

SCHMELZEXTRUSION UND SPRÜHTROCKNUNG

als Herstellungsverfahren für risperidonhaltige Implantate
und Mikrosphären aus Polylaktid-Co-Polyglykolidsäuren

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität

zu Kiel

vorgelegt von

Mohamed Zakaria Abou Aloul

Kiel 2018

Referent: Prof. Dr. Hartwig Steckel

Koreferent: Prof. Dr. Regina Scherließ

Mündliche Prüfung: 01.06.2018

Meinen Eltern gewidmet.

Es gibt keinen Grund einen Plan B zu haben.

Denn dieser lenkt von Plan A ab.

Will Smith

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht in:

M. Z. Abou Aloul, H. Steckel, „Risperidone-loaded PLGA microparticles“, 6th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Düsseldorf, 2011.

M. Z. Abou Aloul, H. Steckel, „Controlled release of risperidone-loaded PLGA microspheres and implants by spray drying and melt-grinding techniques“, 8th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical technology, Istanbul, 2012.

M. Z. Abou Aloul, H. Steckel, „Controlled release of risperidone-loaded PLGA microspheres and implants by Hot Melt Extrusion“, 9th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical technology, Lisbon, 2014.

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. HERAUSFORDERUNGEN BEI DER HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA- IMPLANTATEN BZW. MIKROSPHÄREN	4
3. BIOLOGISCH ABBAUBARE POLYMERE	7
3.1. Einführung	7
3.2. Polyester aus Milch- und Glykolsäure	8
3.2.1. Bedeutung	8
3.2.2. Aufbau	9
3.2.3. Synthese	11
3.2.4. Nomenklatur.....	12
3.2.5. Physikochemische Eigenschaften.....	12
3.2.6. Metabolismus und Elimination	15
3.2.7. RESOMER™	16
4. ÜBERBLICK ÜBER DIE HERSTELLUNGSTECHNIKEN DER PLA/PLGA- MIKROPARTIKEL UND IMPLANTATE.....	20
4.1. Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfung (Emulsion Solvent Evaporation /Extraction)	20
4.2. Aussalzen/Phasentrennung.....	21
4.3. Methoden unter Verwendung von überkritischen Gasen	22
4.4. Sprühtrocknung	22
4.5. Schmelzen und/oder Mahlen	23
4.6. Schmelzextrusion.....	24
5. RISPERIDON ALS MODELLARZNEISTOFF	26

5.1. Einführung	26
5.2. Physikochemische Eigenschaften	27
5.3. Risperdal™ Consta™	29
5.4. Verhalten des Arzneistoffes unter Stressbedingungen.....	32
5.4.1. Evaluierung der früheren Stressmethoden für den Arzneistoff Risperidon	33
5.4.2. Selbstentwickelte Stressmethoden für den Arzneistoff Risperidon	35
5.4.2.1. Verhalten von Risperidon und seiner Mischung mit dem PLGA bei der thermischen Belastung.....	35
5.4.2.2. Untersuchung des Risperidonverhaltens nach der thermischen Belastung mittels der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	44
5.5. Zusammenfassung.....	50
6. FESTE DISPERSIONEN ALS ARZNEIFORMEN.....	51
7. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA-MIKROSPHÄREN DURCH DIE SPRÜHTROCKNUNG.....	53
7.1. Einführung	53
7.2. Sprühtrocknungsanlagen.....	53
7.2.1. Abgrenzung nach Gasstromrichtung.....	53
7.2.2. Abgrenzung nach Sprühturmlage.....	54
7.2.3. Abgrenzung nach Trocknungsstufen	54
7.2.4. Kombinationen	54
7.3. Funktionsprinzip	54
7.3.1. Zerstäubung der Flüssigkeit.....	55
7.3.2. Trocknung des Sprays.....	56
7.3.3. Trennung des getrockneten Produktes.....	56
7.4. Durchführung der Sprühtrocknung	57

7.4.1. Dichlormethan als Lösungsmittel	58
7.4.2. Optimierung der Prozessparameter durch Sprühtrocknung von arzneistofffreien Polymerlösungen.....	58
7.4.3. Partikelgrößenverteilung und Partikelmorphologie	65
7.5. Herstellung von sprühgetrockneten risperidonhaltigen Mikrosphären	67
7.6. Charakterisierung der sprühgetrockneten Mikrosphären	68
7.7. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren.....	69
7.8. Zusammenfassung.....	70
8. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA-IMPLANTATEN UND MIKROSPHÄREN DURCH DIE SCHMELZ-MAHL-TECHNIK.....	71
8.1. Mikronisierung des Arzneistoffes Risperidon mittels der Luftstrahlmühle	71
8.1.1. Durchführung	72
8.1.2. Betrachtung des Mahlgutes	72
8.2. Herstellung von festen Suspensionen mittels der Schmelztechnik	76
8.3. Weiterbearbeitung der erkalteten Schmelzen.....	81
8.3.1. Durchführung	81
8.3.2. Betrachtung des Mahlgutes	82
8.4. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren.....	85
8.5. Zusammenfassung.....	85
9. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHATIGEN PLGA-IMPLANTATEN UND MIKROSPHÄREN DURCH DIE SCHMELZEXTRUSION.....	87
9.1. Einführung	87
9.2. Anforderungen an Materialien für die Schmelzextrusion.....	88
9.3. Abgrenzung von den anderen Extrusionsverfahren.....	88

9.4. Extrusionsanlagen.....	89
9.5. Zweisechneckenextruder	90
9.5.1. Aufbau	90
9.5.2. Funktionsprinzip	91
9.5.3. Vorteile der gleichläufigrotierenden Zweisechneckenextruder	95
9.6. Schmelzextrusion von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten	95
9.6.1. Herstellung von festen Suspensionen mittels des Haake MiniLab™-Extruders.....	96
9.6.1.1. Funktionsprinzip	96
9.6.1.2. Extrusion von arzneistofffreiem Polymer PLGA 75:25 (RG 755).....	98
9.6.1.2.1. Optimierung der Prozessparameter	98
9.6.1.2.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Extrudate	99
9.6.1.3. Herstellung von risperidonhaltigen Implantaten durch die Schmelzextrusion mittels des Haake MiniLab™-Extruders	101
9.6.1.3.1. Durchführung	101
9.6.1.3.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Implantate	103
9.6.2. Herstellung von festen Suspensionen mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11- Extruders	107
9.6.2.1. Funktionsprinzip	107
9.6.2.2. Extrusion von arzneistofffreiem Polymer RG 755 (PLGA 75:25).....	107
9.6.2.2.1. Optimierung der Prozessparameter	108
9.6.2.2.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Extrudate	109
9.6.2.3. Herstellung von risperidonhaltigen Implantaten durch die Schmelzextrusion mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders.....	115
9.6.2.3.1. Durchführung	116
9.6.2.3.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Implantate	117

9.7.	Weiterbearbeitung der hergestellten Implantate zu Mikrosphären	121
9.8.	Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren.....	122
9.9.	Zusammenfassung.....	124
10.	KOMPARATIVE CHARAKTERISIERUNG DER PRODUKTE.....	126
10.1.	Arzneistoffgehalt der hergestellten Produkte.....	126
10.2.	Phasenzustände der hergestellten Produkte	128
10.3.	Eignung der verwendeten Verfahren und mögliche Arzneistoffdegradationen.....	131
10.4.	Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Charakterisierungsverfahren	137
10.5.	Zusammenfassung.....	138
11.	IN VITRO-FREISETZUNGEN.....	139
11.1.	Auswahl der in vitro-Freisetzungsmethode	139
11.2.	Freisetzungsmechanismen aus den biologisch abbaubaren PLA/PLGA.....	141
11.3.	Risperdal™ Consta™	146
11.4.	Durch die Sprühtrocknung hergestellte Mikrosphären.....	147
11.5.	Durch die Schmelz-Mahl-Technik hergestellte Implantate und Mikrosphären	150
11.5.1.	Einfluss des Arzneistoffes auf die Freisetzung	150
11.5.1.1.	Spezifische Oberfläche und Verteilung des Arzneistoffes	150
11.5.1.2.	Physikochemische Eigenschaften des Arzneistoffes.....	153
11.5.1.3.	Gehalt des Arzneistoffes	154
11.5.2.	Einfluss des Polymers auf die Freisetzung:	156
11.5.2.1.	Länge der Polymerketten	156
11.5.2.2.	Polymerzusammensetzung	157
11.5.2.3.	Polymerkettenenden.....	158
11.5.3.	Einfluss des Weichmachers auf die Freisetzung	159

11.5.4.	Einfluss der Partikelgrößenverteilung der Arzneiform auf die Freisetzung	160
11.6.	Durch die Schmelzextrusion hergestellte Implantate und Mikrosphären	162
11.6.1.	Produkte des Haake MiniLab™-Extruders	162
11.6.1.1.	Einfluss der Prozessparameter	162
11.6.1.2.	Beurteilung der Freisetzungsprofile	164
11.6.2.	Produkte des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders	165
11.7.	Freisetzungsmechanismen der hergestellten Produkte.....	169
11.8.	Zusammenfassung	170
12.	INITIALER BURST-EFFEKT	171
12.1.	Waschprozess	171
12.1.1.	Morphologische Beobachtungen der gewaschenen Mikrosphären	172
12.1.2.	In vitro-Freisetzung des Risperidons aus den gewaschenen Mikrosphären	174
12.2.	Fazit über die Freisetzung und die Einflussfaktoren	177
12.3.	Zusammenfassung	178
13.	IONISIERENDE GAMMA-STERILISATION	179
13.1.	Einfluss der ionisierenden γ -Sterilisation auf die physikochemischen Eigenschaften der risperidonhaltigen PLGA-Produkte.....	179
13.2.	Einfluss der ionisierenden γ -Sterilisation auf die in vitro-Freisetzung des Risperidons aus den arzneistoffhaltigen PLGA-Produkten	182
13.3.	Zusammenfassung	184
14.	LAGERUNGSSTABILITÄT	185
14.1.	Lagerungsbedingungen	185
14.2.	Farbverhalten der gelagerten Produkte	186
14.3.	Thermisches Verhalten der gelagerten Produkte	188
14.4.	Kristallinitätsverhalten der gelagerten Produkte	191

14.5.	Mögliche Degradationen des Risperidons in den gelagerten Produkten	194
14.6.	Zusammenfassung	196
15.	ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	197
16.	ABSTRACT	199
17.	ANHANG.....	201
17.1.	Material und Methoden:	201
17.1.1.	Material	201
17.1.1.1.	Arzneistoffe	201
17.1.1.2.	Polymere	201
17.1.1.3.	Weichmacher	201
17.1.2.	Herstellungsmethoden	202
17.1.2.1.	Sprühtrocknung.....	202
17.1.2.2.	Schmelztechnik.....	202
17.1.2.3.	Schmelzextrusion	202
17.1.2.4.	Mahl- und Mikronisationstechnik.....	203
17.1.2.5.	Sterilisation.....	205
17.1.3.	Analytische Methoden	206
17.1.3.1.	Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC).....	206
17.1.3.2.	Dynamisch-Mechanische Analyse (DMA)	206
17.1.3.3.	Zwick Roell-Tester	208
17.1.3.4.	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC)	209
17.1.3.5.	Laserdiffraktometrie.....	209
17.1.3.6.	Dynamische Bildanalyse (QICPIC).....	210
17.1.3.7.	Röntgendiffraktometrie (XRPD)	210

17.1.3.8. Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie (FTIR).....	211
17.1.3.9. Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance, NMR).....	211
17.1.3.10. Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	211
17.1.3.11. Viskosimetrie.....	212
17.1.3.12. Digitale Mikroskopie.....	212
17.1.3.13. Lagerungsstabilität.....	213
17.1.4. Software.....	213
17.1.4.1. Design-Expert™.....	213
17.1.4.2. CorelDRAW X5.....	213
17.1.4.3. Chemograph Plus 6.4.....	213
17.2. Abbildungsverzeichnis.....	214
17.3. Tabellenverzeichnis.....	221
17.4. Abkürzungen und Symbole.....	223
17.5. Einheiten.....	224
18. LITERATURVERZEICHNIS.....	225

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1. Einleitung

Der Erfolg einer medizinischen Behandlung hängt nicht nur von den pharmakokinetischen und den pharmakodynamischen Eigenschaften eines therapeutischen Arzneistoffes ab, sondern zu einem großen Teil von seiner Bioverfügbarkeit am Wirkort im menschlichen System [1, 2, 3, 4]. Die durchschnittlichen Kosten und die Zeit, die benötigt werden, um eine neue Arzneiform zu entwickeln (ca. 20–50 Millionen US \$ und 3–4 Jahre) sind deutlich geringer als die Entwicklung eines neuen Medikamentes (ca. 500 Millionen US \$ mit mehr als 10 Jahren) [5]. Diese Kostendifferenz erklärt das Interesse der Hersteller, die Behandlungsproblematik verschiedener Krankheiten durch die Entwicklung neuer Arzneiformen zu umgehen.

Die kontrollierte Arzneistofffreisetzung ist ein Feld von entscheidender Bedeutung für die Medizin und das Gesundheitswesen [6]. Mit ihrer Hilfe können die Arzneistoffkonzentrationen innerhalb des therapeutischen Bereiches gehalten werden, indem die Freisetzungsrates des Arzneistoffes gesteuert wird. Dabei wird dessen vorzeitiger Abbau gehindert bzw. vermindert und seine Aufnahme verbessert. Außerdem wird die Patienten-Compliance aufgrund der Vorteile der geringeren Dosierungshäufigkeit verbessert [7]. All dies verbessert die Bioverfügbarkeit und reduziert die unerwünschten Nebenwirkungen bzw. die Toxizität der Arzneistoffe. Die freisetzungskontrollierten Arzneiformen nehmen eine besondere Stellung bei mehreren chronischen Krankheiten wie z.B. bei den Krebserkrankungen oder bei den psychischen Erkrankungen ein, deren Behandlung lange dauert und oft mit Nebenwirkungen oder Compliance-Mangel (non-compliance) verbunden ist. Dazu gehört die psychische Erkrankung Schizophrenie, wo non-compliance aufgrund der kognitiven Probleme bei der medikamentösen Behandlung häufiger auftritt. Kognitive Probleme beobachtet man bei vielen schizophrenen Patienten, die unter Schlafstörungen oder unter unregelmäßigem Schlaf leiden und oft bis zum späten Vormittag oder Nachmittag im Bett liegenbleiben. Das führt praktisch zum Fehlen der Morgen- und Abend-Dosis [8]. Um dieses Problem zu umgehen, wurde das zugelassene Produkt Risperdal™ Consta™ vom Hersteller Johnson & Johnson Corp. in den USA bzw. vom Hersteller Janssen-Cilag in

Deutschland vermarktet. Es handelt sich um eine Depotform von Risperidon, die alle zwei Wochen intramuskulär verabreicht wird [9].

In den letzten Jahrzehnten gab es erhebliche medizinische Fortschritte bei der Entwicklung neuartiger parenteraler Arzneiformen. So hat z.B. die kontrollierte Freisetzung parenteraler Zubereitungen wie Mikropartikel, Liposomen, Implantate und Stents mehr Gebrauch in der Behandlung schwerer Krankheiten gefunden [10]. Die Vorteile der freisetzungskontrollierten parenteralen Arzneiformen gegenüber peroralen Applikationen sind in vielen Studien erwähnt. So können die Steady-State-Konzentrationen der freisetzungskontrollierten parenteral applizierten Arzneistoffe schneller erreicht werden und die Variabilität der Plasmakonzentrationen wird niedriger als bei der oralen Therapie [11]. Z.B. verursacht eine 2-wöchentlich intramuskulär applizierte freisetzungskontrollierte Applikation von Risperidon weniger Fluktuation der Plasmakonzentrationen, als die täglichen peroralen Applikationen für denselben Zeitraum verursachen [12]. Die Gründe hierfür sind die kontrollierte Arzneistoffkonzentration im Blut und die Umgehung des Firstpass-Metabolismus [13].

Polymere haben sich in der Medizin und in der pharmazeutischen Technologie für viele Anwendungsgebiete durchgesetzt. Im Jahr 2010 wurde der jährliche Markt weltweit nur für polymerbasierte kontrollierte Freisetzungssysteme weltweit auf 60 Milliarden US \$ geschätzt [14]. Biologisch abbaubare Polymere wie Polymilchsäure, Proteine, DNA und Polysaccharide besitzen eine geringe Toxizität und eine gute Biokompatibilität [6].

Die am Häufigsten verwendeten abbaubaren Polymere in der Mikropartikeltechnologie sind die Polymilchsäuren (PLA), die Polyglykolsäuren (PGA) und ihre Copolymere (PLGA). Diese Polymere sind biologisch abbaubar, biologisch verträglich und nicht toxisch. Sie werden seit mehr als zwei Jahrzehnten für biomedizinische Anwendungen eingesetzt [15, 16].

1.2. Zielsetzung

Das bereits genannte Marktprodukt Risperdal™ Consta™ besteht aus einer Suspension mit risperidonhaltigen PLGA-Mikrosphären, die durch ein Lösungsmittelextraktionsverfahren hergestellt werden (Kapitel 4).

In dieser Arbeit wurden diese Ziele verfolgt:

1. Die Degradation des Arzneistoffes Risperidon bzw. seine Interaktion mit dem Polymer wurden unter Stressbedingungen mithilfe von modifizierten und selbstentwickelten Methoden charakterisiert (Kapitel 5).
2. Risperidonhaltige PLA/PLGA-Implantate und Mikrosphären wurden mittels verschiedener Verfahren, nämlich der Sprühtrocknung, der Schmelzextrusion und der Schmelz-Mahl-Technik hergestellt. Dabei werden die verwendeten Herstellungsverfahren und ihre Einflüsse auf die Produkteigenschaften intensiv diskutiert (Kapitel 7, 8 und 9).
3. Die hergestellten Implantate und Mikrosphären wurden mit verschiedenen analytischen Verfahren bezüglich ihrer Eigenschaften, Qualität, Sterilisation und Lagerungsstabilität untersucht (Kapitel 10, 13 und 14).
4. In vitro-Freisetzen des Arzneistoffes Risperidon aus den hergestellten Implantaten und Mikrosphären sowie aus dem Marktprodukt Risperdal™ Consta™ wurden durchgeführt und diskutiert. Zusätzlich wurde die initiale Burstfreisetzung des Risperidons aus den extrudierten Mikrosphären charakterisiert und durch einen Waschprozess minimiert (Kapitel 11 und 12).

2. HERAUSFORDERUNGEN BEI DER HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA-IMPLANTATEN BZW. MIKROSPHÄREN

Die angestrebten Arbeiten haben sich mehreren Herausforderungen zu stellen. Bei der Sprühtrocknung wird Dichlormethan als Lösungsmittel verwendet. Dieses Lösungsmittel verhält sich aggressiv gegenüber vielen Geräteteilen und kann die Produkteigenschaften beeinträchtigen. Bei der Schmelzextrusion ist in erster Linie die Sensibilität des Risperidons gegen die Stressbedingungen während der Prozessierung zu beachten. Abhängig von Temperatur und Prozesszeit neigt das Risperidon dazu, sich während der Extrusion im geschmolzenen Polymer zu lösen bzw. mit diesem zu interagieren. Somit kann die Arzneistoffstabilität beeinträchtigt und die Arzneistoffdegradation gefördert werden. All dies erklärt die breite Anwendung der bekannten Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfungsmethode (Emulsion Solvent Evaporation/Extraction), welche für die Herstellung des patentierten Marktproduktes Risperdal™ Consta™ schon eingesetzt wurde (siehe Kapitel 4). Eine Zusammenfassung, der in der studierten Literatur angewendeten Methoden für die Herstellung von PLA/PLGA-Mikropartikeln und Implantaten, ist in der Tabelle 1 zeitgeordnet aufgeführt.

Tabelle 1: Literaturbeispiele für die Herstellungsmethoden von PLA/PLGA-Mikropartikeln und Implantaten (Emul. Solv. Evap. → Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfung/Extraktion)

Autoren	Quelle	Arzneistoff	Polymer	Herstellungsmethode	Formulierung
Pavanetto et al. 1992	[17]	Vit. D3	D,L-PLA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Pavanetto et al. 1992	[17]	Vit. D3	D,L-PLA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Wagenaar und Müller 1994	[18]	Piroxicam	D,L-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Takada et al. 1997	[19]	GP1Ib/IIIa-Antagonist	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Bain et al. 1999	[20]	Rifampicin	D,L-PLA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Blanco-Prieto et al. 1999 und 2000	[21, 22]	Vapreotid-Pamoat	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Wang und Wang 2002	[23]	Etanidazol	D,L-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Chaw et al. 2003	[24]	Physostigmin	D,L-PLA PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären

Autoren	Quelle	Arzneistoff	Polymer	Herstellungsmethode	Formulierung
Chaw et al. 2003	[24]	Physostigmin	DL-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
De und Robinson 2004	[25]	BODIPY	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Dubey und Parikh 2004	[26]	Methotrexat	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Graves et al. 2004	[27]	Pentamidin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Rivera et al. 2004	[28]	Fluconazol	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Blanco et al. 2005	[29]	5-Fluorouracil	PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Cirpanli et al. 2005	[30]	Retinsäure	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Siepmann et al. 2005	[31]	Lidocain	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Chu et al. 2006	[32]	Huperzin A	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Viitanen et al. 2006	[33]	Diclofenac	PLGA	HME mit Laborextruder	Implantat
Arnold et al. 2007	[34]	Ciprofloxacin	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Park et al. 2007	[35]	Vit. B	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Tang H. et al. 2007	[36]	Vinpocetin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Zolnik und Burgess 2007	[37]	Dexamethason	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Coowanitwong et al. 2008	[38]	Rifampicin	D,L-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Desai et al. 2008	[39]	N-Acetylcystein	PLGA	Nass-Extrusion	Implantat
Guerrero et al. 2008	[40]	Ketotifen	D,L-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Mok und Park 2008	[41]	BSA	PLGA	Sprühtrocknung	Mikropartikel
Rabin et al. 2008	[42]	Risperidon	PLGA	Lösen/Verdampfen, manuelle Extrusion	Mikrosphären
Muthu et al. 2009	[43]	Risperidon	D,L-PLA	Emul. Solv. Evap.	Nanosphären
da Silva-Junior et al. 2009	[44]	Triamcinolon	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Su et al. 2009 und 2011	[7, 9]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Yen et al. 2009	[45]	Chondrocyt-Growth-Faktor	PLGA	HME	Netzwerk aus Extrudaten
Acharya et al. 2010	[46]	Felodipin Paclitaxel Progesteron Risperidon	PLGA	Hydrogel-Schablone-Methode	Homogene Mikrosphären

Risperidon in PLGA

Autoren	Quelle	Arzneistoff	Polymer	Herstellungsmethode	Formulierung
Amann et al. 2010	[47]	Risperidon	PLGA	HME mit einem Einschneckenextruder	Implantat
Ghalanbor et al. 2010	[48]	Protein	PLGA	HME durch Spritze	Implantat
Ghalanbor et al. 2010	[48]	Protein	PLGA	HME mit dem Haake MiniLab™-Extruder	Implantat
Gungor et al. 2010	[15]	Ondansetron	D,L-PLA PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Gupta et al. 2010	[49]	Sparfloxacin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Nanopartikel
Jain et al. 2010	[50]	Moxifloxacin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Nanosphären
Li et al. 2010	[51]	Oxaliplatin	PLGA	Sprühtrocknung, Sterilisation	Mikrosphären
Schoubben et al. 2010	[52]	Capreomycin	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Sun et al. 2010	[53]	Tolterolidin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Tang G. et al. 2010	[54]	Dexamethason	PLGA PEG- PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Wei et al. 2010	[55]	Thymopentin	D,L-PLA PLGA	Nassextrusion, Mikronisierung	Mikrosphären
Hu et al. 2011	[56]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Mundargi et al. 2011	[57]	Zidofudin	PLGA	Sprühtrocknung	Mikrosphären
Rawat et al. 2011	[58]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Seju et al. 2011	[16]	Olanzapin	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Nanosphären
Delplace et al. 2012	[59]	Ibuprofen Lidocain	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Selmin et al. 2012	[60]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Vay et al. 2012	[61]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
D'Souza et al. 2013	[62]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Zhang X. et al. 2013	[63]	Salbutamol	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Lee et al. 2014	[64]	Rosuvastatin	PLGA	Elektrospann	Nanofasern- Stents-Röhren
Scheler 2014	[65]	Risperidon	PLGA	Emul. Solv. Evap.	Mikrosphären
Zhang C. et al. 2014	[66]	bF-Growth- Faktor	PEG- PLGA	Emul. Solv. Evap.	Nanopartikel

3. BIOLOGISCH ABBAUBARE POLYMERE

3.1. Einführung

Seit Anfang der 70iger Jahre spielen biologisch abbaubare Polymere in der Medizin, in der Pharmazie sowie in der Forschung als Trägerstoffe für neue und moderne Arzneistofffreisetzungssysteme eine zunehmende Rolle. Heute haben sie auch andere Anwendungsgebiete [67, 68] (Tabelle 2).

Tabelle 2: Hauptanwendungsgebiete für die biologisch abbaubaren Polymere

Anwendung	Form
Kontrollierte Depotarzneiformen	Mikro- und Nanopartikel, Implantate, Matrixtabletten
Chirurgische Nahtmaterial und Hilfsmittel	Fasern, Netze, Filme,
Fixierung von Knochenbrüchen, Osteosynthese	Nägel, Schrauben, Platten

Die wichtigsten bioabbaubaren Polymere sind Polylaktid (PLA), Polyglykolid (PGA) bzw. ihr Copolymer (PLGA), Polydioxanon (PDS), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyorthoester (POE) [69] und Poly- ϵ -Caprolacton (PCL) [68]. Es handelt sich hierbei um synthetisch hergestellte Polymere. Die unter den Polymeren am weitesten verbreitete Klasse sind die Polyester, wie Poly-D,L-Laktid (PLA) und Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid (PLGA) [70]. Es gibt aber auch natürliche bioabbaubare Polymere, wie Gelatine [71], Albumine, Alginate, Fibrine [72] und Kollagene [73]. Neben ihrer biologischen Verträglichkeit und Unbedenklichkeit müssen die bioabbaubaren Polymere für den Einsatz in den biomedizinischen Anwendungen hohe Qualität und funktional vorhersehbare hydrolytische Abbauprofile aufweisen [74].

3.2. Polyester aus Milch- und Glykolsäure

Diese Gruppe umfasst eine große Anzahl von Polymeren, die aus den Monomeren L-Milchsäure, D-Milchsäure und Glykolsäure bzw. aus deren Dimeren L(+)-Laktid, D(-)-Laktid, D,L-Laktid und Glykolid bestehen (Abbildung 1).

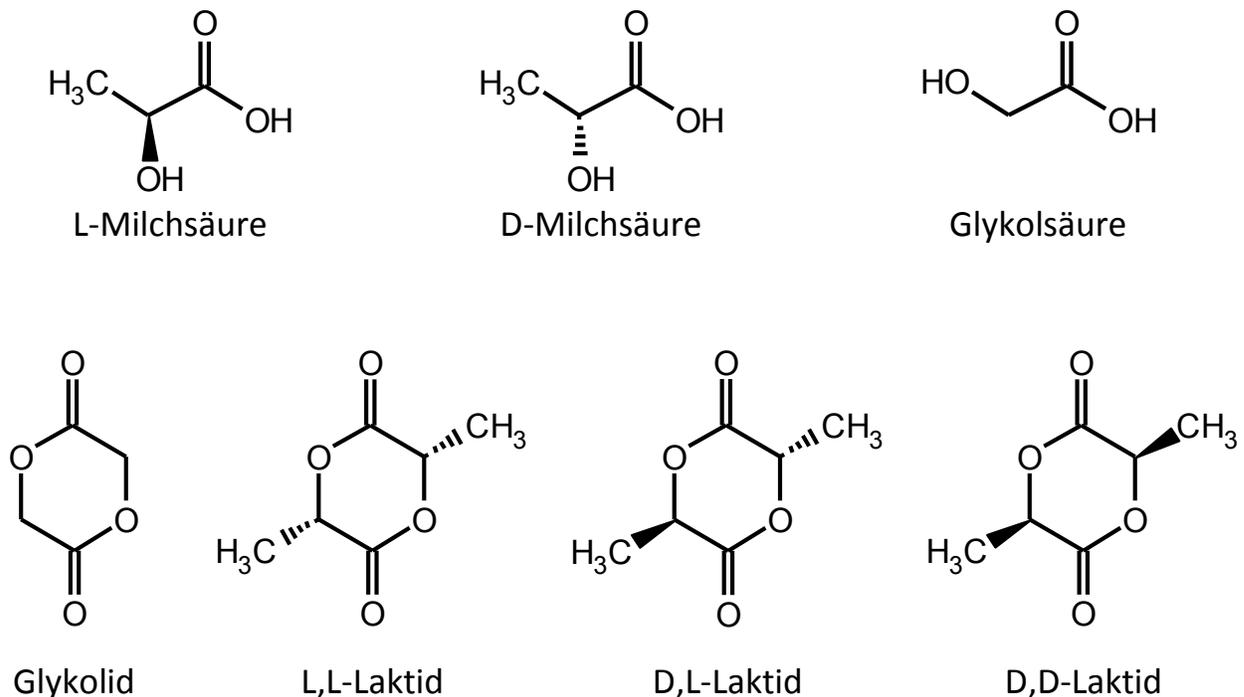


Abbildung 1: Monomere und Dimere der Milch- und Glykolsäure

3.2.1. Bedeutung

Aufgrund ihrer guten Verkapselung von vielen Arzneistoffen und makromolekularen Stoffen (Proteine, Impfstoffe, Antigene, menschliche Wachstumsfaktoren), ihrer kontrollierten Freisetzung über Tage, Wochen, Monaten und Jahren, ihrer einfachen Verabreichung durch Injektion oder subkutane Implantation und zusätzlich ihrer Biokompatibilität und Bioabbaubarkeit zeigt diese Gruppe von Polymeren eine große Bedeutung für die Entwicklung von parenteralen Formulierungen in Form von Nano- und Mikropartikel bzw. von Implantaten mit dem Ziel einer kontrollierten Freisetzung [75, 76, 77, 78, 79]. In der Literatur sind zahlreiche vermarktete PLA/PLGA-basierte parenterale Depotformulierungen genannt [29, 58, 80, 81, 82]. Die Tabelle 3 gibt Beispiele von aktuellen parenteralen Depotarzneiformen an.

Tabelle 3: Beispiele für die aktuellen parenteralen Depotarzneiformen im Markt, die auf den bioabbaubaren Polyestern der Milch- und Glykolsäure basieren

Handelsname	Polymer	Arzneistoff	Arzneiform	Herstellungsmethode
Bydureon™	PLGA	Exenatid	Mikropartikel	O/W-Emul. Solv. Evap.
Decapeptyl™ Depot	PLGA 50:50	Triptorelin	Mikropartikel	Koazervation
Enantone™ Depot	PLGA 75:25	Leuprorelin	Mikropartikel	W/O/W-Emul. Solv. Evap.
Lupron™ Depot	PLA	Leuprolid	Mikropartikel	W/O/W- Emul. Solv. Evap.
Profact™ Depot	PLGA 75:25	Buserelin	Implantat	Extrusion
Risperdal™ Consta™	PLGA 75:25	Risperidon	Mikropartikel	O/W-Emul. Solv. Evap.
Sandostatin LAR™ Depot	PLGA 45:55	Octreotid	Mikropartikel	Koazervation
Somatuline™ Depot	PLGA	Lanreotid	Mikropartikel	Koazervation
Trelstar™	PLGA	Triptorelin	Mikropartikel	Gefriertrocknung
Vivitrol™	PLGA	Naltrxon	Mikropartikel	O/W-Emul. Solv. Evap.
Zoladex™ Depot	PLGA 50:50	Goserelin	Implantat	Extrusion

3.2.2. Aufbau

Nach der Definition sind Polymere Makromoleküle, in denen eine Art oder mehrere Arten von konstitutionellen Einheiten, sog. Monomeren, wiederholt miteinander verknüpft sind. Es bilden sich unverzweigte bzw. verzweigte Ketten oder Netzwerke. Die Polyester aus Milch- und/oder Glykolsäure bilden lineare, d.h. unverzweigte, Polymerketten aus einer Reihe konstitutioneller Einheiten und zwei Endgruppen aus. Homopolymere, wie Poly-L-Laktid, Poly-D,L-Laktid und Polyglykolid, bestehen aus einer Monomerenart. Copolymere der Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid-Reihe haben unterschiedliche Monomerenarten in ihren Zusammensetzungen. Ungeblockte Polymere aus Milch- und/oder Glykolsäure können Säuren oder Ester als Endgruppen enthalten (Abbildung 2).

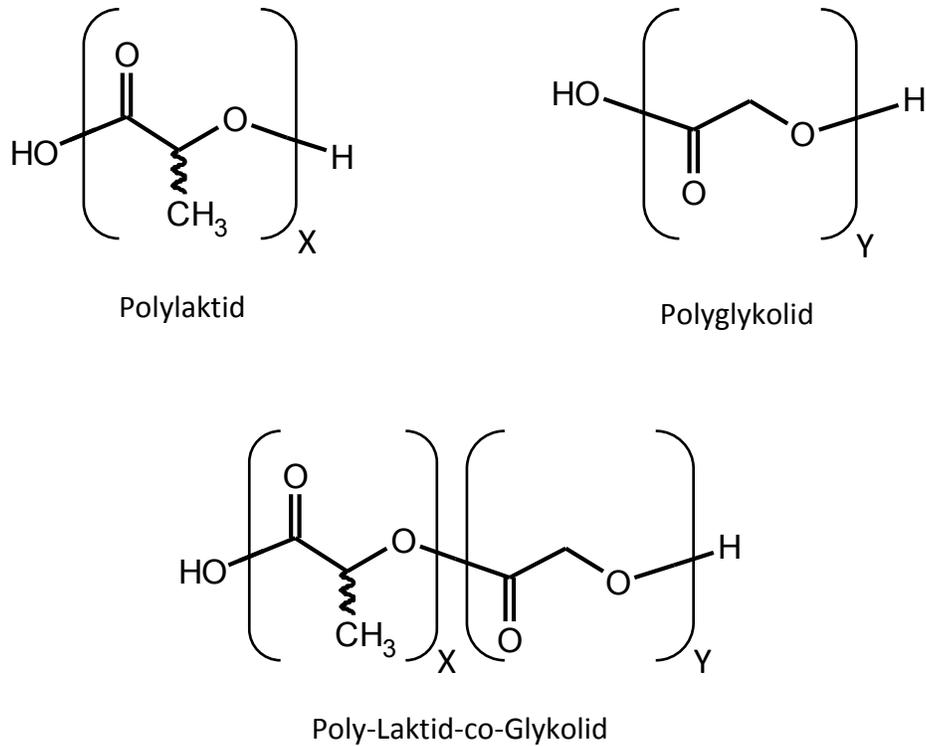


Abbildung 2: Homo- und Copolymere aus Milch- und Glykolsäure

Außerdem soll die Abfolge der Monomere innerhalb der Polymerkette differenziert werden. So können die Monomere in den linearen Copolymeren statistisch, d.h. zufällig, angeordnet oder periodisch bzw. alternierend, d.h. regelmäßig wiederholt, angeordnet sein. Zusätzlich können Homo- bzw. Copolymere an den Enden der Ketten blockiert werden (Abbildung 3).

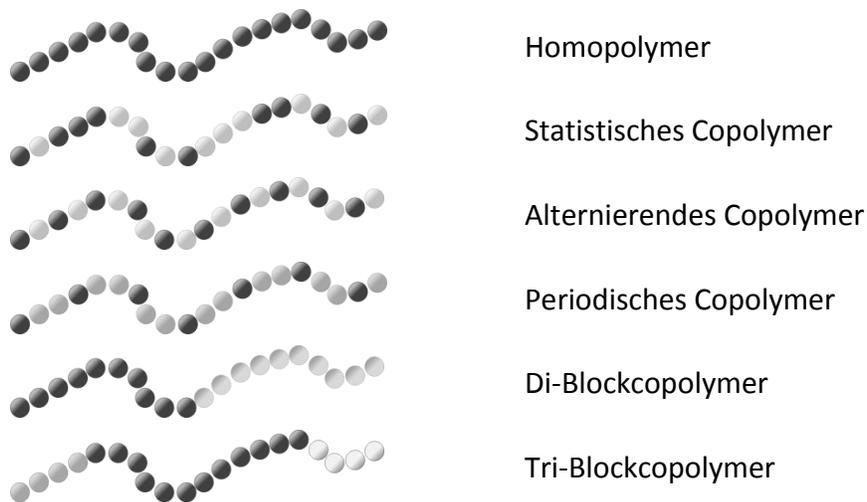


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Polymerarchitekturen

Die Blockierung kann mit einem lipophilen Teil wie z.B. Polylaktid oder Polyglykolid [83] oder mit einem hydrophilen Teil wie z.B. PEG (Abbildung 4) [84] stattfinden.

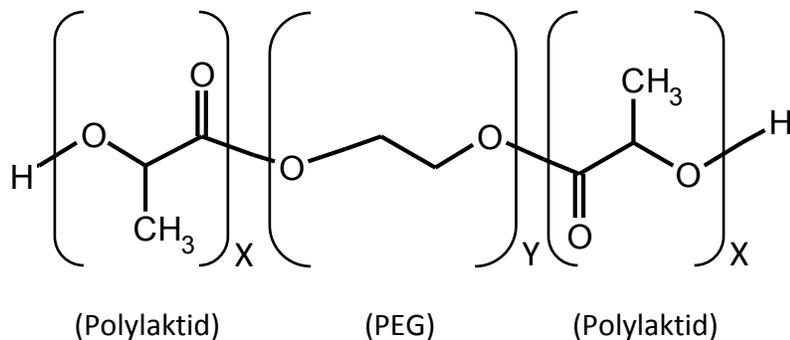


Abbildung 4: Chemische Struktur vom Blockpolymer PEG-D,L-PLA, modifiziert nach [84]

Von Natur aus enthalten PLA bzw. PLGA ein gewisses freies Volumen, das die interstitiellen Räume zwischen den Polymerketten befasst [85]. Die interstitiellen Räume zwischen den Polymerketten zeigen Größen im Nanometerbereich [86]. Allerdings hängen sie von der Zusammensetzung und der Prozessierung des Polymers ab und können -abhängig von der Kettenanordnung- innerhalb eines Polymers variieren (siehe Seite 13).

3.2.3. Synthese

Da die direkte Polykondensation der Monomere nur zu kurzkettigen Polymeren führt [87, 88], werden die Polymere durch das Ringöffnungspolymerisationsverfahren synthetisiert [89, 90]. Die Reaktion fängt mit der Öffnung der zyklischen Dimere durch einen Katalysator wie Zink- oder Zinnsalze an. Anschließend beginnt die Polymerisation (Abbildung 5).

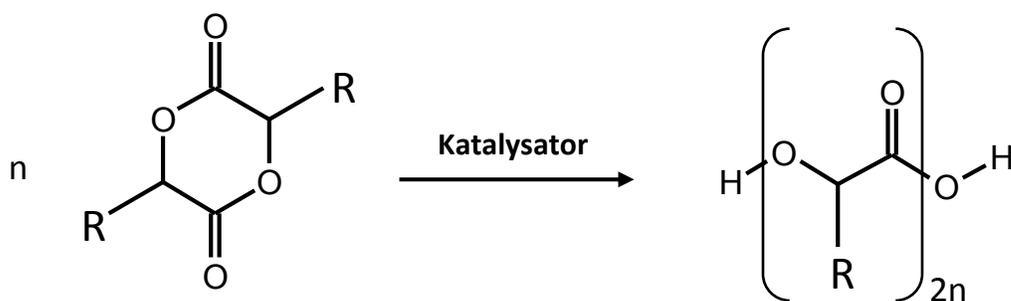


Abbildung 5: Synthese von Polylaktiden durch Ringöffnungspolymerisation

3.2.4. Nomenklatur

Die Namensgebung bei den einfachen Homopolymeren basiert auf ihrem Baustein mit der Vorsilbe Poly, wie bei dem Polylaktid oder dem Polyglykolid. Bei den komplizierteren Heteropolymeren, wie dem Poly-Laktid-co-Glykolid, wird die Sequenz erwähnt (Tabelle 4). Meist werden die Namen mit den ersten Buchstaben der Benennung wie PLA oder PLGA abgekürzt. Da die Copolymere sich in der Zusammensetzung unterscheiden, wird das Maßverhältnis Glykolid/Laktid wie z.B. PLGA 75:25 und PLGA 50:50 zusätzlich genannt. Letztendlich tragen die Polymere rechtlich geschützte Handelsnamen wie z.B. Purasorb™ (Hersteller: Corbion Purac), Lactel™ (Hersteller: Durect), Medisorb™ (Hersteller: Alkermes) und Resomer™ (Hersteller: Evonik) [91].

Tabelle 4: Beispiele für die Polymertypen und ihre Bezeichnungen

Polymertyp	Bezeichnung
Homopolymer	Poly (A)
Bipolymer ohne spezifischer Sequenz	Poly (A-Co-B)
Bipolymer mit statistischer Sequenz	Poly (A-stat-B)
Bipolymer mit zufälliger Sequenz	Poly (A-ran-B)
Bipolymer mit Periodischer Sequenz	Poly (A-per-B)
Bipolymer mit alternierender Sequenz	Poly (A-alt-B)
Diblock-Copolymer	Poly (A-block-B)
Triblock-Copolymer	Poly (A-block-B-block-C)

3.2.5. Physikochemische Eigenschaften

Viele Faktoren beeinflussen die physikochemischen Eigenschaften der Polymere. So haben die Monomerenarten und Anteile in der Polymerzusammensetzung einen entscheidenden Einfluss auf die Amorphie bzw. die Teilkristallinität und auf die Flexibilität bzw. die Verformbarkeit eines Polymers. Im Allgemeinen zeigen statistische Copolymere eine hohe Verformbarkeit. Dagegen

sind nichtstatische, geblockte Copolymere spröde und wenig verformbar [92]. Außerdem sind geblockte Copolymere schneller erodierbar als die nichtgeblockten und die davon abhängige Arzneistofffreisetzung läuft deutlich schneller ab [48, 93]. Abhängig von den Monomeren und ihrer Stereochemie enthalten Polymere kristalline und amorphe Bereiche. Polymertaktizität hat einen großen Einfluss auf den Kristallinitätsgrad des Polymers. So zeigen isotaktische Polymere eine höhere Tendenz kristalline Strukturen zu besitzen, als die Ataktischen dies tun (Abbildung 6).

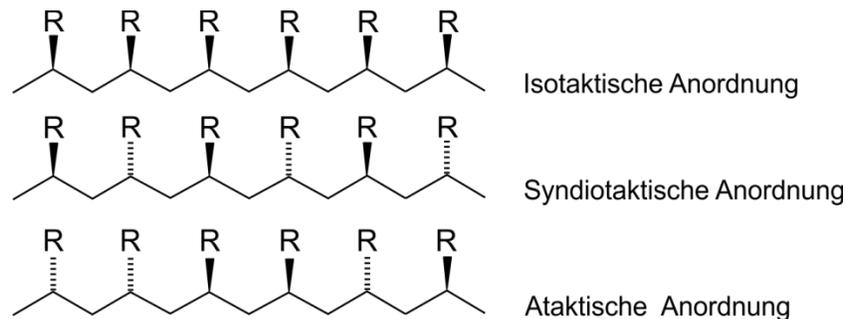
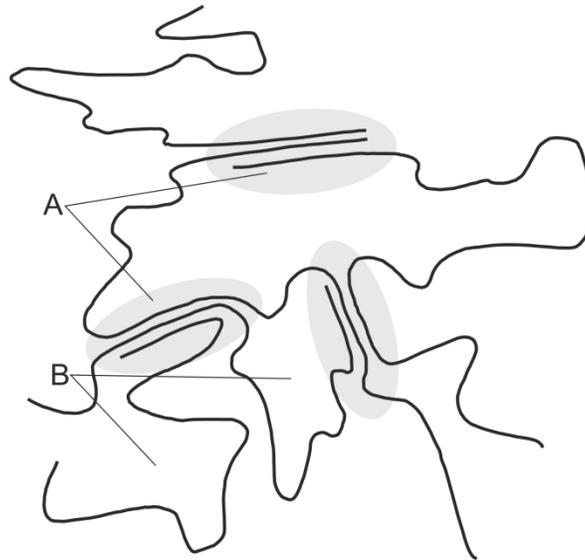


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Polymertaktizitäten

Beispielsweise besitzt das teilkristalline Poly-L-Laktid einen Kristallinitätsgrad von bis zu 37% im Vergleich zum racemischen amorphen Poly-D,L-Laktid. Teilkristallinität von Poly-L-Laktid kann man mit der Isotaktizität der Polymerketten begründen. Das Fehlen der stereochemischen CH_3 -Gruppe in der Glykolsäure-Struktur lässt Polyglykolid einen Kristallinitätsgrad von 45–55% besitzen. Die Copolymere aus L-Laktid und bis zu 70% Glykolidanteil sowie die Copolymere aus D,L-Laktid mit 25–70% Glykolidanteil sind vollständig amorph, da die Taktizität der Ketten von den anderen Monomeren gestört wird [94, 95]. Ein vollkristallines Polymer existiert nicht, da die Ketten sich während des Abkühlprozesses der Polymerschmelze nur in bestimmten Bereichen in sogenannten Domänen übereinander ordnen. Es bilden sich damit kristalline Bereiche. Außerhalb dieser Bereiche liegen die Ketten verknäult vor, so dass eine Übereinanderordnung nicht möglich ist und der Rest des Polymers bleibt während des Erstarrens amorph (Abbildung 7). Andere Faktoren, wie schnelleres Abkühlen der Polymerschmelze oder längere Ketten, erschweren die Polymerkristallinität [96]. PLA und PLGA zeigen hydrophobe Eigenschaften und sind deshalb unlöslich in Wasser [84]. Dagegen lösen sie sich in halogenierten organischen Lösungsmitteln.

ten, wie Dichlormethan und Chloroform, aber auch in wenigen organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Aceton, Tetrahydrofuran und Ethylacetat [97, 98].



