

**Freisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten –
Untersuchung von Einflussfaktoren und Entwicklung
einer magenverweilzeitunabhängig freisetzenden
Formulierung**



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Ann-Kathrin Menge

Kiel 2016

Erster Gutachter: Prof. Dr. Hartwig Steckel
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Thomas Kunze

Tag der mündlichen Prüfung: 04. Juli 2016
Zum Druck genehmigt: 04. Juli 2016

gez. Prof. Dr. Wolfgang J. Duschl, Dekan

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

A. Menge & H. Steckel (2015):

Modification of Eudragit L 30 D-55 coated tablets to reduce the effect of residence time in acid on drug release. *42nd CRS Annual Meeting & Exposition*, Edinburgh.

Meiner Familie gewidmet

Das Studieren lehrt uns die Regel – das Leben die Ausnahmen.
Johannes Mario Simmel

Das Fehlen einer besonderen Kennzeichnung oder eines entsprechenden Hinweises auf ein Warenzeichen, ein Gebrauchsmuster oder einen Patentschutz lässt nicht den Schluss zu, dass über die in dieser Arbeit angegebenen Dinge frei verfügt werden kann.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung	1
1.1	Einleitung.....	1
1.2	Zielsetzung.....	3
2	Theoretischer Teil	4
2.1	Magensaftresistente Arzneiformen	4
2.1.1	Therapeutischer Ansatz.....	4
2.1.2	Funktionsweise.....	5
2.1.3	Verwendete Überzugsmaterialien	7
2.1.3.1	Magensaftresistente Acrylsäure-Polymere	9
2.1.4	Herstellung von magensaftresistenten Filmtabletten.....	10
2.2	Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten	12
2.2.1	Mechanismen der Wirkstofffreisetzung.....	12
2.2.2	Einflussfaktoren	14
2.2.2.1	Magenverweilzeit.....	14
3	Materialien	17
3.1	Kernbestandteile.....	17
3.1.1	Paracetamol.....	17
3.1.2	Silifizierte mikrokristalline Cellulose	18
3.1.3	Sonstige Bestandteile	18
3.2	Filmbestandteile.....	19
3.2.1	Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)	19
3.2.1.1	Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30%.....	20
3.2.1.2	Acryl-EZE II	21
3.2.2	Sonstige Bestandteile	21

4	Methoden	23
4.1	Präparative Methoden	23
4.1.1	Herstellung der Filmtabletten.....	23
4.1.1.1	Herstellung der Pulvermischungen.....	23
4.1.1.2	Tablettierung.....	24
4.1.1.3	Coating.....	25
4.1.1.3.1	Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE 30 DP	26
4.1.1.3.2	Acryl-EZE II	28
4.2	Analytische Methoden	29
4.2.1	Charakterisierung der Tabletten.....	29
4.2.1.1	Bruchfestigkeit	29
4.2.1.2	Zerfallszeit.....	29
4.2.1.3	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	30
4.2.1.4	Filmstärke	30
4.2.1.5	Säureaufnahme	32
4.2.2	Freisetzungsuntersuchungen	33
4.2.2.1	Paracetamol-Bestimmung mittels UV/Vis-Spektroskopie.....	33
4.2.2.2	Freisetzungsapparatur.....	33
4.2.2.2.1	Freisetzungsmedien.....	36
4.2.3	Bestimmung der Pufferkapazität	37
4.3	Statistische Methoden.....	39
5	Praktischer Teil.....	41
5.1	Qualifizierung der Paracetamol-Analytik	41
5.2	Entwicklung der Standard-Filmtabletten	47
5.2.1	Herstellung der Kerne.....	47
5.2.2	Herstellung der Filmtabletten.....	50

5.2.3	Charakterisierung der Filmtabletten	53
5.2.4	Untersuchung kritischer Prozessparameter.....	55
5.2.4.1	Nachtrocknen im Coater.....	55
5.2.4.2	Curingdauer.....	58
5.2.4.3	Curingtemperatur	61
5.2.4.4	Zusammenfassung & Diskussion	63
5.2.5	Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methoden	64
5.3	Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die Freisetzung.....	69
5.3.1	Freisetzungabhängige Einflüsse	69
5.3.1.1	Einfluss der Verweildauer im sauren Milieu.....	69
5.3.1.2	Einfluss des pH-Wertes der Vorbehandlung	72
5.3.1.3	Einfluss unterschiedlicher Puffersysteme als Freisetzungsmilieu	73
5.3.1.4	Zusammenfassung & Diskussion	75
5.3.2	Formulierungsabhängige Einflüsse	80
5.3.2.1	Einfluss der Filmdicke.....	80
5.3.2.2	Einfluss des verwendeten Polymers	85
5.3.2.3	Einfluss verschiedener Kernkomponenten	90
5.3.2.3.1	Herstellung der Kerne mit saurer oder basischer Komponente	91
5.3.2.3.2	Freisetzung der Filmtabletten mit unterschiedlichen Kernkomponenten.....	94
5.3.2.4	Zusammenfassung & Diskussion	99
5.4	Entwicklung einer verweilzeitunabhängig freisetzenen Filmformulierung.....	106
5.4.1	Einleitung und zugrundeliegende Idee	106
5.4.2	Einstellung der Sprühdispersion auf unterschiedliche pH-Werte	106
5.4.3	Verwendung von Puffersystemen zur Herstellung der Sprühsuspension... ..	107

5.4.4	Verwendung von Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 zur Herstellung der Sprühdispersion.....	111
5.4.4.1	Freisetzung von Kernen mit 10 % Zitronensäurezusatz und modifizierten Filmüberzug.....	117
5.4.5	Zusammenfassung & Diskussion	118
6	Zusammenfassung der Arbeit	121
7	Abstract	124
8	Anhang	126
8.1	Verwendete Abkürzungen	126
8.2	Verwendete Substanzen	128
9	Literaturverzeichnis	130

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Einleitung

Das Überziehen von Arzneiformen hat bereits eine lange Tradition. Schon im Mittelalter wurden getrocknete Pflanzenteile wie beispielsweise Anissamen in Zucker dragiert. Damals stand allerdings eher der kulinarische und nicht der medizinische Zweck im Vordergrund. Im Zuge der Entwicklung der Tablette sowie von Tablettenpressen und des extern angetriebenen Dragierkessels wurde im 19. Jahrhundert auch die Entwicklung von Dragees weiter vorangetrieben. Im 20. Jahrhundert wurde das Überziehen von Pellets und Tabletten in der Wirbelschicht möglich und es wurde der klassische Dragierkessel durch die Verwendung von perforierten Kesseln weiterentwickelt, was das Überziehen von Tabletten mit Polymeren ermöglichte.

Ein zunehmender Wechsel von klassischer Zuckerdragierung zur Herstellung von Filmtabletten mit Polymeren als Überzugsmaterialien fand im 21. Jahrhundert statt, wobei der erste echte Filmüberzug auf Tabletten 1953 aus organischer Lösung von Hydroxypropylmethylcellulose erfolgte. Allerdings wurden durch steigendes Umweltbewusstsein und verbesserten Arbeitsschutz im Rahmen des Clean Air Acts der amerikanischen Umweltbehörde 1970 viele organische Lösungsmittel verboten, sodass zunehmend vom Überziehen aus organischen Lösungen auf wässrige Dispersionen gewechselt wurde (Kumpugdee-Vollrath und Krause, 2011).

Die Gründe für das Überziehen von Arzneiformen sind sehr vielfältig. So kann zum Beispiel die mechanische Festigkeit der Tablette verbessert oder es können ein schlechter Geschmack oder Geruch des enthaltenen Wirkstoffes kaschiert werden. Durch einen funktionellen Filmüberzug kann aber auch die Wirkstofffreisetzung modifiziert werden. Eine wichtige Art der Modifizierung sind dabei magensaftresistente Überzüge. Durch einen magensaftresistenten Filmüberzug wird erreicht, dass die Tablette nicht schon im Magensaft zerfällt und der Wirkstoff bereits hier freigesetzt wird, sondern dass ein Tablettenzerfall und damit die Wirkstofffreisetzung erst im Dünndarm stattfinden. Das erste Mal schriftlich erwähnt wurde ein magensaftresistenter Film bereits 1884 von Paul

Unna, einem Arzt aus Hamburg. Er beschrieb das Überziehen von Pillen mit Keratin, das erst im Dünndarm verdaut wird (Kumpugdee-Vollrath und Krause, 2011; Bauer et al., 1988). Weitere früher verwendete Polymere sind Schellack sowie Gelatine, wobei diese ebenso wie das Keratin als magensaftresistenter Überzug nur noch von historischem Wert sind (Kendall und Basit, 2006). Aufgrund der eigentlich ungeeigneten Verwendung von natürlichen Polymeren wie Schellack als magensaftresistenter Überzug aufgrund ihrer hohen Chargen-Variabilität und der Tatsache, dass damals der Prozess des Überziehens nur wenig verstanden war, nahm die Zahl der magensaftresistenten Arzneiformen in den 1960er-Jahren ab und sie galten als die unzuverlässigsten Arzneiformen auf dem Markt. Mit wachsendem Erkenntnisstand über den Coating-Prozess und dem Bewusstsein, dass nur ein gut validierter und verstandener Prozess zu einem angemessenen Produkt führt, nahm die Anzahl der magensaftresistenten Arzneiformen auf dem Markt wieder zu (Hogan, 1995b). Auch die mittlerweile mögliche reproduzierbare Herstellung teil-/synthetischer magensaftresistenter Polymere trug dazu bei. Heutzutage sind magensaftresistente Arzneiformen vom Markt nicht mehr wegzudenken. Der Effekt der Magensaftresistenz der Polymere beruht dabei heutzutage auf einer pH-abhängigen Löslichkeit. Im sauren Magensaft ist das Polymer unlöslich, während es sich im höheren pH-Wert des Dünndarms durch Salzbildung auflösen beginnt, wodurch eine spontane Wirkstofffreisetzung ermöglicht wird.

Magensaftresistente Arzneiformen sind Arzneiformen, deren Komplexität häufig unterschätzt wird. Bereits Münzel stellte 1963 fest, dass der Begriff der „Magensaftresistenz“ nicht als ein absoluter Begriff verstanden werden darf. Auch durch magensaftresistente Filme kann Flüssigkeit eindringen, was zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Wirkstofffreisetzung trotz nicht-zerfallener Tablette im Magen führen kann (Münzel, 1963). Zudem wird die Wirkstofffreisetzung nicht nur vom umgebenden pH-Wert beeinflusst, sondern von vielen Faktoren sowohl auf Seiten der Formulierung als auch durch die physiologischen Gegebenheiten im Magen-/Darmtrakt des Patienten. Der Verlust der Magensaftresistenz beziehungsweise eine Veränderung der Wirkstofffreisetzung können dabei zu schwerwiegenden Konsequenzen für den Patienten führen. Durch den Verlust der Magensaftresistenz kann beispielsweise ein Arzneistoff bereits im Magen freigesetzt werden, sodass es zu lokalen Reizungen der

Magenschleimhaut kommen kann. Auch ist ein Inaktivieren eines säure-labilen Wirkstoffes in der Tablette möglich (Hogan, 1995b).

Während die formulierungsabhängigen Faktoren in der Entwicklung der Arzneiform berücksichtigt werden können, sind dagegen die physiologischen Gegebenheiten nicht zu beeinflussen und können im schlimmsten Falle zu einem Versagen der Arzneiform führen. Ein wesentlicher Einflussfaktor ist dabei die Magenverweilzeit der Arzneiform, die von vielen Faktoren wie beispielsweise der Nahrung, dem Geschlecht und bestimmten Erkrankungen abhängig ist. Mit zunehmender Verweildauer nimmt die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung zu. So kommt es zusätzlich zu einer verzögerten Entleerung der Arzneiform in den Dünndarm, durch ein verspätetes Auflösen des Films, zu einer noch weiter verzögerten Wirkstofffreisetzung, sodass der Wirkstoff unter Umständen nicht mehr resorbiert werden kann. Dies kann zu einer Unterschreitung der therapeutisch notwendigen Konzentration an Arzneistoff im Körper führen (Deshpande et al., 1996; Schepky, 1980; Ibekwe et al., 2006).

1.2 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, verschiedene Einflussfaktoren auf die Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten zu untersuchen. Dabei werden sowohl Faktoren auf Seiten der Formulierung betrachtet als auch physiologisch bedingte, wobei ein Schwerpunkt auf den Einfluss der Magenverweilzeit der Tablette gelegt wird.

Außerdem soll eine Formulierung entwickelt werden, die keine verweilzeitabhängige Wirkstofffreisetzung zeigt. Durch eine Modifizierung der Filmzusammensetzung soll die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung unabhängig von der Magenverweilzeit werden. Dadurch soll sichergestellt werden, dass der Wirkstoff in dem gewünschten Darmabschnitt freigesetzt wird und dadurch Unterschreitungen der therapeutisch nötigen Konzentration besser vermieden werden können.

2 Theoretischer Teil

2.1 Magensaftresistente Arzneiformen

2.1.1 Therapeutischer Ansatz

Magensaftresistente Tabletten zählen nach dem Europäischen Arzneibuch zu den Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung. Sie werden heutzutage durch das Überziehen mit einem geeigneten Polymerfilm hergestellt, der sich im sauren pH-Wert des Magens nicht löst, sondern erst aufgrund des dort höheren pH-Wertes im Darm. Es gibt unterschiedlichste Gründe für die Herstellung von magensaftresistenten Arzneiformen:

- Schutz des Wirkstoffes vor Magensaft oder Verdauungsenzymen
- Schutz des Magens vor Wirkstoffen, die die Magenschleimhaut reizen
- Schutz vor Wirkstoffen, die Übelkeit und Erbrechen auslösen
- gezielte Steuerung der Wirkstofffreisetzung in bestimmten Darmabschnitten mit optimaler Resorption
- Lokalbehandlung durch hohe Wirkstoffkonzentrationen im Darm

Manche Wirkstoffe, wie zum Beispiel das Enzym Pankreatin, sind säurelabil und können durch den Magensaft irreversibel inaktiviert werden. Andererseits kann durch einen magensaftresistenten Film auch der Magen vor dem Wirkstoff geschützt werden, wie es zum Beispiel bei nichtsteroidalen Antirheumatika zur Anwendung kommt. Möchte man eine lokale Therapie im Darm beispielsweise mit Anthelmintika erreichen, kann man dort durch die Anwendung von magensaftresistenten Arzneiformen hohe Konzentrationen an Wirkstoff erzielen. Aber auch eine gezielte Wirkstofffreisetzung im Dickdarm, zum Beispiel bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, ist durch einen magensaftresistenten Überzug möglich (Bauer et al., 1988; Schmidt und Teuber, 1991; Hogan, 1995b).

2.1.2 Funktionsweise

Die Funktionsweise von magensaftresistenten Filmüberzügen beruht auf einer pH-abhängigen Löslichkeit des verwendeten Polymers.

Der Hauptbestandteil des Magensaftes ist Salzsäure, weswegen im nüchternen Magen ein saurer pH-Wert von 1 – 2 herrscht. Der niedrige pH-Wert verhindert das Wachstum von Bakterien und sorgt durch eine Denaturierung von Proteinen aus der Nahrung zu einer Erleichterung der Verdauung. Durch das im Pankreassekret enthaltene Bicarbonat wird im Dünndarm der saure pH-Wert des Chymus aus dem Magen neutralisiert und steigt an. Im Duodenum liegt der pH-Wert bei bereits 5 - 6 und nimmt bis zum Ileum auf etwa pH 7,4 zu. Im Blinddarm sowie im aufsteigenden Dickdarm fällt er nochmal auf etwa pH 6 ab, steigt dann aber wieder kontinuierlich auf ca. pH 7 im Mastdarm an (Huppelsberg und Walter, 2005; Fallingborg, 1999; Hogan, 1995b). Dabei unterliegt der pH-Wert großen inter- sowie intra-individuellen Schwankungen, die zum Beispiel durch das Geschlecht, das Alter und bestimmte Erkrankungen bedingt sind. Aber auch bei gesunden Menschen zeigt sich teilweise eine große Variabilität (McConnell et al., 2008; Ibekwe et al., 2008).

Die pH-abhängige Löslichkeit der Polymere ist bedingt durch ihren chemischen Aufbau. Sie enthalten freie Carboxylgruppen, die entweder protoniert oder deprotoniert vorliegen können. Im deprotonierten Zustand sind sie im Darmsaft löslich (siehe Abbildung 2-1).

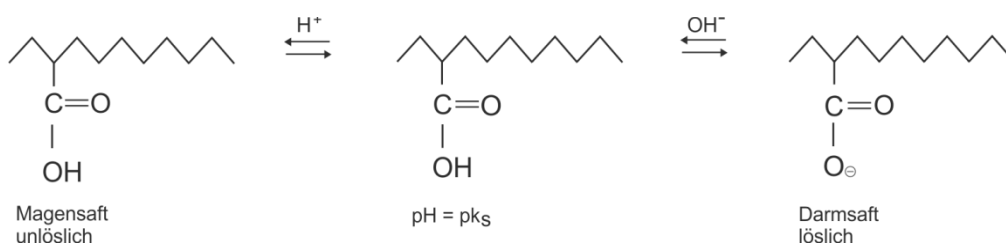


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Funktionsweise eines magensaftresistenten Polymers (nach Hogan, 1995b)

Das Gleichgewicht zwischen der unlöslichen protonierten und der löslichen deprotonierten Form hängt dabei vom pK_s-Wert des Polymers sowie dem pH-Wert des umgebenden Mediums ab. Mittels Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Gleichung (2-1))

kann das Verhältnis zwischen protonierter und deprotonierter Form des Polymers und damit auch dessen Löslichkeit abgeschätzt werden.

$$pH - pK_s = \log \frac{\text{Konzentration an deprotonierter Form}}{\text{Konzentration an protonierter Form}} \quad (2-1)$$

Liegt der pH-Wert beispielsweise zwei pH-Einheiten unterhalb des pK_s -Wertes des Polymers, sind nur 1 % der Carboxylgruppen deprotoniert und das Polymer damit unlöslich. Mit steigendem pH-Wert verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung der ionischen Form und die Löslichkeit des Polymers nimmt zu. Allgemein lässt sich festhalten, dass bei einem pH-Wert des umgebenden Mediums zwei pH-Einheiten unterhalb des pK_s -Wertes des Polymers das Polymer in seiner unlöslichen Form und bei zwei pH-Einheiten oberhalb des pK_s -Wertes praktisch vollständig deprotoniert vorliegt. Für eine ausreichende Löslichkeit müssen allerdings nicht alle freien Carboxylgruppen deprotoniert vorliegen, dafür reicht eine gewissen Anzahl bereits aus. Lehmann ermittelte beispielsweise, dass Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere schon wasserlöslich sind, wenn nur 20 – 30 % der Carboxylgruppen deprotoniert vorliegen (Lehmann, 1985). Es besteht eine Diskrepanz zwischen einem gewünschten schnellen Auflösen des Polymers im Duodenum und einer ausreichenden Magensaftresistenz auch nach der Aufnahme von Nahrung. Ein Polymer mit einem geringen pK_s -Wert löst sich zwar schnell im Dünndarm auf, allerdings kann es dann auch schon im Magen zu einer Wirkstofffreisetzung kommen. Daher wird ein pK_s -Wert im pH-Bereich von 5 – 6 für ein magensaftresistentes Polymer als sinnvoll angesehen, da es sich so auch nach Nahrungsaufnahme und einem dadurch höheren pH-Wert nicht löst, aber eine Wirkstofffreisetzung durch Lösen des Polymers direkt im Duodenum möglich ist (Kendall und Basit, 2006). Ist dagegen keine schnelle Wirkstofffreisetzung im Duodenum gewünscht, sondern beispielsweise erst eine Freisetzung im Colon, werden dagegen Polymere mit einem höheren pK_s -Wert verwendet. Neben der Säurestärke des Polymers wirken sich allerdings sowohl die Anzahl der freien Carboxylgruppen als auch die Hydrophilie des Polymers auf die Löslichkeit aus (Hogan, 1995b; Meinhardt, 1986; Schmidt und Teuber, 1991).

Durchaus kritisch zu bewerten ist, dass die Auflösung des Filmes und damit auch die Wirkstofffreisetzung abhängig ist vom umgebenden pH-Wert. So können pH-Änderungen zu veränderten Wirkstofffreisetzungen und damit auch zu einer Änderung der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes führen. Trotz prinzipiell geeignetem Polymer kann es aufgrund der vorherrschenden physiologischen Gegebenheiten zu einer geringen Bioverfügbarkeit kommen. Auch eine Änderung des pH-Wertes der Mikroumgebung der Filmtablette beispielsweise hervorgerufen durch einen sauer- oder basisch reagierenden Hilfs- oder Wirkstoff in der Filmtablette ist bereits ausreichend, um die Wirkstofffreisetzung zu beeinflussen (Doherty und York, 1989).

2.1.3 Verwendete Überzugsmaterialien

Heutzutage werden fast ausschließlich (halb-)synthetisch hergestellte Polymere zur Herstellung von magensaftresistenten Überzügen verwendet. Natürliche Polymere wie Schellack haben dagegen aufgrund ihrer großen Chargen-Variabilität an Bedeutung verloren (Hogan, 1995b).

Tabelle 2-1 zeigt eine Übersicht verwendeter Polymere sowie den pH-Wert, ab dem sie sich lösen. Bis in die 1970er Jahre hinein wurden fast ausschließlich organische Lösungen von Celluloseacetatphthalat verwendet, bis es zunehmend von den wässrig einsetzbaren Acrylsäure-Derivaten abgelöst wurde, die auch noch heutzutage am häufigsten Verwendung finden (Kumpugdee-Vollrath und Krause, 2011).

Da im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich mit Acrylsäure-Derivaten gearbeitet wurde, wird nur auf diese im Folgenden näher eingegangen.

Tabelle 2-1: Übersicht über verwendete magensaftresistente Polymere (Kendall und Basit, 2006; Schmidt und Teuber, 1991)

Polymer	löslich ab pH
<i>Cellulose-Derivate</i>	
Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)	5,0
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)	
<i>HPMCP 50</i>	5,0
<i>HPMCP 55</i>	5,5
Celluloseacetatphthalat (CAP)	6,0
<i>Acrylsäure-Derivate</i>	
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)	5,5
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1)	6,0
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)	7,0
Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer (1:3:7)	7,0
<i>Polyvinyl-Derivat</i>	
Polyvinylacetatphthalat (PVAP)	5,0

2.1.3.1 Magensaftresistente Acrylsäure-Polymere

Aufgrund der Vielzahl von möglichen Kombinationen der Monomeren sind Acrylsäure-Polymere vielseitig einsetzbar. Sie zeigen zudem eine gute Biokompatibilität, was sie zu geeigneten Hilfsstoffen für pharmazeutische Produkte macht (Dittgen et al., 1997).

Reine Acrylsäure-Polymere sind im Vergleich zu Methacrylsäure-Polymeren weicher und flexibler. Daher werden meistens Copolymere aus Acrylsäure und Methacrylsäure sowie ihren Derivaten eingesetzt, da so die Eigenschaften von beiden Polymeren gezielt kombiniert werden können. Abbildung 2-2 zeigt die Strukturformeln von Acryl- und Methacrylsäure als Monomer sowie Polyacrylsäure. Durch eine radikalische Polymerisationsreaktion an den vorhandenen Doppelbindungen entsteht aus den Monomeren das entsprechende Acrylsäurepolymer (Dittgen et al., 1997; Evonik Industries AG, 2012a).

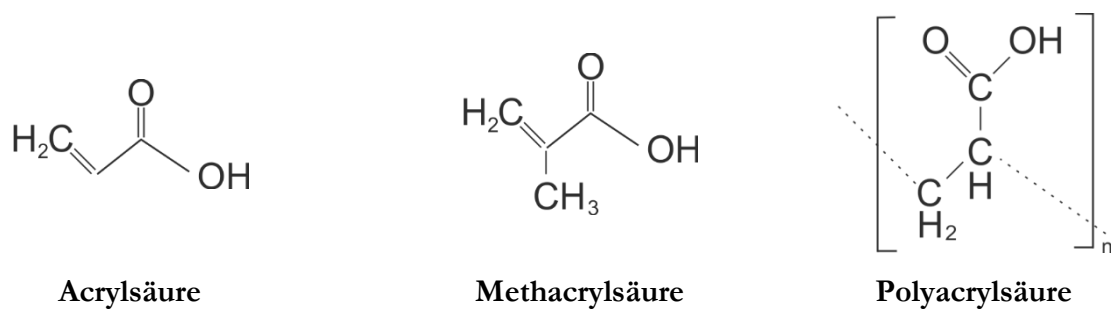


Abbildung 2-2: Strukturformeln von Acrylsäure und Methacrylsäure sowie Polyacrylsäure

Acrylsäure-Polymere bilden durch Deprotonierung der freien Carboxylgruppen mit Alkali- und Ammoniumionen leicht lösliche Salze, wenn mindestens 10 % des Copolymers aus monomeren Einheiten an Acrylsäure oder Methacrylsäure bestehen, weswegen sie gut als magensaftresistente Polymere verwendet werden können (Dittgen et al., 1997). Je nach Zusammensetzung lösen sie sich bereits ab pH 5,5 wie zum Beispiel das Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1). Wird das Ethylacrylat gegen Methylmethacrylat ausgetauscht, löst sich das Polymer dagegen erst ab pH 6,0. Durch ein Erhöhen der Monomerenanzahl an Methylmethacrylat auf das Doppelte (Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2)), löst es sich erst bei einem pH > 7,0.

Im Vergleich zu Cellulose-basierten magensaftresistenten Überzügen zeigen Acrylsäure-Polymere eine geringere Permeabilität und eine höhere Hydrolyse-Resistenz, wodurch

tendenziell geringere Auftragsmengen an Polymer für eine ausreichende Magensaftresistenz benötigt werden (Bruce et al., 2003).

In den Handel gebracht werden magensaftresistente Acrylsäure-Polymere als trockenes Pulver, als wässrige Dispersion oder als organische Lösung.

2.1.4 Herstellung von magensaftresistenten Filmtabletten

Bei der Herstellung von Filmtabletten wird zwischen einer Filmbildung aus einer Polymerlösung und aus einer wässrigen Dispersion unterschieden. In beiden Fällen wird die Flüssigkeit mit Hilfe einer Düse oder Zerstäuberscheibe zu Tropfen zerstäubt und so auf die Kerne aufgetragen. Während sich bei der Filmbildung aus einer Lösung während des Verdampfens des Lösungsmittels der Film ausbildet, ist die Filmbildung aus einer Polymer-Dispersion deutlich komplexer, da neben dem Verdunsten des Wassers die Polymer-Partikel koaleszieren müssen. In Kapitel 5.2.2 wird dieser Prozess genauer beschrieben. Im Anschluss an das Überziehen wird in den meisten Fällen je nach verwendetem Polymer noch eine Lagerung der erhaltenen Filmtabletten oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers (Curing-Schritt; vgl. Kapitel 5.2.2) angeschlossen (Felton und Porter, 2013; Bauer et al., 1988).

Geeignete Geräte zur Herstellung von überzogenen Tabletten sind herkömmliche und perforierte Kessel sowie Wirbelschichtanlagen. Für die Ausbildung eines intakten Films muss in allen Fällen für eine ausreichende Luftzufuhr gesorgt werden, die das verdampfende Lösungs- beziehungsweise Dispersionsmittel aufnimmt und aus dem Gerät abführt. Während bei den klassischen Dragierkesseln die Trocknungsluft nur über die Oberfläche des Gutes geführt wird, wird sie bei den perforierten Kesseln durch die Wandung des Kessels direkt durch das Gut geleitet, wodurch eine bessere Ausnutzung der Trocknungsluft ermöglicht wird. Da der Zuluftstrom bei diesen Geräten nur für die Trocknung wichtig ist und nicht wie in einer Wirbelschichtanlage noch zusätzlich zur Gutbewegung benötigt wird, kann die Zuluft sehr gut hinsichtlich ihrer Trocknungsaufgaben optimiert werden (Felton und Porter, 2013; Bauer et al., 1988).

Um mit denen in Kapitel 2.1.3 genannten Polymeren dichte, homogene Filme ausbilden zu können, müssen der Polymer-Lösung beziehungsweise -Dispersion zusätzlich noch Hilfsstoffe zugesetzt werden. Außerdem können durch den Zusatz von Hilfsstoffen sowohl die mechanischen Eigenschaften des Filmes verbessert als auch seine Permeabilität variiert werden. Tabelle 2-2 gibt eine Übersicht über mögliche Hilfsstoffe, wobei die Auswahl sowie die Konzentrationen der zu verwendenden Hilfsstoffe prozessabhängig ausgewählt werden.

Tabelle 2-2: Übersicht über mögliche Hilfsstoffe für die Herstellung von Filmüberzügen (Felton und Porter, 2013; Dittgen et al., 1997)

	Funktion
Weichmacher	verbessert die Flexibilität des Films
Trennmittel	verhindert die Agglomeration während der Standzeiten; reduziert die Klebrigkeit
Emulgator	stabilisiert die Suspension; emulgiert wasser-unlösliche Weichmacher; verbessert die Spreitung des Films auf den Kernen; vermindert die Schaumbildung
Pigment	beeinflusst die Permeabilität des Films; verbessert den optischen Eindruck
Dispersionsmittel	zur Einstellung der Feststoffkonzentration in Dispersionen

2.2 Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten

2.2.1 Mechanismen der Wirkstofffreisetzung

Prinzipiell finden bei der Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten zwei parallel ablaufende Prozesse statt. Zum einen löst sich der Film auf und sobald er komplett gelöst ist, wird der Wirkstoff aus dem Kern freigesetzt. Zum anderen permeiert Wasser in den Film und der Wirkstoff wird durch Diffusion frei. Daher kann trotz der Wasserunlöslichkeit des Polymers im sauren Milieu des Magens auch hier schon eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Wirkstofffreisetzung stattfinden. Durch den Magensaft können zusätzlich wasserlösliche Substanzen aus dem Film herausgelöst werden. Dadurch entstehen Poren im Film, durch die weiteres Medium eindringen und Wirkstoff freigesetzt werden kann. Zudem kann es auch je nach verwendetem Wirkstoff und Polymerfilm zu einer Permeation des Wirkstoffes durch den Film kommen. Ebenso ist bei einem unvollständig oder fehlerhaft überzogenen Kern eine Freisetzung des Wirkstoffes bereits im Magen möglich (Bruce et al., 2003; Zhang et al., 1991; Hogan, 1995b; Ebel et al., 1993).

Sobald die Filmtablette in Darmabschnitte mit einem pH-Wert gelangt, der größer als der pK_s -Wert des Polymers ist, beginnt sich der Film zu lösen. Darmsaft dringt durch eventuelle Poren durch den zunächst noch vorhandenen Film in den Kern ein, sodass die Auflösung des Polymers sowohl von der Grenzfläche zwischen Kern und Film als auch zwischen Film und umgebendem Medium stattfindet und sich so der Film von zwei Seiten her aufzulösen beginnt (Liu et al., 2009b).

Ozturk et al. beschreiben ein Modell, das sowohl die Auflösung eines magensaftresistenten Polymers als auch die Freisetzung des enthaltenen schwach-sauren Wirkstoffes beschreibt. Ihr Modell beruht auf einer unbeweglichen Diffusionsschicht an Puffermedium, die sich direkt an der Filmoberfläche bildet. Sie stellten fest, dass die Auflösungsrate des Polymers und der Zerfall des Tablettenkernes von vielen Faktoren, wie zum Beispiel der Säurekonstanten K_s und der Konzentration des umgebenden Puffers sowie der intrinsischen Löslichkeit und dem pK_s -Wert sowohl der im Kern enthaltenen Säure als auch des verwendeten Polymers abhängt. Zudem beeinflussen die Dicke und der Diffusionskoeffizient der unbeweglichen Diffusionsschicht die Auflösung des Polymers und somit den Zerfall der Tablette. Es wird dabei angenommen, dass die

Tablette zerfällt, sobald 95 % des Polymers gelöst sind. Ozturk et al. beschreiben, dass der gelöste Wirkstoff zunächst durch den Polymerfilm und anschließend durch die unbewegliche Diffusionsschicht diffundiert. Währenddessen erfolgt ein Protonenübergang vom Wirkstoff auf die Base des eindringenden Puffers. Zeitgleich reagiert auch das noch in protonierter Form vorliegende Polymer mit dem Puffer, löst sich und diffundiert ebenfalls durch die unbewegliche Diffusionsschicht. Der schematische Ablauf der beschriebenen Vorgänge ist in Abbildung 2-3 dargestellt.

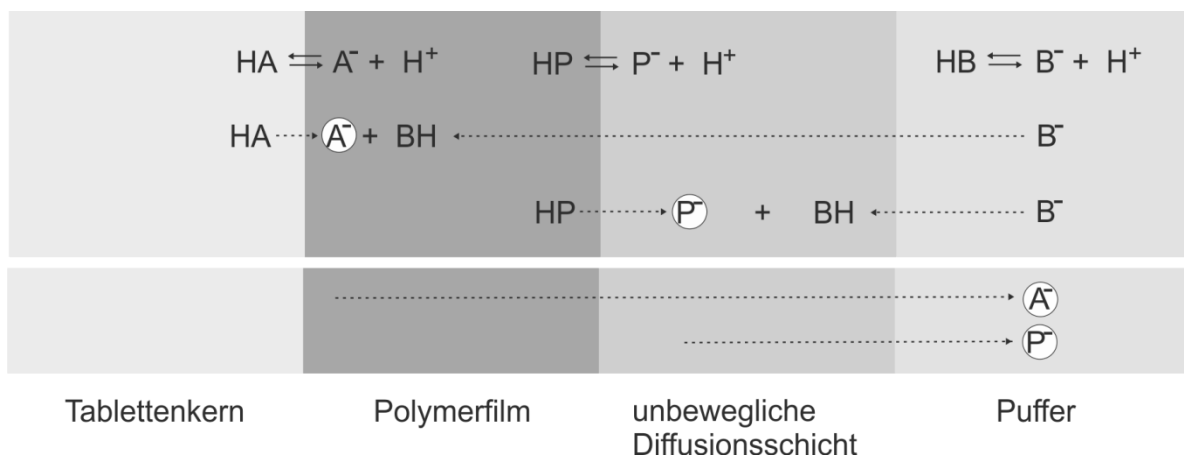


Abbildung 2-3: Vereinfachte Darstellung des Auflösungsmechanismus eines Polymerfilms; HA = protonierte Form des sauren Wirkstoffs, HP = protonierte Form des Polymers, HB = protonierte Form des Puffersalzes (nach Ozturk et al., 1988)

Mit zunehmender Auflösung des Polymers verschiebt sich die Diffusionsschicht in Richtung des Tablettenkerns, wobei deren Dicke prinzipiell von der Bewegung des umgebenden Puffers abhängt, aber über die Zeit konstant bleibt. Während des beschriebenen Auflösungsprozesses ist die Konzentration an Wirkstoff in der Schicht zwischen Tablettenkern und Filmüberzug konstant und entspricht der intrinsischen Löslichkeit des Wirkstoffes. Ebenso verhält es sich mit dem protonierten Polymer im Filmüberzug.

Vernachlässigt wird bei dem von Ozturk et al. beschriebenen Modell, dass sich neben dem Wirkstoff auch andere im Kern befindliche Substanzen lösen, die das Verhalten an der Grenzfläche zwischen Kern und Polymerfilm verändern können. Zudem wird angenommen, dass nur wenig Puffer in den Kern eindringt, sodass die Auflösung des Polymers und die Wirkstofffreisetzung nicht zusätzlich beschleunigt werden. Das Modell

gilt außerdem nur für Filmtabletten, bei denen der pH-Wert im Kern geringer ist als der pK_s -Wert des verwendeten Polymers (Ozturk et al., 1988).

2.2.2 Einflussfaktoren

Die Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten ist nicht nur, wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, vom Polymer selbst und dem pH-Wert des umgebenden Mediums abhängig, sondern von vielen weiteren Faktoren und somit ein Zusammenspiel verschiedenster Einflüsse. So spielen sowohl Faktoren auf Seiten der Formulierung als auch die vorherrschenden Bedingungen während einer Freisetzung eine wesentliche Rolle. Mit hoher Filmdicke dauert die Auflösung des Polymerfilms bis zur Wirkstofffreisetzung beispielsweise länger als mit dünneren Polymerfilmen (vgl. Kapitel 5.3.2.1). Auch bestimmte Hilfsstoffe im Tablettenkern und im Filmüberzug können die Auflösung des Polymers und damit die Wirkstofffreisetzung verändern (vgl. Kapitel 5.3.2.3). Freisetzungsbedingte Einflussfaktoren sind zum Beispiel das verwendete Freisetzungsmilieu (vgl. Kapitel 5.3.1.3) sowie die Dauer der Verweilzeit im sauren Milieu (vgl. Kapitel 5.3.1.1). Aber auch prozesstechnische Faktoren wie verwendete Temperaturen und Sprühdichten sowie ein anschließendes Curing (vgl. Kapitel 5.2.4) beeinflussen die Ausbildung des Polymerfilms und damit die Wirkstofffreisetzung (Schmidt und Teuber, 1991; Hogan, 1995b). In der vorliegenden Arbeit werden mehrere Einflussfaktoren auf die Freisetzung untersucht, wobei ein Schwerpunkt auf die Verweilzeit im sauren Milieu gelegt wird.

2.2.2.1 Magenverweilzeit

Die Magenverweilzeit von monolithischen Arzneiformen ist sehr variabel und abhängig von sehr vielen Faktoren, wie zum Beispiel der Größe der Arzneiform, dem Füllungszustand des Magens und der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung. Aber auch das Alter, das Geschlecht sowie manche Erkrankungen wie Diabetes und Adipositas haben einen Einfluss auf die Magenverweilzeit. Mit zunehmendem Alter nimmt die Verweildauer von Arzneiformen im Magen zu; bei Frauen liegt sie generell etwas höher als bei Männern (Deshpande et al., 1996; Mojaverian et al., 1988). Auch manche Arzneistoffe wirken prokinetisch und lösen Kontraktionen aus, die denen des

migrierenden motorischen Komplexes ähnlich sind, sodass eine frühzeitige Magenentleerung bewirkt wird (Weitschies, 2001).

Den Magen können monolithische Arzneiformen nur verlassen, wenn die starken Kontraktionen zu Beginn der Phase III des migrierenden motorischen Komplexes zu einer Relaxation des Pylorus führen. Befindet sich Nahrung im Magen ist die Öffnung des Pylorus unter anderem abhängig von der Kaloriendichte und den physikochemischen Eigenschaften der Nahrung (Garbacz und Klein, 2012; Weitschies, 2001). Daher ist die Entleerung von monolithischen Arzneiformen maßgeblich von den Essensgewohnheiten des Patienten abhängig (Ewe et al., 1992).

Neben der Zunahme der Magenverweilzeit steigt kurz nach der Nahrungsaufnahme auch der pH-Wert im Magen an. Je nach Art der Nahrung steigt er kurzfristig auf etwa pH 5 oder in Extremfällen auch höher und sinkt dann mit zunehmender Entleerung des Magens wieder auf den Ausgangswert ab. Für den nüchternen Zustand wird im Allgemeinen ein pH-Wert von 1 - 2 angegeben (Dressman et al., 1990). So ermittelten Dressman et al. als Maximalwert einen Anstieg auf pH 6,7 nach der Einnahme eines standardisierten Essens von 1000 kcal, wobei der Medianwert bei pH 5,0 lag (Dressman et al., 1990).

Mojaverian et. al. bestimmten mittels Heidelberg-Kapsel eine mittlere Verweilzeit von 1,2 h bei nüchterner Einnahme. Nach einem standardisierten Frühstück (500 kcal) betrug sie dagegen 4,8 h. In einer weiteren Studie konnten sie zeigen, dass durch eine regelmäßige Einnahme von Mahlzeiten über 9,5 h die Verweilzeit der Kapsel im Magen auf über 14,5 h verlängert wurde (Mojaverian et al., 1985).

Auch Bechgaard wertete mehrere Studien über die Magenverweilzeit von Tabletten aus, wobei sich Verweilzeiten von 0 – 24 h ergaben. Der Mittelwert lag zwischen einer halben und acht Stunden (Bechgaard, 1982).

Für die Einnahme von magensaftresistenten Filmtabletten wird daher eine Einnahme auf nüchternen Magen, d.h. eine bis zwei Stunden vor der Mahlzeit, empfohlen, um eine durch Nahrung verspätete Entleerung in den Dünndarm ebenso wie eine mögliche Wirkstofffreisetzung bereits im Magen bei zu hohem pH-Wert zu vermeiden (Weitschies, 2001). Da zusätzlich zur längeren Magenverweilzeit auch noch die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung verlängert wird, wird der Wirkstoff

dementsprechend noch später freigesetzt und eine Unterschreitung der minimalen Wirkkonzentration wird wahrscheinlicher.

3 Materialien

3.1 Kernbestandteile

3.1.1 Paracetamol

Paracetamol (4-Acetylaminophenol) gehört zu den weltweit am meisten verwendeten Wirkstoffen gegen Schmerzen und Fieber. Es besitzt eine gute antipyretische und eine etwas schwächere analgetische, jedoch nur eine sehr geringe antiphlogistische Wirkung (Mutschler, 2008; Hong-Guang und Ru-Hua, 1995). Abbildung 3-1 zeigt die chemische Strukturformel von Paracetamol.

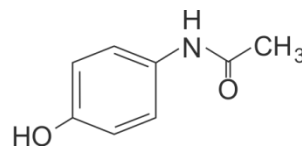


Abbildung 3-1: Strukturformel von Paracetamol

Aus pharmazeutisch-technologischer und pharmakologischer Sicht wird für Paracetamoltabletten eigentlich kein magensaftresistenter Filmüberzug benötigt. Für diese Arbeit wurde Paracetamol allerdings als Modellarzneistoff ausgewählt, da es nicht säureempfindlich ist und seine Löslichkeit vom pH-Wert unabhängig ist. Zudem zeigt es bei ~ 240 nm einen relativ hohen molaren Extinktionskoeffizienten in Wasser ($\epsilon \approx 1000$), was dazu führt, dass bereits geringe Konzentrationen gut photometrisch detektiert werden können (Florey, 1974; Skoog und Leary, 1996).

Der reine Wirkstoff Paracetamol zeigt eine geringe plastische Verformbarkeit sowie schlechte Fließeigenschaften, sodass er sehr schlecht zu Tabletten verpressbar ist (Hong-Guang und Ru-Hua, 1995). Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit eine direkttablettierbare Qualität verwendet, die bessere Fließeigenschaften und eine verbesserte Tablettierbarkeit aufweist. Es handelt sich dabei um Paracetamol, welches mit vorverkleisteter Maisstärke coprozessiert wurde. Der reine Paracetamolgehalt beträgt dabei 90% (Paracetamol PH EUR/ USP 90% + 10% pregelled maize starch, Atabay, Istanbul, Türkei).

