. Die Verwendung der silifizierten MCC (Formulierung B) resultiert hingegen selbst bei geringen Pressdrücken in Tabletten mit einer zu hohen Festigkeit über 3,6 MPa, weshalb diese nicht weiter verwendet wird. Insgesamt zeigen aber alle Formulierungen, die Crospovidon als Zerfallshilfsmittel enthalten (A – D), unabhängig von dessen Anteil in der Tablette, keinen Zerfall. Alle untersuchten Tablettenbruchstücke sind nach 120 min noch fast vollständig intakt. Für die Formulierungen mit Croscarmellose-Natrium (E – G) liegt die Zerfallszeit der einzelnen Bruchstücke bei etwa 30 min, wobei diese nicht zerfallen sondern von der Oberfläche erodieren. Hierauf hat weder der Anteil des Zerfallshilfsmittels in der Tablette, noch der angewandte Pressdruck einen Einfluss. In den REM-Aufnahmen der Tablettenoberfläche von Formulierungen mit Mannitol und 20 % Zerfallshilfsmittel nach Kontakt mit Wasser sind zahlreiche nadelförmige Kristalle zu erkennen (Abbildung 7). Dabei handelt es sich um kristallisiertes CEL, das auf der Tablettenoberfläche eine hydrophobe, schlecht wasserlösliche Schicht ausbildet. Diese kann das Eindringen von Wasser in das Tabletteninnere und somit den Zerfall der Tablette verhindern. Die Aufnahme der Formulierung mit Crospovidon zeigt eine glatte Oberfläche, wohingegen mit Croscarmellose-Natrium eine unregelmäßige, teilweise poröse Oberflächenstruktur erhalten wird. Im Vergleich zu Crospovidon ermöglicht Croscarmellose-Natrium trotz der Kristallisation des Arzneistoffs bei ähnlicher Druckfestigkeit und Porosität der Tablette ein besseres Eindringen des Wassers und somit den Zerfall.

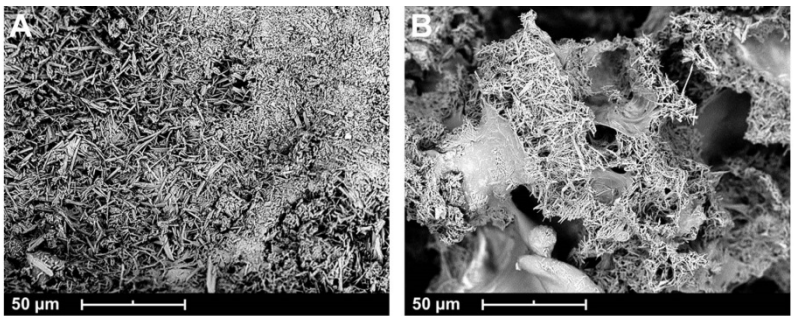

Abbildung 7: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Tabletten mit SD CEL-ARG nach Kontakt mit Wasser; die Formulierungen enthalten Mannitol als Füllstoff und (A) 20 % Crospovidon bzw. (B) 20 % Croscarmellose-Natrium als Zerfallshilfsmittel

Um die Zerfallszeit weiter zu verkürzen, wurde die Arzneistoffbeladung der Tabletten von 100 mg auf 50 mg CEL (72,8 mg SD CEL-ARG) reduziert (Formulierung H). Eine Erhöhung des Tablettengewichts durch Füllstoffzugabe und eine damit verbundene Reduktion der Arzneistoffbeladung war mit der zur Verfügung stehenden Presse unter Beibehaltung des Tablettendurchmessers nicht möglich. Aufgrund der geringen Schüttdichte der Tablettiermischung war die Matrize bereits mit 200 mg vollständig befüllt. Der Anteil an hochdispersem Siliciumdioxid und Magnesiumstearat wurde erhöht, um die Fließeigenschaften der Tablettiermischung weiter zu verbessern. Die resultierenden Tabletten zeigen, neben einer ausreichenden Festigkeit, einen Zerfall ganzer Tabletten innerhalb von 10 min, was mit unter 15 min den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entspricht. Wie zuvor bei der höheren Arzneistoffbeladung beobachtet, erfolgt der Zerfall über eine Erosion der Tablettenoberfläche, was in den Eigenschaften des Mannitols begründet liegt. Da es, wie im nachfolgenden Kapitel beschrieben, noch während der Formulierungsentwicklung zu einer Kristallisation des Arzneistoffs im SD CEL-ARG kam, wurden die hergestellten Tabletten nicht weiter untersucht.

3.1.4 Stabilitätsuntersuchungen

Um eine Veränderung der Festphaseneigenschaften des koamorphen Materials über die Lagerungszeit feststellen zu können, wurde das SD CEL-ARG bei 25 °C und 40 °C über Trockenmittel und bei 25 °C/60 % r.F. offen gelagert (Kapitel 6.3.22). Die Proben wurden in regelmäßigen Abständen mittels Rasterelektronenmikroskopie (Kapitel 6.3.18) und Röntgenpulverdiffraktometrie (Kapitel 6.3.13) untersucht.

Abbildung 8 zeigt eine REM-Aufnahme des SD CEL-ARG nach 1-monatiger Lagerung bei 25 °C über Trockenmittel im Vergleich zu kristallinem CEL. Neben den kugelförmigen sprühgetrockneten Partikeln des koamorphen CEL-ARG sind die, für die stabile Form III des Arzneistoffs typischen, nadelförmigen Kristalle erkennbar.

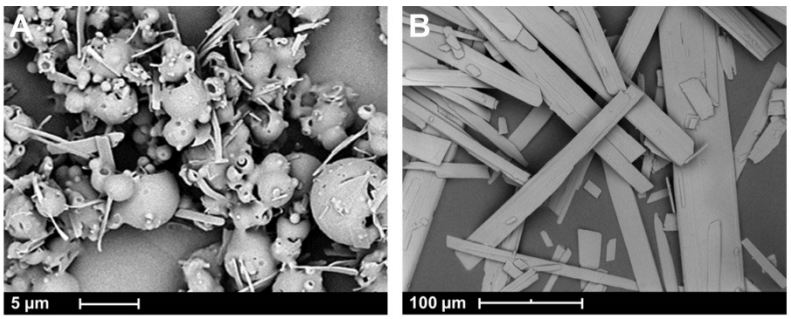

Abbildung 8: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von (A) SD CEL-ARG nach 1-monatiger Lagerung bei 25 °C über Trockenmittel im Vergleich zu (B) ungemahlenem kristallinem CEL

Das in Abbildung 9 dargestellte Röntgendiffraktogramm des SD CEL-ARG nach 1-monatiger Lagerung bei 25 °C über Trockenmittel bestätigt die Erkenntnisse aus den REM-Aufnahmen. Obwohl die Verschiebung der Basislinie auf einen amorphen Anteil hinweist, sind Röntgenreflexe im Bereich von 10 bis 30° 2θ zu erkennen, die größtenteils der stabilen Form III des CEL zuzuordnen sind. Zusätzliche Reflexe bei 10,3, 13,8 und 25,7° 2θ deuten darauf hin, dass in den Lagerungsproben auch die von Ferro und Miyake [87] beschriebene metastabile

Form II vorzufinden ist. Die Abwesenheit der für ARG charakteristischen Röntgenreflexe im Bereich von 16 bis 19° 2θ und bei 27,4° 2θ lässt annehmen, dass zu diesem Zeitpunkt noch keine oder nur eine geringe, nicht detektierbare Kristallisation der Aminosäure stattgefunden hat. Proben, die bei 40 °C über Trockenmittel gelagert wurden, zeigen ein vergleichbares Diffraktogramm, wohingegen die Kristallisation des CEL durch die Lagerung bei einer relativen Feuchte von 60 % weiter fortgeschritten ist (Daten nicht gezeigt). Da sich ARG bei höherer relativer Feuchte in ein Dihydrat umwandelt (siehe Kapitel 3.3.4, Abbildung 45A), könnte die Aminosäure nach längerer Lagerung bei 60 % r.F. in Form des Solvats auskristallisieren.

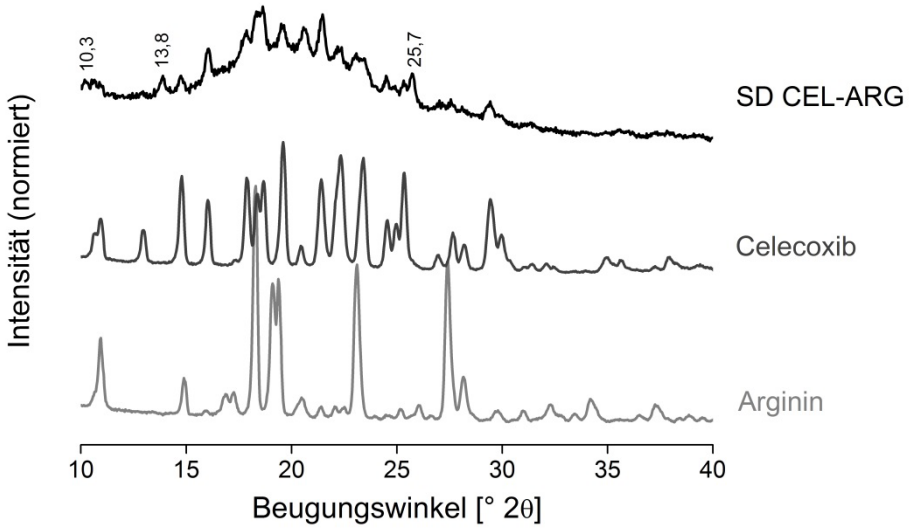

Abbildung 9: Ausschnitt des Röntgendiffraktogramms von koamorphem SD CEL-ARG nach 1-monatiger Lagerung bei 25 °C über Trockenmittel im Vergleich zu kristallinem Celecoxib und Arginin; Intensitäten von Celecoxib und Arginin wurden um den Faktor 3 reduziert

Paradkar et al. [130] beschrieben für amorphes CEL, welches über das schnelle Abkühlen einer Schmelze hergestellt wurde, eine physikalische Stabilität von mindestens drei Monaten. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Gupta et al. [131], die während der Lagerung von amorphem CEL bei 25 °C/0 % r.F. bereits nach wenigen Tagen eine Kristallisation beobachteten. Der Zusatz von mindestens 3 % (w/w) Povidon K29/32 konnte diese über den untersuchten Zeitraum von 75 Tagen unterbinden. Auch die Verwendung des Polymers Eudragit® EPO (EPO) zur Herstellung einer amorphen CEL-Formulierung mittels Schmelzextrusion führte bei 25 °C/60 % r.F. zu einer Lagerungsstabilität von mindestens 6 Monaten [83]. Die Kristallisation des Arzneistoffs in koamorphem SD CEL-ARG innerhalb eines Monats bei milden Lagerungsbedingungen zeigt somit eine unzureichende Stabilisierung des CEL in seiner amorphen Form auf. Ein Grund hierfür sind vermutlich die geringen molekularen Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Aminosäure. In diesem Zusammenhang könnte sich auch die hohe Arzneistoffbeladung negativ auswirken. Weitere Mischungsverhältnisse als das hier verwendete stöchiometrische Verhältnis von 1:1 wurden jedoch nicht untersucht. Eine durch den erhöhten Restlösungsmittelgehalt hervorgerufene Kristallisation kann ausgeschlossen werden, da nach der Optimierung der Sprühtrocknungsparameter hergestelltes SD CEL-ARG keine Verbesserung der physikalischen Stabilität zeigte [99].

3.1.5 Zusammenfassung

Die Festphasencharakterisierung des SD CEL-ARG zeigt zunächst, dass dieses Modellsystem mittels Sprühtrocknung amorphisiert werden kann. Die geringen Veränderungen des thermischen Verhaltens sowie der Raman-Spektren im Vergleich zu amorphem CEL lassen auf schwache molekulare Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und der Aminosäure schließen.

Während der Entwicklung einer Tablettenformulierung für das SD CEL-ARG erweist sich die silifizierte MCC aufgrund zu hoher Druckfestigkeiten und langer Zerfallszeiten der Tabletten selbst bei niedrigen Pressdrücken als ungeeignet. Mit Mannitol können hingegen über einen breiten Bereich an Pressdrücken Tabletten mit unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften hergestellt werden. Die anfänglich gewählte Arzneistoffbeladung führt zu schlecht zerfallenden Tabletten. Dies kann durch die Verwendung von Croscarmellose-Natrium als Zerfallshilfsmittel und Mannitol als schnelllöslichen Füllstoff sowie eine Reduktion der Arzneistoffbeladung verbessert werden. Da die hergestellten Tabletten während der Zerfallstests hauptsächlich erodieren, hat der Anteil des enthaltenen Sprengmittels nur einen geringen Einfluss auf die Zerfallszeit. Nachteilig auf den Zerfall wirkt sich allerdings die schnelle Kristallisation des CEL an der Tablettenoberfläche bei Kontakt mit Wasser aus. Diese weist darauf hin, dass die Stabilisierung des CEL durch die Aminosäure in wässrigen Medien nicht ausreicht, um eine Verbesserung des Freisetzungsverhaltens zu erreichen. Dennoch kann mit der optimierten Tablettenformulierung die Anforderung des Europäischen Arzneibuchs hinsichtlich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten erfüllt werden.

Die schwachen molekularen Wechselwirkungen zwischen CEL und ARG resultieren in einer unzureichenden Stabilisierung des Arzneistoffs in seinem amorphen Zustand. Da dies eine schnelle Kristallisation des CEL sowohl während der Lagerung als auch in wässrigem Medium nach sich zieht, wurde die Kombination aus CEL und ARG als koamorphes Modellsystem nicht weiterführend betrachtet. Im Folgenden wurde ein weiterer Modellarzneistoff ausgewählt, für den die entwickelte Tablettenformulierung verwendet wurde.

3.2 Sprühgetrocknetes koamorphes Indometacin-Arginin

3.2.1 Einleitung

Als weiteres koamorphes Modellsystem wurde Indometacin (IND) in Kombination mit Arginin (ARG) in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 untersucht (Abbildung 10). Dies entspricht einem Massenverhältnis von 1:0,49. Indometacin ist ein nicht-steroidales Antirheumatikum [132], das aufgrund seiner schlechten Wasserlöslichkeit von 2,5 mg/L [133] der BCS Klasse II zugeordnet wird [134]. Der Verteilungskoeffizient (*n*-Oktanol/Wasser) beträgt 4,3 [133] und der pK_s-Wert der Carboxylgruppe 4,5 [135]. Der kristalline Arzneistoff liegt als weißes Pulver vor, wohingegen Lösungen in polaren Lösungsmitteln und die amorphe Substanz gelb gefärbt sind [136, 137]. Indometacin kann in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen vorliegen, die in Kapitel 3.2.6 näher aufgeführt werden. Soweit keine weitere Differenzierung erfolgt, ist im Folgenden kristallines Indometacin mit der stabilen γ-Form gleichzusetzen.

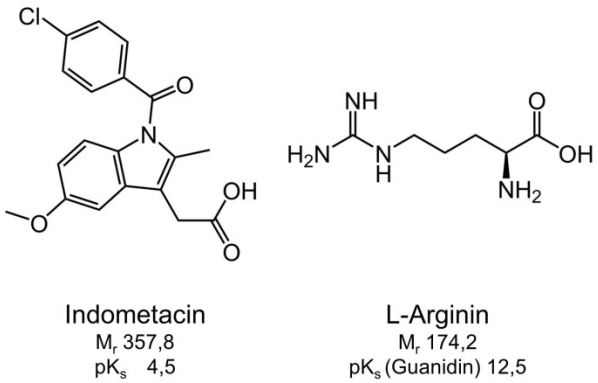

Abbildung 10: Chemische Strukturen von Indometacin und L-Arginin

Indometacin wird häufig als Modellarzneistoff eingesetzt, um die Eignung neuer Entwicklungsansätze zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit bzw. Löslichkeit zu evaluieren. Neben kristallinen Formulierungen, wie z.B. Granulaten [138-140] und Kokristallen [141, 142], sind kristalline bzw. amorphe Salze [143, 144] und Cyclodextrin-Einschluss-verbindungen [145-147] beschrieben. Auch feste glasartige Lösungen mit verschiedenen Polymeren [148-151] sowie mesoporöse Silikapartikel [152] wurden untersucht. Eine weitere Möglichkeit die Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit von IND zu verbessern, stellt dessen Koamorphisierung mit ARG dar. Löbmann et al. [66] zeigten, dass die Kaltvermahlung der beiden Substanzen zu einem amorphen Produkt führt. Dieses war über den untersuchten Zeitraum von 6 Monaten physikalisch stabil. Zudem lag die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit im Vergleich zu kristallinem und amorphem IND um den Faktor 200 höher. Eine Erklärung konnte in den ionischen Wechselwirkungen zwischen dem sauren Arzneistoff und der basischen Aminosäure gefunden werden [72]. In weiteren Untersuchungen entwickelten Jensen et al. [78] einen Sprühtrocknungsprozess, der ein *Scale up* der Herstellung des koamorphen IND-ARG ermöglichen soll. Wie für das SD CEL-ARG beschrieben, lag hierbei die Schwierigkeit in der Auswahl eines gemeinsamen Lösungsmittels für die beiden Ausgangsstoffe. Im Rahmen dieser Arbeit sollte das am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen hergestellte, sprühgetrocknete IND-ARG (SD IND-ARG; Kapitel 6.2.1) charakterisiert und zu einer festen Arzneiform weiterverarbeitet werden. Im Fokus standen hierbei die Festphaseneigenschaften, das

Freisetzungsverhalten sowie die physikalische Stabilität des sprühgetrockneten Pulvers im Vergleich zu den Tabletten.

3.2.2 Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials

Das SD IND-ARG-Pulver weist eine Gelbfärbung auf, die auf das Vorliegen von amorphem IND hindeutet. Die REM-Aufnahme zeigt die charakteristischen sprühgetrockneten Hohlkugeln und teilweise Bruchstücke hiervon (Abbildung 11A). Wie auch für SD CEL-ARG beschrieben, neigen die Partikel zur Agglomeration, was durch die kleine Partikelgröße (< 5 µm) begründet ist. Ein Zusammenfließen der Partikel ineinander kann im Gegensatz zu SD CEL-ARG nicht beobachtet werden. Der Wassergehalt, bestimmt mittels Karl-Fischer-Titration (Kapitel 6.3.8), liegt bei 3,3 ± 0,0 % (n = 3; MW ± s; Kapitel 3.3.3). In der polarisationsmikroskopischen Aufnahme sind keine Kristalle erkennbar und die sichtbare Auslöschung des Lichts deutet auf die Amorphizität der Probe hin (Abbildung 11B). Auch das Röntgendiffraktogramm des SD IND-ARG zeigt im Vergleich zu kristallinem IND und ARG keine charakteristischen Röntgenreflexe der Ausgangssubstanzen (Abbildung 12). Aufgrund der fehlenden Fernordnung kommt es zu einem Versatz der Basislinie.

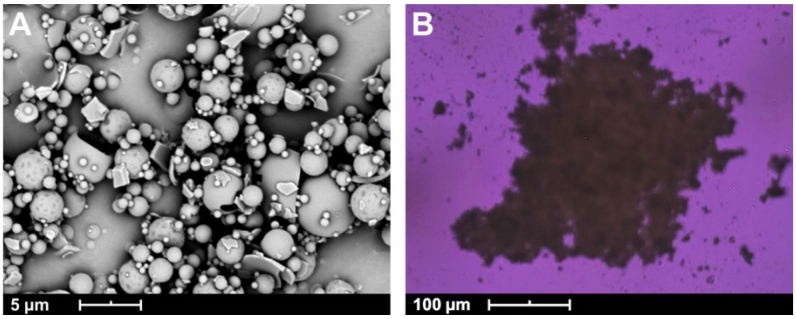

Abbildung 11: (A) Rasterelektronenmikroskopische und (B) polarisationsmikroskopische Aufnahme von koamorphem SD IND-ARG

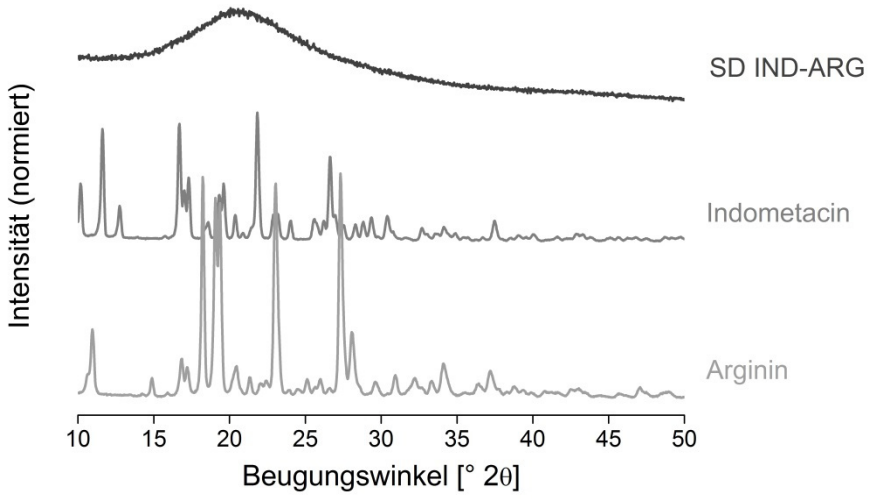

Abbildung 12: Röntgendiffraktogramm von koamorphem SD IND-ARG im Vergleich zu kristallinem Indometacin und Arginin; Intensitäten von Indometacin und Arginin wurden um den Faktor 3 reduziert

Im Thermogramm zeigt kristallines IND einen scharfen Schmelzpeak bei 159,8 ± 0,1 °C mit einer Enthalpie ΔH von 110,2 ± 0,5 J/g (n = 3; MW ± s; Abbildung 13A). Beim Abkühlen kommt es bei der gewählten Abkühlrate zu keiner Kristallisation, weshalb in der zweiten Aufheizkurve bei 43,8 ± 0,8 °C ein Glasübergang detektiert wird. Gleichzeitig findet eine Enthalpierelaxation statt. Obwohl es auch in amorphem IND oberhalb des Glasübergangs zu einem Anstieg der molekularen Beweglichkeit kommt [153], tritt im Gegensatz zu CEL bei steigender Temperatur keine Kristallisation ein. Dies ist vermutlich darin begründet, dass IND im amorphen Zustand als cyclisches Dimer vorliegt, das über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Carboxylgruppen stabilisiert wird [154, 155]. Das kristalline ARG zeigt, wie zuvor beschrieben (Kapitel 3.1.2), eine Verdampfungsenthalpie bei 100 °C sowie mehrere Zersetzungsenthalpien bei Temperaturen über 200 °C.

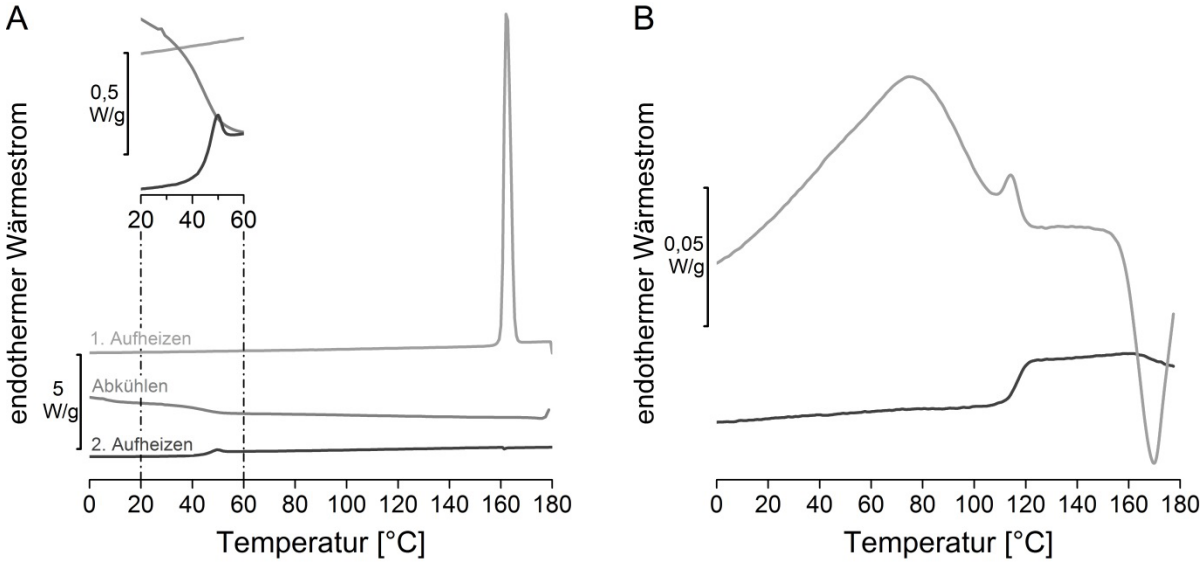

Abbildung 13: (A) Thermogramm von kristallinem Indometacin; Aufheizrate: 10 °C/min, Abkühlrate: -20 °C/min; (B) Totale (hellgrau) und reversierende (dunkelgrau) Wärmestromkurve von koamorphem SD IND-ARG; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

Zur Bestimmung des thermischen Verhaltens des SD IND-ARG wurde die temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie (mDSC, Kapitel 6.3.11) verwendet. Im Vergleich zur herkömmlichen DSC bietet diese den Vorteil, dass überlagerte Effekte besser aufgetrennt werden können. Hierzu wird der gemessene Wärmestrom in den reversierenden und den nicht-reversierenden Wärmestrom aufgeteilt. Reversierende Effekte beruhen hauptsächlich auf Veränderungen der Wärmekapazität der Probe, wie im Fall eines Glasübergangs, und auf Schmelzvorgängen. Nicht-reversierende Effekte kommen durch kinetische Prozesse zustande, wie z.B. eine Kristallisation oder eine Verdampfung. Diskutiert werden im Folgenden die reversierende Wärmestromkurve $\dot{Q}_{rev}$ und die totale Wärmestromkurve $\dot{Q}_{total}$, die den Mittelwert des modulierten Wärmestroms darstellt. In der $\dot{Q}_{rev}$-Kurve des SD IND-ARG ist bei 116,1 ± 0,4 °C ein Glasübergang mit einer Wärmekapazitätsänderung Δc_p von 0,44 ± 0,10 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ zu erkennen (n = 3; MW ± s; Abbildung 13B). Dies entspricht annähernd den Gasübergangstemperaturen, die Jensen et al. [78] für das kaltvermahlene (117,5 ± 0,4 °C) und das sprühgetrocknete (114,1 ± 1,0 °C) koamorphe IND-ARG publizierten. Zuvor diskutierten Löbmann et al. [66] für kaltvermahlenes IND-ARG, das unter denselben

Bedingungen hergestellt wurde, eine T_g von 64,1 ± 1,4 °C. In diesem Bereich wurde in der $\dot{Q}_{rev}$-Kurve des hier untersuchten SD IND-ARG keine T_g detektiert, weshalb auf das Vorliegen eines einphasigen Systems geschlossen werden kann. Eine Schmelzenthalpie von kristallinem IND ist nicht sichtbar. Die deutlich höhere experimentell ermittelte T_g im Vergleich zu der nach Gordon-Taylor theoretisch berechneten T_g von 47,5 °C (Kapitel 6.3.12) deutet auf starke intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den beiden Komponenten hin. Das von Tong und Zografi [144] untersuchte amorphe IND-Natriumsalz zeigte mit einer T_g von 121 °C und einer Δc_p von 0,33 ± 0,03 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ ($n \geq 10$) eine vergleichbar hohe T_g bei einer ähnlichen Änderung der Wärmekapazität.

Die Verdunstung des enthaltenen Wassers führt in der $\dot{Q}_{total}$-Kurve des SD IND-ARG bis etwa 100 °C zu einem breiten endothermen Ereignis. Diesem schließt sich ein Relaxationspeak im Bereich des Glasübergangs an, der auf den Abbau innerer Spannungen hindeutet. Ein exothermer Peak ab 150 °C zeigt eine auftretende Kristallisation an. Da für IND im Bereich seiner Schmelztemperatur keine Kristallisation zu erwarten ist, wird diese dem ARG zugeschrieben. Jensen et. al [75, 77] beobachteten in koamorphen Arzneistoff-Aminosäure-Systemen mit ARG oder TRP ebenfalls eine Kristallisation der Aminosäure oberhalb des Glasübergangs. Die Kristallisationsenthalpie des ARG kann nicht bestimmt werden, da bei Temperaturen ab 185 °C eine starke Basisliniendrift einsetzt.

Die Untersuchung mittels Heiztischmikroskopie zeigt ebenfalls einen Glasübergang, der aufgrund der schlechteren Wärmeübertragung im Vergleich zur mDSC erst bei ca. 130 °C eintritt (Abbildung 14). In der erhaltenen transparenten Masse sind zunächst keine Kristalle zu erkennen. Ab einer Temperatur von 160 °C kommt es punktuell zu einer Nukleation und zu sichtbarem Wachstum von ARG-Kristallen. Demzufolge scheinen die starken ionischen Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und der Aminosäure bei steigender molekularer Beweglichkeit nicht auszureichen, um eine Anordnung der ARG-Moleküle im Kristallgitter zu verhindern. Da wahrscheinlich bei steigender Temperatur die Viskosität der Masse abnimmt, wäre zudem eine Entmischung in eine hydrophile, ARG-reiche und eine hydrophobe, IND-reiche Phase möglich. Dies kann eine Reduktion der Interaktionen und somit eine Kristallisation nach sich ziehen.

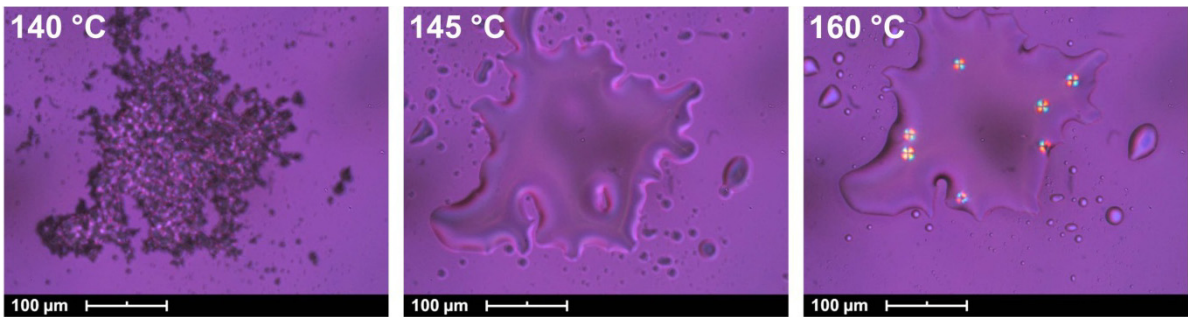

Abbildung 14: Fotografien von SD IND-ARG unter dem Heiztischmikroskop; Aufheizrate: 2 °C/min

Die spezifischen Wechselwirkungen zwischen IND und ARG wurden mithilfe der Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie unter abgeschwächter Totalreflexion untersucht (ATR-FTIR-Spektroskopie; Kapitel 6.3.15). Eine Verwendung der Raman-Spektroskopie war aufgrund der Fluoreszenz des IND im amorphen Zustand nicht möglich. Heinz et al. [156] und Savolainen et al. [157] konnten zwar mithilfe einer multivariaten Datenanalyse amorphe Anteile des IND in

Mischungen mit der kristallinen Substanz quantitativ bestimmen, allerdings war eine lange Bestrahlung der Proben nötig, um Störungen durch die Fluoreszenz zu mindern. Da es hierbei durch eine Temperaturerhöhung zu einer Veränderung der koamorphen Proben kommen kann, wurde diese Methode nicht verwendet. Das FTIR-Spektrum einer physikalischen Mischung aus IND und ARG zeigt nur die charakteristischen Banden des kristallinen IND. Dies ist auf den niedrigeren Anteil des ARG in der Mischung sowie die geringere IR-Aktivität zurückzuführen. Da ARG nicht in die amorphe Form überführt werden konnte, liegt hierfür kein Vergleichsspektrum vor. Die Spektren des koamorphen SD IND-ARG im Vergleich zu amorphem Indometacin (Kapitel 6.2.4) sowie den kristallinen Ausgangssubstanzen sind in Abbildung 15 dargestellt.

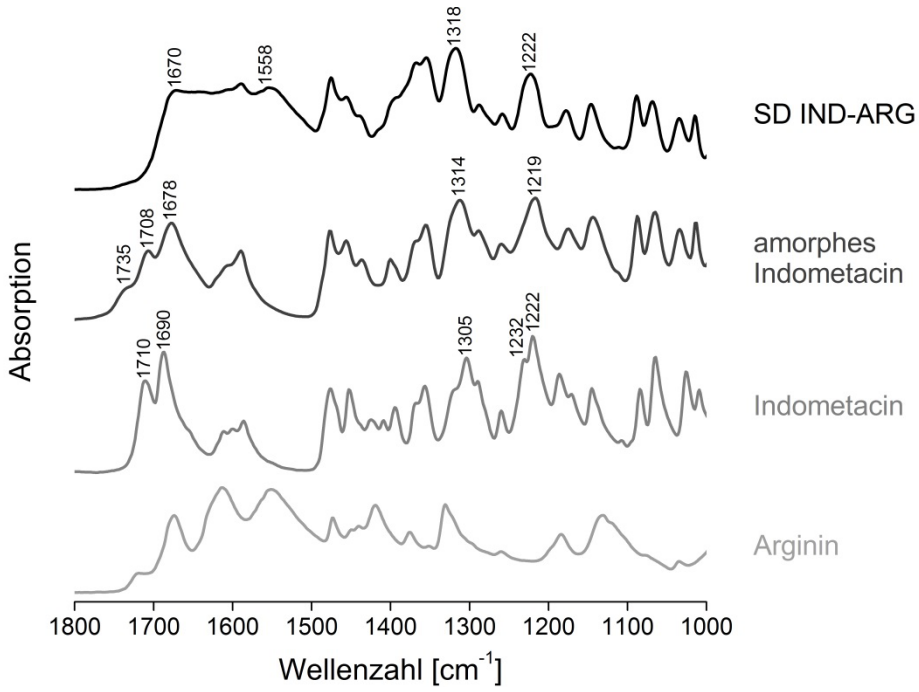

Abbildung 15: ATR-FTIR-Spektrum von koamorphem SD IND-ARG im Vergleich zu amorphem Indometacin sowie den kristallinen Ausgangssubstanzen

Der atomare Aufbau von IND-Kristallen wurde eingehend von Kistenmacher und Marsh [158] mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Demzufolge liegen in der Elementarzelle zwei IND-Moleküle vor, die über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Carboxylgruppen ein cyclisches Dimer ausbilden. Das Spektrum zeigt deshalb im Bereich von 1650 bis 1750 cm^{-1} eine charakteristische Doppelbande (Abbildung 15). Diese kann der asymmetrischen Valenzschwingung der Carboxylgruppe bei 1710 cm^{-1} und der Valenzschwingung der Benzoylgruppe bei 1690 cm^{-1} zugeordnet werden.

Taylor und Zografi [154] und Strachan et al. [155] stellten fest, dass es in der amorphen Form ebenfalls zur Ausbildung cyclischer IND-Dimere kommt, wobei die Moleküle in einer anderen Konformation vorliegen. Im Spektrum ist neben den Banden bei 1708 cm^{-1} und 1678 cm^{-1} eine Schulter bei 1735 cm^{-1} zu erkennen. Strachan et al. [155] zufolge kommt diese durch die Dimerbildung zustande. Taylor und Zografi [154] vermuteten hingegen, dass die IND-Moleküle im amorphen Zustand neben cyclischen Dimeren teilweise Ketten ausbilden. Sie ordneten die Valenzschwingung bei 1735 cm^{-1} der freien Carboxylgruppe endständiger Moleküle zu. Yuan et

al. [159] diskutierten im Rahmen von Untersuchungen des amorphen IND mittels Festphasen-Kernspinresonanzspektroskopie neben den Carboxylsäuredimeren ebenfalls das Auftreten ungeordneter Carboxylsäureketten. Darüber hinaus wurden Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Carboxyl- und der Amidgruppe beobachtet, während ein gewisser Anteil des IND keine Bindungen eingeht. In den FTIR-Spektren des amorphen IND zeigen sich neben einer allgemeinen Verbreiterung der Banden weitere Unterschiede gegenüber dem kristallinen IND im Bereich von 1200 bis 1350 cm^{-1} (Abbildung 15). Diese wurden auf eine Deformation der Bindungswinkel des Indolrings und des Chlorbenzoylrings zurückgeführt [155].

Das Spektrum des koamorphen SD IND-ARG zeigt im Bereich von 1000 bis 1500 cm^{-1} vergleichbare Banden wie das Spektrum des amorphen IND, was auf eine erfolgreiche Amorphisierung des Gemisches schließen lässt. Wie bereits von Löbmann et al. [72] beschrieben, bilden sich durch die Koamorphisierung ionische Wechselwirkungen zwischen der Carboxylgruppe des IND und der Guanidingruppe des ARG aus, was aufgrund der hohen Differenz der beiden pK_s-Werte ($\Delta pK_s = 8$) zu erwarten war. Im Vergleich zu amorphem IND verschiebt sich die Bande der Benzoyl-Valenzschwingung von 1678 cm^{-1} auf 1670 cm^{-1} ($\Delta\tilde{\nu} = -8\ cm^{-1}$). Die Bande der asymmetrischen Carboxyl-Valenzschwingung bei 1708 cm^{-1} geht in eine Bande bei 1558 cm^{-1} über, die der asymmetrischen Valenzschwingung der deprotonierten Carboxylgruppe zuzuordnen ist. Da die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den IND-Molekülen nun unterbunden sind, und sich weder Dimere noch Ketten ausbilden können, wird die Schulter bei 1735 cm^{-1} nicht mehr detektiert. Eine vergleichbare Verschiebung der Carbonyl-Valenzschwingungen wurde von Tong und Zografi [144] für das amorphe IND-Natriumsalz beschrieben. Physiologisch hat IND, im Gegensatz zum selektiven Cyclooxygenase 2-Inhibitor CEL, eine hohe Affinität zur Cyclooxygenase 1. In deren aktiven Zentrum geht die Carboxylatgruppe des IND ebenfalls eine ionische Wechselwirkung mit der Guanidingruppe des ARG120 ein [106, 160].

3.2.3 Herstellung und Charakterisierung der Tabletten

IND ist in Deutschland, neben flüssigen und halbfesten Zubereitungen, in Form von Hartkapseln und Tabletten mit einer Dosierung von 25 bzw. 50 mg zugelassen. Zudem sind Retardkapseln mit 75 mg IND verfügbar. Die empfohlene Tagesdosis beträgt in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung 50 bis 150 mg verteilt auf 1 bis 3 Einzelgaben [161, 162]. Das koamorphe SD IND-ARG sollte deshalb zu Tabletten mit einer Dosierung von 50 mg weiterverarbeitet werden. Dies entspricht bei einem Massenverhältnis von 1:0,49 IND:ARG 74,4 mg des sprühgetrockneten Materials. Verwendet wurde die zuvor für das SD CEL-ARG entwickelte Tablettenformulierung (Tabelle 5; Kapitel 3.1.3). Die Tabletten mit koamorphem SD IND-ARG (TAB SD IND-ARG) wurden bei verschiedenen Pressdrücken hergestellt und hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften charakterisiert. Sie sollten den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs bezüglich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten [110] und der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen [163] entsprechen. Zum Vergleich wurden Tabletten, die kristallines IND und ARG in einer physikalischen Mischung enthalten, mit derselben Formulierung hergestellt und charakterisiert (TAB PM IND-ARG). Tabletten mit kristallinem IND ohne ARG (TAB IND) wurden mit einem Pressdruck von 82 MPa ausschließlich für die Freisetzungsuntersuchungen hergestellt. Wie das SD CEL-ARG zeigt auch das koamorphe SD IND-ARG eine starke Tendenz zur elektrostatischen Aufladung und Agglomeration. Um eine

gleichförmige Verteilung innerhalb der Tablettiermischung zu gewährleisten, wurde zunächst eine Vormischung aus SD IND-ARG und 2,6 % hochdispersem Siliciumdioxid hergestellt, was einem Anteil von 1 % hochdispersem Siliciumdioxid in der Tablettiermischung entspricht. Die verwendeten Pressdrücke sowie die daraus resultierenden Tablettenporositäten, Druckfestigkeiten und Zerfallszeiten sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 5: Zusammensetzung [%] der Tablettenformulierungen mit 50 mg Indometacin (Tablettengewicht: 200 mg, Durchmesser: 8 mm)

	TAB SD IND-ARG	**TAB PM IND-ARG**	**TAB IND**
SD IND-ARG	37,2	–	–
IND (kristallin)	–	25,0	25,0
ARG (kristallin)	–	12,2	–
Mannitol	55,8	55,8	68,0
Croscarmellose-Natrium	5,0	5,0	5,0
hochdisperses Siliciumdioxid	1,0	1,0	1,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0	1,0

Tabelle 6: Eigenschaften von Tabletten mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG bei verschiedenen Tablettierdrücken (Tablettengewicht: 200 mg, Durchmesser: 8 mm; MW ± s)

	Tablettierdruck [MPa]; (n = 10)	**Porosität [%]; (n = 10)**	**Druckfestigkeit [MPa]; (n = 10)**	**Zerfallszeit [min]; (n = 6)**
TAB SD IND-ARG	42,1 ± 1,0	29,3 ± 0,2	0,8 ± 0,1	4,3 ± 1,0
	82,3 ± 1,3	22,3 ± 0,8	2,0 ± 0,2	4,1 ± 0,4
	198,6 ± 2,3	11,1 ± 0,3	4,5 ± 0,3	5,6 ± 1,1
	360,0 ± 5,7	6,0 ± 0,3	4,5 ± 0,7	5,5 ± 0,2
TAB PM IND-ARG	42,1 ± 1,0	27,2 ± 0,3	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0,3
	82,3 ± 1,3	22,2 ± 0,3	1,0 ± 0,0	0,8 ± 0,1
	196,4 ± 4,1	13,4 ± 0,4	3,2 ± 0,2	2,5 ± 0,4
	359,3 ± 4,0	8,1 ± 0,2	4,8 ± 0,2	3,9 ± 0,2

Insgesamt konnten mit beiden Tablettiermischungen unter Variation des Pressdrucks zwischen 42 MPa und 360 MPa intakte Tabletten hergestellt werden, wobei die TAB SD IND-ARG durch das amorphe IND gelb gefärbt sind (Abbildung 16). Die Porositäten liegen in einem Bereich von 29 bis 6 % und unterscheiden sich zwischen den beiden Formulierungen nur geringfügig. Tabletten, die mit einem Pressdruck von 42 MPa hergestellt wurden, sind insgesamt zu weich und zu brüchig, wie auch die geringen Druckfestigkeiten zeigen. Eine Erhöhung des Pressdrucks führt bei TAB SD IND-ARG zu einer Erhöhung der Druckfestigkeit von 0,8 MPa auf 4,5 MPa. Ab einem Pressdruck von 199 MPa hat eine weitere Erhöhung nur noch einen geringen Effekt auf die Festigkeit der Tabletten. Im Vergleich zeigen die TAB PM IND-ARG bis zu einem Pressdruck von 196 MPa geringere Druckfestigkeiten. Die hohe Festigkeit der TAB SD IND-ARG war aufgrund des plastischen Verformungsverhaltens des amorphen Materials zu erwarten. Kristallines IND und kristallines ARG sind zwar ebenfalls plastisch verformbar [164, 165], deren Kompaktibilität scheint allerdings geringer zu sein, weshalb weichere Tabletten erhalten werden. Eine weitere Rolle könnte zudem die geringe Partikelgröße des koamorphen SD IND-ARG

spielen [166, 167]. Kleine Partikel besitzen mit ihrer großen spezifischen Oberfläche eine große potentielle Bindungsfläche, was eine höhere Festigkeit der Tabletten nach sich zieht [168]. In den TAB PM IND-ARG sind neben dem mikronisierten kristallinen IND auch größere Partikel des kristallinen ARG enthalten, was zu geringeren Festigkeiten gegenüber den TAB SD IND-ARG führen kann.

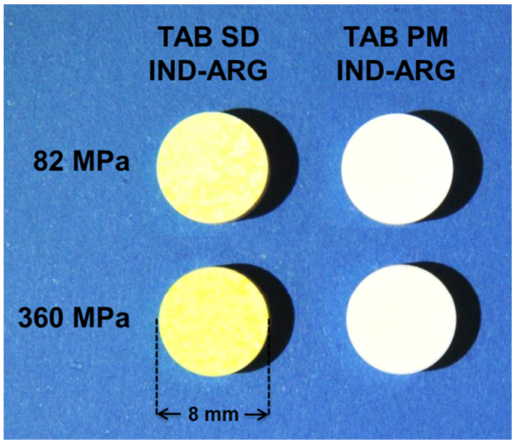

Abbildung 16: Aufnahmen von TAB SD IND-ARG und TAB PM IND-ARG; exemplarisch für einen Tablettierdruck von 82 bzw. 360 MPa

Die Zerfallszeiten der TAB SD IND-ARG variieren von 4 bis 6 min. Dabei hat der angewandte Tablettierdruck kaum einen Einfluss. Die Tabletten behalten bei Kontakt mit dem Medium ihre Form und erodieren von der Oberfläche ab. Im Gegensatz zu den Tabletten mit SD CEL-ARG wird dieser Vorgang nicht durch eine Kristallisation des IND an der Tablettenoberfläche behindert. Durch den äquivalenten Anteil des basischen ARG im Verhältnis zum sauren IND wird der pH-Wert des Wassers während der Zerfallstests konstant bei einem neutralen pH-Wert gehalten, was zu einer hohen Löslichkeit des IND führt und somit die Kristallisation verhindert (Kapitel 3.2.5.1). Die TAB PM IND-ARG mit niedrigen Druckfestigkeiten zerfallen vollständig innerhalb von 1 min in kleinere Einheiten. Bei höheren Druckfestigkeiten kommt es auch hier zu einer Erosion der Tabletten innerhalb von 3 bzw. 4 min. Die Unterschiede zwischen den Tabletten mit SD IND-ARG und PM IND-ARG können ebenso anhand der unterschiedlichen Kompaktibilität der amorphen bzw. kristallinen Substanzen und den daraus entstehenden Bindungen innerhalb der Tablette erklärt werden. Insgesamt erfüllen beide Formulierungen mit Zerfallszeiten unter 15 min die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs. Darüber hinaus entspricht die entwickelte Tablettenformulierung mit SD IND-ARG der Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Aufgrund des niedrigen IND-Anteils von 25 % in Verbindung mit den schlechten Fließeigenschaften des sprühgetrockneten Materials wurde hierfür die Gleichförmigkeit des Gehalts ermittelt (Kapitel 6.3.6). Der Arzneistoffgehalt beträgt 99,0 ± 2,2 % (n =10, MW ± s) und der Akzeptanzwert 5,2 (Sollgehalt: 50 mg IND).

3.2.4 Festphaseneigenschaften der Tabletten

Der Einfluss einer Kompression auf das Kristallisationsverhalten von amorphem IND wurde von Ayenew et al. [35] untersucht. Hierzu wurde das amorphe IND in einem DSC-Tiegel durch Abkühlen einer Schmelze bei verschiedenen Abkühlraten hergestellt und einem Druck von etwa 44 MPa ausgesetzt. Die Autoren beobachteten bei Variation der Druckhaltezeit von 1 s bis 5 min, dass innerhalb von 10 Tagen eine Nukleation mit anschließendem Kristallwachstum einsetzt. Die Modifikation der Kristalle war, in Abhängigkeit von der Abkühlrate, entweder der metastabilen α-Form, der stabilen γ-Form oder Mischungen aus beiden zuzuordnen. Thakral et al. [169] stellten Tabletten mit amorphem IND bei Pressdrücken von 10 bis 100 MPa und einer Druckhaltezeit von 1 min her. Sie beschrieben ausschließlich eine Kristallisation der stabilen γ-Modifikation, die spätestens 6 h nach der Tablettierung eintrat, wobei die Kristallisationsneigung mit zunehmendem Pressdruck stieg. Unter Verwendung der zweidimensionalen Röntgendiffraktometrie konnte gezeigt werden, dass die Kristallisation vor allem an der Oberfläche des Tablettenstegs erfolgte. Dies wurde durch die auftretende Reibung des Pulvers an der Matrizenwand begründet. Untersuchungen zur physikalischen Stabilität koamorpher Systeme unter Kompression während der Tablettierung wurden bisher noch nicht durchgeführt. Da die ICH Richtlinie Q6A eine eindeutige Spezifizierung der Festphaseneigenschaften von Arzneistoffen in einer Arzneiform fordert [170], sollten die bei verschiedenen Pressdrücken hergestellten Tabletten bezüglich einer eventuell eintretenden Kristallisation des IND untersucht werden. Die Charakterisierung erfolgte direkt nach der Herstellung sowie nach der Langzeitlagerung bei verschiedenen Bedingungen (Kapitel 3.2.7). Hierzu wurden die Tabletten bei möglichst geringem Energieeintrag in einer rauen Reibschale zerkleinert und mittels mDSC, Röntgenpulverdiffraktometrie und FTIR-Spektroskopie untersucht. Um die Eignung der verschiedenen Methoden zur Bestimmung kristalliner Anteile in den Tabletten beurteilen zu können, wurden zunächst die unverpressten Tablettiermischungen mit SD IND-ARG (TM SD IND-ARG) oder mit einer physikalischen Mischung aus kristallinem IND (γ-Form) und ARG (TM PM IND-ARG) untereinander verglichen. Zudem wurde eine physikalische Mischung der Tablettierhilfsstoffe untersucht.

Die DSC bzw., wie in diesem Fall verwendet, die mDSC bietet die Möglichkeit zur Bestimmung amorpher und kristalliner Anteile eines Feststoffgemisches [171-173]. Hierfür können sowohl Kristallisations- als auch Schmelzenthalpien ausgewertet werden. Meist wird der amorphe Anteil anhand der endothermen Stufenhöhe des Glasübergangs bestimmt, die der Wärmekapazitätsänderung Δc_p der Probe entspricht. Die $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der Tablettiermischungen mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG sowie die $\dot{Q}_{rev}$-Kurve der Tablettierhilfsstoffe zeigen im Vergleich zu koamorphem SD IND-ARG im Bereich von 140 °C bis 170 °C eine ausgeprägte Schmelzenthalpie (Abbildung 17A). Diese ist dem Mannitol und, im Fall von TM PM IND-ARG, zusätzlich dem kristallinen IND zuzuordnen. In der TM SD IND-ARG wird außerdem bei 116,6 °C der Glasübergang des koamorphen Materials detektiert, welcher mit einer Δc_p von 0,09 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ gering ausgeprägt ist (n = 1). Bei einem Anteil des koamorphen Materials von 37,2 % sollte der theoretische Wert, bezogen auf die Δc_p des SD IND-ARG von etwa 0,44 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$, bei 0,16 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ liegen.

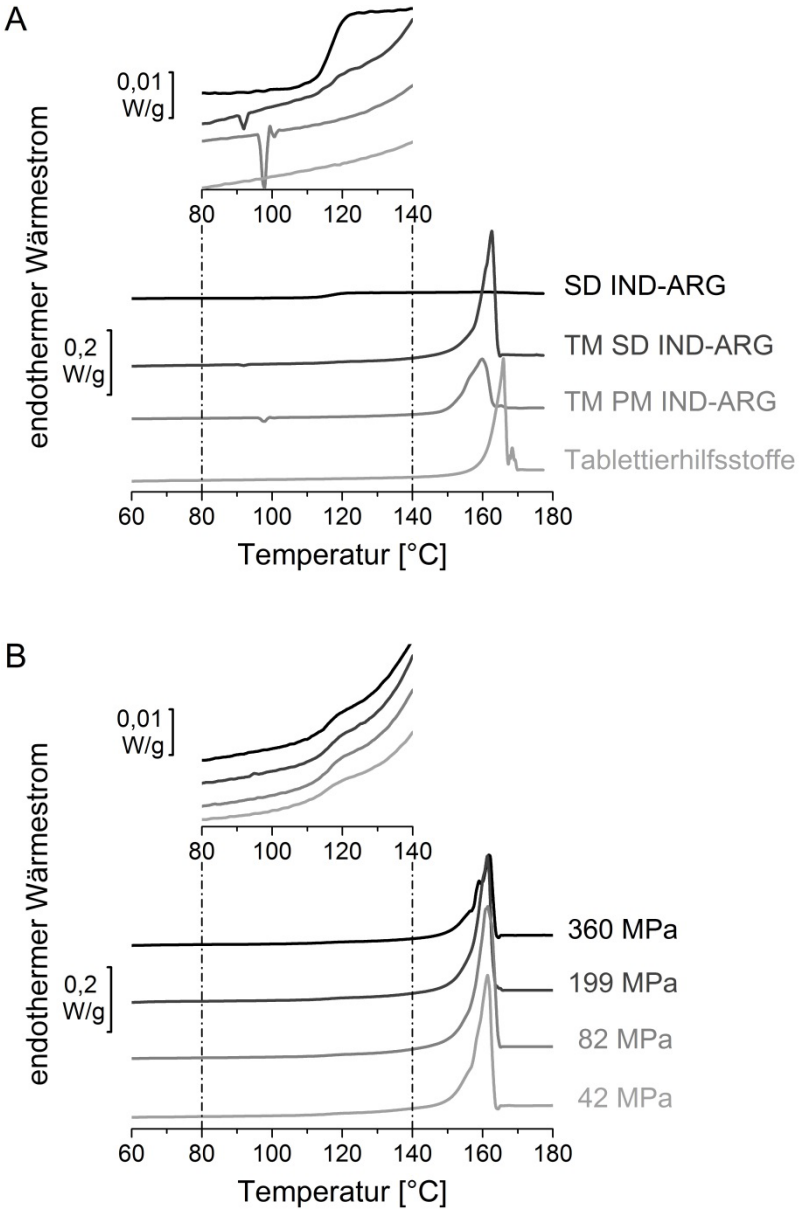

Abbildung 17: Ausschnitt der reversierenden Wärmestromkurve von (A) SD IND-ARG im Vergleich zur Tablettiermischung mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG sowie einer physikalischen Mischung der Tablettierhilfsstoffe; (B) TAB SD IND-ARG, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

Die $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der Tabletten weisen ebenfalls eine T_g zwischen 114,4 °C und 115,4 °C auf (Abbildung 17B). Mit Werten von 0,11 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ bis 0,15 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ sind die Wärmekapazitäts-änderungen etwas höher als die der Tablettiermischung. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass vor dem gering ausgeprägten Glasübergang ein Anstieg der Basislinie erfolgt, was vermutlich durch die eintretende Schmelzenthalpie des Mannitols zustande kommt. Folglich sind die Werte der T_g und der Δc_p fehlerbehaftet, da für deren Ermittlung die Basislinientangenten herangezogen werden. Vergleicht man die Schmelzpeaks der Tablettiermischungen sowie der Tablettierhilfsstoffe miteinander, so besteht kein kausaler Zusammenhang zwischen den enthaltenen Mannitol- bzw. IND-Anteilen und den Enthalpieänderungen. Unter Annahme einer homogenen Mischung sollten in der TM SD IND-ARG und der TM PM IND-ARG die gleiche Menge Mannitol enthalten sein. Da die TM PM IND-ARG zudem kristallines IND enthält, müsste die Schmelzenthalpie einen größeren Wert annehmen. Jedoch liegt die experimentell

bestimmte Enthalpie mit 38,4 J/g deutlich unterhalb der von der TM SD IND-ARG mit 64,7 J/g. Die Schmelzenthalpien der Tabletten variieren stark zwischen 49,8 J/g und 92,6 J/g. Demzufolge liefert die verwendete mDSC-Methode zwar reproduzierbare Messergebnisse für das koamorphe Ausgangsmaterial, zur Bestimmung amorpher bzw. kristalliner Anteile in der Tablettenformulierung ist sie aufgrund des geringen Anteils des koamorphen Materials jedoch ungeeignet. Da die Gleichförmigkeit der TM SD IND-ARG überprüft wurde, sind die abweichenden Messergebnisse nicht durch eine Inhomogenität der Proben zu erklären. Nicht auszuschließen sind Einflüsse durch die Probenvorbereitung oder Störungen der DSC. Durch diese könnten zumindest die Artefakte in den Thermogrammen der TM SD IND-ARG (~ 90 °C), der TM PM IND-ARG (~ 100 °C) und der Tablettierhilfsstoffe (~ 170 °C) zustande kommen. Eine Erweiterung des Stichprobenumfangs war bei der langen Messdauer von 2 h nicht möglich, da das Gerät am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen nur für eine begrenzte Zeit verfügbar war.

Die Röntgenpulverdiffraktometrie zählt ebenfalls zu den häufig genutzten Methoden zur qualitativen und quantitativen Untersuchung von Festphaseneigenschaften [173, 174]. Um die Anteile eines kristallinen Feststoffs in einem Gemisch zu ermitteln, wird für gewöhnlich die Peakfläche charakteristischer Röntgenreflexe herangezogen, die mit steigender Konzentration zunimmt. Dabei kann vor allem die Probenvorbereitung einen Einfluss auf das erhaltene Messergebnis haben [174-176]. So kann z.B. die Vorzugsausrichtung von Partikeln zu nicht reproduzierbaren Intensitäten der Röntgenreflexe führen. Dieser Effekt kann, wie hier erfolgt, durch das Drehen des Probenhalters während der Messung reduziert werden. Zudem ist die Zugabe eines internen Standards bekannter Konzentration sinnvoll, anhand dessen ein Korrekturfaktor berechnet werden kann, auf den die ermittelten Flächen des Analyten normiert werden. Hierfür könnte das in den Tabletten enthaltene Mannitol verwendet werden. Da es aufgrund der abnehmenden Röhrenintensität über den Untersuchungszeitraum zu Intensitätsverlusten der Diffraktogramme kommt, war zuvor eine Normierung der Intensitäten auf die Fläche eines kristallinen Silicium-Kontrollstandards notwendig.

