

Entwicklung und Charakterisierung von Matrix-Minitabletten mit verlängerter Arzneistofffreisetzung

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Clara Maria Grawe

aus Gronau (Westf.)

Düsseldorf, Oktober 2025

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

Berichterstatte:

1. Prof. Dr. J. Breitzkreutz
2. Jun.-Prof. Dr. M. Hacker

Tag der mündlichen Prüfung: 13.08.2025

Für meine Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Minitabletten.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Herstellung	2
1.1.3 Verwendung	3
1.1.4 Akzeptanzstudien	4
1.1.5 Herausforderungen.....	7
1.2 Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung.....	8
1.2.1 Definition	8
1.2.2 Mathematische Beschreibungen von Freisetzungsdaten.....	11
1.2.3 Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung	13
1.2.4 Kommerziell erhältliche Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung	17
1.3 Modellarzneistoffe.....	19
1.3.1 Melatonin	19
1.3.2 Carbamazepin.....	20
1.3.3 Levetiracetam	20
1.4 In vitro Freisetzungsmodelle	22
1.4.1 In vitro Freisetzungsmethoden nach Europäischen Arzneibuch	22
1.4.2 Biorelevante Freisetzungsmodelle	23
1.4.3 Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit.....	25
2 Ziele der Arbeit	27
3 Ergebnisse und Diskussion.....	28
3.1 Physikochemische Charakterisierung der Modellarzneistoffe	28
3.1.1 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit.....	28

3.1.2	Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit	28
3.2	Formulierungsentwicklung für Matrix-Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung am Beispiel des Modellarzneistoffs Melatonin	31
3.2.1	Einleitung.....	31
3.2.2	Herstellung	31
3.2.3	Charakterisierung der Tabletten	34
3.2.3.1	Druckfestigkeit	34
3.2.3.2	Gehalt	35
3.2.3.3	Wirkstofffreisetzung	36
3.2.3.3.1	Einfluss des Matrixpolymers auf die Wirkstofffreisetzung	39
3.2.3.3.2	Einfluss der Mini-Tablettengröße auf die Wirkstofffreisetzung	43
3.2.3.3.3	Einfluss der Arzneistoffbeladung auf die Wirkstofffreisetzung.....	47
3.2.3.3.4	Einfluss der Größe der Wirkstoffpartikel auf die Freisetzung	50
3.2.3.3.5	Einfluss der Größe der Polymerpartikel auf die Freisetzung.....	53
3.2.3.3.6	Einfluss des Tablettierprozesses auf die Wirkstofffreisetzung	56
3.2.4	Zusammenfassung.....	60
3.3	Machbarkeitsprüfung mit weiteren Wirkstoffen.....	61
3.3.1	Einleitung.....	61
3.3.2	Herstellung	61
3.3.3	Charakterisierung der hergestellten Tabletten	62
3.3.3.1	Wirkstofffreisetzung	62
3.3.3.1.1	Wirkstofffreisetzung von Matrix-Minitabletten mit Carbamazepin.....	62
3.3.3.1.2	Wirkstofffreisetzung von Matrix-Minitabletten mit Levetiracetam	65
3.3.4	Zusammenfassung.....	66
3.4	Biorelevante Freisetzungsuntersuchungen	68
3.4.1	Einleitung.....	68
3.4.2	Einfluss der Freisetzungsmedien auf das Freisetzungsverhalten	69
3.4.3	Einfluss von Druckprofilen auf das Freisetzungsverhalten	71
3.4.4	Zusammenfassung.....	78

3.5	Vorhersage des Freisetungsverhaltens von Matrix-Minitabletten mithilfe mathematischer Modelle	80
3.5.1	Einleitung.....	80
3.5.2	Auswahl des Modells.....	80
3.5.3	Modellierungen	84
3.5.4	Zusammenfassung und Diskussion.....	92
3.6	Charakterisierung des Quellungsverhaltens der verwendeten Polymere	94
3.6.1	Einleitung.....	94
3.6.2	Wasseraufnahme.....	94
3.6.3	Masseverlust.....	97
3.6.4	Zusammenfassung und Diskussion.....	98
4	Zusammenfassung.....	101
5	Experimenteller Teil.....	103
5.1	Materialien	103
5.2	Herstellungsmethoden	105
5.2.1	Mischen	105
5.2.2	Tablettierung.....	105
5.2.3	Mikronisierung	105
5.3	Analytische Methoden	105
5.3.1	Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie	105
5.3.1.1	Nassdispergierung	105
5.3.1.2	Trockendispergierung	106
5.3.2	Bruchkraft	106
5.3.3	Bestimmung der Druckfestigkeit	106
5.3.4	Gehaltsbestimmung	106
5.3.5	Bestimmung der Pulverdichte	106
5.3.6	Berechnung der Porosität.....	107
5.3.7	Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit	107
5.3.8	Bestimmung der Wasseraufnahme und des Trocknungsverlustes von Tabletten	108

5.3.9	Bestimmung der Sättigungslöslichkeit.....	108
5.3.10	Bestimmung der Polymerviskosität	109
5.3.11	Dynamische Wassersorptionsmessung	109
5.3.12	Arzneistofffreisetzung.....	109
5.3.12.1	Freisetzungsuntersuchungen mit der „Advanced Modular Platform“ (AMP)	110
5.3.13	HPLC-Analytik	110
5.3.13.1	Melatonin	111
5.3.13.2	Carbamazepin	111
5.3.13.3	Levetiracetam	112
5.3.14	UV-photometrische Bestimmung	113
5.3.15	Berechnung der mittleren Auflösungszeit	113
5.3.16	Berechnung des Freisetzungsexponenten.....	113
5.3.17	Berechnung der spezifischen Oberfläche	114
5.3.18	Bildgebende Verfahren	114
5.3.18.1	Digitalmikroskopie	114
5.3.18.2	Mikro-Computertomographie	114
5.4	Statistische Methoden.....	115
5.5	Mathematische Modellierungen.....	115
6	Literaturverzeichnis	116
7	Danksagung	132
8	Erklärung	134

Abkürzungsverzeichnis

AMP	Advanced Modular Platform
AV	Acceptance Value, Akzeptanzwert
A/V-Verhältnis	Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis
BCS	Biopharmaceutics Classification System, Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
CBZ	Carbamazepin
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, Ausschuss für Humanarzneimittel der europäischen Arzneimittelagentur
CQA	Critical Quality Attributes
DGM	Dynamic Gastric Model
D _x -Wert	Perzentilwerte der Partikelgrößenverteilung
EC	Ethylcellulose
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur
EuB	Euro Norm Typ B für Tablettierwerkzeug
EuD	Euro Norm Typ D für Tablettierwerkzeug
FaSSIF	Fasted State Simulated Intestinal Fluid, künstlicher Dünndarmsaft
FaSSGF	Fasted State Simulated Gastric Fluid, künstlicher Magensaft
FeSSIF	Fed State Simulated Intestinal Fluid, künstlicher Dünndarmsaft
FDA	U. S. Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde
GIT	Gastrointestinaltrakt
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
IDR	Intrinsic Dissolution Rate, Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit
IVIVC	In-vitro-in-vivo-Korrelation
LENA	Labeling of Enalapril from Neonates up to Adolescents
LEV	Levetiracetam
LogP	Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient
M	mol·l ⁻¹
MCC	Mikrokristalline Cellulose
MDT	Mean Dissolution Time, Mittlere Auflösungszeit

mm	Millimeter
mM	Millimolar
MT	Minitablette
MT ₁ /MT ₂	Melatonin-Rezeptoren
ODMT	Orodispersible Minitablette
ODT	Orodispersible Tablette
OROS	Osmotic release oral system, Orales osmotisches System
p. a.	pro analysi, für Analysenzwecke
Ph. Eur.	European Pharmacopoeia, Europäisches Arzneibuch
PTFE	Polytetrafluorethen
PUMA	Paediatric use marketing authorisation, Zulassungsart „Genehmigung für die pädiatrische Verwendung“
PVP	Polyvinylpyrrolidon, Povidon
PVA	Polyvinylalkohol
rF	relative Feuchte
SF	Solid fraction, Feststoffanteil
SY	Slenyto [®] , Warenzeichen der Firma Neurimpharm
SY1	Slenyto [®] 1 mg
SY5	Slenyto [®] 5 mg
TIM	TNO Gastro-Intestinal Model
t _{50%}	Zeitpunkt, zu dem 50 % des Wirkstoffs freigesetzt sind
t _{80%}	Zeitpunkt, zu dem 80 % des Wirkstoffs freigesetzt sind
UpM	Umdrehungen pro Minute
USP	United States Pharmacopeia, US-amerikanisches Arzneibuch
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
μ-CT	Mikro-Computertomographie
ρ	Porosität

1 Einleitung

1.1 Minitabletten

1.1.1 Definition

Minitabletten sind Tabletten mit einem Durchmesser von kleiner oder gleich 4 mm [1]. Die Herstellung erfolgt mit konventionellen Tablettenpressen unter Verwendung von speziellen Stempelwerkzeugen [2]. Abbildung 1 verdeutlicht die Dimensionen einer 2 mm und einer 3 mm Minitablette im Vergleich zu einer Tablette konventioneller Größe (8 mm).

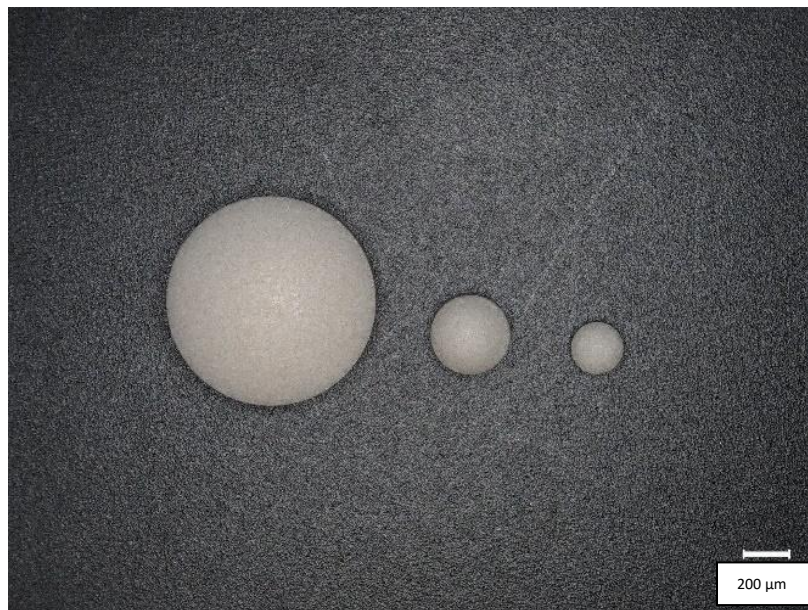


Abbildung 1. Digitalmikroskopische Aufnahme (Methode 5.3.18.1) von Tabletten und Minitabletten unterschiedlichen Durchmessers. Von links nach rechts: Tablette mit Durchmesser 8 mm, Minitablette mit Durchmesser 3 mm, Minitablette mit Durchmesser 2 mm. Maßstabsbalken entspricht 200 µm.

Aufgrund ihrer geringen Größe stellen Minitabletten insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Schluckfähigkeit oder Schluckstörungen eine geeignete Arzneiform dar. Zu diesen Patienten zählen vor allem die pädiatrische und die geriatrische Patientengruppe [3]. Minitabletten sind sowohl als einzeldosierte als auch als multipartikuläre Darreichungsform einsetzbar und bieten somit die Möglichkeit der patientenindividuellen Dosierung [4]. Wening und Breitkreutz [5] sowie Hejduk und Lulek [6] beschrieben in ihren Übersichtsarbeiten jeweils für Minitabletten einsetzbare Dosierhilfen, mit denen eine individualisierte Dosierung möglich ist. Ein weiterer Vorteil der geringen Größe der Minitabletten ist, dass sie den Gastrointestinaltrakt (GIT) weitgehend unabhängig von der diskontinuierlichen Magenentleerung passieren können [7]. Zusätzliche Eigenschaften wie die nahezu isometrischen Abmessungen verleihen den Minitabletten eine hohe mechanische Festigkeit. Ferner bietet die glatte Oberfläche die Möglichkeit, einen Filmüberzug aufzubringen [3].

1.1.2 Herstellung

Wie zuvor erwähnt, können Minitabletten mit konventionellen Tablettiermaschinen hergestellt werden. Im industriellen Maßstab werden vor allem sogenannte Mehrfachstempelwerkzeuge verwendet, mit denen bis zu 19 Minitabletten in einem Pressvorgang tablettiert werden können [8].

Tissen et al. [9] beschrieben die Direktverpressung von 1 mm und 2 mm Minitabletten mit einer Wirkstoffbeladung von bis zu 90 % auf einer Rundläuferpresse sowie die Herstellung von 1 mm Minitabletten mit Wirkstoffbeladungen bis zu 70 % nach einem Trockengranulierungsschritt. Chen et al. [10] beschäftigten sich mit der Direktverpressung von Minitabletten von schlecht tablettierbaren Arzneistoffen und der Verbesserung der Verarbeitbarkeit durch sogenanntes „Particle Engineering“.

Lässt sich eine Formulierung beispielsweise aufgrund schlechter Fließeigenschaften des Pulvers nicht direkt verpressen, kann ein zusätzlicher Granulationsschritt im Herstellungsprozess implementiert werden. So auch beschrieben von Elezaj et al. [11] in ihrer Studie zur Entwicklung von Losartankalium-haltigen Minitabletten. Aufgrund von Verdichtungstendenzen des Pulvers im Fülltrichter der Tablettenpresse wurde eine Trockengranulierung mittels Walzenkompaktierung vor der Tablettierung durchgeführt.

Ein weiterer Herstellungsansatz für Minitabletten ist der sogenannte 3D-Druck. Koffein- und Propranololhydrochlorid-haltige Minitabletten mit einem Durchmesser zwischen 1,5 mm und 4 mm wurden mittels „Fused Deposition Modeling“ (FDM) 3D-Druck von Krause et al. [12] hergestellt. Die Minitabletten erfüllten die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse, wenn auch einzelne Minitabletten ein optisch eher ungleichmäßiges Erscheinungsbild aufwiesen. Ebenfalls durch FDM 3D-Druck hergestellte Griseofulvin-haltige Minitabletten entwickelten Buyukgoz et al. [13]. Auch diese 3D-gedruckten Minitabletten erfüllten die Anforderungen des Ph. Eur. hinsichtlich des Akzeptanzwerts. Den Autoren gelang es, Minitabletten mit Wirkstoffbeladungen zwischen 1 % und 20 % Griseofulvin zu drucken. Dies ermögliche eine exakte Dosistitration des Modellarzneistoffes mit den entwickelten Minitabletten. Eine flotierende Tablette in Form einer 3D-gedruckten Minitablette, die die Wirkstoffe Benserazid und Levodopa zur Therapie des Morbus Parkinson enthielt, wurde von Windolf et al. [14] entwickelt. Diese flotierenden Minitabletten setzten 75 % Benserazid/Levodopa innerhalb von 750 min frei. Durch ihre geringe Größe seien diese Minitabletten besonders für Patienten mit Morbus Parkinson, die oft unter Dysphagien leiden, vorteilhaft.

Eine besondere Form der Minitablette ist die sogenannte orodispersible Minitablette (ODMT) – erstmals beschrieben von Stoltenberg und Breitzkreutz [15]. Die Autoren entwickelten Hydrochlorothiazid-haltige orodispersible Minitabletten. Der Hilfsstoff Ludiflash®, ein co-prozessierter Hilfsstoff aus Mannitol, Crospovidon, Polyvinylacetat und Povidon, lieferte die besten Ergebnisse

hinsichtlich Tablettierbarkeit, Benetzungszeit und erzielter Druckfestigkeit [15]. Basierend auf den Erkenntnissen von Stoltenberg und Breitzkreutz beschäftigten sich Coulibaly et al. [16] in ihrer klinischen, randomisiert kontrollierten Studie mit der Wirksamkeit von Methylenblau-haltigen ODMT zur Therapie der Malaria tropica. Mit dieser Studie wurde erneut bestätigt, dass Minitabletten, in diesem Fall orodispersible Minitabletten, eine vielversprechende pädiatrische Darreichungsform sind. Lura et al. [17] untersuchten die Herstellung von Enalaprilmaleat- und Hydrochlorothiazid-haltigen ODMT mittels Direktverpressung. Den Autoren gelang die erfolgreiche Entwicklung von ODMTs, die sowohl den Anforderungen des Ph. Eur. und des USP hinsichtlich der Zerfallszeit als auch hinsichtlich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen entsprachen. Mit dem Präparat Aqumeldi® ist die erste ODMT in der EU zugelassen und auf dem deutschen Markt verfügbar. Bei Aqumeldi® handelt es sich um eine Enalaprilmaleat-haltige ODMT, die im Zuge des europäischen „LENA“-Projektes (Labelling Enalapril from Neonates up to Adolescents) entwickelt und klinisch getestet wurde [18-21].

Neben der Herstellung durch Tablettierung ist auch die Entwicklung von 3D-gedruckten ODMT beschrieben. Hu et al. [22] entwickelten durch semi-solid extrusion 3D-gedruckte ODMT mit dem Arzneistoff Carbamazepin. Mit einer durchschnittlichen Zerfallszeit von 84 s erfüllten diese ODMT allerdings hinsichtlich der Zerfallszeit nur die Anforderungen des Ph. Eur. (3 min), nicht jedoch die Anforderungen der FDA (30 s).

Minitabletten sind nicht nur in Form der zuvor beschriebenen schnellfreisetzenden und orodispersiblen Minitabletten, sondern auch als Retard-Arzneiform mit verlängerter Wirkstofffreisetzung einsetzbar. Diese werden in Kapitel 1.2.3 eingehend beschrieben.

1.1.3 Verwendung

Wie bereits erwähnt, stellen Minitabletten insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Schluckfähigkeit oder Dysphagie eine geeignete Arzneiform dar. Zu diesen Patienten zählen vor allem die pädiatrische und die geriatrische Patientengruppe [23].

Im Konsensuspapier „Formulations of choice for the paediatric population“ des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2006 werden auf der einen Seite die Herausforderungen bei der Entwicklung pädiatrischer Formulierungen beschrieben, auf der anderen Seite wird die Notwendigkeit für eine adäquate Behandlung von Kindern sowie der Entwicklungsbedarf pädiatrischer Darreichungsformen unterstrichen [24].

Nach wie vor sind flüssige Darreichungsformen in der Behandlung von pädiatrischen Patientinnen und Patienten oftmals die Arzneiform der Wahl. Dabei bieten feste orale Darreichungsformen wie beispielsweise Minitabletten einige Vorteile gegenüber den flüssigen Peroralia. Nicht nur eine verbesserte Stabilität, sondern auch eine potenziell höhere Dosiergenauigkeit sind an dieser Stelle zu

nennen. Ein weiterer Vorteil der festen Darreichungsformen besteht in der einfachen Möglichkeit der Geschmacksmaskierung durch beispielsweise das Aufbringen eines Filmüberzugs. Die Möglichkeiten der Geschmacksmaskierung von bitter oder salzig schmeckenden Arzneistoffen sind bei flüssigen Arzneiformen hingegen sehr limitiert. Ein weiterer Nachteil der flüssigen Arzneiformen besteht darin, dass eine Reihe von häufig eingesetzten Hilfsstoffen aus toxikologischen Gründen ungeeignet für Kinder sind [25]. Darüber hinaus bieten feste Darreichungsformen im Vergleich zu flüssigen Darreichungsformen die einfachere Möglichkeit der Entwicklung von modifizierten Freisetzungsprofilen. Aufgrund des in der Regel geringeren Volumens von festen Darreichungsformen sind sowohl die Lager- als auch die Transportkosten niedriger als bei flüssigen Darreichungsformen.

Die Relevanz der Entwicklung von Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung zeigt sich unter anderem durch die Bewertungen des CHMP. Die im Jahr 2013 veröffentlichte Richtlinie „Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use“ des CHMP bewertet Darreichungsformen mit modifizierten Freisetzungsprofilen für pädiatrische Patienten insbesondere dann für sinnvoll, wenn die Medikation während der Nacht oder während der Schulzeiten eingenommen werden muss. Allerdings sollten bei der pädiatrischen Formulierungsentwicklung von Darreichungsformen mit modifiziertem Freisetzungsprofil insbesondere die variablen gastrointestinalen Transitzeiten sowie die unterschiedlichen physiologischen Gegebenheiten wie beispielsweise der pH-Wert des Magens Beachtung finden. Darüber hinaus muss die Akzeptanz der Darreichungsform hinsichtlich der Größe und Form der Arzneiform mit klinischen Studien hinreichend belegt werden [26].

Auch die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt in der „List of essential medicines for children“ [27] die Entwicklung von Darreichungsformen mit modifizierter Freisetzung für bestimmte Indikationen. Die EMA veröffentlicht mit der Reihe „Needs for paediatric medicines“ eine indikationsbezogene Bestandsaufnahme, in der der Entwicklungsbedarf von pädiatrischen Arzneimitteln beschrieben wird. Demnach besteht für nahezu alle gelisteten Arzneistoffe Entwicklungsbedarf für kindgerechte Darreichungsformen. Darüber hinaus sieht die EMA für einige Wirkstoffe Entwicklungsbedarf für pädiatrische Darreichungsformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung [28].

1.1.4 Akzeptanzstudien

Basierend auf der Annahme, dass Kinder unter 6 Jahren nicht in der Lage sind feste orale Darreichungsformen zu schlucken, galten flüssige Darreichungsformen zur peroralen Anwendung wie Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen lange Zeit als einzige Therapieoption bei Kindern. Mit der Veröffentlichung diverser Studien zur Schluckbarkeit und Akzeptanz von Minitabletten bahnte sich ein Paradigmenwechsel von flüssigen zu festen, oralen Darreichungsformen an, der fortwährend

voranschreitet. Eine Auswahl der genannten Akzeptanzstudien fasst das vorliegende Kapitel zusammen.

Thomson et al. [29] beschrieben die Verabreichung von 3 mm großen Minitabletten bei 100 Kindern im Alter von 2 - 6 Jahren. Dabei waren bei den 2 Jahre alten Kindern etwa 46 % in der Lage die Minitabletten zu schlucken. Der Anteil nahm mit zunehmendem Alter zu und war mit 85 % in der Altersgruppe der Kinder ≥ 5 Jahre am größten. Die Autoren schlussfolgerten eine weitgehende Akzeptanz von 3 mm Minitabletten für Kinder ab 4 Jahren. Die Autoren verzichteten in ihrer Studie allerdings auf eine Kontrolle, was die Bewertung der Studienergebnisse mithin erschwert.

In einer klinischen Akzeptanzstudie zeigten Spomer et al. [30], dass bereits Kleinkinder im Alter von 6 - 12 Monaten in der Lage waren, eine Minitablette des Durchmessers 2 mm zu schlucken und diese sogar besser akzeptierten als den zum Vergleich verabreichten Glukosesirup. In der Altersgruppe von 2 - 4 Jahren kauten zwar einige Kleinkinder auf den Minitabletten, akzeptierten diese aber dennoch gut [30]. In allen Altersgruppen lag die mittlere Akzeptanz der Minitabletten auf einem vergleichbaren oder sogar höheren Niveau als der Glukosesirup. In einer weiteren Studie gelang es Klingmann et al. [31] zu zeigen, dass bereits Neugeborene eine 2 mm große Minitablette ebenso gut akzeptierten wie den Glukosesirup. Alle Neugeborenen waren in der Lage, die Minitablette zu schlucken. Hinsichtlich der Schluckbarkeit konnte sogar eine statistische Überlegenheit der Minitabletten gegenüber dem Sirup gezeigt werden.

Die Akzeptanz und Schluckbarkeit von mehreren nicht-überzogenen Minitabletten verabreicht als eine Einzeldosis, wurde ebenfalls von Klingmann et al. [32] in einer klinischen Studie gezeigt. Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 - 23 Monaten und 2 - 5 Jahren wurden jeweils 25 Minitabletten, 100 Minitabletten und 5 ml Glukosesirup bzw. 100 Minitabletten, 400 Minitabletten und 10 ml Glukosesirup verabreicht. Es zeigte sich eine Überlegenheit bezüglich der Akzeptanz und der Schluckbarkeit von ≥ 25 Minitabletten im Vergleich zum Glukosesirup in der Altersgruppe 1 von 6 - 23 Monaten. Kinder ≥ 1 Jahr akzeptierten ≤ 400 Minitabletten besser als die äquivalente Dosis eines Glukosesirups.

Eine Studie zur Akzeptanz und Schluckbarkeit von überzogenen Minitabletten in verschiedenen Altersgruppen von einem Monat bis 6 Jahre wurde von Münch et al. [33] durchgeführt. Jede Altersgruppe wurde in zwei Kohorten eingeteilt, bei der eine Gruppe eine geringe Menge und die andere Untergruppe eine große Menge überzogenen Minitabletten erhielt. In jeder Kohorte wurden jeweils 2 mm und 2,5 mm große Minitabletten in zwei aufeinanderfolgenden Zeiträumen miteinander verglichen. Die genaue Anzahl der verabreichten Minitabletten wurde je nach Altersgruppe festgelegt und variierte von 4 - 15 für die 2,5 mm Minitabletten und von 7 - 31 für 2 mm Minitabletten. Primärer

Endpunkt der Studie war die Akzeptanz in Form der Schluckbarkeit. Sekundärer Endpunkt war die Akzeptanz, die sich aus der Schluckbarkeit und der Annehmbarkeit nach fachärztlicher Evaluierung zusammensetzte. Für alle Altersgruppen, Minitablettengrößen und Mengen betrugen die Akzeptanzwerte mindestens 87 %. Der Geschmack der Minitabletten wurde zu 96 % als „annehmbar/neutral“ bewertet. Die Akzeptanz als zusammengesetzter sekundärer Endpunkt betrug 77 % für 2 mm und 85 % für 2,5 mm Minitabletten. Die Autoren zeigten somit, dass auch Minitabletten mit einem Filmüberzug eine geeignete pädiatrische Darreichungsform darstellen.

In einer weiteren Studie untersuchten Münch et al. [34] die Akzeptanz von kleindimensionierten Oblongtabletten (2,5 x 6 mm) im Vergleich zu drei Minitabletten (2 mm) und einem Glukosesirup bei Kindern in der Altersgruppe von 1 - 5 Jahren. In der Studie sollte gezeigt werden, dass Oblongtabletten dem zum Vergleich verabreichten Glukosesirup hinsichtlich der Akzeptanz nicht unterlegen waren. 280 Kinder wurden in verschiedene Altersgruppen eingeteilt und erhielten jeweils eine Oblongtablette mit den Abmessungen 2,5 x 6 mm und zum Vergleich drei 2 mm Minitabletten (der gleichen Dosierung entsprechend) oder 3 ml eines Glukosesirups. Untersucht wurden die Akzeptanz und die Schluckbarkeit anhand definierter Kriterien. Dabei zeigte sich hinsichtlich der Akzeptanz keine Unterlegenheit der Oblongtablette im Vergleich zu den drei Minitabletten oder dem Sirup. Gegenüber dem Sirup waren die Oblongtabletten mit 74,5 % zu 53,2 % hinsichtlich der Schluckbarkeit sogar überlegen. Weniger als 10 % der Kinder zeigten abweisende Reaktionen nach Einnahme der Oblong- oder der Minitabletten. Nach der Einnahme des Sirups zeigten hingegen 40 % der Kinder eine abweisende Reaktion. Kleindimensionierte Oblongtabletten sind daher nach Ansicht der Autoren eine geeignete Alternative zu Minitabletten und flüssigen Darreichungsformen. Insbesondere ihre Abmessungen und die Möglichkeit höherer Wirkstoffbeladungen machen sie somit zu einer vielversprechenden pädiatrischen Darreichungsform.

Das vorliegende Kapitel zeigt das Potential von Minitabletten und beleuchtet den Beginn eines Paradigmenwechsels von flüssigen zu festen pädiatrischen Arzneiformen. Die Relevanz der Minitablette als innovative Darreichungsform für pädiatrische Anwendungen wurde im September 2023 erneut unterstrichen, indem das CHMP der EMA sich für die Zulassung des Medikaments Aqumeldi® in Form einer sogenannten „Paediatric Use Marketing Authorisation“ (PUMA) aussprach [35]. Bereits im November 2023 folgte die Zulassung in der EU [36]. Aqumeldi® ist die erste kommerziell erhältliche ODMT mit dem Wirkstoff Enalaprilmaleat und ist für die Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern und Jugendlichen zugelassen. Weitere kommerziell erhältliche Minitabletten Präparate werden in Kapitel 1.2.4 eingehend beschrieben.

1.1.5 Herausforderungen

Trotz der zuvor beschriebenen zahlreichen Vorteile und des großen Potentials, das Minitabletten bieten, bestehen Herausforderungen in Bezug auf Prüfung, Handhabung und Herstellung, die in diesem Kapitel näher erläutert werden.

Eine der größten Herausforderungen bei der Herstellung von Minitabletten ist die gleichmäßige und reproduzierbare Befüllung der kleinen Matrizenöffnungen, von der wichtige kritische Qualitätsattribute (Critical Quality Attributes, CQA) wie die Gleichförmigkeit der Masse und die Gleichförmigkeit des Gehalts abhängen. Hieraus ergeben sich besondere Anforderungen an die verwendeten Hilfsstoffe. Tissen et al. [9] beschrieben die Fließfähigkeit und die Partikelgrößenverteilung der Hilfsstoffe als einen Schlüsselparameter bei der Herstellung von Minitabletten. Zhao et al. [37] erklärten, dass für eine erfolgreiche Tablettierung von Minitabletten, die Partikelgröße maximal ein Drittel des verwendeten Matrizendurchmessers betragen sollte.

Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass Minitabletten bislang keine eigene Monografie im Ph. Eur. darstellen. Herkömmliche, kompendiale Prüfmethoden für Tabletten, beispielsweise die Prüfung der Zerfallszeit oder Bruchfestigkeit, können bei Minitabletten aufgrund ihrer Größe nicht angewendet werden. So ist der im Ph. Eur. monographierte Zerfallstester [38] ungeeignet für die Testung der meisten Minitabletten. Minitabletten mit einem Durchmesser ≤ 2 mm fallen durch die etwa 2 mm großen Maschen der Siebeinsätze hindurch. Darüber hinaus ist die Sensitivität vieler Geräte – wie beispielsweise des Geräts zur Prüfung der Bruchfestigkeit nach Ph. Eur. [39] – nicht ausreichend für die Testung von Minitabletten. Aus diesen Gründen muss zu vergleichenden Zwecken oftmals auf modifizierte Prüfmethoden zurückgegriffen werden – beispielsweise die Prüfung der Bruchfestigkeit mittels Texture Analyser [17, 40]. So wurde die ursprünglich von Kleinebudde [41] entwickelte Methode zur Prüfung der Zerfallszeit von Pellets von Lura et al. [17] an Minitabletten angepasst. Weitere Aufbauten zur Testung von ODMTs beschrieben Sieber et al. [42]. So zum Beispiel den sogenannten „Hermes Tester“ [40] und den „OD mate“ der Firma Hitachi. Beide Aufbauten haben gemeinsam, dass eine Kraft das Testobjekt ausgeübt und somit dessen Zerfall beschleunigt wird.

Aufgrund ihrer geringen Größe besitzen Minitabletten eine hohe spezifische Oberfläche. Mit zunehmendem Radius nimmt das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis (A/V-Verhältnis) ab, da das Volumen mit der dritten Potenz in die Formel eingeht, die Oberfläche jedoch nur mit der zweiten Potenz. Dies ist nicht grundsätzlich als problematisch zu bewerten, stellt jedoch im Kontext dieser Arbeit – der Entwicklung von Matrix-Minitabletten mit verlängerter Arzneistofffreisetzung – eine besondere Herausforderung dar [43]. Die Herausforderung besteht insbesondere darin, dass die große Oberfläche kleinerer Tabletten in der Regel zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung beziehungsweise höheren Freisetzungsraten führt. Im Vergleich zu größeren Matrixtabletten ist daher insbesondere für

direktverpresste Matrix-Minitabletten eine höhere Freisetzungsgeschwindigkeit zu erwarten und die Gewährleistung einer verlängerten Wirkstofffreisetzung erschwert.

1.2 Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

1.2.1 Definition

Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zählen laut Ph. Eur. zu den Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung [44]. Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung – sogenannte Retardtabletten – bieten einige Vorteile. Das verlängerte Anfluten des Wirkstoffes dient einerseits der Vermeidung von Blutplasmaspitzen und somit der Verringerung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, andererseits kann die Einnahmefrequenz gesenkt und damit die Patientenadhärenz möglicherweise gesteigert werden. Retardtabletten können grundsätzlich in zwei Kategorien eingeteilt werden: die Matrix- und die Membransysteme [45].

Zu den Membransystemen zählen Tabletten mit einem Filmüberzug. Dieser kann entweder löslich oder unlöslich sein. Darüber hinaus gibt es die sogenannten oralen osmotischen Systeme (Osmotic Release Oral System, OROS), die mit Hilfe einer semipermeablen Membran und einem osmotisch wirksamen Inhaltsstoff den Wirkstoff durch eine kleindimensionierte Öffnung im Überzug der Tablette konstant freisetzen [45].

Ein weiteres und weit verbreitetes Verfahren zur Herstellung von Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung ist die Einbettung des Wirkstoffs in ein Gerüst – die sogenannten Matrixtabletten. Die Herstellung von Matrixtabletten mittels Direktkomprimierung ist ein einfaches und kostengünstiges Verfahren, da auf zusätzliche Prozessschritte wie beispielsweise das Coating und die damit verbundene Trocknung verzichtet werden kann. Für die Herstellung von Matrixtabletten wird der Wirkstoff mit einem makromolekularen Hilfsstoff, der die Matrix bildet, und ggf. anderen Hilfsstoffen entweder direkt oder nach einem vorherigen Granulationsschritt verpresst. Die verwendeten Matrixbildner, die abhängig von ihren chemischen Strukturen und Eigenschaften in hydrophile, inerte, bioabbaubare und lipophile Matrices eingeteilt werden können [46], bestimmen dabei wesentlich die Freisetzungseigenschaften der Tabletten. Die am häufigsten eingesetzten Matrixbildner sind hydrophile Polymere, allen voran Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Hypromellose, Ph. Eur.), die zu Hydrokolloid-Tabletten führen [47, 48]. Als „Hydrokolloid“ werden in Wasser kolloidal lösliche und quellbare Polymere bezeichnet, die aufgrund ihrer Quellungseigenschaften Gele ausbilden können. Neben den bereits erwähnten günstigeren Produktionskosten bietet die Verwendung von Matrixtabletten einige weitere Vorteile gegenüber der Verwendung von Membransystemen. So ist zum Beispiel die Gefahr des sogenannten Dose-Dumpings bei Matrixsystemen im Vergleich zu Membransystemen deutlich geringer. Bereits kleine Beschädigungen des Filmüberzugs können bei Membransystemen zu einer unerwünschten Freisetzung der vollständigen Dosis führen [45].

Wie vorangegangen bereits erläutert, werden Hydrokolloide häufig als Matrixbildner eingesetzt. Die Freisetzung aus Hydrokolloidmatrices wird im Wesentlichen durch drei Prozesse bestimmt: Quellung, Diffusion und Erosion [49]. Nach Kontakt mit Wasser bildet sich an der Grenzschicht zwischen Tablette und Flüssigkeit eine Gelschicht, welche den kristallinen, glasartigen Bereich von der hydratisierten Quellschicht trennt [47, 50]. Zwischen der äußeren Grenze der Tablette und dem Lösungsmittel entsteht die sogenannte Erosionsfront, die sich durch die Auflösung des Polymers bildet [51]. Eine weitere Front – die Diffusionsfront – stellt den Übergang zwischen der Quellungs- und der Erosionsfront dar. Diese separiert die Gelschicht, die bereits gelösten Arzneistoff enthält, von der Zone der Matrix, die noch ungelösten Arzneistoff enthält [52]. Eine schematische Darstellung der beschriebenen Fronten, die sich nach Kontakt mit dem Freisetzungsmittel bilden, ist in Abbildung 2 zu sehen.

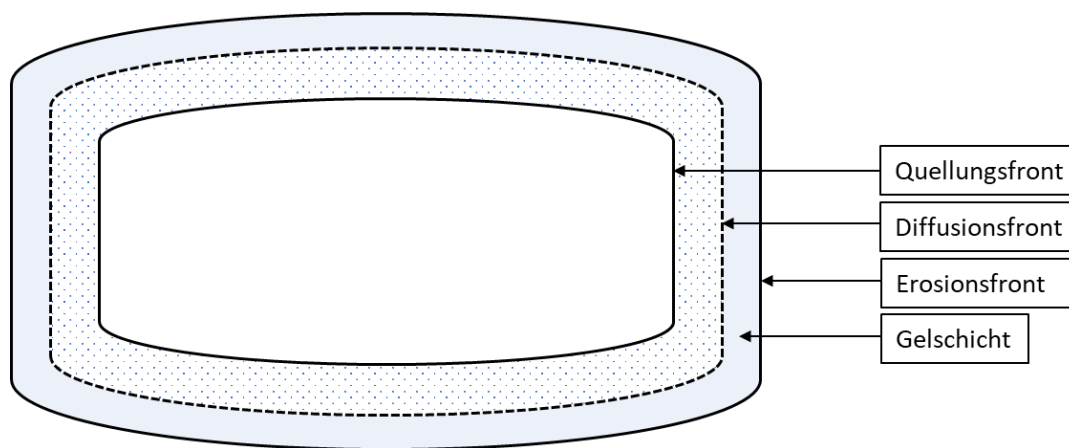


Abbildung 2. Schematischer Querschnitt durch eine Matrixtablette nach Kontakt mit dem Freisetzungsmittel. Darstellung der verschiedenen Fronten. Modifizierte Abbildung nach Maderuelo et al. [52].

Abhängig von der Stärke der Gelschicht, die wiederum von der Art und der Viskosität des verwendeten Polymers abhängt, dominieren unterschiedliche Mechanismen die Wirkstofffreisetzung. Die Verwendung niedrigviskoser Polymere führt in der Regel zu einer wesentlich durch Erosion getriebenen Freisetzung, was zu einer Kinetik 0. Ordnung führt [49, 53, 54]. Eine Freisetzung nach einer Kinetik 0. Ordnung ist meist für Substanzen niedriger Löslichkeit festzustellen [49]. Hochviskose Polymere führen hingegen zu stabilen Gelgerüsten. Die Freisetzung wird in diesem Fall überwiegend durch die Diffusion des Arzneistoffs durch die Gelschicht bestimmt [53]. Diese Freisetzungskinetik folgt in der Regel eher der Wurzel der Zeit ($\sqrt{t}$). Neben der diffusions- und der erosionsgetriebenen Freisetzung gibt es Mischformen, bei der beide Formen des Transports koexistieren – den sogenannten anormalen Transport. Der anormale Transport ist gekennzeichnet durch eine Mischkinetik, die zwischen einer $\sqrt{t}$ - und einer Kinetik 0. Ordnung gelagert ist.

Retardarzneiformen können neben der Einteilung in Matrix- und Membransysteme zusätzlich in monolithische und multipartikuläre Formen unterschieden werden. Bei monolithischen Darreichungsformen ist die Arzneistoffdosis in einem einzigen Objekt enthalten. Dessen Transport durch den Gastrointestinaltrakt ist abhängig von der Magenentleerung, was zu einer hohen Variabilität hinsichtlich des Wirkeintritts führen kann [55]. Multipartikuläre Darreichungsformen hingegen bestehen aus vielen Untereinheiten oder zerfallen vor dem weiteren GIT-Transport in viele einzelne, wirkstoffbeladene Partikel. Die Untereinheiten, die in ihrer Gesamtheit die Dosis darstellen, können beispielsweise in Form von Granulaten, Pellets oder Minitabletten aufgebaut werden [45, 56]. Multipartikuläre Darreichungsformen bieten einige Vorteile gegenüber monolithischen Arzneiträgern. Im Gegensatz zu monolithischen Darreichungsformen ist der gastrointestinale Transport weniger abhängig von der Magenentleerung. Aufgrund der geringen Größe der Partikel sind diese in der Lage den Pylorus kontinuierlich zu passieren [57]. Multipartikuläre Darreichungsformen bieten hinsichtlich der individuellen Dosierung und Dosistitration mehr Flexibilität als monolithische Darreichungsformen. Wie schon in Kapitel 1.1.3 beschrieben, ist die verbesserte Schluckbarkeit von Minitabletten insbesondere für pädiatrische und geriatrische Patientengruppen vorteilhaft. Darüber hinaus können Kombinationspräparate einfacher realisiert werden [58].

1.2.2 Mathematische Beschreibungen von Freisetungsdaten

Die Beschreibung von Wirkstofffreisetzungen anhand mathematischer Modelle bietet die Möglichkeit ein mechanistisches Verständnis der zu Grunde liegenden Prozesse zu erlangen. Zudem bieten mathematische Modelle die Möglichkeit, Freisetzungsprofile vorherzusagen. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht über die Systematik diffusionskontrollierter Freisetzungssysteme – mit dem Fokus auf die Arzneistofffreisetzung aus Matrixsystemen. Die mathematische Beschreibung von der Freisetzung aus Matrixsystemen wird im Folgenden näher erläutert.

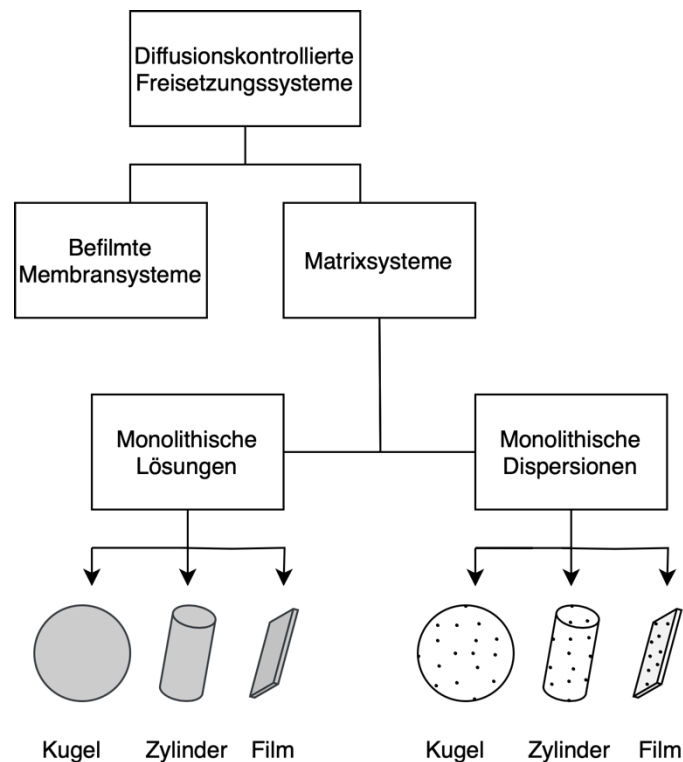


Abbildung 3. Übersicht diffusionskontrollierter Freisetzungssysteme. Einteilung in Membran- und Matrixsysteme mit Unterscheidung der Matrixsysteme nach der Initialkonzentration des Wirkstoffs c_{ini} in der Arzneiform im Verhältnis zur Löslichkeit c_s und nach der Geometrie der Arzneiform in sphärische Körper, Zylinder und Filme. Die graue Fläche steht für gelöste Arzneistoffmoleküle, die Punkte repräsentieren ungelöste Arzneistoffpartikel. Modifizierte Abbildung nach Siepmann und Siepmann [59].

Die im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Freisetzungskinetiken aus Matrixsystemen können mit Hilfe der von Korsmeyer und Peppas [60, 61] publizierten semiempirischen Gleichung (Formel 1) mathematisch beschrieben werden.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n$$

Formel 1

M_t	=	zum Zeitpunkt t freigesetzte Arzneistoffmenge
M_∞	=	gesamte freigesetzte Arzneistoffmenge
k	=	Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante
t	=	Zeit
n	=	Freisetzungsexponent

Gemäß Ritger und Peppas [62] ist diese Beziehung jedoch nur für Freisetzungsdaten bis etwa 60 % freigesetzter Arzneistoffmenge der Gesamtdosis gültig. Zudem darf hierbei weder ein Burst Effekt, das heißt eine schlagartige, hohe Initialfreisetzung, noch eine Lag-Time, das heißt eine anfängliche Verzögerung der Freisetzung, vorliegen.

Der Freisetzungsexponent n , der die Kinetik der Wirkstofffreisetzung beschreibt und Rückschlüsse auf die zugrunde liegenden Freisetzungsmechanismen zulässt, ist abhängig von der Geometrie der betrachteten Arzneiform [62, 63]. Tabelle 1 zeigt die Freisetzungsexponenten, zugeordnet zu den jeweiligen Geometrien mit den entsprechenden Freisetzungsmechanismen.

Tabelle 1. Freisetzungsexponent n der Beziehung nach Korsmeyer und Peppas mit dem zugehörigen Freisetzungsmechanismus, geordnet nach den verschiedenen geometrischen Formen.

Freisetzungsexponent n			Mechanismus
Film	Zylindrische Form	Sphärische Form	
0,5	0,45	0,43	Fick'sche Diffusion (Case I Transport)
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Anomaler Transport
1	0,89	0,85	Erosion (Case II Transport)
> 1	$> 0,89$	$> 0,85$	Super Case II

Higuchi [64] stellte bereits im Jahr 1961 für ein planares System, genauer gesagt für Suspensionssalben, folgende Gesetzmäßigkeit (Formel 2) auf. Die Gleichung, die eine von der Wurzel der Zeit abhängige Arzneistofffreisetzung beschreibt, ist nur gültig unter der Annahme, dass die initiale Arzneistoffkonzentration in der Matrix höher ist als die Sättigungslöslichkeit ($c_0 > c_s$) sowie unter der Annahme von Sink-Bedingungen, das heißt $c_t < \frac{1}{10} c_s$ [64-66].

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

M_t	=	zum Zeitpunkt t freigesetzte Arzneistoffmenge
A	=	Oberfläche des dünnen Films, der dem Freisetzungsmedium ausgesetzt ist
D	=	Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs
t	=	Zeit
c_0	=	Initialkonzentration
c_s	=	Sättigungskonzentration

Im Sinne der zuvor beschriebenen Korsmeyer-Peppas-Gleichung, lässt sich die Gesetzmäßigkeit nach Higuchi auch folgendermaßen vereinfacht darstellen (Formel 3) [67].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k\sqrt{t}$$

Formel 3

Nicht nur für planare Systeme, sondern auch für Arzneiformen anderer Geometrien (beispielsweise Zylinder oder Kugeln) wurden analoge Gesetzmäßigkeiten aufgestellt. Diese werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit näher beschrieben.

1.2.3 Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

In vorangegangenen Kapiteln wurden bereits verschiedene Herstellungs- und Verwendungsmöglichkeiten für Minitabletten dargestellt (Kapitel 1.1.3). Da die vorliegende Arbeit Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung thematisiert, widmet sich dieses Kapitel einer ausführlicheren Beschreibung der bislang in der Literatur beschriebenen Konzepte zur Retardierung der Arzneistofffreisetzung von Minitabletten.

Bereits im Jahr 1985 beschrieben Colombo et al. [68] sogenannte „Mini-Matrices“. Der Modellarzneistoff Diprophyllin wurde mit einem quellenden Polymer (Polyvinylalkohol (PVA)) oder wasserunlöslichen Polymeren (Celluloseacetatpropionat, Polymethylmethacrylat oder Ethylcellulose (EC)) feuchtgranuliert und anschließend tablettiert. Die Mini-Matrices wurden hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung eingehend untersucht.

De Brabander et al. [69] entwickelten durch Schmelzextrusion und Tablettierung hergestellte Matrix-Minitabletten auf Basis eines Gemisches aus Stärke und mikrokristallinen Wachs. Formulierungen mit unterschiedlichen Anteilen des mikrokristallinen Wachses wurden untersucht. Darüber hinaus wurde der Einfluss der Wirkstoffbeladung auf das Freisetzungsverhalten untersucht, indem Ibuprofen in Konzentrationen zwischen 40 % und 70 % eingesetzt wurde. Eine höhere Wachskonzentration führte zu einer langsameren Freisetzung. Eine Erhöhung der Ibuprofen-Konzentration auf bis zu 70 % führte hingegen zu einer schnelleren Freisetzung.

Lopes et al. [70] entwickelten Ibuprofen-haltige Matrix-Minitabletten mit einem Durchmesser von 2,5 mm. Hydroxypropylmethylcellulose und Ethylcellulose wurden als Matrixbildner eingesetzt. Der Einfluss der Qualität und des Anteils des Polymers an der Formulierung wurden in Bezug auf die Freisetzungseigenschaften untersucht. Für alle verwendeten HPMC-Qualitäten wurde bei einem Anteil von 50 % eine ausreichende Retardierung und eine konstante Wirkstofffreisetzung über mehrere Stunden erzielt. Die Auswertung der Freisetzungsprofile mit Hilfe von mathematischen Modellen deutet auf eine Freisetzung nullter Ordnung hin. Die Wirkstofffreisetzung aus Ethylcellulose-haltigen Minitabletten war im Vergleich zu HPMC deutlich verlängert. Die mathematischen Modelle legten in diesem Fall eine diffusionsgetriebene Freisetzung nahe.

Matrix-Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm mit dem Wirkstoff Carbamazepin wurden von Czajkowska et al. [71] entwickelt. Verschiedene hydrophile und hydrophobe Matrices wurden hinsichtlich ihres Einflusses auf das Freisetungsverhalten der Minitabletten verglichen. Methocel™ K4M, eine HPMC-Qualität niedrigerer Viskosität, zeigte bei den hydrophilen Polymeren die schnellste Arzneistofffreisetzung. Dabei hatte der Anteil des Polymers an der Formulierung nur einen geringen Einfluss. Ein deutlich langsamere Arzneistofffreisetzung zeigten die Formulierungen mit Polyethylenoxid und Methocel™ K100M, einer HPMC-Qualität höherer Viskosität. Die untersuchten hydrophoben Matrixbildner waren Ethylcellulose, Glyceroldibehenat (Compritol® 888 ATO) und Kollidon® SR, ein Copolymer aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon. Die langsamste Wirkstofffreisetzung zeigten hierbei die Compritol®-haltigen Minitabletten, aus denen nur etwa 20 % des Wirkstoffs nach 24 h freigesetzt wurden. Darüber hinaus stellten die Autoren Minitabletten mit einem Filmüberzug her und untersuchten hierbei den Einfluss verschiedener Filmbildner, Filmschichtdicken sowie den Einfluss verschiedener Konzentrationen des Porenbildners HPMC auf die Freisetzungseigenschaften.