3.1.2 Silifizierte mikrokristalline Cellulose

Mikrokristalline Cellulose (MCC) wird durch partielle Hydrolyse aus nativer Cellulose gewonnen, wodurch der Polymerisationsgrad gesenkt und die Kristallinität erhöht wird, da vor allem der amorphe Anteil hydrolysiert wird. MCC ist ein sehr effektives Trockenbindemittel mit einer hohen Trägerkapazität für Wirkstoffe (Bauer-Brandl und Ritschel, 2002a). Durch eine Coprozessierung mit 2% kolloidalem Siliziumdioxid werden sowohl die Kompaktierbarkeit als auch die Fließeigenschaften im Vergleich zur regulären MCC noch weiter verbessert (Mužíková und Nováková, 2008; Sherwood et al., 1996). Für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Tabletten wurde Prosolv SMCC 90 (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Deutschland) verwendet.

3.1.3 Sonstige Bestandteile

Als Fließregulierungsmittel wurde hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil, Degussa AG, Essen, Deutschland) und als Schmiermittel Magnesiumstearat (Magnesia GmbH, Lüneburg, Deutschland) verwendet.

In Vorversuchen wurden für die Herstellung der Tablettiermischungen außerdem noch folgende weitere Trockenbindemittel getestet:

Mikrokristalline Cellulose (Vivapur 102, JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg), Copovidon K 28 (Kollidon VA 64, BASF AG, Ludwigshafen, Deutschland) sowie Prosolv EASYtab (JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg, Deutschland), welches aus MCC, hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium und Natriumstearyl fumarat zusammengesetzt ist.

3.2 Filmbestandteile

3.2.1 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Als Filmbildner wird Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) verwendet. Dabei handelt es sich um ein anionisches Copolymer mit einem Verhältnis von freien Carboxylgruppen zu Estergruppen von ca. 1:1 (Ph. Eur., 2015a). Unterhalb von pH 5,5 ist es daher unlöslich, weswegen es als magensaftresistenter Filmüberzug verwendet werden kann (Evonik Industries AG, 2012c). Abbildung 3-2 zeigt den chemischen Aufbau des Copolymers.

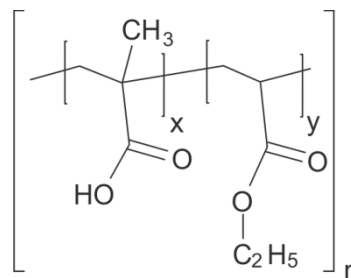


Abbildung 3-2: Strukturformel von Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Die Herstellung erfolgt mittels Emulsionspolymerisation (Evonik Industries AG, 2014). Dabei werden die Ethylacrylat- sowie Methacrylsäure-Monomere mittels Emulgator in Wasser emulgiert. Einige Monomere gehen direkt in Lösung, die meisten liegen allerdings in Form von Monomertröpfchen vor, die von Emulgatoren umgeben sind. Oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) des verwendeten Tensids bilden sich Mizellen aus, in denen sich ebenfalls eine geringe Anzahl von Monomeren aufhalten. Durch die Zugabe eines Radikalstarters polymerisieren zunächst die gelösten Monomere in der wässrigen Phase zu Polymerisationskeimen. Die neu entstehenden Oberflächen adsorbieren Emulgator oder diffundieren in die Monomeren-enthaltenen Mizellen, wo die Polymerisation gestartet wird. Die Polymerpartikel wachsen zunächst in der Mizelle, bis diese in ein von Emulgator stabilisiertes Teilchen übergeht. Dabei werden immer mehr Emulgatormoleküle benötigt, bis irgendwann alle Mizellen aufgelöst sind, wodurch die Zahl der Latexpartikel weitgehend festgelegt ist. Die zum Kettenwachstum nötigen Monomere werden aus den Monomertröpfchen über die wässrige Phase kontinuierlich nachgeliefert. Die entstehenden Latexpartikel besitzen eine Größe von 50 – 200 nm, pro

1 ml Polymerdispersion sind ca. $10^{12} - 10^{17}$ Latexpartikel enthalten (Dittgen et al., 1997; Lagaly et al., 1997).

3.2.1.1 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 %

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine 30 %-ige wässrige Dispersion des Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymers (1:1) verwendet. Dabei wurde mit Dispersionen unterschiedlicher Hersteller gearbeitet, welche in Tabelle 3-1 dargestellt sind.

Tabelle 3-1: Übersicht über die verwendeten Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersionen

Handelsname	Hersteller
Eudragit L 30 D-55	Evonik Industries AG, Darmstadt, Deutschland
Kollocoat MAE 30DP	BASF SE, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland

Sowohl Eudragit L 30 D-55 als auch Kollocoat MAE 30DP werden mittels 0,7 % Natriumlaurylsulfat und 2,3 % Polysorbat 80 stabilisiert. Der Feststoffanteil beider Dispersionen beträgt jeweils 30 % (Evonik Industries AG, 2012b; Bühler, 2007).

Die für ein Coating wichtigen Polymereigenschaften sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Eigenschaften der verwendeten Polymer-Dispersionen (Evonik Industries AG, 2012a; Bühler, 2007)

	Glasübergangstemperatur T_g in °C	Mindestfilmbildungstemperatur MFT in °C
Eudragit L 30 D-55	96 ± 5	~ 25
Kollocoat MAE 30DP	k. A.	27

3.2.1.2 Acryl-EZE II

Im Gegensatz zu Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE DP30 handelt es sich beim Acryl-EZE II (Colorcon Limited, Dartford, Kent, Großbritannien) um eine fertige Pulvermischung, die sowohl das Polymer als auch bereits die übrigen Hilfsstoffe für die Sprühsuspension enthält. Die enthaltenen Hilfsstoffe sowie deren Funktion zeigt Tabelle 3-3. Durch eine einfache Dispergierung des Pulvers in Wasser erhält man die gebrauchsfertige Sprühsuspension. Bei dem enthaltenen Acrylsäure-Polymer handelt es sich dabei um die sprühgetrocknete wässrige Dispersion, welches durch das enthaltene Natriumbicarbonat teilneutralisiert und damit redispersiert wird.

Tabelle 3-3: Bestandteile und deren Funktion in Acryl-EZE II

Bestandteil	Funktion
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)	magensaftresistentes Polymer
Talkum	Trennmittel
Titandioxid	Pigment
Poloxamer 407	Antischaummittel
Calciumsilicat	Trennmittel („anti-caking-agent“)
Natriumbicarbonat	pH-Wert-Einstellung und Teilneutralisierung des Polymers zur Stabilisierung
Natriumlaurylsulfat	Emulgator

3.2.2 Sonstige Bestandteile

Für die Herstellung der Sprühsuspensionen mit Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE 30DP werden noch folgende weitere Hilfsstoffe eingesetzt:

Triethylcitrat: Triethylcitrat (AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland) wird als Weichmacher eingesetzt. Es senkt die Mindestfilmbildungstemperatur (MFT) des verwendeten Polymers, sodass eine Filmbildung bei den gewählten Prozessbedingungen möglich ist.

Talkum: Talkum dient in der Sprühsuspension als Trennmittel. Es verhindert die Bildung von Agglomeraten während des Sprühprozesses, sowie während Standzeiten.

E 142: Als Farbstoff wird E 142 (BASF Coatings GmbH, Münster, Deutschland) der Suspension zugesetzt, um den Coatingprozess optisch hinsichtlich eines homogenen und gleichmäßigen Filmauftrags auf den Kern kontrollieren und bewerten zu können.

demineralisiertes Wasser: Demineralisiertes Wasser dient als Verdünnungsmittel zur Einstellung des gewünschten Feststoffgehalts.

4 Methoden

4.1 Präparative Methoden

4.1.1 Herstellung der Filmtabletten

Die untersuchten Filmtabletten wurden im Rahmen dieser Arbeit hergestellt. Dafür wurde zunächst die entsprechende Pulvermischung hergestellt, diese anschließend zu Tabletten verpresst und im letzten Arbeitsschritt mit einem magensaftresistenten Polymer überzogen.

4.1.1.1 Herstellung der Pulvermischungen

Für die Herstellung der Pulvermischungen wurde das Paracetamol sowie das verwendete Bindemittel gesiebt (355 μm) und im Sandwich-Verfahren in das Mischgefäß eingewogen. Anschließend wurde für 15 min bei 42 U/min im Turbula-Mischer (Type T2C, Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Muttenz, Schweiz) gemischt. Mittels Infrarotwaage (MA 45, Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) wurde die Restfeuchte des Pulvers bestimmt und über Gleichung (4-1) die Trockenmasse berechnet, um damit die benötigte Masse an Fließregulierungs- sowie Schmiermittel zu bestimmen. Für alle im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Mischungen wurde ein Schmiermittel- sowie Fließregulierungsmittelanteil von jeweils 0,5 % bezogen auf die trockene Masse der Pulvermischung zugesetzt.

$$RF = \frac{m_f - m_t}{m_t} \cdot 100\% \quad (4-1)$$

RF	Restfeuchte
m_f	feuchte Masse
m_t	trockene Masse

Hochdisperses Siliziumdioxid als Fließregulierungsmittel sowie Magnesiumstearat als Schmiermittel wurden im Sandwich-Verfahren zu der Mischung aus Wirkstoff und

Bindemittel gegeben und anschließend für 2 min bei 42 U/min im Turbula-Mischer untergemischt. Nach erfolgter Mischung wurde die erhaltene Pulvermischung durch ein 355er Sieb gesiebt, um noch vorhandene Agglomerate zu zerstören. Das Untermischen des hochdispersen Siliziumdioxids und des Magnesiumstearats erfolgte jeweils direkt vor dem Verpressen der Mischung, um lange Standzeiten zu vermeiden.

Zur Sicherstellung der Homogenität der Pulvermischung wurden an zehn Stellen aus dem Mischgefäß (drei Proben von oben, vier aus der Mitte und drei von unten) je 400 mg-Stichproben entnommen, was der Masse einer späteren Tablette entspricht. Der Paracetamolgehalt wurde mittels eines UV/Vis-Photometers (Helios Omega, Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich, Deutschland) bestimmt. Für eine ausführliche Beschreibung der Paracetamol-Analytik sei auf Kapitel 4.2.2.1 sowie 5.1 verwiesen. Es konnte von einer homogenen Mischung ausgegangen werden, wenn die relative Standardabweichung der bestimmten Paracetamol-Konzentrationen kleiner als 5% betrug.

4.1.1.2 Tablettierung

Die Tablettierung der Pulvermischung erfolgte auf einer instrumentierten Exzenterpresse (XP 1, Korsch AG, Berlin, Deutschland). Als Stempel wurde ein EK0-Stempel mit einem Durchmesser von 11 mm und einer bikonvexen Form verwendet. Die Geschwindigkeit der Tablettierung lag bei 30 U/min.

Nach Einstellung der gewünschten Tablettenmasse sowie der Presskraft wurde der Automatikmodus eingestellt und die Oberstempelpresskraft überwacht. Dabei lag die Toleranz bei ± 5 kN. Wurde der Toleranzbereich während des Prozesses überbeziehungsweise unterschritten, erfolgte eine manuelle Nachregelung. Die genauen Prozessparameter werden jeweils in den Kapiteln 5.2.1 und 5.3.2.3.1 beschrieben.

Während des gesamten Tablettierprozesses wurde in regelmäßigen Abständen sowohl die Tablettenmasse als auch die Bruchfestigkeit der Tabletten überprüft (vgl. Kapitel 4.2.1.1).

4.1.1.3 Coating

Als Chargengröße für einen Coating-Ansatz wurden 250 g Tabletten verwendet. Diese wurden vor dem Wiegen mit Hilfe eines Siebes entstaubt und anschließend vorsichtig in die Trommel des Coaters (LHC 30 Hi-Coater, Gebrüder Lödige Maschinenbau GmbH, Paderborn, Deutschland) überführt. Bei diesem Coater handelt es sich um einen Trommelcoater mit einer teilweise perforierten Trommel. Durch die Perforation der Wandung wird die für die Trocknung des Dispersionsmittels benötigte Zuluft direkt durch das Gut geführt. Eine Aufsicht auf die Trommel des Coaters ist in Abbildung 4-1 dargestellt. Die zusätzlich enthaltenen vier Schikanen sorgen für eine gleichmäßige Durchmischung des Kernbettes und damit für einen gleichmäßigen Filmauftrag auf die Kerne.

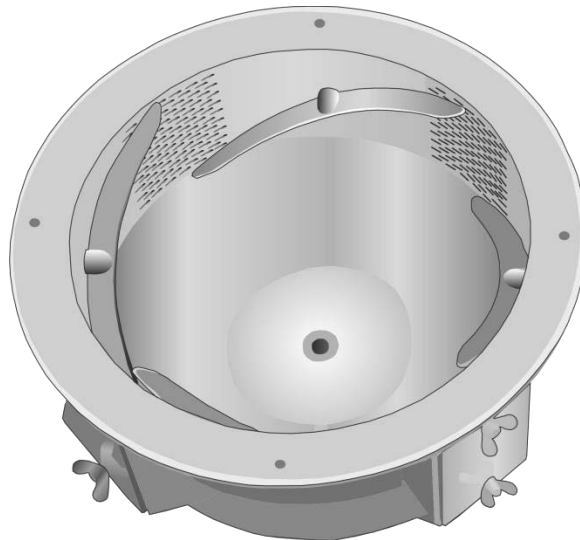


Abbildung 4-1: Aufsicht auf den teilweise perforierten Kessel (inklusive Schikanen) des HI-Coaters

Zum Erwärmen des Kernbettes auf die benötigte Temperatur rotierte der Kessel mit einer Geschwindigkeit von 10 U/min, um den Abrieb der Kerne gering zu halten. Während des Coatingprozesses wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit dann auf 20 U/min erhöht, um eine ausreichende Durchmischung und damit einen gleichmäßigen Filmauftrag zu gewährleisten. Die Sprühsuspension wurde mittels einer Zweistoffdüse im Gleichstromprinzip auf die Kerne aufgebracht.

Während des gesamten Coatingprozesses wurde die Suspension kontinuierlich gerührt, um ein Absetzen der Feststoffe und damit ein ungleichmäßiges Coating der Tabletten sowie ein Verstopfen der Düse zu vermeiden.

Die genauen Prozessparameter des Coatings sind in den Kapiteln 5.2.2 beziehungsweise 5.3.2.2 beschrieben.

Die Herstellungsart der Sprühsuspension ist abhängig vom verwendeten Marktprodukt des Polymers. Sowohl beim Eudragit L 30 D-55 als auch beim Kollicoat MAE 30 DP liegt das Polymer als Dispersion in Wasser vor. Beim Acryl-EZE dagegen als Pulver, welches zunächst redispersiert werden muss. Beide Herstellungsmethoden werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

4.1.1.3.1 Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE 30 DP

Für die Berechnung der benötigten Auftragsmenge an Polymer wurde zunächst die Oberfläche einer Tablette berechnet. Dazu wurde anhand einer Stichprobe ($n = 20$) die Höhe der Tablette, sowie deren Durchmesser und deren Steghöhe bestimmt und anschließend mit Hilfe der Gleichungen (4-2) und (4-3) die Oberfläche einer Tablette berechnet. Diese setzt sich bei einer bikonvexen Tablette (siehe Abbildung 4-2) aus einem Zylinder und zwei Kugelsegmenten zusammen (Bauer et al., 1988).

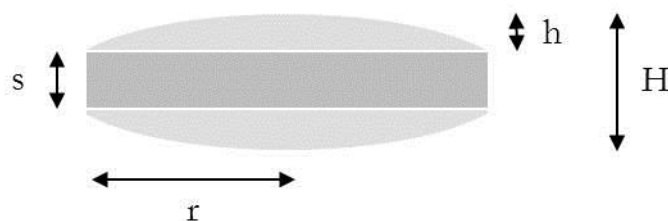


Abbildung 4-2: Schematische Darstellung einer Tablette

$$A = 2\pi \cdot (r \cdot s + r^2 + h^2) \quad (4-2)$$

$$h = \frac{H - s}{2} \quad (4-3)$$

A	Oberfläche einer Tablette
r	Tablettenradius
s	Steghöhe
h	Wölbungshöhe
H	Tablettenhöhe

Über die Chargengröße sowie den Mittelwert der Tablettenmasse wurde die Gesamtzahl der Tabletten und damit die Gesamtoberfläche der zu überziehenden Tabletten berechnet. Für das Eudragit L 30 D-55 wird eine Auftragsmenge von 4 - 6 mg/cm² empfohlen (Evonik Industries AG, 2012c), für das Kollicoat MAE 30 DP eine Auftragsmenge von 3 - 6 mg/cm² (Bühler, 2007). Im Rahmen dieser Arbeit wurde für beide Produkte mit einem Soll-Polymerauftrag von 6 mg/cm² gearbeitet. Dies entspricht einer Massenzunahme von 7 %.

Für die Herstellung der Sprühsuspension wurden zunächst die in Tabelle 4-1 beschriebenen Hilfsstoffe mit Hilfe eines Ultra-Turrax (Modell T25, IKA®-Werke GmbH & CO. KG, Staufen, Deutschland) bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 8000 U/min in demineralisiertem Wasser für 5 min dispergiert.

Tabelle 4-1: Hilfsstoffe der Sprühsuspension

Hilfsstoff	Funktion
Triethylcitrat	Weichmacher
Talkum	Trennmittel
E 142	Farbstoff
demineralisiertes Wasser	Verdünnungsmittel

Diese Hilfsstoffsuspension wurde unter stetigem Rühren auf einer Magnetrührplatte zur Polymer-Dispersion gegeben. Die erhaltene Sprühsuspension wurde abschließend durch ein Sieb mit der Maschenweite von 400 µm gegeben, um grobe Agglomerate abzutrennen.

4.1.1.3.2 Acryl-EZE II

Die benötigte Menge an Acryl-Eze II wurde über die gewünschte Massenzunahme der zu befilmenden Tabletten berechnet. Für die Vergleichbarkeit wurde ebenfalls mit einer Massenzunahme von 7% gearbeitet.

Zur Herstellung der Sprühsuspension wurde das demineralisierte Wasser in einem Becherglas vorgelegt, mit einem Propellerrührer gerührt und das Acryl-EZE II dazugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde 20 min gerührt, um das Polymer vollständig zu redispergieren. Um gegebenenfalls vorhandene Agglomerate abzutrennen, wurde die Sprühsuspension vor Verwendung durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 400 µm gegeben.

4.2 Analytische Methoden

4.2.1 Charakterisierung der Tabletten

4.2.1.1 Bruchfestigkeit

Die Bruchfestigkeit der Kerne sowie der Filmtabletten wurde mit Hilfe eines Härte testers (Type PTB 300, Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Deutschland) bestimmt. Dabei handelt es sich um ein halbautomatisches Gerät zur Bestimmung der Druckfestigkeit von Tabletten. Der Prüfling wird dazu zwischen die beiden Stempel gelegt. Der linke Stempel bewegt sich mit einer Vorschubgeschwindigkeit von ca. 3 mm/s und einem damit verbundenem Kraftanstieg von 20 N/s auf den rechten Stempel zu. Dabei wird über eine Kraftmessdose die aufgewendete Kraft gemessen und das Maximum, das beim Bruch der Tablette erreicht wird, als Messwert ausgegeben (Pharma Test Apparatebau AG).

Für die Einstellung der richtigen Tablettierparameter wurde die Bruchfestigkeit der Tabletten während des Prozesses bestimmt. Da es gerade in den ersten Stunden nach Verpressung der Tabletten zu einer Änderung der Bruchfestigkeit kommen kann, wurde sie abschließend noch einmal nach 24 h Lagerung bei Raumtemperatur bestimmt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2002b).

Die Bestimmung der Bruchfestigkeit der Filmtabletten erfolgte ebenfalls nach einer Lagerung bei Raumtemperatur über 24 h.

4.2.1.2 Zerfallszeit

Nach dem Europäischen Arzneibuch ist eine Tablette vollständig zerfallen, wenn sie in kleine einzelne Partikel zerfallen ist, beziehungsweise ein eventuell vorhandener Rückstand keine festen Bestandteile mehr enthält (Ph. Eur., 2015d).

Die Zerfallszeit wurde mit Hilfe des Zerfallszeittesters ZT 72 (ERWEKA GmbH, Heusenstamm, Deutschland) bestimmt. Dabei handelt es sich um ein Gerät mit automatischer Zerfallszeiterfassung. Die verwendeten Scheiben sind mit einem Ringmagneten ausgestattet, der bei vollständigem Zerfall des Prüflings vom Sensor unterhalb des Siebes registriert wird. Sobald alle sechs Prüflinge zerfallen sind, wird die Prüfung automatisch beendet und die ermittelten Zerfallszeiten können am Gerät abgelesen werden (Erweka GmbH, 2000).

Die Durchführung der Prüfung erfolgte in Anlehnung an das Europäische Arzneibuch. Als Prüfmedien wurden 0,1 N HCl sowie Phosphatpufferlösung pH 6,8 R verwendet, welche beide auf 37 ± 2 °C temperiert wurden. Die verdünnte Salzsäure dient dabei zur Simulation des sauren Magensaftes, in dem die Tabletten innerhalb von 2 h nicht zerfallen dürfen, der Phosphatpuffer simuliert den Darmsaft. Die Prüfung erfolgte zunächst über 2 h in 0,1 N HCl. Anschließend wurde die Säure gegen den Phosphatpuffer getauscht und die Prüfung so lange fortgeführt, bis alle Prüflinge zerfallen waren.

Während der Prüfung in 0,1 N HCl wurden keine Scheiben verwendet, um eine mechanische Belastung der Überzüge und damit eine verbundene Rissbildung zu vermeiden. Für die anschließende Prüfung im Puffer wurden sie zugegeben.

Die Prüfung wurde mit sechs Prüflingen durchgeführt und die Zerfallszeit als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Dabei wird nur die Zerfallszeit in Phosphatpuffer ohne Berücksichtigung der 2 h in 0,1 N HCl angegeben.

4.2.1.3 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Zur mikroskopischen Beurteilung und Darstellung des Films wurden Aufnahmen mit einem Rasterelektronenmikroskop (Ultra 55 plus, Carl Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland) durchgeführt.

Dafür wurde eine Tablette im Querschnitt möglichst glatt geteilt und mittels Spezialkleber (Leit-C nach Göcke, Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) auf einen Aluminiumprobenträger (Plano GmbH, Wetzlar, Deutschland) fixiert. Anschließend wurde die Probe in einem Sputter-Coater (SCD 005, BAL-TEC GmbH, Witten, Deutschland) unter Argonatmosphäre bei 50 mA für 100 s mit Gold bedampft. Die Aufnahmen erfolgten unter Verwendung des SE-2 Detektors bei einer Beschleunigungsspannung von 2 kV.

4.2.1.4 Filmdicke

Die Filmdicke beeinflusst maßgeblich die Freisetzung des Wirkstoffes aus einer Filmtablette (Harris und Ghebre-Sellassie, 2008). Um die unterschiedlichen Chargen hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung vergleichen zu können, wurde die Filmdicke mittels digitaler Auflichtmikroskopie bestimmt (VHX-500K, Keyence Deutschland GmbH, Neu-

Isenburg, Deutschland). Dafür wurden aus jeder Charge drei Filmtabletten entnommen und mittels eines Tablettenteilers geteilt. Die Filmdicke wurde über die Messfunktion des Mikroskops an zwölf definierten Stellen der Filmtablette gemessen (siehe Abbildung 4-3). Anschließend wurden der Mittelwert sowie die Standardabweichung über alle drei Filmtabletten einer Charge bestimmt.

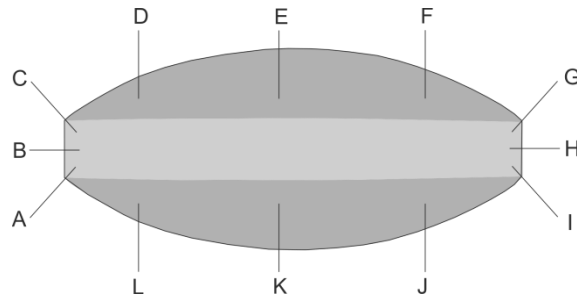


Abbildung 4-3: Schematische Darstellung einer Filmtablette mit den Positionen der Dickenmessung

4.2.1.5 Säureaufnahme

Zur Integritätstestung des aufgetragenen Filmes wurde die Säureaufnahme bestimmt. Dazu wurden sechs einzeln gewogene Tabletten in jeweils 10 ml 0,1 N HCl überführt und die Massenzunahme nach 2 h bestimmt. Noch anhaftende Feuchtigkeit wurde vor dem Wiegen mit einem fusselfreien Tuch entfernt. Über die Gleichung (4-4) wurde anschließend die Säureaufnahme berechnet. Für eine ausreichende Säureresistenz wurde eine Säureaufnahme < 10 % angenommen (Liu et al., 2011).

$$\text{Säureaufnahme} = \frac{m_{\text{Ende}} - m_{\text{Anfang}}}{m_{\text{Anfang}}} \cdot 100 \% \quad (4-4)$$

m_{Anfang} Tablettenmasse zu Beginn

m_{Ende} Tablettenmasse nach 2 h in 0,1 N HCl

Neben der berechneten Säureaufnahme wurde das optische Erscheinungsbild der Filmtabletten betrachtet. Nach der Säurebehandlung dürfen im Film makroskopisch keine Risse zu erkennen sein. Liegt bei einer der sechs Proben die Säureaufnahme über dem Grenzwert von 10 %, wird die gesamte Charge verworfen.

4.2.2 Freisetzungsuntersuchungen

4.2.2.1 Paracetamol-Bestimmung mittels UV/Vis-Spektroskopie

Die während der Freisetzungsuntersuchung freigesetzte Menge an Paracetamol wurde mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie mit einem Photometer (Helios Omega, Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich, Deutschland) mittels externer Standards bestimmt. Dabei wurde mit einer Quarzküvette mit einer Schichtdicke von 10 mm gemessen. Für die Herstellung der Stammlösung wurden 3 mg Paracetamol DC in 100 ml Puffer gelöst. Aus dieser Stammlösung wurden für die Kalibrierung acht Verdünnungen hergestellt, wobei die Proben der Stammlösung zuvor durch einen 1,20 µm-Filter filtriert wurden (CHROMAFIL Xtra PET-120/25, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Deutschland). Anschließend wurde die Absorption bei 243 nm bestimmt.

Parallel zu jeder durchgeführten Freisetzungsuntersuchung wurde eine Kalibrierung im verwendeten Puffer hergestellt. Auf eine zusätzliche Herstellung einer Kalibriergeraden mit 0,1 N HCl wurde verzichtet, da das Absorptionsmaximum sowohl in den Pufferlösungen als auch in 0,1 N HCl bei derselben Wellenlänge liegt und auch die Höhe des Peaks vergleichbar ist.

4.2.2.2 Freisetzungsapparatur

Die Freisetzungen der Filmtabletten wurden mit Hilfe der Freisetzungsapparatur Premiere 5100 (Distek Inc., North Brunswick, NJ, USA) mittels Drehkörbchen-Apparatur in Anlehnung an die Monographie 2.9.3 „*Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen*“ des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur., 2015c) durchgeführt.

Bei der Freisetzungsapparatur werden die Freisetzungsmedien nicht über ein Wasserbad beheizt sondern über Heizmäntel, wie exemplarisch an einem Becherglas in Abbildung 4-4 dargestellt ist.

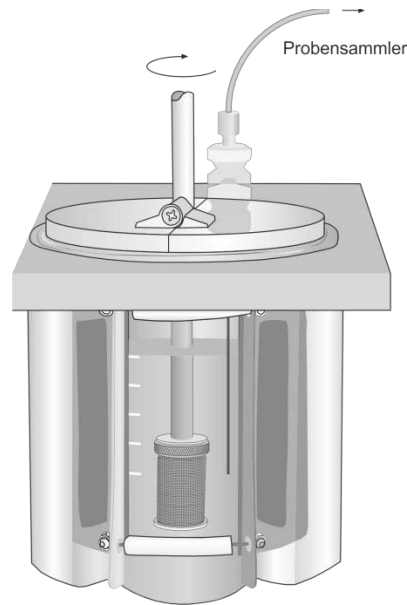


Abbildung 4-4: Darstellung eines Freisetzungs-Becherglases mit Heizmantel und Probennehmer

Da es sich um die Freisetzung von magensaftresistenten Tabletten handelte, wurden zwei unterschiedliche Freisetzungsmethoden verwendet. Zunächst wurde die Freisetzung in einem sauren Medium untersucht, anschließend wurde auf ein Puffersystem gewechselt. Auf die verwendeten Freisetzungsmethoden wird in Kapitel 4.2.2.2.1 näher eingegangen. Die verwendeten Parameter der Freisetzungsuntersuchungen sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst. Es wurden jeweils Dreifachbestimmungen durchgeführt.

Tabelle 4-2: Verwendete Parameter während der Freisetzungsuntersuchungen

Temperatur der Freisetzungsmethoden	37 °C
Volumen an Freisetzungsmedium	
Vorbehandlung in saurem Medium	500 ml
Pufferlösung	900 ml
Umdrehungsgeschwindigkeit	100 U/min
Verweilzeit	
in saurem Medium	1 h, 2 h, 4 h, 6 h oder 15 h
in Pufferlösung	7 h

Nach Ablauf der Zeit im sauren Medium wurden die Prüflinge samt Drehkörbchen in das Gefäß mit Pufferlösung überführt und die Freisetzung über 7 h fortgesetzt.

Der Probenzug erfolgte mittels automatischem Probennehmer (model 2230, Distek Inc., North Brunswick, NJ, USA) zu definierten Zeitpunkten.

Tabelle 4-3 zeigt die Parameter sowie die Zeitpunkte des Probenzugs. Alle Proben wurden durch einen im Probennehmer befindlichen Filter mit einer Porengröße von 45 µm (FIL045-DK, Quality Lab Accessories L.L.C., Telford, PA, USA) gezogen. Das entnommene Volumen wurde nicht ersetzt.

Eine ausreichende Stabilität von Paracetamol in den verwendeten Medien wurde für einen Zeitraum von 24 h nachgewiesen (vgl. Kapitel 5.1).

Tabelle 4-3: Verwendete Parameter des Probenzugs

Volumen	5 ml
Geschwindigkeit	10 ml/min
Zeitpunkte des Probenzugs (in min)	
<i>in saurem Medium</i>	
1 h	10, 20, 30, 60
2 h	10, 20, 30, 60, 90, 120
4 h	10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240
6 h	10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360
15 h	10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720, 780, 840, 900
<i>in Pufferlösung</i>	
7 h	5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420

Die gesammelten Proben wurden anschließend manuell am Photometer vermessen.

Zur Erstellung der Freisetzungskurven wurde abschließend die freigesetzte Menge an Paracetamol (Mittelwert der Dreifachbestimmung) in Prozent (bezogen auf den mittleren Wirkstoffgehalt der verwendeten Tablettencharge) gegen die Zeit aufgetragen. Dabei wird

nur die Freisetzung im Puffer dargestellt. Die angegebenen Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

4.2.2.2.1 Freisetzungsmedien

Standardmäßig wurde 0,1 N HCl als saures Freisetzungsmedium verwendet und als anschließendes Puffersystem Hanks-Puffer pH 7,4. Weitere verwendete Puffersysteme sind Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R (Ph. Eur., 2015b) sowie Krebs-Puffer pH 7,4. Die Zusammensetzungen der beiden Bicarbonat-Puffersysteme sind in Tabelle 4-4 angegeben.

Tabelle 4-4: Zusammensetzung der verwendeten Bi-carbonat-Puffersysteme (Fadda und Basit, 2005)

Salz in mmol/l	Hanks-Puffer	Krebs-Puffer
KH_2PO_4	1,18	1,18
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	0,337	---
NaHCO_3	4,17	24,97
NaCl	136,99	118,07
KCl	5,37	4,69
CaCl_2	1,26	2,52
$\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$	0,812	1,18

Durch den Verlust von CO_2 aus den Bicarbonat-Puffern kommt es zu einem Anstieg des pH-Wertes über die Zeit, da sich die in Abbildung 4-5 gezeigte Gleichgewichtsreaktion zwischen CO_2 und H_2CO_3 nach links verschiebt.

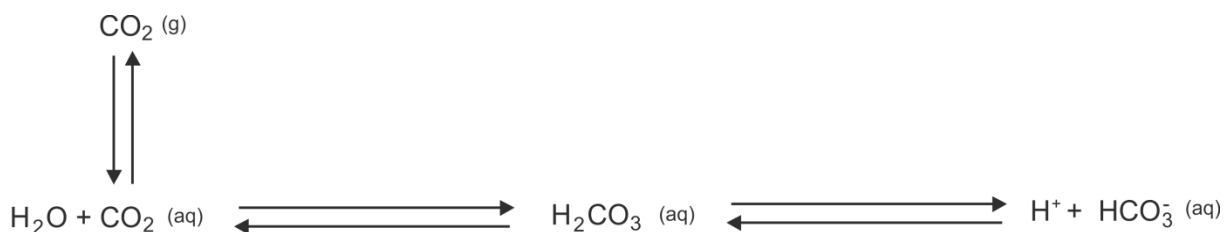


Abbildung 4-5: Chemisches Gleichgewicht zwischen CO_2 und H_2CO_3 (Fadda et al., 2009)

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Anstieg des pH-Wertes zu vermeiden beziehungsweise deutlich zu reduzieren. Dies kann über die Zuführung von CO₂ oder die Überschichtung des Puffers mit einer Paraffinschicht, sowie die Verwendung eines dichtschließenden Deckels erreicht werden (Fadda et al., 2009; Garbacz et al., 2013). Die letztgenannte Variante wurde für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Freisetzungen verwendet. Dazu wurden die Deckel zusätzlich mit Parafilm® „M“ abgedichtet. Über einen Zeitraum von 8 h wurde so bei 37 °C ein maximaler Anstieg des pH-Wertes um 0,4 pH-Einheiten bei Verwendung von Krebs-Puffer und um 0,3 pH-Einheiten bei Hanks-Puffer beobachtet. Um einen unkontrollierten pH-Anstieg aufdecken zu können, wurde nach jeder Freisetzung der pH-Wert des Mediums kontrolliert.

4.2.3 Bestimmung der Pufferkapazität

Als Pufferkapazität β wurde diejenige Menge an Säure bestimmt, die dem Puffersystem zugeführt werden muss, um eine pH-Wert-Änderung um eine Einheit zu erreichen. Der Versuchsaufbau mit verwendeter Bürette und pH-Elektrode ist in Abbildung 4-6 dargestellt.



Abbildung 4-6: Versuchsaufbau zur Bestimmung der Pufferkapazität

Dazu wurden 25 ml Puffer in einem Becherglas vorgelegt und mittels Bürette 0,1 N HCl unter Rühren zugetropft. Dabei wurde der pH-Wert mittels pH-Meter (inoLab pH 730, WTW GmbH, Weilheim, Deutschland) gemessen.

Anschließend wird der gemessene pH-Wert gegen das zugesetzte Volumen an Säure in einem Diagramm aufgetragen und graphisch dasjenige Volumen an Säure bestimmt, welches zu einer Änderung des pH-Wertes um eine Einheit führt. Anhand dieses Volumens wird die Stoffmenge der Säure berechnet und als Pufferkapazität pro Liter Puffer angegeben.

4.3 Statistische Methoden

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen wurden mit Hilfe verschiedener Methoden der beschreibenden Statistik ausgewertet. Der Mittelwert sowie die Standardabweichung der gezogenen Stichprobe (s) wurden nach den Gleichungen (4-5) und (4-6) berechnet.

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (4-5)$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (4-6)$$

In der graphischen Darstellung von Messwerten werden der Mittelwert sowie die dazugehörige Standardabweichung als Fehlerbalken angegeben. Bei der tabellarischen Nennung handelt es sich ebenfalls, falls nicht anders angegeben, um den berechneten Mittelwert $\pm s$.

Als weiterer Wert wird die relative Standardabweichung (RSD), wie in Gleichung (4-7) beschrieben, berechnet.

$$RSD = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (4-7)$$

Für die Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Mittelwerten wurde zunächst mittels F-Test auf gleiche Varianzen getestet (Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$). Wenn kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte, wurde ein ungepaarter, zweiseitiger t-Test nach Student (homoskedastisch) durchgeführt. Lag ein signifikanter Unterschied der Varianzen vor, wurde stattdessen ein zweiseitiger t-Test für ungleiche Varianzen (heteroskedastisch) angeschlossen. Die Prüfungen wurden mit Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) berechnet.

Der Vergleich von drei oder mehr Mittelwerten wurde mittels Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Dabei wird die Hypothese getestet, dass es keine Unterschiede zwischen den getesteten Gruppen gibt. Diese Tests wurden mit SigmaPlot 11.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) berechnet. Voraussetzung dafür sind eine

Normalverteilung sowie gleiche Varianzen. Für beide Tests wurde ein p-Wert von 0,05 angenommen, d.h. der berechnete Wert musste in beiden Fällen $> 0,05$ sein, damit eine ANOVA durchgeführt werden konnte. Für die Varianzanalyse wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ angenommen.

Mittels ANOVA wurde nur ermittelt, ob sich die Gruppen grundsätzlich voneinander unterscheiden. Es wurde nicht bestimmt, welche Gruppen unterschiedlich sind. Dafür wurde am Anschluss ein Mehrfach-Vergleich mittels Tukey-Test durchgeführt.

Lag keine Normalverteilung beziehungsweise lagen ungleiche Varianzen vor, wurde der Kruskal-Wallis-Test angeschlossen. Bei Feststellung, dass sich die Gruppen untereinander unterscheiden wurde der p-Wert auch hier mit Hilfe eines Tukey-Tests berechnet (Systat Software GmbH).

5 Praktischer Teil

5.1 Qualifizierung der Paracetamol-Analytik

Die Vorteile bei der UV/Vis-Spektroskopie sind die niedrigen Nachweisgrenzen, eine sehr gute Reproduzierbarkeit sowie eine einfache Durchführung und Auswertung. Als Nachteil wird dagegen eine geringe Substanzspezifität beschrieben (Rücker et al., 2008; Cammann, 2001).

Zur Sicherstellung, dass die verwendete Analytik zur Bestimmung des Paracetamolgehaltes während der Freisetzungsuntersuchungen geeignet ist, werden im Folgenden mehrere untersuchte Validierungsmerkmale betrachtet.

Spezifität: Von allen in den Tabletten verwendeten Hilfsstoffen wurde ein Spektrum im Bereich von 200 – 400 nm aufgenommen, um ausschließen zu können, dass diese bei 243 nm eine starke Absorption zeigen und somit die Paracetamolbestimmung verfälschen, indem sich die Absorptionsmaxima überlappen. Dies konnte für alle Hilfsstoffe in allen verwendeten Medien ausgeschlossen werden.

Linearität und Präzision: Zur Erstellung der externen Standards wurden $3 \text{ mg} \pm 0,2 \text{ mg}$ Paracetamol DC (3,0 mg entsprechen 2,7 mg Paracetamol) in 100 ml Puffer gelöst. Mit dieser Stammlösung wurden nach dem Verdünnungsschema in Tabelle 5-1 acht Verdünnungen (K1 – K8) mit dem im jeweiligen Freisetzungsversuch verwendeten Puffer hergestellt (ICH Guideline Q2 (R1), 2005). Das Bestimmtheitsmaß der so erstellten Kalibriergerade betrug $\geq 0,999$.

Tabelle 5-1: Verdünnungsschema für die Kalibrierung mit Paracetamol DC

Verdünnung	Volumen an Stammlösung in ml	Volumen an Puffer in ml	Konzentration in $\mu\text{g/ml}$
K1	1,0	6,0	3,9
K2	1,5	6,0	5,4
K3	2,0	6,0	6,8
K4	2,0	5,0	7,7
K5	2,5	5,0	9,0
K6	3,0	5,0	10,1
K7	3,5	5,0	11,1
K8	4,0	5,0	12,0

Zur Bestimmung der Präzision wurden drei Stammlösungen (S1 – S3) hergestellt. Jede Verdünnung dieser Stammlösungen wurde dreimal hergestellt und die relative Standardabweichung der gemessenen Absorptionen bestimmt (ICH Guideline Q2 (R1), 2005). Eine relative Standardabweichung von $\leq 2\%$ wurde als Grenze angenommen.

Tabelle 5-2 zeigt die Ergebnisse der Präzisionsbestimmung exemplarisch in Hanks-Puffer.

Tabelle 5-2: Ergebnisse der Präzisionsbestimmung in Hanks-Puffer

Verdünnung	Stammlösung S1 (Einwaage = 3,11 mg)		Stammlösung S2 (Einwaage = 3,03 mg)		Stammlösung S3 (Einwaage = 3,06 mg)	
	<i>Mittelwert</i>	<i>RSD in %</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>RSD in %</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>RSD in %</i>
K1	0,260	0,4	0,260	0,9	0,266	0,2
K2	0,358	0,5	0,363	1,0	0,367	0,9
K3	0,447	0,2	0,452	0,9	0,458	0,1
K4	0,510	0,6	0,515	0,2	0,524	0,7
K5	0,593	0,1	0,601	0,8	0,614	0,5
K6	0,666	0,6	0,672	0,4	0,685	0,1
K7	0,734	0,4	0,737	0,2	0,751	0,0
K8	0,792	0,3	0,798	0,3	0,810	0,1

Bei allen drei hergestellten Stammlösungen liegt für jede Konzentration die relative Standardabweichung unter dem Grenzwert von 2 %. In Abbildung 5-1 sind die mit den Stammlösungen ermittelten Kalibriergeraden dargestellt. Alle zeigen ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 \geq 0,999$. Die Abweichungen hinsichtlich der Steigung und des Ordinatenabschnittes sind sehr gering.