Um Röntgenreflexe auswählen zu können, anhand derer eine selektive Bestimmung kristalliner IND-Anteile möglich ist, werden zunächst die Diffraktogramme der Tablettiermischungen mit SD IND-ARG und PM IND-ARG verglichen (Abbildung 18). Die TM SD IND-ARG weist zahlreiche Röntgenreflexe des Mannitols auf, die ebenfalls in der TM PM IND-ARG sichtbar sind. Hier zeigen sich zudem die Reflexe des kristallinen IND und des kristallinen ARG. Aufgrund des höheren Mannitol-Anteils von 55,8 % in der Mischung sind die Intensitäten der beiden Substanzen jedoch gering ausgeprägt. Der Großteil der charakteristischen Reflexe des IND wird entweder von Reflexen des Mannitols und/oder des ARG überlagert (Tabelle 7). Die einzigen vollständig getrennten IND-Reflexe bei 12,8 bzw. 24,0° 2θ weisen eine geringe Intensität auf. Ein separater Mannitol-Peak, der zur Ermittlung eines Korrekturfaktors verwendet werden könnte, ist nicht vorhanden. Demzufolge stellt die Röntgenpulverdiffraktometrie keine geeignete Methode zur quantitativen Bestimmung kristalliner IND-Anteile in den Tabletten dar. Da die Messbedingungen mit geringen Winkelabständen bei einer langen Messdauer bereits optimiert worden waren, konnte keine weitere Verbesserung der Auflösung erzielt werden. Im Winkelbereich unter 10° 2θ zeigt IND keine Röntgenreflexe, weshalb eine Erweiterung des Messbereichs ebenfalls keinen Vorteil bringen würde.

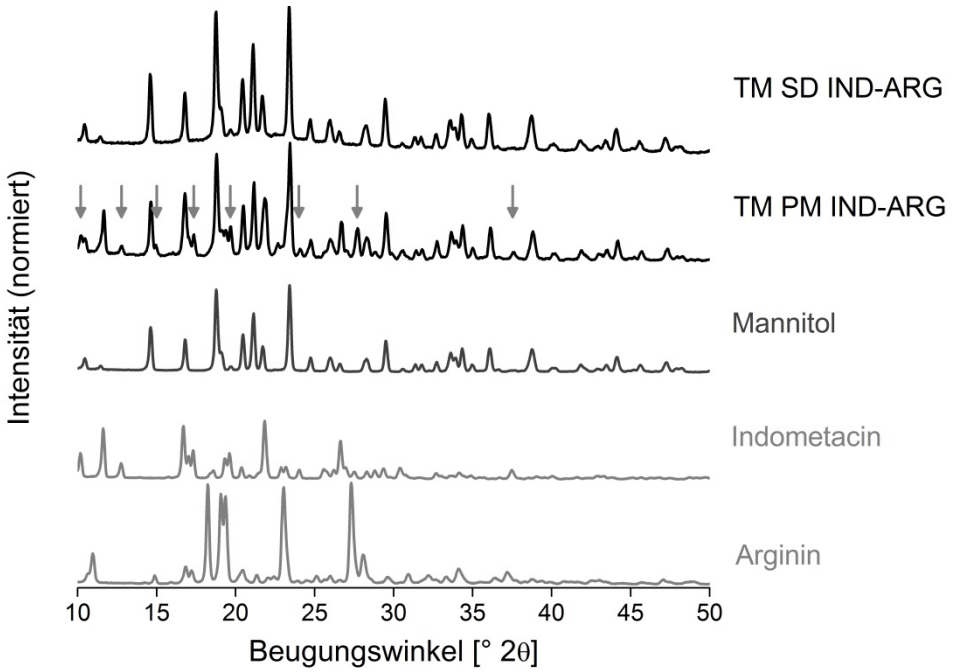

Abbildung 18: Röntgendiffraktogramme von Tablettiermischungen mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG im Vergleich zu Mannitol, Indometacin und Arginin; die Pfeile markieren charakteristische Röntgenreflexe von Indometacin bzw. Arginin; Intensitäten von Mannitol, Indometacin und Arginin wurden um den Faktor 3 reduziert

Tabelle 7: Zuordnung der charakteristischen Röntgenreflexe von Indometacin und Arginin

Beugungswinkel [° 2θ]	**kristalline Substanz**
10,2	IND
12,8	IND
15,0	ARG
17,4	IND/ARG
19,7	IND/ARG
24,0	IND
27,7	ARG/(IND)
37,5	IND/(ARG)

Um dennoch eine qualitative Aussage über eine eventuelle Kristallisation des koamorphen Materials durch die Tablettierung treffen zu können, wurden Tablettiermischungen mit unterschiedlichen Anteilen an kristallinem IND und SD IND-ARG vermessen. Der Anteil des kristallinen IND lag insgesamt zwischen 2,5 % und 10,0 %, was bei einem Arzneistoffanteil von 25 % IND pro Tablette 10 bis 40 % des insgesamt enthaltenen IND entspricht. Betrachtet wurde vor allem der Bereich von 10 bis 18° 2θ, in dem bei 10,2, 11,7, 12,8° 2θ und von 16,6 bis 17,4° 2θ Röntgenreflexe des IND liegen (Abbildung 19). Mit zunehmendem Anteil des kristallinen IND kommt es zu einem Anstieg der Intensitäten bei 10,2° 2θ und 11,7° 2θ, die in den ansteigenden Flanken des Mannitol-Peaks liegen. Zudem werden bereits ab einem Anteil von 10 % die Röntgenreflexe des IND bei 12,8° 2θ und 17,4° 2θ sichtbar. Dies erfolgt reproduzierbar bei der Vermessung von jeweils 10 Proben, weshalb in den Tabletten ein kristalliner IND-Anteil ab 10 % qualitativ erfasst werden kann. Um den Einfluss der Probenvorbereitung auf die resultierenden Intensitäten auszuschließen, wurde bei allen Messungen darauf geachtet, dass die

Intensitäten der Mannitol-Reflexe nach der Normierung auf den Silicium-Standard im gleichen Bereich liegen. Aufgrund der geringen Intensität der IND-Reflexe bei 12,8 bzw. 24,0° 2θ, ist bei der Bestimmung der Peakfläche keine ausreichende Präzision gegeben, um eine Validierung der Methode durchführen zu können. Kristallines IND, das nicht in der stabilen γ-Modifikation sondern in der metastabilen α-Modifikation vorliegt, kann durch charakteristische Röntgenreflexe bei 11,9, 17,6, 18,2, 22,2, 22,8, 25,4 und 27,3° 2θ erfasst werden, wie das Röntgendiffraktogramm des α-IND in Abbildung 26A zeigt (Kapitel 3.2.6).

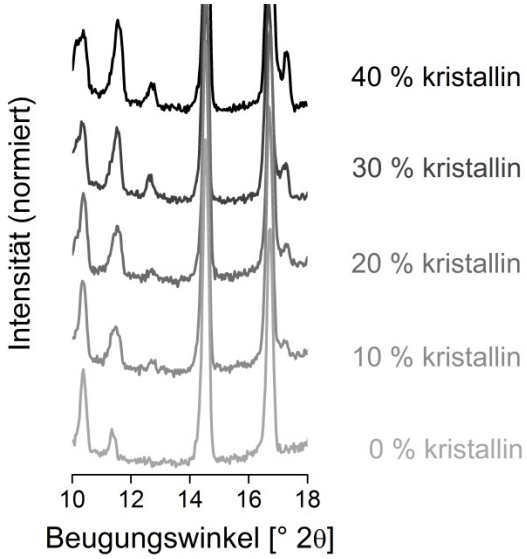

Abbildung 19: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme von Tablettiermischungen mit unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von kristallinem Indometacin und koamorphem SD IND-ARG; Der prozentuale Anteil bezieht sich auf kristallines Indometacin mit einem Gehalt von 50 mg in einer 200 mg Tablette.

In Abbildung 20 sind die Röntgendiffraktogramme der bei verschiedenen Pressdrücken hergestellten Tabletten im Vergleich zu den Tablettiermischungen mit koamorphem SD IND-ARG bzw. PM IND-ARG dargestellt. Da in den Diffraktogrammen der Tabletten im Vergleich zur Tablettiermischung keiner der IND- und/oder ARG-Reflexe zu erkennen ist, kann davon ausgegangen werden, dass während der Tablettierung unabhängig vom angewandten Pressdruck keine detektierbare Kristallisation des koamorphen Materials erfolgt. Demzufolge beträgt der Anteil des kristallinen IND in den Tabletten maximal 10 %.

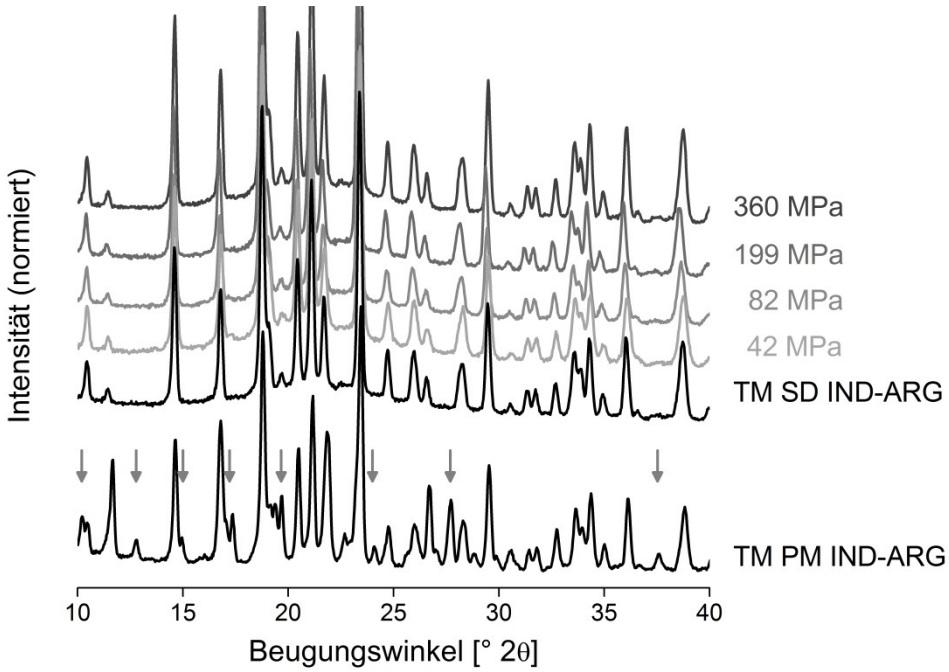

Abbildung 20: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme von TAB SD IND-ARG, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken, im Vergleich zu den Tablettiermischungen. Die Pfeile markieren charakteristische Röntgenreflexe von Indometacin bzw. Arginin.

Die Tabletten wurden des Weiteren mittels FTIR-Spektroskopie charakterisiert, um mögliche Veränderungen der Wechselwirkungen zu untersuchen (Abbildung 21). Im Spektrum des Mannitols werden im Bereich von 1450 bis 1000 cm^{-1} die Banden der –CH-Deformationsschwingungen und der –CO-Valenzschwingungen detektiert, wobei letztere zwischen 1100 cm^{-1} und 1000 cm^{-1} besonders stark ausgeprägt sind (nicht gezeigt). Hierdurch kommt es zu einer Überlagerung mit den Banden des SD IND-ARG. Da es allerdings im Vergleich zur Tablettiermischung in den Tabletten zu keiner Verschiebung sowie Intensitätsänderung der relevanten Banden kommt, ist anzunehmen, dass keine Kristallisation des amorphen IND eingetreten ist. Im Bereich der Carbonyl-Valenzschwingungen zeigt Mannitol keine Absorption. Die in den Spektren der Tabletten sichtbaren Banden sind somit dem koamorphen SD IND-ARG zuzuordnen. Es wird sowohl die charakteristische Benzoyl-Valenzschwingung bei 1670 cm^{-1}, als auch die asymmetrische Valenzschwingung der Carboxylatgruppe bei 1558 cm^{-1} detektiert. In diesem Bereich sind ebenfalls keine Veränderungen der Tabletten im Vergleich zur Tablettiermischung zu erkennen. Alle dargestellten Spektren, mit Ausnahme der Tabletten, weisen bei 1726 cm^{-1} und 1606 cm^{-1} geringe Intensitäten auf. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich um Artefakte, die bei den Tabletten nicht auftreten, da diese zu einem späteren Zeitpunkt unter Verwendung eines anderen Hintergrundspektrums vermessen wurden. Die Abwesenheit einer Bande bei 1710 cm^{-1} lässt darauf schließen, dass kein erfassbarer Anteil des kristallinen γ-IND in den Proben enthalten ist. Vorhandenes α-IND würde eine charakteristische Bande bei 1735 cm^{-1} zeigen [177]. Demzufolge bleiben die ionischen Wechselwirkungen des koamorphen SD IND-ARG während der Tablettierung bei verschiedenen Pressdrücken bestehen.

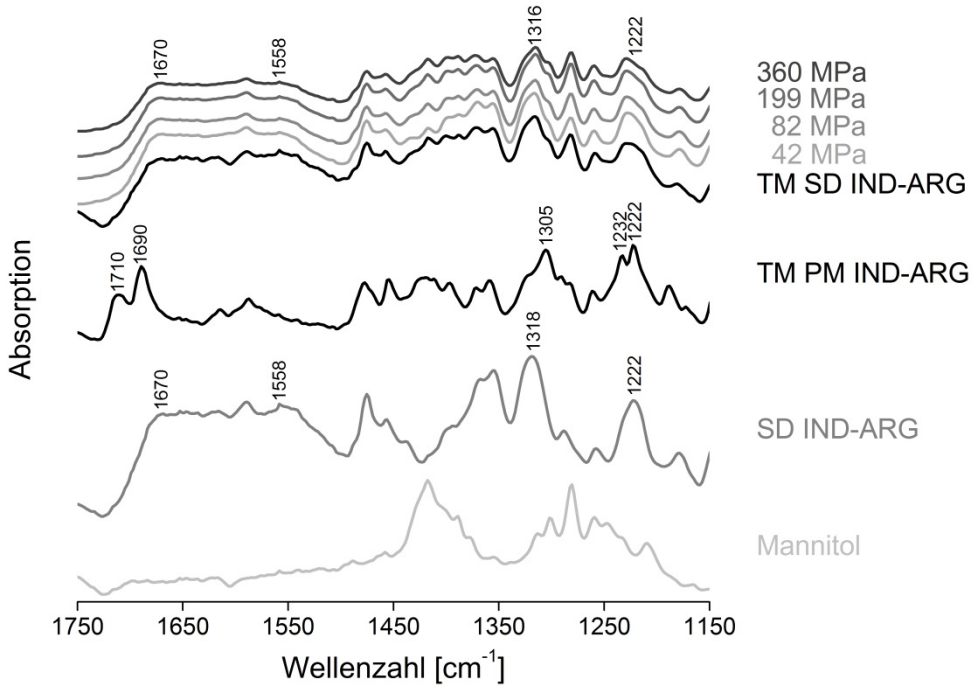

Abbildung 21: Ausschnitt der ATR-FTIR-Spektren von Tabletten mit SD IND-ARG, hergestellt bei verschiedenen Tablettierdrücken, im Vergleich zu den Tablettiermischungen mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG sowie zu SD IND-ARG und Mannitol

Die vorangegangenen Untersuchungen zeigen die Problematik der Bestimmung amorpher bzw. kristalliner Anteile in der Tablettenformulierung als Mehrkomponentengemisch auf. Da die Festphaseneigenschaften des IND in den Tabletten einen wesentlichen Einfluss auf dessen Freisetzung haben, können entsprechend der ICH Richtlinie Q6A die im Folgenden durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen als Surrogattest verwendet werden [170].

3.2.5 *In vitro*-Freisetzungsverhalten aus Pulvern und Tabletten

3.2.5.1 Löslichkeitsuntersuchungen

Um das *in vitro*-Freisetzungsverhalten aus dem SD IND-ARG-Pulver und den Tabletten untersuchen zu können, musste zunächst ein geeignetes Freisetzungsmedium ausgewählt werden. Bisher wurden koamorphe Arzneistoff-Aminosäure-Systeme hauptsächlich hinsichtlich ihrer intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit unter Verwendung eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 7,2 untersucht [66, 75]. Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss der erhöhten Lösungsgeschwindigkeit des koamorphen SD IND-ARG auf die Freisetzung aus den Tabletten unter Sinkbedingungen untersucht werden. Dies bedeutet, dass die maximale IND-Konzentration zu jedem Zeitpunkt weniger als 10 bis 30 % der Sättigungskonzentration beträgt. Des Weiteren sollte das Potential des koamorphen Systems, eine Übersättigung oder eine Erhöhung der Löslichkeit zu erreichen, unter non-Sinkbedingungen erfasst werden.

Die Sättigungskonzentration des IND ist aufgrund der sauren Carboxylgruppe mit einem pK_s-Wert von 4,5 [135] abhängig vom pH-Wert des Lösungsmittels. Neben IND wird die basische Aminosäure ARG freigesetzt, was einen pH-Anstieg und somit eine Erhöhung der Löslichkeit des IND nach sich ziehen kann. ARG wird zudem die Eigenschaft eines Lösungsvermittlers zugeschrieben [178-181]. Der Mechanismus dieser sogenannten „*arginine-assisted solubilization*

systems“ wurde auf Interaktionen zwischen der Guanidingruppe des ARG und den Aromaten der schwerlöslichen Substanzen, wie z.B. Gluten, Cumarin und Octylgallat, zurückgeführt. Qi et al. [178] diskutierten auch eine Verbesserung der IND-Löslichkeit unter Zusatz von ARG. Diese Aussage basiert jedoch auf Versuchen, die in einem ungepufferten Medium ohne Berücksichtigung des pH-Werts durchgeführt wurden. Bei den eingesetzten ARG-Konzentrationen ist von einer pH-Wert-Verschiebung in den basischen Bereich auszugehen, weshalb keine Aussage zu einer möglichen Löslichkeitsverbesserung zu treffen ist.

Im Folgenden wurde die Löslichkeit der stabilen γ-Modifikation des IND in gepufferten Medien mit verschiedenen pH-Werten bestimmt (Kapitel 6.3.20). Diese enthielten 50 mM KCl/85 mM HCl (pH 1,2), 100 mM KH_2PO_4 (pH 4,5) oder 200 mM KH_2PO_4/200 mM Na_2HPO_4 x 12 H_2O (pH 6,8). Zudem wurde der Einfluss der ARG-Konzentration sowohl auf den pH-Wert als auch auf die Sättigungskonzentration des IND untersucht (Tabelle 8). Die ARG-Konzentration von 27,9 mg/L entspricht in etwa der Konzentration, die bei einer vollständigen Freisetzung des ARG aus einer Tablette mit koamorphem IND-ARG erreicht wird. Da die Freisetzungsuntersuchungen über einen Zeitraum von 24 h erfolgten und die Analytik aufgrund der anfallenden Probenmenge während der Freisetzung unter non-Sinkbedingungen zusätzlich bis zu 24 h dauerte, wurde die Stabilität des IND in den Lösungen überprüft. Hierzu wurde das Zersetzungsprodukt 4-Chlorbenzoesäure (CBS) quantifiziert.

Tabelle 8: Löslichkeit und Stabilität von Indometacin in verschiedenen Medien bei 37 °C (n = 3; MW ± s); pH (Ist) stellt den pH-Wert des Mediums nach Zugabe von Arginin dar; CBS: 4-Chlorbenzoesäure

pH (Soll)	ARG [mg/L]	pH (Ist)	Konzentration nach 24 h		Konzentration nach 48 h	
			IND [mg/L]	CBS [µg/L]	IND [mg/L]	CBS [µg/L]
1,2	–	1,2	1,9 ± 0,2	210,5 ± 29,7	1,3 ± 0,2	554,0 ± 108,2
	27,9	1,2	1,3 ± 0,2			
	174,2	1,2	1,5 ± 0,0			
	1742,0	1,3	1,6 ± 0,3			
4,5	–	4,5	6,0 ± 0,7	25,2 ± 1,1	6,3 ± 0,8	27,5 ± 5,4
	27,9	4,5	7,2 ± 0,5			
	174,2	5,0	12,7 ± 1,8			
	1742,0	5,9	77,1 ± 3,7			
6,8	–	6,8	361,6 ± 12,9			

Bei einem pH-Wert von 1,2 zeigt IND im ARG-freien Medium mit 1,9 ± 0,2 mg/L eine geringe Sättigungskonzentration. Diese lässt sich dadurch erklären, dass das IND bei diesem pH-Wert vollständig protoniert vorliegt. Der ARG-Zusatz führt aufgrund der ausreichenden Pufferkapazität zu keiner Verschiebung des pH-Werts. Die Sättigungskonzentration bleibt mit steigender ARG-Konzentration unverändert, weshalb eine Löslichkeitsverbesserung ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich hierzu liegt die Sättigungskonzentration im Medium mit pH 4,5 bei 6,0 ± 0,7 mg/L, da bereits 50 % des IND dissoziiert vorliegen. Beim Zusatz höherer Konzentrationen ARG kommt es zu einem Anstieg des pH-Werts, was in einer Zunahme der IND-Löslichkeit resultiert.

Die Stabilitätstests machen deutlich, dass es bei einem pH-Wert von 1,2 zu einer stärkeren Zersetzung kommt als bei einem pH-Wert von 4,5. Dies ist auf die säurekatalysierte Hydrolyse

des IND zurückzuführen [182]. Die höchste Stabilität von IND in wässrigen Lösungen liegt bei einem pH-Wert von 4,9 über einen Zeitraum von 2 Jahren [183]. Deshalb kommt es nach zusätzlichen 24 h bei einem pH-Wert von 4,5 zu keiner weiteren Zersetzung. Bei pH 1,2 nimmt die Konzentration des Zersetzungsprodukts bei gleichzeitiger Abnahme der IND-Konzentration deutlich zu. Aufgrund der geringeren Stabilität der Untersuchungslösungen während der Freisetzung, vor allem aber auch während der Analytik, wurde das Medium mit einem pH-Wert von 4,5 für die Freisetzungen unter non-Sinkbedingungen verwendet. Die Sättigungs-konzentrationen im ARG-freien Medium und dem Medium mit 27,9 mg ARG/L sind vergleichbar, weshalb bei einer Probenzugabe von 50 mg IND und 24,4 mg ARG während der Freisetzungsuntersuchungen konstante Bedingungen gegeben sind.

Zur Freisetzung unter Sinkbedingungen eignet sich der Phosphatpuffer pH 6,8. IND liegt hier vollständig dissoziiert vor, was in einer Löslichkeit von 361,6 ± 12,9 mg/L resultiert. Bei einer vollständigen Freisetzung von 50 mg IND in 900 mL werden demzufolge etwa 15 % der Sättigungskonzentration erreicht. Aufgrund der hohen Molarität des Puffers war keine pH-Wert-Verschiebung während der Untersuchungen zu erwarten. Da die Freisetzung über einen kurzen Zeitraum von 45 min und die Gehaltsbestimmung mittels online-Analytik erfolgte, wurde die Stabilität der Probenlösungen nicht untersucht.

3.2.5.2 Freisetzung unter Sinkbedingungen

Der Einfluss der Koamorphisierung von IND und ARG auf die Lösungsgeschwindigkeit wurde bereits von Löbmann et al. [66] untersucht. Wie zuvor erwähnt, zeigte sich im Vergleich zu kristallinem und amorphem IND eine etwa 200-fach höhere Lösungsgeschwindigkeit für koamorphes IND-ARG, welches mittels Kaltvermahlung hergestellt wurde. Während der Freisetzung aus der Arzneiform spielen neben den Eigenschaften des eingesetzten Wirkstoffs weitere Faktoren eine wesentliche Rolle, wie z.B. die mechanischen Eigenschaften der Tabletten oder verwendete Hilfsstoffe. Deshalb wurde das Freisetzungsverhalten der Tabletten mit SD IND-ARG im Vergleich zu Tabletten mit PM IND-ARG unter Sinkbedingungen untersucht (Kapitel 6.3.21). Um die Geschwindigkeit der Arzneistofffreisetzung bewerten zu können, wurde die mittlere Auflösungszeit (*mean dissolution time*, MDT) der Formulierungen bestimmt. Anhand dieser kann eine Aussage über die Zeit getroffen werden, die ein Arzneistoffmolekül im Mittel benötigt, um aus der Arzneiform in Lösung zu gehen [184].

Mit der entwickelten Tablettenformulierung zeigen sowohl die TAB SD IND-ARG als auch die TAB PM IND-ARG bei verschiedenen Tablettierdrücken eine schnelle Wirkstofffreisetzung (Abbildung 22). Da innerhalb von 30 bis 45 min mehr als 85 % IND freigesetzt werden, können die Anforderungen der USP hinsichtlich schnellfreisetzender Arzneiformen erfüllt werden [185]. Obwohl die Zerfallstests nur geringe Unterschiede zwischen den Chargen von TAB SD IND-ARG aufzeigten, liegt hier eine Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit vom angewandten Tablettierdruck vor. Tabletten, die mit 42 MPa hergestellt wurden, weisen eine MDT von etwa 5 min auf (Abbildung 23), was auf die hohe Porosität und eine schnelle Erosion der Oberfläche zurückzuführen ist. Die Freisetzung aus den Tabletten mit einem höheren Tablettierdruck erfolgt durch eine langsamere Erosion weniger schnell. Trotz der unterschiedlichen Porositäten ist die Freisetzungsgeschwindigkeit mit einer MDT von etwa 9 min vergleichbar. Nachdem die Tabletten vollständig erodiert sind, ist nach 15 bzw. 25 min die

gesamte Dosis freigesetzt. Im Vergleich zeigen die TAB PM IND-ARG eine schnellere initiale Freisetzung. Bei steigendem Tablettierdruck und abnehmender Porosität nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit aus den Tabletten ab. Dies steht im Zusammenhang mit den zuvor ermittelten Zerfallszeiten, die zwischen 1 min und 4 min liegen. Die schnellere initiale Freisetzung aus den TAB PM IND-ARG lässt sich auf den schnelleren Tablettenzerfall im Vergleich zu den erodierenden TAB SD IND-ARG zurückführen. Aufgrund der geringen Partikelgröße des mikronisierten kristallinen IND und der damit verbundenen großen spezifischen Oberfläche erfolgt zunächst ein vergleichsweise schnelles Auflösen der Arzneistoffpartikel. Die MDT liegt zwischen 5 min und 9 min. Allerdings ist die gesamte Dosis erst nach 40 min vollständig freigesetzt, was in der geringen Lösungsgeschwindigkeit des kristallinen IND im Vergleich zum koamorphen SD IND-ARG begründet liegt. Die MDT der TAB PM IND-ARG, die mit einem Pressdruck von 360 MPa hergestellt wurden, entspricht bei ähnlicher Porosität und Festigkeit der MDT der TAB SD IND-ARG. Insgesamt kommt jedoch unter Sinkbedingungen die erhöhte Lösungsgeschwindigkeit des koamorphen Materials gegenüber der physikalischen Mischung durch die verlangsamte Freisetzungsgeschwindigkeit aus den Tabletten nicht zum Tragen.

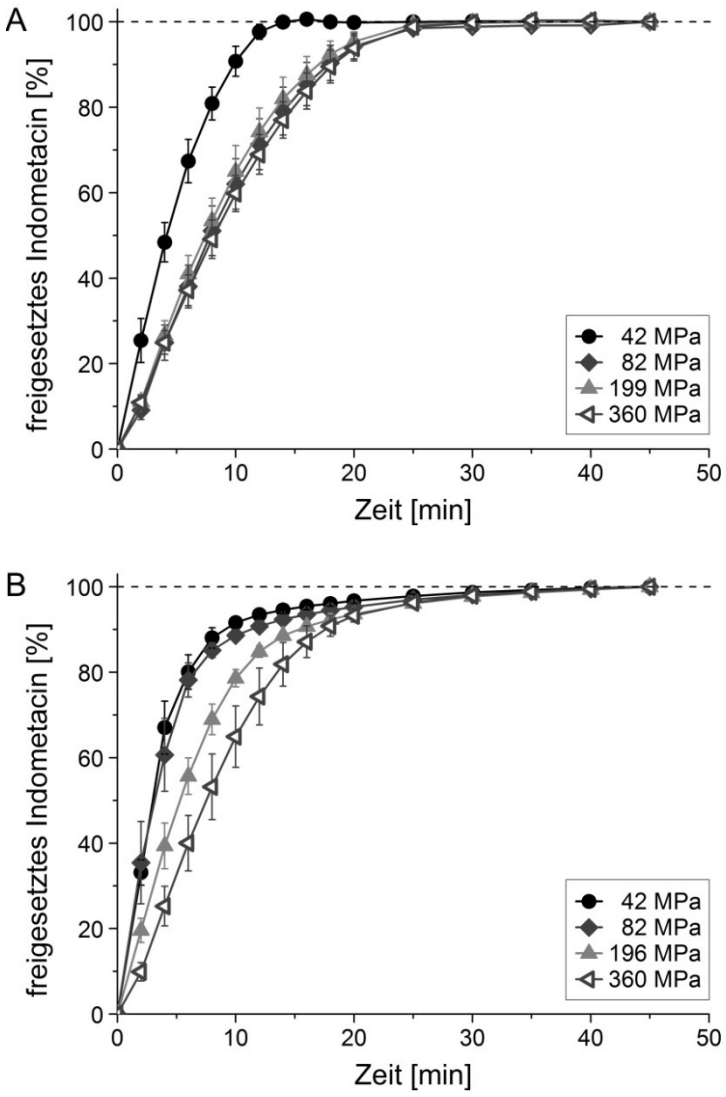

Abbildung 22: Freisetzungsprofile von (A) TAB SD IND-ARG und (B) TAB PM IND-ARG, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken; Sinkbedingungen (n = 6; MW ± KI; α = 0,05); normiert auf Endwert

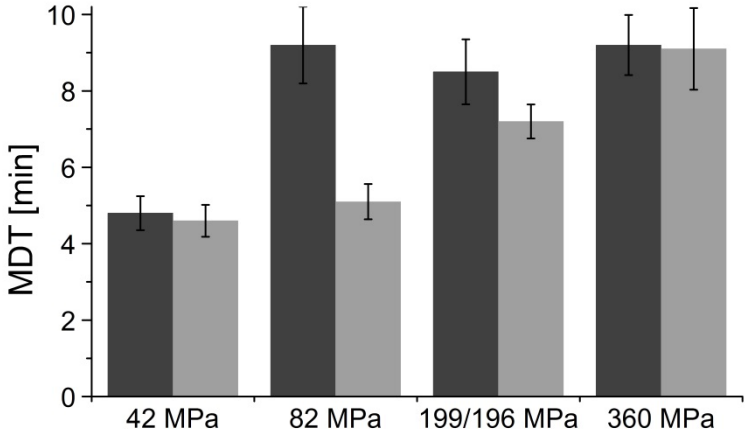

Abbildung 23: Mittlere Auflösungszeit (MDT) des IND aus den Tabletten mit SD IND-ARG (dunkelgrau) und PM IND-ARG (hellgrau); (n = 6; MW ± KI; α = 0,05)

3.2.5.3 Freisetzung unter non-Sinkbedingungen

Die Freisetzungsuntersuchungen unter non-Sinkbedingungen (Kapitel 6.3.21) sollten Aufschluss über das Potential des koamorphen SD IND-ARG geben, im wässrigen Medium eine Übersättigung des IND zu erzeugen. Hierfür wurden die Proben über einen Zeitraum von 24 h freigesetzt, um das vollständige Übersättigungspotential bis zum Erreichen einer Gleichgewichtskonzentration erfassen zu können. Da sowohl das Ausmaß als auch die Dauer der Übersättigung von Interesse sind, wurden die maximal erreichte Konzentration c_{max} zum Zeitpunkt t_{max} sowie die Fläche unter der Kurve über 24 h (AUC_{24h}) bestimmt. Aufgrund der physiologischen Relevanz wurde ebenfalls die Fläche unter der Kurve über einen Zeitraum von 6 h (AUC_{6h}) berechnet. Zusätzlich wurde die Konzentration des IND nach 24 h (c_{24h}) ermittelt, um Veränderungen in der Löslichkeit des IND im Medium bewerten zu können. Alle Freisetzungsuntersuchungen wurden in Phosphatpuffer (100 mM KH_2PO_4) bei einem pH-Wert von 4,5 durchgeführt (Kapitel 3.2.5.1). Das Freisetzungsprofil des SD IND-ARG-Pulvers wurde mit der Freisetzung aus TAB SD IND-ARG verglichen. Verwendet wurden hierfür Tabletten, die mit einem Tablettierdruck von 82 MPa hergestellt wurden und eine geeignete Druckfestigkeit aufwiesen (Kapitel 3.2.3), sowie Tabletten mit dem höchsten Tablettierdruck von 360 MPa. Zum Vergleich wurde das Freisetzungsverhalten aus TAB IND (82 MPa) und aus TAB PM IND-ARG (82 MPa und 360 MPa) untersucht. Die Tabletten enthielten jeweils 50 mg IND. Für die Freisetzung aus dem Pulver wurden, 50 mg IND entsprechend, 74,4 mg des SD IND-ARG auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums aufgestreut. Somit lag die maximal erreichbare Übersättigung in 900 mL bei einem Faktor von 9,3, bezogen auf die Löslichkeit der stabilen γ-Modifikation des IND. Die Konzentrations-Zeit-Profile von SD IND-ARG, TAB SD IND-ARG und TAB PM IND-ARG sind in Abbildung 24A-C, jeweils im Vergleich zu TAB IND, dargestellt. Die im Folgenden diskutierten Daten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

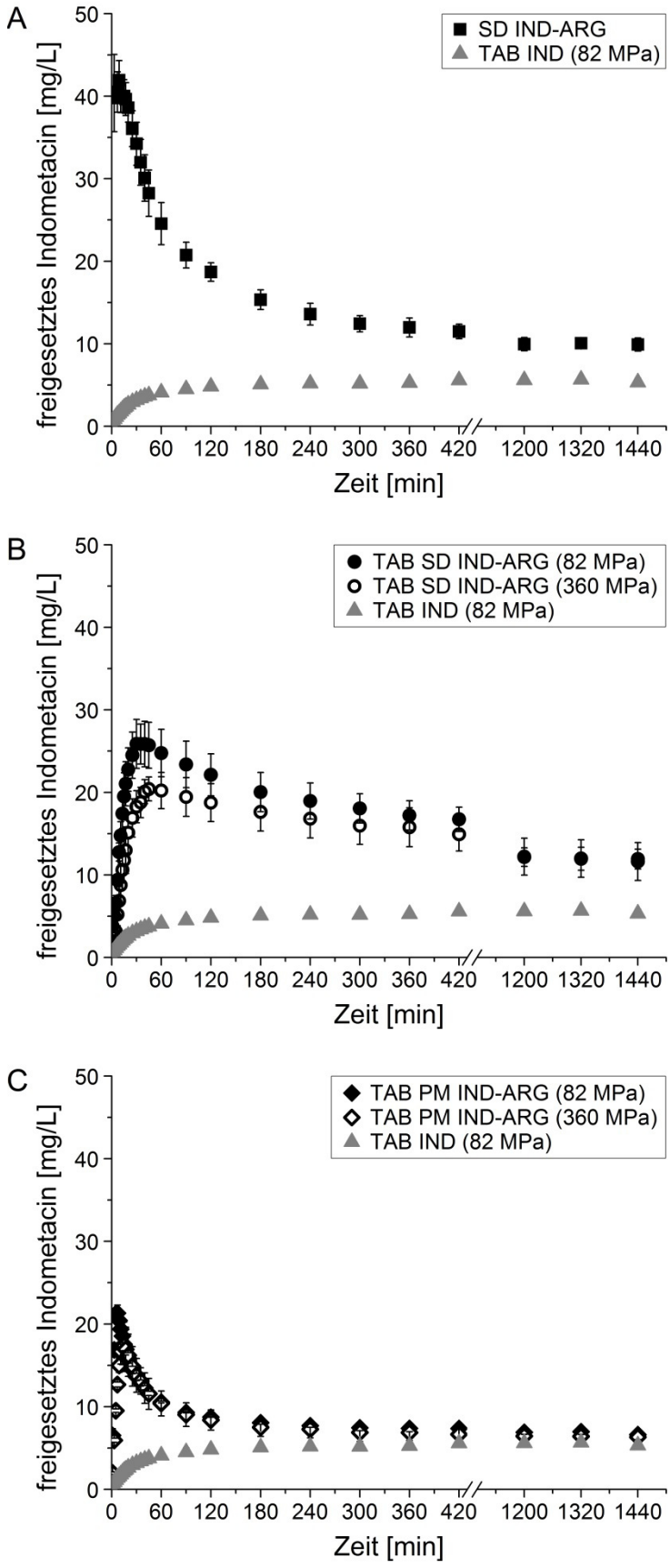

Abbildung 24: Freisetzungsprofile von (A) SD IND-ARG, (B) TAB SD IND-ARG und (C) TAB PM IND-ARG, hergestellt mit einem Tablettierdruck von 82 MPa oder 360 MPa, jeweils im Vergleich zu TAB IND (82 MPa); non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

Tabelle 9: Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen von SD IND-ARG und von Tabletten mit SD IND-ARG, PM IND-ARG oder kristallinem IND; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

	SD IND-ARG	**TAB SD IND-ARG**		**TAB PM IND-ARG**		**TAB IND**
		82 MPa	360 MPa	82 MPa	360 MPa	82 MPa
$\mathbf{c_{max}}$ [1]	42,9 ± 1,3	26,1 ± 2,8	20,6 ± 1,8	21,6 ± 0,7	17,6 ± 2,4	–
$\mathbf{t_{max}}$ [2]	7,0 ± 3,5	35,0 ± 5,0	50,0 ± 8,7	5,7 ± 1,2	13,7 ± 2,3	–
$\mathbf{c_{24h}}$ [1]	9,9 ± 0,8	11,9 ± 1,2	11,6 ± 2,3	6,6 ± 0,6	6,3 ± 0,8	5,3 ± 0,5
$\mathbf{AUC_{6h}}$ [3]	6,6 ± 0,5	7,3 ± 0,8	6,2 ± 0,8	3,3 ± 0,1	3,0 ± 0,4	1,7 ± 0,2
$\mathbf{AUC_{24h}}$ [3]	18,8 ± 2,2	22,4 ± 1,7	20,5 ± 3,1	10,7 ± 0,5	10,1 ± 1,4	7,4 ± 0,7

[1][mg/L]; [2][min]; [3][mg/mL·min]

Tabletten mit kristallinem IND zeigen, trotz ihres schnellen Zerfalls innerhalb weniger Sekunden, eine langsame Freisetzung des Arzneistoffs (Abbildung 24A). Dies war aufgrund der geringen Lösungsgeschwindigkeit des IND zu erwarten. Nach 24 h wird eine Gleichgewichtskonzentration von 5,3 ± 0,5 mg/L erreicht, die der Sättigungskonzentration des IND von 6,0 ± 0,7 mg/L nahe kommt (Kapitel 3.2.5.1). Die AUC_{24h} beträgt 7,4 ± 0,7 mg/mL·min. Im Vergleich zeigt das SD IND-ARG-Pulver eine schnelle Freisetzung des IND, die nach etwa 7 min in einer c_{max} von 42,9 ± 1,3 mg/L resultiert. Demzufolge wird die Sättigungskonzentration des IND um das 7,2-fache überschritten. Zu beobachten ist eine gleichzeitige Kristallisation des IND, die zur Ausbildung eines weißen Niederschlags sowie zu einem Abfall der IND-Konzentration führt. Aufgrund der Kristallisation wird nicht die Gesamtdosis von 50 mg in 900 mL freigesetzt. Die AUC_{24h} ist mit 18,8 ± 2,2 mg/mL·min um den Faktor 2,5 höher als die AUC_{24h} der TAB IND.

Die Arzneistofffreisetzung aus TAB SD IND-ARG führt ebenfalls zu einer Übersättigung an IND im Medium (Abbildung 24B). Allerdings ist diese mit einer c_{max} von 26,1 ± 2,8 mg/L (82 MPa) bzw. 20,6 ± 1,8 mg/L (360 MPa) im Vergleich zu SD IND-ARG geringer ausgeprägt. Eine Erklärung sind unterschiedliche Freisetzungsgeschwindigkeiten in Abhängigkeit von der Oberfläche. Beim sprühgetrockneten Pulver steht eine große Oberfläche zur Verfügung, die eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffs ermöglicht. Durch die Tablettierung wird diese Oberfläche stark reduziert. Darüber hinaus führt eine langsame Erosion der Tabletten über einen Zeitraum von 30 bzw. 40 min zu einer langsameren Freisetzung, weshalb die c_{max} erst nach etwa 35 bzw. 50 min erreicht wird. Obwohl sich in den Zerfallstests geringe Unterschiede in Abhängigkeit vom Tablettierdruck zeigen, wird die Freisetzung, wie auch unter Sinkbedingungen, durch die Festigkeit und somit die Erosionsgeschwindigkeit der Tablette beeinflusst. Da simultan zur Freisetzung des IND seine Kristallisation einsetzt, resultieren unterschiedliche Freisetzungsgeschwindigkeiten in verschiedenen Übersättigungsgraden. Diese beeinflussen wiederum die Geschwindigkeit der Kristallisation [186-188]. Im Vergleich zum SD IND-ARG-Pulver, das zwar eine hohe Übersättigung aber auch eine schnelle Kristallisation zeigt, kommt es nach der vollständigen Erosion der Tabletten zu einem langsameren Abfall der IND-Konzentration. Aus diesem Grund unterscheiden sich die AUC_{24h} des Pulvers und der Tabletten nur minimal (82 MPa: 22,4 ± 1,7 mg/mL·min; 360 MPa: 20,5 ± 3,1 mg/mL·min).

Betrachtet man die AUC_{6h}, so zeigen das Pulver und die Tabletten ebenfalls vergleichbare Werte im Bereich von 7 mg/mL·min. Die AUC_{6h} wird somit gegenüber den Tabletten mit kristallinem Arzneistoff um etwa das 4-fache erhöht. Demzufolge kann die mittels Koamorphisierung erreichte Übersättigung des IND im Vergleich zur kristallinen Substanz *in vivo* zu einer höheren

Resorption und somit Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs führen. Voraussetzung hierfür ist eine ausreichende Membranpermeabilität, die im Fall des IND als Arzneistoff der BCS Klasse II gegeben sein sollte. ElShaer et al. [189] beschrieben zudem eine erhöhte Permeabilität des IND aufgrund der Ionenbindung mit ARG, wobei dieser Effekt nach 60 min bei stöchiometrischen Verhältnissen von 1:2-8 (IND:ARG) eintrat. Der genaue Mechanismus für die erhöhte Permeabilität ist jedoch noch nicht bekannt. Für die Resorption des IND könnte ebenfalls die langsamere Freisetzung aus den erodierenden Tabletten von Vorteil sein. So zeigte sich für die Arzneistoffe Itraconazol [190], Celecoxib [191] und Fenofibrat [192] unter Verwendung verschiedener Entwicklungsansätze, dass eine langsame Freisetzungsgeschwindigkeit aus amorphen Formulierungen bei Erreichen einer Übersättigung zu einer höheren Bioverfügbarkeit führen kann.

Optisch lassen sich Unterschiede zwischen den Tabletten im Kontakt mit dem Medium feststellen (Abbildung 25). Wie bereits beschrieben, erodieren die TAB SD IND-ARG während der Freisetzungsuntersuchungen von der Oberfläche ab, wobei sie durchgehend die gelbe Farbe des amorphen IND beibehalten. Aufgrund der Kristallisation des IND aus der übersättigten Lösung bildet sich im Medium ein weißer Niederschlag aus (Abbildung 25A). Tabletten, die sowohl kristallines IND als auch ARG enthalten, zeigen einen schnellen Zerfall. Allerdings verändern sie innerhalb weniger Sekunden nach Kontakt mit dem Freisetzungsmedium ihre Farbe von weiß nach gelb (Abbildung 25B), was auf eine *in situ*-Amorphisierung des IND schließen lässt. Dieser Effekt tritt bei Tabletten, die nur kristallines IND enthalten, nicht auf (Abbildung 25C). In den Freisetzungsprofilen der TAB PM IND-ARG ist eine Übersättigung des IND zu erkennen, wodurch die Annahme der *in situ*-Amorphisierung bestätigt wird (Abbildung 24C). Aufgrund des schnellen Zerfalls wird innerhalb der ersten 6 bzw. 14 min eine c_{max} von 21,6 ± 0,7 mg/L (82 MPa) bzw. 17,6 ± 2,4 mg/L (360 MPa) erzielt. Da das IND nicht vollständig amorphisiert wird und weiterhin Kristallisationskeime vorliegen, folgt eine schnelle Kristallisation des Arzneistoffs aus dem übersättigten Medium. Auch hier führt eine höhere Festigkeit der Tabletten zu einer geringeren c_{max}, was erneut auf den langsameren Tablettenzerfall bei simultaner Kristallisation zurückzuführen ist. Dieser erfolgt bei TAB PM IND-ARG mit einem Tablettierdruck von 360 MPa ebenfalls über Erosion. Sowohl die AUC_{6h} als auch die AUC_{24h} der beiden Tablettenchargen unterscheiden sich nur geringfügig und betragen etwa die Hälfte der AUCs des SD IND-ARG-Pulvers und der TAB SD IND-ARG. Somit zeigt sich trotz der *in situ*-Amorphisierung unter non-Sinkbedingungen ein deutlicher Vorteil der koamorphen Formulierung im Vergleich zur physikalischen Mischung der kristallinen Substanzen.

Da die *in situ*-Amorphisierung des IND während der Freisetzungsuntersuchungen nur in TAB PM IND-ARG und nicht in TAB IND auftritt, scheint die Anwesenheit des ARG einen wesentlichen Einfluss zu haben. Priemel et al. [193] und Doreth et al. [194] beobachteten eine *in situ*-Amorphisierung von Indometacin, Ibuprofen und Naproxen während der Freisetzung aus Tabletten mit physikalischen Mischungen der kristallinen Arzneistoffe und Eudragit® EPO. Der Mechanismus der *in situ*-Amorphisierung wurde auf die pH-abhängigen Löslichkeiten von Arzneistoff und Polymer zurückgeführt. Bei dem vorherrschenden pH-Wert zeigten die Arzneistoffe eine hohe und das Polymer eine geringe Löslichkeit im Medium. Es wurde postuliert, dass sich dadurch der Arzneistoff im gequollenen Polymer löst und ein amorphes Produkt entsteht. Mittels FTIR-Messungen konnten ionische Wechselwirkungen zwischen den

sauren Arzneistoffen und dem basischen Polymer nachgewiesen werden. Die Freisetzung aus TAB PM IND-ARG erfolgte unter Bedingungen, bei denen IND eine geringe Löslichkeit aufweist. Die Aminosäure ARG ist hingegen generell gut löslich in wässrigen Medien. Auch hier kann davon ausgegangen werden, dass ionische Wechselwirkungen zwischen dem sauren Arzneistoff und der basischen Aminosäure vorliegen, wie die Festphasencharakterisierung des koamorphen SD IND-ARG zeigt (Kapitel 3.2.2). Eine mögliche Erklärung für die *in situ*-Amorphisierung des IND in Anwesenheit von ARG ist, dass zu Beginn der Freisetzungsuntersuchungen in der näheren Umgebung der Tablette eine hohe ARG-Konzentration herrscht, die kurzfristig den pH-Wert erhöht. Dadurch bedingt kann sich vorübergehend mehr IND lösen, das als koamorphes IND-ARG ausfällt sobald der pH-Wert wieder abfällt. Dieses wird erneut gelöst und führt zu der beobachteten Übersättigung. Sobald das ARG vollständig freigesetzt und homogen im Medium verteilt ist, kann nur eine geringfügige Menge des koamorphen IND-ARG gebildet werden und die fortschreitende Kristallisation des Arzneistoffs führt zu einem Abfall der IND-Konzentration.

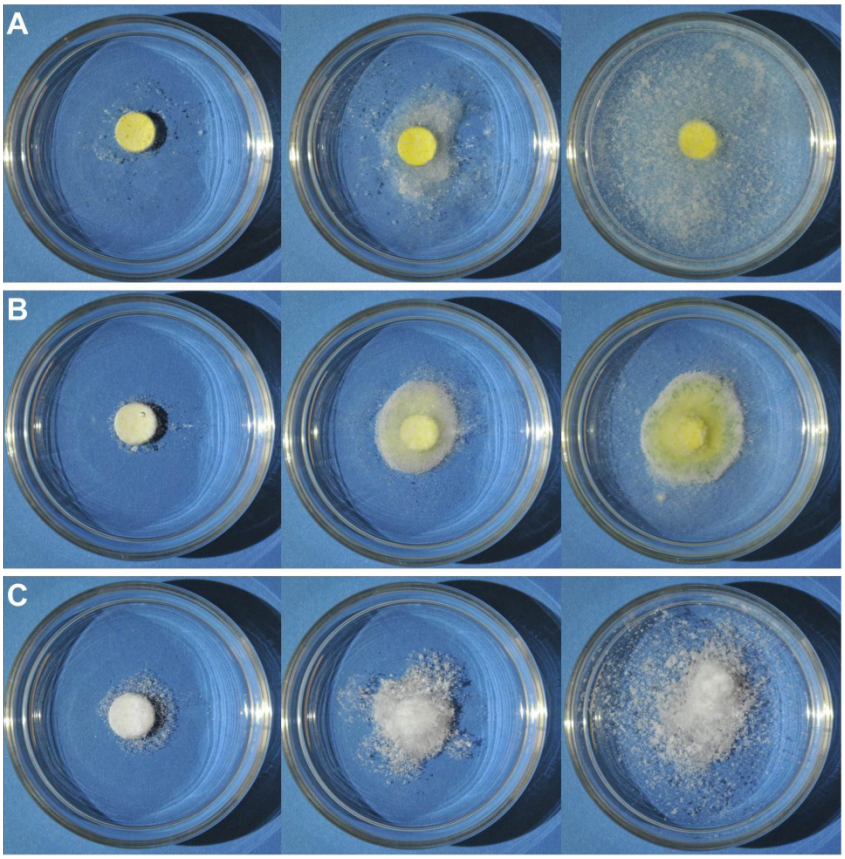

Abbildung 25: Aufnahmen von (A) TAB SD IND-ARG, (B) TAB PM IND-ARG und (C) TAB IND in einer Petrischale mit Phosphatpuffer pH 4,5 zu drei Zeitpunkten innerhalb der ersten Minute nach der Probenzugabe; exemplarisch für einen Tablettierdruck von 82 MPa

Beim Vergleich der diskutierten Konzentrations-Zeit-Profile fällt auf, dass nach 24-stündiger Freisetzung unterschiedliche Gleichgewichtskonzentrationen c_{24h} erhalten werden (Abbildung 24, Tabelle 9). Diese liegen für SD IND-ARG bei 9,9 ± 0,8 mg/L, für TAB SD IND-ARG (82 MPa und 360 MPa) bei etwa 11,8 mg/L und für TAB PM IND-ARG (82 MPa und 360 MPa) bei etwa 6,5 mg/L. Eine Löslichkeitsverbesserung sowie eine pH-Wert-Erhöhung durch die basische

Aminosäure ARG wurde zuvor im Rahmen der Löslichkeitsuntersuchungen ausgeschlossen (Kapitel 3.2.5.1). Zudem wären diese Effekte in allen Freisetzungsprofilen sichtbar, da in den Proben jeweils derselbe Anteil ARG enthalten ist. Eine mögliche Erklärung könnte eine Kristallisation des IND in verschiedenen polymorphen Formen mit unterschiedlicher Löslichkeit sein. Deshalb werden im folgenden Kapitel die Freisetzungsrückstände hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften untersucht.

3.2.6 Polymorphismus während der Freisetzung unter non-Sinkbedingungen

Die unterschiedlichen polymorphen Formen des IND wurden bereits eingehend in der Literatur diskutiert. Yamamoto [195] beschrieb drei Modifikationen, die α-, β- und γ-Form. Diese wurden durch Borka [196] um zwei weitere Formen ergänzt. Bei der Kristallisation aus wässrigen Medien wurden eine [177] bzw. drei [197] zusätzliche Modifikationen isoliert. Darüber hinaus bildet IND Pseudopolymorphe in Form von Solvaten aus [196, 198-200]. Die ausgeprägte Polymorphie des IND ist auf Konformationsänderungen zwischen dem Indol- und dem Chlorbenzoylring zurückzuführen [201]. Die γ-Form ist die thermodynamisch stabile Modifikation und wird hauptsächlich in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet. Als häufigste metastabile Form wurde die α-Modifikation beobachtet.

Um feststellen zu können, ob IND während der Freisetzungsuntersuchungen in verschiedenen Modifikationen kristallisiert, wurden die Festphaseneigenschaften der erhaltenen Präzipitate untersucht (Kapitel 6.3.21). Zum Vergleich wurde das α-IND hergestellt (Kapitel 6.2.5) und charakterisiert. Des Weiteren wurden die Tablettierhilfsstoffe mittels Röntgenpulverdiffraktometrie und DSC charakterisiert, um auszuschließen, dass die im Folgenden diskutierten Röntgenreflexe und thermischen Ereignisse auf Rückstände der unlöslichen Tablettierhilfsstoffe zurückzuführen sind. Die Röntgendiffraktogramme und Thermogramme der Präzipitate im Vergleich zu α- und γ-IND sind in Abbildung 26, und die REM-Aufnahmen in Abbildung 27 zusammengefasst. Wie der Vergleich der Röntgendiffraktogramme zeigt, besteht der Rückstand von TAB PM IND-ARG erwartungsgemäß aus der stabilen γ-Modifikation. Die während der Freisetzung auftretende *in situ*-Amorphisierung des IND (Kapitel 3.2.5.3) erfolgt, wie beschrieben, nicht innerhalb der gesamten Tablette. Somit stehen γ-Nuklei im Medium zur Verfügung, die die Kristallisation des IND aus der übersättigten Lösung in dieser Modifikation erzwingen. Im Thermogramm ist ein breites endothermes Ereignis ab einer Temperatur von 151 °C mit einer Enthalpie ΔH von 63 J/g zu erkennen. Das Peakmaximum liegt mit 158 °C nahe dem Maximum des Schmelzpeaks von γ-IND bei 160 °C (ΔH = 114 J/g), wodurch das Vorliegen dieser Modifikation bestätigt wird. Die Peakverbreiterung sowie die geringere Enthalpie im Vergleich zur Ausgangssubstanz kann durch unterschiedliche Kristallisationsbedingungen der Ausgangssubstanz und des Präzipitats aus dem Freisetzungsmedium erklärt werden. Die REM-Aufnahme des Rückstands (Abbildung 27C) zeigt prismen- und plättchenförmige Kristalle, die denen des γ-IND gleichen (Abbildung 27A). Da sich während der Freisetzungsuntersuchungen von TAB PM IND-ARG die stabile γ-Modifikation ausbildet, wird nach 24-stündiger Freisetzung dessen Sättigungskonzentration von 6 mg/L erreicht (Kapitel 3.2.5.1).

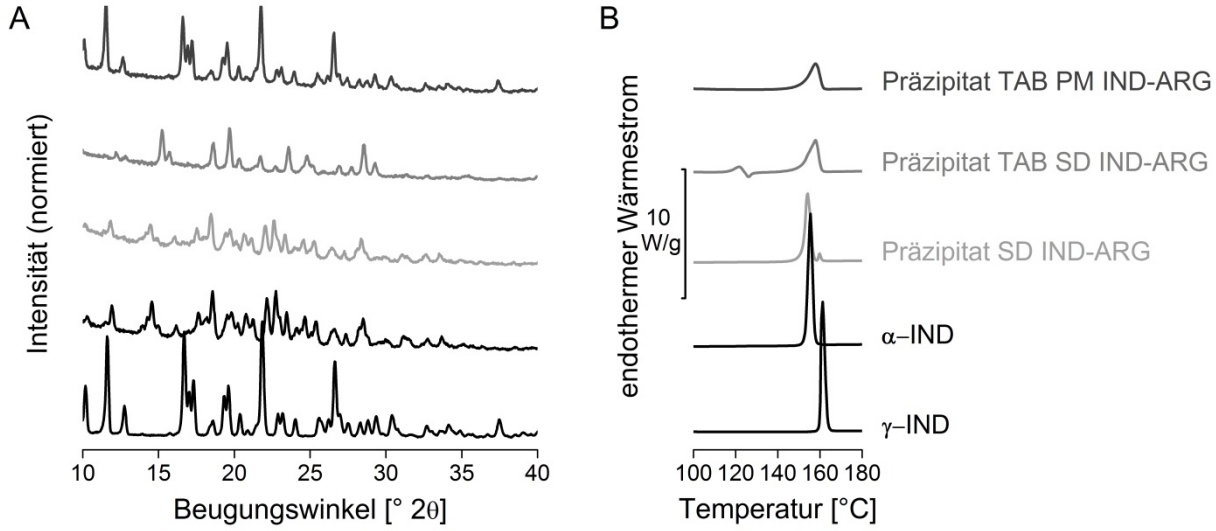

Abbildung 26: Ausschnitt der (A) Röntgendiffraktogramme und (B) Thermogramme der Präzipitate nach 24-stündiger Freisetzung aus Tabletten mit PM IND-ARG oder SD IND-ARG (exemplarisch für 360 MPa Tablettierdruck) und aus SD IND-ARG im Vergleich zu α-IND und γ-IND; Aufheizrate: 10 °C/min

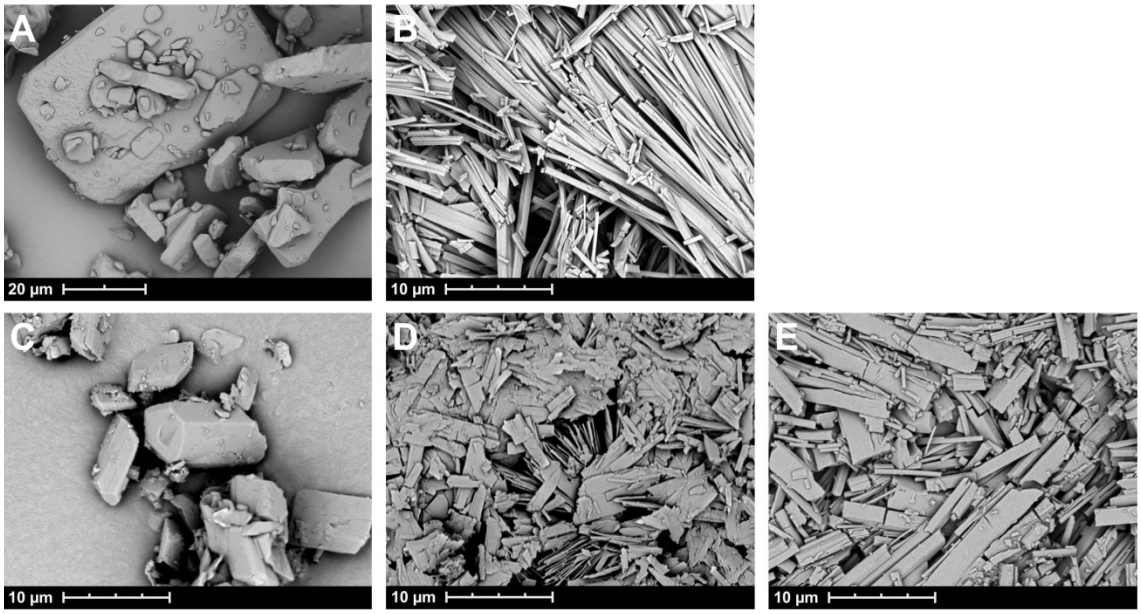

Abbildung 27: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von (A) γ-IND, (B) α-IND und der Präzipitate von (C) TAB PM IND-ARG, (D) TAB SD IND-ARG oder (E) SD IND-ARG nach 24-stündiger Freisetzung

Da sich sowohl bei dem SD IND-ARG als auch bei den TAB SD IND-ARG nach 24 h eine Gleichgewichtskonzentration von etwa 11 mg/L einstellt, ist zu vermuten, dass sich während der Kristallisation für beide Proben dieselbe Modifikation ausbildet. Surwase et al. [197] untersuchten das Kristallisationsverhalten von amorphem IND in wässrigen Medien in Abhängigkeit vom pH-Wert und von der Temperatur. Nach 24 h isolierten sie aus Ansätzen, die bei 5 °C behandelt wurden, drei bisher unbekannte metastabile Formen (ε, ζ und η), wohingegen bei 25 °C generell die α-Form auskristallisierte. Dies wurde auf unterschiedliche temperaturabhängige Kristallisationsraten zurückgeführt. Basierend auf diesen Erkenntnissen ist anzunehmen, dass sich während der Freisetzungsuntersuchungen des koamorphen SD IND-ARG

aus Pulvern und Tabletten ebenfalls die metastabile α-Modifikation des IND bildet. Zudem ermittelten Surwase et al. [197] für α-IND mit 12 mg/L bei pH 4,5 und 25 °C eine Löslichkeit, die im Bereich der in dieser Arbeit ermittelten Gleichgewichtskonzentrationen nach 24-stündiger Freisetzung liegt.