Der Einfluss der HPMC-Qualitäten Methocel™ K4M DC, K100M and K100M DC auf das Freisetungsverhalten von Theophyllin- beziehungsweise Hydrocortison-haltigen Minitabletten wurde durch Mohamed et al. untersucht [72]. Eine Entwicklung von Matrix-Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm mit verlängerter Wirkstofffreisetzung für den schlecht wasserlöslichen Wirkstoff Hydrocortison war möglich, nicht jedoch für den gut wasserlöslichen Wirkstoff Theophyllin.

In einer weiteren Studie untersuchten Mohamed et al. [73] den Einfluss des HPMC-Anteils auf das Freisetungsverhalten der Minitabletten. Tabletten der Durchmesser 2, 3, 4 und 7 mm wurden hergestellt und charakterisiert. Für Theophyllin-haltige Minitabletten der Durchmesser 2 mm und 3 mm gelang es selbst mit hohen HPMC-Anteilen nicht, eine ausreichende Retardierung der Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Es zeigte sich allerdings der Trend, dass mit zunehmender Tablettengröße und zunehmendem Polymeranteil die Wirkstofffreisetzung verlängert wurde. Mit einem $t_{50\%}$ -Wert von 5:25 h zeigten die Theophyllin-haltigen Tabletten (Durchmesser 7 mm) mit einem Polymeranteil von 60 % die langsamste Freisetzung. Der gleiche Trend war für die Hydrocortison-haltigen Minitabletten zu beobachten. Hierbei war ein HPMC-Anteil von mindestens 40 % erforderlich, um eine ausreichende Retardierung für alle untersuchten Tablettengrößen zu erzielen.

Um eine stärkere Retardierung für die zuvor entwickelten Theophyllin-haltige Matrix-Minitabletten zu erzielen, befilmten Mohamed et al. [43] in einer weiteren Studie die Matrix-Minitabletten mit einem Ethylcellulose-Filmüberzug. Für die Minitabletten Kerne wurde ein HPMC-Anteil von 40 % eingesetzt. Zum Vergleich wurden Minitabletten hergestellt und mit einem Filmüberzug versehen, die nicht aus einer HPMC-Matrix bestanden, sondern als Füllstoff bzw. Trockenbindemittel lediglich mikrokristalline

Cellulose enthielten. Untersucht wurde unter anderem der Einfluss von verschiedenen Verhältnissen der Bestandteile des Filmüberzugs. Dieser bestand aus dem Polymer Surelease® (Ethylcellulose) und dem Porenbildner Opadry® (HPMC). Darüber hinaus untersuchten die Autoren den Einfluss der Filmschichtdicke. Die befilmten Mini-Matrices zeigten nach einer Freisetzungsverzögerung zu Beginn des Tests ein verlängertes Freisetzungsprofil. Die Freisetzungsverzögerung zu Beginn, die sogenannte Lag-time, war besonders ausgeprägt bei höheren EC-Konzentrationen beziehungsweise größeren Filmschichtdicken. Mit steigender Filmschichtdicke und mit steigender Ethylcellulose-Konzentration im Film verlängerte sich auch die Wirkstofffreisetzung insgesamt. Niedrige Anteile des Porenbildners Opadry® führten ebenfalls zu einer langsameren Wirkstofffreisetzung. HPMC in der Matrix der Minitablette führte zwar zu einem Reißen des Filmüberzugs, das verlängerte Freisetzungsprofil blieb jedoch durch die Effekte der Hydrokolloidmatrix erhalten. Bei den Minitabletten ohne Matrixbildner führten niedrige Filmschichtdicken zu einer schnellen, nicht retardierten Wirkstofffreisetzung; hohe Filmschichtdicken hingegen verlängerten die Wirkstofffreisetzung zu stark. Die Autoren bewerteten Matrix-Minitabletten, die mit einem zusätzlichen Filmüberzug versehen werden, als geeignete Alternative, um die Wirkstofffreisetzung von gut wasserlöslichen Arzneistoffen zu verlängern.

Eine Kombination aus Matrix-Minitablette und Filmüberzug wählten auch Aleksovski et al. [74] in ihrer Arbeit zur Entwicklung eines Systems zur Verlängerung der Wirkstofffreisetzung des Wirkstoffs Paliperidon. Die aus Kollidon® SR bestehenden Matrix-Minitabletten wurden mit den unterschiedlichen, pH-abhängigen Methacrylat-haltigen Filmüberzügen (Eudragit® L 30 D-55 und Eudragit® FS 30 D) versehen, um das gewünschte – einem Marktprodukt nachgeahmten – Freisetzungsprofil zu erreichen.

Ein weiteres Beispiel für Mini-Matrices liefert die Arbeit von Silva und Bruschi [75]. Die Autoren entwickelten Matrix-Minitabletten mit dem Wirkstoff Morphinsulfat und dem Matrixpolymer Methocel™ K100M DC2 (HPMC). Eine Formulierung ohne jeglichen HPMC-Zusatz zeigte ein schnelfreisetzendes Profil, bei dem mehr als 90 % des Wirkstoffs in weniger als 10 min freigesetzt wurden. Durch Zusatz von HPMC-Anteilen von 20 % bzw. 30 % konnte die Freisetzung um bis zu 240 min verlängert werden.

Das Potential lipophiler Matrices zur Retardierung des gut wasserlöslichen Arzneistoffs Theophyllin untersuchten Roberts et al. [76]. Die durch Direktverpressung hergestellten 2, 3 und 4 mm großen Minitabletten enthielten Compritol® 888 ATO (Glyceroldibehenat) in den Konzentrationen 15 bis 45 % als Matrixbildner. Höhere Konzentrationen vom Compritol® 888 ATO waren nötig, um eine ausreichende Retardierung zu erzielen. Ein Anteil von 15 % Glyceroldibehenat führte zu $t_{50\%}$ -Werten von 53 min, 89 min beziehungsweise 99 min für die 2, 3 und 4 mm Matrix-Minitabletten. Durch die Erhöhung des Lipid-Anteils auf 45 % konnten auch die $t_{50\%}$ -Werte auf 176 min, 204 min

beziehungsweise 407 min (2, 3 und 4 mm) erhöht werden. Auswertungen der Freisetzungsdaten hinsichtlich der zugrunde liegenden Freisetzungskinetik deuteten auf eine Wurzel-t-Kinetik für alle Freisetzungen hin. Auf die Druckfestigkeit hatte die Erhöhung des Compritol® Anteils einen gegenteiligen Effekt – höhere Anteile des Lipids führten zu niedrigeren Druckfestigkeiten, wobei alle hergestellten Minitabletten mit Druckfestigkeiten > 1 MPa als ausreichend stabil bewertet wurden.

Minitabletten mit Retard-Eigenschaften können nicht nur durch Tablettierung, sondern auch durch Extrusion hergestellt werden. Mini-Matrices mit dem Wirkstoffen Theophyllin und Ibuprofen, die durch Schmelzextrusion hergestellt wurden, beschrieben Özgüney et al. [77]. Die Extrudate mit einem Durchmesser von 1,75 mm wurden in 5 mm lange Zylinder geschnitten. Diese enthielten je nach Formulierung unterschiedliche Anteile des Polyvinylpyrrolidon-Polyvinylacetat-Copolymers Kollidon® SR und Klucel™ LF (HPC). Höhere Wirkstoffbeladungen führten zu schnelleren Wirkstofffreisetzungen. Für den untersuchten Einfluss der Extrusionstemperatur auf das Freisetzungsverhalten konnte kein eindeutiger Trend festgestellt werden – die Wirkstofffreisetzung von Ibuprofen wurde durch höhere Temperaturen erhöht, für Theophyllin wurde die Wirkstofffreisetzung jedoch durch höhere Temperaturen gesenkt. Eine verlängerte Wirkstofffreisetzung konnte dennoch für einen Großteil der Formulierungen erzielt werden.

Eine vergleichende Untersuchung verschiedener Herstellungstechniken von Lipid-haltigen Matrix-Minitabletten führten Aleksovski et al. [78] durch. Metoprololtartrat-haltige Minitabletten aus Compritol® 888 ATO und Precirol® ATO 5 (Glyceroldistearat) sollten durch Schmelzextrusion, Tablettierung des extrudierten Granulats und Sprühekristallisation hergestellt werden. Eine Direktverpressung war aufgrund schlechter Fließeigenschaften nicht möglich und die Herstellung durch Sprühekristallisation war nur bei niedrigen Wirkstoffbeladungen möglich. Die Autoren konnten keinen signifikanten Einfluss der Herstellungstechnik auf das Freisetzungsverhalten feststellen. Die unterschiedlichen Wirkstoffbeladungen der Mini-Matrices hingegen beeinflussten die Wirkstofffreisetzung deutlich. Eine ausreichende Retardierung gelang für alle Formulierungen und Herstellungstechniken. Aufgrund von Instabilitäten, die Precirol® ATO 5 während der Lagerung zeigte, bewerteten die Autoren Compritol® 888 ATO als geeigneteren Matrixbildner.

Die Kombination von schnellfreisetzenden und retardierten Pseudoephedrin-haltigen „Minitabletten“, welche in einer HPMC-haltigen Kapselhülle abgefüllt wurden, beschrieben Ishida et al. [79]. Schnellfreisetzende 5 mm große Tabletten wurden durch Feuchtgranulierung und anschließender Tablettierung hergestellt und mit einem HPMC-haltigen Filmüberzug versehen. Den schnellfreisetzenden Tabletten wurde eine niedrig substituierte HPC als Zerfallshilfsmittel zugesetzt. Für die retardierenden Eigenschaften der Minitabletten wurden die Tablettenkerne mit einem Filmüberzug aus EC und HPMC versehen. Die Autoren variierten dabei sowohl die Anteile von EC und

HPMC in der Coating-Suspension als auch die Schichtdicke des Filmüberzugs. Eine Retardierung des Wirkstoffs von bis zu 10 h war möglich.

In einer weiteren Studie untersuchten Lazzari et al. [80] die Arzneistofffreisetzung von direkt verpressten Matrixtabletten und Matrix-Minitabletten aus Xanthan-Gummi in einem ethanolhaltigen Freisetzungsmedium. Die Autoren verglichen verschiedene Polymerpartikelgrößen und -konzentrationen. Dabei ergaben sich bei der Verwendung höherer Konzentrationen des Xanthan-Gummis sowohl für Matrixtabletten als auch für Matrix-Minitabletten ähnliche Freisetzungsprofile. Bei niedrigeren Polymerkonzentrationen und größerer Partikelgröße des Polymers zeigte sich insbesondere für die untersuchten Matrix-Minitabletten eine schlagartige Wirkstofffreisetzung im ethanolischen Untersuchungsmedium.

Im vorliegenden Kapitel wurden bisher publizierte Ansätze zur Retardierung der Wirkstofffreisetzung von Minitabletten ausführlich beschrieben und diskutiert. Das Kapitel unterstreicht das Potential retardierter Minitabletten, illustriert jedoch zugleich die besonderen Herausforderungen, die eine solche Entwicklung mit sich bringen.

1.2.4 Kommerziell erhältliche Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung

Die Anzahl kommerzieller Produkte auf Basis von Minitabletten ist nach wie vor begrenzt. Interessanterweise handelt es sich jedoch bei einigen dieser kommerziellen Minitabletten um Präparate mit verlängerter Wirkstofffreisetzung. Diese werden im Folgenden näher charakterisiert.

Bei Orfiril® long, einem Antikonvulsivum, handelt es sich um Retard-Minitabletten, die den Wirkstoff Natriumvalproat enthalten. Die Gesamtheit der einzelnen 2 mm großen befilmten Minitabletten stellt als multipartikuläre Darreichungsform eine Einzeldosis dar und ist dabei entweder in einer Hartkapsel oder in einem Sachet verpackt [81]. Die Tagesdosis, die auf ein bis zwei Einzeldosen verteilt wird, kann so flexibel eingestellt werden. Ein Filmüberzug, der das wasserunlösliche Polymer EC als Filmbildner sowie Dibutylsebacat und Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B als Weichmacher enthält, sorgt für eine verlängerte Wirkstofffreisetzung [82]. Orfiril® long ist bereits seit dem Jahr 2005 als retardiertes Minitablettenpräparat zugelassen und auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar [81].

Ein weiteres kommerziell erhältliches Präparat, das Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung enthält, sind die Venlafaxin STADA® Hartkapseln. Diese erhielten im Jahr 2017 die Zulassung in Deutschland [83]. Die Hartkapsel aus Gelatine enthalten befilmte Minitabletten mit dem Wirkstoff Venlafaxinhydrochlorid [83]. Bei Venlafaxinhydrochlorid handelt es sich um einen selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer, der zur Behandlung von Depressionen, Angst- und Panikstörungen bei Erwachsenen eingesetzt wird [84]. Je nach Dosierung befinden sich drei bis 18 Minitabletten in einer Hartgelatine kapsel. Die Minitablettenkerne bestehen aus mikrokristalliner

Cellulose, Povidon K 90, Talkum, hochdispersem Siliciumdioxid sowie Magnesiumstearat. Ein EC-Filmüberzug sorgt für die verlängerte Wirkstofffreisetzung. Copovidon fungiert als Weichmacher [85]. Die multipartikuläre Darreichungsform ermöglicht die ausschleichende Dosierung beim Absetzen des Präparates, indem durch die Entnahme einzelner Minitabletten, die nicht verabreicht werden, die Dosis sukzessive reduziert werden kann.

Nachdem das Präparat Slenyto® (SY) im Jahr 2018 eine positive Bewertung durch das CHMP der europäischen Zulassungsbehörde EMA erhielt, erfolgte die Markteinführung in Deutschland im Jahr 2019 [86, 87]. Bei SY handelt es sich um eine bikonvexe Minitablette mit einem Durchmesser von 3 mm, die den Wirkstoff Melatonin in einer Dosierung von 1 mg (SY1) oder 5 mg (SY5) enthält. SY-Minitabletten werden zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren, die an einer Autismus-Spektrum-Störung und/ oder dem Smith-Magenis-Syndrom leiden, eingesetzt [88]. Sie stellen das erste einzeldosierte Minitablettenpräparat auf dem deutschen Arzneimittelmarkt dar. Die Matrix der Retard-Minitabletten besteht aus einem Ammoniummethacrylat-Copolymer. Im Falle der Minitabletten mit der Dosierung von 1 mg Melatonin wird ein Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ B verwendet, für die 5 mg Minitabletten ein Ammoniummethacrylat-Copolymer Typ A. Die Tabletten enthalten zusätzlich einen wasserlöslichen Filmüberzug, der aus Carmellose-Natrium, Maltodextrin, Glukose-Monohydrat, Lecithin, Titandioxid sowie Eisenoxiden besteht. Dieser dient der Verbesserung der Schluckbarkeit, der Geruchs- und Geschmacksmaskierung, dem Schutz des Wirkstoffs vor Lichteinflüssen sowie der Identifizierbarkeit, da für das jeweilige Produkt unterschiedliche Farbpigmente verwendet werden [89] (Abbildung 7 in Kapitel 3.2.2). Die Herstellung der Tabletten erfolgt durch Mischen, Tablettierung und anschließend Filmcoating. Im Falle der 5 mg Minitabletten wird eine zusätzliche Trockengranulation mit anschließender Mahlung durchgeführt. Eine Charakterisierung des Marktproduktes hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung ist in 3.2.3.3 beschrieben.

Das vorliegende Kapitel zeigt, dass bereits einige kommerzielle Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar sind. Dabei wurden durch die Hersteller unterschiedliche Herstellungsmethoden und Retardierungsprinzipien gewählt. Neben multipartikulären Darreichungsformen sind neuerdings auch einzeldosierte Minitabletten zugelassen.

1.3 Modellarzneistoffe

Das sogenannte Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (Biopharmaceutics Classification System, BCS) wurde erstmals im Jahr 1995 durch Amidon et al. [90] beschrieben. Mittlerweile ist es fester Bestandteil der Richtlinien der europäischen Arzneimittel-Agentur EMA und der US-amerikanischen Behörde FDA zur Beurteilung der Bioäquivalenz von Arzneimitteln [91, 92].

Das BCS kategorisiert Arzneistoffe in vier Klassen anhand von zwei Kriterien: der Löslichkeit und der Membranpermeabilität. Die vier Klassen werden wie folgt eingeteilt [93]:

Klasse I: Hohe Löslichkeit, hohe Permeabilität.

Klasse II: Niedrige Löslichkeit, hohe Permeabilität.

Klasse III: Hohe Löslichkeit, niedrige Permeabilität.

Klasse IV: Niedrige Löslichkeit, niedrige Permeabilität.

Die Löslichkeit wird als „gut“ definiert, wenn sich die höchste Einzeldosis eines Arzneistoffs in weniger als 250 ml eines wässrigen Mediums im pH-Bereich von 1,2 bis 6,8 bei $37 \pm 1^\circ\text{C}$ löst. Die Permeabilität kann unter anderem auf Basis von pharmakokinetischen Untersuchungen oder auf Grundlage von *in vitro* Untersuchungen bestimmt werden. Ein Arzneistoff gilt als „gut permeabel“, wenn die absolute Bioverfügbarkeit $\geq 85\%$ beträgt [92, 93]. Ein Arzneistoff gilt auch dann als „gut permeabel“, wenn im Zuge einer Massebilanzuntersuchungen $\geq 85\%$ der Dosis des unveränderten Wirkstoffs oder der Summe aus dem unveränderten Wirkstoff und den Metaboliten der Phase 1 und Phase 2 im Urin nachgewiesen werden können. *In vitro* Untersuchungen zur Beurteilung der Permeabilität werden mit Hilfe validierter und standardisierter Caco-2-Zell-Assays durchgeführt [92].

In der vorliegenden Arbeit wurden Modellarzneistoffe verschiedener BCS-Klassen und somit Arzneistoffe mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften verwendet. Diese werden im Folgenden näher beschrieben.

1.3.1 Melatonin

Melatonin ist ein Hormon, das vom menschlichen Körper größtenteils in den Pinealozyten der Epiphyse ausgehend von der Aminosäure Tryptophan synthetisiert wird. Melatonin, ein pleiotropes Molekül, hat unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. Zu den bekanntesten Funktionen gehören die schlaffördernde Wirkung sowie die Steuerung des circadianen Rhythmus. Diese Wirkungen werden über die G_i-gekoppelten Rezeptoren MT₁ und MT₂ gesteuert [94].

Bei den beiden Melatonin-haltigen Fertigarzneimitteln Circadin® (und Generika) und Slenyto®, die auf dem deutschen Markt erhältlich sind, handelt es sich um Retardtabletten [95]. Circadin® ist indiziert

zur kurzzeitigen Behandlung von primären Insomnien bei Patienten ab 55 Jahren [96]. Slenyto®, das bereits in Kapitel 1.2.4 beschrieben wurde, ist für Kinder und Jugendliche von 2 bis 18 Jahren zur Behandlung von Schlafstörungen, die im Zuge einer Autismus-Spektrum-Störung und/ oder dem Smith-Magenis Syndrom auftreten können, zugelassen.

Melatonin ist ein kleines Molekül mit einer Molekularmasse von 232,28 g/mol, der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient $\log P$ liegt bei 1,65. Das Molekül ist licht- und oxidationsempfindlich [97]. Trotz der eher geringen, pH-unabhängigen Löslichkeit von 0,1 mg/ml [97] ist Melatonin als BCS Klasse I Substanz einzuordnen [98], da die maximale Einzeldosis 5 mg (Slenyto® 5 mg Retardtabletten) beträgt und das BCS-Kriterium der „guten Löslichkeit“ somit erfüllt ist.

1.3.2 Carbamazepin

Carbamazepin (CBZ) gehört zur Gruppe der trizyklischen Dibenzazepine und wird als Antikonvulsivum zur Therapie der Epilepsie eingesetzt. Neben dieser Hauptindikation wird CBZ zudem zur Behandlung der Trigeminusneuralgie sowie anderer neuropathischer Schmerzen, zur Behandlung von Alkoholentzugerscheinungen sowie zur Behandlung von manisch-depressiven Psychosen eingesetzt [99]. Der Wirkungsmechanismus von CBZ ist noch nicht abschließend geklärt, eine Verringerung der synaptischen Übertragbarkeit und die Stabilisierung des Ruhemembranpotentials von Neuronen wird als wahrscheinlich angenommen [99]. CBZ hemmt spannungsabhängige Natriumkanäle von Neuronen, wodurch die Erregbarkeit dieser gehemmt wird [100]. Darüber hinaus werden Interaktionen mit weiteren spannungsabhängigen Ionenkanälen und Rezeptorkomplexen diskutiert [100].

CBZ ist in fester und flüssiger Darreichungsformen zur peroralen Anwendung auf dem Markt erhältlich. Neben Tabletten und Retardtabletten sind auch Suspensionen verfügbar [101].

Gemäß des BCS ist CBZ mit einer geringen Löslichkeit, aber guter Permeabilität als BCS-Klasse II Substanz einzuordnen. Die Löslichkeit wird mit 0,12 mg/ml angegeben [102]. Das Molekulargewicht beträgt 238,29 g/mol. Der $\log P$ Wert von 2,45 kennzeichnet den hydrophoben Charakter des Moleküls [103].

1.3.3 Levetiracetam

Levetiracetam (LEV) gehört zur Gruppe der Antikonvulsiva der zweiten Generation und wird ebenfalls zur Therapie der Epilepsie eingesetzt. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bislang noch nicht geklärt. Als sogenannter „Multitarget“ Arzneistoff hat LEV verschiedene pharmakologische Angriffspunkte [104]. Als Hauptangriffspunkte wird jedoch das synaptische Vesikelprotein 2A beschrieben, durch dessen Bindung die neuronale Reizweiterleitung durch eine verminderte Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat gehemmt werden soll [105].

LEV ist in Form von Filmtabletten, Lösungen zum Einnehmen, Säften und in Form von Konzentraten zur Herstellung einer Infusionslösung im Handel [106]. Darüber hinaus steht mit „Levetiracetam Desitin®“ ein Minitabletten-Präparat zur Verfügung. Bei Levetiracetam Desitin® handelt es sich um befilmte Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm, die in einem Sachet verpackt sind. Der gesamte Inhalt eines Sachets und somit die Gesamtheit der enthaltenen Minitabletten, stellen eine Einzeldosis Levetiracetam dar (250 - 1500 mg LEV pro Sachet) [6].

Mit einer pH-unabhängigen Löslichkeit von $> 0,1$ g/ml wird LEV zur BCS Klasse I gezählt [107]. Der *in silico* log P Wert wird mit -0,67 angegeben, was für den hydrophilen Charakter des Moleküls spricht [108].

1.4 In vitro Freisetzungsmodelle

1.4.1 In vitro Freisetzungsmethoden nach Europäischen Arzneibuch

Die Prüfung der Wirkstofffreisetzung aus festen Darreichungsformen ist eine etablierte Methode der Qualitätskontrolle, um Chargengleichheit zu überprüfen. Darüber hinaus kann die *in vitro* Wirkstofffreisetzung ein hilfreiches Instrument sein, um in Entwicklungsstadien potentielle Formulierungen auszuwählen, die den gewünschten *in vivo* Freisetzungseigenschaften am ehesten entsprechen (*in-vitro-in-vivo*-Korrelation, IVIVC) [109]. Ferner werden *in vitro* Freisetzungsuntersuchungen als Surrogat für die Beurteilung im Rahmen von Bioäquivalenzstudien genutzt [110]. Das europäische und das amerikanische Arzneibuch (Ph. Eur. und USP) beschreiben unter anderem Methoden der Wirkstofffreisetzung für feste Darreichungsformen und die hierfür verwendeten Apparaturen [111, 112]. Als Standardapparaturen werden die Apparaturen 1 und 2 – das Drehkörbchen (Basket) und der Blattrührer (Paddle) – verwendet. Weitere Apparaturen für die Prüfung von oralen Arzneiformen sind die Apparaturen 3 und 4 – der eintauchenden Zylinder (Reciprocating Cylinder) und die Durchflusszelle (Flow-Through Cell). Die Apparaturen 5 und 6 – die Freisetzungsscheibe (Paddle over Disk) und der rotierende Zylinder (Rotating Cylinder) – sind sowohl im Ph. Eur. als auch im USP beschrieben [113]. Eine Besonderheit des amerikanischen Arzneibuches stellt der reziproke Halter (Reciprocating Holder, Apparatur 7) dar. Dieser eignet sich für die Untersuchung verschiedener Arzneiformen. Neben transdermalen Systemen können beispielsweise auch feste orale Arzneiformen oder Implantate untersucht werden. Abhängig von der zu untersuchenden Arzneiform, werden verschiedene Halter verwendet [114].

Neben der Wahl des Freisetzungsapparates spielt auch die Wahl des Mediums eine entscheidende Rolle für die Wirkstofffreisetzung. Abhängig von den physikochemischen Eigenschaften des zu untersuchenden Wirkstoffes und abhängig von der zu prüfenden Arzneiform wird das jeweilige Freisetzungsmedium gewählt. Die in den Arzneibüchern beschriebenen Prüfflüssigkeiten sind Salzsäure, Phosphat- und Acetatpuffer verschiedener pH-Werte [111, 112, 115]. Darüber hinaus sind Medien zur Simulation der Magen- bzw. Darmbedingungen im nüchternen Zustand in den Arzneibüchern beschrieben. Der künstliche Magensaft enthält neben Natriumchlorid und Salzsäure das Verdauungsenzym Pepsin. Künstlicher Dünndarmsaft besteht aus einem Phosphatpuffer, welcher mit Pankreaspulver versetzt wird. Dieses Pulver wird aus dem Pankreas von Säugetieren gewonnen und enthält Enzyme mit proteolytischer, lipolytischer und amylolytischer Aktivität [115, 116]. Diese Freisetzungsmedien spielen insbesondere für schlecht lösliche Arzneistoffe eine Rolle.

Nicht nur die Art, sondern auch das Volumen des verwendeten Freisetzungsmediums kann die Arzneistofffreisetzung wesentlich beeinflussen. Für die Apparaturen 1 und 2 werden üblicherweise Volumina zwischen 500 ml bis 1000 ml eingesetzt, das Standardvolumen sind 900 ml Prüfmedium.

Insbesondere bei der Nutzung des Drehkörbchens und des Blattrühres spielen die sogenannten „Sink-Bedingungen“ eine entscheidende Rolle, damit die Freisetzung des Arzneistoffes nicht von dem gelösten Arzneistoff beeinflusst wird. Sink-Bedingungen liegen vor, wenn die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes mindestens das Dreifache der Arzneistoffkonzentration im Prüfgefäß beträgt. Gemäß den Empfehlungen des Europäischen Arzneibuches sollte das Volumen des Freisetzungsmediums demnach mindestens dem Drei- bis Zehnfachen des Sättigungsvolumens des Arzneistoffes entsprechen [115]. Sink-Bedingungen können beispielsweise auch durch die Nutzung der Durchflussszelle (Apparat 4) gewährleistet werden, indem dieser Aufbau „offen“, also mit kontinuierlicher Zufuhr frischen Prüfmediums, betrieben wird. Somit eignet sich diese Methode insbesondere für die Prüfung schwer löslicher Arzneistoffe.

Die Umdrehungszahl des Drehkörbchens bzw. des Blattrühres, die Eintauchbewegungen des eintauchenden Zylinders und die Fließgeschwindigkeit der Durchflussszelle beeinflussen die Hydrodynamik im jeweiligen System und können damit Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung haben. Übliche Umdrehungszahlen für die Apparaturen 1 und 2 liegen zwischen 50 und 100 Umdrehungen pro Minute.

1.4.2 Biorelevante Freisetzungsmodelle

Eine IVIVC lässt sich aufgrund fehlender Biorelevanz der herkömmlichen Tests, insbesondere für schwerlösliche Arzneistoffe, in der Regel nur schwer vornehmen [117]. Es wurde zwar versucht, mit den zuvor beschriebenen Medien die enzymatische Zusammensetzung der Verdauungsflüssigkeiten nachzuahmen, jedoch berücksichtigen diese Medien wichtige physiologische Aspekte der Verdauungsflüssigkeiten, wie beispielsweise deren Veränderung durch Nahrungsmiteleinflüsse, nicht. Die Gegebenheiten im Gastrointestinaltrakt adäquat mit biorelevanten Modellen zu beschreiben, war daher bereits früh Gegenstand vieler Forschungsarbeiten. Dressman et al. [109] beschrieben bereits 1998 mit „Fasted State Simulated Intestinal Fluid“ (FaSSIF) und „Fed State Simulated Intestinal Fluid“ (FeSSIF) sogenannte biorelevante Freisetzungsmedien. Dabei handelt es sich um künstliche Dünndarmflüssigkeit, die den Zustand im Dünndarm im prä- (FaSSIF) bzw. im postprandialen (FeSSIF) Zustand simulieren soll. Neben der Einstellung des pH-Werts und der Osmolalität wurden hierbei auch die Oberflächenspannung, die Pufferkapazität sowie die Konzentration an Gallensalzen berücksichtigt. Künstlicher präprandialer Magensaft (Fasted State Stimulated Gastric Fluid, FaSSGF) wurde im Jahr 2005 von Vertzoni et al. [118] beschrieben. Seit der Entwicklung der ersten biorelevanten Freisetzungsmedien wurden deren Zusammensetzung stetig angepasst und weiterentwickelt [119, 120].

Neben der Wahl des Freisetzungsmediums haben auch die Passagezeiten durch den GIT, die Peristaltik sowie die gastrointestinale Hydrodynamik einen Einfluss auf die Darreichungsform, der durch

herkömmliche Freisetzungsuntersuchungen nur unzureichend berücksichtigt wird [121]. Während der Passage kann der Arzneistoff verschiedenen Prozessen wie Auflösung oder Präzipitation unterliegen, die durch konventionelle Freisetzungsapparaturen nicht erfasst werden [122]. In den 1990er Jahren wurde mit dem „TNO Gastro-Intestinal Model“ (TIM) ein computergestütztes Multikompartimentmodell entwickelt, das Bedingungen im GIT, wie beispielsweise die Hydrodynamik, die Magenentleerungs- und Darmtransitzeit oder den Fluss von Verdauungsflüssigkeiten, realistisch simulieren soll [123]. Während das „TIM-1“-Modell insgesamt vier Kompartimente umfasst – den Magen, den Zwölffingerdarm, das Jejunum und das Ileum –, besteht das vereinfachte Modell „tiny-TIM“ aus lediglich zwei Kompartimenten (Magen und Dünndarm) [124]. Das „TIM-2“-Modell hingegen besteht aus einem anaeroben Kompartiment und simuliert die Bedingungen des Dickdarms. Ein Vorteil dieser computergestützten Multikompartimentmodelle gegenüber konventionellen Freisetzungsmethoden besteht darin, dass physiologische Unterschiede und Besonderheiten der verschiedenen Patientenkollektive (z. B. adulte, pädiatrische, geriatrische), pathophysiologische Besonderheiten oder Nahrungsmiteleinflüsse berücksichtigt werden können und somit eine bessere IVIVC möglich ist.

Das sogenannte „Dynamic Gastric Model“ (DGM), entwickelt durch das Institute of Food Research (Norwich, Vereinigtes Königreich) soll eine realistische Simulation der Verdauungsprozesse im Magen ermöglichen [125]. Neben der Peristaltik des Magens, der Sekretion von Magensäure und Verdauungsenzymen sowie den charakteristischen Entleerungszyklen des Magens werden auch physiologische Scher- und Mahlkräfte während des Tests nachgeahmt [126, 127].

Ein apparativer Ansatz, um die mechanische Belastung, die eine Arzneiform während der GIT-Passage erfährt, zu imitieren, wurde von Garbacz et al. [128] entwickelt. Studien haben gezeigt, dass Arzneiformen während der GIT-Passage mechanischen Drücken von bis zu 300 mbar ausgesetzt sein können [129, 130]. Die Autoren Garbacz und Klein [121] entwickelten daher eine Apparatur für Freisetzungsbelastungstests, die den physiologischen Druck und die Bewegung, denen eine Arzneiform während der GIT-Passage ausgesetzt sein kann, simuliert. Das entwickelte Freisetzungsgerät besteht aus einer horizontalen Achse, an der kleine Körbe aus Draht angebracht sind. In diese Drahtkörbe wird die zu untersuchende Darreichungsform vor dem Freisetzungstest eingebracht. Das Körbchen wird mit dem oberen Teil über eine PVC-Verbindung an die Achse geschraubt. In dieser befindet sich eine Düse, die einen Ballon, der sich ebenfalls in dem Körbchen befindet, aufblasen kann. Durch das Aufblasen der Ballons kann eine Druckbelastung auf die im Körbchen befindliche Arzneiform ausgeübt werden. Ein separater Blattrührer sorgt für eine ausreichende Durchmischung des Mediums. Die horizontale Achse ist über einen Motor beweglich [121]. Eine Beschreibung des Aufbaus, der Funktionsweise sowie eine Skizze der Weiterentwicklung dieses Aufbaus – die sogenannte „Advanced Modular Platform“ (AMP) – ist im Methodenteil in Kapitel 5.3.12.1 nachzulesen.

In einer Studie wurde durch Garbacz et al. [131] untersucht, wie sich Druckbelastungen auf das Freisetzungsprofil von Mesalazin Retardtabletten auswirken. Die Tabletten wurden zunächst für zwei Stunden in Salzsäure freigesetzt, danach wurde diese gegen einen Carbonatpuffer pH 6,8 mit einem Zusatz von 0,2 % Tween® 80 ersetzt. Ein Druck- und Bewegungsprofil wurde angelegt, um die physiologische GIT-Passage zu simulieren. Somit sollte unter anderem der Transport der Arzneiform während der diskontinuierlichen Magenentleerung imitiert werden. Bereits einigen Jahren zuvor gelang es den Autoren Weitschies et al. mit Hilfe des „Magnetic marker monitoring“ nachzuweisen, dass Geschwindigkeiten von bis zu 60 cm/s während der Magenentleerung auftreten können [132]. Die Autoren Garbacz et al. konnten zeigen, dass die Freisetzung von Mesalazin entscheidend von den Testbedingungen abhing. Insbesondere die Druckbelastungen führten, verglichen mit der USP II Standardfreisetzung, zu einer deutlich schnelleren und teilweise schlagartigen Wirkstofffreisetzung. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der Druckprofile auf das Freisetzungsverhalten von zwei verschiedenen Quetiapin Retardtabletten untersucht. Zum einen zeigten sich sowohl unter Standard- als auch unter Stresstestbedingungen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung zwischen den zwei untersuchten Produkten. Zum anderen waren beide Produkte anfällig gegenüber dem angelegten Druckprofil [133]. Garbacz und Weitschies [134] untersuchten zudem verschiedene generische retardierte Diclofenac-Matrixtabletten und verglichen diese hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens. Die untersuchten Produkte zeigten deutliche Unterschiede im Freisetzungsprofil, abhängig von den Testbedingungen. Darüber hinaus wurde das Freisetzungsprofil aller Matrices durch die mechanische Belastung des Freisetzungstresstests signifikant beeinflusst.

1.4.3 Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit

Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit, auch „Intrinsic Dissolution Rate“ (IDR) genannt, ist die Lösungsgeschwindigkeit eines reinen, kompaktierten Hilfs- oder Wirkstoffs. Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit wird neben den Feststoffeigenschaften auch durch die Prüfbedingungen wie das Medium, die Rührgeschwindigkeit, die Temperatur, den pH-Wert und die Ionenstärke beeinflusst. Daher werden diese während des Tests konstant gehalten. Zunächst wird der zu untersuchende Stoff mit Hilfe einer hydraulischen Presse komprimiert. Ein geeigneter Druck wird so lange angelegt, dass ein Pressling mit möglichst minimaler Porosität entsteht [135]. Anschließend wird die Freisetzungsrate des Wirkstoffs bestimmt, indem der Pressling der Substanz, der sich in einer Matrice befindet, mit einer konstanten Oberfläche einem Prüfmedium ausgesetzt wird [135]. Die Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit wird zur Charakterisierung der Substanzen eingesetzt, da Eigenschaften wie unter anderem Kristallinität, Amorphizität, Polymorphie und Partikelgrößen diese beeinflussen können [136]. Der ursprünglich durch Wood et al. [137] beschriebene Aufbau zur Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit findet sich noch heute im Europäischen Arzneibuch als Methode der Wahl [135]. Die IDR wird üblicherweise als pro Zeiteinheit und Oberfläche gelöste Arzneistoffmenge

(mg/cm²/s) angegeben. Die IDR kann nicht nur der Charakterisierung von Arzneistoffen dienen, sondern wird auch als Klassifizierungssystem von Wirkstoffen diskutiert [138, 139]. Da es sich bei der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit um einen kinetischen Prozess handelt, könnte diese Yu et al. [138] zufolge besser mit in vivo Freisetzungsergebnissen korrelieren als die Sättigungslöslichkeit, die einen thermodynamischen Prozess darstellt.

2 Ziele der Arbeit

Minitabletten bieten großes Potential als feste Darreichungsform – insbesondere für spezielle Patientengruppen. Ein interessanter Ansatz ist die Verlängerung der Wirkstofffreisetzung von unbefilmten Minitabletten in Form sogenannter Retard-Minitabletten. Dafür sprechen die bereits publizierten Ansätze. Vielen dieser Ansätze ist jedoch gemein, dass einerseits komplizierte Herstellungsprozesse mit vielen Herstellungsschritten gewählt und andererseits nur wenig systematische Untersuchungen zu den Freisetzungseigenschaften und dem Freisetzungsverhalten durchgeführt wurden.

Das Ziel dieser Arbeit bestand daher in der Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung von Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung. Als Retardierungsprinzip wurde die Wirkstofffreisetzung aus einer Matrix gewählt, in die der Wirkstoff eingebettet wird. Das übergeordnete Ziel bestand also darin, das Konzept der „Matrix-Minitablette“ zu beschreiben und zu untersuchen. Die Herstellung erfolge mit möglichst wenig Prozessschritten, daher wurden die Matrix-Minitabletten mittels Direktverpressung hergestellt.

Die Entwicklung der Matrix-Minitabletten sollte mit Hilfe von drei Modellarzneistoffen mit unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften erfolgen. Hierbei wurde ein besonderer Fokus auf die unterschiedlichen Löslichkeiten der verwendeten Arzneistoffe gelegt. Mit der Wahl unterschiedlicher Modellarzneistoffe sollten die Grenzen der Matrixfreisetzung getestet und der Einfluss des Wirkstoffs auf die Wirkstofffreisetzung sowie den Freisetzungsmechanismus studiert werden.

Ein besonderer Fokus der Arbeit sollte auf die Charakterisierung der Freisetzungseigenschaften der Matrix-Minitabletten gelegt werden. Ziel war es eine Matrix-Minitablette zu entwickeln, die den Arzneistoff über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden freisetzt. Der Einfluss verschiedener Parameter wie beispielsweise die Arzneistofflöslichkeit, die Wahl des Matrixbildners, die Partikelgröße der Wirk- und Hilfsstoffe, die Wirkstoffbeladung der Tabletten und der Tablettengröße sowie der Einfluss des Tablettierprozesses auf das Freisetzungsverhalten sollten systematisch untersucht werden.

Die Anwendung biorelevanter Freisetzungsmodelle sollten die Robustheit der entwickelten Minitabletten gegenüber physiologischen Einflüssen beurteilen und die Charakterisierung der entwickelten Darreichungsformen abrunden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Physikochemische Charakterisierung der Modellarzneistoffe

3.1.1 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit

Zunächst wurde die Sättigungslöslichkeit der verwendeten Modellarzneistoffe gemäß Methode 5.3.9 bestimmt. Die Sättigungslöslichkeit wurde für Melatonin sowohl bei Raumtemperatur als auch bei der gängigen Freisetzungstemperatur von 37 °C in demineralisiertem Wasser, Phosphatpuffer pH 6,8 und 0,1 M HCl bestimmt. Für den Modellarzneistoff CBZ erfolgte die Bestimmung ebenfalls bei 37 °C in den aufgeführten Freisetzungsmedien. Eine Bestimmung für Levetiracetam erfolgte aufgrund der hohen Löslichkeit nicht. Die ermittelten Sättigungslöslichkeiten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Löslichkeiten für CBZ in den untersuchten Freisetzungsmedien nur geringfügig unterscheiden. Melatonin zeigt in Phosphatpuffer pH 6,8 die höchste Sättigungslöslichkeit, gefolgt von 0,1 M HCl und schließlich demineralisiertem Wasser.

Tabelle 2. Experimentell ermittelte Sättigungslöslichkeiten nach Methode 5.3.9 von Melatonin und CBZ in verschiedenen Lösungsmitteln bei 37 °C und bei Raumtemperatur. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, n=3.

	Sättigungslöslichkeit (mg/ml)		Sättigungslöslichkeit (mg/ml)
	37 °C		Raumtemperatur
Lösungsmittel	Melatonin	CBZ	Melatonin
Dem. Wasser	1,41 $\pm$ 0,2	0,17 $\pm$ 0,005	1,51 $\pm$ 0,08
Phosphatpuffer pH 6,8	1,93 $\pm$ 0,25	0,18 $\pm$ 0,005	1,43 $\pm$ 0,03
0,1 M HCl	1,71 $\pm$ 0,04	0,19 $\pm$ 0,005	1,60 $\pm$ 0,08

3.1.2 Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit

Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit der Arzneistoffe CBZ und Melatonin wurde gemäß Methode 5.3.7 bestimmt. Da nur begrenzte Mengen der Modellarzneistoffe zur Verfügung standen, erfolgte die Bestimmung abweichend von der im Arzneibuch beschriebenen Methode. Für die verwendete Methode waren deutlich geringere Arzneistoffeinwaagen erforderlich.

Die Konzentrations-Zeit Profile der Arzneistoffe sind in Abbildung 4 und Abbildung 5 dargestellt. Daraus wurden die entsprechenden IDR, wie in Kapitel 5.3.7 beschrieben, ermittelt. Aufgrund der sehr hohen Löslichkeit von Levetiracetam war eine Bestimmung der IDR für diesen Arzneistoff nicht möglich. Die ermittelte IDR für CBZ beträgt 25,67 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$, die ermittelte IDR für Melatonin 124,77 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$. Ein Vergleich mit Literaturdaten ergibt eine gute Übereinstimmung mit der ermittelten IDR von CBZ. Yu et al. [138] geben die IDR für CBZ (Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C) mit 0,029 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ an. Zakeri-Milani et al. [139] bestimmten die IDR in Phosphatpuffer pH 6,8 bei 37 °C zu 0,0355 $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$. Für

Melatonin zeigt ein Vergleich mit Literaturdaten eine weniger gute Übereinstimmung. Die ermittelte IDR liegt mehr als doppelt so hoch wie ein entsprechender Literaturwert [140].

Wie allerdings bereits in der Einleitung beschrieben, hängt die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit von den Prüfbedingungen ab. Daher ist zu beachten, dass die ermittelten IDR lediglich unter den angegebenen Bedingungen gültig sind. Somit lassen sich auch die teilweise hohen Abweichungen der experimentellen Daten von Literaturwerten erklären.

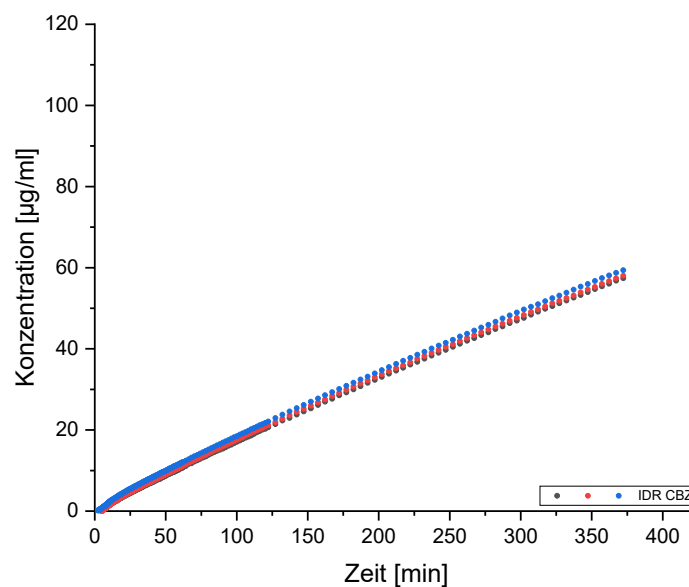


Abbildung 4. Kumuliert gelöste Menge CBZ je ml in Abhängigkeit der Zeit. Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit ermittelt aus der Steigung der Regressionsgerade nach linearer Regression. Einzelkurven, $n=3$.

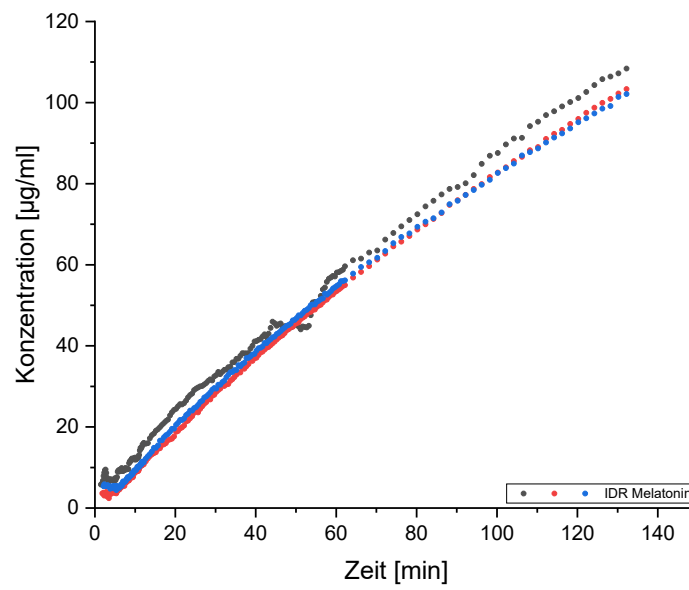


Abbildung 5. Kumuliert gelöste Menge Melatonin je ml in Abhängigkeit der Zeit. Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit ermittelt aus der Steigung der Regressionsgerade nach linearer Regression. Einzelkurven, $n=3$.

Tabelle 3. IDR ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$) für CBZ und Melatonin. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Substanz	IDR ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{min}$)
CBZ	$25,67 \pm 0,59$
Melatonin	$124,77 \pm 5,65$

3.2 Formulierungsentwicklung für Matrix-Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung am Beispiel des Modellarzneistoffs Melatonin

3.2.1 Einleitung

Das Ziel der Arbeit war die Entwicklung einer Matrix-Minitablette, die einen Modellarzneistoff verlängert freisetzt. Um möglichst wenig Prozessschritte in der Herstellung zu implementieren und diese damit so simpel wie möglich zu gestalten, sollte die Herstellung mittels Direktverpressung erfolgen. Wie bereits in dem vorangegangenen Kapitel 1.2.1 erläutert, ist HPMC im Bereich der Hydrokolloidmatrices der am häufigsten eingesetzte Matrixbildner. Gleichwohl wurde auch Hydroxypropylcellulose (HPC) in vielen Studien als robuster Matrixbildner eingehend untersucht und charakterisiert [141-144]. Aus diesem Grund wurde eine HPC als Matrixpolymer gewählt. Die gewählte HPC-Qualität kennzeichnet sich durch eine hohe Viskosität – dies wird in späteren Kapiteln noch näher erläutert. In einer Studie zu Matrix-Minitabletten untersuchen Mohamed et al. [145] den Einfluss der Partikelgröße des Matrixpolymers auf das Freisetzungsverhalten und auf die sogenannte Perkolationsschwelle. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein HPMC-Anteil von mindestens 60 % nötig ist, um eine ausreichende Retardierung für Matrix-Minitabletten zu erreichen. Der Empfehlung der Autoren folgend, wurde bei der Entwicklung der Formulierung ebenfalls ein Polymeranteil von 60 % gewählt.

Ausgehend von der kommerziellen Matrix-Minitablette Slenyto® (Kapitel 1.2.4) wurde Melatonin als erster Modellarzneistoff gewählt. Eine eingehende Charakterisierung des Modellarzneistoffs ist in Kapitel 1.3.1 nachzulesen. In Kapitel 1.2.4 werden die Formulierung und die Matrix des Marktproduktes beschrieben. Diese besteht aus einem Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ A und Typ B, Eudragit® RL/RS) [146]. Ammoniummethacrylat-Copolymere sind inerte, wasserunlösliche und pH unabhängig quellende Polymere. Der erwartete Freisetzungsmechanismus ist in diesem Fall eine diffusionskontrollierte V_t Freisetzung.

Ziel war es also, eine Matrix-Minitablette mit einer einfachen Formulierung mittels Direktverpressung herzustellen, mit der die Wirkstofffreisetzung des Modellarzneistoffs Melatonin verlängert erfolgt.

3.2.2 Herstellung

Die in Tabelle 4 dargestellten Mischungen wurden wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben hergestellt und anschließend gemäß Methode 5.2.2 zu Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm verpresst. Digitalmikroskopische Aufnahmen der hergestellten Minitabletten sind in Abbildung 6 dargestellt. Einen Vergleich zwischen den entwickelten und den kommerziellen Minitabletten zeigt Abbildung 7. Eine zunächst rein optische Betrachtung der Minitabletten zeigt, dass typische Probleme während des Tablettiervorgangs wie Deckeln oder Lamination [147] nicht auftraten.

Tabelle 4. Zusammensetzung der Formulierungen der entwickelten Matrix-Minitabletten.

Formulierung Bestandteil	M5	M15	M25	M35	M5B	M5H	M5L	M5VH	M5SR
	Anteil (%)								
Melatonin	5,0	15,0	25,0	35,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
HPC VH FP	60,0	60,0	60,0	60,0	-	-	-	-	-
HPC H VP	-	-	-	-	-	60,0	-	-	-
HPC L FP	-	-	-	-	-	-	60,0	-	-
HPC VH	-	-	-	-	-	-	-	60,0	-
Benecel™ K100M XR	-	-	-	-	60,0	-	-	-	-
Kollidon® SR	-	-	-	-	-	-	-	-	60,0
Vivapur® 102	32,5	22,5	12,5	2,5	32,5	32,5	32,5	32,5	32,5
Aerosil® 200	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Pardeck® LUB	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

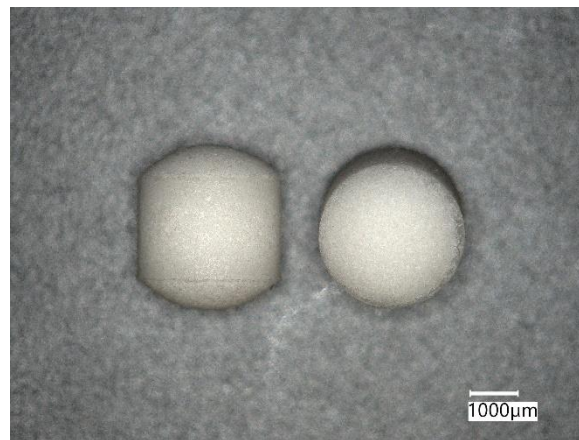


Abbildung 6. Digitalmikroskopische Aufnahmen (Methode 5.4.16.1) der entwickelten Minitabletten M5. Aufsicht und Seitenansicht einzelner Minitablette mit einem Durchmesser von 3 mm. Maßstabsbalken entspricht 1000 μm.