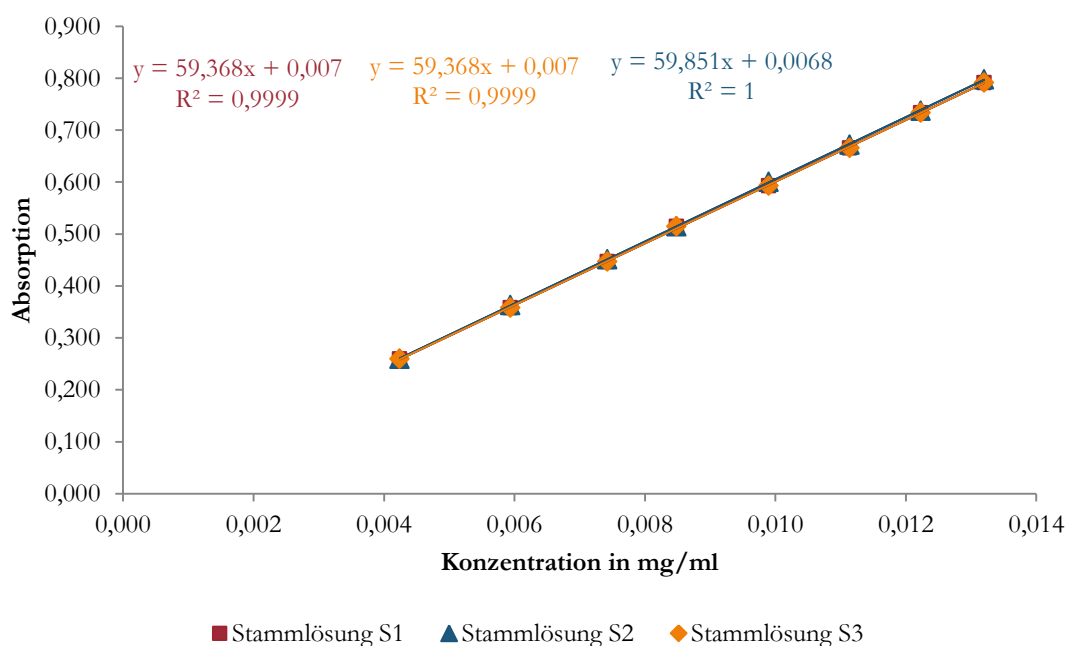


Abbildung 5-1: Graphische Darstellung der ermittelten Kalibriergeraden in Hanks-Puffer

Wiederfindung: Zur Bestimmung der Wiederfindung wurde eine Pulvermischung aus allen Tablettenbestandteilen hergestellt und eine Probe von 44 mg in 50 ml Puffer gelöst. Die Konzentration an Paracetamol in der Probe wurde anhand der genauen Einwaage berechnet. Zusätzlich wurde die Konzentration dieser Probe mittels einer Kalibriergeraden bestimmt. Anhand von Gleichung (5-1) wurde die Wiederfindungsrate berechnet.

$$\text{Wiederfindung} = \frac{c_{\text{ist}}}{c_{\text{soll}}} \cdot 100 \% \quad (5-1)$$

c_{ist} mittels Kalibriergerade bestimmte Konzentration

c_{soll} über Einwaage berechnete Konzentration

Die Wiederfindung wurde von drei Proben bestimmt und alle Ergebnisse lagen im festgelegten Bereich von 95 % bis 105 % (siehe Tabelle 5-3).

Tabelle 5-3: Ergebnisse der Bestimmung der Wiederfindung in Hanks-Puffer

Probe	Soll-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	Ist-Konzentration in $\mu\text{g/ml}$	Wiederfindung in %
1	7,14	7,18	100,65
2	7,08	6,9	97,46
3	7,02	6,76	96,30

Stabilität der verdünnten Stammlösungen: Zur Sicherstellung der Stabilität der Paracetamolösungen wurden drei Lösungen verschiedener Konzentrationen (K1, K4 und K8) bei Raumtemperatur stehen gelassen und deren Konzentration zu Beginn und nach 24 h bestimmt (siehe Tabelle 5-4). Die Lösungen wurden als stabil angesehen, da sich die ermittelten Werte kaum voneinander unterschieden.

Tabelle 5-4: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung der verdünnten Stammlösungen in Hanks-Puffer

Probe	Konzentration zu Beginn in mg/ml	Konzentration nach 24 h in mg/ml
K1	0,004	0,006
K4	0,008	0,009
K8	0,013	0,015

Stabilität der Freisetzungspuben: Zur Überprüfung der Stabilität der gezogenen Proben wurden die letzten drei Proben einer Freisetzunguntersuchung von drei untersuchten Filmtabletten sowohl direkt nach dem Probenzug als auch nach 24 h vermessen. Die ermittelten Konzentrationen unterschieden sich nur in der dritten Nachkommastelle, sodass sie für den Zeitraum von 24 h als stabil angesehen wurden. Tabelle 5-5 zeigt exemplarisch die Ergebnisse der Proben in Hanks-Puffer.

Tabelle 5-5: Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchung der Freisetzungproben in Hanks-Puffer

Probe	Konzentration direkt nach dem Probenzug in mg/ml	Konzentration nach 24 h in mg/ml
A	0,226	0,228
B	0,225	0,227
C	0,229	0,231

Bestimmung der Sättigungslöslichkeit: Um sicherstellen zu können, dass während der gesamten Freisetzung unter sink-Bedingungen gearbeitet wurde, wurde die Sättigungslöslichkeit (c_s) des verwendeten Paracetamols in den verwendeten Medien bestimmt. Für eine Einhaltung der sink-Bedingungen darf die maximale Wirkstoffkonzentration 30 % der Sättigungskonzentration nicht überschreiten (EMA Guideline 428693/2013, 2014).

Dazu wurden ca. 0,5 g Paracetamol DC eingewogen und 20 ml des entsprechenden Mediums hinzugegeben ($n = 6$). Diese Proben wurden bei 37 °C über 72 h in einem Schüttelwasserbad (Typ SW-20C, JULABO GmbH, Seelbach, Deutschland) gelagert. Anschließend wurde die Paracetamolkonzentration im Überstand bestimmt. Tabelle 5-6 zeigt die ermittelten Sättigungskonzentrationen.

Tabelle 5-6: Sättigungskonzentrationen von Paracetamol bei 37 °C in verschiedenen Freisetzungsmitteln ($n = 6$)

Sättigungskonzentration bei 37 °C in g/l Medium		
<i>Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R</i>	<i>Hanks-Puffer pH 7,4</i>	<i>Krebs-Puffer pH 7,4</i>
18,2 ± 1,1	18,9 ± 0,5	18,3 ± 1,0

Die ermittelten Sättigungskonzentrationen sind mit Literaturwerten vergleichbar. So wird in Wasser mit einer Temperatur von 30 °C eine Sättigungskonzentration von 17,39 g/kg angegeben (Granberg und Rasmuson, 1999).

Die maximale Konzentration, bei der sink-Bedingungen gerade noch erfüllt werden, liegt bei ca. 5,4 g/l. Da die hergestellten Tabletten maximal 200 mg Paracetamol enthalten,

führt dies bei einer Freisetzung zu einer maximalen Konzentration von 0,222 g/l Paracetamol. Sink-Bedingungen sind daher über die gesamte Freisetzungsdauer in allen verwendeten Medien erfüllt.

Es konnte gezeigt werden, dass die gewählte Methode eine ausreichende Spezifität besitzt, um den Paracetamolgehalt während der Freisetzung zu bestimmen. Sie zeigt außerdem eine gute Wiederfindung und Präzision. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Proben über einen ausreichend langen Zeitraum stabil sind und über die gesamte Freisetzungsdauer sink-Bedingungen erfüllt werden.

Damit kann abschließend festgehalten werden, dass die beschriebene Methode für die Bestimmung des Paracetamolgehaltes, der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen, geeignet ist.

5.2 Entwicklung der Standard-Filmtabletten

Die Filmtabletten, deren Freisetzung in dieser Arbeit untersucht werden sollen, wurden selbst entwickelt. Dazu wurde zunächst eine gut fließende Tablettiermischung hergestellt, die anschließend zu Tabletten verpresst wurde. Im Anschluss erfolgte das Coating mit dem magensaftresistenten Polymer.

Es wurde zunächst eine Standard-Charge an Filmtabletten angefertigt, anhand derer verschiedene Einflussfaktoren auf die Freisetzung untersucht wurden und die als Vergleich zu den Filmtabletten mit modifiziertem Film dienten (vgl. Kapitel 5.4).

5.2.1 Herstellung der Kerne

Die Kerne mussten mehrere Anforderungen erfüllen. Zum einen ist eine bikonvexe Form der Tabletten unerlässlich, um sie im folgenden Arbeitsschritt mit dem Polymer überziehen zu können, zum anderen wird eine gewisse Härte gefordert, damit der Abrieb in der Trommel des Coaters möglichst gering ist. Außerdem sollten sie eine ausreichende Menge an Paracetamol enthalten, dass sowohl eine Freisetzung in 900 ml Medium unter Einhaltung der sink-Bedingungen möglich ist, als auch eine Bestimmung der Paracetamolkonzentration mittels UV/Vis-Spektroskopie.

In Vorversuchen wurde zunächst eine geeignete Zusammensetzung der Pulvermischung ermittelt. Dafür wurde nach der in Kapitel 4.1.1.1 beschriebenen Methode eine Mischung aus dem reinen Paracetamol DC sowie Aerosil und Magnesiumstearat hergestellt. In dieser Zusammensetzung konnten allerdings keine Tabletten hergestellt werden, die die oben genannten Anforderungen erfüllten. Daher wurde der Zusatz von zusätzlichen Trockenbindemitteln in unterschiedlichen Konzentrationen getestet. Mikrokristalline Cellulose (MCC) und Copovidon K 28 wurden aufgrund ihrer sehr guten plastischen Verformbarkeit ausgewählt (Bauer-Brandl und Ritschel, 2002a; Kolter und Flick, 2000). Da die Wirkstoffmenge möglichst hoch sein sollte, ist es von Vorteil, dass MCC zudem eine hohe Trägerkapazität gegenüber Wirkstoffen aufweist (Bauer-Brandl und Ritschel, 2002a).

Tabelle 5-7 gibt eine Übersicht über die untersuchten Rezepturen sowie über deren Fließigenschaften und die maximale Härte der hergestellten Tabletten. Die

Fließeigenschaften der Pulvermischungen wurden anhand der Matrizenfüllung sowie des Fließverhaltens im Fülltrichter beurteilt. Dabei gilt die folgende Kennzeichnung:

- schlechte Matrizenfüllung, Kernfluss
- + befriedigende Matrizenfüllung, Massenfluss
- ++ ausgezeichnete Matrizenfüllung, Massenfluss

Tabelle 5-7: Übersicht über die in den Vorversuchen getesteten Ansätze der Tablettiermischung

Ansatz	Zusammensetzung der Tablettiermischung		Beurteilung der Fließeigenschaften	max. Härte der Tabletten
1	Paracetamol DC	99,0 %	+	30 N
	Aerosil	0,5 %		
	Magnesiumstearat	0,5 %		
2	Paracetamol DC	94,0 %	++	40 N
	MCC (Vivapur 102)	5,0 %		
	Aerosil	0,5 %		
	Magnesiumstearat	0,5 %		
3	Paracetamol DC	89,0 %	++	85 N
	MCC (Vivapur 102)	10,0 %		
	Aerosil	0,5 %		
	Magnesiumstearat	0,5 %		
4	Paracetamol DC	89,0 %	++	80 N
	Kollidon VA 64	10,0 %		
	Aerosil	0,5 %		
	Magnesiumstearat	0,5 %		
5	Paracetamol DC	66,7 %	-	95 N
	Prosolv EASYtab	33,3 %		
6	Paracetamol DC	57,0 %	+	130 N
	Prosolv EASYtab	43,0 %		
7	Paracetamol DC	55,0 %	++	230 N
	Prosolv SMCC 90	44,0 %		
	Aerosil	0,5 %		
	Magnesiumstearat	0,5 %		

Nur die Pulvermischung von Ansatz 7 zeigte sowohl ausgezeichnete Fließeigenschaften als auch eine ausreichende Tablettenhärte von mindestens 210 N. In dieser Zusammensetzung wurde ein Ansatz von 6 kg hergestellt. Aufgrund der größeren Ansatzmenge wurde nicht im Turbula-Mischer gemischt, sondern ein Rhönrade-Mischer (Type RRM Elte 650, J. Engelsmann AG, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland) verwendet. Die Prüfung auf Homogenität ergab eine RSD von 1,14 %, sodass die Mischung als homogen angesehen wurde. Anschließend wurde die Pulvermischung mit den in Tabelle 5-8 angegebenen Parametern zu Tabletten (Sollmasse = 400 mg) verpresst.

Tabelle 5-8: Prozessparameter der Tablettierung

Einstellung des Unterstempels	8,5 mm
Einstellung des Oberstempels	8,1 mm
Presskraft Oberstempel	25 kN
Presskraft Unterstempel	23 kN
Ausstoßkraft	680 N

Nach 24-stündiger Lagerung wurden die Dimensionen sowie die Bruchfestigkeit der Tabletten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5-9 zusammengefasst. Der Paracetamolgehalt wurde anhand der Einwaagen sowie der bestimmten mittleren Masse berechnet. Die Oberflächenberechnung erfolgte anhand der in Kapitel 4.1.1.3.1 angegebenen Formeln mittels der berechneten Mittelwerte der Tablettendimensionen.

Tabelle 5-9: Übersicht über die Tabletteneigenschaften (n = 20)

Bruchfestigkeit in N	248 ± 13
Masse in mg	398,5 ± 2,8
Steghöhe in mm	1,56 ± 0,11
Tablettenhöhe in mm	4,78 ± 0,02
Paracetamolgehalt in mg	197,5
Oberfläche in mm²	260,3

Die hergestellte Charge zeigte eine ausreichende Härte der Tabletten sowie nur sehr geringe Schwankungen von Masse und Dimensionen, sodass sie für das anschließende Coating verwendet wurde.

5.2.2 Herstellung der Filmtabletten

Die, wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben, hergestellten Tabletten wurden anschließend mit Eudragit L 30 D-55 in einem Coater mit perforiertem Kessel überzogen.

In Vorversuchen wurden zunächst eine geeignete Zusammensetzung der Sprühsuspension sowie Prozessparameter des Coatings ermittelt. Dabei musste unter anderem auf folgende Anforderungen geachtet werden: Für eine optimale Filmbildung aus Polymerdispersionen muss die Produkttemperatur beim Coating-Prozess 10 – 20 °C über der Mindestfilmbildungstemperatur (MFT) des Polymers liegen (Evonik Industries AG, 2012a; Cole et al., 1995). Unter der MFT wird die minimale Temperatur verstanden, bei der ein transparenter, einheitlicher Film ohne Defekte ausgebildet wird. Sie ist abhängig von der Glasübergangstemperatur T_g des Polymers, bei der sich der Zustand des Polymers von hart und glasartig zu weich ändert. Die MFT liegt daher immer oberhalb der T_g .

Wie in Kapitel 3.2.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Eudragit L 30 D-55 um eine wässrige Dispersion. In dieser liegt das Polymer als einzelne Latexpartikel vor, die anschließend beim Coating zu einem einheitlichen Film auf der Tablettenoberfläche verschmelzen sollen. Beim Befilmen mit einer Polymerdispersion wird zunächst die Tablettenoberfläche befeuchtet. Das Wasser verdunstet, sodass die Abstände zwischen den einzelnen Polymerpartikeln durch die wirkenden Kapillarkräfte geringer werden. Es bildet sich zunächst die dichteste Kugelpackung aus, bevor die Partikel sich verformen, koaleszieren und damit einen kontinuierlichen Film auf der Tablettenoberfläche ausbilden. Eine schematische Darstellung der Filmbildung aus Dispersionen zeigt Abbildung 5-2.

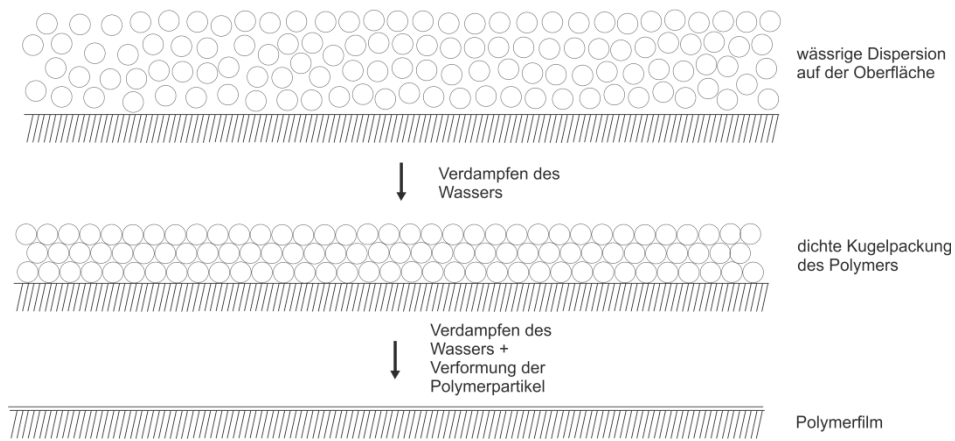


Abbildung 5-2: Schematische Darstellung der Filmbildung aus wässrigen Dispersionen (nach Carlin et al., 2008)

Je geringer die Viskosität der Polymerpartikel ist, desto besser können sie miteinander verschmelzen. Daher werden meist Weichmacher hinzugefügt, um die Koaleszenz der Partikel zu vereinfachen und die MFT zu senken (Carlin et al., 2008).

Die Mindestfilmbildungstemperatur von Eudragit L 30 D-55 liegt bei $\sim 25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Durch den Zusatz von Triethylcitrat (10 % bezogen auf die Polymertrockensubstanz) wird sie auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gesenkt (Evonik Industries AG, 2012a), sodass es ausreichend ist, das Kernbett für den Coatingprozess auf $33 - 35\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu erwärmen.

Außerdem wird die Koaleszenz der Polymerpartikel durch die Temperatur und den Durchsatz der zugeführten Luft beeinflusst. Bei einem zu hohen Luftdurchsatz beziehungsweise einer zu hohen Temperatur verdunstet das Wasser zu schnell, sodass nicht ausreichend starke Kapillarkräfte ausgebildet werden können. Zudem verhindert eine zu hohe Temperatur, dass die Polymerpartikel auf der Tablettenoberfläche spreiten können, wodurch die Verformung und damit die Koaleszenz der Partikel behindert wird (Carlin et al., 2008).

Auch die Luftfeuchtigkeit der zugeführten Luft ist entscheidend für eine erfolgreiche Filmbildung. Ist die Luftfeuchtigkeit zu gering, wird die Koaleszenz der Partikel ebenfalls erschwert und es bildet sich kein kontinuierlicher Film aus (Carlin et al., 2008).

Neben Weichmachern sollten auch Trennmittel zur Dispersion hinzugefügt werden. Sie reduzieren die Agglomeratbildung innerhalb der Sprühsuspension (Evonik Industries AG, 2012c).

Tabelle 5-10 zeigt die in Vorversuchen ermittelte Zusammensetzung der verwendeten Sprühsuspension sowie die Funktion der eingesetzten Substanzen. Der Feststoffgehalt liegt bei 20 %, der Polymergehalt bei 12,4 %.

Tabelle 5-10: Zusammensetzung der Sprühsuspension mit Eudragit L 30 D-55

Hilfsstoff	Funktion	Anteil in %	Anteil in %
		(bezogen auf die Gesamtmasse)	(bezogen auf die Polymertrockensubstanz)
Eudragit L 30 D-55	Polymerdispersion	41,3	
Triethylcitrat	Weichmacher	1,2	10,0
Talkum	Trennmittel	6,2	50,0
E 142	Farbstoff	0,3	2,0
demineralisiertes Wasser	Verdünnungsmittel	51,0	

Die ebenfalls in Vorversuchen ermittelten geeigneten Prozessparameter sind in Tabelle 5-11 dargestellt. Aufgrund der mit 250 g geringen Beladungsmenge des Coaters und eines damit verbundenen größeren Verlustes an Sprühsuspension wurde daher immer ein Überschuss von 80 % an Suspension aufgetragen, um eine Auftragsmenge an Polymer von 6 mg/cm² zu erzielen. Dies entspricht einem Feststoffauftrag von 9,72 mg/cm².

Die Zulufttemperatur konnte am Coater nicht direkt eingestellt werden, sondern resultierte aus der gewählten Heizrate und der Temperatur der Umgebungsluft. Bei Raumtemperatur stellte sich nach 45 – 75 min die angegebene Zuluft- sowie Ablufttemperatur ein.

Tabelle 5-11: Prozessparameter Coating

Trommelumdrehung in U/min	
<i>zum Vorwärmen des Kernbetts</i>	10
<i>während des Auftragens der Sprühsuspension</i>	20
Heizrate in %	10
Zulufttemperatur in °C	51
Ablufttemperatur in °C	43
Produkttemperatur in °C	33 - 35
Luftdruck für den Trommelmotor in bar	1,5
Sprührate in g/min	6
Sprühdruck in bar	1

Nach dem Auftragen der Sprühsuspension wurden die Filmtabletten für 15 min im Coater nachgetrocknet und anschließend aus dem Coater entnommen.

Da der Prozess mit nicht-konditionierter Zuluft erfolgte, war ein anschließendes Curing bei 40 °C über 2 h im Trockenschrank (Typ T6, Heraeus Holding GmbH, Hanau, Deutschland) nötig, um durch das Verdunsten von Restwasser eventuell vorhandene Fehlstellen innerhalb des Filmes auszuheilen (Evonik Industries AG, 2012a).

Für die nachfolgende Charakterisierung wurden die Filmtabletten mindestens 24 h bei Raumtemperatur gelagert.

5.2.3 Charakterisierung der Filmtabletten

Die Kontrolle, ob sich ein intakter Film ausgebildet hat, erfolgte über die Bestimmung der Säureaufnahme (vgl. Kapitel 4.2.1.5) sowie durch mikroskopische Verfahren wie Auflicht- und Rasterelektronenmikroskopie (vgl. Kapitel 4.2.1.4 und 4.2.1.3). Zudem wurde die Zerfallszeit (vgl. Kapitel 4.2.1.2) bestimmt.

Die Säureaufnahme lag nach 2 h in 0,1 N HCl bei 1,0 % ± 0,1 % und damit deutlich unter dem Grenzwert von 10 %. Zudem zeigte der Film nach der Bestimmung

makroskopisch keine sichtbaren Risse, sodass von einer ausreichenden Säureresistenz ausgegangen werden kann.

Auch die REM-Aufnahmen bestätigen dies (siehe Abbildung 5-3). Sie zeigen im Querschnitt einen dichten, homogenen Film, in dem die Talkumpartikel fast horizontal liegen. Die Aufsicht auf den Tablettenfilm zeigt ebenfalls einen gleichmäßigen Film (siehe Abbildung 5-4).

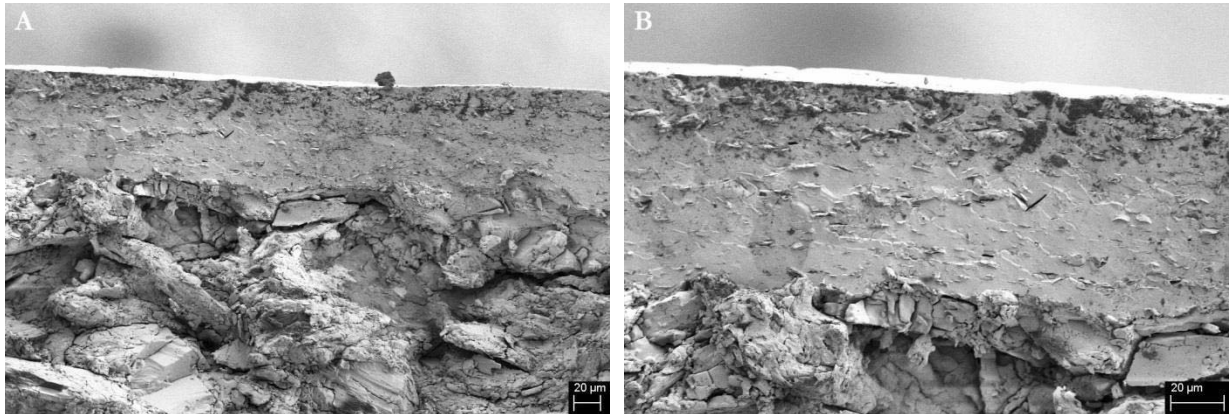


Abbildung 5-3: REM-Aufnahmen der Standard-Filmtabletten im Querschnitt (A: 250-fache Vergrößerung; B: 500-fache Vergrößerung)

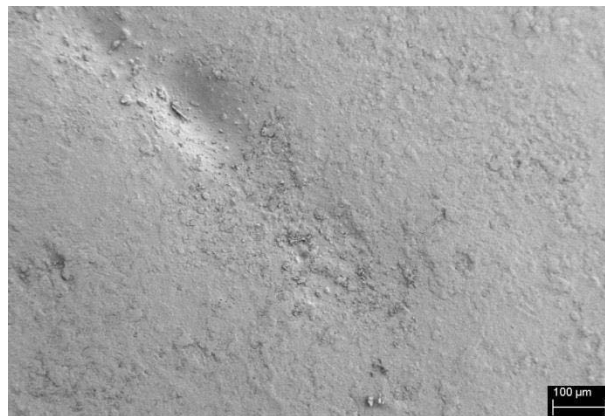


Abbildung 5-4: REM-Aufnahme der Filmoberfläche der Standard-Filmtabletten (100-fache Vergrößerung)

Die Zerfallszeit der Filmtabletten in Phosphatpuffer pH 6,8 R nach 2 h in 0,1 N HCl liegt bei $11:42 \pm 00:16$ min.

Die Filmdicke von 97 ± 13 μm ist vergleichbar zu dem Marktprodukt Pantoprazol STADA protect 20 mg, das ebenfalls Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) als Filmbildner enthält und eine Filmdicke von 106 ± 7 μm aufweist (jeweils $n = 36$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass durch die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe aus dem schlecht tablettierbaren Paracetamol bikonvexe Tabletten gepresst werden konnten, die zur Herstellung von Filmtabletten verwendet werden können.

Die aus den Kernen erhaltenen Filmtabletten zeigen einen gleichmäßigen, dichten Film, der einen ausreichenden Säureschutz bietet.

5.2.4 Untersuchung kritischer Prozessparameter

Im folgenden Abschnitt soll der Einfluss verschiedener Prozessparameter auf die Wirkstofffreisetzung untersucht werden.

Dabei sollen sowohl der Einfluss des Nachtrocknens im Coater als auch verschiedene Curingbedingungen auf die Freisetzung betrachtet werden. Denn sowohl die Curingtemperatur als auch die Dauer haben meist einen Einfluss auf eine anschließende Wirkstofffreisetzung (Kucera et al., 2008).

5.2.4.1 Nachtrocknen im Coater

Die Filmtabletten wurden nach erfolgtem Auftragen der Sprühsuspension zunächst im Coater bei rotierender Trommel (20 U/min) getrocknet, um sicherzustellen, dass der Film trocken ist und die Tabletten beim Herausholen nicht aneinander kleben. Dabei wurde die Dauer von 5 min bis 60 min variiert. 5 min waren mindestens für ein ausreichendes Trocknen des Filmes nötig. Nach dem Trocknen im Coater erfolgte für alle Chargen ein Curingschritt über 2 h bei 40 °C im Trockenschrank.

Von allen drei Chargen wurde die Filmdicke bestimmt (siehe Abbildung 5-5), um sicherzustellen, dass sie bei allen Chargen vergleichbar ist und damit nicht die Freisetzung beeinflusst. Sie liegt bei 100 µm ohne signifikanten Unterschied zwischen den Chargen.

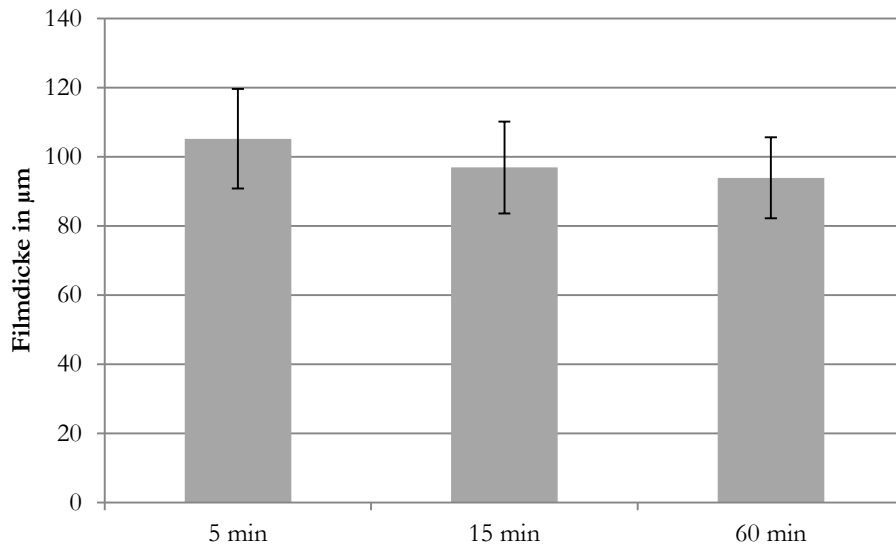


Abbildung 5-5: Filmdicken der drei Chargen nach unterschiedlicher Nachrockenzeit (n = 36)

Alle drei Chargen zeigten eine gute Resistenz gegenüber 0,1 N HCl. Nach 2 h war die Säureaufnahme sehr gering (Tabelle 5-12) und die Tabletten zeigten makroskopisch keinerlei Risse.

Tabelle 5-12: Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl nach unterschiedlicher Nachrockenzeit (n = 6)

Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl in %		
5 min	15 min	60 min
1,2 ± 0,1 %	1,0 ± 0,1 %	1,4 ± 0,1 %

In den REM-Aufnahmen sind bezüglich der Filmqualität ebenfalls keine Unterschiede zu erkennen. In allen drei Chargen wurde ein dichter, gleichmäßiger Film ausgebildet, in dem die Talkum-Partikel fast horizontal angeordnet sind (siehe Abbildung 5-6 bis Abbildung 5-8).

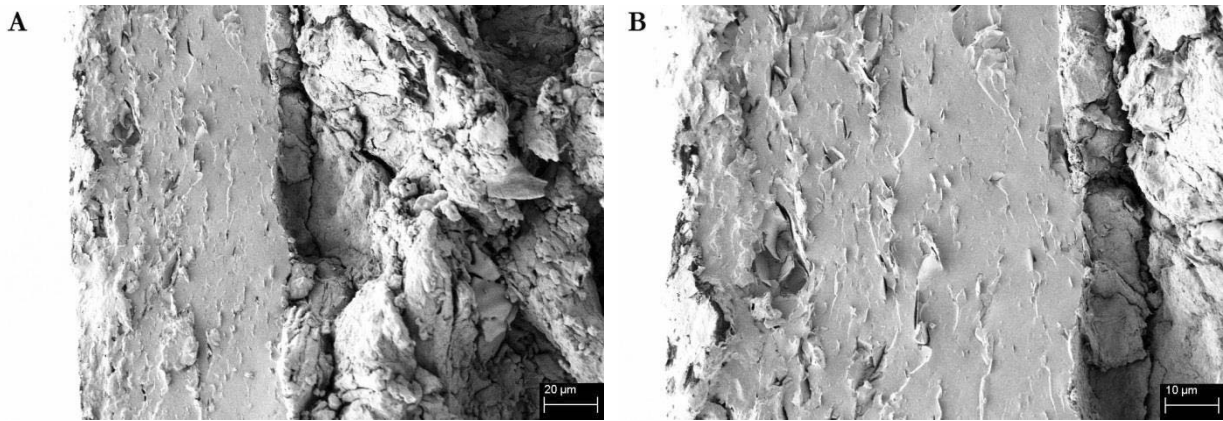


Abbildung 5-6: REM-Aufnahmen der Filmtabletten im Querschnitt - 5 min Nachtrocknen (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

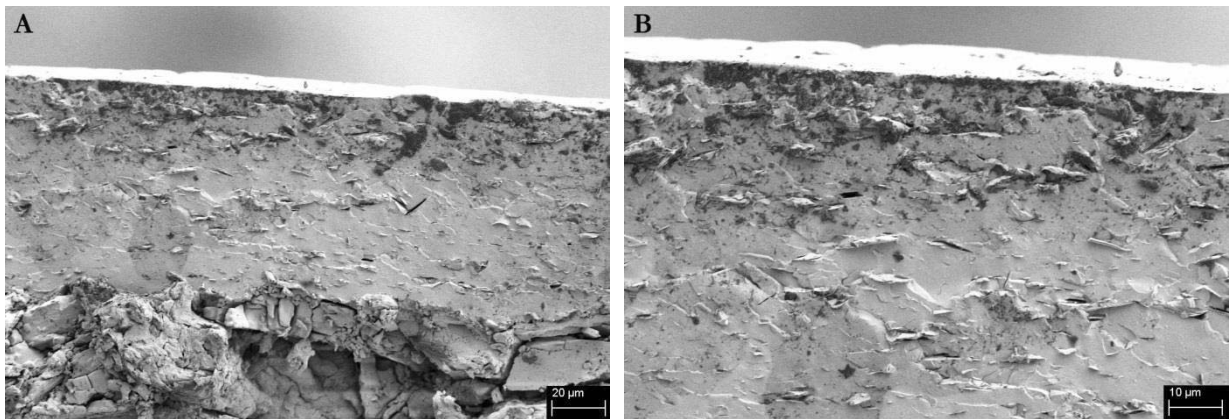


Abbildung 5-7: REM-Aufnahmen der Filmtabletten im Querschnitt - 15 min Nachtrocknen (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

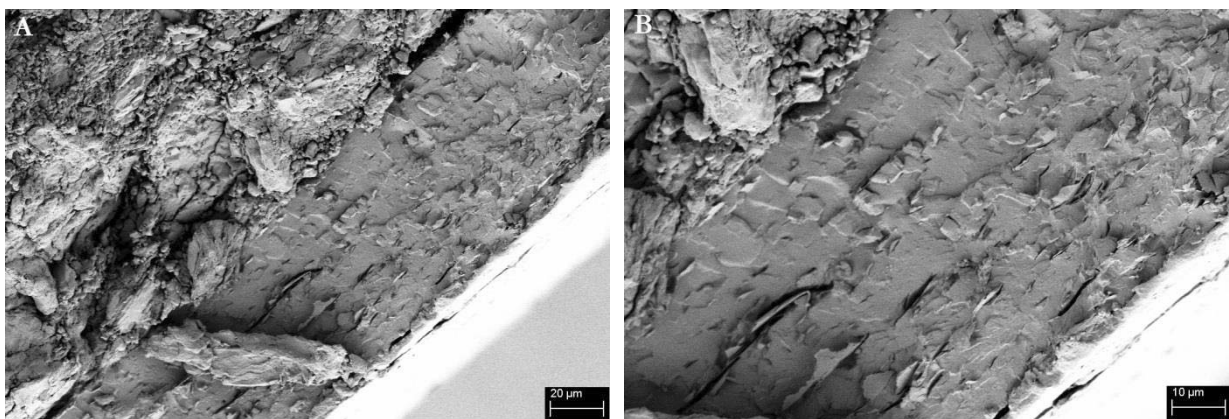


Abbildung 5-8: REM-Aufnahmen der Filmtabletten im Querschnitt - 60 min Nachtrocknen (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

Die Freisetzen in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl sind in Abbildung 5-9 dargestellt. Alle drei Freisetzungskurven zeigen eine lag-Zeit von ca. 75 min. 80 % des Wirkstoffes ist bei allen drei Kurven nach etwa 180 min freigesetzt. Durch die unterschiedlichen Nachtrockenzeiten im Coater ergeben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung.

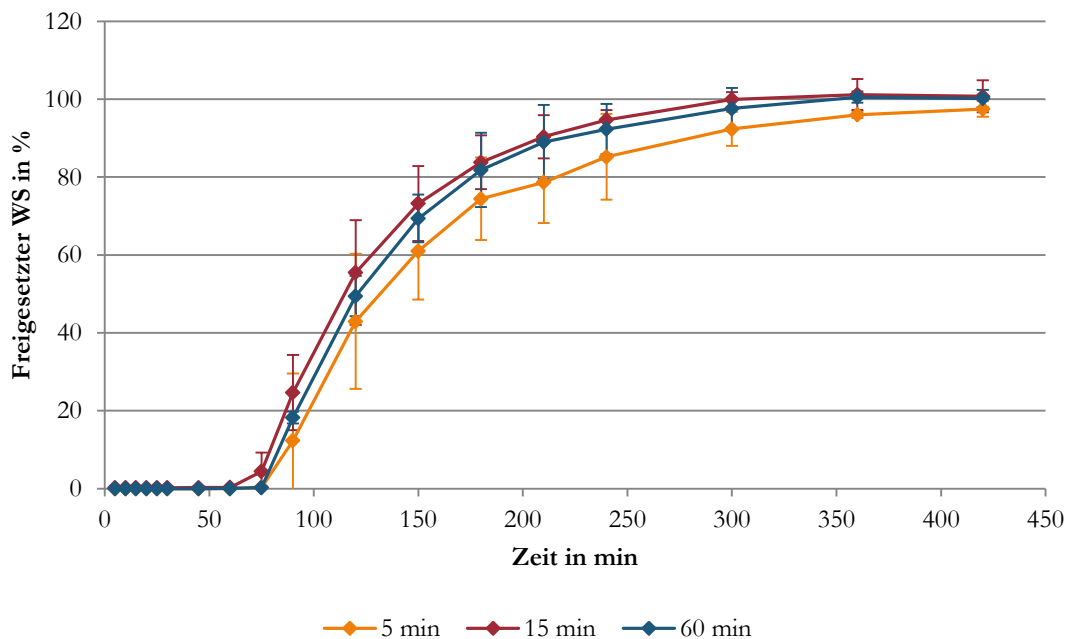


Abbildung 5-9: Einfluss der Nachtrockenzeit auf die Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl

5.2.4.2 Curingdauer

Der Einfluss der Dauer des Curings auf die Freisetzung soll im Folgenden untersucht werden. Standardmäßig betrug die Temperatur beim Curing im Trockenschrank 40 °C. Zusätzlich wurden drei weitere Chargen an Filmtabletten hergestellt.

Tabelle 5-13 gibt eine Übersicht über die untersuchten Curingzeiten. Das Nachtrocknen im Kessel erfolgte bei allen Chargen über 15 min.

Tabelle 5-13: Übersicht über die untersuchten Curingzeiten bei 40 °C

Charge Nr.	Curingdauer
1	ohne
2	15 min
3	2 h
4	4 h

In Abbildung 5-10 sind die Filmdicken aller untersuchten Tablettenchargen dargestellt. Bei allen Chargen beträgt die Filmdicke um die 100 μm und zwischen den Chargen besteht kein signifikanter Unterschied.

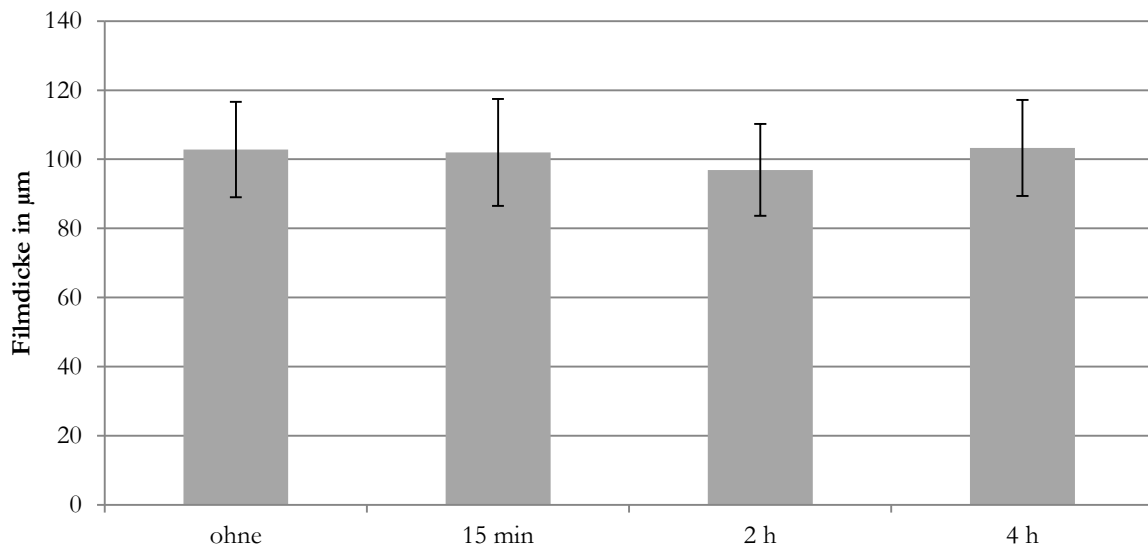


Abbildung 5-10: Filmdicken der drei Chargen nach unterschiedlicher Curingdauer bei 40 °C (n = 36)

Tabelle 5-14 zeigt die Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl. Bei keiner der Chargen zeigten sich Risse oder Defekte im Film. Sie zeigten alle eine sehr geringe Säureaufnahme um 1 %.

Tabelle 5-14: Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl nach unterschiedlichen Curingzeiten
(n = 6)

Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl in %				
ohne	15 min	2 h	4 h	
1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,0	1,0 ± 0,1	1,2 ± 0,1	

Die Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl zeigt Abbildung 5-11. Nach einer Verzögerungszeit von 75 min beginnt bei allen vier Chargen die Wirkstofffreisetzung bis nach ca. 300 min der gesamte Wirkstoff aus den Tabletten freigesetzt wurde. Der statistische Vergleich der freigesetzten Paracetamolmenge ergibt zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Chargen.

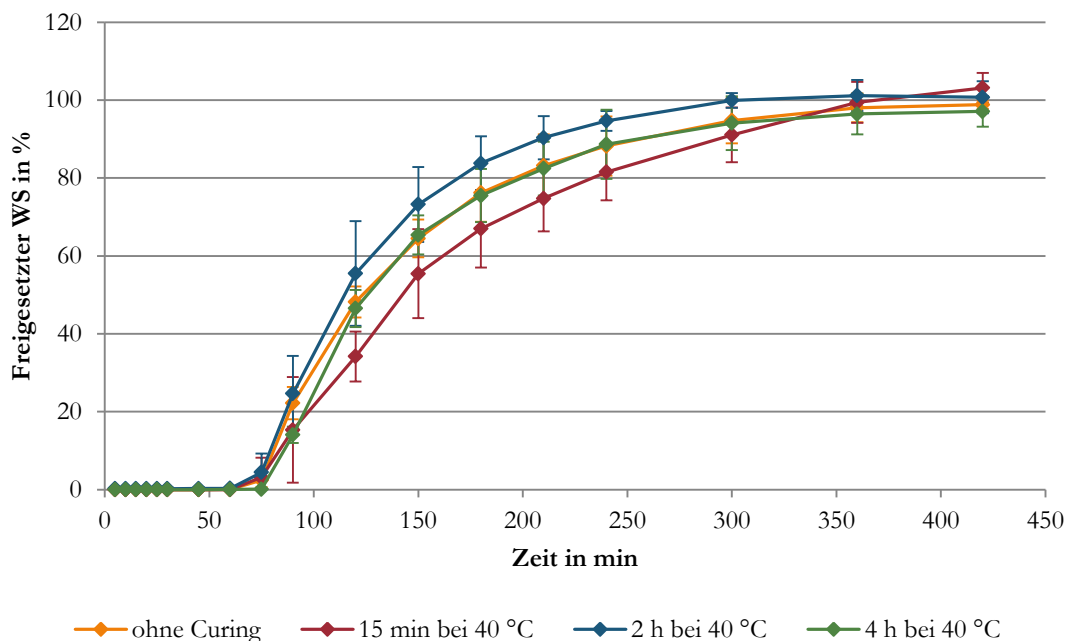


Abbildung 5-11: Einfluss der Curingdauer bei 40 °C auf die Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl

5.2.4.3 Curingtemperatur

Da auch die Curingtemperatur einen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung haben kann, wird dieser Faktor im Folgenden betrachtet. Die Standard-Filmtabletten wurden standardmäßig über 2 h bei 40 °C behandelt. Zusätzlich wurden zwei weitere Chargen mit unterschiedlichen Curingtemperaturen hergestellt. Tabelle 5-15 zeigt eine Übersicht der hergestellten Chargen. Alle gewählten Curingtemperaturen liegen oberhalb der MFT, um ein Ausheilen von möglichen Defekten im Film sicherzustellen.