**Abbildung 7: Schematische Darstellung der Teilkristallinität eines Polymers, modifiziert nach [83]
[A: Kristalline Bereiche, B: Amorphe Bereiche]**

Weitere wichtige Faktoren für die physikochemischen Eigenschaften der Polylaktide und Polyglykolide bzw. ihrer Copolymere sind das Molekulargewicht und die inhärente Viskosität, die als Maß für die Polymerkettenlänge, welche wiederum durch viele Einflussfaktoren, wie den Herstellungsprozess, der Zusammensetzung, der Blockierung und der Lagerung beeinflusst werden können. Die Hersteller geben die inhärente Viskosität zur Qualitätsbeurteilung an, welche nach der Gleichung (1) berechnet wird, wenn das Polymer in einem geeigneten Lösungsmittel in geringen Konzentrationen gelöst vorliegt [99]:

$$\eta_{inh} = \frac{\left[\ln \frac{\eta}{\eta_0} \right]}{c} \quad (1)$$

η_{inh}	inhärente Viskosität [dl/g]
η	dynamische Viskosität der Polymerlösung [mPa·s]
η_0	dynamische Viskosität des Lösungsmittels [mPa·s]
C	Konzentration in der Polymerlösung [g/dl]

Glasübergangsbereiche (T_g) und Schmelztemperaturen (T_m) der Polymere hängen von der Zusammensetzung und vom Molekulargewicht der Polymere ab. Nach Cohn steigen T_g und T_m mit der Zunahme der Kettenlänge an [100]. In der Tabelle 5 sind Beispiele für einige Polymertypen der Milch- und Glykolsäure aufgeführt. Die Tabelle zeigt, dass Polymere mit der gleichen Zusammensetzung typische Bereiche für ihre Glasübergangsbereiche bzw. Schmelztemperaturen in Abhängigkeit von der Kettenlänge haben. Bei den Copolymeren sind die Bereiche logischerweise breiter, weil hier auch Arten und Anteile der enthaltenen Monomere eine wichtige Rolle für T_g und T_m des Polymers spielen.

Tabelle 5: T_g - und T_m -Bereiche für einige Polymertypen der Milch- und Glykolsäure nach [92] und ihre Kristallinitätszustände nach [101]

Polymer	T_g -Bereich (°C)	T_m -Bereich (°C)	Kristallinitätszustand
Poly-L-Laktid	38–56	135–175	teilkristallin
Poly-D,L-Laktid	26–56	–	amorph
Polyglykolid	10–42	187–222	teilkristallin
Copolymeren	10–56	–	amorph oder teilkristallin

3.2.6. Metabolismus und Elimination

Polylaktide und Polyglykole sowie ihre Copolymeren degradieren im Körper überwiegend hydrolytisch und zum unbedeutenden Teil enzymatisch. Die Reaktion der Wassermoleküle mit den Komponenten der Polymerketten führt zur Spaltung der chemischen Esterbindungen zwischen den Molekülen und somit zum Abbau der Polymerketten zu Oligomeren und weitergehend zu Monomeren [102, 103, 104]. Polylaktide und Polyglykole sowie ihre Copolymeren zeichnen sich durch ihre biologische Kompatibilität und biologische Abbaubarkeit aus. Die biologische Kompatibilität liegt darin begründet, dass die Polymere zu ihren natürlich vorkommenden Monomeren, nämlich der Milchsäure und der Glykolsäure, abgebaut werden. Die beiden nicht toxischen, wasserlöslichen Säuren werden vom Körper, wie es in der Abbildung 8 aufgeführt ist, weiter zu Kohlendioxid und Wasser metabolisiert und danach ausgeschieden [50, 68].

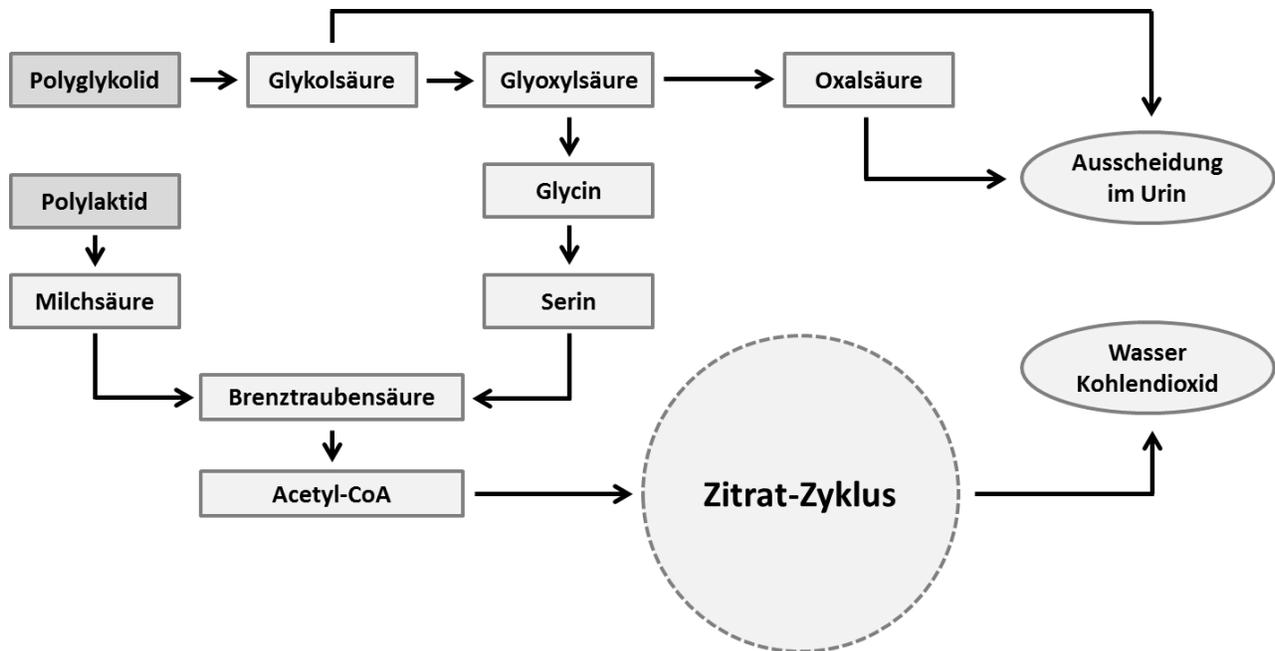


Abbildung 8: PLGA-Metabolisierung im Körper

3.2.7. RESOMER™

Polyester aus Laktiden und Glykoliden für pharmazeutisch-medizinische Anwendungen werden von der Firma Evonik in Deutschland unter dem Handelsnamen Resomer™ hergestellt. Die Firma Evonik hat das Geschäft für Resomer™ im März 2011 von der Firma Boehringer Ingelheim übernommen und den Fabrikort nach Darmstadt im Jahr 2014 gewechselt. Neben dem Markennamen Resomer™ beinhalten die Produktbezeichnungen auch Informationen über die verwendeten Monomere und ihre Anteile sowie die inhärente Viskosität in Form von Buchstaben und Zahlen. Die Abbildung 9 erklärt die Resomer™-Bezeichnung für die PLGA-Copolymere.

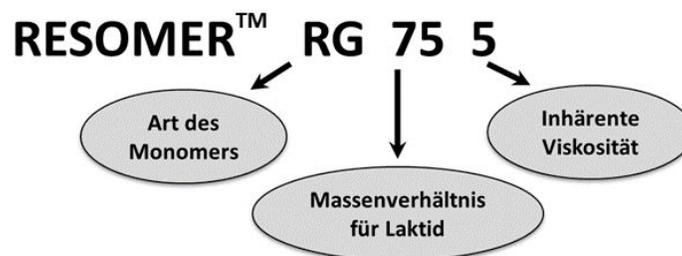


Abbildung 9: Resomer™-Bezeichnungen und ihre Bedeutung für Copolymere

Bei den Homopolymeren deutet die erste Zahl auf die Synthese hin (1 steht für die direkte Polykondensation, 2 dagegen für die Ringöffnungspolymerisation) [105].

Es ist wichtig zu nennen, dass die letzte Zahl in der Produktbezeichnung nur eine Stufenbezeichnung für die inhärente Viskosität und keine direkte Angabe über sie widerspiegelt. Sie entspricht einem Bereich für die gemessene inhärente Viskosität. Die Tabelle 6 gibt die Stufenbezeichnungen und ihre entsprechende Wertebereiche der inhärenten Viskosität für die Polymere an, wenn sie in Chloroform mit der Konzentration von 0,1% vorliegen.

Tabelle 6: Stufen-Bezeichnungen und Wertebereiche der inhärenten Viskosität, modifiziert nach [106]

Bezeichnung der inhärenten Viskosität	Inhärente Viskosität für 0,1%ige Polymerlösungen in CHCl ₃ bei 25 °C [dl/g]
1	0,05–0,15
2	0,15–0,25
3	0,25–0,35
4	0,35–0,45
5	0,45–0,55
6	0,50–0,70
7	0,60–0,80
8	0,70–0,90
9	0,80–1,00

Letztendlich kann die Produktbezeichnung im Anschluss einen zusätzlichen Kennbuchstaben als Hinweis auf die Endgruppe der Polymerketten enthalten. Enthält die Bezeichnung den Buchstaben H, bedeutet es, dass die Polymerketten Säure als Endgruppe besitzen und somit stärker hydrophilisierbar sind. Sonst liegen die Polymerkettenenden verestert vor. Die Tabellen 7 und 8 geben eine Übersicht über die von der Firma Evonik vermarkten Polymere im pharmazeutisch-medizinischen Bereich sowie ihre Zusammensetzung und Degradationszeitrahmen an.

Die Tabellen zeigen, dass die Polymerzusammensetzung und die von ihrer abhängigen Degradationsdauer für den Anwendungsbereich entscheidend sind.

Tabelle 7: RESOMER™-Reihe von Evonik für Medizinprodukte, modifiziert nach [106]

RESOMER™	Zusammensetzung	Degradations-Zeitrahmen
L 206 S, L 207 S, L 209 S, L 210 S	Poly-L-Laktid	> 3 Jahre
LR 704 S, LR 706 S LR 708	Poly-L-Laktid-co-D,L-Laktid 70:30	2–3 Jahre
C 209, C 212	Polycaprolacton	> 2 Jahre
LG 824 S	Poly-L-Laktid-co-Glykolid 82:18	1–2 Jahre
LG 855 S, LG 857 S	Poly L-Laktid-co-Glykolid 85:15	1–2 Jahre
R 207 S	Poly-D,L-Laktid	1–2 Jahre
X 206 S	Polydioxanon	< 6 Monate
LC 703 S	Poly-L-Laktid-co- ϵ -Caprolacton 70:30	Nicht angegeben
LT 706 S	Poly-L-Laktid-co-Trimethylencarbonat 70:30	Nicht angegeben

Abhängig von Monomerenart und Massenverhältnis degradieren die Polymere bzw. Copolymere für die kontrollierte Freisetzung in 3–9 Monaten vollständig. Meistens ist diese Degradationszeit relativ kurz für die Anwendung als chirurgische Nahtmaterial oder Knochenfixierung. In diesem Fall werden oft Polymere und Copolymere verwendet, deren Degradation Jahre dauert. Auch Polymertaktizität und Teilkristallinität bzw. Amorphie des Polymers spielen oft eine große Rolle für die Anwendung der Polymere. Als Beispiel wird das teilkristalline Poly-L-Laktid, welches aus reinen Enantiomeren besteht und eine sehr lange Degradationsdauer besitzt, für Medizinprodukte eingesetzt (Tabelle 7). Bemerkenswert ist das racemische Poly-D,L-Laktid R 207 S, welches wahrscheinlich wegen seiner hohen inhärenten Viskosität eine Degradationsdauer von 1–2 Jahren zeigt und deshalb im Bereich der Medizinprodukte verwendet wird (Tabelle 7). Das gleiche Polymer mit niedrigerer inhärenter Viskosität (R 202 S, R 203 S, R 204 S, R 205 S) wird

wegen seiner relativ kurzen Degradationsdauer für die kontrollierte Freisetzung verwendet (Tabelle 8). Aus den Tabellen ist auch zu entnehmen, dass hydrophilisierte Polymere nur für die kontrollierte Freisetzung eingesetzt werden.

Tabelle 8: RESOMER™-Reihe von Evonik für kontrollierte Freisetzung, modifiziert nach [106]

RESOMER™	Zusammensetzung	Degradation-Zeitrahmen
RG 502, RG 503, RG 504, RG 505 RG 502 H , RG 503 H, RG 504 H	Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid 50:50	< 3 Monaten
RG 653 H	Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid 65:35	< 3 Monaten
RG 750 S, RG 752 S, RG 753 S, RG 755 S, RG 756 S RG 752 H, RG 753 H	Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid 75:25	< 6 Monaten
R 202 S, R 203 S, R 204 S, R 205 S R 202 H, R 203 H	Poly-D,L-Laktid	< 6 Monaten
RG 858 S	Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid 85:15	< 9 Monaten

Im Allgemeinen werden die nicht racemischen Polylaktide (L-PLA) im Bereich der Medizinprodukte verwendet. Dagegen finden die racemischen Polylaktide (D,L-PLA) und die Copolymere (PLGA) in der Herstellung von Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung Anwendung [68]. Jedoch können manche Polylaktide, wie z.B. das Poly-D,L-Laktid R 207 S, aufgrund bestimmter Eigenschaften von dieser Regel ausgenommen werden.

4. ÜBERBLICK ÜBER DIE HERSTELLUNGSTECHNIKEN DER PLA/PLGA-MIKROPARTIKEL UND IMPLANTATE

Es gibt eine Vielzahl von Verfahren für die Einbettung von Arzneistoffen in den PLA/PLGA-Polymeren wie z.B. die Emulsion-Lösungsmittel-Extraktion, die Koazervation, die Methoden unter Verwendung von überkritischen Gasen, die Sprühtrocknung und die Schmelztechnik [61].

4.1. Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfung (Emulsion Solvent Evaporation /Extraction)

Diese Technik wird am Häufigsten für die Herstellung von Mikrosphären aus PLA/PLGA verwendet. Das einfachste Verfahren für die Verkapselung von hydrophoben Arzneistoffen, welche in organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmitteln sich lösen, ist die **O/W-Emulsion-Technik** (oil in water) [107]. Durch dieses Verfahren werden sowohl der Arzneistoff als auch das Polymer zuerst in einem organischen Lösungsmittel, wie z.B. Methylenchlorid, gelöst. Dann wird die organische Phase in einer wässrigen emulgatorhaltigen Lösung unter ständigem Rühren oder unter Behandlung mit Ultraschall emulgiert, welche eine niedrige Lösekraft für den Arzneistoff hat. Nach langsamer Entfernung des Polymerlösungsmittels werden Mikrosphären oder Nanosphären gebildet und ausgehärtet. Im Allgemeinen können flüchtige Lösungsmittel aus diesen Emulsionen durch Verdampfen oder durch Extraktion entfernt werden [108, 109]. Da während der Herstellung nur eine Emulsion entsteht, wird diese Technik in manchen Literaturen auch als **(O/W)-Single-Emulsion-Lösungsmittel-Extraktion** genannt [24]. Wenn der Arzneistoff in der Polymerlösung nicht löslich ist oder wenn ein Teil vom Arzneistoff aufgrund des Verteilungsgleichgewichtes in die wässrige Phase verloren geht, wird üblicherweise die **S/O/W-Technik** (solid in oil in water) verwendet. Allerdings erfordert diese Methode eine sehr kleine Arzneistoffpartikelgröße und ist daher mit Nachteilen, wie der Sedimentation oder der Flotation der Arzneistoffpartikel, während der Verkapselung verbunden. Eine Alternative, um dem Arzneistoff zu schützen, ist die **O₁/O₂-Technik** (oil in oil). Diese Methode wird für hydrophobe Arzneistoffe wie Hydrocortison, die auch in Wasser zum Teil löslich sind, verwendet. Hier wird ein zweites Öl anstelle der wässrigen Phase verwendet. Diese Technik erfordert, dass der Arz-

neistoff sich in der ausgewählten Öl-Phase nicht löst und dass die beiden Öl-Phasen sich nicht miteinander vermischen. Als Beispiel kann Acetonitril als O_1 in Baumwollsaatöl oder Mineralöl als O_2 verwendet werden [110, 111, 112]. Die **S/O/O-Technik** verbindet die Konzepte von S/O/W und O/O-Methoden [113]. Auch eine **$O_1/O_2/O_3$ -Technik** kann für bestimmte hydrophobe Arzneistoffe verwendet werden, welche sich im organischen Polymer-Lösungsmittel nicht lösen. Hier wird der Arzneistoff in die O_1 -Phase wie z.B. Fluorsilikon-Öl und das Polymer in die O_2 -Phase wie z.B. Aceton gelöst [114]. Jedoch erfordert diese Technik spezielle Maßnahmen, um das Öl zu entfernen, z.B. Waschen der Partikel mit Hexan oder Petrolether. Die **$W_1/O/W_2$ -Technik** wird für die Verkapselung hydrophiler Arzneistoffe verwendet [115]. Hier befindet sich der Arzneistoff in der inneren wässrigen Phase W_1 . Diese Technik wird in manchen Literaturen auch als **(W/O/W)-Doppel-Emulsion-Lösungsmittel-Extraktion** genannt [27], da während der zweistufigen Herstellung zwei Emulsionen entstehen [116]. Außerdem wurde von einer **Ammonolyse** berichtet, bei der die Mikrosphären durch den Ammoniakzusatz erstarren [107, 117, 118].

Die Emulsion-Lösungsmittel-Extraktion/Verdampfungs-Technik bietet mehrere Vorteile, wie eine hohe Ausbeute, einen geringen apparativen Aufwand, eine schmale Teilchengrößenverteilung und eine gute Steuerbarkeit der Partikelgröße durch die Rührgeschwindigkeit, die Polymerlösungsviskosität und die Arzneistoffkonzentration. So steigt der Partikeldurchmesser mit der Erhöhung der Polymerlösungsviskosität sowie der Arzneistoffkonzentration. Außerdem kann man durch diese Technik sowohl poröse als auch nicht poröse Mikropartikel herstellen [59]. Der wichtigste Nachteil dieser Methoden ist der Lösungsmittelrestgehalt in den Partikeln, was zu Toxikologie- und Stabilitätsproblemen führt.

4.2. Aussalzen/Phasentrennung

Diese Methode nützt die Abnahme der Polymerlöslichkeit im mit Wasser mischbaren Lösungsmittel durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels oder eines Salzes (z.B. $MgCl_2$) aus. Das Polymer wird aus der Lösung verdrängt und verkapselt den Arzneistoff (einfache Koazervation) [107, 119].

4.3. Methoden unter Verwendung von überkritischen Gasen

Wenn ein Gas einer Temperatur und einem Druck oberhalb seines kritischen Punktes ausgesetzt wird, ordnet es sich zu einem überkritischen Gas an, welches die Fließeigenschaften eines Gases (niedrige Viskosität und somit leichtes Durchdringen in das Material) und die Auflösungsfähigkeit einer Flüssigkeit zeigt [120]. Diese Eigenschaften werden für die Extraktion vieler Substanzen, wie ätherische Öle, aus Pflanzen oder zum Entkoffeinieren genutzt. Am häufigsten wird CO₂ verwendet, weil es leicht zugänglich, umweltfreundlich und nicht toxisch ist und einen niedrigen kritischen Punkt (31 °C und 74 bar) aufweist [107, 121]. Die Herstellung von Mikropartikeln durch die überkritischen Gase beruht auf dem Lösen oder Schmelzen von Polymer und Arzneistoff im Gas und auf der anschließenden Gasexpansion nach dem Aufsprühen [122]. **Aerosol-Solvent-Extraktion-System (ASES)** [123, 124] ist eine moderne Kombinationstechnik aus der Sprühtrocknung und der Extraktion. Hier werden das Polymer und der Arzneistoff in einem geeigneten organischen Lösungsmittel gelöst. Beim Sprühtrocknen wird das organische Lösungsmittel mit dem überkritischen Gas extrahiert. Neben ihrem apparativen Aufwand zeigen diese Techniken auch andere Nachteile. Zum Beispiel kann bei lipophilen Arzneistoffen während der Herstellung ein Teil neben dem Lösungsmittel mitextrahiert werden und dabei verlorengehen.

4.4. Sprühtrocknung

Bei diesem attraktiven Verfahren werden Lösungen, grobe oder feine Suspensionen und Emulsionen unter Luftstrom zerstäubt. Gemäß der Sprühvorrichtung entstehen feine oder grobe Tröpfchen, die sofort in Wärmekontakt mit einem heißen Gasstrom gebracht werden, was zu schneller Flüssigkeitsverdampfung und Teilchenbildung führt. Es handelt sich hier also um ein Einschnitt-Verfahren [125], was aus industrieller Sicht vom Vorteil ist [80]. Abhängig von den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Materials, dem Trocknerdesign und den gewünschten Pulvereigenschaften kann das getrocknete Produkt als Pulver, Granulat oder Agglomerat vorkommen [126]. Das Trocknungsgut wird dann vom Gas abgetrennt (ausführliche Beschreibung erfolgt im Kapitel 7).

Mit Hilfe der Sprühtrocknung können stabile amorphe Feststoffdispersionen für die Bioverfügbarkeitsverbesserung oder für die kontrollierte Freisetzung vieler Arzneistoffe hergestellt werden [127]. Außerdem eignet sie sich zur Einbettung von vielen empfindlichen Stoffen, wie Antibiotika, Impfstoffen, Peptiden und Proteinen [41, 127]. Dieses Herstellungsverfahren zeigt mehrere Vorteile gegenüber anderen Verfahren. Das Verfahren ist reproduzierbar, schnell und einfach zu skalieren [128]. Die Sprühtrocknung ist ein kontinuierliches Verfahren, so können unterschiedliche Flüssigkeitsmengen bei konstanten Trocknungsbedingungen zu gleichbleibender Partikelqualität versprüht werden [127]. Die hergestellten Partikel haben eine enge Größenverteilung [54]. Aufgrund des Konzeptes „Qualität durch Design“ (Quality by Design, QbD) sind moderne Sprühtrockner mit PAT-Messelementen für die Inprozesskontrolle (Process Analytical Technology, PAT) ausgestattet. Hier kommen Standardmesstechniken in Frage, wie z.B. die Laserdiffraktometrie zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung und die NIR-Spektroskopie zur Bestimmung der Zusammensetzung bzw. der Produkthomogenität sowie der Produktfeuchtigkeit während der Sprühtrocknung [129]. Allerdings zeigt die Sprühtrocknung mehrere Nachteile, wie eine schlechte Verkapselung [54]. Dies tritt besonders bei porösen Partikeln auf [128], was zu einem hohen initialen Burst-Effekt führt [40]. Die Partikelgröße ist aus technischen Gründen limitiert und weniger steuerbar [54]. Außerdem können Probleme während der Trocknung auftreten. Dazu gehören die thermische Belastung, die hohe Scherbeanspruchung in der Düse und die geringe Produktausbeute aufgrund der Abscheidung von Materialien auf der Innenfläche der Trocknungskammer [82, 125]. Da es sich um ein vergleichsweise sehr aufwändiges Verfahren handelt, stellt das [Scale up] dieses Verfahrens eine große Herausforderung dar [130, 131].

4.5. Schmelzen und/oder Mahlen

Um die Verwendung der toxischen organischen Lösungsmittel zu vermeiden, kann der Arzneistoff im geschmolzenen Polymer eingebettet werden. Die resultierende feste Dispersion (siehe Kapitel 6) kann dann zu Implantaten oder Mikropartikeln weiter verarbeitet werden [107]. Um sphärische Mikropartikel herzustellen, kann die arzneistoffhaltige Polymerschmelze in einem zweiten Polymer dispergiert werden, welches wasserlöslich und mit dem geschmolzenen Polymer nicht mischbar ist. Anschließend werden die geformten Mikropartikel vom wasserlösli-

chen Polymer gewaschen und getrocknet [132]. Häufiger wird die arzneistoffhaltige Polymer-schmelze abgekühlt und anschließend zu nichtsphärischen Mikropartikeln gemahlen [133, 134, 135]. Manche Studien verwenden die Spritze-Schmelz-Methode, um das Extrusionsverfahren nachzuahmen. Diese Methode verwendet das Prinzip der Schmelztechnik, indem man mit Hilfe einer beheizten Spritze das Polymer extrudiert [48, 136]. Allerdings sind die hier ausgeübten Scherkräfte in keiner Weise mit den Scherkräften in einem Extruder vergleichbar. Außerdem muss man für diese Methode höhere Temperaturen verwenden, um eine niedrige Viskosität des Polymers zu erreichen und somit die Extrusion zu ermöglichen. In der Regel wird die Konstruktion (Abbildung 10) mit den Extrusionsedukten befüllt und anschließend durch einen Ofen für eine definierte Zeit erhitzt.

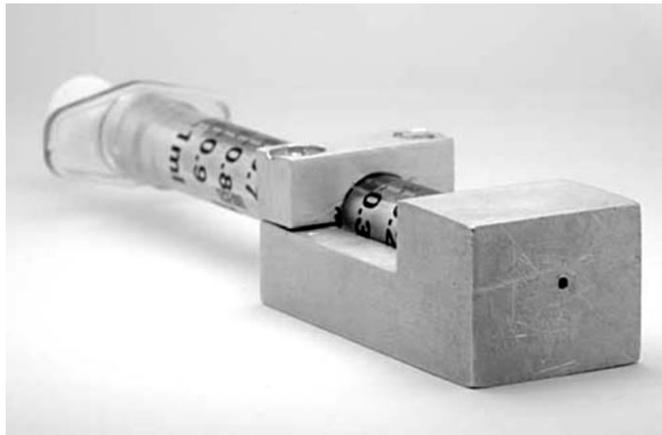


Abbildung 10: Prinzip der Spritze-Schmelz-Methode nach [48]

Man verwendet die Schmelztechnik heutzutage für die Vorproben in der Schmelzextrusion, weil diese Methode mit kleinen Mengen an Polymer und Arzneistoff durchgeführt werden kann. Jedoch ist die Übertragung der Vorprobenergebnisse dieser Methode auf die Schmelzextrusion schwierig.

4.6. Schmelzextrusion

Die Schmelzextrusion ist ein kontinuierliches Verfahren, indem Polymere, welche Arzneistoffe und eventuell Zusatzstoffe enthalten, oberhalb ihres Glasübergangsbereiches (T_g) und manchmal oberhalb ihrer Schmelztemperatur (T_m) plastifiziert und anschließend durch eine definierte

Öffnung oder Düse geführt werden. Das Produkt ist meist amorph und zeigt eine gleichförmige Form und Dichte [137, 138]. In Abhängigkeit von den Materialeigenschaften und der Gerätschaft sowie den ausgewählten Parametern kann das entstandene Produkt, sog. Extrudat, eine feste Lösung oder eine feste Suspension sein, welches zu Implantaten, Mikropartikeln oder anderen Arzneiformen weiterverarbeitet werden kann (ausführliche Beschreibung folgt in Kapitel 9). Diese neuartige und herausfordernde Technologie kann gegenüber anderen herkömmlichen pharmazeutischen Herstellungsverfahren mehrere Vorteile mit sich bringen. Die Vielfältigkeit im Design und in der Modifikation erlaubt die Flexibilität und die Optimierung der Produktion und spart häufig an Prozessschritten, wie z.B. Mischprozesse und an den damit verbundenen Kosten. Bei diesem Verfahren wird auf das Lösemittel verzichtet [139]. Somit bietet die Schmelzextrusion den Vorteil, dass die zeit- und kostenintensive Rückgewinnung der Lösungsmittel, die bei anderen Herstellungsverfahren hingegen nötig ist, entfällt. Dies macht sich insbesondere bei den toxischen Lösemitteln, welche nachteilhaft für die Sicherheit und Unbedenklichkeit der hergestellten Produkte sowie für die Umwelt sind, bemerkbar. Außerdem ermöglicht dieses wasserfreie Verfahren das Prozessieren hydrolyseempfindlicher Stoffe und ist vorteilhaft für ihre Lagerungsstabilität. Das Konzept „Qualität durch Design“ (Quality by Design, QbD) und die PAT-Messung für die Inprozesskontrolle (Process Analytical Technology, PAT) sind bei der Schmelzextrusion von zunehmendem Interesse. Z.B. enthalten moderne Extruder integrierte Inprozesskontrollen, welche NIR-, Raman- und Lasertechnologien benutzen, um die Prozessstabilität und Produktqualität zu überwachen [139, 140, 141, 142, 143]. Schmelzextrudierte Polymermatrizen besitzen häufig einen nichtporösen Charakter [144]. Das kann insbesondere bei hydrophoben Arzneimitteln zu langsamen Freisetzungsprofilen führen. Allerdings müssen die Arzneistoffe, aufgrund der thermischen Belastung während der Extrusion, eine genügende Thermostabilität zeigen [107, 145]. Die Schmelzextrusion ist ein für die kommerzielle Großproduktion leicht skalierbares Verfahren und ist im Allgemeinen für das Verarbeiten von kleinen Mengen nicht geeignet, die typischerweise in der frühen Entwicklungsstufe erforderlich sind [107].

5. RISPERIDON ALS MODELLARZNEISTOFF

5.1. Einführung

Risperidon gehört zur Gruppe der atypischen Neuroleptika, die zur Behandlung der Schizophrenie verwendet werden. Diese Gruppe der zweiten Generation besitzt im Vergleich zu den klassischen Neuroleptika der ersten Generation den Vorteil, dass ihre Nebenwirkungen auf das extrapyramidal-motorische System geringer sein sollen [7]. Als Antagonist bindet Risperidon an die Serotonin₂- (5-HT₂) und Dopamin₂- (D₂) Rezeptoren. Es wird vermutet, dass die D₂-Affinität für die antipsychotische Wirkung des Risperidons verantwortlich ist. Zusätzlich bindet Risperidon an α -adrenerge und Histamin-H₁-Rezeptoren [7, 146, 147, 148]. Der aktive Metabolit des Risperidons ist das 9-Hydroxyrisperidon (Paliperidon) mit einem chiralen Zentrum [146, 147]. Risperidon kommt in verschiedenen Arzneiformen, wie z.B. in herkömmlichen und schnell zerfallenden Tabletten, oralen Lösungen und lang wirkenden Injektionen vor [149, 150, 151]. Neben der Verbesserung der Patienten-Compliance und der Kostenreduzierung bei der Therapie zeigt die Verwendung der injizierbaren Darreichungsform von Risperidon in PLGA einen zusätzlichen Vorteil, nämlich die Umgehung des First-Pass-Effektes. Aufgrund des First-Pass-Effektes wird Risperidon rasch zu seinem aktiven Metaboliten metabolisiert, der wegen seiner langen Halbwertszeit von 21 h im Vergleich zum Risperidon 3 h länger im Plasma verbleibt. Jedoch ist die Penetrationsfähigkeit von 9-Hydroxyrisperidon durch die Blut-Hirn-Schranke geringer als diejenige von Risperidon, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung führen kann. Durch Kontrolle der Freisetzung von Risperidon wird die Metabolisierung minimiert, was zu einer besseren Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes im Vergleich zu seiner peroralen Bioverfügbarkeit (70%) führt [152, 153]. Die Arbeit mit dem hochpotenten Risperidon erfordert bestimmte Sicherheitsmaßnahmen und Kleidungen. Nach dem Sigma-Aldrich-Sicherheitsdatenblatt beträgt die akute Toxizität von Risperidon für die Ratte 56,6 mg/kg peroral und 98,0 mg/kg subkutan [154].

5.2. Physikochemische Eigenschaften

Der Arzneistoff Risperidon ist ein Benzisoxazol-Derivat mit der Summenformel $C_{23}H_{27}FN_4O_2$ und dem Molekulargewicht (Mw) von 410.49 g/mol [155, 156]. IUPAC-Nomenklatur für Risperidon lautet: 3- [2- [4- (6-Fluor-1,2-Benzisoxazol-3-yl)- Piperidin-1-yl] -Ethyl] -6, 7, 8, 9-Tetrahydro-2-Methyl-4H-Pyrido-[1, 2-a]-Pyrimidin-4-on. Der pKs-Wert des Piperidinstickstoffes beträgt 8,18 bei 20 °C [58]. Vereinfacht stellt die chemische Struktur von Risperidon eine Verbindung aus 6-Fluor-Benzisoxazol, Piperidin, 2-Methyl-Pyrimidin-4-on und Tetrahydropyridin dar (Abbildung 11).

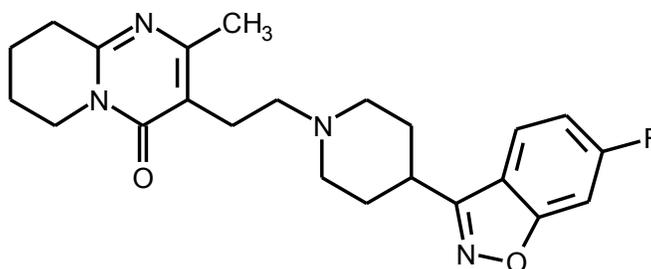


Abbildung 11: Risperidon-Strukturformel

Die Abbildung 12 zeigt das selbst ermittelte FTIR-Verhalten des verwendeten Risperidons im Bereich von $2500\text{--}950\text{ cm}^{-1}$ mit den jeweiligen charakteristischen Absorptionsbanden.

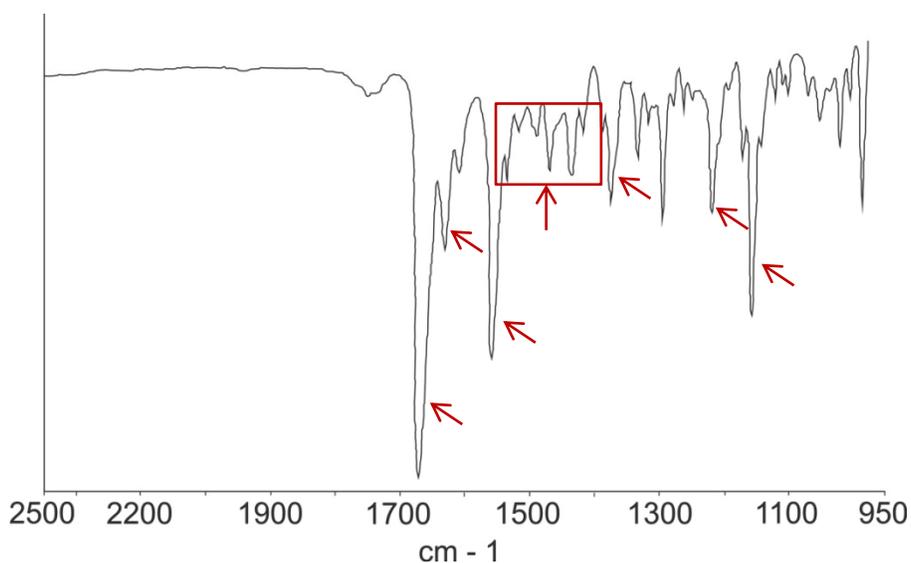


Abbildung 12: Spezifische FTIR-Spektren des verwendeten Arzneistoffes Risperidon

Die C=O-Valenzschwingungen im δ -Lactamring sind für die starke Absorptionsbande bei 1644 cm^{-1} verantwortlich. Die mittelstarke Absorptionsbande bei 1611 cm^{-1} und die starke Absorptionsbande bei 1534 cm^{-1} sind den Valenzschwingungen der aromatischen C=C-Bindungen zuzuordnen. Die C–N-Valenzschwingungen im Oxazolring verursachen die mittelstarke Absorptionsbande bei 1351 cm^{-1} . Die mittelstarke Absorptionsbande bei 1192 cm^{-1} ist zu dem tertiären Amin des Piperidinringes zuzuordnen. Die starke Bande bei 1130 cm^{-1} entspricht dem Arylfluorid. Schließlich entstehen die schwachen Absorptionsbanden im Absorptionsbereich von $1400\text{--}1520\text{ cm}^{-1}$ durch die Deformationsschwingungen der C–N- bzw. C–O-Bindungen [157, 158].

Die Wasserlöslichkeit des Risperidons ist sehr gering und liegt experimentell bei $2,8\text{ mg/l}$ [159]. Dagegen ist Risperidon gut löslich in Methanol, Aceton, Ethylacetat, Ammoniumchlorid-Lösung und in verschiedenen chlorierten Lösungsmitteln wie z.B. Dichlormethan und Chloroform. Der Schmelzpunkt liegt bei 170 °C und hängt von den polymorphen Formen des Risperidons ab. Das DSC-Verhalten des verwendeten Risperidons mit der Heizrate 10 K/min zeigte ein endothermes Schmelzpunkt-Onset bei $172,9\text{ °C}$ (Abbildung 13).

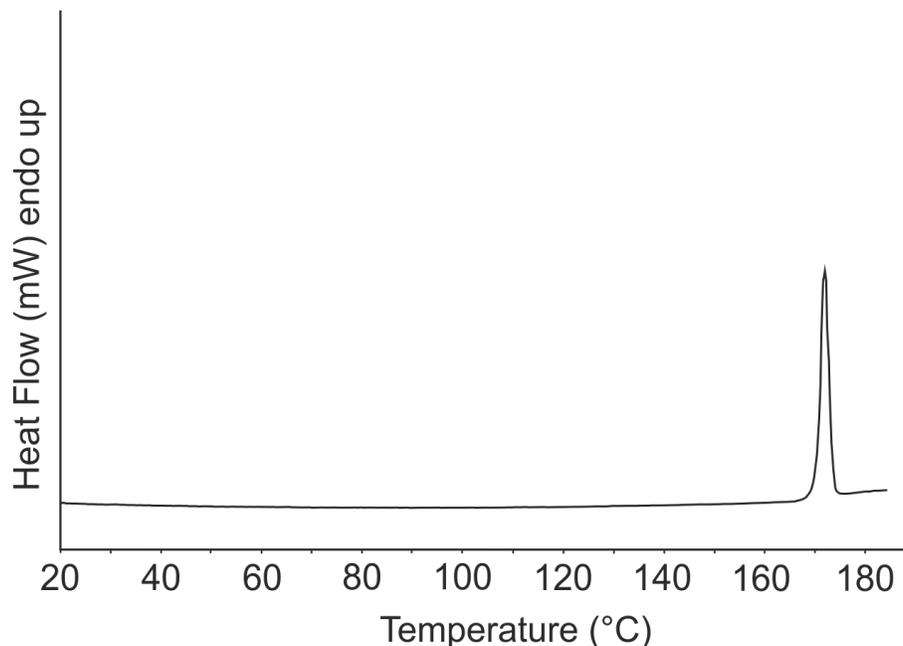


Abbildung 13: DSC-Verhalten des verwendeten Arzneistoffes Risperidon

Nach Karabas et al. weist Risperidon drei bekannte polymorphe Formen (Risperidon A, Risperidon B und Risperidon E) auf, wobei die Risperidon A-Form die stabilste Form ist [160]. Polymorphe bzw. Solvat-Formen eines pharmazeutischen Arzneistoffes können unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften wie Schmelzpunkt, chemische Reaktivität, Löslichkeit, Auflösungsgeschwindigkeit, optische und elektrische Eigenschaften, Dampfdruck und Dichte aufweisen.

Diese Eigenschaften können einen direkten Einfluss auf die Prozessfähigkeit und auf die Qualität, Stabilität, Löslichkeit und Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes haben. Während der Herstellung und der Lagerung können polymorphe Formen ineinander konvertieren, insbesondere wenn eine metastabile Form verwendet wird. Deshalb wird oft die stabilste polymorphe Form einer Arzneistoffsubstanz verwendet, da sie das niedrigste Umwandlungspotential von einer polymorphen Form zu der Anderen aufweist. Dagegen kann die metastabile Form zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit verwendet werden [107, 160].

5.3. Risperdal™ Consta™

Das patentierte Produkt Risperdal™ Consta™ wird von Johnson & Johnson Corp. in den USA bzw. von Janssen-Cilag in Deutschland vermarktet. Es handelt sich hier um PLGA-Mikrosphären im Größenbereich von 25–180 µm, die 35–40% an Risperidon bzw. seinem aktiven Metaboliten enthalten. Die Mikrosphären werden unter Verwendung eines auf Wasser basierenden Lösungsmittelextraktionsverfahrens hergestellt. Dafür werden der Arzneistoff Risperidon und das Copolymer PLGA (mit dem Laktid-Glykolid-Verhältnisbereich von 85:15 bis 50:50) im Benzylalkohol-Ethylacetat-Lösemittelsystem gelöst. Die entstehende organische Lösung wird in einer wässrigen Lösung zu einer Emulsion dispergiert. Anschließend wird die Emulsion zu einem wässrigen Extraktionsmedium gegeben, wo die organischen Lösungsmittel extrahiert und somit die Mikrosphären gebildet werden. Der Benzylalkoholrest in den Mikrosphären soll weniger als 2% betragen [161]. Die laserdiffraktometrisch ermittelte Partikelgrößenverteilung des Marktproduktes Risperdal™ Consta™ (HELOS, Küvettenmodul) (siehe Seite 209) ist wie folgt: $X_{10} = 45,6 \pm 1 \mu\text{m}$, $X_{50} = 83,6 \pm 2,5 \mu\text{m}$ und $X_{90} = 124,6 \pm 3,1 \mu\text{m}$. Die Abbildung 14 zeigt eine REM-Aufnahme von den Mikrosphären des Marktproduktes Risperdal™ Consta™.

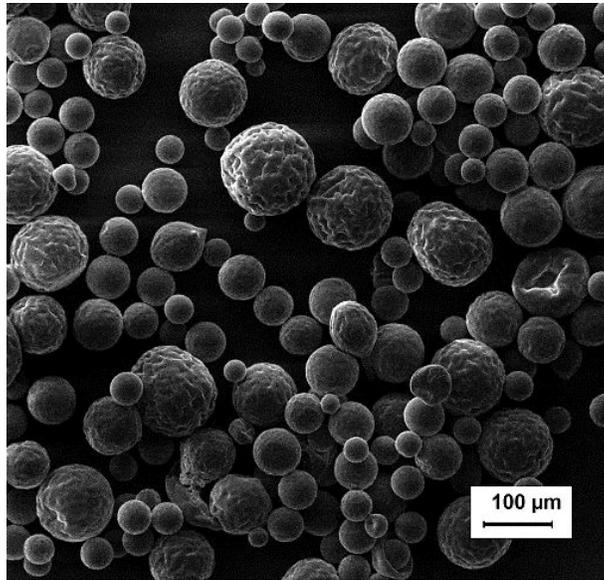


Abbildung 14: REM-Aufnahme der Risperdal™ Consta™-Mikrosphären [100-fache Vergrößerung]

Die Mikrosphären werden in eine Natriumsalzlösung für die intramuskuläre Injektion suspendiert. Die Applikationsform kann je nach Patientenalter, Kombination mit der oralen Applikationsform und Art der Dosis (Anfangs- und Erhaltungsdosis) entweder 25 mg, 37,5 mg oder 50 mg an Risperidon enthalten [162]. In vitro-Studien zeigten, dass Risperdal™ Consta™ ein sigmoidales Freisetzungsprofil mit einer initialen Burstfreisetzung von weniger als 3,5% aufweist [9, 163]. Die Abbildung 15 zeigt das in vitro-Verhalten von Risperdal™ Consta™ [9].