Dennoch zeigen sich bereits optisch deutliche Unterschiede hinsichtlich des Verhaltens der kristallisierten Partikel im Freisetzungsmedium. Die Freisetzung aus TAB SD IND-ARG führt zu kleinen, im Medium fein dispergierten Partikeln (Abbildung 28A). Im Gegensatz hierzu bilden sich während der Freisetzung aus SD IND-ARG Agglomerate aus größeren, nadelförmigen Kristallen, die entweder flotieren oder sich an den rauen Flächen des Blattrührers niederschlagen (Abbildung 28B). Üblicherweise wird die Kristallgröße durch den Übersättigungsgrad bestimmt, der die treibende Kraft für die Nukleation und das Kristallwachstum darstellt [202]. Da während der Freisetzung aus den Tabletten eine geringere Übersättigung erzielt wurde, sollte hier das Kristallwachstum der Nukleation überlegen sein. Deshalb wären, unter Annahme derselben Modifikation, größere Kristalle im Vergleich zum Pulver zu erwarten gewesen.

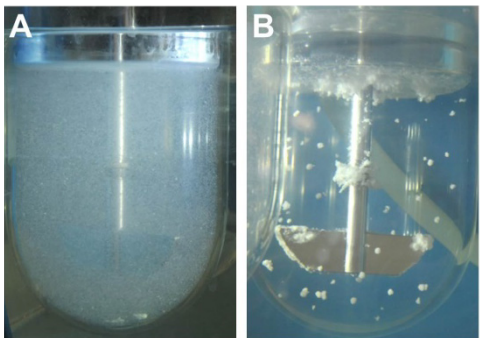

Abbildung 28: Aufnahmen der Freisetzungsmedien nach 24-stündiger Freisetzung aus (A) TAB SD IND-ARG und (B) SD IND-ARG in Phosphatpuffer pH 4,5

Das Röntgendiffraktogramm des Rückstands von SD IND-ARG zeigt, wie vermutet, die charakteristischen Röntgenreflexe des α-IND (Abbildung 26A). Im Thermogramm treten zwei schmale endotherme Ereignisse auf (Abbildung 26B). Der erste Peak bei 152 °C ($\Delta H = 82$ J/g) bestätigt das Vorliegen der α-Modifikation (153 °C, $\Delta H = 109$ J/g). Zudem belegt der zweite Peak bei 159 °C ($\Delta H = 4$ J/g), dass im Präzipitat ein geringer Anteil an γ-IND enthalten ist, der nicht mittels Röntgenpulverdiffraktometrie detektiert wird. Die REM-Aufnahmen des α-IND (Abbildung 27B) und des Rückstands von SD IND-ARG (Abbildung 27E) zeigen beide nadelförmige Kristalle.

In der REM-Aufnahme des Rückstands von TAB SD IND-ARG sind ebenfalls nadelförmige, aber kleinere Kristalle zu erkennen (Abbildung 27D). Im Vergleich zu SD IND-ARG weisen sowohl das Röntgendiffraktogramm als auch das Thermogramm des Rückstands von TAB SD IND-ARG auf eine andere Modifikation hin. Aufgrund der Abwesenheit der für die α-Form charakteristischen Röntgenreflexe von 16,5 bis 18,2° 2θ bzw. 20,5 bis 21,7° 2θ ist eine Kristallisation dieser Modifikation auszuschließen. Die fehlenden Röntgenreflexe der γ-Form bei 11,6 ° 2θ bzw. 15,6 bis 17,6° 2θ schließen auch diese Modifikation aus. Darüber hinaus zeigt das Röntgendiffraktogramm des Präzipitats von TAB SD IND-ARG zwei Röntgenreflexe bei 15,2° 2θ und 15,7° 2θ, die in den beiden zuvor genannten Formen nicht detektiert werden. Im Thermogramm tritt ab 117 °C (Maximum: 122 °C; $\Delta H = 9$ J/g) ein endothermes Ereignis ein,

dem sich ein exothermes Ereignis bei 124 °C (Maximum: 127 °C; ΔH = -6 J/g) anschließt. Darauf folgt ein breiter endothermer Peak mit einer Anfangstemperatur von 152 °C und einem Maximum bei 157 °C (ΔH = 69 J/g). Dies deutet auf eine metastabile Modifikation des IND hin, die während des Schmelzens in Form des stabilen γ-IND auskristallisiert. Ein vergleichbares thermisches Verhalten wurde bereits für andere metastabile IND-Modifikationen beschrieben [196]. Insgesamt können weder das Röntgendiffraktogramm noch das Thermogramm einer in der Literatur diskutierten Modifikation zugeordnet werden. Da im Thermogramm kein endothermer Vorgang detektiert wird, der auf eine Dehydratation zurückzuführen wäre, wurde die Ausbildung eines Solvats ausgeschlossen. Weitere Versuche die unbekannte Modifikation aus dem SD IND-ARG zu kristallisieren führten nicht zum Erfolg, da sich stets das metastabile α-IND bildete. Neben dem Lösungsmittel wurde die Freisetzungsgeschwindigkeit aus dem SD IND-ARG variiert, indem aus diesem ein Pressling hergestellt wurde. Allerdings erodierte dieser Pressling schneller als die TAB SD IND-ARG. Da im Lösungsmittel vorhandene Zusätze die Kristallisation beeinflussen können, wurde das SD IND-ARG zusätzlich in Medium, das die Tablettierhilfsstoffe enthielt, freigesetzt. Hierbei entstand ebenfalls nicht die aus den TAB SD IND-ARG erhaltene Modifikation.

Eine mögliche Erklärung für das Auftreten verschiedener Modifikationen während der Freisetzung aus koamorphem SD IND-ARG sind Unterschiede in der Kristallisationsrate in Abhängigkeit von der Konzentration des gelösten IND. Wie in Kapitel 3.2.5.3 erläutert, wird aus den Tabletten aufgrund der geringeren Oberfläche und der erodierenden Eigenschaften weniger IND pro Zeit freigesetzt. Die daraus resultierende geringere Übersättigung bleibt über einen längeren Zeitraum bestehen und begünstigt daher über den hier untersuchten Zeitraum die Ausbildung einer anderen metastabilen Modifikation. Dennoch wäre zu erwarten gewesen, dass bei der niedrigen Kristallisationsrate die thermodynamisch stabile Modifikation entsteht, wie es in der Literatur diskutiert wurde [186, 188, 203, 204]. Da während der Freisetzung in der Mikroumgebung der Tabletten höhere Konzentrationen der Tablettierhilfsstoffe herrschen, als dies bei einem Lösen der Hilfsstoffe im Medium der Fall ist, kann jedoch auch ein Einfluss der gelösten Stoffe auf die kristallisierende Modifikation nicht ausgeschlossen werden.

3.2.7 Stabilitätsuntersuchungen

Um die physikalische und chemische Stabilität über die Lagerungszeit feststellen zu können, wurden das koamorphe SD IND-ARG, die Tablettiermischung mit SD IND-ARG sowie die daraus hergestellten Tabletten bei 25 °C und 40 °C über Trockenmittel und bei 25 °C/60 % r.F. offen gelagert (Kapitel 6.3.22). Alle Proben wurden in regelmäßigen Abständen hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften charakterisiert. Die Tabletten wurden zusätzlich nach 12 bzw. 18 Monaten bezüglich ihres Gehalts (Kapitel 6.3.6) und ihres Freisetzungsverhaltens (Kapitel 6.3.21) untersucht. Tabletten, die bei 60 % r.F. gelagert wurden, wurden vor der Gehaltsbestimmung für 48 h über Trockenmittel gelagert, um sorbiertes Wasser zu entfernen.

Das Kristallisationsverhalten von amorphem IND wurde bereits ausführlich untersucht. Je nach Herstellungsmethode [157, 205, 206] und Lagerungsbedingungen [207-209] kristallisiert IND innerhalb weniger Tage entweder in der metastabilen α- und/oder der stabilen γ-Modifikation. Die Lagerung bei einer geringen relativen Feuchte sowie bei Temperaturen unterhalb des Glasübergangs begünstigte meist die Ausbildung der γ-Form. Koamorphes IND-ARG, das

mittels Kaltvermahlung in der Kugelmühle hergestellt wurde, blieb während der Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel für mindestens 6 [66] bzw. 10 [78] Monate physikalisch stabil.

Die REM-Aufnahme des SD IND-ARG (Abbildung 29A) zeigt nach einer Lagerung von 18 Monaten bei 40 °C über Trockenmittel keine Veränderung gegenüber der initialen Probe (Abbildung 11A, Kapitel 3.2.2). Neben den Hohlkugeln und einzelnen Bruchstücken hiervon sind weder prismen- und plättchenförmige noch nadelförmige Kristalle vorhanden, die auf eine Kristallisation des IND schließen lassen. In der polarisationsmikroskopischen Aufnahme ist ausschließlich eine Auslöschung des Lichts durch das koamorphe Material zu beobachten (Abbildung 29B), wobei keine Lichtreflexe, die auf Kristalle hindeuten, zu erkennen sind. Des Weiteren zeigt das Röntgendiffraktogramm ein diffuses Rauschen und keine Röntgenreflexe der kristallinen Ausgangssubstanzen (Abbildung 30).

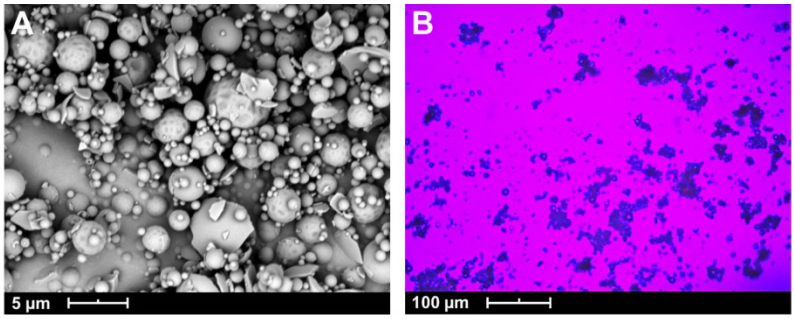

Abbildung 29: (A) Rasterelektronenmikroskopische und (B) polarisationsmikroskopische Aufnahmen von koamorphem SD IND-ARG nach 18-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel

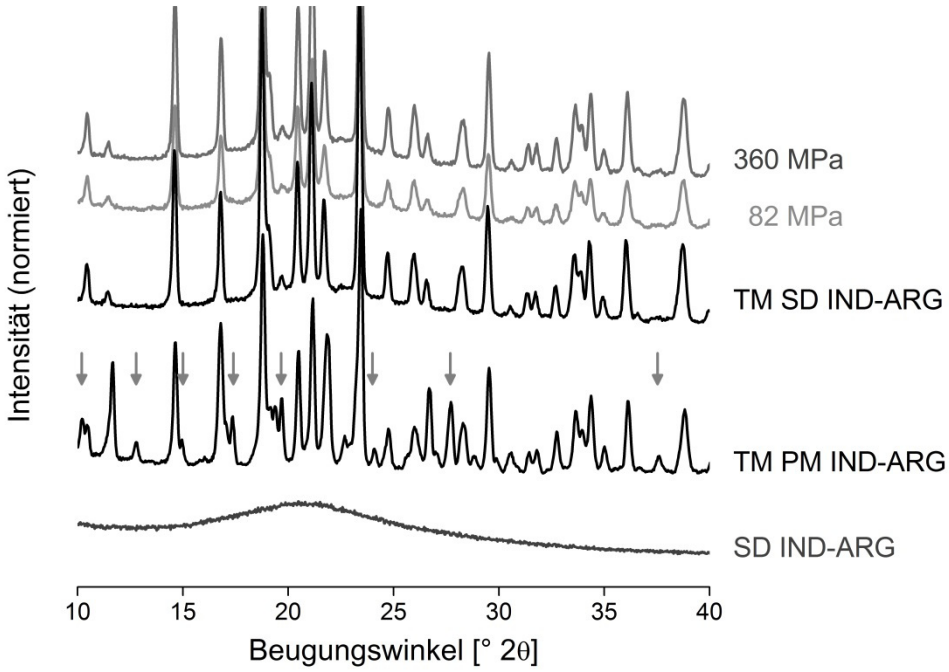

Abbildung 30: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme von TAB SD IND-ARG (exemplarisch für einen Tablettierdruck von 82 MPa und 360 MPa) und SD IND-ARG nach 18-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel im Vergleich zu den Tablettiermischungen. Die Pfeile markieren charakteristische Röntgenreflexe von Indometacin bzw. Arginin.

Während der Lagerung von SD IND-ARG bei einer relativen Feuchte von 60 % kam es innerhalb weniger Wochen zu einem Zusammenfließen der Partikel, was auf die Sorption von Wasserdampf zurückzuführen ist (siehe Kapitel 3.3.4). Zusätzlich war eine Braunfärbung der Probe zu erkennen, die auch während der Lagerung von Tabletten bei einer relativen Feuchte von 60 % auftrat (Abbildung 31). Diese Tabletten zeigen nach 18 Monaten Lagerung eine Abnahme des IND-Gehalts von initial 99,0 ± 2,2 % (n = 10, MW ± s) auf 97,1 ± 2,6 % (n = 8, MW ± s). Gleichzeitig kam es zu einem Anstieg des Anteils an 4-Chlorbenzoesäure (CBS), dem Zersetzungsprodukt des IND, auf 2,66 ± 0,46 %, bezogen auf den IND-Gehalt. Initial lag die CBS-Konzentration des SD IND-ARG und somit der Tabletten bei 0,05 ± 0,00 %. Durch die Wasserdampfsorption des koamorphen SD IND-ARG bedingt, kommt es während der Lagerung bei höherer relativer Feuchte in Anwesenheit der basischen Aminosäure ARG zu einer Erhöhung des pH-Werts. Dies begünstigt die Zersetzung des IND, das ab pH-Werten von 8 einer basischen Hydrolyse unterliegt [210]. Die USP begrenzt für Arzneiformen mit IND den maximalen CBS-Gehalt auf 0,44 %, bezogen auf den IND-Gehalt [211, 212], was für die Tabletten bei einer Lagerung bei 60 % r.F. nicht erfüllt werden kann.

Während der Lagerung über Trockenmittel kam es zu keiner optisch sichtbaren Veränderung der Tabletten (Abbildung 31), welche des Weiteren hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften mittels Röntgenpulverdiffraktometrie untersucht wurden. Wie in Kapitel 3.2.4 erläutert, kann hiermit eine Kristallisation ab 10 %, bezogen auf das enthaltene amorphe IND, nachgewiesen werden. Die Röntgendiffraktogramme von TAB SD IND-ARG nach 18-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel sind im Vergleich zur Tablettiermischung mit SD IND-ARG oder PM IND-ARG in Abbildung 30 dargestellt. Neben den Röntgenreflexen des Füllstoffs Mannitol sind in den Tabletten unabhängig vom Tablettierdruck keine zusätzlichen Reflexe zu erkennen, die auf eine Kristallisation des Arzneistoffs schließen lassen.

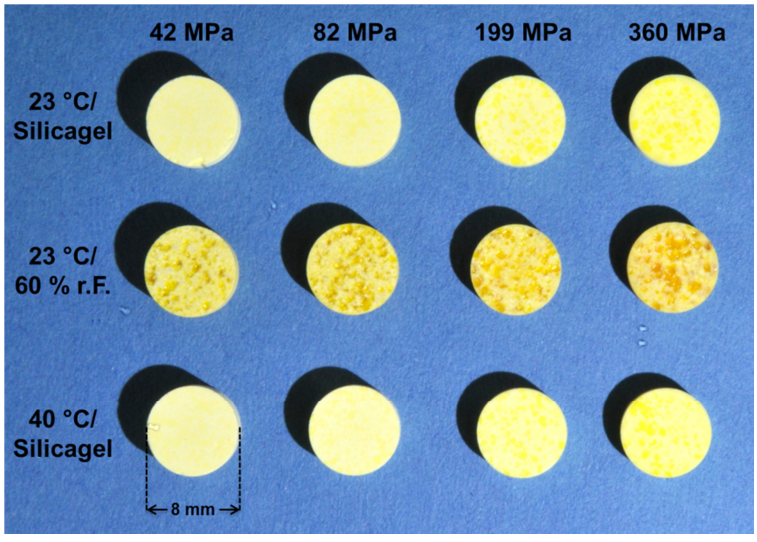

Abbildung 31: Aufnahmen von TAB SD IND-ARG, hergestellt mit Tablettierdrücken von 42 bis 360 MPa, nach 18-monatiger Lagerung unter verschiedenen Bedingungen

Da eine Kristallisation des Arzneistoffs auch das Freisetzungsverhalten beeinflussen kann, wurde dieses nach 12 Monaten Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel erneut unter non-Sinkbedingungen untersucht. Das koamorphe SD IND-ARG unterliegt bei der Herstellung von Tabletten mit einem Pressdruck von 360 MPa der größten Kompression, weshalb diese Tabletten

für den Vergleich der Freisetzung direkt nach der Herstellung und der Freisetzung nach der Lagerung herangezogen wurden (Abbildung 32). Die Stabilitätsproben zeigen mit einer c_{max} von 20,3 ± 2,5 mg/L (t_{max} 55,0 ± 8,7 min) einen vergleichbaren Freisetzungsverlauf wie die initial untersuchten Tabletten. Die AUC_{24h} beträgt 21,4 ± 1,6 mg/mL·min und veränderte sich demzufolge nicht über die Lagerungszeit. Auch die nach 24 h erreichten Gleichgewichtskonzentrationen stimmen überein. Anhand der Röntgendiffraktogramme der Präzipitate (Anhang, Abbildung 58) kann zudem festgestellt werden, dass sich dieselbe Modifikation ausbildet, die zuvor bei der initialen Untersuchung beobachtet wurde. Es ist davon auszugehen, dass in den Tabletten keine α- oder γ-Nuklei anwesend waren, die eine Kristallisation des Arzneistoffs aus der übersättigten Lösung in diesen Modifikationen erzwingen würden.

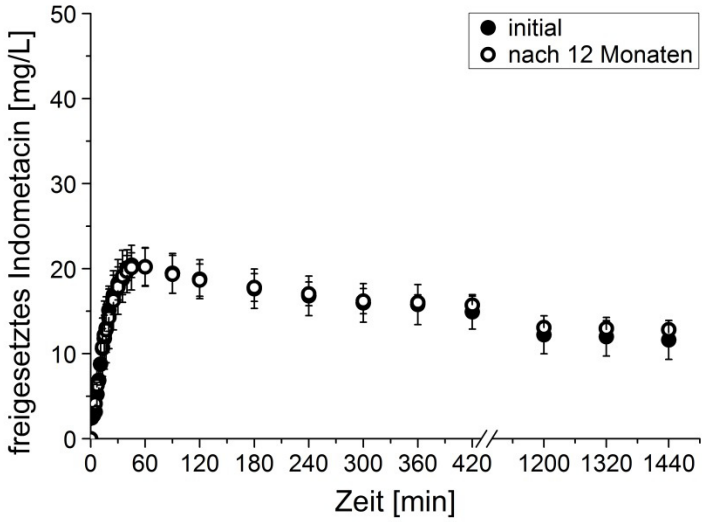

Abbildung 32: Freisetzungsprofile von TAB SD IND-ARG, hergestellt mit einem Tablettierdruck von 360 MPa, nach 12 Monaten Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel im Vergleich zur initial untersuchten Freisetzung; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

3.2.8 Zusammenfassung

Die Sprühtrocknung von IND mit ARG führt zu einem einphasigen koamorphen Produkt, indem sich starke ionische Wechselwirkungen zwischen den Molekülen ausbilden. Oberhalb der Glasübergangstemperatur kommt es aufgrund der höheren molekularen Beweglichkeit zu einer Kristallisation der Aminosäure. Unter Verwendung der zuvor entwickelten Formulierung wurde das SD IND-ARG zu Tabletten weiterverarbeitet, die den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs bezüglich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten und der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprechen. Eine kompressionsbedingte Kristallisation des koamorphen IND-ARG während der Tablettierung bei verschiedenen Pressdrücken ist nicht anzunehmen.

Die Freisetzungsuntersuchungen unter Sinkbedingungen zeigen, dass die mit SD IND-ARG hergestellten Tabletten die Anforderungen an eine schnellfreisetzende Arzneiform erfüllen. Im Vergleich zu den Tabletten mit einer physikalischen Mischung aus kristallinem IND und ARG zeigt sich allerdings kein Vorteil der schnelleren Lösungsgeschwindigkeit des koamorphen Materials, da die Freisetzungsgeschwindigkeit aufgrund der erodierenden Eigenschaften der

Tabletten gegenüber den schnellzerfallenden TAB PM IND-ARG reduziert wird. Während der Freisetzung unter non-Sinkbedingungen kann aufgrund der Koamorphisierung des IND mit ARG eine Übersättigung des Arzneistoffs erzielt werden. Im Vergleich zum SD IND-ARG-Pulver ist diese Übersättigung bei den Tabletten zwar geringer ausgeprägt, sie bleibt allerdings über einen längeren Zeitraum bestehen. Die Freisetzung aus den Tabletten mit den kristallinen Ausgangsstoffen resultiert ebenfalls in einer Übersättigung, was durch eine *in situ*-Amorphisierung des IND in Anwesenheit von ARG zu erklären ist. Aufgrund der niedrigeren maximalen Konzentration sowie der schnellen Kristallisation des IND sind die TAB SD IND-ARG den TAB PM IND-ARG dennoch hinsichtlich ihres Übersättigungspotentials überlegen. Im Rahmen der Freisetzungsuntersuchungen zeigt sich darüber hinaus, dass koamorphes IND-ARG aus dem sprühgetrockneten Pulver und den Tabletten in unterschiedlichen Modifikationen kristallisieren kann.

Aus den starken Wechselwirkungen des IND mit ARG resultiert bei einer Lagerung unter trockenen Bedingungen eine hohe physikalische Langzeitstabilität des koamorphen Pulvers und der daraus hergestellten Tabletten. Dadurch bleibt innerhalb des untersuchten Zeitraums von 12 Monaten auch das Übersättigungspotential der koamorphen Formulierung bei der Freisetzung aus den Tabletten bestehen.

3.3 Schmelzextrudierte koamorphe Formulierungen

3.3.1 Einleitung

Die Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme erfolgte bisher hauptsächlich im Labormaßstab mittels Kaltvermahlung [66, 75-77] oder Sprühtrocknung [78]. Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Eignung der Schmelzextrusion (*hot melt extrusion*, HME) als Verfahren zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme evaluiert werden. Hierbei besteht eine besondere Schwierigkeit darin, die Aminosäure in ihren amorphen Zustand zu konvertieren. Wie Löbmann et al. [66] diskutierten, führt eine mechanische Beanspruchung der Aminosäuren alleine zu keinem oder nur einem geringen Verlust der Fernordnung im Kristallgitter. Zudem schmelzen Aminosäuren unter Zersetzung bei Temperaturen über 200 °C [213, 214], weshalb sie für eine Verarbeitung mittels Schmelzextrusion eher ungeeignet sind.

Als Modellsystem diente erneut IND in Kombination mit ARG (Abbildung 10). Da die Untersuchung der Amorphisierbarkeit der Aminosäure im Vordergrund stand, stellte IND durch seine gute Glasbildungsfähigkeit [215, 216] einen geeigneten Arzneistoff für die Machbarkeitsprüfung dar. Die Herstellung fester Dispersionen mittels Schmelzextrusion erfolgt üblicherweise unter Verwendung von Polymeren, die neben der Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs eine wesentliche Rolle für die Prozessierbarkeit spielen. Deshalb wurde die Notwendigkeit eines Polymerzusatzes zur Koamorphisierung von IND und ARG evaluiert, indem neben koamorphem IND-ARG ebenfalls eine IND-ARG-Polymer-Formulierung untersucht wurde.

Zur Auswahl eines geeigneten Polymers wurde ein Screening im Kleinmaßstab durchgeführt, in dessen Rahmen außerdem koamorphe Systeme bezüglich ihres Freisetzungsverhaltens mit amorphen Systemen verglichen wurden. Um den Vorteil der koamorphen Formulierungen bezüglich der hohen Arzneistoffbeladung aufrechtzuerhalten, wurde ein Polymeranteil von 20 % (w/w) gewählt. Das Massenverhältnis von IND zu ARG lag wie zuvor bei 1:0,49, woraus sich für die IND-ARG-Polymer-Formulierungen ein Massenverhältnis von 1:0,49:0,37 ergibt, entsprechend einer Arzneistoffbeladung von 53,8 %. Anschließend wurden die Möglichkeit der Koamorphisierung von IND mit ARG mittels Extrusion und die Einflüsse der Material- sowie Prozessparameter auf die Produkteigenschaften evaluiert. Die extrudierten Produkte wurden vergleichend zu sprühgetrockneten Produkten gleicher Zusammensetzung sowie einer sprühgetrockneten IND-Polymer-Formulierung hinsichtlich ihrer Festphasen- und Freisetzungseigenschaften sowie ihrer physikalischen Stabilität untersucht. Eine extrudierte Formulierung wurde exemplarisch zu Tabletten weiterverarbeitet, die ebenfalls charakterisiert wurden.

3.3.2 Untersuchung von Polymeren zur Herstellung koamorpher Systeme

Im Rahmen des Polymer-Screenings wurden die Einflüsse eines Polymerzusatzes auf die Amorphisierbarkeit, die physikalische Stabilität und das Übersättigungspotential der Arzneistoff-Aminosäure-Formulierungen untersucht. Darüber hinaus sollte das Freisetzungsverhalten der koamorphen Formulierungen ohne bzw. mit Polymer mit dem von amorphen IND-Polymer-Formulierungen verglichen werden, um den möglichen Vorteil der Aminosäuren gegenüber Polymeren hinsichtlich einer Stabilisierung übersättigter Arzneistofflösungen bewerten zu können. Hierzu wurden neutrale Polymere sowie ein saures (Hydroxypropyl-methylcellulose-Acetat-Succinat) und ein basisches (basisches Butylmethacrylat-Copolymer) Polymer ausgewählt

(Tabelle 10). Diese Polymere wurden bereits in verschiedenen Studien zur Herstellung amorpher IND-Formulierungen mittels Schmelzextrusion verwendet [149, 151, 217, 218].

Tabelle 10: Übersicht der verwendeten Polymere und deren Glasübergangstemperatur T_g [°C], bestimmt mittels DSC aus der 2. Aufheizkurve (Kapitel 6.3.10)

Polymer	**Handelsname**	**Abkürzung**	**T_g [°C]**
Polyvinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer	Kollidon® VA 64	COP	105
Polyvinylpyrrolidon K30	Kollidon® K30	P30	167
Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglycol-Copolymer	Soluplus®	SOL	75
Hydroxypropylcellulose	Nisso HPC-SSL	HPC	160
Hydroxypropylmethylcellulose	Pharmacoat® 603	HPMC	147
Hydroxypropylmethylcellulose-Acetat-Succinat	Aqoat® AS LF	HPMCAS	116
basisches Butylmethacrylat-Copolymer	Eudragit® EPO	EPO	39

Die untersuchten Formulierungen wurden im Kleinmaßstab unter Verwendung einer Lösungsmethode (Kapitel 6.2.3) hergestellt (Tabelle 11), wobei das Verhältnis von IND zu ARG in den koamorphen Formulierungen ohne bzw. mit Polymer konstant gehalten wurde. Der Arzneistoff und die Aminosäure wurden entsprechend der von Jensen et al. [78] für die Sprühtrocknung beschriebenen Vorgehensweise in einem Aceton-Wasser-Gemisch gelöst. Für die polymerhaltigen Formulierungen wurden Polymerlösungen in demselben Lösungsmittelgemisch hergestellt und im entsprechenden Verhältnis zur Arzneistoff-Aminosäure-Lösung gegeben. Anschließend erfolgte eine rasche Entfernung des Lösungsmittels im Vakuumtrockenschrank. Diese Vorgehensweise wird im Folgenden als Lösungsmittelverdampfung (*solvent evaporation*, SE) bezeichnet. Um die physikalische Stabilität der Formulierungen zu untersuchen, wurde ein Anteil der Lösungen auf Objektträgern eingedampft. Die erhaltenen Filme wurden bei 25 °C und 40 °C über Trockenmittel gelagert. Die Herstellung der IND-Polymer-Formulierungen erfolgte unter Verwendung derselben Methode mit zwei Arzneistoffbeladungen (Tabelle 11). Für das SE IND-Polymer I wurde das Verhältnis des IND zum Polymer im Vergleich zum SE IND-ARG-Polymer konstant gehalten, während das SE IND-Polymer II dieselbe Arzneistoffbeladung wie das SE IND-ARG-Polymer aufweist.

Tabelle 11: Zusammensetzung [%] der verschiedenen Formulierungen

	IND-ARG	**IND-ARG-Polymer**	**IND-Polymer I**	**IND-Polymer II**
IND	67,3	53,8	72,9	53,8
ARG	32,7	26,2	–	–
Polymer	–	20,0	27,1	46,2

Durch die Lösungsmittelverdampfung werden sowohl für das SE IND-ARG als auch für die SE IND-ARG-Polymer-Formulierungen gelbe, transparente Filme erhalten, was auf eine Koamorphisierung des IND und des ARG in Anwesenheit der Polymere schließen lässt. Im Gegensatz dazu erfolgt in den Formulierungen ohne ARG bereits während des Eindampfens des

Lösungsmittels eine Kristallisation. Diese Unterschiede können auf die Fähigkeit des ARG, das IND im amorphen Zustand zu stabilisieren, zurückgeführt werden. Darüber hinaus spielen die basischen Eigenschaften des ARG eine wesentliche Rolle. Während der Lösungsmittelverdampfung wird aus dem zeotropen Aceton-Wasser-Gemisch zunächst das Aceton entfernt. Ist in den Formulierungen ARG enthalten, kommt es in dem verbleibenden Wasser zu einem Anstieg des pH-Werts, wodurch sich die Löslichkeit des IND erhöht. In den ARG-freien Formulierungen führt die Entfernung des Acetons hingegen zu einer starken Übersättigung des IND im restlichen Lösungsmittel. Das weitere Eindampfen erfolgt schließlich zu langsam, um eine Kristallisation des Arzneistoffs verhindern zu können.

Neben ARG wurde in den Vorversuchen die neutrale Aminosäure L-Tryptophan (TRP) zur Herstellung von koamorphem IND-TRP in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1 verwendet. Dieses Gemisch konnte bereits von Löbmann et al. [66] mittels Kaltvermahlung erfolgreich koamorphisiert werden. Unter Verwendung des Aceton-Wasser-Gemisches zeigt sich innerhalb kürzester Zeit bei fortschreitendem Eindampfen des Lösungsmittels eine Kristallisation des IND. Dies verdeutlicht die Relevanz der pH-Wert-Erhöhung durch die basische Aminosäure ARG hinsichtlich der Vermeidung einer Kristallisation des pH-abhängig löslichen IND in Anwesenheit von Wasser.

Um dennoch die amorphen SE IND-Polymer-Formulierungen herstellen zu können, wurde reines Aceton, das aufgrund seines höheren Dampfdrucks im Vergleich zu Wasser ein schnelleres Eindampfen ermöglicht, als Lösungsmittel verwendet. Da die Polymere P30, HPC und HPMC nicht in ausreichender Konzentration in Aceton löslich sind, wurden hiermit keine IND-Polymer-Formulierungen hergestellt. Bei den IND-COP-, IND-SOL- und IND-EPO-Formulierungen führt die Lösungsmittelverdampfung mit beiden Arzneistoffbeladungen zu gelben, transparenten Filmen, wohingegen in den Formulierungen mit HPMCAS eine Kristallisation des IND eintritt. Dies ist vermutlich auf die anionischen Eigenschaften der beiden Komponenten zurückzuführen, die unter den gegebenen Bedingungen molekulare Wechselwirkungen und somit eine Stabilisierung des Arzneistoffs im amorphen Zustand unterbinden.

Die (ko)amorphen Filme wurden in einer rauen Reibschale zerkleinert und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 315 µm gegeben, um eine enge Partikelgrößenverteilung für die Freisetzungsuntersuchungen zu gewährleisten. Anschließend wurden die Formulierungen unter Verwendung der mDSC und Röntgenpulverdiffraktometrie hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften untersucht.

In den $\dot{Q}_{rev}$-Kurven des koamorphen SE IND-ARG sowie der SE IND-ARG-Polymer-Formulierungen wird jeweils im Bereich von 113 bis 117 °C ein Glasübergang detektiert (Abbildung 42C; Anhang, Abbildung 59). Aufgrund einer Phasentrennung ist ein zusätzlicher Glasübergang zwischen 68 °C und 71 °C zu erkennen, was ausführlich in Kapitel 3.3.4 diskutiert wird. Die Abwesenheit von Schmelzenthalpien lässt darauf schließen, dass das IND vollständig in die amorphe Form überführt wurde. Die IND-Polymer-Formulierungen zeigen in Abhängigkeit von der Arzneistoffbeladung einen Glasübergang zwischen 52 °C und 66 °C (Anhang, Abbildung 60). Die geringeren Glasübergangstemperaturen im Vergleich zu den koamorphen Formulierungen lassen weniger starke Wechselwirkungen zwischen dem IND und den Polymeren und somit eine geringere physikalische Stabilität annehmen. Für das SE IND-SOL I werden außerdem in der $\dot{Q}_{total}$-Kurve zwei Schmelzpeaks mit Maxima bei 144 °C und 151 °C detektiert. Demzufolge liegen in dieser Formulierung bei einer hohen Arzneistoffbeladung neben

amorphem IND kristalline Anteile verschiedener Modifikationen vor. Der Schmelzpeak bei 151 °C kann dem α-IND zugeordnet werden und der Schmelzpeak bei 144 °C dem von Surwase et al. [197] beschriebenen ζ-IND. In der $\dot{Q}_{total}$-Kurve des SE IND-COP I ist ebenfalls bei 151 °C ein gering ausgeprägter Schmelzpeak des α-IND zu erkennen. Durch die Röntgenpulverdiffraktometrie werden die kristallinen Anteile im SE IND-SOL I und SE IND-COP I hingegen nicht erfasst (Abbildung 33). Unter Annahme der allgemein beschriebenen Nachweisgrenze der Röntgenpulverdiffraktometrie beträgt der kristalline Anteil somit weniger als 10 % [26]. Die Diffraktogramme zeigen für alle koamorphen Formulierungen und amorphen IND-Polymer-Formulierungen keine charakteristischen Röntgenreflexe von IND oder ARG.

Nach zweimonatiger Lagerung der koamorphen Formulierungen bei 40 °C wurden die Filme auf den Objektträgern mittels Polarisationsmikroskopie und die gemahlenen Proben zusätzlich mittels Röntgenpulverdiffraktometrie untersucht (Daten nicht gezeigt). Hierbei zeigen sich für alle Formulierungen keine Veränderungen gegenüber den initial charakterisierten Proben. Unabhängig von der Anwesenheit und der Art der Polymere sind die koamorphen Formulierungen über den untersuchten Zeitraum physikalisch stabil.

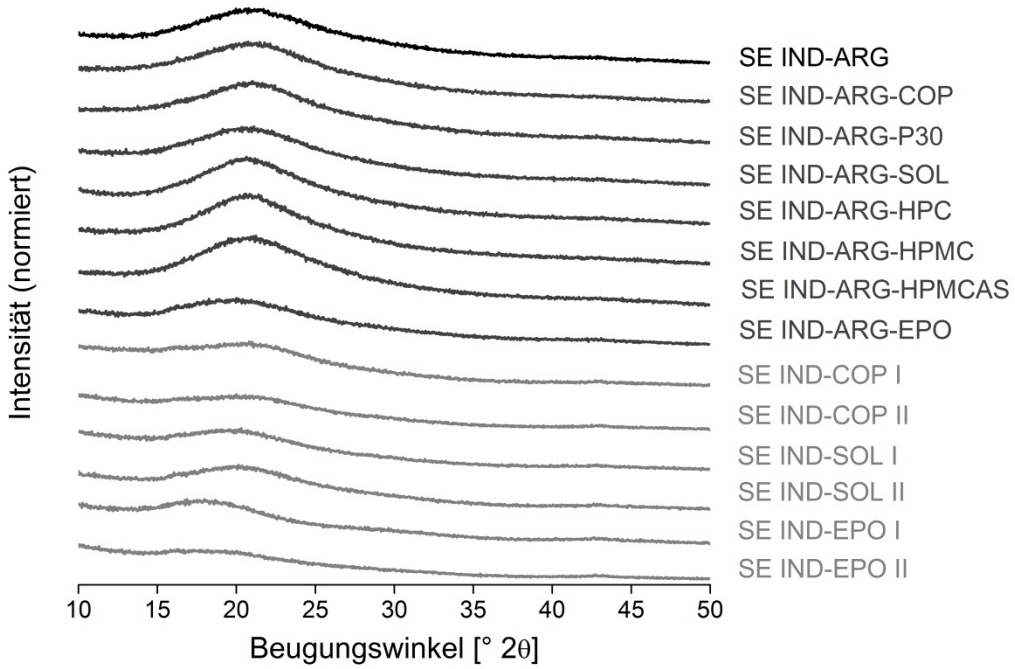

Abbildung 33: Röntgendiffraktogramme der mittels Lösungsmittelverdampfung hergestellten (ko)amorphen Formulierungen nach der Zerkleinerung (I = 72,9 % IND; II = 53,8 % IND)

Um das Übersättigungspotential der Formulierungen mit ARG und/oder Polymer im wässrigen Medium beurteilen zu können, wurde das Freisetzungsverhalten aus den Pulvern unter non-Sinkbedingungen untersucht. Als Medium diente der zuvor verwendete Phosphatpuffer (100 mM KH_2PO_4) mit einem pH-Wert von 4,5, wobei das Volumen aufgrund der geringen verfügbaren Probenmenge auf 550 mL reduziert wurde (Kapitel 6.3.21). Die Freisetzung der Formulierungen mit EPO erfolgte wegen der pH-abhängigen Löslichkeit des Polymers in 50 mM KCl/85 mM HCl-Puffer mit einem pH-Wert von 1,2 über einen Zeitraum von 6 h. Da im Rahmen der Vorversuche die Anzahl der Probenzüge verringert wurde, konnten alle Freisetzungsproben direkt nach der Entnahme vermessen werden. Somit ist in diesem Fall über die Dauer der

Analytik von einer vernachlässigbaren säurekatalysierten Hydrolyse des IND auszugehen (Kapitel 3.2.5.1).

In den ersten Freisetzungsuntersuchungen zeigte sich, dass einzelne Formulierungen zu einer starken Übersättigung der Lösung führen. Um dennoch non-Sinkbedingungen zu gewährleisten, wurde die zugegebene Menge an IND von 50 mg auf 135 mg in 900 mL, d.h. 82 mg IND in 550 mL, erhöht. Demzufolge wurde auch mehr ARG freigesetzt, was selbst bei einer Verdopplung der Molarität des Puffersalzes zu einer Verschiebung des pH-Werts auf 4,7 führte. Da die IND-ARG- bzw. IND-ARG-Polymer-Formulierungen jeweils denselben Anteil an ARG im Verhältnis zu IND enthalten, wird der pH-Wert des Mediums und somit die Löslichkeit des IND jedoch gleichermaßen erhöht. Nach 24-stündiger Freisetzung wurden die Freisetzungsrückstände isoliert und mittels Röntgenpulverdiffraktometrie untersucht, um die vorliegende Modifikation des IND identifizieren zu können. Die jeweiligen Diffraktogramme sind im Anhang in Abbildung 61 gezeigt. Insgesamt kristallisiert das IND in der α-Modifikation, mit Ausnahme des SE IND-SOL, bei dem die γ-Modifikation erhalten wird. Die Freisetzungsprofile der SE IND-ARG-Polymer- und SE IND-Polymer-Formulierungen im Vergleich zu SE IND-ARG sind in Abbildung 34 zusammengefasst.

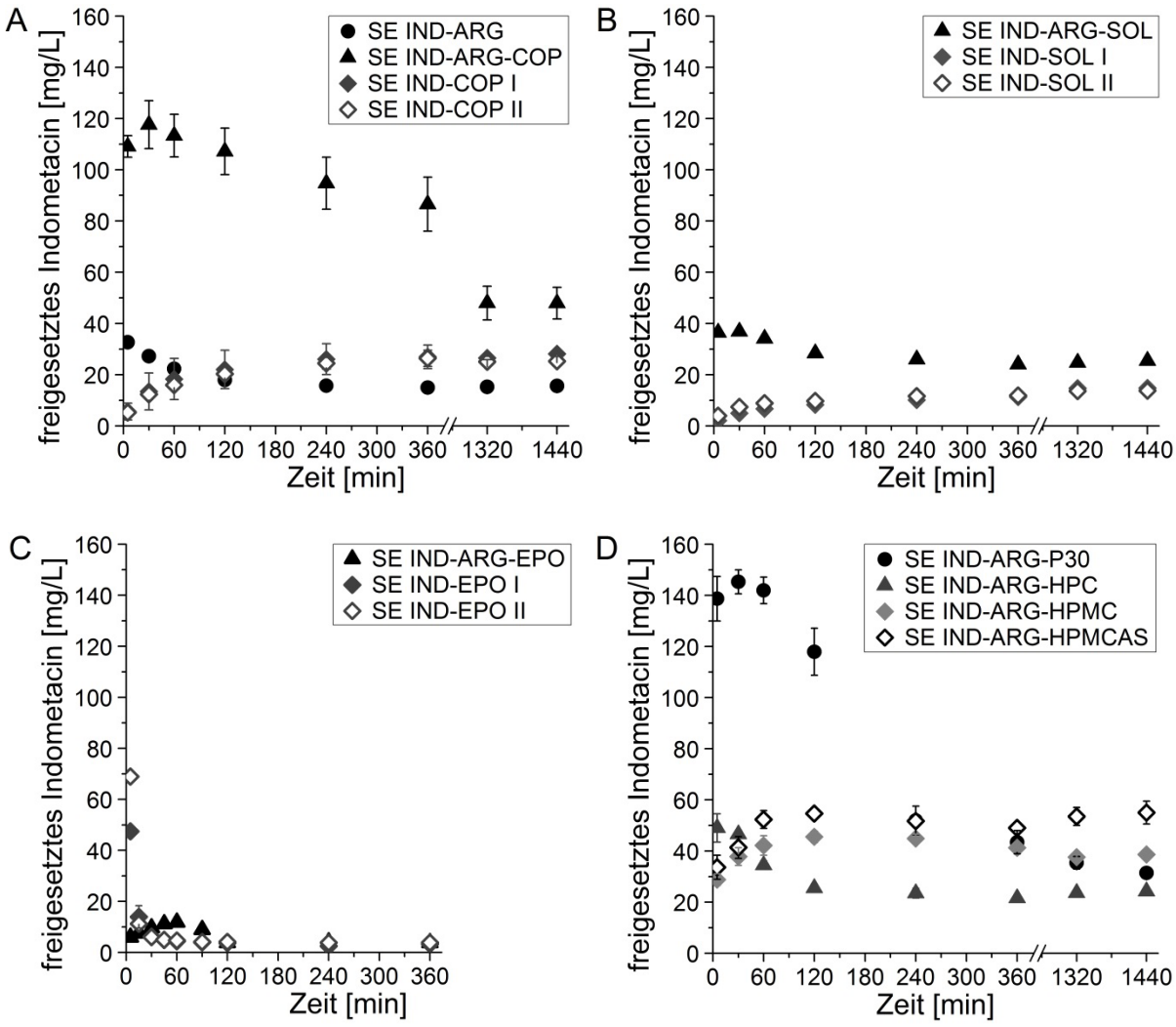

Abbildung 34: Freisetzungsprofile von (ko)amorphem IND mit ARG und/oder Polymer (I = 72,9 % IND; II = 53,8 % IND) im Vergleich zu SE IND-ARG; (A), (B) und (D) wurden in Phosphatpuffer pH 4,5 und (C) in Puffer pH 1,2 durchgeführt; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

Das SE IND-ARG zeigt trotz der höheren zugeführten Probenmenge und der damit verbundenen pH-Wert-Veränderung ein dem SD IND-ARG entsprechendes Freisetzungsverhalten (Abbildung 34A). Die schnelle Freisetzung aus dem Pulver führt zu einer Übersättigung, der sich kristallisationsbedingt eine Abnahme der IND-Konzentration anschließt. Aufgrund des höheren pH-Werts steigt die c_{24h} von 10 mg/L auf 16 mg/L. Die SE IND-COP-Formulierungen zeigen unabhängig von der Arzneistoffbeladung eine langsame Freisetzung, die in einem Plateau bei 26 mg/L endet. Dies macht deutlich, dass das COP die Löslichkeit des IND im Medium erhöht. Im Vergleich zur Sättigungskonzentration des α-IND, die während der Freisetzung aus SD IND-ARG bei einem pH-Wert von 4,5 erreicht wird, beträgt die Löslichkeit in Anwesenheit von COP das 2,6-fache.

Aus SE IND-ARG-COP erfolgt im Gegensatz zum SE IND-COP eine schnelle Freisetzung des IND, wobei eine hohe c_{max} erreicht wird. Diese übersteigt die c_{max} des SE IND-ARG um das 3,4-fache. Aufgrund der fortschreitenden Kristallisation des IND folgt eine langsame Konzentrationsabnahme bis zu einer Gleichgewichtskonzentration von etwa 46 mg/L. Da initial ein großer Anteil des IND schnell kristallisiert, entsteht ein feines Präzipitat, das durch die Partikelfiltration der Freisetzungsproben bei einem Porendurchmesser von 0,45 µm nicht vollständig abgetrennt werden kann. Dies ruft innerhalb der ersten 6 h eine Opaleszenz der filtrierten Probenlösungen hervor. Eine ausführliche Diskussion hierzu erfolgt in Kapitel 3.3.7.

Die SE IND-SOL-Formulierungen führen, wie die SE IND-COP-Formulierungen, zu einer langsamen Freisetzung des IND (Abbildung 34B). Eine Übersättigung kann zwar ebenfalls nicht erreicht werden, es zeigt sich aber auch hier eine erhöhte Löslichkeit des IND durch das Polymer. Nach 24 h ist die Konzentration um den Faktor 2,8 höher als die Sättigungskonzentration des vorliegenden γ-IND im Medium ohne SOL. Nach der Zugabe des SE IND-SOL in das Freisetzungsmedium lagert sich das Pulver zu einem Agglomerat zusammen. Durch eine Kristallisation des Arzneistoffs an dessen Oberfläche kommt nicht das gesamte amorphe Material mit dem Medium in Kontakt, weshalb nach 24 h im Inneren des Agglomerats gelbgefärbtes, amorphes IND vorzufinden ist. Im Gegensatz hierzu wird das SE IND-ARG-SOL nach der Probenzugabe im Medium dispergiert. Durch die Kombination mit ARG erfolgt eine schnelle initiale Freisetzung des IND, wobei eine c_{max} erreicht wird, die mit der des SE IND-ARG zu vergleichen ist. Die langsame Kristallisation des IND resultiert in einer Konzentrationsabnahme bis zu einer c_{24h} von 25 mg/L.

Insgesamt zeigen die Formulierungen mit ARG bisher eine schnelle initiale Freisetzung des IND in Kombination mit einer Übersättigung, wohingegen die Formulierungen ohne ARG eine langsame Freisetzung aufweisen. Dies konnte für die Formulierungen mit EPO nicht beobachtet werden (Abbildung 34C). Hier wird das IND aus den SE IND-EPO-Formulierungen schnell freigesetzt, wodurch eine Übersättigung erreicht wird, auf die eine schnelle Abnahme der IND-Konzentration folgt. Im Vergleich ist die Freisetzung aus dem SE IND-ARG-EPO langsamer, wobei ebenfalls eine Übersättigung eintritt, die geringer ausgeprägt ist und länger bestehen bleibt. Innerhalb des untersuchten Zeitraums von 6 h werden somit vergleichbare Werte für die Fläche unter der Kurve erhalten. Optisch zeigen sich nach der Zugabe des Pulvers in das Freisetzungsmedium deutliche Unterschiede (Abbildung 35). Das SE IND-ARG-EPO lagert sich zu einem Agglomerat zusammen, das sich über den untersuchten Zeitraum von 6 h nicht auflöst. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die basischen Eigenschaften des ARG, die vorübergehend zu einer pH-Wert-Erhöhung und somit einer verringerten Löslichkeit des EPO führen können.

Über die Zeit kommt es an der Oberfläche des Agglomerats wahrscheinlich zu einer Kristallisation des IND, wodurch die weitere Freisetzung des Arzneistoffs und das Auflösen der Matrix beeinträchtigt werden. Im Gegensatz zum SE IND-ARG-EPO wird das SE IND-EPO, bzw. das aus der übersättigten Lösung kristallisierte IND, im Medium dispergiert. Die hohe initial erzielte Übersättigung führt dazu, dass sich bei der Kristallisation kleine Partikel ausbilden, die, wie bereits beim SE IND-ARG-COP beobachtet, zu einer Opaleszenz der filtrierten Proben führt. Diese bleibt jedoch nur innerhalb der ersten 30 min der Freisetzung bestehen.

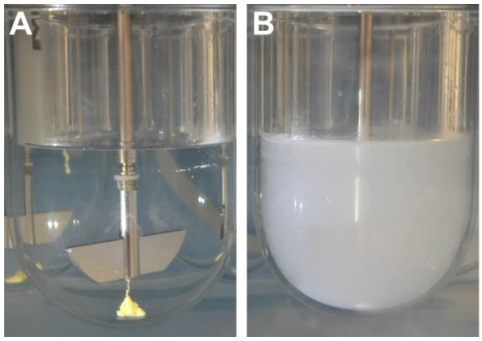

Abbildung 35: Aufnahmen der Freisetzungsmedien nach zehnminütiger Freisetzung aus (A) SE IND-ARG-EPO und (B) SE IND-EPO I bei pH 1,2

In Abbildung 34D sind die Freisetzungsprofile der SE IND-ARG-Polymer-Formulierungen dargestellt, für die keine entsprechenden amorphen SE IND-Polymer-Formulierungen hergestellt werden konnten. Durch die Kombination von ARG mit P30 und HPC wird bei einer schnellen Wirkstofffreisetzung ebenfalls eine Übersättigung erreicht, die im Fall von P30 zu einer höheren c_{max} führt als sie bei SE IND-ARG-COP erhalten wird. Aufgrund der schnelleren Konzentrationsabnahme durch die Kristallisation des IND resultiert für das SE IND-ARG-P30 über einen Zeitraum von 24 h jedoch eine geringere Fläche unter der Kurve als für das SE IND-ARG-COP. Durch die Kristallisation des IND entstehen ebenfalls kleine Partikel, die innerhalb der ersten 4 h zu einer Opaleszenz der filtrierten Freisetzungsproben führen. Für das SE IND-ARG-HPC zeigt sich, dass der Zusatz des Polymers in einer erhöhten Löslichkeit des vorliegenden α-IND resultiert. Eine Löslichkeitsverbesserung durch das P30 kann nicht abschließend beurteilt werden, da nach 24 h noch kein Gleichgewichtszustand erreicht wurde.

Das SE IND-ARG-HPMC zeigt im Vergleich zu den anderen Formulierungen mit ARG und neutralem Polymer eine langsame Wirkstofffreisetzung. Dies ist auf ein Quellen sowie eine langsame Auflösungsgeschwindigkeit des Polymers nach Kontakt mit dem Medium zurückzuführen. Gegenüber der nach 24 h erhaltenen Konzentration tritt zwar nur eine geringe Übersättigung ein, durch den Polymerzusatz kommt es jedoch zu einer deutlichen Verbesserung der Löslichkeit des IND. Das SE IND-ARG-HPMCAS weist vergleichbare Freisetzungseigenschaften wie das SE IND-ARG-HPMC auf. Durch die bei dem vorliegenden pH-Wert geringe Löslichkeit des anionischen Polymers wird das IND langsam freigesetzt, wobei keine Übersättigung erreicht wird. Auch hier bedingt das Polymer eine Löslichkeitsverbesserung des Arzneistoffs. Wie von Sun und Lee [219] diskutiert, erfolgt die Freisetzung des IND aufgrund der unlöslichen HPMCAS-Matrix wahrscheinlich über einen Diffusionsvorgang. Das Freisetzungsverhalten des SE IND-ARG-HPMCAS bei einem pH-Wert, der ein Auflösen des Polymers ermöglicht, wurde nicht untersucht. Da bei pH-Werten über 5,5 eine starke Zunahme der IND-

Löslichkeit erfolgt, wäre eine große Probenmenge nötig gewesen, um non-Sinkbedingungen zu erreichen.

Insgesamt zeigt das Screening, dass unter Zusatz von Polymeren mittels Lösungsmittelverdampfung koamorphe Formulierungen erhalten werden, die über den untersuchten Zeitraum von zwei Monaten physikalisch stabil sind. Es wird deutlich, dass die basischen Eigenschaften des ARG eine entscheidende Rolle im Hinblick auf die Vermeidung einer Kristallisation des IND beim Abdampfen in Anwesenheit von Wasser spielen. Die Freisetzungsuntersuchungen zeigen, dass die Löslichkeit des α- bzw. γ-IND durch den Zusatz der ausgewählten Polymere in unterschiedlichem Ausmaß erhöht wird. Mit Ausnahme der Formulierungen mit EPO, HPMC und HPMCAS erfolgt aus den IND-ARG-Polymer-Formulierungen eine schnelle initiale Freisetzung bei Erreichen einer Übersättigung. Im Vergleich zu der koamorphen IND-ARG-Formulierung sowie den amorphen IND-Polymer-Formulierungen sind die koamorphen IND-ARG-Polymer-Formulierungen hinsichtlich ihres Übersättigungspotentials überlegen. Am geeignetsten erweist sich die Kombination von IND mit ARG und COP, mit der sowohl eine Übersättigung erreicht als auch über einen langen Zeitraum stabilisiert wird.

3.3.3 Herstellung mittels Schmelzextrusion

Basierend auf den Erkenntnissen des Polymer-Screenings wurde neben IND-ARG die Kombination aus IND-ARG-COP verwendet, um die Eignung der Extrusion als Verfahren zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Formulierungen zu untersuchen. Jensen et al. [77] beschrieben, dass der Koamorphisierungsmechanismus während der Kaltvermahlung von Arzneistoffen mit Aminosäuren vom verwendeten Arzneistoff abhängt. Das koamorphe IND-TRP wurde durch ein Lösen der Aminosäure im amorphen Arzneistoff und das koamorphe Furosemid-TRP durch ein Lösen des Arzneistoffs in der amorphen Aminosäure erhalten.

Ein Lösungsansatz, um während des Extrusionsprozesses die Gitterenergie der Aminosäure zu überwinden, bestand deshalb darin, die Aminosäure in der Schmelze des Arzneistoffs bzw. des Arzneistoff-Polymer-Gemisches zu lösen. Hierdurch wird eine Wechselwirkung der Aminosäure mit dem Arzneistoff ermöglicht, was beim Abkühlen idealerweise in einem koamorphen Produkt resultiert. Durch den Polymerzusatz kann die Hydrophilie der Schmelze und somit die Mischbarkeit von IND und ARG erhöht werden, wie es Lu und Zografi [50] für ein ternäres Gemisch aus IND, Zitronensäure und PVP K90 beobachteten. Darüber hinaus wird durch den Polymerzusatz eine höhere Viskosität der Extrusionsmasse erzielt, die zum einen die Scherbeanspruchung während des Prozesses erhöht und somit eine mögliche mechanische Aktivierung erleichtert. Zum anderen ist eine gewisse Viskosität notwendig, um einen definierten Extrudatstrang zu erhalten.