Tabelle 5-15: Übersicht über die untersuchten Curingtemperaturen

Charge Nr.	Curingtemperatur
1	30 °C
2	40 °C
3	50 °C

Unabhängig von der Curingtemperatur zeigen alle Chargen eine geringe Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl. Bei keiner der Chargen waren Risse oder andere Defekte im Film nach der Bestimmung zu erkennen. Sie besitzen dementsprechend alle eine gute Resistenz gegenüber Säure (Tabelle 5-16).

Tabelle 5-16: Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl bei unterschiedlichen Curingtemperaturen (n = 6)

Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl in %		
30 °C	40 °C	50 °C
1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,3 ± 0,1

Alle drei Chargen weisen eine vergleichbare Filmdicke ($\sim 100 \mu\text{m}$) auf (siehe Abbildung 5-12). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Chargen hinsichtlich der Filmdicken besteht nicht.

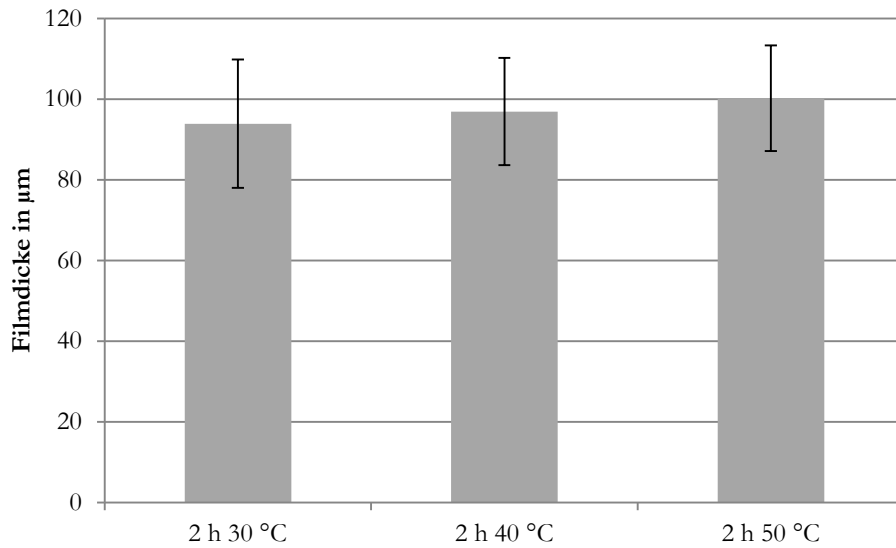


Abbildung 5-12: Filmdicken der drei Chargen nach unterschiedlicher Curingtemperatur (n = 36)

Abbildung 5-13 zeigt die Freisetzungprofile der drei Chargen nach einer Vorbehandlungszeit von 2 h in 0,1 N HCl.

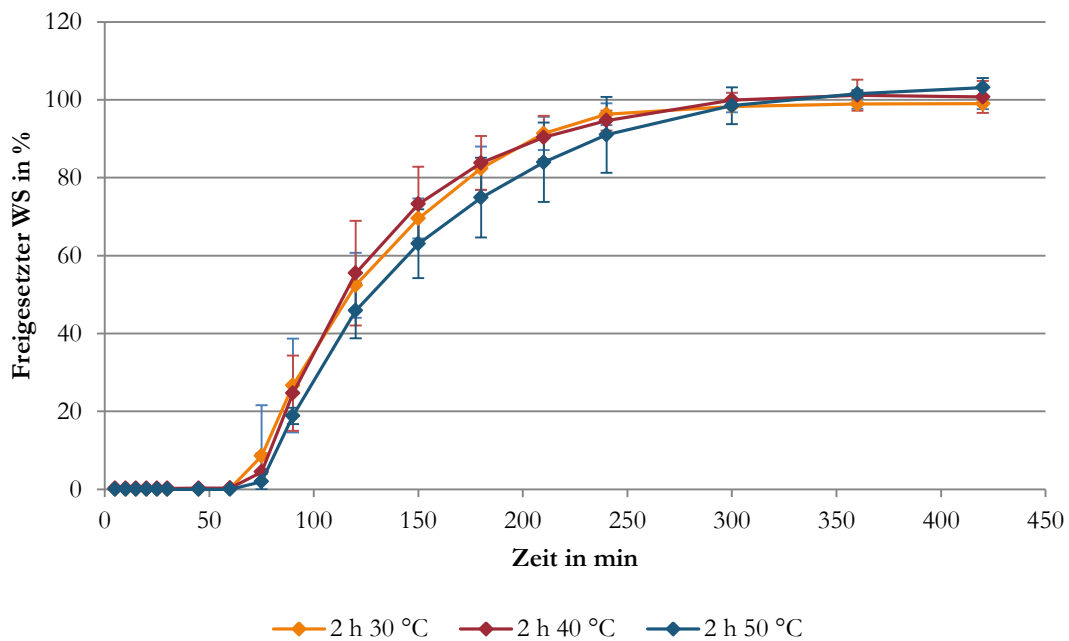


Abbildung 5-13: Einfluss der Curingtemperatur auf die Freisetzung (Freisetzung in Hank-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl)

Auch hier liegt die lag-Zeit bei 75 min und 80 % des Wirkstoffes wurden bei allen Chargen nach 180 min freigesetzt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Freisetzungskurven besteht nicht.

5.2.4.4 Zusammenfassung und Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass weder die Dauer des Nachtrocknens im Kessel, noch die Curingdauer beziehungsweise –temperatur die Wirkstofffreisetzung aus den hergestellten Filmtabletten beeinflussen. In allen betrachteten Fällen zeigen die Freisetzungsprofile eine Verzögerungszeit von 75 min. 80 % des Paracetamols wurden nach ca. 180 min freigesetzt.

Generell wird die Freisetzung durch die Dicke der aufgetragenen Polymerschicht beeinflusst. Je mehr Polymer aufgetragen wird, desto länger dauert die Auflösung des Films und es kommt zu einer Verlängerung der Verzögerungszeit und einer langsameren Wirkstofffreisetzung (Harris und Ghebre-Sellassie, 2008). Ein möglicher Einfluss der Filmdicke auf die Freisetzung konnte jeweils durch vergleichbare Filmdicken der untersuchten Chargen ausgeschlossen werden.

Auch eine ausreichende Säureresistenz war gegeben. Nach einer Vorbehandlung von 2 h in 0,1 N HCl lag die Wirkstofffreisetzung in Säure unter 1 %. Dies steht im Einklang mit Literaturangaben. So wurde an mit Eudragit L befilmten Pellets gezeigt, dass die Freisetzung aus den Pellets nach einem Curing bei 40 °C über 2 h sich nicht von denen unterscheidet, die über 24 h bei Raumtemperatur aufbewahrt wurden (Klimkowsky et al., o. J.). Auch Annamalai et al. konnten zeigen, dass unterschiedliche Curingbedingungen die Freisetzung aus mit Eudragit L 30 D-55 befilmten Pellets nicht beeinflussen. Zudem wurde gezeigt, dass es keinen Unterschied macht, ob die Pellets für das Curing in der Wirbelschichtanlage belassen oder in einen Trockenschrank überführt wurden (Annamalai und Klimkowsky, o. J.).

Ein Nachtrocknen im Kessel über 5 min wäre demnach für die Ausbildung eines dichten Filmes, der einen Säureschutz gewährleistet, ausreichend. Da allerdings schon saisonale Schwankungen bezüglich der Luftfeuchtigkeit aufgrund von unterschiedlichen Trocknungskapazitäten zu Unterschieden in der Filmbildung führen können und mit

nicht-konditionierter Zuluft gearbeitet wurde, wurde ein Curing über 2 h bei 40 °C als auch ein Nachtrocknen im Kessel über 15 min für die im Folgenden hergestellten Filmtabletten beibehalten (Kumpugdee-Vollrath und Krause, 2011). Bei längerer Bewegung der Filmtabletten im Kessel besteht zudem die Gefahr, dass der Film wieder beschädigt werden kann, sodass der Curingschritt nicht direkt im verwendeten Coater sondern im Trockenschrank durchgeführt wurde.

5.2.5 Nachweis der Reproduzierbarkeit der Methoden

Um den Nachweis der Reproduzierbarkeit von Tablettierung und Coating sowie einen möglichen Einfluss von nicht beeinflussbaren Prozessschwankungen auf die Freisetzungsforschungen festzustellen, wurden drei Chargen an Tablettiermischung (je 1,5 kg) hergestellt, befilmt und anschließend freigesetzt. Die Herstellung erfolgte analog zu der in Kapitel 5.2.1 und 5.2.2 beschriebenen Herstellung der Standard-Filmtabletten.

Abbildung 5-14 gibt die ermittelten Homogenitäten der hergestellten Pulvermischungen an. Alle drei Mischungen wurden als homogen angesehen, da bei ihnen allen die RSD der Wirkstoffkonzentration unter dem Grenzwert von 5 % lagen, sodass sie zur Herstellung der Tabletten verwendet wurden.

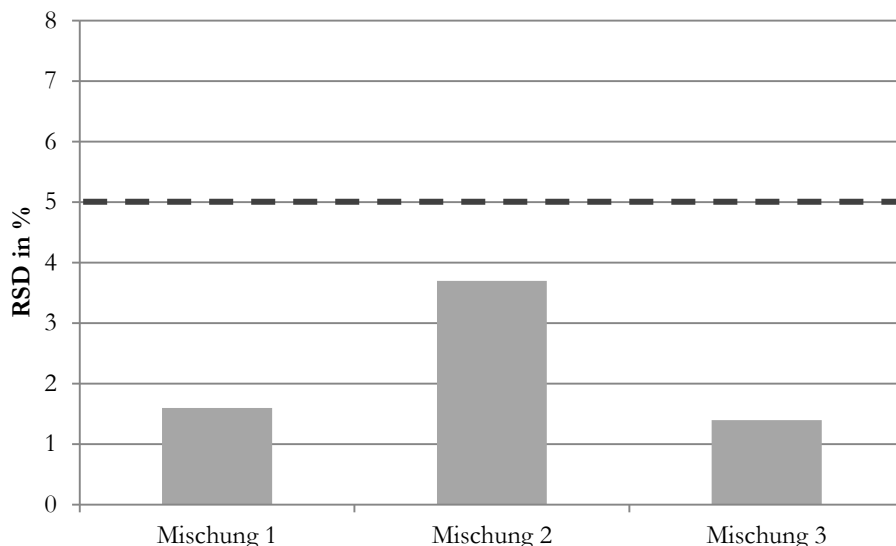


Abbildung 5-14: Ergebnisse der Prüfung auf Homogenität der Pulvermischungen (die gestrichelte Linie gibt den Grenzwert von 5 % an)

Die verwendeten Prozessparameter der Tablettierung sind in Tabelle 5-17 zusammengefasst. Es ist deutlich erkennbar, dass sich die Einstellungen zwischen den Chargen kaum unterscheiden, was für eine geringe Variabilität der unterschiedlichen Mischungen hinsichtlich der Tablettierung spricht.

Tabelle 5-17: Prozessparameter der Tablettierung aller drei Chargen

	Charge 1	Charge 2	Charge 3
Einstellung des Unterstempels in mm	9,2	9,1	9,2
Einstellung des Oberstempels in mm	8,9	8,9	8,9
Presskraft Oberstempel in kN	32	32	32
Presskraft Unterstempel in kN	30	30	30
Ausstoßkraft in N	700	650	680

Von den hergestellten Tabletten wurden anschließend für einen Chargenvergleich die Bruchfestigkeit, die Masse sowie die Dimensionen bestimmt. Tabelle 5-18 fasst die ermittelten Ergebnisse zusammen.

Tabelle 5-18: Eigenschaften der Tabletten aller drei Chargen (p-Wert ermittelt über ANOVA; mit * markierter Wert mittels Kruskal-Wallis-Test)

	Charge 1	Charge 2	Charge 3	p-Wert
Bruchfestigkeit in N	238 ± 17	245 ± 14	232 ± 13	0,188
Masse in mg	400,9 ± 1,3	399,9 ± 2,9	398,6 ± 3,4	0,091*
Kerndimensionen				
Steghöhe in mm	1,47 ± 0,08	1,45 ± 0,07	1,48 ± 0,06	0,560
Höhe in mm	4,22 ± 0,22	4,22 ± 0,20	4,23 ± 0,22	0,059
Oberfläche in mm²	252,8	252,2	253,0	

Die mittels ANOVA berechneten p-Werte ergeben, dass bezüglich Bruchfestigkeit, Masse, Steghöhe und Höhe sowie damit auch bezüglich der Oberfläche keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Chargen vorliegen.

Daher wurden alle drei Chargen mit Eudragit L 30 D-55 überzogen. Die Feststoff- sowie Polymerauftragsmenge sind in Abbildung 5-15 dargestellt, die Eigenschaften der entsprechenden Filmtabletten in Tabelle 5-19.

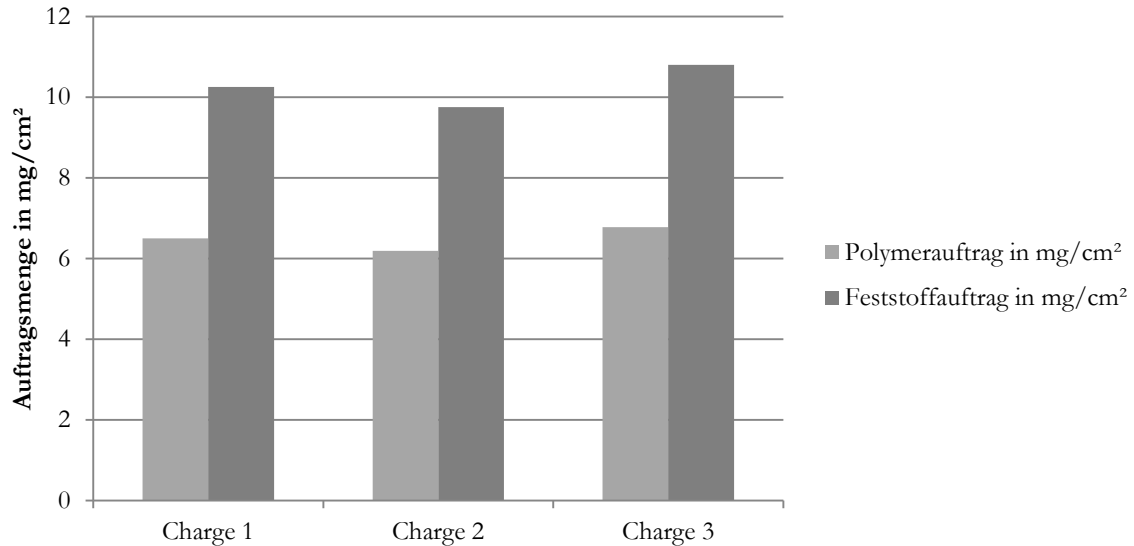


Abbildung 5-15: Polymer- und Feststoffauftrag aller drei Chargen

Sowohl beim Feststoff- als auch beim damit verbundenen Polymerauftrag liegen keine großen Unterschiede zwischen den drei Chargen vor. Die Standardabweichung liegt bei lediglich 0,3 mg/cm² bzw. 0,5 mg/cm².

Tabelle 5-19: Eigenschaften der Filmtabletten aller drei Chargen (p-Wert ermittelt über ANOVA; mit * markierte Werte über Kruskal-Wallis-Test)

	Charge 1	Charge 2	Charge 3	p-Wert
Bruchfestigkeit in N	292 ± 15	292 ± 13	301 ± 16	0,312
Säureaufnahme in %	1,3 ± 0,0	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,002*
Filmdicke in µm	94 ± 10	94 ± 14	98 ± 13	0,242*
Zerfallszeit in mm:ss	10:47 ± 01:13	11:13 ± 00:47	11:01 ± 01:31	0,830

Auch bei den Eigenschaften der Filmtabletten sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Chargen vorhanden. Eine Ausnahme stellt dort die Säureaufnahme dar. Zwischen der Charge 2 und 3 besteht ein signifikanter Unterschied. Da allerdings die

absoluten Werte bei allen drei Chargen sehr gering sind und damit deutlich unter dem Grenzwert von 10 % liegen, kann von diesem signifikanten Unterschied abgesehen werden.

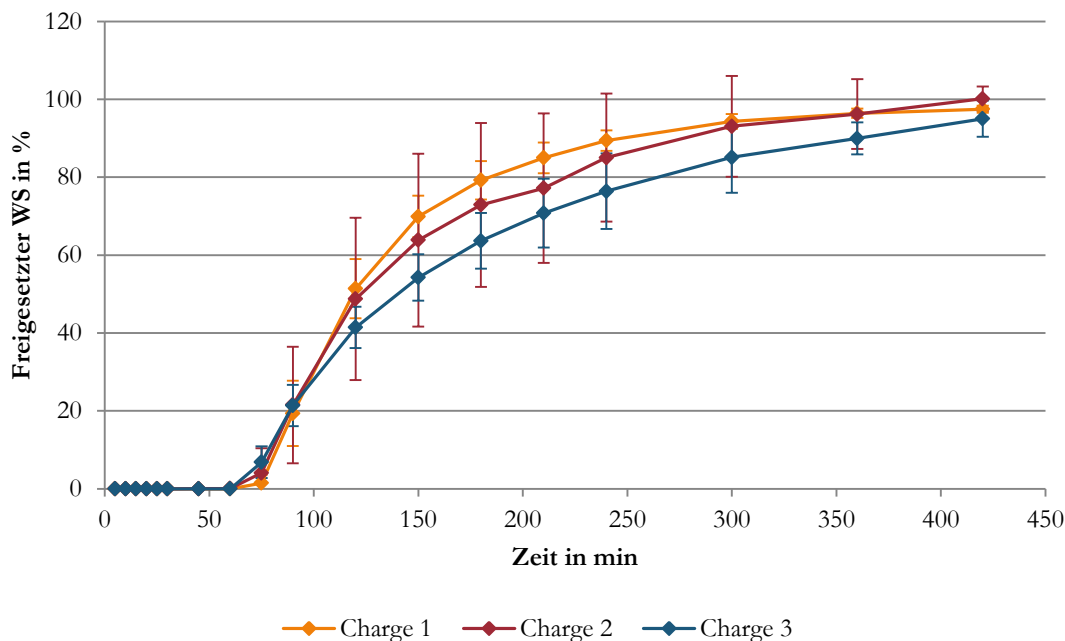


Abbildung 5-16: Freisetzung aller drei Chargen in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl

Das Freisetzungsprofil der drei Chargen ist sehr ähnlich (siehe Abbildung 5-16). Die Freisetzung beginnt bei allen Chargen bei 75 min. Mittels ANOVA wurde für alle Zeitpunkte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Chargen ermittelt. Nach 240 min zeigen alle drei Chargen eine Wirkstofffreisetzung von 80 %, nach 7 h ist die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt.

Es konnte gezeigt werden, dass die Reproduzierbarkeit der Methoden gegeben ist. Die Eigenschaften sowohl der Kerne als auch der Filmtabletten sind sehr ähnlich. Auch das Freisetzungsprofil in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei untersuchten Chargen auf. Alle drei Chargen zeigen eine ausreichende Säureresistenz mit einer Wirkstofffreisetzung von weniger als 1 % im Sauren. Der signifikante Unterschied bezüglich der Säureaufnahme konnte in den Freisetzungskurven nicht gezeigt werden. Der Unterschied zwischen den Chargen hinsichtlich der Säureaufnahme ist zwar statistisch signifikant, aber die absoluten Werte

der Säureaufnahme sind bei allen Chargen so gering, dass die Freisetzung nicht beeinflusst wird.

5.3 Untersuchung verschiedener Einflussfaktoren auf die Freisetzung

5.3.1 Freisetzungsabhängige Einflüsse

In diesem Kapitel sollen freisetzungsbedingte Faktoren wie unterschiedliche Puffersysteme als Freisetzungsm Medien sowie verschiedene Verweilzeiten in 0,1 N HCl untersucht werden. Alle Untersuchungen wurden mit den Standard-Filmtabletten durchgeführt (vgl. Kapitel 5.2).

5.3.1.1 Einfluss der Verweildauer im sauren Milieu

Wie in Kapitel 2.2.2.1 beschrieben, ist die Magenverweilzeit der Filmtablette ein wichtiger Einflussfaktor auf die Wirkstofffreisetzung. Für die Untersuchung dieses Einflusses wurde während der Freisetzungsuntersuchungen die Verweildauer in 0,1 N HCl von 0-15 h variiert. Für die genaue Durchführung der Freisetzungsuntersuchungen sei auf Kapitel 4.2.2 verwiesen. Abbildung 5-17 zeigt die Freisetzungsprofile der Filmtabletten nach den unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten in Hanks-Puffer.

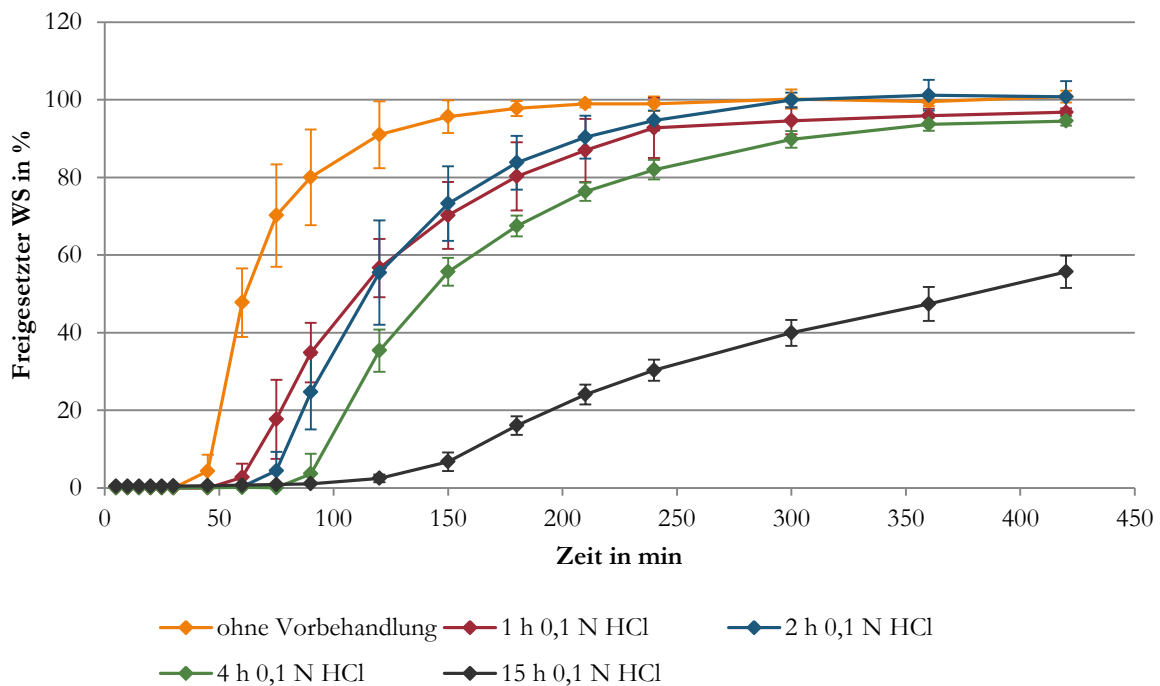


Abbildung 5-17: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer

Es ist deutlich zu erkennen, dass mit zunehmender Verweilzeit in 0,1 N HCl die Verzögerungszeit bis zur Wirkstofffreigabe zunimmt. So liegt sie nach 1 h im Sauren bei 60 min und nach 4 h bei bereits 90 min. Nach einer Verweilzeit von 1 h im Sauren wurden daher nach 180 min 80 % des Wirkstoffes freigesetzt, was bei einer Vorbehandlung von 4 h erst nach 240 min erreicht wurde.

Nach einer Verweilzeit von 15 h im Sauren kommt es zu einer drastischen Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung, sodass aufgrund der längeren Verzögerungszeit und der langsameren Wirkstofffreisetzung nach 7 h lediglich 60 % des Paracetamols freigesetzt wurden.

Abbildung 5-18 zeigt die Säureaufnahme nach unterschiedlichen Behandlungszeiten mit 0,1 N HCl. Mit zunehmender Zeit steigt auch die Säureaufnahme, was die oben dargestellten Freisetzungprofile nach unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten der Tabletten im Sauren unterstützt. Je länger die Tablette im Sauren liegt, desto mehr Säure dringt in den Film ein. Dies wirkt einer Deprotonierung und damit einem Lösen des Polymers entgegen und die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung wird verlängert.

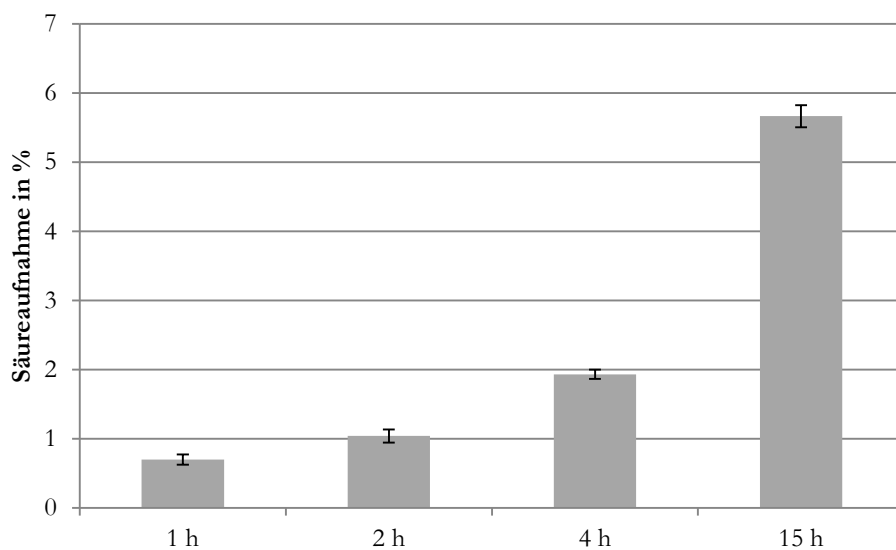


Abbildung 5-18: Säureaufnahme in 0,1 N HCl nach unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten (n = 36)

Abbildung 5-19 und Abbildung 5-20 zeigen REM-Aufnahmen der Standard-Filmtabletten nach einer Vorbehandlung der Tabletten über 2 h beziehungsweise 15 h in 0,1 N HCl. Es ist deutlich zu sehen, dass die Säure in den Film eingedrungen ist und wasserlösliche

Bestandteile aus dem Film herausgelöst wurden. Dies ist an der porösen Struktur an der Filmoberfläche erkennbar. Die Dicke dieser porösen Schicht nimmt mit zunehmender Verweilzeit in Säure deutlich zu, was mit den längeren lag-Zeiten der Filmtabletten mit einer längeren Verweilzeit im Säuren im Einklang steht.

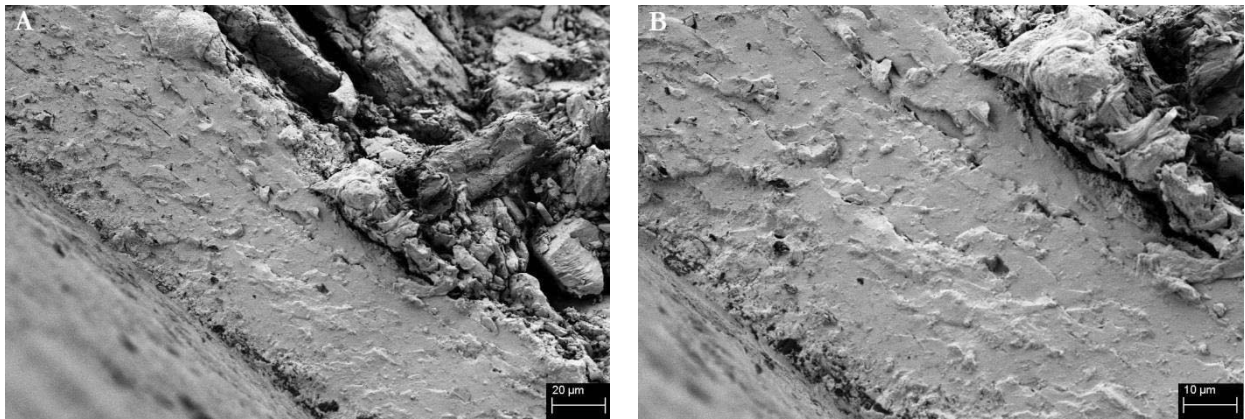


Abbildung 5-19: REM-Aufnahmen der Standard-Filmtablette nach Vorbehandlung über 2 h in 0,1 N HCl (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

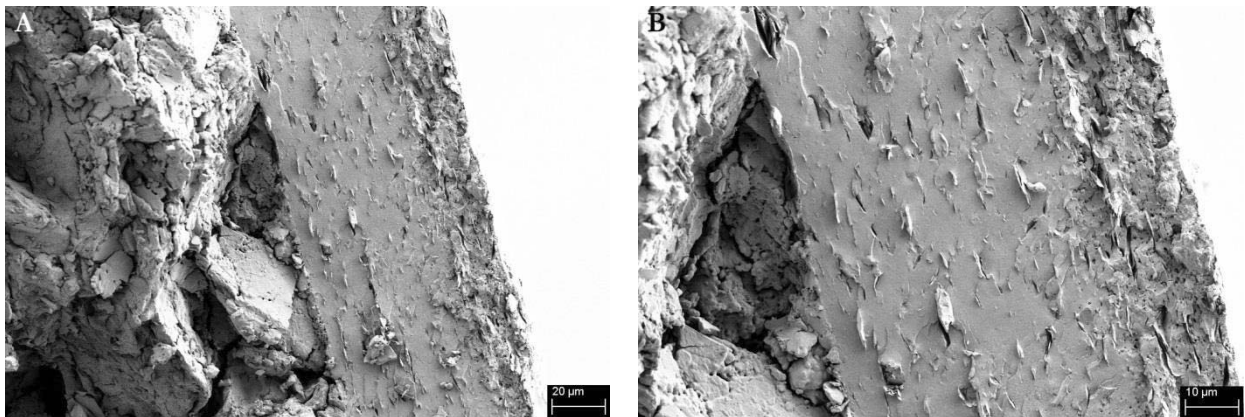


Abbildung 5-20: REM-Aufnahmen der Standard-Filmtablette nach Vorbehandlung über 15 h in 0,1 N HCl (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

5.3.1.2 Einfluss des pH-Wertes der Vorbehandlung

Neben der Verweilzeit ändert sich vor allem durch Nahrungsaufnahme auch der pH-Wert im Magen (vgl. Kapitel 2.2.2.1). Daher wird im Folgenden der Einfluss des pH-Wertes auf die Freisetzung untersucht. Dazu wurden zusätzlich zur standardmäßig verwendeten 0,1 N HCl (pH 1,2) auch 0,01 N HCl (pH 1,8) und 0,0005 N HCl (pH 3,2) verwendet, um einen physiologisch relevanten pH-Bereich von 1 bis 3 abzudecken. Die Freisetzung in Hanks-Puffer nach einer Verweilzeit von 2 h in der jeweiligen Säure zeigt Abbildung 5-21.

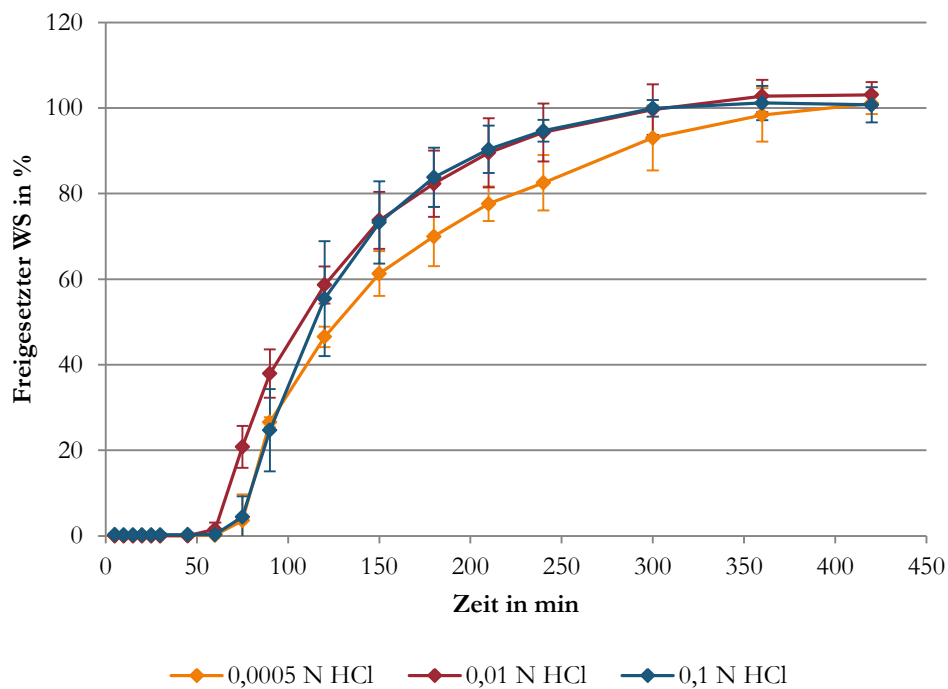


Abbildung 5-21: Einfluss des pH-Wertes der Vorbehandlung (2 h) auf die Freisetzung in Hanks-Puffer

Zwischen den drei Freisetzungskurven besteht kein statistisch signifikanter Unterschied. Die lag-Zeit beträgt bei allen drei Freisetzungskurven 60 min. 80 % Wirkstoff wurden nach 180 min freigesetzt.

5.3.1.3 Einfluss unterschiedlicher Puffersysteme als Freisetzungsmedium

Das Standardpuffersystem für die Freisetzung von magensaftresistenten Tabletten ist in der Ph. Eur. die Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 (Ph. Eur., 2015c). Dieser Puffer gibt allerdings nicht die Eigenschaften des physiologischen Puffersystems im Dünndarm wieder. Bei der Auswahl eines geeigneten Puffersystems sollte neben dem pH-Wert auch die Zusammensetzung der Ionen sowie die Pufferkapazität berücksichtigt werden. Die Flüssigkeit im Dünndarm wird durch das Pankreassekret gepuffert, welches neben diversen Enzymen Bicarbonat enthält, das für die puffernde Wirkung verantwortlich ist (Huppelsberg und Walter, 2005). Daher wird im Folgenden die Freisetzung in zwei verschiedenen Bicarbonat-Puffern näher untersucht. Tabelle 5-20 gibt die Elektrolytzusammensetzung im Dünndarm im Vergleich zur Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 und den beiden verwendeten Bicarbonat-Puffern wieder.

Tabelle 5-20: Elektrolytzusammensetzung verschiedener Puffer im Vergleich zur Dünndarmflüssigkeit (Ibekwe et al., 2006; Lindahl et al., 1997)

Ionen	Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8	Krebs-Puffer pH 7,4	Hanks-Puffer pH 7,4	Dünndarmflüssigkeit
Na ⁺ (mM)	30,8	142,1	141,7	140
K ⁺ (mM)	--	5,9	5,8	4,9
Cl ⁻ (mM)	--	127,8	142,9	125
Ca ²⁺ (mM)	--	2,5	1,3	4,2
Mg ²⁺ (mM)	--	1,2	0,8	2,8
HCO ₃ ⁻ (mM)	--	24,0	4,2	30
HPO ₄ ²⁻ / H ₂ PO ₄ ⁻ (mM)	15,8	1,2	0,7	--
SO ₄ ²⁻ (mM)	--	1,2	0,8	--
C ₆ H ₈ O ₇ ⁻ (mM)	2,5	--	--	--
Ionenstärke	k. A.	0,161	0,155	0,139

Hinsichtlich der Elektrolytzusammensetzung ist Krebs-Puffer der Dünndarmflüssigkeit am ähnlichsten. Allerdings ist bei der Verwendung dieses Puffers durch die hohe

Bicarbonat-Konzentration der pH-Wert-Anstieg während der Freisetzung stärker ausgeprägt (vgl. Kapitel 4.2.2.2.1).

Abbildung 5-22 zeigt die Freisetzung in den drei Puffersystemen nach einer Vorbehandlung von 2 h in 0,1 N HCl. Die Verzögerungszeit nimmt vom Phosphatpuffer über Krebs-Puffer zum Hanks-Puffer deutlich zu. So liegt sie beim Phosphatpuffer bei nur 10 min, beim Hanks-Puffer dagegen bei 60 min. Trotz des geringeren pH-Wertes ist die Freisetzung in Phosphatpuffer am schnellsten. Da die Löslichkeit von Paracetamol in allen drei Medien vergleichbar ist (vgl. Kapitel 5.1), liegt dies demnach an einer unterschiedlichen Löslichkeit des Polymerfilms in den verschiedenen Puffern. Die Ionenstärke der drei Puffer ist vergleichbar, allerdings besitzen sie deutlich unterschiedliche Pufferkapazitäten. So nimmt mit zunehmender Pufferkapazität auch die Dauer der Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung ab.

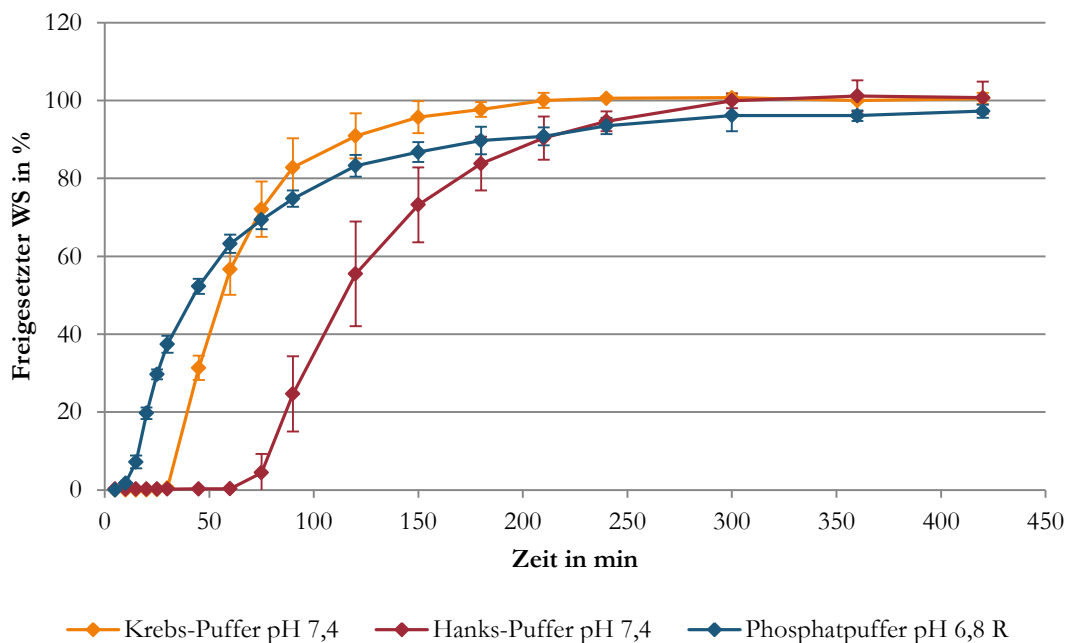


Abbildung 5-22: Freisetzung nach 2 h in 0,1 N HCl in unterschiedlichen Puffersystemen

Abbildung 5-23 zeigt die Freisetzung in Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 nach unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten in 0,1 N HCl. Durch die oben beschriebene schnellere Freisetzung bedingt durch eine bessere Auflösung des Polymerfilms, sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen Vorbehandlungszeiten nicht so stark

ausgeprägt wie in Hanks-Puffer (vgl. Abbildung 5-17). Die Tendenz, dass mit zunehmender Vorbehandlung im Säuren die Freisetzung verlangsamt wird, ist aber auch hier deutlich zu erkennen. Die Verzögerungszeiten der verschiedenen Freisetzung unterscheiden sich aber kaum voneinander. Die Auflösung des Polymers findet so schnell statt, dass der Effekt der vermehrten Säureaufnahme in den Film überkompensiert wird. Ebenso wie in Hanks-Puffer nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender Verweildauer im Säuren ab.

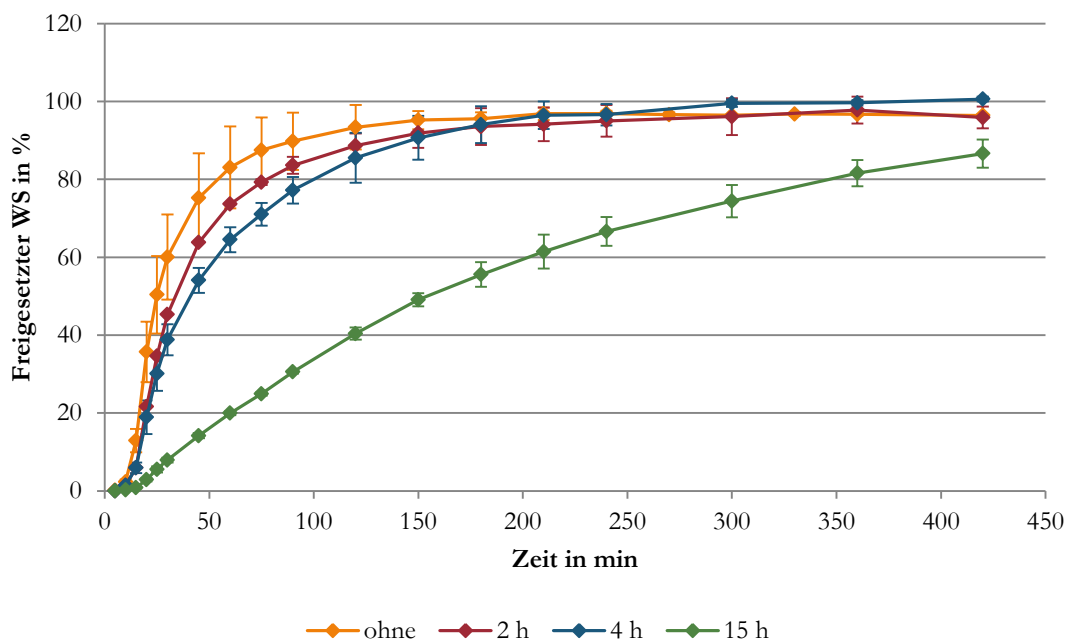


Abbildung 5-23: Freisetzung in Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 nach unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten in 0,1 N HCl

5.3.1.4 Zusammenfassung und Diskussion

Es konnten sowohl ein Einfluss der Verweilzeit der Filmtablette im sauren Milieu als auch von verschiedenen Puffersystemen auf die Freisetzung ermittelt werden. Für den pH-Wert während der Verweildauer im Säuren konnte dagegen kein signifikanter Einfluss auf die anschließende Freisetzung in Hanks-Puffer beobachtet werden.