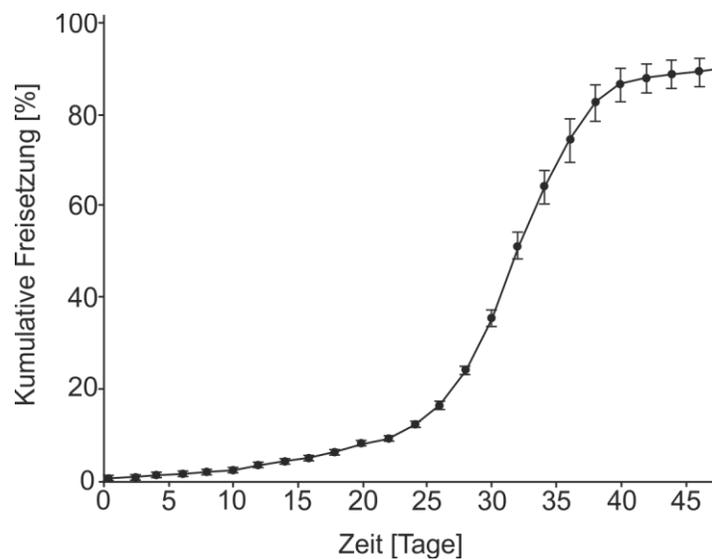


Abbildung 15: In vitro-Freisetzung von Risperidon aus Risperdal™ Consta™, modifiziert nach [9]

Risperdal™ Consta™ weist nach der intramuskulären Injektion eine dreiwöchige Latenzphase auf, bei der die Plasmakonzentration an Risperidon im Körper nicht steigt. Der Plasmaspiegel des Risperidons steigt dann in der vierten bzw. fünften Woche an und fällt nach etwa sieben bis acht Wochen wieder ab. Die lange Latenzphase macht eine Kombination mit einer ergänzenden peroralen Therapie während der ersten drei oder vier Wochen nach der ersten intramuskulären Injektion von Risperdal™ Consta™ notwendig [7, 12, 164, 165, 166]. Ein Beispiel für den mittleren Plasmaspiegel an Risperidon bei 14 Schizophrenie-Patienten nach einer einmaligen Injektion von Risperdal™ Consta™ (Dosis: 25 mg) ist in der Abbildung 16 angegeben.

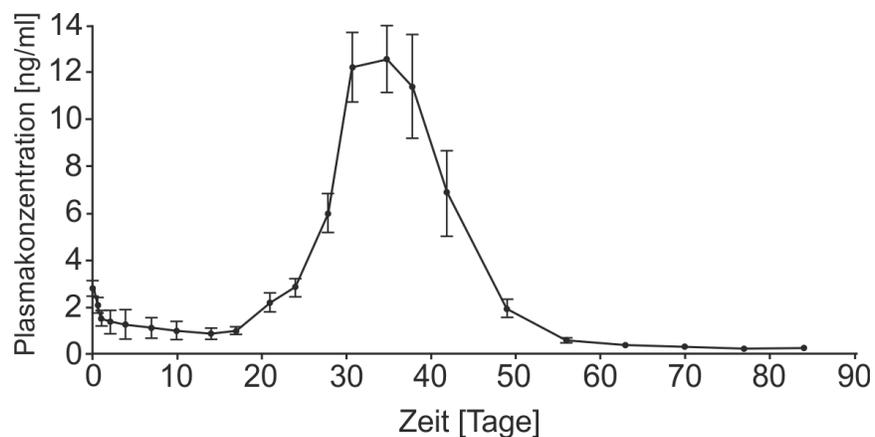


Abbildung 16: Mittlerer Plasmaspiegel an Risperidon bei 14 Schizophrenie-Patienten nach einer einmaligen Injektion von Risperdal™ Consta™ (Dosis: 25 mg), modifiziert nach [12]

Außerdem muss die Injektion alle zwei Wochen wiederholt werden, damit die therapeutischen Plasmakonzentrationen des Risperidons erhalten bleiben. Das stationäre Niveau der Therapie mit Risperdal™ Consta™ wird nach 6–8 Wochen erreicht, in denen die zweiwöchentliche Injektionswiederholung erforderlich ist [43]. Die Abbildung 17 zeigt eine vereinfachte Darstellung des Plasmaspiegels an Risperidon bei zweiwöchentlicher intramuskulärer Mehrfachinjektion von Risperdal™ Consta™. Die Abbildung erklärt die Notwendigkeit der ergänzenden peroralen Mehrfachapplikation von Risperidon in den ersten drei oder vier Wochen nach der ersten Injektion von Risperdal™ Consta™.

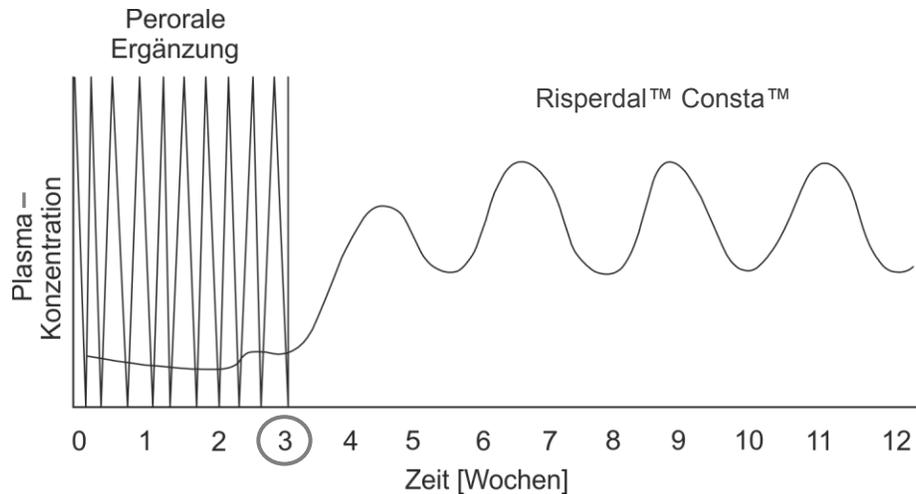


Abbildung 17: Risperidon-Plasmaspiegel bei zweiwöchentlicher Mehrfachinjektion von Risperdal™ Consta™, modifiziert nach [167]

5.4. Verhalten des Arzneistoffes unter Stressbedingungen

Während der Prozessierung wird der Arzneistoff verschiedenen Stressbedingungen ausgesetzt. Die Stressart hängt von den Verfahrensteilschritten, bzw. von den daraus resultierenden Produkteigenschaften, ab. In erster Linie kommt es nach der Sprühtrocknung aus einer Lösung oder nach der Mikronisierung, als Prozessteilschritt der Schmelzextrusion, zur Amorphisierung des Arzneistoffes. Die amorphe Form eines Arzneistoffes ist in der Regel in thermodynamischer Hinsicht weniger stabil, als die kristalline Form, was zu einer Instabilität während der Lagerung führen kann [160]. Im Gegensatz zur Sprühtrocknung setzt die Schmelzextrusion den Arzneistoff Risperidon intensivem thermischem Stress aus. Ferner erhöhen die Amorphie, als Folge der Risperidonmikronisierung und die hohe Risperidonlöslichkeit im geschmolzenen Polymer den Einfluss dieses Stresses. Schließlich stellt die ionisierende γ -Sterilisation einen zusätzlichen Stressfaktor für das risperidonhaltige Produkt dar. In diesem Kapitel werden die thermischen und die chemischen Stabilitäten des Risperidons besprochen. Das Verhalten des Risperidons bei der Mikronisierung bzw. seine Stabilität nach der Sterilisation bzw. während der Lagerung werden in den Kapiteln 8, 13 und 14 diskutiert.

5.4.1. Evaluierung der früheren Stressmethoden für den Arzneistoff Risperidon

In der Literatur wurden der Arzneistoff Risperidon und sein aktiver Metabolit Paliperidon auf verschiedene Art und Weise gestresst. Die Stressbedingungen wurden willkürlich ausgewählt. Sawant und Barge haben Paliperidon für den chemischen Stress in 0,2 N HCl und 0,2 N NaOH bei 80 °C für 24 h unter Rückfluss erhitzt und für den oxidativen Stress in 30% H₂O₂ bei der RT für 9 h gelegt. Für die photolytische Stressbelastung wurde Paliperidon im gelösten Zustand (in 0,01 N HCl, in 0,01 N NaOH und in Wasser) verwendet [147]. Dagegen setzten Jadhav et al. verdünntes H₂O₂ für die oxidative Stressbelastung und trockenes Paliperidon für die photolytische Behandlung ein. Nach Jadhav et al. zeigte Paliperidon eine hohe Stabilität nach der thermischen Stressbelastung bei 60 °C für 8 Tage bzw. nach der photolytischen Behandlung mit UV-Licht bei der RT für 10 Tage (Tabelle 9) [146].

Tabelle 9: Ergebnisse der Stressbehandlungen von Paliperidon nach [146]

Behandlung	Degradation [%]
Saure Behandlung mit konz. HCl für 4 h unter Rückfluss	25
Basische Behandlung mit 5M NaOH für 48 h unter Rückfluss	11
Oxidative Behandlung mit 6% H ₂ O ₂ für 25 min. bei RT	28
Thermische Behandlung im Trockenschrank für 8 Tagen bei 60°C	0
Photolytische Behandlung mit UV-Licht für 10 Tagen bei RT	0

Tomar et al. haben Risperidon chemisch mit 0,5 N HCl sowie 0,1 N NaOH unter Rückfluss für 3 h erhitzt und danach neutralisiert und in 3% H₂O₂ für 1h bei der RT gelegt. Für die thermische Belastung haben sie Risperidon bei 60 °C für einen Monat gestresst. Die Ergebnisse der H-NMR-Spektroskopie bzw. der HPLC zeigten das Vorhandensein von Risperidon-N-Oxid und 9-OH-Risperidon [168]. Bharathi et al. haben mit Hilfe der H-NMR-Spektroskopie die Struktur für ein thermisches bzw. photolytisches Degradationsprodukt erklärt. Außerdem haben sie einen Degradationsweg bezüglich einer Strukturumlagerung vorgestellt [169].

Nach Dedania et al. wies Risperidon gewisse Degradationen unter chemischen, thermischen und photolytischen Stressbedingungen auf [170]. Die Tabelle 10 gibt die Stressmethoden und die Degradationsprozente nach Dedania et al. an.

Tabelle 10: Ergebnisse der Stressbehandlungen von Risperidon nach [170]

Behandlung	Degradation [%]
Saure Behandlung mit 0,1 M HCl für 24 h bei RT	27
Alkalische Behandlung mit 0,1 M NaOH für 24 h bei RT	17,5
Oxidative Behandlung mit 3% H ₂ O ₂ für 6 h bei RT	100
Thermische Behandlung im Trockenschrank für 24 h bei 80°C	30
Photolytische Behandlung mit UV-Licht für 36 h bei RT	26,5

Die bereits genannten Beispiele für die Stressmethoden zeigen die Variabilität der ausgewählten Stressbedingungen und der ermittelten Ergebnisse. Außerdem kombinierte das Kochen unter Rückfluss in manchen Stressmethoden den thermischen Stress mit dem Chemischen.

Zusammenfassend ließ sich Risperidon, wie die Abbildung 18 zeigt, in den folgenden Stellen angreifen:

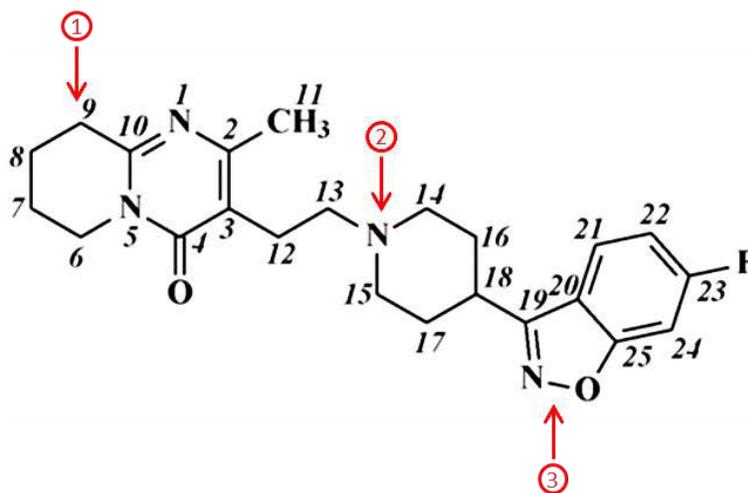


Abbildung 18: Allgemeine Interaktionspositionen von Risperidon beim Stressen

1. Chemischer Stress kann zur Hydroxylierung der Position 9 vom 6,7,8,9-Tetrahydropyridin-Ring führen [168, 169].
2. Oxidativer, thermischer oder photolytischer Stress können das Stickstoffatom im Piperidin-Ring oxidieren. Außerdem kann die Verbindung des Stickstoffes mit dem Kohlenstoff in der Position 13 getrennt werden [146, 147, 168, 171].
3. Thermischer, photolytischer sowie chemischer Stress kann den Isoxazol-Ring öffnen. Es folgen weitere Reaktionen wie Umlagerung, Trennung oder Oxidierung [147, 169].

5.4.2. Selbstentwickelte Stressmethoden für den Arzneistoff Risperidon

Die in dieser Arbeit verwendeten Herstellungsverfahren setzen den Arzneistoff Risperidon mehr oder weniger nur dem thermischen Stress aus. Deshalb wurde in diesem Kapitel nur die thermische Belastung für den verwendeten Arzneistoff Risperidon untersucht. Da die Mikronisierung und somit die Amorphisierung den Arzneistoff thermodynamisch weniger stabil machen, wurde die mikronisierte Form des Arzneistoffes Risperidon in den Stressmethoden verwendet.

5.4.2.1. Verhalten von Risperidon und seiner Mischung mit dem PLGA bei der thermischen Belastung

Der mikronisierte Arzneistoff Risperidon und seine physikalischen Mischungen mit PLGA 75:25, welche 20%, 40% und 60% Risperidon enthielten, wurden für die Untersuchung der Kristallinitätsänderung bei der thermischen Belastung in der Hochtemperaturzelle (HTC) der Röntgendiffraktometrie verwendet. Für die Bestimmung wurde der Bereich von 15–21 2 Theta ausgewählt, in die meisten Kristallinitätsänderungen vorgekommen sind. Alle Proben wurden mit unterschiedlichen Temperaturen für 30 min gelagert. Anschließend wurden ihre Kristallinitätsgraden unter den jeweiligen Temperaturen, nämlich bei 25 °C, 30 °C, 40 °C, 60 °C, 90 °C, 110 °C, 120 °C, 130 °C, 140 °C, 150 °C, 165 °C und 170 °C bestimmt. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu garantieren, wurde jede Messung, wie das Beispiel in der Abbildung 19 zeigt, zweimal durchgeführt.

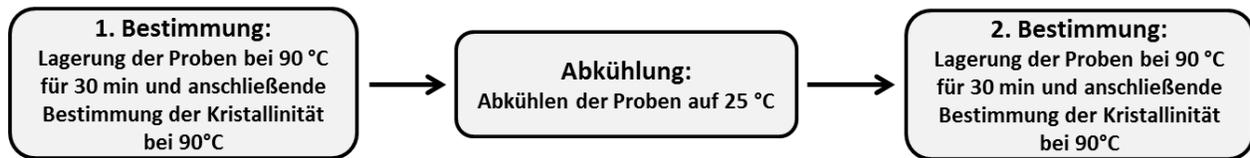


Abbildung 19: Beispiel für die Kristallinitätsbestimmung (HTC) der Proben bei 90 °C

Alle untersuchten Proben wiesen Kristallinitätsänderungen auf, welche von den Lagerungstemperaturen abhingen. Die Abbildung 20 gibt die Kristallinitätsänderungen vom mikronisierten Arzneistoff Risperidon und von seiner Mischung mit dem Polymer PLGA 75:25 als Beispiel an.

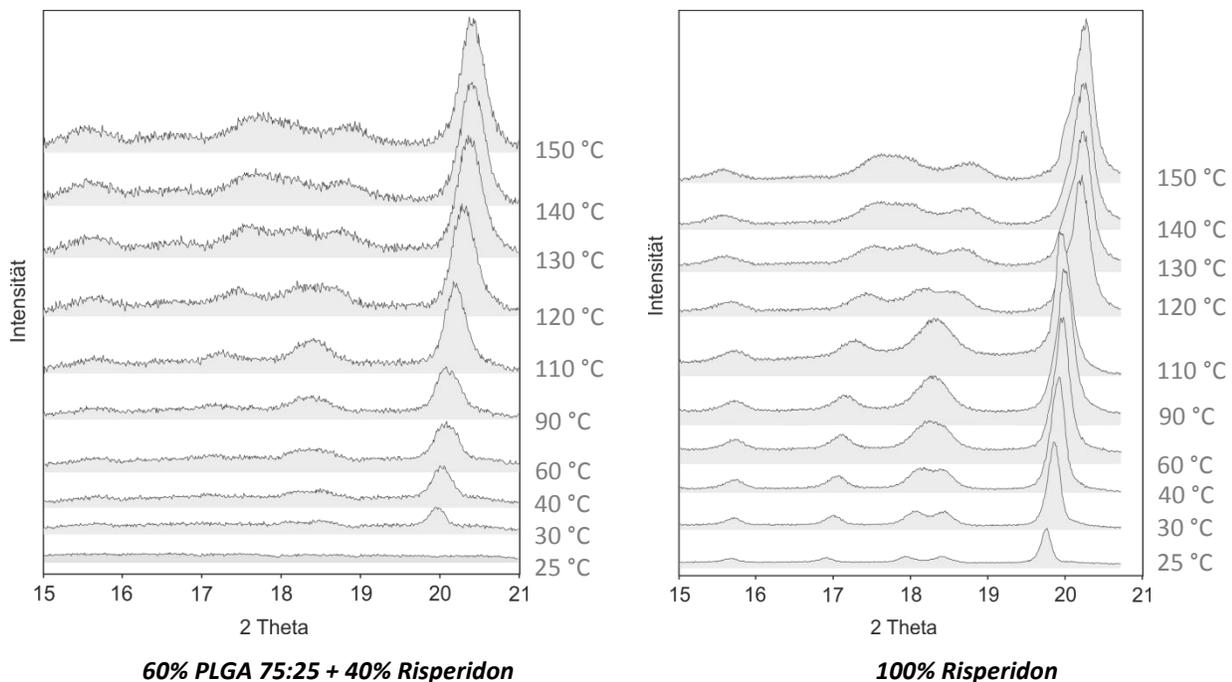
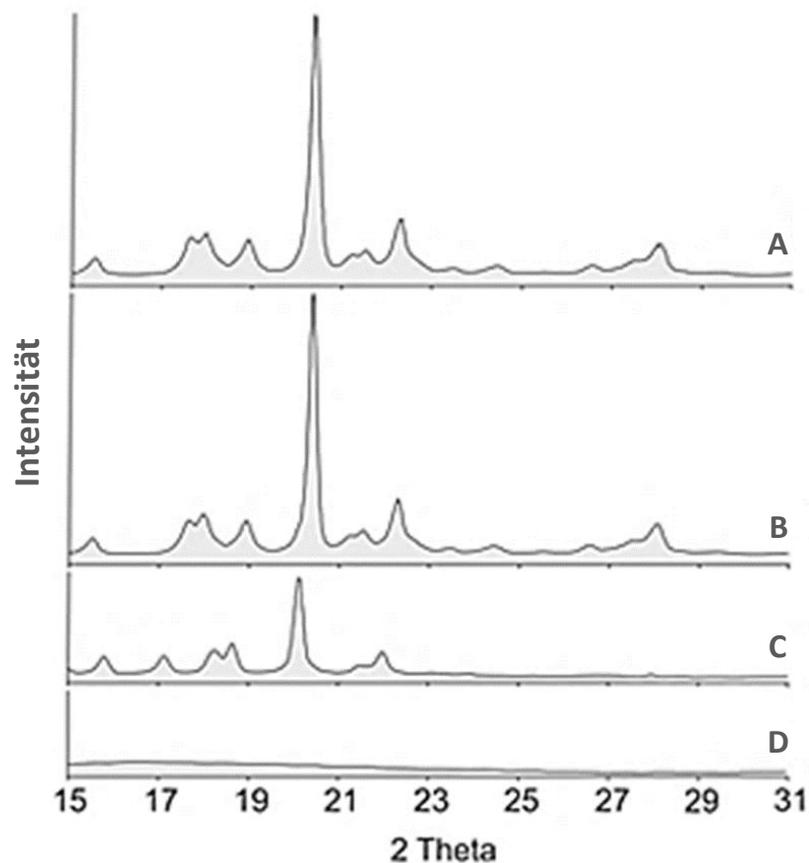


Abbildung 20: Röntgendiffraktogramme vom Risperidon und seiner physikalischen Mischung mit PLGA 75:25 im Bereich von 15–21 2 Theta bei den ausgewählten thermischen Bedingungen in der HTC

Für die Nachprüfung auf mögliche Reversibilität dieses Kristallinitätsverhaltens wurden die Proben nach der thermischen Belastung auf 25 °C abgekühlt und bei der entsprechenden Temperatur erneut untersucht. Die Diffraktogramme A, B, C und D in der Abbildung 21 geben das Kristallinitätsverhalten vom Risperidonpulver nach der Lagerung bei 25 °C, 150 °C, 165 °C und 170 °C an. Die Abbildung zeigt, dass die Kristallinitätsänderung von Risperidon bei der Lagerung bis zu 150 °C reversibel war. Diese Reversibilität zeichnet sich durch den gleichen Kristallinitätsgrad

von Risperidon nach der Lagerung bei 25 °C, d.h. nicht thermisch belastet (Diffraktogramm A) bzw. nach der Lagerung bei 150 °C für 60 min und dem anschließenden Abkühlen (Diffraktogramm B) aus. Erst bei der Lagerung bei 165 °C wird diese Kristallinitätsänderung nicht mehr reversibel, so dass das Diffraktogramm vom abgekühlten Arzneistoff nach der Lagerung bei 165 °C einen wesentlichen Anteil an Kristallinität verloren hat (Diffraktogramm C). Nach der Lagerung bei 170 °C ging die Kristallinität von Risperidon komplett verloren (Diffraktogramm D). Dieses Verhalten war zu erwarten, weil der Schmelzpunkt vom Risperidon, je nach Modifikation, im Bereich von 170–176 °C liegt [157].



- A:** Nicht gestresstes mikronisiertes Risperidon (Lagerung bei 25 °C für 1h)
- B:** Bei 150 °C für 60 min gestresstes mikronisiertes Risperidon nach dem Abkühlen auf 25 °C
- C:** Bei 165 °C für 60 min gestresstes mikronisiertes Risperidon nach dem Abkühlen auf 25 °C
- D:** Bei 170 °C für 60 min gestresstes mikronisiertes Risperidon nach dem Abkühlen auf 25 °C

Abbildung 21: Röntgendiffraktogramme des thermisch belasteten Risperidonpulvers im Bereich von 15-31 2 Theta nach dem Abkühlen auf 25 °C

Zudem lag das verwendete Risperidon mikronisiert vor. Das führte zur Überlegung, dass für den Schmelzvorgang der amorphisierten, thermodynamisch weniger stabilen Anteile des Risperidons aufgrund der Mikronisierung [160] weniger Energie benötigt wurde, so dass diese amorphisierten Anteile während bzw. nach der einstündigen Lagerung bei 165 °C leichter schmolzen. Schließlich war das mikronisierte Risperidon nach der einstündigen Lagerung bei 170 °C komplett geschmolzen. Das Teilschmelzen bei 165 °C bzw. das Komplettschmelzen bei 170 °C erklären die Irreversibilität der Kristallinitätsabnahme bei der Lagerung von Risperidon bei 165 °C und bei 170 °C. Der Arzneistoff Risperidon ist im geschmolzenen Zustand degradations- bzw. oxidationsempfindlich, insbesondere beim Kontakt mit dem Luftsauerstoff. Die Abbildung 22 veranschaulicht das Farbverhalten des mikronisierten Arzneistoffes Risperidon auf einer Heizplatte kurz nach dem Schmelzen (Hintergrund hier ist eine handelsübliche Alu-Folie).



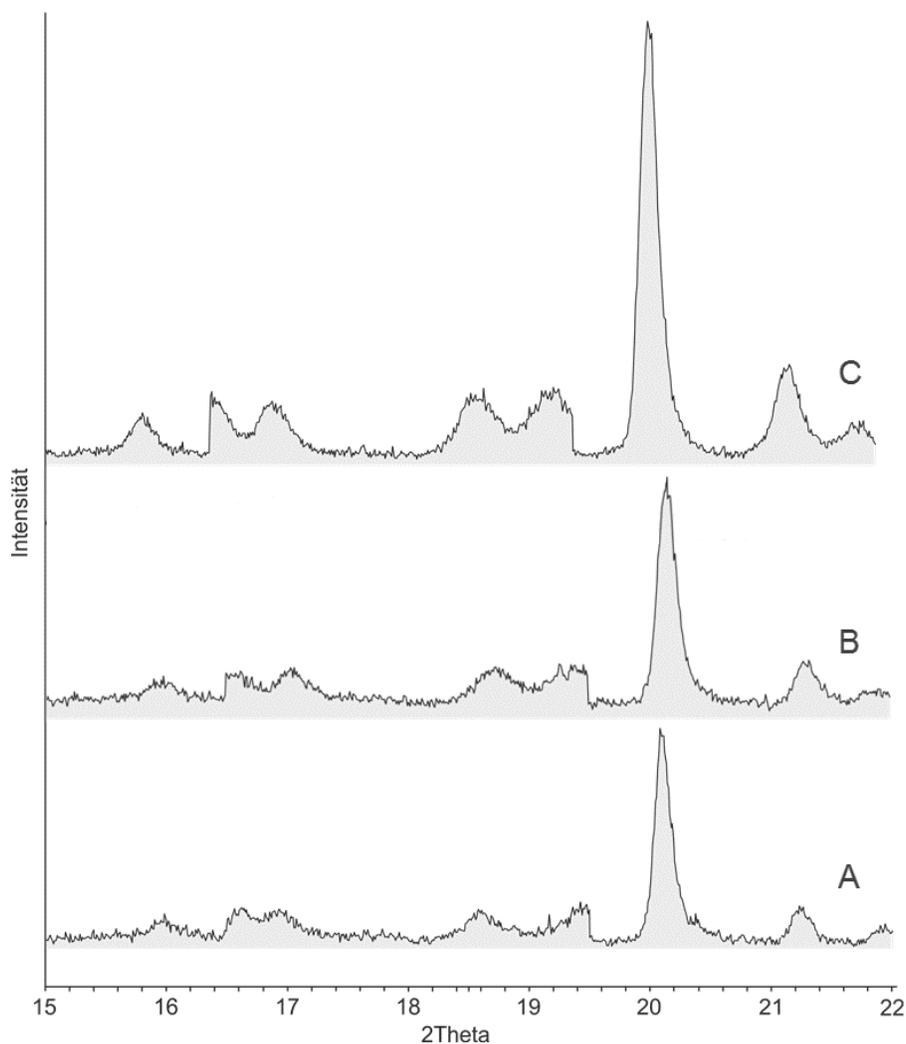
Abbildung 22: Farbverhalten des Arzneistoffes Risperidon direkt nach dem Schmelzen bei 170 °C auf einer Heizplatte

Für den Farbumschlag können Oxidation- und/oder Umlagerungsreaktionen verantwortlich gemacht werden. Es können also mehrere Abbauprodukte entstehen.

Die Reversibilität der Kristallinitätsänderung im Fall des mikronisierten Risperidonpulvers bei einer kurzfristigen thermischen Belastung bei 150 °C kann für die physikalischen Mischungen des Risperidons mit PLA/PLGA nicht gelten. Denn der Arzneistoff Risperidon neigt dazu, wie im zweiten Kapitel schon erwähnt wurde, sich ab bestimmten Prozessierungstemperaturen und Dauer im geschmolzenen Polymer zu lösen, bzw. mit diesem zu interagieren, was die Stabilität des Risperidons beeinträchtigt, bzw. seine Degradation fördert. Die Abbildung 23 gibt das Kris-

tallinitätsverhalten des Risperidons in seiner physikalischen Mischung mit PLGA 75:25 (40% Risperidon + 60% PLGA 75:25) vor und nach der thermischen Lagerung bei 130 °C für 30 min und 150 °C für 10 min und anschließendem Abkühlen auf 25 °C an.

Im Gegensatz zur Abbildung 21, welche auf die Reversibilität der Kristallinitätsänderung des Risperidonpulvers bei 150 °C hinweist (vergleiche Diffraktogramme A und B in der Abbildung 21), zeigt die Abbildung 23 eine kleine irreversible Kristallinitätsänderung des Risperidons (bei 22 2 Theta) nach der Lagerung der Mischung bei 150 °C für nur 10 min (Diffraktogramm C).



- A:** Nicht gestresste Mischung (Lagerung bei 25 °C)
- B:** Bei 130 °C für 30 min gestresste Mischung nach dem Abkühlen auf 25 °C
- C:** Bei 150 °C für 10 min gestresste Mischung nach dem Abkühlen auf 25 °C

Abbildung 23: Röntgendiffraktogramme der thermisch belasteten Mischung aus 40% Risperidon und 60% PLGA 75:25 im Bereich von 15–22 2 Theta nach dem Abkühlen auf 25 °C

Bemerkenswert ist die Kristallisationsänderung des Risperidons während des Erhitzens bis auf 150 °C, d.h. bis zu Temperaturen unter seinem Schmelzpunkt. Diese Kristallisationsänderung zeichnete sich durch eine kleine temperaturabhängige Zunahme in bestimmten Bereichen der Röntgendiffraktogramme -insbesondere bei 22 2 Theta- aus. Dieser Vorgang wurde sowohl beim Risperidon als Reinsubstanz als auch bei seinen physikalischen Mischungen mit PLGA 75:25 beobachtet (Abbildung 20), wobei er beim Erhitzen vom Risperidonpulver bis auf 150 °C für 60 min (Abbildung 21) bzw. von seinen Polymermischungen bis auf 130 °C für 30 min (Diffraktogramm B in der Abbildung 23) reversibel war. Eine Irreversibilität trat erst nach dem Erhitzen der physikalischen Risperidon-PLGA-Mischung auf 150 °C für 10 min auf.

Externe Einflussfaktoren, welche die Messergebnisse verfälschen können, sollen hier ausgeschlossen werden, weil das Gerät regelmäßig für korrekte Rasterung kalibriert wird und weil die Proben zeitnah und gleichmäßig (gleiche Probenmenge, gleiche Präparation der Proben, Vermessung der gesamten Probemenge) für korrekte Intensität präpariert werden. Außerdem wurden die Messungen mindestens zweimal durchgeführt.

Der Arzneistoff Risperidon weist in der Regel verschiedene Polymorphen auf (siehe Seite 29). Polymorphe Substanzen werden von den äußeren Bedingungen (Temperatur, Druck, Feuchtigkeit etc.) beeinflusst. Diese Tatsache kann eine Erklärung für dieses Phänomen sein, so dass die eingeführte Energie (hier Erhitzen) bestimmte temperaturabhängige Modifikationsumwandlungen im Kristallgitter des Risperidons verursachte.

Die Abnahme der thermischen Risperidonstabilität in seinen Mischungen mit dem PLGA hängt nicht nur von Temperatur und Dauer des Stresses, sondern auch von Art und Menge des Polymers in der Mischung ab. Abhängig von der Zusammensetzung und somit von den physikochemischen Eigenschaften des verwendeten Polymers und auch von seinem Mengenanteil in der Mischung sinkt die Schmelztemperatur des kristallinen Risperidons (T_m), weil das Polymer hier die Rolle einer Verunreinigung spielt, welche zu einer Schmelzpunktniedrigung des kristallinen Risperidons führt. Dies lässt sich durch die Dynamische Differenzkalorimetrie (Differential-Scanning-Calorimetry, DSC) erklären. Dafür wurden Mischungen aus dem Arzneistoff Risperidon und den Copolymeren PLGA 75:25 bzw. PLGA 50:50 mit verschiedenen Risperidonmengenantei-

len (40%, 60% und 80%) gefertigt und bei einer Heizrate von 10 K/min untersucht. Die Abbildung 24 veranschaulicht den Zusammenhang von Risperidon- T_m mit Art und Menge des Polymeres in der Mischung.

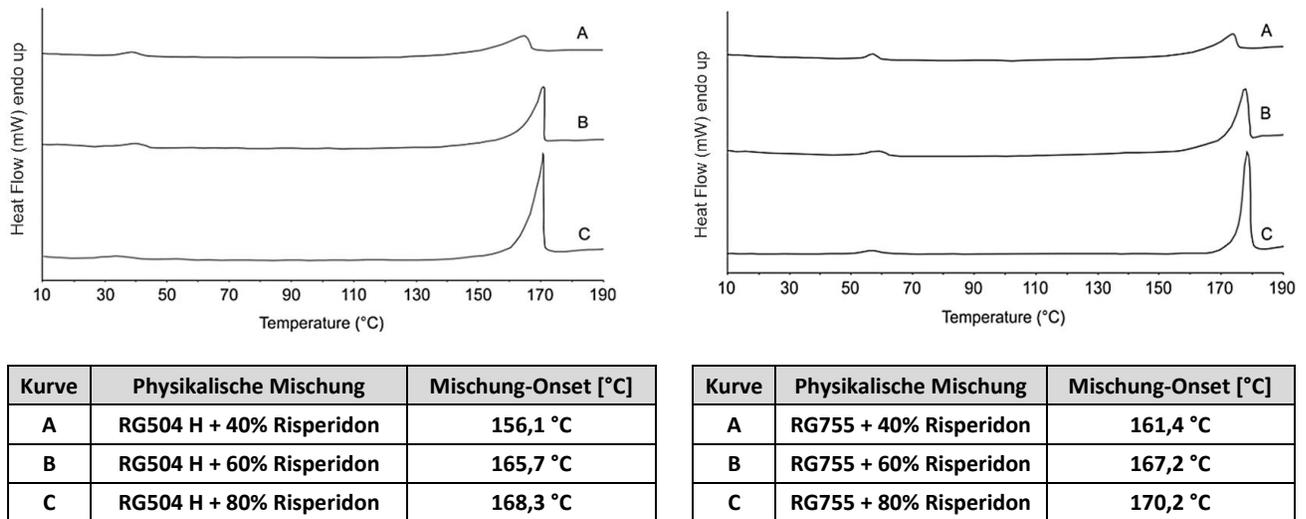


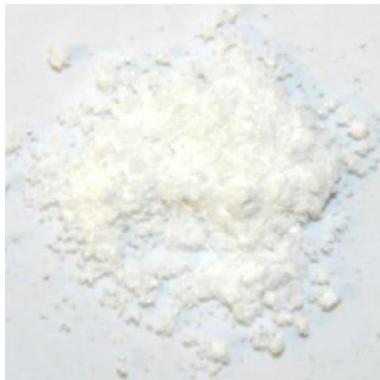
Abbildung 24: DSC-Verhalten vom Risperidon mit PLGA 50:50 (links) bzw. PLGA 75:25 (rechts)

Der Schmelzpunkt des Risperidons in den Mischungen sank mit der steigenden Menge der verwendeten Polymere, wobei die Erniedrigung von Risperidon- T_m in seinen Mischungen mit dem PLGA 50:50 (RG 504 H) deutlicher war. Das Polymer PLGA 50:50 (RG 504 H) weist aufgrund des höheren Glykolidanteils und der Säureendketten (siehe Seite 12) niedrigere T_g -Bereiche und höhere Feuchteempfindlichkeit als das Polymer PLGA 75:25 (RG 755) auf und lässt sich leichter schmelzen und somit mit dem Risperidon interagieren.

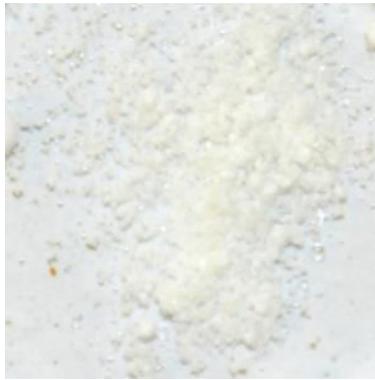
Auch andere Stoffe führen zu einer Erniedrigung von Risperidon- T_m in den Mischungen. Daniel et al. bewiesen den Einfluss der zugesetzten Hilfsstoffe, nämlich Magnesiumstearat, Laktose und MCC, auf das DSC-Verhalten des Risperidons, so dass sich der T_m des Risperidons -abhängig vom zugesetzten Hilfsstoff- im Bereich von 170,5–175,3 °C befand [157].

Für weitere Untersuchungen dieser Interaktion wurde die physikalische Mischung aus PLGA 75:25 mit 40% mikronisiertem Risperidon im Ofen bei verschiedenen Temperaturen von 40–170 °C für 10 min, 20 min und 30 min gelagert, um die Stärke des Farbumschlages als Maß

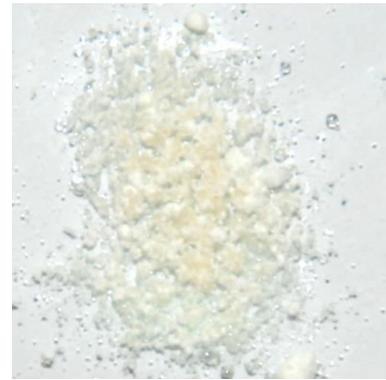
für mögliche Degradationen von Risperidon visuell zu bewerten. Die Abbildung 25 gibt Bilderbeispiele des Verhaltens der gelagerten Proben bei verschiedenen Temperaturen für 30 min an.



Bei 90 °C für 30 min



Bei 120 °C für 30 min



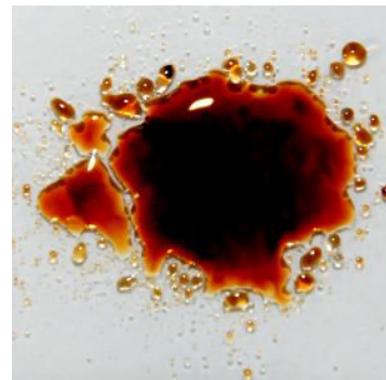
Bei 130 °C für 30 min



Bei 140 °C für 30 min



Bei 150 °C für 30 min



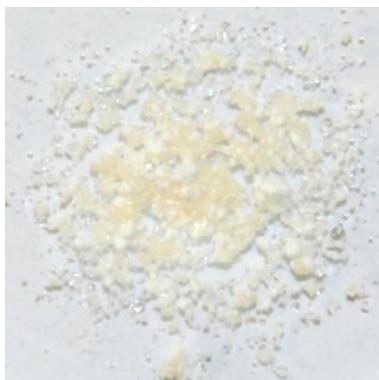
Bei 170 °C für 30 min

Abbildung 25: Das Verhalten einer physikalischen Mischung aus PLGA 75:25 mit 40% Risperidon nach einer thermischen Belastung im Ofen für 30 min bei verschiedenen Temperaturen

Die visuellen Betrachtungen zeigten eine gute thermische Stabilität des Risperidons für kurze Zeit trotz des Luftsauerstoffes. Jedoch bestätigten diese visuellen Betrachtungen die Interaktion des Risperidons mit dem geschmolzenen Polymer, weil eine leichte Verdunklung der Mischung nach ihrer Lagerung bei Temperaturen ab 130 °C für 30 min und ab 150 °C für 10 min sich bemerkbar machte. Die Abbildung 25 zeigt einen mit der Temperatur steigenden Farbumschlag, als Maß für eine mögliche Degradation, von hellgelb nach der Lagerung bei 130 °C bis zu dunkelgelb nach der Lagerung bei 150 °C. Nach der Lagerung bei 170 °C für 30 min zeigte sich ein massiver Farbumschlag in dunkelrot. Eine dramatische Veränderung der Farbe nach der Lagerung bei 170 °C für 30 min kam wegen des Schmelzvorganges des Risperidons bei dieser Lage-

rungstemperatur zustande, so dass in diesem Fall die Interaktion zwischen der Polymerschmelze und dem stark oxidations- bzw. degradationsempfindlichen geschmolzenen Risperidon mehrfach verstärkt wurde (vergleiche die Abbildung 25 mit der Abbildung 22). Dieses Risperidonverhalten widerspricht seinem DSC-Verhalten nicht, wo Risperidon Schmelztemperaturen aufwies (Abbildung 24), da die Weise und Dauer der Risperidonprozessierung mittels der DSC kein komplettes Schmelzen des Risperidons erlaubten.

Diese Begründung lässt sich durch die Bilder in der Abbildung 26 bestätigen, welche die visuellen Betrachtungen für das Verhalten der physikalischen Mischung während ihrer Lagerung im Ofen bei 150 °C und 170 °C für drei Zeitpunkte angibt. In der Abbildung ist es klar zu sehen, dass der Arzneistoff Risperidon und das Polymer nach der Lagerung bei 170 °C für 20 min, im Gegensatz zur Lagerung bei 150 °C, komplett schmolzen, was ihre Interaktion verstärkte.



Bei 150 °C für 10 min



Bei 150 °C für 20 min



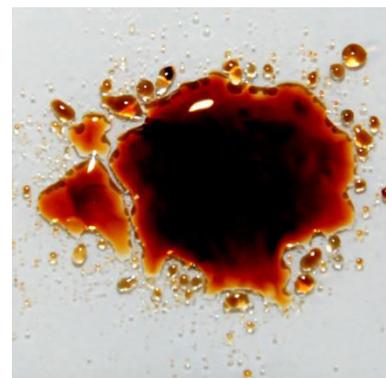
Bei 150 °C für 30 min



Bei 170 °C für 10 min



Bei 170 °C für 20 min



Bei 170 °C für 30 min

Abbildung 26: Vergleich des Verhaltens einer Mischung aus 60% PLGA 75:25 und 40% Risperidon während der thermischen Belastung im Ofen bei 150°C und 170°C für verschiedene Zeiten

5.4.2.2. Untersuchung des Risperidonverhaltens nach der thermischen Belastung mittels der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit eignet sich die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) zur Qualifizierung und Quantifizierung der Arzneistoffe aber auch ihrer Abbauprodukte.

Das Europäische Arzneibuch (Ph.Eur.) empfiehlt eine Methode für die Untersuchung der Verunreinigungen von Risperidon, die jedoch käufliche Referenzstandards für die Quantifizierung der bekannten Verunreinigungen benötigt [172]. In der Literatur sind wenige Methoden für die Untersuchung der Neben- bzw. Abbauprodukte von Risperidon veröffentlicht worden. Tomar et al. verwendeten die Ph.Eur.-Methode [Säule: Hypersil-BDS C18 (100 mm × 4,6 mm, 3,0 µm); Ammoniumacetat und Methanol im Gradientenprogramm; UV-Detektor] für den Nachweis von 9-OH-Risperidon und Risperidon-N-Oxid [168]. Dedania et al. verwendeten die Parameter [Säule: RP-C18 (250 mm x 4,6 mm); Methanol und Acetonitril; UV-Detektor] für den Nachweis von verschiedenen Abbauprodukten des Arzneistoffes Risperidon [170].

Mit ihrer Methode konnten Bharathi et al. dreizehn bekannte Verunreinigungen des Arzneistoffes Risperidon qualifizieren. Außerdem haben sie ein thermisches/photolytisches Degradationsprodukt vorgestellt und mit dieser Methode nachgewiesen [169]. Die Tabelle 11 auf der Seite 45 gibt diese Verunreinigungen und ihre absoluten Retentionszeiten (RZ_{absolut}) bzw. Retentionszeitdifferenzen ($RZ_{\text{Differenz}}$) zur Risperidonsretentionszeit ($RZ_{\text{Risperidon}}$) an (als Vereinfachung wurden hier die Verunreinigungen als Nebenprodukte genannt).

Die Untersuchung der thermischen Belastung des Arzneistoffes Risperidon wurde mit der Agilent-HPLC-Anlage (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) durchgeführt. Die Parameter der Methode nach Bharathi et al. wurden -mit Ausnahme der Trennsäule- verwendet, weil diese Methode nach ihren Angaben viele Neben- bzw. Abbauprodukte aufdecken kann [169]. Die Abbildung 27 auf der Seite 45 gibt die verwendeten Parameter an.