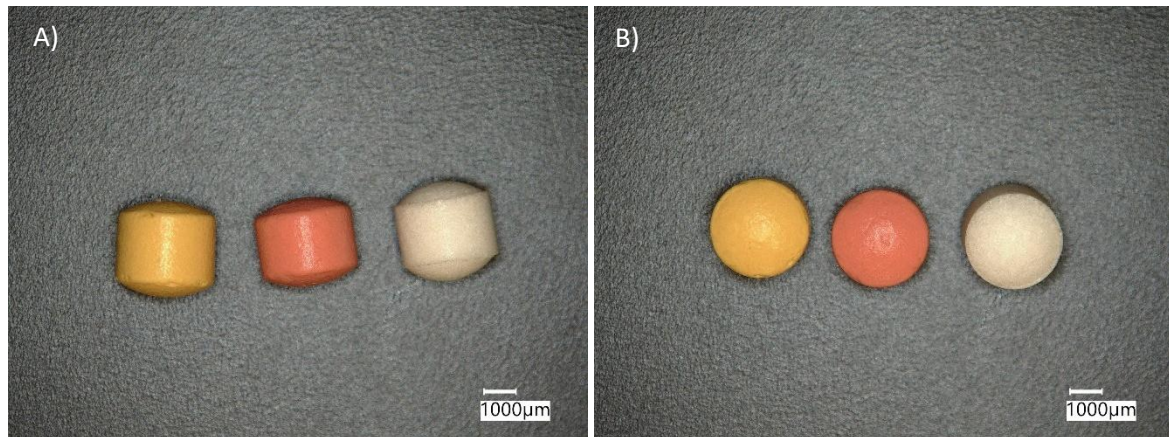


Abbildung 7. Digitalmikroskopische Aufnahme (Methode 5.3.18.1) von Minitabletten. Von links nach rechts: Slenyto® 5 mg Minitablette, Slenyto® 1 mg Minitablette, entwickelte Minitablette mit Melatonin M5. A) Seitenansicht. B) Aufsicht. Maßstabsbalken entspricht 1000 µm.

Abbildung 8 zeigt mikro-computertomographische Aufnahmen der entwickelten Minitabletten sowie des Marktproduktes SY1. Auf den Aufnahmen des Marktproduktes (Abbildung 8 C) und D)) ist deutlich der Filmüberzug erkennbar, der auf die Minitabletten aufgebracht wurde. Die Oberfläche der Slenyto Minitablette erscheint trotz des Filmüberzugs uneben, während die Oberfläche der entwickelten Minitabletten glatt erscheint (Abbildung 8 A) und B)).

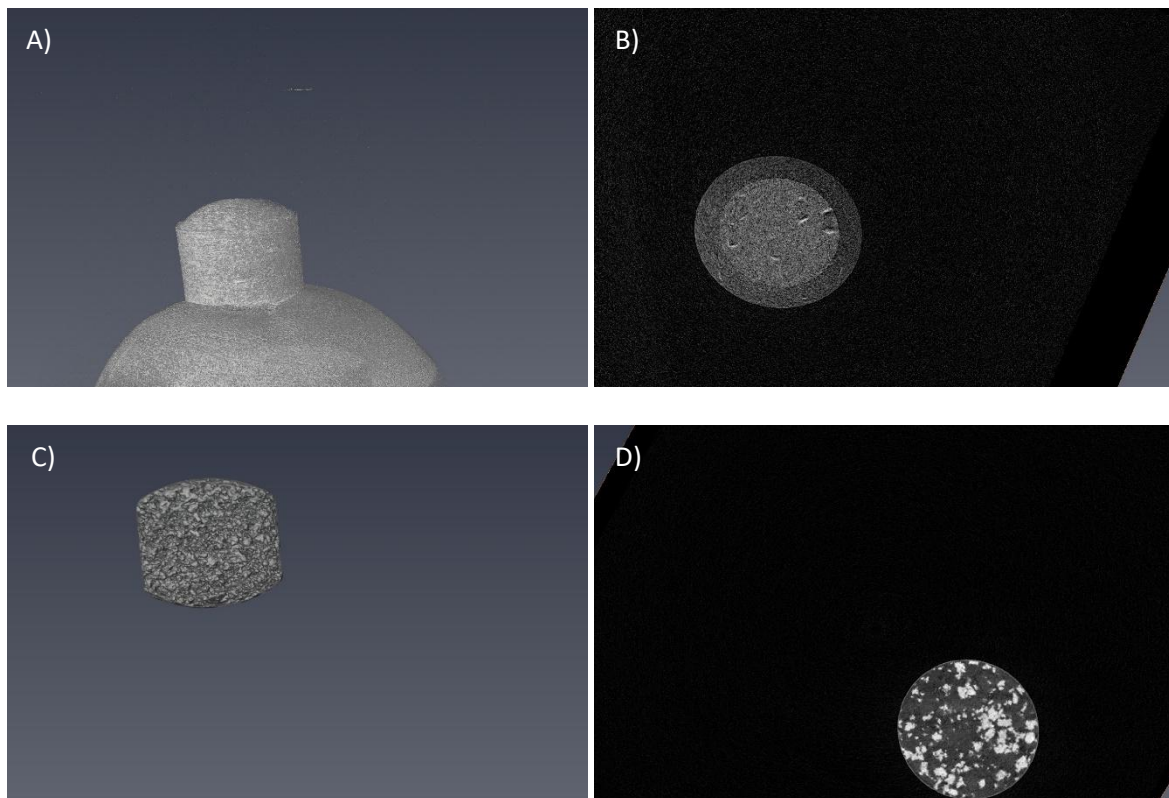


Abbildung 8. µ-CT Aufnahmen der entwickelten Matrix-Minitabletten mit Melatonin A) Seitenansicht. B) horizontaler Querschnitt und des Marktproduktes SY1 C) Seitenansicht. D) horizontaler Querschnitt.

3.2.3 Charakterisierung der Tabletten

3.2.3.1 Druckfestigkeit

Die Höhe, die Masse, die Bruchfestigkeit und die Druckfestigkeit der entwickelten Formulierungen M5 - M35 sowie des Marktprodukts SY1 sind in Tabelle 5 aufgeführt. Für die Formulierungen M5 - M35, die HPC als Matrixpolymer enthalten, ist mit Ausnahme von Formulierung M15 der Trend zu erkennen, dass mit steigender Wirkstoffbeladung die Druckfestigkeit abnimmt. Erklärbar ist dies mit dem sinkenden MCC-Anteil bei steigender Wirkstoffbeladung. Weniger MCC, das als Trockenbindemittel eingesetzt wird, könnte somit zu einer verringerten Druckfestigkeit führen. Die Formulierung M5 und M5B, welche den gleichen Wirkstoffanteil, jedoch unterschiedliche Matrixpolymere enthalten, zeigen mit 2,42 MPa und 2,44 MPa vergleichbare Druckfestigkeiten. Die Druckfestigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$). Das Marktprodukt SY – eine Filmtablette – zeigt insgesamt die niedrigste Druckfestigkeit von 2,24 MPa und mit ca. 10 % auch die niedrigste relative Standardabweichung. In der Literatur werden Tabletten mit einer Druckfestigkeit von $> 1,7$ MPa als ausreichend stabil angenommen. Druckfestigkeiten von > 1 MPa sind gemäß Literaturangaben ausreichend, sofern die Tabletten keinen außergewöhnlichen mechanischen Belastungen, beispielsweise durch weitere Prozessschritte, ausgesetzt sind [148]. Damit sind alle untersuchten Minitabletten mit mittleren Druckfestigkeiten > 2 MPa hinsichtlich der mechanischen Festigkeit ausreichend stabil. Zu beachten sind allerdings die hohen Standardabweichungen der Messwerte, welche auf eine unzureichende Mischgüte hindeuten können. Weiterhin ist denkbar, dass die verwendete Methode zur Prüfung der Bruchfestigkeit nur eingeschränkt geeignet ist. Auch Schwankungen in der zur Tablettierung eingestellten Presskraft können zu Abweichungen hinsichtlich der Druckfestigkeit der hergestellten Minitabletten führen.

Tabelle 5. Höhe (mm), Masse (mg), Bruchfestigkeit (N) (Methode 5.3.2) und nach Formel 10 berechnete Druckfestigkeit (Methode 5.3.3) der Formulierungen M5-M35 und SY. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=10$.

Formulierung	Höhe (mm)	Gewicht (mg)	Bruchfestigkeit (N)	Druckfestigkeit (MPa)
M5	3,01 $\pm$ 0,04	19,65 $\pm$ 0,60	34,73 $\pm$ 6,82	2,42 $\pm$ 0,45
M15	3,17 $\pm$ 0,05	20,58 $\pm$ 0,62	46,19 $\pm$ 8,60	3,09 $\pm$ 0,56
M25	3,33 $\pm$ 0,09	20,97 $\pm$ 0,76	36,31 $\pm$ 12,27	2,33 $\pm$ 0,79
M35	3,49 $\pm$ 0,07	21,03 $\pm$ 0,61	33,27 $\pm$ 9,29	2,03 $\pm$ 0,57
M5B	3,15 $\pm$ 0,09	19,92 $\pm$ 0,70	36,16 $\pm$ 1,58	2,44 $\pm$ 0,07
SY1	2,81 $\pm$ 0,04	25,22 $\pm$ 0,56	29,63 $\pm$ 3,37	2,24 $\pm$ 0,23

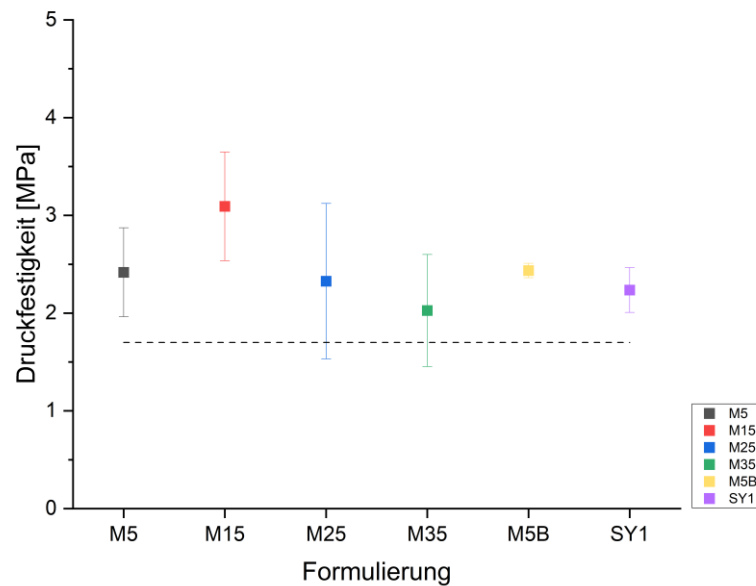


Abbildung 9. Druckfestigkeiten von Minitabletten der Formulierungen M5 - M35, M5B sowie des Marktproduktes SY1. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=10$.

3.2.3.2 Gehalt

Die Gehaltsbestimmung der Minitabletten erfolgte wie in Kapitel 5.3.4 beschrieben. Die Gehaltsbestimmung der Minitabletten M5 zeigt, dass der mittlere Gehalt bei 92 % und einer relativen Standardabweichung von 11,39 % liegt. Die Berechnung des Akzeptanzwerts (AV) gemäß Ph. Eur. 2.9.40. ergibt auf der Prüfstufe L1 einen AV von 31,72. Laut Ph. Eur. darf auf der ersten Prüfstufe L1 der größte zulässige AV von 15 nicht überschritten werden [149]. Laut den Kriterien des Arzneibuchs müssten im vorliegenden Fall weitere 20 Einheiten geprüft und der AV erneut berechnet werden. Die Anforderungen wären erfüllt, wenn der erneut ermittelte AV der nun insgesamt 30 geprüften Einheiten ≤ 15 ist. Darüber hinaus gelten Grenzen für die Einzelgehalte der geprüften Einheiten. Auf die Prüfung von 20 weiteren Minitabletten wurde im vorliegenden Fall allerdings verzichtet, da der errechnete AV weit vom maximal zulässigen Akzeptanzwert entfernt liegt. Darüber hinaus war eine ausgereifte Formulierungsentwicklung und damit auch die Einhaltung der Arzneibuchkriterien hinsichtlich des AVs nicht das primäre Ziel dieser Arbeit. Vielmehr bestand das Ziel darin, die Entwicklung von Matrix-Minitabletten und deren Freisetzungsmechanismen grundsätzlich aufzuklären. Daher wurde auf eine weitere Prüfung des Gehaltes an diesem Punkt verzichtet.

Für die teils recht hohen Schwankungen im Gehalt der Minitabletten gibt es verschiedene Erklärungsansätze. So kann auf der einen Seite eine unzureichende Mischgüte der Ausgangsmischung der Grund sein, auf der anderen Seite kann die manuelle, volumendosierte Füllung der Matrize diese Schwankungen begründen. Die manuelle Befüllung der Matrize kann Verdichtungstendenzen der Pulvermischung begünstigen und somit die Abweichungen des Gehalts der hergestellten Minitabletten

erklären. Hinsichtlich des Qualitätskriteriums des Gehalts entsprechen die entwickelten Minitabletten nicht den Anforderungen.

3.2.3.3 Wirkstofffreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung der Minitabletten wurde gemäß Kapitel 5.3.12 durchgeführt. Der Freisetzungsexponent n und die mittlere Auflösungszeit (MDT) wurden, wie in den Kapiteln 5.3.15 und 5.3.16 beschrieben, errechnet. Abbildung 10 zeigt das Freisetzungsprofil der Minitabletten M5. Über den betrachteten Zeitraum von 24 h wurde der gesamte Wirkstoff freigesetzt. Der $t_{50\%}$ -Wert liegt bei 4,85 h, der $t_{80\%}$ -Wert bei 9,62 h (Tabelle 6). Die entwickelten Minitabletten zeigen mit einer mittleren Auflösungszeit von > 300 min ein retardiertes Freisetzungsprofil. Der Korsmeyer-Peppas Freisetzungsexponent wurde für Freisetzungsdaten bis 60 % berechnet und beträgt 0,96 (Tabelle 6). Unter vereinfachter Annahme eines nahezu sphärischen Körpers für die Minitabletten spricht dies gemäß Tabelle 1 für einen (Super) Case II Transport. Wie eingangs bereits erläutert, ist die Freisetzung aus sehr viskosen Hydrokolloidmatrices häufig überwiegend diffusionskontrolliert, sodass die Freisetzungsprofile einer $\sqrt{t}$ -Kinetik folgen kann (Kapitel 1.2.1). Entgegen der Erwartung indiziert der berechnete Freisetzungsexponent für die vorliegende Hydrokolloidmatrix allerdings keine $\sqrt{t}$ -Freisetzung. Das Freisetzungsprofil zeigt bis zum Zeitpunkt von etwa zehn Stunden ein nahezu lineares Freisetzungsprofil. Somit spielen neben Diffusionsprozessen vermutlich noch weitere Prozesse wie Erosion und Quellung eine Rolle bei der Arzneistofffreisetzung. Die unerwarteten Ergebnisse hinsichtlich des Freisetzungsverhaltens geben Anlass, die Wirkstofffreisetzung der entwickelten Minitabletten näher zu betrachten. Die beschriebene Formulierung wird im Folgenden als Standardformulierung betrachtet und stets als Referenz für weitere Freisetzungsuntersuchungen herangezogen.

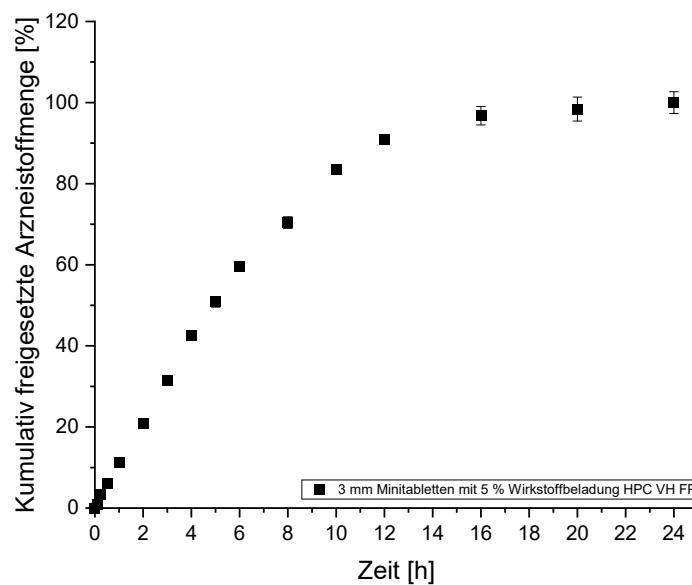


Abbildung 10. Freisetzungprofil der entwickelten Minitabletten M5 mit 5 % Wirkstoffbeladung (1 mg Melatonin pro Minitablette) und HPC VH FP. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkürbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Zum Vergleich wurde eine Freisetzungsuntersuchung mit dem Marktprodukt durchgeführt. Die Freisetzungprofile der SY1- und SY5-Minitabletten sind in Abbildung 11 dargestellt. Die dazugehörigen $t_{50\%}$ - und $t_{80\%}$ -Werte und die mittlere Auflösungszeit sind in Tabelle 6 aufgeführt. Wie im Bericht des CHMP über das Produkt beschrieben, weisen beide Produkte trotz unterschiedlicher Dosierung gleiche Freisetzungprofile auf [89]. Die vorliegenden experimentellen Untersuchungen konnten dies bestätigen. Die Freisetzungen der SY1 und SY5 Minitabletten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p > 0,05$). Die kommerziellen Minitabletten zeigen eine verlängerte Wirkstofffreisetzung, jedoch verglichen mit den entwickelten Minitabletten eine insgesamt schnellere Freisetzung (Abbildung 11). Der $t_{50\%}$ -Wert der entwickelten M5 Minitabletten beträgt 4,85 h und ist somit nahezu doppelt so hoch wie der der SY1- (2,45 h) und SY5 Minitabletten (2,47 h) (Tabelle 6). Mit 355 min ist die mittlere Auflösungszeit mehr als 1,5-fach höher als bei den Vergleichsformulierungen SY1 (217 min) und SY5 (211 min) (Tabelle 6). Insbesondere die initiale Wirkstofffreisetzung ist bei dem untersuchten Marktprodukt trotz des Filmüberzuges deutlich höher als bei den entwickelten Melatonin-Minitabletten. Bei dem Filmüberzug, der auf den kommerziellen Minitabletten aufgebracht ist, handelt es sich allerdings um einen wasserlöslichen Filmüberzug, der lediglich der Geschmacksmaskierung dient (vgl. Kapitel 1.2.4). Dieser Filmüberzug löst sich nach Kontakt mit dem Freisetzungsmedium schnell auf und trägt somit nicht zur Verlängerung der Wirkstofffreisetzung bei. Sowohl das Freisetzungprofil als auch der Freisetzungsexponent n von 0,52 deuten für SY1 und SY5 auf eine Wurzel-Zeit-Freisetzungs kinetik hin.

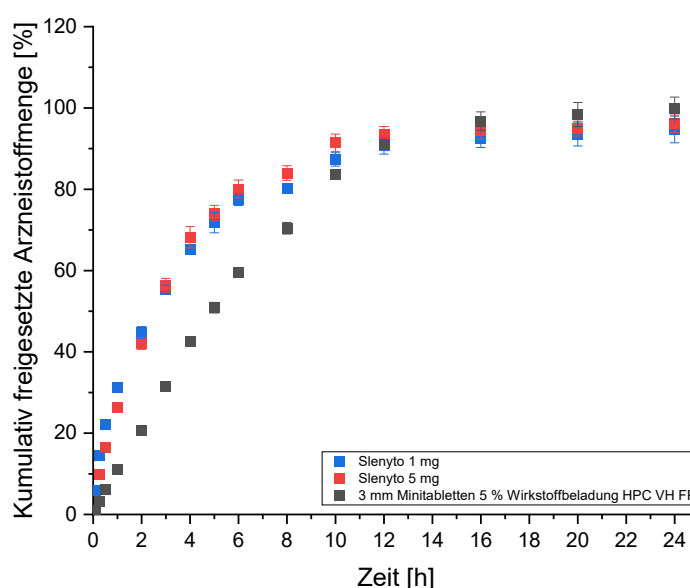


Abbildung 11. Freisetzungskurve der Marktprodukte SY1 (■) und SY5 (■) sowie der entwickelten Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung (1 mg Melatonin pro Minitablette) und HPC VH FP (■). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 6. Freisetzungsparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und MDT der Standardformulierung 3 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung, und 60 % HPC VH FP sowie kommerzielle Minitabletten SY1 und SY5. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
M5	$4,85 \pm 0,17$	$9,62 \pm 0,19$	355 ± 19	0,96	0,9972
SY1	$2,45 \pm 0,06$	$6,68 \pm 0,41$	217 ± 23	0,52	0,9997
SY5	$2,47 \pm 0,14$	$6,14 \pm 0,45$	211 ± 11	0,52	0,9864

Trotz einer Verlängerung der Wirkstofffreisetzung unterscheiden sich die untersuchten Minitabletten deutlich in ihren Freisetzungseigenschaften und der zugrundeliegenden Kinetik. Sowohl in Bezug auf die Wirkstoffbeladung (1 mg Melatonin pro Minitablette), als auch hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften, die im vorangegangenen Kapitel diskutiert wurden, sind M5 und SY1 miteinander vergleichbar. Ein Unterschied der beiden Formulierungen besteht in der Art der verwendeten Matrix. Während eine Hydrokolloidmatrix typischerweise Diffusions-, Quellungs- und Erosionsprozessen unterliegt, handelt es sich bei Ammoniummethacrylat-Copolymeren im Slenyto® um unlösliche Matrices, in denen Erosionsprozesse eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Bei der unlöslichen Matrix erfolgt die Wirkstofffreisetzung im Wesentlichen durch Diffusionsprozesse. Folglich ergibt sich eine Freisetzungskinetik, die der Wurzel der Zeit folgt. Die Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung zeigen, dass die Art der verwendeten Matrixbildner einen wesentlichen Einfluss auf die zu Grunde liegende Freisetzungskinetik hat.

3.2.3.3.1 Einfluss des Matrixpolymers auf die Wirkstofffreisetzung

Die zuvor dargestellten Ergebnisse zeigen eine deutliche Abhängigkeit der Freisetzungskinetik von der Art der verwendeten Matrix. Um den Einfluss des Polymers auf die Wirkstofffreisetzung zu untersuchen, wurden weitere Formulierungen entwickelt. Es wurden weitere HPC-Qualitäten unterschiedlicher Viskositäten (Formulierung M5H und M5L, Tabelle 4) sowie HPMC als wasserlöslicher Matrixbildner (Formulierung M5B, Tabelle 4) und der unlösliche Matrixbildner Kollidon® SR, ein Copolymer aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon (Formulierung M5SR, Tabelle 4), untersucht.

Zunächst wurden die Viskositäten der verwendeten Hydrokolloide mit einem Kegel-Platte Rotationsviskosimeter nach Methode 5.3.10 bestimmt. Abbildung 12 zeigt die Viskositätsunterschiede zwischen den Polymeren. Mit einer Viskosität von 58000 mPa*s weist die verwendete HPMC Benecel™ K100M XR die höchste dynamische Viskosität auf. Die Viskosität der HPC VH FP liegt dagegen bei etwa 3000 mPa*s. Für HPC H FP wurde eine dynamische Viskosität von ca. 800 mPa*s ermittelt. Mit einer Viskosität von etwa 8 mPa*s weist HPC L FP die niedrigste Viskosität der untersuchten Materialien auf.

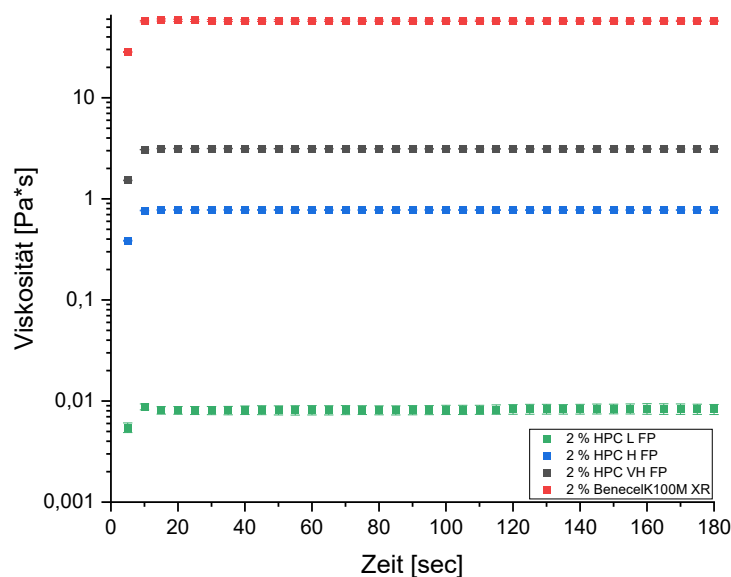


Abbildung 12. Dynamische Viskositäten (Pa*s, logarithmische Darstellung) der verwendeten Polymere, bestimmt als 2 % Lösung mittels Kegel-Platte Rotationsviskosimeter (Methode 5.3.10). Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Das Freisetzungsprofil der HPMC-Minitabletten ist in Abbildung 13 dargestellt. Die dazugehörigen Freisetzungsparameter zeigt Tabelle 7. Eine Retardierung des Wirkstoffs bis zu 10 h war durch die Verwendung der HPMC-Matrix möglich. Mit 50 % Wirkstofffreisetzung nach ca. 4 h und 80 % Wirkstofffreisetzung nach ca. 8 h ist die Freisetzung im Vergleich zur Standardformulierung M5 insgesamt schneller ($t_{50\%}$ 4,85 h vs. 3,72 h; $t_{80\%}$ 9,62 h vs. 7,73 h). Die MDT wiederum ist vergleichbar mit der MDT der Standardformulierung (MDT 344 min vs. 355 min) und unterscheidet sich nicht

signifikant ($p > 0,05$) voneinander. Ähnlich wie die zuvor entwickelten Minitabletten der Charge M5, zeigen auch M5B Minitabletten rein optisch eine anfänglich sehr konstante Wirkstofffreisetzung. Die Auswertung der Freisetzungsergebnisse nach Korsmeyer und Peppas ergibt einen Freisetzungsexponenten von 0,99 (R^2 0,9982), was auch in diesem Fall auf eine konstante Wirkstofffreisetzung hindeutet. Bereits Lopes et al. [70] zeigten mit HPMC Matrix-Minitabletten eine Retardierung des Modellarzneistoffs Ibuprofen von bis zu 8 h. Auch in diesem Fall näherten sich die ermittelten Freisetzungsexponenten einer konstanten Freisetzung 0. Ordnung an.

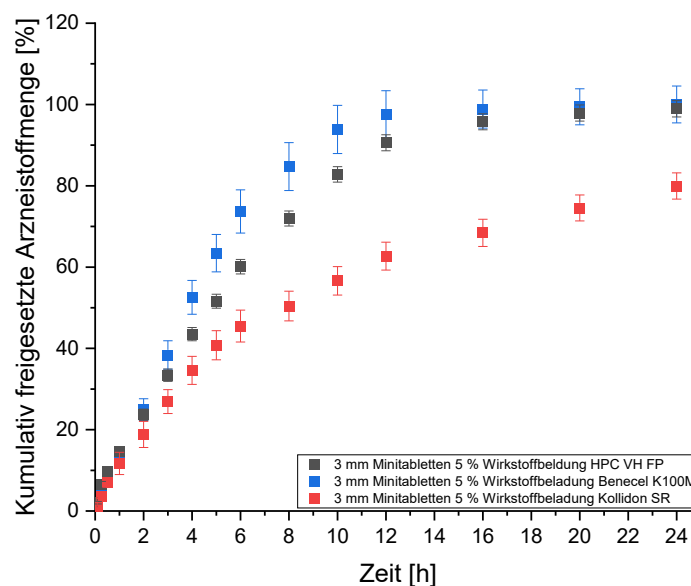


Abbildung 13. Freisetzungprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung (1 mg Melatonin pro Minitablette) und HPC VH FP (■) (Formulierung M5), Benecel™ K100M XR (■) (Formulierung M5B) und Kollidon® SR (■) (Formulierung M5SR). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Bereits zwei Matrixpolymere wurden identifiziert, die eine konstante Wirkstofffreisetzung zeigen. Minitabletten mit einer weiteren Matrix aus Kollidon® SR wurden hergestellt und ebenfalls hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung untersucht (Abbildung 13). Bei Kollidon® SR handelt es sich um ein sprühgetrocknetes Copolymer aus unlöslichem Polyvinylacetat und löslichem Polyvinylpyrrolidon [150]. Das Freisetzungsprofil unterscheidet sich dahingehend von denen der Hydrokolloidmatrices, dass hierbei keine konstante Wirkstofffreisetzung zu beobachten ist. Bestätigt wird dies durch den Freisetzungsexponenten, der für diese Matrix 0,68 (R^2 0,9727) beträgt. Die Kollidon® SR-Matrix verhält sich demnach ähnlich wie die untersuchte Ammoniummethacrylat-Copolymer Matrix des Marktproduktes. Wie der Matrixbildner des Marktproduktes ist auch Kollidon® SR unlöslich in Wasser.

Demnach spielen Erosionsprozesse vermutlich eine untergeordnete Rolle, sodass die Wirkstofffreisetzung hauptsächlich diffusionsgetrieben ist.

Es sollte nicht nur der Einfluss verschiedener Matrixpolymere auf das Freisetzungsverhalten, sondern auch der Einfluss der Viskosität des verwendeten Polymers untersucht werden. Abbildung 14 zeigt die Freisetzung der M5L Minitabletten mit HPC L FP als Matrixpolymer. Wie zuvor bereits beschrieben, weist diese HPC mit 8 mPa*s die niedrigste Viskosität der untersuchten Materialien auf. Die niedrige Viskosität des Polymers wirkt sich deutlich auf das Freisetzungsprofil aus. 50 % des Wirkstoffs sind bereits nach weniger als 1,5 h freigesetzt, 80 % des Arzneistoffs weniger als 3 h. Mit einer mittleren Auflösungszeit von 119 min ist diese MDT etwa um den Faktor 3 kleiner als die Standardformulierung und unterscheidet sich signifikant ($p < 0,05$) von der MDT der Standardformulierung. Die Verwendung einer HPC-Qualität mit niedrigerer Viskosität resultiert demnach in einer unzureichenden Retardierung des Arzneistoffs. Mit HPC H wurde eine weitere HPC-Qualität untersucht. Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine HPC höherer Viskosität. Das Freisetzungsprofil (Abbildung 14) zeigt wie die zuvor untersuchten Hydrokolloide höherer Viskosität eine initial konstante Wirkstofffreisetzung. Der Freisetzungsexponent beträgt 0,85. Auch die Verwendung des Polymers HPC H FP hat einen signifikanten Einfluss ($p < 0,05$) auf die MDT der Minitabletten. Einen Erklärungsansatz liefern Martin-Pastor und Stoyanov [151] mit ihrer Studie zum Einfluss der HPC Kettenlänge auf die Interaktion zwischen HPC und Wasser. Die Autoren erklären, dass mit einem steigenden aliphatischen Anteil, der wiederum für höhermolekulare HPC-Qualitäten erhöht ist, durch sterische Effekte die Hydratationseigenschaften des Moleküls beeinträchtigt sein können. In der Folge kann es zu einer Verlängerung der Arzneistofffreisetzung kommen.

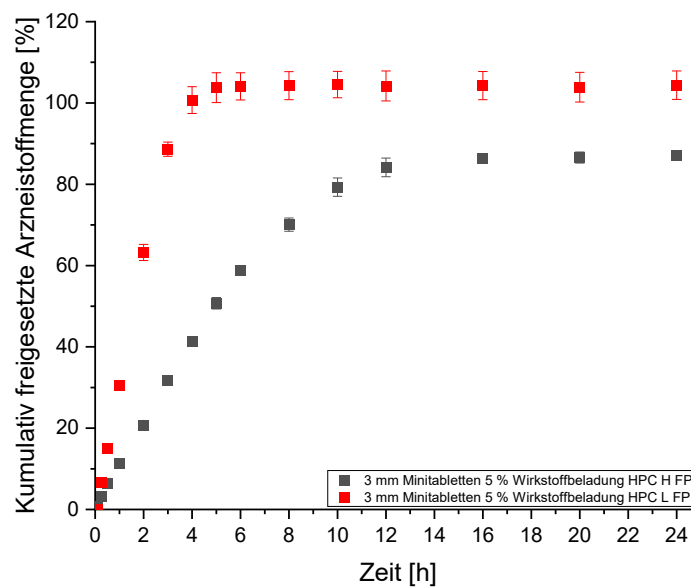


Abbildung 14. Freisetzungssprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung und HPC L FP (■) (Formulierung M5L) und HPC H FP (■) (Formulierung M5H). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 7. Freisetzungsparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der Standardformulierung 3 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung und dem Matrixpolymeren Benecel™ K100M XR, HPC L FP und HPC H FP. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
M5B	$3,71 \pm 0,39$	$7,73 \pm 0,96$	344 ± 22	0,99	0,9982
M5L	$1,33 \pm 0,04$	$2,84 \pm 0,16$	119 ± 8	1,08	0,9988
M5H	$4,78 \pm 0,18$	$12,12 \pm 0,69$	286 ± 7	0,85	0,9906

Die vorliegenden Freisetzungsergebnisse zeigen, dass nicht nur mit der initial verwendeten HPC mit einer Viskosität von 3000 mPa*s eine nahezu konstante Wirkstofffreisetzung erreicht wird, sondern auch mit anderen Hydrokolloidmatrixes hoher Viskosität. Vergleichbare Ergebnisse liefert eine HPMC mit einer Viskosität von 58000 mPa*s sowie eine HPC mit einer Viskosität von 800 mPa*s. Die Ergebnisse legen die Vermutung nahe, dass eine Art Grenzwert hinsichtlich der Polymerviskosität besteht. Eine HPC niedriger Viskosität hingegen liefert zwar auch einen Freisetzungsexponenten von > 1 , führt jedoch hinsichtlich der Verlängerung der Wirkstofffreisetzung zu unzureichenden Ergebnissen, da der gesamte Wirkstoff innerhalb von drei Stunden freigesetzt wurde.

3.2.3.3.2 Einfluss der Mini-Tablettengröße auf die Wirkstofffreisetzung

In Kapitel 1.1.5 „Herausforderungen“ wurde bereits diskutiert, dass Minitabletten aufgrund des A/V-Verhältnisses für die Anwendung als Matrixtabletten keine idealen Voraussetzungen bieten. In diesem Kapitel soll die Frage beantwortet werden, wie sich die Tablettengröße auf das Freisetzungsprofil der Minitabletten auswirkt. Hierzu wurden Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm und Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm gemäß der in Kapitel 5.2 beschriebenen Methoden hergestellt. Die Zusammensetzung entspricht der Formulierung M5 (Tabelle 4). Die Freisetzungsuntersuchungen wurden nach Methode 5.3.12 durchgeführt. Darüber hinaus wurde die spezifische Oberfläche der Tabletten berechnet (Methode 5.3.17, Formel 20 - Formel 24).

Das Freisetzungsprofil für Matrix-Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm zeigt Abbildung 15. Abbildung 16 zeigt die Freisetzungskurve der Matrixtabletten konventioneller Größe (8 mm Durchmesser). Einen Vergleich der Freisetzungskurven von Tabletten mit einem Durchmesser von 2, 3 und 8 mm zeigt Abbildung 17. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass mit einer Verkleinerung des Durchmessers der Minitabletten, der Wirkstoff schneller freigesetzt wird. Auch die initiale Wirkstofffreisetzung ist im Vergleich zu den Minitabletten der Größe 3 mm deutlich höher. Abbildung 15 zeigt jedoch, dass eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung auch mit 2 mm Matrix-Minitabletten möglich war. Die Hälfte des Arzneistoffs wurde erst nach mehr als 2 h freigesetzt, 80 % des Arzneistoffs nach über 5 h (Tabelle 8). Eine Vergrößerung des Tablettendurchmesser von 3 mm auf 8 mm führt hingegen erwartungsgemäß zu einer langsameren Wirkstofffreisetzung. Nach 24 h wurde lediglich eine Wirkstofffreisetzung von etwa 70 % erreicht. Mit berechneten Freisetzungsexponenten von 0,83 bzw. 0,77 ergibt sich sowohl für die 2 mm Matrix-Minitabletten als auch für die 8 mm Matrixtabletten bei den bisher untersuchten Minitabletten keine v_t -Kinetik. Auch diese Tabletten zeigen eine initial sehr lineare Wirkstofffreisetzung.

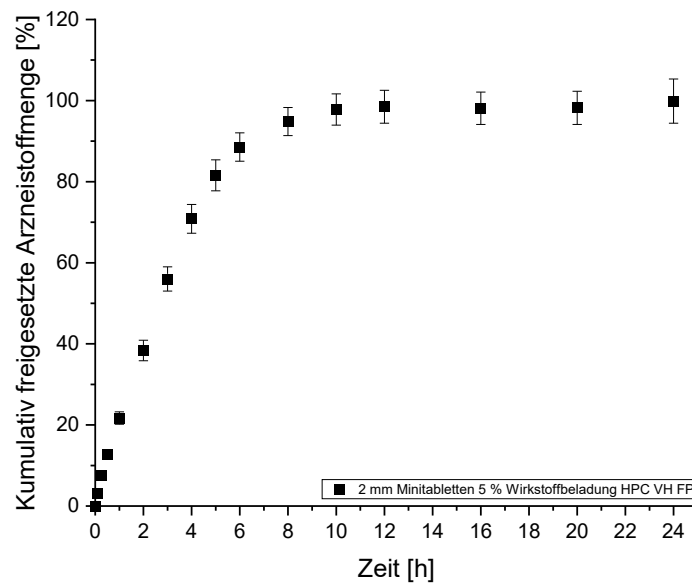


Abbildung 15. Freisetzungsprofil der entwickelten 2 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, n=3.

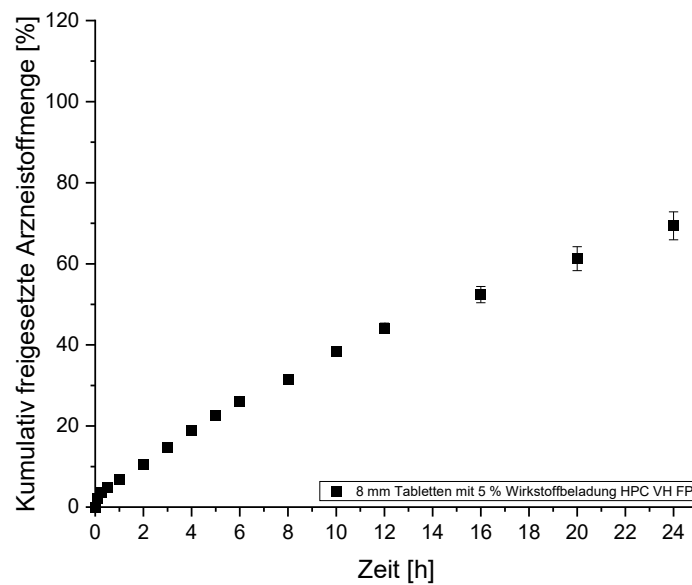


Abbildung 16. Freisetzungsprofil der entwickelten 8 mm Tabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, n=3.

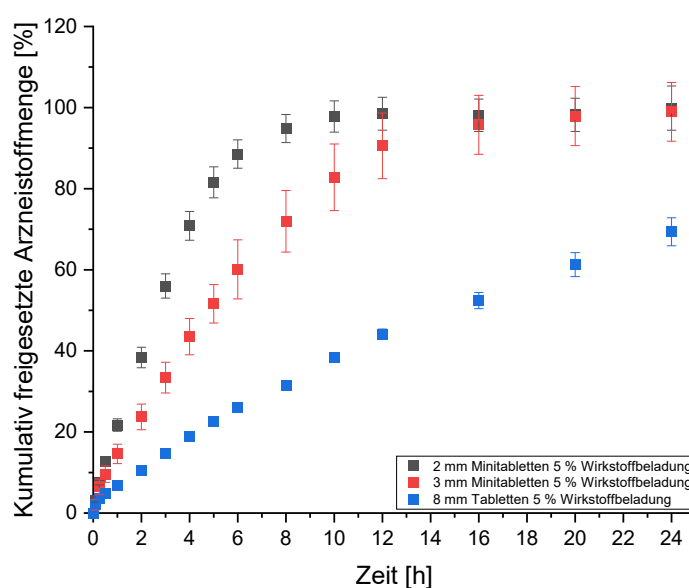


Abbildung 17. Freisetzungssprofil von 2 mm (■), 3 mm (■) und 8 mm (■) (Mini-) Tabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung, Formulierung M5. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 8. Freisetzungsparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der Formulierung M5 2 mm und 3 mm Minitabletten und 8 mm Tabletten. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
M5 _{2mm}	2,35 $\pm$ 0,19	5,33 $\pm$ 0,44	209 $\pm$ 40	0,83	0,9990
M5 _{3mm}	4,85 $\pm$ 0,17	9,62 $\pm$ 0,19	355 $\pm$ 19	0,96	0,9972
M5 _{8mm}	14,53 $\pm$ 0,74	n/a*	593 $\pm$ 15	0,77	0,9977

*Freisetzung nach 24 Stunden nicht abgeschlossen. Lediglich 70 % Wirkstofffreisetzung nach 24 h, daher $t_{80\%}$ nicht bestimmbar.

Die Freisetzungssprofile zeigen, dass die Wirkstofffreisetzung von der Größe der Tablette beeinflusst wird. Im Vergleich zu den Minitabletten setzen die Tabletten konventioneller Größe den Wirkstoff deutlich langsamer frei. Aus diesem Grund wurde die spezifische Oberfläche für die verschiedenen Tablettengrößen berechnet und diese mit den Freisetzungsergebnissen korreliert. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche der Tabletten (Tabelle 9) sowie die graphische Darstellung der Korrelation zwischen A/V-Verhältnis und dem Freisetzungsparameter $t_{50\%}$ (Abbildung 18) zeigen eine Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung vom Tablettendurchmesser und somit von der spezifischen Oberfläche der untersuchten Arzneiform. Als Freisetzungsparameter wurde jeweils der $t_{50\%}$ -Wert herangezogen, da in dem Untersuchungszeitraum von 24 h lediglich 70 % des Wirkstoffes freigesetzt wurden und ein $t_{80\%}$ -Wert somit nicht bestimmt werden konnte. Eine Verkleinerung des Minitabletten Durchmessers von 3 mm auf 2 mm (Faktor 1,5), führt zu einer Vergrößerung der spezifischen Oberfläche von

2,54 mg/mm² auf 1,71 mg/mm², also ebenfalls um etwa den Faktor 1,5. Umgekehrt führt eine Vergrößerung des Durchmessers um den Faktor 2,6 zu einer Verkleinerung der spezifischen Oberfläche von 1,71 mg/mm² zu 0,7 mg/mm² (entspricht Faktor 2,44). Die Ergebnisse verdeutlichen die Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der spezifischen Oberfläche der Tabletten. Je kleiner die Tablette, desto größer ist die spezifische Oberfläche, die dem Freisetzungsmedium ausgesetzt wird und somit die resultierende Freisetzungsrate. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Erkenntnissen bereits publizierter Studien, in denen der Einfluss der Größe von Tabletten und Minitabletten auf das Freisetzungsverhalten untersucht wurde. Kleine Tabletten zeigten dabei höhere Freisetzungsraten durch eine vergrößerte spezifische Oberfläche [70, 152]. Eine Verkleinerung bzw. Vergrößerung der Minitabletten bietet demnach die Möglichkeit das Freisetzungsprofil hinsichtlich der gewünschten Freisetzungsrate zu modifizieren.

Tabelle 9. Durchmesser (mm), Höhe (mm), Oberfläche (mm²), Masse (mg) und spezifische Oberfläche, volumenbezogen, von 2 mm und 3 mm Minitabletten sowie 8 mm Tabletten. Berechnung der spezifischen Oberfläche gemäß Methode 5.3.17. Mittelwerte ± Standardabweichung, n=10.

Durchmesser (mm)	Höhe (mm)	Oberfläche (mm²)	Masse (mg)	Masse- bezogene spezifische Oberfläche (mg/mm²)	Volumen- bezogene spezifische Oberfläche (1/mm)
2	2,09 ± 0,04	15,76 ± 0,22	6,2 ± 0,18	2,54 ± 0,04	3,45 ± 0,04
3	3,01 ± 0,04	33,58 ± 0,35	19,65 ± 0,58	1,71 ± 0,04	2,22 ± 0,02
8	4,61 ± 0,03	141,41 ± 0,77	201,9 ± 1,76	0,70 ± 0,00	0,91 ± 0,00

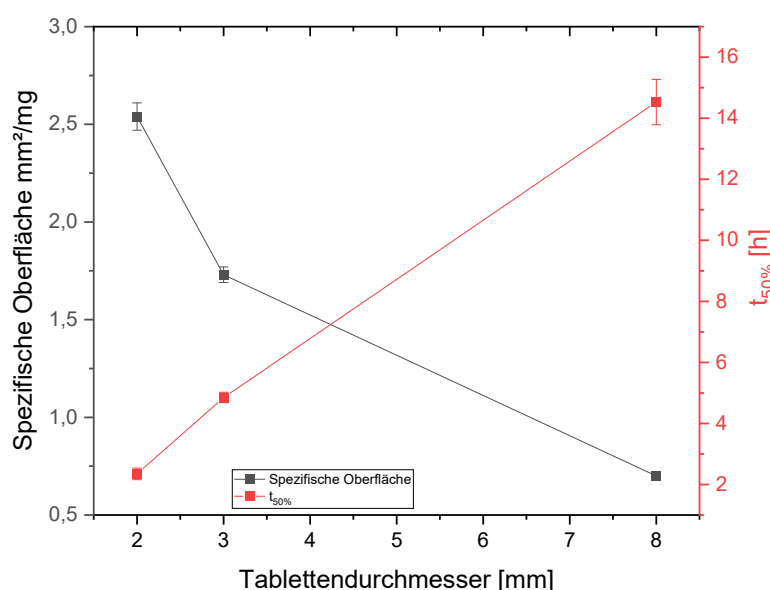


Abbildung 18. Korrelation zwischen der volumenbezogenen spezifischen Oberfläche (mm^{-1}) und dem Freisetzungsparameter $t_{50\%}$ (h) der entwickelten (Mini-) Tabletten. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$ ($t_{50\%}$), $n=10$ (spezifische Oberfläche).

3.2.3.3.3 Einfluss der Arzneistoffbeladung auf die Wirkstofffreisetzung

Die Freisetzungsergebnisse der kommerziellen Minitabletten Slenyto® 1 mg und Slenyto® 5 mg in Abbildung 11 zeigen, dass die Wirkstoffbeladung (ca. 4 % bei SY1, ca. 20 % bei SY5) keinen Einfluss auf das resultierende Freisetzungsprofil hat. Sowohl die $t_{50\%}$ - und $t_{80\%}$ -Werte als auch der Freisetzungsexponent n sind vergleichbar. Die MDT unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Um zu untersuchen, welchen Einfluss die Wirkstoffbeladung auf das Freisetzungsverhalten der entwickelten Minitabletten hat, wurden Minitabletten mit Melatonin-Beladungen von 5 % - 35 % hergestellt (Tabelle 4, Formulierung M5 - M35, Kapitel 3.2.2).

Die Freisetzungsprofile der Minitabletten mit den verschiedenen Wirkstoffbeladungen sind in Abbildung 19 dargestellt. Die Freisetzungsprofile und die in Tabelle 10 aufgeführten Freisetzungsparameter zeigen, dass mit zunehmendem Wirkstoffanteil die Freisetzung verlangsamt wird. Insbesondere Formulierung M35 mit einem Melatonin-Anteil von 35 % zeigt ein annähernd lineares Freisetzungsprofil über den betrachteten Freisetzezeitraum von 24 h. Für die entwickelten Minitabletten ergeben sich demnach mit steigender Wirkstoffbeladung unterschiedliche Freisetzungsprofile. Insgesamt zeigt sich ein signifikanter Einfluss (ANOVA $p < 0,05$) der Wirkstoffbeladung auf die MDT der Minitabletten.