Entsprechend der Nernst-Brunner-Gleichung (Gleichung 3.1) hängt die Auflösungsgeschwindigkeit der Aminosäure von der Teilchenoberfläche A der ungelösten Aminosäure, dem Diffusionskoeffizienten D, der Sättigungskonzentration c_s der Aminosäure in der Schmelze, der Konzentration c_x der Aminosäure im umgebenden Medium und der Dicke h der Diffusionsschicht ab.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D \cdot A \cdot (c_s - c_x)}{h} \qquad 3.1$$

Um die Oberfläche des ARG zu vergrößern, wurde dieses in einer rauen Reibschale zerkleinert, wodurch die mittlere Partikelgröße, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (Kapitel 6.3.1), von 235,2 ± 8,9 µm auf 102,3 ± 4,8 µm verringert wurde (n = 3; MW ± s). Die weiteren Einflussgrößen der Auflösungsgeschwindigkeit können während der Extrusion durch die Prozessparameter beeinflusst werden. So erfolgt im Extruderzylinder ein Mischen des ARG mit der Schmelze, wodurch die Dicke der Diffusionsschicht reduziert wird. Einfluss hierauf nimmt zum einen die Schneckendrehzahl und zum anderen die Schneckenkonfiguration, welche die auftretende Scherbeanspruchung und somit den distributiven und dispersiven Mischvorgang bestimmt. Für den Mischvorgang spielt wiederum der Füllgrad des Extruderzylinders in Abhängigkeit von der Schneckendrehzahl und der Pulverdosierrate eine Rolle.

Die Auflösungsgeschwindigkeit des ARG in der Schmelze kann außerdem durch eine Erhöhung des Diffusionskoeffizienten zunehmen. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit des Diffusionskoeffizienten kann dies während der Extrusion durch die hohe Prozesstemperatur erreicht werden. Eine weitere Einflussgröße stellt die Viskosität des Mediums, also die Schmelzviskosität des IND bzw. IND-COP-Gemisches, dar. Da sich diese indirekt proportional zum Diffusionskoeffizienten verhält, ist theoretisch eine geringere Viskosität für den Auflösungsvorgang von Vorteil. Dem gegenüber steht der Vorteil einer höheren Scherbeanspruchung durch eine höhere Viskosität der Extrusionsmasse. Da bei zunehmender Temperatur die Schmelzviskosität reduziert wird, nimmt der Diffusionskoeffizient während der Extrusion vermutlich zu. Einen Einfluss auf die Viskosität der Polymerschmelze hat neben der Temperatur aufgrund des scherverdünnenden Verhaltens die Scherbelastung während des Extrusionsprozesses [220]. Zudem wird die Schmelzviskosität von Polymeren durch den Zusatz niedermolekularer Substanzen mit einem weichmachenden Effekt verringert, wie es z.B. durch IND in Formulierungen mit COP erfolgt [149]. Die hohe Prozesstemperatur kann zusätzlich zum Diffusionskoeffizienten die Sättigungskonzentration des ARG in der Schmelze und demzufolge das Konzentrationsgefälle erhöhen. Als letzte Einflussgröße kann die Verweilzeit des Materials im Extruderzylinder angepasst werden, um ein Auflösen der zugeführten Menge an ARG in der Schmelze zu ermöglichen. Limitierend ist hierbei eine mögliche Zersetzung der Komponenten aufgrund der anhaltenden thermischen Belastung.

Das Löslichkeits- und Mischbarkeitsverhalten von Substanzen in Polymerschmelzen wird üblicherweise unter Verwendung thermischer Methoden, wie der Heiztischmikroskopie oder DSC, analysiert. Die Untersuchung verschiedener physikalischer IND-ARG-, ARG-Polymer-, sowie IND-ARG-Polymer-Mischungen (Kapitel 6.2.6) stellte sich jedoch als nicht zielführend heraus, da die Aminosäure nicht schmilzt und bei den genannten Methoden keine Durchmischung der Komponenten erfolgt. Zur theoretischen Vorhersage der Löslichkeit und Mischbarkeit von Arzneistoffen in Polymeren wird häufig das Löslichkeitsparametermodell nach Hansen [221] herangezogen, das stetig erweitert und modifiziert wird [222-224]. Da ionische Wechselwirkungen, wie sie zwischen IND und ARG vorliegen, in den meisten Modellen jedoch nicht durch die Gruppenbeiträge abgebildet werden können, wurde von einer Berechnung der Löslichkeitsparameter abgesehen.

Zur Herstellung der koamorphen Formulierungen mittels Extrusion wurde ein gleichläufiger Zweischneckenextruder mit 10 Zonen, wovon 9 beheizbar sind, verwendet (Kapitel 6.2.2). Um während des Prozesses eine hohe Scherung zu erzeugen, wurde eine Schneckenkonfiguration mit zwei Knetzonen gewählt (Abbildung 36). Die erste Knetzone bestand aus 8 Knetelementen (2D),

die mit Versatzwinkeln von 30° und 60° angeordnet waren (jeweils 1D). Die zweite Knetzone enthielt 12 Knetelemente (3D) mit Versatzwinkeln von 30°, 60° und 90° (jeweils 1D). Zunächst wurden Mischungen aus IND und ARG sowie IND, ARG und 20 % (m/m) COP extrudiert (Tabelle 11). Hierbei wurden die Pulverdosierraten zwischen 4 g/min und 10 g/min und die Schneckendrehzahl von 50 bis 100 U/min variiert, um den Füllgrad sowie die Verweilzeit des Materials im Extruderzylinder zu verändern. Die Temperatur der einzelnen Heizelemente wurde im Bereich von Zone 3 bis 10 zwischen 120 °C und 200 °C eingestellt. Höhere Temperaturen sollten aufgrund einer möglichen Zersetzung des ARG vermieden werden. Um ein Verkleben des Materials im Einfüllschacht zu verhindern, wurde die Zone 2 auf 30 °C temperiert.

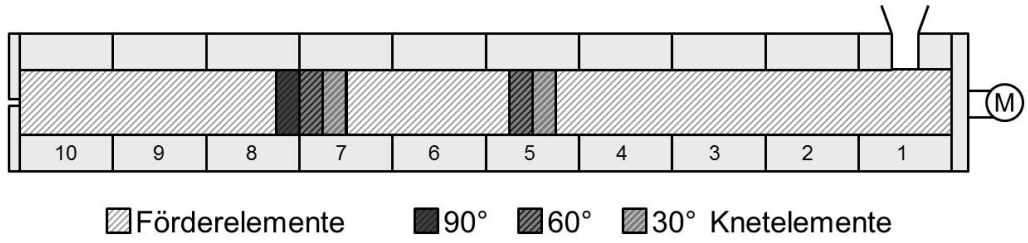

Abbildung 36: Schematische Darstellung des Aufbaus zur Schmelzextrusion

Eine optische Beurteilung der erhaltenen Extrudate macht bereits deutlich, dass unter Verwendung verschiedenster Prozessparameter keine bzw. nur eine geringe Amorphisierung des ARG erfolgt. Die Produkte sind aufgrund eines hohen kristallinen Anteils nicht transparent, wobei in Abhängigkeit vom Temperaturprofil eine unterschiedlich ausgeprägte Gelbfärbung auftritt. Diese ist auf eine teilweise bzw. vollständige Amorphisierung des IND zurückzuführen. Eine Erhöhung des Polymeranteils auf 50 % (m/m), und somit eine Reduktion des ARG-Anteils auf 16,4 %, führte unter Verwendung verschiedener Prozessparameter ebenfalls nicht zu einer Amorphisierung des ARG.

Um neben ARG eine zweite Aminosäure zu untersuchen, wurden weitere Extrusionsversuche unter Verwendung des von Löbmann et al. [66] und Jensen et al. [77] beschriebenen Modellsystems IND-TRP durchgeführt. Das stöchiometrische Verhältnis lag bei 1:1 und das Massenverhältnis bei 1:0,57. Das verwendete TRP wies eine mittlere Partikelgröße, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (Kapitel 6.3.1), von $48{,}1 \pm 0{,}9$ µm auf ($n = 3$; MW ± s). Im Vergleich zum basischen ARG, das eine hydrophile, aliphatische Seitenkette besitzt, handelt es sich bei TRP um eine neutrale, aromatische Aminosäure. Die Extrusion wurde unter Verwendung der zuvor beschriebenen Prozessparameter mit IND-TRP sowie IND-TRP und 20 % bzw. 50 % (m/m) COP durchgeführt (Tabelle 12).

Tabelle 12: Zusammensetzung [%] der IND-TRP-Formulierungen ohne/mit Copovidon

	IND-TRP	**IND-TRP-COP I**	**IND-TRP-COP II**
IND	63,7	51,0	31,8
TRP	36,3	29,0	18,2
COP	–	20,0	50,0

Wie für die IND-ARG-Formulierungen zeigt sich auch bei der Extrusion mit IND-TRP, dass keine Amorphisierung der Aminosäure erfolgt. Unabhängig vom Zusatz des COP werden

ausschließlich Extrudate mit einem kristallinen Anteil erhalten. Demzufolge sind der zugeführte mechanische und thermische Energieeintrag sowie die Verweilzeit im Extruderzylinder nicht ausreichend, um die Gitterenergie der Aminosäure zu überwinden und ein Lösen in der Arzneistoff- bzw. Arzneistoff-Polymer-Schmelze zu ermöglichen. Wie die thermische Analyse koamorpher Formulierungen von IND mit ARG (Kapitel 3.2.2) und TRP [77] bereits zeigte, sind diese koamorphen Systeme aufgrund der zunehmenden molekularen Beweglichkeit oberhalb des Glasübergangs ab Temperaturen von 150 °C (ARG) bzw. 100 °C (TRP) instabil, was zu einer Kristallisation der Aminosäure führt. Der diskutierte Lösungsansatz setzt allerdings voraus, dass das IND bzw. das IND-Polymer-Gemisch als Schmelze vorliegt, um ein Auflösen der Aminosäure zu erzielen. Da dies im Fall des IND erst bei Temperaturen über 140 °C realisiert werden kann, liegt eine weitere Erklärung für die nicht erfolgte Koamorphisierung in der unzureichenden Mischbarkeit des IND mit den Aminosäuren bei den verwendeten Prozesstemperaturen.

In einem weiteren Lösungsansatz sollte die Möglichkeit der Koamorphisierung des IND-ARG mittels Extrusion unter Verwendung einer wässrigen Aminosäurelösung (Kapitel 6.2.2), d.h. einer Kombination der Schmelz- mit einer Lösungsextrusion, untersucht werden. Durch das Lösen der Aminosäure kann die Gitterenergie überwunden werden, sodass dies nicht während des Extrusionsprozesses erfolgen muss. Die ARG-Lösung kann kontinuierlich dem IND bzw. IND-COP hinzugefügt und untergemischt werden. Aufgrund der hohen Prozesstemperaturen findet gleichzeitig ein Abdampfen des Wassers statt, was potentiell in einem koamorphen Produkt resultiert. Die Verwendung eines organischen Lösungsmittels ist in diesem Fall nicht möglich, da Aminosäuren ausschließlich in Wasser gut löslich sind.

Um die Menge des zugeführten Wassers auf ein Minimum zu reduzieren, sollte die Konzentration der Aminosäurelösung möglichst hoch gewählt werden. Als vorteilhaft erweist sich sowohl die hohe (14,8 g in 100 g bei 20 °C [225]) als auch die stark temperaturabhängige Löslichkeit des ARG in Wasser [226]. Zunächst galt es, eine geeignete Temperatur und Konzentration der ARG-Lösung zu ermitteln. Limitierend war hierbei die Überführung der Lösung aus dem Vorratsgefäß in den Extruderzylinder, da kein beheizbarer Schlauch zur Verfügung stand. Der verwendete Schlauch wurde zwar mit einem Heißluftfön vortemperiert, dennoch sollte das Temperaturgefälle zur Umgebung möglichst gering sein, um eine Kristallisation des ARG zu verhindern. In diesem Zusammenhang stellte sich auch die Auswahl der ARG-Konzentration in der Lösung problematisch dar. So war es zwar möglich bei 70 °C eine 40 %ige (m/m) Lösung herzustellen und über den vortemperierten Schlauch zu fördern, bei niedrigen Flüssigdosierraten kam es jedoch zu einer Kristallisation des ARG. Da mit steigender ARG-Konzentration niedrigere Flüssigdosierraten nötig sind, um das Massenverhältnis zu IND konstant zu halten, konnte diese Lösung bei den gewählten Pulverdosierraten nicht verwendet werden. Als geeignet erwies sich schließlich eine 23 %ige (m/m) Lösung bei einer Temperatur von 70 °C.

Die Stabilität des Arginins in der wässrigen Lösung bei 70 °C wurde, wie von Sohn und Ho [227] beschrieben, durch die Quantifizierung des Hauptzersetzungsprodukts Ammonium unter Verwendung einer Ammoniakelektrode untersucht (Kapitel 6.3.9). Das Europäische Arzneibuch begrenzt den Ammoniumgehalt von Arginin auf 0,02 % [228], was bei einer Konzentration von 23 % (m/m) ARG unter Vernachlässigung der Dichteänderung einer Ammoniumkonzentration von 46 mg/L entspricht. Um den Ausgangsgehalt in der verwendeten ARG-Charge zu ermitteln, wurde bei Raumtemperatur die maximal mögliche Menge ARG von 11,5 % (m/m) gelöst. Die

Ammoniumkonzentration dieser Lösung beträgt 0,2 ± 0,0 mg/L und liegt nahe der Untergrenze des Messbereichs. Bezogen auf die ARG-Konzentration enthält die Ausgangssubstanz somit 0,00 % Ammonium. Bei einer Temperatur von 70 °C steigt die Ammoniumkonzentration der 23 %igen (m/m) Argininlösungen nach 2 h auf etwa 25 mg/L und nach 18 h auf 340 mg/L (Tabelle 13). Demzufolge findet zwar eine Zersetzung des ARG statt, der Ammoniumgehalt liegt in den ersten 2 h mit 0,01 %, bezogen auf die ARG-Konzentration, jedoch unterhalb der vom Europäischen Arzneibuch festgelegten Grenze.

Tabelle 13: Ammoniumkonzentration in 23 %igen (m/m) Argininlösungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach Lagerung bei 70 °C (n = 3; MW ± s)

Zeit [h]	**Ammoniumkonzentration [mg/L]**
2	24,6 ± 1,6
10	196,8 ± 8,1
18	340,4 ± 15,9

Für den Extrusionsprozess wurde die zuvor beschriebene Schneckenkonfiguration mit zwei Knetzonen verwendet (Abbildung 37). Nach der ersten Knetzone erfolgte die Zufuhr der Aminosäurelösung, wobei die Flüssigdosierrate in Abhängigkeit von der Pulverdosierrate gewählt wurde, um das festgelegte Massenverhältnis von IND:ARG bzw. IND:ARG:COP zu erzielen. Im Anschluss an die zweite Knetzone wurde in Zone 9 eine Entgasungsöffnung installiert, über die ein möglichst vollständiges Entweichen des Wasserdampfs erfolgen soll. Die Einflüsse der Prozessparameter auf die Eigenschaften des Produkts wurden unter Verwendung einer Pulverdosierrate von 4 bzw. 6 g/min und einer Flüssigdosierrate von 6,2 bzw. 9,3 g/min (IND-ARG) oder 4,3 bzw. 6,4 g/min (IND-ARG-COP) untersucht. Die Temperaturen der Heizelemente wurden wie zuvor im Bereich von Zone 4 bis 10 zwischen 120 °C und 200 °C variiert. Die Schneckendrehzahl betrug zwischen 20 U/min und 50 U/min.

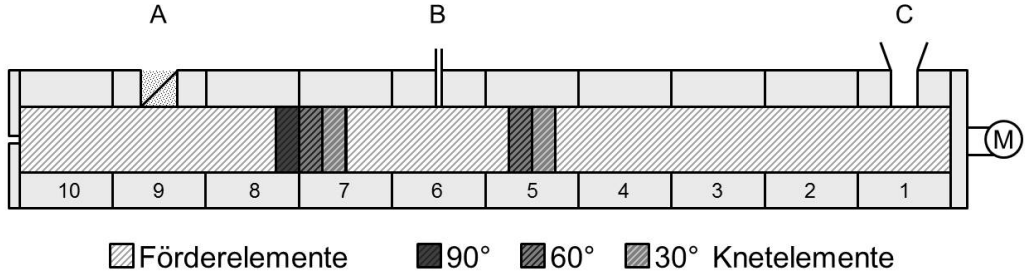

Abbildung 37: Schematische Darstellung des Aufbaus zur Extrusion unter Verwendung einer Flüssigdosierung; (A) Entgasungsöffnung, (B) Flüssigdosierung und (C) Pulverdosierung

Unter Verwendung der Kombination aus Schmelz- und Lösungsextrusion wird sowohl für IND-ARG als auch IND-ARG-COP ein gelbes, transparentes Produkt erhalten, was auf eine erfolgreiche Amorphisierung des IND und des ARG schließen lässt (Abbildung 38A). Das zugeführte Wasser kann während des Extrusionsprozesses nicht vollständig entfernt werden, weshalb als Produkt kein Extrudatstrang sondern eine niedrigviskose Masse erhalten wird. Mit steigender Temperatur der Heizzonen entweicht mehr Wasser aus der Extrusionsmasse, woraus eine Zunahme der Produktviskosität resultiert. Eine Erhöhung der Prozesstemperatur über 140 °C

ruft jedoch eine Kristallisation hervor. Diese resultiert wahrscheinlich aus der hohen molekularen Beweglichkeit der Aminosäure oberhalb des Glasübergangs des koamorphen IND-ARG. Während des Extrusionsprozesses kommt es durch die Entfernung des Wassers zu einer Übersättigung des ARG im System. Somit kann auch hier infolge der hohen Temperatur, und zusätzlich der Feuchtigkeit, eine unzureichende Stabilisierung des ARG im amorphen Zustand erfolgen, was zu einer Kristallisation führt. Zur Herstellung des koamorphen IND-ARG bzw. IND-ARG-COP sollten demnach Prozesstemperaturen unter 140 °C gewählt werden, was weit unterhalb des Schmelzpunkts von IND bei 160 °C liegt. Deshalb ist davon auszugehen, dass neben dem scherungsbedingten Schmelzen ein Auflösen des pH-abhängig löslichen IND in der ARG-Lösung mit einem pH-Wert von 10 erfolgt. Dieser Einfluss der basischen Eigenschaften des ARG zeigte sich bereits im Rahmen des Polymer-Screenings bei der Herstellung koamorpher Formulierungen mittels Lösungsmittelverdampfung (Kapitel 3.3.2).

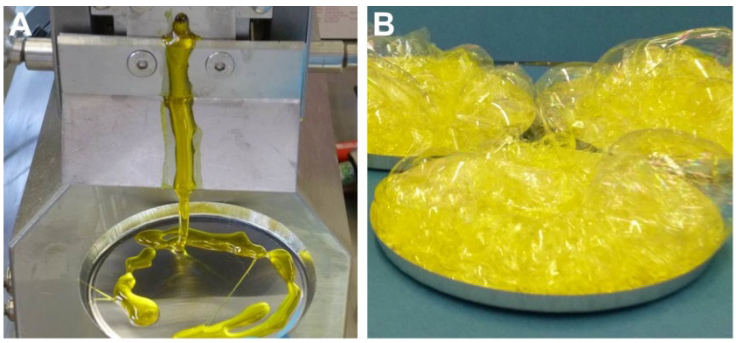

Abbildung 38: Koamorphes IND-ARG-COP (A) bei Austritt aus der Extruderdüse und (B) nach zweistündiger Trocknung bei 40 °C und einem reduzierten Druck von unter 50 mbar

Die Viskosität des Extrusionsprodukts wird neben der Temperatur durch die Verweilzeit des Materials im Extruderzylinder beeinflusst, weshalb sich eine niedrige Schneckendrehzahl als vorteilhaft erweist. Durch eine niedrige Pulver- und somit Flüssigdosierrate wird außerdem weniger Flüssigkeit pro Zeit zugeführt, die entfernt werden muss. Ein Vergleich der beiden Formulierungen zeigt, dass mit IND-ARG-COP eine höhere Produktviskosität erhalten wird als mit IND-ARG. Dies ist auf die höhere Viskosität von Polymerschmelzen bzw. -lösungen sowie die geringere Flüssigkeitszufuhr durch den reduzierten Anteil des ARG in der Formulierung zurückzuführen. Durch die Variation der Prozessparameter kann allerdings für beide Zusammensetzungen während der Extrusion keine ausreichende Trocknung erzielt werden. Der Trocknungsverlust der Produkte nach Lagerung über Trockenmittel beträgt zwischen 10 % und 30 %.

Eine Möglichkeit, die Verdampfung des Wassers aus der Extrusionsmasse zu verstärken, stellt die Verwendung von Vakuum dar. Um dies umsetzen zu können, wurde an der Entgasungsöffnung in Zone 9 eine Vakuumpumpe angeschlossen (Kapitel 6.2.2). Beim Anlegen des Vakuums kommt es jedoch aufgrund der geringen Viskosität zu einem Ansaugen der Extrusionsmasse in den Vakuumschlauch und zu einem Verstopfen der Entgasungsöffnung. Deshalb wurde dieser Ansatz als nicht zielführend erachtet. Für eine Herstellung im Großmaßstab bietet sich jedoch die Kopplung der Extrusion mit einem Vakuumbandtrockner an. Hierdurch können die Komponenten kontinuierlich im Extruder gemischt und in den Vakuumbandtrockner überführt werden, wo das Produkt schließlich getrocknet wird.

Für die weitere Charakterisierung wurden IND-ARG und IND-ARG-COP unter Verwendung einer Pulverdosierrate von 6 g/min, d.h. einer Flüssigdosierrate von 9,3 bzw. 6,4 g/min, und einer Schneckendrehzahl von 50 U/min hergestellt. Die Temperatur der Heizelemente betrug ab Zone 4 120 °C, in Zone 3 80 °C und in Zone 2 30 °C. Die beschriebenen Extrusionsparameter wurden ausgewählt, da sich die Viskosität der Extrusionsmasse für das Überführen in ein Auffangbehältnis am geeignetsten erwies. Die Produkte wurden in Aluminiumschälchen gesammelt, für 2 h im Vakuumtrockenschrank bei 40 °C und unter 50 mbar getrocknet und anschließend in einer rauen Reibschale mit einem Pistill zerkleinert.

Das im Folgenden charakterisierte IND-ARG (HME IND-ARG) wurde über einen Zeitraum von etwa 5 min aufgefangen. Von IND-ARG-COP wurden zwei Chargen unter Verwendung derselben Pulvermischung und Prozessparameter hergestellt, um die Reproduzierbarkeit des Prozesses zu überprüfen (HME IND-ARG-COP (1) und (2)). Die Produkte wurden jeweils über einen Zeitraum von etwa 20 min aufgefangen. Zum Vergleich der Eigenschaften wird das zuvor untersuchte SD IND-ARG (Kapitel 3.2) herangezogen. Zusätzlich wird IND-ARG-COP mittels Sprühtrocknung hergestellt (SD IND-ARG-COP) und ebenfalls charakterisiert (Kapitel 6.2.1).

Bei den gewählten Bedingungen im Vakuumtrockenschrank wird das Wasser durch Verdampfung entfernt, wodurch die extrudierte Masse eine Schaumstruktur ausbildet (Abbildung 38B). Diese erleichtert die anschließende Zerkleinerung, wobei für die trockenen Schäume im Vergleich zu Extrudatsträngen aufgrund der hohen Porosität weniger Energie aufgebracht werden muss und somit das Kristallisationsrisiko reduziert wird. Die Schäume werden solange zerkleinert, bis der Durchgang durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 315 µm erfolgt. Die Ausbeute beträgt nach dem Sieben für das HME IND-ARG 9 g, für das HME IND-ARG-COP (1) 34 g und für das HME IND-ARG-COP (2) 40 g. Ein Materialverlust erfolgte dadurch, dass die Extrusionsmasse nicht vollständig aufgefangen werden konnte und sich die Produkte nach dem Trocknen nicht restlos von den Aluminiumschälchen lösten bzw. sich elektrostatisch aufluden. In Abbildung 39 sind exemplarische Partikelgrößenverteilungen der beiden Chargen des HME IND-ARG-COP, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (Kapitel 6.3.1), dargestellt. Die Partikelgrößenverteilung des HME IND-ARG wurde aufgrund der geringen Produktmenge nicht ermittelt. Es ist anzunehmen, dass sie der Verteilung des HME IND-ARG-COP (1) und (2) entspricht.

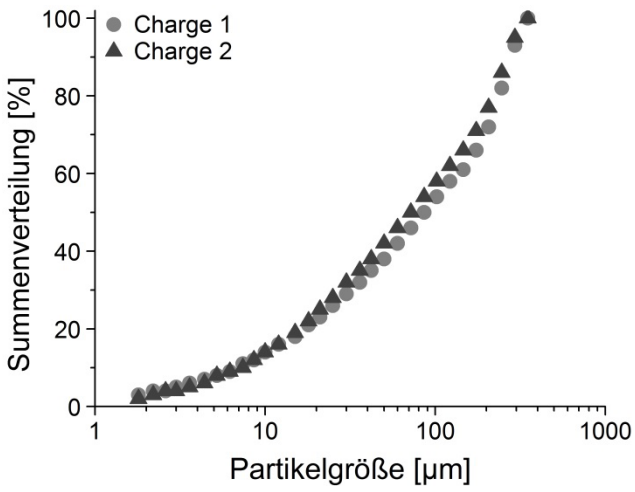

Abbildung 39: Exemplarische Partikelgrößenverteilung der beiden Chargen HME IND-ARG-COP nach der manuellen Zerkleinerung in einer rauen Reibschale mit Pistill; Messbereich: 1,8 bis 350 µm

Von den extrudierten koamorphen Formulierungen wurde der Wassergehalt mittels Karl-Fischer-Titration bestimmt (Kapitel 6.3.8), um zu überprüfen, ob bei den gewählten Bedingungen eine ausreichende Trocknung der Produkte erfolgte. Zum Vergleich wurden SD IND-ARG und SD IND-ARG-COP herangezogen (Tabelle 14). Das SD IND-ARG enthält 3,3 ± 0,0 % Wasser (n = 3; MW ± s). Dies wurde nach Erhalt des Materials vom *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen bestimmt, d.h. das Produkt wurde bereits mehrere Tage über Trockenmittel gelagert. Der Wassergehalt des HME IND-ARG wurde nach zweitägiger Lagerung über Trockenmittel bestimmt und liegt mit 3,6 ± 0,1 % nur geringfügig höher als der Wassergehalt des SD IND-ARG. Über einen Zeitraum von 6 Monaten bleibt der Wassergehalt des HME IND-ARG konstant, wohingegen das SD IND-ARG während der Lagerung über Trockenmittel Wasser abgibt, bis sich ein Gleichgewicht bei einem Wassergehalt von 2,4 ± 0,1 % einstellt. Die beiden Chargen des extrudierten IND-ARG-COP enthalten nach zweistündiger Trocknung im Vakuumtrockenschrank mit 6 bzw. 9 % noch einen vergleichsweise hohen Anteil an Wasser. Nach dreitägiger Lagerung über Trockenmittel erfolgt eine Abnahme des Wassergehalts auf etwa 3,5 %, was im Bereich des initial bestimmten Wassergehalts des SD IND-ARG liegt. Bei längerer Lagerung über Trockenmittel wird, wie für das SD IND-ARG, ein Gleichgewicht bei etwa 2,4 % erreicht. Das SD IND-ARG-COP enthält nach der Herstellung mit 4,1 ± 0,1 % etwas mehr Wasser als das SD IND-ARG. Auch hier zeigt sich über die Lagerungszeit eine weitere Abnahme, bis ein Wassergehalt erreicht wird, der dem des SD IND-ARG und HME IND-ARG-COP nahe kommt.

Tabelle 14: Wassergehalt [%] der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen ohne/mit Copovidon nach der Herstellung und nach der Lagerung über Trockenmittel; (n = 3; MW ± s)

	extrudiert (HME)		**sprühgetrocknet (SD)**
	Charge 1	**Charge 2**	
IND-ARG			
nach der Herstellung[*)]	3,6 ± 0,1	–	3,3 ± 0,0
6 (HME) bzw. 18 (SD) Monate	3,4 ± 0,1	–	2,4 ± 0,1
IND-ARG-COP			
nach der Herstellung	6,3 ± 0,1	8,6 ± 0,1	4,1 ± 0,1
3 Tage	3,6 ± 0,1	3,4 ± 0,2	–
6 (HME) bzw. 4 (SD) Monate	2,5 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,6 ± 0,1

[*)] Die Produkte wurden vor der Analyse mehrere Tage über Trockenmittel gelagert.

Die Anwesenheit von Feuchtigkeit ist als kritisch anzusehen, da sie sich negativ auf die physikalische Stabilität der Produkte auswirken und eine Kristallisation induzieren kann. Deshalb sollten die Bedingungen zur Trocknung des extrudierten Materials im Vakuumtrockenschrank weiter optimiert werden, um den Wassergehalt schnellstmöglich zu reduzieren. Da keine weitere Reduktion des Drucks möglich ist, sollte vor allem die Trocknungszeit verlängert und die Schichtdicke des Trocknungsguts verringert werden. Zudem ist, unter Berücksichtigung der T_g des Produkts, eine Anpassung der Trocknungstemperatur sinnvoll.

Das IND unterliegt ab einem pH-Wert von 8 einer basischen Hydrolyse. Da die zur Extrusion verwendete ARG-Lösung einen pH-Wert von 10 aufwies, sollte untersucht werden, ob während des Herstellungsprozesses eine Zersetzung des IND erfolgt. Hierzu wurde nach Erreichen eines

konstanten Wassergehalts der Gehalt des IND sowie des Zersetzungsprodukts CBS in den extrudierten Formulierungen bestimmt (Kapitel 6.3.6). Die Ergebnisse sind im Vergleich zu den sprühgetrockneten Formulierungen in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Indometacin- und 4-Chlorbenzoesäuregehalt [%] der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen; Gehalt der 4-Chlorbenzoesäure bezogen auf den Indometacingehalt; (n = 6; MW ± s)

	IND-ARG		**IND-ARG-COP**		
	HME	**SD**	**HME (1)**	**HME (2)**	**SD**
IND	94,7 ± 0,8	99,5 ± 0,7	97,8 ± 0,3	94,7 ± 3,3	99,1 ± 0,9
CBS	0,27 ± 0,01	0,05 ± 0,00	0,18 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,06 ± 0,00

Es zeigt sich, dass das HME IND-ARG und das HME IND-ARG-COP mit einem IND-Gehalt von 94,7 % bzw. 97,8 % leicht unterdosiert sind, wohingegen die sprühgetrockneten Produkte 99 bis 100 % IND enthalten. Der Gehalt der CBS, bezogen auf den IND-Gehalt, beträgt für das HME IND-ARG 0,27 % und ist somit höher als in den beiden Chargen des HME IND-ARG-COP mit 0,18 % bzw. 0,16 %. Die sprühgetrockneten Formulierungen enthalten 0,05 % bzw. 0,06 % CBS, bezogen auf den IND-Gehalt. Demnach kommt es durch die Herstellung mittels Extrusion zwar zu einer stärkeren Zersetzung des IND als während der Sprühtrocknung, dennoch ist das Ausmaß gering. Da das stöchiometrische Verhältnis von IND zu seinem Zersetzungsprodukt bei 1:1 liegt, ist die Unterdosierung der extrudierten Produkte nicht durch die Zersetzung des IND zu erklären. Für die Kaltvermahlung beschrieben Löbmann et al. [66], dass es sowohl bei der Herstellung des binären Gemisches aus IND und ARG als auch des ternären Gemisches aus IND, ARG und Prolin (PRO) zu einer Zersetzung des IND kommt. Die Wiederfindung betrug nach der Herstellung für das IND-ARG etwa 94 % und für das IND-ARG-PRO 93 %. Die Autoren diskutierten zwar, dass die Peakflächen der Zersetzungsprodukte nur 1,5 % der Fläche des IND betrugen, allerdings erfolgte keine Quantifizierung unter Verwendung einer validierten Methode. Aufgrund des geringeren IND-Gehalts ist deshalb davon auszugehen, dass es zu einer Zersetzung von 6 % bzw. 7 % kommt. Im Vergleich zur Kaltvermahlung zeigt sich somit ein Vorteil der Sprühtrocknung und Extrusion bezüglich der chemischen Stabilität des IND während der Herstellung der koamorphen Formulierungen. Da der Gehalt der CBS in den extrudierten Produkten unter 0,44 %, bezogen auf den IND-Gehalt, liegt, werden die Anforderungen der USP bezüglich des maximalen CBS-Gehalts in IND-haltigen Formulierungen erfüllt [211, 212].

Mögliche Gründe für die Unterdosierung liegen in einer inkorrekten Flüssig- bzw. Pulverdosierung in den Extruderzylinder. So beruht die Einstellung der Flüssigdosierrate auf Berechnungen, ausgehend vom Massenverhältnis des IND zum ARG. Der ARG-Gehalt in den Produkten konnte jedoch nicht ermittelt werden, da keine geeignete Bestimmungsmethode zur Verfügung stand. Darüber hinaus besteht im Fall des HME IND-ARG-COP die Möglichkeit, dass die verwendete Pulvermischung aus IND und COP aufgrund der Hygroskopizität des COP (Kapitel 3.3.4) bei nicht klimatisierten Raumbedingungen Luftfeuchtigkeit aufnimmt. Hierdurch würden während des kontinuierlichen Prozesses weniger IND und COP im Verhältnis zum ARG zugeführt werden. Trotz einer korrekten Einwaage des IND und COP beträgt der IND-Gehalt in der Pulvermischung nach der Herstellung nur 96,2 ± 2,6 % (n = 10; MW ± s), wodurch die Annahme einer inkorrekten Pulverdosierung bei der Herstellung des HME IND-ARG-COP (1)

und (2) bestätigt wird. Eine Optimierung der Prozessbedingungen kann somit die Abweichungen vom Sollgehalt verhindern.

Insgesamt bietet die Kombination aus Lösungs- und Schmelzextrusion die Möglichkeit zur Herstellung des koamorphen IND-ARG und IND-ARG-COP. Die extrudierten Formulierungen werden im folgenden Kapitel hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften vergleichend zu den entsprechenden sprühgetrockneten Formulierungen sowie sprühgetrocknetem IND-COP mit einer Arzneistoffbeladung von 72,9 % (SD IND-COP I, Tabelle 11) charakterisiert. Eine abschließende Diskussion und Bewertung der Herstellungsverfahren für koamorphe Arzneistoff-Aminosäure-Systeme erfolgt in Kapitel 3.4.

3.3.4 Charakterisierung des extrudierten Materials

Die REM-Aufnahmen der extrudierten Formulierungen zeigen die Bruchstücke nach Zerkleinerung der Schäume (Abbildung 40A und B). Eine Differenzierung zu den prismen- und plättchenförmigen Kristallen des γ-IND ist deshalb nicht möglich. Allerdings kann aufgrund der Abwesenheit nadelförmiger Kristalle ausgeschlossen werden, dass das IND in Form der α-Modifikation vorliegt. Da in den polarisationsmikroskopischen Aufnahmen keine doppelbrechenden Kristalle zu erkennen sind, kann auf eine erfolgreiche Koamorphisierung des IND mit ARG durch den Extrusionsprozess geschlossen werden (Abbildung 40D und E). Unterschiede zwischen der Formulierung ohne Polymer und den beiden Chargen mit COP sind nicht ersichtlich. Das SD IND-ARG-COP liegt in Form von Hohlkugeln vor, wobei keine IND-Kristalle zu erkennen sind (Abbildung 40C). Im Vergleich zum SD IND-ARG (Abbildung 11A) sind die Partikel insgesamt etwas größer. Dies resultiert aus dem größeren Durchmesser der verwendeten Düse, der für SD IND-ARG-COP 1,4 mm und für SD IND-ARG 0,7 mm betrug[2]. Des Weiteren kann die Viskosität der Sprühlösung aufgrund des COP-Zusatzes sowie der Erhöhung der Feststoffkonzentration von 40 mg/mL auf 50 mg/mL höher liegen, woraus größere Tröpfchen während des Sprühvorgangs resultieren. Unter dem Polarisationsmikroskop kommt es durch die amorphe Probe zu einer Auslöschung des Lichts (Abbildung 40F). Das SD IND-COP I zeigt ebenfalls amorphe Hohlkugeln mit einer vergleichbaren Partikelgröße (Anhang, Abbildung 62). Aufgrund der Amorphizität der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen ist in den Röntgendiffraktogrammen ausschließlich ein Grundrauschen zu erkennen (Abbildung 41). Es werden keine charakteristischen Röntgenreflexe des kristallinen IND oder des kristallinen ARG detektiert.

[2] Da die Sprühtrocknung an unterschiedlichen Standorten mit verschiedenen Ausstattungen erfolgte, war eine Verwendung desselben Düsendurchmessers nicht möglich (Kapitel 6.2.1).

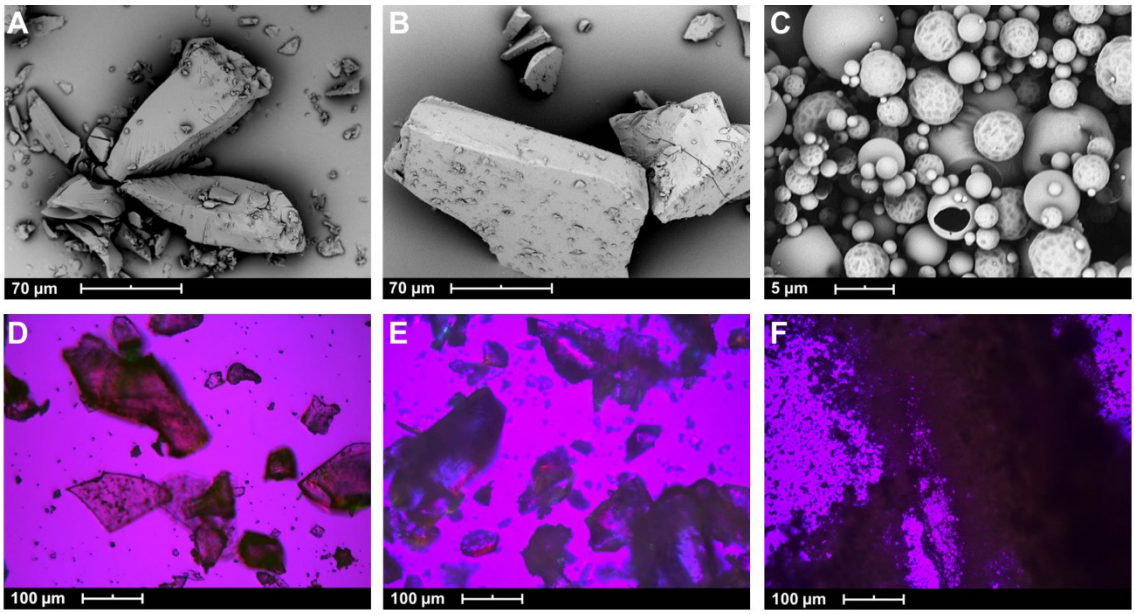

Abbildung 40: (A, B, C) Rasterelektronenmikroskopische und (D, E, F) polarisationsmikroskopische Aufnahmen von (A, D) HME IND-ARG, (B, E) HME IND-ARG-COP (1) und (C, F) SD IND-ARG-COP

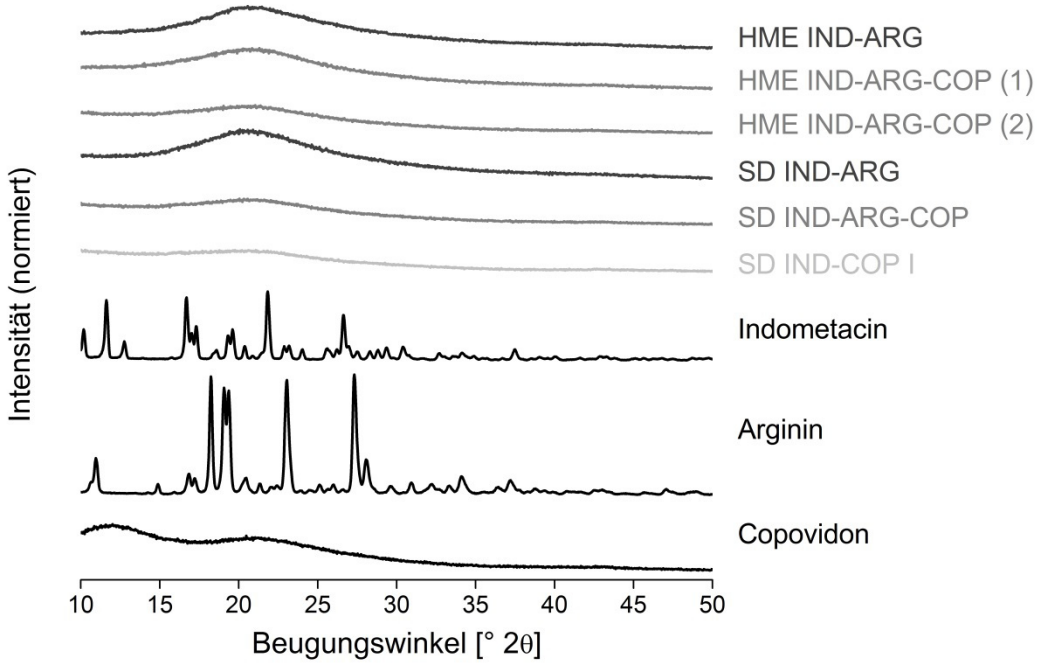

Abbildung 41: Röntgendiffraktogramme der extrudierten Formulierungen ohne bzw. mit Copovidon im Vergleich zu den sprühgetrockneten Formulierungen und den Ausgangssubstanzen; Intensitäten von Indometacin und Arginin wurden um den Faktor 3 reduziert

Das thermische Verhalten der hergestellten Formulierungen wurde mittels mDSC untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 42 und Tabelle 16 zusammengefasst. In den $\dot{Q}_{rev}$-Kurven zeigen sowohl die extrudierten Formulierungen als auch das SD IND-ARG-COP zwischen 116 °C und 118 °C einen Glasübergang mit einer Wärmekapazitätsänderung Δc_p von etwa 0,4 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ (Abbildung 42A und B). Die T_g und Δc_p liegen im Bereich der zuvor für das SD IND-ARG bestimmten Werte, weshalb auf eine erfolgreiche Koamorphisierung des IND mit ARG

geschlossen werden kann. Ein Glasübergang des COP bei 105 °C ist nicht zu erkennen, wobei in diesem Bereich bereits der Glasübergang des koamorphen Materials einsetzt. Allerdings wird in den $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der extrudierten Formulierungen eine zweite T_g zwischen 68 °C und 70 °C mit einer Δc_p von etwa 0,2 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ (HME IND-ARG) bzw. 0,1 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ (HME IND-ARG-COP) detektiert. Auch die durch Lösungsmittelverdampfung hergestellten koamorphen Formulierungen zeigen neben der T_g zwischen 113 °C und 117 °C einen zweiten Glasübergang im Bereich von 68 °C und 71 °C, wie exemplarisch für SE IND-ARG und SE IND-ARG-COP in Abbildung 42C dargestellt ist. Da die zweite T_g sowohl in den Formulierungen ohne als auch mit Polymer auftritt, ist davon auszugehen, dass sich zwei getrennte Phasen ausbilden, in denen IND und ARG in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen enthalten sind. Die T_g des amorphen IND wurde bei 43,8 ± 0,8 °C ermittelt (Kapitel 3.2.2). Für gefriergetrocknetes amorphes ARG werden diverse Glasübergangstemperaturen in der Literatur diskutiert, die zwischen 18,4 °C und 55 °C betragen [75, 102, 103]. Somit liegen die in den SE- und HME-Formulierungen zusätzlich detektierten Glasübergangstemperaturen höher als die der Einzelkomponenten, was auf die Ausbildung ionischer Wechselwirkungen zwischen IND und ARG zurückzuführen ist. Untersuchungen von Jensen et al. [229] zeigten, dass kaltvermahlene Mischungen aus IND und ARG bei einem molaren Anteil von 10 % sowie 75 % IND ebenfalls eine T_g von etwa 70 °C aufweisen. Dies entspricht einem Massenanteil von 18,6 % bzw. 86,0 % IND im Gemisch. In den IND-ARG-Polymer-Formulierungen könnte in der separaten Phase neben IND und ARG zusätzlich ein Anteil an Polymer enthalten sein.

Im Vergleich zu den koamorphen Formulierungen zeigt das SD IND-COP I, wie auch das SE IND-COP I, mit 55 °C eine deutlich geringere T_g (Abbildung 42B), was auf schwächere Wechselwirkungen zwischen den Molekülen zurückzuführen ist. Im Gegensatz zum SE IND-COP I wird im Thermogramm kein Schmelzpeak detektiert. Aufgrund der schnelleren Entfernung des Lösungsmittels während der Sprühtrocknung gegenüber der Lösungsmittelverdampfung wird das IND vollständig in den amorphen Zustand überführt.

Die amorph-amorph-Phasentrennung in den koamorphen HME- und SE-Formulierungen ist ebenfalls durch unterschiedliche Prozessbedingungen im Vergleich zur Sprühtrocknung zu erklären. Einen wesentlichen Einfluss auf die thermodynamische Mischbarkeit der Komponenten des koamorphen Systems haben hierbei insbesondere die Temperatur und die Feuchtigkeit (Kapitel 1.3). Sowohl die Sprühtrocknung als auch die Lösungsmittelverdampfung erfolgten unter Verwendung eines nicht azeotropen Aceton-Wasser-Gemisches, das bei Temperaturen unterhalb 50 °C entfernt wurde. Das Eindampfen geschieht bei der Lösungsmittelverdampfung im Vakuumtrockenschrank im Vergleich zur Sprühtrocknung langsamer, was eine feuchtigkeitsinduzierte Phasentrennung zur Folge hat. Während der Extrusion wurde dem System ebenso Wasser zugeführt, wobei die Prozesstemperaturen zunächst über 100 °C betrugen. Die weitere Trocknung bei 40 °C im Vakuumtrockenschrank erfolgte aus praktischen Gründen nicht direkt nach dem Probenzug. Somit kann das enthaltene Wasser auch in den extrudierten Formulierungen eine Phasentrennung induzieren. Aufgrund des vergleichsweise hohen Anteils des Wassers über einen längeren Zeitraum reichen die starken ionischen Wechselwirkungen zwischen dem lipophilen Arzneistoff und der hydrophilen Aminosäure nicht aus, um das System zu stabilisieren und es kommt zu einer Entmischung.

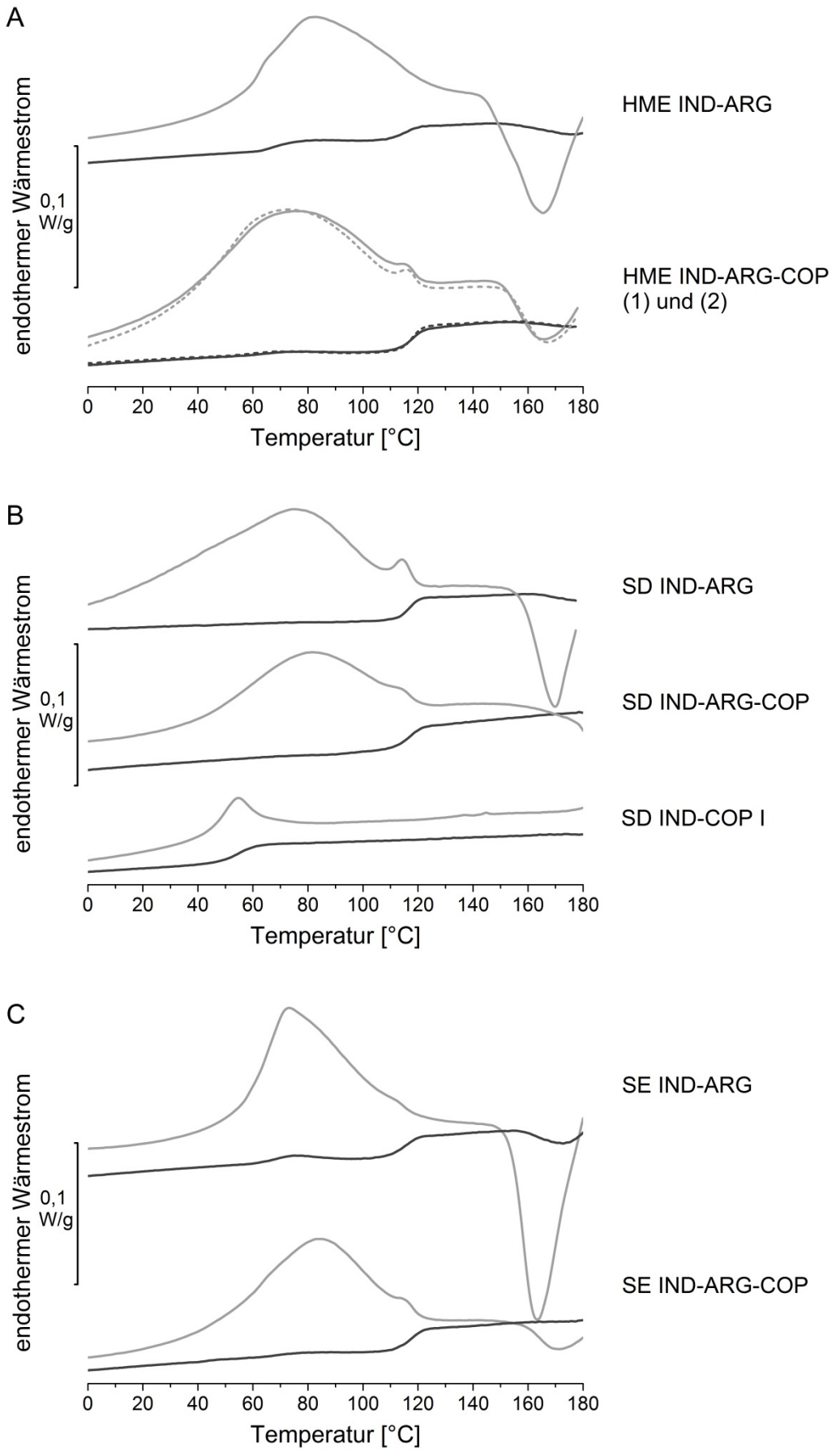

Abbildung 42: Totale (hellgrau) und reversierende (dunkelgrau) Wärmestromkurven von IND-ARG, IND-ARG-COP und IND-COP I, hergestellt unter Verwendung verschiedener Methoden; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

Tabelle 16: Glasübergangstemperaturen T_g [°C] und Wärmekapazitätsänderungen Δc_p [$J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$] von extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen; (n = 3; MW ± s)

	IND-ARG		**IND-ARG-COP**			**IND-COP I**
	HME	**SD**	**HME (1)**	**HME (2)**	**SD**	**SD**
$\mathbf{T_{g1}}$	69,6 ± 1,2	–	68,3 ± 2,4	67,5 ± 4,1	–	55,0 ± 1,0
$\mathbf{\Delta c_{p1}}$	0,20 ± 0,05	–	0,13 ± 0,08	0,09 ± 0,04	–	0,40 ± 0,02
$\mathbf{T_{g2}}$	116,0 ± 1,3	116,1 ± 0,4	116,2 ± 1,1	117,7 ± 0,2	116,5 ± 0,1	–
$\mathbf{\Delta c_{p2}}$	0,38 ± 0,08	0,44 ± 0,10	0,40 ± 0,05	0,43 ± 0,08	0,43 ± 0,03	–

Betrachtet man die $\dot{Q}_{total}$-Kurven, so zeigt sich in allen koamorphen Formulierungen unabhängig von der verwendeten Herstellungsmethode ein breites endothermes Ereignis durch die Verdampfung des enthaltenen Wassers. Im Bereich der Glasübergänge sind teilweise Enthalpie-relaxationen zu erkennen. Wie es bereits für das SD IND-ARG beobachtet wurde, kommt es ab etwa 150 °C in den koamorphen Formulierungen aufgrund der erhöhten molekularen Beweglichkeit zu einer Kristallisation des ARG. Die geringeren Kristallisationsenthalpien der Formulierungen mit COP lassen auf ein vermindertes Ausmaß der Kristallisation schließen. Auch die SE-Formulierungen mit P30 und HPMC zeigen innerhalb des untersuchten Temperatur-bereichs eine reduzierte Kristallisationsenthalpie gegenüber dem koamorphen HME, SD und SE IND-ARG (Anhang, Abbildung 59). Demzufolge scheinen COP, P30 und HPMC die Fähigkeit zu besitzen, das amorphe ARG oberhalb der T_g des koamorphen Systems zu stabilisieren. Zum einen kann dies durch Wechselwirkungen zwischen den Molekülen und zum anderen durch eine höhere Viskosität und somit eine geringere molekulare Beweglichkeit erklärt werden.

Unter dem Heiztischmikroskop ist für das HME IND-ARG-COP und das SD IND-ARG-COP nur ein Glasübergang bei etwa 130 °C zu erkennen (Abbildung 43). Es wird zunächst eine transparente Masse erhalten, in der keine Kristalle vorzufinden sind. Ab einer Temperatur von etwa 160 °C kommt es im HME IND-ARG-COP zu einer Nukleation und einem anschließenden Wachstum von ARG-Kristallen. Diese weisen dieselbe Form auf, wie sie zuvor bei der Untersuchung des SD IND-ARG beobachtet wurden. Im Gegensatz hierzu erfolgt im SD IND-ARG-COP bis zu einer Temperatur von 200 °C keine sichtbare Kristallisation, was die Ergebnisse der mDSC-Messungen bestätigt. Das unterschiedliche Verhalten des HME IND-ARG-COP im Vergleich zum SD IND-ARG-COP ist auf die Herstellungs-bedingungen und den dadurch bedingten strukturellen Unterschieden auf molekularer Ebene zurückzuführen.

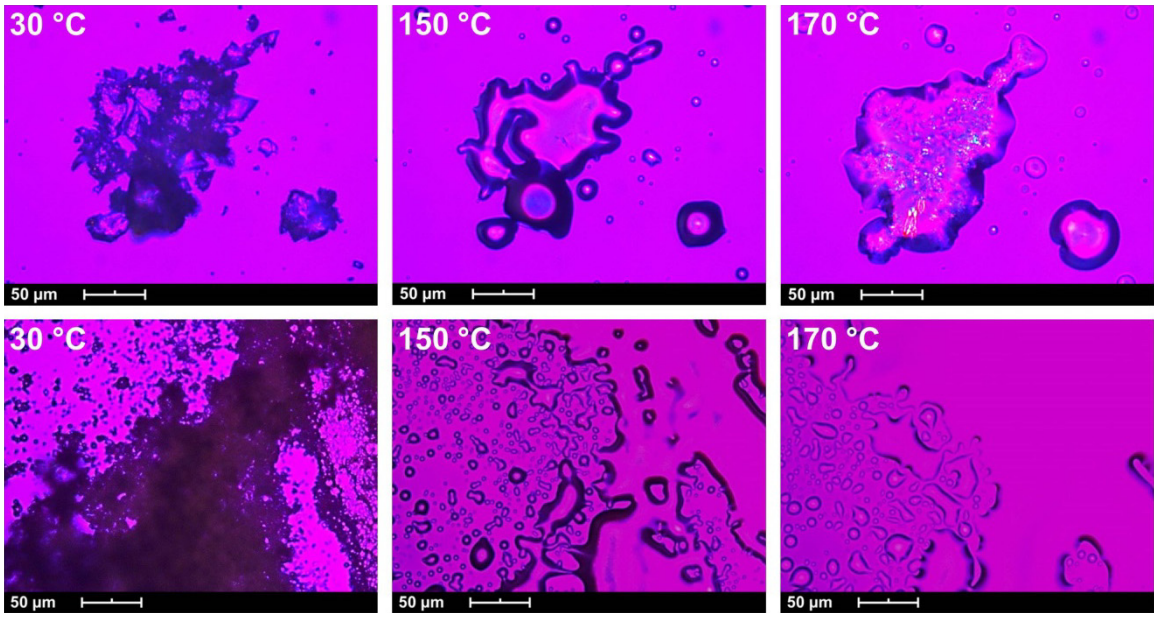

Abbildung 43: Fotografien von HME IND-ARG-COP (oben) und SD IND-ARG-COP (unten) unter dem Heiztischmikroskop; Aufheizrate: 2 °C/min

Die Interaktionen zwischen IND und ARG in den extrudierten und sprühgetrockneten koamorphen Formulierungen ohne bzw. mit COP wurden mittels FTIR-Spektroskopie untersucht (Abbildung 44A). In Abbildung 44B ist das Spektrum des amorphen SD IND-COP I im Vergleich zu amorphem IND und COP gezeigt. Die Spektren des kristallinen und amorphen IND sowie des SD IND-ARG wurden ausführlich in Kapitel 3.2.2 diskutiert.

Das extrudierte IND-ARG weist trotz der Phasentrennung innerhalb des Gemisches ein dem sprühgetrockneten IND-ARG entsprechendes Spektrum auf. Hierbei lassen die breiten Banden im Bereich von 1220 cm^{-1} und 1315 cm^{-1} im Vergleich zum kristallinen IND auf eine Amorphisierung des Arzneistoffs schließen. Die charakteristischen Valenzschwingungen der Benzoyl- und der Carboxylatgruppe bei 1670 cm^{-1} und 1558 cm^{-1} zeigen, dass im extrudierten IND-ARG ebenfalls ionische Wechselwirkungen zwischen der Carboxylgruppe des IND und der Guanidingruppe des ARG auftreten.