Tabelle 11: Retentionszeiten des Risperidons und der bekannten Verunreinigungen sowie des vorgeschlagenen thermischen/photolytischen Degradationsproduktes nach [169]

Peak	Absolute Retentionszeit [min]	Retentionszeitdifferenz [min] ($RZ_{\text{Differenz}} = RZ_{\text{absolut}} - RZ_{\text{Risperidon}}$)
Nebenprodukt I	9,5	-21,9
Nebenprodukt II:	14,7	-16,7
Nebenprodukt III:	20,3	-11,1
Therm./photo. Degradationsprodukt	21,7	-9,7
Nebenprodukt IV:	22,5	-8,9
Nebenprodukt V	25,3	-6,1
Nebenprodukt VI	26,3	-5,1
Nebenprodukte VII und VIII	30,6	-0,8
Risperidon	31,4	0,0
Nebenprodukt IX	32,1	0,7
Nebenprodukt X	36,2	4,8
Nebenprodukt XI	41,4	10,0
Nebenprodukt XII	46,7	15,3
Nebenprodukt XIII	48,1	16,7

(1): $RZ_{\text{Differenz}}$ mit negativem Wert gilt für Abbauprodukte, die ihre Peaks im Chromatogramm vor dem Risperidon-Peak erschienen

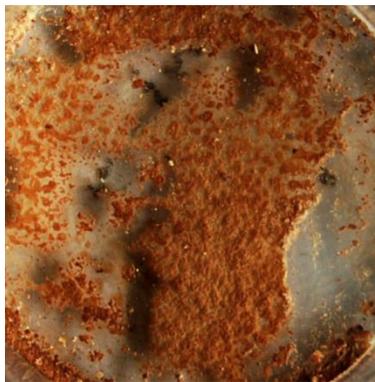
Stationäre Phase	Zorbax SB-C18 (4,6 mm x 75 mm, 3,5 μm) temperiert bei 45 °C
Mobile Phase	(A): 5,0 g Ammoniumacetat in 1000 ml Wasser (B): Methanol und Acetonitril im Verhältnis 80:20 $V_{\text{Methanol}}/V_{\text{Acetonitril}}$
Gradientenmodus	Zeit [min]/A:B [V/V]: $T_0/80:20$, $T_{15}/70:30$, $T_{25}/60:40$, $T_{35}/50:50$, $T_{45}/30:70$, $T_{50}/30:70$, $T_{51}/80:20$
Flussrate	0,8 ml/min
Detektion	UV-Detektor bei $\lambda = 260$ nm

Abbildung 27: HPLC-Parameter für die Untersuchung der thermischen Belastung des Risperidons

Um den Einfluss der thermischen Belastung auf das Risperidon zu charakterisieren, wurde der Arzneistoff Risperidon mit zwei unterschiedlichen Stressmethoden thermisch behandelt. In der ersten Stressmethode wurde der Arzneistoff Risperidon durch eine Heizplatte, die auf 190 °C gestellt war, bis zum Farbumschlag erhitzt. Davon wurden drei unterschiedlich gefärbte Exemplare mit drei Stressstufen gefertigt, wobei gelb für kurze, orange für mittlere und dunkelbraun für lange Belastung galt. Die zweite Stressmethode (Abbildung 28) beruhte auf der Stresslagerung des Arzneistoffes Risperidon im Ofen bei den Temperaturen 150 °C, 160 °C und 170 °C für jeweils 10 min, 20 min und 30 min.



Nach 10 min



Nach 20 min



Nach 30 min

Abbildung 28: Verhalten des Arzneistoffes Risperidon während der thermischen Belastung im Ofen bei 170 °C

Wie die Abbildung 28 zeigt, wies der Arzneistoff Risperidon im Zeitablauf der Lagerung bei 170 °C zeitabhängige Farbänderungen auf, welche auf mögliche Degradationen hinwiesen. Im Gegensatz dazu konnte man keine visuelle Farbänderung nach der Lagerung des Arzneistoffes bei 150 °C und 160 °C feststellen.

Mit der Verwendung der HPLC-Parameter in der Abbildung 27 wurde versucht, die Abbauprodukte des Risperidons nach der thermischen Belastung durch die beiden oben genannten Methoden zu charakterisieren.

Da keine Referenzsubstanzen für die Abbauprodukte vorhanden waren, wurde versucht, die Retentionszeiten der erhaltenen Peaks (Tabelle 12, Seite 48) mit den Retentionszeiten nach Bharathi et al. [169], die in der Tabelle 11 aufgelistet sind, zu vergleichen.

Die ermittelte Retentionszeit des Risperidons ($RZ_{\text{Risperidon}}$) kam, vermutlich aufgrund der Verwendung einer anderen Trennsäule, 3 min später als die nach Bharathi et al. erhaltene Risperidonsretentionszeit. Deswegen wurden die Retentionszeitdifferenzen ($RZ_{\text{Differenz}}$) zur Risperidonsretentionszeit ($RZ_{\text{Risperidon}}$), wie in der Gleichung (2), für den qualitativen Vergleich übernommen:

$$RZ_{\text{Differenz}} = RZ_{\text{absolut}} - RZ_{\text{Risperidon}} \quad (2)$$

Nach der Gleichung 2 weisen Abbauprodukte, die ihre Peaks vor dem Risperidon-Peak erscheinen, Retentionszeitdifferenzen mit negativen Werten auf. Dagegen gelten die positiven Retentionszeitdifferenzen für Abbauprodukte, die ihre Peaks nach dem Risperidon-Peak erscheinen (siehe Tabellen 11 und 12).

Für die quantitative Berechnung der prozentualen Degradationen wurden die erhaltenen Peakflächen-Verhältnisse, wie in der Gleichung (3), übernommen:

$$\text{Prozentuale Peakfläche [\%]} = \frac{\text{Peakfläche}}{\text{Summe der Peakflächen}} \times 100 \quad (3)$$

Die Tabelle 12 gibt die aus den thermisch belasteten Proben erhaltenen einzelnen prozentualen Peakflächen vom Risperidon und seinen Degradationsprodukten mit den absoluten Retentionszeiten bzw. Retentionszeitdifferenzen sowie die berechnete gesamte Degradation für jede Probe an (Abkürzungen: NP als Nebenprodukte, DP als das von Bharathi et al. vorgeschlagene therm./photo. Degradationsprodukt).

Tabelle 12: Ermittelte Retentionszeiten der detektierten Abbauprodukte bei beiden Stressmethoden

Relative Peakflächen [%]	NP I (NC-Trennung)	NP III (Oxidation) oder DP (Umlagerung nach Isoxazol-Ring-Öffnung)	NP V (Isoxazol-Ring-Öffnung)	Risperidon	Verschied. NP wie XII und XIII (Umlagerung nach Isoxazol-Ring-Öffnung)	Unbekannte Degradationsprodukte (gesamt)	Gesamte Degradation [%]
RZ _{absolut} ⁽¹⁾ [min]	12	22	28	34	47; 48; 49; 50; 52	31; 41; 42; 45	
RZ _{Differenz} ⁽²⁾ [min]	-22	-12	-6	0	+13; +14; +15; +16; +18	-3; +7; +8; +11	
Risperidon als Referenz				100,00			0,0
Heizplatte, gelb	0,01		0,01	99,52	0,12	0,34	0,5
Heizplatte, orange		11,85		82,61	0,54	5,0	17,4
Heizplatte, braun	0,11	13,05	0,19	82,10	1,9	2,65	17,9
Ofen, 150 °C, 30 min				99,90	0,02	0,08	0,1
Ofen, 160 °C, 30 min				99,83	0,03	0,14	0,2
Ofen, 170 °C, 10 min				99,43	0,19	0,38	0,6
Ofen, 170 °C, 20 min	0,12	0,28	0,04	97,62	0,64	1,3	2,4
Ofen, 170 °C, 30 min	0,71	2,04	0,27	92,90	1,91	2,17	7,1

(1): Selbst ermittelte Retentionszeiten (siehe Seite 47)

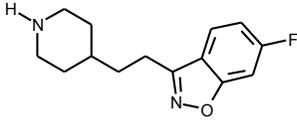
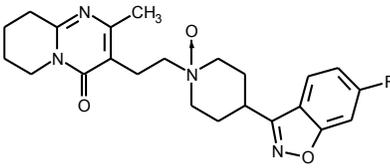
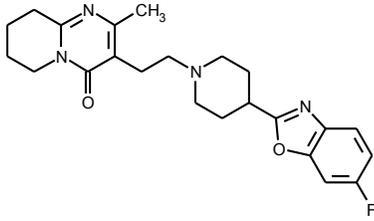
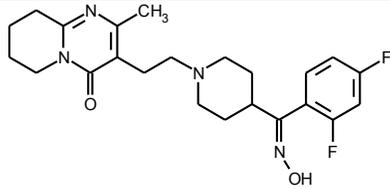
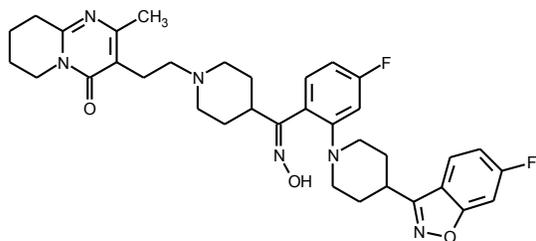
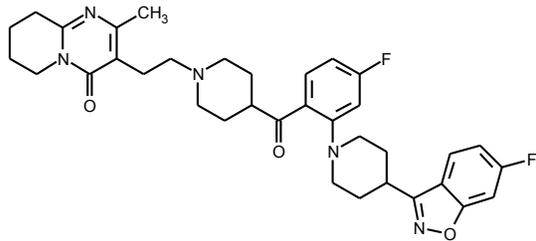
(2): RZ_{Differenz} mit negativem Wert gilt für Abbauprodukte, welche ihre Peaks im Chromatogramm nach dem Risperidon-Peak erschienen

Die Vergleiche der erhaltenen Retentionszeitdifferenzen aus der Tabelle 12 mit den Retentionszeitdifferenzen der Verunreinigungen sowie ihren Strukturformeln nach Bharathi et al. (Tabellen 11 und 13) wiesen auf Vermutungen der bei der thermischen Belastung gebildeten Strukturen und somit der Degradationswege hin.

Da es sich hier nur um eine thermische Belastung handelt, wurden nur Nebenprodukte der thermischen Degradationswege akzeptiert (siehe Abbildung 18). Zum Beispiel wurde das Nebenprodukt VI mit der RZ_{Differenz} = -5,1 min (Tabelle 11) ausgenommen, da es sich hier um eine Hydroxylierung in der Position 9 vom 6,7,8,9-Tetrahydropyridin-Ring handelt, was durch eine chemische Belastung entsteht.

Die Tabelle 13 fasst die vermuteten Degradationsprodukte des Risperidons in den beiden Stressmethoden zusammen.

Tabelle 13: Strukturformel der vermuteten Abbauprodukte des Risperidons in beiden Stressmethoden

Degradationsprodukt	Strukturformel nach [169]
Nebenprodukt I; (RZ _{Differenz} = -22 min) Hinweis auf eine Trennung der Stickstoff-Kohlenstoff-Verbindung in der Position 13	
Nebenprodukt III; (RZ _{Differenz} = -12 min) Hinweis auf eine Oxidation des Stickstoffatoms im Piperidin-Ring	
Therm./photo. Degradationsprodukt nach Bharathi et al.; (RZ _{Differenz} = -12 min) Hinweis auf eine Umlagerung nach der Öffnung des Isoxazol-Ringes	
Nebenprodukt V; (RZ _{Differenz} = -6 min) Hinweis auf eine Öffnung des Isoxazol-Ringes	
Verschiedene Nebenprodukte wie XII und XIII; (RZ _{Differenz} = +13 min, +14 min, +15 min, +16 min, +18 min) Hinweis auf verschiedene Umlagerungen nach der Öffnung des Isoxazol-Ringes	<p style="text-align: center;">Verunreinigung XII</p>  <p style="text-align: center;">Verunreinigung XIII</p> 
Unbekannte Degradationsprodukte (RZ _{Differenz} = -3 min, +7 min, +8 min, +11 min)	Unbekannt

5.5. Zusammenfassung

Anhand der Literatur konnten die thermisch empfindlichen Stellen in der chemischen Struktur des Risperidons festgestellt werden. Es handelte sich hier um Oxidations-, Trennungs- und Umlagerungsreaktionen. Die Untersuchungen des thermisch belasteten Risperidons wiesen auf eine gute Stabilität des reinen Risperidons nach der kurzfristigen thermischen Belastung hin. Allerdings wurde diese Stabilität durch die Interaktion mit dem geschmolzenen Polymer PLGA teilweise beeinträchtigt. Trotzdem zeigten die ermittelten Ergebnisse, dass die Herstellung von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten mittels der Schmelztechnik bzw. der Schmelzextrusion, womit die Arzneistoff-Polymer-Mischung kurzzeitig thermisch belastet wird, möglich ist (siehe Kapitel 8 und 9).

Durch die selbstentwickelten Stressmethoden und mit der weiterentwickelten HPLC-Methode nach [169] wurde versucht, das Degradationsverhalten des Risperidons während der thermischen Belastung zu qualifizieren und zu quantifizieren. Durch den Vergleich der ermittelten Retentionszeitdifferenzen mit den Literaturangaben wurden Abbauewege des Risperidons und Strukturen für die Abbauprodukte vorgestellt. Die durchgeführte HPLC-Methode wurde für die Beurteilung der hergestellten Mikrosphären und Implantate weiterverwendet (siehe Kapitel 10).

6. FESTE DISPERSIONEN ALS ARZNEIFORMEN

Das in PLGA eingebettete Risperidon kann entweder molekular dispergiert oder als amorphe sowie kristalline Phase vorliegen. Das Produkt liegt dann in Form einer festen Dispersion vor. Je nach Anzahl der Phasen im System kann die feste Dispersion eine amorphe feste Lösung oder eine glasartige feste Suspension sein. Der Begriff „Feste Dispersionen“ ist ein Sammelbegriff für disperse Systeme, welche aus mehreren Komponenten bestehen. Er umfasst neben Eutektika und amorphen Präzipitationen auch feste Lösungen und feste Suspensionen. Die Abbildung 29 gibt einen Überblick über die festen Dispersionen an [173, 174].

feste Dispersionen						
	Eutektika	amorphe Präzipitation in kristalli- ner Matrix	feste Lösung		feste Suspension	
			feste Lösung	glasartige feste Lösung	glasartige feste Suspension (kristalline feste Dispersion)	glasartige feste Suspension (amorphe feste Dispersion)
Arzneistoff	kristallin	amorph	molekular dispergiert	molekular dispergiert	kristallin	amorph
Matrixträger	kristallin	kristallin	kristallin	amorph	amorph	amorph
Phasen	1	2	1	1	2	2
Verhalten beim DSC	T_m	$T_g + T_m$	$1 \times T_m$	$1 \times T_g$	$T_g + T_m$	$2 \times T_g$

Abbildung 29: Die Zustandsoptionen fester Dispersionen, modifiziert nach [173] und [174]

Definitionsgemäß können feste Suspensionen und feste Lösungen basierend auf dem molekularen Zustand des Arzneistoffes in der Trägermatrix unterschieden werden [175, 176]. Amorphe feste Lösungen sind Einphasensysteme, die für die Löslichkeitsverbesserung erwünscht sind. Sie können z.B. durch die Schmelzextrusion oder durch die Sprühtrocknung von Lösungen, in denen

der Arzneistoff und das Polymer gelöst vorliegen, hergestellt werden [177]. Das DSC-Profil der amorphen festen Lösungen weist einen einzelnen Glasübergangsbereich (T_g) des entstehenden Produktes auf [174]. Feste Suspensionen sind zweiphasige Systeme, in denen der Arzneistoff in einer amorphen Polymermatrix dispergiert ist. Sie können z.B. durch die Schmelztechnik bzw. durch die Schmelzextrusion hergestellt werden. Je nach dem molekularen Energiezustand des Arzneistoffes (amorph/kristallin) im System wird bei den durch Schmelzextrusion bzw. Schmelztechnik hergestellten glasartigen festen Suspensionen zwischen kristallinen festen Suspensionen und amorphen festen Suspensionen unterschieden, wobei amorphe feste Suspensionen nur selten zutreffend sind. Denn sie ergeben sich nur in zwei Fällen:

1. Wenn der Arzneistoff in einem amorphen Zustand vorliegt und sich während der Extrusion nicht umkristallisiert.
2. Wenn der kristalline Arzneistoff während der Extrusion schmilzt, aber sich mit dem Polymer nicht mischen lässt und mit einer Geschwindigkeit gekühlt wird, welche die Arzneistoffrekristallisation nicht gestattet [173].

Während das DSC-Profil der kristallinen festen Suspensionen durch die Anwesenheit eines Schmelzpunkts (T_m) des kristallinen Arzneistoffes neben einem charakteristischen Glasübergangsbereich (T_g) des amorphen Polymers gekennzeichnet ist, weist ein DSC-Profil mit zwei Glasübergangsbereichen (T_g) auf eine amorphe feste Suspension hin, die dem amorphen Arzneistoff und dem amorphen Polymer entsprechen [174].

Die existierende physikalische Form des Arzneistoffes in einer festen Dispersion hat einen Einfluss auf die Stabilität, Löslichkeit und Bioverfügbarkeit der Produkte sowie auf ihr Freisetzungverhalten. Neben der Schmelzextrusion, der Schmelztechnik und der Sprühtrocknung stehen auch andere Techniken zur Herstellung von festen Dispersionen zur Verfügung wie z.B. Mitverdampfung, Mitfällung, Gefriertrocknung, Walzmischen und Co-Mahlen [178, 179, 180, 181, 182, 183].

7. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA-MIKROSPHÄREN DURCH DIE SPRÜHTROCKNUNG

7.1. Einführung

Die Sprühtrocknungstechnik wurde im Zeitraum vom 1870–1900 entwickelt. Während des Zweiten Weltkrieges spielte die Sprühtrocknung eine wichtige Rolle in der Trocknung von Lebensmitteln und lebensnotwendigen Materialien, um das Transportgewicht und die Kosten zu reduzieren [127]. Heute ist die Sprühtrocknung eine nicht mehr wegzudenkende Technik in vielen Industriebereichen wie in der Lebensmittelindustrie (Milchpulver, löslicher Kaffee), Waschmittelindustrie sowie in der Pharmazie.

7.2. Sprühtrocknungsanlagen

Die Vielfältigkeit und Flexibilität in Design und Anwendung lassen sich die Sprühtrockner in verschiedene Kategorien unterteilen [127]:

7.2.1. Abgrenzung nach Gasstromrichtung

Hier unterscheidet man zwischen Sprühtrockner mit Gleich-, Gegen- und Mischstrom. Bei der **Gleichstromtechnik** wird das Aerosol in das heiße Gas geleitet, das in den Trockner eintritt und beide durchlaufen den Sprühturm in derselben Richtung. In der **Gegenstromtechnik** ist der Zerstäuber an der oberen Seite des Trockners angeordnet und das Gas tritt von der unteren Seite des Trockners ein. Sprühtrockner mit **Mischstromtechnik** kombinieren den Gleich- und den Gegenstrom. In einem Mischstromsprühtrockner tritt das Gas von der oberen Seite ein und der Zerstäuber befindet sich an der unteren Seite des Sprühtrockners.

7.2.2. Abgrenzung nach Sprühturmlage

Die meisten Sprühtrockner sind vertikal gebaut. Zu den Herstellern der **vertikalen Sprühtrockner** gehören Stork, Büchi, Niro und APV Anhydro. Daneben sind platzsparende **horizontale Sprühtrockner** in der Lebensmittelindustrie zu finden.

7.2.3. Abgrenzung nach Trocknungsstufen

In vielen Fällen ist eine Sprühtrocknung thermolabiler oder hygroskopischer Stoffe mit den klassischen **einstufigen Sprühtrocknern** nicht befriedigend. Deshalb besitzen manche Anlagen mehrere nacheinander geschaltete Trocknungs- und Trennungsvorrichtungen für eine **zweistufige** oder **mehrstufige Sprühtrocknung**, welche milde Trocknungsparameter verwenden. Die Verwendung von niedrigen Einlass- und Austrittstemperaturen macht das Trocknen von Fetten, hygroskopischen und klebrigen Produkten erfolgreich. Diese Technik kann staubfreie und gut fließende Agglomerate erzeugen [184].

7.2.4. Kombinationen

Wirbel-Sprühtrockner kombinieren die Sprühtrocknungs- und die Wirbelschichttechnologie und eignen sich für die Trocknung klebriger und wärmeempfindlicher Stoffe [185].

FILTERMAT™-Sprühtrockner arbeiten mit niedrigen Austrittstemperaturen und enthalten ein Fließband an der unteren Seite der Anlage, welches das Trockengut transportiert. Sie werden häufig in der Lebensmittel- und der Milchindustrie für die Trocknung von fettreichen, zuckerbasierten Produkten eingesetzt [127].

7.3. Funktionsprinzip

Die drei grundlegenden Arbeitsschritte des Sprühtrocknungsverfahrens sind die Zerstäubung der Flüssigkeit in ein Spray, das Trocknen des Sprays durch Verdampfung der Flüssigkeit und die Trennung des getrockneten Produktes von der Trocknungsluft [125].

7.3.1. Zerstäubung der Flüssigkeit

Bei diesem Vorgang wird die Flüssigkeit in Tröpfchen zerrissen. Die Tröpfchen bilden ein Aerosol, welches optimale Bedingungen für die Verdampfung schafft [127]. Das Herz jedes Sprühtrockners ist der Zerstäuber (Düse). Der Zerstäuber muss fähig sein, die Sprühlösung in kleine Tröpfchen zu dispergieren, welche innerhalb des Trockners gut verteilt und mit dem heißen Gas vermischt werden sollten. Die erzeugten Tröpfchen dürfen weder so groß sein, dass sie unvollständig getrocknet werden und somit im Sprühturm verbleiben, noch so klein, dass sie durch den Zyklon nicht abgetrennt werden können [127]. Die Zerstäubung kann mittels Zweistoffdüsen mit Luftzerstäubungstechnik, luftloser Zerstäubungsdüsen, Druckdüsen, Rotations-scheiben oder Ultraschalldüsen durchgeführt werden [125, 127]. Zweistoffdüsen eignen sich zur Erzeugung von kleinen Partikeln für die Inhalationsprodukte und im Labormaßstab. Bei diesem Verfahren wird die Flüssigkeit mit niedrigen Strömungsgeschwindigkeiten bis zur Öffnung der Düse gepumpt. Aus einem Ringkanal, der sich um das Flüssigkeitsrohr befindet, tritt die Druckluft aus, welche die Flüssigkeit beschleunigt und zu einem Aerosol zerstäubt (Abbildung 30).

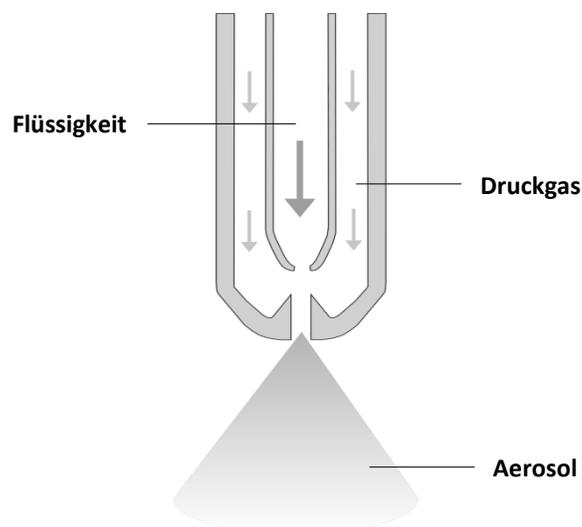


Abbildung 30: Schematische Darstellung der Zweistoffdüse

Design und Art der Zerstäubung können die Tröpfchengröße beeinflussen und somit zur Kontrolle der Teilchengrößenverteilung dienen. Bei dem Gleichstromverfahren wird die Düse an der Oberseite der Trocknungskammer positioniert und das Spray tritt in die Richtung des Gasstromes ein. Bei diesem Ansatz werden die Tröpfchen in ihrem feuchtesten Zustand den höchsten

Temperaturen ausgesetzt, was zu einer schnellen Verdampfung der Flüssigkeit führt. Dieses Verfahren eignet sich besonders für thermolabile Stoffe bzw. für Stoffe mit niedrigen Schmelztemperaturen/Glasübergangsbereichen, weil die Trocknungszeit bei 0,01–1 s liegt [121].

7.3.2. Trocknung des Sprays

Aufgrund der extrem großen Kontaktfläche des Aerosols mit dem Trocknungsgas verläuft das Verdampfen der Flüssigkeit sehr schnell. Die Trocknung geschieht in zwei Schritten:

1. Schritt: In der Sprühkammer (sog. Sprühturm) wird das Aerosol mit dem heißen Trocknungsgas in Kontakt gebracht, was zu einer Verdampfung von 95% der im Tröpfchen enthaltenen Flüssigkeit führt. Die Verdampfung verläuft in diesem Moment an der Tröpfchen-Oberfläche mit einer relativ konstanten Geschwindigkeit, weil es noch genügend Feuchtigkeit im Tröpfchen gibt, um die an der Oberfläche verdampfte Flüssigkeit zu ersetzen [186].

2. Schritt: Wenn im Tröpfchen nicht mehr genügend Feuchtigkeit vorhanden ist, bildet sich eine getrocknete Schicht an der Oberfläche. Die Schichtdicke nimmt während der Trocknung zu und die Trocknungsgeschwindigkeit hängt dann von der Diffusion der Feuchtigkeit durch die Schale ab [125].

7.3.3. Trennung des getrockneten Produktes

Die Trennung des Trocknungsgutes wird mit Hilfe eines Zyklons, eines elektrostatischen Abscheiders oder eines Beutelfilters stattfinden [127]. Labor- und Minisprühtrockner verwenden die Zyklon-Abscheidetechnik. Die Form des Zyklons übt eine zentrifugale Kraft auf die sprühtrockneten Teilchen und bringt sie ins Schleudern. Die Teilchen werden somit an die Wand des Auffangbehälters gedrückt und vom Trocknungsgas getrennt.

Das Trocknungssystem ist meistens ein offener Zyklus, wobei das Trocknungsgas (gewöhnlich Luft) nicht wieder zirkuliert, sondern in die Atmosphäre freigelassen wird. In der Industrie werden häufig Nasswäscher für die Reinigung und Kühlung des Trocknungsgases verwendet, so dass es in die Atmosphäre freigesetzt werden kann [127]. Wenn organische Lösungsmittel in Gegenwart von Sauerstoff erhitzt werden, steigt das Risiko für eine Entzündung und somit die Explosi-

ongefahr an. Deshalb wird beim Sprühtrocknen von organischen Flüssigkeiten ein geschlossener Zyklus in Gegenwart vom Stickstoff als Trocknungsgas verwendet. Hier wird das organische Lösungsmittel mit Hilfe eines Kondensators gesammelt und danach wiederverwendet [125, 187].

7.4. Durchführung der Sprühtrocknung

Für die Herstellung von sprühgetrockneten risperidonfreien und -haltigen PLA/PLGA-Mikrosphären wurde der Mini-Sprühtrockner B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Schweiz), welcher den Labormaßstab besitzt und dem Gleichstromprinzip folgt, eingesetzt. Der Sprühtrockner besteht aus einer Heizeinrichtung, einer Düse, einem Sprühturm als Trocknungskammer, Sensoren zur Messung der Eintritts- und Austrittstemperaturen, einem Hochleistungszyklon, einen Auffangbehälter, einen Filter und einen Aspirator. Der Aspirator produziert ein Vakuum für die Trennung des Produktes vom Luftstrom. Der Zyklon ist mit elektrisch leitfähigem Zirkoniumoxid beschichtet, um die elektrostatische Produkthaftung an seiner Innenwand zu verhindern. Die Abbildung 31 zeigt den schematischen Aufbau des Sprühtrockners.

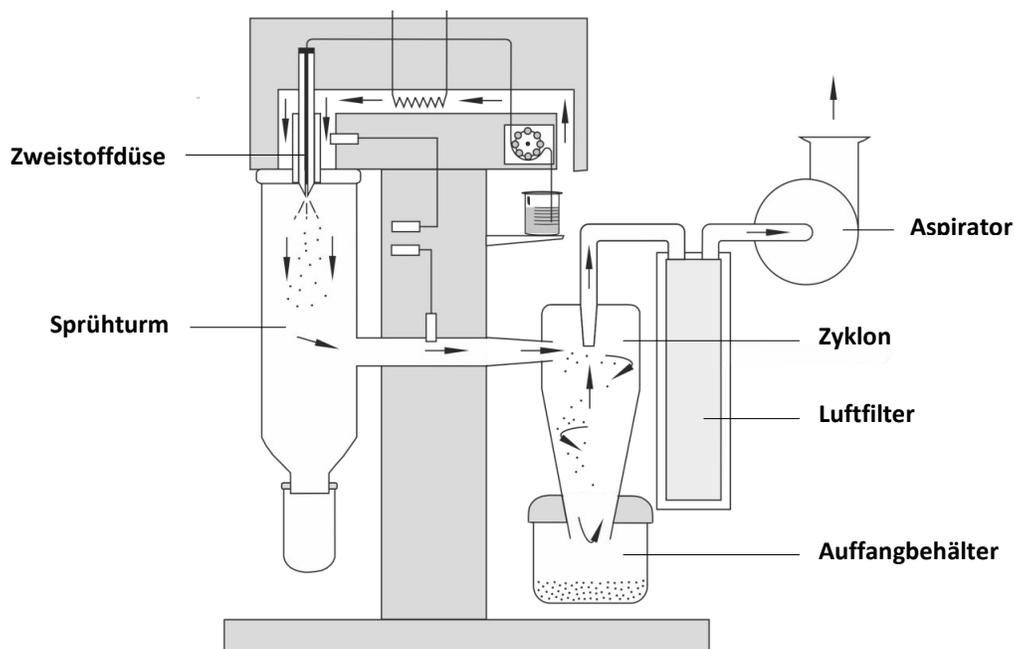


Abbildung 31: Schematischer Aufbau des Mini-Sprühtrockners B-290

Um möglichst große Mikrosphären herzustellen und eine Düsenverstopfung aufgrund der hohen Viskosität der Lösung zu umgehen, wurde eine Zweistoffdüse mit einem Durchmesser von 1,5 mm für die Sprühtrocknung verwendet. Die Arbeit wurde in zwei Schritten ausgeführt, wobei im ersten Schritt arzneistofffreie Mikropartikel für die Optimierung der Prozessparameter produziert wurden. Im zweiten Schritt erfolgte die Produktion von risperidonhaltigen Mikrosphären.

7.4.1. Dichlormethan als Lösungsmittel

Bei der Sprühtrocknung von brennbaren oder explosionsfördernden Lösungsmitteln besteht die Gefahr, dass sie wegen der Hitze im Sprühtrockner mit dem Luftsauerstoff explosive Gemische bilden. Dichlormethan ist selbst nicht brennbar aber es bildet jedoch mit der Luft explosive Gemische. Dichlormethan wird oft als Lösungsmittel für Polylaktide bzw. Polyglykolide verwendet. Es besitzt eine hohe Flüchtigkeit, was bei jedem Trocknungsverfahren wünschenswert ist [20, 127]. Jedoch ist Dichlormethan ein aggressives Lösungsmittel und kann die meisten Kunststoffarten auflösen, was ein großes Problem für alle herkömmlichen Schläuche auf dem Markt, die für die Peristaltikpumpe eingesetzt werden, darstellt. Nach Herstellerangaben gab es kein Dichlormethan-beständiges Schlauchmaterial für die Peristaltikpumpe. Die praktischen Vorversuche haben gezeigt, dass die herkömmlichen Schläuche sich während der Sprühtrocknung mit Dichlormethan erweichten und auflösten, so dass das Schlauchmaterial als weißes Pulver in den Auffangbehälter gelangte. Deshalb wurden Schläuche aus Fluorkarbon-Kautschuk (FKM, Viton™) für die Sprühtrocknung mit Dichlormethan eingesetzt. Es wurde festgestellt, dass diese Materialart gegen Dichlormethan beständig ist. Allerdings müssen die Schläuche recht dünn sein, um die nötige Flexibilität für die Pumpenfunktion aufzuweisen.

7.4.2. Optimierung der Prozessparameter durch Sprühtrocknung von arzneistofffreien Polymerlösungen

Die Tabelle 14 stellt Beispiele für die in der Literatur verwendeten Parameter dar.

Tabelle 14: Literatur-Beispiele für die verwendeten Parameter bei der Sprühtrocknung von PLA/PLGA

Autoren	Quelle	Flüssigkeitszusammensetzung	Einlass-temp.	Auslass-temp.	Aspiration	Pumpenrate	Sprühluftdurchsatz	Düse	PGV	Ausbeute
Clarke et al. 1998	[80]	2–10% PLGA75:25 bzw. PLA in EA	58–64 °C	40–46 °C	10 m ³ /min	–	600–700 NI/h	–	2–27 µm	–
Bain et al. 1999	[20]	0,6% Rifampicin + 3 % PLA in DCM	40 °C	35 °C	100%	3,5 ml/min.	600 NI/h	0,7 mm	1–20 µm	62%
Blanco-Prieto et al. 2000	[22]	Peptid + 5 % PLGA 50:50 bzw. PLA in DCM	50 °C	40 °C	40 m ³ /min	3 ml/min.	450 NI/h	0,7 mm	1–15 µm	70–78%
Wang und Wang 2002	[23]	1–3% PLGA 50:50 bzw. PLGA 75:25 in DCM	55 °C	40–46 °C	–	20%	700 NI/h	–	1–2 µm	30–40 %
Chaw et al. 2003	[24]	0,6% Physostigmin + 6% PLGA 75:25 bzw. PLGA 50:50 in EA	50–60 °C	40–50 °C	–	6 ml/min.	700 NI/h	0,7 mm	< 5 µm	–
Rivera et al. 2004	[28]	0,04% Fluconazol + 0,8% PLGA 50:50 in DCM	58 °C	37 °C	100%	25%	600 NI/h	–	7–22 µm	–
Blanco et al. 2005	[29]	0,2% 5-Fluoruracil + 1,8% PLGA 75:25 0,2% 5-Fluoruracil + 1,8% PLGA 50:50 0,2% 5-Fluoruracil + 1,8% PLA in DCM	62–66 °C	50–54 °C	–	5 ml/min.	700 NI/h	0,5 mm	1–2 µm	37–47%
Park et al. 2007	[35]	0,1% Hydrophober Farbstoff + 3% PLGA 50:50 in EA	55 °C	45–47 °C	100%	3,5 ml/min.	–	–	1–7 µm	–
Guerrero et al. 2008	[40]	2% ketotifen + 1,8% PLGA 50:50 bzw. PLA in DCM	63–66 °C	51–53 °C	–	5 ml/min.	700 NI/h	–	1–3 µm	–

Die Tabelle zeigt deutlich, dass die Einlasstemperaturen für PLGA 75:25, PLGA 50:50 und PLA annähernd ähnlich waren. Die produzierten Mikrosphären waren -wie zu erwarten- klein. Auch die schlechten Ausbeuten waren hier zu erwarten. Die großen Sprühgutverluste beim Sprühtrocknen von PLA/PLGA können entweder apparativ- bzw. stoffbedingt oder parameterbedingt sein. Apparativ- bzw. stoffbedingte Sprühgutverluste entstehen z.B. beim allmählichen Überhitzen des Zyklons bis zum T_g -Bereich des verwendeten Polymers während der Sprühtrocknung, so dass die fertig getrockneten Partikel an der Zyklonwand anhaften und miteinander einen Film bilden. Dieser Verlust an Ausbeute ist direkt proportional zu der Sprühzeit. Nicht optimal ausgewählte Parameter können auch eine Ursache für die schlechten Ausbeuten sein. Dazu zählen z.B. die nicht geeigneten Einlass- und die damit verbundenen Auslasstemperaturen. Zu hohe Einlass- bzw. Auslasstemperaturen führen zum Erweichen der produzierten Partikel oder beschleunigen das Überhitzen des Zyklons während der Sprühtrocknung. Dagegen führen zu niedrige Einlass- bzw. Auslasstemperaturen zu einer unzureichenden Trocknung der Partikel. Schließlich beeinträchtigt die Verwendung eines falschen Schlauchmaterials für die Peristaltikpumpe die Qualität des Sprühgutes und verursacht einen frühzeitigen Abbruch des Sprühprozesses.

Für die Entwicklung der Prozessparameter wurden Lösungen aus PLGA 75:25 in Dichlormethan mit verschiedenen Konzentrationen ausgehend von den Literaturparametern der Tabelle 14 sprühgetrocknet. Ziel der Optimierung war die Produktion von möglichst großen arzneistofffreien Mikrosphären mit möglichst guten Ausbeuten. Die Vorversuche zeigten, dass die Zweistoffdüse mit dem Durchmesser von 1,5 mm akzeptable Aerosole mit ziemlich großen Tröpfchen produziert hat. Auch eine milde externe Abkühlung des Zyklons während der Prozessoptimierung hat sich bewährt. Für die Optimierung wurden nur die Polymerkonzentration in DCM, die Einlasstemperatur und der Sprühluftdurchsatz in der Düse als variable Prozessparameter ausgewählt, da die Aspiration in den Vorversuchen keinen signifikanten Effekt auf die Ausbeute und auf die Partikelgröße zeigte. Zusätzlich wurde versucht, den Einfluss von höheren Einlasstemperaturen auf den Prozessverlauf zu untersuchen. So wurde versucht, die Einlasstemperaturen über den T_g -Bereich des Polymers mit der Hilfe von höheren Pumpraten zu kompensieren, um niedrigere Auslasstemperaturen zu erreichen. Die Prozessparameter wurden durch eine statistische Versuchsplanung mit Hilfe der Windows-basierte Software Design Ex-

pert™ ausgewertet. Als Ziele wurden die Ausbeute und die Partikelgrößenverteilung (PGV) festgesetzt. Für die Untersuchung der bereits genannten Variablen (Polymerkonzentration in DCM, Einlasstemperatur und Sprühluftdurchsatz in der Düse) wurden Two-Level-Designpläne mit zwei Zentralpunkten ausgewählt. Die Bestimmung der PGV wurde mit dem stoffsparenden HELOS-Küvettenmodul der Laserdiffraktometrie verwendet. Als Dispergiermedium wurde Miglyol 812 mit 0,1% Polysorbat 80 als Benetzungsmittel verwendet. Die sprühgetrockneten Mikrosphären wurden im Dispergiermedium suspendiert und anschließend im Ultraschallbad 30 s lang behandelt, um mögliche Agglomerate zu zerkleinern (siehe Seite 209). Die Abbildung 32 zeigt den Zusammenhang der Ausbeute mit den verwendeten Prozessparametern nach dem Konturmodell der Design Expert™-Software.

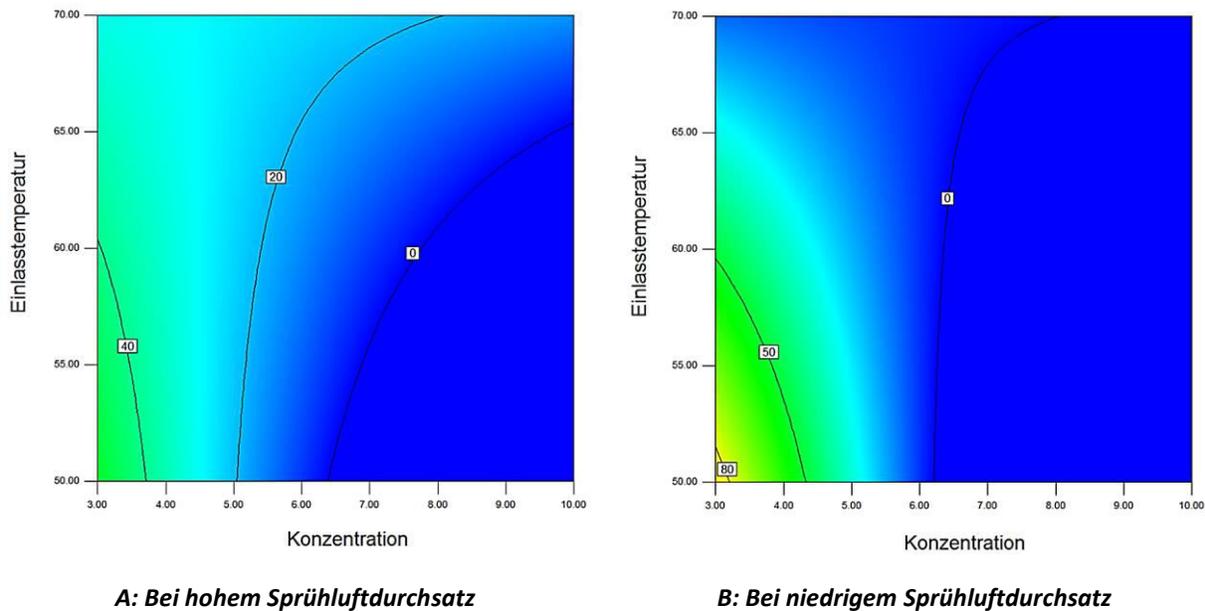


Abbildung 32: Prozessparametereinfluss auf die Ausbeute nach Design Expert™ (Ausbeutenzunahme von blau über grün zu gelb)

Der Vergleich der Diagramme A und B in der Abbildung 32 veranschaulicht den Vorteil der Sprühtrocknung von niedrigen Polymerkonzentrationen in DCM bei niedrigem Sprühluftdurchsatz in der Zweistoffdüse. Die Bewegung der zu sprühtrocknenden Aerosoltröpfchen wird nach ihrem Verlassen der Zweistoffdüse vom Sprühluftdurchsatz und von der Aspiration beeinflusst. Im Gegensatz zur Aspiration, welche die Bewegung der sprühgetrockneten Partikel in Richtung des Zyklons verursacht (Pfeile in der Abbildung 31), führt die Sprühluft -in Abhängigkeit von ihrem Durchsatz- zu einer Bewegung der Tröpfchen in verschiedenen Richtungen einschließlich in

Richtung der ziemlich heißen Sprühturmwand (Aerosolform in der Abbildung 30), was eine Verklebung vieler Partikel an der Sprühturmwand und somit eine Ausbeutenminderung verursacht. Experimentelle Durchführungen zeigten, dass niedrige Sprühluftdurchsätze in der Zweistoffdüse zu einer verminderten Bewegung der Aerosoltröpfchen in Richtung der Sprühturmwand und somit zu besseren Ausbeuten führten (Diagramm B in der Abbildung 32). Dagegen waren hohe Sprühluftdurchsätze für eine ausreichende Zerstäubung von hohen Polymerkonzentrationen in DCM, d.h. von Lösungen mit höherer Viskosität (Diagramm A in der Abbildung 32), notwendig. Zusätzlich zeigt die Abbildung 32 eine starke Abhängigkeit der Ausbeute von der Polymerkonzentration in DCM. Aus technischen Gründen war die verwendete Zweistoffdüse bei den bereitgestellten Sprühluftdurchsätzen nicht fähig, um eine ausreichende Zerstäubung von hohen Polymerkonzentrationen in DCM aufgrund der hohen Viskosität zu produzieren. Je nach Einlasstemperatur und Sprühluftdurchsatz war die praktische Sprühtrocknung der Polymerlösungen bei Polymerkonzentration ab 5% schwierig bis undurchführbar (blaue Flächen in der Abbildung 32). Das Sprühtrocknungsgut hat sich an der Wand des Sprühturmes abgeschieden. In der Regel beeinträchtigen eine hohe Viskosität der zu sprühenden Lösung und eine hohe Feststoffbelastung in der Lösung die Tröpfchenbildung. Wenn die Viskosität verringert wird, ist weniger Energie oder Sprühluftdurchsatz für die Zerstäubung erforderlich [127]. Dies bedeutet aber nicht, dass gute Ausbeuten immer mit sehr niedrigen Polymerkonzentrationen in DCM zusammenhängen, denn die Sprühtrocknung von stark verdünnten Lösungen ist auch mit Nachteilen verbunden, wie z.B. einer kleineren resultierenden Partikelgröße und vermehrtem Produktverlust aufgrund der verlängerten Sprühzeit. Optimale Polymerkonzentrationen in DCM hängen nicht nur von den übrigen Prozessparametern, sondern auch von der Zerstäubungstechnik und der Trocknungsbeschaffenheit ab. Die optimalen Polymerkonzentrationen in DCM mit den besten ermittelten Ausbeuten waren bei 3% (siehe auch Tabelle 15). Schließlich verdeutlichen beide Diagramme in der Abbildung den Vorteil, möglichst niedrige Einlasstemperaturen auszuwählen (grüne Flächen in der Abbildung 32), denn hohe Einlasstemperaturen können sowohl das Sprühgut als auch den Zyklon erhitzen, was mit der Zeit zu einer Filmbildung aus den fertig getrockneten Partikeln an der Zykloninnenwand und somit zu einer Ausbeutenminderung führt. Mit der Abbildung 32 kommt man zum Fazit, dass die Sprühtrocknung von niedrigen Polymerkonzentra-

tionen in DCM bei niedrigem Sprühluftdurchsatz und niedrigen Einlasstemperaturen zu deutlich besseren Ausbeuten führte.

Wie erwartet, wies die Partikelgröße weniger Abhängigkeit von der Einlasstemperatur und vom Sprühluftdurchsatz auf. Dagegen zeigten die Polymerkonzentrationen in DCM einen deutlichen Effekt auf die Partikelgröße. Im Allgemeinen führt die Erhöhung der Polymerkonzentration zur Erhöhung der Lösungsviskosität, was bei der Sprühtrocknung in größeren Mikrosphären resultiert. Allerdings soll erst festgestellt werden, ob die Sprühtrocknung von diesen Polymerkonzentrationen in der Lösung durchführbar und mit guten Ausbeuten verbunden ist. Chaw et al. fanden, dass niedrige Polymerlösungskonzentrationen bzw. Viskositäten in kleinen Mikrosphären resultierten, während höhere Konzentrationen bzw. Viskositäten zu größeren Mikrosphären führten [24]. Nach Clarke et al. führte die Viskositätserhöhung durch die Erhöhung der Polymerkonzentration in der Lösung von 2% auf 10% zur Verdopplung des 90%-Wertes der PGV (von 13 μm zu 27 μm) [80]. Jedoch gab es keine Angaben über die erzielten Ausbeuten.