Mit zunehmender Verweildauer im Säuren nimmt die Verzögerungszeit der Freisetzung im Puffer zu. Dies konnte sowohl für die Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 als auch für den Hanks-Puffer gezeigt werden, wobei der Einfluss beim Hanks-Puffer aufgrund seiner

geringeren Pufferkapazität deutlich stärker ausgeprägt ist, da die Auflösung des Polymers dort länger dauert. Je länger die Verweilzeit andauert, desto mehr Säure dringt in den Film aber auch in den Kern ein, sodass die Auflösung des Polymers verzögert wird. Dass die Säure auch bis in den Kern eindringt, konnte Meinhardt anhand von Pellets zeigen, die Methylorange (Umschlagspunkt pH 3 - 4) enthielten. (Meinhardt, 1986). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Agnese et al. Sie konnten anhand von Tabletten, die Kongorot als Säure-/Base-Indikator (Umschlagspunkt pH 3 - 5) enthielten, keine Aufnahme von Säure in den Kern feststellen, sondern nur eine Aufnahme von Wasser (Agnese et al., o. J.). Die Abhängigkeit der Verzögerungszeit von der Verweilzeit im Sauren spricht dagegen dafür, dass Säure bis in den Kern eindringt und dort die Auflösung des Polymers von der Innenseite des Filmes her verzögert.

Ibekwe et. al haben den Einfluss der Vorbehandlungszeit auf die Freisetzung aus verschiedenen Eudragiten untersucht und sind zu einem vergleichbaren Ergebnis gekommen. In der von ihnen durchgeführten Studie wurden drei unterschiedliche Filmüberzüge untersucht: Eine wässrige Dispersion und organische Lösung von Eudragit S sowie eine wässrige Dispersion von Eudragit FS. Es wurden Verweilzeiten in 0,1 N HCl von 0,5 h und 2 h untersucht. Bei allen drei Filmüberzügen nahm die lag-Zeit der Wirkstofffreisetzung in Sörensen-Puffer pH 7,0 mit zunehmender Verweilzeit zu. Sie begründen die langsamere Freisetzung mit einem Eindringen von Säure in den Filmüberzug, was zu einer Verzögerung der Neutralisierungswirkung des Puffers führt (Ibekwe et al., 2006).

Daneben konnten auch in-vivo Studien mit magensaftresistenten ASS-Tabletten zeigen, dass durch eine längere Verweilzeit im Magen, bedingt durch die Einnahme einer Mahlzeit, die lag-Zeit der Wirkstoffkonzentration im Plasma zunimmt (Mojaverian, 1996). Nach einer Verweildauer von 2 h in verdünnter Salzsäure verschiedener Konzentrationen (pH 1,2; pH 1,8 und pH 3,2) konnte kein Unterschied bezüglich der Freisetzung gezeigt werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Ergebnissen der Bestimmung der Säureaufnahme. Diese unterscheiden sich nach 2 h ebenfalls nicht signifikant voneinander. Die Wirkstofffreisetzung wird demnach unabhängig vom vorliegenden sauren pH-Wert gleichermaßen verzögert.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Wirkstofffreisetzung stark abhängig vom verwendeten Puffersystem ist. Mit zunehmender Pufferkapazität und Ionenstärke nehmen

die Verzögerungszeit ab und die Freisetzungsgeschwindigkeit zu, wobei der pH-Wert des Mediums dabei eine untergeordnetere Rolle spielt. Obwohl der pH-Wert bei beiden Bicarbonat-Puffern höher ist, ist dort die Auflösung des Polymers langsamer als in der Phosphat-Puffer-Lösung. Erklärt werden kann dieses Phänomen mit der Brönsted-Säure-/Base-Katalyse. Dabei wird die Salzbildung des sauren Polymers durch die im Puffer vorhandene Base katalysiert. Je größer dabei der pK_s -Wert der Base und je höher die Konzentration im Puffer ist, desto schneller läuft die Reaktion ab. Der pK_s -Wert von $H_2PO_4^-$ beträgt 7,20, der von HCO_3^- dagegen nur 6,52, was die schnellere Freisetzung in Phosphatpuffer gegenüber den beiden Bicarbonat-Puffern, sowie die schnellere Freisetzung in Krebs-Puffer gegenüber Hanks-Puffer erklärt (Erbrecht, 1999; Spitael und Kinget, 1977).

Fadda und Basit fanden vergleichbare Ergebnisse bei der Freisetzung von mit Eudragit S befilmten Tabletten. Auch in deren Studie konnte eine Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit von Phosphatpuffer, über Krebs- zu Hanks-Puffer festgestellt werden (Fadda und Basit, 2005).

Generell ist das Verhalten von Arzneiformen im Gastrointestinaltrakt von vielen physiologischen Faktoren abhängig, die in einer *in vitro*-Prüfung nicht alle ausreichend berücksichtigt werden können. Eine direkte Übertragung solcher Ergebnisse auf das Verhalten *in vivo* ist daher nicht möglich. In den durchgeführten Experimenten wurde versucht, auf einige wesentliche Einflussgrößen näher einzugehen, wie die Auswahl eines geeigneten Puffersystems oder die Wahl verschiedener physiologisch relevanter Magenverweilzeiten.

Da im nüchternen Darm das Bicarbonat-Puffersystem vorherrscht, bietet es sich an auch für die Freisetzungsforschungen einen solchen Puffer zu verwenden. Hanks- und Krebs-Puffer geben relativ gut die ionische Zusammensetzung sowie die Pufferkapazität im Jejunum beziehungsweise im Ileum wieder. Es fehlen ihnen allerdings weitere physiologisch wichtige Bestandteile wie Pankreas-Enzyme, Gallensalze und Phospholipide, die die Oberflächenspannung erniedrigen und auch zu einer Solubilisierung schlecht löslicher Bestandteile führen können. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass mit der Verwendung von Bicarbonat-Puffern die Zerfallszeit *in vivo* von Arzneiformen besser wiedergegeben werden konnte als mit der im Arzneibuch

empfohlenen Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 R (Ibekwe et al., 2006; Fadda und Basit, 2005). Ein Nachteil von Bicarbonat-Puffern ist, wie schon in Kapitel 4.2.2.2.1 erwähnt, der Verlust an CO₂, der zu einem Anstieg des pH-Wertes sowie einer Abnahme der Pufferkapazität über die Zeit führt. Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Freisetzungen konnte der CO₂-Verlust durch ein Abdichten der Freisetzungsgefäße auf ein Minimum reduziert werden. Neben dem pH-Wert beeinflusst auch die Pufferkapazität die Wirkstofffreisetzung vor allem von ionisierbaren Wirkstoffen aber auch, wie in Kapitel 5.3.1.3 gezeigt, die Auflösung von magensaftresistenten Polymeren.

Auch die physiologische Zusammensetzung des Magensaftes wird bei der Verwendung von 0,1 N HCl nicht wiedergespiegelt. Neben HCl als Hauptbestandteil enthält er außerdem Enzyme wie beispielsweise Pepsin und Lipase (Huppelsberg und Walter, 2005). Zudem besitzt der Magensaft nach Nahrungsaufnahme nicht einen konstanten pH-Wert, wie es in den *in vitro*-Versuchen der Fall ist (vgl. Kapitel 2.2.2.1). In den durchgeführten Freisetzungsforschungen werden die unterschiedlichen Magenverweilzeiten von Tabletten durch die verschiedenen Verweilzeiten in 0,1 N HCl berücksichtigt.

Davis et al. werteten 201 Studien bezüglich der Passage von Arzneiformen durch den Dünndarm aus. Im Gegensatz zur Magenverweilzeit ist die Passagezeit durch den Dünndarm weder von der Größe der Arzneiform noch von der Nahrung abhängig. Für feste Arzneiformen ermittelten Davis et al. eine mittlere Passagezeit von 180 min (Davis et al., 1986). Da die meisten Wirkstoffe aus dem Dünndarm resorbiert werden, hat die Dünndarmpassage einen großen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (Weitschies, 2001). In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Freisetzungen in Hanks-Puffer wurden aus der Standard-Filtablette innerhalb von 180 min nur 80 % des Wirkstoffes freigesetzt, was auf die nicht adäquate Abbildung der physiologischen Verhältnisse zurückzuführen ist und auf eine Entwicklung der Filtabletten nur im Hinblick auf die Beeinflussung der *in vitro*-Freisetzung in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren. Für die Freisetzung im Puffer wurde daher eine Dauer von 7 h gewählt, da während dieser Zeit in den meisten Fällen eine vollständige Freisetzung des Wirkstoffes vorlag. Die Passagezeiten im Dickdarm können dagegen von nur wenigen Stunden bis zu mehreren Tagen andauern (Weitschies, 2001).

Ein wichtiger Faktor vor allem für Wirkstoffe der BCS-Klasse II ist außerdem das vorhandene Volumen sowohl an Magensaft als auch an Dünndarmsekret. *In vivo* enthält

der nüchterne Magen ein Volumen an 20 – 30 ml, welches durch die Einnahme der Arzneiform mit einem Glas Wasser auf bis zu 300 ml ansteigt. Nach Nahrungsaufnahme enthält der Magen ein Flüssigkeitsvolumen von 500 ml oder mehr. Im Dünndarm sind dagegen im nüchternen Zustand bis zu 200 ml vorhanden, nach einer Mahlzeit 900 – 1000 ml (Jantratid et al., 2008; Dahan und Amidon, 2009). Die in der *in vitro*-Freisetzung verwendeten Volumina an 0,1 N HCl sowie an Pufferlösung spiegeln daher nur in begrenztem Maße die physiologischen Gegebenheiten wider. Gerade durch das deutlich größere Volumen an 0,1 N HCl im Vergleich zum nüchternen Magen kann die dort freigesetzte Wirkstoffmenge überbewertet werden.

5.3.2 Formulierungsabhängige Einflüsse

Im folgenden Abschnitt sollen formulierungsabhängige Einflüsse wie unterschiedliche Filmdicken und verwendete Polymere auf die Wirkstofffreisetzung untersucht werden.

5.3.2.1 Einfluss der Filmdicke

Zur Untersuchung des Einflusses der Filmdicke auf die Freisetzung wurden drei Chargen mit jeweils unterschiedlicher Filmdicke hergestellt. Der Coatingprozess war der gleiche wie für die Herstellung der Standard-Filmtabletten (vgl. Kapitel 5.2.2), nur die Auftragsmenge wurde entsprechend der angestrebten Filmdicken variiert. Die verwendeten Auftragsmengen sowie die daraus resultierende Filmdicke der Tabletten sind in Tabelle 5-21 dargestellt.

Tabelle 5-21: Verwendete Auftragsmengen sowie die daraus resultierenden Filmdicken

Charge	Auftragsmenge in g	Filmdicke der Filmtabletten in μm (n = 36)
A	137,9	94 ± 10
B	184,2	133 ± 15
C	230,2	163 ± 17

Abbildung 5-24 zeigt die ermittelten Werte für die Bestimmung der Säureaufnahme. Es ist kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Chargen vorhanden. Bei allen drei Filmdicken liegt die Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl bei 1,2 % und damit deutlich unter dem Grenzwert von 10 %. Es konnten zudem nach dem Test makroskopisch keinerlei Risse im Film festgestellt werden.

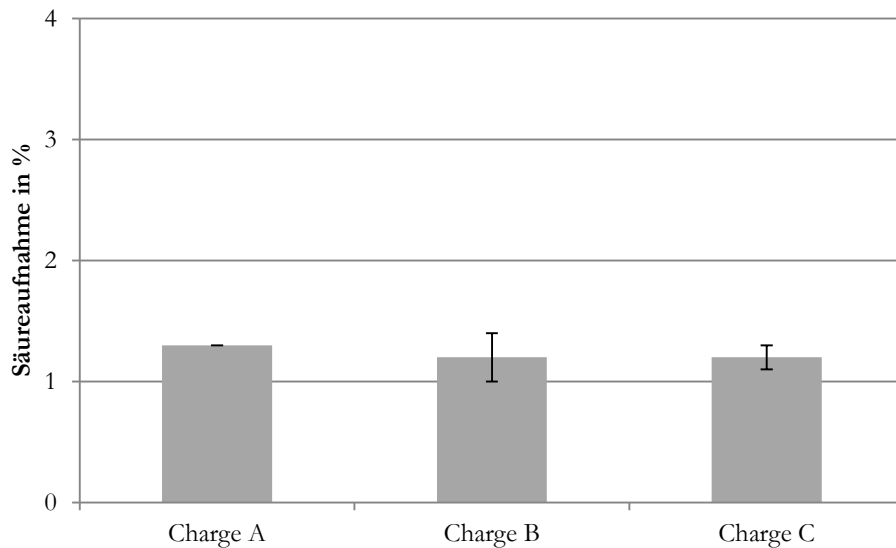


Abbildung 5-24: Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl der Chargen unterschiedlicher Filmdicke

In Abbildung 5-25 ist deutlich zu erkennen, dass mit zunehmender Filmdicke die Wirkstofffreisetzung verlangsamt wird. Die Verzögerungszeit nimmt ebenfalls mit zunehmender Filmdicke deutlich zu. Je dicker der Film ist, desto mehr Polymer muss zunächst gelöst werden, bevor der Wirkstoff freigesetzt werden kann (Harris und Ghebre-Sellassie, 2008).

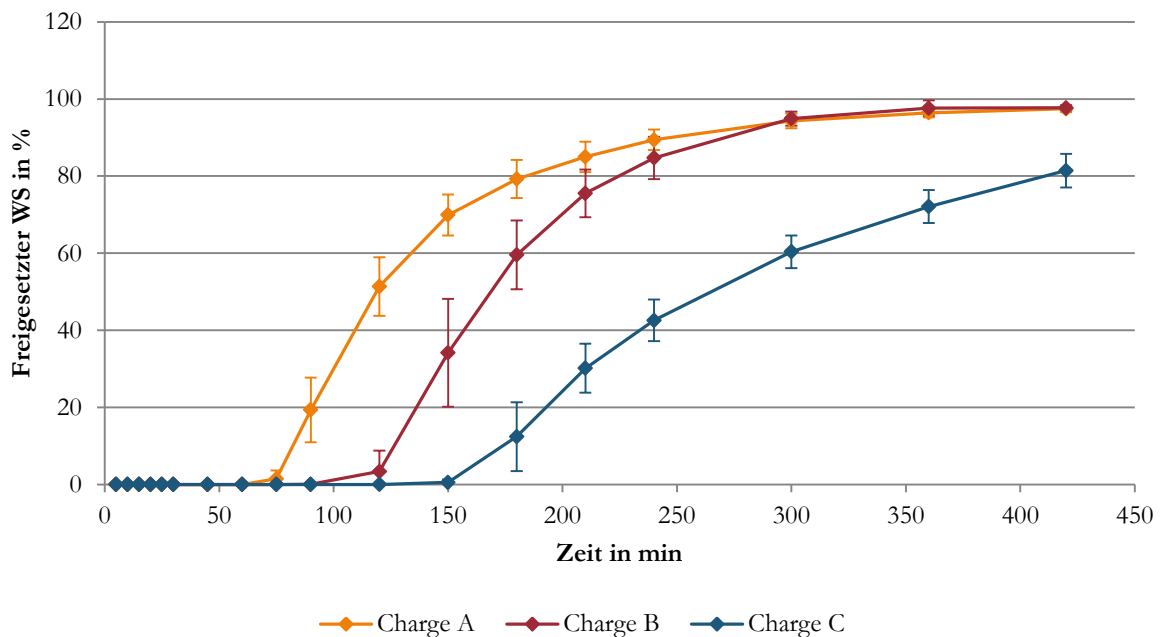


Abbildung 5-25: Einfluss der Filmdicke auf die Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl

So liegt die lag-Zeit bei einer Filmdicke um 100 µm bei 60 min, bei einer Filmdicke von 160 µm dagegen bereits bei 150 min. Eine vollständige Wirkstofffreisetzung wird nur bei Charge A und B (nach 350 min) erreicht. Bei Charge C werden nach 7 h, bedingt durch die längere Verzögerungszeit und langsamere Freisetzung, nur 80 % des Wirkstoffes freigesetzt.

Die Zerfallszeiten nach 2 h in 0,1 N HCl der drei Chargen sind in Abbildung 5-26 dargestellt. Die Zerfallszeit nimmt erwartungsgemäß zu, da das Lösen des Polymers mit zunehmender Filmdicke eine längere Zeit in Anspruch nimmt.

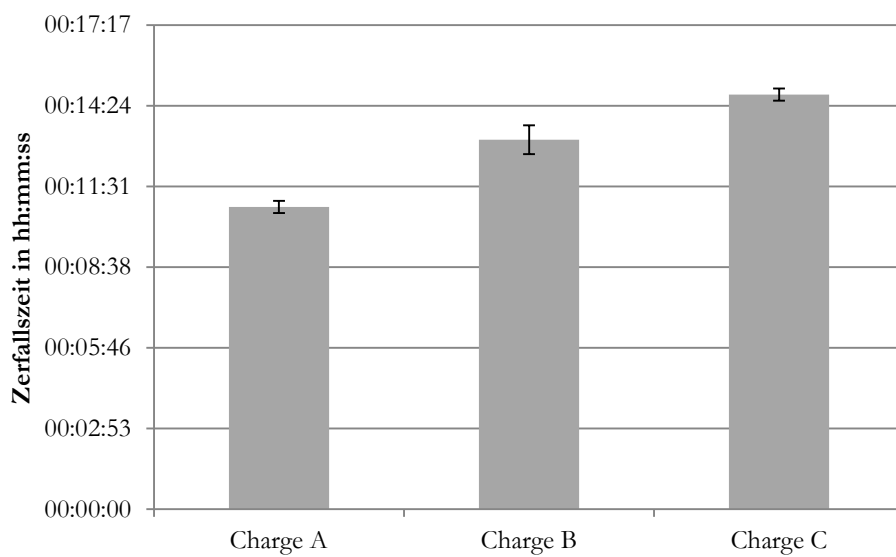


Abbildung 5-26: Zerfallszeiten der drei Chargen mit unterschiedlichen Filmdicken

Die Abhängigkeit der Freisetzung von der Dauer der Verweilzeit im Säuren ist auch bei den unterschiedlichen Filmdicken zu erkennen. In den Abbildungen 5–27 bis 5–29 sind jeweils die Freisetzungen in Hanks-Puffer nach unterschiedlichen Verweilzeiten in 0,1 N HCl dargestellt.

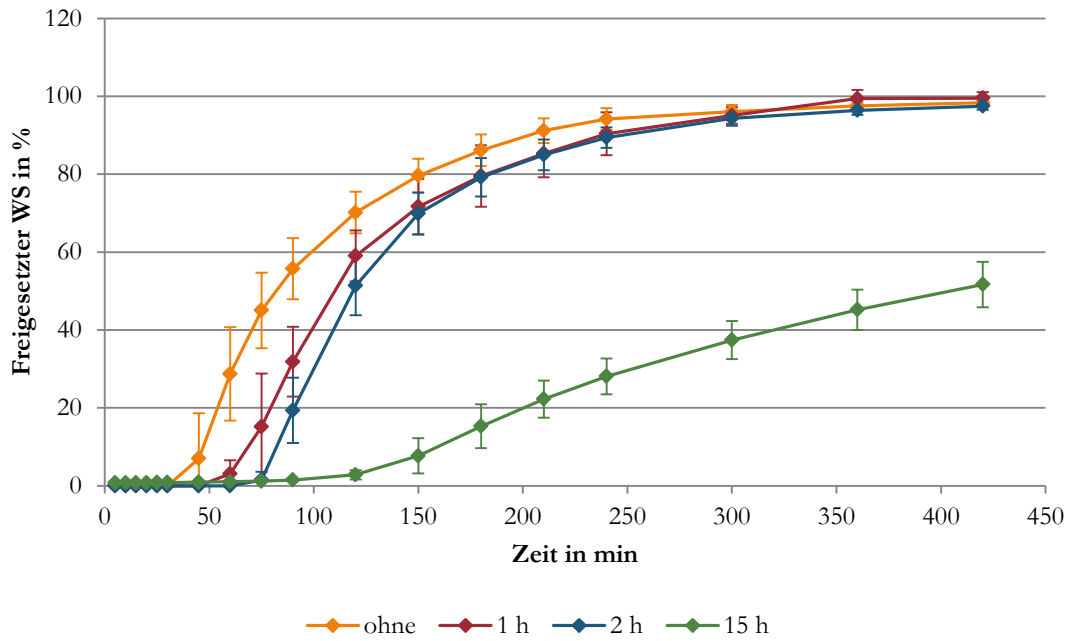


Abbildung 5-27: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Charge A)

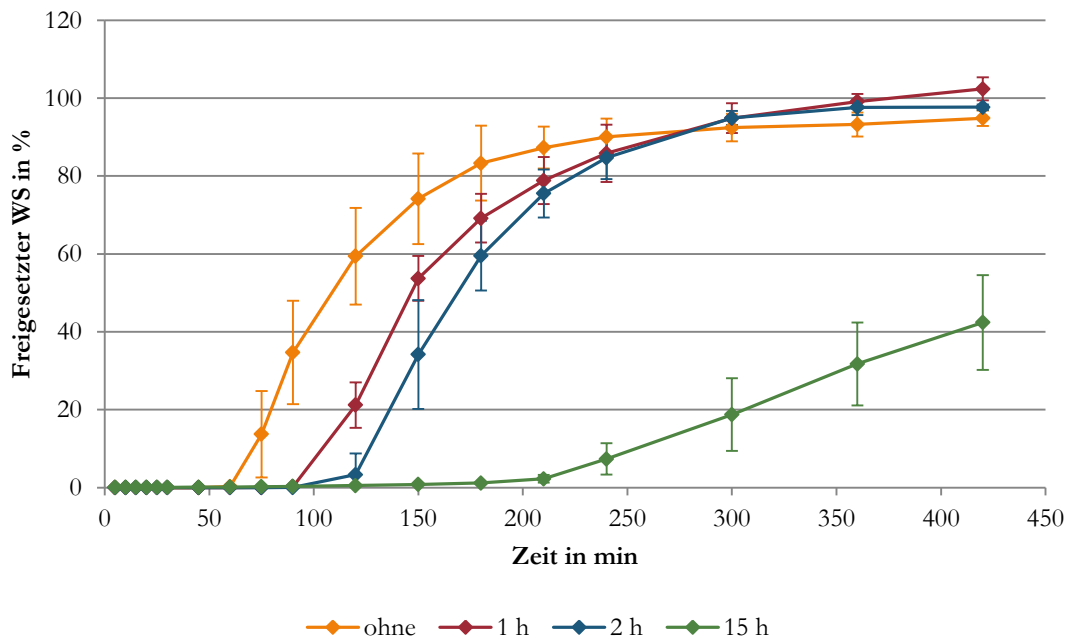


Abbildung 5-28: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Charge B)

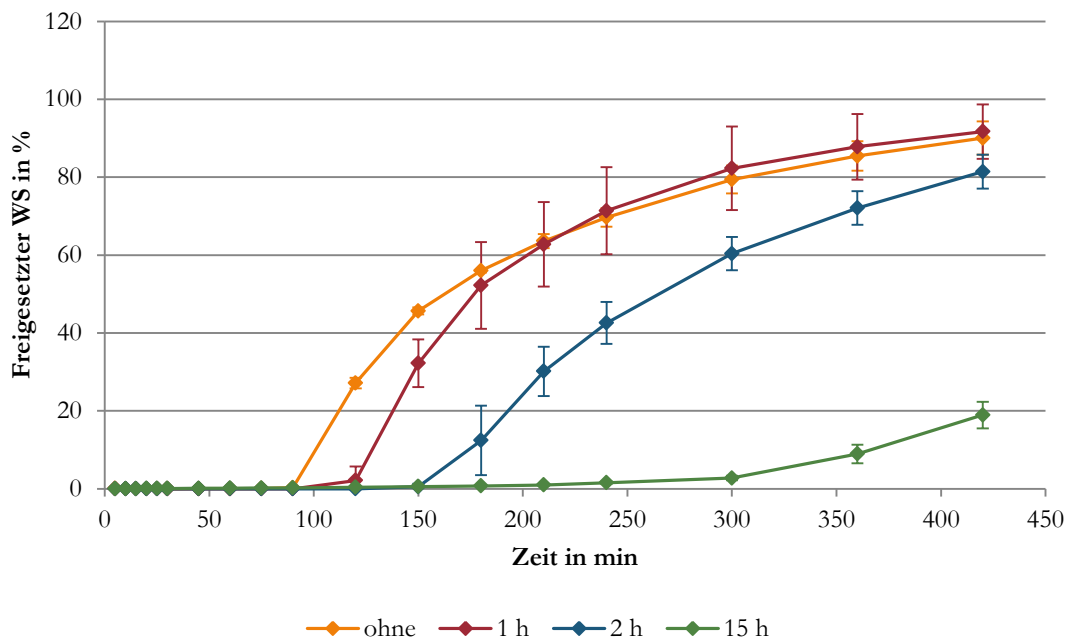


Abbildung 5-29: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Charge C)

Der Einfluss der Verweilzeit nimmt mit zunehmender Filmdicke zu. In Abbildung 5-30 ist die Zeitdifferenz zwischen der Freisetzung ohne vorherige Vorbehandlung im Säuren und der nach 2 h Vorbehandlung für verschiedene freigesetzte Wirkstoffmengen für alle drei Filmdicken dargestellt. Für eine Wirkstofffreisetzung von 50 % beträgt die Differenz bei Charge A 38 min, bei Charge C dagegen bereits 103 min.

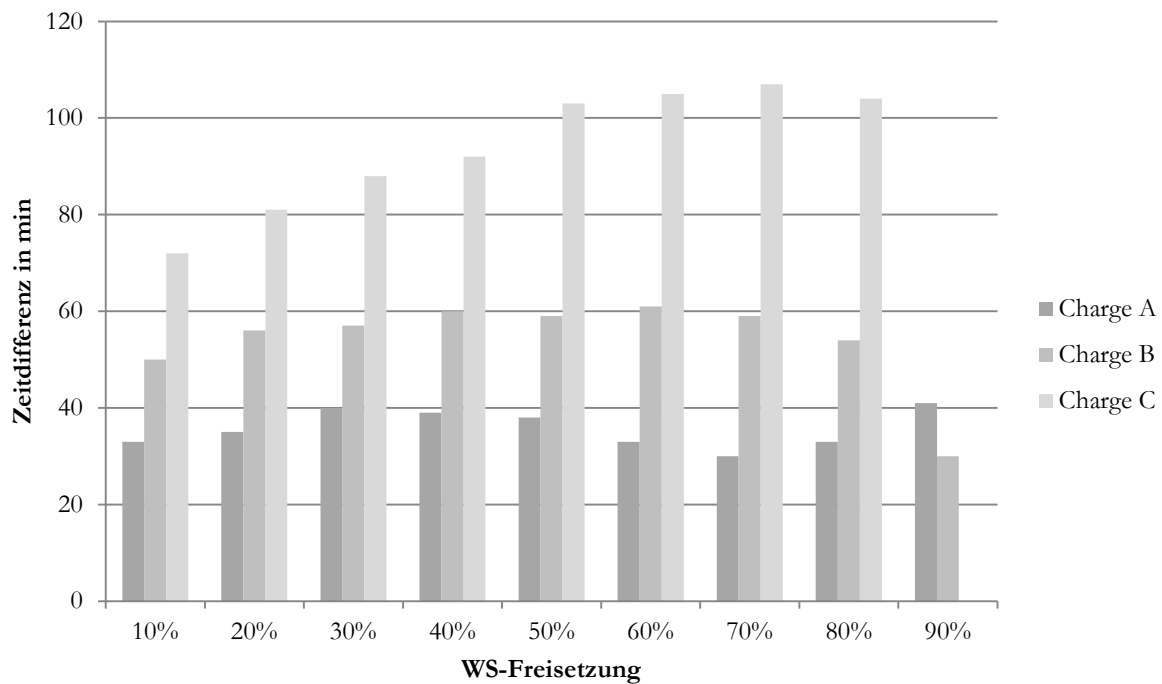


Abbildung 5-30: Differenz zwischen den Freisetzung ohne Vorbehandlung im Säuren und nach 2 h in 0,1 N HCl

5.3.2.2 Einfluss des verwendeten Polymers

Neben dem für die Standard-Filmtabletten eingesetzten Eudragit L 30 D-55 soll auch Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) von anderen Herstellern sowie als Pulver anstelle der wässrigen Dispersion untersucht werden. Dazu wird zum einen Kollicoat MAE 30DP (BASF SE, Ludwigshafen am Rhein, Deutschland) als weitere wässrige Dispersion des Polymers verwendet, sowie Acryl-EZE II (Colorcon Limited, Dartford, Kent, Großbritannien). Bei letzterem handelt es sich um eine fertige Mischung des Polymers mit den zur Herstellung einer wässrigen Dispersion nötigen Hilfsstoffen (vgl. Kapitel 0). Für die Herstellung der jeweiligen Sprühsuspensionen sei auf Kapitel 4.1.1.3 verwiesen. Als Hilfsstoffe für die Sprühsuspension aus Kollicoat MAE 30DP wurden die gleichen wie für die Standard-Filmtabletten mit Eudragit L 30 D-55 verwendet, um einen Einfluss der Hilfsstoffe auf die Freisetzung auszuschließen. Auch die Konzentration der Hilfsstoffe sowie die Feststoffkonzentration der hergestellten Sprühsuspension wurden nicht verändert.

Tabelle 5-22 zeigt die Coating-Parameter für beide Prozesse. Im Vergleich zum Coating mit Eudragit L 30 D-55 und Kollicoat MAE 30DP mussten aufgrund der anderen Zusammensetzung der Sprühsuspension für das Acryl-EZE II die Sprütrate sowie der Sprühdruk leicht reduziert werden, um ein Kleben der Tabletten im Kessel zu verhindern.

Tabelle 5-22: Coating-Parameter für Kollicoat MAE 30DP (entspricht dem Standardprozess) und Acryl-EZE II

	Kollicoat MAE 30DP	Acryl-EZE II
Trommelumdrehung in U/min		
<i>zum Vorwärmen des Kernbetts</i>	10	10
<i>während des Auftragens der Sprühsuspension</i>	20	20
Heizrate in %	10	10
Zulufttemperatur in °C	51	46
Ablufttemperatur in °C	43	42
Produkttemperatur in °C	33 - 35	33 – 35
Luftdruck für den Trommelmotor in bar	1,5	1,5
Sprütrate in g/min	6	5
Sprühdruk in bar	1	0,5

Bei beiden Prozessen wurde ebenso wie bei der Herstellung der Standard-Filmtabletten aufgrund der geringen Beladungsmenge des Coaters von 250 g ein Überschuss an Sprühsuspension von 80 % aufgetragen.

Beide Chargen wurden ebenfalls über 15 min im rotierenden Kessel nachgetrocknet und für 2 h bei 40 °C im Trockenschrank gelagert. Die Eigenschaften der Filmtabletten sind in Tabelle 5-23 zusammengefasst.

Tabelle 5-23: Eigenschaften der Filmtabletten hergestellt mit Kollicoat MAE 30DP und Acryl-EZE II im Vergleich zu den Standard-Filmtabletten mit Eudragit L 30 D-55

	Kollicoat MAE 30DP	Acryl-EZE II	Eudragit L 30 D-55
Filmdicke in μm	102 ± 15	90 ± 11	97 ± 13
Säureaufnahme in %	$1,4 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,1$
Bruchfestigkeit in N	297 ± 14	281 ± 16	284 ± 14
Zerfallszeit in mm:ss	$08:43 \pm 00:22$	$08:37 \pm 00:15$	$11:42 \pm 00:16$

Abbildung 5-31 und Abbildung 5-32 zeigen REM-Aufnahmen der beiden Chargen.

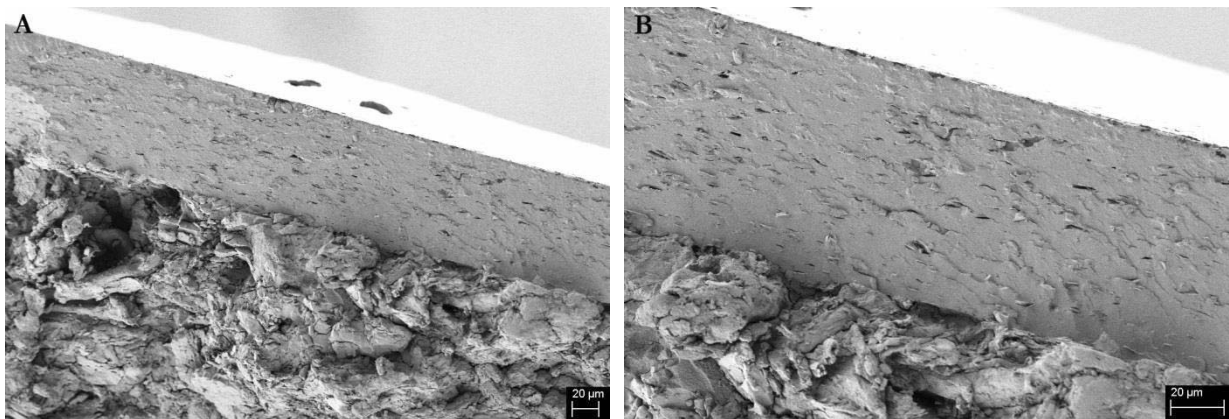


Abbildung 5-31: REM-Aufnahmen der Filmtabletten mit Kollicoat MAE 30DP (A: 250-fache Vergrößerung; B: 500-fache Vergrößerung)

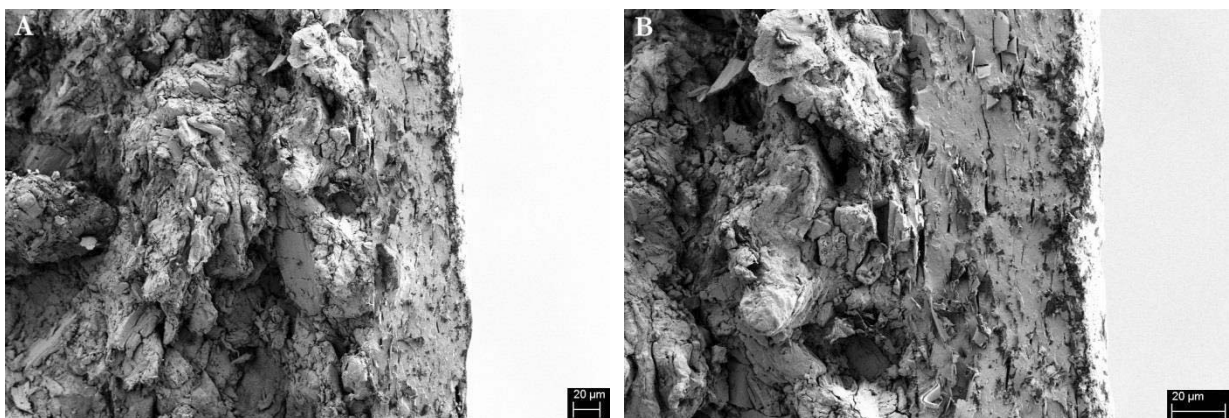


Abbildung 5-32: REM-Aufnahmen der Filmtabletten mit Acryl-EZE II (A: 250-fache Vergrößerung; B: 500-fache Vergrößerung)

In Abbildung 5-31 ist sehr gut zu erkennen, dass der Kollicoat-Film sehr homogen und dicht ist. Die Talkum-Partikel liegen fast horizontal im Film. Der aus Acryl-EZE II gebildete Film ist dagegen etwas poröser und nicht ganz so dicht wie der aus Kollicoat. Aber auch hier kann man die horizontal ausgerichteten Talkum-Partikel sehen. Die höhere Porosität des Films spiegelt sich auch in der etwas höheren Säureaufnahme dieser Charge wieder. Allerdings liegen beide Chargen deutlich unter dem Grenzwert von 10 % nach 2 h Säurebehandlung und es waren direkt nach dem Test keine makroskopisch sichtbaren Risse oder Defekte im Film vorhanden.

Bei dem Vergleich der Freisetzungen in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl wird deutlich, dass die Verzögerungszeit der mit Acryl-EZE II überzogenen Tabletten wesentlich kürzer ist als die von den anderen beiden untersuchten Chargen. Sie liegt nur bei 30 min, bei den anderen Chargen jeweils bei 45 – 60 min. Auch die Freisetzungsgeschwindigkeit ist deutlich schneller (siehe Abbildung 5-33). Die Freisetzungen der Tabletten mit Kollicoat MAE 30DP und Eudragit L 30 D-55 zeigen dagegen sowohl eine ähnliche Verzögerungszeit als auch Freisetzungsgeschwindigkeit. Die etwas schnellere Zerfallszeit der mit Kollicoat überzogenen Tabletten zeigt sich auch in einer tendenziell kürzeren lag-Zeit im Vergleich zu den Standard-Filmtabletten mit Eudragit L 30 D-55.

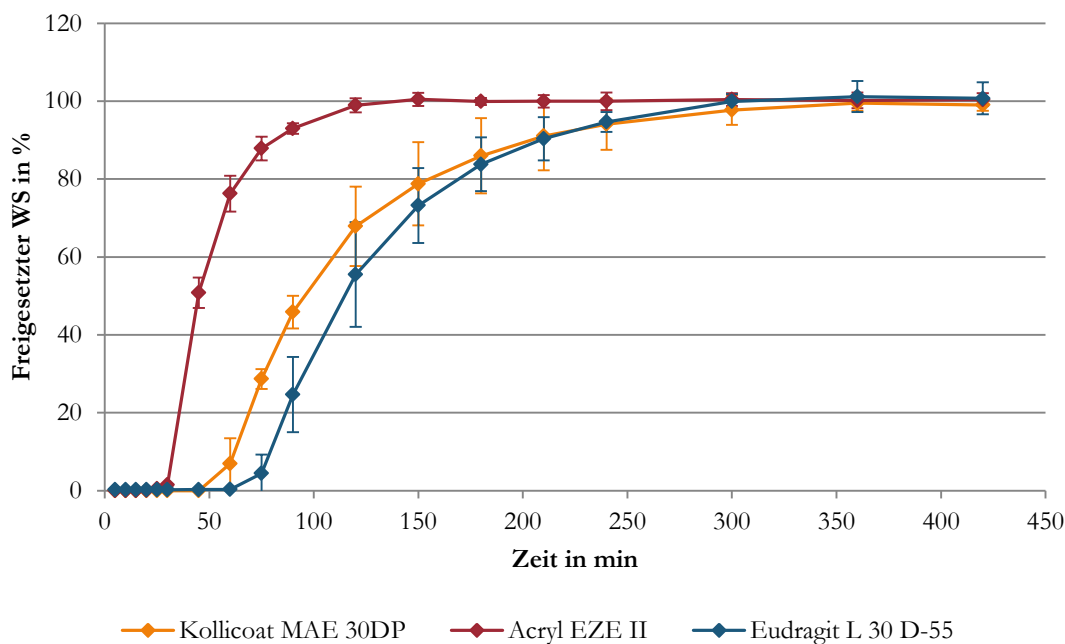


Abbildung 5-33: Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl aller drei Polymere

Für die mit Kollicoat MAE 30DP überzogenen Filmtabletten und die, die mit Acryl-EZE II hergestellt wurden, wurde auch, wie in Kapitel 5.3.1.1 beschrieben, der Einfluss der Verweilzeit im Säuren auf die Wirkstofffreisetzung untersucht.

Mit zunehmender Verweilzeit in 0,1 N HCl nimmt die Verzögerungszeit der anschließenden Freisetzung in Hanks-Puffer zu. Dies ist sowohl bei den Filmtabletten, die mit Kollicoat MAE 30DP (siehe Abbildung 5-34) überzogen wurden, zu erkennen als auch bei denen mit einem Film aus Acryl-EZE II (siehe Abbildung 5-35). Neben der beschriebenen generell schnelleren Wirkstofffreisetzung aus den Filmtabletten mit Acryl-EZE II, ist bei ihnen der Einfluss der Verweildauer im Säuren geringer ausgeprägt als bei denen mit Kollicoat MAE 30DP.

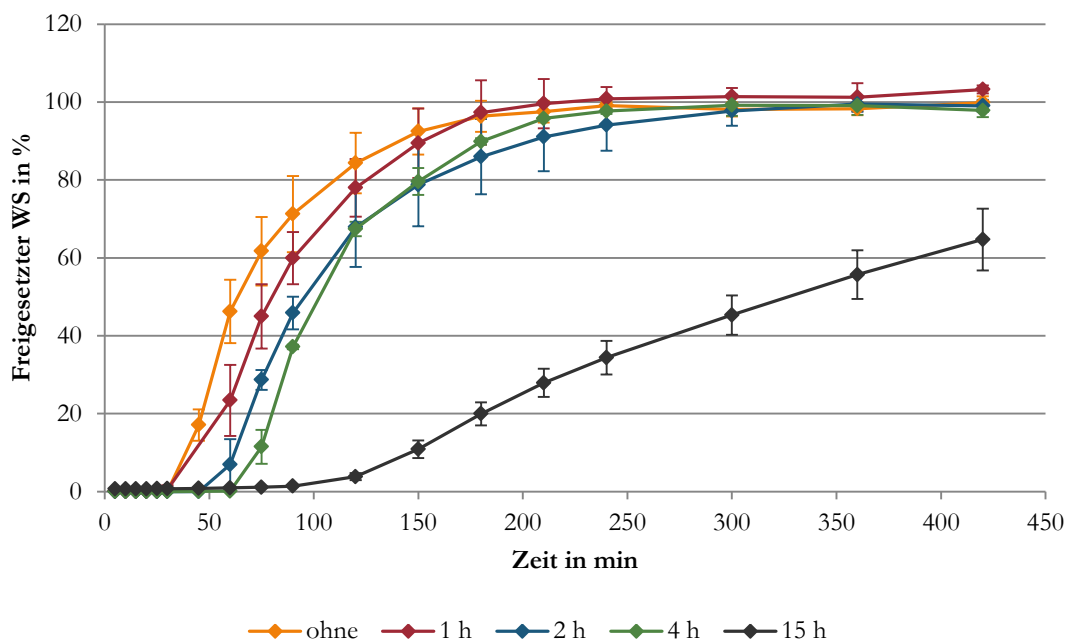


Abbildung 5-34: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Kollicoat MAE 30DP)

Aufgrund des poröseren Filmes wird während einer Vorbehandlungszeit von 15 h in 0,1 N HCl aus den Tabletten mit den Acryl-EZE-Filmüberzügen mehr Wirkstoff freigesetzt als bei den übrigen Freisetzungsforschungen. Daher liegt zu Beginn der Freisetzung in Puffer bereits ein geringer Anteil an Wirkstoff gelöst vor und die Freisetzungskurve beginnt nicht bei einer Wirkstofffreisetzung von 0 %.