Im Vergleich zum SD und HME IND-ARG sind die Intensitäten der Spektren der Formulierungen mit COP aufgrund des geringeren Anteils an IND-ARG insgesamt vermindert. Diese Intensitätsabnahme erfolgt auch bei einer physikalischen Mischung der Ausgangssubstanzen IND, ARG und COP, wobei das Spektrum nur die charakteristischen Banden des kristallinen IND zeigt. Die koamorphen IND-ARG-COP-Formulierungen weisen unabhängig von der verwendeten Herstellungsmethode im Bereich von 1500 bis 1000 cm^{-1} eine Verbreiterung der Banden auf, was wie zuvor auf die Amorphisierung des IND zurückgeführt werden kann. Unterschiede, die auf das Vorliegen separater Phasen im HME IND-ARG-COP schließen lassen, sind nicht zu erkennen. Bei 1235 cm^{-1} kommt es zu einer Intensitätszunahme der Bande, da in diesem Bereich zusätzlich die Valenzschwingung der CO-Einfachbindung der Acetoxygruppe des COP erfasst wird (Abbildung 44B). Die Bande bei 1558 cm^{-1} ist der Valenzschwingung der deprotonierten Carboxylgruppe zuzuordnen, die auf ionische Wechselwirkungen zwischen IND und ARG, und somit auf eine erfolgreiche Koamorphisierung in Anwesenheit von COP, schließen lässt. Im Bereich der Carbonyl-Valenzschwingungen zeigen sich darüber hinaus eine zusätzliche Bande bei 1732 cm^{-1} sowie ein Anstieg der Intensität bei 1670 cm^{-1}. Beide

Effekte sind dem COP zuzuordnen, das zum einen die charakteristische Bande der CO-Doppelbindung des Vinylacetats bei 1732 cm^{-1}, und zum anderen die Amidbande des Vinylpyrrolidons bei 1666 cm^{-1} aufweist. Das amorphe SD IND-COP I zeigt ebenfalls eine Bande bei 1732 cm^{-1} sowie bei 1677 cm^{-1} (Abbildung 44B).

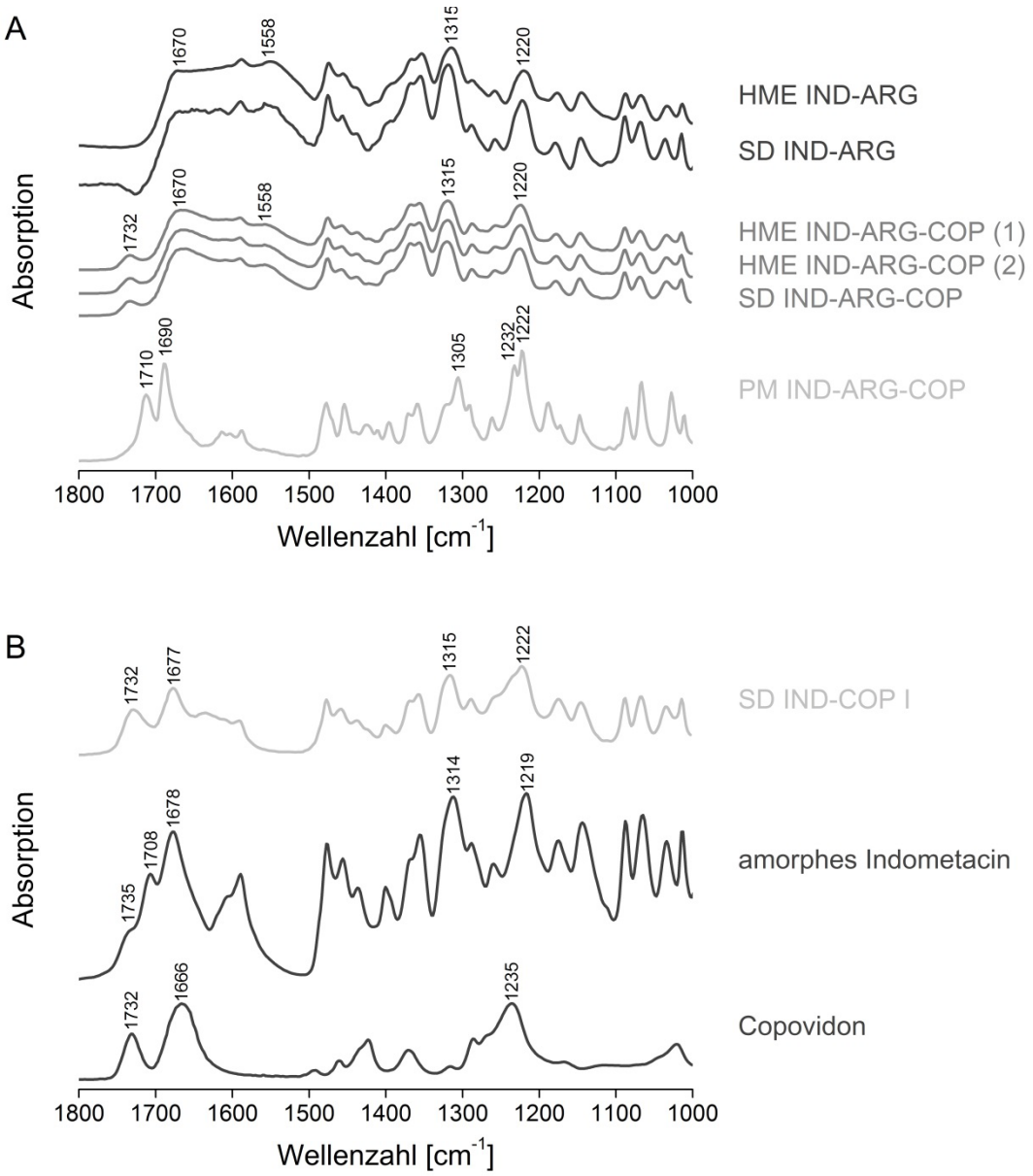

Abbildung 44: ATR-FTIR-Spektren (A) der extrudierten Formulierungen im Vergleich zu den sprühgetrockneten Formulierungen und einer physikalischen Mischung mit kristallinem Indometacin, kristallinem Arginin und Copovidon; (B) von SD IND-COP I im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen

Die Interaktionen von IND in festen Dispersionen mit PVP K90 oder COP wurden von Taylor und Zografi [154] sowie Matsumoto und Zografi [230] eingehend untersucht. Sie zeigten, dass die Carbonylgruppe des Vinylpyrrolidons eine Wasserstoffbrückenbindung mit der Carboxylgruppe des IND eingeht. Hierdurch wird die Ausbildung der IND-Dimere eingeschränkt, was zu einer verringerten Intensität der Carboxyl-Valenzschwingung bei etwa 1710 cm^{-1} führt. Dies wird auch beim Vergleich der Spektren des amorphen IND und des SD IND-COP I deutlich. Matsumoto und Zografi [230] schrieben der Wasserstoffbrücken-

bindung eine leichte Intensitätszunahme bei 1726 cm^{-1} zu. Ab einer Polymerkonzentration von 30 % (w/w) dominierte bei PVP und COP die Absorption der ungebundenen Carbonylgruppe des Vinylpyrrolidons (1666 cm^{-1}) und im Fall von COP zusätzlich die des Vinylacetats (1732 cm^{-1}). Da weder in den Spektren der koamorphen Formulierungen mit 20 % COP, noch im Spektrum des SD IND-COP I mit 27,1 % COP eine eindeutige Bande bei 1726 cm^{-1} zu erkennen ist, kann keine Aussage über eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen IND und COP getroffen werden.

Das amorphe IND zeigt, neben der Schulter bei 1735 cm^{-1}, stark ausgeprägte Banden bei 1708 cm^{-1} und 1678 cm^{-1}. Unter Annahme gleicher Verhältnisse der Banden zueinander kann ausgeschlossen werden, dass in den koamorphen Formulierungen mit COP amorphes IND in Form von Dimeren vorliegt, da ansonsten eine Bande bei 1708 cm^{-1} detektiert werden müsste. Demzufolge ist anzunehmen, dass die Carboxylgruppe des IND bevorzugt ionische Wechselwirkungen mit der Guanidingruppe des ARG eingeht, da diese stärker ausgeprägt sind als Wasserstoffbrückenbindungen. Dennoch sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen COP und IND oder ARG nicht auszuschließen.

Die Stabilität amorpher Materialien kann neben den spezifischen Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und der Matrix durch weitere Faktoren, wie z.B. den Wassergehalt, beeinflusst werden (Kapitel 1.3). Deshalb liegt ein häufig diskutierter Nachteil amorpher Arzneistoff-Polymer-Systeme in den ausgeprägten hygroskopischen Eigenschaften der hydrophilen Polymere. Allerdings nehmen auch die Arzneistoffe selbst im amorphen Zustand mehr Feuchtigkeit auf als im kristallinen Zustand [231], da die Sorption nicht mehr hauptsächlich von der Substanzoberfläche, sondern von der gesamten Masse des amorphen Materials abhängt [232]. Wie bereits diskutiert, spielen die Umgebungsbedingungen in Form von Temperatur und Luftfeuchtigkeit eine wesentliche Rolle für die Herstellung, Weiterverarbeitung und Lagerung amorpher Ausgangsstoffe und Arzneiformen. Ob koamorphe Arzneistoff-Aminosäure-Systeme ebenfalls hygroskopische Eigenschaften aufweisen, wurde bisher noch nicht überprüft. Deshalb wurde die dynamische Wasserdampfsorption und -desorption des koamorphen IND-ARG ohne bzw. mit COP im Vergleich zu den Ausgangssubstanzen und dem amorphen IND-COP bei 25 °C untersucht (Kapitel 6.3.7). Um einer hydrolytischen Zersetzung des IND vorzubeugen (Kapitel 3.2.7) betrug die maximale relative Feuchte 60 % (Abbildung 45).

Die Sorptions- und Desorptionsisothermen der Ausgangsstoffe sind in Abbildung 45A dargestellt. Das kristalline IND zeigt bis 60 % r.F. keine Wasserdampfaufnahme, wohingegen für amorphes IND bei 25 °C und 95 % r.F. eine maximale relative Massenänderung von 3 % beschrieben ist [39]. Die Wasserdampfaufnahme des hygroskopischen COP beträgt bis 60 % r.F. 12,5 %. Das kristalline ARG nimmt unter den Ausgangsstoffen mit 20,2 % den meisten Wasserdampf auf, der erst bei etwa 0 % r.F. wieder vollständig abgegeben wird. Die Hysterese zwischen der Sorptions- und Desorptionsisotherme lässt darauf schließen, dass ARG ab einer relativen Feuchte von 30 bis 40 % Kristallwasser bindet und sich somit in ein Solvat, vermutlich das Dihydrat [233], umwandelt. Theoretisch enthält das ARG-Dihydrat 17,1 % Kristallwasser, woraus sich eine Wasseraufnahme von 20,7 % ergibt. Dies entspricht in etwa der beobachteten Wasseraufnahme. Eine Bestimmung der Sorptions- und Desorptionseigenschaften des amorphen ARG ist nicht möglich, da die Substanz nicht in den amorphen Zustand überführt werden kann.

Ein Vergleich der extrudierten und sprühgetrockneten koamorphen Formulierungen zeigt, dass sich diese nicht in ihren Sorptions- und Desorptionseigenschaften unterscheiden (Abbildung 45B und C). Insgesamt beträgt die maximale relative Massenänderung, unabhängig davon, ob das

hygroskopische COP enthalten ist, 8,5 %. Das aufgenommene Wasser wird erst bei etwa 0 % r.F. wieder vollständig abgegeben. Obwohl in SD IND-ARG und SD IND-COP I mit 67,3 % und 72,9 % ein vergleichbarer Anteil an IND und Matrixbildner enthalten ist, nimmt die aminosäurefreie Formulierung nur maximal 2,0 % Wasserdampf auf. Das SE IND-COP II mit einem Arzneistoffanteil von 53,8 % zeigt trotz des höheren Anteils an COP das gleiche Sorptions- und Desorptionsverhalten wie das SD IND-COP I (nicht dargestellt). Da eine kristallisationsbedingt geringere Wasserdampfsorption der IND-COP-Formulierungen ausgeschlossen werden kann (siehe unten) beruht demzufolge die höhere Wasserdampfaufnahme der koamorphen Systeme hauptsächlich auf der enthaltenen Aminosäure. Hierbei können zum einen die hygroskopischen Eigenschaften des amorphen ARG an sich eine Rolle spielen, zum anderen aber auch die ionischen Wechselwirkungen zwischen IND und ARG. Treten in einem amorphen Gemisch ionische Bindungen auf, so steigt die Polarität und somit die Tendenz zur Wasserdampfaufnahme [234, 235].

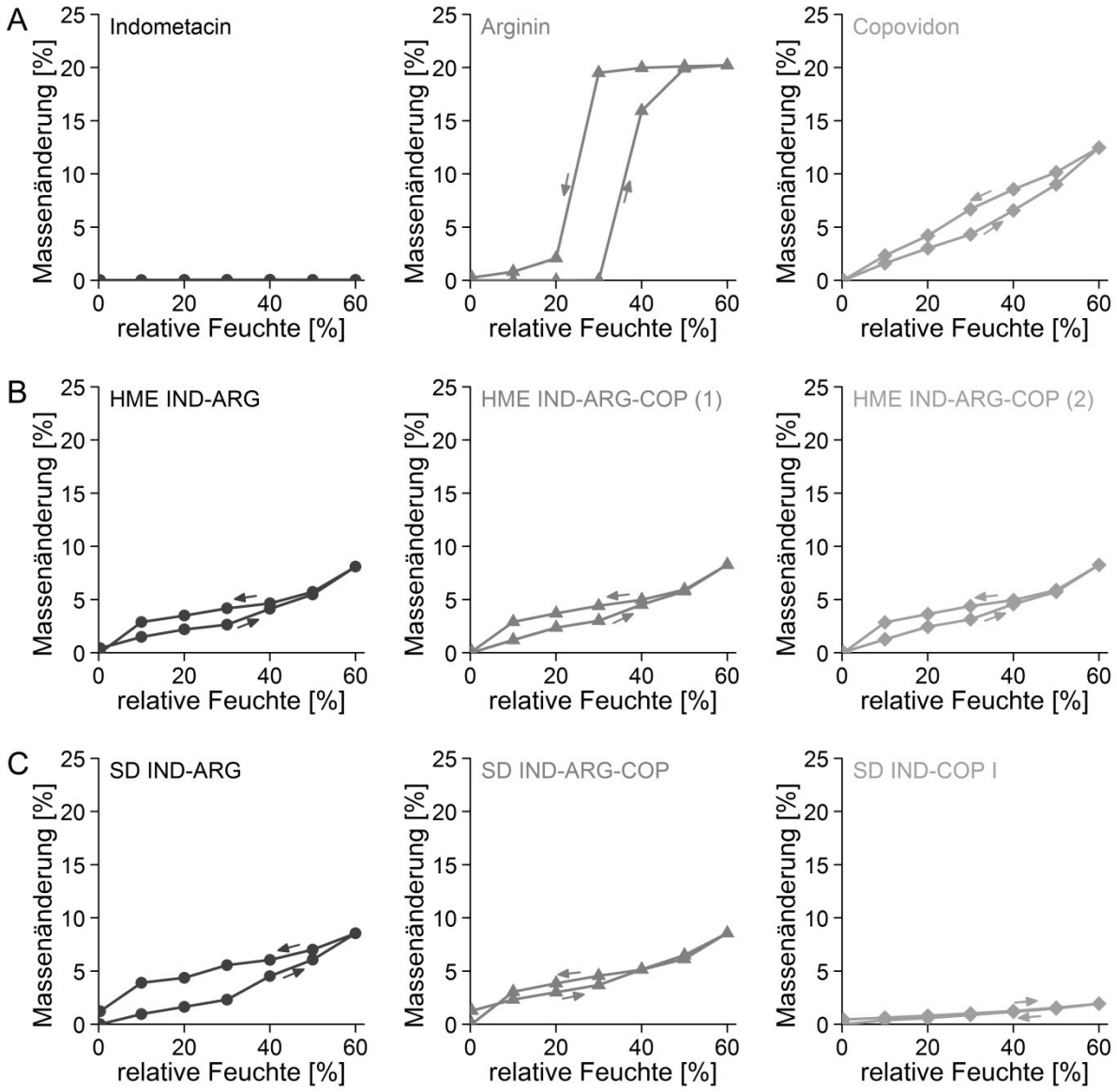

Abbildung 45: Sorptions- und Desorptionsisothermen der (A) Ausgangssubstanzen sowie der (B) extrudierten und (C) sprühgetrockneten Produkte; Massenänderung bezogen auf die geringste Masse

Wie auch während der Stabilitätstests des SD IND-ARG beobachtet (Kapitel 3.2.7), kommt es in den koamorphen Formulierungen durch die Wasseraufnahme zu einem Zusammenfließen der Partikel. Da die Proben für einen kürzeren Zeitraum den höheren relativen Feuchten ausgesetzt sind, erfolgt keine sichtbare Zersetzung des IND durch eine pH-Wert-Erhöhung. Eine Kristallisation tritt während der Versuche nicht ein, da in den Proben nach der Analyse keine doppelbrechenden Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop zu erkennen sind.

In Zukunft sollten die Sorptionseigenschaften koamorpher Systeme eingehend untersucht werden, da sie einen Einfluss auf die Langzeitstabilität haben können. Um eine Kristallisation, eine Veränderung der Pulvereigenschaften oder, im Fall einer pH-Wert-Verschiebung, eine Zersetzung zu vermeiden, sollten die koamorphen Produkte bei geringen relativen Feuchten verarbeitet und gelagert werden. Das amorphe IND-Natriumsalz zeigte zum Beispiel trotz seiner hohen T_g von 121 °C bereits ab einer relativen Feuchte von 22 % ein Absinken der T_g auf etwa 53 °C, während bei der Lagerung ab 56 % r.F. die Kristallisation zum IND-Na-Trihydrat erfolgte [236]. Würde das koamorphe IND-ARG eine vergleichbare Abnahme der T_g aufweisen, könnte auch hier der Vorteil einer hohen physikalischen Stabilität in Anwesenheit von Luftfeuchtigkeit verloren gehen.

3.3.5 Herstellung und Charakterisierung der Tabletten

Um die physikalische Stabilität und das Freisetzungsverhalten des mit COP extrudierten Materials in einer Arzneiform beurteilen zu können, wurde das HME IND-ARG-COP zu Tabletten weiterverarbeitet. Hierzu wurde ausschließlich die Charge 1 verwendet, da die Freisetzung aus den Pulvern der beiden Chargen keine Unterschiede aufzeigte (Kapitel 3.3.7). Die Dosierung der Tabletten sollte, wie auch bei den Tabletten mit SD IND-ARG, 50 mg IND betragen. Bei einem Massenverhältnis von 1:0,49:0,37 IND:ARG:COP entspricht dies einem Anteil von 93,0 mg HME IND-ARG-COP in einer Tablette. Unter Verwendung der zuvor entwickelten Tablettenformulierung wurde der Mannitolanteil um 18,6 % reduziert, um den höheren Anteil des HME IND-ARG-COP durch den Zusatz des COP auszugleichen (Tabelle 17). Die Tabletten mit koamorphem HME IND-ARG-COP (TAB HME IND-ARG-COP) wurden bei verschiedenen Pressdrücken hergestellt und bezüglich ihrer mechanischen Eigenschaften charakterisiert. Die angewandten Pressdrücke lagen hierbei im Bereich der zuvor für das SD IND-ARG verwendeten Pressdrücke. Es wurde überprüft, ob die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs hinsichtlich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten (Kapitel 6.3.5) und der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (Kapitel 6.3.6) erfüllt werden. Zum Vergleich des Freisetzungsverhaltens wurden Tabletten mit einer physikalischen Mischung aus kristallinem IND und ARG sowie COP unter Verwendung derselben Formulierung hergestellt (TAB PM IND-ARG-COP). Obwohl das HME IND-ARG-COP bessere Fließeigenschaften aufwies als das SD IND-ARG, wurde auch hier eine Vormischung aus dem koamorphen Material mit 2,1 % hochdispersem Siliciumdioxid hergestellt. Dies entspricht einem Anteil von 1 % hochdispersem Siliciumdioxid in der Tablettiermischung.

Tabelle 17: Zusammensetzung der Tablettenformulierungen [%]

	TAB HME IND-ARG-COP	TAB PM IND-ARG-COP
HME IND-ARG-COP	46,5	–
IND (kristallin)	–	25,0
ARG (kristallin)	–	12,2
COP	–	9,3
Mannitol	46,5	46,5
Croscarmellose-Natrium	5,0	5,0
hochdisperses Siliciumdioxid	1,0	1,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0

Unter Verwendung von Pressdrücken zwischen 38 MPa und 365 MPa wurden intakte Tabletten mit HME IND-ARG-COP erhalten (Tabelle 18), wobei diese durch das amorphe IND gelb gefärbt sind. Die Porositäten sind mit 26 bis 6 % vergleichbar zu den Werten der TAB SD IND-ARG (Tabelle 6). Dennoch ergeben sich insgesamt niedrigere Druckfestigkeiten, die mit steigendem Pressdruck stetig zunehmen. Obwohl die mit einem Pressdruck von 82 MPa hergestellten TAB SD IND-ARG eine geeignete Festigkeit aufwiesen, sind die TAB HME IND-ARG-COP trotz einer ähnlichen Porosität weniger fest. Beim höchsten angewandten Pressdruck von 360 MPa stimmen die Festigkeiten der TAB HME IND-ARG-COP und der TAB SD IND-ARG mit 4,5 MPa überein. Die Zerfallszeiten der TAB HME IND-ARG-COP liegen mit 6 bis 9 min höher als die der TAB SD IND-ARG mit 4 bis 6 min. Nach Kontakt mit dem Medium behalten die TAB HME IND-ARG-COP ebenfalls ihre Form und erodieren von der Oberfläche ab, wobei dies unabhängig vom angewandten Pressdruck geschieht. Die höheren Zerfallszeiten der Tabletten, die mit einem Pressdruck von 77 MPa hergestellt wurden, sind darauf zurückzuführen, dass die Tabletten an den Scheiben der Prüfapparatur festklebten und demzufolge langsamer erodierten.

Tabelle 18: Eigenschaften von Tabletten mit HME IND-ARG-COP (1), hergestellt bei verschiedenen Tablettierdrücken (Tablettengewicht: 200 mg, Durchmesser: 8 mm; MW ± s)

Tablettierdruck [MPa]; (n = 10)	**Porosität [%]; (n = 10)**	**Druckfestigkeit [MPa]; (n = 10)**	**Zerfallszeit [min]; (n = 6)**
38,4 ± 1,9	26,2 ± 0,3	0,3 ± 0,0	6,7 ± 1,0
76,6 ± 1,4	19,2 ± 0,2	0,9 ± 0,0	9,2 ± 0,4
198,1 ± 4,8	9,3 ± 0,4	3,4 ± 0,1	6,1 ± 1,1
364,9 ± 9,0	6,4 ± 0,3	4,5 ± 0,5	7,5 ± 0,2

Eine Erklärung für die niedrigeren Druckfestigkeiten der Tabletten ergibt sich aus den größeren Partikeln des extrudierten Materials im Vergleich zu den kleinen Partikeln des SD IND-ARG. Da hierdurch eine kleinere Bindungsoberfläche zur Verfügung steht, entstehen weniger feste Tabletten. Die längeren Zerfallszeiten resultieren vermutlich aus dem reduzierten Mannitolanteil bei einem höheren Anteil des koamorphen Materials gegenüber den Tabletten mit SD IND-ARG. Eine Veränderung der Tablettenzusammensetzung kann zu einer verminderten Gesamtlösungsgeschwindigkeit führen und somit die Erosionsgeschwindigkeit an der Tablettenoberfläche reduzieren.

Insgesamt erodieren die Tabletten innerhalb von weniger als 15 min vollständig ab, wodurch die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs an den Zerfall nicht überzogener Tabletten eingehalten werden können. Darüber hinaus entspricht die entwickelte Tablettenformulierung mit HME IND-ARG-COP der Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, welche unter Bezugnahme auf die Gleichförmigkeit des Gehalts ermittelt wurde. Mit einem Arzneistoffgehalt von 96,8 ± 1,6 % (n = 10, MW ± s) sind die Tabletten zwar leicht unterdosiert, dies ist allerdings auf den geringeren Gehalt des HME IND-ARG-COP von 97,8 ± 0,3 % (n = 6; MW ± s) zurückzuführen (Kapitel 3.3.3). Der Akzeptanzwert liegt bei einem Sollgehalt von 50 mg IND bei 5,5 (Referenzwert: 98,5 %, Akzeptanzkonstante: 2,4).

3.3.6 Festphaseneigenschaften der Tabletten

Die bei verschiedenen Pressdrücken hergestellten Tabletten sollten bezüglich einer eventuellen kompressionsbedingten Kristallisation des IND untersucht werden. Hierzu wurden die Tabletten direkt nach der Herstellung sowie nach der Langzeitlagerung bei verschiedenen Bedingungen charakterisiert (Kapitel 3.3.8). Wie für die TAB SD IND-ARG beschrieben (Kapitel 3.2.4), wurden die Tabletten bei möglichst geringem Energieeintrag in einer rauen Reibschale zerkleinert und mittels mDSC, Röntgenpulverdiffraktometrie und FTIR-Spektroskopie analysiert. Zum Vergleich wurden die unverpressten Tablettiermischungen mit HME IND-ARG-COP (TM HME IND-ARG-COP) oder mit einer physikalischen Mischung aus kristallinem IND (γ-Form), ARG und COP (TM PM IND-ARG-COP) herangezogen.

Die $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der Tablettiermischungen und der Tabletten sind im Vergleich zum HME IND-ARG-COP in Abbildung 46 dargestellt. Bei den Tablettiermischungen mit HME IND-ARG-COP oder PM IND-ARG-COP zeigt sich im Bereich von 140 bis 170 °C eine Schmelzenthalpie (Abbildung 46A), die durch das enthaltene Mannitol und, im Fall der TM PM IND-ARG-COP, durch das kristalline IND zustande kommt. Ein Glasübergang des COP bei einer Temperatur von 105 °C ist in der $\dot{Q}_{rev}$-Kurve der TM PM IND-ARG-COP aufgrund des geringen Anteils von 9,3 % nicht zu erkennen. In der TM HME IND-ARG-COP wird bei 117,7 °C die T_g des koamorphen Materials mit einer Δc_p von 0,18 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$ detektiert (n = 1), die sich durch eine Enthalpierelaxation in der $\dot{Q}_{total}$-Kurve anzeigt (nicht dargestellt). Die Δc_p entspricht dem theoretisch berechneten Wert von 0,19 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$, der sich bei einem Anteil des koamorphen Materials von 46,5 %, und einer Δc_p des HME IND-ARG-COP von 0,40 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$, ergibt. Die $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der Tabletten zeigen ebenfalls einen Glasübergang des koamorphen HME IND-ARG-COP zwischen 117,6 °C und 118,0 °C (Abbildung 46B). Die Δc_p des koamorphen Materials in den Tabletten mit einem Pressdruck von 38 bis 198 MPa beträgt, der Tablettiermischung entsprechend, 0,18 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$. In den Tabletten, die bei einem Pressdruck von 365 MPa hergestellt wurden, erfolgt am Glasübergang eine Δc_p von 0,30 $J \cdot g^{-1} \cdot K^{-1}$. Die Schmelzenthalpien des Mannitols unterscheiden sich hingegen nicht zwischen den Tablettenchargen und liegen zwischen 38,3 J/g und 40,5 J/g. Im Vergleich zu den TAB SD IND-ARG sind die detektierten Glasübergangstemperaturen aufgrund des höheren Anteils des amorphen Materials in der Tablette stärker ausgeprägt. Dennoch zeigt sich auch hier vor allem in den $\dot{Q}_{rev}$-Kurven der Tabletten ein Anstieg der Basislinie, welcher zu einer fehlerhaften Bestimmung der Δc_p führen kann. Somit kann zwar die Aussage getroffen werden, dass während der Tablettierung

keine vollständige Kristallisation des koamorphen IND-ARG eintritt, eine quantitative Bestimmung des amorphen Anteils in den Tabletten ist jedoch nicht möglich.

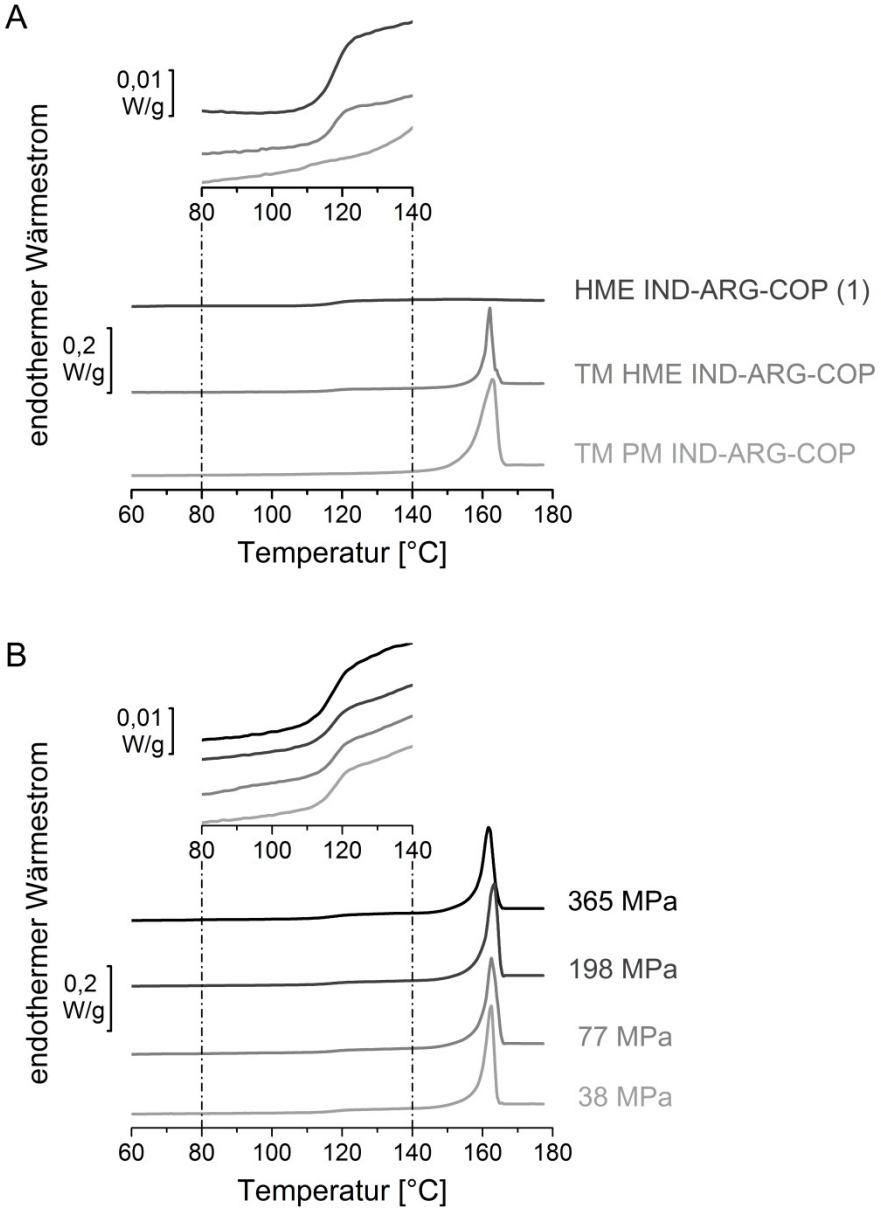

Abbildung 46: Ausschnitt der reversierenden Wärmestromkurven von (A) HME IND-ARG-COP (1) im Vergleich zur Tablettiermischung mit HME IND-ARG-COP oder PM IND-ARG-COP und (B) TAB HME IND-ARG-COP, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

Die Röntgendiffraktogramme der hergestellten Tabletten zeigen, neben den Röntgenreflexen des Mannitols, im Vergleich zur Tablettiermischung mit HME IND-ARG-COP keine charakteristischen IND- und/oder ARG-Reflexe (Abbildung 47). Somit erfolgt während der Tablettierung bei verschiedenen Pressdrücken keine detektierbare Kristallisation des koamorphen Materials. Da sich der Gehalt des IND in der Tablette gegenüber den TAB SD IND-ARG nicht verändert hat, kann auch hier davon ausgegangen werden, dass der Anteil des kristallinen IND in den Tabletten maximal 10 % beträgt (Kapitel 3.2.4).

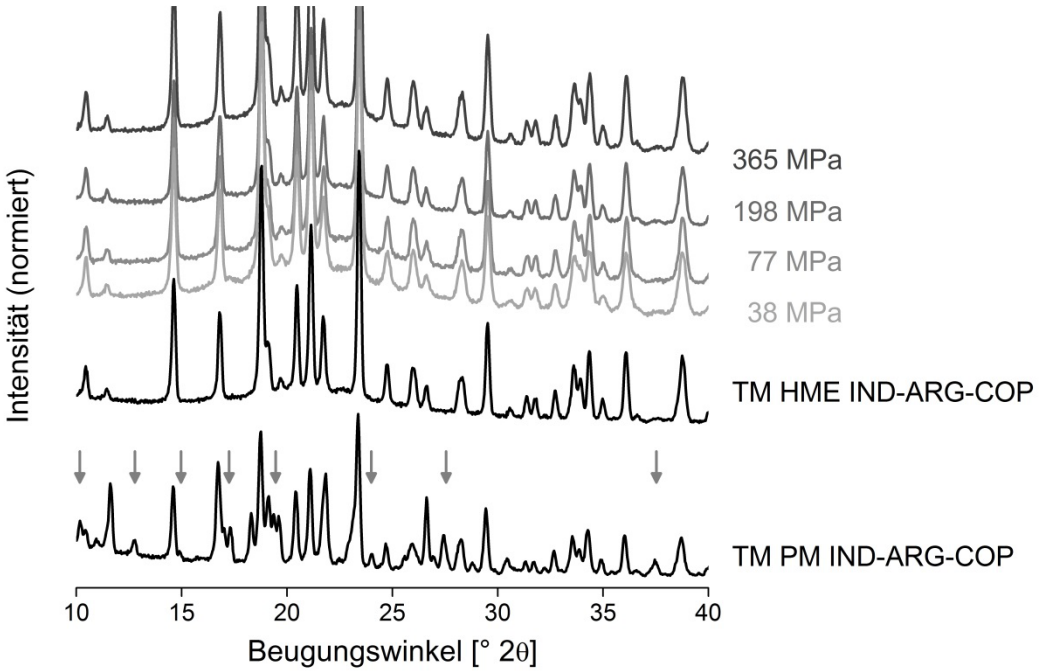

Abbildung 47: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme von TAB HME IND-ARG-COP, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken, im Vergleich zu den Tablettiermischungen. Die Pfeile markieren charakteristische Röntgenreflexe von Indometacin bzw. Arginin.

Die FTIR-Spektren der Tabletten sind im Vergleich zu den Tablettiermischungen mit HME IND-ARG-COP bzw. PM IND-ARG-COP sowie HME IND-ARG-COP und Mannitol in Abbildung 48 dargestellt. Wie zuvor erwähnt, sind die Intensitäten in den Spektren der IND-ARG-COP-Formulierungen aufgrund des Anteils von 20 % COP gegenüber den Intensitäten des SD IND-ARG bzw. der TM/TAB SD IND-ARG (Abbildung 21) vermindert. Dies zeigt sich ebenfalls in den Spektren der TM HME IND-ARG-COP und der Tabletten. Trotz des höheren Anteils des koamorphen Materials bei einer Reduktion des Mannitolanteils überwiegen im Bereich von 1450 bis 1150 cm^{-1} die Banden der –CH-Deformations-schwingungen und der –CO-Valenzschwingungen des Mannitols. Die Banden des amorphen IND bei 1315 cm^{-1} und 1220 cm^{-1} sind nur andeutungsweise zu erkennen. Im Bereich der Carbonyl-Valenzschwingungen zeigt das Mannitol zwar keine Absorption, allerdings sind auch hier die Intensitäten des koamorphen IND-ARG gering ausgeprägt. Dennoch können die Banden bei 1670 cm^{-1} und 1558 cm^{-1} den charakteristischen Valenzschwingungen der Benzoyl- und der Carboxylatgruppe des IND zugeordnet werden. Im Vergleich zur TM HME IND-ARG-COP zeigen die Spektren der Tabletten im Bereich von 1750 bis 1200 cm^{-1} keine Veränderungen der Intensitäten. Deshalb ist anzunehmen, dass während der Tablettierung keine detektierbare Kristallisation des amorphen IND eingetreten ist und die ionischen Wechselwirkungen zwischen IND und ARG bestehen bleiben.

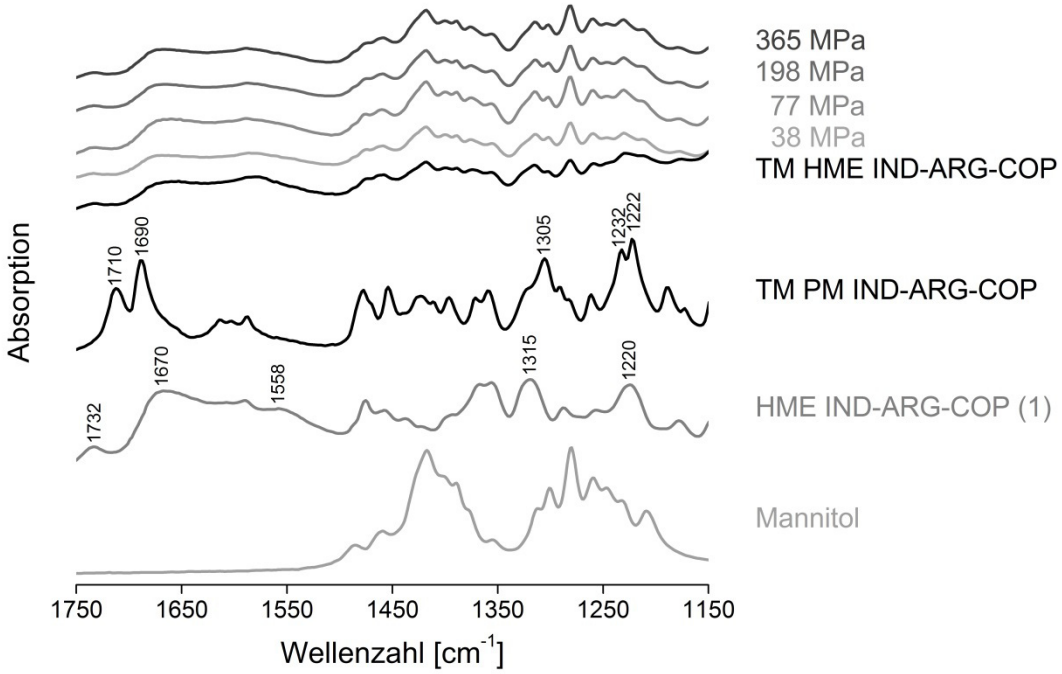

Abbildung 48: Ausschnitt der ATR-FTIR-Spektren von Tabletten, hergestellt mit verschiedenen Tablettierdrücken, im Vergleich zu den Tablettiermischungen mit HME IND-ARG-COP (1) oder PM IND-ARG-COP sowie zu HME IND-ARG-COP (1)

Trotz des höheren Anteils des koamorphen Materials in der Tablette zeigt sich wie bei den TAB SD IND-ARG die Problematik der Bestimmung amorpher und kristalliner Anteile in der Tablettenformulierung. Um wesentliche Eigenschaften der Tabletten festzulegen, können die im Folgenden durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen dienen [170].

3.3.7 *In vitro*-Freisetzungsverhalten aus Pulvern und Tabletten

Das Potential der extrudierten koamorphen Formulierungen im wässrigen Medium eine Übersättigung zu erzeugen, wurde im Rahmen von Freisetzungsuntersuchungen unter non-Sinkbedingungen über einen Zeitraum von 24 h evaluiert (Kapitel 6.3.21). Als Medium diente erneut Phosphatpuffer (100 mM KH_2PO_4) mit einem pH-Wert von 4,5. Das Ausmaß und die Dauer der Übersättigung wurden anhand der maximal erreichten Konzentration c_{max} zum Zeitpunkt t_{max} sowie der Fläche unter der Kurve über 24 h (AUC_{24h}) beurteilt. Aufgrund der physiologischen Relevanz wurde zudem die Fläche unter der Kurve über 6 h (AUC_{6h}) bestimmt. Die nach 24 h erreichte Gleichgewichtskonzentration (c_{24h}) gibt Aufschluss über eine Löslichkeitsverbesserung des IND im Medium. Wie die vorhergehenden Freisetzungsuntersuchungen in dieser Arbeit zeigten, hängt die Löslichkeit des IND von der vorliegenden Modifikation, dem pH-Wert sowie den lösungsvermittelnden Eigenschaften der zugesetzten Polymere ab. Um den maximal erreichten Übersättigungsgrad diskutieren zu können, wurde im Folgenden die c_{max} auf die c_{24h} und nicht auf die Löslichkeit des stabilen γ-IND bezogen. Die Freisetzungsverläufe der extrudierten Formulierungen ohne und mit Polymer wurden mit der Freisetzung aus dem zuvor untersuchten SD IND-ARG sowie aus dem SD IND-ARG-COP verglichen. Wie bereits für die Freisetzungsuntersuchungen der mittels Lösungsmittelverdampfung hergestellten Formulierungen beschrieben (Kapitel 3.3.2), wurde jeweils eine Probenmenge zugegeben, der 135 mg IND entspricht. Im Gegensatz dazu erfolgte die

Freisetzung aus SD IND-ARG unter Verwendung einer Probenmenge mit 50 mg IND (Kapitel 3.2.5.3). In Abbildung 49 sind die Konzentrations-Zeit-Profile im Vergleich zur Freisetzung des γ-IND dargestellt. Eine Übersicht über die im Folgenden diskutierten Daten gibt Tabelle 19.

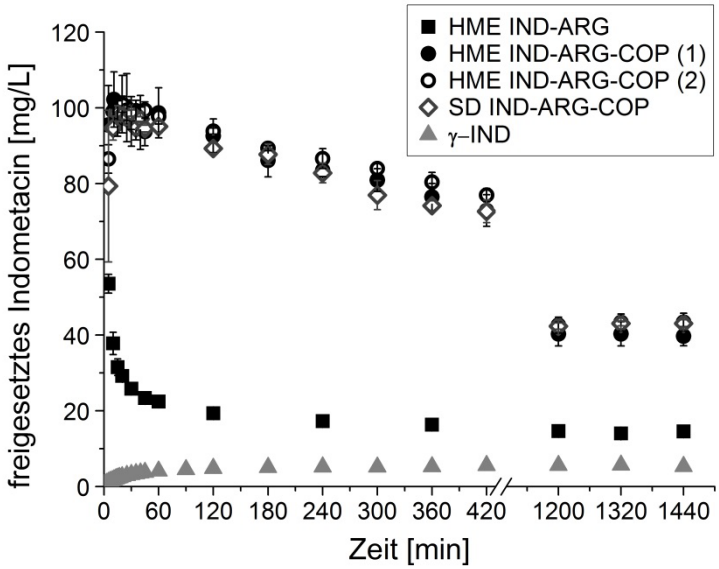

Abbildung 49: Freisetzungsprofil von HME IND-ARG im Vergleich zu extrudiertem und sprühgetrocknetem IND-ARG-COP sowie kristallinem Indometacin; die Probenmenge entspricht 135 mg Indometacin; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

Tabelle 19: Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen aus Pulvern mit einer Probenmenge entsprechend 135 mg (bzw. 50 mg im Fall von SD IND-ARG) Indometacin; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

	IND-ARG		**IND-ARG-COP**		
	HME	**SD**	**HME (1)**	**HME (2)**	**SD**
$\mathbf{c_{max}}$[1]	53,6 ± 2,5	42,9 ± 1,3	103,0 ± 7,7	101,3 ± 2,4	99,1 ± 1,6
$\mathbf{t_{max}}$[2]	5,0 ± 0,0	7,0 ± 3,5	13,3 ± 2,9	18,3 ± 2,9	25,0 ± 8,7
$\mathbf{c_{24h}}$[1]	14,6 ± 0,1	9,9 ± 0,8	39,7 ± 2,5	43,4 ± 2,4	43,1 ± 1,0
$\mathbf{AUC_{6h}}$[3]	7,1 ± 0,9	6,6 ± 0,5	31,4 ± 1,3	32,2 ± 0,4	30,7 ± 0,7
$\mathbf{AUC_{24h}}$[3]	23,6 ± 0,2	18,8 ± 2,2	89,7 ± 3,8	93,9 ± 2,3	90,3 ± 1,1

[1][mg/L]; [2][min]; [3][mg/mL·min]

Das extrudierte IND-ARG zeigt ein dem SD IND-ARG und SE IND-ARG entsprechendes Freisetzungsprofil. Innerhalb 5 min wird eine c_{max} von 53,6 ± 2,5 mg/L erreicht, der sich ein Abfall der IND-Konzentration bis zu einer c_{24h} von 14,6 ± 0,1 mg/L anschließt. Die höhere c_{max} im Vergleich zu SD IND-ARG entsteht aufgrund der höheren zugegebenen Menge des koamorphen Materials. Da hieraus zugleich eine höhere Endkonzentration an ARG resultiert, kommt es während der Freisetzung zu einer Verschiebung des pH-Werts von 4,5 auf 4,7, wodurch die erhöhte Gleichgewichtskonzentration nach 24 h zu erklären ist. Demzufolge ergibt sich mit 23,6 ± 0,2 mg/mL·min eine etwas größere AUC_{24h} als für das SD IND-ARG. Die AUC_{6h} des HME und die AUC_{6h} des SD IND-ARG unterscheiden sich hingegen nicht.

Im Vergleich zu den IND-ARG-Formulierungen wird während der Freisetzung aus den Formulierungen mit IND-ARG-COP eine weitaus höhere c_{max} erreicht. Hierbei weisen die beiden

Chargen des HME IND-ARG-COP sowie das SD IND-ARG-COP keine Unterschiede in ihren Freisetzungsprofilen auf. Da gleichzeitig mit der Freisetzung des IND dessen Kristallisation einsetzt, wird nicht die maximal mögliche IND-Konzentration von 150 mg/L erzielt. Nach Erreichen der c_{max} kommt es aufgrund der fortschreitenden Kristallisation zu einem langsamen Abfall der IND-Konzentration, bis sich ein Gleichgewicht bei etwa 42 mg/L einstellt. Vergleichbare Ergebnisse wurden im Rahmen der Vorversuche für das SE IND-ARG-COP erhalten. Demzufolge wird das IND durch die Kombination aus ARG und COP über einen längeren Zeitraum in der übersättigten Lösung stabilisiert als dies durch ARG alleine geschieht. Das COP führt somit unter den vorliegenden Bedingungen zu einer erhöhten Löslichkeit des IND, was durch eine Zunahme der final erreichten Gleichgewichtskonzentration deutlich wird. Auch hier kommt es aufgrund des höheren ARG-Zusatzes zu einer pH-Wert-Erhöhung auf 4,7. Wie in den Röntgendiffraktogrammen der Präzipitate zu erkennen ist, erfolgt die Kristallisation des IND bei allen Formulierungen in der α-Modifikation (Anhang, Abbildung 63). Die maximal erreichte Übersättigung der IND-ARG-COP-Formulierungen liegt etwa bei einem Faktor von 2,4, bezogen auf die c_{24h}, und ist somit geringer als die des HME IND-ARG mit einem Faktor von 3,7, ebenfalls bezogen auf die entsprechende c_{24h}. Dies ist in der höheren Löslichkeit und somit der höheren c_{24h} des IND durch das COP begründet. Sowohl aus der Löslichkeitsverbesserung als auch der langsameren Kristallisation des IND resultieren für die IND-ARG-COP-Formulierungen eine AUC_{6h} und eine $AUC_{24h,}$ die mit einem Faktor von etwa 4 deutlich über den AUCs der HME IND-ARG-Formulierung liegen.

Wie für das SE IND-ARG-COP beschrieben (Kapitel 3.3.2), zeigen auch die filtrierten Freisetzungsproben der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen mit ARG und COP innerhalb der ersten 7 h eine Opaleszenz. Diese entsteht durch kleine IND-Partikel, die aus der initial schnellen Kristallisation eines Teils des IND resultieren und durch die Filtration bei einem Porendurchmesser von 0,45 µm nicht abgetrennt werden können. Die Vermessung einer filtrierten Probe mittels Photonenkorrelationsspektroskopie (n = 6; Kapitel 6.3.1) zeigt, dass die nach 10-minütiger Freisetzung vorliegenden Partikel einen mittleren hydrodynamischen Durchmesser von 169 nm aufweisen (*Z-Average*). Der Polydispersitätsindex beträgt 0,06 und weist auf eine enge Partikelgrößenverteilung hin (Abbildung 50). Ähnliche Partikelgrößen im Nanometerbereich wurden ebenfalls bei der Kristallisation übersättigter Arzneistofflösungen aus anderen festen Dispersionen beobachtet [237-239]. Beim Verdünnen der Freisetzungsproben lösen sich die Partikel auf, wodurch ihr Anteil quantitativ dem gelösten IND zugeschrieben und die erzielte Übersättigung überschätzt wird. Nach Nernst und Brunner steigt bei abnehmender Partikelgröße die Lösungsgeschwindigkeit [9] und, nach Ostwald und Freundlich im Fall kleiner Partikel aufgrund des höheren Lösungsdrucks, auch die Löslichkeit [21]. Somit kann es im Gastrointestinaltrakt zu einem erneuten Auflösen des feinen Präzipitats und zu einer erhöhten Resorption des IND kommen. Von Vorteil ist im Fall des koamorphen IND-ARG-COP, dass die Nanopartikel über einen Zeitraum von 7 h bestehen bleiben, was sich aus der anhaltenden Opaleszenz der Probenlösungen schließen lässt. Eine wesentliche Bedeutung kommt hierbei dem COP zu, das über verschiedene mögliche Mechanismen das Wachstum der IND-Kristalle inhibieren kann, wie es von Patel und Anderson [240] für andere Polymere, u.a. PVP, beschrieben wurde. Die Agglomeration der entstandenen Nanopartikel kann möglicherweise durch das ARG verhindert werden. So fanden Ain-Ai und Gupta [241] heraus, dass der Zusatz von ARG-Hydrochlorid in Kombination mit HPC zu einer erhöhten physikalischen Stabilität von Naproxen-Nanosuspensionen führt.

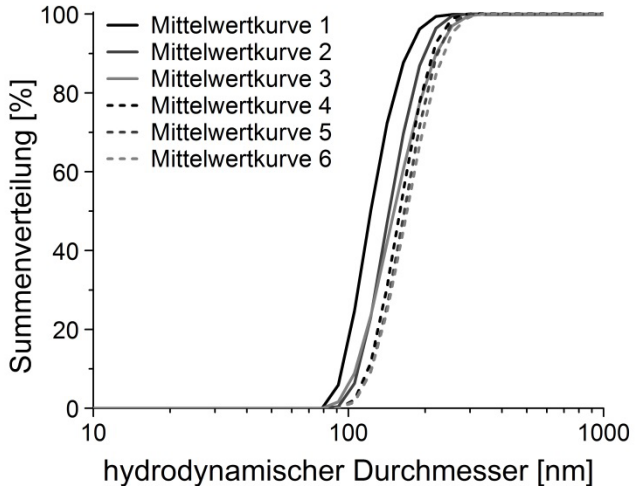

Abbildung 50: Partikelgrößenverteilung einer opaleszierenden Freisetzungsprobe nach 10-minütiger Freisetzung aus HME IND-ARG-COP (2) nach der Filtration (d = 0,45 µm); Dargestellt sind sechs Mittelwertkurven aus jeweils10 Einzelmessungen über 60 Sekunden.

Um den Einfluss des ARG und/oder des COP auf die Freisetzung des IND zu untersuchen, wurde das Freisetzungsverhalten des SD IND-COP I in Freisetzungsmedien ohne sowie mit ARG bestimmt (Abbildung 51). Zusätzlich wurde das SD IND-ARG in COP-haltigem Medium freigesetzt. Die Konzentration des ARG und des COP betrug 73 mg/L bzw. 56 mg/L, was jeweils der während der Freisetzung aus IND-ARG-COP maximal möglichen Konzentration entspricht.

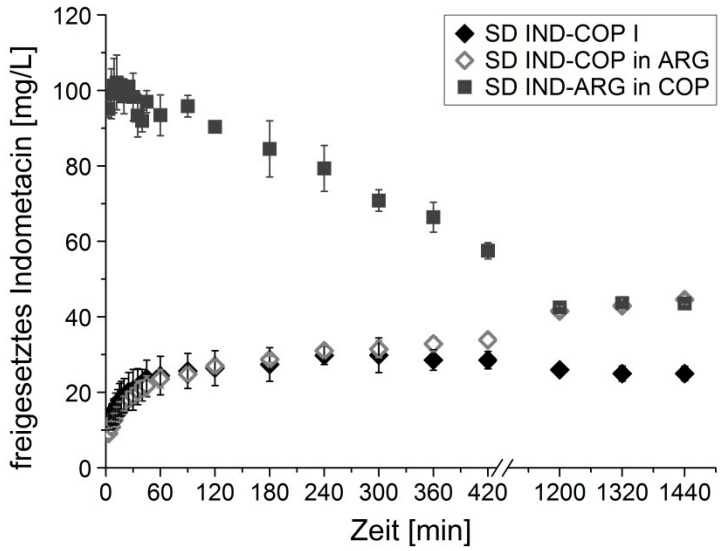

Abbildung 51: Freisetzungsprofil von SD IND-COP I im Vergleich zu SD IND-COP I in Medium mit Arginin (73 mg/L) und zu SD IND-ARG in Medium mit Copovidon (56 mg/L); die Probenmenge entspricht 135 mg Indometacin; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

Das SD IND-COP I zeigt im ARG-freien Medium ein dem SE IND-COP vergleichbares Freisetzungsprofil. Nach einer langsamen Freisetzung des IND stellt sich eine Gleichgewichtskonzentration von etwa 25 mg/L ein. Im ARG-haltigen Medium zeigt das SD IND-COP I innerhalb der ersten 5 h den gleichen Freisetzungsverlauf wie im ARG-freien Medium. Danach steigt die IND-Konzentration weiter an, bis eine c_{24h} erreicht wird, die mit etwa 45 mg/L im Bereich der c_{24h} der Formulierungen mit ARG und COP liegt.

Die Freisetzung des SD IND-ARG in COP-haltigem Medium führt zu einer Übersättigung des IND in Lösung, wobei die c_{max} mit etwa 105 mg/L im Bereich der c_{max} der extrudierten und sprühgetrockneten IND-ARG-COP-Formulierungen liegt. Innerhalb der ersten 7 h wird ebenfalls eine Opaleszenz der filtrierten Freisetzungsproben beobachtet. Allerdings erfolgt ein schnellerer Abfall der IND-Konzentration, bis eine c_{24h} von 44 mg/L erreicht wird. Dies entspricht den Beobachtungen von Surwase et al. [242], die während der Freisetzung aus amorphen IND-Polymer-Systemen im Vergleich zu amorphem IND im Medium mit gelöstem Polymer für die festen glasartigen Lösungen eine bessere Stabilisierung übersättigter IND-Lösungen beobachteten.

Die Wirkstofffreisetzung aus amorphen Systemen mit wasserlöslichen Matrixbildnern kann durch verschiedene Mechanismen erfolgen, die in den Übersichtsartikeln von Corrigan [243] und Craig [244] diskutiert wurden. Die Autoren unterschieden zwischen einer matrix- und einer arzneistoffkontrollierten Freisetzung, wobei die Differenz der Löslichkeit von Arzneistoff und Matrixbildner sowie die Arzneistoffbeladung entscheidend sind. Die matrixkontrollierte Freisetzung ist abhängig von den Eigenschaften der Matrix. Sie erfolgt hauptsächlich bei einer geringen Arzneistoffbeladung, wenn die Löslichkeit der Matrix höher als die des Arzneistoffs ist. Die arzneistoffkontrollierte Freisetzung hängt wiederum von den Eigenschaften des Arzneistoffs ab. Bei einer hohen Arzneistoffbeladung kommt es zur Ausbildung einer amorphen, arzneistoffreichen Schicht an der Oberfläche, welche die weitere Freisetzung beeinflusst. Corrigan [243] differenziert die Freisetzungsmechanismen aus festen Dispersionen außerdem in Abhängigkeit von auftretenden Interaktionen zwischen Arzneistoff und Matrix. Für koamorphe Arzneistoff-Arzneistoff-Systeme beschrieben Allesø et al. [57] und Löbmann et al. [61] eine synchrone Freisetzung der beiden Arzneistoffe in ihrem äquimolaren Verhältnis. Der Freisetzungsmechanismus koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme wurde bisher noch nicht näher untersucht.

Vergleicht man die Freisetzungsprofile der SE/SD IND-COP I und SE IND-COP II-Formulierungen, so zeigt sich trotz der unterschiedlichen Arzneistoffbeladung von 72,9 % bzw. 53,8 % ein einheitlicher Verlauf (Abbildung 34A, Abbildung 51). Tres et al. [245] zufolge ist die langsame und geringe Freisetzung aus IND-COP-Formulierungen mit einer Arzneistoffbeladung über 15 % darin begründet, dass sich unter non-Sinkbedingungen aufgrund der schnellen Freisetzung des hydrophilen COP, wie von Corrigan [243] und Craig [244] beschrieben, an der Oberfläche eine hydrophobe Schicht des amorphen IND ausbildet. Hierdurch wird die weitere Freisetzung des Arzneistoffs eingeschränkt, bis es schließlich an der Oberfläche zu einer Kristallisation des IND in Form der α-Modifikation kommt [245].