Gemäß der ermittelten Ausbeuten und der laserdiffraktometrischen Partikelgrößenverteilungen (PGV) können die verwendeten Prozessparameter -wie es in der Tabelle 15 dargestellt ist- in drei Varianten zusammengefasst werden, wobei mit den Prozessparametern der dritten Variante weitaus größere Mikrosphären und höhere Ausbeuten erzielt werden konnten.

Tabelle 15: Parametervarianten für die Sprühtrocknung von Lösungen aus PLGA 75:25 in DCM (n=1 für jede Parameterkombination innerhalb einer Variante)

	Polymer-Konz. [%]	Pumprate [ml/min]	Einlass-temp. [°C]	Auslass-temp. [°C]	Aspiration ⁽¹⁾ [%]	Sprühluft ⁽²⁾ [NI/h]	Ausbeute [%]	Bereich der PGV ⁽³⁾ [μm]
1.	5–10	3–5	50–70	40–55	85–100	300–410	keine	$\bar{X}_{10} = 1,3$ $\bar{X}_{50} = 2,3$ $\bar{X}_{90} = 4,7$
						450–540	geringe	
2.	1–2	10	65–70	40–41	85–100	300–410	18–23	$\bar{X}_{10} = 1,0\text{--}1,1$ $\bar{X}_{50} = 1,9\text{--}2,1$ $\bar{X}_{90} = 4,0\text{--}4,2$
						450–540	18–21	
3.	3	2–3	50–51	40–42	85–100	300–410	75–80	$\bar{X}_{10} = 1,1\text{--}1,4$ $\bar{X}_{50} = 4,8\text{--}5,1$ $\bar{X}_{90} = 13,7\text{--}15,0$
						450–540	44–63	

(1): Aspiration: 85 % \triangleq 34 m³/h; 100 % \triangleq 40 m³/h (Betriebsanleitung von B-290)

(2): Anzeige der Rotameterskala für den Sprühluftdruck: 25–35 mm \triangleq 300–410 NI/h; 38–45 mm \triangleq 450–540 NI/h (Betriebsanleitung von B-290)

(3): Ermittelte PGV der ersten Variante gilt für das Produkt mit dem Sprühluftdurchsatz von 450–540 NI/h, da mit weniger Sprühluftdurchsatz die Sprühtrocknung nicht durchführbar war

Bemerkung: Jede Parametervariante in der Tabelle hier ist eine Gesamtheit von mehreren Parameterkombinationen, welche jeweils einmal ($n=1$) eingesetzt wurden.

Wie die Tabelle zeigt, war die Sprühtrocknung von Konzentrationen über 3% bei der ersten Variante schwierig, so dass die Lösung aufgrund ziemlich hoher Viskosität und für die Zerstäubung nicht ausreichender Energie (Sprühluftdurchsatz) keine optimale Zerstäubung und Trocknung des Sprühtrocknungsgutes aufwies. Das Sprühtrocknungsgut hat sich an der Wand des Sprühturmes abgeschieden und die Ausbeute war zu gering.

In der zweiten Variante wurde versucht, den Einfluss von höheren Einlasstemperaturen auf den Prozessverlauf zu untersuchen. So wurde versucht, die Einlasstemperaturen oberhalb des T_g -Bereiches des Polymers mit höheren Pumpraten zu kompensieren, um niedrige Auslasstemperaturen zu erreichen. Jedoch reichten die Einlasstemperaturen bei 65–70 °C für eine komplette Trocknung der geformten Mikrosphären nicht aus und das feuchte Sprühtrocknungsgut konnte den Auffangsbehälter nicht erreichen. Die Sprühtrocknung mit höheren Temperaturen über 70 °C kann, wegen des niedrigen T_g -Bereiches des Polymers, nicht durchgeführt werden [126]. Die praktische Bestimmung von T_g der verwendeten Polymere durch die Differenzkalorimetrie (DSC) zeigte, dass in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Polymere die T_g -Bereiche bei 42–55 °C lagen. Obwohl das Sprühtrocknungsprodukt aufgrund seiner schnellen Abkühlung eine Maximaltemperatur erreicht, die noch 15–20 K unter der resultierenden Auslasstemperatur des Gleichstromtrockners liegt [188], ist es empfehlenswert, dass die Auslasstemperaturen die Polymer- T_g -Bereiche nicht überschreiten. Mit Ausnahme der ersten Variante waren die Auslasstemperaturen im Bereich 40–42 °C. Die Auslasstemperaturen sollen bei der Sprühtrocknung von PLA/PLGA so niedrig gehalten werden, dass die Produktqualität nicht beeinträchtigt wird. Jedoch sollen sie für eine ausreichende Trocknung des Produktes sorgen. In vielen Fällen muss das Sprühtrocknungsgut weiteren Nachtrocknungsverfahren (z.B. Lagerung im Exsikkator) unterworfen werden, um die komplett Lösungsmittelfreiheit von den organischen Lösungsmitteln sicherzustellen [20, 23, 24, 40, 44], da sie zusätzlich zu ihrer Bedenklichkeit für die Gesundheit einen Weichmachereffekt auf PLA/PLGA ausüben [20, 29]. Die sprühgetrockneten Produkte zeigten nach einer 24-stündigen Vakuumlagerung keine signifikante Änderung an Gewicht.

Die Sprühtrocknung mit den Parametern der dritten Variante wies die höchsten Ausbeuten und die größten Mikrosphären auf.

7.4.3. Partikelgrößenverteilung und Partikelmorphologie

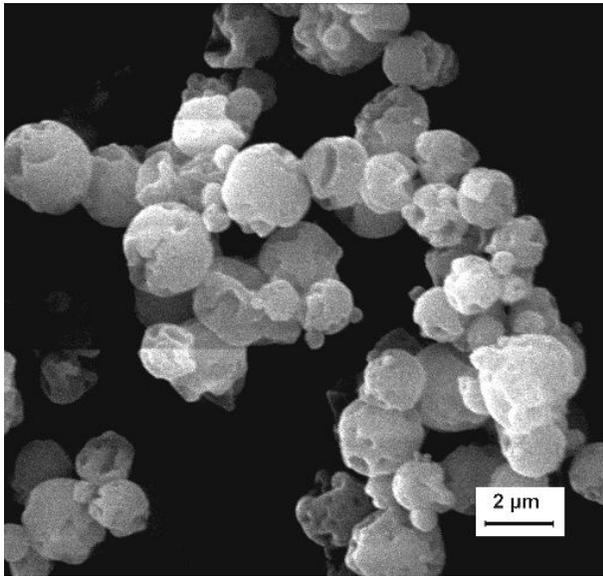
Apparaturgröße und Geometrie, Zerstäubungstechnik, Trocknungsgas sowie ausgewählte Trocknungsparameter beeinflussen Größe, Form, Dichte, Schichtdicke, Kristallinität und Restlösungsmittelgehalt der getrockneten Partikel. Die variablen Parameter der Sprühtrocknung sind in der Regel gut steuerbar. Das ermöglicht die Verbesserung der Partikeleigenschaften (Größe, Größenverteilung, Form, Morphologie und Dichte) aber auch der Pulvereigenschaften (Schüttdichte, Fließfähigkeit und Dispergierbarkeit) [187]. Morphologie und PGV stellen wichtige Qualitätsmerkmale der sprühgetrockneten Mikrosphären dar. Die Abbildung 33 zeigt einen morphologischen Vergleich der sprühgetrockneten Mikrosphären.

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wiesen eine deutliche Besserung in Größe und Morphologie der Mikrosphären, die mit den Prozessparametern der dritten Variante sprühgetrocknet wurden. Die Partikelgröße in den REM-Aufnahmen stimmte mit dem X_{50} -Wert der PGV in der Tabelle 15 überein.

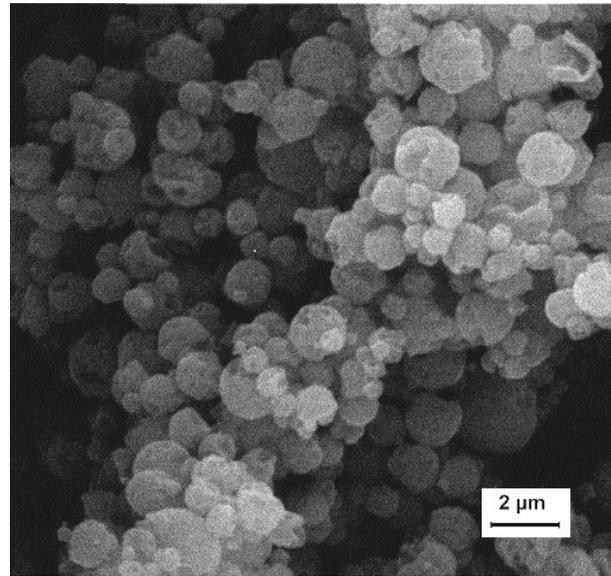
Obwohl es mit der Optimierung der Prozessparameter deutlich größere Mikrosphären produziert werden konnten, war die Größe der sprühgetrockneten Mikrosphären jedoch limitiert. Im Allgemeinen führt die Sprühtrocknung von Lösungen meistens zur Herstellung von amorphen, kleinen [125, 160], hohlen Mikrosphären [18]. Unabhängig von ihrer Morphologie werden die aus einer Lösung sprühgetrockneten Mikrosphären definitionsgemäß als feste Lösungen betrachtet, da sie aus einer Phase bestehen [44] (siehe Kapitel 6). In den REM-Aufnahmen ist deutlich zu sehen, dass die Mikrosphären der ersten und zweiten Varianten im Gegensatz zu der dritten Variante (Tabelle 15) eine unregelmäßige Oberfläche mit Löchern aufweisen. Dafür könnte die thermische Belastung des Sprühtrocknungsgutes verantwortlich sein.

Wie es in der Tabelle 15 steht, zeigte die Sprühtrocknung mit den Parametern der ersten und der zweiten Varianten ziemlich hohe Einlasstemperaturen. Höhere Einlasstemperaturen führen zu einer schnelleren Verdampfung, jedoch wird das Sprühtrocknungsgut einer höheren Tempe-

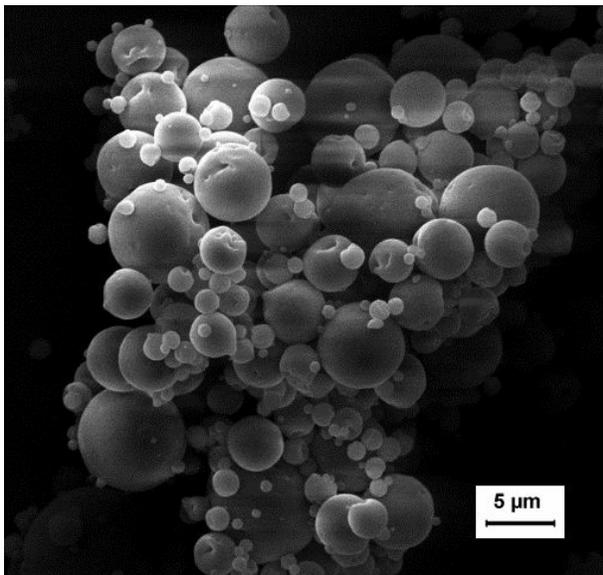
ratur ausgesetzt, was die chemischen/physikalischen Eigenschaften des wärmeempfindlichen Produktes beeinträchtigen kann [189].



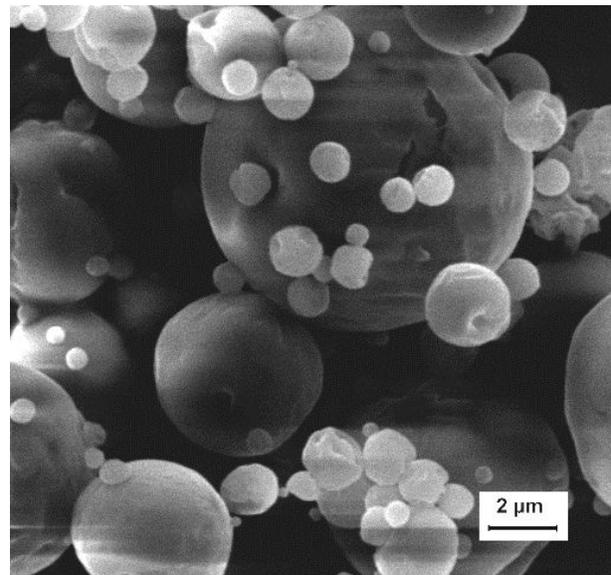
Produkt der 1. Variante [5000-fache Vergrößerung]



Produkt der 2. Variante [5000-fache Vergrößerung]



Produkt der 3. Variante [2000-fache Vergrößerung]



Produkt der 3. Variante [5000-fache Vergrößerung]

Abbildung 33: REM-Aufnahmen der produzierten Mikrosphären im Optimierungsverfahren

Eine Erhöhung der Einlasstemperatur führt nicht immer zu einer entsprechenden Auslasstemperaturerhöhung, wie es die erste Variante aufwies. Ein gutes Beispiel hierfür ist die niedrige Aus-

lasstemperatur in der zweiten Variante. In dieser Variante wurde die ziemlich hohe thermische Energie für die Verdampfung der hohen Flüssigkeitsmenge aufgebraucht. Deshalb betrachtet man die Wechselwirkungen der Prozessparameter als zusätzliche Einflussfaktoren für den Prozess [36]. In der Regel erzeugt die Sprühtrocknung von Polymerlösungen im Vergleich zu den anderen Verfahren kleine, eher sphärische Partikel mit einer engen PGV [54]. Allerdings sind die Partikel nicht immer sphärisch und können gewundene Oberflächen, eine Rauheit, Löcher und Hohlräume aufweisen [121]. Schließlich wiesen alle Varianten in der Tabelle 15 keinen signifikanten Unterschied in der Ausbeute und der PGV bei der Modifizierung der Luftabsaugung (Aspiration) zwischen 34 und 40 m³/h auf. Deshalb wurde die 100%ige Aspiration für den nächsten Schritt ausgewählt.

7.5. Herstellung von sprühgetrockneten risperidonhaltigen Mikrosphären

Für die Herstellung arzneistoffhaltiger Mikrosphären wurden die optimierten Parameter (Tabelle 15) übernommen. Dabei wurden 3%ige Lösungen aus den Polymeren RG 755 (PLGA 75:25), RG 504 (PLGA 50:50), RG 504 H (PLGA 50:50 und Säure als Endkette) und R 206 (PLA) mit jeweils 20% und 40% Risperidongehalt hergestellt.

Obwohl das Polymer R 206, aufgrund seiner sehr langen Degradationszeit, nicht im Bereich der kontrollierten Freisetzung eingesetzt wird, wurde es hier verwendet, um die Möglichkeit der Sprühtrocknung dieses Polymers zu prüfen (Siehe Tabelle 8, Seite 19).

Somit wurden 20% bzw. 40% Risperidon enthaltende Mikrosphären aus PLGA 75:25, PLGA 50:50 (Kettenende: Säure und Ester) und PLA hergestellt, deren Lösungen mit den gesetzten Parametern der dritten Variante problemlos sprühgetrocknet wurden.

Die sprühgetrockneten risperidonhaltigen Produkte zeigten ähnliche Morphologie und PGV wie die arzneistofffreien Produkte aus der dritten Variante. Die Abbildung 34 zeigt eine REM-Aufnahme für das sprühgetrocknete Produkt aus PLGA 75:25 mit 40%igem Risperidongehalt.

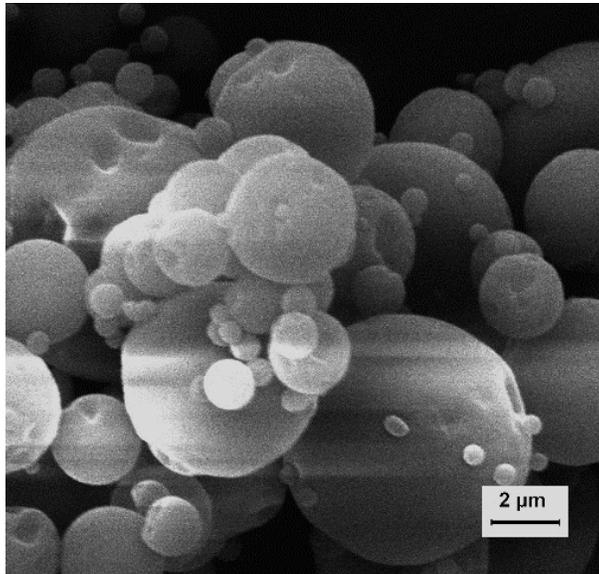
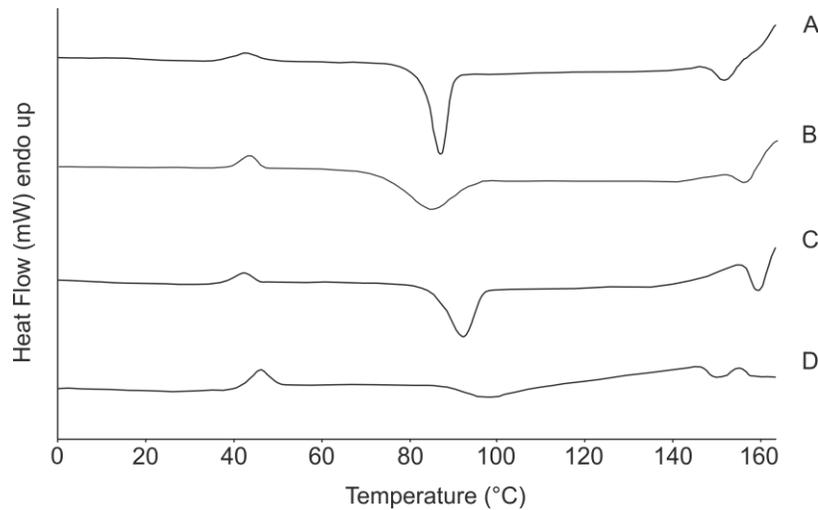


Abbildung 34: REM-Aufnahme der Sprühgetrockneten risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [5000-fache Vergrößerung]

7.6. Charakterisierung der sprühgetrockneten Mikrosphären

Analytische Untersuchungen der hergestellten Produkte erlauben die Bestimmung von verschiedenen Einflussfaktoren auf ihre physikochemischen Eigenschaften. Der Einfluss der Polymerzusammensetzungen kann untersucht werden, wenn die Produkte aus den Polymeren RG 755, RG 504 und R 206 S miteinander verglichen werden. Ein Vergleich der Produkte aus den Polymeren RG 504 und RG 504 H ermöglicht die Bestimmung des Einflusses der Endgruppen in den Polymerketten. Schließlich wird der Einfluss des Arzneistoffgehaltes erkannt, wenn alle Produkte mit 20%igem Risperidongehalt gegen jene mit 40%igem Risperidongehalt betrachtet werden. Das DSC-Verhalten (Abbildung 35) der sprühgetrockneten Produkte wies neben den endothermen T_g -Bereichen der verwendeten Polymere und gegebenenfalls der endothermen Schmelzdegradation der Mischung bei hohen Temperaturen auch ein exothermes Rekristallisationsverhalten des ursprünglich kristallinen Arzneistoffes Risperidon auf. Dieses Verhalten ist typisch für sprühgetrocknete Produkte, welche aus gelösten Komponenten entstehen und eine komplette Amorphie im Anschluss der Sprühtrocknung aufweisen. Die Glasübergangsbereiche des Poly-D,L-Laktids (R 206 S) und der PLGA-Copolymere (RG 504, RG 504 H und RG 755) stimmten mit den theoretischen Angaben überein. Die T_g -Bereiche der Copolymere stiegen -wie er-

wartet- mit ihren Laktid-Anteilen von RG 504 H bis RG 755 an (Siehe Tabelle 5, Seite 15 und Tabelle 8, Seite 19).



Kurve	Zusammensetzung	T _g -Onset [°C]	Rekristallisation-Onset [°C]
A	60% R 206 S + 40% Risperidon	36,1	83,1
B	60% RG 504 + 40% Risperidon	39,3	74,8
C	60% RG 504 H + 40% Risperidon	37,2	85,2
D	60% RG 755 + 40% Risperidon	42,6	90,4

Abbildung 35: DSC-Verhalten für die 40% risperidonhaltigen sprühtrockneten Produkte

7.7. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren

Sprühtrocknung von PLA/PLGA-Lösungen mittels des Mini-Sprühtrockners B-290 ergibt aufgrund des Prinzips der Zweistoffdüse recht kleine Mikrosphären. Für die Herstellung von größeren Mikrosphären sollen andere Düsenarten helfen. Mit Ablauf der Sprühtrocknungszeit erwärmt sich der Trennzyklon, was zur Verklebung der fertig getrockneten Partikel an der Innenwand des Zyklons führt.

Die Versuchsplanung der Sprühtrocknung spart Zeit und Material und hilft dabei einen klaren Blick über den Verlauf zu erzielen. Jedoch erleichtern die Vorkenntnisse die Versuchsplanung und sparen an Entwicklungsschritten.

Die Rasterelektronenmikroskopie ist ein unersetzliches Bildgebungsverfahren, bei dem mehrere tausendfache Vergrößerungen erreicht werden können. Allerdings ist die Vergrößerung materialabhängig und deshalb limitiert. Denn die Vergrößerung ist mit einer energetischen Belastung der untersuchten Probe verbunden. Z.B. die mehr als 5000fache Vergrößerung belastet die sprühgetrockneten PLGA-Mikrosphären und lässt sie mit der Zeit Schmelzen.

Die Differenzkalorimetrie ist eine empfindliche thermische Charakterisierungsmethode für die Detektion von Phasenumwandlungen einschließlich Schmelzen, Glasübergängen und Rekristallisation. Allerdings war ihre Verwendung für die Charakterisierung der risperidonhaltigen PLA/PLGA-Produkte aufgrund der Risperidon-PLGA-Interaktion limitiert.

Die Beurteilung der Laserdiffraktometrie ist im Kapitel 8 aufgeführt.

7.8. Zusammenfassung

Ein Mini-Sprühtrockner B-290 (Büchi, Flawil, Schweiz) wurde für die Herstellung risperidonhaltiger PLA/PLGA-Mikrosphären eingesetzt. Dafür wurden der Arzneistoff und das Polymer im halogenierten Lösungsmittel Dichlormethan gelöst. Im Anschluss wurden die Lösungen sprühgetrocknet. Durch eine Versuchsplanung mit Hilfe der Software Design Expert™ war es möglich, die Prozessparameter für die Sprühtrocknung von Lösungen aus verschiedenen Polymeren der PLA/PLGA zu optimieren und größere Mikrosphären mit guten Ausbeuten zu produzieren. Dabei erwiesen sich die Verwendung von dichlormethanbeständigen Schläuchen und die milde externe Abkühlung des Zyklons als vorteilhaft. Weitere Untersuchungen der hergestellten Produkte werden in den Kapiteln 10 und 11 ausführlich angegeben.

8. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHALTIGEN PLGA-IMPLANTATEN UND MIKROSPHÄREN DURCH DIE SCHMELZ-MAHL-TECHNIK

Wie der Name dieser Technik verrät, besteht diese aus zwei Schritten. Der erste Schritt umfasst die Herstellung von festen Suspensionen als Schmelze (siehe Kapitel 6), der Folgeschritt den der Zerkleinerung. Wie es im Kapitel 4 erwähnt wurde, kann die Schmelz-Mahl-Technik mit wenig Material durchgeführt werden. Neben der Schmelztechnik werden in diesem Kapitel die auch für das Kapitel 9 geltenden Mikronisierungs- und Mahlprozesse diskutiert.

8.1. Mikronisierung des Arzneistoffes Risperidon mittels der Luftstrahlmühle

Um eine bessere Verteilung in der festen Suspension zu erzielen, sollte der Arzneistoff Risperidon im ersten Schritt der Herstellung mikronisiert werden. Für das Mahlen können neben der Luftstrahlmühle auch andere Arten von Mühlen, wie z.B. Rotorschnell-, Hammer-, Stift- und Schwingmühlen, verwendet werden.

Für die Mikronisierung wurde die Ovalrohrstrahlmühle im Labormaßstab (Jet-O-Mizer 00, Fluid-Energy-Aljet, Plumsteadville, USA) eingesetzt. Die Strahlmühle eignet sich für das Mahlen von thermolabilen und harten Stoffen. Außerdem spart die Strahlmühle an Material, verursacht keine Produktverunreinigungen und kann unter den sterilen Bedingungen verwendet werden [190, 191, 192]. Jedoch zeigt das Produkt nach der Mikronisierung bestimmte Eigenschaften, welche in manchen Anwendungsgebieten als nachteilig betrachtet werden. So beeinflusst die starke mechanische Bearbeitung die Kristallinität, da amorphe Bereiche an der Oberfläche der Frakturkristalle entstehen können [193, 194]. Zudem führen Mikronisierungsprozesse zu kleinen und unregelmäßig geformten Partikeln mit erhöhtem Haftungsvermögen und zu Pulvern mit hochenergetischen Oberflächen bzw. schlechten Fließeigenschaften [195]. Darüber hinaus bietet dieses Verfahren nur eine begrenzte Kontrollmöglichkeit über wichtige Partikeleigenschaften wie Größe, Form und Morphologie [125].

8.1.1. Durchführung

Die Mikronisierung erfolgte mit Hilfe des Stickstoffes als inertes Mahlgas. Um eine hohe Mikronisierungseffizienz zu erzielen, wurde der Gasdruck in den Mahldüsen A und B auf 8 bar gestellt, was zur Erhöhung der Partikelgeschwindigkeit führt. Der Druck im Kammereinlass wurde um zwei bar höher als in den Mahldüsen gestellt, um das Mahlgut in Richtung der Mahlkammer zu zwingen. Aufgrund des Mahlprinzips der Luftstrahlmühle benötigt ein gutes Mahlergebnis eine Mindestkonzentration an Mahlgut. Deshalb wurde für eine genügende und gleichmäßige Mahlgutkonzentration während der Mikronisierung gesorgt. Der Arzneistoff Risperidon wurde in zwei Zyklen mikronisiert und die daraus resultierende PGV des Mahlgutes wurde betrachtet.

8.1.2. Betrachtung des Mahlgutes

Die Messergebnisse der laserdiffraktometrischen PGV von Risperidon vor und nach dem Mikronisierungsverfahren sind in der Abbildung 36 tabellarisch und anschaulich dargestellt.

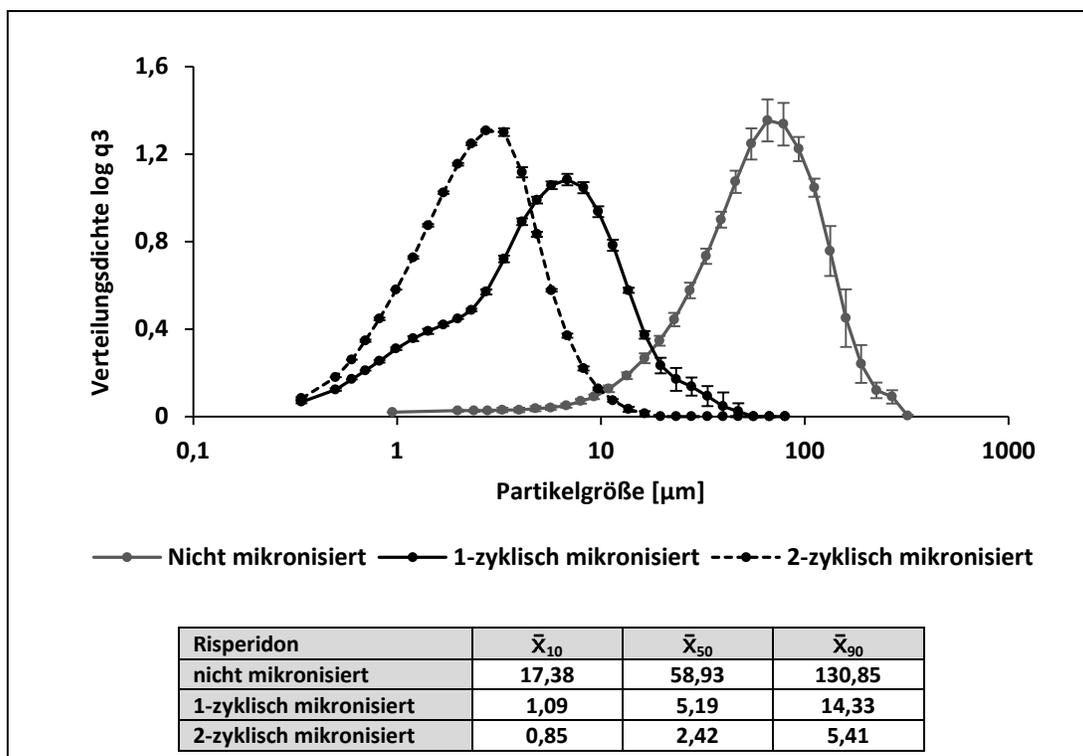


Abbildung 36: Laserdiffraktometrische PGV von Risperidon vor und nach der Mikronisierung (n=3, SD_{abs})

Für die Laserdiffraktometrische Partikelgrößenverteilung des Mahlgutes wurde das stoffsparende HELOS-Küvettenmodul ausgewählt. Als Dispergiermedium wurde Miglyol 812 mit 0,1% Polysorbat 80 als Netzmittel verwendet. Die Substanz wurde in das Dispergiermedium suspendiert und anschließend im Ultraschallbad 30 s lang behandelt, um mögliche Agglomerate zu zerkleinern (siehe Seite 209).

Wie die Abbildung 36 zeigt, wies die Mikronisierung mit der Luftstrahlmühle eine hohe Effizienz auf, so dass der Arzneistoff Risperidon nach einer 2-zyklischen Mikronisierung eine mittlere Partikelgröße von $2,4 \mu\text{m}$ aufwies.

Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Abbildung 37) des 2-zyklisch mikronisierten Arzneistoffes Risperidon bestätigte die Ergebnisse der Laserdiffraktometrie.

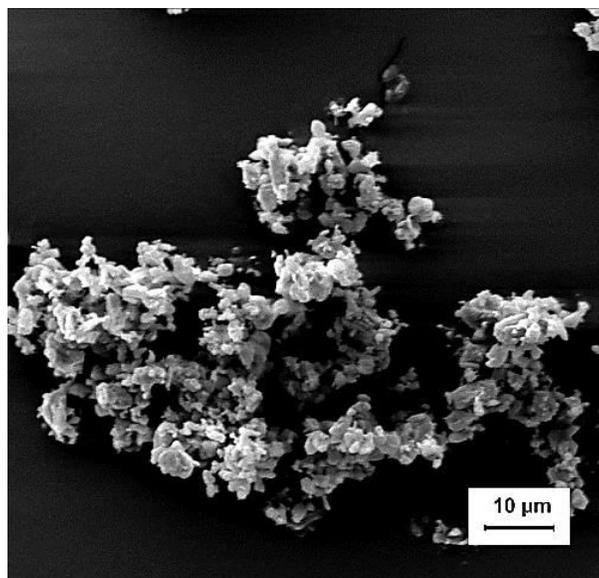


Abbildung 37: REM-Aufnahmen des Risperidons nach der 2-zyklischen Mikronisierung [1000-fache Vergrößerung]

Wie es im Kapitel 5 schon erwähnt wurde, führt die Mikronisierung eines Arzneistoffes zu einer Abnahme seiner Kristallinität. Die Kristallinitätsabnahme hängt vom Arzneistoff und vom Mikronisierungsverfahren ab. Die Abbildung 38 zeigt eine Abnahme der Intensität in einem bestimmten Bereich ($15-21 \text{ } 2 \text{ Theta}$) im Röntgendiffraktogramm des verwendeten Arzneistoffes Risperi-

don, was auf eine Abnahme seiner Kristallinität aufgrund der Entstehung amorpher Anteile hindeutete [196].

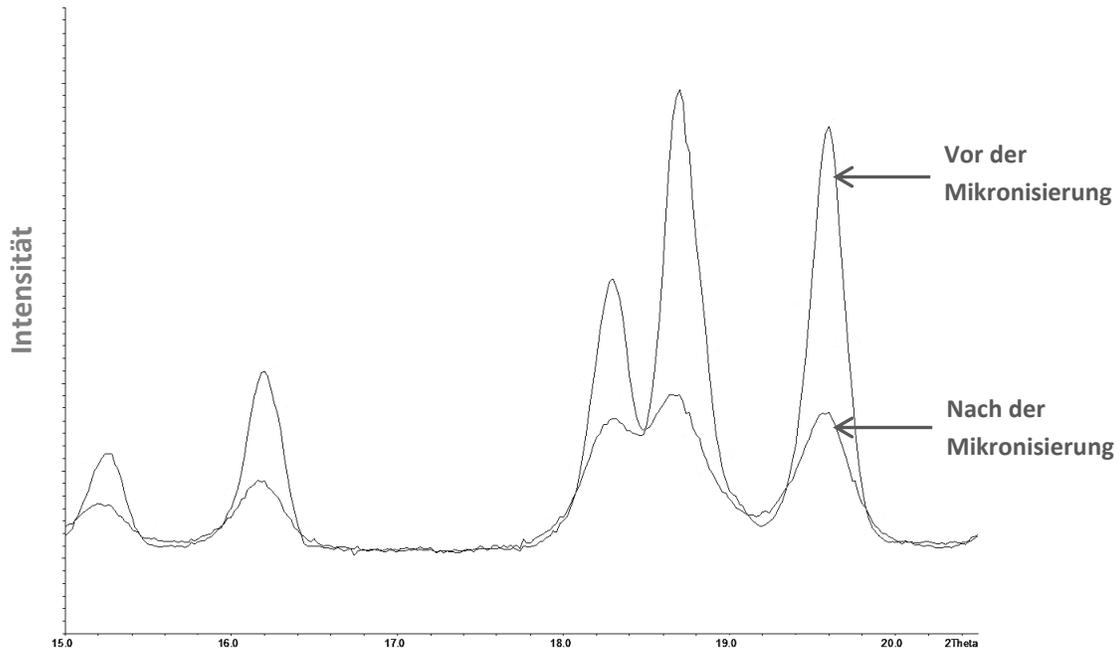


Abbildung 38: Röntgendiffraktogramme des Risperidons vor und nach der Mikronisierung

Diese amorphen Anteile sind in der Regel thermodynamisch instabiler als die kristallinen Anteile und können eine Schmelzpunktniedrigung verursachen, was die Interaktionsmöglichkeit mit dem Polymer während der Schmelztechnik bzw. der Schmelzextrusion erhöhen kann. Nach Kumar und Randhawa kann die prozessierungsbedingte Kristallinitätsänderung durch den Kristallinitätsindex quantifiziert oder abgeschätzt werden, welcher das Verhältnis der DSC-Peakenthalpien des Arzneistoffes vor und nach der Prozessierung beschreibt [197].

Das DSC-Verhalten des Risperidons in der Abbildung 39 mit der Heizrate von 10 K/min zeigte eine Abnahme des T_m -Onsets von 172,9 °C für das Risperidon vor der Mikronisierung (Kurve B) auf 172,4 °C für das Risperidon nach der Mikronisierung (Kurve A), jedoch keine signifikante Abnahme der Peakenthalpie nach der Mikronisierung.

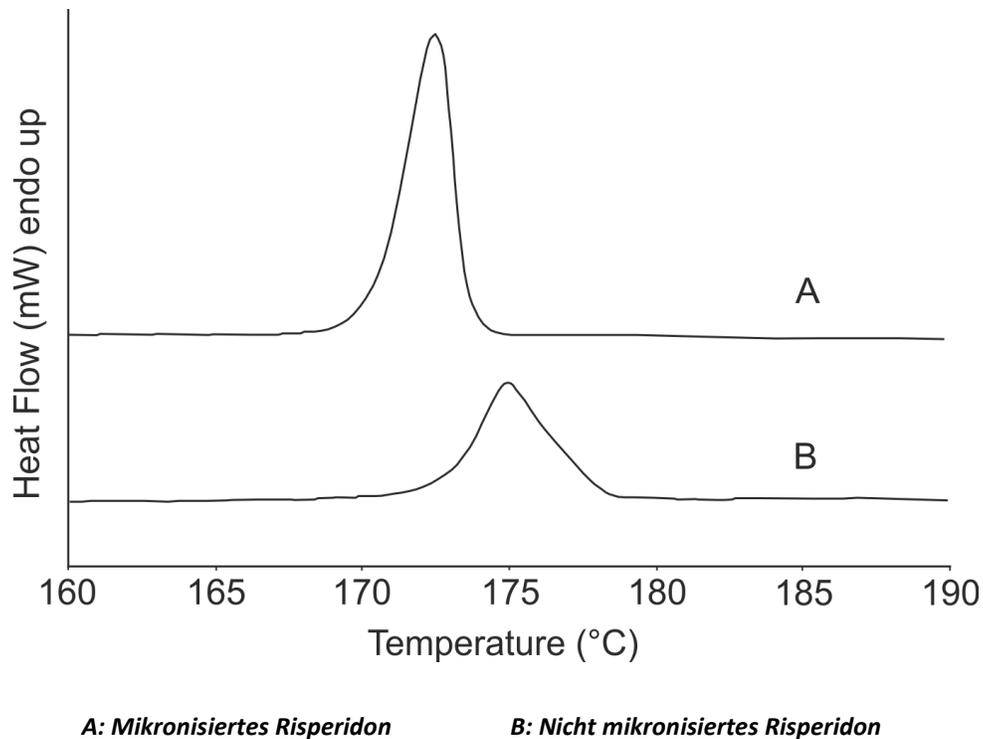


Abbildung 39: DSC-Verhalten des Risperidons vor und nach der Mikronisierung

Die T_m -Erniedrigung vom Risperidon nach der Mikronisierung kann mit dem Kelvin-Effekt begründet werden, welcher den Zusammenhang zwischen der Teilchengröße und der Schmelztemperatur beschreibt [197]. Das ließ die Überlegung zu, dass die durch das Mikronisierungsverfahren entstandene Kristallinitätsabnahme lediglich geringfügig und dadurch zu vernachlässigen war. Allerdings führt die Mikronisierung eines Arzneistoffes zu einer Vergrößerung seiner spezifischen Oberfläche und somit zur Erhöhung der Interaktionsmöglichkeit mit dem verwendeten Polymer während der Prozessierung.

Zusätzlich war die Mikronisierung des Arzneistoffes Risperidon mit der Luftstrahlmühle -wie erwartet- ein schonendes Verfahren, da das Pulver schnell mikronisiert und während der Mikronisierung zusätzlich durch das Gas abgekühlt wurde. In der Abbildung 40 sind die Fourier-Transformations-Infrarot-Spektren (FTIR) des Risperidons vor und nach der Mikronisierung dargestellt. Die Spektren deuteten auf keine chemische Änderung des Risperidons nach der Mikronisierung hin.

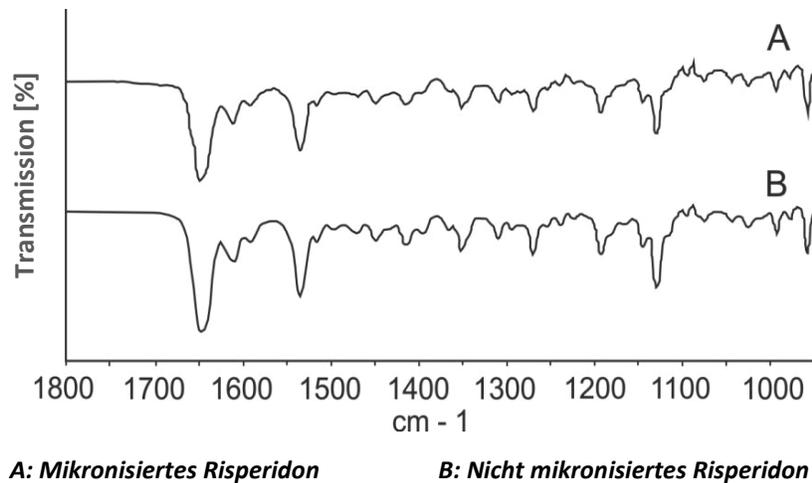


Abbildung 40: FTIR-Verhalten des Risperidons vor und nach der Mikronisierung

8.2. Herstellung von festen Suspensionen mittels der Schmelztechnik

Die Ergebnisse der thermischen Stressmethoden im Kapitel 5 zeigten, dass die thermische Stabilität des Arzneistoffes Risperidon durch die Polymerschmelze beeinträchtigt wurde, so dass sich diese Technik für die Prozessierung einer Mischung aus dem Arzneistoff Risperidon und dem Polymer PLA/PLGA nicht eignet, weil der Arzneistoff Risperidon degradieren und mit dem Polymer interagieren bzw. sich im Polymer lösen wird.

Um solche Interaktion und damit verbundene Degradation des Risperidons zu vermeiden, wurde das Polymer zuerst im Ofen bis zum Schmelzen erhitzt. Nach dem Herausholen der Polymerschmelze aus dem Ofen wurde sie schnell mit dem Arzneistoff Risperidon vermischt. Die praktische Durchführung dieser Strategie zeigte eine ziemlich schnelle Abkühlung der Polymerschmelze während des Mischverfahrens. Das führte einerseits zur Deagglomeration des mikronisierten Risperidons und somit zur Verbesserung seiner Verteilung in der Polymerschmelze, andererseits erschwerte es das Mischverfahren, insbesondere wenn die gestellte Heiztemperatur für das Schmelzen nicht hoch genug war. Deshalb war es nötig die Temperatur der Polymerschmelze höher zu stellen, um ihre schnelle Abkühlung zu kompensieren. Allerdings war der Heizbereich so limitiert, dass übermäßig hohe Temperaturen zur Verdunklung der Mischung, d.h. zu einer Degradation des Arzneistoffes Risperidon resultierten (Abbildung 41).



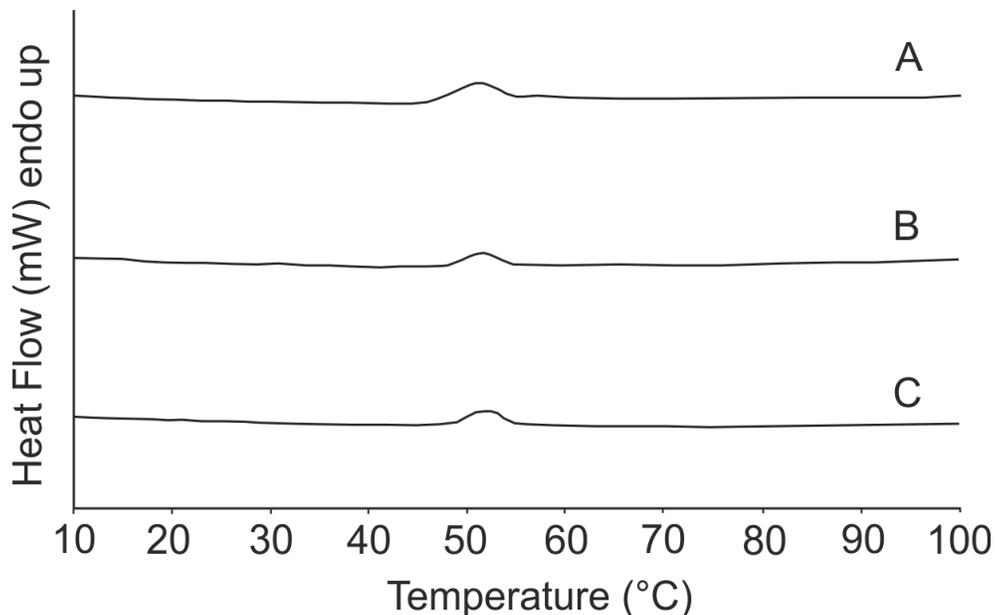
Abbildung 41: Verdunklung der Mischung aus Risperidon und PLGA aufgrund der übermäßig hohen Heiztemperatur des Polymers bei 180 °C [Beispiel hier: PLGA 75:25 mit 20% Risperidon]

Als Kompromiss wurde das Polymer bei einer akzeptablen Temperatur geschmolzen und anschließend mit dem Arzneistoff Risperidon vermischt. Die Mischung wurde dann zweimal kurz erweicht und während ihres Abkühlens erneut vermischt, um eine akzeptable Homogenität des Endproduktes zu erhalten.

Im Vergleich zu der Schmelzextrusion verwendet man in dieser Technik höhere Heiztemperaturen, da hier durch die Scherkräfte verursachte zusätzliche Plastifizierung fehlt [45, 48]. Es wurde festgestellt, dass die Polymere für mögliche Bearbeitung bei mind. 100–120 °C für PLGA 50:50 und bei mind. 140–160 °C für PLGA 75:25 erhitzt werden sollten. Diese Heiztemperaturen sollten sowohl den Arzneistoff Risperidon, als auch die verwendeten Polymere, nicht beeinträchtigen (Siehe auch Kapitel 5).