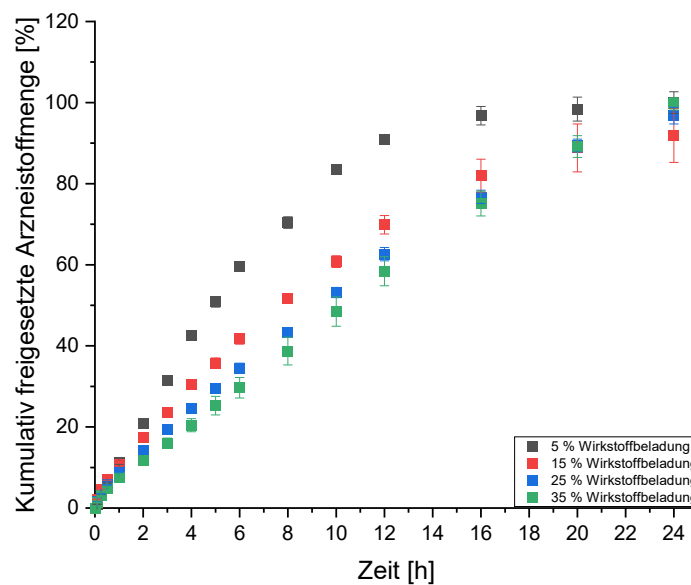


Abbildung 19. Freisetzungssprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % (■), 15 % (■), 25 % (■) und 35 % (■) Melatonin-Beladung (Formulierung M5 - M35). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 10. Freisetzungssparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der 3 mm Minitabletten mit 5 %, 15 %, 25 % und 35 % Wirkstoffbeladung. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
M5	$4,85 \pm 0,17$	$9,62 \pm 0,19$	355 ± 19	0,96	0,9972
M15	$7,48 \pm 0,24$	$16,45 \pm 1,41$	470 ± 39	0,78	0,9994
M25	$9,19 \pm 0,32$	$17,31 \pm 0,27$	580 ± 27	0,83	0,9997
M35	$10,30 \pm 0,78$	$17,77 \pm 0,78$	638 ± 40	0,95	0,9994

Einen möglichen Erklärungsansatz bieten die in Abbildung 20 dargestellten Wasserdampf-Sorptionsisothermen der untersuchten Minitabletten Chargen M5 - M35. Als Referenz wurden Minitabletten untersucht, die aus dem reinen Polymer HPC VH FP bestanden. Die Bestimmung erfolgte mittels dynamischer Wasserdampfsorption gemäß Methode 5.3.10. Die Sorptionsisothermen beschreiben den isothermen Zusammenhang zwischen der relativen Luftfeuchte und dem Gleichgewichtswassergehalt der Probe, ausgedrückt als Änderung der Masse. Die Ergebnisse zeigen, dass mit steigendem Wirkstoffanteil weniger Wasser adsorbiert wird. Minitabletten aus dem reinen Polymer zeigen die höchste Wasseraufnahme. Darüber hinaus wird aus den Sorptionsisothermen ersichtlich, dass sich das Sorptions- und Desorptionsverhalten nicht wesentlich unterscheidet, da keine Hysterese erkennbar ist.

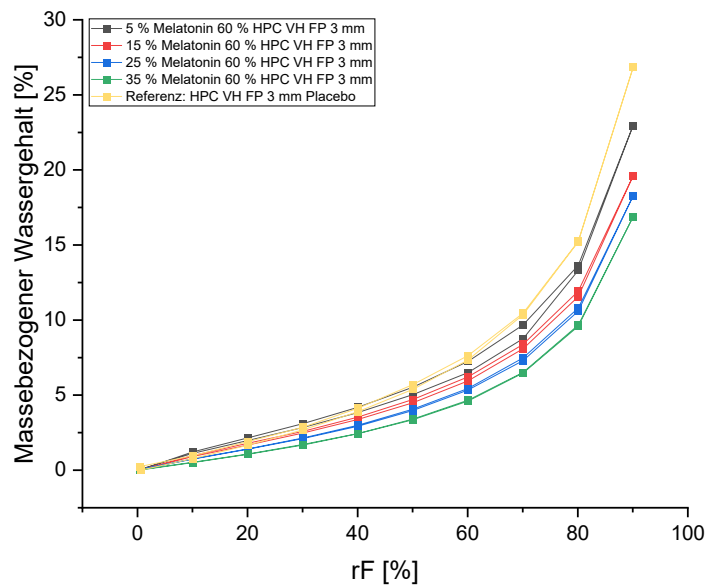


Abbildung 20. Wasserdampf-Sorptionsisothermen (Methode 5.3.10) für die entwickelten Minitabletten mit unterschiedlichen Wirkstoffbeladungen.

Die herabgesetzte Wasseradsorption mit steigender Wirkstoffbeladung könnte mit den in Kapitel 1.3.1 beschriebenen Eigenschaften des verwendeten Wirkstoffs Melatonin zusammenhängen. Es ist denkbar, dass der durch den log P Wert ausgedrückte eher hydrophobe Charakter des Moleküls, das Benetzungsverhalten der Tabletten beeinflusst. Bei Matrixtabletten ist der Wirkstoff zwar homogen in der Polymermatrix verteilt, es befinden sich jedoch immer Wirkstoffpartikel an der Oberfläche der Tablette. Je größer die Wirkstoffbeladung, desto mehr Wirkstoffpartikel befinden sich folglich auf der Tablettenoberfläche. Im vorliegenden Fall befänden sich demnach bei den Tabletten mit höheren Wirkstoffbeladungen, mehr hydrophobe Wirkstoffpartikel auf der Oberfläche der Minitabletten. Dies könnte eine herabgesetzte Benetzbarkeit und damit eine geringere Wasseradsorption zur Folge haben. Folglich könnte die Penetration von Wasser in die Matrix erschwert sein. Die verringerte Benetzbarkeit ist aber nicht nur auf die Werkstoffeigenschaften zurückzuführen, sondern vermutlich auch auf den verringerten Anteil an MCC, der mit der Erhöhung der Wirkstoffbeladung einhergeht. Der Hilfsstoff MCC besitzt zwar nur begrenzte Quellungseigenschaften, begünstigt jedoch durchaus die Wasseraufnahme von Tabletten, indem Wasser durch Kapillareffekte aufgenommen wird. MCC fungiert in einer Tablette ähnlich wie ein Docht in einer Kerze [153, 154]. Der MCC-Anteil der Formulierung liegt zwischen 32,5 % (Formulierung M5, Tabelle 4) und 2,5 % (Formulierung M35, Tabelle 4). Somit wirken der verringerte MCC-Anteil – und folglich die verringerte Dochtwirkung – und der gleichzeitig erhöhte Anteil an Wirkstoffpartikeln an der Oberfläche der Minitabletten vermutlich synergistisch und bewirken insgesamt eine verringerte Benetzbarkeit und eine verringertes Wasseraufnahmevermögen der Minitabletten. Darüber hinaus ist denkbar, dass durch höhere Anteile des Wirkstoffs in der

Formulierung bzw. dadurch niedrigere Anteile von MCC in der Formulierung, die Diffusions- und Erosionsprozesse der Matrices und damit die Wirkstofffreisetzung beeinflusst werden.

3.2.3.3.4 Einfluss der Größe der Wirkstoffpartikel auf die Freisetzung

Die Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung der Wirkstoffpartikel können unterschiedliche Einflüsse auf die Wirkstofffreisetzung haben. So beschrieben Ford et al. [155] einen limitierten Effekt der Partikelgröße des gut löslichen Arzneistoffs Promethazinhydrochlorid auf die Wirkstofffreisetzung aus HPMC-Matrices. Eine Veränderung der Partikelgröße von 45-63 µm auf 500-750 µm resultierte lediglich in einer Steigerung der Freisetzungsrates um ca. 12 %. In einer weiteren Studie untersuchten Ford et al. [156] unter anderem, wie sich die Partikelgröße von Propranololhydrochlorid und Aminophyllin – zwei gut wasserlösliche Arzneistoffe – auf die Freisetzung auswirkt. Auch in dieser Studie fanden die Autoren nur einen geringen Effekt der Größe der Wirkstoffpartikel, der darüber hinaus nur bei einem geringen HPMC-Anteil und großen Partikelgrößen zu beobachten war. Für den schlecht wasserlöslichen Arzneistoff Indometacin fanden Ford et al. [157] hingegen einen gegenteiligen Effekt. Eine Reduzierung der Wirkstoffpartikelgröße führte hierbei zu einer signifikanten Steigerung der Freisetzungsrates. Der Einfluss der Partikelgröße von Diclofenac-Natrium auf das Freisetzungsprofil von HPMC Matrixtabletten wurde durch Velasco et al. [158] untersucht. Auch hier resultierte eine Reduzierung der Partikelgröße in einer signifikant schnelleren Wirkstofffreisetzung.

Die beschriebenen Beispiele zeigen, dass die Größe der Wirkstoffpartikel die Freisetzung beeinflussen kann. Auch die physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs scheinen hierbei eine Rolle zu spielen. Aus diesem Grund wurde der Einfluss der Melatonin Partikelgröße auf die Melatonin-Freisetzung auch im vorliegenden Fall untersucht. Das Ausgangsmaterial wurde mittels Luftstrahlmahlung zerkleinert (Methode 5.2.3). Die Partikelgrößenverteilung des Ausgangsmaterials und des mikronisierten Materials wurde mittels Laserdiffraktometrie (Methode 5.3.1.1) ermittelt. Aus dem mikronisierten Arzneistoff wurden Minitabletten hergestellt (Methode 5.2.2). Die Zusammensetzung entsprach dabei Formulierung M5 in Tabelle 4, also einer Wirkstoffbeladung von 5 % (1 mg Melatonin) pro Minitablette. Durch die Luftstrahlmahlung konnte das Ausgangsmaterial erfolgreich mikronisiert werden. Dies zeigt die Reduzierung des Dx_{50} -Werts von 15,45 µm auf 2,15 µm und die Reduzierung des Dx_{90} -Werts von 53,95 µm auf 8,26 µm. Die Partikelgrößenverteilung ist in Abbildung 21 als Verteilungsdichte dargestellt und zeigt den Arzneistoff vor und nach der Mikronisierung.

Das Freisetzungsprofil der Minitabletten mit mikronisiertem und unprozessiertem Arzneistoff zeigt Abbildung 22. Die $MDT_{\text{mikronisiert}}$ liegt bei 322 ± 53 min (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$) und ist damit geringer als die $MDT_{\text{Ausgangsmaterial}}$ (Freisetzungsparameter M5, Tabelle 6). Auffällig ist jedoch, dass im Falle des mikronisierten Arzneistoffs eine Freisetzung von 100 % nach 24 h nicht erreicht wird. Da sich trotzdem ab ca. 16 h ein Plateau andeutet, ist davon auszugehen, dass in diesen Minitabletten der

angestrebte Arzneistoffgehalt 1 mg nicht erreicht wurde. Aufgrund höherer interpartikulärer Wechselwirkungen sind feine Partikel kohäsiver als größere Partikel, was zu einer höheren Agglomerationstendenz der feinen Partikel führen kann [159, 160]. Dies kann nicht nur die Fließeigenschaften der Pulver negativ beeinflussen, sondern sich auch ungünstig auf die Mischungsgüte der Pulver auswirken [161]. Es ist also denkbar, dass auch im vorliegenden Fall der Einsatz des mikronisierten Arzneistoffs die Fließeigenschaften und die Mischungsgüte des Pulvers beeinträchtigt haben. Ungeachtet dessen scheint eine Reduktion der Wirkstoffpartikelgröße das Freisetzungsverhalten nicht signifikant zu beeinflussen.

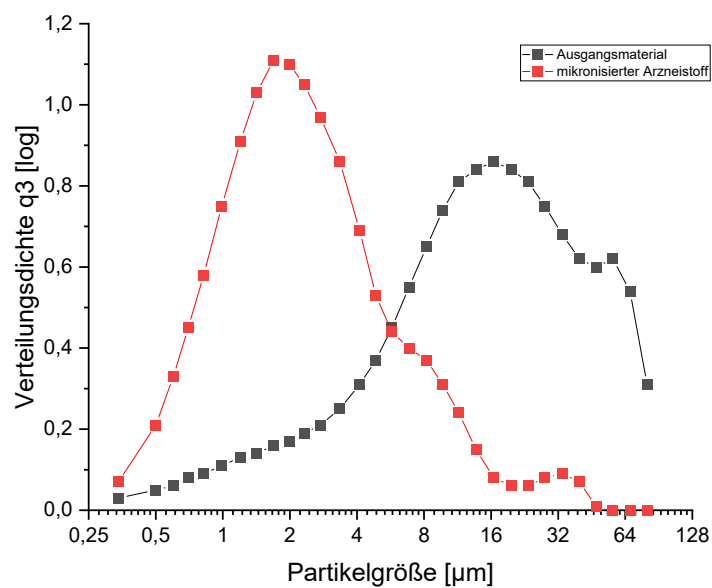


Abbildung 21. Partikelgrößenverteilung (Methode 5.3.1.1) des Ausgangsmaterials und des mikronisierten Arzneistoffs. Darstellung als Verteilungsdichte, Ordinate und Abszisse logarithmiert. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

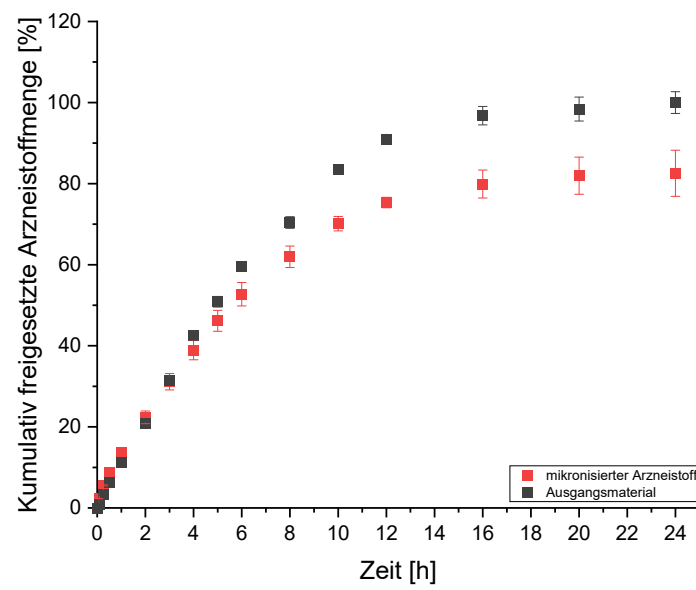


Abbildung 22. Freisetzungprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung mit unprozessiertem Melatonin (■) und mikronisiertem Melatonin (■). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörnchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

3.2.3.3.5 Einfluss der Größe der Polymerpartikel auf die Freisetzung

Neben der Wirkstoffpartikelgröße kann auch die Größe der Polymerpartikel einen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften aus Hydrokolloidmatrixen haben. Der Einfluss verschiedener Partikelgrößenfraktionen von HPMC auf das Freisetzungsverhalten von Propranololhydrochlorid Matrixtabletten wurde von Mitchell et al. [162] untersucht. Mit einer Reduzierung der Partikelgröße des Polymers von 355 µm auf 150 - 210 µm nahm die Freisetzungsrate ab. Die Verwendung großer HPMC-Partikel in Zusammenspiel mit niedrigen HPMC-Gehalten (< 50 %) führte zu einer schlagartigen initialen Wirkstofffreisetzung. Untersuchungen zur Aufnahme von Wasser zeigten, dass die größere Polymerpartikel Wasser schneller aufnahmen als kleinere Polymerpartikel. Folglich konnte das Wasser schneller in den Kern der Tablette eindringen und so die Freisetzung beeinflussen. Der Einfluss der Partikelgröße auf das Freisetzungsverhalten nahm mit steigendem HPMC-Gehalt in der Matrix ab. Bei der Verwendung hoher HPMC-Anteile zeigten alle Partikelgrößenfraktionen vergleichbare Freisetzungsraten. Der gleiche Effekt wurde von Campos-Aldrete und Villafuerte-Robles [163] beobachtet. Für HPMC-Matrizes mit einem Polymeranteil von 10 % konnte ein signifikanter Einfluss der Partikelgröße auf die Freisetzung des Wirkstoffs Metronidazol gezeigt werden. Bei der Verwendung höherer Polymeranteile war der zuvor beschriebene Effekt der Partikelgröße deutlich weniger ausgeprägt. Der Einfluss der Partikelgröße des Matrixpolymers auf das Freisetzungsverhalten von retardierten Minitabletten wurde von Mohamed et al. [145] untersucht. Die Verwendung größerer Polymerpartikel führte zu größeren Poren in der Tablettenmatrix und somit zur Ausbildung eines weniger stabilen Gelgerüsts. Aufgrund dieser Tatsache folgte eine schnellere Wirkstofffreisetzung. Insgesamt war ein Polymeranteil von mindestens 60 % nötig, um eine adäquate Retardierung zu erreichen. Darüber hinaus untersuchten die Autoren den Einfluss der Partikelgröße des Matrixpolymers auf die sogenannte Perkolationsschwelle des Systems. Die Autoren konnten zeigen, dass nicht nur die Größe der HPMC-Partikel, sondern auch die Tablettengröße die Perkolationsschwelle beeinflusst. Im Vergleich zu kleineren HPMC-Partikeln führten größere HPMC-Partikel sowohl für konventionelle Tabletten als auch für Minitabletten zu einer erhöhten Perkolationsschwelle. Die Erhöhung der Perkolationsschwelle war dabei für die Minitabletten ausgeprägter als für konventionelle Tabletten. Die Autoren schlussfolgerten, dass der HPMC-Anteil, der notwendig ist, um die Wirkstofffreisetzung konventioneller Tabletten zu verlängern, nicht zwangsläufig geeignet ist, um die Wirkstofffreisetzung von Matrix-Minitabletten zu verlängern. Es komme vielmehr darauf an, einen ausreichenden HPMC-Anteil zu wählen, sodass die Wahrscheinlichkeit hoch genug ist, auch in einer kleinen Menge der Pulvermischung eine ausreichende Zahl an HPMC-Partikeln zu finden. Insbesondere für Matrix-Minitabletten, die sich in der Regel durch kurze Diffusionsstrecken auszeichnen, können bereits wenige Poren ausreichend sein, um das Eindringen von Wasser in den Tablettenkern zu verursachen.

Der Einfluss der Partikelgröße des Matrixpolymers sollte auch für die Standardformulierung untersucht werden. Zunächst wurden die Partikelgrößenverteilung der verwendeten Polymere, HPC VH FP (FP: „fine powder“) und HPC VH, mittels Laserdiffraktometrie (Methode 5.3.1.2) bestimmt. Die Partikelgrößenverteilung, dargestellt als Verteilungsdichte, ist in Abbildung 23 dargestellt. Die dazugehörigen D_{10} -, D_{50} - und D_{90} -Perzentilwerte zeigt Tabelle 11. Die Betrachtung der Partikelgrößenverteilung zeigt, dass die Partikelgrößen der regulären Qualität (HPC VH) deutlich größer sind als die Partikelgrößen der feinen Qualität (HPC VH FP).

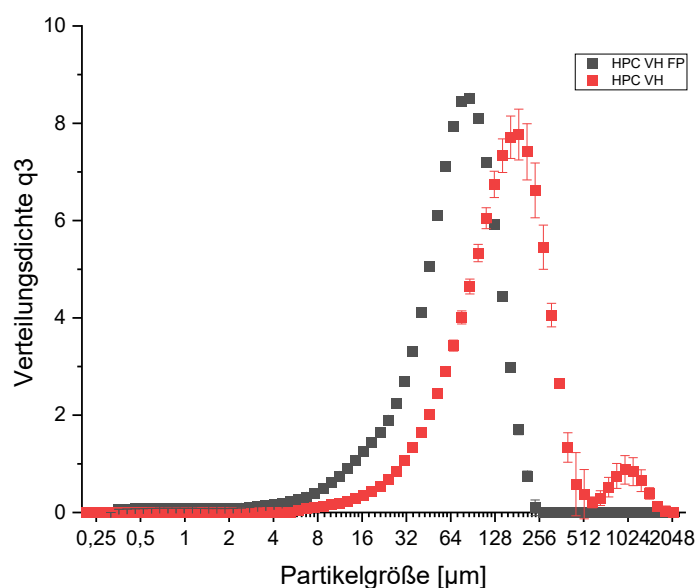


Abbildung 23. Partikelgrößenverteilung (Methode 5.3.1.2) von HPC VH FP und HPC VH. Darstellung als Dichteverteilungskurve. Abszisse logarithmiert. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 11. Perzentile (D_{x10} , D_{x50} und D_{x90}) der Partikelgrößenverteilung bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (5.3.1.2) für die Polymere HPC VH FP und HPC VH. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Material	D_{x10}	D_{x50}	D_{x90}
HPC VH FP	$21,6 \pm 0,2$	$73,7 \pm 0,3$	$144,1 \pm 1,7$
HPC VH	$51,4 \pm 1,1$	$155,4 \pm 5,5$	$337,3 \pm 45,4$

Die Herstellung der Minitabletten erfolgte mittels Direkttablettierung (Formulierung M5 und M5VH, Tabelle 4, Methode 5.2.1 und 5.2.2). Die Freisetzungsuntersuchung wurde nach Methode 5.3.12 durchgeführt.

Sowohl die Freisetzungskurven der Minitabletten (Abbildung 24) als auch die zugehörigen Freisetzungsparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$ und der Korsmeyer-Peppas Freisetzungsexponent (Tabelle 12) zeigen keine wesentlichen Unterschiede in den Freisetzungsprofilen der Minitabletten M5 und M5VH mit den

unterschiedlichen Partikelgrößen von D_{x90} 337 bzw. 144 μm . Die MDTs unterscheiden sich hingegen mit 355 und 320 min signifikant voneinander ($p < 0,05$). Die Partikelgröße des Matrixpolymers scheint zwar einen signifikanten Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der Minitabletten zu haben jedoch ist die Effektstärke zu hinterfragen.

Die zuvor beschriebenen Beispiele und weitere Studien zeigen, dass es für HPMC einen Grenzwert der Polymerpartikelgröße zu geben scheint, unterhalb dessen eine weitere Reduzierung der Partikelgröße keinen signifikanten Einfluss auf das Freisetzungsverhalten hat [162-164]. Darüber hinaus scheint der Einfluss der Polymerpartikelgröße deutlich ausgeprägter, je niedriger der Anteil des Matrixpolymers an der Formulierung ist [53, 162, 163]. Die vorliegenden Ergebnisse geben allerdings keinen Hinweis darauf, dass es auch für HPC einen solchen Grenzwert hinsichtlich der Partikelgröße und dessen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften geben könnte. Darüber hinaus wurde mit 60 % ein hoher Polymeranteil gewählt, was ebenfalls dazu führen kann, dass der beschriebene Effekt der Partikelgröße auf das Freisetzungsprofil in diesem Fall nicht festzustellen war.

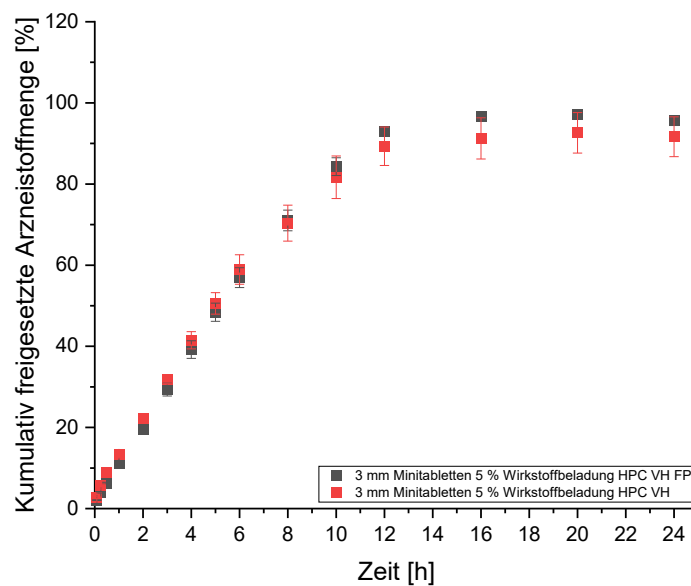


Abbildung 24. Freisetzungprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % Melatonin-Beladung mit dem Matrixbildner HPC VH in der Standardqualität (■) und als feines Pulver (FP) (■). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 12. Freisetzungparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der Standardformulierung M5 3 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung, und 60 % HPC VH FP sowie Minitabletten der Formulierung M5VH mit 60 % HPC VH. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
M5	4,85 $\pm$ 0,17	9,62 $\pm$ 0,19	355 $\pm$ 19	0,96	0,9972
M5VH	4,65 $\pm$ 0,31	10,12 $\pm$ 0,23	320 $\pm$ 9	0,89	0,9999

3.2.3.3.6 Einfluss des Tablettierprozesses auf die Wirkstofffreisetzung

Die bisherigen Ergebnisse verdeutlichen, dass mit der Standardformulierung eine robuste Formulierung für Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung gefunden wurde. Alle bisher untersuchten Minitabletten wurden, wie in Kapitel 5.2.2 beschrieben, mit einem Pressdruck von 140 MPa hergestellt. Da auch der Tablettierprozess einen Einfluss auf das Freisetzungsprofil der Tabletten haben kann, soll dieses Kapitel diesen Aspekt näher beleuchten. Unter Verwendung der bereits beschriebenen Methoden (5.2.1 und 5.2.2) wurden Minitabletten hergestellt. Um sowohl den Einfluss eines niedrigeren als auch eines höheren Pressdrucks auf die Tabletteneigenschaften einschließlich des Freisetzungsprofils zu untersuchen, wurde der Pressdruck auf 40 MPa bzw. 220 MPa eingestellt. Anschließend wurden alle drei Tablettenchargen (40, 140 und 220 MPa) hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften charakterisiert (Methode 5.3.2 und 5.3.3). Nachdem die wahre Dichte mittels Heliumpyknometrie bestimmt wurde (Methode 5.3.5), konnte die Porosität der Tabletten mit Hilfe von Formel 11 bis Formel 16 berechnet werden (Methode 5.3.6). Die sogenannte „Tablettierbarkeit“, die den Zusammenhang zwischen der Druckfestigkeit und dem Kompressionsdruck beschreibt, ist in Abbildung 25 dargestellt [165]. Der Plot zeigt, dass mit steigendem Pressdruck auch die Druckfestigkeit der Minitabletten steigt. Selbst bei Verwendung eines niedrigen Pressdrucks von 40 MPa zeigen die Minitabletten mit einer Druckfestigkeit von 1 MPa eine ausreichende mechanische Festigkeit. Wie außerdem bereits in voran gegangenen Kapiteln diskutiert, werden in der Literatur Druckfestigkeiten von ≥ 1 MPa als ausreichend angenommen, sofern keine weiteren mechanischen Belastungen – beispielsweise durch weitere Prozessschritte – auf die Tabletten wirken. Mit Druckfestigkeiten von $> 2,5$ MPa sind diejenigen Minitabletten, die mit Pressdrücken von 140 MPa und 220 MPa hergestellt wurden, ebenfalls ausreichend stabil. Die ausreichend hohe Druckfestigkeit bereits bei niedrigen Kompressionsdrücken ist darauf zurückzuführen, dass mit dem Matrixpolymer HPC und dem weiteren Hilfsstoff MCC gleich zwei Trockenbindemittel in der entwickelten Formulierung enthalten sind.

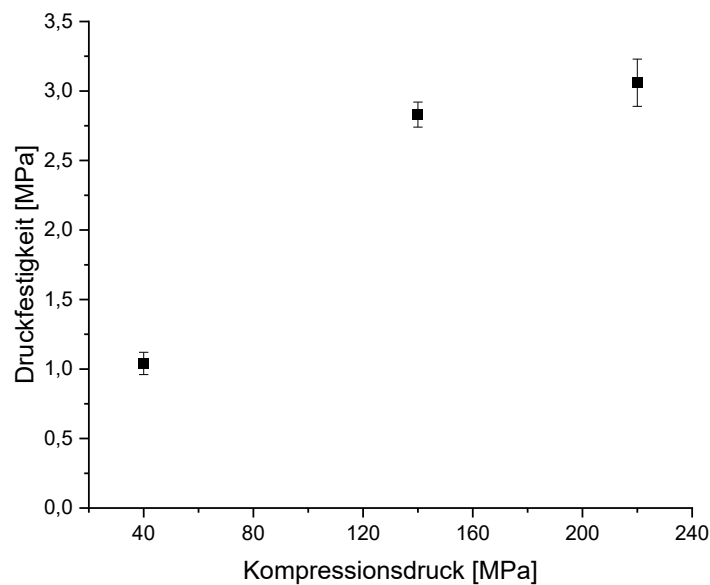


Abbildung 25. Tabletlierbarkeit der Charge M5. Druckfestigkeit (MPa) in Abhängigkeit des gewählten Kompressionsdrucks (MPa). Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=10$.

Der berechnete Feststoffanteil von 82,8 % bzw. die dazu antiproportionale Porosität der Minitabletten von 0,172 (Tabelle 13) zeigen, dass bereits mit einem relativen niedrigen Pressdruck von 40 MPa Minitabletten mit niedriger Porosität hergestellt wurden. Mit steigendem Pressdruck steigt der Feststoffanteil und sinkt folglich die Porosität der Tabletten auf 0,02 (140 MPa) bzw. 0,005 (220 MPa). Bereits 1953 wurde von Ryshkewitch [166] beschrieben, dass mit sinkender Porosität die mechanische Festigkeit in Form der Druckfestigkeit zunimmt. Die Porosität einer Tablette kann jedoch nicht nur einen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften haben, sondern auch auf andere kritische Qualitätsattribute wie die Zerfallszeit oder das Freisetungsverhalten [167]. Um den Einfluss der verschiedenen Pressdrücke und somit der unterschiedlichen Porositäten auf die Freisetzungseigenschaften zu untersuchen, wurden alle hergestellten Chargen nach Methode 5.3.12 freigesetzt.

Tabelle 13. Druckfestigkeit (MPa), Feststoffanteil („Solid Fraction“, dimensionslos) und Porosität (dimensionslos) der Minitabletten M5 hergestellt mit drei unterschiedlichen Pressdrücken. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=10$.

Pressdruck (MPa)	Druckfestigkeit (MPa)	Solid Fraction	Porosität
40	1,04 $\pm$ 0,08	0,828 $\pm$ 0,011	0,172 $\pm$ 0,011
140	2,83 $\pm$ 0,09	0,978 $\pm$ 0,009	0,020 $\pm$ 0,009
220	3,06 $\pm$ 0,17	0,995 $\pm$ 0,015	0,005 $\pm$ 0,015

Abbildung 26 zeigt die Freisetzungprofile (Freisetzungparameter Tabelle 14). Ein niedriger Pressdruck von 40 MPa hat im Vergleich zu höheren Pressdrücken von 140 und 220 MPa einen signifikanten Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung in Form der MDT der Minitabletten (ANOVA, 40 MPa/140 MPa $p < 0,05$; 40 MPa/220 MPa $p < 0,05$). Die Verwendung eines höheren Pressdrucks von 220 MPa hat jedoch, verglichen mit der Standardeinstellung von 140 MPa, keinen signifikanten Einfluss auf die MDT (ANOVA $p > 0,05$). Die mit einem Pressdruck von 140 und 220 MPa tablettierte Chargen liefern vergleichbare Ergebnisse sowohl hinsichtlich der MDT, des $t_{50\%}$ - und des $t_{80\%}$ -Wertes als auch hinsichtlich des Freisetzungsexponenten n . Die mit einem Pressdruck von 40 MPa hergestellten Minitabletten haben jedoch, verglichen mit Minitabletten der Standardeinstellung von 140 MPa, einen um mehr als eine Stunde verringerten $t_{50\%}$ -Wert (von 5 h auf etwa 3,5 h). Der Freisetzungsexponent n verändert sich mit einer Verringerung des Pressdrucks von 140 MPa auf 40 MPa von 0,96 auf 0,82. Durch die erhöhte Porosität der Minitabletten kann Wasser besser in die Tablette eindringen und so die in den Poren eingeschlossene Luft verdrängen und den Wirkstoff lösen. In der Folge kommt es zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung. Vor dem Hintergrund der Entwicklung von Matrix-Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen schlussfolgern, dass der Pressdruck nicht zu niedrig gewählt werden sollte. Allerdings führt auch ein hoher Pressdruck nicht zwangsläufig zu einer niedrigeren Freisetzungsrates. Mit Blick auf die Abnutzung und den Verschleiß des Tablettierwerkzeugs sollte die Wahl des Pressdrucks daher so hoch wie nötig, jedoch so gering wie möglich erfolgen. Im vorliegenden Beispiel besteht daher mit Blick auf die Freisetzungsergebnisse keine Notwendigkeit einen Pressdruck > 140 MPa zu verwenden.

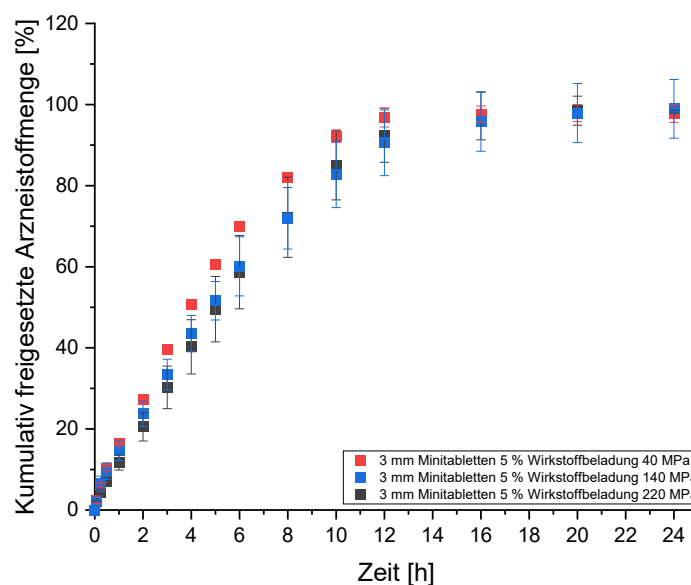


Abbildung 26. Freisetzungprofile der entwickelten Minitabletten hergestellt mit unterschiedlichen Pressdrücken. 40 MPa (■), 140 MPa (■) und 220 MPa (■) Pressdruck. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 14. Freisetzungparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der Standardformulierung $M5_{140\text{MPa}}$, hergestellt mit einem Pressdruck von 140 MPa sowie der Chargen $M5_{40\text{MPa}}$ und $M5_{220\text{MPa}}$, hergestellt mit 40 MPa bzw. 220 MPa. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Pressdruck (MPa)	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
40	$3,65 \pm 0,03$	$7,92 \pm 0,08$	264 ± 27	0,82	0,9981
140	$4,85 \pm 0,17$	$9,62 \pm 0,19$	355 ± 19	0,96	0,9972
220	$4,87 \pm 1,03$	$10,24 \pm 1,92$	356 ± 43	0,95	0,9999

3.2.4 Zusammenfassung

Das vorangegangene Kapitel zeigt, dass eine erfolgreiche Entwicklung von Melatonin-Minitabletten mit einer Hydrokolloidmatrix möglich war. Entgegen der Erwartung zeigten die Matrix-Minitabletten eine nahezu konstante initiale Wirkstofffreisetzung mit einer Kinetik annähernd 0. Ordnung. Ausgehend von der Standardformulierung, wurden verschiedene mögliche Einflüsse der Tablette und der Formulierungsbestandteile auf die Freisetzungseigenschaften untersucht. So wurde einerseits gezeigt, dass das verwendete Polymer einen signifikanten Einfluss auf das Freisetzungsprofil haben kann. Andererseits scheint es einen Viskositätsgrenzwert zu geben, da alle untersuchten Polymere hoher Viskosität ähnliche Freisetzungsprofile lieferten. Ferner konnte die zuvor gefundene konstante Wirkstofffreisetzung für Hydrokolloide hoher Viskosität bestätigt werden. Diese Ergebnisse stehen zunächst im Widerspruch mit bekannten Literaturerkenntnissen, nach denen insbesondere Hydrokolloide niedrigerer Viskositäten zu erosionsgetriebenen Freisetzungen neigen, die wiederum meist in Kinetiken 0. Ordnung für die Wirkstofffreisetzung resultieren [49, 54]. Im vorliegenden Fall wurden jedoch Polymere hoher Viskositäten verwendet, die gemäß den mathematischen Auswertungen den Wirkstoff nicht überwiegend diffusionsgetrieben freisetzen.

Darüber hinaus wurde der Einfluss der Wirkstoffbeladung der Minitablette auf die Freisetzungseigenschaften untersucht. Hierbei konnte ein signifikanter Einfluss der Wirkstoffbeladung auf das Freisetzungsprofil gezeigt werden. Mit zunehmender Wirkstoffbeladung verlängerte sich die Wirkstofffreisetzung deutlich. Auch die Abhängigkeit des Freisetzungsprofils von der spezifischen Oberfläche der Tabletten wurde belegt und darüber hinaus wurde gezeigt, dass mit der entwickelten Formulierung auch eine verlängerte Wirkstofffreisetzung mit 2 mm Matrix-Minitabletten möglich war. Wie zuvor für die 3 mm Minitabletten beschrieben, zeigten auch die Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm eine annähernd konstante initiale Wirkstofffreisetzung. Es konnte gezeigt werden, dass die entwickelte Formulierung robust gegenüber Einflüssen des Tablettierprozesses ist, sofern höhere Pressdrücke angewendet werden. Niedrigere Pressdrücke hingegen resultierten in einer erhöhten Porosität und somit in einer schnelleren Wirkstofffreisetzung, verglichen mit den Standardeinstellungen. Sowohl die Veränderung der Partikelgröße des Wirkstoffs als auch die Veränderung der Partikelgröße des Matrixpolymers beeinflussten das Freisetzungsprofil der entwickelten Minitabletten nicht maßgeblich.

3.3 Machbarkeitsprüfung mit weiteren Wirkstoffen

3.3.1 Einleitung

Mit dem Modellarzneistoff Melatonin konnten erfolgreich Matrix-Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung entwickelt werden. Die Minitabletten setzen den Wirkstoff über mehrere Stunden hinweg nahezu konstant frei. Mit Melatonin wurde ein nicht-ionogener Arzneistoff mittlerer Löslichkeit verwendet. Die physikochemischen Eigenschaften sind in Kapitel 1.3.1 und Kapitel 3.1 nachzulesen.

Es sollte eine Machbarkeitsprüfung mit weiteren Arzneistoffen durchgeführt werden. Hierbei sollte überprüft werden, ob eine Verlängerung der Wirkstofffreisetzung auch mit Arzneistoff höherer Löslichkeit gelingt. Darüber hinaus sollte untersucht werden, welchen Einfluss ein Arzneistoff mit einer schlechteren Löslichkeit auf das Freisetzungsverhalten der Minitabletten hat. Als gut löslicher Arzneistoff wurde Levetiracetam (LEV) gewählt. Als Modellarzneistoff mit niedriger Wasserlöslichkeit diente Carbamazepin (CBZ). Beide Arzneistoffe wurden in Kapitel 1.3 charakterisiert.

3.3.2 Herstellung

Pulvermischungen mit den in Tabelle 15 gezeigten Zusammensetzungen wurden nach Methode 5.2.1 hergestellt und anschließend zu Minitabletten verpresst (Methode 5.2.2). CBZ-Minitabletten wurden jeweils mit einem Durchmesser von 2 mm und 3 mm mit zwei verschiedenen Wirkstoffbeladungen – 5 % und 35 % – hergestellt. Darüber hinaus wurden Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Wirkstoffbeladung von 5 % hergestellt. Für den Wirkstoff LEV wurden 3 mm Minitabletten und 8 mm Matrixtabletten mit einer Wirkstoffbeladung von jeweils 5 % hergestellt.

Tabelle 15. Zusammensetzungen der Minitabletten Formulierungen mit CBZ (CBZ5 und CBZ35) und Levetiracetam (LEV5).

Formulierung Bestandteil	CBZ5	CBZ35	LEV5
	Anteil (%)		
Levetiracetam	-	-	5,0
Carbamazepin	5,0	35,0	-
HPC VH FP	60,0	60,0	60,0
Vivapur® 102	32,5	32,5	32,5
Aerosil® 200	1,0	1,0	1,0
Pardeck® LUB	1,5	1,5	1,5

3.3.3 Charakterisierung der hergestellten Tabletten

3.3.3.1 Wirkstofffreisetzung

3.3.3.1.1 Wirkstofffreisetzung von Matrix-Minitabletten mit Carbamazepin

Das Freisetzungsprofil der CBZ-Minitabletten unterschiedlicher Größen mit einer Wirkstoffbeladung von 5 % ist in Abbildung 27 dargestellt. Wie bei den entwickelten Melatonin-Minitabletten, zeigen die 2 mm Minitabletten eine schnellere Wirkstofffreisetzung als die 3 mm Minitabletten. Dies lässt sich, wie bereits ausführlich in Kapitel 3.2.3.3.2 diskutiert, auf das A/V-Verhältnis zurückführen. CBZ besitzt im Vergleich zu Melatonin eine deutlich niedrigere Löslichkeit (Tabelle 2). Erwartungsgemäß zeigen die Freisetzungsprofile der CBZ-Matrix-Minitabletten daher insgesamt eine stärkere Retardierung als die der Melatonin-Minitabletten. Dies wird durch die mittlere Auflösungszeit bestätigt, welche im Fall der 3 mm Minitabletten für CBZ 547 min beträgt, für Melatonin hingegen 355 min (Tabelle 6). Die kleineren 2 mm Minitabletten zeigen bei der Verwendung von CBZ eine MDT von 387 min, bei der Verwendung von Melatonin 209 min (Tabelle 8). Sowohl das Freisetzungsprofil der 2 mm CBZ-Minitabletten als auch das Profil der 3 mm Minitabletten zeigt eine initial sehr konstante Wirkstofffreisetzung. Wie für alle zuvor untersuchten Chargen wurde der Freisetzungsexponent nach Korsmeyer und Peppas ermittelt. Dieser liegt sowohl für 2 mm als auch für 3 mm CBZ-Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung bei > 1 (Tabelle 16).

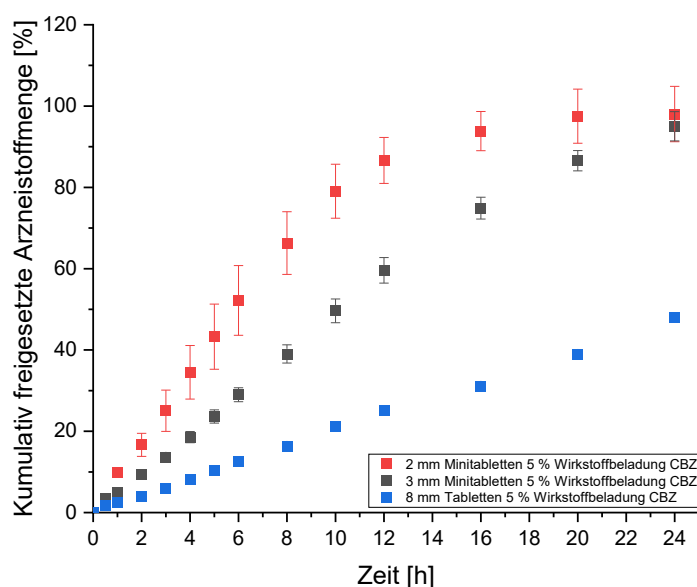


Abbildung 27. Freisetzungsprofil der entwickelten CBZ-Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung 2 mm (■), 3 mm (■) und 8 mm (■). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Um auch für den Wirkstoff CBZ den Einfluss der Wirkstoffbeladung auf das Freisetzungsverhalten zu untersuchen, wurden Minitabletten mit einer Wirkstoffbeladung von 35 % hergestellt. Die

Freisetzungsprofile für beide Tablettengrößen sind in Abbildung 28 abgebildet. Auch diese Formulierungen zeigen erwartungsgemäß das Profil einer verlängerten Wirkstofffreisetzung. Die Exponenten nach Korsmeyer und Peppas betragen 1,37 (2 mm) und 1,41 (3 mm). Im Vergleich zur niedrigeren Wirkstoffbeladung von 5 % setzen die 35 % Minitabletten den Wirkstoff noch einmal verlängerter frei. Dies wird durch die MDT in Tabelle 16 deutlich. Für 2 mm sind 50 % des Wirkstoffs erst nach mehr als sieben Stunden freigesetzt, für die größeren 3 mm Minitabletten erst nach mehr als zwölf Stunden. Der gesamte Wirkstoff wurde zum Ende des Freisetzungstests nach ca. 24 h freigesetzt.

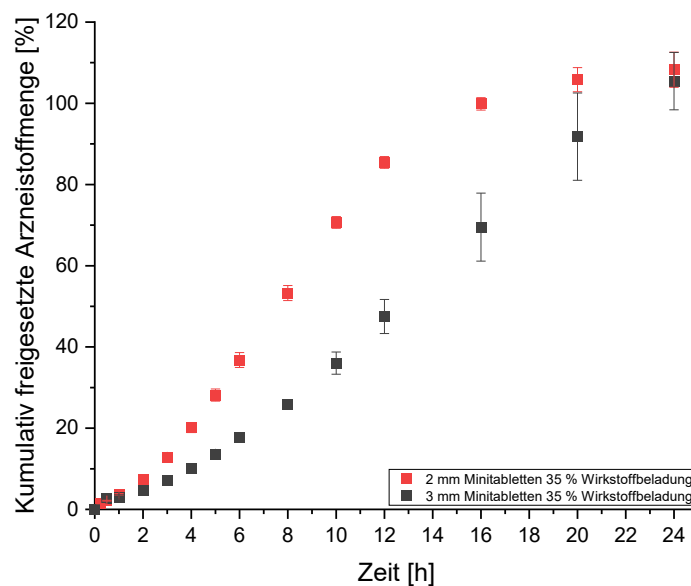


Abbildung 28. Freisetzungsprofil der entwickelten CBZ-Minitabletten mit 35 % Wirkstoffbeladung 2 mm (■) und 3 mm (■). Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Neben Minitabletten wurden konventionelle Matrixtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Wirkstoffbeladung von 5 % CBZ mit Hilfe der bereits genannten Methoden zunächst hergestellt und anschließend freigesetzt. Abbildung 27 zeigt das Freisetzungsprofil der Tabletten. Auffällig ist, dass das Freisetzungsprofil über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg linear verläuft. Ähnliche lineare Freisetzungsprofile von CBZ aus Hydrokolloidmatrices beschrieben bereits Giunchedi et al. [168]. Wichtig zu erwähnen ist jedoch, dass im vorliegenden Fall zum Ende des Freisetzungszeitraumes nach 24 h erst 50 % des Wirkstoffs freigesetzt wurden. Dies ist einerseits mit der schlechten Löslichkeit des Arzneistoffs, andererseits mit der verwendeten Formulierung zu erklären. Darüber hinaus ist nicht nur die Sättigungslöslichkeit, sondern auch die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs gering (Kapitel 3.1.2). Dies bedeutet, dass die Lösungsgeschwindigkeit des reinen Wirkstoffs ohne Einflüsse weiterer Hilfsstoffe bereits gering ist. Im vorliegenden Fall wurde dieser Wirkstoff noch in eine retardierende Matrix eingearbeitet. Daraus folgt der bereits beschriebene Effekt, dass die

Wirkstofffreisetzung selbst nach 24 h nicht abgeschlossen ist. Die Ergebnisse zeigen, dass die Formulierung mit einem Polymeranteil von 60 % für konventionelle Matrixtabletten mit einem schlecht löslichen Arzneistoff nicht geeignet zu sein scheint, da der retardierende Effekt der Formulierung zu stark ausgeprägt ist. Die gastrointestinalen Passagezeiten unterliegen sowohl einer hohen inter- als auch intraindividuellen Variabilität [169]. Ferner können Faktoren wie beispielsweise die Nahrungsaufnahme und das Geschlecht den gastrointestinalen Transport beeinflussen [170, 171]. Auch wenn die Passagezeit durch den GIT mehr als 24 h betragen kann, erscheint die Verlängerung der Wirkstofffreisetzung von Arzneiformen für einen Zeitraum von mehr als 24 h nicht sinnvoll. Insbesondere dann nicht, wenn – wie im vorliegenden Fall – nur 50 % des Arzneistoffs nach 24 h freigesetzt wurden. Ein Großteil der gastrointestinalen Transitzeit entfällt auf den Transport durch den Dickdarm. Hauptresorptionsort für viele Wirkstoffe ist jedoch der Dünndarm mit einer Passagezeit zwischen 2 und 5 h. Mit einer Wirkstofffreisetzung von gerade einmal 50 % nach 24 h würden die notwendigen Wirkstoffspiegel im Blutplasma vermutlich nicht erreicht. Auch bei ungewöhnlich schnellen GIT-Passagezeiten, beispielsweise bedingt durch Infektionskrankheiten des Magen-Darm-Traktes, würden die nötigen Wirkstoffspiegel sehr wahrscheinlich nicht erreicht.

Tabelle 16. Freisetzungparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der Minitabletten CBZ5 2 und 3 mm sowie CBZ35 2 und 3 mm. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
CBZ5 2 mm	5,64 $\pm$ 0,90	10,79 $\pm$ 1,90	387 $\pm$ 55	1,01	0,9982
CBZ5 3 mm	10,28 $\pm$ 0,61	18,24 $\pm$ 0,93	547 $\pm$ 3	1,06	0,9998
CBZ35 2 mm	7,30 $\pm$ 0,34	11,51 $\pm$ 0,22	513 $\pm$ 35	1,37	0,9983
CBZ35 3 mm	12,22 $\pm$ 0,82	18,67 $\pm$ 1,52	719 $\pm$ 37	1,41	0,9996

Ähnlich wie bei den entwickelten Matrix-Minitabletten mit Melatonin setzen auch die Matrix-Minitabletten mit CBZ den Wirkstoff initial konstant und annähernd 0. Ordnung frei. Bestätigt werden konnte dies mit den Freisetzungprofilen und den entsprechenden Freisetzungsexponenten. Aufgrund der schlechteren Löslichkeit in Wasser und in dem verwendeten FreisetzungsmEDIUM, war die Wirkstofffreisetzung von CBZ insgesamt länger als von Melatonin. Erwartungsgemäß ist die entwickelte Formulierung demnach geeignet, um Matrix-Minitabletten mit einer verlängerten und nahezu konstanten Wirkstofffreisetzung herzustellen. Wie zuvor bereits erläutert, scheint die Formulierung – unter Berücksichtigung der gastrointestinalen Transitzeiten – für konventionelle Matrixtabletten hingegen eher ungeeignet zu sein.

3.3.3.1.2 Wirkstofffreisetzung von Matrix-Minitabletten mit Levetiracetam

Um die entwickelte HPC-Matrix mit einem Arzneistoff guter Löslichkeit zu testen, wurden Minitabletten mit dem Wirkstoff Levetiracetam hergestellt. Levetiracetam zeichnet sich durch eine besonders gute, pH-unabhängige Löslichkeit in Wasser aus [107].

Das Freisetzungsprofil der Levetiracetam Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm (Abbildung 29) zeigt, dass der gut lösliche Arzneistoff deutlich schneller freigesetzt wird als der Referenzarzneistoff Melatonin. Die MDT beträgt $91 \text{ min} \pm 3 \text{ min}$ (Tabelle 17). 50 % des Arzneistoffs sind bereits nach einer Stunde freigesetzt, 80 % des Wirkstoffs in weniger als drei Stunden. Der Freisetzungsexponent unterscheidet sich mit 0,63 deutlich von denen der CBZ und Melatonin Minitabletten. Die schnelle Wirkstofffreisetzung lässt sich auf die bereits erwähnte gute Wasserlöslichkeit des Wirkstoffs zurückführen. Nach Kontakt mit Wasser werden die an der Oberfläche befindlichen Wirkstoffpartikel schlagartig gelöst – dies lässt sich an der schnellen Freisetzung zu Beginn des Freisetzungstests (Abbildung 29) erkennen. Durch das Lösen der Wirkstoffpartikel an der Tablettenoberfläche entstehen Poren in der Hydrokolloidmatrix, durch die Wasser schnell in das Innere der Tablette eindringen kann. Infolgedessen und durch die kurzen Diffusionswege der Minitablette kommt es zu einer insgesamt schnellen Freisetzung des Wirkstoffs Levetiracetam.