Das in COP-haltigem Medium freigesetzte SD IND-ARG (67,3 % IND) sowie die IND-ARG-COP-Formulierungen (53,8 % IND) enthalten einen den IND-COP-Formulierungen vergleichbaren bzw. entsprechenden Arzneistoffanteil. Somit sind die Unterschiede im Freisetzungsverhalten nicht durch die Arzneistoffbeladung zu erklären. Vielmehr scheint die Koamorphisierung des IND mit ARG eine Voraussetzung für eine schnelle initiale Freisetzung und Übersättigung zu sein. Da anzunehmen ist, dass die hydrophile ARG- bzw. ARG-COP-Matrix im Vergleich zur COP-Matrix vergleichbar schnell freigesetzt wird, wäre ebenfalls die Ausbildung einer hydrophoben Schicht des IND an der Oberfläche zu erwarten gewesen. Die ionischen Wechselwirkungen zwischen IND und ARG scheinen dies zu unterbinden und verhindern somit eine eingeschränkte Freisetzung des Wirkstoffs. Wie ein Vergleich der Freisetzungen aus IND-ARG und IND-ARG-COP zeigt (Abbildung 49), kommt die länger

anhaltende Übersättigung des IND im Medium durch den Zusatz des COP zustande. Demzufolge scheint das makromolekulare COP ein höheres Potential zu besitzen die Kristallisation des IND zu inhibieren als das niedermolekulare ARG.

Betrachtet man die c_{24h} der verschiedenen Formulierungen, so liegen diese für SD IND-ARG unter Zugabe von 50 mg IND in 900 mL bei 10 mg/L und für HME IND-ARG unter Zugabe von 135 mg IND in 900 mL bei 15 mg/L. Wie erläutert, kommt dies durch eine Verschiebung des pH-Werts von 4,5 auf 4,7 und somit eine Erhöhung der Löslichkeit des vorliegenden α-IND zustande. Die c_{24h} der SE und SD IND-COP-Formulierungen beträgt aufgrund der Löslichkeitsverbesserung durch das COP bei einem pH-Wert von 4,5 etwa 25 mg/L. In Anwesenheit von ARG und somit einer Verschiebung des pH-Werts auf 4,7, erhöht sich die c_{24h} auf 40 bis 45 mg/L, wobei in beiden Fällen ebenfalls das α-IND vorliegt. Da diese Konzentration sowohl aus den übersättigten Lösungen als auch während der Freisetzung aus SD IND-COP I in ARG-haltigem Medium erreicht wird, ist auszuschließen, dass die erhaltende Konzentration nicht der Gleichgewichtskonzentration entspricht. Somit gibt die c_{24h} die Löslichkeit des α-IND sowohl in Anwesenheit des ARG als auch des COP an. Bei einer gleichen Erhöhung des pH-Werts lässt die größere Differenz der c_{24h} im Fall des IND-ARG-COP vermuten, dass ARG in Kombination mit COP einen Einfluss auf die Löslichkeit des IND hat. Mura et al. [68, 69] beobachteten einen synergistischen Effekt des ARG auf die Löslichkeit von Naproxen in Anwesenheit eines Cyclodextrins. Hierbei lag die Löslichkeit des ternären Naproxen-ARG-Cyclodextrin-Komplexes höher als die der jeweiligen binären Mischungen. Allerdings zeigte sich bereits durch den Zusatz des ARG alleine eine erhöhte Löslichkeit von Naproxen, was für das IND-ARG bei gleichbleibendem pH-Wert nicht beobachtet werden konnte.

Insgesamt zeigen die Freisetzungsuntersuchungen der Pulver einen deutlichen Vorteil der Kombination des koamorphen IND-ARG mit COP gegenüber dem koamorphen IND-ARG ohne Polymer. Im Folgenden sollte untersucht werden, ob dieser Vorteil auch während der Freisetzung aus Tabletten bestehen bleibt. Hierzu wurde die Freisetzung aus den TAB HME IND-ARG-COP und dem HME IND-ARG-COP-Pulver, sowie den zuvor untersuchten TAB SD/PM IND-ARG und TAB IND, verglichen (Kapitel 3.2.5.3). Verwendet wurden Tabletten, die mit einem Pressdruck von 77 MPa und 365 MPa hergestellt wurden, da diese vergleichbare Porositäten zu den zuvor untersuchten TAB SD IND-ARG aufweisen. Zusätzlich wurde das Freisetzungsverhalten aus den TAB PM IND-ARG-COP, die bei einem Pressdruck von 77 MPa hergestellt wurden, untersucht. Aufgrund der üblichen Dosierung des IND von 50 mg in einer Tablette wurde die zugegebene Probenmenge im Vergleich zu den vorangegangenen Untersuchungen reduziert und an die Freisetzungsuntersuchungen der TAB SD/PM IND-ARG angepasst. Hierdurch werden ebenfalls non-Sinkbedingungen erhalten, wobei die maximal mögliche Übersättigung gegenüber der c_{24h} aufgrund der verbesserten Löslichkeit des IND durch das COP geringer ist. Die Freisetzungsprofile sind in Abbildung 52A-C und Tabelle 20 zusammengefasst.

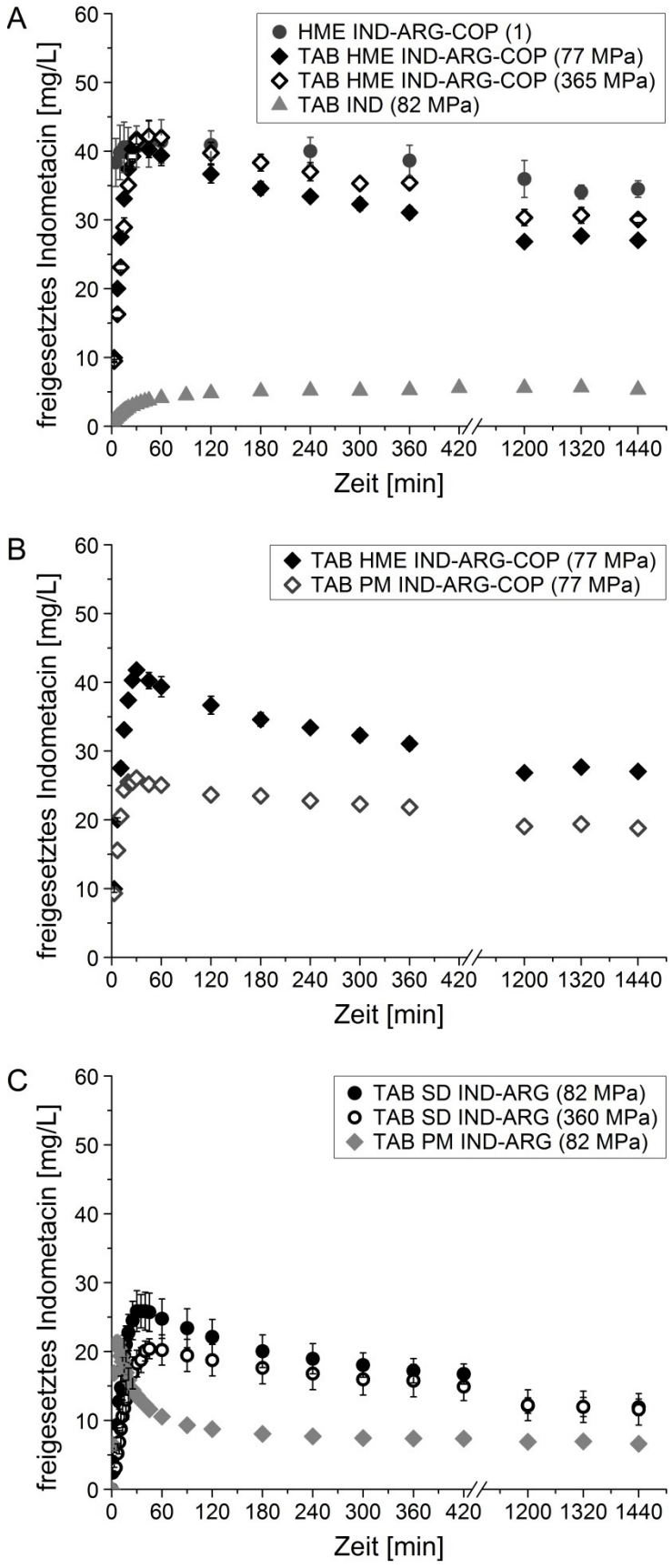

Abbildung 52: Freisetzungsprofile von (A) HME IND-ARG-COP (1) und TAB HME IND-ARG-COP, hergestellt mit einem Tablettierdruck von 77 MPa oder 365 MPa; (B) TAB HME IND-ARG-COP und TAB PM IND-ARG-COP; (C) TAB SD IND-ARG und TAB PM IND-ARG zum Vergleich; die Probenmenge entspricht 50 mg IND, non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

Tabelle 20: Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen aus Tabletten im Vergleich zu HME IND-ARG-COP (1) unter Verwendung einer Probenmenge mit 50 mg Indometacin; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

	HME IND-ARG-COP	**TAB HME IND-ARG-COP**		**TAB PM IND-ARG-COP**
		77 MPa	**365 MPa**	**77 MPa**
$\mathbf{c_{max}}$ [1]	41,9 ± 2,9	41,8 ± 0,8	42,6 ± 1,9	26,1 ± 0,3
$\mathbf{t_{max}}$ [2]	–	30,0 ± 0,0	55,0 ± 8,7	30,0 ± 0,0
$\mathbf{c_{24h}}$ [1]	34,5 ± 1,2	27,0 ± 0,5	30,1 ± 0,5	18,8 ± 0,3
$\mathbf{AUC_{6h}}$ [3]	14,4 ± 0,8	12,4 ± 0,3	13,4 ± 0,4	8,3 ± 0,1
$\mathbf{AUC_{24h}}$ [3]	54,0 ± 1,6	43,3 ± 1,0	48,3 ± 1,3	30,1 ± 0,8

[1][mg/L]; [2][min]; [3][mg/mL·min]

Wie zuvor beobachtet, zeigt das HME IND-ARG-COP auch unter diesen Bedingungen eine schnelle Freisetzung des IND aus dem Pulver (Abbildung 52A). Nach Erreichen einer c_{max} von 41,9 ± 2,9 mg/L erfolgt eine langsame Abnahme der IND-Konzentration bis zu einer c_{24h} von 34,5 ± 1,2 mg/L. Da es während der Freisetzung zu einer gleichzeitigen Kristallisation des IND kommt, wird nicht die maximal mögliche Konzentration von 55,6 mg/L erzielt und die Übersättigung ist mit einem Faktor von 1,2, bezogen auf die c_{24h}, nur gering ausgeprägt. Allerdings zeigen die unter Verwendung von 135 mg IND durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen, dass in Abhängigkeit von der zugegebenen Probenmenge bei extremeren non-Sinkbedingungen eine höhere Übersättigung möglich ist. Aufgrund der geringeren Übersättigung tritt die durch Nanopartikel bedingte Opaleszenz der filtrierten Freisetzungsproben nicht auf. Die AUC_{24h} liegt um das 2,9-fache höher als die des SD IND-ARG-Pulvers, die AUC_{6h} um das 2,2-fache. Für die zweite hergestellte Charge des HME IND-ARG-COP sowie für das SD IND-ARG-COP werden unter diesen Bedingungen vergleichbare Freisetzungsprofile erhalten (Anhang, Abbildung 64).

Die Wirkstofffreisetzung aus den TAB HME IND-ARG-COP führt ebenfalls zu einer Übersättigung des IND im Medium (Abbildung 52A). Die c_{max} tritt im Vergleich zum Pulver zwar später ein, nimmt aber mit 41,8 ± 0,8 mg/L (77 MPa) und 42,6 ± 1,9 mg/L (365 MPa) einen vergleichbaren Wert an. Wie bei den TAB SD IND-ARG erfolgt die Freisetzung über eine Erosion der Tabletten von der Oberfläche in Abhängigkeit vom angewandten Tablettierdruck. Im Gegensatz zu den TAB SD IND-ARG (Abbildung 52C) wird jedoch unabhängig vom Tablettierdruck nach 30 min bzw. 55 min eine vergleichbare c_{max} erreicht. Wie zuvor diskutiert (Kapitel 3.2.5.3), beeinflusst die Freisetzungsgeschwindigkeit und somit die Erosionsgeschwindigkeit unter non-Sinkbedingungen aufgrund der gleichzeitig stattfindenden Kristallisation den maximal möglichen Übersättigungsgrad. Da es im Fall der TAB HME IND-ARG-COP im Vergleich zu den TAB SD IND-ARG aufgrund der Löslichkeitsverbesserung des IND durch das COP zu einer weniger stark ausgeprägten Übersättigung kommt, ist die Kristallisationsneigung geringer. Schließlich können vergleichbare c_{max} bei unterschiedlichen t_{max} erhalten werden. Aus der langsameren Erosion der Tabletten resultieren unterschiedliche Kristallisationsgeschwindigkeiten, wie sich im weiteren Kurvenverlauf durch die ungleiche Abnahme der IND-Konzentration zeigt. Nach 24 h werden mit 27,0 ± 0,5 mg/L bzw. 30,1 ± 0,5 mg/L vergleichbare Gleichgewichtskonzentrationen erhalten. Da die Konzentrationsabnahme bei den Tabletten, die mit 365 MPa hergestellt wurden, langsamer erfolgt, wird mit 48,3 ± 1,3 mg/mL·min eine etwas höhere AUC_{24h} als für die

Tabletten mit 77 MPa erreicht. Im Vergleich zu den TAB SD IND-ARG betragen die AUC_{6h} sowie die AUC_{24h} in Abhängigkeit vom Tablettierdruck etwa das 1,8- bzw. 2,3-fache.

Die Tabletten mit einer physikalischen Mischung aus IND, ARG und COP zeigen, wie zuvor für die physikalische Mischung aus IND und ARG beschrieben, bei Kontakt mit dem Freisetzungsmedium eine Farbveränderung von weiß nach gelb. Dies resultiert aus der *in situ*-Amorphisierung des IND in Anwesenheit von ARG und bewirkt eine schnelle initiale Freisetzung sowie eine Übersättigung des IND im Medium, wobei diese gering ausgeprägt ist (Abbildung 52B). Nach 30 min wird eine c_{max} von 26,1 ± 0,3 mg/L erreicht, der sich eine Konzentrationsabnahme bis zu einer c_{24h} von 18,8 ± 0,3 mg/L anschließt. Die AUC_{24h} liegt mit 30,1 ± 0,8 mg/mL·min das 1,5-fache über der AUC_{24h} der TAB SD IND-ARG und das 3-fache über der AUC_{24h} der TAB PM IND-ARG (Abbildung 52C). Dies ist vor allem durch die höhere Löslichkeit des IND durch das COP bedingt.

Während der Freisetzung aus dem HME IND-ARG-COP-Pulver und den Tabletten erfolgt aufgrund der geringeren zugeführten Probenmenge keine Verschiebung des pH-Werts auf 4,7. Die c_{24h} der Freisetzungsuntersuchungen des koamorphen Materials liegen in einem Bereich zwischen 27 mg/L und 35 mg/L. Eine Kristallisation des IND in der α-Modifikation vorausgesetzt, war aus den vorangegangenen Versuchen mit IND-COP eine Gleichgewichtskonzentration von etwa 25 mg/L zu erwarten. Aus der Freisetzung der TAB PM IND-ARG-COP resultiert eine c_{24h} von etwa 19 mg/L. Wie sich bereits bei den Freisetzungsuntersuchungen des SD IND-ARG zeigte, können die unterschiedlichen Gleichgewichtskonzentrationen auf eine Kristallisation verschiedener Modifikationen aus der übersättigten Lösung beruhen (Kapitel 3.2.6). Bei den hier durchgeführten Untersuchungen erfolgte aufgrund des geringen Übersättigungsgrads eine geringe Kristallisation, weshalb die erhaltenen Präzipitate nicht isoliert und hinsichtlich ihrer Festphaseneigenschaften untersucht werden konnten.

Es ist anzunehmen, dass die Kristallisation des aus den TAB PM IND-ARG-COP freigesetzten IND durch vorhandene Nuklei in der stabilen γ-Modifikation erfolgt, wie es für die TAB PM IND-ARG beschrieben wurde. Aufgrund der lösungsvermittelnden Eigenschaften des COP beträgt die c_{24h} das 3,2-fache der Löslichkeit des γ-IND. Die Freisetzung aus den koamorphen Pulvern unter extremen non-Sinkbedingungen führt, wie erwähnt, zur Kristallisation des IND in der metastabilen α-Modifikation. Da es während der Freisetzung unter Verwendung der geringeren Probenmenge zu einer weniger stark ausgeprägten Übersättigung und einer langsamen Kristallisation kommt, wäre das Auftreten anderer Modifikationen möglich. Die ähnlich verlaufenden Freisetzungsprofile der Tabletten lassen vermuten, dass sich dieselbe Modifikation ausbildet. Die Freisetzung aus den Pulvern der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen erfolgt bei Erreichen einer vergleichbaren c_{max} schneller. Die anschließende Konzentrationsabnahme erfolgt jedoch langsamer. Demnach könnte die Kristallisation des IND in einer anderen Modifikation erfolgen, wodurch die höheren Werte der c_{24h} zu erklären wären.

Die Freisetzungsuntersuchungen der Tabletten machen deutlich, dass bereits eine physikalische Mischung aus IND, ARG und COP den Tabletten mit koamorphem IND-ARG überlegen ist. Dies ist zum einen auf die *in situ*-Amorphisierung, vor allem aber auf die Löslichkeitsverbesserung des IND durch das COP zurückzuführen. Durch die Kombination des koamorphen IND-ARG mit COP wird eine weitere Verbesserung der Freisetzungseigenschaften aus den Tabletten erzielt. Diese Formulierung zeigt das größte Potential bei ausreichender Permeabilität *in vivo* eine hohe Resorption und somit Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs zu erreichen.

3.3.8 Stabilitätsuntersuchungen

Um die physikalische Stabilität über die Lagerungszeit zu untersuchen, wurden die extrudierten und sprühgetrockneten koamorphen Produkte, die Tablettiermischung mit HME IND-ARG-COP sowie die daraus hergestellten Tabletten bei 25 °C und 40 °C über Trockenmittel gelagert (Kapitel 6.3.22). Aufgrund der hydrolytischen Zersetzung des IND in Anwesenheit von ARG bei höherer relativer Feuchte (Kapitel 3.2.7) wurde auf eine Lagerung bei 25 °C/60 % r.F. verzichtet. Alle Proben wurden in regelmäßigen Abständen bezüglich ihrer Festphaseneigenschaften charakterisiert. Zudem wurden die Tabletten nach 6 Monaten erneut hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens untersucht.

In den REM-Aufnahmen der extrudierten Formulierungen sind nach 6-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel (Abbildung 53A und B) keine Veränderungen gegenüber den initial untersuchten Proben festzustellen (Abbildung 40A und B). Auch das SD IND-ARG-COP liegt nach 3 Monaten weiterhin in Form von Hohlkugeln vor, wobei keine prismen- bzw. plättchenförmigen oder nadelförmigen Partikel sichtbar sind, die auf eine Kristallisation des IND hindeuten würden (Abbildung 53C). Unter dem Polarisationsmikroskop kommt es in allen Proben durch das koamorphe Material weiterhin ausschließlich zu einer Auslöschung des Lichts (Abbildung 53D, E und F). In den Röntgendiffraktogrammen werden keine charakteristischen Röntgenreflexe der kristallinen Ausgangssubstanzen detektiert (Abbildung 54). Aufgrund der Amorphizität der extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen kommt es zu einem Versatz der Basislinie. Auch in den mDSC-Thermogrammen, die nach 10 bzw. 7 Monaten aufgenommen wurden, ist kein Schmelzpeak von kristallinem IND zu erkennen (Daten nicht gezeigt). Da während der Lagerung keine Kristallisation erfolgt, ist das Vorliegen zweier amorpher Phasen sowohl im HME IND-ARG als auch im HME IND-ARG-COP über den untersuchten Zeitraum für die physikalische Stabilität nicht von Nachteil.

Die Röntgendiffraktogramme der Tabletten zeigen neben den Röntgenreflexen des Mannitols unabhängig vom angewandten Pressdruck keine zusätzlichen Reflexe des kristallinen IND oder ARG (Abbildung 54). Somit ist davon auszugehen, dass in den Tabletten innerhalb des untersuchten Zeitraums von 6 Monaten keine Kristallisation des Arzneistoffs oder der Aminosäure erfolgt.

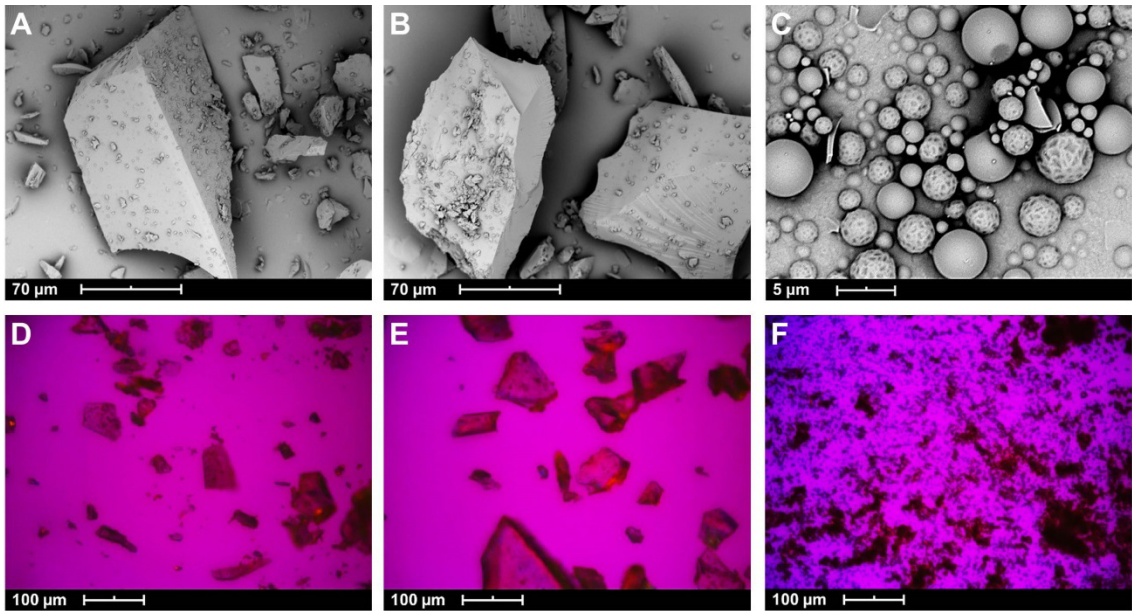

Abbildung 53: (A, B, C) Rasterelektronenmikroskopische und (D, E, F) polarisationsmikroskopische Aufnahmen von (A, D) HME IND-ARG und (B, E) HME IND-ARG-COP (1) nach 6-monatiger Lagerung sowie (C, F) SD IND-ARG-COP nach 3-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel

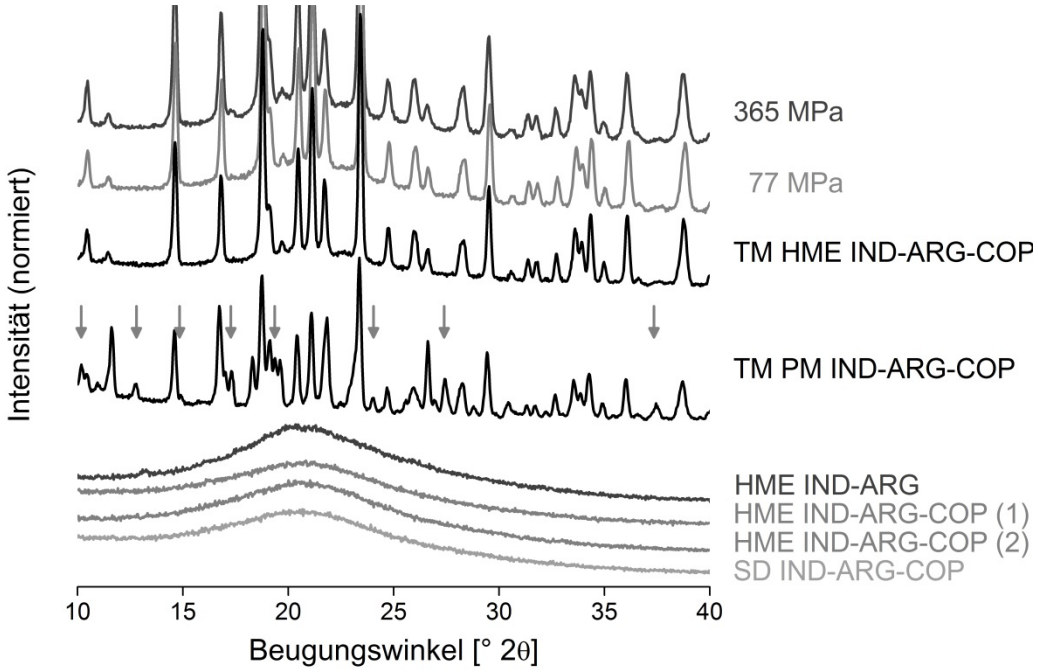

Abbildung 54: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme von TAB HME IND-ARG-COP (exemplarisch für einen Tablettierdruck von 77 MPa und 365 MPa), HME IND-ARG und HME IND-ARG-COP nach 6-monatiger Lagerung bzw. SD IND-ARG-COP nach 3-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel im Vergleich zu den Tablettiermischungen; Die Pfeile markieren charakteristische Röntgenreflexe von Indometacin bzw. Arginin.

Um eine kristallisationsbedingte Veränderung der Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten erfassen zu können, wurden die Freisetzungsuntersuchungen unter non-Sinkbedingungen nach 6 Monaten Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel wiederholt. Da das koamorphe HME IND-ARG-COP bei einem Tablettierdruck von 365 MPa die größte Kompression erfährt

und somit die Kristallisationsneigung am stärksten ist, wurden diese Tabletten für den Vergleich zur initial untersuchten Freisetzung herangezogen (Abbildung 55). Insgesamt zeigen die Stabilitätsproben ein vergleichbares Freisetzungsverhalten wie die Tabletten direkt nach der Herstellung. Es erfolgt eine schnelle Freisetzung des IND bis zu einer c_{max} von 43,5 ± 0,4 mg/L (t_{max} 50,0 ± 8,7 min). Nach 24 h wird eine Gleichgewichtskonzentration von 31,2 ± 1,1 mg/L erreicht, die mit dem initial bestimmtem Wert vergleichbar ist. Die resultierende AUC_{24h} beträgt 47,2 ± 1,2 mg/mL·min und verändert sich somit nicht über die Lagerungszeit.

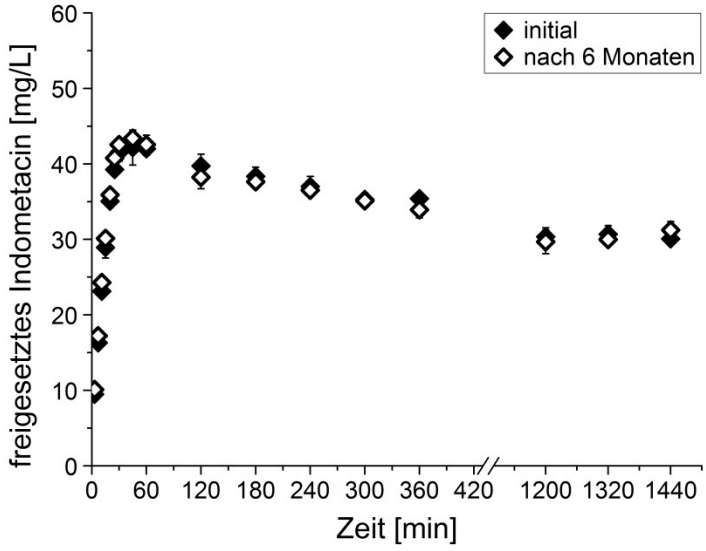

Abbildung 55: Freisetzungsprofil von TAB HME IND-ARG-COP, hergestellt mit einem Tablettierdruck von 365 MPa, nach 6-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel im Vergleich zur initial untersuchten Freisetzung; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

3.3.9 Zusammenfassung

Zunächst zeigt das Polymer-Screening, dass eine Amorphisierung von IND und ARG in Kombination mit Polymeren möglich ist. Die Freisetzungsuntersuchungen der IND-ARG-Polymer-Formulierungen im Vergleich zu IND-ARG sowie IND-Polymer-Formulierungen verdeutlichen, dass die Kombination von koamorphen Systemen mit Polymeren von Vorteil ist. Die besten Freisetzungseigenschaften werden mit COP erzielt, weshalb dieses für die Herstellung koamorpher Formulierungen mittels Extrusion verwendet wird.

Mittels Schmelzextrusion kann aufgrund des unzureichenden Energieeintrags und der kurzen Verweilzeit im Extruderzylinder weder ohne noch mit COP eine Amorphisierung der Aminosäure erreicht werden. Deshalb wurde ein Prozess entwickelt, bei dem die Aminosäure in gelöster Form eingearbeitet wird. Mit dieser Vorgehensweise kann sowohl das IND-ARG als auch das IND-ARG-COP koamorphisiert werden. Neben dem Schmelzen spielt hierbei die pH-abhängige Löslichkeit des IND eine wesentliche Rolle.

Die extrudierten koamorphen Formulierungen weisen im Vergleich zu den sprühgetrockneten Formulierungen keine Unterschiede bezüglich der molekularen Wechselwirkungen auf. Unabhängig von der Anwesenheit des COP erfolgt bei der Herstellung mittels Extrusion, so wie auch mittels Lösungsmittelverdampfung, eine Trennung der koamorphen Systeme in zwei

amorphe Phasen, was vermutlich durch Feuchtigkeit induziert wird. Im Rahmen der Sorptionsanalyse zeigt sich, dass die koamorphen Formulierungen aufgrund des ARG-Zusatzes mehr Luftfeuchtigkeit als IND-Polymer-Formulierungen sorbieren. Da dies die physikalische Stabilität negativ beeinflussen kann, sollten koamorphe Formulierungen unter trockenen Bedingungen gelagert werden.

Das extrudierte HME IND-ARG-COP wurde unter Verwendung der zuvor entwickelten Formulierung zu Tabletten weiterverarbeitet, die hinsichtlich ihres Zerfalls und der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Eine kompressionsbedingte Kristallisation des koamorphen IND-ARG-COP durch die Tablettierung bei verschiedenen Pressdrücken ist nicht anzunehmen.

Die Freisetzungseigenschaften des extrudierten IND-ARG und IND-ARG-COP sind mit denen der sprühgetrockneten Formulierungen vergleichbar. Wie in den Vorversuchen sind die IND-ARG-COP-Formulierungen dem IND-COP und IND-ARG deutlich überlegen. Das ARG ermöglicht eine hohe Übersättigung des IND im Medium, die durch das COP über einen längeren Zeitraum stabilisiert wird. Das COP verbessert außerdem die Löslichkeit des IND und hemmt das Wachstum kristallisierter Nanopartikel, die neben der Übersättigung aufgrund ihrer potentiell hohen Lösungsgeschwindigkeit zu einer verbesserten Resorption des IND führen können.

Die TAB HME IND-ARG-COP setzen durch ihre erodierenden Eigenschaften den Wirkstoff zwar langsamer frei als das HME IND-ARG-COP-Pulver, aufgrund der vergleichbaren AUCs über den physiologisch relevanten Zeitraum bringt die Weiterverarbeitung des koamorphen Materials zu Tabletten jedoch keinen Nachteil mit sich. Die Freisetzung aus den Tabletten mit einer physikalischen Mischung aus IND, ARG und COP führt, wie zuvor für die TAB PM IND-ARG beobachtet, zu einer *in situ*-Amorphisierung und somit zu einer Übersättigung des IND im Medium. Aufgrund der Löslichkeitsverbesserung durch das COP zeigt sich ein Vorteil der TAB PM IND-ARG-COP gegenüber den TAB SD IND-ARG. Die TAB HME IND-ARG-COP sind wiederum den TAB PM IND-ARG-COP in ihren Freisetzungseigenschaften überlegen und besitzen somit das größte Potential, *in vivo* die Bioverfügbarkeit des IND zu verbessern.

Das koamorphe Pulver und die daraus hergestellten Tabletten sind bei einer Lagerung unter trockenen Bedingungen über den untersuchten Zeitraum von 6 Monaten physikalisch stabil. Trotz der Phasentrennung zeigt sich kein Nachteil der extrudierten Formulierungen gegenüber den sprühgetrockneten Formulierungen. Auch die Freisetzungseigenschaften der Tabletten mit HME IND-ARG-COP verändern sich nicht über die Lagerungszeit.

3.4 Zusammenfassender Vergleich der Herstellungsverfahren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmals ein Extrusionsprozess zur Herstellung eines koamorphen Arzneistoff-Aminosäure-Systems entwickelt und die Produkte im Vergleich zu sprühgetrockneten Produkten gleicher Zusammensetzung charakterisiert. Als Modellsystem diente IND-ARG in einem stöchiometrischen Verhältnis von 1:1, entsprechend einem Massenverhältnis von 1:0,49. Um den Einfluss eines Polymerzusatzes auf die Amorphisier- und Prozessierbarkeit zu untersuchen, wurde eine IND-ARG-Polymer-Formulierung mit 20 % COP verwendet, woraus ein Massenverhältnis von 1:0,49:0,37 und eine Arzneistoffbeladung von 53,8 % resultieren. Abschließend sollen die beiden Herstellungsverfahren hinsichtlich ihrer Eignung zur Koamorphisierung von Arzneistoffen mit Aminosäuren sowie der Weiterverarbeitung der Zwischenprodukte zu Tabletten mit einem Arzneistoffanteil von 25 % diskutiert und bewertet werden.

Die Schmelzextrusion stellt neben der Sprühtrocknung die industriell bedeutsamste Methode zur Herstellung amorpher System dar. Aufgrund der Tatsache, dass Aminosäuren nur unter Zersetzung schmelzen und die hohen Temperaturen eine Kristallisation der Aminosäure im koamorphen System induzieren, ist dieser Prozess allerdings nicht zur Koamorphisierung von Arzneistoffen mit Aminosäuren geeignet. Durch die Kombination der Schmelz- mit einer Lösungsextrusion konnte jedoch ein reproduzierbarer Prozess entwickelt werden, der die Herstellung von koamorphem IND-ARG, unabhängig von der Anwesenheit eines Polymers, ermöglicht. Die extrudierten koamorphen Produkte zeigen im Vergleich zu sprühgetrockneten Produkten keine Unterschiede bezüglich der Art der auftretenden Wechselwirkungen sowie des Freisetzungsverhaltens. Von Vorteil erweist sich vor allem die während der Vakuumtrocknung entstehende Schaumstruktur, da diese im Vergleich zu Extrudatsträngen aufgrund der hohen Porosität eine Zerkleinerung des Extrusionsprodukts erleichtert.

Da die Aminosäure während des Prozesses in wässriger Lösung zugeführt wird, ist die Herstellungsmethode insgesamt jedoch als kritisch zu bewerten. So limitiert die Stabilität der Aminosäure in der Lösung die mögliche Prozessdauer des kontinuierlichen Verfahrens. Aufgrund einer möglichen Zersetzung, wie sie sich im geringen Ausmaß für IND zeigte, ist die Methode zur Amorphisierung hydrolyseempfindlicher Substanzen eher ungeeignet. Der größte Nachteil ergibt sich jedoch aus der langsamen Entfernung des zugeführten Wassers und der dadurch bedingten langen Kontaktzeit des koamorphen Systems mit Feuchtigkeit. Wie die thermische Analyse aufzeigt, führt dies im Fall des IND-ARG zur Ausbildung zweier amorpher Phasen, wohingegen durch die Sprühtrocknung einphasige Systeme erhalten werden. Die Phasentrennung erweist sich hinsichtlich der physikalischen Stabilität des koamorphen IND-ARG über den untersuchten Zeitraum sowohl für das Zwischenprodukt als auch die Tabletten nicht als Nachteil. Allerdings resultiert eine amorph-amorph-Phasentrennung meist in einer unzureichenden kinetischen Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs und somit einer vorzeitigen Kristallisation. Zudem wird die Anwendung der Herstellungsmethode auf wenige Systeme beschränkt, die in Anwesenheit von Wasser eine geringe Kristallisationsneigung des Arzneistoffs und der Aminosäure aufweisen. Es ist davon auszugehen, dass die erfolgreiche Koamorphisierung von IND mit ARG hauptsächlich durch ein Lösen des sauren IND in der basischen ARG-Lösung zustande kommt und deshalb der entwickelte Extrusionsprozess nicht zur allgemeinen Anwendung geeignet ist.

Aufgrund der aufgeführten Nachteile des entwickelten Extrusionsprozesses stellt die Sprühtrocknung die Methode der Wahl zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme dar. Dies setzt jedoch eine ausreichende Löslichkeit und chemische Stabilität der Komponenten in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit einem hohen Anteil an Wasser, der für ein Auflösen der Aminosäure notwendig ist, voraus. Da diese Lösungsmittelgemische meist keine Azeotrope bilden, kann es durch unterschiedliche Verdampfungsraten innerhalb des Trocknungsguts zu einer variablen Übersättigung der präzipitierenden Substanzen kommen. Hieraus kann eine Phasentrennung resultieren, wie sie zum Beispiel bei einer langsamen Verdampfung während der Herstellung des koamorphen IND-ARG mittels Lösungsmittelverdampfung zu beobachten war (Kapitel 3.3.4). Demzufolge muss die Zusammensetzung des zeotropen Lösungsmittelgemisches nicht nur anhand der Löslichkeit der Komponenten, sondern auch der Festphaseneigenschaften des Produkts ausgewählt werden. In diesem Zusammenhang kommt der Auswahl der optimalen Prozessparameter eine größere Bedeutung zu als bei der Verwendung von reinen organischen Lösungsmitteln bzw. azeotropen Gemischen.

Durch die Verwendung von Wasser mit einem höheren Siedepunkt und einem niedrigeren Dampfdruck im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln ergibt sich außerdem eine geringere Effizienz der Sprühtrocknung [25]. Um bei einem bestimmten Durchsatz das Lösungsmittel möglichst vollständig zu entfernen, sind ein großes Volumen an Trocknungsgas und/oder hohe Temperaturen notwendig. Letztere sind insbesondere bei Systemen mit einer niedrigen Glasübergangstemperatur, wie sie teilweise in der Literatur für koamorphe Arzneistoff-Aminosäure-Systeme beschrieben wurden, zu vermeiden. Als Restlösungsmittel ist Wasser im Gegensatz zu organischen Lösungsmitteln zwar toxikologisch unbedenklich [246], allerdings kann es, wie bereits diskutiert, die Glasübergangstemperatur und somit die physikalische Stabilität herabsetzen.

Hinsichtlich der Weiterverarbeitung der koamorphen Systeme zu einer finalen Arzneiform sind vor allem die geringe Partikelgröße, die geringe Schüttdichte sowie die meist schlechten Fließeigenschaften sprühgetrockneter Produkte zu beachten. Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Tablettenformulierung für das SD IND-ARG entwickelt werden, die eine Herstellung von Tabletten mit geeigneten mechanischen Eigenschaften und einer gleichförmigen Verteilung des Arzneistoffs ermöglichten. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass während der Tablettierung aufgrund der geringen Ansatzgröße eine manuelle Befüllung der Matrize erfolgte. Der Zusatz an hochdispersem Siliciumdioxid führte zwar zu einer Verbesserung der Fließeigenschaften der Tablettiermischung, dennoch ist diese für eine Tablettierung im Produktionsmaßstab vermutlich unzureichend. Aufgrund der kohäsiven Eigenschaften kann es während der Herstellung zu einer ungleichmäßigen Befüllung der Matrize und somit zu Schwankungen des Tablettengewichts und der Dosierung kommen. Zudem wäre es möglich, dass eine Entmischung durch Anhaften des sprühgetrockneten Materials an den Wandungen des Füllschuhs eintritt. Demnach wäre eine vorhergehende Trockengranulierung sprühgetrockneter koamorpher Materialien sinnvoll, wie es häufig für sprühgetrocknete Zwischenprodukte durchgeführt wird [247]. Da ein zusätzlicher Kompaktierungsschritt, wie von Leane et al. [36] beschrieben, eine Kristallisation provozieren kann, müssten weitere Untersuchungen zur physikalischen Stabilität der koamorphen Ausgangsmaterialien nach der Granulierung und Tablettierung durchgeführt werden.

Insgesamt empfehlen sich weitere Untersuchungen unter Verwendung verschiedener Modellsysteme, um die Eignung der Sprühtrocknung zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme allgemeiner beurteilen zu können. Darüber hinaus sollte die Entwicklung einer Screening-Methode im Vordergrund stehen, die einen hohen Durchsatz und somit eine schnelle Identifikation geeigneter Aminosäuren und Arzneistoffbeladungen erlaubt. Dies ist bei der bisher zu diesem Zweck verwendeten Kaltvermahlung aufgrund der langen Beanspruchungszeiten nicht gegeben. Zudem stellt auch das Scale up des Mahlprozesses eine Schwierigkeit dar, weshalb diese Methode zur Herstellung koamorpher Formulierungen von untergeordneter Bedeutung sein sollte. Da die Verwendung von Schmelzmethoden nicht möglich ist, sollte eine lösungsmittelbasierte Screening-Methode entwickelt werden, die bestmöglich mit dem Sprühtrocknungsprozess vergleichbar ist. Wie sich im Rahmen dieser Arbeit zeigte, ist hierbei aufgrund des Zusatzes von Wasser neben der Kristallisationsneigung der Komponenten vor allem die Verdampfungsrate des Lösungsmittelgemisches als kritisch zu betrachten.

4 Zusammenfassung

Die Bildung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme bietet die Möglichkeit zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und Löslichkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe. Im Rahmen dieser Arbeit wurden solche Systeme erstmals in eine oral applizierbare Arzneiform in Form von Tabletten überführt. Die Tabletten wurden umfassend charakterisiert, wobei deren Festphasen- und Freisetzungseigenschaften sowie die physikalische Stabilität im Vergleich zu den Zwischenprodukten im Fokus standen.

Zunächst wurden die in äquimolaren Verhältnissen mittels Sprühtrocknung hergestellten Modellsysteme Celecoxib-Arginin (CEL-ARG) und Indometacin-Arginin (IND-ARG) charakterisiert und zu Tabletten weiterverarbeitet. Das koamorphe CEL-ARG wies schwache molekulare Wechselwirkungen zwischen den Komponenten auf, woraus sich eine Glasübergangstemperatur von 67 °C ergab. Unter Berücksichtigung der Inkompatibilität von Aminosäuren mit reduzierenden Zuckern wurde eine Tablettenformulierung entwickelt, die den Arzneibuchanforderungen bezüglich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten entsprach. Die Koamorphisierung von CEL mit ARG führte zu einer unzureichenden Stabilisierung des amorphen Arzneistoffs, weshalb es in dem sprühgetrockneten Pulver während der Lagerung innerhalb eines Monats sowie bei Kontakt mit wässrigem Medium zu einer Kristallisation kam.

Für das koamorphe IND-ARG wurden hingegen starke ionische Interaktionen nachgewiesen, die in einer hohen Glasübergangstemperatur von 116 °C resultierten. Unter Verwendung der zuvor entwickelten Formulierung wurde das sprühgetrocknete Pulver zu Tabletten mit einem Arzneistoffanteil von 25 % verarbeitet, die den Arzneibuchanforderungen hinsichtlich des Zerfalls nicht überzogener Tabletten sowie der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprachen. Die Charakterisierung der Festphaseneigenschaften der Tabletten war in dem Mehrkomponentengemisch problematisch, weshalb die Freisetzungsuntersuchungen als Surrogattest zur Beurteilung der physikalischen Stabilität des koamorphen Systems in den Tabletten herangezogen wurden.

Freisetzungsuntersuchungen unter Sinkbedingungen zeigten, dass die in der Literatur beschriebene erhöhte Lösungsgeschwindigkeit des koamorphen IND-ARG während der Freisetzung aus den Tabletten im Vergleich zu Tabletten mit einer physikalischen Mischung nicht zum Tragen kam. Dies war auf eine verlangsamte Freisetzung durch eine Erosion der Tabletten von der Oberfläche zu erklären, wobei insgesamt die Anforderungen an schnellfreisetzende Arzneiformen erfüllt wurden. Unter non-Sinkbedingungen wurde sowohl bei der Freisetzung aus dem Pulver als auch den Tabletten eine Übersättigung erreicht. Die Flächen unter der Kurve waren vergleichbar, weshalb sich kein Nachteil aus der Weiterverarbeitung zu Tabletten ergab. Interessanterweise wurde auch während der Freisetzung aus Tabletten mit einer physikalischen Mischung aufgrund einer *in situ*-Amorphisierung von IND in Anwesenheit von ARG eine Übersättigung erzielt. Insgesamt zeigten die Tabletten mit koamorphem IND-ARG jedoch das beste Übersättigungspotential. Bei der Kristallisation von IND aus den übersättigten Lösungen entstanden verschiedene Modifikationen, die umfassend charakterisiert wurden. Lagerungsversuche über einen Zeitraum von 12 Monaten zeigten, dass die Koamorphisierung

von IND und ARG in einer hohen physikalischen Stabilität des koamorphen Pulvers sowie der Tabletten resultierte, was sich in einem unveränderten Freisetzungsverhalten wiederspiegelte.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde zum ersten Mal die Eignung der Schmelzextrusion als *scale up*-fähiges Verfahren zur Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme systematisch evaluiert und die Notwendigkeit eines Polymerzusatzes für die Amorphisier- und Prozessierbarkeit beurteilt. Zunächst wurde im Rahmen eines Polymer-Screenings für das Modellsystem IND-ARG das Freisetzungsverhalten der koamorphen Formulierung, koamorpher Formulierungen mit Polymer sowie amorpher Arzneistoff-Polymer-Formulierungen unter non-Sinkbedingungen verglichen. Hierbei zeigte sich ein deutlicher Vorteil durch die Kombination von koamorphen Systemen mit Polymeren. Die besten Freisetzungseigenschaften wurden mit der IND-ARG-Polymer-Formulierung mit 20 % (m/m) Copovidon (COP) erzielt, weshalb dieses Polymer für die Extrusionsversuche verwendet wurde.

Bei der Extrusion stellte die Amorphisierung der unter Zersetzung schmelzenden Aminosäure eine besondere Schwierigkeit dar. Da sich der Ansatz, die Aminosäure während der Extrusion in der Arzneistoff- bzw. Arzneistoff-Polymer-Schmelze zu lösen, als nicht zielführend erwies, wurde ein neuartiger Prozess entwickelt, bei dem die Einarbeitung der Aminosäure in wässriger Lösung erfolgte. Hierdurch gelang sowohl ohne als auch mit COP eine erfolgreiche Koamorphisierung von IND mit ARG.

Die Produkte wurden umfassend untersucht und mit sprühgetrockneten Formulierungen gleicher Zusammensetzung verglichen. Unabhängig von der Herstellungsmethode bildeten sich in den koamorphen Systemen ionische Wechselwirkungen aus. In den extrudierten Produkten kam es jedoch zu einer feuchtigkeitsinduzierten Trennung in zwei amorphe Phasen. Oberhalb der Glasübergangstemperatur erfolgte in allen koamorphen Formulierungen eine Kristallisation der Aminosäure, wobei diese durch COP teilweise unterbunden wurde. Das extrudierte IND-ARG-COP wurde zu Tabletten weiterverarbeitet, die ebenfalls charakterisiert wurden.

Die Freisetzungseigenschaften des extrudierten IND-ARG bzw. IND-ARG-COP unter non-Sinkbedingungen waren mit denen der sprühgetrockneten Formulierung vergleichbar, wobei das Übersättigungspotential durch den Zusatz des lösungsvermittelnden COP weiter verbessert wurde. Die Freisetzung aus den Tabletten erfolgte zwar langsamer, aber die vergleichbaren Flächen unter der Kurve zeigten auf, dass die Weiterverarbeitung des koamorphen Materials unter Aufrechterhaltung des Übersättigungspotentials möglich ist. Während der Freisetzung aus den Tabletten mit einer physikalischen Mischung aus IND, ARG und COP trat ebenfalls eine Übersättigung ein, die erneut auf eine *in situ*-Amorphisierung von IND zurückzuführen war. Aufgrund der Löslichkeitsverbesserung durch das COP zeigte die physikalische Mischung einen Vorteil gegenüber den Tabletten mit koamorphem IND-ARG. Insgesamt waren jedoch die Tabletten mit koamorphem IND-ARG-COP in ihren Freisetzungseigenschaften deutlich überlegen. Hinsichtlich der physikalischen Stabilität zeigte sich trotz der Phasentrennung kein Nachteil der extrudierten Formulierungen gegenüber den sprühgetrockneten Formulierungen und das Freisetzungsverhalten der Tabletten blieb über den untersuchten Zeitraum von 6 Monaten stabil.

Abschließend wurden die angewandten Herstellungsmethoden hinsichtlich ihrer Eignung zur Koamorphisierung von Arzneistoffen mit Aminosäuren sowie der Weiterverarbeitung der Zwischenprodukte zu Tabletten bewertet. Aufgrund der schnelleren Entfernung des Wassers stellte sich hierbei die Sprühtrocknung als Methode der Wahl heraus.

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit wertvolle Erkenntnisse über die physikalische Stabilität koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme in Tabletten sowie deren Potential zur Löslichkeitsverbesserung von Arzneistoffen erlangt. Durch die Kombination mit einem Polymer wurde eine vielversprechende Möglichkeit eröffnet, um bei einer hohen Arzneistoffbeladung von über 50 % (m/m) die Freisetzungseigenschaften koamorpher Systeme weiter zu verbessern.

5 Summary

The preparation of co-amorphous drug-amino acid systems is a promising approach for enhancing the dissolution rate and solubility of poorly water-soluble drugs. In this work, these systems were converted into a solid oral dosage form, namely tablets, for the first time. The final drug products were comprehensively characterized, focussing on the solid-state and dissolution properties as well as the physical stability compared to the intermediates.

First, the model systems celecoxib-arginine (CEL-ARG) and indomethacin-arginine (IND-ARG), which were prepared in an equimolar ratio by spray drying, were characterized and downstream processed to tablets. Co-amorphous CEL-ARG exhibited weak molecular interactions between the components of the system resulting in a glass transition temperature of 67 °C. Taking the incompatibility between amino acids and reducing sugars into account, a tablet formulation was developed, which fulfilled the pharmacopoeial requirements regarding the disintegration of uncoated tablets. The co-amorphization of CEL with ARG finally caused an insufficient stabilization of the amorphous drug and therefore a crystallization of the spray dried material during storage over one month as well as after contact with aqueous medium.

In contrast, strong ionic interactions were found for co-amorphous IND-ARG resulting in a high glass transition temperature of 116 °C. By using the previously developed tablet formulation, the spray dried material was further processed to tablets with a drug load of 25 %, which met the pharmacopoeial requirements concerning the disintegration of uncoated tablets as well as the uniformity of dosage units. Due to the difficulty of determining solid-state changes in the final multicomponent drug product, dissolution tests were used as surrogate test to monitor the physical stability of the co-amorphous system within the tablets.

Dissolution tests under sink conditions showed an immediate drug release characteristic from the tablets, whereas the increased dissolution rate of IND-ARG described in literature before was not beneficial compared to tablets with a physical mixture of IND and ARG. This could be explained by a slower drug release resulting from the eroding properties of the tablets containing the spray dried material. Under non-sink conditions, a supersaturation was achieved with the powder as well as the tablets and the comparable areas under the curve demonstrated that the downstream processing did not constitute a disadvantage. Interestingly, a supersaturation was also obtained during the dissolution of tablets containing the physical mixture, evolving from an *in situ*-amorphization of IND in presence of ARG. However, tablets containing co-amorphous IND-ARG showed the best supersaturation potential. During the crystallization of IND from the supersaturated solutions different polymorphic forms were obtained, which were thoroughly characterized. Stability studies over 12 months revealed that the co-amorphization of IND with ARG led to a high physical stability of the co-amorphous powder as well as of the tablets, resulting in an unaltered dissolution profile.

In further studies, the suitability of hot melt extrusion as a scalable method to manufacture co-amorphous drug-amino acid systems was systematically examined and the need for an addition of a polymer for the amorphization and processability was evaluated. In the course of a polymer-screening for the model system IND-ARG, the non-sink dissolution behaviour of the co-amorphous formulation, co-amorphous formulations with polymer and amorphous drug-

polymer-formulations was comparatively investigated. By combining the co-amorphous system with a polymer a distinct advantage could be achieved over the neat co-amorphous system. The most promising dissolution properties were obtained with the IND-ARG-polymer formulation containing 20 % of copovidone (COP) and this polymer was thus selected for the hot melt extrusion feasibility study.

Co-amorphization of IND and ARG by hot melt extrusion posed a difficult challenge due to the fact that amino acids melt under degradation at high temperatures. Since the amino acid could not be completely converted into its amorphous form by dissolving it during the extrusion process in the melt of the drug or the drug-polymer-mixture, respectively, a novel approach was developed. By incorporating the amino acid in aqueous solution, a successful co-amorphization of IND and ARG was achieved without as well as with COP.

The obtained products were characterized in comparison to spray dried formulations with the same compositions. Regardless of the preparation method used, ionic interactions between IND and ARG could be generated in the co-amorphous system. However, a moisture-induced phase separation into two amorphous phases was observed in the co-amorphous formulations prepared by extrusion. Overall, a crystallization of the amino acid was observed at temperatures above the glass transition, which could be partly prevented by the addition of COP. The extruded IND-ARG-COP was further processed to tablets, which were extensively characterized.

Comparable non-sink dissolution profiles were obtained for extruded and spray dried IND-ARG or IND-ARG-COP, respectively, whereas the supersaturation potential could be further improved by the addition of the solubilizing COP. Despite a slower drug release from tablets, comparable areas under the curve were obtained, again demonstrating that the supersaturation potential of the co-amorphous formulation could be maintained during the downstream processing. A supersaturation was also obtained during the dissolution of tablets with a physical mixture of IND, ARG and COP, which was again related to an *in situ*-amorphization of the drug. Due to the solubilizing properties of COP, tablets with a physical mixture showed an improved dissolution behaviour compared to co-amorphous IND-ARG, whereas the tablets with co-amorphous IND-ARG-COP provided the overall best dissolution properties. Despite the phase separation in the extruded products, both the spray dried and extruded co-amorphous formulations exhibited a high physical stability and, in the case of tablets, an unaltered dissolution behaviour over the investigated time period of 6 months was shown.

Finally, the suitability of the preparation methods for successful co-amorphization of drugs with amino acids as well as the downstream processing of the intermediates to tablets was assessed, emphasizing spray drying as method of choice since it allows a fast evaporation of water.

In summary, valuable findings were obtained regarding the physical stability of co-amorphous drug-amino acid systems within tablets and their potential for enhancing drug solubility. The addition of a polymer opened up a promising opportunity for a further improvement of the dissolution behaviour of co-amorphous systems by maintaining the advantage of a high drug loading of more than 50 % (w/w).

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Tabelle 21: Verwendete Arzneistoffe und Aminosäuren

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Celecoxib	2CKM1005	Cadila Pharmaceuticals, Ankleshwar, Indien
Indometacin[*)]	03582401712 14I25-B02-307200	Teva, Caronno Pertusella, Italien Fagron, Uitgeest, Niederlande
L-Arginin	4Y013389/4B016070 07H16-N01	AppliChem, Darmstadt, Deutschland Fagron, Barsbüttel, Deutschland
L-Tryptophan	2161630602	Evonik Rexim, Ham, Frankreich

[*)] Aufgrund der Lichtempfindlichkeit (Verfärbung) von Indometacin wurden alle Proben vor Licht geschützt gelagert.

Tabelle 22: Für die Herstellung amorpher Systeme verwendete Lösungsmittel

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Aceton, HPLC Qualität	diverse	Sigma-Aldrich, Poole, Großbritannien
Milli-Q® Wasser	–	Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland
Wasser, gereinigt	–	eigene Herstellung durch Destillation

Tabelle 23: Für die Herstellung amorpher Systeme verwendete Polymere

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
basisches Butylmethacrylat-Copolymer	Eudragit® EPO	G140531533	Evonik, Darmstadt, Deutschland
Hydroxypropylcellulose	Nisso HPC-SSL	116030-NJ300	Nippon Soda, Tokio, Japan
Hydroxypropylmethylcellulose	Pharmacoat® 603	0118465	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Hydroxypropylmethylcellulose-Acetat-Succinat	Aqoat® AS LF	2123321	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Polyvinylpyrrolidon K30	Kollidon® K30	17933256PO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Polyvinylcaprolactam-Polyvinylacetat-Polyethylenglycol-Copolymer	Soluplus®	87637347GO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Polyvinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer	Kollidon® VA 64	15036856PO	BASF, Ludwigshafen, Deutschland

Tabelle 24: Für die Tablettierung verwendete Hilfsstoffe

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Croscarmellose-Natrium	Ac-Di-Sol® SD-711	T1004C T046C	FMC Bio Polymer, Brüssel, Belgien
Crospovidon	Kollidon® CL	01107829U0	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
hochdisperses Siliciumdioxid	Aerosil® 200	000044953	Evonik, Hanau, Deutschland
Magnesiumstearat	Parteck® LUB MST	K42017563111	Merck, Darmstadt, Deutschland
Mannitol	Parteck® M200	M680719112	Merck, Darmstadt, Deutschland
silifizierte mikrokristalline Cellulose	Prosolv® SMCC HD 90	D9S8030	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland

Tabelle 25: Für die Analytik verwendete Substanzen

Substanz	Charge	Bezugsquelle
Acetonitril, HPLC Qualität	diverse	VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Ammoniumchlorid, ≥ 99,5 % Ph.Eur.	062181197	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
4-Chlorbenzoesäure, 99 %	A0115598	Acros Organics, New Jersey, USA
Ethanol, Reagenzqualität	–	–
Dinatriumhydrogenphosphat x 12 H_2O	diverse	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Ethylendiamintetraessigsäure, 0,1 M (aus Roti® Volum EDTA-Dinatriumsalz-Lösung)	06350114	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Hydranal®-Composite 5	SZBE1220V	Sigma-Aldrich, Poole, Großbritannien
Hydranal®-Water Standard 10,0	SZBB0670V	Sigma-Aldrich, Poole, Großbritannien
Kaliumchlorid	0238	Grüssing, Filsum, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	diverse	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
Kaliumhydroxid, 0,1 M	diverse	Grüssing, Filsum, Deutschland
Methanol, wasserfrei (Hydranal®)	SZBC363AV	Sigma-Aldrich, Poole, Großbritannien
Natriumbromid	1K004301	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxid, 1 M (aus ConVol® Normadose NaOH Konzentrat)	14030001	VWR, Leuven, Belgien
ortho-Phosphorsäure, ≥ 85 % p.a.	269103931	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Salzsäure, 1M	diverse	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Wasser, gereinigt	–	eigene Herstellung durch Destillation

6.2 Herstellungsmethoden

6.2.1 Sprühtrocknung[3]

Das sprühgetrocknete Material (Tabelle 26) wurde entsprechend einer Methode von Jensen et al. [78] hergestellt. Dies erfolgte unter Verwendung eines B-290 Minisprühtrockners mit Entfeuchter (B-296) unter Inertgasatmosphäre (B-295, alle Büchi, Flawil, Schweiz). Für die Herstellung der Arzneistoff-Aminosäure-Lösung wurde der Arzneistoff in Aceton und, falls verwendet, die Aminosäure in MilliQ- bzw. destilliertem Wasser gelöst. Anschließend wurden die beiden Lösungen gemischt. Das Lösungsmittel bestand zu 70 % (V/V) aus Aceton und zu 30 % (V/V) aus Wasser, wobei die Ansatzgröße 250 mL betrug. Für Zubereitungen, die Polymer enthalten, wurde dieses ebenfalls in Aceton gelöst. Der Feststoffanteil lag für SD CEL-ARG und SD IND-ARG bei 40 mg/mL, für SD IND-ARG-COP bei 50 mg/mL, und für SD IND-COP bei 75 mg/mL. Die Lösungen wurden bei einer Sprührate von 6 mL/min sprühgetrocknet, wobei der Volumenstrom des Trocknungsgases 28 m³/h (CEL-Formulierung) bzw. 40 m^3/h (IND-Formulierungen) und der des Sprühgases 750 L/h (CEL-Formulierung) bzw. 667 L/h (IND-Formulierungen) betrug. Die Eingangstemperatur lag bei etwa 90 °C und die resultierende Ausgangstemperatur bei etwa 50 °C. Die verwendete Zweistoffdüse hatte einen Durchmesser von 0,7 mm (SD CEL/IND-ARG) bzw. 1,4 mm (SD IND-ARG-COP und SD IND-COP). Die Produkte wurden bei 25 °C in Duma® Twist-Off Dosen mit integriertem Trockenmittel (PE-HD, IB35015, Gerresheimer, Düsseldorf, Deutschland) gelagert.