Die Abbildung 42 zeigt als Beispiel den zweiten DSC-Heizverlauf mit den ermittelten T_g -Bereichen des PLGA 75:25 bei 70 °C, 100 °C und 150 °C. Dabei wurde das Polymer auf die ausgewählten Temperaturen erhitzt und abgekühlt und wieder erhitzt. Die endothermen T_g -Bereiche des Polymers wurden im zweiten Heizverlauf betrachtet.

Der T_g -Zusammenhang mit der Kettenlänge bei den Polymeren wurde untersucht und experimentell bewiesen [198, 199, 200]. Änderungen der Kettenlängen eines Polymers aufgrund des thermischen Stresses sollen sich durch T_g -Verschiebung auszeichnen. Die ermittelten Onsets wiesen auf keine Unterschiede der T_g -Bereiche nach dem Erhitzen auf 70 °C, 100 °C und 150 °C und somit auf keine Beeinträchtigung des Polymers bei der Prozessierung hin.



A: Zweiter Heizlauf von PLGA 75:25 nach der Prozessierung bei 70 °C T_g -Onset = 48,1 °C
B: Zweiter Heizlauf von PLGA 75:25 nach der Prozessierung bei 100 °C T_g -Onset = 47,7 °C
C: Zweiter Heizlauf von PLGA 75:25 nach der Prozessierung bei 150 °C T_g -Onset = 47,8 °C

Abbildung 42: DSC-Verhalten des PLGA 75:25 nach dem Prozessieren bei 70 °C, 100 °C und 150 °C

In dieser Technik wurden die Polymere RG 755 (PLGA 75:25), RG 504 (PLGA 50:50), RG 504 H (PLGA 50:50 und Säure als Endkette) (siehe Tabelle 8, Seite 19) verwendet, um den Einfluss des Polymers auf die physikochemischen Eigenschaften der herzustellenden Implantate, bzw. der Mikrosphären, zu beurteilen.

Um den Einfluss der Partikelgröße des Arzneistoffes auf das Produkt zu untersuchen, wurde in einer Kombination nicht mikronisiertes Risperidon ($X_{90} = 130,85 \mu\text{m}$) eingesetzt. Dagegen wurde das 2-zyklisch mikronisierte Risperidon ($X_{90} = 5,41 \mu\text{m}$) in den übrigen Kombinationen verwendet.

Außerdem wurde der Einfluss des Weichmachers Poloxamer 188 (Lutrol F68) auf die physikochemischen Eigenschaften der Produkte beobachtet. Poloxamere sind Triblockcopolymerer aus Polyethylenoxid und Polypropylenoxid (PEO-PP-PEO) [201], die aufgrund ihrer Eigenschaften und Biokompatibilität für verschiedene Applikationsformen einschließlich der parenteralen Applikationsformen verwendet werden [202, 203].

Die Tabelle 16 gibt eine Zusammenfassung über Ziele und Zusammensetzungen der hergestellten festen Suspensionen an.

Tabelle 16: Zusammensetzungen und Ziele der durch die Schmelztechnik hergestellten festen Suspensionen

Zusammensetzung	Ziel
20% Risperidonhaltige Copolymere RG 755 und RG 504 sowie ihre Mischungen ^{**)} 1, 2 und 3	Beurteilung des Einflusses von Art und Zusammensetzung der Polymere
20% Risperidonhaltige Copolymere RG 504 und RG 504 H	Beurteilung des Einflusses von Kettenenden des Polymers
Copolymere RG 755, RG 504 und ihre Mischung ^{**)} 2 mit 10% und 20% Risperidongehalt	Beurteilung des Einflusses des Arzneistoffgehaltes
Copolymer RG 755 mit 20% mikronisiertem und nicht mikronisiertem Arzneistoff Risperidon ^{*)}	Beurteilung des Einflusses der Mikronisierung des Arzneistoffes
20% Risperidonhaltiges Polymer RG 755 mit 5%, 10%, 20% und 30% Poloxamer 188	Beurteilung des Einflusses des Weichmachers

^{*)} Mit Ausnahme dieses nicht mikronisierten Risperidon wurde 2-zyklisch mikronisiertes Risperidon verwendet

^{**)} Mischungen: 1) 75% RG 755 + 25% RG 504 2) 50% RG 755 + 50% RG 504 3) 25% RG 755 + 75% RG 504

Das Bild A in der Abbildung 43 zeigt eine fertige Polymerschmelze als feste Dispersion. Nach dem Abkühlen wurden die risperidonhaltigen Polymerschmelzen mit einer Schneidezange (Länge und Breite kleiner als 0,5 cm) geschnitten (Bild B).

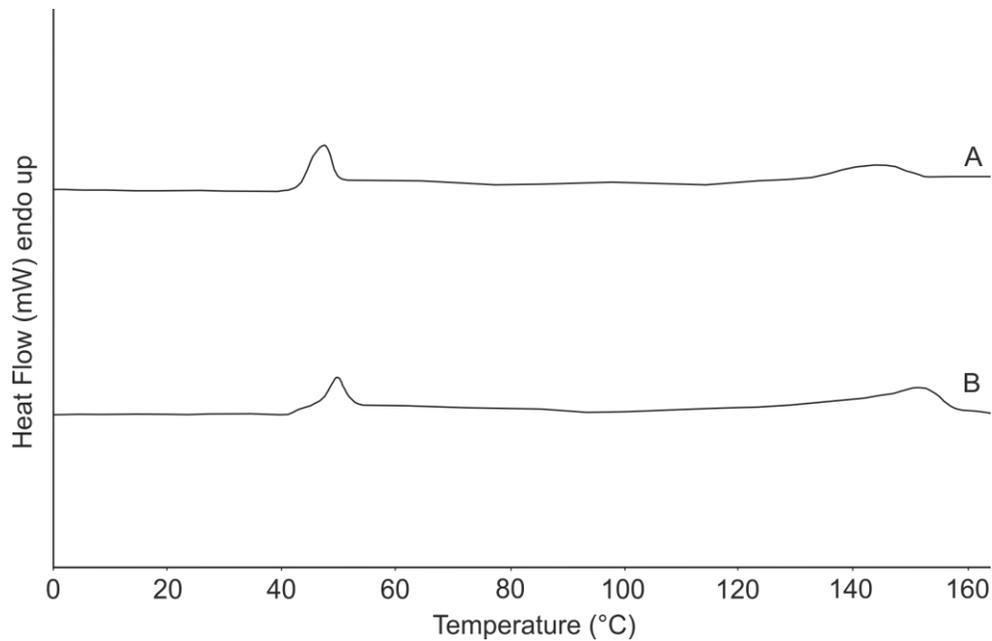


Bild A: Risperidonhaltige Polymerschmelze nach dem Homogenisieren aus PLGA 75:25 und 20% Risperidon

Bild B: Zerkleinerte abgekühlte risperidonhaltige Polymerschmelze aus PLGA 75:25 und 20% Risperidon

Abbildung 43: Produkte der Schmelztechnik

Das DSC-Verhalten der hergestellten Produkte (Abbildung 44) zeigte die endothermen Glasübergangsbereiche der verwendeten Polymere und gegebenenfalls die erwarteten endothermen Degradationsschmelzverhalten der Mischungen bei den hohen Temperaturen (Mischung- T_g). Im Gegensatz zum DSC-verhalten der sprühgetrockneten Produkte (Abbildung 35, Seite 69) wies der Arzneistoff Risperidon hier kein Relaxationsverhalten auf. Das führte zur Überlegung, dass keine Amorphisierung vom Risperidon während der Prozessierung entstanden ist. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die hergestellten Produkte den Zustand einer festen Suspension aufwiesen. Weitere Charakterisierungen der hergestellten Produkte sind in den Kapiteln 10 und 11 ausführlich aufgeführt.



A: Schmelztechnik-Produkt aus 20% Risperidon und PLGA 50:50 T_g -Onset = 43,3 °C
B: Schmelztechnik-Produkt aus 20% Risperidon und PLGA 75:25 T_g -Onset = 46,2 °C

Abbildung 44: DSC-Verhalten von 20% und 40% risperidonhaltigen Produkten der Schmelz-Mahl-Technik

8.3. Weiterbearbeitung der erkalteten Schmelzen

Die abgekühlten, zerkleinerten und risperidonhaltigen Polymerschmelzen (Abbildung 43, Bild B) wurden zu kleinen, möglichst gleichmäßigen Würfeln (siehe Kapitel 11) geschnitten, um Implantate zu simulieren bzw. mittels der Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14 (Fritsch, Idar-Oberstein, Deutschland) zu Mikrosphären gemahlen.

8.3.1. Durchführung

Die zerkleinerten Schmelzen wurden mittels der Rotorschnellmühle in kleinen Mengen gemahlen. Dabei wurde die Umdrehungsgeschwindigkeit auf die niedrigste Stufe (6000 U/min) gestellt, um die Reibung und die daraus resultierende Erwärmung der Mahlkammerteile bzw. des Mahlgutes zu vermindern. Obwohl die Produkte der Schmelztechnik eine gewisse Härte aufwiesen, sollten sie aufgrund der elastisch-plastischen Eigenschaften des Polymers vor bzw. während des Mahlvorganges durch Zugabe von flüssigem Stickstoff versprödet werden. Auch die Mahlkammer wurde mit dem flüssigen Stickstoff während des Mahlvorganges vorbehandelt, um eine

Erwärmung des Mahlgutes oder der Mahlkammerteile zu verhindern. Trotz der genannten Maßnahmen klebten kleine abgekühlte Schmelzstücke am Schlagmesser bzw. zwischen dem Schlagmesser und dem Siebring. Letzteres führte unter Umständen zum Nothalten der Mühle und zunächst zum Abbruch des Mahlvorganges. Es wurde festgestellt, dass der Mahlvorgang von der Zusammensetzung des Polymers beeinflusst wurde, denn das Mahlen von hergestellten Schmelzen aus PLGA 50:50 (RG 504 bzw. RG 504 H) war effektiver als von solchen aus PLGA 75:25 (RG 755), so dass ein 1-zyklischer Mahlvorgang von PLGA 50:50-Schmelzen feines Mahlprodukt erzeugte. Dagegen sollte der Mahlvorgang von PLGA 75:25-Schmelzen nach dem Zwischensieben wiederholt werden, um die gewünschten PGV des Mahlproduktes zu erzielen. Das war zu erwarten, denn aufgrund seiner Zusammensetzung zeigt PLGA 50:50 im Vergleich zu PLGA 75:25 eine leichtere Prozessierung und eine schnellere hydrolytische Abbaubarkeit. Auch die Menge des Arzneistoffes in der Schmelze zeigte einen bemerkbaren Einfluss auf den Mahlvorgang. Allgemein war der Mahlvorgang umso effektiver, je mehr Arzneistoff oder PLGA 50:50 in der zu mahlenden Schmelze vorhanden war. Nach dem Mahlvorgang wurden die Mahlprodukte mit Sieben verschiedener Maschenweite gesiebt, um den Einfluss der PGV der Schmelz-Mahl-Produkte zu untersuchen. Es handelte sich dabei nicht um eine Klassierung des Mahlproduktes, da hier der Siebvorgang für jedes Sieb immer mit einem ungesiebteten Mahlprodukt durchgeführt wurde, so dass die Feinpartikelfraktion in jedem Mahlprodukt nicht beeinflusst wurde. D.h. die Menge jedes Mahlproduktes wurde im Anschluss des Mahlvorganges gesammelt, homogenisiert und gemäß der Anzahl der verwendeten Siebe geteilt. Jede Teilmenge an Mahlprodukt wurde unabhängig von den anderen Teilmengen mit dem jeweiligen Sieb gesiebt. Für den Siebvorgang wurden Siebe mit den Maschenweiten 180 µm, 300 µm, 425 µm und 500 µm verwendet.

8.3.2. Betrachtung des Mahlgutes

Nach dem Funktionsprinzip der Rotorschnellmühle sollten die Stücke in einem Mahlgut durch den Pralleffekt mit dem rotierenden Schneidmesser (Rotor) und durch die Scher- und Schneid-effekte des Siebringes (Stator) zerkleinert werden. Weil die Mahlgüter elastisch-plastisch verformbare Polymere enthielten, wurde erwartet, dass die Partikel der Mahlprodukte unterschiedliche Oberflächenbeschaffenheit aufweisen, die zusätzlich zum Zerkleinerungseffekt von

vielen Einflussfaktoren wie Polymerzusammensetzung, Arzneistoffmenge, Versprödungsgrad mit dem flüssigen Stickstoff und eventuell Weichmacher im Mahlgut abhängen. Die Abbildung 45 gibt eine REM-Aufnahme für die Oberflächenbeschaffenheit eines Partikels in einem Mahlprodukt mit der Zusammensetzung aus 20% Risperidon und 80% PLGA 75:25 an.

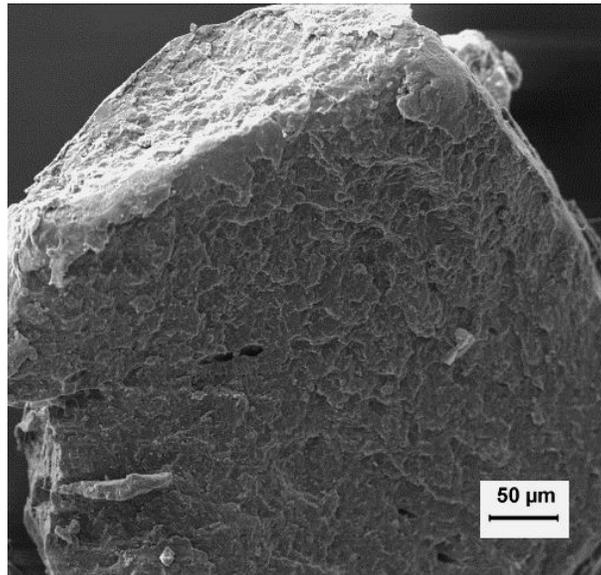


Abbildung 45: Oberflächenbeschaffenheit der Partikel im 20% risperidonhaltigen PLGA 75:25 [200-fache Vergrößerung]

Um den Mahleffekt zu beurteilen wurden die Mahlprodukte mit der dynamischen QICPIC-Bildanalyse (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) untersucht. Dabei wurden die Partikel durch den RODOS-Trockendispergierer bei einem Vakuumdruck von 3 bar beschleunigt und ihre Partikelgrößenverteilung und Form (Sphärizität und Seitenverhältnis) mit der Hochgeschwindigkeitskamera betrachtet. Für die Partikelgröße wird die Partikelfläche als projektionsflächengleicher Kreis definiert und daraus der Durchmesser berechnet. Die Sphärizität setzt den Umfang des projektionsflächengleichen Kreises zum realen Umfang ins Verhältnis. Bei einem Verhältniswert von 1 wird angenommen, dass die Partikel komplett sphärischer Umfang aufweist. Das Seitenverhältnis ergibt sich über den Quotienten Breite/Länge eines Partikels, welche senkrecht zueinander stehen [204]. Das Seitenverhältnis für ein Quadrat und einen Kreis beträgt 1 und nimmt mit der Verlängerung der Partikel ab. Die Ergebnisse der dynamischen QICPIC-Bildanalyse sind in der Tabelle 17 illustriert.

Tabelle 17: Ergebnisse der QICPIC-Bildanalyse der gesiebten Mahlprodukte (n=1)

Mahlprodukt und verwendetes Sieb	Punktbezogene PGV [μm]			Formanalyse bei X_{90}	
	X_{10}	X_{50}	X_{90}	Sphärizität	Seitenverhältnis
PLGA 75:25 + 20% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 300 μm	7,2	39,8	155,3	0,91	0,81
PLGA 75:25 + 20% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 500 μm	7,5	38,6	156,5	0,91	0,81
PLGA 75:25 + 40% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 500 μm	7,1	30,1	160,3	0,92	0,81
PLGA 50:50 + 20% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 180 μm	6,6	17,5	51,2	0,93	0,82
PLGA 50:50 + 20% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 300 μm	6,6	17,1	52,3	0,93	0,82
PLGA 50:50 + 20% Risperidon gesiebt mit der Maschenweite 500 μm	6,6	17,4	51,6	0,93	0,82

Bemerkenswert waren die ähnlichen Partikelgrößenverteilungen der Mahlprodukte aus derselben Mischung, obwohl sie durch Siebe verschiedener Maschenweiten gesiebt wurden. Das ließ darauf hinweisen, dass zwei Mahlprodukte, die z.B. durch Siebe mit den Maschenweiten 500 μm und 300 μm gesiebt wurden, sich nur durch sehr wenige grobe Partikel der Breite größer als 300 μm und kleiner als 500 μm unterschieden. Diese kleinen Unterschiede können trotzdem einen großen Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung aus den Mikrosphären haben (siehe Kapitel 11). Die Ergebnisse der PGV wiesen weitaus kleinere Partikel bei den 1-zyklisch gemahlten Produkten aus PLGA 50:50 als bei den 2-zyklisch Gemahlten aus PLGA 75:25 auf. Diese Ergebnisse bestätigten die genannte höhere Effektivität des Mahlvorganges bei den Polymer-schmelzen aus PLGA 50:50. Die Ergebnisse der Formanalyse aller Mahlprodukte wiesen nahezu ähnliche Partikeloberflächen und Partikelformen auf. Die Partikel besaßen ungleichmäßige Oberflächen und eine leicht längliche Form, was bei Produkten der Rotorschnellmühle zu erwarten ist. Die kleine Zunahme der Sphärizität bei den Mahlprodukten aus PLGA 50:50 oder bei welchen mit mehr Risperidongehalt kann mit der zunehmenden Mahleffektivität und der daraus resultierenden Reibung begründet werden.

8.4. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren

Die Schmelzmethode eignet sich bedingt für die Durchführung von Vorproben bei der Schmelzextrusion. Außerdem stellt die Risperidon-PLGA-Interaktion ein großes Problem bei dieser Methode dar.

Auch die Mahlung der risperidonhaltigen Produkte mittels der Rotorschneilmühle ist ohne die Unterkühlung mit flüssigem Stickstoff vor und während des Mahlvorganges nicht möglich.

Mikronisierung der kristallinen Arzneistoffe mittels der Luftstrahlmühle ist effektiv, aber mit dem Verbrauch an Stickstoff verbunden.

Zusätzlich zu der Partikelgrößenverteilung gibt die dynamische QICPIC-Bildanalyse Informationen über die Partikelform und die Oberflächenmorphologie. Allerdings sollen die Partikel für eine ausreichende Messgenauigkeit einen Durchmesser von mindestens 5 μm aufweisen, was ihren Einsatz bei der Untersuchung der gemahlten Produkte einschränkt.

Im Gegensatz dazu eignet sich die Laserdiffraktometrie, mit der es möglich ist, Durchmesser von weniger als 0,5 μm zu bestimmen, für den Einsatz bei mikronisierten Materialien. Jedoch fehlen hier Informationen über die Partikelform und die Oberflächenmorphologie. Außerdem können kleine Mengen an großen Partikeln bzw. Agglomeraten -aufgrund der volumenbezogenen Verteilungsdichte- die PGV stark beeinflussen.

Die Beurteilung der Differenzkalorimetrie ist im Kapitel 7 aufgeführt.

8.5. Zusammenfassung

Während die klassische Schmelzextrusion mit großem Verbrauch an Material verbunden ist, ist es mit dieser Technik gelungen, verschiedene Varianten in kleinen Mengen (500–2000 mg) herzustellen. So wurden feste Suspensionen in verschiedenen Kombinationen hergestellt, welche zu Implantaten und Mikrosphären für die weiteren Untersuchungen verarbeitet wurden. Als erster Schritt sollte der Arzneistoff Risperidon mikronisiert werden. Die Mikronisierung des Arz-

neistoffes Risperidon mittels der Luftstrahlmühle zeigte eine hohe Mahleffektivität und keine thermische Belastung. Mittels der Rotorschnellmühle wurden aus den Polymerschmelzen Mikrosphären verschiedener PGV hergestellt. Dabei sollten die Mahlgüter sowie die Mahlkammer- teile mit flüssigem Stickstoff vor und während des Mahlvorganges behandelt werden, da die Versprödung der Polymerschmelzen unverzichtbar war. Allerdings führte die Versprödung der Mahlgüter während des Mahlvorganges zu weniger Abrieb der Partikeloberfläche und somit zur Minderung ihrer Sphärizität. Mikrosphären mit kleiner Partikelgröße und sphärischer Oberfläche sind für die parenterale Applikation vorteilhaft, um mögliche Reizungen des Gewebes während und nach der Injektion vorzubeugen. Weitere Untersuchungen der hergestellten Implantate und Mikrosphären sind in den Kapiteln 10 und 11 ausführlich dargestellt.

9. HERSTELLUNG VON RISPERIDONHATIGEN PLGA-IMPLANTATEN UND MIKROSPHÄREN DURCH DIE SCHMELZEXTRUSION

In diesem Kapitel wird die Möglichkeit der Herstellung von festen Dispersionen in Form von zylinderförmigen Implantaten besprochen.

9.1. Einführung

Die industrielle Anwendung der Extrusion reicht bis in die 30er Jahre zurück [205]. Diese Technik ist eines der wichtigsten Verfahren in der Kunststoff- und Kautschukindustrie [145, 206]. In der Lebensmittelindustrie werden Extrusionskocher zur Produktion verschiedener Lebensmittel, wie z.B. Teigwaren und Bonbons, eingesetzt, die das Kochen und die Extrusion kombinieren können [207]. In der Tierfutter- und Veterinärwissenschaft wird die Extrusion üblicherweise als Mittel zur Herstellung pelletisierter Futtermittel, Implantate oder Spritzgussformen angewendet [208]. Als lösungsmittelfreies Herstellungsverfahren löst die Schmelzextrusion die Probleme des Arzneistoffabbaus während der Produktion oder der Lagerung, welche aufgrund der Verwendung von Lösungsmitteln in anderen Herstellungsverfahren auftreten können. Zusätzlich können schlecht verpressbare Materialien in Tabletten eingearbeitet werden, die durch Schneiden der extrudierten Stränge hergestellt werden [138]. Die Technologie der Schmelzextrusion bietet sowohl in der pharmazeutischen Industrie als auch in der Forschung ein breites Spektrum von Anwendungen [139, 142, 145, 206, 209, 210, 211] wie:

- Die Verbesserung der Löslichkeit sowie der Bioverfügbarkeit von schlecht löslichen Arzneistoffen durch Verwendung eines gut löslichen Trägers
- Kontrollierte oder modifizierte Freisetzung eines Arzneistoffes mit Hilfe von langsam quellenden oder biologisch abbaubaren Trägerpolymeren
- Geschmacksmaskierung bitterer Arzneistoffe
- Herstellung von verschiedenen Darreichungsformen, wie Tabletten, Kapseln, Pellets, Granulaten gleicher Größe, Form und Dichte, Filme und Implantate, Dünnschichten für Wundversorgung und transdermale Applikationen

Allerdings zeigt die Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Technologie auch einige Nachteile wie z.B. die thermische Belastung der verwendeten Stoffe und die Verwendung einer begrenzten Anzahl von Polymeren mit hohen Schmelz- und Glasübergangsbereichen [212, 213].

9.2. Anforderungen an Materialien für die Schmelzextrusion

Arzneistoffe und Hilfsstoffe (Träger, Füllstoffe, Antioxidantien, Weichmacher, thermische Schmiermittel) müssen in der Schmelzextrusion das gleiche Maß an Reinheit und Sicherheit wie in den traditionellen Darreichungsformen und thermische, chemische und physikalische Stabilität während und nach der Extrusion aufweisen. Außerdem müssen Polymere während der Extrusion leicht plastifizierbar und nach der Extrusion leicht erstarrbar sein [210, 214, 215].

9.3. Abgrenzung von den anderen Extrusionsverfahren

Neben der Schmelzextrusion sind zwei weitere Hauptverfahren zu nennen, nämlich die Festfettextrusion und die Feuchtextextrusion [216]. Alle drei Verfahren haben dasselbe Funktionsprinzip. D.h. sie können mit demselben Extruder durchgeführt werden, wenn dieser Extruder die dafür erforderlichen Funktionsteile besitzt. Dagegen unterscheiden sie sich hauptsächlich in der Plastifizierungsart des Trägers und in der Kühlung der Extrudate. Während Polymere in der Schmelzextrusion bei Temperaturen oberhalb ihrer Glasübergangstemperaturen plastifiziert und nach der Extrusion abgekühlt werden, werden bei der Feuchtextextrusion eine oder mehrere Flüssigkeiten [217], wie z.B. Wasser, Alkohole oder organische Lösungsmittel eingesetzt, um die plastische Verformbarkeit der Pulvermasse zu erreichen. Danach werden die Extrudate bei Raumtemperatur oder leicht erhöhten Temperaturen mit Hilfe eines Ofens oder einer Wirbelschicht getrocknet. Die Feuchtextextrusion wird meist für das Pelletieren und manchmal für die Extrusion explosionsfähiger Polymere wie z.B. Cellulosenitrat angewendet, da hier besonders niedrige Temperaturen und Drücke mit minimaler Reibung erforderlich sind [210]. Bei der Festfettextrusion wird das Lipid bei Temperaturen einige Kelvin unterhalb seines Schmelzpunktes verarbeitet, so dass es thermomechanisch plastifiziert wird.

9.4. Extrusionsanlagen

Die Extrusionsanlagen können in vier Hauptkategorien unterteilt werden [218]:

- **Strangpresseextruder (Hochdruckkolbenextruder):** Solche Art von Extrudern wird meist in der Bau- und der Kunststoffindustrie eingesetzt. Diese Anlagen verwenden die einfachste Art der Extrusion, in der die Masse in der Extruderkammer mit starkem Druck aus einer Düse als Strang herausgepresst wird. Man unterscheidet zwischen direkter und indirekter Strangpresseextrusion.
- **Lochscheibenextruder:** Hierbei handelt es sich um Granulierungsanlagen. Solche Anlagen werden meist in Lebensmittel-, Tierfutter- und Pharmaindustrie angewendet.
- **Walzenextruder:** Sie werden für die Herstellung von Metall- und Kunststofffolien eingesetzt
- **Schneckenextruder:** Neben ihrem Einsatz in Lebensmittel-, Tierfutter- und Kunststoffindustrie ist diese Art von Extrudern aufgrund ihrer Vielfältigkeit in Hinblick auf den Prozess und das Produkt, die wichtigste in der pharmazeutischen Industrie.

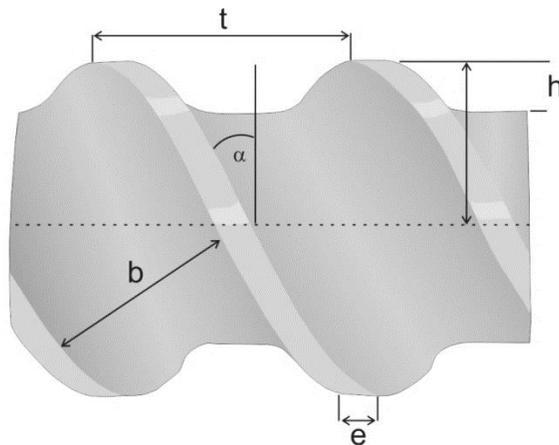
Schneckenextruder lassen sich gemäß der Schneckenanzahl in drei Kategorien unterteilen. Neben den Zweischneckenextrudern sind die Einschneckenextruder und die Mehrschneckenextruder zu nennen. Einschneckenextruder sind die am weitesten verbreiteten Extruder, da sie mechanisch einfach aufgebaut sind. Diese Art von Extrudern besteht aus einer kontinuierlich drehenden Schnecke in einem gerillten oder glatten Zylinder (sog. Mantel). Oft sind diese Extruder mit einigen Nachteilen verbunden. Wie z.B. die beträchtlich lange Verweilzeit der Masse im Extruder, die für eine ausreichende Vermischung nötig ist [219]. Das Fehlen der Selbstreinigung der Schnecke erschwert die Flexibilität während der Prozessierung. Insbesondere bei der Extrusion von mehreren Chargen, was Zeit und Geld für die Reinigung des Extruders und für das Neueinstellen der Extrusionsparameter nach der Reinigung kostet. Die Extruder, die mehr als zwei Schnecken umfassen, werden im Allgemeinen als Mehr- bzw. Multischneckenextruder bezeichnet. In Abhängigkeit von der Schneckenanzahl im Extruder kann die Anordnung variieren. Wenn der Extruder beispielsweise sechs oder acht Schnecken besitzt, sog. Planetenextruder, sind sie in Umfangsrichtung angeordnet. In den Extrudern mit drei oder fünf Schnecken werden die Schne-

cken linear angeordnet [139]. Multischneckenextruder sind in der industriellen Anwendung bevorzugt, weil diese Anlagen die Extrusion von Mengen im industriellen Maßstab ermöglichen.

9.5. Zweischneckenextruder

9.5.1. Aufbau

Der klassische Zweischneckenextruder besteht aus einer Zuführung, einem Zylinder (Mantel), zwei drehenden motorbetriebenen Schnecken, einer Bedienung (Bildschirm), Sensoren zur Messung von Drehmoment, Druck und Temperatur, Heiz-/Kühleinrichtung, einer Düse und gegebenenfalls nachgeschalteter Verarbeitung (down stream) [139, 174, 210, 220, 221]. Die meisten Zweischneckenextruder sind modular aufgebaut und die Schnecken können leicht gewechselt bzw. umgebaut werden [206, 210]. Abhängig vom Extruder können die Schnecken eine konische oder eine parallele Form aufweisen. Die meisten Schnecken bestehen aus oberflächenbeschichtetem Edelstahl, um die Reibungen zu reduzieren und chemische Reaktionen mit dem Extrusionsmaterial zu vermeiden [139, 210, 220]. Die Schnecken können Förder-, Kompressions-, Misch-, Knet-, Scher-, Entspannungselemente enthalten (Abbildungen 46 und 47). Eine Schnecke kann sich wiederholende Elemente derselben Funktion aufweisen. Die Knetelemente sind nach Winkeln in 45°-, 60°- oder 90°-Knetelemente zu unterteilen.



t: Gangsteigung b: Gangbreite h: Gangtiefe α : Gangsteigungswinkel e: Steigbreite

Abbildung 46: Charakteristische Abmessungen der Förderelemente

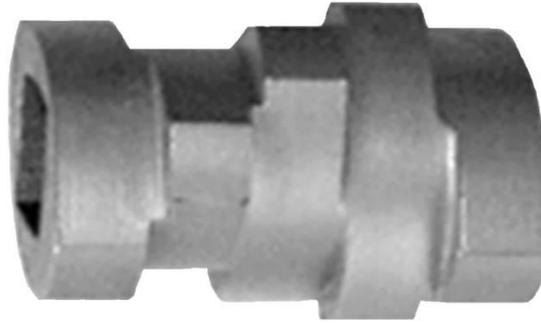


Abbildung 47: Beispiel für ein Knetelement [222]

9.5.2. Funktionsprinzip

Gemäß des Funktionsprinzips der Schmelzextrusion betrachtet man den einfachen Zweischnellenextruder als drei Zonen, nämlich Einfüll-, Übergangs- und Schmelzzone, wo die Schnecken-geometrie eine wichtige Rolle für die Funktionen der jeweiligen Zonen spielt [145, 209, 210, 211, 220].

Das Verfahren besteht aus mehreren Teilschritten, die in den unten genannten Punkten zusammengefasst sind [145, 174, 206, 209]:

- Vormischen der zu extrudierenden Masse, falls es notwendig ist
- Zuführung der Masse in den Extruder
- Fördern und Mischen, Plastifizieren, Schmelzen und Entgasen der Masse im Extruder
- Weiterbearbeitung (down stream), falls es notwendig ist

Für die Zuführung der Masse in die Einfüllzone wird im pharmazeutischen Bereich der Modus „Unterfütterung“ bevorzugt. Dieser Modus führt im Gegensatz zur „Überfütterung“ zu einer effizienten Vermischung der Masse. Bei dem Unterfütterungsmodus werden vorwiegend gravimetrische oder volumetrische Dosiervorrichtungen verwendet [174].

Die verschiedenen Zonen des Extruders werden vor der Extrusion auf bestimmte Temperaturen gestellt [174, 220].

Um das Zusammenkleben des Pulvers und das Verstopfen bei seiner Dosierung zu vermeiden, wird zunächst die Einfüllzone auf eine relativ niedrige Temperatur eingestellt, so dass das Pulver noch nicht in eine Schmelze überführt wird, sondern als festes Material zur Übergangszone transportiert wird. In den übrigen Zonen werden höhere Temperaturen für die Plastifizierung verwendet. Die Temperatur der Schmelzzone wird normalerweise auf 15–60 °C oberhalb der Schmelzpunkte der semikristallinen Polymere oder der Glasübergangsbereiche der amorphen Polymere gesetzt [205, 220, 223, 224, 225].

In der Übergangszone können mehrere Schritte wie Mischen, Komprimieren, Schmelzen und Kneten stattfinden [209, 226]. Das Material wird zuerst komprimiert. Die Kompression wird durch Verringern der Gangsteigung bzw. der Gangbreite bei gleichbleibender Gangtiefe oder durch Verringern der Gangtiefe bei gleichbleibender Gangsteigung bzw. Gangbreite entwickelt (Abbildung 46). Beide Verfahren führen zu einer Druckerhöhung, was das Rückfließen der Schmelze verhindert [206, 226, 227]. Das Material bewegt sich dann entlang des Zylinders, wo es durch bestimmte Schneckenelemente vermischt, plastifiziert und geschmolzen wird. Auch der Abstand zwischen dem Schneckenrand und dem Mantel beeinflusst die Kompression und sollte daher so klein wie möglich gehalten werden. Für die kleinen Extruder liegt der Abstand normalerweise im Bereich von 0,1–0,2 mm [206].

Die Schmelze im Schneckenkanal bewegt sich aufgrund der Schneckendrehung in einer schraubenförmigen Bahn durch Querströmung, Schleppströmung und Druckströmung [209, 210], wobei der letztere Mechanismus den Materialfluss entlang des Zylinders beeinträchtigt [209]. Die Schleppströmung wird von der Drehbewegung der Schnecke erzeugt und bildet eine Strömung relativ zur Schnecke in die gewünschte Kanalrichtung. Die Druckströmung bildet sich aufgrund der Druckgradienten in der Schnecke aus und verursacht eine Bewegung der Schmelze in umgekehrter Richtung. Bei Überlagerung der beiden Strömungen darf die Druckströmung die Schleppströmung nicht überwiegen. Zusätzlich erzeugt die Schneckendrehung auch eine Querströmung im Schneckenkanal, welche einen Beitrag zur Homogenisierung der Schmelze bzw. durch die verursachte Scherung zur Viskositätserniedrigung der strukturviskosen Polymere leistet [228]. Eine schematische Darstellung der entstehenden Strömungen ist in der Abbildung 48 angegeben.

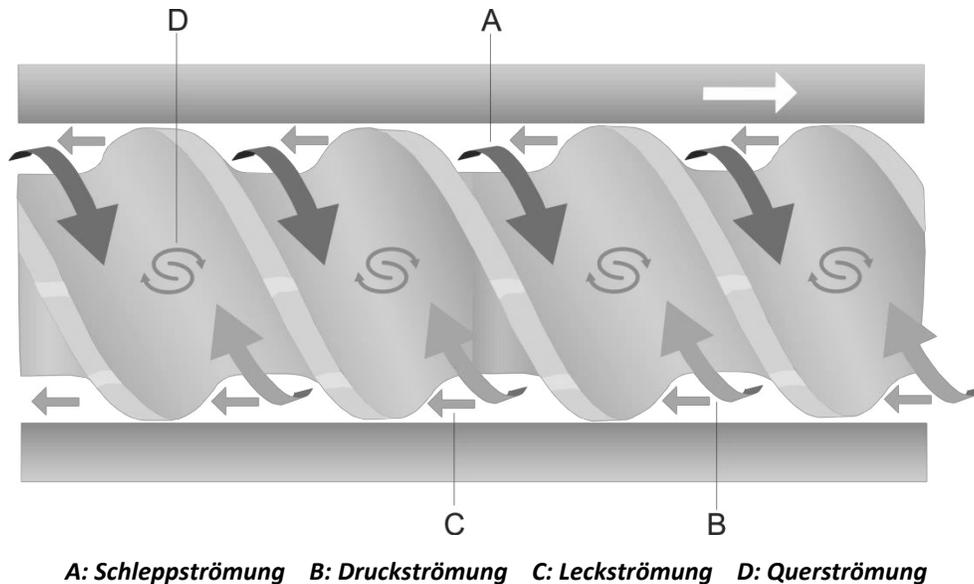


Abbildung 48: Schematische Darstellung der während der Extrusion entstehenden Strömungen, modifiziert nach [229]

Für homogene Extrudate mit gleichmäßigem Durchmesser muss der Durchfluss der Schmelze gleichmäßig und ohne stagnierende Zonen bis zum Düseneingang erfolgen. Das gelingt durch eine Optimierung der Schneckengeschwindigkeit und der Dosierung [209].

Thermoplastische Polymere werden durch Scherung der Schnecken und durch Temperaturerhöhung geschmolzen und erreichen die Schmelzzone als homogene plastische Schmelze [139, 206, 210, 220]. Hier wird der Druck durch Vergrößern der Gangbreite und/oder der Gangtiefe herabgesetzt, was zu einer Reduzierung der pulsierenden Strömung und somit zu einem gleichmäßigen Materialfluss bei gleichmäßiger Förderrate durch die Düse führt [209, 210]. Meist wird die Schmelze durch eine Öffnung vor dem Eintritt in die Düse entgast.

Die Form der Düse bestimmt die Form des Extrudates. Oft erhöht sich der Querschnitt des Extrudates beim Verlassen der Düse [220]. Dieses entropiegetriebene Phänomen sog. "Düsenquellen" hängt von den viskoelastischen Eigenschaften der Polymere ab. Es tritt auf, wenn einzelne Polymerketten sich aus einer Verformung bezüglich der Schnecken und des Druckes erholen und entspannen [210].

Der Zweischneckenextruder kann basierend auf der Drehrichtung der Schnecken weiter klassifiziert werden. Die Schnecken rotieren entweder gleichläufig oder gegenläufig [145, 206]. Gegenläufigrotierende Schnecken unterscheiden sich von den gleichläufigrotierenden in der Geometrie (Winkel, Form und Tiefe des Ganges) und weisen gegenüber den gleichläufigrotierenden einige Nachteile wie z.B. mehr Lufteinschluss, höheren Druck und längere Verweilzeit und höhere thermomechanische Belastung, der zu extrudierenden Stoffe, auf [210]. Deshalb ist die Anwendung der gegenläufigrotierenden Zweischneckenextruder auf bestimmte Bereiche begrenzt, wo hohe thermomechanische Belastung für eine bessere Homogenität und Plastifizierung (z.B. hochviskose Materialien) erforderlich ist und wenn die zu extrudierenden Stoffe bei diesen Bedingungen eine gewisse Stabilität aufweisen müssen. Sie werden auch für die Entfernung größere Mengen an flüchtigen Substanzen angewendet. Die ineinandergreifenden gleichläufigrotierenden Schnecken der Zweischneckenextruder sind selbstreinigend, weil sie ineinander kämmen, so dass die gesamte Extrusionsmasse im Extruder gleichmäßig und effektiv transportiert wird und eine kurze Verweildauer bzw. weniger thermische Belastung erfährt (first in/first out-Prinzip) [139, 210]. Die Selbstreinigung der gleichläufigrotierenden Zweischneckenextruder erleichtert die Flexibilität und die kontinuierliche Prozessierung mehrerer Chargen. Allerdings ist eine Verwendung von Reinigungspolymeren für die Entfernung der Extrusionsreste nicht verzichtbar. Außerdem müssen die Reinigungsprozesse validiert werden.

Ein wichtiges Maß für die Abmessungen der parallelen Schnecken ist das dimensionslose Längen-Durchmesser-Verhältnis (L/D). Es beschreibt das Verhältnis zwischen der Länge der Schnecken und ihrem Durchmesser und hängt von den Prozessschritten bzw. ihren Wiederholungen (Anzahl der Zonen) ab [230]. Beispielsweise hat ein Extruder mit der Länge von 1000 mm und dem Schneckendurchmesser von 25 mm ein Verhältnis von 40:1 L/D . Typische L/D -Verhältnisse sind im Bereich von 20:1 bis 40:1 oder höher. Sie können bei gleichläufigrotierenden Extrudern bis zu 60:1 L/D und bei gegenläufigrotierenden Extrudern bis zu 100:1 L/D liegen [139, 210]. Typische Doppelschneckenextruder im Labormaßstab haben einen Schneckendurchmesser von 11–18 mm und eine Länge vom 4–10-fachen des Durchmessers. Ein typischer Durchsatz für solche Geräte liegt zwischen 0,5–3 kg/h [206]. In der pharmazeutischen Industrie haben die Schnecken Durchmesser zwischen 50–60 mm für die Produktion und zwischen 18–30 mm für die Extrusion von kleinen Mengen, Pilotproben oder für das Hochskalieren (scale up) [139, 210,

226]. Ein kleiner Schraubengrößenunterschied führt zu einem großen Produktionsmengenunterschied. Z.B. eine Verdopplung der Schraubengröße ergibt die 10-fache Menge an Extrudat, was auf das viel größere verfügbare Volumen zurückzuführen ist [210]. Die Verweilzeiten in einem Zweischnckenextruder liegen je nach L/D-Verhältnis, Art des Extruders, Schneckenkonstruktion und Arbeitsweise zwischen 5 s und 10 min. [209, 210].

9.5.3. Vorteile der gleichläufigrotierenden Zweischnckenextruder

Zweischnckenextruder mit gleichläufigrotierenden ineinandergreifenden Schnecken zeichnen sich durch folgende Merkmale aus [206, 210]:

- **Kurze Verweilzeit der Masse im Extruder:** Wegen geringer Neigung zur Überhitzung können kurze Verweilzeiten die Extrusion von thermolabilen Stoffen ermöglichen.
- **Selbstabwischendes Schneckenprofil:** Das minimiert den Produktverlust und die Reinigungskosten und führt zu sauberen Extrudaten.
- **Minimaler Bestand:** Der kontinuierliche Prozess verringert die Lagerbestände. Dies ist wichtig, wenn wertvolle oder potentiell gefährliche Stoffe verarbeitet werden.
- **Vielseitigkeit und Flexibilität:** Die segmentierbaren Schnecken und die kontinuierlich veränderbaren Betriebsparameter ermöglichen die Extrusion von verschiedenen Formulierungen mit einer einzigen Anlage. So können Polymere mit breiten Bereichen an Viskoelastizität und Schmelzviskosität extrudiert werden.
- **Überlegenes Mischen:** Zweischnckenextruder zeigen einen besseren Mischeffekt als Einschnckenextruder.

9.6. Schmelzextrusion von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten

Wie es im Kapitel 2 schon erwähnt wurde, stellt die Extrusion von risperidonhaltigen PLA-/PLGA-Mischungen eine große Herausforderung dar, da der Arzneistoff Risperidon während des Prozesses aufgrund der thermischen Belastung sich degradiert bzw. mit dem Polymer interagiert (siehe Kapitel 5). Die Literatur enthält wenige publizierte Extrusionsparameter für die Herstellung von risperidonhaltigen PLA/PLGA-Implantaten. So wurden verschiedene risperidonhaltige

PLGA-Implantate für in-vitro-in-vivo-Korrelationszwecke durch das Schmelzextrusionsverfahren mit Hilfe eines Labor-Einschneckenextruders bei 100 °C [47] bzw. eines Hochdruckkolbenextruders bei 100 °C [42] hergestellt. Allerdings beschäftigten sich diese Studien nicht mit der Charakterisierung der hergestellten Implantate und somit auch nicht mit der Problematik der Herstellung. Außerdem wurden hier nur die verwendeten Heiztemperaturen angegeben.

Für die Herstellung von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten als feste Suspensionen wurden in diesem Kapitel zwei unterschiedliche Typen der Doppelschneckenextruder mit gleichläufigrotierenden Schnecken (Haake MiniLab™ und Thermo Scientific™ Pharma 11) eingesetzt.