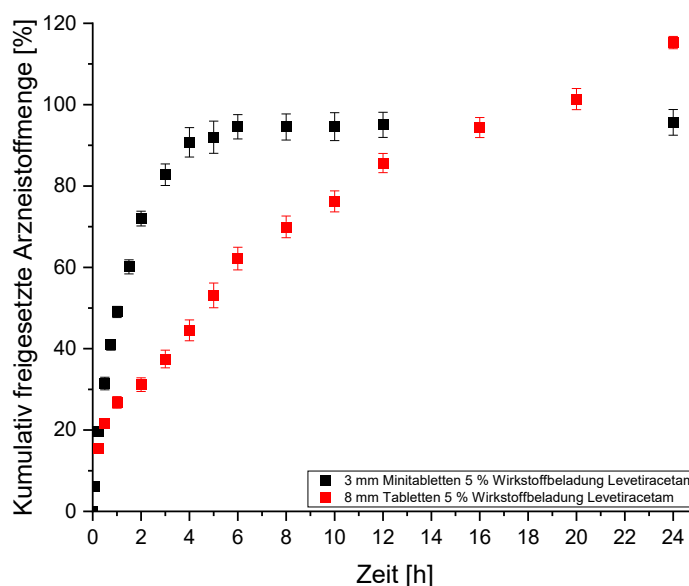


Abbildung 29. Freisetzungsprofil der entwickelten Levetiracetam Minitabletten 3 mm (■) und Tabletten 8 mm (■) mit 5 % Wirkstoffbeladung. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Abbildung 29 zeigt das Freisetzungsprofil der konventionellen Matrixtabletten mit Levetiracetam. Mit einer Vergrößerung des Tablettendurchmessers und somit einer Verkleinerung der spezifischen Oberfläche gelang es, die Wirkstofffreisetzung adäquat zu verlängern. Die mittlere Auflösungszeit

beträgt für 8 mm Tabletten mehr als 300 min. 50 % des Wirkstoffs sind nach 2,74 h freigesetzt, 80 % des Wirkstoffs nach 6,34 h. Jedoch zeigt auch das Freisetzungsprofil der konventionellen Matrixtabletten eine schlagartige initiale Wirkstofffreisetzung. In der konventionellen Matrixtablette sind die Diffusionswege jedoch groß genug, um die Wirkstofffreisetzung dennoch ausreichend zu verlängern. Damit ist der Einfluss der spezifischen Tablettenoberfläche für den Wirkstoff Levetiracetam deutlich ausgeprägter als für den Modellarzneistoff Melatonin. Die Auswertung der Daten mit Hilfe des Modells nach Korsmeyer und Peppas ergab, wie für 3 mm Minitabletten, einen Freisetzungsexponenten von 0,63.

Tabelle 17. Freisetzungsparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der (Mini-) Tabletten mit Levetiracetam. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Formulierung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungs- exponent n	R^2
LEV5 3 mm	1,03 $\pm$ 0,05	2,60 $\pm$ 0,20	91 $\pm$ 3	0,63	0,9969
LEV5 8 mm	2,74 $\pm$ 0,26	6,34 $\pm$ 0,51	326 $\pm$ 13	0,63	0,9968

3.3.4 Zusammenfassung

Die entwickelte Formulierung, mit der für den Modellarzneistoff Melatonin eine adäquate Retardierung erzielt werden konnte, wurde mit zwei weiteren Modellarzneistoffen überprüft. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob sich die initial lineare Wirkstofffreisetzung für weitere Arzneistoffe bestätigen lässt. Die Ergebnisse zeigen, dass es möglich war, die Freisetzung des Modellarzneistoffs CBZ in Form von Matrix-Minitabletten angemessen zu retardieren. Verschiedene Wirkstoffbeladungen und verschiedene Tablettengrößen wurden hierbei miteinander verglichen. Ähnlich wie für den zuvor untersuchten Arzneistoff Melatonin zeigte auch CBZ eine initial lineare Wirkstofffreisetzung. Für konventionelle Matrixtabletten hingegen erschien die entwickelte Formulierung eher ungeeignet, da die Wirkstofffreisetzung insgesamt zu stark verlängert wurde. Mit Blick auf die typischen Passagezeiten durch den Gastrointestinaltrakt, insbesondere des Dünndarms, der Hauptresorptionsort für die meisten Wirkstoffe ist, empfiehlt sich eine schnellere Wirkstofffreisetzung. Eine Beschleunigung der Freisetzungsrates unter Beibehaltung des linearen Freisetzungsprofils könnte beispielsweise durch den Einsatz von sogenannten Zerfallshilfsmitteln erreicht werden [168]. Ferner ist hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung von CBZ das Freisetzungsmedium kritisch zu diskutieren. Die Monographie für CBZ-Tabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung des USP [172] schreibt Wasser als Freisetzungsmedium vor. In den beschriebenen Experimenten wurde ein Phosphatpuffer pH 6,8 als Freisetzungsmedium verwendet. Die Verwendung wässriger Pufferlösungen, wie sie häufig in den Arzneibüchern zu finden sind, können die Löslichkeiten schlechtlöslicher Arzneistoffe jedoch unterschätzen – so vermutlich auch im Fall von CBZ [120]. Bei schlecht löslichen Arzneistoffen war

daher lange der Zusatz von Tensiden, wie beispielsweise Natriumlaurylsulfat (SDS), im Freisetzungsmedium üblich [173, 174]. Der Zusatz eines Tensids wie SDS kann hingegen die Löslichkeit des Arzneistoffs überschätzen. Insbesondere für praktisch unlösliche Arzneistoffe kann die Wahl des Freisetzungsmediums das Freisetzungsprofil signifikant beeinflussen. Für schlecht lösliche Arzneistoffe empfiehlt sich daher der Einsatz biorelevanter Freisetzungsmethoden wie beispielsweise FaSSiF oder FeSSiF. Für weitere Untersuchungen mit den entwickelten Minitabletten empfiehlt sich daher die Verwendung eines biorelevanten Freisetzungsmediums, das neben dem pH-Wert auch Osmolalität und Pufferkapazität, sowie den Zusatz von Gallensalzen berücksichtigt (Kapitel 1.4.2).

Als gut wasserlöslicher Arzneistoff wurde Levetiracetam gewählt. Für die Entwicklung einer Matrix-Minitablette kann Levetiracetam als „Worst-Case-Szenario“ betrachtet werden. Die Wasserlöslichkeit ist mit $> 100 \text{ mg/ml}$ außergewöhnlich hoch. Es gelang nicht die Freisetzung von Levetiracetam mit einer Matrix-Minitablette angemessen zu verlängern. Die Freisetzung ist zwar insgesamt verlängert, die initiale Wirkstofffreisetzung jedoch zu schnell – es zeigte sich ein Burst-Effekt, das heißt eine schlagartige initiale Wirkstofffreisetzung. Eine Retardierung des Wirkstoffs war nicht möglich. Erst eine Verkleinerung der spezifischen Tablettenoberfläche durch eine Erhöhung des Durchmessers auf 8 mm bzw. des Volumens der Tablette lieferte eine akzeptable Retardierung des Wirkstoffs. Jedoch zeigten auch die konventionellen Matrixtablets eine sehr hohe, initiale Wirkstofffreisetzung. Insgesamt ist es fraglich, ob die Matrix-Minitablette für Arzneistoffe sehr hoher Löslichkeiten die passende Arzneiform darstellt. Eine Kombination aus einer Matrix-Minitablette mit einem zusätzlichen Filmüberzug könnte für besonders gut lösliche Arzneistoffe eine geeignetere Arzneiform zur Verlängerung der Wirkstofffreisetzung sein. Ungeachtet dessen scheint die entwickelte Formulierung mit HPC als Matrixbildner geeignet Arzneistoffe unterschiedlicher physikochemischen Eigenschaften zu retardieren.

3.4 Biorelevante Freisetzungsuntersuchungen

3.4.1 Einleitung

Wie bereits eingangs erläutert, hat die Entwicklung von biorelevanten Freisetzungsmethoden eine hohe Relevanz, um das *in vivo* Freisetzungsverhalten von Arzneiformen anhand der *in vitro* Ergebnisse beschreiben und vorhersagen zu können. Für Retardtabletten, insbesondere für Matrixtabletten, stellt sich die Frage, wie Einflüsse des GIT das Freisetzungsverhalten beeinflussen können. Hierbei kann nicht nur die Wahl des Freisetzungsmediums entscheidend sein, sondern auch Nahrungsmiteleinflüsse und somit der prä- bzw. postprandiale Zustand des GIT eine Rolle spielen [175-178]. Die bereits diskutierten Studien von Garbacz et al. [131, 133, 134] haben eindrücklich gezeigt, wie sich physiologische mechanische Einflüsse des GIT auf das Freisetzungsverhalten von Matrixtabletten auswirken können. Vrbanc und Krese [179] untersuchten das Freisetzungsverhalten von Matrixtabletten in einer mit Glasperlen beladenen Durchflusszelle, die eine mechanische Belastung auf die Tabletten ausübten. Auch hier zeigte sich erheblicher ein Einfluss der mechanischen Belastung auf das Freisetzungsverhalten, das schlagartig höhere Freisetzungsraten bei Krafteinwirkung zeigte.

Einer der vielen für Minitabletten diskutierten Vorteile ist die von der Pylorusöffnung unabhängige Magen-Darm-Passage. Daraus folgt die Hypothese, dass Matrix-Minitabletten robuster gegenüber gastrointestinalen mechanischen Belastungen sind als Matrixtabletten konventioneller Größe. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Untersuchung von Garbacz et al. [128], in der der Freisetzungsstresstest mit einer USP II Freisetzungsschüttelvorrichtung hinsichtlich des Freisetzungsprofils von Diclofenac-Retardtabletten verglichen wurde. Zusätzlich wurden die *in vitro* Freisetzungsergebnisse mit *in vivo* Daten aus einer klinischen Studie verglichen, in der die Plasmaprofile verschiedener retardierter Diclofenac-Präparate untersucht wurden. In den *in vitro* Untersuchungen mit dem Freisetzungsstresstest zeigte sich zunächst eine schlagartige initiale Wirkstofffreisetzung (Dose Dumping) nach Anlegen der physiologischen Drücke. Diese Erkenntnisse zogen die Autoren später für die Interpretation der klinischen Daten heran: Die Diclofenac-Plasmakonzentrationen der Probanden unterlagen hohen individuellen Schwankungen. Dies sei laut den Autoren auf die unterschiedlichen mechanischen Einflüsse, die durch die GIT-Passage zustande kommen, zurückzuführen. Darüber hinaus zeigten die klinischen Daten deutliche Unterschiede in den Plasmaprofilen – abhängig von der untersuchten Darreichungsform. Untersucht wurden eine monolithische Tablette sowie eine multipartikuläre Darreichungsform. Die monolithische Darreichungsform zeigte stark fluktuierende Plasmakonzentrations-Zeit-Profile mit Spitzen in der Plasmakonzentration innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme der Tabletten. Diese starken Fluktuationen und Plasmakonzentrationsspitzen wurden für das multipartikuläre Pellet-Präparat hingegen nicht beobachtet.

Um die Robustheit der entwickelten Matrix-Minitabletten zu untersuchen, wurden diese zunächst in verschiedenen Freisetzungsmedien, darunter das biorelevante Freisetzungsmedium FaSSIF, freigesetzt, um so den Einfluss des Mediums auf das Freisetzungsprofil zu untersuchen. Um die zuvor formulierte Hypothese – die Robustheit der Minitabletten gegenüber mechanischen Einflüssen – zu überprüfen, wurden die entwickelten Minitabletten mit der Advanced Modular Platform, der Weiterentwicklung des Freisetzungsstresstest-Apparats von Garbacz et al. [128], freigesetzt und hinsichtlich ihrer Druckresistenz untersucht. Das Testprotokoll wurde dabei so gewählt, dass maximale Druckbelastungen simuliert wurden. Untersuchungen haben gezeigt, dass im Gastrointestinaltrakt physiologische Drücke von bis zu 300 mbar auftreten können [129, 130]. Daher wurde, angelehnt an das Testprotokoll von Garbacz et al. [128], alle 30 min dreimal hintereinander ein Druck von 300 mbar für die Dauer von 10 s angelegt, um Druckwellen während der Pylorus-Passage bzw. der ileozökalen Passage zu simulieren. Um die Bewegung der Darreichungsform und somit die Hydrodynamik im GIT zu imitieren, wurde das Körbchen alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s auf und ab bewegt. Eine detaillierte Beschreibung des Testprotokolls ist in Kapitel 5.3.12.1 nachzulesen. Neben den entwickelten Matrix-Minitabletten wurde auch das bereits charakterisierte Marktprodukt auf dessen Robustheit gegenüber Druckeinflüssen untersucht. Ferner wurden die entwickelten Matrixtabletten konventioneller Größe analysiert, um die Hypothese zu untersuchen, dass monolithische Arzneiformen der Druckbelastung stärker ausgesetzt sind als multipartikuläre Darreichungsformen.

3.4.2 Einfluss der Freisetzungsmedien auf das Freisetzungsverhalten

Minitabletten der Standardformulierung M5 wurden gemäß der in Kapitel 5.3.12 beschriebenen Methode in verschiedenen Medien freigesetzt. Neben dem bisher genutzten Standardfreisetzungsmedium Phosphatpuffer mit einem von pH-Wert von 6,8 wurde 0,1 M HCl als wässriges Freisetzungsmedium mit saurem pH-Wert eingesetzt. Zur Simulation der Dünndarmflüssigkeit im nüchternen Zustand wurde das biorelevante Freisetzungsmedium FaSSIF (Kapitel 1.4.2) genutzt.

Die Freisetzungsprofile der Melatonin-haltigen Matrix-Minitabletten in den verschiedenen Medien sind in Abbildung 30 dargestellt. Die Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer ist insbesondere zu Beginn des Freisetzungstest am langsamsten. Mit einer MDT von 305 min (Tabelle 18) verläuft die Wirkstofffreisetzung in FaSSIF insgesamt am schnellsten. Jedoch unterscheiden sich die MDT mit 355 min für die Freisetzung in Phosphatpuffer und 316 min für die Freisetzung in 0,1 M HCl nicht signifikant voneinander (ANOVA $p > 0,05$). Auch zwischen der Freisetzung in Phosphatpuffer und der Freisetzung in FaSSIF ließen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen (ANOVA $p > 0,05$). Ebenso zeigten die Freisetzungsdaten der Freisetzung in 0,1 M HCl gegenüber der Freisetzung in FaSSIF keine

signifikanten Unterschiede (ANOVA $p > 0,05$). Deutlichere Unterschiede hingegen ergeben sich nach Auswertung der Daten mittels Korsmeyer-Peppas Plot. Wie bereits in Kapitel 3.2.3.3 erläutert, ergeben die Freisetzungsdaten in Phosphatpuffer einen Freisetzungsexponenten von 0,96. Die Anwendung des Korsmeyer-Peppas-Plots auf die Salzsäure- und FaSSIF-Freisetzungsdaten ergibt einen Freisetzungsexponenten von 0,78 bzw. 0,77 (Tabelle 18), was gemäß der Nomenklatur nach Korsmeyer und Peppas (Tabelle 1) auf einen anormalen Transport hindeutet.

Zwar unterscheiden sich die Freisetzungsprofile hinsichtlich der MDT und auch hinsichtlich des errechneten Freisetzungsexponenten, jedoch sind die Unterschiede gerade mit Blick auf die MDT nur geringfügig. Sowohl der pH-Wert des Mediums als auch der Zusatz von Phospholipiden im Freisetzungsmedium scheinen einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung der Minitabletten zu haben – die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Die Ergebnisse der Freisetzung im biorelevanten Freisetzungsmedium FaSSIF lassen die Schlussfolgerung zu, dass die entwickelten Minitabletten auch in einer *in vivo* Wirkstofffreisetzung ein robustes Freisetzungsprofil zeigen. Da der Unterschied zwischen den Freisetzungsmedien allenfalls als gering einzustufen ist, wurden alle weiteren Freisetzungsuntersuchungen ebenfalls in Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6,8 durchgeführt.

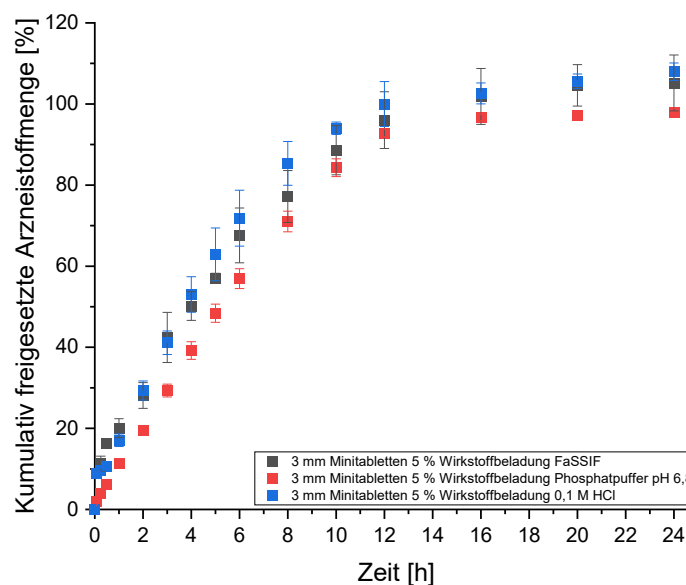


Abbildung 30. Freisetzungsprofil der entwickelten Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 (■), FaSSIF (■) und 0,1 M HCl (■) jeweils bei 37 °C in der Drehkörbchenapparatur USP I, 100 UpM. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Tabelle 18. Freisetzungparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der entwickelten Minitabletten M5 freigesetzt in Phosphatpuffer pH 6,8, 0,1 M HCl und FaSSIF. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$. Freisetzungsexponent n nach Korsmeyer und Peppas und Bestimmtheitsmaß R^2 .

Freisetzungsmedium	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)	Freisetzungsexponent n	R^2
Phosphatpuffer pH 6,8	$3,94 \pm 0,02$	$8,48 \pm 0,03$	314 ± 5	0,98	0,9985
0,1 M HCl	$3,52 \pm 0,42$	$7,60 \pm 0,89$	316 ± 39	0,78	0,9982
FaSSIF	$3,83 \pm 0,37$	$8,49 \pm 1,03$	305 ± 28	0,77	0,9853

3.4.3 Einfluss von Druckprofilen auf das Freisetzungsverhalten

Wie bereits erläutert, wurden die entwickelten Matrix-Minitabletten und die konventionellen Matrixtabletten sowie das Marktprodukt gemäß der in Kapitel 5.3.12.1 beschriebenen Methode hinsichtlich ihrer Robustheit gegenüber mechanischen Einflüssen untersucht.

Das Freisetzungsprofil der selbst entwickelten Matrix-Minitabletten der Standardformulierung M5 (Tabelle 4) ist in Abbildung 31 dargestellt. Dargestellt ist sowohl die Freisetzungskurve einer USP I Freisetzung als auch das Freisetzungsprofil im Freisetzungstresstest. Als Referenz wurden die Minitabletten zusätzlich in der AMP-Apparatur ohne Druckbelastung freigesetzt, um auszuschließen, dass die Anlage selbst einen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten hat. Insgesamt sechs Minitabletten wurden pro Körbchen freigesetzt. Auffällig ist, dass sich das Freisetzungsprofil des Stresstests nur geringfügig vom Freisetzungsprofil der USP I Apparatur unterscheidet. Mit einer MDT von 320 min unterscheidet sich die Stresstest-Freisetzung nur geringfügig und nicht signifikant ($p > 0,05$) von der MDT der Standardfreisetzung im USP I Apparat (MDT 314 min, Tabelle 19). Mit einer relativen Standardabweichung von etwa 16 % ist diese für die den Freisetzungstresstest am größten. Dies gibt einen Hinweis darauf, dass die Minitabletten zwar eine Druckbelastung erfahren haben, dieser jedoch weitestgehend standhalten konnten. Ob die untersuchten Minitabletten der Druckbelastung standgehalten haben oder aufgrund ihrer geringen Größe dem Ballon und damit der Druckbelastung entweichen konnten, lässt sich anhand dieser Freisetzungsergebnisse allerdings nicht abschließend klären.

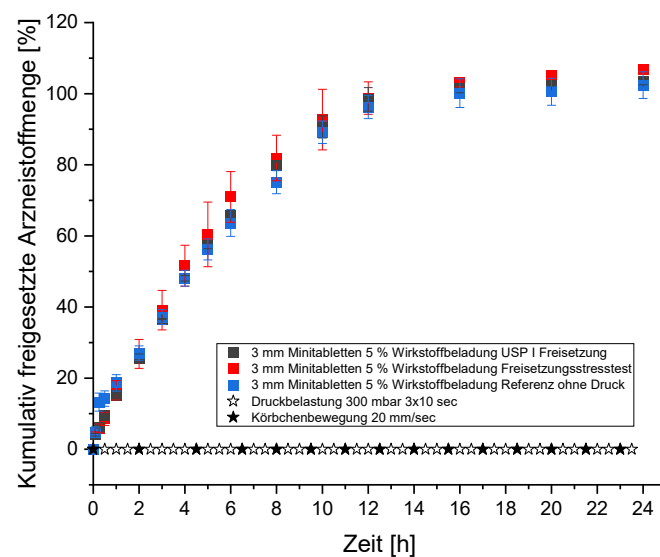


Abbildung 31. Freisetzungsprofil der entwickelten Minitabletten in der USP I Apparatur (■) bei 100 UpM, in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■) und in der AMP ohne Druckbelastung als Referenz (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Korbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Zum Vergleich verschiedener Matrices wurden erneut die kommerziellen Minitabletten untersucht. Es wurden sechs Minitabletten pro Korbchen freigesetzt. Das entsprechende Freisetzungsprofil zeigt Abbildung 32. Gegenüber den entwickelten Matrix-Minitabletten zeigen sich zwischen Freisetzungstresstest und der konventionellen USP I Freisetzung untersuchung deutliche Unterschiede hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung. Mit dem konventionellen Freisetzungstest ergab sich eine verlängerte Wirkstofffreisetzung über mehrere Stunden, die einer V_t -Kinetik folgte (Kapitel 3.2.3.3, Tabelle 1). Unter mechanischer Belastung hingegen zeigte sich eine initiale, schlagartige Wirkstofffreisetzung, die als sogenannter „Burst-Release“ charakterisiert werden kann. Die MDT wurde im Vergleich zur USP I Freisetzung mit 130 min fast halbiert.

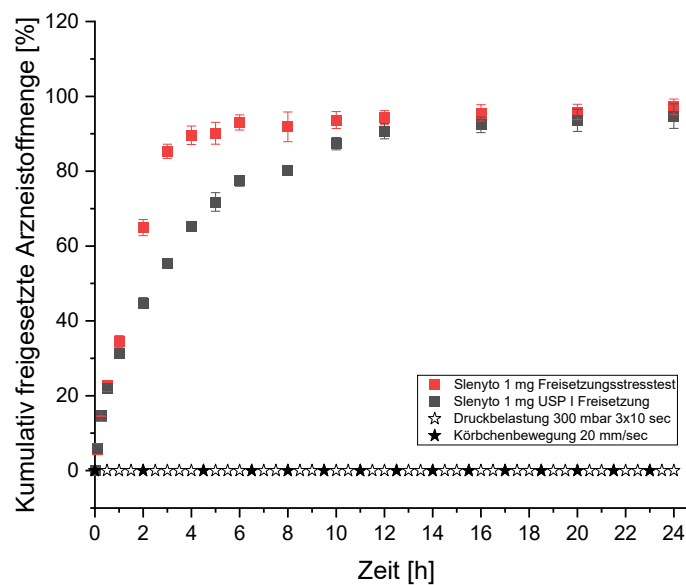


Abbildung 32. Freisetzungprofil des Marktprodukts SY1 in der USP I Apparatur (■) bei 100 UpM und in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Körbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, n=3.

Das Marktprodukt und die entwickelten Minitabletten sind sowohl hinsichtlich der Größe und der Masse als auch hinsichtlich der Wirkstoffbeladung miteinander vergleichbar. Hinsichtlich der Druckfestigkeit unterscheiden sich die Matrix-Minitabletten M5 und SY1 mit 2,42 bzw. 2,24 MPa ebenfalls nur geringfügig (Tabelle 5). Unterschiede bestehen in der Zusammensetzung sowie in der Art der verwendeten Matrix (Kapitel 3.2). Die dargestellten Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Minitabletten vom Ballon und somit von der Druckwelle erfasst werden, da für das Marktprodukt deutliche Unterschiede in den Freisetzungprofilen erkennbar waren. Die Matrix scheint demnach einen entscheidenden Einfluss auf die Robustheit der Minitablette zu haben. Die hohe Viskosität des verwendeten Polymers könnte hierbei eine Rolle spielen. So ist es denkbar, dass durch die hohe Viskosität und die starke Quellung des Polymers eine starke Gelschicht aufgebaut wird, die relativ widerstandsfähig gegen die Druckbelastung des Ballons ist und somit den Kern der Matrix-Minitablette gegen die Druckbelastung „abschirmt“. Diese beschriebene Hypothese steht in Einklang mit den Ergebnissen von Goldoosian et al. [180], die den Einfluss der Polymerviskosität und der Gelstärke gequollener Matrixtabletten auf deren Freisetzungverhalten untersuchten. Ferner korrelierten die Autoren die Gelstärke mit der Robustheit der Matrixtablette gegenüber mechanischen Einflüssen *in vitro*. Matrixtabletten bestehend aus einer HPMC-Qualität höherer Viskosität zeigten dabei eine hohe Gelstärke sowie eine ausgeprägte Robustheit gegenüber mechanischen Einflüssen. Matrixtabletten, die Polymere niedrigerer Viskosität enthalten, waren hingegen deutlich anfälliger gegenüber mechanischen Einflüssen. Die Matrix des kommerziellen Produkts Slenyto® quillt nur in geringfügigem

Maße und setzt den Wirkstoff hauptsächlich diffusionsgetrieben frei (Kapitel 3.2.3.3). Somit wirkt sich bereits eine geringe Beschädigungen oder Verformungen der Matrix dahingehend auf die Wirkstofffreisetzung aus, dass die – bedingt durch die Größe – ohnehin schon kurzen Diffusionsstrecken in der Minitablette noch kleiner werden und der Wirkstoff folglich sehr schnell freigesetzt wird.

In den bisher diskutierten Untersuchungen wurden je sechs Minitabletten pro Körbchen freigesetzt. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein Kontakt zwischen dem Ballon und den Minitabletten stattfindet. Dies lässt sich insbesondere aus den Freisetzungsergebnissen des kommerziellen Produkts ableiten. In einer weiteren Untersuchung sollte geklärt werden, wie sich die mechanische Belastung auf die Wirkstofffreisetzung auswirkt, wenn lediglich eine Minitablette pro Körbchen freigesetzt wird. Die folgende Untersuchung sollte zeigen, ob sich bei der Verwendung von mehreren Minitabletten die Druckbelastung gleichmäßig auf diese verteilt und damit weniger ausgeprägt ist als bei der Verwendung einer einzelnen Minitablette.

Die entwickelte 3 mm Matrix-Minitablette mit einer Wirkstoffbeladung von 35 % (Formulierung M35, Tabelle 4) sowie das Marktprodukt SY5 wurden für diesen Zweck untersucht. Es wurden für diesen Test jeweils Minitabletten mit höheren Wirkstoffbeladungen ausgewählt, da bei diesen eine einzelne Minitablette ausreichend ist, um eine adäquate Menge Wirkstoff detektieren zu können. Ein deutlicher Einfluss durch die mechanische Belastung auf das Freisetzungsverhalten der entwickelten Minitablette mit 35 % Wirkstoffbeladung ist erkennbar (Abbildung 33). Die MDT des Freisetzungstests ist – im Vergleich zur MDT des Standardtests – mit 401 min um mehr als 100 min reduziert. Der gleiche Trend ist für die kommerziellen Minitabletten SY5 zu beobachten (Abbildung 34). Die mechanische Beanspruchung beeinflusst das Freisetzungsprofil dahingehend, dass es zu einer schlagartigen initialen Wirkstofffreisetzung und einer deutlichen Reduktion der MDT kommt (213 min zu 118 min). Die Retardierung des Marktproduktes Slenyto® wird durch Anlegen der Druckwellen nahezu vollständig zerstört.

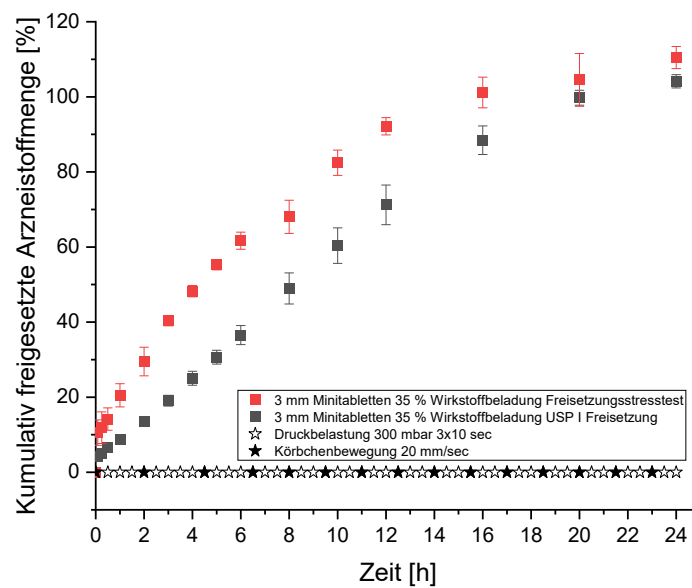


Abbildung 33. Freisetzungsprofil der entwickelten 3 mm Minitabletten mit 35 % Wirkstoffbeladung in der bei 100 UpM und in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Körbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert ± Standardabweichung, n=3.

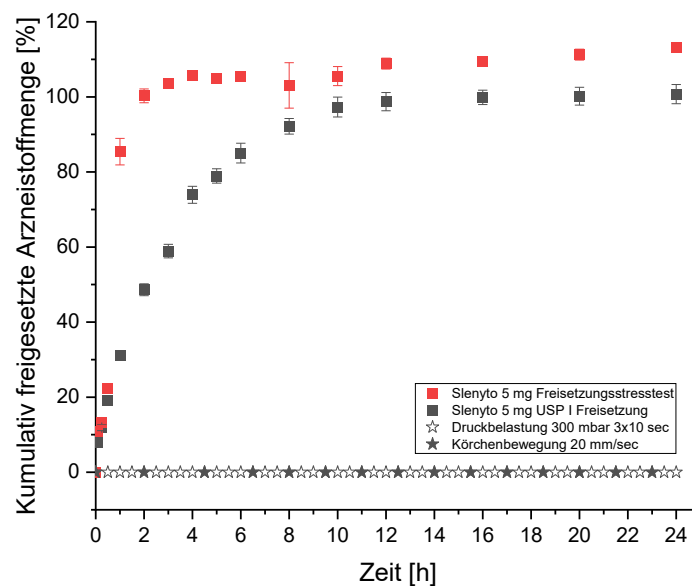


Abbildung 34. Freisetzungsprofil des Marktprodukts SY5 in der USP I Apparatur (■) bei 100 UpM und in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Körbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert ± Standardabweichung, n=3.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass mechanische Einflüsse die Wirkstofffreisetzung beeinflussen können. Der Einfluss scheint bei der Verwendung mehrerer Minitabletten weniger ausgeprägt als bei der Untersuchung einer einzelnen Minitablette. Alle bisher betrachteten Minitabletten haben einen Durchmesser von 3 mm. Es ist anzunehmen, dass Minitabletten mit einem noch kleineren Durchmesser, beispielsweise 2 mm, der Druckbelastung noch besser standhalten als Minitabletten mit einem größeren Durchmesser. Aus diesem Grund wurden die entwickelten Matrix-Minitabletten mit einem Durchmesser von 2 mm (Kapitel 3.2.3.3.2) freigesetzt. Die Anzahl der freigesetzten Minitabletten pro Körbchen wurde dabei so gewählt, dass die Gesamtmenge an Melatonin der Menge entspricht, die in den bisher untersuchten sechs Minitabletten der Größe 3 mm enthalten ist. Es wurden 19 Minitabletten pro Körbchen freigesetzt. Sowohl die Freisetzungsprofile (Abbildung 35) als auch die dazugehörigen Freisetzungsparameter (Tabelle 19) sind vergleichbar. Die MDT des Freisetzungstresstests beträgt 212 min, die des Standardtests 242 min – der Unterschied ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Minitabletten der Größe 2 mm nur wenig durch die angelegte Druckbelastung erfasst werden. Die Hypothese, dass 2 mm Minitabletten durch die Druckwellen weniger Belastung erfahren als Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm, konnte durch die Experimente jedoch nicht belegt werden.

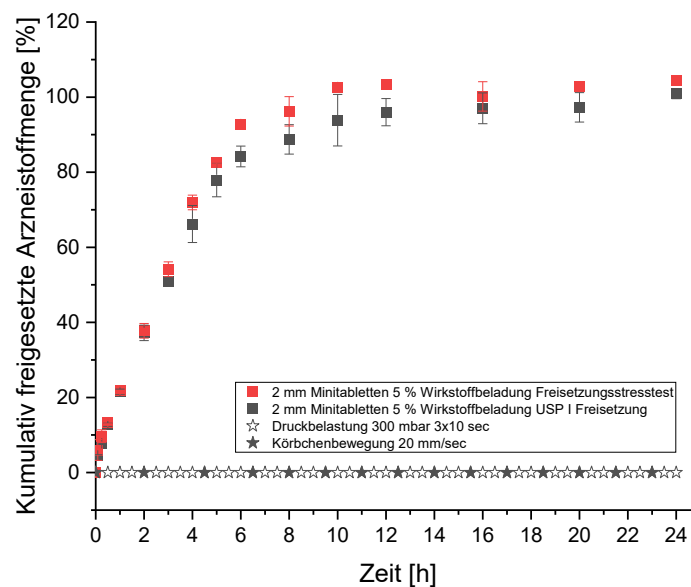


Abbildung 35. Freisetzungsprofil der entwickelten 2 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung in der USP I Apparatur (■) bei 100 UpM und in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Körbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Nachdem gezeigt wurde, dass die entwickelten Minitabletten sehr robust gegenüber Druckbelastungen sind, sollte in einem letzten Schritt überprüft werden, ob die Matrix-Minitablette einer konventionellen

Matrixtablette überlegen ist. Daher wurden die bereits entwickelten Matrixtabletten (Kapitel 3.2.3.3.2) mit dem zuvor beschriebenen Versuchsprotokoll auf ihre Druckresistenz untersucht. Der Vergleich der Freisetzungsprofile mit und ohne Druckbelastung zeigte, dass durch Anlegen von Druckbelastungen der Wirkstoff zwar insgesamt schneller freigesetzt wurde, ein ausgeprägter Retardeffekt jedoch immer noch vorhanden war (Abbildung 36 ,Tabelle 19). Hervorzuheben ist, dass eine schlagartige, initiale Wirkstofffreisetzung, wie sie in den bereits diskutierten Studien von Garbacz et al. [131, 133, 181] teilweise beschrieben wurde, für die vorliegenden Matrixtabletten nicht eintrat. Dies lässt sich einerseits mit der bereits erwähnten, hohen Viskosität des verwendeten Polymers und andererseits mit dem hohen Polymeranteil von 60 % erklären. Gerade für konventionelle Matrixtabletten werden in der Regel niedrigere Polymeranteile verwendet als die im vorliegenden Fall ausgewählten 60 % [182, 183]. Der Effekt einer schnelleren Wirkstofffreisetzung von Matrixtabletten war zwar nicht so deutlich ausgeprägt wie in den Literaturdaten, jedoch unterscheidet sich die MDT der untersuchten Matrixtabletten um etwa 13 %, während sich die MDT der untersuchten 3 mm Matrix-Minitabletten um lediglich 2 % unterscheidet. Trotz dieser Unterschiede in der MDT lässt sich die beschriebene Hypothese mit den entwickelten Matrixtabletten und Matrix-Minitabletten nicht belegen. Gleichzeitig geben die Ergebnisse jedoch Hinweise darauf, dass das verwendete Polymer auch für konventionelle Matrixtabletten ein geeigneter Matrixbildner ist.

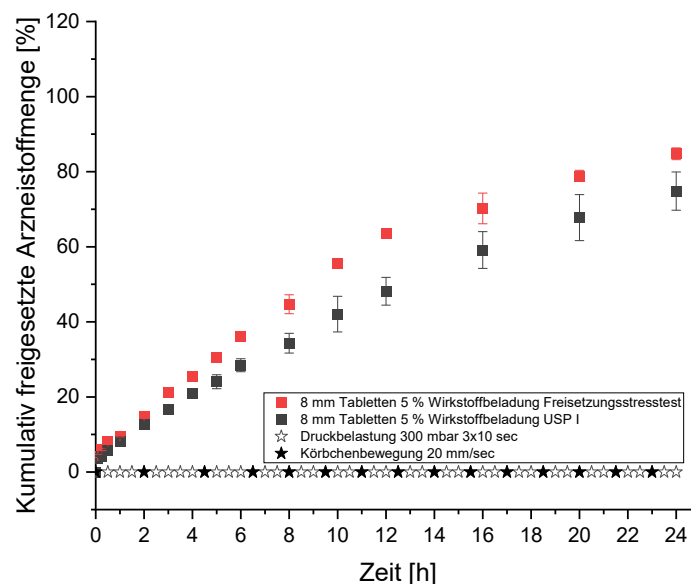


Abbildung 36. Freisetzungsprofil der entwickelten Matrixtabletten in der USP I Apparatur (■) bei 100 UpM und in der AMP mit Druckbelastung als Freisetzungstresstest (■). Ausgefüllte Sterne (★) kennzeichnen Bewegung des Körbchens alle zwei Stunden mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s, leere Sterne (☆) kennzeichnen Druckwelle von 300 mbar, die alle 30 min für 3x10 s angelegt wurde. Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C, Mittelwert ± Standardabweichung, n=3.

Tabelle 19. Freisetzungparameter $t_{50\%}$, $t_{80\%}$, MDT der untersuchten Minitabletten und Tabletten, Vergleich zwischen USP I Freisetzungstest und Freisetzungstresstest (ST). Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Freisetzung	$t_{50\%}$ (h)	$t_{80\%}$ (h)	MDT (min)
M5 3 mm USP I	3,94 $\pm$ 0,02	8,48 $\pm$ 0,03	314 $\pm$ 5
M5 3 mm ST	3,74 $\pm$ 0,61	7,88 $\pm$ 1,25	320 $\pm$ 52
M5 2 mm USP I	2,60 $\pm$ 0,17	6,04 $\pm$ 0,66	242 $\pm$ 42
M5 2 mm ST	2,32 $\pm$ 0,12	5,10 $\pm$ 0,21	212 $\pm$ 13
M35 USP I	8,07 $\pm$ 0,73	14,89 $\pm$ 0,94	401 $\pm$ 41
M35 ST	4,32 $\pm$ 0,19	9,49 $\pm$ 0,68	548 $\pm$ 36
SY1 USP I	2,47 $\pm$ 0,14	6,14 $\pm$ 0,45	217 $\pm$ 23
SY1 ST	1,30 $\pm$ 0,05	3,12 $\pm$ 0,19	130 $\pm$ 6
SY5 USP I	2,12 $\pm$ 0,13	5,04 $\pm$ 0,31	189 $\pm$ 12
SY5 ST	0,70 $\pm$ 0,13	1,47 $\pm$ 0,31	118 $\pm$ 10
M5 8 mm USP I	> 24*	> 24*	573 $\pm$ 24
M5 8 mm ST	> 24*	> 24*	508 $\pm$ 24

*Freisetzung nach 24 Stunden nicht abgeschlossen

3.4.4 Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse geben Hinweise darauf, wie sich die Minitabletten unter Druckbelastung verhalten. Das Testprotokoll und die gewählten Druckbelastungen stellen Maximalbedingungen dar. Zwar wurden *in vivo* gastrointestinale Drücke von 300 mbar nachgewiesen, jedoch gelten diese Erkenntnisse nur für gesunde, erwachsene Probanden [129]. Insbesondere für die pädiatrische Population sind niedrigere gastrointestinale Drücke und abweichende Transitzeiten zu erwarten [184]. Ferner wurden alle Untersuchungen in einem Phosphatpuffer durchgeführt. Zwar wurde experimentell gezeigt, dass ein biorelevantes Freisetzungsmedium allenfalls einen geringen Einfluss auf die *in vitro* Wirkstofffreisetzung hat, trotzdem ist es möglich, dass bei Verwendung eines biorelevanten Freisetzungsmediums der Einfluss der Druckbelastung durch enthaltene Tenside und in der Folge durch eine veränderte Benetzbarkeit der Minitabletten verändert ist. Aufgrund der starken Simplifizierung des Tests lassen die vorliegenden Ergebnisse keine Schlussfolgerung hinsichtlich der *in vivo* Performance der selbst entwickelten Matrix-Minitabletten zu. Die vorliegenden Untersuchungen lassen jedoch die Schlussfolgerung zu, dass unter den gewählten Bedingungen Druckbelastungen einen Einfluss auf das *in vivo* Freisetzungsprofil von Minitabletten haben können. Dabei wurden Unterschiede zwischen der Freisetzung von einer und mehreren Minitabletten deutlich. Ferner zeigen die Ergebnisse, dass bei der Verwendung von mehreren Minitabletten der Einfluss der Druckbelastung weniger

ausgeprägt ist als bei einer einzelnen Minitablette. Darüber hinaus scheint die Art der verwendeten Matrix die Robustheit bzw. die Sensitivität der Minitablette gegenüber mechanischen Einflüssen zu beeinflussen. Während bei der untersuchten Hydrokolloidmatrix nur ein geringer Einfluss festgestellt werden konnte, war der Einfluss der Druckbelastung auf die unlösliche Ammoniummethacrylat-Matrix des Marktproduktes deutlich ausgeprägter. Es konnte zwar kein eindeutiger Beweis erbracht werden, dass konventionelle Matrixtabletten mehr durch Druckwellen belastet werden als Matrix-Minitabletten, allerdings ist ein Trend der Daten dahingehend erkennbar. Die entwickelten Matrix-Minitabletten, bestehend aus einer Hydrokolloid-Matrix, setzen den Wirkstoff trotz hoher Druckbelastungen in der *in vitro* Untersuchung konstant und verlängert frei. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der verwendete Versuchsaufbau zwar keine Rückschlüsse auf das *in vivo* Freisetungsverhalten der Minitabletten zulässt, jedoch eine geeignete Methode für einen Materialtest darstellt.

3.5 Vorhersage des Freisetungsverhaltens von Matrix-Minitabletten mithilfe mathematischer Modelle

3.5.1 Einleitung

Mathematische Beschreibungen des Massetransports in Darreichungsformen bieten die Möglichkeit ein tiefergehendes Verständnis über die dominierenden Transportmechanismen zu erlangen. Modelle können an experimentelle Daten angepasst werden und somit spezifische Parameter wie beispielsweise der Diffusionskoeffizient D ermittelt werden. Mit Hilfe dieser Parameter können dann Vorhersagen getroffen werden, wie sich Änderungen der Formulierung oder der Darreichungsform auf die Freisetzeigenschaften auswirken [152, 185, 186]. Die Freisetzung aus Darreichungssystemen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung wird im Wesentlichen durch die Vorgänge Diffusion, Erosion und Quellung gesteuert. Abhängig vom dominierenden Mechanismus, gibt es unterschiedliche mathematische Modelle, die Freisetzungsprozesse beschreiben können [187]. Die in der Einleitung beschriebenen mathematischen Modelle (Kapitel 1.2.2) stellen allesamt Lösungen des Fick'schen Diffusionsgesetzes für unterschiedliche Geometrien dar (Abbildung 3). In diesem Kapitel sollen diese Modelle mit den experimentellen Freisetzungsdaten korreliert werden, um somit möglichst ein mechanistisches Verständnis der beobachteten Prozesse zu erlangen.

3.5.2 Auswahl des Modells

Vor der Anpassung der Daten an die mathematischen Modelle steht die Vorüberlegung, um welche geometrische Form es sich im Falle der Minitablette handelt. Siepmann und Siepmann [59] geben in ihrer Übersichtsarbeit Lösungen des Fick'schen Diffusionsgesetzes für planare Systeme, für Zylinder sowie für die geometrische Form der Kugel an. Eine Übersicht zeigt Abbildung 3 in Kapitel 1.2: Diffusionskontrollierte Freisetzungssysteme werden in Membran- und Matrixsysteme unterteilt. Die Matrixsysteme werden wiederum in monolithische Dispersionen und monolithische Lösungen unterteilt. Innerhalb dieser Kategorien wird wiederum hinsichtlich der Geometrie der Arzneiform unterschieden. Die Gesetzmäßigkeit nach Higuchi, welche für Suspensionssalben entwickelt wurde und somit für planare Systeme gilt, wurde bereits in Kapitel 1.2.2 erläutert. Wie bereits erläutert, stellt diese Gesetzmäßigkeit ein Modell für die Freisetzung aus einem planaren System dar.

Für zylindrische und sphärische Geometrien wurde eine analoge Gesetzmäßigkeit von Roseman und Higuchi [66, 188, 189] in Form impliziter Gleichungen aufgestellt, welche allesamt analytische Lösungen des Fick'schen Diffusionsgesetzes darstellen. Formel 4 zeigt zunächst die Differentialgleichung des ersten Fick'schen Diffusionsgesetzes; Formel 5 die Differentialgleichung für das zweite Fick'sche Diffusionsgesetz.

$$j = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

Formel 4

$$\frac{\partial c}{\partial x} = D \left(\frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \right) \quad \text{Formel 5}$$

- j = Teilchenflussdichte („Flux“)
 D = Diffusionskoeffizient
 c = Konzentration des Arzneistoffs
 x, y, z = Koordinaten im kartesischen Koordinatensystem

Formel 6 zeigt die Lösung des Fick'schen Diffusionsgesetzes nach Roseman und Higuchi [66, 188, 189] für einen sphärischen Körper. Die implizite Gleichung für einen zylindrischen Körper ist in Formel 7 dargestellt. Diese Gesetzmäßigkeiten sind gültig unter der Annahme, dass es sich bei den betrachteten Systemen um monolithische Dispersionen handelt, bei denen der Wirkstoff molekular dispergiert in der Matrix vorliegt. Im Falle der monolithischen Dispersionen ist die Initialkonzentration c_0 in der Matrix größer als die Sättigungskonzentration c_s . Zu beachten ist, dass im Falle der monolithischen Dispersion nicht die Sättigungslöslichkeit im Freisetzungsmedium, sondern die thermodynamische Löslichkeit des Arzneistoffs in der Polymermatrix für die Berechnung herangezogen wird.

$$\frac{M_t}{M_\infty} - \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] = - \frac{3D}{R^2} * \frac{c_s}{c_{ini}} * t \quad \text{Formel 6}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} + \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right) \log \left[1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right] = - \frac{4D}{R^2} * \frac{c_s}{c_{ini}} * t \quad \text{Formel 7}$$

- M_t = zum Zeitpunkt t freigesetzte Arzneistoffmenge
 M_∞ = gesamte freigesetzte Arzneistoffmenge
 c_{ini} = Initialkonzentration
 c_s = Sättigungskonzentration in der Matrix
 D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs
 R = Radius
 t = Zeit

Liegt der Arzneistoff molekular dispers in der Matrix vor und löst sich schnell, sobald das Freisetzungsmedium die Arzneiform penetriert, wird von einer sogenannten monolithischen Lösung gesprochen. In diesem Fall ist die initiale Konzentration kleiner als die Sättigungslöslichkeit ($c_{ini} < c_s$).

Die mathematische Beschreibung für ein sphärisches System in Form einer monolithischen Lösung, die ausgehend vom zweiten Fick'schen Diffusionsgesetz aufgestellt wurde, zeigt Formel 8 [59, 66]. Fu et al. [190] publizierten eine Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für zylindrische Körper (Formel 9).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-\frac{D \pi^2 n^2 t}{R^2}} \quad \text{Formel 8}$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{H^2 R^2} * \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\alpha_n^2} \exp[-D \alpha_n^2 t] * \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{\beta_m^2} \exp[-D \beta_m^2 t] \beta_m = \frac{(2m+1)}{2H} \quad \text{Formel 9}$$

M_t = zum Zeitpunkt t freigesetzte Arzneistoffmenge

M_∞ = gesamte freigesetzte Arzneistoffmenge

C_{ini} = Initialkonzentration

C_s = Sättigungskonzentration in der Matrix

D = Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs

R = Radius

t = Zeit

α_n = Wurzel einer Bessel Funktion 0. Ordnung wie $J_0 = (n\alpha) = 0$

H = halbe Höhe des Zylinders

R = Querschnittsradius des Zylinders

Unter Berücksichtigung der annähernd isometrischen Dimensionen der Minitablette, wird diese zur Vereinfachung als Kugel betrachtet. Tabelle 20 zeigt die berechneten Volumina einer Kugel mit einem Durchmesser von 3 mm, eines Zylinders mit einem Durchmesser und einer Höhe von 3 mm sowie das berechnete Volumen der hergestellten Minitabletten M5. Die Werte zeigen, dass die Minitablette hinsichtlich ihrer geometrischen Form am ehesten einer Kugel entspricht.