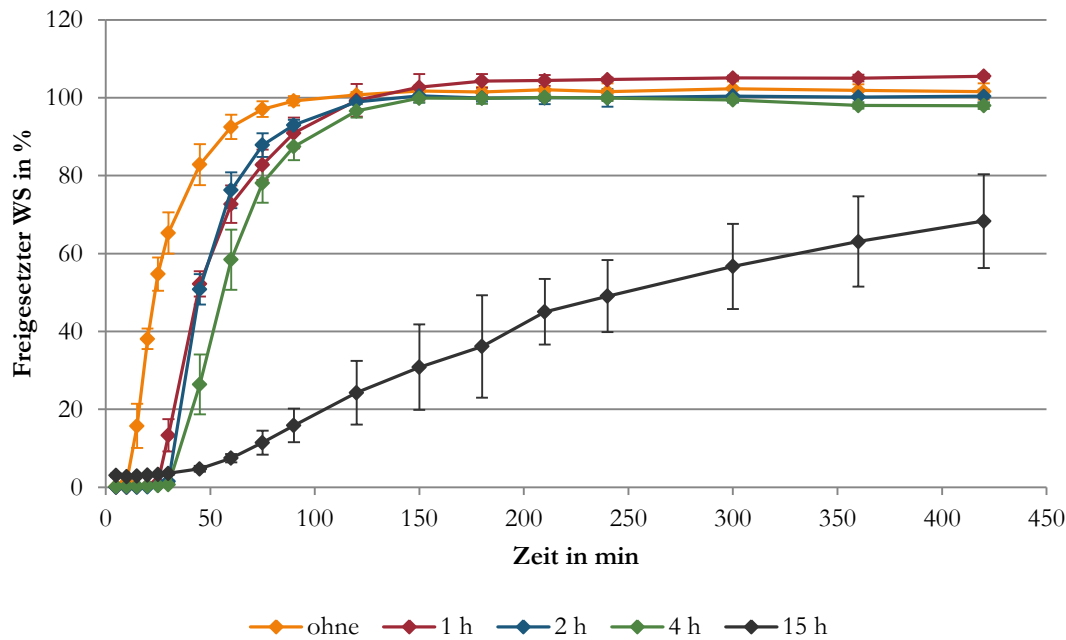


Abbildung 5-35: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Acryl-EZE II)

5.3.2.3 Einfluss verschiedener Kernkomponenten

Im vorherigen Kapitel konnte anhand von drei unterschiedlichen Formulierungen gezeigt werden, dass durch eine längere Verweilzeit in Säure die anschließende Freisetzung im Puffer verlangsamt wird. Im Folgenden soll untersucht werden, ob auch saure beziehungsweise alkalische Substanzen im Kern die Freisetzung beeinflussen. Dazu wurden Kerne zum einen mit unterschiedlichen Konzentrationen an Zitronensäure als saurer Komponente und zum anderen mit di-Natriumhydrogenphosphat (Na_2HPO_4) oder Magnesiumoxid (MgO) als alkalischer Komponente hergestellt und anschließend mit Eudragit L 30 D-55 überzogen.

5.3.2.3.1 Herstellung der Kerne mit saurer oder basischer Komponente

Es wurden folgende Varianten an Kernzusammensetzungen hergestellt: 5 % und 10 % Zitronensäure, 5 % Na₂HPO₄ sowie 5 % MgO, jeweils bezogen auf die reine Paracetamolmenge. Für die Ansätze mit 5 % MgO sowie 10 % Zitronensäure musste anstelle der SMCC-Menge die Menge an Paracetamol DC im Kern reduziert werden, da aus diesen sonst keine ausreichend harten Kerne gepresst werden konnten. Die Menge an Na₂HPO₄ konnte im Gegensatz zur Zitronensäure aufgrund der sehr schlechten Verpressbarkeit nicht auf 10 % erhöht werden. Auch durch eine Reduzierung des Anteils an Paracetamol DC in der Tablettiermischung konnten keine Tabletten in ausreichender Härte hergestellt werden. Daher wurde zusätzlich MgO als ein stärker basisches Salz verwendet. In Wasser reagiert es zu Magnesiumionen und Hydroxidionen (siehe Abbildung 5-36).

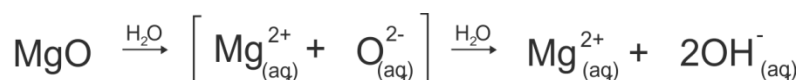


Abbildung 5-36: Reaktionsgleichung der Reaktion von MgO in Wasser

Die Zusammensetzungen der verschiedenen Tablettiermischungen sind in Tabelle 5-24 dargestellt.

Tabelle 5-24: Zusammensetzung der Tablettiermischungen mit sauren & basischen Komponenten (Prozentangaben der Substanzen sind bezogen auf die Gesamtmasse; Prozentangaben in der Chargenbezeichnung sind bezogen auf die reine Paracetamolmenge)

	5 % Zitronensäure	10 % Zitronensäure	5 % Na ₂ HPO ₄	5 % MgO
Paracetamol DC	55,0 %	50,0 %	55,0 %	52,5 %
SMCC	41,5 %	44,0 %	41,5 %	44,0 %
Zusatzkomponente	2,5 %	5,0 %	2,5 %	2,5 %
Aerosil		jeweils 0,5 %		
Magnesiumstearat		jeweils 0,5 %		

Aus allen Pulvermischungen konnten homogene Mischungen hergestellt werden, die anschließend zu Kernen verpresst wurden. Die Herstellung sowohl der Pulvermischungen als auch der Kerne erfolgte nach den in Kapitel 4.1.1 beschriebenen Methoden. Das Coating erfolgte anschließend mit Eudragit L 30 D-55 mit derselben Methode, wie auch für die Standard-Filmtabletten (vgl. Kapitel 5.2.2). In Tabelle 5-25 sind die Eigenschaften der Kerne sowie der Filmtabletten zusammengefasst.

Tabelle 5-25: Eigenschaften der Kerne und Filmtabletten mit unterschiedlicher Zusammensetzung

	5 % Zitronensäure	10 % Zitronensäure	5 % Na ₂ HPO ₄	5 % MgO
<i>Kerne</i>				
Bruchfestigkeit in N	231 ± 19	234 ± 16	242 ± 30	225 ± 14
Masse in mg	401,3 ± 1,8	399,3 ± 1,9	399,2 ± 3,0	403,0 ± 1,6
Oberfläche in mm²	257,5	254,0	258,7	254,0
Paracetamolgehalt in mg	200,9	181,6	199,8	192,6
<i>Filmtabletten</i>				
Bruchfestigkeit in N	269 ± 26	260 ± 14	275 ± 16	286 ± 23
Filmdicke in µm	98 ± 15	99 ± 11	92 ± 14	97 ± 12
Säureaufnahme in %	1,2 ± 0,0	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,6 ± 0,1

Zur Überprüfung, dass durch die unterschiedlichen Zusätze auch unterschiedliche pH-Werte resultieren, wurden jeweils drei Kerne jeder Charge in 10 ml demineralisiertem Wasser zerfallen gelassen und anschließend der pH-Wert mittels pH-Meter (inoLab pH 730, WTW GmbH, Weilheim, Deutschland) bestimmt. Die Ergebnisse zeigt

Tabelle 5-26. Im Vergleich zum Standardkern konnte durch den Zusatz von 10 % Zitronensäure oder 5 % MgO der pH-Wert deutlich um 3 pH-Einheiten reduziert beziehungsweise erhöht werden.

Tabelle 5-26: Ermittelte pH-Werte nach Zerfall der Kerne in 10 ml demineralisiertem Wasser (n = 3)

	pH-Wert
5 % Zitronensäure	3,02 ± 0,02
10 % Zitronensäure	2,70 ± 0,04
5 % Na ₂ HPO ₄	7,40 ± 0,01
5 % MgO	9,47 ± 0,01
Standardkern	6,66 ± 0,12

Die Filmtabletten aller vier Chargen zeigen eine sehr geringe Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl, zudem waren nach Ablauf der 2 h keine Risse im Film erkennbar. Auf allen REM-Aufnahmen ist ein dichter, homogener Film mit einer gleichmäßig horizontalen Ausrichtung der Talkum-Partikel zu erkennen (siehe Abbildung 5-37).

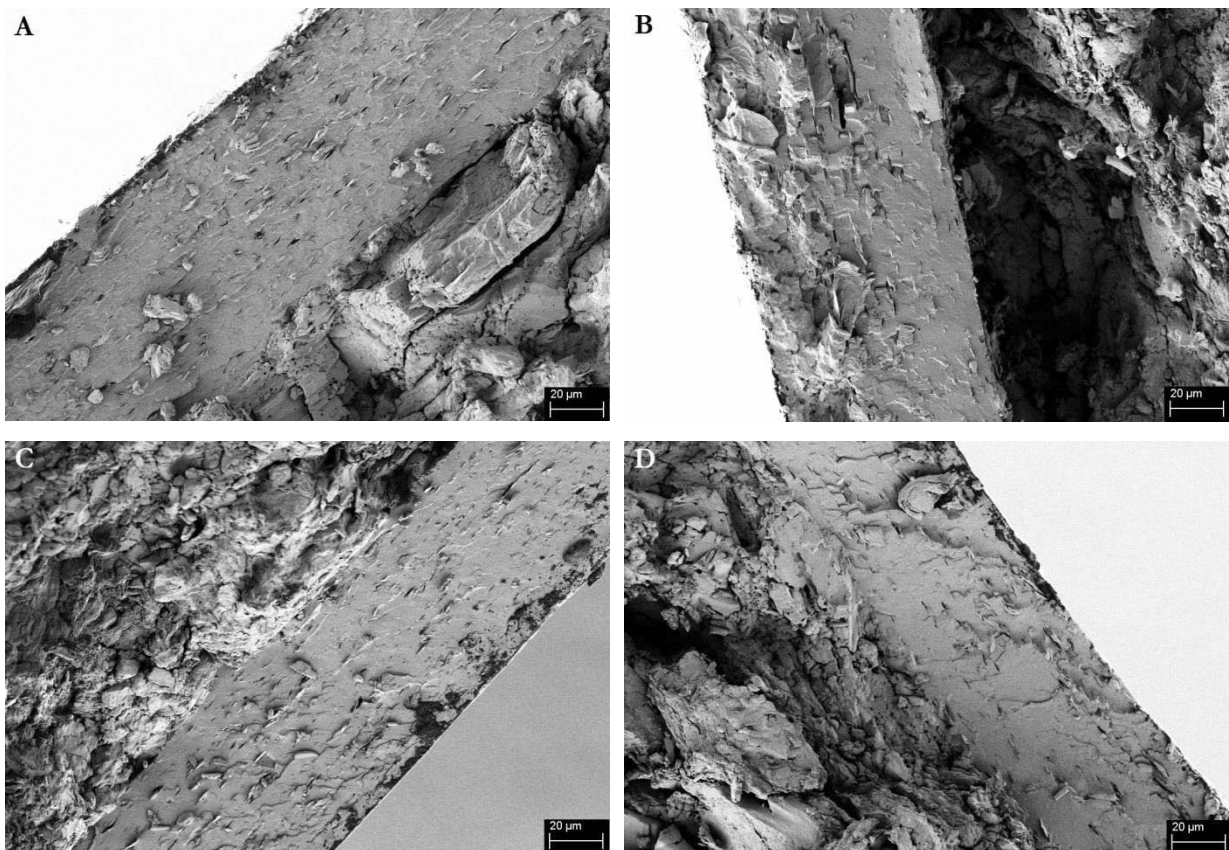


Abbildung 5-37: REM-Aufnahmen der Filmtabletten mit unterschiedlichen Kernkomponenten (A: 5 % Zitronensäure; B: 10 % Zitronensäure; C: 5 % Na₂HPO₄; D: 5 % MgO; 500-fache Vergrößerung)

5.3.2.3.2 Freisetzung der Filmtabletten mit unterschiedlichen Kernkomponenten

In Abbildung 5-38 ist die Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl der Filmtabletten mit beiden Zitronensäure-Konzentrationen im Vergleich zur Standard-Filmtablette dargestellt.

Mit zunehmender Zitronensäure-Konzentration nimmt die lag-Zeit zu. Auch die Wirkstofffreisetzung ist verlangsamt. So werden aus der Standard-Filmtablette 80 % des Wirkstoffes nach ca. 160 min freigesetzt, aus der Filmtablette, die 10 % Zitronensäure im Kern enthält, erst nach 240 min.

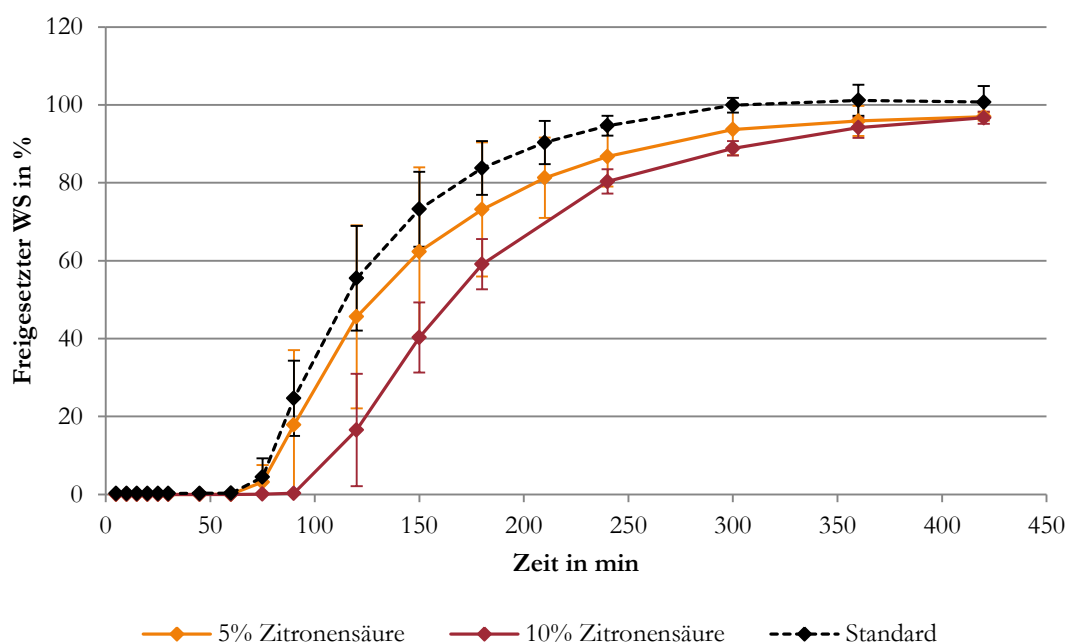


Abbildung 5-38: Einfluss von verschiedenen Zitronensäure-Konzentrationen im Kern auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (nach einer Vorbehandlung von 2 h in 0,1 N HCl)

Der Einfluss der basischen Bestandteile im Kern auf die Freisetzung ist in Abbildung 5-39 dargestellt. Die Freisetzung aus den Tabletten mit 5 % Na_2HPO_4 im Kern ist geringfügig schneller als aus den Standard-Filmtabletten. 80 % Wirkstofffreisetzung erfolgten nach ca. 140 min.

Dagegen ist die Freisetzung aus den Tabletten mit 5 % MgO signifikant langsamer. Hier wurden erst nach ca. 290 min 80 % des Wirkstoffes freigesetzt.

Die Säureaufnahmen der Tabletten unterscheiden sich nur gering voneinander, sodass viel dafür spricht, dass der Effekt der unterschiedlichen Freisetzung von der Kernzusammensetzung abhängig ist.

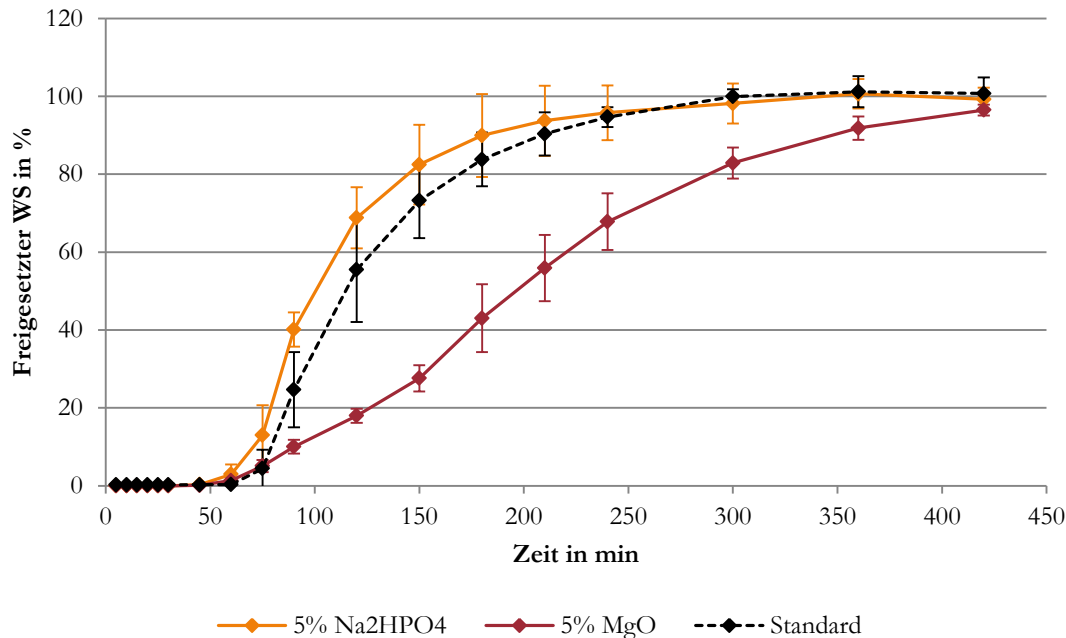


Abbildung 5-39: Einfluss von Na₂HPO₄ und MgO im Kern auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (nach einer Vorbehandlung von 2 h in 0,1 N HCl)

Die Anwesenheit von sauer beziehungsweise alkalisch reagierenden Substanzen hat demnach einen Einfluss auf die Freisetzung aus mit Eudragit L 30 D-55 überzogenen Tabletten. So wird die Freisetzung aus den Tabletten durch einen sauren Kernbestandteil verlangsamt, durch basische Substanzen dagegen beschleunigt. Eine Ausnahme bildet dabei allerdings das in diesen Versuchen verwendete Magnesiumoxid. Dieser Effekt ist auch in der signifikant höheren Zerfallszeit erkennbar (siehe Abbildung 5-40). Während sich die Zerfallszeit der übrigen drei Chargen nicht signifikant voneinander unterscheidet, ist sie bei den Filmtabletten mit MgO-Zusatz im Kern viermal so hoch.

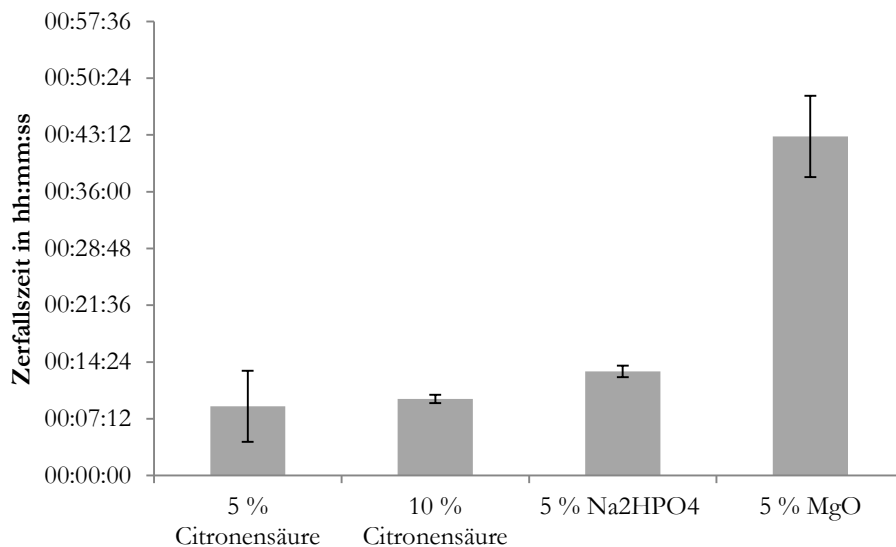


Abbildung 5-40: Zerfallszeit in Phosphatpuffer pH 6,8 nach 2 h in 0,1 N HCl

Durch den Zusatz von Na_2HPO_4 im Kern wird dagegen die Freisetzung schneller. Das durch den Film eindringende Wasser sorgt für ein Lösen des Salzes und es kommt zu einem Anstieg des pH-Wertes. Das saure Acrylpolymer löst sich schneller, sodass durch ein schnelleres Auflösen des Filmes auch eine schnellere Wirkstofffreisetzung erfolgt. Das Gegenteil wird durch den Zusatz an Zitronensäure erreicht. Je höher die Konzentration an Zitronensäure im Kern ist, desto langsamer ist die Wirkstofffreisetzung. Eine Verlängerung der Verweilzeit im Sauern (0,1 N HCl) verlängert die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung aus den Filmtabletten mit saurer Kernkomponente. Abbildung 5-41 zeigt die Freisetzung aus den Filmtabletten mit 10 % Zitronensäure. So liegt die lag-Zeit nach einer Verweilzeit von 1 h bei 75 min, bei 2 h dagegen bei 90 min. Im Vergleich dazu lag sie bei den Standard-Filmtabletten nach einer Verweildauer von 2 h in 0,1 N HCl bei nur 60 min (vgl. Kapitel 5.3.1.1).

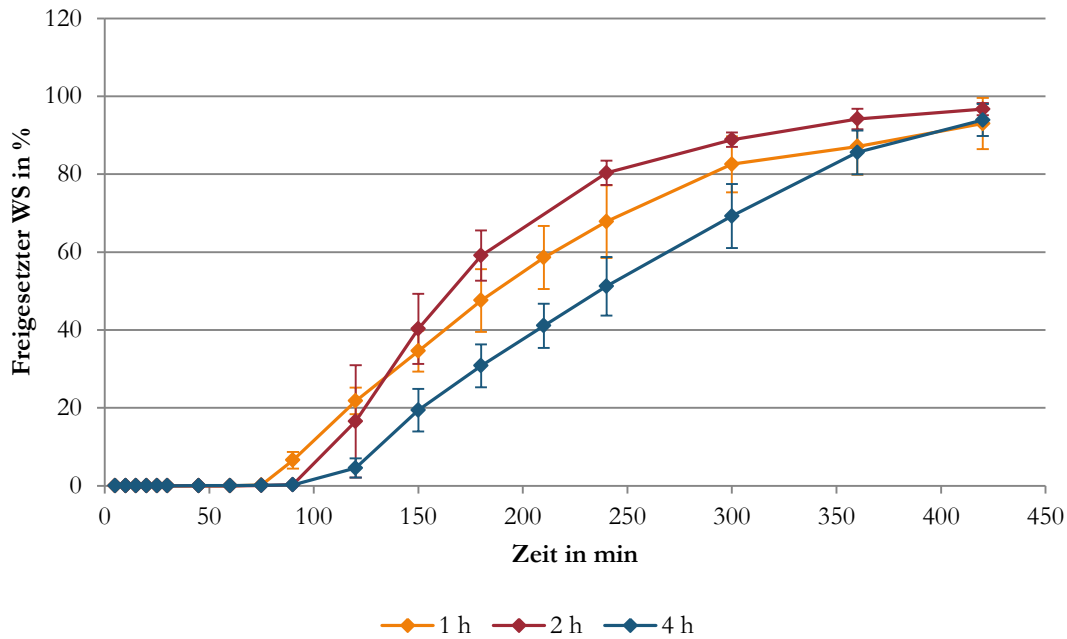


Abbildung 5-41: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Kerne enthalten 10 % Zitronensäure)

Dagegen führt eine Verlängerung der Verweilzeit im Säuren der Tabletten mit einem Zusatz von 5 % Na_2HPO_4 zu einer Verkürzung der lag-Zeit (Abbildung 5-42). Bei einer Verweilzeit von 4 h liegt sie bei lediglich 20 min, bei 2 h dagegen bei 45 min. Die Freisetzung nach 4 h in 0,1 N HCl ist signifikant schneller als nach 1 h und 2 h. 80 % des Wirkstoffes sind bereits nach ca. 110 min freigesetzt, nach 2 h dagegen erst nach ca. 140 min.

Hinsichtlich der Säureaufnahme in 0,1 N HCl unterscheiden sich die Chargen nicht signifikant voneinander. Aber auch hier ist bei jeder Charge eine Zunahme der Säureaufnahme mit längerer Verweildauer zu beobachten (Abbildung 5-43).

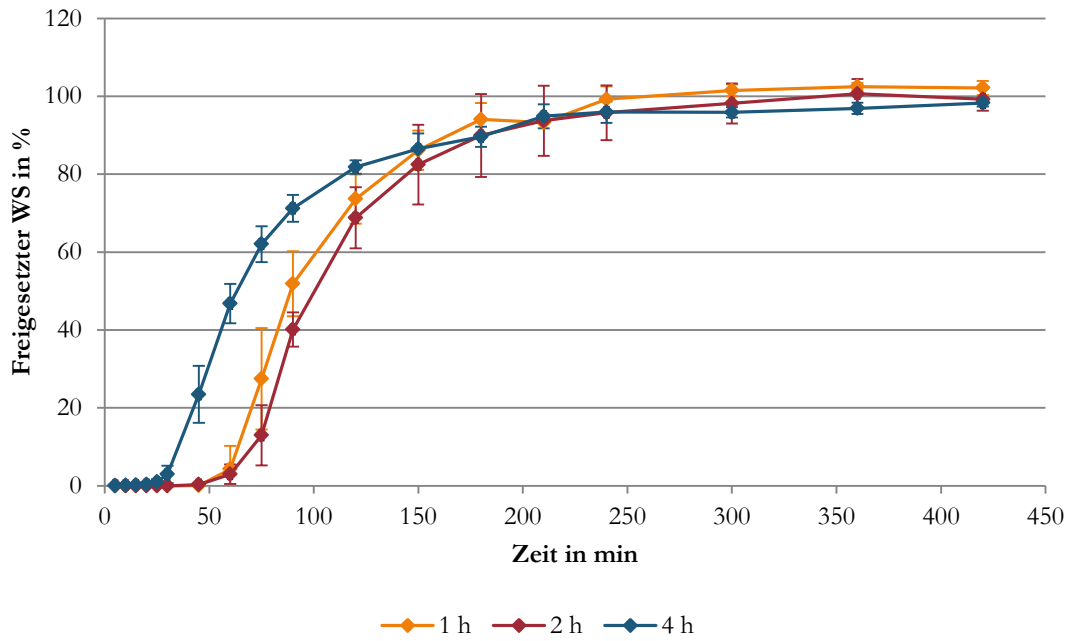


Abbildung 5-42: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (Kerne enthalten 5 % Na_2HPO_4)

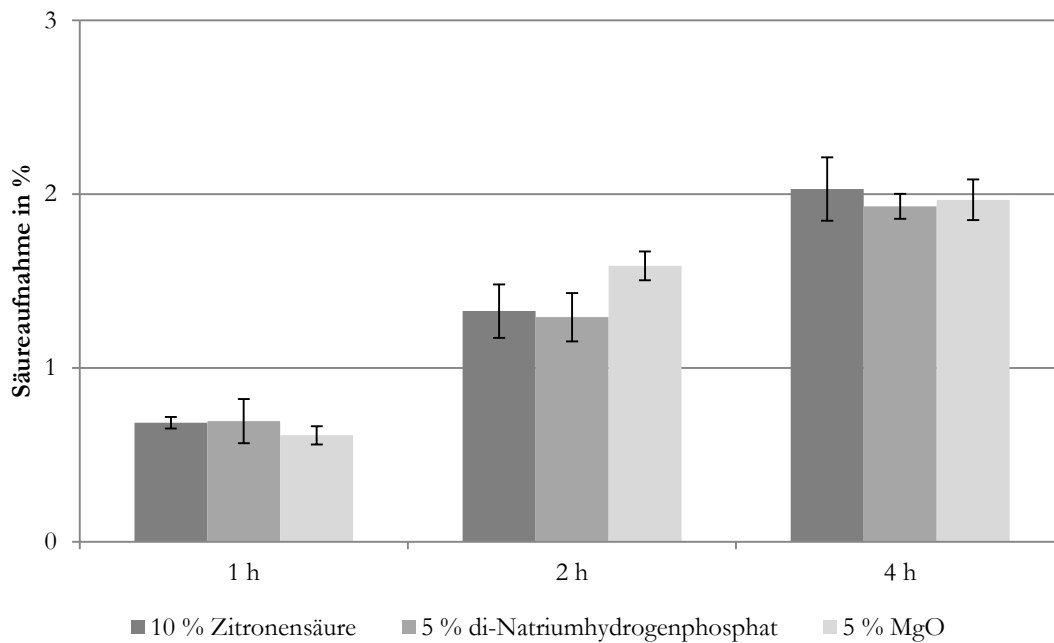


Abbildung 5-43: Säureaufnahme nach unterschiedlicher Verweildauer in 0,1 N HCl der Tabletten mit unterschiedlichen Kernkomponenten (n = 6)

5.3.2.4 Zusammenfassung und Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass mit zunehmender Filmdicke die Verzögerungszeit zunimmt und die Freisetzungsgeschwindigkeit abnimmt. Je dicker der Film ist, desto mehr Polymer muss zunächst gelöst werden, bevor der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Der Effekt der Verweilzeit im Sauren auf die Freisetzung bleibt auch mit zunehmender Filmdicke bestehen, er wird sogar noch verstärkt. Auch hier muss das Polymer zunächst gelöst werden, damit eine Wirkstofffreisetzung erfolgen kann. Je dicker der Film ist, desto länger dauert folglich dieser Prozess. Die Verzögerungszeit nimmt also mit zunehmender Filmdicke zu. Zusätzlich wird sie durch eine längere Verweildauer im Sauren verlängert. Es dringt mehr Säure in den Film ein, die den pH-Wert erniedrigt und so der Deprotonierung des Polymers entgegenwirkt. Die sich an das Lösen des Polymers anschließende Wirkstofffreisetzung wird verzögert. Dieser Effekt ist mit zunehmender Filmdicke stärker ausgeprägt. Je dicker der Film ist, desto mehr Säure dringt in den Film ein und wirkt dem Lösen des Polymers im Puffer entgegen.

Eine Erhöhung der Filmdicke, um einen ausreichenden Schutz eines Wirkstoffes vor Magensäure zu erreichen, kann also problematisch sein, wenn dadurch die Wirkstofffreisetzung erst an einem für die Absorption ungünstigen Abschnitt des Darmes erfolgt.

Ashford et al. untersuchten die Aufnahme von 0,1 N HCl in mit Eudragit S befilmten Tabletten. Sie stellten fest, dass ab einer Filmdicke von 50 μm die Säureaufnahme vernachlässigbar klein wird und schlussfolgerten daraus, dass die Massenzunahme an einem Eindringen der Säure in den Kern liegt. Ab einer bestimmten Filmdicke, ist dies nur noch in einem sehr geringen Ausmaß möglich, da der Film als Schutzbarriere dient (Ashford et al., 1993). Die Ergebnisse stimmen insofern mit denen in dieser Arbeit ermittelten überein, dass bei den hier untersuchten Filmdicken kein Unterschied bezüglich der Säureaufnahme vorliegt und diese sehr gering ist, d.h. die minimale Filmdicke in jedem Fall überschritten wurde. Sie konnten ebenfalls zeigen, dass mit zunehmender Filmdicke die Zerfallszeit sowie die Verzögerungszeit bei der Wirkstofffreisetzung steigen, was im Einklang mit den in diesem Kapitel beschriebenen Ergebnissen steht. Auch bei den für die vorliegende Arbeit hergestellten Filmtabletten aus Eudragit L 30 D-55 wurde mit zunehmender Filmdicke ein Ansteigen der Zerfallszeit

nach 2 h in 0,1 N HCl sowie eine verlängerte lag-Zeit während der Wirkstofffreisetzung ermittelt.

Chan et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Filmdicke auf die Freisetzung in verschiedenen Puffern. Dafür verwendeten sie runde Calciumpectinat-Partikel mit Theophyllin, die sie mit Eudragit S 100 in unterschiedlichen Filmdicken überzogen. Sie stellten eine schnellere Freisetzung des Theophyllins in Phosphatpuffer pH 7,4 fest als in Hanks-Puffer. Dies steht im Einklang mit den in Kapitel 5.3.1.3 dargestellten Ergebnissen. Auch dort konnte eine langsamere Freisetzung in Hanks-Puffer beobachtet werden. Sie stellten zudem ebenfalls fest, dass dieser Effekt zusätzlich durch eine höhere Filmdicke verstärkt wurde.

Der Vergleich der Polymere hat gezeigt, dass die Wirkstofffreisetzung aus denen mit Acryl-EZE II überzogenen Tabletten, die kürzeste Verzögerungszeit sowie die schnellste Freisetzungsgeschwindigkeit besitzt. Die Freisetzungen aus Tabletten mit Kollicoat MAE 30DP sowie Eudragit L 30 D-55 sind sich dagegen sehr ähnlich. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Tabletten aus Acryl-EZE II und denen aus Kollicoat MAE 30DP beziehungsweise Eudragit L 30 D-55 ist die Art der Herstellung der Sprühsuspension. Während bei Kollicoat MAE 30DP und Eudragit L 30 D-55 das Polymer als wässrige Latex-Dispersion vorliegt, liegt es beim Acryl-EZE II als trockenes Pulver vor, das zunächst redispergiert werden muss, bevor es zum Überziehen von Tabletten verwendet werden kann. Um nach der Redispergierung eine stabile Dispersion zu erhalten, muss eine gewisse Anzahl an Carboxylgruppen deprotoniert werden. Bei dem hier enthaltenen Eudragit L 100-55 wird empfohlen 6 mol-% der Carboxylgruppen zu neutralisieren (Evonik Industries AG, 2012c). Durch die entstehenden Ladungen wird durch elektrostatische Abstoßung eine Agglomeratbildung der Polymer-Partikel verhindert. Beim Acryl-EZE II geschieht dies durch das enthaltene Natriumbicarbonat. An isolierten Filmen aus Eudragit L 30 D-55 und redispergiertem L 100-55 wurden vergleichbare Auflösungsgeschwindigkeiten ermittelt (Evonik Industries AG, 2012c).

Allerdings sind Untersuchungen an isolierten Filmen nur sehr eingeschränkt mit denen auf einer Tablette vergleichbar. Außerdem unterscheiden sich die verwendeten Sprühsuspensionen deutlich in ihrer Zusammensetzung der Hilfsstoffe. Es ist bekannt, dass sowohl die Art der Hilfsstoffe als auch deren Qualität und Konzentration in der Sprühsuspension die Freisetzung beeinflussen (Felton, 2007; Bruce und McGinity, 2008).

So nimmt beispielsweise mit zunehmender Partikelgröße des verwendeten Talkums die Freisetzungsgeschwindigkeit ab (Evonik Industries AG, 2012c). Sowohl im Acryl-EZE II als auch in den beiden Sprühsuspensionen aus wässriger Polymerdispersion ist Talkum enthalten, wohl aber aus unterschiedlichen Qualitäten. So könnte die Partikelgröße des im Acryl-EZE II verwendeten Talkums kleiner sein, was zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung führt. Ebenso hat der verwendete Farbstoff einen nicht zu unterschätzenden Effekt auf die Permeabilität des Filmes und damit auf die Wirkstofffreisetzung (Hogan, 1995a). Während im Acryl-EZE II Titandioxid enthalten ist, wurde für die Herstellung der Sprühsuspensionen aus Kollicoat MAE 30 DP und Eudragit L 30 D-55 der grüne Farbstoff E 142 verwendet.

Für Acryl-EZE II sowie Kollicoat MAE 30DP konnte ebenso wie in Kapitel 5.3.1.1 für die Tabletten mit Eudragit L 30 D-55 eine Abhängigkeit der Freisetzung von der Verweildauer im Sauren gezeigt werden. Mit zunehmender Verweilzeit nimmt auch hier die Verzögerungszeit zu. Da die Polymere bei allen drei Chargen generell denselben chemischen Aufbau besitzen, ist dieses Ergebnis plausibel.

Der Zusatz einer sauren Komponente im Tablettenkern führte ebenfalls zu einer Zunahme der Verzögerungszeit sowie einer Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit. Dagegen konnte durch Zusatz einer basischen Komponente eine Abnahme der Verzögerungszeit sowie eine Zunahme der Freisetzungsgeschwindigkeit erreicht werden. Ozturk et al. konnten anhand von Tabletten mit einer sauren Kernkomponente, die mit Polyvinylacetatphthalat (PVAP) überzogen waren, ähnliche Ergebnisse erzielen und erklärten diese mit Hilfe folgender Theorie: Zwischen den beiden Grenzschichten des Polymerfilms besteht ein pH-Gradient. Der pH-Wert an der Grenzfläche zwischen Tablette und Polymerfilm ist geringer als an der Filmoberfläche. Dadurch wird an dieser Grenzfläche die Deprotonierung des Polymers behindert. Aufgrund der geringeren Protonenkonzentration an der Filmoberfläche kommt es dort zu einer Deprotonierung des Polymers und letztendlich auch zur Wirkstofffreisetzung. Aufgrund des Konzentrationsgefälles an gelöstem Polymer an der Filmoberfläche und im restlichen Freisetzungsmittel nimmt die Konzentration an gelöstem Polymer an der Grenzfläche durch Diffusion in das umgebende Freisetzungsmittel kontinuierlich ab, bis letztendlich der gesamte Film gelöst ist. Ist im Kern dagegen eine basisch-wirkende Substanz enthalten, wird der pH-Wert an der Grenzschicht zwischen Tablette und Polymerfilm

erhöht und die Deprotonierung des Polymers und damit die Wirkstofffreisetzung beschleunigt (Ozturk et al., 1988; Bruce und McGinity, 2008). Diese Theorie lässt sich auch auf die im Rahmen dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse mit Eudragit L 30 D-55 übertragen und erklärt den beobachteten Einfluss der sauren beziehungsweise basischen Komponente im Tablettenkern auf die Freisetzung.

Zudem beschreiben Doherty und York, dass der pH-Wert der Diffusionsschicht an der Oberfläche einer Arzneiform den einer gesättigten Lösung des Wirkstoffes sowie der Hilfsstoffe im Freisetzungsmedium widerspiegelt, was dem pH-Wert der Mikroumgebung der Arzneiform entspricht (Doherty und York, 1989). Dieser pH-Wert hängt demnach von den in der Arzneiform verwendeten Substanzen ab und kann daher durch den Einsatz von sauer- beziehungsweise basisch-reagierende Substanzen beeinflusst werden. Da die Freisetzung von der Diffusion des Wirk- aber auch Hilfsstoffes durch die Diffusionsschicht abhängig ist, wird dadurch auch die Freisetzung aus der Arzneiform beeinflusst. Auch diese Untersuchung stützt die gefundenen Ergebnisse. Durch den Zusatz von sauer- beziehungsweise alkalisch-reagierenden Substanzen wird die Ionisierung des Polymers erschwert beziehungsweise erleichtert, was zu einer verzögerten beziehungsweise schnelleren Freisetzung führt. Abbildung 5-44 zeigt eine schematische Darstellung des Einflusses einer sauren und einer basischen Kernkomponente auf die Auflösung des Polymerfilms. Ist im Kern eine saure Komponente enthalten (linke Abbildung), löst sich der Film nur durch den Darmsaft an der äußeren Oberfläche des Films, während er sich im Magen nicht löst und auch die innere Filmschicht nicht aufgelöst wird. Befindet sich dagegen eine basische Komponente im Kern, beginnt der Auflösungsprozess an der Innenseite des Filmes schon während der Verweilzeit im Magensaft (rechte Abbildung).

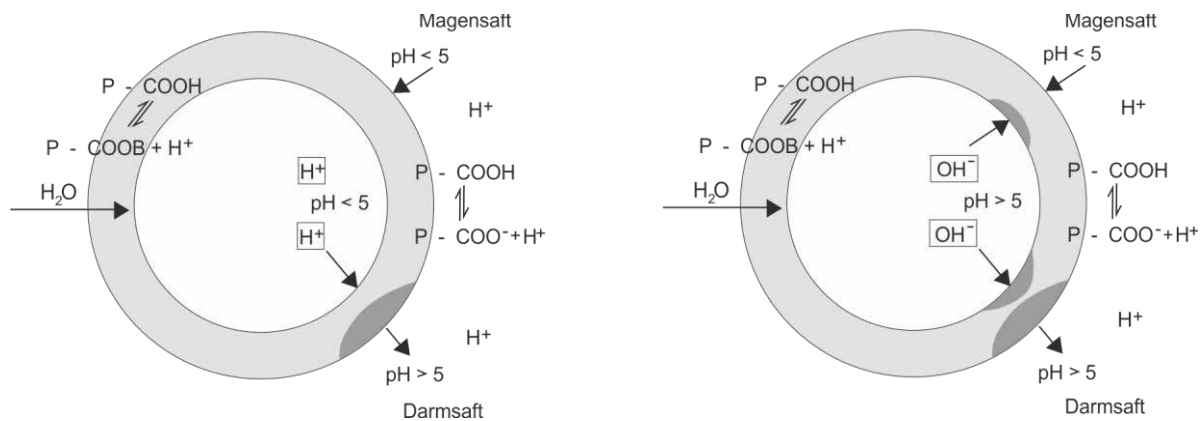


Abbildung 5-44: Schematische Darstellung des Einflusses einer sauren bzw. basischen Kernkomponenten auf die Auflösung des Polymerfilms (nach Dittgen et al., 1997)

Eine zunehmende Verweilzeit im Sauren führte bei den Tabletten mit Zitronensäure im Kern zu einer Zunahme der Verzögerungszeit, bei den Tabletten mit Na_2HPO_4 dagegen zu einer Abnahme. Je länger sie im Sauren verweilen, desto mehr Säure dringt in den Film ein, wirkt einer Ionisierung des Polymers entgegen und verzögert so die Wirkstofffreisetzung. Dieser Effekt wird durch die Präsenz einer sauren Komponente zusätzlich verstärkt. Wenn im Kern dagegen ein basisches Salz enthalten ist, wirkt dieses der vermehrten Säure entgegen und bewirkt dagegen sogar einen Anstieg des pH-Wertes zwischen Kern und Polymerfilm, was zu einer schnelleren Auflösung des Polymers und damit auch zu einer kürzeren Verzögerungszeit führt. Mit zunehmender Verweilzeit im Sauren wird immer mehr Polymer gelöst, wodurch im anschließenden Puffer immer weniger ungelöstes Polymer vorliegt und die Zeit bis zu Wirkstofffreisetzung abnimmt. Das Polymer beginnt sich also schon während der Verweildauer im Sauren von der inneren Grenzfläche zum Tablettenkern hin her aufzulösen. Auch Liu et al. konnten einen solchen Effekt, dass sich der Polymerfilm sowohl von der inneren als auch äußeren Oberfläche her löst, dokumentieren (Liu et al., 2009b). Bruce et al. zeigten ebenfalls den Einfluss einer basischen Komponente auf die Freisetzung aus überzogenen Pellets. Durch Verwendung des basisch-wirkenden Calciumhydrogenphosphat als Bindemittel konnten sie eine schnellere Freisetzung gegenüber Pellets beobachten, die 20 % Zitronensäure enthielten (Bruce et al., 2003).