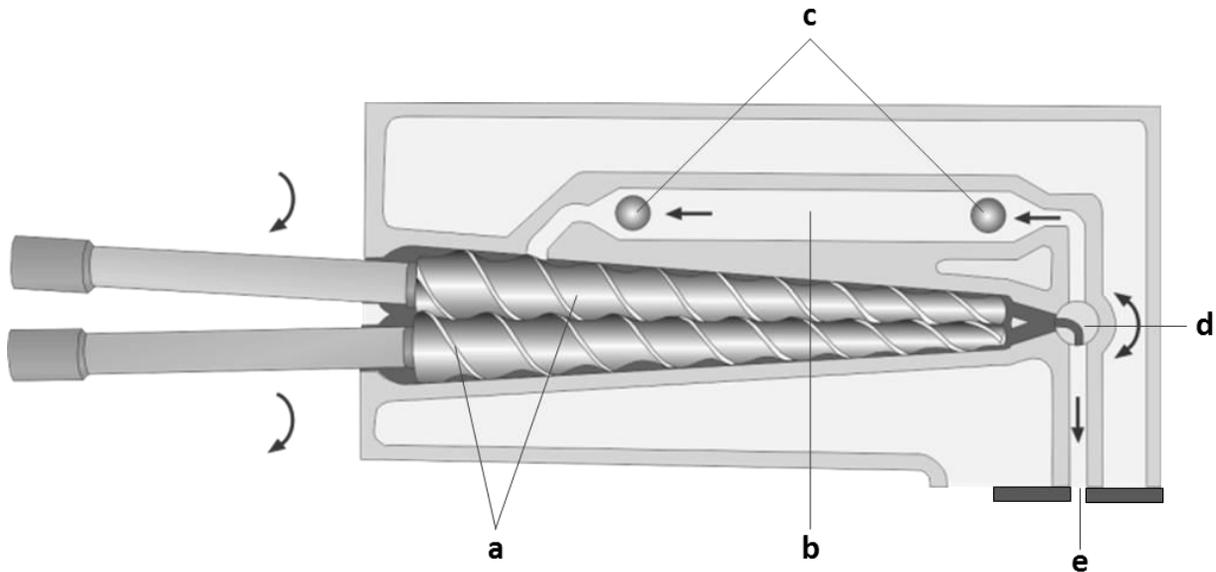
Um eine möglichst homogene Arzneistoffverteilung in den Implantaten bzw. in den Mikropartikeln zu gewährleisten wurde hier -wie bei der Schmelz-Mahl-Technik- das mit Hilfe der Luftstrahlmühle 2-zyklisch mikronisierte Risperidon (PGV: $X_{10} = 0,85 \mu\text{m}$, $X_{50} = 2,42 \mu\text{m}$, $X_{90} = 5,41 \mu\text{m}$) für die Extrusion verwendet.

Außerdem wurden die hergestellten Mischungen aus dem PLGA-Pulver und dem Arzneistoff Risperidon jeweils 5 min lang dreimal durch den Turbula™-Schüttelmischer vorgemischt.

9.6.1. Herstellung von festen Suspensionen mittels des Haake MiniLab™-Extruders

9.6.1.1. Funktionsprinzip

Das nichtklassische Funktionsprinzip des Haake MiniLab™-Extruders soll hier ausführlich erklärt werden. Wie die Abbildung 49 zeigt, besitzt der Haake MiniLab™-Extruder zwei konische Schnecken mit fixem Aufbau, die sich in einem horizontal geteilten Extrusionsmantel befinden (In der Abbildung ist nur der untere Teil des Mantels sichtbar). Eventuell kann am Ende der Auslauföffnung eine Düse aufgebaut werden. Im Gegensatz zu den gegenläufigrotierenden Schnecken besitzen die gleichläufigrotierenden Schnecken kleine Gangtiefen (vergleiche die Abbildungen 46 und 49). Dieser Extruder zeichnet sich durch die Schneckenform und den kurzen Extrusionskanal aus und macht damit die Extrusion kleiner Mengen von 7 cm^3 (entspricht 5 g Pulver) [231] bei einer Extrusionsleistung von 0,01–0,1 kg/h möglich [232].



a) Konische Schnecken, b) Rückflusskanal, c) Drucksensoren, d) Beweglicher Kanal, e) Düsenöffnung

Abbildung 49: Schematischer Aufbau des gesamten Extrusionsweges im Haake MiniLab™-Extruder

Für die Verlängerung des Extrusionsweges ist der Hauptextrusionskanal mit einem Rückflusskanal durch einen beweglichen Kanal verbunden. Der Rückflusskanal hat zwei Sensoren für die Druckmessung. Das Pulver wird manuell bzw. mit Hilfe eines Stempels in den Extrusionskanal eingeführt. Nachdem der Hauptextrusionskanal mit der Masse komplett befüllt wird und wenn das Gerät auf die Rückflussfunktion (geschlossener Kreislauf) eingestellt ist, beginnt die Masse den Kreislauf und wird mit der Zeit homogenisiert und plastifiziert. Der Beginn des Rückflusslaufes zeichnet sich durch das Steigen des Druckes im Extruder aus. Der Druck spiegelt den Widerstand des zu extrudierenden Pulvers wider und hängt nicht nur von seiner Masse im Extrusionsweg ab, sondern auch von seinem physikalischen Zustand, d.h. von der Schmelzviskosität. Im Allgemeinen steigt der Druck direkt nach dem Überführen des Pulvers in den Extrusionskanal und fällt wieder ab, wenn das Pulver erweicht bzw. plastifiziert wird. Eine Überfüllung des Extrusionskanals führt somit nicht zur Erhöhung des Druckes, sondern zum Auslaufen der erweichten Masse durch die undichten Ausgänge der Schneckenachsen. Die Verweilzeit wird hier also manuell und nicht -wie bei den klassischen Extrudern- durch die Schneckendrehzahl und den Füllgrad festgelegt. Deshalb muss auf die eingeführte Masse während der Extrusion geachtet werden. Außerdem besitzt der Extrusionsmantel nur eine Heizzone und hat keine Funktion für die

Entgasung. Die besondere Konstruktion dieses Extruders macht die Extrusion zu einem diskontinuierlichen Verfahren, so dass die Extrudate nur im Batchverfahren hergestellt werden können. Die oben genannten Punkte machen für die Extrusion wichtige spezifische Parameter, wie Verweilzeit und Füllgrad, nicht reproduzierbar und führen damit zu Schwierigkeiten bei der Übertragung der entwickelten Parameter auf andere Extruder (scale up). Bei der manuellen Schaltung des Gerätes auf die Auslauffunktion (offener Kreislauf) tritt die plastifizierte Masse als strangförmiges Extrudat durch die Auslauföffnung und eventuell durch die Düse aus. Schließlich werden die Extrudatstränge über ein manuell kontrollierbares Förderband geführt, wo sie abgekühlt werden.

9.6.1.2. Extrusion von arzneistofffreiem Polymer PLGA 75:25 (RG 755)

9.6.1.2.1. Optimierung der Prozessparameter

Ausgehend vom Funktionsprinzip des Haake MiniLab™-Extruders wurden die Extrusionstemperatur, die Schneckendrehzahl und für die Plastifizierung notwendige Verweilzeit als Extrusionsparameter ausgewählt. Nach Ghalanbor et al. gelangte die Extrusion von proteinhaltigem PLGA 50:50 mit dem Haake MiniLab™-Extruder bei einer Extrusionstemperatur von 90–105 °C und einer Schneckendrehzahl von 20 U/min [48]. Die Stressbedingungen während der Extrusion (Temperatur und Scherung) sollen möglichst niedrig gehalten werden, um die Degradation des Arzneistoffes Risperidon bzw. seine Wechselwirkung mit dem verwendeten Polymer zu vermeiden. Sie sollen aber auch genügend hoch sein, um die gewünschte Plastifizierung des Polymers zu erreichen. Deshalb wurde als erstes mit der Feststellung der niedrigsten für die Extrusion möglichen Prozessparameter begonnen. Hier sollte mit der höchsten Extrusionstemperatur angefangen werden, um das Gerät zu schonen und die Verstopfung des Extrusionskanals mit dem ungenügend plastifizierten Polymer zu vermeiden. So wurde das Polymer PLGA 75:25 beginnend mit der Extrusionstemperatur 150 °C und mit der Herabsetzung in 10 Kelvin-Schritten extrudiert. Eine Erhöhung der Schneckendrehzahl ist hier vorteilhaft. Denn je höher die Schneckendrehzahl ist, umso schneller kann der Extrusionskanal befüllt werden. Deshalb wurde bei jeder Extrusionstemperatur die Schneckendrehzahl auf 50, 100 und 150 U/min festgelegt. Abhängig von der Extrusionstemperatur wurde die Extrusion auf den offenen Kreislauf umgestellt und somit ein

Austritt der extrudierten Masse 0,5–1 min nach dem Beginn der Rücklauffunktion erreicht, so dass das Polymer komplett plastifiziert wurde.

9.6.1.2.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Extrudate

Die bereits genannte Durchführung zeigte, dass die Extrusion von PLGA 75:25 mittels eines Haake MiniLab™-Extruders bei Prozesstemperaturen ab 90 °C möglich war, wobei die Extrudate hart, glasartig und transparent aussahen (Bild A in der Abbildung 51). Bei der Auswahl von niedrigeren Prozesstemperaturen erfuhren die Schnecken einen hohen Widerstand und der Druck im Extrusionskanal blieb hoch. Zudem waren die Extrudate trüb und biegsam, was auf eine nicht ausreichende Plastifizierung des Polymerpulvers während der Extrusion hinwies. In der Regel wird die Temperatur der Schmelzzone auf 15–60 K oberhalb des T_g des amorphen Polymers gesetzt [205, 220, 223, 224, 225]. Allerdings hängt das von vielen Faktoren wie z.B. Art und Stabilität der Komponenten der zu extrudierenden Masse, Schneckengeometrie sowie Art und Größe des Extruders ab. Durch die Verwendung einer Düse mit einem Durchmesser von 2 mm zeigten die hergestellten Extrudate einen Durchmesser von 1,8–2,2 mm. Normalerweise hängt der Transport der Extrusionsmasse im Extruder von der Schneckengeschwindigkeit und von der Förderrate des Pulvers ab. Für die Herstellung von Extrudaten mit einem gleichmäßigen Durchmesser muss die eingeführte Pulvermenge pro Zeiteinheit stabil sein, was mit der manuellen Pulvereinführung und mit dem Rücklaufprinzip nicht praktikierbar ist. Außerdem soll die Geschwindigkeit des Förderbandes mit der Austrittsgeschwindigkeit der hergestellten Extrudate angepasst werden, denn ein schnellerer Transport verursacht eine Streckung der austretenden weichen Extrudate bzw. eine Abnahme ihres Durchmessers. Deshalb wurde die Geschwindigkeit des Förderbandes gemäß der Änderung der Austrittsgeschwindigkeit der Extrudate manuell so geändert, dass die Extrudate annähernd ähnliche Durchmesser aufwiesen. Das schon auf der Seite 93 erwähnte Düsenquellen-Phänomen wurde hier auch mit der Geschwindigkeit des Förderbandes kompensiert. Schließlich wiesen die Schnecken eine für die Förderung von PLGA ungünstige Geometrie auf. Deshalb wurde die zu extrudierende Polymermasse bei der Einführung mit einem Stempel gedrückt, um den Schnecken für die Förderung der Polymermasse zu helfen.

Die mechanische Härte der hergestellten Extrudate hängt unter Umständen von der Zusammensetzung der Extrudate und den verwendeten Prozessparametern ab. So kann eine geeignete Messmethode für die mechanische Extrudathärte die Eignung der ausgewählten Herstellungsparameter erklären. Allerdings müssen die Messparameter und das Gerätschaftszubehör für die Abmessungen und Geometrie der Extrudate angepasst werden. Außerdem müssen die Extrudate während der Messung den gleichen Bedingungen ausgesetzt werden. Hier zeichnen sich die Extrudat- und die Umgebungstemperatur als sehr wichtiger Einflussfaktor aus, von denen die mechanische Härte der hergestellten Extrudate stark abhängt. In der Regel sollen die geprüften Extrudate vor und während der Messung der gleichen Umgebungstemperatur ausgesetzt werden. Mit dem Zwick Roell Z 2,5 Tester (Zwick GmbH & Co. Ulm, Deutschland) wurden die Brechkräfte als Maß für die mechanische Härte der hergestellten Extrudate bestimmt (siehe Seite 208). Die Abbildung 50 gibt als Beispiel die notwendigen Kräfte für die Brechung der extrudierten arzneistofffreien Extrudate (in Newton pro Querschnitt) bei drei Prozesstemperaturen und drei Schneckendrehgeschwindigkeiten an.

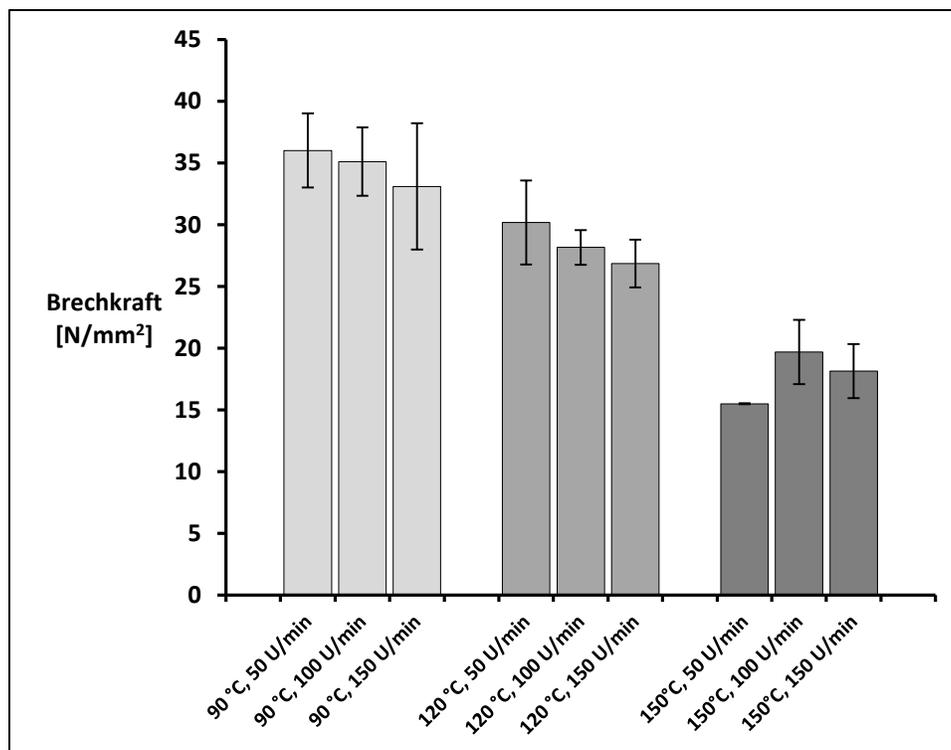


Abbildung 50: Brechkräfte der mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate (n=5, SD_{abs})

Die Abbildung zeigt, dass die mechanische Härte der Extrudate von den Stressbedingungen der Prozessierung abhing, wobei der Temperatureinfluss auf die Härte der Extrudate deutlicher war. So nahmen die Brechkräfte der Extrudate mit dem Anstieg der Prozesstemperatur und der Schneckengeschwindigkeit ab. Nach McGinity et al. kann man eine starke Abnahme der Brechkräfte der Polymere auf physikalische Polymerkettenspaltung, chemische Depolymerisation oder thermische Polymerdegradation zurückführen [220]. Im vierten Kapitel wurde erwähnt, dass das PLGA 75:25 keine Verschiebung in seinem T_g -Bereich nach der DSC-Prozessierung bis auf 70 °C, 100 °C und 150 °C und somit keine Beeinträchtigung seiner Ketten aufwies (Abbildung 42, Seite 78), da der T_g -Bereich eines Polymers mit seiner Kettenlänge zusammenhängt [198, 199, 200]. Deshalb kann die Abnahme der Brechkräfte durch die Prozessierung (Temperatur, Scherung) nicht mit der Beeinträchtigung der Polymerketten bzw. mit dem Polymerabbau begründet werden. Für die Abnahme der Brechkräfte kann hier die Polymerverdichtung aufgrund seines Temperns verantwortlich gemacht werden, so dass die Stressbedingungen (Temperatur, Scherung) eine gewisse Anordnung der Polymerketten und somit eine Erhöhung der Polymermatrixdichte verursachten. Jedoch waren sie nicht stark genug, um für die Kettenbeeinträchtigung bzw. den Polymerabbau fähig zu sein. Das Tempern von Polymeren ist ein sekundäres Verfahren, bei dem ein Polymer auf eine bestimmte Temperatur für bestimmte Zeit erhitzt und dann auf die Raumtemperatur abgekühlt wird. Dieses Verfahren verringert oder beseitigt Restspannungen und Defekte der Polymere und verbessert ihre physikalischen Eigenschaften [233].

9.6.1.3. Herstellung von risperidonhaltigen Implantaten durch die Schmelzextrusion mittels des Haake MiniLab™-Extruders

Zwei vorgemischte Mischungen aus 80% bzw. 60% RG 755 (PLGA 75:25) und 20% bzw. 40% mikronisiertem Arzneistoff Risperidon wurden für die Extrusion mittels Haake MiniLab™-Extruders vorbereitet.

9.6.1.3.1. Durchführung

Um die Stressbedingungen der Prozessierung möglichst niedrig zu halten und somit mögliche Degradationen bzw. Interaktionen der zu extrudierenden Stoffe zu vermeiden, wurde mit der niedrigsten für die Polymerplastifizierung ausreichenden Temperatur 90 °C angefangen. Dann

wurde die Prozesstemperatur in 10 Kelvin-Schritten erhöht, um den Temperatureinfluss auf das Produkt zu beobachten. Die Schneckendrehzahl wurde möglichst schnell gestellt, damit der Extruderkanal schnell mit der zu extrudierenden Masse gefüllt wird und die Verweilzeit im Extruder minimiert wird. Es wurde festgestellt, dass die Schnecken bei einer Drehzahl über 100 U/min einen hohen Widerstand erfuhren. Deshalb wurde die Schneckendrehzahl auf 75 und 85 U/min festgesetzt. Die Verweilzeit der Masse im Extruder wurde nach dem Beginn der Rücklauffunktion betrachtet. Nach verschiedenen Verweilzeiten wurde die Extrusion auf den offenen Kreislauf umgestellt und somit Extrudate mit verschiedenen Verweilzeiten entnommen.

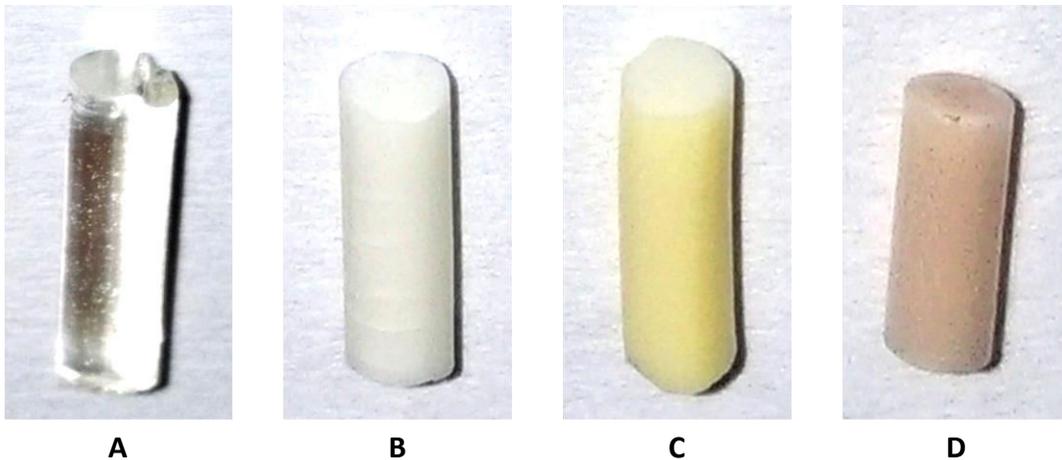
Die Tabelle 18 gibt die abgekürzten Bezeichnungen der hergestellten Implantate mit den jeweiligen Zusammensetzungen und Prozessparametern an (R steht für Risperidon).

Tabelle 18: Die mittels Haake MiniLab™-Extruder hergestellten risperidonhaltigen Implantate und die jeweiligen Prozessparameter (n=2)

Produkt	Mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellte Implantate	Risperidonanteil [%]	RG 755-Anteil [%]	Temperatur [°C]	Schneckendrehzahl [U/min]	Verweilzeit [min]
	Abkürzung der Produktbenennung: [Risperidongehalt [%], Polymer, Prozesstemperatur [°C], Schnecken- drehzahl [U/min], Verweilzeit [min], Form]					
1	20% R, RG 755, 90 °C, 75 U/min, 2 min, Implantat	20	80	90	75	2
2	20% R, RG 755, 90 °C, 75 U/min, 5 min, Implantat	20	80	90	75	5
3	20% R, RG 755, 100 °C, 75 U/min, 2 min, Implantat	20	80	100	75	2
4	20% R, RG 755, 100 °C, 75 U/min, 5 min, Implantat	20	80	100	75	5
5	20% R, RG 755, 100 °C, 85 U/min, 2 min, Implantat	20	80	100	85	2
6	20% R, RG 755, 110 °C, 75 U/min, 2 min, Implantat	20	80	110	75	2
7	20% R, RG 755, 130 °C, 75 U/min, 1 min, Implantat	20	80	130	75	1
8	40% R, RG 755, 90 °C, 75 U/min, 2 min, Implantat	40	60	90	75	2
9	40% R, RG 755, 90 °C, 85 U/min, 5 min, Implantat	40	60	90	85	5
10	40% R, RG 755, 100 °C, 75 U/min, 2 min, Implantat	40	60	100	75	2
11	40% R, RG 755, 100 °C, 85 U/min, 2 min, Implantat	40	60	100	85	2

9.6.1.3.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Implantate

Die visuellen Betrachtungen in der Abbildung 51 zeigten, dass die Extrusion bei den Prozesstemperaturen über 100 °C für das Produkt ungünstig war. Die feste Dispersion sollte nach der Extrusion eine weiße Farbe aufweisen (Abbildung 51, Bild B), denn das weiße mikronisierte Risperidon darf während der Prozessierung weder degradieren bzw. mit der transparenten Polymerschmelze interagieren, indem es seine Farbe ändert, noch sich in die Polymerschmelze lösen, woraus ein gefärbtes transparentes Produkt entsteht (siehe auch Abbildung 26, Seite 43 und Abbildung 41, Seite 77).



A) Risperidonfreies Extrudat

B) Bei 90 °C und 100 °C extrudiertes risperidonhaltiges weißes Implantat (Beispiel für die Produkte 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 und 11)

C) Bei 110 °C extrudiertes risperidonhaltiges hellgelbes Implantat (Beispiel für das Produkt 6)

D) Bei 130 °C extrudiertes risperidonhaltiges hellrotes Implantat (Beispiel für das Produkt 7)

Abbildung 51: Beispiele für die mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten Extrudate mit dem Durchmesser von 1,8–2,2 mm

Das Bild B in der Abbildung 51 zeigt ein Beispiel für die hergestellten Implantate bei den Prozesstemperaturen 90 °C und 100 °C. Die visuelle Betrachtung zeigte keine Verfärbung nach der Extrusion mittels des Haake MiniLab™-Extruders bei diesen Prozesstemperaturen. Dagegen deuten die Beispiele C und D in der Abbildung 51 auf eine prozesstemperaturabhängige Verfärbungen und somit auf mögliche Degradationen bzw. Interaktionen hin. Die Bilder in der Abbildung 51 weisen auf mögliche Degradation des Arzneistoffes Risperidon bzw. auf seine Wechselwirkung mit dem Polymer in den Produkten 6 und 7 (Tabelle 18) während der Prozessierung hin.

Die Charakterisierung der Degradation findet im Kapitel 10 statt. Im fünften Kapitel wurde experimentell ermittelt, dass die Degradation des Arzneistoffes Risperidon in seiner Mischung mit PLGA von den gesetzten Stressbedingungen (Temperatur und Dauer), von der Partikelgröße des Risperidons (Mikronisierung) und von der Polymerzusammensetzung (PLGA 75:25 oder PLGA 50:50) abhängt. Es wurde beobachtet, dass Risperidon -in Abhängigkeit von Temperatur und Dauer- mit der Polymerschmelze interagiert bzw. sich in der Polymerschmelze löst, was zu seiner Degradation führt.

Der Zusammenhang des Auflösens von Risperidon im plastifizierten Polymer bei den Extrusionsparametern während des Extrusionsverfahrens kann durch die Noyes-Whitney-Gleichung (Gleichung 4) beschrieben werden [174]:

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DA}{h} * (C_0 - C_t) \quad (4)$$

dM/dt: Risperidon-Menge, die pro Zeiteinheit sich in das Polymer löst

A: Spezifische Oberfläche des Arzneistoffes Risperidon

D: Diffusionskoeffizient des Arzneistoffes Risperidon im Auflösungsmedium (hier Polymerschmelze)

h: Dicke der hydrodynamischen Grenzschicht

C₀: Löslichkeit des Arzneistoffes im Auflösungsmedium

C_t: gelöste Arzneistoffkonzentration des Arzneistoffes im Auflösungsmedium

Diese Gleichung erklärt die Steigung der Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffes Risperidon in die Polymerschmelze (dM/dt) während der Extrusion in den folgenden Situationen:

1. bei Erhöhung der spezifischen Oberfläche des Risperidons (A) durch das Mikronisierungsverfahren.
2. bei Verlängerung der Risperidon-Polymer-Kontaktzeit (dt) d.h. der Verweilzeit während der Prozessierung.
3. bei Erniedrigung der Polymerviskosität durch Zugabe von Weichmachern wie Poloxamer sowie Erhöhung der Prozesstemperatur bzw. der Schneckendrehzahl, was zur Erhöhung der Risperidon-Löslichkeit (C₀) in die Polymerschmelze und zur Erhöhung des Diffusions-

koeffizienten des Risperidons in die Polymerschmelze (D) aber auch zur Erniedrigung der Grenzschichtdicke (h) führt.

Somit sollen die Extrusionsparameter (Temperatur, Scherung, Dauer) so ausgewählt werden, dass eine ausreichende Plastifizierung des verwendeten Polymers erreicht wird. Diese Parameter dürfen aber keine Degradation des Risperidons, d.h. keine Interaktion von Risperidon mit der PLGA-Schmelze verursachen.

Ein wichtiges Merkmal für die Qualität der Implantate ist ihre mechanische Härte, was auf mögliche physikalische oder chemische Änderungen des Arzneistoffes oder des Polymers während der Prozessierung hinweist. Analog zu den arzneistofffreien Extrudaten wurden die Brechkräfte der arzneistoffhaltigen Implantate bestimmt (siehe Seite 208). Die Abbildung 52 gibt die benötigten Brechkräfte für die hergestellten arzneistoffhaltigen Extrudate (in Newton pro Querschnitt) an (Für die Produktbenennung siehe Tabelle 18).

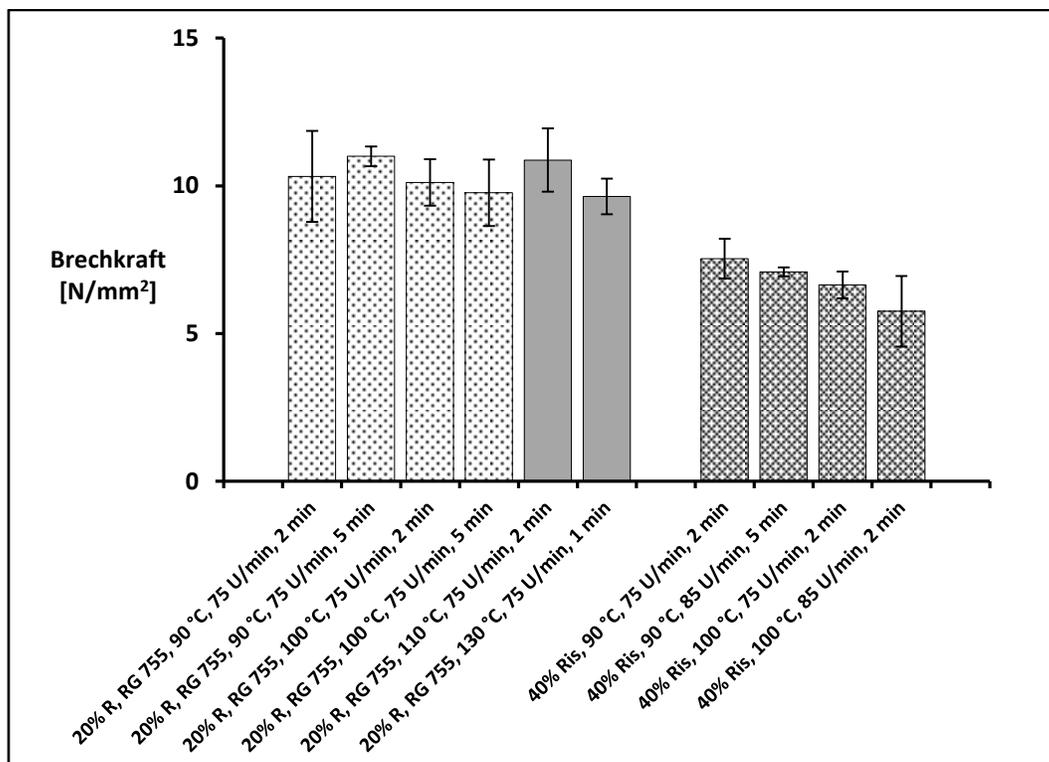


Abbildung 52: Brechkräfte der mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten risperidonhaltigen Implantate (n=5, SD_{abs})

Ein Vergleich der Brechkkräfte in der Abbildung 52 mit denen der arzneistofffreien Extrudate zeigte, dass nach dem Zusatz von 20% Arzneistoffpulver die Brechkkräfte der Extrudate bis auf ein Drittel ihrer Werte abgesunken waren. Mit steigendem Arzneistoffgehalt von 20% auf 40% wiesen die Implantate eine weitere Abnahme in den nötigen Brechkkräften auf. Die starke Abnahme der Brechkkräfte bei den Implantaten mit dem Arzneistoffgehalt von 20% bzw. 40% sollte einen Hinweis auf feste Suspensionen darstellen, wo der Arzneistoff ungelöst vorliegt, d.h. nicht molekulardispers im Polymer verteilt ist und somit eine schwache Verbindung mit dem Polymer bildet. Die Abmessungen für typische vorgefertigte subkutane Implantate sind in der Regel unterschiedlich. Z.B. haben die Zoladex™-Implantate eine Länge von 10 mm und einen Durchmesser von 1 mm. Dagegen betragen die Länge und der Durchmesser der nicht abbaubaren Vantast™-Implantate 35 mm und 3 mm [81]. Praktische Abmessungen und Einwaagen der hergestellten risperidonhaltigen Implantaten mit dem Durchmesser von 2 mm zeigten, dass die Länge 30–60 mm bei den 20% risperidonhaltigen Implantaten bzw. 15–30 mm bei den 40% risperidonhaltigen betragen wird, wenn die hergestellten Implantate die gleiche Dosierung von Risperdal™ Consta™ (25–50 mg) aufweisen sollen. Deshalb stellt die oben genannte starke Brechkkraft-Abnahme der Implantate ein Bruchrisiko bei der subkutanen Applikation von dünnen langen risperidonhaltigen Implantaten dar. Eine kleine Erweiterung des Implantat-Querschnittes beim Beibehalten ihres Gesamtvolumens kann dieses Risiko umgehen. So führt z.B. die Erhöhung des Durchmessers von 2 auf 3 mm zu einer Verkürzung der Implantate auf 45% ihrer ursprünglichen Länge.

Schließlich zeigt die Abbildung eine allgemeingültige, kleine Tendenz zur Abnahme der benötigten Brechkkräfte mit der Prozessierung (Zunahme der Prozesstemperatur, der Schneckengeschwindigkeit und der Verweilzeit). Die gelb- bzw. rotgefärbten Produkte 6 und 7, welche bei 110 °C und 130 °C extrudiert wurden, zeigten keinen signifikanten Unterschied in ihren Brechkkräften im Vergleich zu den anderen Produkten, welche mit 90 °C und 100 °C extrudiert wurden. Dies kann darauf hinweisen, dass die in den gefärbten Produkten degradierte bzw. mit dem Polymer interagierende Menge an Risperidon sehr klein war, so dass sie keinen großen Effekt auf die Härte der Extrudate darstellen konnte, obwohl der Farbeffekt sichtbar war.

9.6.2. Herstellung von festen Suspensionen mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders

9.6.2.1. Funktionsprinzip

Der Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder verwendet klassische parallele Schnecken mit einem Durchmesser von 11 mm und einem L/D-Wert von 40 und besitzt einen aus Stahl horizontal geteilten Extrusionsmantel, der in acht Heizzonen geteilt ist und mehrere Möglichkeiten für Fütterungs- und Entgasungsfunktionen bietet. Der modulare Aufbau der Schnecken bietet eine flexible Auswahl für Zahl und Anordnung der Schneckenelemente verschiedener Funktionen. Neben den hohen Prozesstemperaturen von bis zu 450 °C bietet der Extruder auch ein Abkühlsystem für die Extrusion mit niedrigen Temperaturen und eine komplette Kontrolle über die Temperaturen der verschiedenen Heizzonen und der Düse. Zusätzlich zu den Zonentemperaturen kontrolliert die integrierte Software den Druck, das Drehmoment und die Geschwindigkeit des Schneckendosierers. Die Extrusionsleistung dieses Extruders beträgt 0,02–2,5 kg/h [232]. Die oben genannten Eigenschaften des Extruders bieten ein kontinuierliches Herstellungsverfahren, eine leichte Reinigung und ermöglichen die GMP-Einhaltung sowie die vollständige Validierung. Schließlich erleichtert die Schneckengeometrie die Parameterübertragung auf größere Extruder (scale up) und spart Zeit und Kosten bei der Entwicklung [232]. Allerdings braucht dieser Extruder eine Mindestmenge der zu extrudierenden Masse von 40 g, um homogene Extrudate mit reproduzierbarer Qualität zu gewährleisten. Das Funktionsprinzip der klassischen Zweischnuckenextruder wurde schon auf der Seite 91 ausführlich diskutiert.

9.6.2.2. Extrusion von arzneistofffreiem Polymer RG 755 (PLGA 75:25)

Für die Herstellung von arzneistofffreien bzw. arzneistoffhaltigen PLGA-Extrudaten wurden gleichläufigrotierende Schnecken, welche zwei Misch- und Knetzonen und eine am Ende befindliche Entspannungszone besitzen, verwendet. Da die Gangtiefe und Breite der Mischzonen sich nicht ändern, fehlt hier das Komprimieren (siehe auch Seite 90 und 91). Die verwendete Düse hatte einen Durchmesser von 2 mm. Als Dosiersystem wurde ein volumetrischer Zweischneckendosierer MiniTwin (Brabender Technologie KG, Duisburg, Deutschland) eingesetzt. Für die Entgasung wurde die Öffnung am Ende des Extrusionsmantels benutzt. Im Gegensatz zum

Haake MiniLab™-Extruder wird hier der spezifische Füllgrad mit der Kontrolle der Schneckengeschwindigkeit des Dosierers festgelegt (siehe Seite 96). Die Verweilzeit der zu extrudierenden Massen wird durch die Schneckendrehzahl und durch den Füllgrad festgelegt. Mehr Masse und schnellere Schneckendrehzahl führen zu kürzeren Verweilzeiten. Eine kurze Verweilzeit kann einerseits zu einer Minimierung der Stressbedingungen und somit weniger Stoffdegradationen bzw. Interaktionen, andererseits zu einer nicht ausreichenden Plastifizierung oder Homogenisierung der zu extrudierenden Masse führen. Dies gilt auch für die Prozesstemperaturen, welche nicht so hoch ausgewählt werden dürfen, dass die zu extrudierende Mischung thermisch belastet wird. Sie dürfen aber nicht so niedrig sein, dass die gewünschte Plastifizierung des Polymers nicht erreicht wird.

9.6.2.2.1. Optimierung der Prozessparameter

Für die Extrusion vom Polymer PLGA 75:25 (RG 755) und seiner Mischung mit dem Weichmacher Poloxamer 188 (Lutrol F68) wurden die Zonentemperaturen (angegeben in der Tabelle 19 als vier Temperaturvarianten), die Dosiererdrehzahl als Maß für den Füllgrad, die Schneckendrehzahl und die daraus resultierende Verweilzeit betrachtet.

Tabelle 19: Verwendete Temperaturvarianten der Zonentemperaturen bei der Extrusion mit dem Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder

Temperaturvarianten	Zone 2	Zone 3	Zone 4	Zone 5	Zone 6	Zone 7	Zone 8	Düse
1	50	65	65	70	70	70	65	60
2	100	110	120	120	120	110	110	110
3	100	110	130	130	130	120	120	120
4	100	120	140	150	150	130	130	120

Die Verweilzeit des Polymers im Extruder wurde durch Zusatz des roten Eisenoxid-Pigmentes als Farbindikator gemessen und wurde zwischen der Ein- und Austritt des Farbindikators festgelegt (Bild B in der Abbildung 58, Seite 117).

Die Tabelle 20 gibt die Zusammensetzungen und die Namensabkürzungen der hergestellten Produkte mit den verwendeten Prozesstemperaturen an. Da die Extrusion mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders eine Mindestmenge der zu extrudierenden Masse von 40 g benötigt, wurde jedes Produkt einmal extrudiert und weiter untersucht.

Tabelle 20: Verwendete Extrusionsparameter bei der Extrusion von PLGA 75:25 und Poloxamer-PLGA 75:25-Mischung mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders

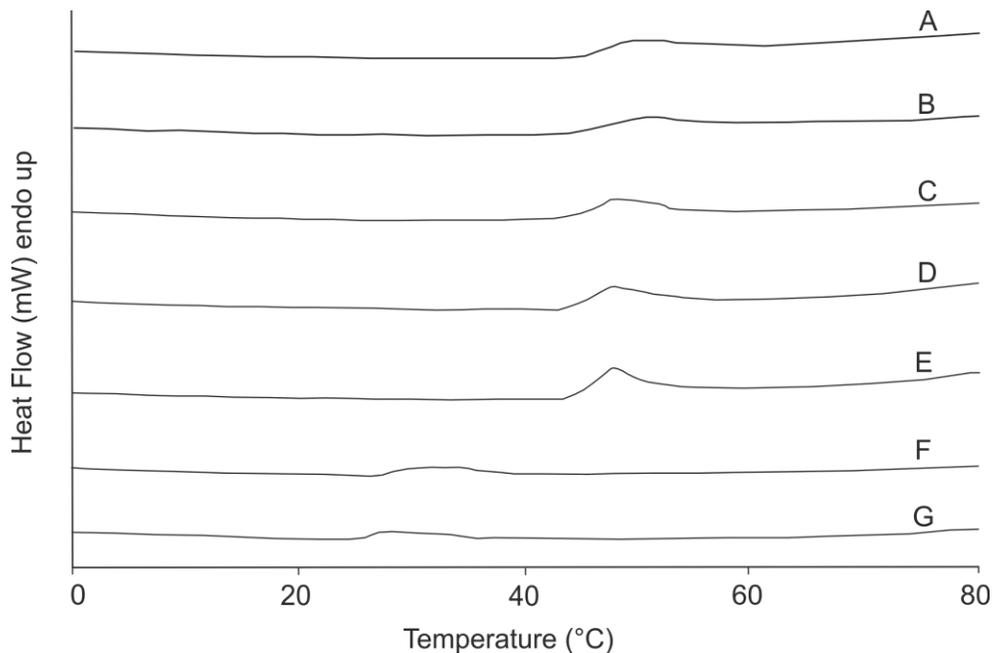
Zusammensetzung der Produkte	100% RG 755					90% RG 755 + 10% Poloxamer	
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7
Abkürzung der Produktbenennung							
Prozesstemperaturen (Tabelle 19)	1	2	3	3	4	3	4
Dosiererschneckendrehzahl [U/min]	15	15	15	40	40	40	40
Schneckendrehzahl [U/min]	30	30	30	70	70	70	70
resultierende Verweilzeit [min]	7	7	7	3	3	3	3
resultierendes Drehmoment [%]	93	84	48	54	33	37	29

9.6.2.2.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Extrudate

Obwohl die Extrusion mit allen Temperaturvarianten (Tabelle 19) durchführbar war, erfuhren die Schnecken bei der Auswahl den ersten und zweiten Temperaturvarianten einen hohen Widerstand (Drehmomente in der Tabelle 20), was auf eine unzureichende Plastifizierung des Polymers hinwies. Abhängig von vielen Faktoren wie z.B. Polymerzusammensetzung, Additiven, Schneckenengeometrie und Gerätschaft wird die Temperatur der Schmelzzone auf 15–60 K oberhalb des T_g -Bereiches des amorphen Polymers gesetzt [205, 220, 223, 224, 225]. Die praktische Bestimmung von T_g -Bereichen der verwendeten Polymere durch die Differenzkalorimetrie (DSC) zeigte, dass sie in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Polymere im Bereich von 42–55 °C lagen (siehe auch Kapitel 3). Erwartungsgemäß stieg das resultierende Drehmoment bei Erhöhung der Förderrate bzw. Schneckendrehzahl an und fiel bei Erhöhung der Prozesstem-

peratur ab. Alle Temperaturvarianten lieferten transparente Extrudate (Bild A in der Abbildung 58, Seite 117), von denen nur die weichmacherfreien hart waren. Die weichmacherhaltigen Extrudate wiesen dagegen eine bemerkbare Biogsamkeit auf. Durch die Verwendung einer Düse mit einem Durchmesser von 2 mm zeigten die hergestellten Extrudate einen Durchmesser von 1,85–2,1 mm.

Das DSC-Verhalten der hergestellten Extrudate (Abbildung 53) zeigte den Einfluss des Weichmachers auf den Glasübergangsbereich des verwendeten Polymers. Die weichmacherhaltigen Extrudate wiesen T_g -Onsets im Bereich von 24,3–25,8 °C auf, während das T_g -Onset-Bereich der weichmacherfreien bei 44,3–45,7 °C lag. Somit verursachte der Zusatz des Weichmachers sowohl eine starke Senkungen in den resultierenden Drehmomenten während der Extrusion (Tabelle 20), als auch eine signifikante Erniedrigung des Glasübergangsbereiches des verwendeten Polymers (Abbildung 53).



A: P1, T_g -Onset = 45,4 °C
 C: P3, T_g -Onset = 45,0 °C
 E: P5, T_g -Onset = 44,3 °C
 G: P7, T_g -Onset = 24,3 °C

B: P2, T_g -Onset = 45,7 °C
 D: P4, T_g -Onset = 44,8 °C
 F: P6, T_g -Onset = 25,8 °C

Abbildung 53: DSC-Verhalten der mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate

Für die Betrachtung der mechanischen Härte der hergestellten arzneistofffreien Extrudate wurden ihre Brechkkräfte mit dem Zwick Roell Z 2,5 Tester (Zwick GmbH & Co. Ulm, Deutschland) bestimmt (siehe Seite 208). Die Messung der Brechkkräfte war jedoch nur für die harten weichmacherfreien Extrudate (Produkte 1–5) durchführbar, da die weichmacherhaltigen Extrudate (Produkte 6 und 7) aufgrund ihrer Biegsamkeit bei Raumtemperatur nicht brechbar waren. Die Ergebnisse des Zwick Roell-Testers sind in der Abbildung 54 illustriert.

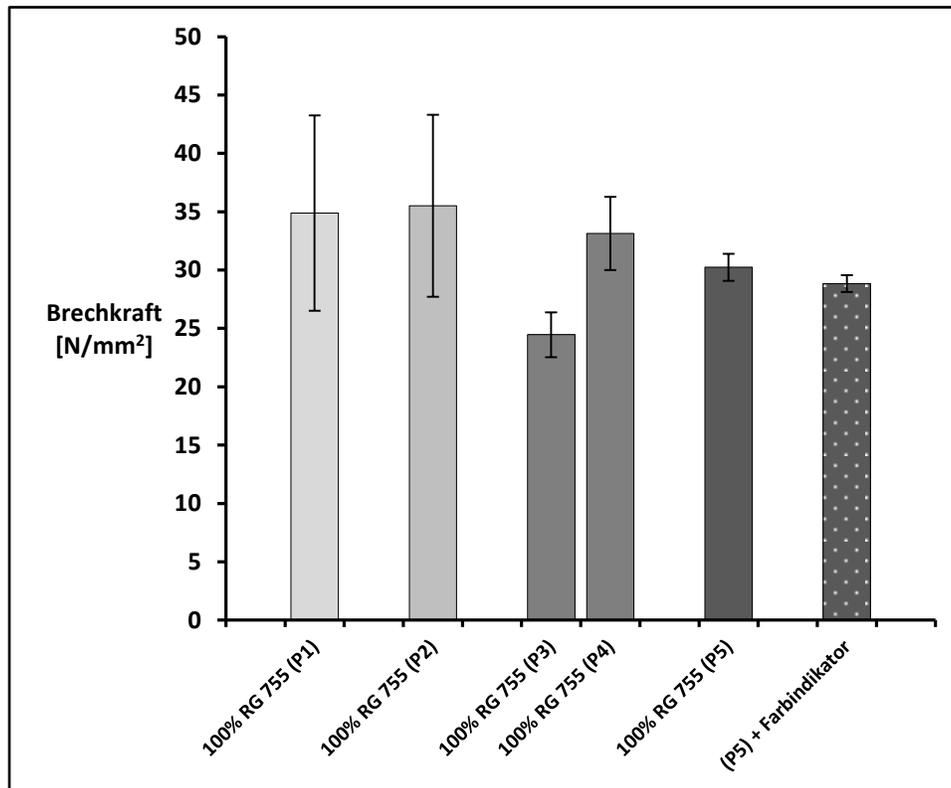


Abbildung 54: Brechkkräfte der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate (n=8–10, SD_{abs})

Die notwendigen Brechkkräfte für die PLGA 75:25-Extrudate (P1 und P2), welche mit der Auswahl der ersten bzw. zweiten Variante der Zonentemperaturen hergestellt wurden, wiesen eine ziemlich große Streuung der Messergebnisse auf. Dies kann auf eine unzureichende Plastifizierung des PLGA 75:25 bei diesen Prozesstemperaturen hinweisen. Dagegen lieferten die übrigen Varianten der Prozesstemperaturen reproduzierbarere Ergebnisse für die Messung der Brechkkräfte (P3 und P4 für die dritte Variante bzw. P5 für die vierte Variante). Außerdem zeigt die Abbildung einen bemerkbaren Einfluss der resultierenden Verweilzeit (7 min für P3 und 3 min

für P4) bei den gleichen Zonentemperaturen (dritte Variante). Da der Arzneistoff Risperidon bei den gesetzten Prozesstemperaturen mit der Zeit degradiert bzw. mit den verwendeten Polymeren interagieren kann (siehe Kapitel 5), ist eine kurze Verweilzeit der zu extrudierenden Mischungen vorteilhaft (Verweilzeit für P4 und P5). Trotz des niedrigsten Drehmomentes bei der vierten Variante der Zonentemperaturen, womit die Extrudate P5 hergestellt wurden, sind die Prozesstemperaturen dieser Variante so hoch, dass der Arzneistoff Risperidon aufgrund des thermischen Stresses degradieren und/oder im verflüssigten Polymer sich lösen würde. Schließlich zeigen die gemessenen Brechkräfte auch den erwarteten Einfluss des Farbindikators auf die mechanische Stabilität der Extrudate (vergleiche P5 mit P5 + Farbindikator in der Abbildung 54).