Tabelle 26: Übersicht der sprühgetrockneten Formulierungen; Zusammensetzung [%]

	SD CEL-ARG	SD IND-ARG	SD IND-ARG-COP	SD IND-COP I
IND/CEL	68,6	67,3	53,8	72,9
ARG	31,4	32,7	26,2	–
COP	–	–	20,0	27,1

6.2.2 Schmelzextrusion

Zur Schmelzextrusion wurde ein Pharmalab 16 HME Zweischneckenextruder (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Schneckendurchmesser D von 16 mm und einer Länge von 40 D (640 mm) verwendet. Der Durchmesser der Düse betrug 3,0 mm. Die verwendeten Pulvermischungen wurden in einem Turbula®-Mischer (T2A, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) mit 50 U/min für 20 min gemischt (Ansatzgröße: 300 bis 500 g) und anschließend mithilfe eines gravimetrischen Pulverdosierers (K-CL-24-KT 20, K-Tron, Niederlenz, Schweiz) in den Extruderzylinder überführt.

Erfolgte die Zugabe der Aminosäure als Lösung, so wurde zunächst die Aminosäure in demineralisiertem Wasser mit einer Temperatur von 70 °C unter Rühren gelöst (Konzentration: 23 % (m/m); Ansatzgröße: 200 bis 500 g). Die Lösung wurde während des gesamten

[3] Die Herstellung von SD CEL-ARG und SD IND-ARG erfolgte durch Frau Dr. K.T. Jensen und Herrn L.I. Blaabjerg am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen (Dänemark). SD IND-ARG-COP und SD IND-COP wurden eigenständig am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hergestellt.

Herstellungsprozesses auf einer Heizplatte mit etwa 100 U/min gerührt (MR Hei-Standard, Heidolph, Schwabach, Deutschland) und mittels Kontaktthermometer auf 70 °C temperiert (VT-5, IKA, Staufen, Deutschland). Die Flüssigkeit wurde mit einer Schlauchquetschpumpe (Ismatec® IPC, Idex, Wertheim, Deutschland) durch eine Düse mit einem Innendurchmesser von 2,4 mm in den Extruderzylinder dosiert. Um ein Auskristallisieren der Aminosäure in den Schläuchen zu vermeiden, erfolgte die Weiterleitung über Edelstahlrohre (Innendurchmesser ca. 1,8 mm), welche mithilfe eines Heißluftföns aufgewärmt wurden. Als Verbindung dienten Schlauchstücke (PharMed® BPT, 1,85 mm Innendurchmesser, Pro Liquid, Überlingen, Deutschland). Für den Übergang in die Düse wurde ein Fluorelastomer-Schlauch (Iso-Versinic®, Innendurchmesser 3 mm, Saint-Gobain, Charny, Frankreich) verwendet.

Zur Herstellung unter Verwendung von Vakuum wurde ein Teflonadapter (eigene Fertigung, Feinmechanik, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland) an der Entgasungsöffnung fixiert. Dieser war über einen Vakuumschlauch mit einer Membran-Vakuumpumpe (Saugvermögen: 1,7 m³/h, MZ 2C, Vacuubrand, Wertheim, Deutschland) verbunden. Dazwischen befand sich eine Woulffsche Flasche (Fassungsvermögen: 500 mL) mit einem Manometer (beide Rettberg, Göttingen, Deutschland).

Während des Herstellungsprozesses wurden die Temperaturen der einzelnen Heizelemente, die Schneckendrehzahl sowie die Pulver- und Flüssigdosierrate variiert (Kapitel 3.3.3). Extrudatstränge wurden bei Raumtemperatur abgekühlt, wohingegen niedrigviskose Produkte in Aluminiumschalen aufgefangen und für 2 h bei 40 °C unter reduziertem Druck (< 50 mbar) getrocknet wurden (Heraeus® Vacutherm, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland). Die erhaltenen Schäume wurden in einer rauen Reibschale mit einem Pistill zerkleinert und durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 315 µm gegeben.

6.2.3 Lösungsmittelverdampfung

Die Herstellung amorpher Systeme erfolgte im Kleinmaßstab mittels Lösungsmittelverdampfung. Hierzu wurden 400 mL einer Arzneistoff-Aminosäure-Lösung mit einem Feststoffanteil von 40 mg/mL hergestellt (Kapitel 6.2.1). Für aminosäurefreie Systeme betrug der Feststoffanteil 26,8 mg/mL. Die Polymere wurden mit dem jeweils entsprechenden Feststoffanteil in 50 mL gelöst. Als Lösungsmittel diente eine Mischung aus 70 % (V/V) Aceton und 30 % (V/V) destilliertem Wasser bzw. für aminosäurefreie Systeme reines Aceton. Für HPMC wurde ausschließlich destilliertes Wasser als Lösungsmittel verwendet. 8 mL der Arzneistoff-Aminosäure-Lösung bzw. 7,29 mL (72,9 % Indometacin) oder 5,38 mL (53,8 % Indometacin) der reinen Arzneistofflösung wurden mit 2 bzw. 2,71 mL oder 4,62 mL der Polymerlösung in einer Aluminiumschale gemischt. Diese Mischung wurde bei 40 °C in einem Vakuumtrockenschrank für insgesamt 4 h getrocknet (Heraeus® Vacutherm, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland). Nach 2 h wurde der Druck von 800 mbar auf 200 mbar reduziert, um restliches Wasser zu entfernen. Zusätzlich wurden jeweils 500 µL der Lösung auf Objektträger gegeben. Nach dem Trocknen wurden diese bei 25 °C und 40 °C über Silicagel gelagert und nach verschiedenen Lagerungszeiten mit einem Polarisationsmikroskop (Kapitel 6.3.17) untersucht.

6.2.4 Herstellung von amorphem Celecoxib/Indometacin

Etwa 5 g Arzneistoff wurden in einem Trockenschrank (Heraeus® Vacutherm, Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) bei 180 °C geschmolzen und in ein Becherglas mit flüssigem Stickstoff gegossen.

6.2.5 Herstellung von α-Indometacin

Die Herstellung der α-Form des Arzneistoffs Indometacin erfolgte in Anlehnung an eine Methode von Kaneniwa et al. [248]. Hierfür wurden 4 g γ-Indometacin in 200 mL Ethanol gelöst, welcher auf 50 °C temperiert war. Durch Zugabe von 150 mL destilliertem Wasser kam es zur Ausfällung von α-Indometacin. Das Präzipitat wurde abfiltriert (Cellulosenitrat-Membranfilter, 1 µm Porengröße, Whatman, Maidstone, Vereinigtes Königreich) und bei 30 °C unter einem reduziertem Druck von unter 50 mbar getrocknet.

6.2.6 Herstellung physikalischer Mischungen

Die physikalischen Mischungen wurden in Ansatzgrößen von 2 bis 5 g hergestellt. Hierfür wurden die Substanzen in ein Schnappdeckelglas eingewogen und mit einem Turbula®-Mischer (T2A, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) 10 min bei 50 U/min gemischt.

6.2.7 Tablettierung

Zur Herstellung der Tablettiermischungen (Tabelle 27) wurde das koamorphe Pulver bzw. der Arzneistoff mit 2,6 bzw. 2,1 % hochdispersem Siliciumdioxid (entspricht 1,0 % des Tablettengewichts) durch ein Sieb mit einer lichten Maschenweite von 1000 µm gegeben. Der entsprechende Anteil dieser Vormischung wurde nach Zugabe von Mannitol, Croscarmellose-Natrium und, falls verwendet, Arginin und Copovidon mit einem Turbula®-Mischer (T2A, W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) mit 50 U/min 20 min gemischt. Nach der Zugabe von Magnesiumstearat wurde weitere 2 min gemischt. Das zur Tablettierung verwendete Arginin wurde zuvor mit einem Pistill in einer rauen Reibschale zerkleinert. Die Ansatzgröße betrug 25 bzw. 40 g. Für die Vorversuche mit SD CEL-ARG wurden 2 g der Tablettiermischungen ohne Vormischung hergestellt, da nur eine geringe Substanzmenge zur Verfügung stand.

Die Tablettiermischungen wurden bei 21 °C/45 % r.F. an einer Rundläuferpresse (PressIMA MX Eu-B/D, IMA Kilian, Köln, Deutschland) zu Tabletten verpresst. Hierfür wurde ein biplaner Tablettierstempel (Ritter Pharma-Technik, Stapelfeld, Deutschland) mit einem Durchmesser von 8 mm verwendet. Der Matrizentisch drehte sich mit einer Geschwindigkeit von 10 U/min. Aufgrund der geringen Ansatzgröße konnte kein Füllschuh verwendet werden, weshalb jeweils 200 ± 2 mg der Tablettiermischung manuell in die Matrize eingefüllt wurden. Hierzu wurde die Fülltiefe auf die maximale Position eingestellt. Um verschiedene Presskräfte zu erzielen, wurde die Steghöhe variiert. Die Presskräfte wurden anhand von Dehnungsmessstreifen am Ober- und Unterstempel überwacht und mit der Software MS3200 (Version 2.02, IMA Kilian, Köln, Deutschland) aufgezeichnet. Die resultierenden Pressdrücke wurden aus den Presskräften und der Fläche des Tablettierstempels (50,3 mm^2) berechnet. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Pressdrücke am Oberstempel für die ersten zehn Tabletten.

Tabelle 27: Übersicht der hergestellten Tablettiermischungen (TM); Zusammensetzung [%]

	TM IND	TM SD IND-ARG	TM PM IND-ARG	TM HME IND-ARG-COP	TM PM IND-ARG-COP
SD IND-ARG	–	37,2	–	–	–
HME IND-ARG-COP	–	–	–	46,5	–
IND (kristallin)	25,0		25,0	–	25,0
ARG (kristallin)	–	–	12,2	–	12,2
COP	–	–	–	–	9,3
Mannitol	68,0	55,8	55,8	46,5	46,5
Croscarmellose-Natrium	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
hochdisperses Siliciumdioxid	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Magnesiumstearat	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

6.3 Analytische Methoden

6.3.1 Partikelgrößenverteilung

Laserdiffraktometrie

Zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung von Pulvern wurde ein Laserdiffraktometer (Helos H1402+, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) mit einem Helium-Neon-Laser ($\lambda = 632{,}8$ nm) verwendet. Im Messbereich von 0,5/1,8 bis 350 µm wurde die Fourier-Linse R4 mit einer Brennweite von 200 mm gewählt. Die Proben wurden mittels Trockendispergiereinheit (Rodos, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) über eine Dosierrinne (Vibri, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) bei einer Förderrate von 80 % zugeführt und mit Druckluft (5 bar) dispergiert. Für die Messungen wurde so viel Material verwendet, dass die optische Konzentration bei 5 bis 10 % lag. Jede Messung wurde zweimal durchgeführt. Die Auswertung erfolgte durch die Software Windox (Version 4.0, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland).

Photonenkorrelationsspektroskopie[4]

Der hydrodynamische Durchmesser von Partikeln im Freisetzungsmedium wurde mit einem Zetasizer® NanoSeries S (Malvern Instruments, Malvern, Vereinigtes Königreich) bei einer Wellenlänge von 632,8 nm in einem Messwinkel von 173° bestimmt. Vor den Messungen wurden die Proben in Halbmikroküvetten filtriert (Minisart® RC 15, 0,45 µm, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und für 300 s bei 37 °C equilibriert. Es wurden zehn Einzelmessungen über einen Zeitraum von 60 s durchgeführt, wobei diese Messungen sechsmal wiederholt wurden. Die Auswertung erfolgte mit der Zetasizer® Software (Version 6.20, Malvern Instruments, Malvern, Vereinigtes Königreich) im *Multiple Narrow Mode* mit einer hohen Auflösung und 70 Partikelgrößenklassen. Dargestellt sind die Mittelwertkurven aus zehn Einzelmessungen. Zur Berechnung der Partikelgröße nach der Mie-Theorie wurden ein Brechungsindex von 1,33 und eine Viskosität von 0,687 mPa·s herangezogen. Der Brechungsindex der Untersuchungslösungen wurde zuvor mit einem Refraktometer (Carl Zeiss, Oberkochen, Deutschland) überprüft.

[4] Die Messungen erfolgten eigenständig am Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

6.3.2 Heliumdichte

Die Partikeldichte der Tablettiermischungen und Ausgangssubstanzen wurde mittels Heliumpyknometer (AccuPyc 1330 V2.04N, Micromeritics, Norcross, USA) bestimmt. Hierfür wurde die Probenkammer mit einem Innenvolumen von 3,5 cm^3 zu zwei Dritteln mit Pulver befüllt. Die Messungen wurden bei 25,0 ± 0,1 °C durchgeführt, wobei der Spül- und Fülldruck 134,4 kPa betrug und der Gleichgewichtsdruck 0,035 kPa. Jede Probe wurde einmal vorbereitet und fünfmal vermessen. Aus diesen fünf Messungen wurden der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Vor Beginn der Messungen wurde die Kalibrierung des Gerätes mit einer Metallkugel definierten Volumens überprüft.

6.3.3 Tablettenporosität

Die Porosität ε der Tabletten wurde aus der Heliumdichte ρ_{Helium} (Kapitel 6.3.2) der Tablettiermischungen und der scheinbaren Dichte ρ_{Schein} der Tabletten nach Gleichung 6.1 bestimmt.

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{Schein}}{\rho_{Helium}}\right) \cdot 100\ \% \qquad 6.1$$

Hierfür wurde die scheinbare Dichte aus der Tablettenmasse (d = 0,1 mg AC121S, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und dem Tablettenvolumen berechnet. Um das Volumen der biplanen Tabletten zu ermitteln, wurden der Durchmesser und die Steghöhe mit einer Schieblehre (d = 0,01 mm) vermessen. Für jeden Tablettierdruck und jede Charge wurden jeweils zehn Tabletten untersucht und der Mittelwert sowie die Standardabweichung berechnet.

6.3.4 Druckfestigkeit

Um Tabletten mit unterschiedlicher Steghöhe hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften vergleichen zu können, wurde die Druckfestigkeit σ nach Fell und Newton [249] aus der Bruchkraft, dem Tablettendurchmesser d und der Steghöhe h ermittelt (Gleichung 6.2).

$$\sigma = \frac{2 \cdot Bruchkraft}{\pi \cdot d \cdot h} \qquad 6.2$$

Die radiale Bruchkraft wurde mittels Bruchfestigkeitstester (TBH 210, Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bei einer konstanten Vorschubgeschwindigkeit von 2,3 mm/s ermittelt. Der Tablettendurchmesser und die Steghöhe wurden mithilfe einer Schieblehre (d = 0,01 mm) abgemessen. Aus den Werten von zehn Tabletten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der Druckfestigkeit berechnet.

6.3.5 Zerfallszeit

Die Zerfallszeit von Tabletten wurde mithilfe eines Zerfallstesters (DT2, Sotax, Allschwil/Basel, Schweiz) entsprechend der Arzneibuchmonographie 2.9.1 [110] in 600 ml demineralisiertem Wasser bei 37 ± 2 °C bestimmt. Der Test wurde mit sechs Tabletten unter Verwendung von Scheiben durchgeführt. Angegeben sind jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung.

6.3.6 Gehaltsbestimmung/Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen

Für die Gehaltsbestimmung wurden jeweils 75 mg Pulver in 100,0 mL des HPLC-Fließmittels gelöst und mittels HPLC analysiert (Kapitel 6.3.19).

Zur Bestimmung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprechend der Arzneibuchmonographie 2.9.40 [163] wurden etwa 100 mg Tablettiermischung in 500,0 mL bzw. eine Tablette in 1000,0 mL demineralisiertem Wasser gelöst. Der pH-Wert der Untersuchungslösungen lag bei 7,4. Die nicht löslichen Tablettierhilfsstoffe wurden abfiltriert und der Gehalt an Arzneistoff mittels HPLC-Analytik bestimmt. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden aus zehn Proben bestimmt und der Akzeptanzwert (AV) berechnet (Gleichung 6.3).

$$AV = |M - \bar{X}| + k \cdot s \qquad 6.3$$

Dabei ist $\bar{X}$ der Mittelwert der Einzelgehalte, angegeben als Prozentsatz des vorgegebenen Werts. M ist der Referenzwert, s die Standardabweichung und k die Akzeptanzkonstante (n = 10; k = 2,4). Die Gleichförmigkeit der einzeldosierten Arzneiform ist gegeben, wenn der AV ≤ 15 ist.

6.3.7 Dynamische Wasserdampfsorption und -desorption

Die Sorptions- und Desorptionseigenschaften wurden unter Verwendung eines Sorptionsprüfsystems (SPS 11, ProUmid, Ulm, Deutschland) untersucht. Die relative Feuchte wurde bei 25 °C in 10 % Intervallen von 0 bis 60 % erhöht und auf 0 % reduziert. Der Wechsel auf die nächste Stufe erfolgte, sobald die Massenänderung innerhalb von 30 min maximal 0,01 % betrug, jedoch frühestens nach 60 min. Die Maximalzeit für eine Stufe wurde mit 72 h festgelegt. Es wurden jeweils 100 bis 300 mg Probe eingewogen und im Abstand von 10 min gewogen. Die Auswertung erfolgte mit der Software SPS_4_2_2 (ProUmid, Ulm, Deutschland).

6.3.8 Karl-Fischer-Titration[5]

Der Wassergehalt wurde dreifach mit einem Karl-Fischer-Kompakttitrator (V20, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) bestimmt. Hierzu wurden 30 bis 40 mg Probe in wasserfreiem Methanol gelöst und mit Hydranal®-Composite 5 bei Raumtemperatur titriert. Zuvor erfolgte eine Kalibrierung mit Hydranal®-Water Standard 10,0 (alle Sigma-Aldrich, Poole, Großbritannien).

6.3.9 Potentiometrische Messungen mittels Ammoniakelektrode

Zur Bestimmung der Ammoniumkonzentration in Argininlösungen wurde eine Ammoniakelektrode NH 1100 (Schott Geräte, Hofheim, Deutschland) in Kombination mit einem pH-Meter (766 Calimeter, Knick, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Alkalisierlösung (1 M NaOH, 0,1 M EDTA) wurde durch Mischen zweier Maßlösungen und Verdünnen auf 1000,0 mL hergestellt. Für die Stammlösung (1285,3 mg NH_4^+/L) wurden 3,819 g Ammoniumchlorid in 1000,0 mL demineralisiertem Wasser gelöst. Durch Verdünnen wurden weitere Kalibrierlösungen über

[5] Die Messungen wurden von Frau K. Matthée am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

einen Konzentrationsbereich von 0,129 bis 128,5 mg NH_4^+/L hergestellt. Für die Kalibrierung wurden jeweils 100,0 mL Kalibrierlösung mit 10,0 mL Alkalisierlösung versetzt und unter Rühren bei ca. 23 °C vermessen. Jede Kalibrierlösung wurde dreimal vermessen (Abbildung 56).

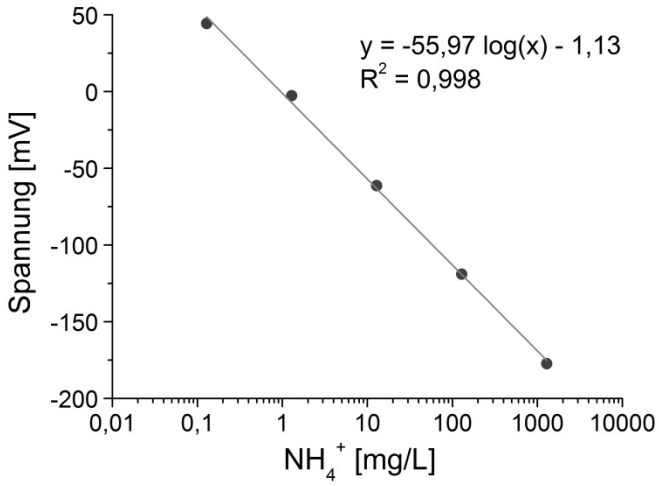

Abbildung 56: Kalibriergerade zur Bestimmung der Ammoniumkonzentration (n = 3; MW ± s)

Zur Herstellung der 23 %igen (m/m) Untersuchungslösungen (n = 3) wurde das Arginin in demineralisiertem Wasser einer Temperatur von 70 °C innerhalb von 5 min unter Rühren gelöst. Anschließend wurden die Lösungen verschlossen im Trockenschrank bei 70 °C gelagert. Nach 2, 10 bzw. 18 h wurden die Lösungen innerhalb von 5 min auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10,0 mL Alkalisierlösung versetzt und unter Rühren vermessen. Die 11,5 %igen (m/m) Vergleichslösungen (n = 3) wurden durch Lösen des Arginins in demineralisiertem Wasser hergestellt und direkt nach dem Zusatz von 10,0 mL Alkalisierlösung unter Rühren vermessen.

6.3.10 Dynamische Differenzkalorimetrie[6]

Die Thermogramme wurden mit einer DSC1 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) aufgenommen und die Daten mit der STAR^e Software (Version 9.20, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) ausgewertet. Für die Messungen wurden 2 bis 7 mg in einen 40 µL Aluminiumtiegel eingewogen (d = 0,001 mg, XP56 Mikrowaage, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) und mit einem perforierten Deckel verschweißt. Die Aufheizrate betrug 10 °C/min über den jeweils angegebenen Temperaturbereich. Als Referenz diente ein leerer Tiegel mit gelochtem Deckel. Jede Probe wurde zwei- bzw. dreimal vermessen. Das Gerät wurde zuvor mit Indium und Zink kalibriert. Für die Glasübergangstemperatur wurde der Mittelpunkt des durch die Basislinientangenten begrenzten Teils der Wendetangente herangezogen. Die Wärmekapazitätsänderung wurde aus der Differenz der Basislinientangenten berechnet. Alle weiteren thermischen Effekte wurden anhand der extrapolierten Anfangstemperatur oder, im Fall von breiteren Peaks, anhand der maximalen Peaktemperatur ausgewertet. Die angegebenen Enthalpien wurden durch Integration der Fläche des Peaks bestimmt.

[6] Die Messungen wurden von Frau K. Matthée am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

6.3.11 Temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie[7]

Die temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie erfolgte mit einer Discovery oder Q2000 DSC (beide TA Instruments, New Castle, USA). Etwa 5 mg Probe wurden in einen Aluminiumtiegel eingewogen (d = 0,001 mg, XP26 Mikrowaage, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) und mit einem Deckel verschlossen. Die Thermogramme wurden über einen Bereich von -20 bis 180 °C bei einer Aufheizrate von 2 °C/min aufgenommen. Die Temperaturmodulation erfolgte über eine Amplitude von 0,2120 °C und einer Periodendauer von 40 s. Jede Probe wurde zwei- bzw. dreimal vermessen. Die Auswertung erfolgte mit der TRIOS Software (Version 3.1.5, TA Instruments, New Castle, USA) wie in Kapitel 6.3.10 beschrieben.

6.3.12 Berechnung der theoretischen Glasübergangstemperatur

Die Berechnung der theoretischen Glasübergangstemperatur koamorpher Systeme erfolgte unter Verwendung der Gordon-Taylor-Gleichung (Gleichung 6.4) [250]:

$$T_{g12} = \frac{w_1 \cdot T_{g1} + K \cdot w_2 \cdot T_{g2}}{w_1 + K \cdot w_2} \qquad 6.4$$

wobei T_{g12} der Glasübergangstemperatur des koamorphen Systems entspricht. T_{g1} bzw. T_{g2} sind die Glasübergangstemperaturen der einzelnen Komponenten mit den Massenanteilen w_1 und w_2. Die Konstante K wurde mit Gleichung 6.5 nach Simha und Boyer [251]ermittelt:

$$K = \frac{T_{g1} \cdot \rho_1}{T_{g2} \cdot \rho_2} \qquad 6.5$$

Die Heliumdichte ρ_1 bzw. ρ_2 (Kapitel 6.3.2) wurde für die kristallinen Ausgangssubstanzen bestimmt (Celecoxib: 1,496 g/cm^3; Indometacin: 1,374 g/cm^3; Arginin: 1,331 g/cm^3).

6.3.13 Röntgenpulverdiffraktometrie

Die Röntgendiffraktogramme der Proben wurden mittels X'Pert Pro MPD Diffraktometer (PANalytical, Almelo, Niederlande) bestimmt. Hierfür wurden die untersuchten Tabletten in einer rauen Reibschale mit einem Pistill zerkleinert, wohingegen Pulver ohne weitere Vorbereitung vermessen wurden. Etwa 100 mg Probe wurden zwischen zwei Polyesterfolien eingespannt (Mylar®, 2,5 µm, Chemplex, Palm City, USA), welche im verwendeten Messbereich keine Beugungsmuster zeigten. Zur Untersuchung der Präzipitate aus den Freisetzungs-untersuchungen wurde der gesamte isolierte Rückstand vermessen. Alle Messungen erfolgten im Transmissionsmodus unter Verwendung einer Kupferanode (40 kV, 40 mA) über Kα-Strahlung (λ = 1,5406 Å). Die Diffraktogramme wurden über einen Bereich von 10° bis 50° 2θ in einem Winkelabstand von 0,0334° 2θ bei einer Geschwindigkeit von 0,0283° /s aufgenommen. Dabei rotierte die Probe mit 1 U/s um die eigene Achse. Verwendet wurde eine Divergenzblende mit ⅛° und eine Anti-Streulichtblende mit ¼° Öffnungswinkel. Jede Probe wurde mindestens zweifach vermessen. Die Aufzeichnung und Auswertung der Daten erfolgte mittels X'Pert Data Collector (Version 2.2) und X'Pert Data Viewer (Version 1.2, beide PANalytical, Almelo,

[7] Die Messungen wurden eigenständig am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen (Dänemark) und an der Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften der TH Köln durchgeführt.

Niederlande). Um die Veränderung der Röhrenintensität über die Zeit zu überprüfen, wurde täglich ein kristalliner Silicium-Kontrollstandard vermessen. Die Diffraktogramme wurden auf die Fläche dieses Kontrollstandards normiert.

6.3.14 Raman-Spektroskopie

Die Raman-Spektren wurden mit einem Raman RXN2™ Hybrid Spektrometer über ein faseroptisches System (PhAT Sonde, beide Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, USA) aufgenommen. Die Aufnahmen erfolgten über einen Bereich von 1890 bis 150 cm^{-1} bei einer Anregungswellenlänge von 785 nm unter Verwendung der iC Raman® Software (Version 4.1, Mettler Toledo & Kaiser Optical Systems, Ann Arbor, USA). In Abhängigkeit von der Detektorkapazität betrug die Expositionszeit 15 bzw. 30 s. Jede Probe wurde dreimal vermessen.

6.3.15 Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie[8]

Die FTIR-Spektren wurden mit einem MB3000 bzw. Nicolet™ 380 Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer (ABB, Quebec, Kanada bzw. Thermo Fisher Scientific, Madison, USA) aufgenommen, welches mit einer MIRacle™ bzw. Smart iTR™ Einheit (PIKE Technologies, Madison, USA bzw. Thermo Fisher Scientific, Madison, USA) zur Messung unter abgeschwächter Totalreflexion ausgestattet war. Der Messkristall bestand aus Zinkselenid bzw. Diamant. Die untersuchten Tabletten wurden in einer rauen Reibschale mit einem Pistill zerkleinert, wohingegen Pulver ohne weitere Vorbereitung vermessen wurden. Zur Fixierung der Probe diente eine Hochdruck-Anpressvorrichtung mit einem flachen Anpressstempel. Die Spektren wurden im Bereich von 1000 bis 4000 cm^{-1} mit einer Auflösung von 4 cm^{-1} aufgezeichnet und mittels Horizon MB™ bzw. Omnic™ Software (Version 3.2.5, ABB, Quebec, Kanada bzw. Version 8.1.11, Thermo Fisher Scientific, Madison, USA) ausgewertet. Während der Messungen wurde alle 4 h ein Hintergrundspektrum aufgenommen, das anschließend von jedem Spektrum abgezogen wurde, um Störungen durch die Luftfeuchtigkeit zu verringern. Die gezeigten Spektren wurden aus 64 Einzelmessungen gemittelt.

6.3.16 Fotografie

Für die Aufnahmen wurde eine digitale Spiegelreflexkamera (D300, Nikon, Tokio, Japan) mit einem 16 – 85 mm Objektiv (AF-S Nikkor, Nikon, Tokio, Japan) verwendet.

6.3.17 Polarisationsmikroskopie und Heiztischmikroskopie

Die Proben wurden mithilfe eines Polarisationsmikroskops (DM LB, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) untersucht, teilweise unter Verwendung eines Mikroskop-Heiztischs (THMS 600) mit einer Temperiereinheit (TMS 94, beide Linkam Scientific Instruments, Surrey, Großbritannien). Die Heizprofile wurden für die jeweiligen Proben angepasst. Die Fotografien wurden mit einer digitalen Spiegelreflexkamera (Kapitel 6.3.16) unter Verwendung eines

[8] Die Messungen wurden eigenständig am *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen (Dänemark) durchgeführt.

Adapters (LM-Scope TUST37C, MicroTechLab, Graz, Österreich) oder mithilfe einer digitalen Mikroskopkamera (DFC450, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) aufgenommen.

6.3.18 Rasterelektronenmikroskopie

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen erfolgten mit einem G2pro (Phenom-World, Eindhoven, Niederlande) bei verschiedenen Vergrößerungen unter Verwendung einer Beschleunigungsspannung von 5 bis 10 kV. Zuvor wurden die Proben mit einer 16 nm dicken Schicht aus Gold überzogen (MSC1T, LOT-Quantum Design, Darmstadt, Deutschland).

6.3.19 Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Der Gehalt an Indometacin und 4-Chlorbenzoesäure wurde unter Verwendung eines LaChrom Elite® Systems, bestehend aus Pumpe (L-2130), Autosampler (L-2200), Säulenofen (L-2300) und Detektor (L-2400, alle VWR Hitachi, Tokio, Japan), bestimmt. Die isokratische Trennung von Indometacin und 4-Chlorbenzoesäure erfolgte bei 40 °C über eine LiChrospher® 100 RP18 EC Säule (5 µm, 125x4,0 mm, Merck Millipore, Darmstadt, Deutschland). Für polymerhaltige Proben wurde zusätzlich eine Vorsäule verwendet (3,5 µm, 20x3,0 mm, XBridge™ C18, Waters, Eschborn, Deutschland). Als Fließmittel diente eine 50:50 (V/V) Mischung aus Acetonitril und 20 mM ortho-Phosphorsäurelösung (pH 2). Bei einer Flussrate von 1,0 mL/min wurde 4-Chlorbenzoesäure nach 2,1 min bei 240 nm und Indometacin nach 4,7 min bei 256 nm detektiert (Abbildung 57). Das Injektionsvolumen betrug 10 µL. Die Chromatogramme wurden mit der EZ Chrom Elite® Software (Version 3.3.2, Agilent, Santa Clara, USA) ausgewertet. Der Gehalt der Substanzen wurde anhand der Peakflächen bestimmt. Bei jeder Messreihe wurden mindestens fünf externe Standards unterschiedlicher Konzentrationen vermessen, um eine Kalibrierreihe zu erhalten. Hierfür wurden Indometacin (1 mg/mL) und 4-Chlorbenzoesäure (0,1 mg/mL) in Fließmittel gelöst. Die Stammlösungen wurden bei Raumtemperatur für 10 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurden diese Stammlösungen weiter auf 0,1 mg/mL bzw. 1 µg/mL verdünnt, woraus weitere Verdünnungen für die Kalibrierung erstellt wurden.

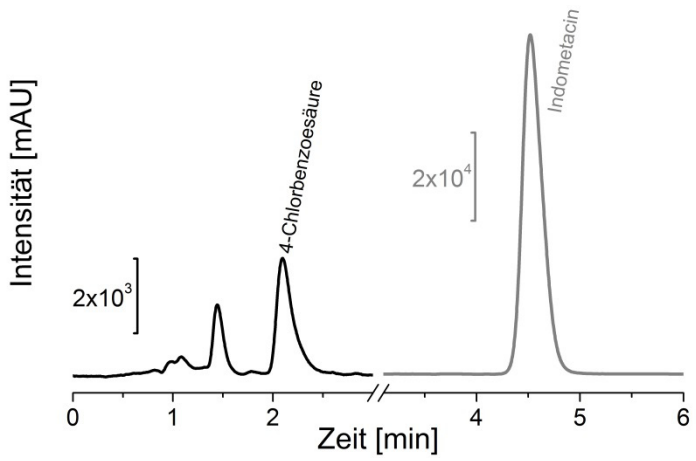

Abbildung 57: Exemplarisches Chromatogramm einer Untersuchungslösung mit TAB SD IND-ARG nach 18-monatiger Lagerung bei 25 °C/60 % r.F.; 0 bis 3 min: 240 nm, 3 bis 6 min: 256 nm. Nach 1,4 min wird vermutlich das Zersetzungsprodukt 5-Methoxy-2-methyl-3-indoylessigsäure eluiert.

Die entwickelte Methode wurde für Indometacin und 4-Chlorbenzoesäure entsprechend der ICH Richtlinie Q2(R1) [252] und einer Empfehlung der *Food and Drug Administration* [253] unter Verwendung der Laborstandards validiert (Tabelle 28). Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden entsprechend der Gleichungen 6.6 und 6.7 ermittelt:

$$Nachweisgrenze = \frac{3{,}3 \cdot \sigma}{S} \qquad 6.6$$

$$Bestimmungsgrenze = \frac{10 \cdot \sigma}{S} \qquad 6.7$$

wobei σ der Standardabweichung des Blindwerts, bestimmt aus fünf Messungen, entspricht und S der Steigung der Kalibriergeraden. Die Systempräzision wurde durch zehnmalige Injektion derselben Lösung bestimmt. Zur Ermittlung der Wiederholpräzision wurde eine Lösung bestimmter Konzentration sechsmal hergestellt und vermessen. Die Wiederfindungsrate wurde für jeweils drei Konzentrationen nach Zusatz der Tablettierhilfsstoffe und Arginin (150 µg/mL), sowie nach Zusatz von Copovidon (20 µg/mL) bestimmt. Für Indometacin wurden Lösungen mit einer Konzentration von 10, 30 und 50 µg/mL untersucht, für 4-Chlorbenzoesäure Lösungen mit einer Konzentration von 0,12, 0,20 und 0,28 µg/mL. Lösungen, die kein Indometacin bzw. keine 4-Chlorbenzoesäure enthielten, zeigten bei den entsprechenden Retentionszeiten kein Signal.

Tabelle 28: Validierung der HPLC-Methode zur Bestimmung von Indometacin und 4-Chlorbenzoesäure; VK = Variationskoeffizient

	Indometacin	**4-Chlorbenzoesäure**
Linearität	≥ 0,999	≥ 0,999
Konzentrationsbereich [µg/mL]	0,50 bis 100,00	0,12 bis 0,28
Nachweisgrenze [µg/mL]	0,14	0,01
Bestimmungsgrenze [µg/mL]	0,43	0,02
Systempräzision VK [%], n = 10	0,61 (0,5 µg/mL)	0,88 (0,12 µg/mL)
Wiederholpräzision VK [%], n = 6	0,53 (30 µg/mL)	0,86 (0,20 µg/mL)
Wiederfindungsrate [%]; n = 3; MW ± s		
Zusatz von Tablettierhilfsstoffen/ARG	100,4 ± 1,3	99,9 ± 1,8
Zusatz von COP	100,4 ± 1,4	101,1 ± 2,0

6.3.20 Löslichkeitsuntersuchungen

Um die Löslichkeit (n = 3) von Indometacin zu bestimmen, wurde ein Überschuss des Arzneistoffs zu 50 mL des jeweiligen Mediums gegeben. Die erhaltenen Suspensionen wurden für 24 h in einem temperierten Wasserbad bei 37 °C unter Verwendung eines Magnetrührers gerührt. Anschließend wurden die Proben filtriert (Minisart® RC 15, 0,45 µm, Sartorius, Göttingen, Deutschland), verdünnt und der Arzneistoffgehalt mittels HPLC (Kapitel 6.3.19) bestimmt. Das verwendete Filtermaterial wurde zuvor auf eine mögliche Sorption des

Arzneistoffs überprüft. Die argininhaltigen Medien wurden durch Verdünnen einer Arginin-Stammlösung (17,4 g/L) im jeweiligen Puffer hergestellt.

6.3.21 Freisetzungsuntersuchungen

Die Freisetzung aus Pulvern und Tabletten wurde entsprechend der Arzneibuchmonographie 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ [254] durchgeführt. Hierfür wurde eine Blattrührer-Apparatur (AT7smart, Sotax, Allschwil, Schweiz) bei 37,0 ± 0,5 °C mit einer Drehzahl von 50 U/min verwendet.

Die Freisetzung unter Sinkbedingungen erfolgte sechsfach in 900 mL Phosphatpuffer pH 6,8 (200 mM KH_2PO_4; 200 mM Na_2PO_4 x 12 H_2O). Die Proben wurden mittels einer Kolbenpumpe (CY7, Sotax, Allschwil, Schweiz) gezogen und der Arzneistoffgehalt online in 10 mm Durchflussküvetten photometrisch bestimmt (λ = 320 nm, Lambda 25 UV/Vis Spektrometer, Perkin Elmer, Massachusetts, USA). Die Daten wurden mit der WinSotax Software (Version 2.6.3, Sotax, Allschwil, Schweiz) aufgezeichnet und ausgewertet. Die Linearität wurde über einen Bereich von 3 bis 60 µg/mL mittels Kalibrierlösungen überprüft (R^2 = 0,998). Von den Tabletten wurde die mittlere Auflösungszeit (MDT) nach Gleichung 6.8 berechnet:

$$MDT = \frac{\sum_{i=0}^{\infty} \left[(c_{i+1} - c_i) \cdot \left(\frac{t_i + t_{i+1}}{2} \right) \right]}{c_\infty} \qquad 6.8$$

wobei *c* und *t* der Konzentration und Zeit aus den Freisetzungskinetiken entsprechen. c_∞ ist die Konzentration bei einer Freisetzung von annähernd 100 %.

Für die Freisetzungsuntersuchungen unter non-Sinkbedingungen wurden 900 mL Phosphatpuffer pH 4,5 (100 mM KH_2PO_4), hergestellt nach der Arzneibuchempfehlung 5.17.1 [255], verwendet. Der Probenzug erfolgte mithilfe einer Schlauchquetschpumpe (Ismatec® IPC, Idex, Wertheim, Deutschland), welche auf einen Durchfluss von 5,1 ± 0,1 mL in 30 s kalibriert wurde. Das entnommene Volumen wurde nicht durch neues Medium ersetzt. Die Proben wurden filtriert (Minisart® RC 15, 0,45 µm, Sartorius, Göttingen, Deutschland), mit Acetonitril verdünnt und mittels HPLC (Kapitel 6.3.19) analysiert. Bei Freisetzungsuntersuchungen aus Pulver wurde dieses durch Aufstreuen in das Freisetzungsmedium eingebracht. Es wurde jeweils die Menge an Pulver zugegeben, die 50 mg bzw., bei polymerhaltigen Proben, 135 mg Indometacin entspricht. Die Freisetzung im Kleinmaßstab erfolgte in 550 mL Freisetzungsmedium mit einer Probenmenge, die 82 mg Indometacin entspricht. Proben mit EPO wurden in einem gepufferten Medium mit einem pH Wert von 1,2 freigesetzt (50 mM KCl, 85 mM HCl). Nach 24 h wurden die Freisetzungsmedien filtriert (Whatman® Cellulosenitrat-Membranfilter, 1,0 µm, 47 mm Durchmesser, Whatman, Maidstone, Vereinigtes Königreich) und der Rückstand mit 50 mL demineralisiertem Wasser gespült, um restliches KH_2PO_4 zu entfernen. Anschließend wurden die Präzipitate bei 30 °C unter einem reduzierten Druck von 50 mbar getrocknet und mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (Kapitel 6.3.10), Röntgenpulverdiffraktometrie (Kapitel 6.3.13) und Rasterelektronenmikroskopie (Kapitel 6.3.18) untersucht. Alle Bestimmungen wurden dreifach durchgeführt.

6.3.22 Stabilitätsuntersuchungen

Für Stabilitätsuntersuchungen wurden die (ko)amorphen Pulver, die Tablettiermischungen und die Tabletten in Anlehnung an die ICH Richtlinie Q1A [256] jeweils bei zwei bzw. drei Bedingungen über einen Zeitraum von bis zu 18 Monaten eingelagert. Die Proben wurden offen in Exsikkatoren bei 25 °C und 40 °C über Silicagel gelagert. Die sprühgetrockneten Pulver wurden wie in Kapitel 6.2.1 beschrieben bei 25 °C in PE-HD Dosen mit integriertem Trockenmittel aufbewahrt. Zusätzlich wurden Proben offen bei 25 °C in einer Hygrostatenkammer gelagert, wobei die relative Feuchte unter Verwendung einer gesättigten Natriumbromidlösung auf 60 % eingestellt wurde. Die Proben wurden nach der Lagerung hinsichtlich ihrer chemischen Stabilität (Gehalt, Kapitel 6.3.6) und ihrer Festphaseneigenschaften mittels Röntgenpulverdiffraktometrie (Kapitel 6.3.13), Polarisationsmikroskopie (Kapitel 6.3.17) und Rasterelektronenmikroskopie (Kapitel 6.3.18) beurteilt. Des Weiteren wurden mögliche Veränderungen im Freisetzungsverhalten unter non-Sinkbedingungen (Kapitel 6.3.21) untersucht.

7 Anhang

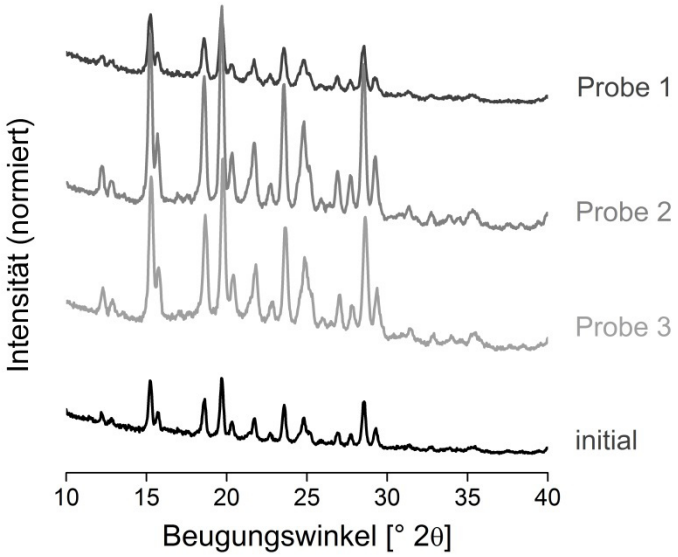

Abbildung 58: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme der Präzipitate nach 24-stündiger Freisetzung aus TAB SD IND-ARG (360 MPa) nach 12-monatiger Lagerung bei 40 °C über Trockenmittel (n = 3) im Vergleich zum Präzipitat einer initial freigesetzten Tablette; Die ungleichen Intensitäten sind durch verschiedene isolierte Probenmengen bedingt.

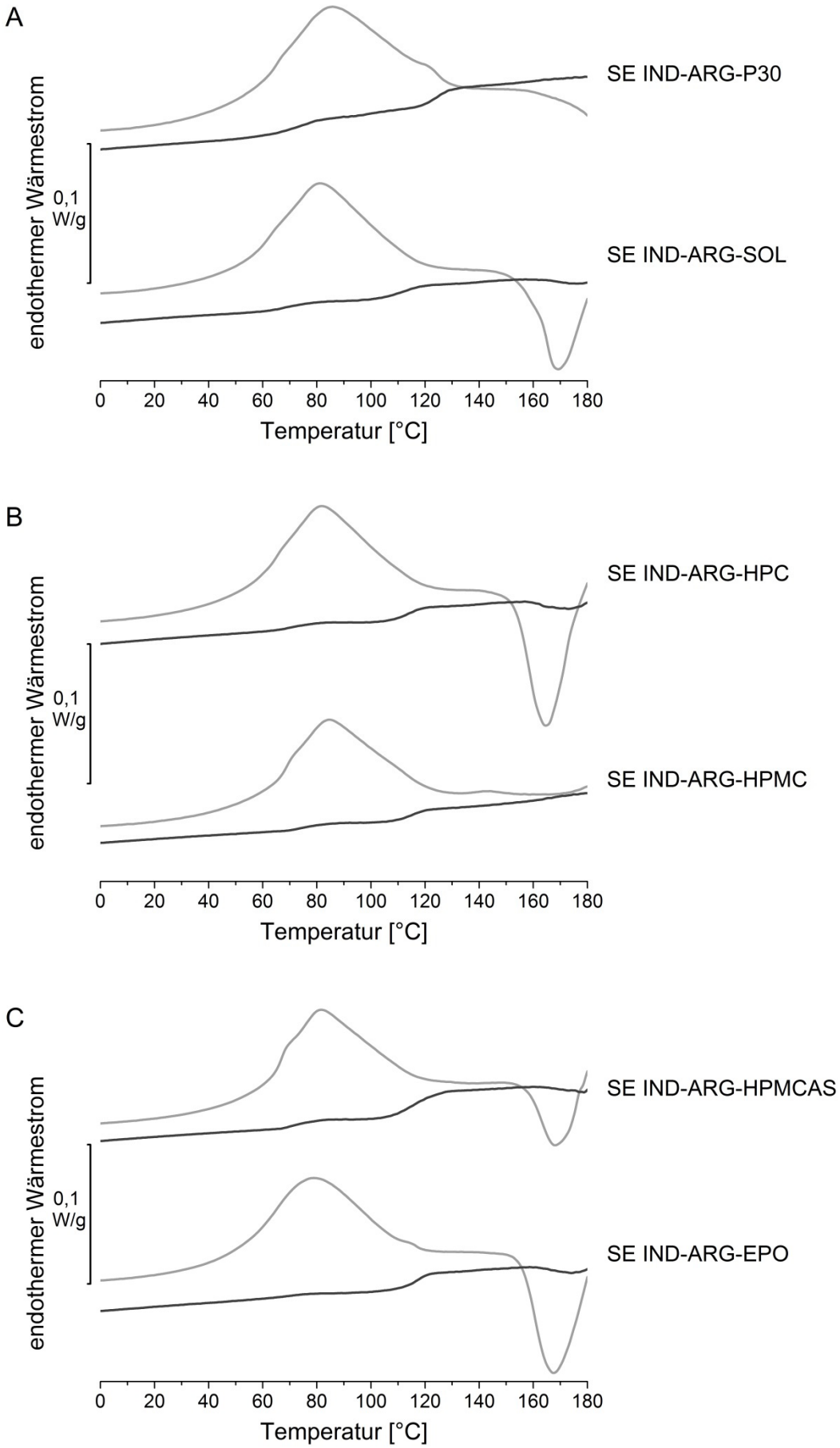

Abbildung 59: Totale (hellgrau) und reversierende (dunkelgrau) Wärmestromkurven von koamorphem IND-ARG mit verschiedenen Polymeren; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

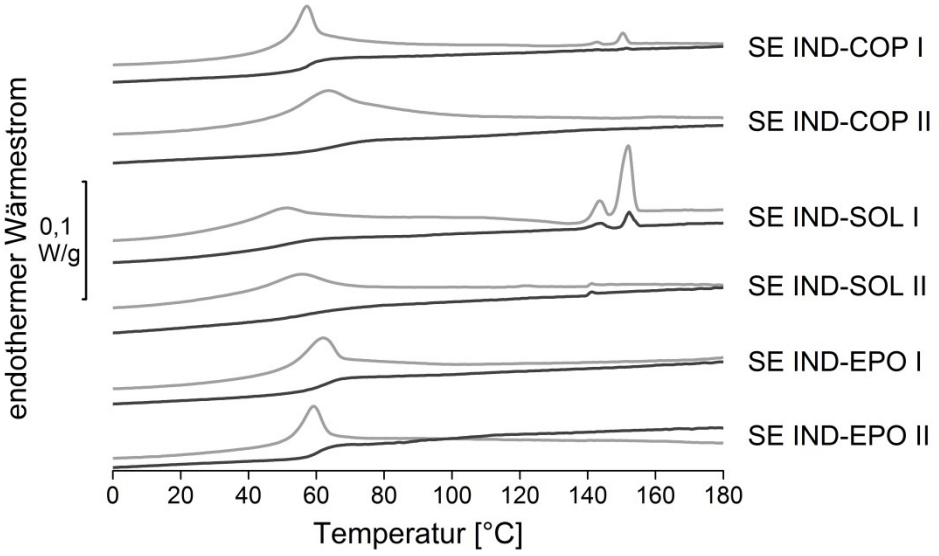

Abbildung 60: Totale (hellgrau) und reversierende (dunkelgrau) Wärmestromkurven der amorphen IND-Polymer-Formulierungen; Aufheizrate: 2 °C/min, Temperaturmodulation

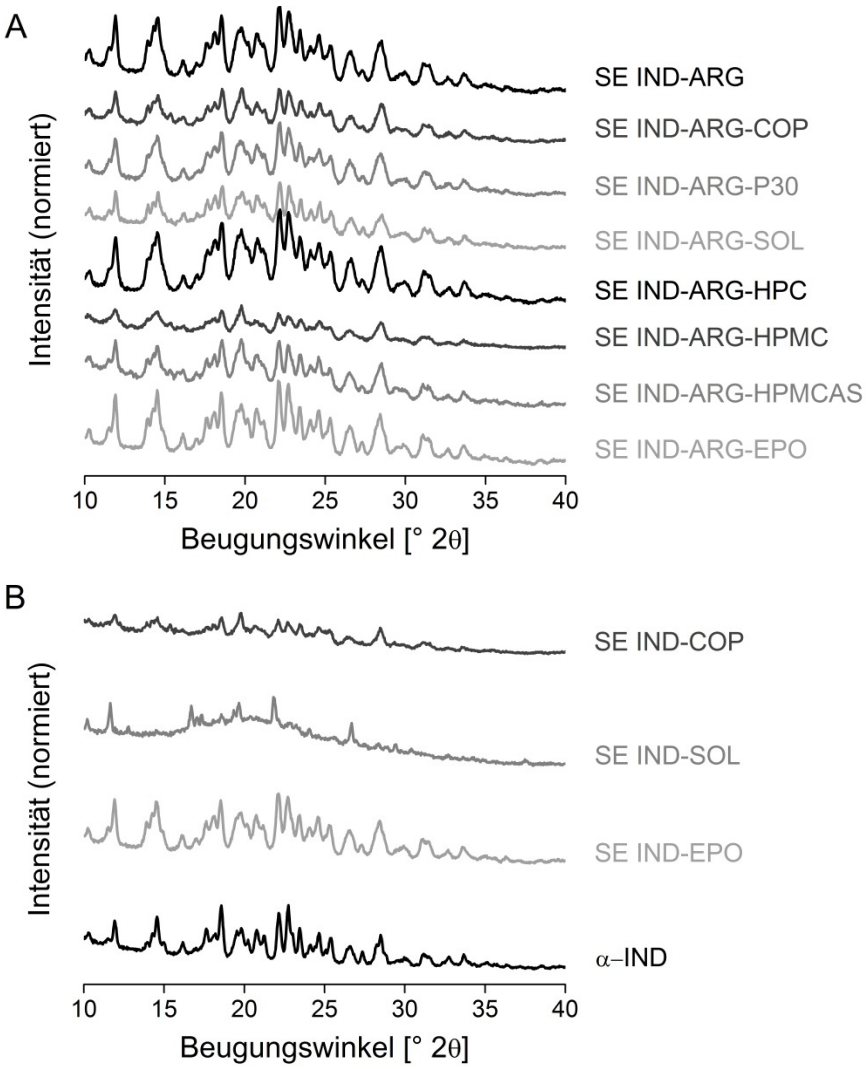

Abbildung 61: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme der Präzipitate nach 24-stündiger Freisetzung aus (A) koamorphen Formulierungen ohne bzw. mit Polymer und (B) amorphen Indometacin-Polymer-Formulierungen (exemplarisch für SE IND-Polymer I) im Vergleich zu α-IND

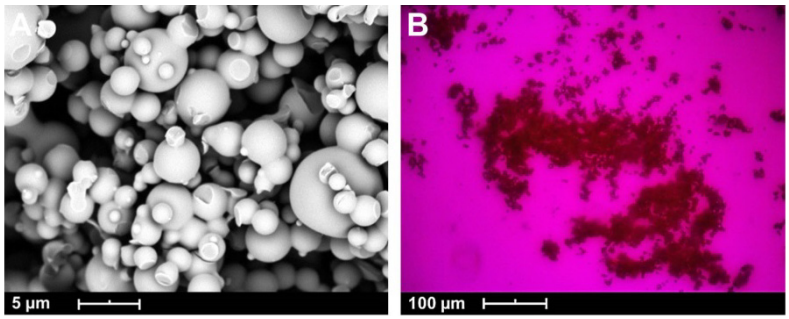

Abbildung 62: (A) Rasterelektronenmikroskopische und (B) polarisationsmikroskopische Aufnahme von amorphem SD IND-COP I

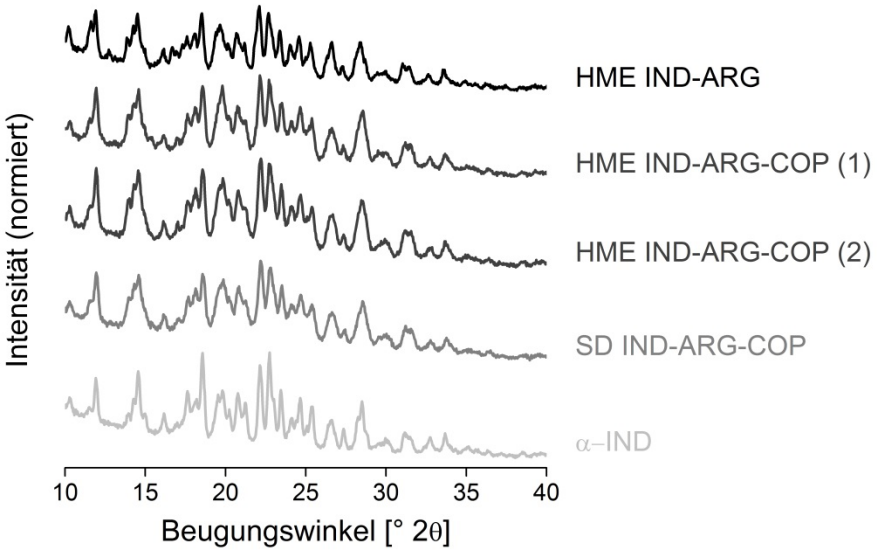

Abbildung 63: Ausschnitt der Röntgendiffraktogramme der Präzipitate nach 24-stündiger Freisetzung aus den extrudierten und sprühgetrockneten Formulierungen im Vergleich zu α-IND

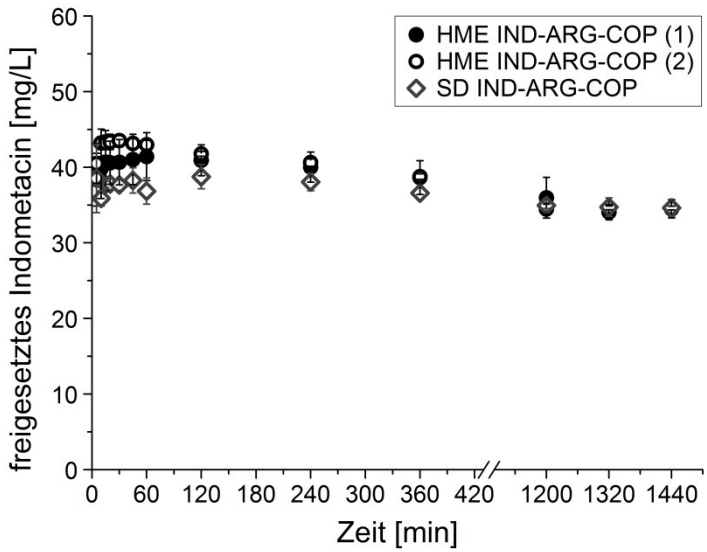

Abbildung 64: Freisetzungsprofile von HME IND-ARG-COP (1) und (2) im Vergleich zu SD IND-ARG-COP; die Probenmenge entspricht 50 mg IND; non-Sinkbedingungen (n = 3; MW ± s)

8 Literaturverzeichnis

1. Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W. und Feeney, P.J. (1997). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.* Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1–3): 3-25.