Dangel et al. untersuchten den Einfluss von sauren bzw. basischen Wirkstoffen auf die Freisetzung aus mit Kollicoat MAE 30DP befilmten Tabletten. Die Tabletten mit

Diclofenac-Natrium als Base wiesen eine deutlich höhere Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 N HCl auf als die Tabletten, die Acetylsalicylsäure oder Indometacin enthielten. Die geringere Säureresistenz der Tabletten mit Diclofenac-Natrium erklären sie durch eine Deprotonierung des Polymers durch den alkalischen Wirkstoff. Durch eine Erhöhung der Filmdicke von 3 mg/cm² auf 4 mg/cm² konnte die Säureaufnahme auf das Maß der anderen Tabletten gesenkt werden. In Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 konnten sie keine Unterschiede in der Freisetzung (nach 2 h in 0,1 N) zwischen den Diclofenac-Natrium und ASS enthaltenden Filmtabletten (beide 4 mg/cm²) beobachten (Dangel et al., 2000a,, 2000b). Die Tatsache, dass in deren Untersuchung kein Unterschied zwischen den beiden Kernbestandteilen gefunden wurde, könnte daran liegen, dass wie in Kapitel 5.3.1.3 gezeigt, Phosphatpuffer nicht geeignet ist, zwischen den Formulierungen zu diskriminieren, da die Pufferkapazität zu hoch ist. Die sehr geringe Säureaufnahme der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Tabletten mit basischer Kernkomponente ist begründet mit dem größeren Polymerauftrag, was wiederum im Einklang mit den Ergebnissen von Ashford et al. steht. Sie konnten, wie in Kapitel 5.3.2.1 bereits erwähnt, zeigen, dass ab einer bestimmten Filmdicke die Säureaufnahme nicht mehr zunimmt, da der gebildete Film einen ausreichenden Schutz bietet (Ashford et al., 1993). Diese Grenze wurde mit den für die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten 6 mg/cm² überschritten. Auch die Tatsache, dass in der Untersuchung von Dangel et al. die Erhöhung des Polymerauftrags auf 4 mg/cm² die Säureaufnahme der Tabletten deutlich senken konnte, spricht dafür.

Mäder et al. konnten beobachten, dass durch den Zusatz von 10 % Na₂HPO₄ im Kern der pH-Wert anstieg. Sie nutzten diesen Effekt aus, um den sehr säureempfindlichen Wirkstoff Omeprazol zu schützen. Auch in ihrer Untersuchung stellen sie fest, dass durch den Zusatz von Na₂HPO₄ die Säureresistenz abnahm und schon bis zu 10 % Wirkstoff während der 2 h in 0,08 N HCl freigesetzt wurde. Im Gegensatz zu Dangel et al. erhöhten sie nicht den Polymerauftrag, sondern verwendeten ein Sub-Coating aus Kollicoat IR, um dies zu umgehen. Auch dies führte zu einer Erhöhung der Säureresistenz (Mäder et al., 2004).

Durch den Zusatz von Magnesiumoxid im Kern wurde die Freisetzung im Vergleich zu den Standard-Filmtabletten langsamer. Erdalkali-Ionen bilden mit sauren Acrylsäure-Derivaten schwer bis unlösliche Salze in Wasser (Dittgen et al., 1997), sodass die Bildung

eines alkalischen pH-Wertes in der Grenzschicht zwischen Tablettenkern und Film eine untergeordnete Rolle spielt. Das gebildete Salz aus Magnesiumionen und Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer ist so schwerlöslich, dass die Wirkstofffreisetzung verlangsamt wird.

5.4 Entwicklung einer verweilzeitunabhängig freisetzenden Filmformulierung

5.4.1 Einleitung und zugrundeliegende Idee

Wie in Kapitel 5.3.1.1 gezeigt, hat die Verweilzeit im Säuren einen starken Einfluss auf die sich anschließende Wirkstofffreisetzung im Puffer. Je länger die Verweilzeit andauert, desto länger ist die Verzögerungszeit der Freisetzung.

Im folgenden Abschnitt soll die Entwicklung einer Formulierung gezeigt werden, die unabhängig von der Verweilzeit im Säuren freisetzt. Die Verzögerungszeit sollte für alle Verweilzeiten gleich lang sein und auch die Freisetzungsgeschwindigkeit sollte durch den Aufenthalt im Säuren nicht herabgesetzt werden.

Die Abhängigkeit der Freisetzung von der Verweilzeit im sauren Milieu beruht auf dem Eindringen der Säure in den Film und den Kern, wodurch die Deprotonierung d.h. das Lösen des Polymers verlangsamt wird. Daher wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die eindringende Säure im Film „abfangen“ zu können, sodass diese der Deprotonierung des Polymers nicht mehr entgegenwirken kann.

Eine untersuchte Methode war dabei die Einstellung der Sprühsuspension auf höhere pH-Werte, eine andere der Ersatz des Wassers in der Suspension gegen ein Puffersystem.

5.4.2 Einstellung der Sprühdispersion auf unterschiedliche pH-Werte

Im Folgenden soll untersucht werden, ob durch eine Erhöhung des pH-Wertes der Sprühsuspension der Effekt der Verweilzeit im Säuren reduziert werden kann. Durch eine Erhöhung des pH-Wertes in der Polymer-Dispersion sollte es zu einer Teilneutralisierung des Polymers und dadurch zu einer schnelleren Wirkstofffreisetzung kommen, da zum Lösen des Polymers eine geringere Anzahl an Carboxylgruppen deprotoniert werden müssen.

Dafür wurde mit 1 N NaOH der pH-Wert der Polymer-Dispersion von 2,5 auf 3,5 erhöht. In der damit hergestellten Sprühsuspension ergab sich daraus ein pH-Wert von 4,3. Die Herstellung der Sprühsuspension sowie das anschließende Coating erfolgte wie in Kapitel 5.2.2 beschrieben mit den Standard-Kernen.

Abbildung 5-45 zeigt die Freisetzung in Hanks-Puffer nach einer Verweilzeit von 2 h in 0,1 N HCl im Vergleich zur Standard-Filmtablette. Zwischen den beiden Wirkstofffreisetzungen besteht kein signifikanter Unterschied. Die Verzögerungszeit beträgt bei beiden Chargen 60 min, 80 % des Wirkstoffes sind nach 180 min freigesetzt. Die vollständige Wirkstofffreisetzung erfolgte nach 300 min.

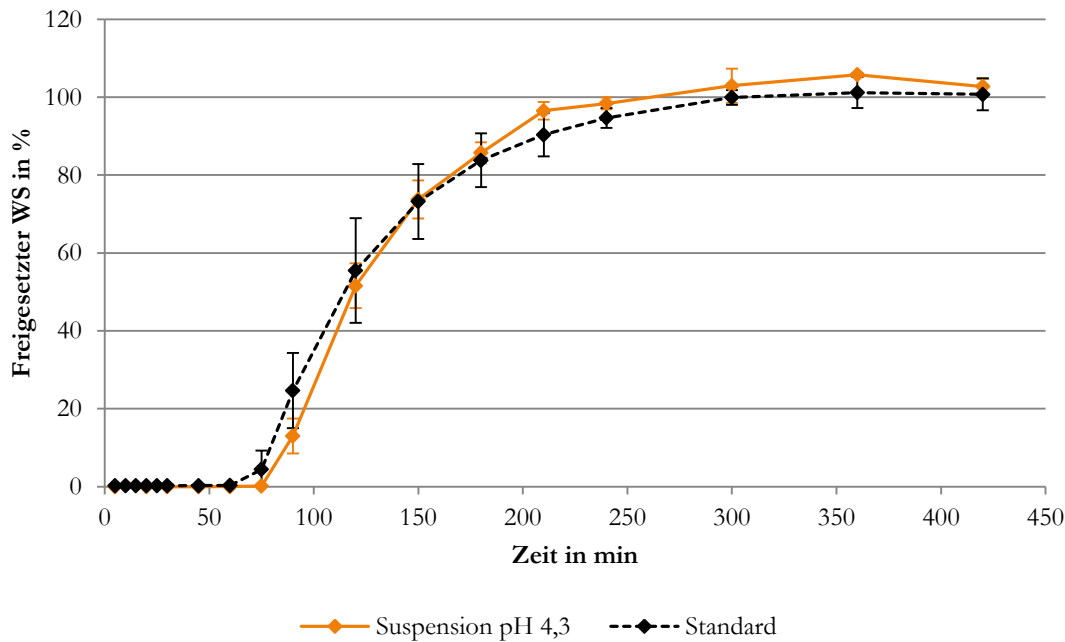


Abbildung 5-45: Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h 0,1 N HCl (Filme aus einer Sprühsuspension mit pH-Wert von 4,3)

Trotz einer Teilneutralisierung des Polymers konnte die Freisetzungsgeschwindigkeit im Vergleich zur Standard-Formulierung nicht gesteigert werden.

5.4.3 Verwendung von Puffersystemen zur Herstellung der Sprühsuspension

Durch die Verwendung von Puffern in der Sprühsuspension soll erreicht werden, dass die während des Aufenthaltes in Säure eindringenden Protonen „abgepuffert“ werden, sodass sie der Deprotonierung d.h. dem Auflösen des Polymers nicht entgegenwirken können. Die Dauer der Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung sollte damit unabhängig von der Verweildauer im Sauren werden.

Im folgenden Abschnitt soll untersucht werden, ob es möglich ist, die Sprühsuspension mit einem Puffersystem herzustellen. Bei der Auswahl der Puffersysteme wurde darauf

geachtet, dass die Bestandteile physiologisch unbedenklich sind. Die Zusammensetzungen der verwendeten Puffersysteme zeigt Tabelle 5-27. Die Ergebnisse der Kompatibilitätstests zwischen Puffersystem und der Polymer-Dispersion sind in Tabelle 5-28 zusammengefasst.

Tabelle 5-27: Zusammensetzung der verwendeten Puffersysteme zur Modifizierung der Sprühsuspensionen (Citrat-Lösung nach Sörensen: 21,014 g Zitronensäure in dem. Wasser lösen, mit 200 ml 1 N NaOH versetzen und auf 1000 ml auffüllen) (Hagers Handbuch, 1967)

Puffersystem	Zusammensetzung (Volumen in ml)	
	<i>0,2 M Na₂HPO₄</i>	<i>0,1 M Zitronensäure</i>
Sörensen & McIlvaine pH 2,5	0,85	9,15
Sörensen & McIlvaine pH 3,5	3,04	6,96
Sörensen & McIlvaine pH 4,5	4,55	5,45
	<i>Citrat-Lösung nach Sörensen</i>	<i>0,1 N HCl</i>
Sörensen pH 3,6	48,4	51,6

Tabelle 5-28: Übersicht über die untersuchten Puffersysteme zur Modifizierung des Filmes

Puffersystem	kompatibel mit Polymerdispersion?
Sörensen & McIlvaine pH 2,5	ja
Sörensen & McIlvaine pH 3,5	nein; schnelles Ausfallen des Polymers
Sörensen & McIlvaine pH 4,5	nein; schnelles Ausfallen des Polymers
Sörensen pH 3,6	nein; langsames Ausfallen des Polymers
1 Teil Sörensen & McIlvaine pH 3,6 + 1 Teil dem. Wasser	ja

Alle getesteten Puffersysteme bis auf den Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 führten zu einem Ausfall des Polymers und konnten deswegen nicht zur Herstellung der Sprühsuspension verwendet werden. Das Polymer liegt in der verwendeten Dispersion für eine bessere Stabilität nicht komplett protoniert vor, zudem ist im Eudragit L 30 D-55 als Emulgator unter anderem Natriumlaurylsulfat enthalten. Aufgrund der Wechselwirkungen zwischen den im Puffer vorhandenen Ionen und dem geladenen Polymer sowie dem ionischen Emulgator wird die Stabilität der Polymerdispersion gestört und es kommt daher zum Ausfall des Polymers.

Zusätzlich zum Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 konnte eine stabile Sprühsuspension hergestellt werden, wenn die Hälfte des Wassers gegen Sörensen-Puffer pH 3,6 getauscht wurde. Durch die geringere Konzentration an Ionen wurde die Stabilität der Polymerdispersion nicht negativ beeinflusst.

Zur Herstellung der modifizierten Filmtabletten wurden die Kerne, die auch zur Herstellung der Standard-Filmtabletten genutzt wurden, verwendet. Das Coating erfolgte analog des in Kapitel 5.2.2 beschriebenen Verfahrens mit denselben Prozessparametern. Nur bei der Herstellung der Sprühsuspension wurde die Hälfte der Wassermenge durch den frisch hergestellten Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 3,6 ersetzt.

Die Ergebnisse der Modifikation mit dem Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 werden ausführlich im folgenden Kapitel 5.4.4 behandelt.

Die Freisetzung in Hanks-Puffer nach einer Vorbehandlungszeit von 2 h ist in Abbildung 5-46 im Vergleich zur Standard-Filmtablette dargestellt. Die Verzögerungszeit konnte deutlich von 60 min auf 30 min reduziert werden.

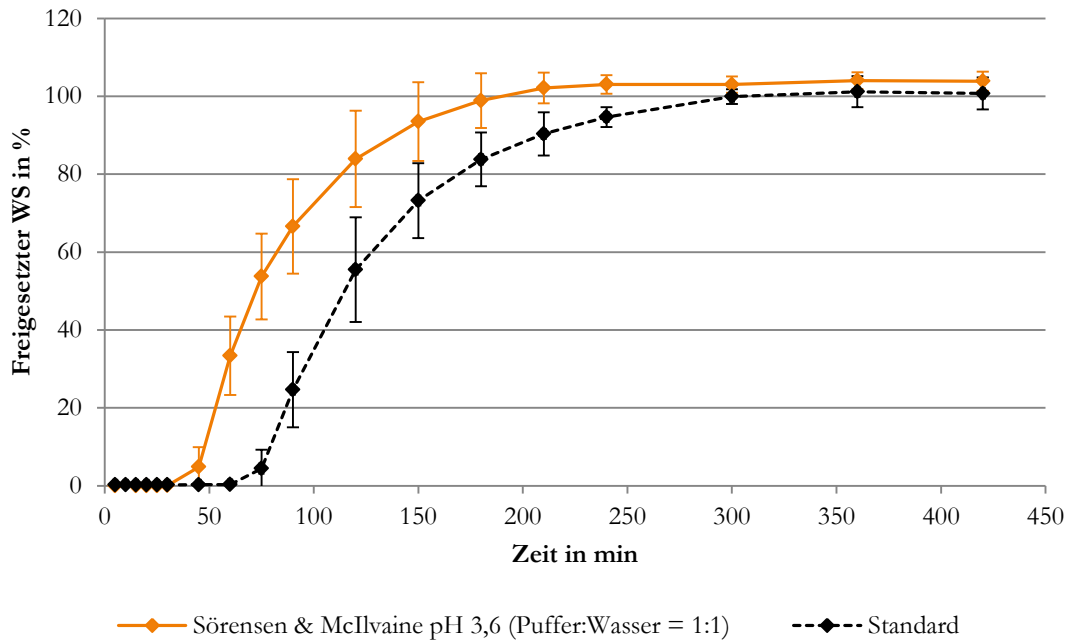


Abbildung 5-46: Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h 0,1 N HCl des mit Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 3,6 modifizierten Filmes im Vergleich zur Standard-Filtablette

Es wurde außerdem versucht, einen weiteren Puffer mit einem pH-Wert von 2,5 aber einer höheren Pufferkapazität als Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 einzusetzen. Dafür wurde zunächst wie in Kapitel 4.2.3 beschrieben die Pufferkapazität des Sörensen & McIlvaine-Puffers pH 2,5 bestimmt. Als weiterer Puffer wurde die Pufferlösung pH 2,5 R mit einer deutlich höheren Pufferkapazität ausgewählt. Tabelle 5-29 zeigt die ermittelten Pufferkapazitäten gegenüber Säure.

Tabelle 5-29: Pufferkapazitäten gegenüber Säure verschiedener Puffersysteme pH 2,5

Puffersystem	Pufferkapazität gegenüber Säure in mmol/l
Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5	70
Pufferlösung pH 2,5 R	488

Bei der Verwendung von Pufferlösung pH 2,5 R fiel das Polymer in der Sprühsuspension aus. Ein Verdünnen des Puffers führte ebenfalls nicht zu einer stabilen Suspension. Auch durch die Erhöhung der beiden im Eudragit L 30 D-55 enthaltenen Emulgatoren auf das

Doppelte, sowie nur durch die Erhöhung des nicht-ionogenen Emulgators Polysorbat 80 konnte keine stabile Suspension hergestellt werden, weswegen ein Befilmen von Kernen mit Pufferlösung pH 2,5 R in der Sprühsuspension nicht möglich war.

5.4.4 Verwendung von Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 zur Herstellung der Sprühdispersion

In diesem Abschnitt sollen die mit Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 modifizierten Filmtabletten näher betrachtet werden. Die Herstellung erfolgte aus den Standard-Kernen analog zu dem in Kapitel 5.2.2 beschriebenen Prozess. Bei der Herstellung der Sprühsuspension wurde allerdings anstelle des Wassers frisch hergestellter Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 verwendet.

Tabelle 5-30 zeigt die Eigenschaften der Filmtabletten mit dem modifizierten Film im Vergleich zu den Standard-Filmtabletten.

Tabelle 5-30: Eigenschaften der Filmtabletten mit modifiziertem Film im Vergleich zu den Standard-Filmtabletten

	modifizierte Filmtabletten	Standard- Filmtabletten
Filmdicke in μm	99 \pm 11	97 \pm 13
Säureaufnahme in %	3,2 \pm 0,2	1,0 \pm 0,1
Bruchfestigkeit in N	285 \pm 10	284 \pm 14
Zerfallszeit in mm:ss	10:48 \pm 00:40	11:42 \pm 00:16

Die Filmtabletten zeigen mit einer Säureaufnahme um 3 % nach 2 h in 0,1 N HCl einen ausreichenden Säureschutz. Auch die REM-Aufnahmen bestätigen dies. Sie zeigen einen dichten, homogenen Film, in dem die Talkum-Plättchen meist horizontal angeordnet sind (siehe Abbildung 5-47). Die Filmdicke, Bruchfestigkeit sowie die Zerfallszeit sind vergleichbar mit denen der Standard-Filmtabletten.

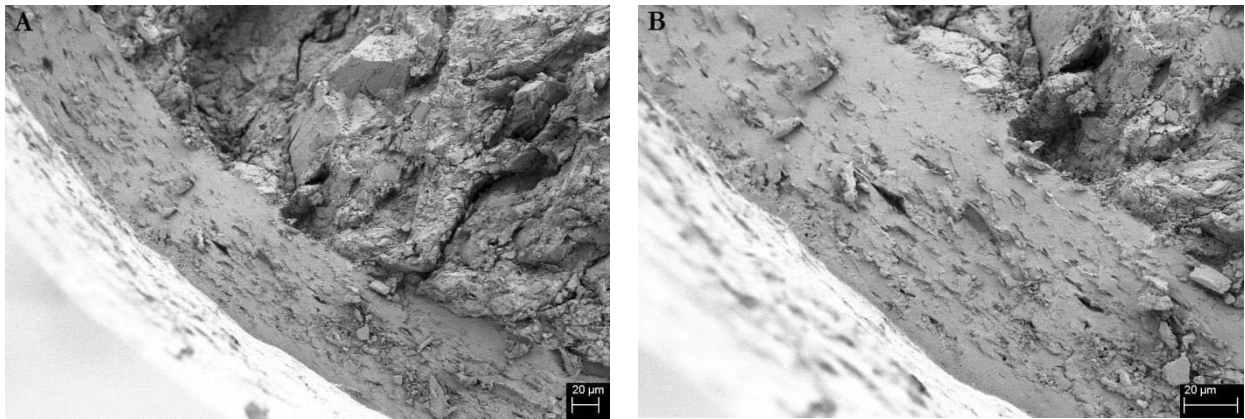


Abbildung 5-47: REM-Aufnahmen der Filmtabletten mit modifizierten Film (A: 250-fache Vergrößerung; B: 500-fache Vergrößerung)

Abbildung 5-48 zeigt die Freisetzung nach 2 h in 0,1 N HCl in Hanks-Puffer der beiden mit Pufferlösung modifizierten Filmtabletten im Vergleich. Zwischen den beiden Freisetzungskurven besteht zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied in der freigesetzten Wirkstoffmenge.

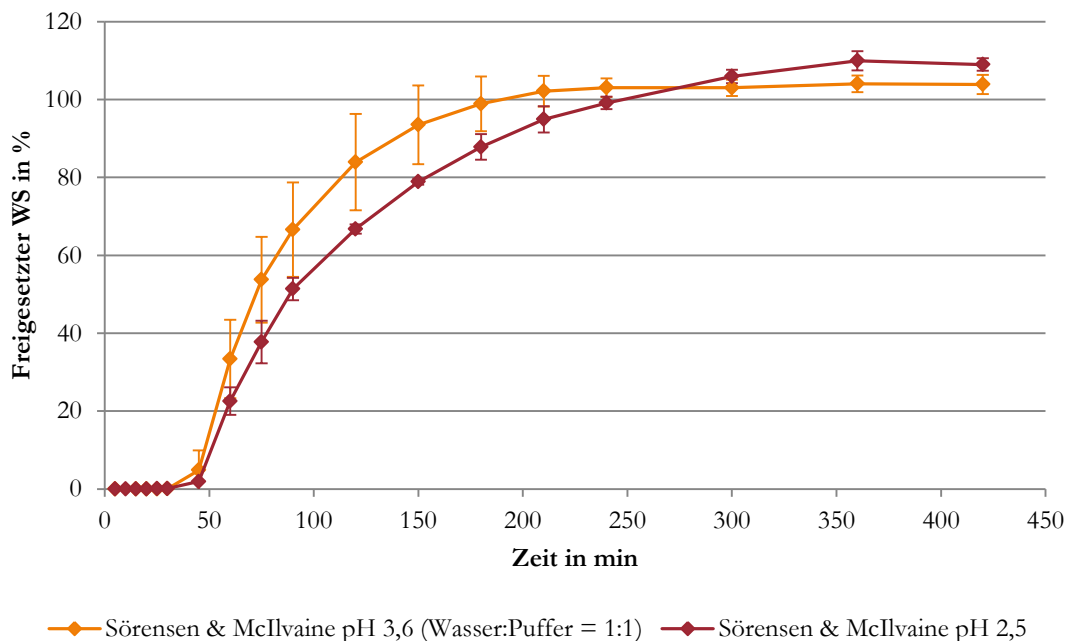


Abbildung 5-48: Freisetzung der mit Puffer modifizierten Filmtabletten in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl

Abbildung 5-49 zeigt die Freisetzung in Hanks-Puffer der mit Sørensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 modifizierten Filmtabletten nach verschiedenen Verweilzeiten in 0,1 N

HCl. Die Verzögerungszeit liegt immer bei 45 min, unabhängig von der vorherigen Verweildauer im Säuren. Auch die Freisetzungsgeschwindigkeit wird nicht so stark wie bei der Freisetzung aus den Standard-Filmtabletten beeinflusst.

Der Vergleich mit der Standard-Filmtablette zeigt eine signifikant kürzere lag-Zeit und schnellere Freisetzung bis zu einem Zeitpunkt von 90 min in Hanks-Puffer nach einer Verweilzeit von 2 h in 0,1 N HCl (siehe Abbildung 5-50).

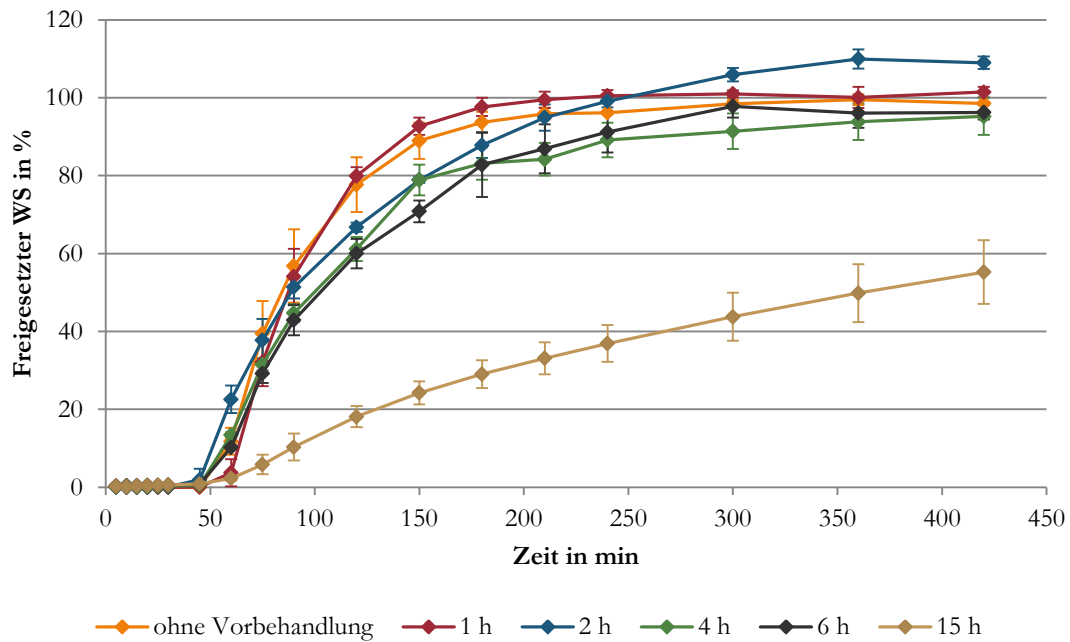


Abbildung 5-49: Einfluss der Verweildauer in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (mit Sørensen & McIlvaine pH 2,5 modifizierter Film)

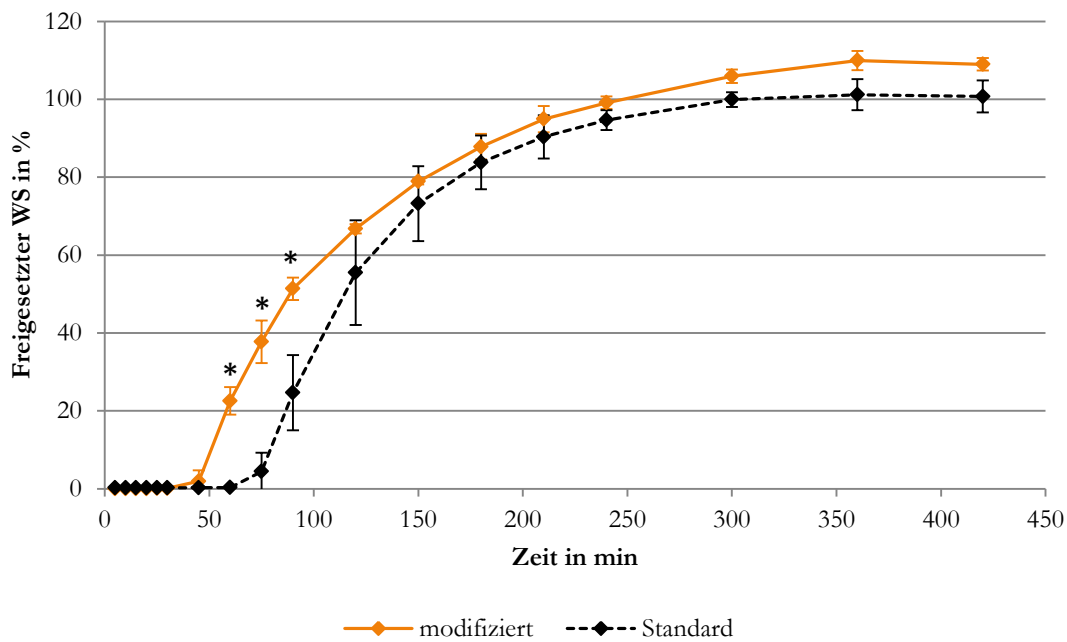


Abbildung 5-50: Vergleich der Freisetzungen in Hanks-Puffer nach 2 h in 0,1 N HCl aus Standard-Filmtablette und Filmtablette mit modifiziertem Film (mit * gekennzeichnete Werte geben einen signifikanten Unterschied an)

Im Vergleich zur Standard-Filmtablette zeigt der mit Sørensen & McIlvaine-Puffer modifizierte Film eine höhere Säureaufnahme nach 2 h in 0,1 HCl. Allerdings liegt auch hier der Wert von 2 % deutlich unterhalb der Grenze von 10 %. Mit zunehmender Verweilzeit im Säuren nimmt die Säureaufnahme zu. Nach 15 h liegt sie bei über 10 % (siehe Abbildung 5-51).

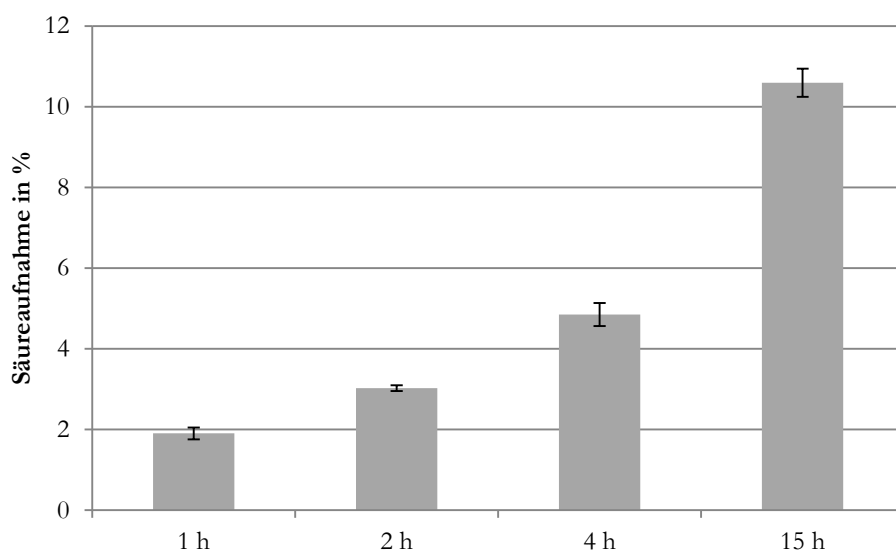


Abbildung 5-51: Säureaufnahme in 0,1 N HCl der Filmtabletten mit modifiziertem Film nach unterschiedlichen Vorbehandlungszeiten (n = 6)

In den REM-Aufnahmen kann man die Säureaufnahme nach 2 h sowie nach 15 h in den Film erkennen. Nach 2 h zeigt sich eine poröse Schicht an der Filmoberfläche, die nach 15 h mehr als die Hälfte der Filmdicke einnimmt (siehe Abbildung 5-52 Abbildung 5-53). Trotz des Eindringens von Säure in den Film wird die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung nicht beeinflusst. Bei den untersuchten Verweilzeiten nimmt erst bei einer Verweildauer von 15 h die Freisetzungsgeschwindigkeit so deutlich ab, dass nach 7 h erst 55 % des Wirkstoffes freigesetzt wurden. Bis einschließlich einer Verweilzeit von 6 h in 0,1 N HCl wurde dagegen nach 7 h der gesamte Wirkstoff freigesetzt.

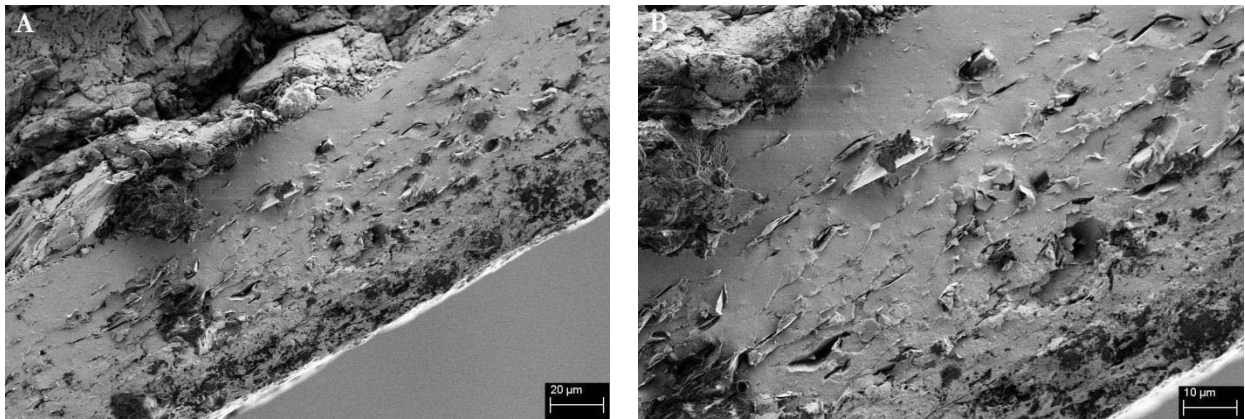


Abbildung 5-52: REM-Aufnahmen der Filmtablette mit modifizierten Film nach einer Vorbehandlungszeit von 2 h in 0,1 N HCl (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

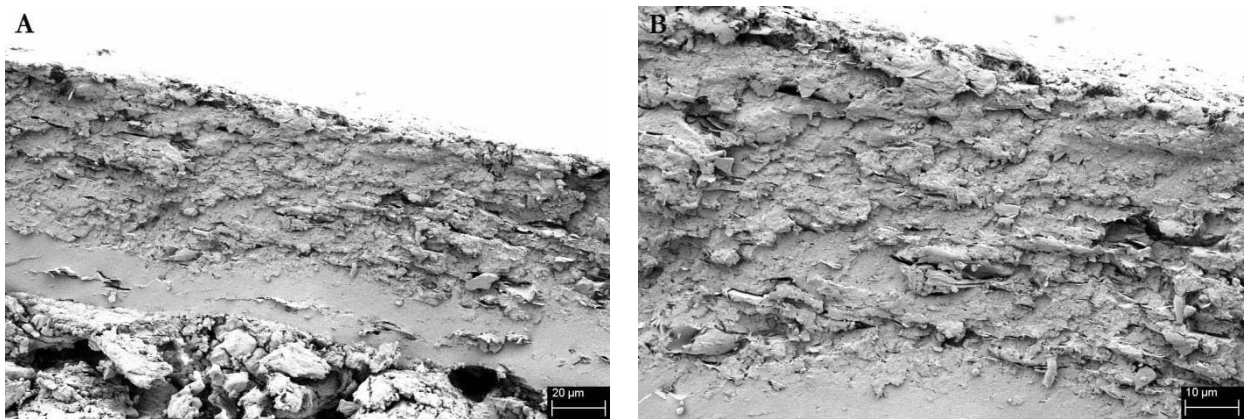


Abbildung 5-53: REM-Aufnahmen der Filmtablette mit modifizierten Film nach einer Vorbehandlungszeit von 15 h in 0,1 N HCl (A: 500-fache Vergrößerung; B: 1000-fache Vergrößerung)

Durch den Austausch des Wassers bei der Herstellung der Sprühsuspension durch den Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 kann also der Einfluss der Verweilzeit auf die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung reduziert werden. Bis zu einer Verweilzeit von 6 h konnte gezeigt werden, dass sie konstant bei 45 min liegt und innerhalb von 7 h die gesamte Wirkstoffmenge freigesetzt wurde. Erst nach einer Vorbehandlungszeit von 15 h wurde die Freisetzung so stark verlangsamt, dass nach 7 h nur 55 % des Wirkstoffes freigesetzt wurden.

5.4.4.1 Freisetzung von Kernen mit 10 % Zitronensäurezusatz und modifizierten Filmüberzug

Im vorigen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass durch die Verwendung der mit Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 hergestellten Filmtabletten, die Verzögerungszeit der Wirkstofffreisetzung reduziert werden konnte. Im Folgenden soll untersucht werden, ob auch der in Kapitel 5.3.2.3.2 gezeigte Einfluss von sauren Kernkomponenten durch den Einsatz des modifizierten Filmes minimiert werden kann. Abbildung 5-54 zeigt die Freisetzung in Hanks-Puffer nach einer Vorbehandlung von 2 h in 0,1 N HCl einer Tablette mit 10 % Zitronensäure im Kern und einem mit Sörensen & McIlvaine-Puffer modifizierten Filmüberzug im Vergleich zu einem Standardüberzug. Durch den modifizierten Filmüberzug konnte die Verzögerungszeit von 90 min beim Standard-Film auf nur 45 min gesenkt werden. Allerdings ist die anschließende Freisetzung deutlich langsamer als aus den Tabletten mit dem Standard-Film. Trotz der kürzeren Verzögerungszeit wurden nach 7 h nur 80 % des Wirkstoffes freigesetzt, wohingegen aus den Tabletten mit Standard-Film die 80 % bereits nach 4 h erreicht waren.

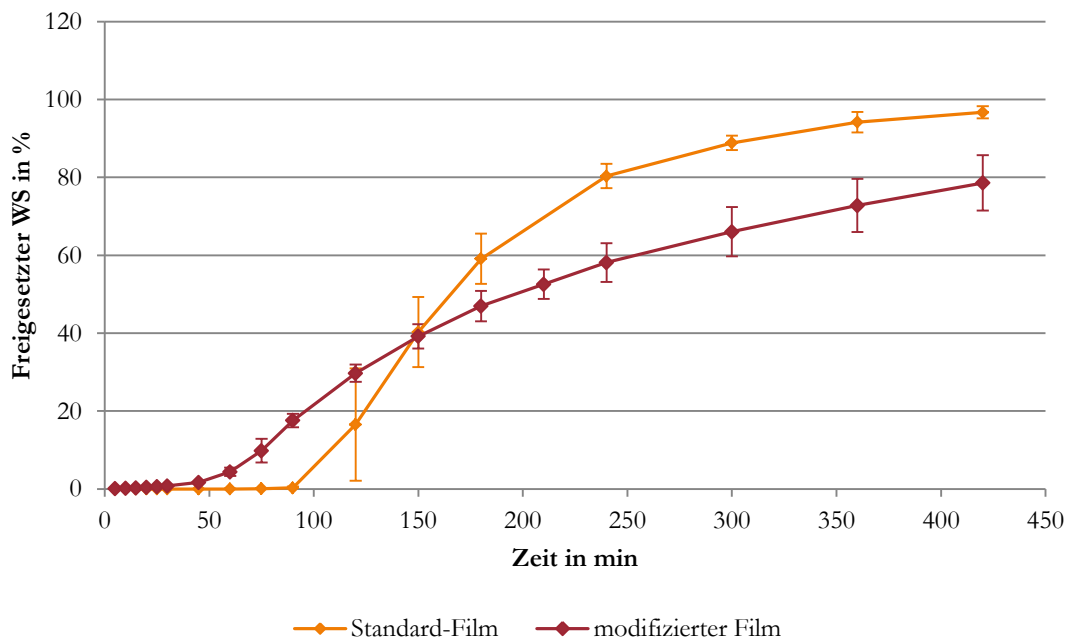


Abbildung 5-54: Vergleich der Freisetzung in Hanks-Puffer nach 2 h 0,1 N HCl aus Tabletten mit Standard- sowie modifiziertem Film (10 % Zitronensäure im Kern)

Die Abhängigkeit der Freisetzung aus der modifizierten Filmtablette mit 10 % Zitronensäure im Kern von der Verweilzeit in 0,1 N HCl zeigt Abbildung 5-55. Sowohl nach 1 h als auch nach 2 h in 0,1 N HCl dauert die Verzögerungszeit nur 45 min und ist daher von der Dauer der Verweilzeit im Säuren unabhängig.

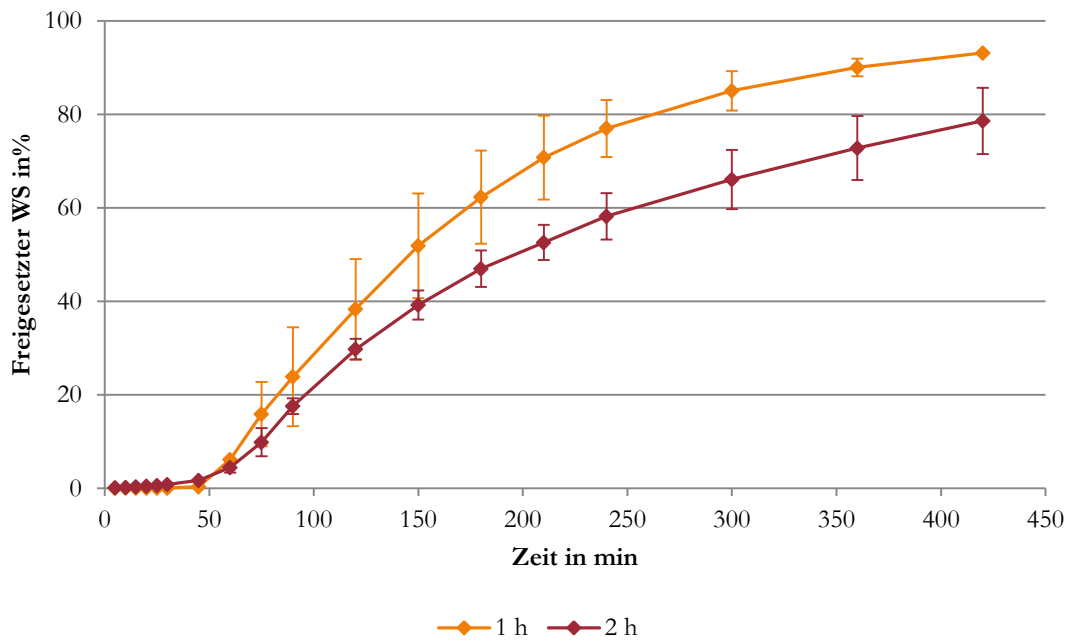


Abbildung 5-55: Einfluss der Vorbehandlungszeit in 0,1 N HCl auf die Freisetzung in Hanks-Puffer (10 % Zitronensäure im Kern, modifizierter Film)

5.4.5 Zusammenfassung und Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass eine einfache Erhöhung des pH-Wertes der Sprühsuspension und eine damit verbundene Teilneutralisierung des Polymers den Einfluss der Verweilzeit auf die Freisetzung in Hanks-Puffer nicht reduzieren kann. Es besteht kein Unterschied zwischen den Freisetzungen nach 2 h in 0,1 N HCl zwischen der Standard-Filmtablette und derjenigen, mit einem Film aus einer Suspension mit einem pH-Wert von 4,3. Gegebenenfalls lässt sich durch eine weitere Erhöhung des pH-Wertes und einer damit verbundenen stärkeren Neutralisierung des Polymers ein Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung erreichen.