Die beschriebenen Lösungen des Fick'schen Diffusionsgesetzes für unterschiedliche Geometrien wurden auch durch Siepmann und Siepmann [66] in sogenannte monolithische Lösungen und monolithische Dispersionen eingeteilt. Im Falle der monolithischen Dispersion ($C_s > C_{ini}$) ist zu beachten, dass die Arzneistofflöslichkeit C_s nicht die Löslichkeit im Medium, sondern die Löslichkeit des Arzneistoffes im benetzten Matrixsystem darstellt. Da dieser Wert meist unbekannt ist, schlagen die Autoren als Annäherung die Arzneistofflöslichkeit bei 37 °C im Freisetzungsmedium vor. Zu beachten sind jedoch Einschränkungen, die durch das Vorhandensein weiterer, die Löslichkeit beeinflussenden Bestandteile auftreten können. Auch im vorliegenden Fall ist die Löslichkeit des Modellarzneistoffs Melatonin in der benetzten Matrix unbekannt. Aus diesem Grund wurden die Modellierungen mit der experimentell ermittelten Sättigungslöslichkeit (im Freisetzungsmedium bei 37 °C) durchgeführt. Die Sättigungslöslichkeit (Methode 5.3.9) des Arzneistoffs Melatonin in verschiedenen Medien zeigt Tabelle 21. Zur Beurteilung, ob es sich bei dem vorliegenden System um eine monolithische Lösung oder eine monolithische Dispersion handelt, wird die Initialkonzentration des Arzneistoffs berechnet. Das Volumen der Minitabletten beträgt 15,14 mm³ (Tabelle 20), mit einer Wirkstoffbeladung von 1 mg pro Minitablette ergibt sich eine Initialkonzentration von 66,6 mg/ml. Da die Initialkonzentration in der Darreichungsform die Löslichkeit von Melatonin in Phosphatpuffer pH 6,8 deutlich übersteigt (66,6 mg/ml > 1,93 mg/ml), handelt es sich im betrachteten Fall um eine monolithische Dispersion. Für die mathematischen Modellierungen wurde daher Formel 6 verwendet. Diese stellt die Lösung des Fick'schen Diffusionsgesetzes für einen sphärischen Körper unter Annahme einer monolithischen Dispersion dar.

Tabelle 20. Berechnete Volumina einer Kugel mit einem Durchmesser von 3 mm, eines Zylinders mit Durchmesser und Höhe von 3 mm sowie berechnetes Volumen der hergestellten Minitabletten (Kapitel 3.2.2). Volumen der Minitablette dargestellt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=10$.

Volumen (mm ³)		
Kugel	Zylinder	Minitablette
14,14	21,21	15,14 $\pm$ 0,26

Tabelle 21. Experimentell ermittelte Sättigungslöslichkeiten nach Methode 5.3.9 von Melatonin in verschiedenen Lösungsmitteln bei 37 °C. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Lösungsmittel	Sättigungslöslichkeit (mg/ml)
Wasser	1,41 $\pm$ 0,20
Phosphatpuffer pH 6,8	1,93 $\pm$ 0,25
0,1 M HCl	1,71 $\pm$ 0,04

3.5.3 Modellierungen

Die Freisetzungsdaten der 3 mm Minitabletten mit 5 % Wirkstoffbeladung und 60 % HPC VH FP (Formulierung M5, Tabelle 4) sowie die Datenanpassung nach Formel 6 ist in Abbildung 37 dargestellt. Die blauen Linien stellen die experimentell ermittelten Freisetzungsdaten dar. Die orangenen Linien die mit Hilfe des scheinbaren Diffusionskoeffizienten ermittelten theoretischen Vorhersagen der Freisetzungsdaten. Mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,87 zeigen die experimentellen ermittelten Freisetzungsdaten keine ausreichende Übereinstimmung mit der entsprechenden Vorhersage. Vorhersagen wurden ebenfalls auf Grundlage der Freisetzungsdaten für Wirkstoffbeladungen von 15 % - 35 % (Formulierung M15, M25, M35, Tabelle 4) durchgeführt. Die experimentellen Kurven sowie die Vorhersagen sind in Abbildung 38 bis Abbildung 40 zu finden. Ähnlich wie für die Formulierung mit der niedrigsten Wirkstoffbeladung von 5 %, sind auch diese Vorhersagen mit Bestimmtheitsmaßen von 0,91, 0,89 und 0,86 unzureichend. Eine Zusammenfassung der ermittelten scheinbaren Diffusionskoeffizienten zeigen Tabelle 22 und Abbildung 55. Bei gleichbleibendem Polymeranteil, aber steigendem Wirkstoffgehalt (Formulierung M5 - M35), sinkt der Diffusionskoeffizient. Die begrenzte Löslichkeit des Wirkstoffs in der Matrix kann hierbei eine Rolle spielen. Die verwendeten Gleichungen und Modelle unterschätzen möglicherweise die Diffusion des Arzneistoffs, da die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs nicht berücksichtigt wird. Unter der Annahme, dass der Wirkstoff direkt gelöst vorliegt und somit für Diffusionsprozesse zur Verfügung steht, wird der Konzentrationsgradient des Arzneistoffs überschätzt und in der Folge der aus den experimentellen Daten ermittelte Diffusionskoeffizient unterschätzt [186]. Darüber hinaus könnte der Arzneistoff Einfluss auf die Hydratation, die Viskosität sowie das Quellungsverhalten der Matrix haben, wie von Mitchell et al. [191] beschrieben. Diese Veränderungen der Matrix wiederum könnten die Diffusion und somit den Diffusionskoeffizienten beeinflussen.

Neben HPC-Minitabletten wurden auch die Minitabletten mit einer HPMC-Matrix (Formulierung M5B, Tabelle 4) untersucht. Die theoretische Vorhersage des Freisetzungsprofils zeigt Abbildung 41. Wie bei den zuvor gezeigten Beispielen, ist auch diese Vorhersage auf Grundlage der experimentellen Daten mit einem R^2 von 0,84 unzureichend. Der scheinbare Diffusionskoeffizient, ermittelt auf Grundlage der Freisetzungsdaten, beträgt $9,9 \times 10^{-7} \text{ cm}^2/\text{s}$. Zusätzlich zu den entwickelten Minitabletten wurden die Freisetzungsdaten des Marktproduktes SY genutzt, um diese an das beschriebene Modell (Formel 6) anzupassen und eine entsprechende Vorhersage zu machen (Abbildung 42). Im Gegensatz zu den entwickelten Minitabletten konnte hierbei mit einem Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,98 eine gute Übereinstimmung zwischen theoretischer Vorhersage und den experimentellen Freisetzungsdaten gefunden werden. Der scheinbare Diffusionskoeffizient D liegt mit $1,61 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ deutlich höher als der Diffusionskoeffizient von M5.

Wie eingangs bereits beschrieben, stellt das verwendete Modell eine analytische Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells dar. Folglich lassen sich mit diesem Modell überwiegend diffusionsbasierte Freisetzungssysteme abbilden. Die beschriebenen Ergebnisse lassen also darauf schließen, dass die entwickelten Minitabletten, den Wirkstoff nicht rein bzw. überwiegend diffusionsbasiert freisetzen. Die Bestimmtheitsmaße zwischen Vorhersagen und experimentellen Daten waren in allen Fällen unzureichend, um die Schlussfolgerung zuzulassen, dass es sich um diffusionsbasierte Freisetzungssysteme handelt. Im Vergleich zu den entwickelten Minitabletten zeigen die theoretische Vorhersage und die experimentellen Freisetzungsdaten des Marktproduktes eine gute Übereinstimmung. Die gute Übereinstimmung lässt den Schluss zu, dass der Wirkstoff Melatonin in diesem Fall überwiegend diffusionsgetrieben aus der Ammoniummethacrylat Matrix freigesetzt wird.

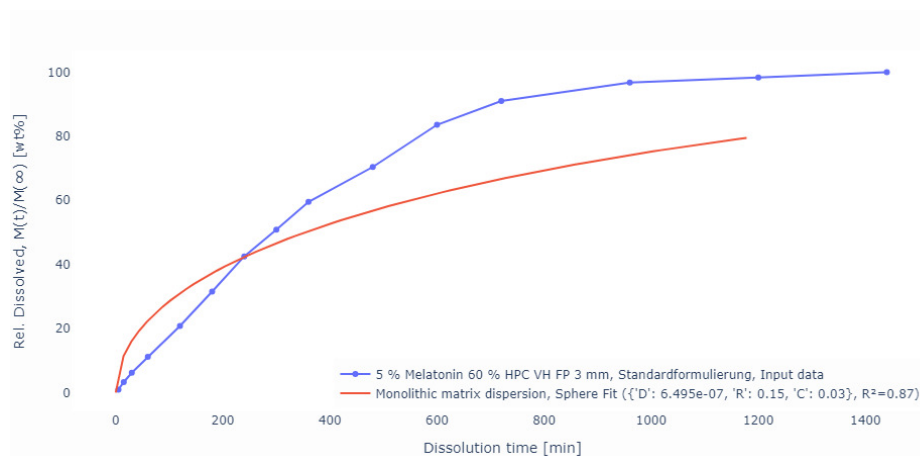


Abbildung 37. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

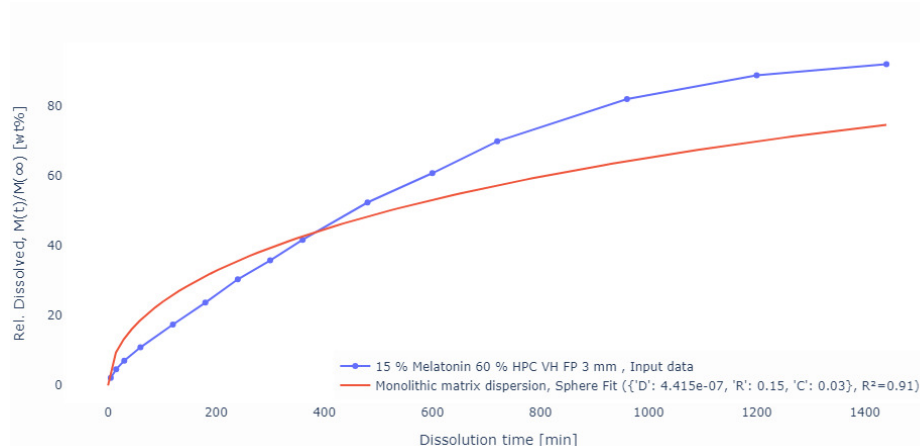


Abbildung 38. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M15) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

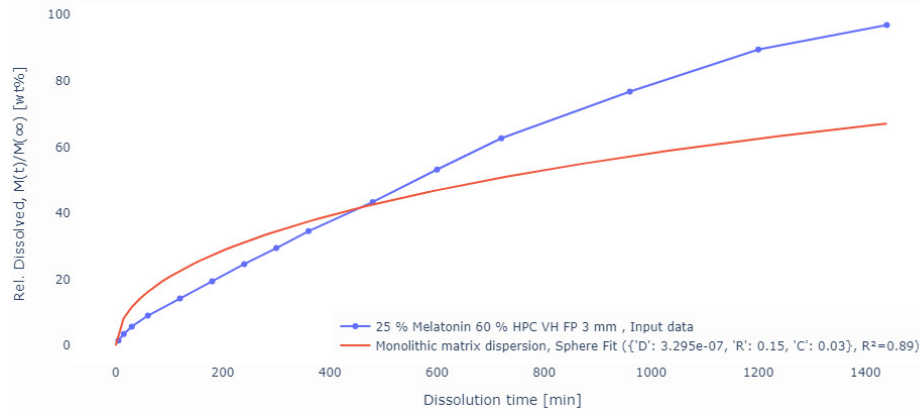


Abbildung 39. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M25) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

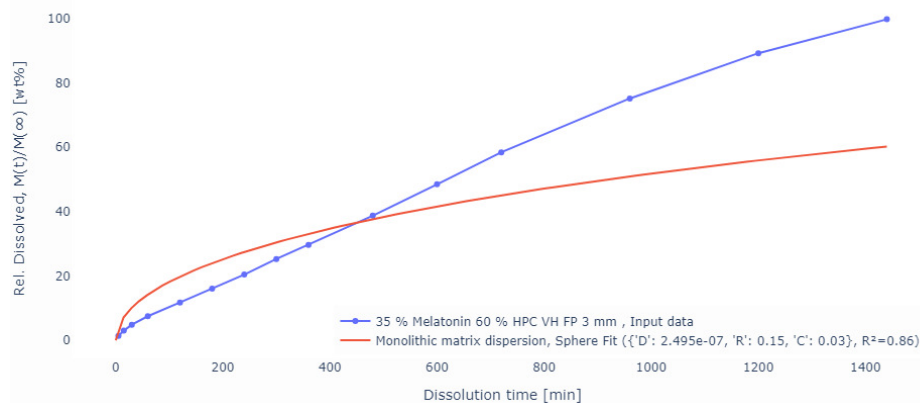


Abbildung 40. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M35) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

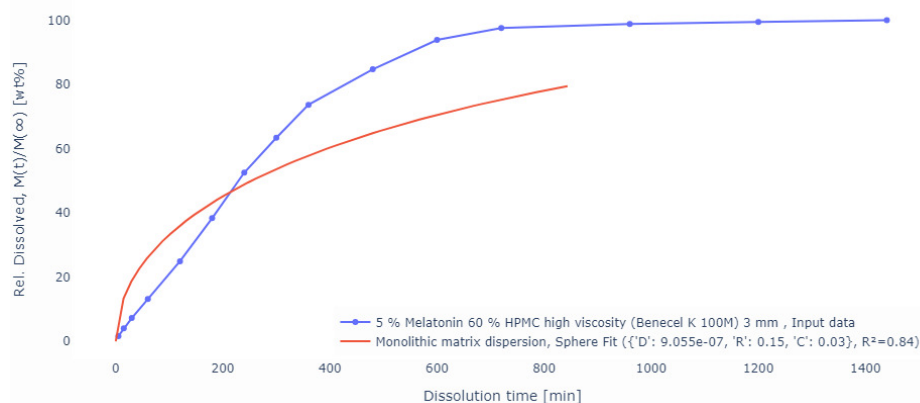


Abbildung 41. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5B) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

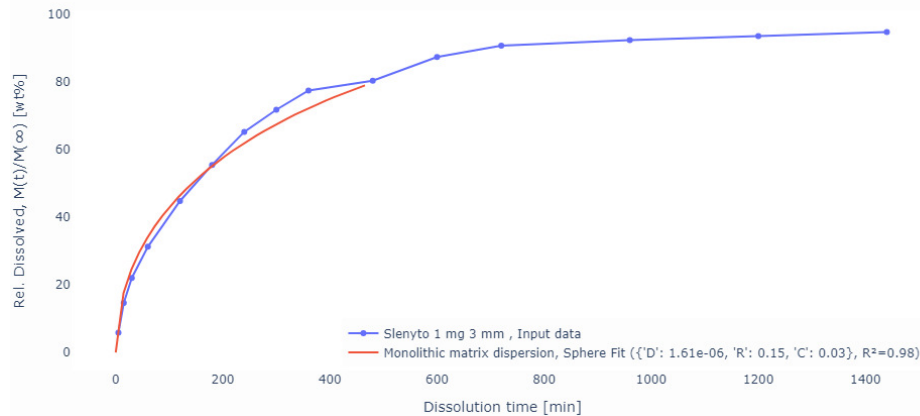


Abbildung 42. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (SY1) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit Hilfe der impliziten Gleichung zur Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für sphärische Körper (Formel 6) unter Annahme einer monolithischen Dispersion.

Da es mit Hilfe des mechanistischen Diffusionsmodells nach Fick nicht möglich war das Freisetungsverhalten der entwickelten Minitabletten hinreichend zu beschreiben, wurden die Daten zusätzlich noch einmal an das empirische Modell nach Korsmeyer und Peppas [60] angepasst. Dieses Modell wurde bereits in Kapitel 1.2.2 eingehend beschrieben (Formel 1, Tabelle 1). Abbildung 43 bis Abbildung 46 zeigen die graphische Darstellung nach Korsmeyer und Peppas unter Berücksichtigung aller Freisetzungsdaten. Um im von Ritger und Peppas [62] beschriebenen, gültigen Bereich des Modells zu bleiben, wurden Anpassungen der Freisetzungsdaten bis 60 % an das Korsmeyer-Peppas Modell vorgenommen (Abbildung 49 bis Abbildung 54). Die entsprechenden Freisetzungsexponenten n sind in Tabelle 22 aufgeführt. Für die Standardformulierung M5 mit 5 % Wirkstoffbeladung beträgt der Freisetzungsexponent 0,81 unter Berücksichtigung aller Freisetzungsdaten, für die Freisetzungsdaten bis 60 % 0,93. Wie bereits diskutiert, indiziert dieser Freisetzungsexponent eine Freisetzung annähernd 0. Ordnung. Sowohl unter Berücksichtigung aller Freisetzungsdaten ($n = 0,91$), als auch unter Berücksichtigung der Freisetzungsdaten bis 60 % ($n = 0,91$) zeigt Formulierung M35 mit 35 % Wirkstoffbeladung einen Freisetzungsexponenten nahe 1 (Abbildung 46, Abbildung 52, Tabelle 22). Für die Formulierungen M15 und M25 liegt der Freisetzungsexponent für Freisetzungsdaten bis 60 % bei 0,76 bzw. 0,82, was ebenfalls jeweils auf einen anormalen Transport hindeutet (Abbildung 44, Abbildung 45, Abbildung 50, Abbildung 51, Tabelle 22). Das Korsmeyer-Peppas Modell wurde darüber hinaus auf die Freisetzungsdaten der Minitabletten M5B, mit HPMC Benecel™ K100M XR, sowie auf Freisetzungsdaten der SY1 Minitabletten angewendet (Abbildung 47, Abbildung 48). Für Minitabletten M5B beträgt der Freisetzungsexponent (60 % Freisetzung) 0,99. Der Freisetzungsexponent von 0,54 für SY1 Minitabletten, deutet auf eine, dem Fick'schen Modell folgende, diffusionsgetriebene Freisetzung nach einer $\sqrt{t}$ -Kinetik hin.

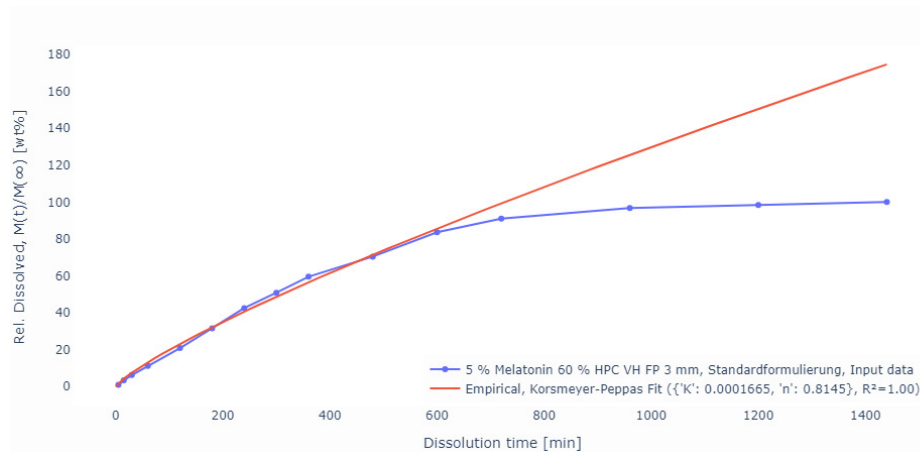


Abbildung 43. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

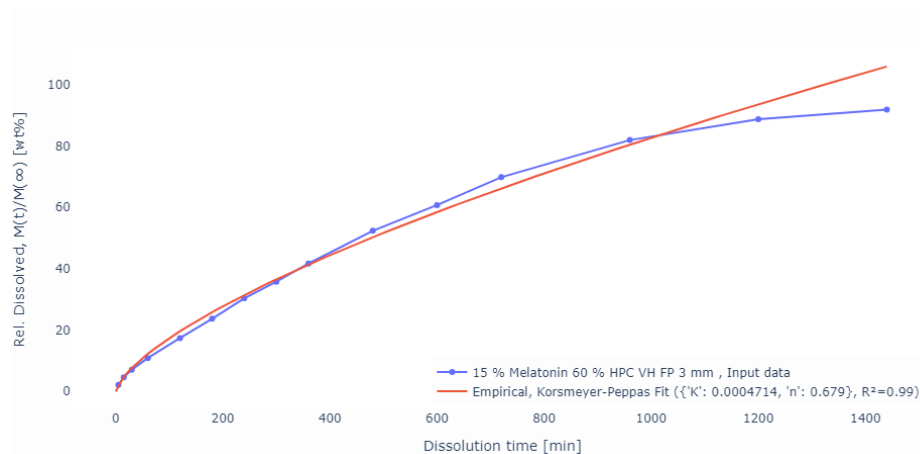


Abbildung 44. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M15) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

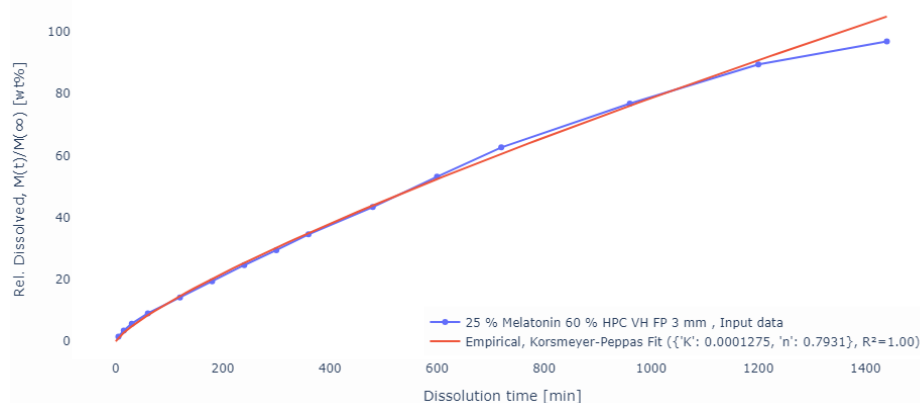


Abbildung 45. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M25) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

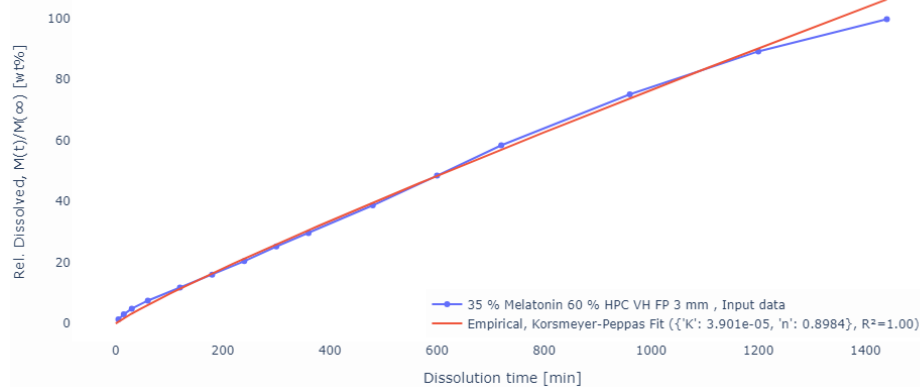


Abbildung 46. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M35) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

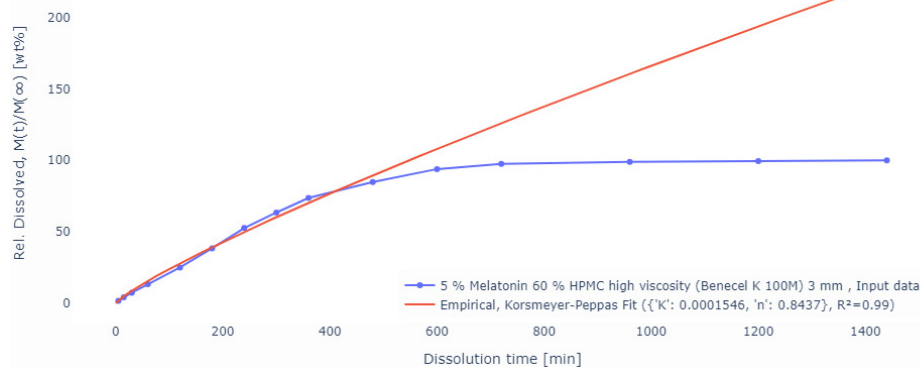


Abbildung 47. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5B) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

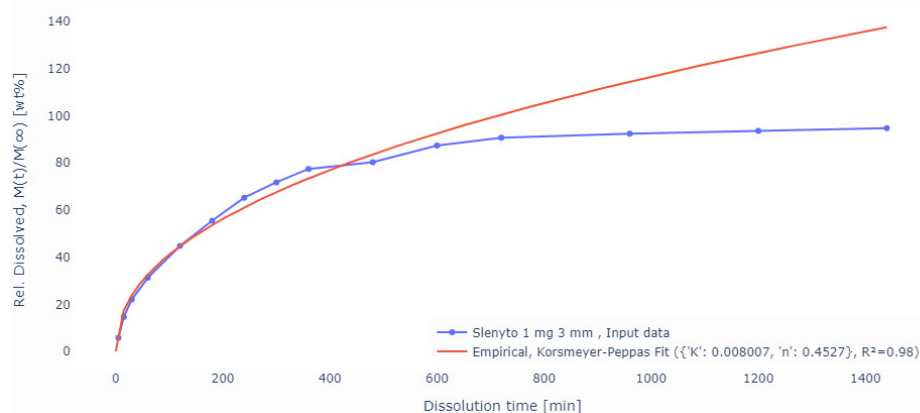


Abbildung 48. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (SY1) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Gesamte Freisetzungsdaten berücksichtigt.

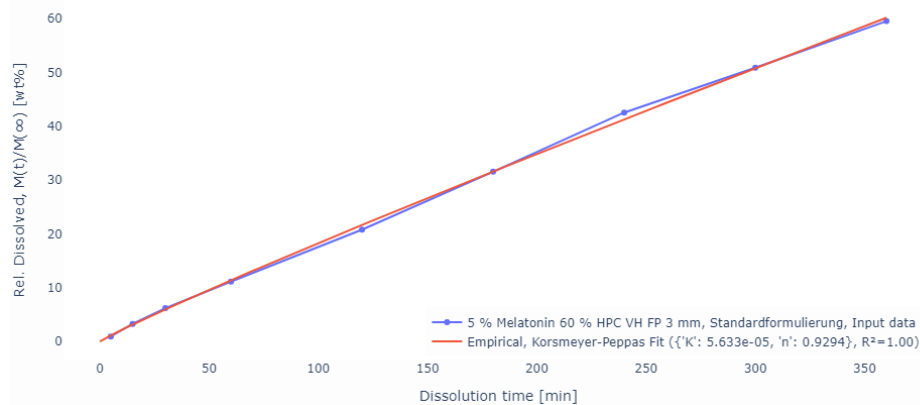


Abbildung 49. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

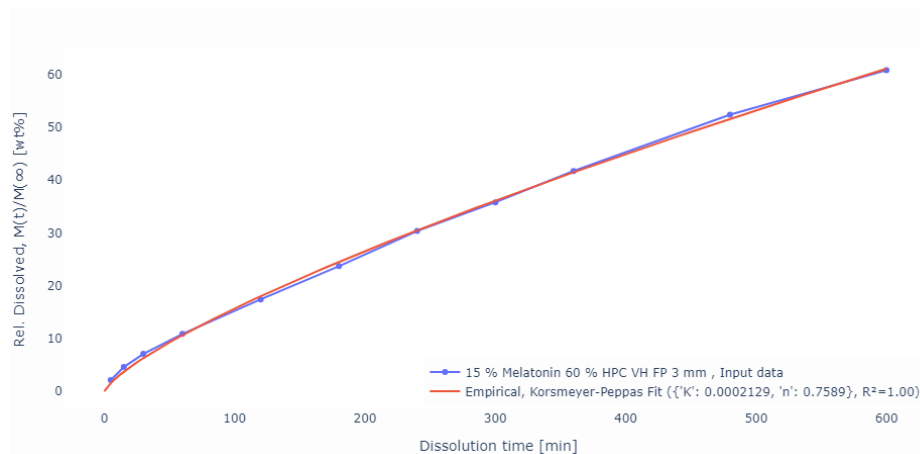


Abbildung 50. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M15) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

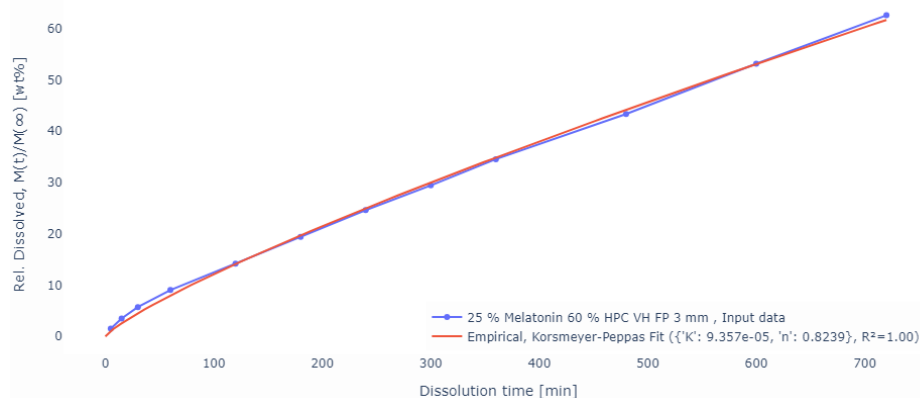


Abbildung 51. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M25) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

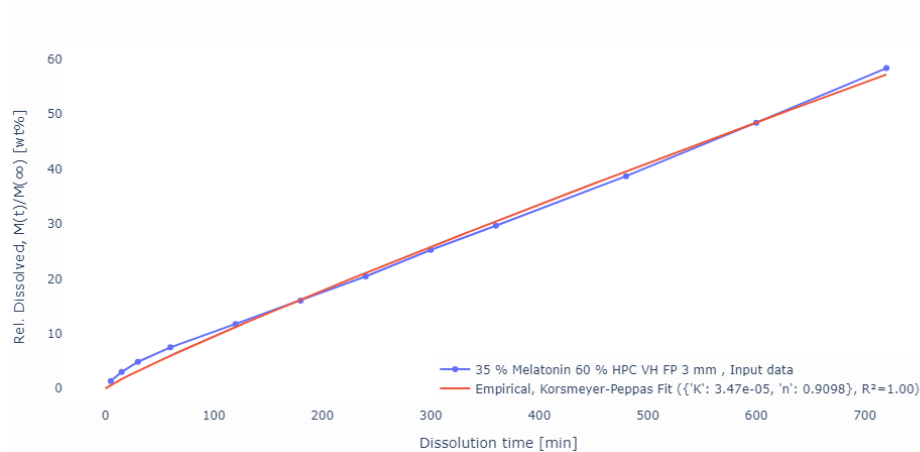


Abbildung 52. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M35) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

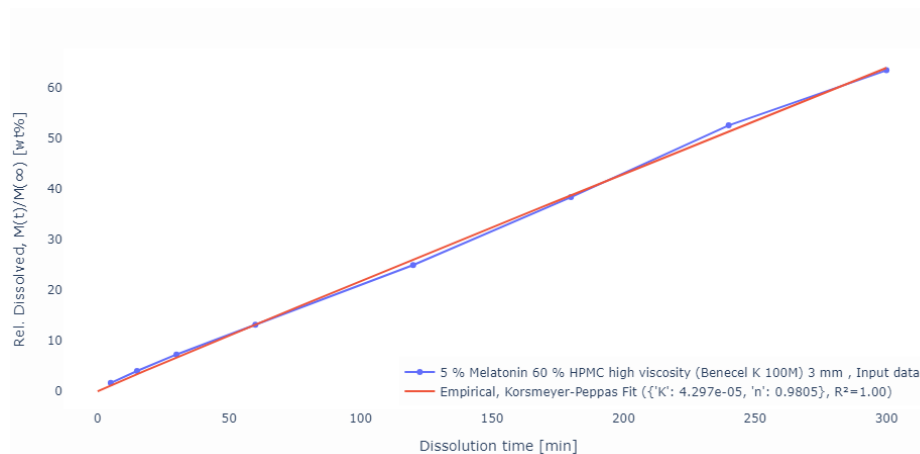


Abbildung 53. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (Formulierung M5B) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

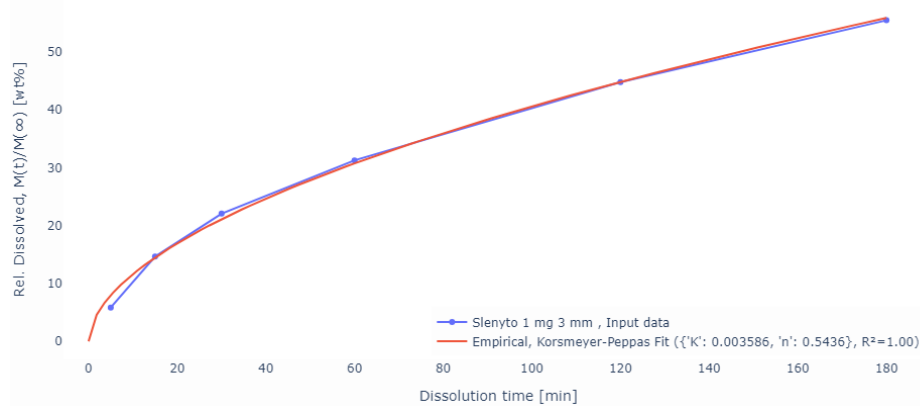


Abbildung 54. Experimentell ermittelte Freisetzungsdaten von 3 mm Melatonin Minitabletten (SY1) in Phosphatpuffer pH 6,8 dargestellt als blaue Kurve (Mittelwert aus $n=3$). Die orangene Kurve zeigt die mathematische Modellierung mit der empirischen Gleichung nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1). Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt.

Tabelle 22. Freisetzungsexponenten n gemäß Korsmeyer-Peppas. A) Freisetzungsdaten bis 60 % berücksichtigt B) Alle Freisetzungsdaten berücksichtigt. Scheinbarer Diffusionskoeffizient D ermittelt durch Datenanpassung der experimentellen Freisetzungsdaten an das Modell (Formel 6) beschrieben in Kapitel 3.5.2. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

Formulierung	Freisetzungsexponent n A) Freisetzungsdaten bis 60 %	Freisetzungsexponent n B) Alle Freisetzungsdaten	Diffusionskoeffizient D (10^{-7} , cm^2/s)
M5	$0,93 \pm 0,01$	$0,81 \pm 0,01$	$6,50 \pm 0,37$ (R^2 0,87)
M15	$0,76 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,10$	$4,42 \pm 0,16$ (R^2 0,91)
M25	$0,82 \pm 0,01$	$0,90 \pm 0,02$	$3,30 \pm 0,24$ (R^2 0,89)
M35	$0,91 \pm 0,01$	$0,91 \pm 0,02$	$2,25 \pm 0,24$ (R^2 0,86)
M5B	$0,99 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,04$	$9,91 \pm 0,66$ (R^2 0,84)
SY1	$0,54 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$	$16,13 \pm 0,98$ (R^2 0,98)

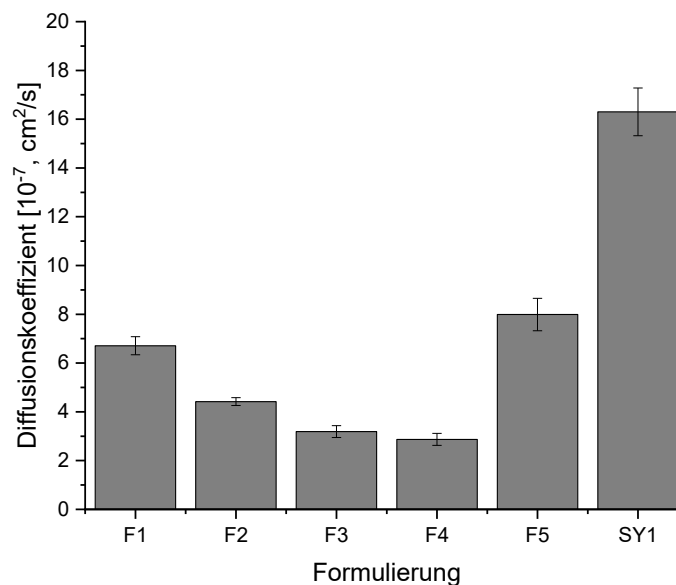


Abbildung 55. Scheinbare Diffusionskoeffizienten (10^{-7} , cm^2/s) für die untersuchten Formulierungen bestimmt mittels analytischer Lösung des Fick'schen Diffusionsmodells für einen sphärischen Körper (Formel 6) mit Hilfe der experimentellen Freisetzungsdaten. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

3.5.4 Zusammenfassung und Diskussion

Es wurden die experimentellen Freisetzungsdaten der entwickelten Minitabletten mathematisch mit Lösungen des Fick'schen Diffusionsmodells beschrieben. Eine unzureichende Übereinstimmung zwischen den Freisetzungsdaten und der Modellierung, ausgedrückt durch das Bestimmtheitsmaß R^2 , legt nahe, dass der dominierende Freisetzungsmechanismus nicht diffusionskontrolliert ist. Für das untersuchte Marktprodukt hingegen deutet eine gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und theoretischen Daten auf eine diffusionskontrollierte Freisetzung nach einer $\sqrt{t}$ -Kinetik hin. Um den Freisetzungsmechanismus dennoch näher charakterisieren zu können, wurden die Freisetzungsdaten

auf das empirisch entwickelte Freisetzungsmodell nach Korsmeyer und Peppas angewendet. Für das Marktprodukt konnte mit diesem Modell erneut eine diffusionsgetriebene Freisetzung bestätigt werden. Für die entwickelten Minitabletten hingegen deuten die Freisetzungsexponenten zwischen 0,82 und 0,99 auf einen anormalen Transport bzw. auf eine Freisetzung nach dem sogenannten Case II Transport hin. Laut Möckel und Lippold [192] wird im Falle einer quellbaren Matrix eine Freisetzung 0. Ordnung im Wesentlichen durch die Auflösung des Polymers und damit der Wanderung der Erosionsfront bedingt. Gurny et al. [193] hingegen beschreiben einen zweistufigen Freisetzungsmechanismus quellbarer Matrixtabletten. Die Autoren erklären Freisetzungen 0. Ordnung aus einer Ethylcellulose-haltigen Matrix unter Berücksichtigen eines auflösungsgesteuerten und eines diffusionsgesteuerten Anteils. Ist die Initialkonzentration des Wirkstoffs in der Matrix höher als dessen Sättigungskonzentration, ist der zunächst dominierende Schritt die Auflösung der Wirkstoffpartikel in den mit Wasser gefüllten Poren der Matrix. Sobald der Wirkstoff sich unterhalb seiner Sättigungslöslichkeit in den Poren der Matrix löst, ist die Freisetzung diffusionskontrolliert und kann mittels Fick'scher Diffusion beschrieben werden. In sogenannten quellungsgesteuerten erodierenden Systemen, beschrieben durch Colombo et al. [194], trägt die Quellung des Matrixpolymers dazu bei den Konzentrationsgradienten in der Gelschicht durch Disaggregation der Wirkstoffpartikel zu verändern. Die Synchronisation der Quellungs- und Erosionsfront resultiert in einer konstanten Wirkstofffreisetzung.

Mit den verwendeten Modellen kann der Mechanismus der Freisetzung der untersuchten Minitabletten nicht abschließend geklärt werden. Mathematische Modellierungen deuten auf einen anormalen Transport, in manchen Fällen auf eine konstante Wirkstofffreisetzung annähernd 0. Ordnung hin. Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Phänomene, legen die vorliegenden Ergebnisse den Schluss nahe, dass sowohl das Quellungsverhalten des feinpartikulären Polymers HPC als auch die Eigenschaften des Wirkstoffs eine Rolle spielen.

3.6 Charakterisierung des Quellungsverhaltens der verwendeten Polymere

3.6.1 Einleitung

In vorangegangenen Kapiteln wurden die experimentellen Freisetzungsdaten mit Hilfe von mathematischen Modellen untersucht, um den Freisetzungsmechanismus aufzuklären. Die Anwendung der diffusionsbasierten Modelle brachte kein eindeutiges Ergebnis hinsichtlich des Freisetzungsmechanismus und des dominierenden Prozesses während der Freisetzung. Es ist anzunehmen, dass sowohl Quellungs- als auch Erosionsprozesse eine wichtige Rolle spielen. Ziel der folgenden Untersuchungen war es, ein tiefgehendes Verständnis für Wasseraufnahme-, Quellungs- und Erosionsprozesse der verwendeten Materialien zu erlangen.

3.6.2 Wasseraufnahme

Zunächst wurde das Wasseraufnahmevermögen der Tabletten gemäß Methode 5.3.8 nach Siepmann et al. [186] bestimmt. Zur Vereinfachung des experimentellen Aufbaus wurde die Untersuchung nicht mit Minitabletten, sondern mit konventionellen Tabletten durchgeführt. Biplane Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm wurden verwendet (Tablettierung nach Methode 5.2.2). Sowohl Tabletten aus den reinen Polymeren, HPC VH FP und Benecel™ K100M XR, als auch wirkstoffhaltige Tabletten mit einer Wirkstoffbeladung von 5 % Melatonin (Formulierung M5, Tabelle 4) wurden untersucht.

Die Wasseraufnahme der Tabletten über die Zeit ist in Abbildung 56 dargestellt. Die Wasseraufnahme ist die Zunahme des Feuchtgewichts, welches für die Penetration des Mediums in die Tablettenmatrix steht [54]. Es zeigt sich, dass die HPMC-Tabletten mit etwa 80 % nach 12 h das stärkste Wasseraufnahmevermögen haben. In der ersten Stunde des Tests zeigten diese Tabletten die stärkste Wasseraufnahme, danach flachte die Wasseraufnahmerate ab. Die Wasseraufnahme stieg mit einer niedrigeren Rate bis etwa 6 h bis ein Plateau erreicht wurde. Auch Tabletten aus reinem HPC VH FP zeigten die höchste Aufnahme rate innerhalb der ersten Stunde. Jedoch war die maximale Wasseraufnahme mit 67 % deutlich geringer als die der HPMC-Tabletten. Die insgesamt niedrigste Wasseraufnahme zeigten die wirkstoffhaltigen Tabletten. Die maximale Wasseraufnahme betrug etwa 60 %. Der Grund hierfür könnten die bereits diskutierten physikochemischen Eigenschaften des Wirkstoffs sein (Kapitel 1.3.1 und Kapitel 3.2.3.3.3). So könnte der hydrophobe Charakter des Wirkstoffmoleküls die Benetzbarkeit und somit die Penetration des Wassers in die Tablette beeinflussen. Auch für die wirkstoffhaltigen Tabletten ist die Wasseraufnahmerate in der ersten Stunde am höchsten. Für die HPC haltigen Tabletten stellte sich, im Gegensatz zu den HPMC basierten Tabletten, kein Plateau ein.

Die vorliegenden Ergebnisse stehen in Einklang mit bereits publizierten Literaturdaten. In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass HPMC ein höheres Wasseraufnahmevermögen besitzt als HPC [195, 196]. Fechner et al. [197] beschreiben Benetzungseigenschaften verschiedener Polymere

anhand von Kontaktwinkelmessungen. Ein Vergleich verschiedener Cellulose Derivate ergab für die untersuchte HPC-Qualität schnellere Absorptionsraten sowie stärkere Interaktionen mit dem Wassertropfen. Die Autoren begründen dies mit dem hydrophilen Charakter des Moleküls sowie mit stärkeren Kapillareffekten. Aufgrund dieser Eigenschaften diskutieren Van Nguyen et al. [196] eine schnelle Absorption von Wassermolekülen an der Oberfläche von HPC-Tabletten, ausgebildet durch starke Wasserstoffbrückenbindungen. In der Folge werden Mikroporen geschlossen, was eine Aufnahme des Wassers in den Tablettenkern zunächst verhindert, wodurch es zu einer verminderten Hydratation im Vergleich zu HPMC kommt.

Die digitalmikroskopischen Aufnahmen in Abbildung 57 zeigen einen Querschnitt gequollener HPC-Tabletten nach 1 h, 2 h, 4 h, 6 h und 8 h. Makroskopisch sieht es so aus, als behielten die Tabletten über den gesamten Beobachtungszeit einen trockenen Kern im Inneren der Tablette. Gleichzeitig ist erkennbar, wie die Tablette immer stärker quillt und die Gelschicht wächst. Darüber hinaus sind die bereits in der Einleitung beschriebenen Quellungsschichten (Kapitel 1.2.1) gut erkennbar. Die Untersuchung wurde aus praktischen Gründen zwar mit 8 mm großen Tabletten durchgeführt, trotzdem ist anzunehmen, dass auch die entwickelten Minitabletten dieses Wasseraufnahme- bzw. Quellungsverhalten zeigen.

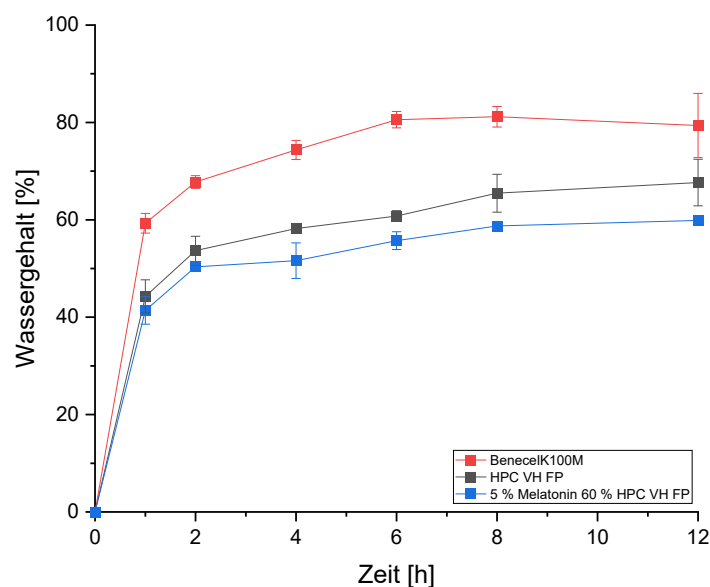


Abbildung 56. Wasseraufnahme (%) der untersuchten Tabletten. Untersuchung in Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

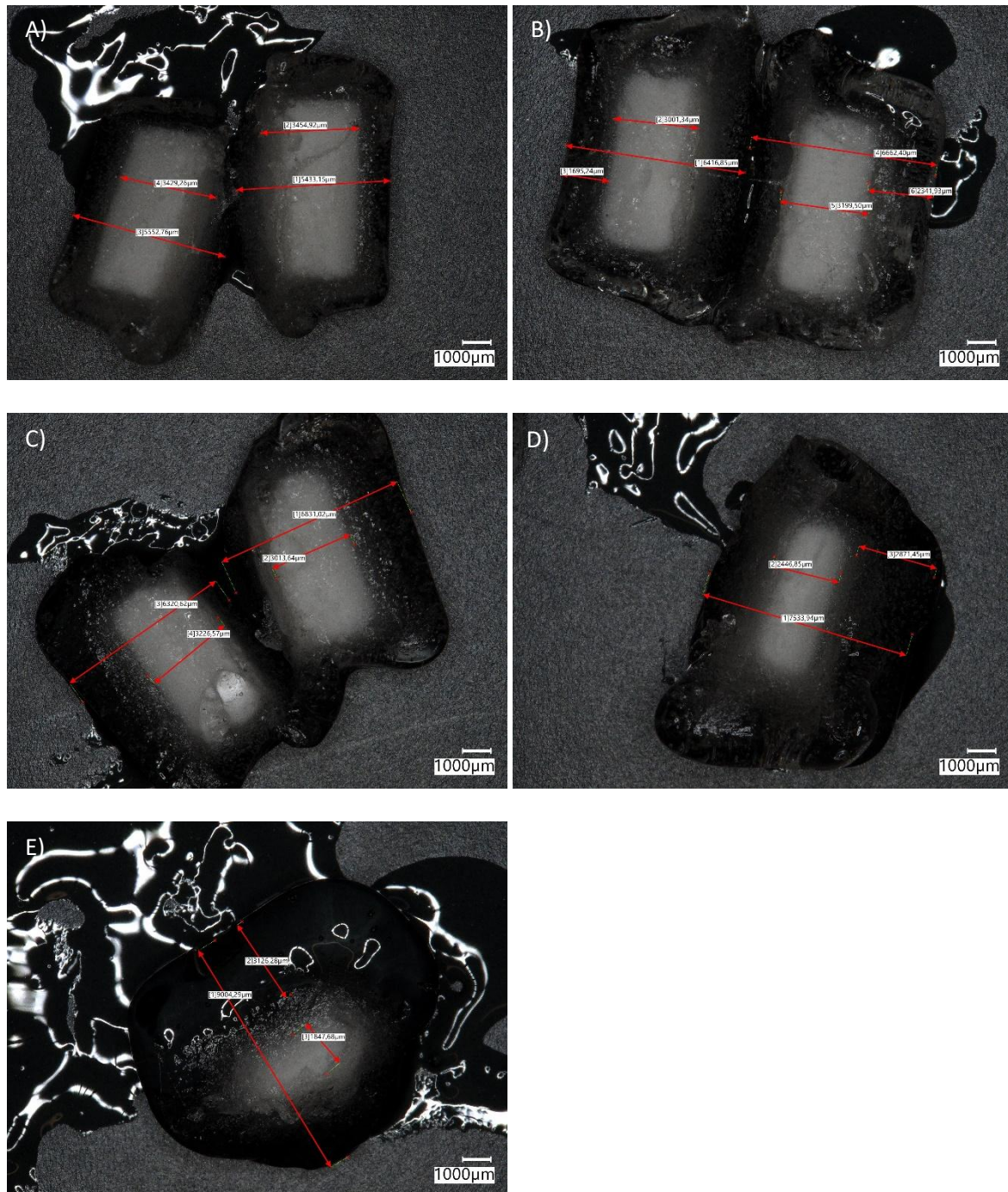


Abbildung 57. Digitalmikroskopische Aufnahmen (Methode 5.3.18.1), gequollener HPC-Tabletten im Querschnitt in Wasser nach A) 1 h B) 2 h C) 4 h D) 6 h und E) 8 h. Maßstabsbalken entspricht 1000 µm.

3.6.3 Masseverlust

Neben der Wasseraufnahme wurde auch die Erosion bzw. der Masseverlust der zuvor beschriebenen Tabletten bestimmt (Methode 5.3.8). Abbildung 58 zeigt den Trockenmasseverlust der Tabletten nach Untersuchung in Phosphatpuffer pH 6,8 bei 37 °C über einen Untersuchungszeitraum von 12 h. Für alle untersuchten Tabletten zeigt sich eine Abnahme der Trockenmasse über die Zeit. HPMC-Tabletten zeigen mit 16 % die niedrigste Erosion, die wirkstoffhaltigen HPC-Tabletten mit 27 % die höchste Erosion (Abbildung 59). Wie Goldoosian et al. [180] bereits in Ihrer Untersuchung zeigten, bilden Polymere höherer Viskosität Gelgerüste mit einer höheren Gelstärke und starker Widerstandskraft aus. Im Gegensatz dazu bilden niedrig viskose Polymere Gelgerüste mit geringerer Stabilität und unterliegen in der Regel einer stärkeren Erosion [49, 198, 199]. Die grundsätzlich eher niedrigen Erosionsraten für alle untersuchten Proben, lassen sich auf die verwendeten Polymere zurückführen. Bei beiden Qualitäten handelt es sich um Polymere mit einem hohen Molekulargewicht und einer hohen Viskosität, was die Erosionsrate beeinflussen kann.