2. Ku, M.S. und Dulin, W. (2012). *A biopharmaceutical classification-based Right-First-Time formulation approach to reduce human pharmacokinetic variability and project cycle time from First-In-Human to clinical Proof-Of-Concept.* Pharmaceutical Development and Technology 17 (3): 285-302.

3. Amidon, G.L.; Lennernas, H.; Shah, V.P. und Crison, J.R. (1995). *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.* Pharmaceutical Research 12 (3): 413-420.

4. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration und Center for Drug Evaluation and Research (2015). *Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system.* Rockville, USA.

5. Butler, J.M. und Dressman, J.B. (2010). *The developability classification system: Application of biopharmaceutics concepts to formulation development.* Journal of Pharmaceutical Sciences 99 (12): 4940-4954.

6. Serajuddin, A.T.M. (2007). *Salt formation to improve drug solubility.* Advanced Drug Delivery Reviews 59 (7): 603-616.

7. Rumondor, A.C.; Dhareshwar, S.S. und Kesisoglou, F. (2016). *Amorphous Solid Dispersions or Prodrugs: Complementary Strategies to Increase Drug Absorption.* Journal of Pharmaceutical Sciences 105 (9): 2498-2508.

8. Leuner, C. und Dressman, J. (2000). *Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (1): 47-60.

9. Nernst, W. (1904). *Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen.* Zeitschrift für physikalische Chemie 47: 52-55.

10. Jinno, J.-i.; Kamada, N.; Miyake, M.; Yamada, K.; Mukai, T.; Odomi, M.; Toguchi, H.; Liversidge, G.G.; Higaki, K. und Kimura, T. (2006). *Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs.* Journal of Controlled Release 111 (1–2): 56-64.

11. Couvreur, P. (2013). *Nanoparticles in drug delivery: Past, present and future.* Advanced Drug Delivery Reviews 65 (1): 21-23.

12. Jambhekar, S.S. und Breen, P. (2016). *Cyclodextrins in pharmaceutical formulations I: Structure and physicochemical properties, formation of complexes, and types of complex.* Drug Discovery Today 21 (2): 356-362.

13. Jambhekar, S.S. und Breen, P. (2016). *Cyclodextrins in pharmaceutical formulations II: Solubilization, binding constant, and complexation efficiency.* Drug Discovery Today 21 (2): 363-368.

14. Sekiguchi, K. und Obi, N. (1961). *Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 9 (11): 866-872.

15. Chiou, W.L. und Riegelman, S. (1971). *Pharmaceutical applications of solid dispersion systems.* Journal of Pharmaceutical Sciences 60 (9): 1281-1302.

16. Kanig, J.L. (1964). *Properties of fused mannitol in compressed tablets.* Journal of Pharmaceutical Sciences 53: 188-192.

17. Vasconcelos, T.; Sarmento, B. und Costa, P. (2007). *Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs.* Drug Discovery Today 12 (23–24): 1068-1075.

18. Janssens, S. und Van den Mooter, G. (2009). *Review: Physical chemistry of solid dispersions.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 61 (12): 1571-1586.

19. Vo, C.L.-N.; Park, C. und Lee, B.-J. (2013). *Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 799-813.

20. Thommes, M.; Ely, D.R.; Carvajal, M.T. und Pinal, R. (2011). *Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions.* Molecular Pharmaceutics 8 (3): 727-735.

21. Ostwald, W. (1900). *Über die vermeintliche Isomerie des roten und gelben Quecksilberoxyds und die Oberflächenspannung fester Körper.* Zeitschrift für physikalische Chemie 34: 495-503.

22. Hancock, B.C. und Zografi, G. (1997). *Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems.* Journal of Pharmaceutical Sciences 86 (1): 1-12.

23. Hancock, B.C. und Shamblin, S.L. (2001). *Molecular mobility of amorphous pharmaceuticals determined using differential scanning calorimetry.* Thermochimica Acta 380 (2): 95-107.

24. Vasconcelos, T.; Marques, S.; das Neves, J. und Sarmento, B. (2016). *Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process.* Advanced Drug Delivery Reviews 100: 85-101.

25. Sandhu, H.; Shah, N.; Chokshi, H. und Malick, A.W. (2014). *Overview of amorphous solid dispersion technologies*. In: *Amorphous solid dispersions: Theory and practice*, Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Malick, A.W. (Hrsg.), Springer, New York, USA, S. 91-122.

26. Tiwari, R.V.; Patil, H. und Repka, M.A. (2016). *Contribution of hot-melt extrusion technology to advance drug delivery in the 21st century.* Expert Opinion on Drug Delivery 13 (3): 451-464.

27. Repka, M.A.; Battu, S.K.; Upadhye, S.B.; Thumma, S.; Crowley, M.M.; Zhang, F.; Martin, C. und McGinity, J.W. (2007). *Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II.* Drug Development and Industrial Pharmacy 33 (10): 1043-1057.

28. Bates, S.; Zografi, G.; Engers, D.; Morris, K.; Crowley, K. und Newman, A. (2006). *Analysis of amorphous and nanocrystalline solids from their X-ray diffraction patterns.* Pharmaceutical Research 23 (10): 2333-2349.

29. Rades, T.; Gordon, K.C. und Graeser, K. (2013). *Molecular structure, properties, and states of matter*. In: *Remington – The Science and Practice of Pharmacy*, Allen, L.V. (Hrsg.), Pharmaceutical Press, London, Vereinigtes Königreich, 22. Ausgabe, S. 541-570.

30. Hancock, B.C.; Shamblin, S.L. und Zografi, G. (1995). *Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures.* Pharmaceutical Research 12 (6): 799-806.

31. Marsac, P.J.; Rumondor, A.C.F.; Nivens, D.E.; Kestur, U.S.; Stanciu, L. und Taylor, L.S. (2010). *Effect of temperature and moisture on the miscibility of amorphous dispersions of felodipine and poly(vinyl pyrrolidone).* Journal of Pharmaceutical Sciences 99 (1): 169-185.

32. Tian, Y.; Booth, J.; Meehan, E.; Jones, D.S.; Li, S. und Andrews, G.P. (2013). *Construction of drug-polymer thermodynamic phase diagrams using Flory–Huggins interaction theory: Identifying the relevance of temperature and drug weight fraction to phase separation within solid dispersions.* Molecular Pharmaceutics 10 (1): 236-248.

33. Levine, H. und Slade, L. (1988). *Water as a plasticizer: Physico-chemical aspects of low-moisture polymeric systems*. In: *Water Science Reviews*, Franks, F. (Hrsg.), Cambridge University Press, Cambridge, Vereinigtes Königreich, 3. Ausgabe, S. 79-185.

34. Hancock, B.C. und Zografi, G. (1994). *The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids.* Pharmaceutical Research 11 (4): 471-477.

35. Ayenew, Z.; Paudel, A. und Van den Mooter, G. (2012). *Can compression induce demixing in amorphous solid dispersions? A case study of naproxen-PVP K25.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (1): 207-213.

36. Leane, M.M.; Sinclair, W.; Qian, F.; Haddadin, R.; Brown, A.; Tobyn, M. und Dennis, A.B. (2013). *Formulation and process design for a solid dosage form containing a spray-dried amorphous dispersion of ibipinabant.* Pharmaceutical Development and Technology 18 (2): 359-366.

37. Singh, A.; Bharati, A.; Frederiks, P.; Verkinderen, O.; Goderis, B.; Cardinaels, R.; Moldenaers, P.; Van Humbeeck, J. und Van den Mooter, G. (2016). *Effect of compression on the molecular arrangement of itraconazole-Soluplus solid dispersions: Induction of liquid crystals or exacerbation of phase separation?* Molecular Pharmaceutics 13 (6): 1879-1893.

38. Vasanthavada, M.; Tong, W.-Q.; Joshi, Y. und Kislalioglu, S.M. (2005). *Phase behavior of amorphous molecular dispersions II: Role of hydrogen bonding in solid solubility and phase separation kinetics.* Pharmaceutical Research 22 (3): 440-448.

39. Rumondor, A.C.F.; Marsac, P.J.; Stanford, L.A. und Taylor, L.S. (2009). *Phase behavior of poly(vinylpyrrolidone) containing amorphous solid dispersions in the presence of moisture.* Molecular Pharmaceutics 6 (5): 1492-1505.

40. Rumondor, A.C.F.; Wikström, H.; Van Eerdenbrugh, B. und Taylor, L.S. (2011). *Understanding the tendency of amorphous solid dispersions to undergo amorphous-amorphous phase separation in the presence of absorbed moisture.* AAPS PharmSciTech 12 (4): 1209-1219.

41. Rumondor, A.C.F. und Taylor, L.S. (2010). *Effect of polymer hygroscopicity on the phase behavior of amorphous solid dispersions in the presence of moisture.* Molecular Pharmaceutics 7 (2): 477-490.

42. Hancock, B.C. und Parks, M. (2000). *What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?* Pharmaceutical Research 17 (4): 397-404.

43. Hu, Q.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Shah, N. und Sandhu, H. (2013). *Highly efficient miniaturized coprecipitation screening (MiCoS) for amorphous solid dispersion formulation development.* International Journal of Pharmaceutics 450 (1–2): 53-62.

44. Wyttenbach, N.; Janas, C.; Siam, M.; Lauer, M.E.; Jacob, L.; Scheubel, E. und Page, S. (2013). *Miniaturized screening of polymers for amorphous drug stabilization (SPADS): Rapid assessment of solid dispersion systems.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 84 (3): 583-598.

45. Baghel, S.; Cathcart, H. und O'Reilly, N.J. (2016). *Polymeric amorphous solid dispersions: A review of amorphization, crystallization, stabilization, solid-state characterization, and aqueous solubilization of Biopharmaceutical Classification System class II drugs.* Journal of Pharmaceutical Sciences 105 (9): 2527-2544.

46. Serajuddin, A.T.M. (1999). *Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs.* Journal of Pharmaceutical Sciences 88 (10): 1058-1066.

47. Goldberg, A.H.; Gibaldi, M. und Kanig, J.L. (1965). *Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I. Theoretical considerations and discussion of the literature.* Journal of Pharmaceutical Sciences 54 (8): 1145-1148.

48. Hoppu, P.; Jouppila, K.; Rantanen, J.; Schantz, S. und Juppo, A.M. (2007). *Characterisation of blends of paracetamol and citric acid.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 59 (3): 373-381.

49. Masuda, T.; Yoshihashi, Y.; Yonemochi, E.; Fujii, K.; Uekusa, H. und Terada, K. (2012). *Cocrystallization and amorphization induced by drug-excipient interaction improves the physical properties of acyclovir.* International Journal of Pharmaceutics 422 (1–2): 160-169.

50. Lu, Q. und Zografi, G. (1998). *Phase behavior of binary and ternary amorphous mixtures containing indomethacin, citric acid, and PVP.* Pharmaceutical Research 15 (8): 1202-1206.

51. Shayanfar, A.; Ghavimi, H.; Hamishekar, H. und Jouyban, A. (2013). *Coamorphous atorvastatin calcium to improve its physicochemical and pharmacokinetic properties.* Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 16 (4): 577-587.

52. Han, Y.; Pan, Y.; Lv, J.; Guo, W. und Wang, J. (2016). *Powder grinding preparation of co-amorphous β-azelnidipine and maleic acid combination: Molecular interactions and physicochemical properties.* Powder Technology 291: 110-120.

53. Gao, Y.; Liao, J.; Qi, X. und Zhang, J. (2013). *Coamorphous repaglinide-saccharin with enhanced dissolution.* International Journal of Pharmaceutics 450 (1–2): 290-295.

54. Yamamura, S.; Gotoh, H.; Sakamoto, Y. und Momose, Y. (2000). *Physicochemical properties of amorphous precipitates of cimetidine-indomethacin binary system.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 49 (3): 259-265.

55. Yamamura, S.; Gotoh, H.; Sakamoto, Y. und Momose, Y. (2002). *Physicochemical properties of amorphous salt of cimetidine and diflunisal system.* International Journal of Pharmaceutics 241 (2): 213-221.

56. Chieng, N.; Aaltonen, J.; Saville, D. und Rades, T. (2009). *Physical characterization and stability of amorphous indomethacin and ranitidine hydrochloride binary systems prepared by mechanical activation.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 71 (1): 47-54.

57. Allesø, M.; Chieng, N.; Rehder, S.; Rantanen, J.; Rades, T. und Aaltonen, J. (2009). *Enhanced dissolution rate and synchronized release of drugs in binary systems through formulation: Amorphous naproxen-cimetidine mixtures prepared by mechanical activation.* Journal of Controlled Release 136 (1): 45-53.

58. Löbmann, K.; Jensen, K.T.; Laitinen, R.; Rades, T.; Strachan, C. und Grohganz, H. (2014). *Stabilized amorphous solid dispersions with small molecule excipients*. In: *Amorphous solid dispersions: Theory and practice*, Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Malick, A.W. (Hrsg.), Springer, New York, USA, S. 613-636.

59. Kindermann, C. (2011). *Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung.* Dissertation. Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland.

60. Ueda, H.; Muranushi, N.; Sakuma, S.; Ida, Y.; Endoh, T.; Kadota, K. und Tozuka, Y. (2016). *A strategy for co-former selection to design stable co-amorphous formations based on physicochemical properties of non-steroidal inflammatory drugs.* Pharmaceutical Research 33 (4): 1018-1029.

61. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohganz, H.; Gordon, K.C.; Strachan, C. und Rades, T. (2011). *Coamorphous drug systems: Enhanced physical stability and dissolution rate of indomethacin and naproxen.* Molecular Pharmaceutics 8 (5): 1919-1928.

62. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Grohganz, H.; Strachan, C.; Rades, T. und Gordon, K.C. (2013). *A theoretical and spectroscopic study of co-amorphous naproxen and indomethacin.* International Journal of Pharmaceutics 453 (1): 80-87.

63. Löbmann, K.; Strachan, C.; Grohganz, H.; Rades, T.; Korhonen, O. und Laitinen, R. (2012). *Co-amorphous simvastatin and glipizide combinations show improved physical stability without evidence of intermolecular interactions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (1): 159-169.

64. Shayanfar, A. und Jouyban, A. (2013). *Drug-drug coamorphous systems: Characterization and physicochemical properties of coamorphous atorvastatin with carvedilol and glibenclamide.* Journal of Pharmaceutical Innovation 8 (4): 218-228.

65. Beyer, A.; Radi, L.; Grohganz, H.; Löbmann, K.; Rades, T. und Leopold, C.S. (2016). *Preparation and recrystallization behavior of spray-dried co-amorphous naproxen-indomethacin.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 104: 72-81.

66. Löbmann, K.; Grohganz, H.; Laitinen, R.; Strachan, C. und Rades, T. (2013). *Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water soluble drugs – Part 1: Preparation, stability and dissolution enhancement.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 873-881.

67. Tilborg, A.; Norberg, B. und Wouters, J. (2014). *Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art.* European Journal of Medicinal Chemistry 74: 411-426.

68. Mura, P.; Bettinetti, G.P.; Cirri, M.; Maestrelli, F.; Sorrenti, M. und Catenacci, L. (2005). *Solid-state characterization and dissolution properties of Naproxen–Arginine–Hydroxypropyl-β-cyclodextrin ternary system.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 59 (1): 99-106.

69. Mura, P.; Maestrelli, F. und Cirri, M. (2003). *Ternary systems of naproxen with hydroxypropyl-β-cyclodextrin and aminoacids.* International Journal of Pharmaceutics 260 (2): 293-302.

70. Weeratunga, G. und Zetina-Rocha, C.B. (2012). *Amorphous form of an L-arginine salt of perindopril and processes for preparation thereof.* US 8101646 B2.

71. Patel, J.R.; Carlton, R.A.; Yuniatine, F.; Needham, T.E.; Wu, L. und Vogt, F.G. (2012). *Preparation and structural characterization of amorphous spray-dried dispersions of tenoxicam with enhanced dissolution.* Journal of Pharmaceutical Sciences 101 (2): 641-663.

72. Löbmann, K.; Laitinen, R.; Strachan, C.; Rades, T. und Grohganz, H. (2013). *Amino acids as co-amorphous stabilizers for poorly water-soluble drugs – Part 2: Molecular interactions.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 882-888.

73. Laitinen, R.; Löbmann, K.; Grohganz, H.; Strachan, C. und Rades, T. (2014). *Amino acids as co-amorphous excipients for simvastatin and glibenclamide: Physical properties and stability.* Molecular Pharmaceutics 11 (7): 2381-2389.

74. Huang, Y.; Zhang, Q.; Wang, J.-R.; Lin, K.-L. und Mei, X. (2016). *Amino acids as co-amorphous excipients for tackling the poor aqueous solubility of valsartan.* Pharmaceutical Development and Technology: DOI 10.3109/10837450.10832016.11163390.

75. Jensen, K.T.; Löbmann, K.; Rades, T. und Grohganz, H. (2014). *Improving co-amorphous drug formulations by the addition of the highly water soluble amino acid, proline.* Pharmaceutics 6 (3): 416-435.

76. Heikkinen, A.T.; de Clerck, L.; Löbmann, K.; Grohganz, H.; Rades, T. und Laitinen, R. (2015). *Dissolution properties of co-amorphous drug-amino acid formulations in buffer and biorelevant media.* Pharmazie 70 (7): 452-457.

77. Jensen, K.T.; Larsen, F.H.; Cornett, C.; Löbmann, K.; Grohganz, H. und Rades, T. (2015). *Formation mechanism of coamorphous drug-amino acid mixtures.* Molecular Pharmaceutics 12 (7): 2484-2492.

78. Jensen, K.T.; Blaabjerg, L.I.; Lenz, E.; Bohr, A.; Grohganz, H.; Kleinebudde, P.; Rades, T. und Löbmann, K. (2016). *Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 68 (5): 615-624.

79. Craye, G.; Löbmann, K.; Grohganz, H.; Rades, T. und Laitinen, R. (2015). *Characterization of amorphous and co-amorphous simvastatin formulations prepared by spray drying.* Molecules 20 (12): 21532-21548.

80. ElShaer, A. (2012). *Amino acids in oral drug delivery: Salts, ion-pairs and transcriptomics.* Dissertation. Aston University, Birmingham, Vereinigtes Königreich.

81. Wickström, H.; Palo, M.; Rijckaert, K.; Kolakovic, R.; Nyman, J.O.; Määttänen, A.; Ihalainen, P.; Peltonen, J.; Genina, N.; de Beer, T.; Löbmann, K.; Rades, T. und Sandler, N. (2015). *Improvement of dissolution rate of indomethacin by inkjet printing.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 75: 91-100.

82. Goldenberg, M.M. (1999). *Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis.* Clinical Therapeutics 21 (9): 1497-1513.

83. Albers, J. (2008). *Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs.* Dissertation. Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universiät, Düsseldorf, Deutschland.

84. Yazdanian, M.; Briggs, K.; Jankovsky, C. und Hawi, A. (2004). *The "high solubility" definition of the current FDA guidance on Biopharmaceutical Classification System may be too strict for acidic drugs.* Pharmaceutical Research 21 (2): 293-299.

85. Zink, M. (2013). *Celecoxib, Kommentar zur Ph.Eur. 7.5.* In: *Arzneibuch-Kommentar*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Deutschland, 44. Aktualisierungslieferung.

86. Fricke, U. und Klaus, W. (2003). *Neue Arzneimittel: Fakten und Bewertungen von 1998 bis 2001 zugelassenen Arzneimitteln.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Deutschland, Band 13.

87. Ferro, L.J. und Miyake, P.J. (2001). *Polymorphic crystalline forms of celecoxib.* WO 01/42222 A1.

88. Lu, G.W.; Hawley, M.; Smith, M.; Geiger, B.M. und Pfund, W. (2006). *Characterization of a novel polymorphic form of celecoxib.* Journal of Pharmaceutical Sciences 95 (2): 305-317.

89. Chawla, G.; Gupta, P.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A.K. und Bansal, A.K. (2003). *Characterization of solid-state forms of celecoxib.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 20 (3): 305-317.

90. Banga, S.; Chawla, G.; Varandani, D.; Mehta, B.R. und Bansal, A.K. (2007). *Modification of the crystal habit of celecoxib for improved processability.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 59 (1): 29-39.

91. Paulson, S.K.; Vaughn, M.B.; Jessen, S.M.; Lawal, Y.; Gresk, C.J.; Yan, B.; Maziasz, T.J.; Cook, C.S. und Karim, A. (2001). *Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: Effect of food and site of absorption.* Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 297 (2): 638-645.

92. Tawa, M.; Remenar, J.; Peterson, M.; Almarsson, O.; Guzman, H.; Chen, H. und Oliveira, M. (2011). *Pharmaceutical co-crystal compositions of celecoxib.* EP 2339328.

93. Hageman, M.J.; He, X.; Kararli, T.T.; Mackin, L.A.; Miyake, P.J.; Rohrs, B.R. und Stefanski, K.J. (2001). *Solid-state form of celecoxib having enhanced bioavailability.* WO 01/42221 A1.

94. Andrews, G.P.; Abu-Diak, O.; Kusmanto, F.; Hornsby, P.; Hui, Z. und Jones, D.S. (2010). *Physicochemical characterization and drug-release properties of celecoxib hot-melt extruded glass solutions.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 62 (11): 1580-1590.

95. Soliman, S.M.; Abdel Malak, N.S.; El Gazayerly, O.N. und Abdel Rehim, A.A. (2011). *Preparation of celecoxib solid dispersions for dermal application: In vitro characterization and skin irritation test.* Journal of Drug Delivery Science and Technology 21 (6): 509-516.

96. Gupta, P. und Bansal, A.K. (2005). *Spray drying for generation of a ternary amorphous system of celecoxib, PVP, and meglumine.* Pharmaceutical Development and Technology 10 (2): 273-281.

97. Fong, S.Y.; Ibisogly, A. und Bauer-Brandl, A. (2015). *Solubility enhancement of BCS class II drug by solid phospholipid dispersions: Spray drying versus freeze-drying.* International Journal of Pharmaceutics 496 (2): 382-391.

98. Jensen, K.T.; Bohr, A.; Grohganz, H.; Löbmann, K.; Rades, T.; Lenz, E. und Kleinebudde, P. (2013). *Persönliches Gespräch*, Lille, Frankreich.

99. Jensen, K.T.; Blaabjerg, L.I.; Grohganz, H.; Rades, T. und Löbmann, K. (2014). *Dissolution challenges upon spray drying of co-amorphous formulations*. 8th PSSRC Annual Symposium, Ljubljana, Slowenien, S. 96-97.

100. Shah, B.; Kakumanu, V.K. und Bansal, A.K. (2006). *Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids.* Journal of Pharmaceutical Sciences 95 (8): 1641-1665.

101. Gupta, P.; Chawla, G. und Bansal, A.K. (2004). *Physical stability and solubility advantage from amorphous celecoxib: The role of thermodynamic quantities and molecular mobility.* Molecular Pharmaceutics 1 (6): 406-413.

102. Izutsu, K.; Fujimaki, Y.; Kuwabara, A. und Aoyagi, N. (2005). *Effect of counterions on the physical properties of l-arginine in frozen solutions and freeze-dried solids.* International Journal of Pharmaceutics 301 (1–2): 161-169.

103. Mattern, M.; Winter, G.; Kohnert, U. und Lee, G. (1999). *Formulation of proteins in vacuum-dried glasses. II. Process and storage stability in sugar-free amino acid systems.* Pharmaceutical Development and Technology 4 (2): 199-208.

104. Gupta, P.; Thilagavathi, R.; Chakraborti, A.K. und Bansal, A.K. (2005). *Differential molecular interactions between the crystalline and the amorphous phases of celecoxib.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 57 (10): 1271-1278.

105. Adsmond, D.A. und Grant, D.J.W. (2001). *Hydrogen bonding in sulfonamides.* Journal of Pharmaceutical Sciences 90 (12): 2058-2077.

106. Rowlinson, S.W.; Kiefer, J.R.; Prusakiewicz, J.J.; Pawlitz, J.L.; Kozak, K.R.; Kalgutkar, A.S.; Stallings, W.C.; Kurumbail, R.G. und Marnett, L.J. (2003). *A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385.* Journal of Biological Chemistry 278 (46): 45763-45769.

107. Ermondi, G.; Caron, G.; Lawrence, R. und Longo, D. (2004). *Docking studies on NSAID/COX-2 isozyme complexes using contact statistics analysis.* Journal of Computer-Aided Molecular Design 18 (11): 683-696.

108. ratiopharm GmbH (2014). *Celecoxib-ratiopharm® 100 mg/200 mg Hartkapseln.* Fachinformation. Ulm, Deutschland.

109. Pharmacia GmbH/Pfizer Pharma GmbH (2015). *Celebrex® 100 mg/200 mg Hartkapseln.* Fachinformation. Berlin, Deutschland.

110. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 397-399. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk.

111. Maillard, L.C. (1912). *Action of amino acids on sugars. Formation of melanoidins in a methodical way.* Comptes rendus de l'Académie des sciences 154: 66-68.

112. Castello, R.A. und Mattocks, A.M. (1962). *Discoloration of tablets containing amines and lactose.* Journal of Pharmaceutical Sciences 51 (2): 106-108.

113. Wirth, D.D.; Baertschi, S.W.; Johnson, R.A.; Maple, S.R.; Miller, M.S.; Hallenbeck, D.K. und Gregg, S.M. (1998). *Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine.* Journal of Pharmaceutical Sciences 87 (1): 31-39.

114. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *Mannitol.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 5846-5848. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk, 2. Nachtrag.

115. David, S.T. und Augsburger, L.L. (1977). *Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength.* Journal of Pharmaceutical Sciences 66 (2): 155-159.

116. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *Cellulose, mikrokristalline.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 2737-2740. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk.

117. Lerk, C.F.; Bolhuis, G.K. und de Boer, A.H. (1979). *Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets.* Journal of Pharmaceutical Sciences 68 (2): 205-211.

118. Tobyn, M.J.; McCarthy, G.P.; Staniforth, J.N. und Edge, S. (1998). *Physicochemical comparison between microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose.* International Journal of Pharmaceutics 169 (2): 183-194.

119. Edge, S.; Steele, D.F.; Chen, A.; Tobyn, M.J. und Staniforth, J.N. (2000). *The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose.* International Journal of Pharmaceutics 200 (1): 67-72.

120. Roberts, R.J. und Rowe, R.C. (1987). *The compaction of pharmaceutical and other model materials – A pragmatic approach.* Chemical Engineering Science 42 (4): 903-911.

121. Burger, A.; Henck, J.-O.; Hetz, S.; Rollinger, J.M.; Weissnicht, A.A. und Stöttner, H. (2000). *Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol.* Journal of Pharmaceutical Sciences 89 (4): 457-468.

122. Bolhuis, G.K.; Rexwinkel, E.G. und Zuurman, K. (2009). *Polyols as filler-binders for disintegrating tablets prepared by direct compaction.* Drug Development and Industrial Pharmacy 35 (6): 671-677.

123. Ferrari, F.; Bertoni, M.; Bonferoni, M.C.; Rossi, S.; Gazzaniga, A.; Conte, U. und Caramella, C. (1995). *Influence of porosity and formula solubility on disintegrant efficiency in tablets.* S.T.P. Pharma Sciences 5: 116-121.

124. Hulse, W.L.; Forbes, R.T.; Bonner, M.C. und Getrost, M. (2009). *The characterization and comparison of spray-dried mannitol samples.* Drug Development and Industrial Pharmacy 35 (6): 712-718.

125. Debord, B.; Lefebvre, C.; Guyot-Hermann, A.M.; Hubert, J.; Bouché, R. und Cuyot, J.C. (1987). *Study of different crystalline forms of mannitol: Comparative behaviour under compression.* Drug Development and Industrial Pharmacy 13 (9–11): 1533-1546.

126. Wagner, C.M. (2014). *Trockengranulierung von Mannitolzubereitungen durch Walzenkompaktierung.* Dissertation. Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland.

127. Quodbach, J. und Kleinebudde, P. (2014). *Systematic classification of tablet disintegrants by water uptake and force development kinetics.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 66 (10): 1429-1438.

128. Quodbach, J. und Kleinebudde, P. (2015). *Performance of tablet disintegrants: Impact of storage conditions and relative tablet density.* Pharmaceutical Development and Technology 20 (6): 762-768.

129. Bauer-Brandl, A. und Ritschel, W.A. (2012). *Die Tablette – Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* Editio Cantor Verlag, Aulendorf, Deutschland, 3. Auflage.

130. Paradkar, A.R.; Chauhan, B.; Yamamura, S. und Pawar, A.P. (2003). *Preparation and characterization of glassy celecoxib.* Drug Development and Industrial Pharmacy 29 (7): 739-744.

131. Gupta, P.; Kakumanu, V.K. und Bansal, A.K. (2004). *Stability and solubility of celecoxib-PVP amorphous dispersions: A molecular perspective.* Pharmaceutical Research 21 (10): 1762-1769.

132. Hart, F.D. und Boardman, P.L. (1963). *Indomethacin: A new non-steroid anti-inflammatory agent.* British Medical Journal 2 (5363): 965-970.

133. Benet, L.Z.; Broccatelli, F. und Oprea, T.I. (2011). *BDDCS applied to over 900 drugs.* AAPS Journal 13 (4): 519-547.

134. Wu, C.Y. und Benet, L.Z. (2005). *Predicting drug disposition via application of BCS: Transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system.* Pharmaceutical Research 22 (1): 11-23.

135. O'Brien, M.; McCauley, J. und Cohen, E. (1984). *Indomethacin*. In: *Analytical profiles of drug substances*, Florey, K. (Hrsg.), Academic Press, Orlando, USA, 13. Ausgabe, S. 211-238.

136. Cavallari, C.; Albertini, B.; Rodriguez, L.; Rabasco, A.M. und Fini, A. (2005). *Release of indomethacin from ultrasound dry granules containing lactose-based excipients.* Journal of Controlled Release 102 (1): 39-47.

137. Sheth, A.R.; Lubach, J.W.; Munson, E.J.; Muller, F.X. und Grant, D.J.W. (2005). *Mechanochromism of piroxicam accompanied by intermolecular proton transfer probed by spectroscopic methods and solid-phase changes.* Journal of the American Chemical Society 127 (18): 6641-6651.

138. Sprunk, A.; Page, S. und Kleinebudde, P. (2013). *Influence of process parameters and equipment on dry foam formulation properties using indomethacin as model drug.* International Journal of Pharmaceutics 455 (1–2): 189-196.

139. Andrade, T.C.; Martins, R.M. und Freitas, L.A.P. (2015). *Granulation of indomethacin and a hydrophilic carrier by fluidized hot melt method: The drug solubility enhancement.* Powder Technology 270, Part B: 453-460.

140. Deasy, P.B. und Law, M.F.L. (1997). *Use of extrusion-spheronization to develop an improved oral dosage form of indomethacin.* International Journal of Pharmaceutics 148 (2): 201-209.

141. Chun, N.-H.; Wang, I.-C.; Lee, M.-J.; Jung, Y.-T.; Lee, S.; Kim, W.-S. und Choi, G.J. (2013). *Characteristics of indomethacin-saccharin (IMC-SAC) co-crystals prepared by an anti-solvent crystallization process.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 854-861.

142. Basavoju, S.; Bostrom, D. und Velaga, S.P. (2008). *Indomethacin-saccharin cocrystal: Design, synthesis and preliminary pharmaceutical characterization.* Pharmaceutical Research 25 (3): 530-541.

143. Ryan, J.A. (1980). *Crystalline sodium and potassium indomethacin and their trihydrates, process for preparing and pharmaceutical compositions containing the same.* EP 0006223 A1.

144. Tong, P. und Zografi, G. (1999). *Solid-state characteristics of amorphous sodium indomethacin relative to its free acid.* Pharmaceutical Research 16 (8): 1186-1192.

145. Casella, R.; Williams, D.A. und Jambhekar, S.S. (1998). *Solid-state β-cyclodextrin complexes containing indomethacin, ammonia and water. I. Formation studies.* International Journal of Pharmaceutics 165 (1): 1-14.

146. Jambhekar, S.; Casella, R. und Maher, T. (2004). *The physicochemical characteristics and bioavailability of indomethacin from β-cyclodextrin, hydroxyethyl-β-cyclodextrin, and hydroxypropyl-β-cyclodextrin complexes.* International Journal of Pharmaceutics 270 (1–2): 149-166.

147. Yano, H. und Kleinebudde, P. (2010). *Improvement of dissolution behavior for poorly water-soluble drug by application of cyclodextrin in extrusion process: Comparison between melt extrusion and wet extrusion.* AAPS PharmSciTech 11 (2): 885-893.

148. Ewing, A.V.; Clarke, G.S. und Kazarian, S.G. (2014). *Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 60: 64-71.

149. Chokshi, R.J.; Sandhu, H.K.; Iyer, R.M.; Shah, N.H.; Malick, A.W. und Zia, H. (2005). *Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion processs as a means to manufacture solid dispersion/solution.* Journal of Pharmaceutical Sciences 94 (11): 2463-2474.

150. Sun, D.D.; Ju, T.R. und Lee, P.I. (2012). *Enhanced kinetic solubility profiles of indomethacin amorphous solid dispersions in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 81 (1): 149-158.

151. Forster, A.; Hempenstall, J. und Rades, T. (2001). *Characterization of glass solutions of poorly water-soluble drugs produced by melt extrusion with hydrophilic amorphous polymers.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 53 (3): 303-315.

152. Limnell, T.; Heikkilä, T.; Santos, H.A.; Sistonen, S.; Hellstén, S.; Laaksonen, T.; Peltonen, L.; Kumar, N.; Murzin, D.Y.; Louhi-Kultanen, M.; Salonen, J.; Hirvonen, J. und Lehto, V.-P. (2011). *Physicochemical stability of high indomethacin payload ordered mesoporous silica MCM-41 and SBA-15 microparticles.* International Journal of Pharmaceutics 416 (1): 242-251.

153. Andronis, V. und Zografi, G. (1997). *Molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin, determined by dynamic mechanical analysis.* Pharmaceutical Research 14 (4): 410-414.

154. Taylor, L.S. und Zografi, G. (1997). *Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions.* Pharmaceutical Research 14 (12): 1691-1698.

155. Strachan, C.J.; Rades, T. und Gordon, K.C. (2007). *A theoretical and spectroscopic study of gamma-crystalline and amorphous indometacin.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 59 (2): 261-269.

156. Heinz, A.; Savolainen, M.; Rades, T. und Strachan, C.J. (2007). *Quantifying ternary mixtures of different solid-state forms of indomethacin by Raman and near-infrared spectroscopy.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 32 (3): 182-192.

157. Savolainen, M.; Heinz, A.; Strachan, C.; Gordon, K.C.; Yliruusi, J.; Rades, T. und Sandler, N. (2007). *Screening for differences in the amorphous state of indomethacin using multivariate visualization.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 30 (2): 113-123.

158. Kistenmacher, T.J. und Marsh, R.E. (1972). *Crystal and molecular structure of an antiinflammatory agent, indomethacin, 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindole-3-acetic acid.* Journal of the American Chemical Society 94 (4): 1340-1345.

159. Yuan, X.; Xiang, T.X.; Anderson, B.D. und Munson, E.J. (2015). *Hydrogen bonding interactions in amorphous indomethacin and its amorphous solid dispersions with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl acetate) studied using (13)C solid-state NMR.* Molecular Pharmaceutics 12 (12): 4518-4528.

160. Picot, D.; Loll, P.J. und Garavito, R.M. (1994). *The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1.* Nature 367 (6460): 243-249.

161. ratiopharm GmbH (2013). *Indomet-ratiopharm® 25 mg/50 mg Hartkapseln; Indomet-ratiopharm® 75 mg Retardkapseln.* Fachinformation. Ulm, Deutschland.

162. Aliud Pharma GmbH (2014). *Indometacin AL 50.* Fachinformation. Laichingen, Deutschland.

163. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 489-492. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk.

164. Khomane, K.S.; More, P.K.; Raghavendra, G. und Bansal, A.K. (2013). *Molecular understanding of the compaction behavior of indomethacin polymorphs.* Molecular Pharmaceutics 10 (2): 631-639.

165. ElShaer, A.; Kaialy, W.; Akhtar, N.; Iyire, A.; Hussain, T.; Alany, R. und Mohammed, A.R. (2015). *A methodological evaluation and predictive in silico investigation into the multi-functionality of*

arginine in directly compressed tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96: 272-281.

166. McKenna, A. und McCafferty, D.F. (1982). *Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets.* Journal of Pharmacy and Pharmacology 34 (6): 347-351.

167. Vromans, H.; Bolhuis, G.K.; Lerk, C.F.; van de Biggelaar, H. und Bosch, H. (1987). *Studies on tableting properties of lactose. VII. The effect of variations in primary particle size and percentage of amorphous lactose in spray dried lactose products.* International Journal of Pharmaceutics 35 (1): 29-37.

168. Nyström, C.; Alderborn, G.; Duberg, M. und Karehill, P.-G. (1993). *Bonding surface area and bonding mechanism – two important factors for the understanding of powder compactability.* Drug Development and Industrial Pharmacy 19 (17–18): 2143-2196.

169. Thakral, N.K.; Mohapatra, S.; Stephenson, G.A. und Suryanarayanan, R. (2015). *Compression-induced crystallization of amorphous indomethacin in tablets: Characterization of spatial heterogeneity by two-dimensional X-ray diffractometry.* Molecular Pharmaceutics 12 (1): 253-263.

170. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2000). *Guideline Q6A: Specifications: Test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: Chemical substances.*

171. Guinot, S. und Leveiller, F. (1999). *The use of MTDSC to assess the amorphous phase content of a micronised drug substance.* International Journal of Pharmaceutics 192 (1): 63-75.

172. Lefort, R.; de Gusseme, A.; Willart, J.F.; Danède, F. und Descamps, M. (2004). *Solid state NMR and DSC methods for quantifying the amorphous content in solid dosage forms: An application to ball-milling of trehalose.* International Journal of Pharmaceutics 280 (1–2): 209-219.

173. Mühlenfeld, C. (2013). *Herstellung fester Dispersionen durch Covermahlung in einer Luftstrahlmühle.* Dissertation. Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland.

174. Fix, I. (2004). *Anwendungen der quantitativen Röntgendiffraktometrie (QXRD) in der pharmazeutischen Analytik.* Dissertation. Pharmazeutische Technologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Deutschland.

175. Campbell Roberts, S.N.; Williams, A.C.; Grimsey, I.M. und Booth, S.W. (2002). *Quantitative analysis of mannitol polymorphs. X-ray powder diffractometry – exploring preferred orientation effects.* Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 28 (6): 1149-1159.

176. Alam, S.; Patel, S. und Bansal, A.K. (2010). *Effect of sample preparation method on quantification of polymorphs using PXRD.* Pharmaceutical Development and Technology 15 (5): 452-459.

177. Lin, S.Y. (1992). *Isolation and solid-state characteristics of a new crystal form of indomethacin.* Journal of Pharmaceutical Sciences 81 (6): 572-576.

178. Qi, X.; Zhang, J.; Wang, W. und Cao, D. (2013). *Solubility and stability of indomethacin in arginine-assisted solubilization system.* Pharmaceutical Development and Technology 18 (4): 852-855.

179. Arakawa, T.; Kita, Y. und Koyama, A.H. (2008). *Solubility enhancement of gluten and organic compounds by arginine.* International Journal of Pharmaceutics 355 (1–2): 220-223.

180. Hirano, A.; Arakawa, T. und Shiraki, K. (2008). *Arginine increases the solubility of coumarin: Comparison with salting-in and salting-out additives.* Journal of Biochemistry 144 (3): 363-369.

181. Hirano, A.; Kameda, T.; Arakawa, T. und Shiraki, K. (2010). *Arginine-assisted solubilization system for drug substances: Solubility experiment and simulation.* The Journal of Physical Chemistry B 114 (42): 13455-13462.

182. García, B.; Hoyuelos, F.J.; Ibeas, S. und Leal, J.M. (2006). *Hydrolysis mechanisms for indomethacin and acemethacin in perchloric acid.* The Journal of Organic Chemistry 71 (10): 3718-3726.

183. Kahns, A.H.; Jensen, P.B.; Mørk, N. und Bundgaard, H. (1989). *Kinetics of hydrolysis of indomethacin and indomethacin ester prodrugs in aqueous solution.* Acta Pharmaceutica Nordica 1 (6): 327-336.

184. Langguth, P.; Fricker, G. und Wunderli-Allenspach, H. (2004). *Biopharmazie.* Viley-VCH Verlag, Weinheim, Deutschland, 1. Auflage.

185. United States Pharmacopeial Convention (2015). *<1092> The dissolution procedure: Development and validation.* In: *The United States Pharmacopeia*, Rockville, USA, 38. Ausgabe.

186. Nývlt, J. (1968). *Kinetics of nucleation in solutions.* Journal of Crystal Growth 3–4: 377-383.

187. Sun, D.D. und Lee, P.I. (2013). *Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: The effect of rate of supersaturation generation.* Molecular Pharmaceutics 10 (11): 4330-4346.

188. Patel, D.D. und Anderson, B.D. (2013). *Maintenance of supersaturation II: Indomethacin crystal growth kinetics versus degree of supersaturation.* Journal of Pharmaceutical Sciences 102 (5): 1544-1553.

189. ElShaer, A.; Hanson, P. und Mohammed, A.R. (2014). *A novel concentration dependent amino acid ion pair strategy to mediate drug permeation using indomethacin as a model insoluble drug.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 62: 124-131.

190. Six, K.; Daems, T.; de Hoon, J.; Van Hecken, A.; Depre, M.; Bouche, M.-P.; Prinsen, P.; Verreck, G.; Peeters, J.; Brewster, M.E. und Van den Mooter, G. (2005). *Clinical study of solid dispersions of itraconazole prepared by hot-stage extrusion.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 24 (2–3): 179-186.

191. Guzmán, H.R.; Tawa, M.; Zhang, Z.; Ratanabanangkoon, P.; Shaw, P.; Gardner, C.R.; Chen, H.; Moreau, J.-P.; Almarsson, Ö. und Remenar, J.F. (2007). *Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations.* Journal of Pharmaceutical Sciences 96 (10): 2686-2702.

192. Van Speybroeck, M.; Mellaerts, R.; Mols, R.; Thi, T.D.; Martens, J.A.; Van Humbeeck, J.; Annaert, P.; Van den Mooter, G. und Augustijns, P. (2010). *Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 41 (5): 623-630.

193. Priemel, P.A.; Laitinen, R.; Grohganz, H.; Rades, T. und Strachan, C.J. (2013). *In situ amorphisation of indomethacin with Eudragit® E during dissolution.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 1259-1265.

194. Doreth, M.; Löbmann, K.; Grohganz, H.; Holm, R.; Lopez de Diego, H.; Rades, T. und Priemel, P.A. (2016). *Glass solution formation in water – In situ amorphization of naproxen and ibuprofen with Eudragit® E PO.* Journal of Drug Delivery Science and Technology 34: 32-40.

195. Yamamoto, H. (1968). *1-Acyl-indoles. II. A new syntheses of 1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-3-indolylacetic acid and its polymorphism.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 16 (1): 17-19.

196. Borka, L. (1974). *The polymorphism of indomethacine. New modifications, their melting behavior and solubility.* Acta Pharmaceutica Suecica 11 (3): 295-303.

197. Surwase, S.A.; Boetker, J.P.; Saville, D.; Boyd, B.J.; Gordon, K.C.; Peltonen, L. und Strachan, C. (2013). *Indomethacin: New polymorphs of an old drug.* Molecular Pharmaceutics 10 (12): 4472-4480.

198. Joshi, V. (1998). *Physical transformations in solvated pharmaceuticals.* Dissertation. Purdue University, West Lafayette, USA.

199. Hamdi, N.; Feutelais, Y.; Yagoubi, N.; de Girolamo, D. und Legendre, B. (2004). *Solvates of indomethacin.* Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 76 (3): 985-1001.

200. Crowley, K.J. und Zografi, G. (2002). *Cryogenic grinding of indomethacin polymorphs and solvates: Assessment of amorphous phase formation and amorphous phase physical stability.* Journal of Pharmaceutical Sciences 91 (2): 492-507.

201. Aubrey-Medendorp, C.; Swadley, M.J. und Li, T. (2008). *The polymorphism of indomethacin: An analysis by density functional theory calculations.* Pharmaceutical Research 25 (4): 953-959.

202. Hofmann, G. (2004). *Kristallisation in der industriellen Praxis.* Viley-VCH Verlag, Weinheim, Deutschland, 1. Auflage.

203. Barrett, M.; Hao, H.; Maher, A.; Hodnett, K.; Glennon, B. und Croker, D. (2011). *In situ monitoring of supersaturation and polymorphic form of piracetam during batch cooling crystallization.* Organic Process Research and Development 15 (3): 681-687.

204. He, G.; Wong, A.B.H.; Chow, P.S. und Tan, R.B.H. (2011). *Effects of the rate of supersaturation generation on polymorphic crystallization of m-hydroxybenzoic acid and o-aminobenzoic acid.* Journal of Crystal Growth 314 (1): 220-226.

205. Otsuka, M. und Kaneniwa, N. (1988). *A kinetic study of the crystallization process of noncrystalline indomethacin under isothermal conditions.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 36 (10): 4026-4032.

206. Yoshioka, M.; Hancock, B.C. und Zografi, G. (1994). *Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature.* Journal of Pharmaceutical Sciences 83 (12): 1700-1705.

207. Imaizumi, H.; Nambu, N. und Nagai, T. (1980). *Stability and several physical properties of amorphous and crystalline forms of indomethacin.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 28 (9): 2565-2569.

208. Andronis, V.; Yoshioka, M. und Zografi, G. (1997). *Effects of sorbed water on the crystallization of indomethacin from the amorphous state.* Journal of Pharmaceutical Sciences 86 (3): 346-351.

209. Andronis, V. und Zografi, G. (2000). *Crystal nucleation and growth of indomethacin polymorphs from the amorphous state.* Journal of Non-Crystalline Solids 271 (3): 236-248.

210. Krasowska, H. (1974). *Kinetics of indomethacin hydrolysis.* Acta Pharmaceutica Jugoslavica 24 (4): 193-200.

211. United States Pharmacopeial Convention (2015). *Indomethacin extended release capsules.* In: *The United States Pharmacopeia*, S. 3861-3863. Rockville, USA, 38. Ausgabe.

212. United States Pharmacopeial Convention (2015). *Indomethacin oral suspension.* In: *The United States Pharmacopeia*, S. 3865-3866. Rockville, USA, 38. Ausgabe.

213. Rodante, F. und Marrosu, G. (1990). *Thermal analysis of some α-amino acids using simultaneous TG-DSC apparatus. The use of dynamic thermogravimetry to study the chemical kinetics of solid state decomposition.* Thermochimica Acta 171: 15-29.

214. Rodante, F.; Marrosu, G. und Catalani, G. (1992). *Thermal analysis of some α-amino acids with similar structures.* Thermochimica Acta 194: 197-213.

215. Karmwar, P.; Boetker, J.P.; Graeser, K.A.; Strachan, C.J.; Rantanen, J. und Rades, T. (2011). *Investigations on the effect of different cooling rates on the stability of amorphous indomethacin.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 44 (3): 341-350.

216. Mahlin, D. und Bergström, C.A.S. (2013). *Early drug development predictions of glass-forming ability and physical stability of drugs.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 49 (2): 323-332.

217. Sarode, A.L.; Sandhu, H.; Shah, N.; Malick, W. und Zia, H. (2013). *Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 48 (3): 371-384.

218. Low, A.Q.J.; Parmentier, J.; Khong, Y.M.; Chai, C.C.E.; Tun, T.Y.; Berania, J.E.; Liu, X.; Gokhale, R. und Chan, S.Y. (2013). *Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films.* International Journal of Pharmaceutics 455 (1–2): 138-147.

219. Sun, D.D. und Lee, P.I. (2015). *Probing the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions in medium-soluble and medium-insoluble carriers.* Journal of Controlled Release 211: 85-93.

220. Vaka, S.R.K.; Bommana, M.M.; Desai, D.; Djordjevic, J.; Phuapradit, W. und Shah, N. (2014). *Excipients for amorphous solid dispersions*. In: *Amorphous solid dispersions: Theory and practice*, Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Malick, A.W. (Hrsg.), Springer, New York, USA, S. 123-161.

221. Hansen, C.M. (1967). *The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient – their importance in surface coating formulation.* Dissertation. Technical University of Denmark, Kopenhagen, Dänemark.

222. van Krevelen, D.W. (1976). *Cohesive properties and solubility.* In: *Properties of Polymers*, S. 189-225. Elsevier, Amsterdam, Niederlande, 3. Auflage.

223. Breitkreutz, J. (1998). *Prediction of intestinal drug absorption properties by three-dimensional solubility parameters.* Pharmaceutical Research 15 (9): 1370-1375.

224. Just, S.; Sievert, F.; Thommes, M. und Breitkreutz, J. (2013). *Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 85 (3, Part B): 1191-1199.

225. Neubeck, M. (2015). *Arginin, Kommentar zur Ph.Eur. 8.2.* In: *Arzneibuch-Kommentar*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Deutschland, 50. Aktualisierungslieferung.

226. Hayashi, K.; Matsuda, T.; Takeyama, T. und Hino, T. (1966). *Solubilities studies of basic amino acids.* Agricultural and Biological Chemistry 30 (4): 378-384.

227. Sohn, M. und Ho, C.-T. (1995). *Ammonia generation during thermal degradation of amino acids.* Journal of Agricultural and Food Chemistry 43 (12): 3001-3003.

228. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *Arginin.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 5753-5755. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk, 2. Nachtrag.

229. Jensen, K.T.; Larsen, F.H.; Löbmann, K.; Rades, T. und Grohganz, H. (2016). *Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 107: 32-39.

230. Matsumoto, T. und Zografi, G. (1999). *Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization.* Pharmaceutical Research 16 (11): 1722-1728.

231. Pikal, M.J.; Lukes, A.L.; Lang, J.E. und Gaines, K. (1978). *Quantitative crystallinity determinations for beta-lactam antibiotics by solution calorimetry: Correlations with stability.* Journal of Pharmaceutical Sciences 67 (6): 767-773.

232. Ahlneck, C. und Zografi, G. (1990). *The molecular basis of moisture effects on the physical and chemical stability of drugs in the solid state.* International Journal of Pharmaceutics 62 (2): 87-95.

233. Winterstein, A. (1933). *II: Organische Stoffe. 35. Aminosäuren*. In: *Handbuch der Pflanzenanalyse; Spezielle Analyse: Dritter Teil*, Klein, G. (Hrsg.), Springer Verlag, Wien, Österreich, 1. Ausgabe, S. 56.

234. Bianco, S.; Tewes, F.; Tajber, L.; Caron, V.; Corrigan, O.I. und Healy, A.M. (2013). *Bulk, surface properties and water uptake mechanisms of salt/acid amorphous composite systems.* International Journal of Pharmaceutics 456 (1): 143-152.

235. Newman, A.W.; Reutzel-Edens, S.M. und Zografi, G. (2008). *Characterization of the "hygroscopic" properties of active pharmaceutical ingredients.* Journal of Pharmaceutical Sciences 97 (3): 1047-1059.

236. Tong, P. und Zografi, G. (2004). *Effects of water vapor absorption on the physical and chemical stability of amorphous sodium indomethacin.* AAPS PharmSciTech 5 (2): 9-16.

237. Tho, I.; Liepold, B.; Rosenberg, J.; Maegerlein, M.; Brandl, M. und Fricker, G. (2010). *Formation of nano/micro-dispersions with improved dissolution properties upon dispersion of ritonavir melt extrudate in aqueous media.* European Journal of Pharmaceutical Sciences 40 (1): 25-32.

238. Alonzo, D.E.; Gao, Y.; Zhou, D.; Mo, H.; Zhang, G.G.Z. und Taylor, L.S. (2011). *Dissolution and precipitation behavior of amorphous solid dispersions.* Journal of Pharmaceutical Sciences 100 (8): 3316-3331.

239. Kanaujia, P.; Lau, G.; Ng, W.K.; Widjaja, E.; Hanefeld, A.; Fischbach, M.; Maio, M. und Tan, R.B. (2011). *Nanoparticle formation and growth during in vitro dissolution of ketoconazole solid dispersion.* Journal of Pharmaceutical Sciences 100 (7): 2876-2885.

240. Patel, D.D. und Anderson, B.D. (2014). *Effect of precipitation inhibitors on indomethacin supersaturation maintenance: Mechanisms and modeling.* Molecular Pharmaceutics 11 (5): 1489-1499.

241. Ain-Ai, A. und Gupta, P.K. (2008). *Effect of arginine hydrochloride and hydroxypropyl cellulose as stabilizers on the physical stability of high drug loading nanosuspensions of a poorly soluble compound.* International Journal of Pharmaceutics 351 (1–2): 282-288.

242. Surwase, S.A.; Itkonen, L.; Aaltonen, J.; Saville, D.; Rades, T.; Peltonen, L. und Strachan, C.J. (2015). *Polymer incorporation method affects the physical stability of amorphous indomethacin in aqueous suspension.* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96: 32-43.

243. Corrigan, O.I. (1985). *Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions.* Drug Development and Industrial Pharmacy 11 (2–3): 697-724.

244. Craig, D.Q.M. (2002). *The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers.* International Journal of Pharmaceutics 231 (2): 131-144.

245. Tres, F.; Treacher, K.; Booth, J.; Hughes, L.P.; Wren, S.A.C.; Aylott, J.W. und Burley, J.C. (2016). *Indomethacin-Kollidon VA64 extrudates: A mechanistic study of pH-dependent controlled release.* Molecular Pharmaceutics 13 (3): 1166-1175.

246. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2011). *Impurities: Guideline for residual solvents Q3C(R5).*

247. Page, S. und Maurer, R. (2014). *Downstream processing considerations*. In: *Amorphous solid dispersions: Theory and practice*, Shah, N.; Sandhu, H.; Choi, D.S.; Chokshi, H.; Malick, A.W. (Hrsg.), Springer, New York, USA, S. 395-417.

248. Kaneniwa, N.; Otsuka, M. und Hayashi, T. (1985). *Physicochemical characterization of indomethacin polymorphs and the transformation kinetics in ethanol.* Chemical and Pharmaceutical Bulletin 33 (8): 3447-3455.

249. Fell, J.T. und Newton, J.M. (1970). *Determination of tablet strength by the diametral-compression test.* Journal of Pharmaceutical Sciences 59 (5): 688-691.

250. Gordon, M. und Taylor, J.S. (1952). *Ideal copolymers and the second-order transitions of synthetic rubbers. I. Noncrystalline copolymers.* Journal of Applied Chemistry 2: 493-500.

251. Simha, R. und Boyer, R.F. (1962). *On a general relation involving the glass temperature and coefficients of expansion of polymers.* The Journal of Chemical Physics 37 (5): 1003-1007.

252. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005). *Guideline Q2(R1): Validation of analytical procedures: Text and methodology.*

253. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration und Center for Drug Evaluation and Research (1994). *Reviewer guidance: Validation of chromatographic methods.* Silver Spring, USA.

254. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 400-407. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk.

255. European Directorate for the Quality of Medicines (2014). *5.17.1 Empfehlungen zur Bestimmung der Wirkstofffreisetzung.* In: *Europäisches Arzneibuch*, S. 1103-1106. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Deutschland, 8. Grundwerk.

256. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2003). *Guideline Q1A: Stability testing of new drug substances and products.*

9 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde. Ihm gilt mein besonderer Dank für die mir gegebene Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis über ein interessantes und vielfältiges Thema promovieren zu können. Die fachlichen Diskussionen mit ihm sowie seine uneingeschränkte Unterstützung haben mich stets motiviert und wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. Markus Thommes, Herrn Dr. Klaus Knop, Frau Dr. Julia Kossner und Herrn Dr. Robin Meier danke ich für ihre tatkräftige Unterstützung bei diversen technischen Problemen sowie die hilfreichen Diskussionen über Ideen und Versuchsergebnisse.

Meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitkreutz, danke ich für die Übernahme des Koreferats sowie seine stete Hilfs- und Gesprächsbereitschaft.

Dem *Department of Pharmacy* der Universität Kopenhagen, insbesondere Herrn Prof. Dr. Thomas Rades und Herrn Dr. Korbinian Löbmann, danke ich für die Zusammenarbeit und das Interesse an meiner Arbeit. Frau Dr. Katrine Tarp Jensen und Herr Lasse Ingerslev Blaabjerg führten dankenswerterweise die Sprühtrocknung des SD CEL-ARG und des SD IND-ARG durch. Zudem danke ich für die Möglichkeit, die mDSC- und ATR-FTIR-Messungen am dortigen Institut durchführen zu können.

Weitere mDSC-Messungen wurden an der Fakultät für Angewandte Naturwissenschaften der TH Köln durchgeführt. Ein großer Dank für diese Möglichkeit gilt Herrn Prof. Dr. Richard Hirsch und Frau Eiman Atiek.

Dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie sowie dem Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf danke ich für die Möglichkeit zur Nutzung des Sprühtrockners und des Photonenkorrelations-spektrometers.

Frau Karin Matthée gilt ein großer Dank für die Durchführung zahlreicher DSC-Messungen und Karl-Fischer-Titrationen. Den Mitarbeitern der Feinmechanik danke ich für die Herstellung des Adapters für die Entgasungsöffnung des Extruders.

Meinen Kolleginnen und Kollegen am Institut danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und unvergessliche Kongressreisen. Ein besonderer Dank gilt Julia Kossner, Christina Wörtz, Carolin Wegmann und Kitti Csordás für die schöne gemeinsame Zeit auch außerhalb des Instituts und ihre wertvolle Freundschaft.

Meiner gesamten Familie und besonders meinem Freund danke ich von ganzem Herzen für die zahlreichen Aufmunterungen, ihre grenzenlose Geduld und das Vertrauen in mich. Trotz der großen Entfernung haben sie mich stets auf meinem Weg begleitet und liebevoll unterstützt.