Wurde dagegen ein Puffersystem eingesetzt, konnte die Freisetzung nach 2 h in 0,1 N HCl gegenüber der Standard-Formulierung verbessert werden. Zwischen den

beiden untersuchten modifizierten Filmtabletten bestand allerdings kein signifikanter Unterschied.

Durch den Austausch des Wassers während der Herstellung der Sprühsuspension gegen Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 konnte der Einfluss der Verweilzeit im Säuren auf die Freisetzung deutlich reduziert werden. Für alle untersuchten Verweilzeiten ergab sich eine Verzögerungszeit von 45 min. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wurde mit zunehmender Verweilzeit leicht herabgesetzt, allerdings weniger stark ausgeprägt als bei der Standard-Filmtablette.

Eine Theorie zur Erklärung des positiven Effekts des verwendeten Puffersystems sowohl auf die Verzögerungszeit als auch auf die Freisetzungsgeschwindigkeit ist folgende: Eindringendes Wasser in den Film löst die zugesetzten Salze, wodurch die Ionenstärke sowie die Pufferkapazität erhöht wird, was durch eine Säure-/Base-Katalyse zu einem schnelleren Auflösen des Polymers und damit zu einer kürzeren Verzögerungszeit in der Wirkstofffreisetzung führt (vgl. Kapitel 1.3.2.3). Außerdem wird die eindringende Säure abgepuffert, der pH-Wert ändert sich nur geringfügig, wodurch die Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender Verweilzeit im Säuren weniger stark beeinflusst wird als bei der Standard-Formulierung ohne Pufferzusatz.

Einen ähnlichen Ansatz beschreiben Liu et al. Sie stellten Prednisolon-Tabletten mit einem doppelten Coating her. Die Kerne wurden zunächst mit teilneutralisiertem Eudragit L 30 D-55 sowie einem Zusatz einer organischen Säure überzogen, die erhaltenen Filmtabletten anschließend mit Eudragit L 30 D-55. Alleine durch das Neutralisieren des Polymers (ohne einen Zusatz von Säure) konnten sie eine kürzere Verzögerungszeit gegenüber nur mit Eudragit L 30 D-55 überzogenen Tabletten zeigen, da der pH-Wert soweit erhöht wurde, dass das Polymer bereits in gelöster Form vorlag. Durch den Zusatz von Säure in den inneren Filmüberzug wurde die Verzögerungszeit weiter verkürzt. Es bildete sich ein Puffersystem aus der zugesetzten organischen Säure und der zur Teilneutralisierung verwendeten Natronlauge. Die Erhöhung der Ionenstärke sowie der Pufferkapazität steigerte zusätzlich das Lösen des äußeren Filmes (Liu et al., 2009a).

Im Gegensatz zu dem beschriebenen Verfahren von Liu et al. wurde im Rahmen dieser Arbeit das Puffersystem nicht aus der organischen Säure durch eine zur Neutralisierung verwendete Lauge hergestellt, sondern ein anderes Puffersystem bestehend aus zwei

unterschiedlichen Salzen verwendet. Liu et al. verwendeten für alle Freisetzungen eine Verweilzeit von 2 h in 0,1 N HCl, sodass der Effekt der Verweilzeit hierbei unberücksichtigt bleibt.

Auch bei den Kernen mit 10 % Zitronensäure konnte durch die Verwendung des mit Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 modifizierten Films eine Verzögerungszeit von 45 min erreicht werden. Durch die sich aus dem Kern lösende Zitronensäure sinkt eigentlich der pH-Wert an der Grenzschicht zwischen Tablette und Filmüberzug. Durch den verwendeten Puffer ändert sich der pH-Wert allerdings nicht, wodurch die Verzögerungszeit nicht verlängert wird. Allerdings ist die anschließende Freisetzung aus den modifizierten Filmtabletten langsamer als aus denen mit dem Standard-Film.

Im Vergleich der Verweilzeit von 1 h und 2 h im Säuren bleibt die Dauer der Verzögerungszeit gleich. Sie liegt bei 45 min. Die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung ist allerdings nach 2 h langsamer als nach 1 h. Dies kann daran liegen, dass durch den Zitronensäure-Zusatz im Kern, der sich über die Zeit im Freisetzungsmedium löst, der pH-Wert gesenkt und dadurch die Auflösung des Polymers verlangsamt wird. Dieser pH-Wert-Abfall konnte durch eine Messung direkt im Anschluss an eine abgeschlossene Freisetzungsuntersuchung bestätigt werden. Aufgrund der eher geringen Pufferkapazität des verwendeten Hanks-Puffers, kann der pH-Wert von 7,4 nicht konstant über den gesamten Freisetzungszeitraum gehalten werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Verwendung von Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 für die Herstellung der Filmüberzüge eine geeignete Methode ist, um den Einfluss der Magenverweilzeit auf die Wirkstofffreisetzung zu reduzieren. So besteht beispielsweise nach Einnahme einer Mahlzeit wodurch, wie in Kapitel 2.2.2.1 gezeigt, die Magenverweilzeit zunimmt, ein geringeres Risiko, dass die anschließende Wirkstofffreisetzung im Dünndarm erst verzögert stattfindet. Voraussetzung dafür bleibt aber, dass der pH-Wert im Magen nicht so stark ansteigt, dass sich der magensaftresistente Film löst und der Wirkstoff bereits dort freigesetzt wird.

Dadurch, dass die Verzögerungszeit nicht mehr von der Verweilzeit im Magen abhängig ist, wird der Dünndarmabschnitt, in dem der Wirkstoff freigesetzt wird, besser vorhersagbar. Folglich wird es eventuell möglich, die verabreichte Dosis des Arzneistoffes zu reduzieren.

6 Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Wirkstofffreisetzung aus einer magensaftresistenten Filmtablette untersucht. Ein besonderer Schwerpunkt wurde dabei auf den Effekt der Magenverweilzeit auf die Freisetzung gelegt.

Dafür war es zunächst notwendig, Filmtabletten mit dem Modellarzneistoff Paracetamol herzustellen. Es zeigte sich, dass durch die Verwendung einer direkttablettierbaren Qualität von Paracetamol und silifizierter mikrokristalliner Cellulose als Bindemittel in einem reproduzierbaren Prozess bikonvexe Tabletten hergestellt werden konnten. Auch der Prozess des sich anschließenden Überziehens mit Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) konnte erfolgreich entwickelt werden. Dabei wurden mögliche Einflussfaktoren wie das Nachtrocknen der Filmtabletten im Kessel und die Curing-Dauer beziehungsweise –Temperatur in einem Trockenschrank untersucht, wobei gezeigt werden konnte, dass diese die Wirkstofffreisetzung nicht signifikant beeinflussen. Daher wurden als Standard-Parameter für die Herstellung der Filmtabletten ein Nachtrocknen von 15 min im Kessel sowie ein anschließendes Curing über 2 h bei 40 °C im Trockenschrank festgelegt. Durch das anschließende Curing konnte sichergestellt werden, dass ein gleichmäßiger Film ausgebildet wurde, auch wenn mit nicht-konditionierter Zuluft gearbeitet wurde.

Für die während der Freisetzung freigesetzten Paracetamolmenge wurde eine Analytik erstellt und gezeigt, dass sie für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen geeignet ist.

Die betrachteten Einflussfaktoren auf die Wirkstofffreisetzung lassen sich in freisetzungsabhängige und formulierungsabhängige Faktoren unterteilen.

Bei den freisetzungsabhängigen Faktoren zeigte sich ein Einfluss sowohl bei der Dauer der Verweilzeit im Sauren als auch bei der Verwendung unterschiedlicher Puffersysteme. Mit zunehmender Verweilzeit nahmen die Verzögerungszeit zu und die Geschwindigkeit

der Wirkstofffreisetzung ab. Je länger die Verweilzeit andauert, desto mehr Säure kann in den Film und auch in den Kern eindringen und erschwert so die für eine Wirkstofffreisetzung nötige Auflösung des Polymers.

Mit zunehmender Pufferkapazität und Ionenstärke des verwendeten Puffers nahm die Freisetzungsgeschwindigkeit zu und die Verzögerungszeit ab. Dadurch war der Einfluss der Verweilzeit bei anschließender Verwendung von Phosphatpuffer-Lösung pH 6,8 R, die die höchste Pufferkapazität der untersuchten Puffersysteme besitzt, am geringsten ausgeprägt.

Dagegen konnte kein Einfluss von verschiedenen sauren pH-Werten beobachtet werden. Bei allen untersuchten pH-Werten von 1,2 bis 3,2 unterschieden sich die Freisetzungskurven nicht signifikant voneinander.

Bei den formulierungsabhängigen Faktoren konnte für alle drei untersuchten Faktoren ein Einfluss auf die Freisetzung festgestellt werden. Mit zunehmender Filmdicke nahm die Verzögerungszeit zu und die Freisetzungsgeschwindigkeit ab. Es zeigte sich auch hier ein Einfluss der Verweilzeit im Säuren, der mit zunehmender Filmdicke stärker ausgeprägt war. Zudem konnte ein Einfluss der Kernbestandteile auf die Freisetzung gezeigt werden. War Zitronensäure als saure Komponente enthalten, wurde die Verzögerungszeit verlängert, war dagegen Na_2HPO_4 im Kern enthalten, wurde sie dagegen verkürzt. Durch die Zugabe der beiden Salze in den Kern wurde in beiden Fällen die Auflösung des Polymers an der Grenzfläche zwischen Kern und Filmüberzug beeinflusst. Bei einem sauren Salz bewirkte der geringere pH-Wert dem Auflösen des Polymers durch den eindringenden Puffer entgegen, bei einem basischen Salz wurde es dagegen erleichtert. Auch hier konnte eine Abhängigkeit von der Verweilzeit im Säuren gezeigt werden. Mit zunehmender Verweilzeit der Tablette mit einem sauren Kernbestandteil nahm die Verzögerungszeit zu, mit einem basischen dagegen ab.

Neben der Untersuchung der Einflussfaktoren wurde eine Formulierung für eine Filmtablette entwickelt, deren Freisetzung unabhängig von der Verweilzeit im Säuren ist. Dafür wurden mehrere Ansätze wie eine Teilneutralisierung und die Verwendung von Puffersystemen untersucht. Durch eine neu entwickelte Zusammensetzung der Sprühsuspension, bei der das Wasser durch Sörensen & McIlvaine-Puffer pH 2,5 ersetzt wird, konnte gezeigt werden, dass die Verzögerungszeit unabhängig von der Verweildauer

im Sauren bei 45 min liegt. Dies konnte auch bei Anwesenheit einer sauren Kernkomponente gezeigt werden. Durch die Verwendung des Puffers wird die eindringende Säure abgepuffert, sodass sie der Deprotonierung und damit der Auflösung des Polymers nicht entgegenwirken kann. Die Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Filmtabletten nicht nur über die Filmdicke sondern auch über die Zusammensetzung der Sprühsuspension gesteuert werden kann.

Durch die Unabhängigkeit der Freisetzung von der Magenverweilzeit ist besser vorhersagbar, in welchem Abschnitt des Darmes die Wirkstofffreisetzung stattfinden wird. Dadurch kann die Dosis des Arzneistoffes in der Tablette reduziert werden. Außerdem wird bei einem falschen Einnahmezeitpunkt der Tablette, beispielsweise bei einer Einnahme zusammen mit Nahrung, nicht noch zusätzlich die Wirkstofffreisetzung im Dünndarm verzögert. Folglich kann ein Unterschreiten der therapeutisch nötigen Konzentration besser vermieden werden.

7 Abstract

The present study deals with different factors influencing the drug release of enteric coated tablets. Thereby the main investigated factor was the residence time of the tablet in the stomach.

Film-coated tablets with paracetamol as a model-API were produced. A reproducible process of making biconvex tablets could be established using a direct compressible paracetamol quality and silicified microcrystalline cellulose as a binder. The coating process with Methacrylic Acid - Ethyl Acrylate Copolymer (1:1) as enteric polymer was developed and standardized successfully as well. It could be shown that neither a post-drying step in the coating pan, nor the curing-temperature or –duration have a significant influence on the dissolution in Hanks buffer. Therefore a post-drying for 15 min and a following curing in a circulating air oven for 2 h at 40 °C were set as standard coating parameters. As non-conditioned inlet air was used, the curing step was retained to ensure the formation of a homogenous film on the tablets.

Moreover a suitable analytics was established to determine the paracetamol content during dissolution testing.

The examined influencing factors can be categorized as dissolution-dependent and formulation-dependent ones.

For the dissolution-dependent factors it could be shown that both the residence time in acid and the use of different buffer systems have a significant influence on drug release. With increasing residence time in acid, lag-time increased and dissolution rate decreased. With longer residence time in acidic media more acid ingresses into the film and hinders dissolution of the polymer and thereby release of API.

With increasing buffer capacity and ionic strength of the buffer dissolution rate increased and lag-time of the dissolution decreased. Therefore the influence of the residence time in acid was the smallest by using phosphate-buffer pH 6.8 R, which has the highest buffer capacity of the used buffer systems.

Besides that, no influence of different acidic pH-values was observed. There was no significant difference between dissolution profiles.

The following tested formulation-dependent factors have an influence on the drug release from enteric coated film tablets. With increasing film thickness lag-time increased and dissolution rate decreased. A dependency of the residence time in acid on the dissolution could be determined as well. The thicker the film, the more pronounced is the influence. Moreover an influence of different core compositions could be evaluated. Citric acid increased lag-time, whereas Na_2HPO_4 decreased it. By adding these salts in the core the dissolution of the polymer in the boundary layer between core and film is influenced. Drug release is increased with increasing pH, caused by a basic salt, but decreased by an acidic substance. A dependency of the residence time in acid on the drug release was determined for these tablets with different core compositions as well. With increasing residence time lag-time increased with an acidic component in the core, but decreased with a basic one.

Besides the investigation of different factors influencing drug release, a formulation which drug release is independent of the residence time in acid was developed. Therefore different methods like partial neutralisation of the polymer and use of buffers were tested. A newly developed composition of the spray suspension, in which water is displaced by Sørensen & McIlvaine buffer pH 2.5, results in a residence time independent lag time. For all tested residence times lag-time took 45 min. This could be shown for tablets which included citric acid as well. By including buffer the incoming acid is neutralised and therefore dissolution of the polymer is not hindered.

The section of the intestine in which drug release takes place is much more predictable by using a film formulation, whose dissolution is independent of the residence time in the stomach. Therefore it may be possible to reduce the dose of the API. If the tablet is taken together with food by mistake, the dissolution of the drug is not delayed additionally to the longer residence time in the stomach caused by contained food. Consequently, reaching therapeutically needed concentrations is improved.

8 Anhang

8.1 Verwendete Abkürzungen

β	Pufferkapazität
$^{\circ}\text{C}$	Grad Celsius
$\mu\text{g/ml}$	Mikrogramm (10^{-6} Gramm) pro Milliliter
μm	Mikrometer (10^{-6} Meter)
A	Oberfläche
bar	Druckeinheit
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration
c_s	Sättigungskonzentration
et al.	et alii, et aliae
g	Gramm
g/l	Gramm pro Liter
H	Tablettenhöhe
h	Stunde oder Wölbungshöhe
k. A.	keine Angabe
kcal	Kilokalorien (10^6 Kalorien)
kg	Kilogramm (10^6 Gramm)
kN	Kilonewton (10^6 Newton)
K_s	Säurekonstante
kV	Kilovolt (10^6 Volt)
m	Meter
mA	Milliampere (10^{-6} Ampere)
MCC	mikrokristalline Cellulose
m_f	feuchte Masse
MFT	Mindestfilmbildungstemperatur

mg/cm ²	Milligramm pro Quadratzentimeter
MgO	Magnesiumoxid
min	Minute
ml	Milliliter (10 ⁻⁶ Liter)
ml/ min	Milliliter pro Minute
mM	milli-Molar, Konzentrationsangabe
mm	Millimeter (10 ⁻⁶ Meter)
mm/s	Millimeter pro Sekunde
mm ²	Quadratmillimeter (10 ⁻⁶ Quadratmeter)
mmol/l	Millimol (10 ⁻⁶ Mol) pro Liter
m _t	trockene Masse
n	Umfang der Stichprobe
N	Newton oder Konzentrationsangabe (Normalität)
N/s	Newton pro Sekunde
Na ₂ HPO ₄	di-Natriumhydrogenphosphat
nm	Nanometer (10 ⁻⁹ Meter)
o. J.	ohne Jahr
pH	Potentia Hydrogenii
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
pK _s	negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstanten
R	Reagenz in der Ph. Eur.
r	Radius
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RF	Restfeuchte
RSD	relative Standardabweichung
s	Sekunde, Standardabweichung oder Steghöhe
SMCC	silifizierte mikrokristalline Cellulose
T _g	Glasübergangstemperatur
U/min	Umdrehungen pro Minute

8.2 Verwendete Substanzen

Substanz	Hersteller
Acryl-EZE II Charge DT637868	Colorcon Ltd., Dartford, Kent, Großbritannien
Aerosil	Degussa AG, Essen
Calciumchlorid	Merck KGaA, Darmstadt
di-Natriumhydrogenphosphat- Dihydrat	AppliChem GmbH, Darmstadt
di-Natriumhydrogenphosphat- Dodecahydrat	AppliChem GmbH, Darmstadt
Eudragit L 30 D-55 Charge B120714270	Evonik Industries AG, Darmstadt
Farbstoff E 142	BASF Coatings GmbH, Münster
Kaliumchlorid	Fagron, Barsbüttel
Kaliumdihydrogenphosphat	AppliChem GmbH, Darmstadt
Kollicoat MAE 30 DP Charge 44328147G0	BASF SE, Ludwigshafen am Rhein
Kollidon VA 64	BASF AG, Ludwigshafen
Salzsäure, 37 %	AppliChem GmbH, Darmstadt
Magnesiumoxid	Safic-Alcan GmbH Deutschland, Bad Kreuznach
Magnesiumstearat	Magnesia GmbH, Lüneburg

Magnesiumsulfat-Heptahydrat	Caesar & Loretz GmbH, Hilden
Natriumchlorid	AppliChem GmbH, Darmstadt
Natriumhydrogencarbonat	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Paracetamol PH EUR/USP 90% + 10% pregelld maize starch Charge D21311465	Atabay, Istanbul, Türkei
Prosolv EASYtab	JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg
Prosolv SMCC 90 Chargen 6909050102, P9S4443 X, P9S4436 X	JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg
Talkum	unbekannt
Triethylcitrat	AppliChem GmbH, Darmstadt
Vivapur 102	JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg
Zitronensäure-Monohydrat	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe

9 Literaturverzeichnis

- Agnese, T.; Cech, T.; Guth, F. (o. J.): *Methods for Determining the Amount of Acid Permeation Through a Methacrylic Ethyl Acrylate Copolymer Based Gastric Resistant Coating Formulation.*
- Annamalai, M.; Klimkowsky, D. (o. J.): *Effect of Different Post Coating Drying Conditions and Low Storage Temperatures on Drug Release from EUDRAGIT L 30 D-55 Coated Multi-Particulates.*
- Ashford, M.; Fell, J. T.; Attwood, D.; Woodhead, P. J. (1993): *An in vitro investigation into the suitability of pH-dependent polymers for colonic targeting.* In: *Int. J. Pharm.* 91 (2–3), S. 241–245.
- Bauer, K. H.; Lehmann, K.; Osterwald, H.; Rothgang, G. (1988): *Überzogene Arzneiformen. Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe.* Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Bauer-Brandl, A.; Ritschel, W. A. (2002a): *Kapitel 2 - Tablettenbestandteile.* In: *Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* 2. Aufl. Aulendorf: ECV - Editio Cantor Verlag.
- Bauer-Brandl, A.; Ritschel, W. A. (2002b): *Kapitel 6 - Tablettenprüfung.* In: *Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung.* 2. Aufl. Aulendorf: ECV - Editio Cantor Verlag.
- Bechgaard, H. (1982): *Critical Factors Influencing Gastrointestinal Absorption - What is the Role of Pellets?* In: *Act Pharm Technol* 28 (2), S. 149–157.
- Bruce, L. D.; Koleng, J. J.; McGinity, J. W. (2003): *The Influence of Polymeric Subcoats and Pellet Formulation on the Release of Chlorpheniramine Maleate from Enteric Coated Pellets.* In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 29 (8), S. 909–924.
- Bruce, L. D.; McGinity, J. W. (2008): *Polymer Interactions with Drugs and Excipients.* In: McGinity, J. W. und Felton, L. A. (Hg.): *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms.* 3. Aufl. New York: Informa Healthcare, S. 369–408.
- Bühler, V. (2007): *Kollocoat Grades.* Functional Polymers for the Pharmaceutical Industry. Ludwigshafen: BASF.
- Cammann, K. (2001): *Instrumentelle analytische Chemie.* Verfahren, Anwendungen und Qualitätssicherung. Heidelberg, Berlin: Spektrum, Akad. Verl. (Spektrum-Lehrbuch).

- Carlin, B.; Li, J.-X.; Felton, L. A. (2008): *Pseudolatex Dispersions for Controlled Drug Delivery*. In: McGinity, J. W. und Felton, L. A. (Hg.): *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. 3. Aufl. New York: Informa Healthcare, S. 1–46.
- Cole, Graham C.; Hogan, John E.; Aulton, Michael E. (Hg.) (1995): *Pharmaceutical coating technology*. London: Taylor & Francis.
- Dahan, A. S.; Amidon, G. L. (2009): *Gastrointestinal Dissolution and Absorption of Class II Drugs*. In: van de Waterbeemd, H. und Testa, B. (Hg.): *Drug bioavailability. Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability*. 2nd, completely rev. ed. Weinheim: Wiley-VCH (Methods and principles in medicinal chemistry, 40), S. 33–52.
- Dangel, C.; Kolter, K.; Reich, H.-B.; Schepky, G. (2000a): *Aqueous Enteric Coatings with Methacrylic Acid Copolymer Type C On Acidic and Basic Drugs in Tablets and Pellets, Part I: Acetylsalicylic Acid Tablets and Crystals*. In: *Pharm Technol* (3), S. 64–70.
- Dangel, C.; Kolter, K.; Reich, H.-B.; Schepky, G. (2000b): *Aqueous Enteric Coatings with Methacrylic Acid Copolymer Type C On Acidic and Basic Drugs in Tablets and Pellets, Part II: Dosage Forms Containing Inomethacin and Diclofenac Sodium*. In: *Pharm Technol* (4), S. 36–42.
- Davis, S. S.; Hardy, J. G.; Fara, J. W. (1986): *Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine*. In: *Gut* 27 (8), S. 886–892.
- Deshpande, A. A.; Rhodes, C. T.; Shah, N. H.; Malick, A. W. (1996): *Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: an overview*. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 22 (6), S. 531–539.
- Dittgen, M.; Durrani, M.; Lehmann, K. (1997): *Acrylic polymers - A review of pharmaceutical applications*. In: *S.T.P Pharma Sciences* (6), S. 403–437.
- Doherty, C.; York, P. (1989): *Microenvironmental pH control of drug dissolution*. In: *International Journal of Pharmaceutics* 50 (3), S. 223–232.
- Dressman, J. B.; Berardi, R. R.; Dermentzoglou, L. C.; Russell, T. L.; Schmaltz, S. P.; Barnett, J. L.; Jarvenpaa, K. M. (1990): *Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women*. In: *Pharm Res* 7 (7), S. 756–761.
- Ebel, J. P.; Jay, M.; Beihn, R. M. (1993): *An in Vitro/in Vivo Correlation for the Disintegration and Onset of Drug Release from Enteric-Coated Pellets*. In: *Pharm Res* 10 (2), S. 233–238.
- EMA Guideline 428693/2013 (2014): *Guideline on quality of oral modified release products*.
- Erbrecht, R. (1999): *Das große Tafelwerk*. Neubearb., 1. Aufl., [Nachdr.]. Berlin: Volk-und-Wissen-Verl.
- Erweka GmbH (2000): *Bedienungsanleitung Zerfallszeitester ZT 72*.

- Evonik Industries AG (2012a): *EUDRAGIT Application Guidelines*. 12. Aufl.
- Evonik Industries AG (2012b): *Technical Information EUDRAGIT(R) L 30 D-55*.
- Evonik Industries AG (2012c): *Unterlagen zum EUDRAGIT Workshop*. Deutsches Praktikum "Basic", November 2012.
- Evonik Industries AG (2014). *Eudragit L 30 D-55 - Product Regulatory Datasheet*, 2014.
- Ewe, K.; Press, A. G.; Oestreicher, M. (1992): *Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung magensaftresistenter Tabletten und Kapseln **. In: *Dtsch med Wochenschr* 117 (08), S. 287–290.
- Fadda, H.; Basit, A. (2005): *Dissolution of pH responsive formulations in media resembling intestinal fluids: bicarbonate versus phosphate buffers*. In: *J Drug Del Sci Tech* 15 (4), S. 273–279.
- Fadda, H. M.; Merchant, H. A.; Arafat, B. T.; Basit, A. W. (2009): *Physiological bicarbonate buffers: stabilisation and use as dissolution media for modified release systems*. In: *Int. J. Pharm.* 382 (1–2), S. 56–60.
- Fallingborg, J. (1999): *Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract*. In: *Dan Med Bull* 46 (3), S. 183–196.
- Felton, L. A. (2007): *Film Coating of Oral Solid Dosage Forms*. In: Informa Healthcare USA, Inc. (Hg.): *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, S. 1729–1747.
- Felton, L. A.; Porter, S. C. (2013): *An update on pharmaceutical film coating for drug delivery*. In: *Expert Opin Drug Deliv* (4), S. 421–435.
- Florey, K. (1974): *Analytical Profiles of Drug Substances*. Volume 3. New York: Academic Press Inc.
- Garbacz, G.; Klein, S. (2012): *Dissolution testing of oral modified-release dosage forms*. In: *J Pharm Pharmacol* 64 (7), S. 944–968.
- Garbacz, G.; Kołodziej, B.; Koziol, M.; Weitschies, W.; Klein, S. (2013): *An Automated System for Monitoring and Regulating the pH of Bicarbonate Buffers*. In: *AAPS PharmSciTech* 14 (2), S. 517–522.
- Granberg, R. A.; Rasmuson, Å. C. (1999): *Solubility of Paracetamol in Pure Solvents*. In: *J Chem Eng Data* 44 (6), S. 1391–1395.
- Hagers Handbuch (1967): *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*. Erster Band: Allgemeiner Teil & Wirkstoffgruppen I. Vollständige 4. Neuauflage. Berlin: Springer-Verlag.

- Harris, M. R.; Ghebre-Sellassie, I. (2008): *Aqueous Polymeric Coating for Modified-Release Oral Dosage Forms*. In: McGinity, J. W. und Felton, L. A. (Hg.): *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. 3. Aufl. New York: Informa Healthcare, S. 47–66.
- Hogan, J. E. (1995a): *Film-coating materials and their properties*. In: Cole, G. C., Hogan, J. E. und Aulton, M. E. (Hg.): *Pharmaceutical coating technology*. London: Taylor & Francis, S. 6–52.
- Hogan, J. E. (1995b): *Modified release coatings*. In: Cole, G. C., Hogan, J. E. und Aulton, M. E. (Hg.): *Pharmaceutical coating technology*. London: Taylor & Francis, S. 409–438.
- Hong-Guang, W.; Ru-Hua, Z. (1995): *Compaction Behavior of Paracetamol Powders of Different Crystal Shapes*. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 21 (7), S. 863–868.
- Huppelsberg, J.; Walter, K. (2005): *Kurzlehrbuch Physiologie*. 42 Tabellen ; [nach dem neuen GK 1]. 2., korrigierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Ibekwe, V. C.; Fadda, H. M.; McConnell, E. L.; Khela, M. K.; Evans, D. F.; Basit, A. W. (2008): *Interplay Between Intestinal pH, Transit Time and Feed Status on the In Vivo Performance of pH Responsive Ileo-Colonic Release Systems*. In: *Pharmaceutical Research* 25 (8), S. 1828–1835.
- Ibekwe, V. C.; Fadda, H. M.; Parsons, G. E.; Basit, A. W. (2006): *A comparative in vitro assessment of the drug release performance of pH-responsive polymers for ileo-colonic delivery*. In: *Int. J. Pharm.* 308 (1–2), S. 52–60.
- ICH Guideline Q2 (R1) (2005): *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*.
- Jantratid, E.; Janssen, N.; Reppas, C.; Dressman, J. B. (2008): *Dissolution Media Simulating Conditions in the Proximal Human Gastrointestinal Tract. An Update*. In: *Pharm Res* 25 (7), S. 1663–1676.
- Kendall, R. A.; Basit, A. W. (2006): *The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms*. In: Uchegbu, I. F. und Schätzlein, A. G. (Hg.): *Polymers in Drug Delivery*. Boca Raton, FL: CRC/Taylor & Francis, S. 35–48.
- Klimkowsky, D.; Li, J.-X.; Kucera, S.; Kathuria, A. (o. J.): *Effect of Curing and Storage Conditions on Drug Release from Multi-Particulates Coated with Eudragit L 100*.
- Kolter, K.; Flick, D. (2000): *Structure and Dry Binding Activity of Different Polymers, Including Kollidon® VA 64*. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26 (11), S. 1159–1165.
- Kucera, S. A.; Felton, L. A.; McGinity, J. W. (2008): *Physical Aging of Polymers and Its Effect on the Stability of Solid Oral Dosage Forms*. In: McGinity, J. W. und Felton, L. A. (Hg.): *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*. 3. Aufl. New York: Informa Healthcare.

- Kumpugdee-Vollrath, M.; Krause, J.-P. (2011): *Easy Coating*. Grundlagen und Trends beim Coating pharmazeutischer Produkte. 1. Aufl. Wiesbaden: Vieweg + Teubner (Studienbücher Chemie).
- Lagaly, G.; Schulz, O.; Zimehl, R. (1997): *Dispersionen und Emulsionen*. Eine Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich der Tonminerale. Darmstadt: Steinkopff.
- Lehmann, K. (1985): *Herstellung und Verwendung von Latices aus redispergierbaren Pulvern anionischer Acrylharze*. In: *Act Pharm Technol* 31 (2), S. 96–106.
- Lindahl, A.; Ungell, A.-L.; Knutson, L.; Lennernäs, H. (1997): *Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women*. In: *Pharm Res* 14 (4), S. 497–502.
- Liu, F.; Lizio, R.; Meier, C.; Peterleit, H.-U.; Blakey, P.; Basit, A. W. (2009a): *A novel concept in enteric coating*. A double-coating system providing rapid drug release in the proximal small intestine. In: *Journal of Controlled Release* 133 (2), S. 119–124.
- Liu, F.; Lizio, R.; Schneider, U. J.; Peterleit, H.-U.; Blakey, P.; Basit, A. W. (2009b): *SEM/EDX and confocal microscopy analysis of novel and conventional enteric-coated systems*. In: *International Journal of Pharmaceutics* 369 (1-2), S. 72–78.
- Liu, F.; Merchant, H. A.; Kulkarni, R. P.; Alkademi, M.; Basit, A. W. (2011): *Evolution of a physiological pH 6.8 bicarbonate buffer system: Application to the dissolution testing of enteric coated products*. In: *Eur. J. Biopharm.* 78 (1), S. 151–157.
- Mäder, K.; Bräunig, K.; Kolter, K.; Meyer, K. (2004): *Development of a Gastric-Resistant Formulation of Omeprazole with Kollicoat MAE 30 DP and 100 P and Characterization by USP-Resistance-Test and ESR-Spectroscopy*, 2004 AAPS Annual Meeting and Exposition; 7.-11.11.2004; Baltimore, Maryland, U.S.A.
- McConnell, E. L.; Fadda, H. M.; Basit, A. W. (2008): *Gut instincts*. Explorations in intestinal physiology and drug delivery. In: *International Journal of Pharmaceutics* 364 (2), S. 213–226.
- Meinhardt, M. (1986): *Kritische Bewertung magensaftresistenter Überzüge am Beispiel eines oralen Cholera-Impfstoffes*, Phillips-Universität, Marburg.
- Mojaverian, P. (1996): *Evaluation of gastrointestinal pH and gastric residence time via the Heidelberg radiotelemetry capsule: Pharmaceutical application*. In: *Drug Development Research* 38 (2), S. 73–85.
- Mojaverian, P.; Ferguson, R. K.; Vlasses, P. H.; Rocci, Mario L., Jr.; Oren, A.; Fix, J. A. et al. (1985): *Estimation of gastric residence time of the heidelberg capsule in humans: Effect of varying food composition*. In: *Gastroenterology* 89 (2), S. 392–397.

- Mojaverian, P.; Vlasses, P.; Kellner, P.; Rocci, Mario L., Jr. (1988): *Effects of Gender, Posture, and Age on Gastric Residence Time of an Indigestible Solid: Pharmaceutical Considerations*. In: *Pharm Res* 5 (10), S. 639–644.
- Münzel, K. (1963): *Neuerungen auf dem Gebiete der pharmazeutischen Dragierung*. In: *Pharm Acta Helv* (38), S. 129–146.
- Mutschler, E. (2008): *Arzneimittelwirkungen*. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie: mit einführenden Kapiteln in die Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie. 9., vollst. neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.
- Mužiková, J.; Nováková, P. (2008): *A Study of the Properties of Compacts from Silicified Microcrystalline Celluloses*. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33 (7), S. 775–781.
- Ozturk, S.; Palsson, B.; Donohoe, B.; Dressman, J. (1988): *Kinetics of Release from Enteric-Coated Tablets*. In: *Pharm Res* 5 (9), S. 550–565.
- Ph. Eur. (2015a): *Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)*. In: Europäisches Arzneibuch DVD-ROM 8. Ausgabe, 4. Nachtrag (Ph. Eur. 8.4). Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2015b): *Pufferlösungen (4.1.3)*. In: Europäisches Arzneibuch DVD-ROM 8. Ausgabe, 4. Nachtrag (Ph. Eur. 8.4). Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2015c): *Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen (2.9.3)*. In: Europäisches Arzneibuch DVD-ROM 8. Ausgabe, 4. Nachtrag (Ph. Eur. 8.4). Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Ph. Eur. (2015d): *Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln (2.9.1)*. In: Europäisches Arzneibuch DVD-ROM 8. Ausgabe, 4. Nachtrag (Ph. Eur. 8.4). Amtliche deutsche Ausgabe. 1. Aufl. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.
- Pharma Test Apparatebau AG: *Bedienungsanleitung Härtetester PTB 300*. 4. Aufl.
- Rücker, G.; Neugebauer, M.; Willems, G. G. (2008): *Instrumentelle pharmazeutische Analytik*. Lehrbuch zu spektroskopischen, chromatographischen, elektrochemischen und thermischen Analysemethoden ; mit 81 Tabellen. 4., durchges. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Schepky, G. (1980): *Magenverweilzeit und Zerfall im Darm - Modellversuche an Tabletten mit magensaftresistenten Überzügen*. In: *Act Pharm Technol* 26 (3), S. 196–200.
- Schmidt, P. C.; Teuber, K. (1991): *Magensaftresistenz – gibt es die überhaupt? Möglichkeiten und Grenzen magensaftresistenter Arzneiformen*. In: *Pharmazie in unserer Zeit* 20 (4), S. 164–178.

- Sherwood, B.; Hunter, E.; Staniforth, J. (1996): *Silicified microcrystalline cellulose (SMCC): A new class of high functionality binders for direct compression tableting*. In: *Proceedings of the AAPS Conference*.
- Skoog, D. A.; Leary, J. J. (1996): *Instrumentelle Analytik. Grundlagen, Geräte, Anwendungen ; mit 86 Tabellen*. Berlin [u.a.]: Springer (Springer-Lehrbuch).
- Spitael, J.; Kinget, R. (1977): *Factors affecting the Dissolution Rate of Enteric Coatings*. In: *Pharm Ind* 39 (5), S. 502–505.
- Systat Software GmbH: *Handbuch SigmaPlot*.
- Weitschies, W. (2001): *Eine Reise durch den Verdauungstrakt*. In: *Pharmazeutische Zeitung* 146 (14), S. 10–16.
- Zhang, G.; Schwartz, J. B.; Schnaare, R. L. (1991): *Bead Coating. I. Change in Release Kinetics (and Mechanism) Due to Coating Levels*. In: *Pharmaceutical Research* 8 (3), S. 331–335.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die direkt oder auch indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Hartwig Steckel für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und für die Überlassung des interessanten Themas bedanken. Er hat mir die Möglichkeit gegeben, das Thema frei zu gestalten, mir dabei aber immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Danke dafür!

Prof. Dr. Kunze danke ich für die Übernahme des zweiten Gutachtens.

Bei Regina S. möchte ich mich herzlich dafür bedanken, dass sie in den letzten turbulenten Monaten immer als Ansprechpartnerin da war. Danke dafür!

Bedanken möchte ich mich auch bei den Firmen Evonik Industries sowie JRS Pharma für das unkomplizierte Zur-Verfügung-Stellen der Hilfsstoffe.

Bei Anna, Hanna, Maren, Regina K. und Simone möchte ich mich für die tolle Unterstützung und Hilfe jeglicher Art bedanken. Simone, vielen Dank für das allmorgendliche Anstellen der Freisetzungsapparatur. Anna, vielen Dank für das unermüdliche Vermessen der Proben. Ich habe die Zeit mit Dir zusammen in unserem kurzfristigen gemeinsamen Büro sehr genossen.

Vielen Dank, Denissa, dass Du immer ein offenes Ohr für mich hattest; besonders in der „heißen“ Phase dieser Arbeit.

Rüdi, ich danke Dir für die tollen Abbildungen, die Du immer in wahrer Rekordzeit erstellt hast. Ich werde immer gerne an unsere gemeinsamen Gespräche denken und ganz besonders an unsere „chemische Meisterleistung“ in einer der besagten Abbildungen!

Dirk, vielen Dank für die häufig sehr witzigen Gespräche am frühen Morgen und das unermüdliche Reparieren von Geräten, vor allem für die Tablettenstation.

Kalle, vielen Dank für Deine schnelle Hilfe bei Problemen elektrischer sowie jeglicher anderen Art. Es war immer toll, mit Dir zusammen auf unseren gemeinsamen Geburtstag anstoßen zu können!

Vielen Dank auch an Detlef und Volkmar für die schnelle Lösung aller Computer-basierten Probleme.

Janine, Danke für die vielen tollen gemeinsamen Stunden – sowohl im als auch außerhalb des Instituts. Ich habe sehr viel von Dir lernen können!

Ein großer Dank geht auch an alle Praktikumsassistenten. Zusammen haben wir so manche Herausforderung gemeistert, aber auch viel Spaß gehabt. Eike, Danke für das tolle Anlernen in meinem allerersten Semester. Vielen Dank auch an Ronja, Thea, Judith, Friederike, Melanie, Eric und Kirsten für die vielen netten Stunden, die wir gemeinsam im Praktikum verbracht haben.

Katha, Ronja und Nancy, vielen Dank für die tolle gemeinsame Zeit in Büro 208. Nancy, ich danke Dir für Deine Unterstützung während Deiner „Hiwi-Zeit“ und ganz besonders während der letzten Zeit dieser Arbeit. Du hast mir über so manches Tief hinweggeholfen! Danke auch für die vielen tollen Stunden außerhalb des Forschungsalltags. Ronja und Katha, vielen Dank für Eure Unterstützung sowohl während unserer gemeinsamen Zeit im Institut als auch danach!

Ganz lieben Dank auch an meine Büro-Nachbarin Thea für so manches fachliche oder auch mal nicht-fachliche Gespräch in meinem oder ihrem Büro oder auch auf dem Flur! Vielen Dank, dass ich jederzeit bei Dir vorbeikommen konnte und für die schöne Zeit auch außerhalb des Instituts!

Mathias und Mats, vielen Dank an Euch für die Erstellung diverser REM-Aufnahmen!

Nancy, Thea und meinen Eltern danke ich ganz herzlich für das Korrekturlesen dieser Arbeit. Vielen Dank für Eure investierte Zeit und Eure konstruktive Kritik!

Aber auch allen Kollegen, die hier nicht namentlich genannt werden, möchte ich ganz herzlich für die tolle gemeinsame Zeit am Institut danken! Ich werde immer gerne an diese Zeit zurückdenken.

Danke an den gesamten Arbeitskreis, dass wir für jedes, auf den allerersten Blick noch so groß erscheinende, Problem immer eine Lösung gefunden haben!

An letzter Stelle möchte ich von Herzen meiner Schwester und meinen Eltern Danke sagen – Ihr wisst schon wofür!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ann-Kathrin Menge
Geburtsdatum und -ort	18. Juli 1986 in Lüneburg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische Ausbildung

1993 – 1997	Grundschule Adendorf
1997 – 1999	Orientierungsstufe Adendorf
1999 – 2006	Bernhard-Riemann-Gymnasium Scharnebeck

Studium

2006 – 2010	Studium der Pharmazie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
August 2008	1. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
November 2010	2. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

Praktische Ausbildung

Januar – Juni 2011	Anfertigung einer Diplom-Arbeit am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abteilung für Pharmazeutische Technologie & Biopharmazie
Juli – Dezember 2011	Pharmazie-Praktikantin in der Wellsee-Apotheke in Kiel
Oktober 2011	Diplom-Prüfung
Februar 2012	3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

Promotion

seit März 2012	am Pharmazeutischen Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Abteilung für Pharmazeutische Technologie & Biopharmazie
----------------	--

Erklärung nach § 8 der Promotionsordnung

Hiermit erkläre ich gemäß § 8 der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, dass ich die vorliegende Arbeit, abgesehen von der Beratung durch meinen Betreuer, selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht. Die vorliegende Arbeit ist unter Einhaltung der Regeln guter wissenschaftlicher Praxis entstanden und wurde bei keiner anderen Universität zur Begutachtung eingereicht.

Ann-Kathrin Menge