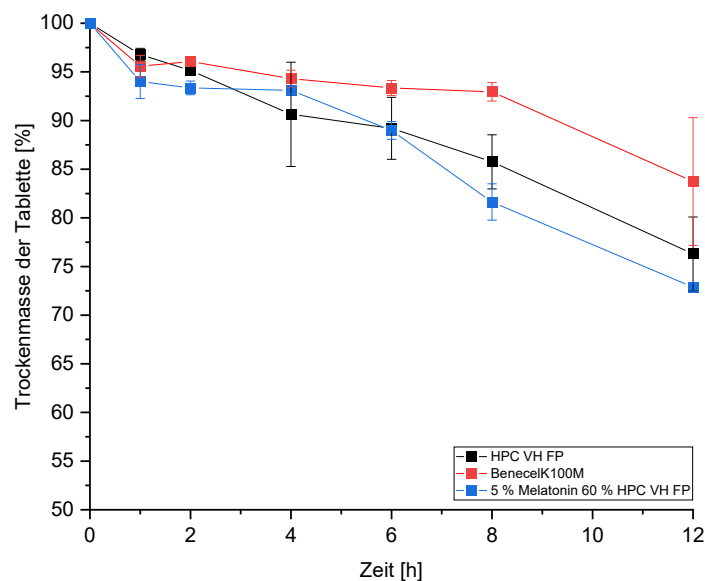


Abbildung 58. Trockenmasseverlust (%) der untersuchten Tabletten nach Exposition im Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

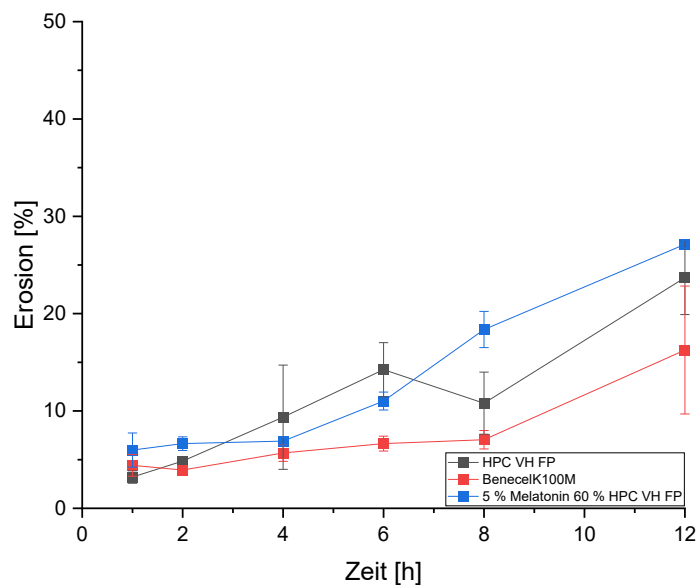


Abbildung 59. Erosion (%) der untersuchten Tabletten nach Exposition im Freisetzungsmedium Phosphatpuffer pH 6,8, 37 °C. Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, $n=3$.

3.6.4 Zusammenfassung und Diskussion

Die vorliegenden Untersuchungen zur Wasseraufnahme und zum Trockenmasseverlust bzw. zur Erosion der Tabletten sollten Aufschluss über den Freisetzungsmechanismus der Tabletten liefern. Wie bereits in der Einleitung erläutert, tendieren höher viskose Polymere eher zu diffusionsbasierten Freisetzen, wohingegen niedrig viskosere Polymere eher erosionsbasiert freisetzen. Es ist anzunehmen, dass im vorliegenden Fall sowohl Quellungs- als auch Erosionsprozesse zum Freisetzungsverhalten der Minitabletten beitragen. Einerseits zeigen die untersuchten Polymere zu Beginn des Tests eine hohe Wasseraufnahme, andererseits erodieren die Tabletten nur sehr langsam bzw. zeigen eine niedrige Erosionsrate. Isoliert betrachtet, konnte sowohl die Wasseraufnahme als auch das Erosionsverhalten in Einklang mit bereits publizierten Literaturdaten gebracht werden. Eine abschließende, schlüssige Erklärung für das Freisetzungsverhalten der Matrix-Minitabletten liefern die Untersuchungen jedoch nicht.

Einen Erklärungsansatz bietet die Studie von Colombo et al. [200] zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung aus quellungsfähigen Matrixsystemen. Die Autoren untersuchten verschiedene HPMC-Matrices, die jeweils von unterschiedlichen Seiten befilmt wurden, um die Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von dem Quellungsverhalten zu bestimmen. Die Autoren schlussfolgerten, dass bei quellfähigen Matrices die Freisetzungskinetik durch Veränderung des Quellungsverhaltens modifiziert werden kann. Ferner fanden die Autoren einen linearen Zusammenhang zwischen der Wirkstofffreisetzung und der Freisetzungsfläche der Matrix. Mit abnehmender Fläche und damit

abnehmender Quellung der Matrix, verschob sich die Freisetzungskinetik in Richtung eines anormalen Transports.

Das Freisetzungsmodell nach Peppas und Sahlin [201] differenziert den zugrunde liegenden Freisetzungsmechanismus hinsichtlich des Anteils der Fick'schen Diffusion und dem relaxationsgetriebenen Case II Transport. Nimmt in einem Freisetzungssystem die Bedeutung der Polymerrelaxation zu bzw. überwiegt diese, nähert sich die Freisetzung einem linearen Verlauf an [200].

Narasimhan und Peppas [202] entwickelten ein eindimensionales Modell, das die relaxationskontrollierte Wirkstofffreisetzung aus löslichen Polymermatrices unter Berücksichtigung molekularer Vorgänge der Polymerketten beschreibt [203]. Demnach ist die Freisetzung abhängig von Erosionsprozessen der Polymerketten. Sobald das FreisetzungsmEDIUM in die Tablette eindringt, wirkt dieses wie ein Weichmacher und senkt die Glasübergangstemperatur des Polymers, sodass eine gequollene, hochviskose, gummiartige Gelschicht entsteht. Während des Freisetzungsprozesses lassen sich zwei Grenzflächen lokalisieren. Zum einen eine nach innen wandernde sogenannte Quellungsfront, die den gummiartigen Bereich des Polymers von dem glasartigen Kern separiert. Zum anderen eine Grenzschicht zwischen der gummiartigen Gelschicht und dem umgebenden FreisetzungsmEDIUM, die nach außen wandert. Die Beweglichkeit der Polymerketten ist in der gummiartigen Schicht deutlich erhöht, sodass es zu einer Entwirrung der Ketten (chain disentanglement) nach der sogenannten Reptationstheorie kommt. Die so entwirrten Polymerketten lösen sich nach einer bestimmten Zeit, der Reptationszeit, in das umgebende Medium auf. Ab diesem Zeitpunkt der Polymerauflösung wandert die zuvor beschriebene Front zwischen der Gelschicht und dem umgebenden Medium nicht mehr nach außen, sondern ebenfalls nach innen gerichtet. Die Synchronisation dieser Fronten führt zu einer konstanten Gelschicht. Ausreichend hohe Polymerauflösungsraten bzw. niedrige Wirkstoff- und Wasserdiffusivität führen zu einer Freisetzung annähernd 0. Ordnung, bis das FreisetzungsmEDIUM den Tablettenkern erreicht und sich die gesamte Matrix im gummiartigen Zustand befindet. Ab diesem Zeitpunkt wird die Wirkstofffreisetzung sowohl durch Diffusions- als auch Polymerauflösungsprozesse gesteuert [47, 204]. In der Folge kommt es zu einem „Abknicken“ der Freisetzungskurve. Für den vorliegenden Fall ist es also plausibel, dass die Wirkstofffreisetzung sowohl von der Dicke und Beschaffenheit der Diffusionsschicht, die im Wesentlichen von der Viskosität des Polymers beeinflusst wird, und dem daraus resultierenden Diffusionskoeffizienten, als auch von Polymerauflösungsvorgängen beeinflusst wird.

Einen weiteren Erklärungsansatz bieten die bereits beschriebenen digitalmikroskopischen Aufnahmen, die während des Quellungsvorgangs aufgenommen wurden (Abbildung 57). Demnach ist es möglich, dass die Minitabletten durch die starke Quellung und Gelbildung der verwendeten HPC lange einen trockenen Kern behalten, und das Wasser nur langsam in das Innere der Tabletten eindringt. Die

Aufnahmen lassen sehr deutlich die Entwicklung des Inneren der Tablette, des Tablettenkerns, erkennen. Selbst nach 8 Stunden sieht der verbleibende Tablettenkern trocken aus. Unterstützt wird diese These durch die sehr niedrige Porosität der entwickelten Minitabletten von $< 2 \%$ (Kapitel 3.2.3.3.6, Tabelle 13). Während Wasser aufgrund dieser niedrigen Porosität nur sehr langsam in das Innere der Tablette eindringt, wird die Matrix möglicherweise „schichtweise“ von außen nach innen abgetragen.

An dieser Stelle ist die Betrachtung der in Kapitel 3.2.2 (Abbildung 8) gezeigten und diskutierten mikro-computertomographischen Aufnahmen noch einmal interessant. Die Aufnahmen zeigen die entwickelten Minitabletten im Vergleich mit den kommerziellen SY-Minitabletten. Auffällig ist dabei die Aufnahme der entwickelten Minitabletten im Querschnitt. Auf der Aufnahme ist ein scharf abgegrenzter dunklerer Ring um einen helleren Kern erkennbar. Möglicherweise handelt es sich bei diesem kontrastreichen Bereich um die Bereiche der Minitablette, die während der Lagerung Wasser aufgenommen haben. Damit würden auch die mikro-computertomographischen Aufnahmen die Theorie eines trockenen Tablettenkerns und einer sukzessiven Wasseraufnahme unterstützen.

Zusammenfassend liefern die Ergebnisse keine abschließende Erklärung für das Freisetzungsverhalten der Matrix-Minitabletten. Es wurden einige Studien diskutiert, mit denen sowohl die Freisetzungsergebnisse als auch die experimentellen Daten zur Wasseraufnahme und zum Erosionsverhalten weitestgehend in Einklang gebracht werden können. Dennoch bietet vor allem der zuletzt diskutierte Erklärungsansatz großes Potential für weitere, insbesondere mikrocomputertomographische, Untersuchungen des Wasseraufnahmeverhaltens der Minitabletten.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden erfolgreich Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung auf Basis einer Hydrokolloidmatrix durch Direktverpressung hergestellt – sogenannte Matrix-Minitabletten. Als Modellarzneistoff diente hierbei Melatonin. Ein besonderer Fokus dieser Arbeit lag auf der Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf das Freisetzungsverhalten der Minitabletten. In einem Vergleich mit einem im Handel befindlichen Produkt konnten signifikante Unterschiede herausgearbeitet werden. Die experimentellen Freisetzungsdaten wurden darüber hinaus mit Hilfe von mathematischen Modellen interpretiert und bewertet. Mit Hilfe von biorelevanten Freisetzungsuntersuchungen wurden die entwickelten Minitabletten hinsichtlich ihrer Resistenz gegen mechanische Einflüsse, wie sie im Gastrointestinaltrakt auftreten können, charakterisiert. Hinsichtlich dieser untersuchten Einflussfaktoren zeigte sich eine Überlegenheit der entwickelten Minitabletten gegenüber kommerziellen Minitabletten.

Sowohl der Einfluss des Matrixpolymers als auch der Einfluss der Tablettengröße auf das Freisetzungsverhalten wurde untersucht. Eine Abhängigkeit der Freisetzungsparameter von der spezifischen Tablettenoberfläche konnte gezeigt werden. Wirkstoffbeladungen von bis zu 35 % wurden erfolgreich in die Minitabletten eingearbeitet. Die entwickelten Matrix-Minitabletten kennzeichnen sich durch ein Freisetzungsverhalten, das hinsichtlich der zugrundeliegenden Freisetzungskinetik nicht den Erwartungen einer $\sqrt{t}$ -Kinetik entsprach. Stattdessen zeigen die Matrix-Minitabletten eine initiale nahezu lineare Wirkstofffreisetzung entsprechend einer Kinetik 0. Ordnung. Durch die Modellierung der Daten mit mathematischen Modellen, denen das Fick'sche Diffusionsgesetz zugrunde liegt, konnte die Hypothese bestätigt werden, dass die entwickelten Minitabletten den Wirkstoff nicht rein diffusionskontrolliert freisetzen. Experimente zum Quellungs- und Erosionsverhalten der verwendeten Materialien wurden durchgeführt, um mechanistische Erklärungsansätze für das Freisetzungsverhalten zu finden. Dabei wurde keine abschließende Erklärung für das Freisetzungsverhalten gefunden, jedoch verschiedene Erklärungsansätze diskutiert.

Die entwickelten Minitabletten zeichnen sich durch eine hohe Robustheit aus. Dies konnte unter anderem durch Untersuchungen zum Einfluss des Tablettierprozesses auf das Freisetzungsverhalten gezeigt werden. Darüber hinaus wurden *in vitro* Freisetzungsuntersuchungen durchgeführt, die eine mechanische Belastung, wie sie während des gastrointestinalen Transports der Arzneiform *in vivo* auftreten können, simulieren. Trotz hoher mechanischer Belastungen setzten die entwickelten Matrix-Minitabletten den Arzneistoff verlängert frei und zeigten nach wie vor eine lineare Arzneistofffreisetzung. Ferner konnten wichtige Unterschiede zwischen einzeldosierten und multipartikulären Darreichungsformen durch die Freisetzungsuntersuchungen mit Druckbelastung herausgearbeitet werden.

Durch eine Machbarkeitsprüfung mit zwei weiteren Arzneistoffen – Carbamazepin und Levetiracetam – die sich hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften wesentlich vom Modellarzneistoff Melatonin unterscheiden, konnten Grenzen der entwickelten Formulierung gezeigt werden. Während es für den schlecht löslichen Arzneistoff Carbamazepin gelang, die Wirkstofffreisetzung über mehrere Stunden zu verlängern, war dies im selben Maß für den Arzneistoff Levetiracetam, der sich durch eine außergewöhnlich hohe Wasserlöslichkeit kennzeichnet, nicht möglich.

Neben der intensiven Charakterisierung des Freisetzungsverhaltens wurden die mechanischen Eigenschaften in Form der Druckfestigkeit bestimmt und eine Gehaltsbestimmung durchgeführt. Hinsichtlich der Gehaltsbestimmung zeigten sich Schwächen der entwickelten Matrix-Minitabletten – der AV-Wert auf der Prüfstufe L1 lag außerhalb des zulässigen Bereichs. Die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften ergab zwar eine hohe Druckfestigkeit aller untersuchten Tablettenchargen, jedoch mit teils sehr hohen Standardabweichungen. Da der Fokus dieser Arbeit auf der Charakterisierung des Freisetzungsverhaltens lag, wurde insbesondere die Verbesserung der Gleichförmigkeit des Gehalts nicht weitergehend untersucht. Zukünftige Arbeiten sollten diese Fragestellung jedoch bearbeiten und die Formulierung dahingehend optimieren.

Die vorliegende Arbeit verdeutlicht das Potential von Minitabletten mit verlängerter Wirkstofffreisetzung. Mit einer einfachen Prozessierung – der Direkttablettierung – und einem – für Minitabletten – neuen Retardierungsansatz wurden Matrix-Minitabletten entwickelt, die den Wirkstoff verlängert freisetzen. Der Wirkstoff wurde in eine Hydroxypropylcellulose-haltige Matrix eingebettet. Trotz der geringen Größe der Minitablette und dem für die Freisetzung aus einer Matrixtablette ungünstigen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis gelang es, die Wirkstofffreisetzung über mehrere Stunden zu verlängern. Die Arzneistofffreisetzung folgte dabei einer Kinetik annähernd 0. Ordnung. Diese nahezu lineare Wirkstofffreisetzung zeigten die entwickelten Matrix-Minitabletten auch trotz hoher mechanischer Belastungen, die während des Freisetzungstests auf die Arzneiform wirkten. Somit liefert diese Arbeit wichtige Anknüpfungspunkte für weitere Untersuchungen mit biorelevanten Freisetzungsmodellen, die physiologisch Gegebenheiten noch besser abbilden können. Es wurde ein Freisetzungsverhalten von Matrix-Minitabletten beschrieben, das in dieser Form – eine annähernd lineare Freisetzung aus einer HPC-Hydrokolloidmatrix – noch nicht literaturbekannt ist. Erste Erklärungsansätze für das Freisetzungsverhalten wurden bereits auf der Grundlage von Experimenten zum Quellungs- und Wasseraufnahmeverhalten der Minitabletten diskutiert. Trotzdem sollten sich zukünftige Arbeiten weiter mit der mechanistischen Aufklärung dieses interessanten Freisetzungsverhaltens beschäftigen und an diese spannenden Fragestellungen anknüpfen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

Tabelle 23. Wirkstoffe und Referenzstandards.

Substanz	Hersteller
Carbamazepin	BASF, Deutschland
Levetiracetam	Hazgo, Belgien
Melatonin	Caelo, Deutschland
Melatonin (Referenzstandard)	EDQM, Frankreich

Tabelle 24. Hilfsstoffe.

Handelsname	Hersteller	Ph. Eur. Monographie
Aerosil® 200	Evonik, Deutschland	Hochdisperses Siliciumdioxid
Benecel™ K100M XR	Ashland, Deutschland	Hydroxypropylmethylcellulose
Benecel™ K4M Pharm CR	Ashland, Deutschland	Hydroxypropylmethylcellulose
Eudragit® RS	Evonik, Deutschland	Ammoniummethacrylat Copolymer Typ B
HPC H FP	Nisso, Japan	Hydroxypropylcellulose
HPC L FP	Nisso, Japan	Hydroxypropylcellulose
HPC VH FP	Nisso, Japan	Hydroxypropylcellulose
Kollidon® SR	BASF, Deutschland	Copolymer aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon
Pardeck® LUB	Merck, Deutschland	Magnesiumstearat
Vivapur® 102	JRS Pharma, Deutschland	Mikrokristalline Cellulose

Tabelle 25. Verwendete Chemikalien für die Analytik.

Substanz	Hersteller	Qualität
Aceton	Carl Roth, Deutschland	p.a.
Acetonitril	Merck, Deutschland	HPLC-Qualität
Demineralisiertes Wasser		Herstellung durch Ionenaustauscher
Gereinigtes Wasser		Herstellung durch Ultrafiltration
Isopropanol	Carl Roth, Deutschland	p.a.
Methanol	Merck, Deutschland	HPLC-Qualität
Phosphorsäure, konz.	Carl Roth, Deutschland	p.a.
Natriumhydroxid Plätzchen	Merck, Deutschland	p.a.
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth, Deutschland	p.a.
Dinatriumhydrogenphosphat	Carl Roth, Deutschland	p.a.
Fasted State Simulated Intestinal Fluid	Biorelevant®, Großbritannien	-
Salzsäure, konz.	Carl Roth, Deutschland	p.a.

5.2 Herstellungsmethoden

5.2.1 Mischen

Die verwendeten Pulvermischungen wurden mit einem Turbula Mischer (Turbula® T2F, W. A. Bachofen, Schweiz) hergestellt. Zunächst wurden alle Bestandteile durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite 355 µm gesiebt, um grobe Agglomerate zu entfernen. Im Anschluss wurden bis auf das Schmiermittel alle Bestandteile in das Mischgefäß eingewogen und für 15 min gemischt. Nach Zugabe des Schmiermittels wurden alle Bestandteile für weitere 2 min gemischt.

5.2.2 Tablettierung

Die Herstellung der Tabletten erfolgt mit Hilfe eines Kompaktiersimulators (STYL'One Evo, Medel'Pharm/Korsch, Deutschland). Der Tablettierdruck wurde dabei mit der integrierten Analysesoftware Analis auf 140 MPa eingestellt. Abhängig von der Tablettengröße wurden 2 mm (EuB, Ritter-Pharma Technik, Deutschland), 3 mm (EuD, Natoli Engineering Company Inc., MO, USA) oder 8 mm (EuB, Röntgen GmbH & Co. KG, Deutschland) bikonkave Einspitzen-Tablettenstempel verwendet. Die Tabletten wurden ohne Vorpresskraft in einem „1-Compression Cycle“ mit einer Tablettiergeschwindigkeit von 25 % hergestellt. Die Füllung der 2 mm und 3 mm Matrizen erfolgte manuell. Die Füllung der 8 mm Matrize erfolgte mit einem Füllschuh.

5.2.3 Mikronisierung

Die Mikronisierung der Wirkstoffpartikel erfolgte mit Hilfe einer Luftstrahlmühle (MC DecJet® 30, DEC Group, Schweiz) bei 25 °C und 45 % relativer Luftfeuchtigkeit (rF). Als Mahlgas wurde Stickstoff eingesetzt. Das Ausgangsmaterial wurde in einer Mahlkammer mit einem Durchmesser von 33 mm und mit einem Mahldruck von 4 bar zerkleinert. Um das Mahlgut in die Mahlkammer zu saugen, wurde ein Unterdruck erzeugt, indem der Druck der Injektorluft stets 0,5 bar über dem Druck der Mahlluft gehalten wurde. Die Produktausbeute betrug ca. 90 %.

5.3 Analytische Methoden

5.3.1 Partikelgrößenverteilung mittels Laserdiffraktometrie

5.3.1.1 Nassdispergierung

Die Partikelgrößenverteilung der mikronisierten Arzneistoffe wurde mittels Laserdiffraktometrie bestimmt. Es wurde dabei eine Nassdispergiereinheit genutzt (HELOS/KR, HELOS Cuvette 50, Sympatec GmbH, Deutschland). In einer 50 ml Küvette wurde Silikonöl als Vesikel eingesetzt. Zur ausreichenden Dispergierung der Probe wurde Ultraschall für 120 s angelegt. Während der Messung wurde die Probe durch einen Polytetrafluorethylen (PTFE)-Magnetrührer homogenisiert. Die Messung erfolgte als Dreifachbestimmung.

5.3.1.2 Trockendispergierung

Die Partikelgrößenverteilung der Hilfsstoffe wurde mittels Laserdiffraktometrie (Mastersizer 3000, Malvern Panalytical GmbH, UK) bestimmt. Die Probe wurde über eine Dosiereinheit (Aero S, Malvern) mittels Druckluftdispergierung bei 0,8 bar in das Gerät dosiert. Das Detektorsignal wurde unter Verwendung der Fraunhofer-Approximation ausgewertet. Die Messung erfolgte als Dreifachbestimmung.

5.3.2 Bruchkraft

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit der 8 mm Tabletten erfolgt gemäß Ph. Eur. 2.9.8 „Bruchfestigkeit von Tabletten“ (SmartTest50, Dr. Schleuniger® Pharmatron AG, Schweiz) [39]. Die Höhe, der Durchmesser und das Gewicht wurden ebenfalls mit Hilfe des SmartTests bestimmt.

Die Bruchfestigkeit der Minitabletten wurde mit Hilfe eines Texture Analysers nach Lura et al. [17] bestimmt (Texture Analyser TA.XTplus, Stable Micro System, Vereinigtes Königreich). Durchmesser und Höhe wurden mit einem Messschieber (MDC-25SX, Mitutoyo, Japan) bestimmt. Das Tablettengewicht wurde mit einer Analysenwaage (Sartorius Cubis, Sartorius, Deutschland) ermittelt.

5.3.3 Bestimmung der Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit (tensile strength, TS) wurde unter Verwendung der Formel von Fell und Newton errechnet [205].

$$\sigma = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h}$$

Formel 10

F = Bruchkraft

d = Durchmesser der Tablette

h = Höhe der Tablette

5.3.4 Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung der Tabletten wurde mittels HPLC-Analytik durchgeführt. Jeweils eine Minitablette wurde in 10,0 ml Methanol gelöst und für 30 min im Ultraschallbad behandelt. Anschließend wurde die Probe durch einen Polyamid Spritzenvorsatzfilter der Porengröße 0,45 µm (CHROMAFIL® Xtra PA 25 mm, 0,45 µm, Macherey-Nagel, Deutschland) filtriert. Die Proben wurden mit den in den Kapiteln 5.3.13.1 - 5.3.13.3 beschriebenen HPLC-Methoden analysiert.

5.3.5 Bestimmung der Pulverdichte

Die wahre Dichte der Pulver wurde mittels Heliumpyknometrie bestimmt (AccuPyk 1330, Micromeritics, USA). Unter Verwendung einer 3,5 mm³ Probenkammer, wurde die Probe bei einer Temperatur von 25 °C und einem Spül- und Fülldruck von 134,4 kPa sowie einem Gleichgewichtsdruck

von 0,035 kPa vermessen. Es wurden Triplikate gemessen und anschließend der Mittelwert aus diesen gebildet.

5.3.6 Berechnung der Porosität

Um die Porosität der Tabletten zu berechnen, musste zunächst das Volumen der Tablette berechnet werden (Formel 11). Um die Berechnung zu vereinfachen, wurde die bikonvexe Minitablette in einen Zylinder und die beiden Kugelsegmente geteilt. Die Berechnung des Zylindervolumens ist in Formel 12 dargestellt. Die Berechnung des Volumens der Kalotte erfolgte mit Hilfe von Formel 13. Mit dem berechneten Volumen der Tablette wurde die Dichte der Tablette mit Formel 14 berechnet. Mit der Dichte der Tablette und der wahren Dichte des Pulvers konnte anschließend der Feststoffanteil (solid fraction, SF) errechnet werden (Formel 15). Anschließend wurde mit Formel 16 die Porosität berechnet.

$$V_{Tablette} = V_{Zylinder} + 2 * V_{Kalotte} \quad \text{Formel 11}$$

$$V_{Zylinder} = \pi * r^2 * h \quad \text{Formel 12}$$

$$V_{Kalotte} = \frac{\pi}{6} * h_k * (3 * r^2 * h_k^2) \quad \text{Formel 13}$$

$$\rho_{Tablette} = \frac{\text{Masse (mg)}}{\text{Volumen (mm}^3\text{)}} \quad \text{Formel 14}$$

$$SF = \frac{\rho_{Tablette}}{\rho_{Pulver}} \quad \text{Formel 15}$$

$$\text{Porosität} = 1 - SF \quad \text{Formel 16}$$

r	=	Radius der Tablette
h	=	Steghöhe der Tablette
h _k	=	Höhe der Kalotte
V	=	Volumen

5.3.7 Bestimmung der intrinsischen Lösungsgeschwindigkeit

Die intrinsische Lösungsgeschwindigkeit der Arzneistoffe wurde mit Hilfe eines in-situ faseroptischen UV-Geräts (MicroDISS Profiler™, Pion Inc., USA) bestimmt. Der MicroDISS Profiler™ ist ein Drehscheibensystem mit acht Photodiodenarray (PDA) Spektralphotometern, die über eine faseroptische UV-Sonde verfügen.

5 mg Arzneistoff wurden in eine Matrize eingewogen und mit einem Druck von 100 Psi, der für 60 s gehalten wurde, zu einem möglichst porenfreien Pressling verdichtet. Die Matrize ist so konzipiert, dass eine Oberfläche von 0,0707 cm², die später dem Freisetzungsmedium exponiert wird, resultiert. Die Matrize wiederum befand sich in einem runden Magnetrührer, der mit einer Drehgeschwindigkeit von 100 UpM rührte. Analog zum Freisetzungstest, wurde als Versuchsmedium ein Phosphatpuffer pH 6,8 bei 37 °C gewählt. Die Bestimmung der IDR erfolgte in 10 ml des Puffers.

Die Kalibrierung des Systems erfolgt ebenfalls in Phosphatpuffer, indem eine Stammlösung (CBZ 5 mg/ml; Melatonin 325 mg/ml) additiv (20 µl – 60 µl – 120 µl – 200 µl) zu 10 ml des Puffers hinzugegeben wurden. Die Auswertung für CBZ erfolgt im Wellenlängenbereich von 250 - 260 nm mit einer Messzelle der Spaltbreite 2 mm. Die Auswertung für Melatonin erfolgt im Wellenlängenbereich zwischen 270 und 280 nm und mit einer 1 mm Messzelle.

Die Auswertung der IDR erfolgte mit der Software MATLAB (MathWorks, Massachusetts, USA) entsprechend der Arzneibuchmonografie [135] unter Berücksichtigung des Zeitintervalls von 0 min bis 60 min.

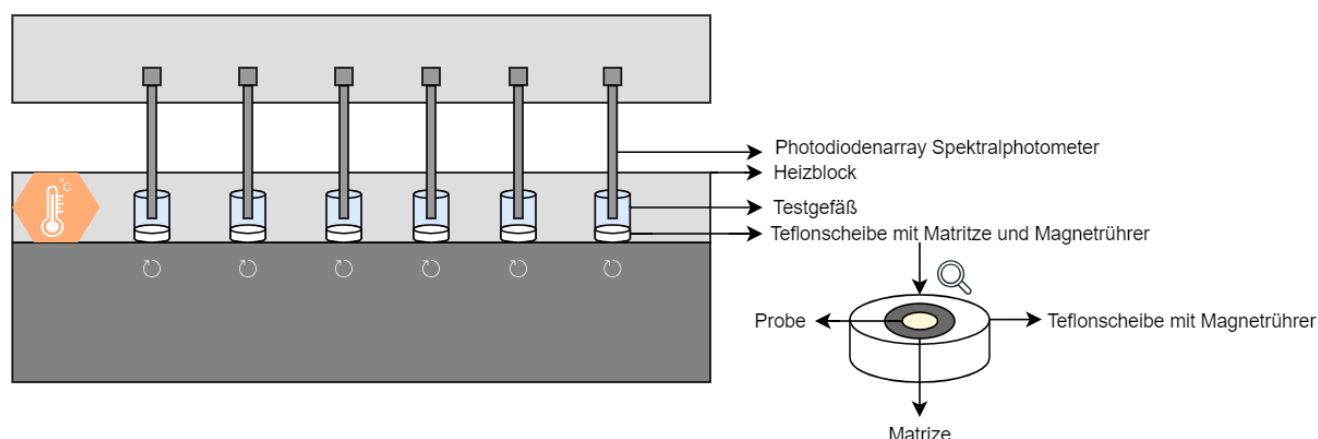


Abbildung 60. Schematische Darstellung des MicroDISS Profiler™ sowie der Matrize und des Probenhalters.

5.3.8 Bestimmung der Wasseraufnahme und des Trocknungsverlustes von Tabletten

Die Wasseraufnahme der Tabletten wurde gravimetrisch nach Siepmann et al. [186] bestimmt. Die Bestimmung der Wasseraufnahme erfolgte hinsichtlich des Mediums und der Rührgeschwindigkeit unter den gleichen Bedingungen wie die Freisetzungsuntersuchungen (Kapitel 5.3.12) unter Verwendung einer Blattrührerapparatur (Ph. Eur. 2.9.3 Apparatur 2, DT 700, Erweka, Deutschland) [111]. Die Tabletten wurden vor dem Test gewogen und anschließend in das Medium gegeben. Zu definierten Zeitpunkten wurden Tabletten entnommen, vorsichtig abgetrocknet und anschließend gewogen. Der Wassergehalt wurde mit Hilfe von Formel 17 berechnet. Anschließend wurden die Tabletten in einem Trockenschrank bei 45 °C bis zur Massekonstanz getrocknet und nach Erreichen dieser erneut gewogen. Der Trockenmasseverlust wurde mittels Formel 18 berechnet.

$$\text{Wassergehalt (\%)} = \frac{\text{Feuchte Masse} - \text{Startgewicht}}{\text{Feuchte Masse}} * 100 \quad \text{Formel 17}$$

$$\text{Trockenmasseverlust (\%)} = \frac{\text{Startgewicht} - \text{Trockene Masse}}{\text{Startgewicht}} * 100 \quad \text{Formel 18}$$

5.3.9 Bestimmung der Sättigungslöslichkeit

Die Sättigungslöslichkeit der Arzneistoffe wurde bestimmt, indem ein Überschuss des Arzneistoffs in 10 ml des entsprechenden Mediums (Dem. Wasser, Phosphatpuffer pH 6,8 und 0,1 M HCl) gegeben

wurde. Für eine ausreichende Durchmischung der Proben sorgte eine Magnetrührplatte. Durch einen vorhandenen Bodensatz wurde sichergestellt, dass ein Überschuss der Arzneistoffe im Medium präsent war. Die Sättigungslöslichkeit wurde bei 37 °C und bei Raumtemperatur bestimmt. Nachdem sich ein Gleichgewicht eingestellt hatte, wurden die Proben mittels HPLC-Analytik (Methode 5.3.13) vermessen und die Sättigungslöslichkeit mit Hilfe einer Kalibriergerade ermittelt. Die Messung erfolgte als Dreifachbestimmung.

5.3.10 Bestimmung der Polymerviskosität

Die Viskositäten der Polymere wurden mit Hilfe eines Kegel-Platte Rotationsviskosimeters (Kinexus Pro+, Malvern, Vereinigtes Königreich) bestimmt. Der Kegelwinkel des verwendeten Kegels betrug 1°, der Durchmesser 60 mm. Die Bestimmung der Viskosität einer 2 % Lösung der Polymere erfolgte nach einer 5-minütigen Vortemperierungsphase auf eine Temperatur von 20 °C, indem eine Scherrate von 1^{-5} über einen Zeitraum von 3 min konstant gehalten wurde. Alle 5 s wurde ein Datenpunkt aufgezeichnet. Alle Messungen erfolgten als Dreifachbestimmung.

5.3.11 Dynamische Wassersorptionsmessung

Die Wasserdampfsorption der Proben wurde mit Hilfe eines gravimetrischen Sorptionsprüfgerätes (SPS11-10 μ , proUmid, Deutschland) bestimmt. Die Proben wurden bei einer Temperatur von 25 °C unter Anwendung einer Luftfeuchtigkeitsrampe vermessen. Nach Trocknung der Proben bei 0 % rF wurde diese von 0 % rF auf 90 % rF in 10 % Schritten gesteigert und in den gleichen Intervallen wieder auf 0 % rF gesenkt. Die einzelnen Luftfeuchtigkeitsstufen wurden dabei bis zur Massekonstanz der Proben gehalten – mindestens 5 min, maximal jedoch 50 h.

5.3.12 Arzneistofffreisetzung

Die Freisetzung der Tabletten erfolgte in 900 ml des jeweils verwendeten Freisetzungsmediums in einer Drehkorbchenapparatur (Ph. Eur. 2.9.3 Apparatur 1, DT 700, Erweka, Deutschland) [111]. Bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 100 UpM wurden die Tabletten über einen Zeitraum von 24 h freigesetzt. Als Freisetzungsmedien wurden ein auf 50 mM eingestellter Phosphatpuffer pH 6,8, 0,1 M Salzsäure und Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF, biorelevant, UK) verwendet. Die Herstellung des FaSSIF Freisetzungsmediums erfolgt gemäß der Anleitung des Herstellers [206].

Der Probenzug erfolgte automatisiert durch Kanülenfilter aus Polyethylen der Porengröße 1 μ m mit einem automatischen Probennehmer (Vision® Autoplus™ Autosampler, Teledyne Hanson, USA). Im Falle der Minitabletten wurden jeweils 6 Minitabletten pro Drehkorbchen freigesetzt, im Falle der 8 mm großen Tabletten jeweils eine Tablette pro Drehkorbchen. Alle Freisetzungsuntersuchungen wurden als Triplikat durchgeführt. Die Proben wurden mittels HPLC analysiert.

5.3.12.1 Freisetzungsuntersuchungen mit der „Advanced Modular Platform“ (AMP)

Der Einfluss von Druckbelastung auf das Freisetzungsprofil der Darreichungsformen wurde mit der Advanced Modular Platform (Physiolution GmbH, Deutschland) durchgeführt. Der Aufbau des Geräts ist in Abbildung 61 skizziert. Das Freisetzungsgerät hat neben dem üblichen Blattrührer Körbchen, in denen die Arzneiform platziert werden kann. In den Körbchen befindet sich zusätzlich ein Ballon, der mittels Druckluft aufblasen werden kann. Einlassrohre für CO₂ und Druckluft ermöglichen die Pufferung des Systems mit Hilfe eines Bicarbonat-Puffers. Zusätzlich verfügt das Gerät über Titerpumpen, durch die Säuren und Basen gefördert werden können, um den gewünschten pH-Wert einzustellen. Eine pH-Elektrode misst konstant den pH-Wert im Freisetzungsmedium und mit Hilfe der Software des Geräts besteht die Möglichkeit pH- und Druckprofile anzulegen.

Im vorliegenden Fall wurde lediglich die Druckfunktion der AMP genutzt. Minitabletten wurden in die Körbchen platziert und diese in 900 ml Phosphatpuffer pH 6,8 bei 37 °C über 24 h freigesetzt. Eine Druckbelastung von 300 mbar wurde alle 30 min für jeweils dreimal zehn Sekunden angelegt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Blattrührers betrug 100 UpM. Alle zwei Stunden bewegte sich das Körbchen mit einer Geschwindigkeit von 20 mm/s auf und ab, um die Bewegung der Darreichungsform im GIT zu simulieren. Der Probenzug erfolgte automatisiert durch Kanülenfilter aus Polyethylen der Porengröße 1 µm mit einem Autosampler (Vision® Autoplus™ Autosampler, Teledyne Hanson, USA). Die Proben wurden im Anschluss mittels UV-VIS-Analytik gemäß Methode 5.3.14 vermessen. Alle Freisetzungsuntersuchen wurden als Triplikat durchgeführt.

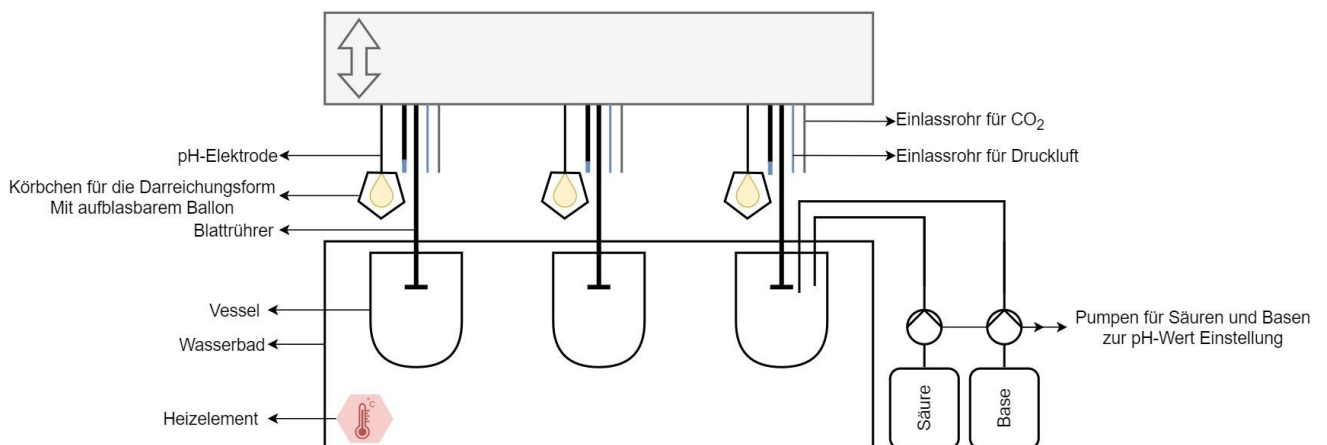


Abbildung 61. Schematischer Aufbau der Advanced Modular Platform.

5.3.13 HPLC-Analytik

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) erfolgt mit einem Hitachi VWR Gerät (VRW International GmbH, Deutschland) ausgestattet mit einer Pumpe (L-2130), einem Säulenofen (L-2300) und einem UV-Detektor (L-2400). Die Auswertung der Proben erfolgt mit Hilfe der Software OpenLab

CDS (Agilent, Santa Clara, USA). Vor jeder HPLC-Messung wurde eine Kalibriergerade für den entsprechenden Wirkstoff hergestellt und als Triplikat vermessen.

5.3.13.1 Melatonin

Die HPLC Analytik der Melatonin Proben erfolgte gemäß der USP Arzneibuchmonografie „Melatonin Tablets“ [207]. Das Fließmittel bestand aus 75 % 5 mM Phosphatpuffer, eingestellt auf einen pH-Wert von 3,5 und 25 % Acetonitril. Die Flussrate der mobilen Phase betrug 1,0 ml/min. Die stationäre Phase war eine 150 mm x 4,6 mm, 5 µm Eurospher II 100-5 C8 Säule mit integrierter Vorsäule (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Deutschland). Die Proben wurden bei einer Wellenlänge von 222 nm analysiert. Das Injektionsvolumen betrug 10 µl. Die Laufzeit der Methode betrug 10 min. Die Retentionszeit von Melatonin lag bei 7,7 min. Abbildung 62 zeigt ein Beispielchromatogramm.

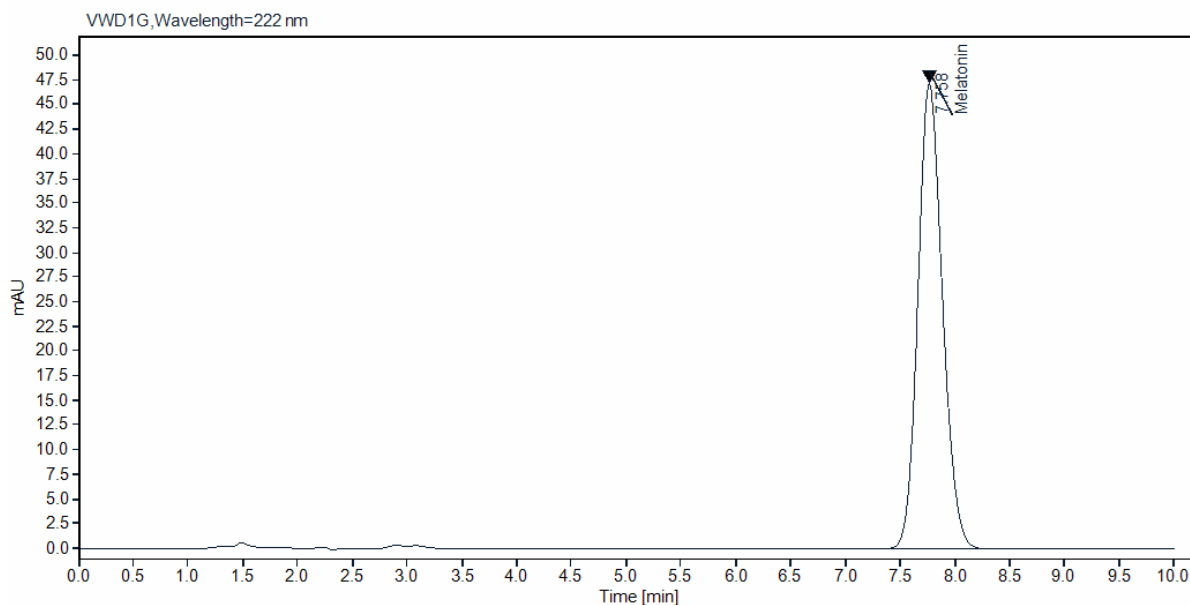


Abbildung 62. Beispielchromatogramm Melatonin.

5.3.13.2 Carbamazepin

Carbamazepin Proben wurde mit Hilfe der folgenden HPLC-Methode analysiert. Die mobile Phase bestand aus 40 % Acetonitril und 60 % Wasser, die Flussrate betrug 1,0 ml/min. Die stationäre Phase war eine 150 mm x 4,6 mm, 5 µm Eurospher II 100-5 C8 Säule (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Deutschland). Die Temperatur des Säulenofens betrug 40 °C. Die Laufzeit der Methode betrug 10 min, die Retentionszeit des Wirkstoffs lag bei 5 min. Die Proben wurden bei einer Wellenlänge von 220 nm analysiert. Abbildung 63 zeigt ein Beispielchromatogramm.

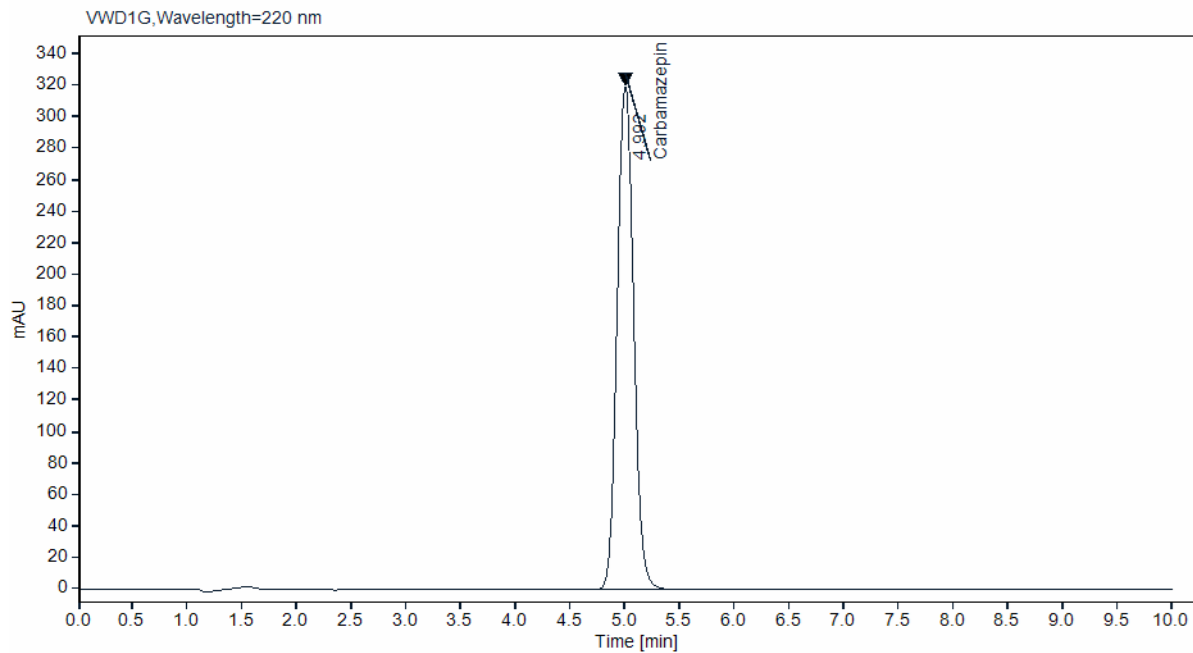


Abbildung 63. Beispielchromatogramm Carbamazepin.

5.3.13.3 Levetiracetam

Die verwendete HPLC-Methode zur Analyse der Levetiracetam Gehalts- und Freisetzungspuben erfolgte gemäß der USP-Arzneibuchmonografie „Levetiracetam Extended-Release Tablets“. Die mobile Phase bestand aus 90 % Phosphatpuffer pH 3,5 (5 mM) und 10 % Acetonitril. Die Flussrate der mobilen Phase betrug 1,5 ml/min. Als stationäre Phase wurde eine 150 mm x 4,6 mm, 5 µm Eurospher II 100-5 C8 Säule mit integrierter Vorsäule (Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH, Deutschland) verwendet. Der Säulenofen wurde auf 30 °C temperiert. Das Injektionsvolumen betrug 10 µl. Die Proben wurden bei einer Wellenlänge von 205 nm analysiert. Die Laufzeit der Methode betrug 5 min. Die Retentionszeit von Levetiracetam lag bei ca. 3,5 min. Abbildung 64 zeigt ein Beispielchromatogramm.

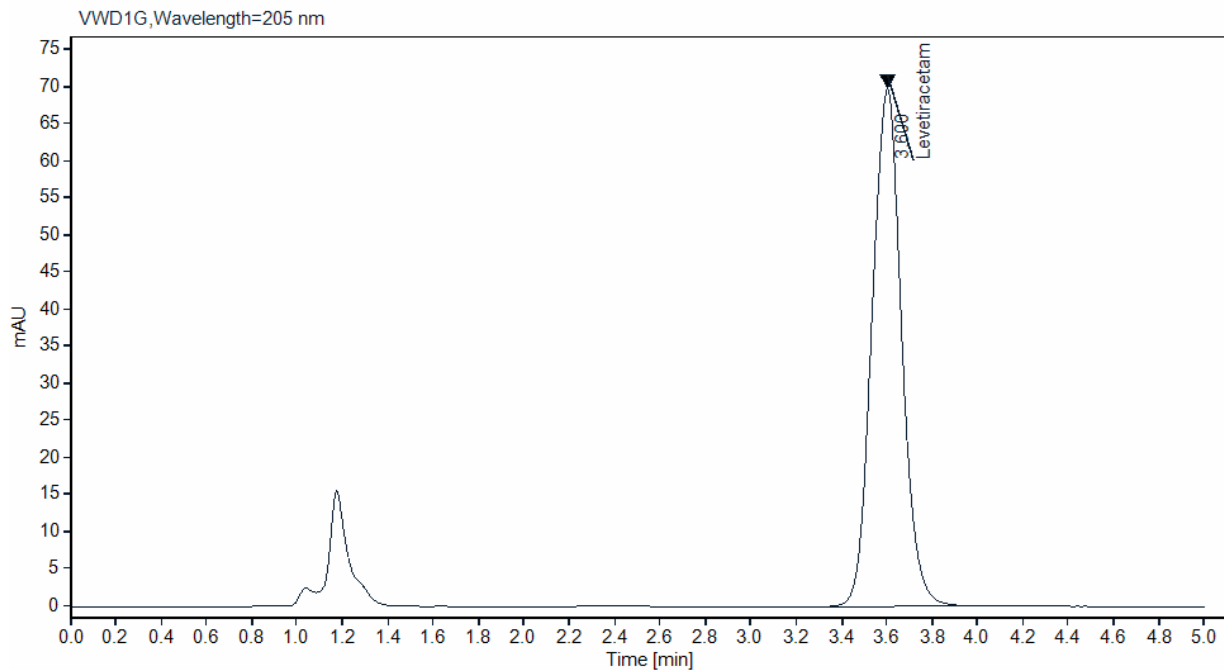


Abbildung 64. Beispielchromatogramm Levetiracetam.

5.3.14 UV-photometrische Bestimmung

Die Vermessung der Proben des Freisetzungstests erfolgte mittels UV-Photometer (UV-1800, Shimadzu, Japan) bei einer Wellenlänge von 222 nm in einer 10 mm Quarzglas Mikroküvette (Hellma Analytics, Deutschland). Jede Probe wurde dreimal vermessen und anschließend der Mittelwert berechnet.

5.3.15 Berechnung der mittleren Auflösungszeit

Zum Vergleich der verschiedenen Freisetzungskurven wurde für jede Charge die mittlere Auflösungszeit (Mean dissolution time, MDT) mit Hilfe von Formel 19 berechnet [208]. Die Auswertung erfolgt mit Hilfe von Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

$$MDT = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{(c_{i+1} - c_i) * \left(\frac{t_i + t_{i+1}}{2}\right)}{c_{\infty}} \quad \text{Formel 19}$$

c = Konzentration

t = Zeit

c_∞ = maximale Konzentration, Freisetzung annähernd 100 %

5.3.16 Berechnung des Freisetzungsexponenten

Der Freisetzungsexponent n wurde mit der in Kapitel 1.2.2 beschriebenen Formel nach Korsmeyer und Peppas (Formel 1) mit Freisetzungsdaten bis 60 % berechnet. Die Interpretation erfolgte anhand der in Tabelle 1 beschriebenen Exponenten.

5.3.17 Berechnung der spezifischen Oberfläche

Die spezifische Oberfläche $A_{\text{spezifisch}}$ der Tabletten wurde mit Hilfe von Formel 20 berechnet. Die Oberfläche der Tabletten A_{gesamt} wiederum wurde mit Formel 21, die sich aus Formel 22 und Formel 23 zusammensetzt, errechnet. Die betrachteten Minitabletten sind bikonvex und haben demnach zwei Kalotten. Um die Berechnung der Oberfläche zu vereinfachen, wurde die theoretische Annahme getroffen, dass die Tablette aus einem Zylinder und zwei Kugelsegmenten bestehen. Die Mantelfläche des Zylinders wurde mit Hilfe von Formel 22 berechnet. Die Oberfläche der Kalotten, die geometrisch ein Kugelsegment darstellen, wurde mit Formel 23 berechnet. Die Höhe der Kalotte, die für die Berechnung der Oberfläche des Kugelsegments nötig ist, wurde mit Formel 24 [56] errechnet.

$$A_{\text{spezifisch}} = \frac{A_{\text{gesamt}}}{m} \quad \text{Formel 20}$$

$$A_{\text{gesamt}} = A_{\text{Zylinder}} + 2 * A_{\text{Kalotte}} \quad \text{Formel 21}$$

$$A_{\text{Zylinder}} = \text{Mantelfläche} = 2 * \pi * r * h \quad \text{Formel 22}$$

$$A_{\text{Kalotte}} = 2 * \pi * r * h_k = \pi(r^2 + h_k^2) \quad \text{Formel 23}$$

$$2 * r_w * h_k = r^2 + h_k^2 \quad \text{Formel 24}$$

A	=	Oberfläche
r	=	Stempelradius
h	=	Höhe des Stegs
h_k	=	Höhe der Kalotte
r_w	=	Wölbungsradius
m	=	Masse

5.3.18 Bildgebende Verfahren

5.3.18.1 Digitalmikroskopie

Aufnahmen mit einem 4K-Digitalmikroskop (Keyence VHX-7000, Keyence, Japan) wurden unter Verwendung eines Standard Makro-Zoomobjektivs (Vergrößerung 5-50x) aufgenommen.

5.3.18.2 Mikro-Computertomographie

Mikro-Computertomographische Aufnahmen (CT-alpha, Procon X-Ray, Deutschland) wurde von den kommerziellen Marktprodukten Slenyto® sowie von den entwickelten Minitabletten aufgenommen. Die Aufnahmen wurden unter Anlegen einer Spannung von 80 kV und einer Stromstärke von 50 μ A aufgenommen. Die Auflösung betrug 7 μ m pro Voxel. Die Expositionszeit der Objekte lag bei 500 ms, 1600 Aufnahmen wurden pro Objekt gemacht. Anschließend wurden alle Aufnahmen mit Hilfe des Programms VGStudio 3.0.1 (Volume Graphics GmbH, Deutschland) rekonstituiert.

5.4 Statistische Methoden

Beim Vergleich von zwei Mittelwerten wurde zunächst mittels F-Test auf Varianzgleichheit geprüft ($\alpha = 0,05$). Im Falle von Varianzgleichheit wurde ein homoskedastischer t-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Im Falle ungleicher Varianzen wurde ein heteroskedastischer t-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des Programms Excel 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Der Mittelwertsvergleich zwischen mehr als zwei Gruppen erfolgte mittels ANOVA. Eine Post-Hoc-Analyse erfolgte mit dem Tukey-Test auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Sowohl der ANOVA- als auch der Tukey-Test wurden mit Hilfe der Software OriginPro (OriginLab Corporation, USA) durchgeführt.

5.5 Mathematische Modellierungen

Die in Kapitel 3.5.2 beschriebenen mathematischen Modelle (Formel 6) wurden genutzt, um den scheinbaren Diffusionskoeffizienten D zu ermitteln. Dieser ist die einzige unbekannte Variable in den beschriebenen Gleichungen. Die experimentell ermittelten Freisetzungsdaten wurden in die entsprechenden Gleichungen eingesetzt und somit der scheinbare Diffusionskoeffizient D ermittelt. Auf Grundlage des zuvor ermittelten scheinbaren Diffusionskoeffizienten und mit Hilfe der mathematischen Modelle wurden anschließend Vorhersagen der Freisetzungsdaten vorgenommen und mit den experimentell ermittelten Freisetzungsdaten verglichen. Die Implementierung der mathematischen Modelle erfolgte mit Hilfe der Programmiersprache Python (Python Software Foundation, G. van Rossum). Der Algorithmus und das Python-Skript wurden durch Dr. Rakulan Sivanesapillai (Bayer AG) geschrieben und programmiert.

6 Literaturverzeichnis

- [1] V. Lura, A. Lura, J. Breitzkreutz and V. Klingmann, *The revival of the mini-tablets: Recent advancements, classifications and expectations for the future*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 210 (2025), 114655.
- [2] P. Lennartz and J. B. Mielck, *Minitabletting: improving the compactability of paracetamol*, International Journal of Pharmaceutics, 173 (1998), 75-85.
- [3] A. Aleksovski, R. Dreu, M. Gašperlin and O. Planinšek, *Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups*, Expert Opinion on Drug Delivery, 12 (1) (2014), 65-84.
- [4] B. Mitra, J. Chang, S.-J. Wu, C. N. Wolfe, R. L. Ternik, T. Z. Gunter and M. C. Victor, *Feasibility of mini-tablets as a flexible drug delivery tool*, International Journal of Pharmaceutics, 525 (1) (2017), 149-159.
- [5] K. Wening and J. Breitzkreutz, *Oral drug delivery in personalized medicine: unmet needs and novel approaches*, International Journal of Pharmaceutics, 404 (1-2) (2011), 1-9.
- [6] A. Hejduk and J. Lulek, *Dispensing of minitables - Has the problem been resolved?*, International Journal of Pharmaceutics, 619 (2022), 121666.
- [7] S. S. Davis, J. G. Hardy and J. W. Fara, *Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine*, Gut, 27 (1986), 886-892.
- [8] A. Lura and J. Breitzkreutz, *Manufacturing of mini-tablets. Focus and impact of the tooling system*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 72 (2022), 103357.
- [9] C. Tissen, K. Woertz, J. Breitzkreutz and P. Kleinebudde, *Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter*, International Journal of Pharmaceutics, 416 (1) (2011), 164-170.
- [10] L. Chen, Y. Lin, E. Irdam, N. Madden and F. Osei-Yeboah, *Improving the manufacturability of cohesive and poorly compactable API for direct compression of mini-tablets at high drug loading via particle engineering*, Pharmaceutical Research, 39 (12) (2022), 3185-3195.
- [11] V. Elezaj, A. Lura, L. Canha and J. Breitzkreutz, *Pharmaceutical development of film-coated mini-tablets with losartan potassium for Epidermolysis bullosa*, Pharmaceutics, 14 (3) (2022), 570.
- [12] J. Krause, L. Muller, D. Sarwinska, A. Seidlitz, M. Sznitowska and W. Weitschies, *3D Printing of mini tablets for pediatric use*, Pharmaceutics, 14 (2) (2021), 143.
- [13] G. Gorkem Buyukgoz, C. G. Kossor, S. Ji, M. Guvendiren and R. N. Dave, *Dose titration of solid dosage forms via FDM 3D-printed mini-tablets*, Pharmaceutics, 14 (11) (2022), 2305.
- [14] H. Windolf, R. Chamberlain, J. Breitzkreutz and J. Quodbach, *3D Printed mini-floating-polypill for parkinson's disease: Combination of levodopa, benserazid, and pramipexole in various dosing for personalized therapy*, Pharmaceutics, 14 (2022), 931.

- [15] I. Stoltenberg and J. Breitzkreutz, *Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) – A novel solid oral dosage form for paediatric use*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 78 (3) (2011), 462-469.
- [16] B. Coulibaly, M. Pritsch, M. Bountogo, P. E. Meissner, E. Nebie, C. Klose, M. Kieser, N. Berens-Riha, A. Wieser, S. B. Sirima, J. Breitzkreutz, R. H. Schirmer, A. Sie, F. P. Mockenhaupt, C. Drakeley, T. Bousema and O. Muller, *Efficacy and safety of triple combination therapy with artesunate-amodiaquine-methylene blue for falciparum malaria in children: a randomized controlled trial in Burkina Faso*, The Journal of Infectious Diseases, 211 (5) (2015), 689-697.
- [17] A. Lura, O. Luhn, J. Suarez Gonzales and J. Breitzkreutz, *New orodispersible mini-tablets for paediatric use – A comparison of isomalt with a mannitol based co-processed excipient*, International Journal of Pharmaceutics, 572 (2019), 118804.
- [18] M. Bajcetic, S. N. de Wildt, M. Dalinghaus, J. Breitzkreutz, I. Klingmann, F. B. Lagler, A. Keatley-Clarke, J. M. Breur, C. Male, I. Jovanovic, A. Szatmari, L. Ablonczy, B. B. Burckhardt, W. Cawello, K. Kleine, E. Obarcanin, L. Spatenkova, V. Swoboda, M. van der Meulen, P. Wagner, J. Walsh and S. Laer, *Orodispersible minitables of enalapril for use in children with heart failure (LENA): Rationale and protocol for a multicentre pharmacokinetic bridging study and follow-up safety study*, Contemp Clin Trials Commun, 15 (2019), 100393.
- [19] S. Laeer, W. Cawello, B. B. Burckhardt, L. Ablonczy, M. Bajcetic, J. M. Breur, M. Dalinghaus, C. Male, S. N. de Wildt, J. Breitzkreutz, M. Faisal, A. Keatley-Clarke, I. Klingmann and F. B. Lagler, *Enalapril and enalaprilat pharmacokinetics in children with heart failure due to dilated cardiomyopathy and congestive heart failure after administration of an orodispersible enalapril minitab (LENA-Studies)*, Pharmaceutics, 14 (6) (2022), 1163.
- [20] Y. Thabet, J. Walsh and J. Breitzkreutz, *Flexible and precise dosing of enalapril maleate for all paediatric age groups utilizing orodispersible minitables*, International Journal of Pharmaceutics 541 (1-2) (2018), 136-142.
- [21] A. Van Hecken, B. B. Burckhardt, F. Khalil, J. de Hoon, I. Klingmann, M. Herbots, S. Laeer, F. B. Lagler and J. Breitzkreutz, *Relative bioavailability of enalapril administered as orodispersible minitables in healthy adults*, Clin Pharmacol Drug Dev, 9 (2) (2020), 203-213.
- [22] J. Hu, R. Fitaihi, S. Abukhamees and H. E. Abdelhakim, *Formulation and characterisation of carbamazepine orodispersible 3D-printed mini-tablets for paediatric use*, Pharmaceutics, 15 (1) (2023), 250.
- [23] J. Breitzkreutz and J. Boos, *Paediatric and geriatric drug delivery*, Expert Opinion on Drug Delivery, 4 (1) (2007), 37-45.
- [24] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population, London (2006), European Medicines Agency EMEA/CHMP/PEG/194810/2005.
- [25] T. Nunn and J. Williams, *Formulation of medicines for children*, British Journal of Clinical Pharmacology, 59 (6) (2005), 674-6.

- [26] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, London (2013), European Medicines Agency, EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2.
- [27] World Health Organization, World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children Geneva (2023), World Health Organization.
- [28] European Medicines Agency, Needs for pediatric medicines, London (2006), European Medicines Agency, EMEA/377174/2006.
- [29] S. A. Thomson, C. Tuleu, I. C. Wong, S. Keady, K. G. Pitt and A. G. Sutcliffe, *Minitablets: new modality to deliver medicines to preschool-aged children*, Pediatrics, 123 (2) (2009), 235-238.
- [30] N. Spomer, V. Klingmann, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner and J. Breitzkreutz, *Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study*, Archives of Disease in Childhood, 97 (3) (2012), 283-286.
- [31] V. Klingmann, A. Seitz, T. Meissner, J. Breitzkreutz, A. Moeltner and H. M. Bosse, *Acceptability of uncoated mini-tablets in neonates - a randomized controlled trial*, The Journal of Pediatrics, 167 (4) (2015), 893-896.
- [32] V. Klingmann, H. Linderskamp, T. Meissner, E. Mayatepek, A. Moeltner, J. Breitzkreutz and H. M. Bosse, *Acceptability of multiple uncoated minitables in infants and toddlers: A randomized controlled trial*, The Journal of Pediatrics, 201 (2018), 202-207.
- [33] J. Münch, I. Sessler, H. M. Bosse, M. Wargenau, J. D. Dreesen, G. Loforese, N. J. A. Webb, R. Sivasubramanian, S. Reidemeister, P. Lustenberger and V. Klingmann, *Evaluating the acceptability, swallowability, and palatability of film-coated mini-tablet formulation in young children: Results from an open-label, single-dose, cross-over study*, Pharmaceutics, 15 (6) (2023), 1729.
- [34] J. Münch, T. Meissner, E. Mayatepek, M. Wargenau, J. Breitzkreutz, H. M. Bosse and V. Klingmann, *Acceptability of small-sized oblong tablets in comparison to syrup and mini-tablets in infants and toddlers: A randomized controlled trial*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 166 (2021), 126-134.
- [35] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Aqumeldi Summary of opinion Amsterdam (2023), European Medicines Agency, EMA/CHMP/209632/2023.
- [36] European Medicines Agency, Aqumeldi (enalapril) - An overview of Aqumeldi and why it is authorized in the EU, Amsterdam (2023), European Medicines Agency, EMA/429786/2023.
- [37] J. Zhao, D. Yin, J. Rowe, S. Badawy, F. Nikfar and P. Pandey, *Understanding the factors that control the quality of mini-tablet compression: Flow, particle size, and tooling dimension*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 107 (4) (2018), 1204-1208.
- [38] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 2.9.1 Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.

- [39] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 2.9.8 Bruchfestigkeit von Tabletten, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [40] M. Hermes, Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2012.
- [41] P. Kleinebudde, Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren, Sphäronisieren: Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung, Habilitation Christian-Albrechts-Universität Kiel, 1996.
- [42] D. Sieber, A. Lazzari, J. Quodbach and M. Pein, *Applicability of two automated disintegration apparatuses for rapidly disintegrating (mini) tablets*, Pharmaceutical Development and Technology, 22 (2) (2017), 198-205.
- [43] F. A. A. Mohamed, M. Roberts, L. Seton, J. L. Ford, M. Levina and Ali R. Rajabi-Siahboomi, *Film-coated matrix mini-tablets for the extended release of a water-soluble drug*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 41 (4) (2014), 623-630.
- [44] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 0478 Tabletten, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [45] K. G. Wagner, *Perorale Retardarzneiformen*, Pharmakon, 4 (2) (2016), 107-116.
- [46] R. Gandhi, L. C. Kaul and R. Panchagnula, *Extrusion and spheronization in the development of oral controlled-release dosage forms*, Pharmaceutical Science and Technology Today, 2 (1999), 160-170.
- [47] P. Colombo, *Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route*, Advanced Drug Delivery Reviews, 11 (1993), 37-57.
- [48] DA Aldermann, *A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage form.*, International Journal of Pharmaceutical Technology Production, 5 (1984), 1-9.
- [49] B. C. Lippold, *Expanding polymers for hydrogel- and hydrocolloid-embedding for sustained-release drug liberation*, Pharmazie in unserer Zeit, 20 (4) (1991), 179-185.
- [50] P. Colombo, R. Bettini, P. Santi and N. A. Peppas, *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance*, Pharmaceutical Science and Technology Today, 3 (2000), 198-204.
- [51] O. L. Freichel, Hydrokolloidretardarzneiformen mit endschleunigter Freisetzung, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf 2002.
- [52] C. Maderuelo, A. Zarzuelo and J. M. Lanao, *Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices*, Journal of Controlled Release, 154 (1) (2011), 2-19.
- [53] S. Zuleger and B. C. Lippold, *Polymer particle erosion controlling drug release. I. Factors influencing drug release and characterization of the release mechanism*, International Journal of Pharmaceutics, 217 (2001), 139-152.

- [54] K. Tahara, K. Yamamoto and T. Nishihata, *Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropylmethylcellulose 2910*, Journal of Controlled Release, 35 (1995), 59-66.
- [55] H. Bechgaard and G. H. Nielsen, *Controlled-release multiple-units and single-unit doses a literature review*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 4 (1) (1978), 53-67.
- [56] A. K. Tromp, *Multipartikuläre Minitabletten*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2019.
- [57] P. De Haan and C.F. Lerk, *Oral controlled release dosage forms. A review*, Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition, 6 (1984), 57-67.
- [58] Ali R. Rajabi-Siahboomi, *Multiparticulate Drug Delivery*, 1st edition, Advances in Delivery Science and Technology, Springer Verlag New York, 2017.
- [59] J. Siepmann and F. Siepmann, *Modeling of diffusion controlled drug delivery*, Journal of Controlled Release, 161 (2) (2012), 351-362.
- [60] R. W. Korsmeyer, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri and N. A. Peppas, *Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers* International Journal of Pharmaceutics, 15 (1983), 25-35.
- [61] N.A. Peppas, *Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers*, Pharmaceutica Acta Helvetiae, 60 (4) (1985), 110-111.
- [62] P. L. Ritger and N. A. Peppas, *A simple equation for description of solute release I. fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs*, Journal of Controlled Release, 2 (1987), 23-36.
- [63] Philip L. Ritger and Nikolaos A. Peppas, *A simple equation for description of solute release II. fickian and anomalous release from swellable devices*, Journal of Controlled Release, 5 (1987), 37-42.
- [64] T. Higuchi, *Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension*, Journal of Pharmaceutial Sciences, 50 (10) (1961), 874-875.
- [65] T. Higuchi, *Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices.*, Journal of Pharmaceutial Sciences, 52 (12) (1963), 1145-1149.
- [66] J. Siepmann and F. Siepmann, *Mathematical modeling of drug delivery*, International Journal of Pharmaceutics, 364 (2) (2008), 328-343.
- [67] S. Güreş, *Experimentelle Untersuchungen und mathematisch-theoretische Vorhersagen des Freisetungsverhaltens aus extrudierten Fettmatrices*, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2012.

- [68] P. Colombo, U. Conte, C. Caramella, A. Gazzaniga and A. La Manna, *Compressed polymeric mini-matrices for drug release control*, Journal of Controlled Release, 1 (1985), 283-289.
- [69] C. De Brabander, C. Vervaet, L. Fiermans and J. P. Remon, *Matrix mini-tablets based on starch/microcrystalline wax mixtures*, International Journal of Pharmaceutics, 199 (2000), 195-203.
- [70] C. M. Lopes, J. Manuel Sousa Lobo, P. Costa and J. F. Pinto, *Directly compressed mini matrix tablets containing Ibuprofen: Preparation and evaluation of sustained release*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 32 (1) (2008), 95-106.
- [71] M. Czajkowska, H. Kotłowska, A. Madanecka, M. Szczepanska, D. Doniza, A. Sosnowicz and M. Sznitowska, *Prolonged-release minitablets with carbamazepine –preliminary observations in vitro*, Journal of Pharmacy and Pharmacology 69 (2017), 471-479.
- [72] F. A. A. Mohamed, M. Roberts, L. Seton, J. L. Ford, M. Levina and Ali R. Rajabi-Siahboomi, *Production of extended release mini-tablets using directly compressible grades of HPMC*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 39 (2012), 1690-1697.
- [73] F. A. A. Mohamed, M. Roberts, L. Seton, J. L. Ford, M. Levina and Ali R. Rajabi-Siahboomi, *The influence of HPMC concentration on release of theophylline or hydrocortisone from extended release mini-tablets*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 39 (2012), 1167-1174.
- [74] A. Aleksovski, M. Luštrik, R. Šibanc and R. Dreu, *Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 75 (2015), 114-122.
- [75] R. Silva and M. L. Bruschi, *Mini-tablets as technological strategy for modified release of morphine sulfate*, Pharmaceutical Development and Technology, 27 (7) (2022), 766-772.
- [76] M. Roberts, D. Vellucci, S. Mostafa, C. Miolane and D. Marchaud, *Development and evaluation of sustained-release Compritol®888 ATO matrix mini-tablets*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 38 (9) (2011), 1068-1076.
- [77] I. Özgüney, D. Shuwisitkul and R. Bodmeier, *Development and characterization of extended release Kollidon® SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 73 (1) (2009), 140-145.
- [78] A. Aleksovski, P.-J. Van Bockstal, R. Roškar, T. Sovány, G. Regdon, T. De Beer, C. Vervaet and R. Dreu, *Comparison of metoprolol tartrate multiple-unit lipid matrix systems produced by different technologies*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 88 (2016), 233-245.
- [79] M. Ishida, K. Abe, M. Hashizume and M. Kawamura, *A novel approach to sustained pseudoephedrine release: differentially coated mini-tablets in HPMC capsules*, International Journal of Pharmaceutics, 359 (1-2) (2008), 46-52.

- [80] A. Lazzari, P. Kleinebudde and K. Knop, *Xanthan gum as a rate-controlling polymer for the development of alcohol resistant matrix tablets and mini-tablets*, International Journal of Pharmaceutics, 536 (1) (2018), 440-449.
- [81] Desitin Arzneimittel, Fachinformation Orfiril® long Hamburg (Stand Februar 2023).
- [82] E. Hagesaether, *Altered drug release from Orfiril® long following ethanol consumption – extent and consequences* Die Pharmazie - An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 73 (2018), 76-79.
- [83] STADAPHARM GmbH, Fachinformation Venlafaxin STADA® Hartkapseln retardiert, Bad Vilbel (Stand November 2020), STADAPHARM GmbH.
- [84] Jürgen Fritze, Barbara Schneider and Bernhard Weber, *Venlafaxin ist kein SSRI, sondern ein SNRI, und das ist relevant*, psychoneuro, 29 (2003), 240-244.
- [85] Medicines Evaluation Board, Public Assessment Report Scientific discussion Venlafaxin STADA 37.5 mg, 75 mg, 150 mg and 225 mg, prolonged-release capsules, hard, Utrecht (2019), College ter Beoordeling van Geneesmiddelen/ Medicines Evaluation Board, NL/H/3669/001-004/DC.
- [86] European Medicines Agency, Slenyto (melatonin) - An overview of Slenyto and why it is authorized in the EU London (2018), European Medicines Agency EMA/570422/2018.
- [87] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Melatonin (Slenyto®), Berlin (2019), Bundesärztekammer.
- [88] Infectopharm Arzneimittel und Consilium GmbH, Slenyto 1 mg/ 5 mg Retardtabletten Fachinformation, Heppenheim (Stand Juli 2023).
- [89] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Slenyto, London (2018), European Medicines Agency, EMA/556280/2018.
- [90] G. L. Amidon, H. Lennernäs, V. P. Shah and J. R. Crison, *A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability*, Pharmaceutical Research, 12 (1995), 413-420.
- [91] Food and Drug Administration, M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers Guidance for Industry, Silver Spring, MD (2021), Food and Drug Administration.
- [92] Committee for Medicinal Products for Human Use, ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers, (2020), European Medicines Agency, EMA/CHMP/ICH/493213/2018.
- [93] A. Dahan, J. M. Miller and G. L. Amidon, *Prediction of solubility and permeability class membership: provisional BCS classification of the world's top oral drugs*, AAPS Journal, 11 (4) (2009), 740-746.

- [94] R. Hardeland, S. R. Pandi-Perumal and D. P. Cardinali, *Melatonin*, The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 38 (3) (2006), 313-316.
- [95] *Melatonin*, Rote Liste® Service GmbH, 2023, <https://www.rote-liste.de/suche/melatonin> (zuletzt abgerufen am: 13.10.2024).
- [96] Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Fachinformation Circadin 2 mg Retardtabletten, Iserlohn (Stand September 2019), Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG.
- [97] S. Filali, C. Bergamelli, M. Lamine Tall, D. Salmon, D. Laleye, C. Dhelens, E. Diouf, C. Pivot and F. Pirot, *Formulation, stability testing, and analytical characterization of melatonin-based preparation for clinical trial*, Journal of Pharmaceutical Analysis, 7 (4) (2017), 237-243.
- [98] Therapeutic Goods Administration, Australian Public Assessment Report for Melatonin, Canberra (2009), Australian Government Department of Health and Aging, PM-2008-2125-1.
- [99] K. Nieber, *Carbamazepine*, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 129 (12) (2004), 627-629.
- [100] A. F. Ambrósio, P. Soares-da-Silva, C. M. Carvalho and A. P. Carvalho, *Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024**, Neurochemical Research 27 (2002), 121-130.
- [101] *Carbamazepin*, Rote Liste® Service GmbH, 2023, <https://www.rote-liste.de/suche/carbamazepin> (zuletzt abgerufen am: 13.10.2024).
- [102] J. N. Hemenway, K. Nti-Addae, V. R. Guarino and V. J. Stella, *Preparation, characterization and in vivo conversion of new water-soluble sulfenamide prodrugs of carbamazepine*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 17 (23) (2007), 6629-6632.
- [103] I. Kovacevic, J. Parojcic, I. Homsek, M. Tubic-Grozdanis and P. Langguth, *Justification of biowaiver for carbamazepine, a low soluble high permeable compound, in solid dosage forms based on IVIVC and gastrointestinal simulation*, Molecular Pharmaceutics, 6 (2008), 40-47.
- [104] I. J. Contreras-Garcia, N. Cardenas-Rodriguez, A. Romo-Mancillas, C. Bandala, S. R. Zamudio, S. Gomez-Manzo, B. Hernandez-Ochoa, J. G. Mendoza-Torreblanca and L. A. Pichardo-Macias, *Levetiracetam mechanisms of action: From molecules to systems*, Pharmaceutics, 15 (4) (2022), 475.
- [105] B. A. Lynch, N. Lambeng, P. Kensel-Hammes, S. M. Bajjalieh, Al. Matagne and B. Fuks, *The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam*, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101 (2004), 9861-9866.
- [106] *Levetiracetam*, Rote Liste® Service GmbH, 2023, <https://www.rote-liste.de/suche/levetiracetam> (zuletzt abgerufen am: 13.10.2024).
- [107] M. Petrusevska, S. Berglez, I. Krisch, I. Legen, K. Megusar, L. Peternel, B. Abrahamsson, R. Cristofolletti, D. W. Groot, S. Kopp, P. Langguth, M. Mehta, J. E. Polli, V. P. Shah and J. Dressman,

- Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Levetiracetam*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 104 (9) (2015), 2676-2687.
- [108] D. Mangelings, J. Saevels and Y. Vander Heyden, *Enantiomeric impurity determination of levetiracetam using capillary electrochromatography*, Journal of Separation Science, 29 (18) (2006), 2827-2836.
- [109] J. B. Dressman, G. L. Amidon, C. Reppas and V. P. Shah, *Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms* Pharmaceutical Research, 15 (1998), 11-22.
- [110] V. P. Shah, *Dissolution: A quality control test vs. a bioequivalence test*, Dissolution Technologies, 8 (4) (2001), 6-7.
- [111] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 2.9.3 Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [112] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, 711 Dissolution, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2018.
- [113] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 2.9.4 Wirkstofffreisetzung aus transdermalen Systemen, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [114] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, 724 Drug Release, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2018.
- [115] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 5.17.1 Empfehlungen zur Bestimmung der Wirkstoff-freisetzung, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [116] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 10.0/0350 Pankreas-Pulver, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [117] S. Klein, *The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug*, AAPS Journal, 12 (3) (2010), 397-406.
- [118] M. Vertzoni, J. Dressman, J. Butler, J. Hempenstall and C. Reppas, *Simulation of fasting gastric conditions and its importance for the in vivo dissolution of lipophilic compounds* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 60 (3) (2005), 413-417.
- [119] E. Jantravid, N. Janssen, C. Reppas and J. B. Dressman, *Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update*, Pharmaceutical Research, 25 (7) (2008), 1663-1676.
- [120] A. Fuchs, M. Leigh, B. Kloefer and J. B. Dressman, *Advances in the design of fasted state simulating intestinal fluids: FaSSIF-V3*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 94 (2015), 229-40.

- [121] G. Garbacz and S. Klein, *Dissolution testing of oral modified-release dosage forms*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 64 (7) (2012), 944-968.
- [122] E. S. Kostewicz, B. Abrahamsson, M. Brewster, J. Brouwers, J. Butler, S. Carlert, P. A. Dickinson, J. Dressman, R. Holm, S. Klein, J. Mann, M. McAllister, M. Minekus, U. Muenster, A. Mullertz, M. Verwei, M. Vertzoni, W. Weitschies and P. Augustijns, *In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 57 (2014), 342-366.
- [123] M. Minekus, P. Marteau, R. Havenaar and J. Huis in't Veld, *A multi-compartment dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine*, Alternative to Laboratory Animals, 23 (1995), 197-209.
- [124] J. Niessen, A. Lopez Marmol, R. Ismail, J. T. Schiele, K. Rau, A. Wahl, K. Sauer, O. Heinzerling, J. Breitzkreutz and M. Koziolk, *Application of biorelevant in vitro assays for the assessment and optimization of ASD-based formulations for pediatric patients*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 185 (2023), 13-27.
- [125] E. C. Thuenemann, G. Mandalari, G. T. Rich and R. M. Faulks, *The Impact of Food Bio-Actives on Gut Health: In Vitro and Ex Vivo Models* 1st edition, Chapter 6: Dynamic Gastric Model (DGM), Springer International Publishing AG, Switzerland, 2015.
- [126] M. Wickham, R. Faulks and C. Mills, *In vitro digestion methods for assessing the effect of food structure on allergen breakdown*, Molecular Nutrition & Food Research, 53 (8) (2009), 952-958.
- [127] M. J. S. Wickham, R. M. Faulks, J. Mann and G. Mandalari, *The design, operation, and application of a dynamic gastric model*, Dissolution Technologies, 19 (3) (2012), 15-22.
- [128] G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, W. Siegmund and W. Weitschies, *Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stress*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 70 (2) (2008), 421-428.
- [129] D. Cassilly, S. Kantor, L. C. Knight, A. H. Maurer, R. S. Fisher, J. Semler and H. P. Parkman, *Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy*, Neurogastroenterology and Motility, 20 (4) (2008), 311-319.
- [130] P. G. Dinning, P. A. Bampton, M. L. Kennedy, T. Kajimoto, D. Z. Lubowski, D. J. De Carle and I. J. Cook, *Basal pressure patterns and reflexive motor responses in the human ileocolonic junction*, American Journal of Physiology- Gastrointestinal Liver Physiology, 276 (2) (1999), 331-340.
- [131] G. Garbacz, G. M. Rappen, M. Koziolk and W. Weitschies, *Dissolution of mesalazine modified release tablets under standard and bio-relevant test conditions*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 67 (2) (2015), 199-208.
- [132] W. Weitschies, O. Kosch, H. Monnikes and L. Trahms, *Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination*

- of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms*, Advanced Drug Delivery Reviews, 57 (8) (2005), 1210-22.
- [133] G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziol, J. Mazgalski and W. Weitschies, *Release characteristics of quetiapine fumarate extended release tablets under biorelevant stress test conditions*, AAPS PharmSciTech, 15 (1) (2014), 230-236.
- [134] G. Garbacz and W. Weitschies, *Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 36 (5) (2010), 518-530.
- [135] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 2.9.29. Intrinsische Lösungsgeschwindigkeit Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [136] G. E. Amidon, W. I. Higuchi and N. F. H. Ho, *Theoretical and Experimental Studies of Transport of Micelle-Solubilized Solutes*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 71 (1981), 77-84.
- [137] J. H. Wood, J. E. Syarto and H. Letterman, *Improved holder for intrinsic dissolution rate studies*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 54 (7) (1965), 931-1080.
- [138] L. X. Yu, A. S. Carlin, G. L. Amidon and A. S. Hussain, *Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs*, International Journal of Pharmaceutics, 270 (1-2) (2004), 221-227.
- [139] P. Zakeri-Milani, M. Barzegar-Jalali, M. Azimi and H. Valizadeh, *Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 73 (1) (2009), 102-106.
- [140] Y. Yan, X.-L. Dai, J.-L. Jia, X.-H. Zhao, Z.-W. Li, T.-B. Lu and J.-M. Chen, *Crystal structures, stability, and solubility evaluation of two polymorphs of a 2:1 Melatonin–Piperazine cocrystal*, Crystal Growth & Design, 20 (2) (2019), 1079-1087.
- [141] U. Klancar, S. Baumgartner, I. Legen, P. Smrdel, N. J. Kampus, D. Krajcar, B. Markun and K. Kocevar, *Determining the polymer threshold amount for achieving robust drug release from HPMC and HPC matrix tablets containing a high-dose BCS class I model drug: in vitro and in vivo studies*, AAPS PharmSciTech, 16 (2) (2015), 398-406.
- [142] C. Alvarez-Lorenzo, E. Castro, J. L. Gómez-Amoza, R. Martínez-Pacheco, C. Souto and A. Concheiro, *Intersupplier and interlot variability in hydroxypropyl celluloses: implications for theophylline release from matrix tablet*, Pharmaceutica Acta Helvetica, 73 (1998), 113-120.
- [143] K. V. Ranga Rao, K. P. Devi and P. Buri, *Cellulose matrices for zero-order release of soluble drugs*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 14 (15-17) (1988), 2299-2320.
- [144] B. Sasa, P. Odon, S. Stane and K. Julijana, *Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 27 (4) (2006), 375-383.

- [145] F. A. Mohamed, M. Roberts, L. Seton, J. L. Ford, M. Levina and A. R. Rajabi-Siahboomi, *The effect of HPMC particle size on the drug release rate and the percolation threshold in extended-release mini-tablets*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 41 (1) (2015), 70-78.
- [146] F. Eisenacher, G. Garbacz and K. Mader, *Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 88 (3) (2014), 778-786.
- [147] S. Paul and C. C. Sun, *Gaining insight into tablet capping tendency from compaction simulation*, International Journal of Pharmaceutics, 524 (1-2) (2017), 111-120.
- [148] K. G. Pitt, R. J. Webber, K. A. Hill, D. Dey and M. J. Gamlen, *Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses*, Powder Technology, 270 (2015), 490-493.
- [149] Europäisches Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln, Europäisches Arzneibuch, 10. Auflage, 2.9.40 Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen, Europäischer Rat, Straßburg, Frankreich, 2020.
- [150] V. Bühler, Kollidon - Polyvinylpyrrolidonexcipients for the pharmaceutical industry, 2008.
- [151] M. Martin-Pastor and E. Stoyanov, *Mechanism of interaction between hydroxypropyl cellulose and water in aqueous solutions: Importance of polymer chain length*, Journal of Polymer Science, 58 (12) (2020), 1632-1641.
- [152] Jürgen Siepmann, H. Kranz, N.A. Peppas and R. Bodmeier, *Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles*, International Journal of Pharmaceutics, 201 (2000), 151-164.
- [153] L. S. C. Wan and K. P. P. Prasad, *Effect of microcrystalline cellulose and cross-linked sodium carboxymethylcellulose on the properties of tablets with methylcellulose as a binder*, International Journal of Pharmaceutics, 41 (1988), 159-167.
- [154] C.F. Lerk, G. K. Bolhuis and A. H. de Boer, *Effect of microcrystalline cellulose on liquid penetration in and disintegration of directly compressed tablets* Journal of Pharmaceutical Sciences, 68 (2) (1978), 205-211.
- [155] James L. Ford, Michael H. Rubinstein and John E. Hogan, *Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices*, International Journal of Pharmaceutics, 24 (1985), 327-338.
- [156] James L. Ford, Michael H. Rubinstein and John E. Hogan, *Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose*, International Journal of Pharmaceutics, 24 (1985), 339-350.
- [157] James L. Ford, Michael H. Rubinstein and John E. Hogan, *Dissolution of a poorly water soluble drug, Indomethacin, from hydroxypropylmethylcellulose controlled release tablets*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 24 (1985), 327-338.

- [158] V. M. Velasco, J. L. Ford, P. Rowe and Ali R. Rajabi-Siahboomi, *Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets*, Journal of Controlled Release, 57 (1999), 75-85.
- [159] S. T. Nase, W. L. Vargas, A. A. Abatan and J. J. McCarthy, *Discrete characterization tools for cohesive granular material*, Powder Technology, 116 (2001), 214-223.
- [160] S. Kim, M. Cheikhali and R. N. Dave, *Decoding fine API agglomeration as a key indicator of powder flowability and dissolution: Impact of particle engineering*, Pharmaceutical Research, 39 (12) (2022), 3079-3098.
- [161] Z. Huang, W. Xiong, K. Kunnath, S. Bhaumik and R. N. Dave, *Improving blend content uniformity via dry particle coating of micronized drug powders*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 104 (2017), 344-355.
- [162] K. Mitchell, J. L. Ford, D. J. Armstrong, P. N. C Elliott, J. E. Hogan and C. Rostron, *The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets*, International Journal of Pharmaceutics, 100 (1993), 175-179.
- [163] M. E. Campos-Aldrete and L. Villafuerte-Robles, *Influence of viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets*, International Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 43 (1997), 173-178.
- [164] P. W. S. Heng, L. W. Chan, M. G. Easterbrook and X. Li, *Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets*, Journal of Controlled Release, 76 (2001), 39-49.
- [165] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, 1062 Tablet Compression Characterization, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2018.
- [166] E. Ryshkewitch, *Compression strength of porous sintered alumina and zirconia*, Journal of the American Ceramic Society, 36 (2) (1953), 65-68.
- [167] C. C. Sun, *Microstructure of tablet - pharmaceutical significance, assessment, and engineering*, Pharmaceutical Research, 34 (5) (2017), 918-928.
- [168] P. Giunchedi, L. Maggi, U. Conte and A. La Manna, *Linear extended release of water-insoluble drug, carbamazepine, from erodible matrices*, International Journal of Pharmaceutics, 94 (1993), 15-22.
- [169] G. K. Nandhra, P. Chaichanavichkij, M. Birch and S. M. Scott, *Gastrointestinal transit times in health as determined using ingestible capsule systems: A systematic review*, J Clin Med, 12 (16) (2023).
- [170] F. J. Varum, H. A. Merchant and A. W. Basit, *Oral modified-release formulations in motion: the relationship between gastrointestinal transit and drug absorption*, International Journal of Pharmaceutics, 395 (1-2) (2010), 26-36.

- [171] M. Koziolok, F. Schneider, M. Grimm, C. Modebeta, A. Seekamp, T. Roustom, W. Siegmund and W. Weitschies, *Intragastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies*, Journal of Controlled Release, 220 (Pt A) (2015), 71-78.
- [172] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, Carbamazepine Extended-Release Tablets The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2018.
- [173] J. Dressman, *Evolution of dissolution media over the last twenty years*, Dissolution Technologies, 21 (3) (2014), 6-10.
- [174] V. P. Shah, J. J. Konecny, R. L. Everett, B. McCullough, A. C. Noorizadeh and J. P. Skelly, *In vitro dissolution profile of water-insoluble drug dosage forms in the presence of surfactants*, Pharmaceutical Research, 6 (1989), 612-618.
- [175] B. Abrahamsson, K. Roos and J. Sjogren, *Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 25 (6) (1999), 765-71.
- [176] A. Diakidou, M. Vertzoni, B. Abrahamsson, J. Dressman and C. Reppas, *Simulation of gastric lipolysis and prediction of felodipine release from a matrix tablet in the fed stomach*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 37 (2) (2009), 133-40.
- [177] A. Nokhodchi and K. Asare-Addo, *Drug release from matrix tablets: physiological parameters and the effect of food*, Expert Opinion on Drug Delivery, 11 (9) (2014), 1401-1418.
- [178] H Vrbanc, J Trontelj, Š. Kalčič and I. Legen, *Mechanistic study of model drug release from HPMC matrices in fed gastric media*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 60 (2020), 102034.
- [179] H. Vrbanc and A. Krese, *The influence of different mechanical stress on the release properties of HPMC matrix tablets in sucrose-NaCl media*, Journal of Drug Delivery Science and Technology, 54 (2019), 101246.
- [180] S. Goldoosian, V. Mohilyuk, A. Dashevskiy and R. Bodmeier, *Gel strength of hydrophilic matrix tablets in terms of in vitro robustness*, Pharmaceutical Research, 38 (7) (2021), 1297-1306.
- [181] G. Garbacz, B. Golke, R. S. Wedemeyer, M. Axell, E. Soderlind, B. Abrahamsson and W. Weitschies, *Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 38 (2) (2009), 147-55.
- [182] G. Rekhi Singh, R. V. Nellore, A. S. Hussain, L. G. Tillman, H. J. Malinowski and L. L. Augsburger, *Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets*, Journal of Controlled Release, 59 (1999), 327-342.
- [183] A. Aguilar-de-Leyva, C. Cifuentes, A. R. Rajabi-Siahboomi and I. Caraballo, *Study of the critical points and the role of the pores and viscosity in carbamazepine hydrophilic matrix tablets*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 80 (1) (2012), 136-42.

- [184] E. Wollmer, A. L. Ungell, J. M. Nicolas and S. Klein, *Review of paediatric gastrointestinal physiology relevant to the absorption of orally administered medicines*, Advanced Drug Delivery Reviews, 181 (2022), 114084.
- [185] S. Gures, F. Siepmann, J. Siepmann and P. Kleinebudde, *Drug release from extruded solid lipid matrices: theoretical predictions and independent experiments*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 80 (1) (2012), 122-129.
- [186] J. Siepmann, Y. Karrouit, M. Gehrke, F.K. Penz and F. Siepmann, *Predicting drug release from HPMC/lactose tablets*, International Journal of Pharmaceutics, 441 (1-2) (2013), 826-834.
- [187] J. Siepmann and N. A. Peppas, *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)*, Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (20), 139-157.
- [188] T. J Roseman and W. I. Higuchi, *Release of medroxyprogesterone acetate from silicone polymer*, Journal of Pharmaceutial Sciences, 59 (353-357) (1970), 353-357.
- [189] T. J Roseman, *Release of steroids from silicone polymer*, Journal of Pharmaceutial Sciences, 61 (1972), 46-50.
- [190] J. C. Fu, C. Hagemer and D. L. Moyer, *A unified mathematical model for diffusion from drug-polymer composite tablets*, Journal of Biomedical Materials Research, 10 (1976), 743-758.
- [191] K. Mitchell, J. L. Ford, D. J. Armstrong, P. N. C Elliott, J. E. Hogan and C. Rostron, *The influence of drugs on the properties of gels and swelling characteristics of matrices containing methylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose*, International Journal of Pharmaceutics, 100 (1993), 165-173.
- [192] J. E. Möckel and B. C. Lippold, *Zero-order release from hydrocolloidal matrices*, Pharmaceutical Research, 10 (1993).
- [193] R. Gurny, E. Doelker and N. A. Peppas, *Modelling of sustained release of water soluble drugs from porous, hydrophobic polymers*, Biomaterials, 3 (1982), 27-32.
- [194] P. Colombo, A. Gazzaniga, C. Caramella, U. Conte and A. La Manna, *In vitro programmable zero-order release drug delivery system*, Acta Pharmaceutica Technologica 33 (1987), 15-20.
- [195] D. S. Roy and B. D. Rohera, *Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 16 (2002), 193-199.
- [196] H. Van Nguyen, V. H. Nguyen and B. J. Lee, *Dual release and molecular mechanism of bilayered aceclofenac tablet using polymer mixture*, International Journal of Pharmaceutics, 515 (1-2) (2016), 233-244.
- [197] P. M. Fechner, S. Wartewig, A. Kiesow, A. Heilmann, P. Kleinebudde and R. H. Neubert, *Interaction of water with different cellulose ethers: a Raman spectroscopy and environmental*

- scanning electron microscopy study*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 57 (6) (2005), 689-698.
- [198] R. Bettini, P. Colombo, G. Massimo, P. L. Catellani and T. Vitali, *Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2 (1994), 213-219.
- [199] T. D. Reynolds, S. H. Gehrke, A. S. Hussain and L. Shenouda, *Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 87 (1998), 1115-1123.
- [200] P. Colombo, P. L. Catellani, N. A. Peppas, L. Maggi and U. Conte, *Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release - New dimensionless number to describe the swelling and release behavior* International Journal of Pharmaceutics, 88 (1992), 99-109.
- [201] N. A. Peppas and J. J. Sahlin, *A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation*, International Journal of Pharmaceutics, 57 (1989), 169-172.
- [202] B. Narasimhan and N. A. Peppas, *Molecular analysis of drug systems controlled by dissolution of polymer carrier*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 86 (1997), 297-304.
- [203] N. A. Peppas and B. Narasimhan, *Mathematical models in drug delivery: How modeling has shaped the way we design new drug delivery systems* Journal of Controlled Release, 190 (2014), 75-81.
- [204] S. M. Kelly, A. K. Upadhyay, A. Mitra and B. Narasimhan, *Analyzing drug release kinetics from water-soluble polymers*, Industrial & Engineering Chemical Research, 58 (2019), 7428-7437.
- [205] J. T. Fell and J.M. Newton, *Determination of tablet strength by the diametral-compression test*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 59 (5) (1970), 688-691.
- [206] Biorelevant, *FaSSIF Dissolution Guide NV 2.0*. Biorelevant®: London.
- [207] The United States Pharmacopeial Convention, USP 41, Melatonin Tablets, The United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD, 2018.
- [208] P. Langguth, G. Fricker and H. Wunderli-Allenspach, *Biopharmazie*, 1. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2004.

7 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz für die Aufnahme in den Arbeitskreis und die Möglichkeit, dieses spannende Promotionsthema zu bearbeiten. Vielen Dank für die fachliche Unterstützung und die konstruktiven Diskussionen. Vielen Dank, dass Sie mir stets Mut zugesprochen haben – insbesondere zu Beginn der Promotion, als noch nicht klar war, ob und wie sich die Fragestellung erfolgreich bearbeiten lässt, waren Ihre aufmunternden Worte eine große Motivation.

Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens und die konstruktiven Diskussionen zum Thema meiner Promotionsarbeit im Rahmen der jährlichen Doktorandenvorträge sowie der DDIC-Vorträge.

Stellvertretend für die INVITE GmbH und dem Konsortium „Drug Delivery Innovation Center“ danke ich Dr. Ildikó Terebesi für die Ermöglichung dieser Arbeit. Mein Dank gilt auch Dr. Werner Hoheisel und Dr. Uwe Münster, die diese Arbeit seitens der INVITE GmbH betreut haben. Ein weiterer Dank geht an die Betreuerinnen und Betreuer der Industriepartner: Dr. Susanne Skrabs (Bayer AG), Dr. Anne Faure (Johnson & Johnson), Dr. Markus Riehl (Merck KGaA) und Dr. Christophe Huygens (UCB). Vielen Dank für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Anregungen. Auch Dr. Edmont Stoyanov (Nisso Chemical Europe GmbH) danke ich für die hilfreichen Ratschläge, die wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben sowie für die Bereitstellung der erforderlichen Materialien. Ein weiterer Dank geht an Dr. Adrian Funke und Dr. Rakulan Sivanesapillai für die Unterstützung bei der Durchführung der mathematischen Modellierungen und für die Programmierung des Python-Skriptes. Danke auch an alle weiteren Partner des DDIC für die Unterstützung mit Ratschlägen, Tipps und Materialien.

Meinen Bürokolleginnen Annika Frings, Dr. Lena Hoffmann und Jennifer Kuck danke ich für die gemeinsame Zeit am Institut. Ich danke euch für die vielen schönen Stunden, die wir gemeinsam im „Eventbüro 00.28“, aber auch bei privaten Unternehmungen miteinander verbracht haben. Die Gewissheit, dass ich stets eine von euch im Büro antreffen konnte, hat so manch grauen Tag aufgeheitert.

Maximilian Schulz danke ich für viele fachliche und auch nicht-fachliche Gespräche. Deine Ideen und Vorschläge waren stets eine große Hilfe. Vielen Dank für die hervorragende Zusammenarbeit im Labor, die Unterstützung bei der Datenauswertung und für die gemeinsame Zeit am Institut.

Vielen Dank an alle aktuellen und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Institutes für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf für die gute Zusammenarbeit und die vielen schönen Events, die wir miteinander verbracht haben. Ich wünsche euch alles Gute für eure Zukunft.

Juliane Maushagen danke ich dafür, dass du nun schon seit vielen Jahren eine wichtige Wegbegleiterin und Freundin bist. Auch wenn uns viele Kilometer voneinander trennen, warst du durch dein offenes Ohr und die regelmäßigen Telefonate, in denen ich auch mal Frust abladen durfte, stets eine große Stütze während der intensiven Promotionszeit.

Markus, ich danke dir für deine liebevolle Unterstützung, deinen Zuspruch, deine Geduld und deinen Optimismus. Mit deiner ruhigen Art hast du mir insbesondere in schwierigen Zeiten viel Motivation und Kraft gegeben. Danke, dass du mir Rückhalt in jeder Lebenslage gibst und wir unseren Weg gemeinsam gehen.

Abschließend möchte ich meinen größten Dank meiner Familie aussprechen. Ein besonderer Dank geht an meine Schwester Johanna – danke, dass ich mich immer auf dich verlassen kann.

Mein größter Dank gebührt jedoch meinen Eltern. Ich bin sehr dankbar für eure bedingungslose und immer fortwährende Unterstützung. Ihr habt mir stets alles ermöglicht, mir viele Wege geebnet und Türen geöffnet. Ohne euch wären das Pharmaziestudium und die Promotion nicht möglich gewesen und ich stünde heute nicht an diesem besonderen Punkt in meinem Leben. Ich weiß, dass ich immer auf euch zählen kann – dafür danke ich euch von Herzen.

8 Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides Statt gemäß § 5 Abs. 1 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Arbeit wurde in dieser oder ähnlicher Form noch bei keiner anderen Fakultät eingereicht.

Clara Maria Grawe