Die Dynamisch-Mechanische Analyse (DMA) dient hauptsächlich zur Bestimmung von Struktur, Morphologie und viskoelastischem Verhalten der Polymere und zur Analyse von kristallinen und amorphen Materialien [234]. Für die Untersuchung der temperaturabhängigen mechanischen Festigkeit der Extrudate wurden die hergestellten Extrudate durch ein Dreipunktmessprinzip des Dynamisch-Mechanischen Analysators (Dynamic Mechanical Analyzer 8000, Perkin Elmer, Norfalk, USA) untersucht (siehe Seite 207). Für die Messung wurden die Extrudate 4 cm lang geschnitten und in der Kammer fixiert. Die Messung ($n = 3$) erfolgte mit einem Temperaturgradienten (Heizrate von 2 K/min und Temperaturbereich von 20–50 °C) bei einer Frequenz von 1 Hz.

Die ermittelten Ergebnisse der Dreipunktmessung sind in den Abbildungen 55, 56 und 57 angegeben.

Das Verhalten der statischen Kräfte und Verschiebungen von den Produkten der ersten bzw. zweiten Temperaturvarianten zeigten, ähnlich wie bei den Brechkräften in der Abbildung 54, eine große Streuung der Ergebnisse, was auf unregelmäßige bzw. unzureichende Plastifizierung der extrudierten Polymere bei den gesetzten Temperaturen hindeutete (Abbildung 55).

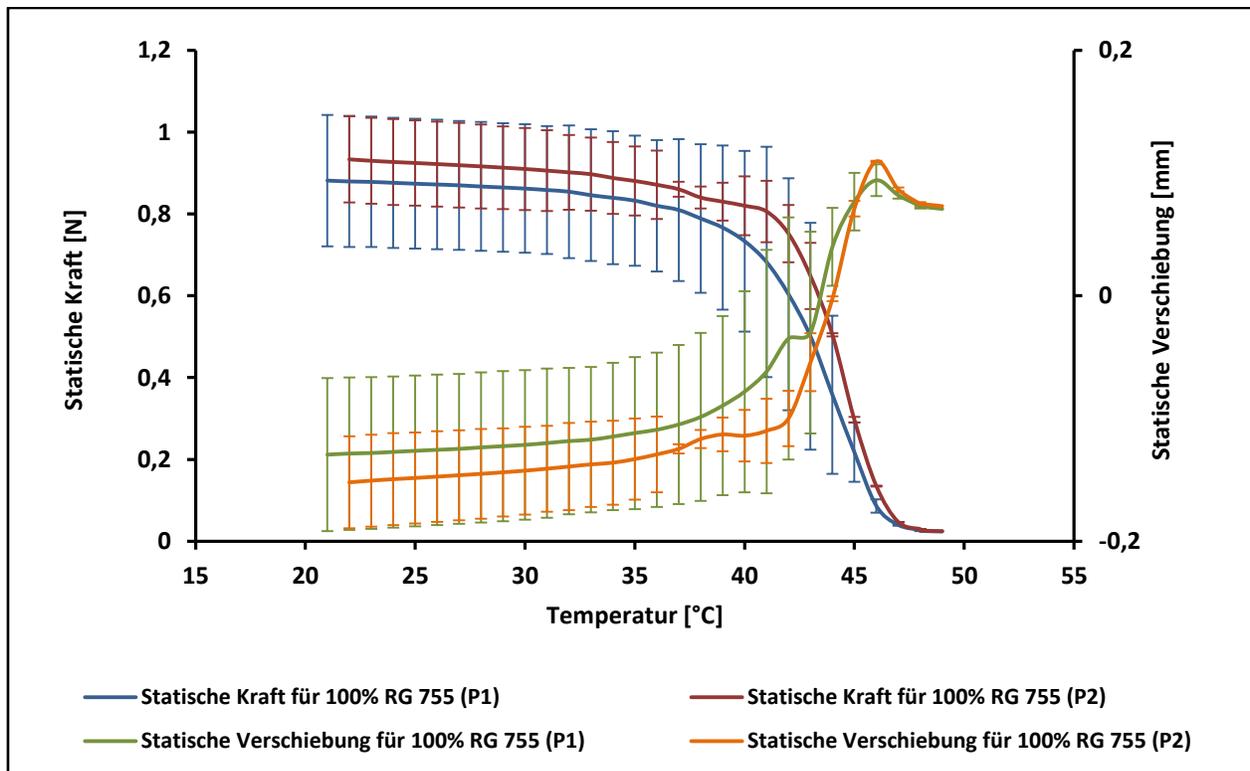


Abbildung 55: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kraft und Verschiebung von Produkten der ersten und zweiten Temperaturvarianten ($n=3$, SD_{abs})

Dagegen lieferten die Extrudate, welche mit den Zonentemperaturen der dritten und vierten Varianten extrudiert wurden und wie es in den Abbildungen 56 und 57 dargestellt ist, reproduzierbarere Ergebnisse mit kleinen Standardabweichungen.

Diese Abbildungen zeigen auch, ähnlich wie bei den ermittelten Brechkräften in der Abbildung 54, kleine Unterschiede in der Festigkeit zwischen P3 und P4 bzw. P5. Das Produkt P3 erfuhr eine deutliche Abnahme an der ermittelten statischen Kraft bzw. deutliche Zunahme der ermittelten statischen Verschiebung bei ungefähr 36 °C, was die Produkte P4 und P5 erst bei ungefähr 40 °C erfuhren.

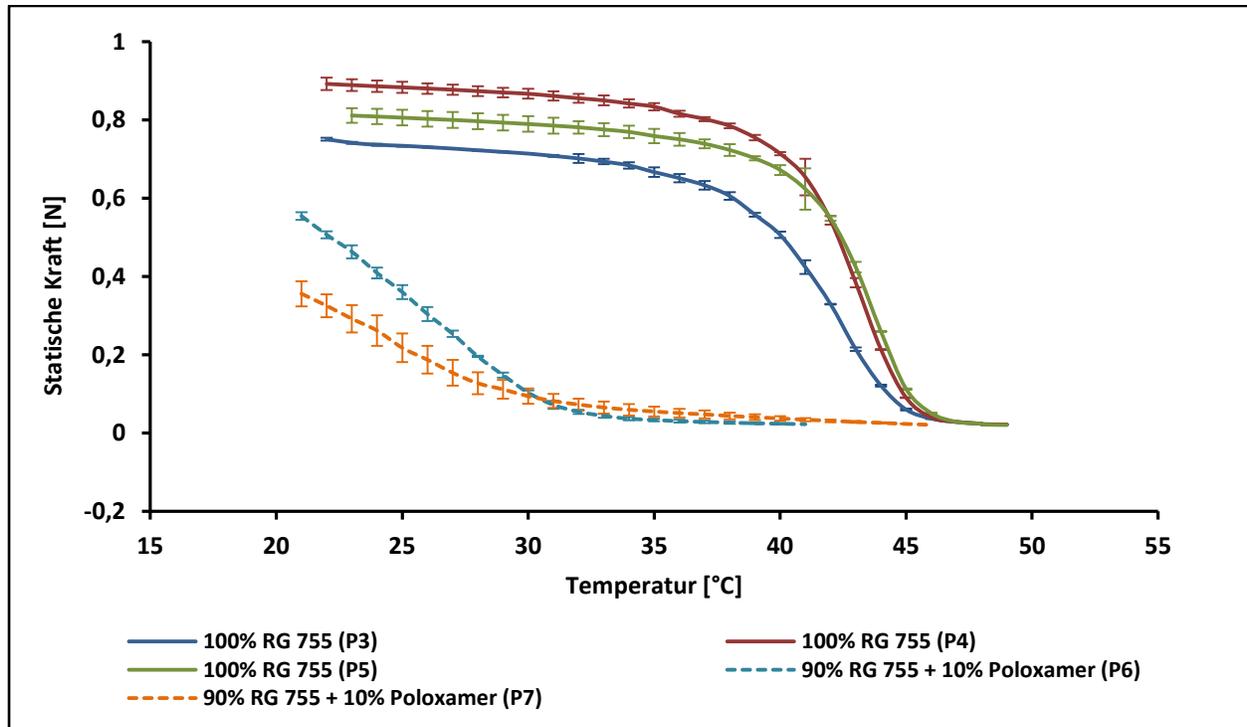


Abbildung 56: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kräfte von Produkten der dritten und vierten Temperaturvarianten (n=3, SD_{abs})

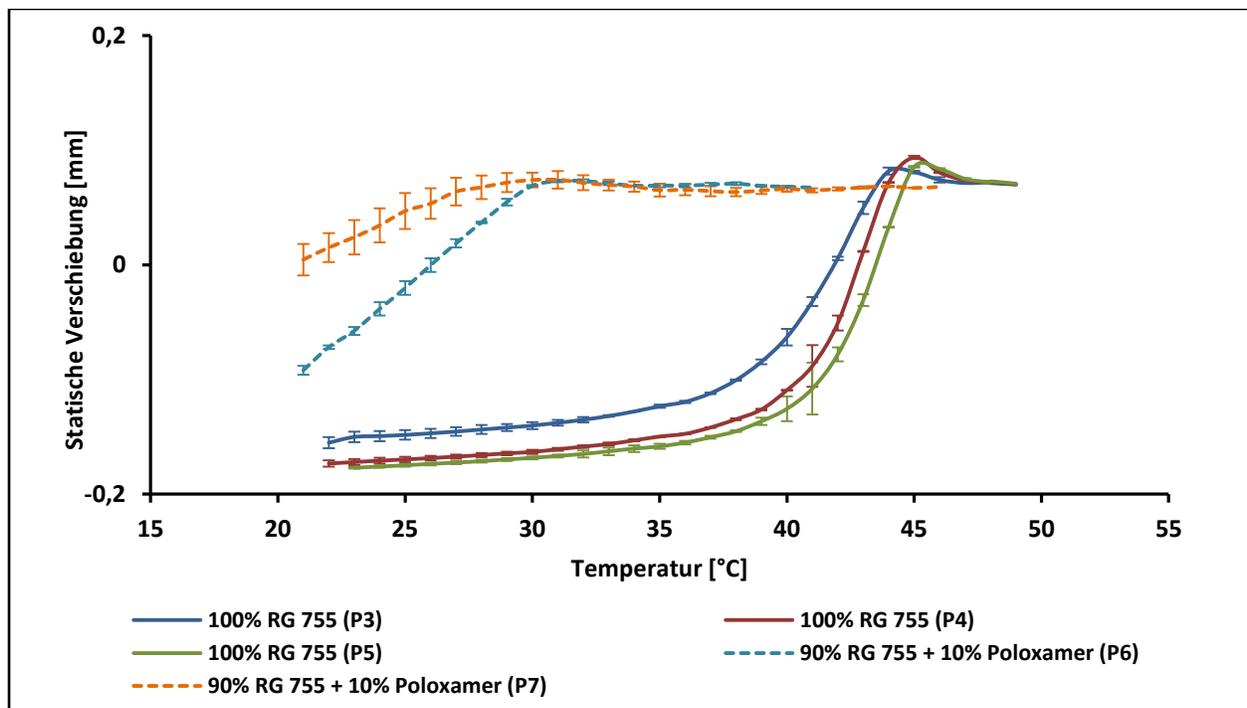


Abbildung 57: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Verschiebungen von Produkten der dritten und vierten Temperaturvarianten (n=3, SD_{abs})

Die ermittelten Ergebnisse aus dem Zwick Roell-Tester (Abbildung 54) und aus der Dynamisch-Mechanischen Analyse (Abbildungen 55, 56 und 57) zeigten, dass im Gegensatz zu den ersten und zweiten Varianten der Prozesstemperaturen (P1 und P2) die dritte bzw. vierte Variante eine ausreichende Plastifizierung von PLGA 75:25 aufgrund des Weichmachereffektes zeigten (P3–P7). Diese Plastifizierung kann auch eine alternative Problemlösung für das Bruchrisiko bei der subkutanen Applikation von dünnen und langen Implantaten bieten (siehe Seite 106).

9.6.2.3. Herstellung von risperidonhaltigen Implantaten durch die Schmelzextrusion mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders

Für die Extrusion von risperidonhaltigen Polymermischungen wurden vier verschiedene Mischungen aus PLGA 75:25 (RG 755), PLGA 50:50 (RG 504) und dem Weichmacher Poloxamer 188 (Lutrol F68) hergestellt. Mit den in der Tabelle 21, Seite 116 dargestellten Mischungen sollte die Durchführbarkeit des Extrusionsverfahrens von risperidonhaltigen PLGA-Mischungen mittels dieses klassischen Extruders geprüft werden. Außerdem sollten die Produkte des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders mit den Produkten des Haake MiniLab™-Extruders bzw. der Schmelz-Mahl-Technik verglichen werden. So wurde neben einer Standardmischung aus dem Polymer PLGA 75:25 mit 40%igem Risperidongehalt auch eine Standardmischung aus dem Polymer PLGA 75:25 mit 40%igem Risperidongehalt und 10%igem Poloxamergehalt vorbereitet, um den Einfluss des Weichmachers auf das Produkt aber auch auf das Prozessverfahren zu betrachten. Außerdem wurde eine Polymermischung (40% PLGA 75:25 + 40% PLGA 50:50) mit 40% Risperidon hergestellt. Schließlich wurde erstmalig eine Mischung aus 40% PLGA 75:25 und 60% Risperidon hergestellt. Die Prozessierung dieser Mischung stellt für den Extruder eine große Herausforderung dar. Diese Mischung war aufgrund des ziemlich hohen Risperidongehaltes von 60% mit dem Haake MiniLab™-Extruder oder mit der Schmelz-Technik nicht durchführbar.

Da dieser Extruder eine Mindestmenge der zu extrudierenden Masse von 40 g benötigt, wurde jede Zusammensetzung einmal extrudiert und weiteruntersucht.

9.6.2.3.1. Durchführung

Die Ergebnisse aus der Brechkrafttestung und aus der DMA führten zur Übernahme der dritten und vierten Variante der Prozesstemperaturen, wobei die Produkte bei der Verwendung der vierten Variante höhere Plastifizierung aufwiesen, was sich an ihren niedrigeren resultierenden Drehmomente, dargestellt in der Tabelle 20, bemerkbar machte. Trotzdem wurde die dritte Variante der Prozesstemperaturen für die Herstellung ausgewählt, damit der Arzneistoff nicht thermisch belastet wird.

Um eine mögliche thermische Degradation des Arzneistoffes Risperidon und seine Interaktion mit dem Polymer zu umgehen, durften die zu extrudierenden Mischungen bei den gesetzten Prozesstemperaturen im Extruder nicht lang verweilen bzw. nicht stark geschert werden. Die Prozessparameter (Temperatur, Dosierung und Schneckendrehzahl), mit denen das weichmacherfreie Produkt P4 bzw. das weichmacherhaltige Produkt P6 (Tabelle 20, Seite 109) extrudiert wurden, stellten einen akzeptablen Kompromiss zwischen ausreichender Plastifizierung des Polymers und Schonung des Arzneistoffes Risperidon während der Extrusion dar.

Die Zusammensetzungen der Polymermischungen mit dem Arzneistoff Risperidon und die für ihre Extrusion gesetzten Parameter sowie die resultierenden Verweilzeiten werden in der Tabelle 21 angegeben.

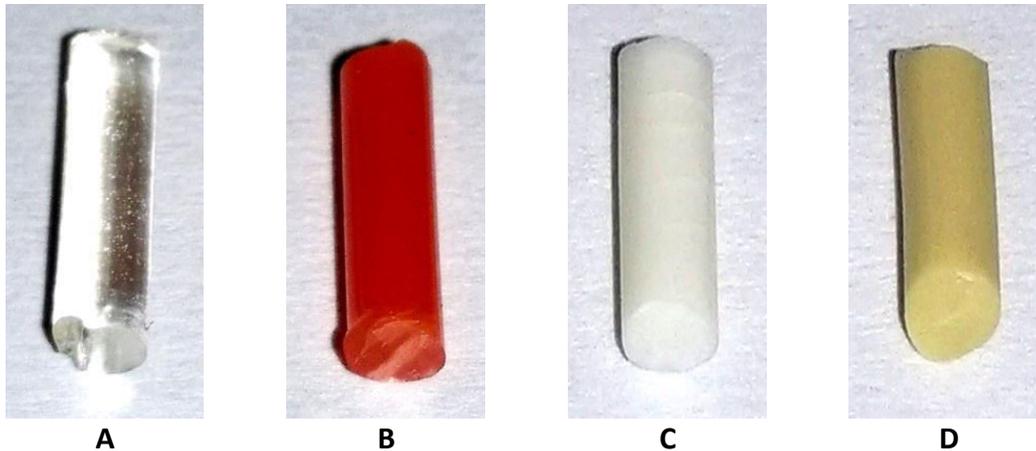
Tabelle 21: Zusammensetzungen der risperidonhaltigen Polymermischungen und die gesetzten Parameter für ihre Extrusion mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders

Abkürzung der Produktbenennung	Zusammensetzung	Prozesstemperaturen (Tabelle 19)	Dosierer [U/min]	Schneckendrehzahl [U/min]	Verweilzeit [min]
PD1	60% RG 755 + 40 % Risperidon	3	40	70	3
PD2	50% RG 755 + 10% Poloxamer + 40 % Risperidon	3	40	70	3
PD3	40% RG 755 + 60 % Risperidon	3	40–100	30–70	8–11
PD4 ^{*)}	[60% RG 755 + 40% RG 504] + 40% Risperidon	3	40	70	3

^{*)} Zur Vereinfachung beziehen sich die Prozente zwischen den Klammern nicht auf die Polymer-Risperidon-Gesamtmenge, sondern auf die Menge der arzneistofffreien Polymere

9.6.2.3.2. Primäre Betrachtung der hergestellten Implantate

Die Herstellung von den 40% risperidonhaltigen Mischungen PD1, PD2 und PD4 (Tabelle 21), die mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders durchgeführt wurde, erfolgte aufgrund der kurzen Verweilzeit und der niedrigen Drehmomente problemlos. Beispielsextrudate sind in der Abbildung 58 aufgeführt.



A) Risperidonfreies Extrudat aus RG 755

B) Extrudat aus RG 755 mit dem Farbindikator Eisenoxid

C) Weißes Implantat mit 40% Risperidongehalt (Beispiel für die Produkte PD1, PD2 und PD4)

D) Verdunkeltes Implantat mit 60% Risperidongehalt (Beispiel für das Produkt PD3)

Abbildung 58: Beispiele für die mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten Extrudate mit dem Durchmesser von 1,85–2,1 mm

Wie die visuelle Betrachtung (Bild C in der Abbildung 58) zeigte, wiesen die Implantate eine weiße Farbe auf, was auf eine erfolgreiche Herstellung der gezielten festen Suspensionen (Siehe Kapitel 6) hinwies. Denn während der Prozessierung darf das weiße mikronisierte Risperidonpulver weder degradieren bzw. mit der transparenten Polymerschmelze interagieren, was zu Änderung seiner Farbe führt, noch sich in der Polymerschmelze lösen, wodurch die Implantate wie gefärbte transparente Schmelzen aussehen würden (siehe auch Abbildung 26, Seite 43 und Abbildung 41, Seite 77). Dagegen war der volumetrische Schneckendosierer nicht in der Lage, die 60% risperidonhaltige Mischung (PD3), wegen ihrer kleinen Schüttdichte und wegen der starken elektrostatischen Beladung des mikronisierten Risperidons, in den Extruder einzuführen. Dies hat zur Folge, dass die Kontrolle über die Förderrate und somit die Verweilzeit nicht möglich war. Trotz der getroffenen Maßnahmen, wie der manuellen Nachhilfe der Dosierung und

der Erhöhung der Schneckendrehzahl, verweilte die zu extrudierende Mischung lang im Extruder und verfärbte sich, wie das Bild D in der Abbildung 58 darstellt, dunkelgelb. Diese Verfärbung ließ auf mögliche Degradation des Arzneistoffes Risperidon oder auf seine Wechselwirkung mit dem Polymer aufgrund der langen Verweilzeit vermuten. Charakterisierung der Degradation findet im Kapitel 10 statt.

Einflussparameter auf die Degradation des Arzneistoffes Risperidon bzw. auf seine Interaktion mit dem verwendeten Polymer während der des Extrusionsverfahrens können durch die schon auf der Seite 104 angegebene Noyes-Whitney-Gleichung beschrieben werden [174].

Wie bereits erwähnt, stellt die mechanische Härte der Implantate ein wichtiges Merkmal für ihre Qualität dar. Die Bestimmung der mechanischen Härte kann auf mögliche physikalische oder chemische Änderungen des Arzneistoffes oder des Polymers während der Prozessierung hindeuten. Analog zu den arzneistofffreien Extrudaten wurden die Brechkräfte der arzneistoffhaltigen Implantate unter denselben Bedingungen bestimmt (siehe Seite 208). Die Messung der Brechkräfte wurde, wie bei den arzneistofffreien Extrudaten, nur für die harten weichmacherfreien Implantate (PD1, PD3 und PD4) durchgeführt, da die weichmacherhaltigen Implantate (PD2) aufgrund ihrer Biegsamkeit bei der Raumtemperatur nicht brechbar waren.

Ähnlich wie bei den mittels Haake MiniLab™-Extruders extrudierten arzneistofffreien und arzneistoffhaltigen Produkten, zeigten die Brechkräfte der arzneistoffhaltigen Implantate, im Vergleich zu den arzneistofffreien Extrudaten, eine deutliche Abnahme in ihren Werten bis auf 40% beim 40% Arzneistoffgehalt und auf 20% beim 60% Arzneistoffgehalt. Die starke Abnahme der Brechkräfte der Implantate sollte einen Hinweis auf feste Suspensionen darstellen, wo der Arzneistoff im Polymer ungelöst, d.h. nicht molekulardispers verteilt vorliegt und sich somit eine schwache Verbindung mit dem Polymer bildet. Die mit dem Zwick Roell-Tester ermittelten Brechkräfte der hergestellten Implantate werden in der Abbildung 59 angegeben.

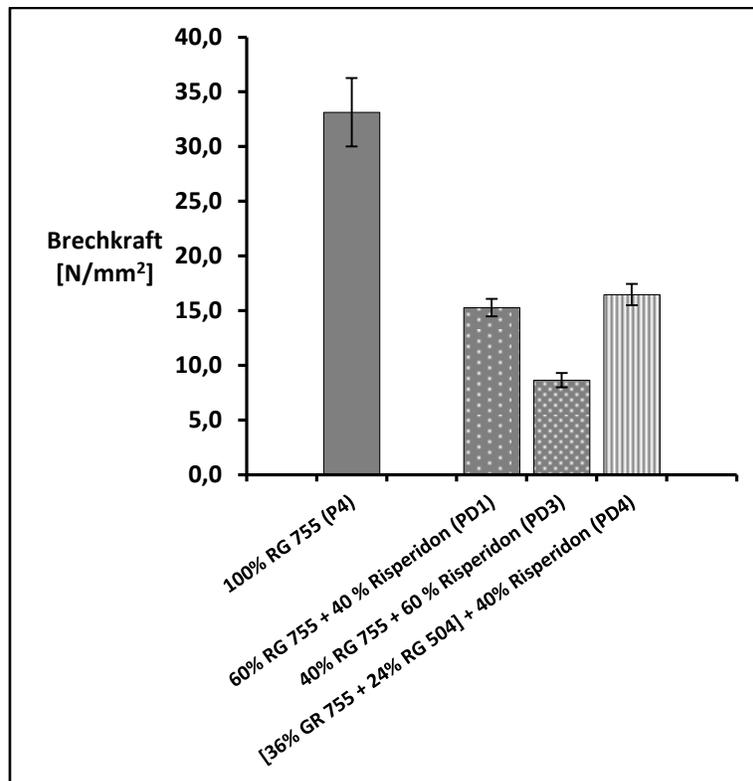


Abbildung 59: Brechkraften der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten risperidonhaltigen Implantate (n=10, SD_{abs})

Für die Untersuchung der temperaturabhängigen mechanischen Festigkeit der arzneistoffhaltigen Implantate wurde das Dreipunktmessprinzip des Dynamisch-Mechanischen Analysators (Dynamic Mechanical Analyzer 8000, Perkin Elmer, Norfalk, USA), analog zu den arzneistofffreien Extrudaten eingesetzt (siehe Seite 207). Für die Messung wurden die Implantate 4 cm lang geschnitten und in der Kammer fixiert. Die Messung (n = 3) erfolgte mit einem Temperaturgradienten (Heizrate von 2 K/min und Temperaturbereich von 20–50 °C) bei einer Frequenz von 1 Hz. Die ermittelten Ergebnisse der Dreipunktmessung sind in den Abbildungen 60 und 61 angegeben. Es ist wichtig zu erwähnen, dass hier nur die Änderungen an Werte der statischen Kraft bzw. Verschiebung miteinander verglichen wurden, da die Anfangswerte von den Durchmessern der Extrudate abhingen.

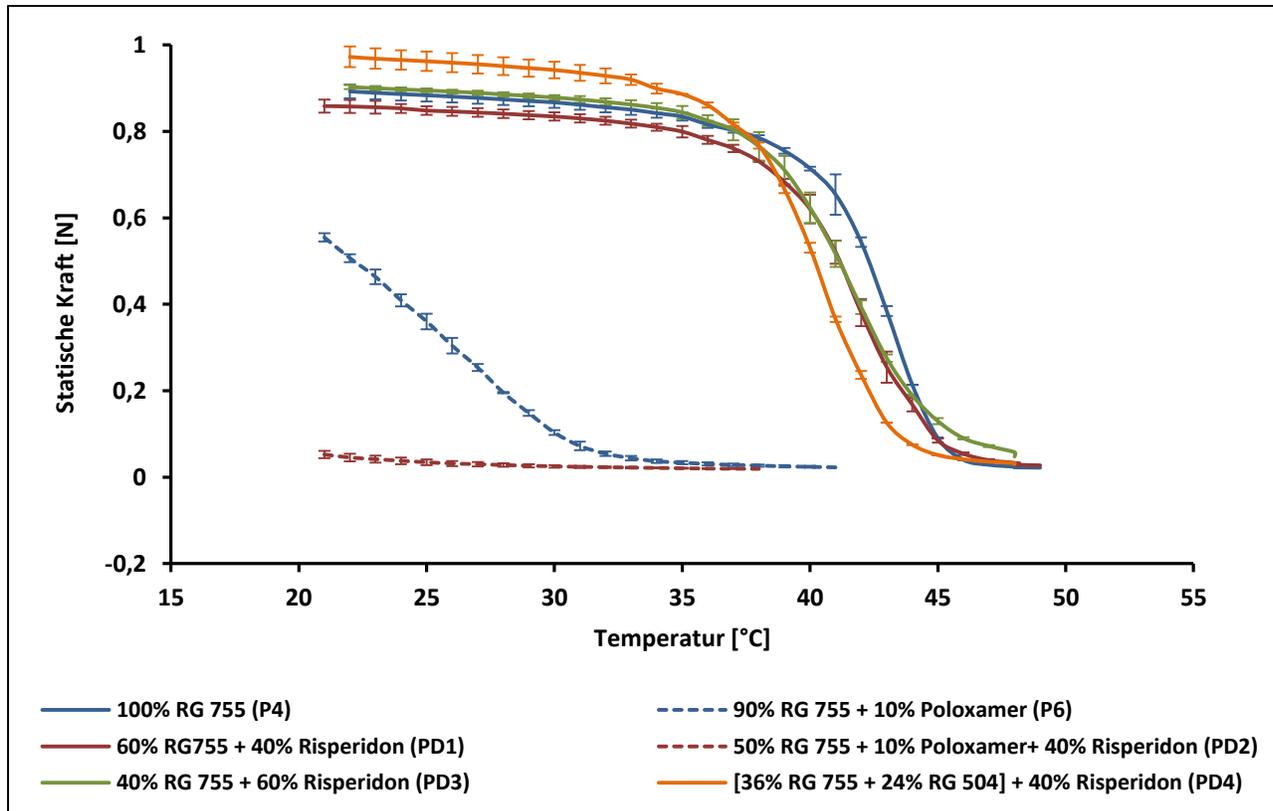


Abbildung 60: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kräfte von den risperidonhaltigen Implantaten und den arzneistofffreien Extrudaten ($n=3$, SD_{abs})

Die Abbildungen zeigen, dass die risperidonhaltigen Implantate nur kleine Unterschiede in ihrer temperaturabhängigen mechanischen Festigkeit aufwiesen, im Vergleich zu den arzneistofffreien Extrudaten, welche bei denselben gesetzten Prozessparametern extrudiert wurden. Die arzneistoffhaltigen Produkte, nämlich das 40% risperidonhaltige PD1 und das 60% risperidonhaltige PD3 erfuhren eine deutliche Abnahme in ihrer statischen Kraft bzw. deutliche Zunahme in ihrer statischen Verschiebung bei derselben Temperatur (ungefähr 37 °C), im Gegensatz zum arzneistofffreien Produkt P4, das bei ungefähr 40 °C die genannten Änderungen zeigte. Dagegen zeigte das arzneistoffhaltige Produkt PD4 eine ziemlich kleinere temperaturabhängige Festigkeit (bei ungefähr 35 °C), da das Polymer PLGA 50:50 in seiner Zusammensetzung enthalten war.

Schließlich war das weichmacher- und risperidonhaltige Produkt PD2 am Anfang der Messungen so elastisch, dass höhere Temperaturen nur kleine Änderungen an seiner Festigkeit verursachten. Dies ließ die Schlussfolgerung zu, dass die Änderungen an den statischen Kräften und Ver-

schiebungen nur von den Zusammensetzungen der verwendeten Polymere bzw. vom Vorhandensein des Weichmachers Poloxamer 188 abhängen.

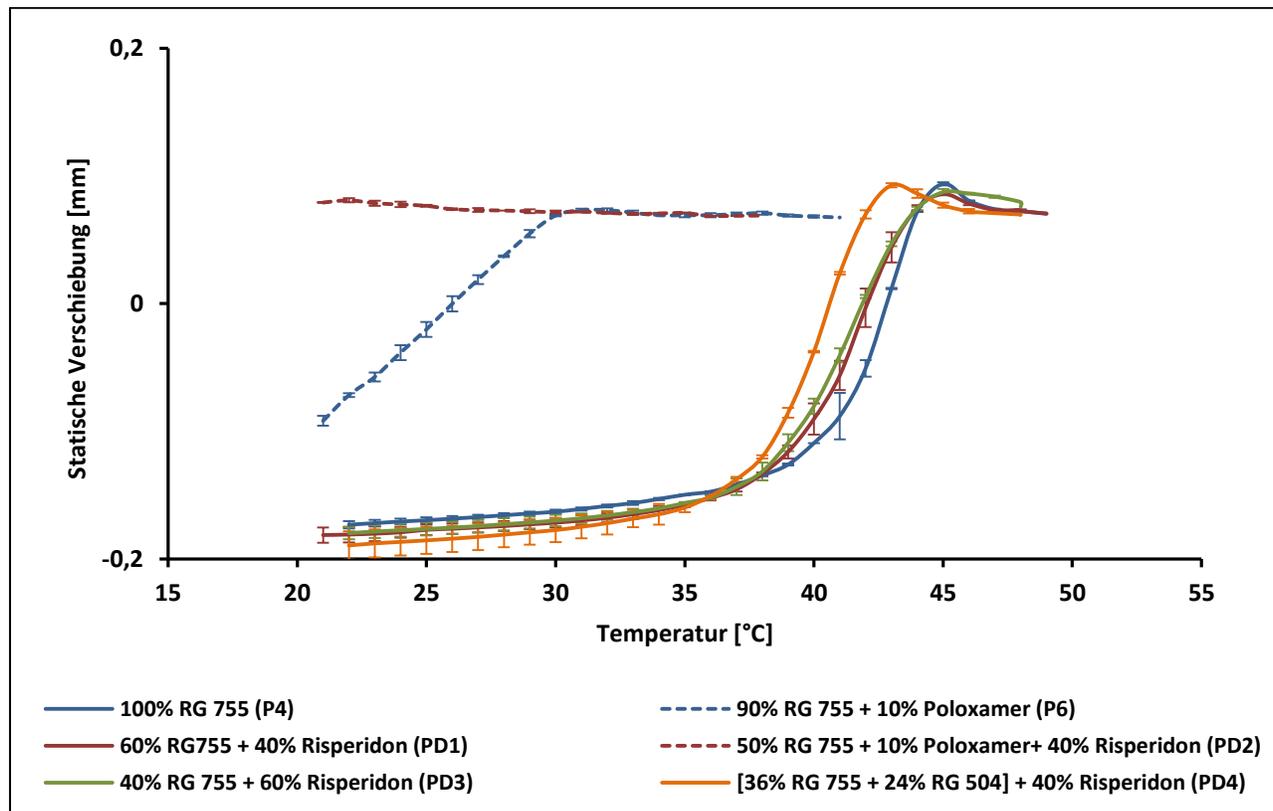


Abbildung 61: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Verschiebungen von den risperidonhaltigen Implantaten und den arzneistofffreien Extrudaten ($n=3$, SD_{abs})

9.7. Weiterbearbeitung der hergestellten Implantate zu Mikrosphären

Die mittels Haake MiniLab™- bzw. Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder hergestellten Implantate wurden, analog zu den Implantaten der Schmelz-Mahl-Technik, mittels der Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14 (Fritsch, Idar-Oberstein, Deutschland) gemahlen. Anschließend wurden die Mahlprodukte mit Sieben verschiedener Maschenweite gesiebt, um den Einfluss auf die PGV der Extrusionsprodukte zu untersuchen. Für den Siebvorgang wurden Siebe mit den Maschenweiten 180 μm , 300 μm , 425 μm und 500 μm verwendet. Prinzip und Durchführung der Mahl- und Siebverfahren wurden schon im Kapitel 8 ausführlich besprochen.

9.8. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Herstellungs- und Charakterisierungsverfahren

Das Aufbauprinzip des Haake MiniLab™-Extruders macht die Extrusion von kleinen Materialmengen möglich. Aber bei diesem Aufbauprinzip ist die Extrusion nur im Batchverfahren möglich. Zudem sind hier wichtige spezifische Parameter, wie die Verweilzeit und der Füllgrad, nicht reproduzierbar, was zu Schwierigkeiten bei der Übertragung der entwickelten Parameter auf andere Extruder (scale up) führt. Außerdem sind die verwendeten Schnecken mit der konischen Form für die Plastifizierung von PLGA nicht geeignet.

Der Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder verwendet klassische parallele Schnecken. Seine Abmessungsverhältnisse ahmen die Abmessungsverhältnisse der größeren Extruder nach. Außerdem bietet der Extruder eine komplette Kontrolle über die Prozessparameter. Somit bietet dieser Extruder ein kontinuierliches Herstellungsverfahren und eine leichte Reinigung sowie die vollständige Validierung. Allerdings ist die Entwicklung der Extrusionsparameter mittels dieses Extruders mit hohem Verbrauch an teurem Material verbunden. Denn dieser Extruder braucht eine Mindestmenge der zu extrudierenden Masse von 40 g für homogene Extrudate mit reproduzierbarer Qualität.

Die Bestimmung der Brechkkräfte der hergestellten Extrudate ist mittels des Zwick Roell Z 2,5 Testers von externen Einflüssen, wie der Umgebungstemperatur und der Temperatur der untersuchten Extrudate, abhängig. Auch zufällige Defekte (Inhomogenität des Durchmessers oder der Zusammensetzung, kleine Risse), die in einem Extrudat vorkommen können, beeinflussen das Messergebnis. Dies macht das Messverfahren prinzipiell ungenau. Deshalb sollten die untersuchten Extrudate genau beurteilt werden und die Temperatur während des Messverfahrens betrachtet werden. Zusätzlich wurde jede Messung mehrmals wiederholt, um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu prüfen. Für die Bestimmung der Brechkkräfte mittels dieses Testers müssen die Extrudate einen Mindestbetrag an Härte aufweisen, was auf die weichmacherhaltigen Extrudate nicht zutrif. Somit konnten ihre Brechkkräfte nicht bestimmt werden.

Das Dreipunktmessprinzip der Dynamisch-Mechanischen Analyse (DMA) in einer Temperierungskammer dient zur Untersuchung der temperaturabhängigen mechanischen Festigkeit der Extrudate. Mit diesem Verfahren können auch die weichmacherhaltigen Extrudate untersucht werden. Allerdings wird dieses Verfahren von den zufälligen Defekten in den Extrudaten (Inhomogenität des Durchmessers oder der Zusammensetzung, kleine Risse) beeinflusst. Deswegen sollten die untersuchten Extrudate genau beurteilt werden und jede Messung für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mehrmals wiederholt werden.

Die Differenzkalorimetrie zeigte den Einfluss des Weichmachers als starke Erniedrigung des T_g -Bereiches des Polymers. Siehe auch die Beurteilung im Kapitel 7.

Mit Hilfe der bereits genannten Charakterisierungsverfahren konnten wichtige Informationen über die hergestellten Extrudate gewonnen werden, welche in den folgenden Punkten zusammengefasst werden können:

- Die Prozessierung (Temperatur, Scherung) des PLGA verursachte eine Abnahme der Brechkräfte (Ergebnisse des Zwick Roell Z 2,5 Testers) und eine kleine Zunahme der temperaturabhängigen Flexibilität (Ergebnisse der Dynamisch-Mechanischen Analyse) der Extrudate, was aber nur mit Polymerverdichtung begründet werden kann, da die Differenzkalorimetrie auf keine Erniedrigung des T_g -Bereiches des Polymers nach der Prozessierung hinwies
- Zusatz von PLGA 50:50 führte zu einer Zunahme der temperaturabhängigen Flexibilität der Extrudate (Ergebnisse der Dynamisch-Mechanischen Analyse)
- Der Zusatz des Weichmachers verursachte -wie erwartet- eine starke Erniedrigung des T_g -Bereiches des Polymers (Ergebnisse der Differenzkalorimetrie) und eine hohe temperaturabhängige Flexibilität der Extrudate (Ergebnisse der Dynamisch-Mechanischen Analyse)
- Das Vorhandensein vom Arzneistoffpulver in den Extrudaten verursachte eine starke Abnahme der Brechkräfte (Ergebnisse des Zwick Roell Z 2,5 Testers) und eine kleine Zu-

nahme der temperaturabhängigen Flexibilität (Ergebnisse der Dynamisch-Mechanischen Analyse) der Extrudate

Eine Zusammenfassung der bereits diskutierten Ergebnisse ergibt, dass die Prozessierung des PLGA 75:25 bis auf 150 °C zu seiner Verdichtung führt und dass der Zusatz des Arzneistoffpulvers, des leichter plastifizierbaren PLGA 50:50 oder des Weichmachers bestimmte Abnahmen an den Brechkräften der Extrudate verursacht.

9.9. Zusammenfassung

Für das Extrusionsverfahren wurden zwei unterschiedliche Typen der Zweischnellenextruder eingesetzt.

Mittels des Haake MiniLab™-Extruders war es möglich, 20% bzw. 40% risperidonhaltige Implantate zu extrudieren. Durch die optimierten Prozessparameter (Temperatur = 90 und 100 °C, Schneckendrehzahl = 75 und 85 U/min, Verweilzeit = 2 und 5 min) erhielten die extrudierten Implantate die gewünschte weiße Farbe. Allerdings erlaubte die Sonderkonstruktion des Extruders keine Kontrolle über die Verweilzeit und den Füllgrad. Außerdem eignete sich die Schneckenengeometrie nicht zur Förderung von PLA/PLGA.

Dagegen eignete sich der Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder mit den klassischen parallelen Schnecken, die zwei Misch- und Knetzonen und eine Entspannungszone enthielten, zur Förderung und Plastifizierung der verwendeten Polymere. Mittels dieses Extruders konnten 40% und 60% risperidonhaltige Mischungen extrudiert werden. Neben dem PLGA 75:25 enthielten manche Mischungen auch das Polymer PLGA 50:50 und den Weichmacher Poloxamer, um die Einflüsse der Polymerzusammensetzung und des Weichmachers auf den Prozess und das Produkt zu untersuchen. Durch die optimierten Prozessparameter (Zonentemperaturen = 100–130 °C, Dosierergeschwindigkeit = 40 U/min, Schneckendrehzahl = 70 U/min) erhielten die extrudierten Implantate die gewünschte weiße Farbe. Allerdings war die Funktion des volumetrischen Schneckendosierers bei der 60%ig risperidonhaltigen Mischung so eingeschränkt, dass die Mischung im Extruder lange Zeit verweilte und somit das Produkt sich verdunkelte. Durch Optimierung

des Dosierverfahrens lassen sich jedoch 60% arzneistoffhaltige PLA/PLGA-Mischungen extrudieren.

Alle Extrudate zeigten eine glatte Oberfläche, da sie sich auf dem Förderband langsam abkühlten. Nach Viitanen et al. führte eine rapide Kühlung der Extrudatstränge im Anschluss der Extrusion zu Extrudaten mit körniger und rauer Oberfläche [33].

Durch Messung der Brechkräfte der hergestellten Extrudate mittels des Zwick Roell Z 2,5 Testers und durch die Dynamisch-Mechanische Analyse (DMA) mit dem Dreipunktmessprinzip konnten, neben der Optimierung der Prozessparameter, auch Aussagen über die Qualität und den Zustand der extrudierten Implantate gewonnen werden.

Weitere Untersuchungen der hergestellten Implantate und Mikrosphären werden in den Kapiteln 10 und 11 ausführlich angegeben.

10. KOMPARATIVE CHARAKTERISIERUNG DER PRODUKTE

In diesem Kapitel werden die Produkte, welche durch die Sprühtrocknung (Kapitel 7), die Schmelz-Mahl-Technik (Kapitel 8) und die Schmelzextrusion (Kapitel 9) hergestellt wurden, weiter charakterisiert und zusätzlich miteinander verglichen.

10.1. Arzneistoffgehalt der hergestellten Produkte

Zur Bestimmung des Arzneistoffgehaltes in den hergestellten Produkten wurde die nach Su et al. modifizierte Trennmethode des Arzneistoffes Risperidon aus den Polymermatrixen verwendet. Diese Trennmethode nutzt die Aceton-Lösekraft für das Risperidon und für PLA/PLGA aus und beruht auf der Fällung des Polymers in der sauren wässrigen Lösung. So wurden jeweils 10–15 mg der hergestellten Produkte in 1 ml Aceton gelöst. Die Lösungen wurden mit wässriger Salzsäure (0,01 N) auf 10 ml unter Schütteln verdünnt. Die Salzsäurezugabe führt zum pH-Wertabfall, so dass das PLGA als freie Säure ausfällt. Dagegen bleibt der Arzneistoff Risperidon als basisches Amin in der Lösung. Die risperidonhaltigen Lösungen wurden durch ein Membranfilter (Porengröße: 0,45 µm) filtriert [7, 9]. Dabei entstanden klare Filtrate, deren Risperidonskonzentrationen nach der zehnfachen Verdünnung mit bidestilliertem Wasser durch die für die in-vitro-Freisetzung selbst entwickelten HPLC-Parameter bestimmt wurden. Die Parameter der für die in-vitro-Freisetzung und den Arzneistoffgehalt entwickelten HPLC-Methode sind in der Abbildung 62 angegeben.

Stationäre Phase	Lichrospher™ RP-8 (125 mm x 4,6 mm, 5 µm) temperiert bei 20 °C
Mobile Phase	40% Kaliumhydrogenphosphat-Puffer PH 3,7 60% Methanol und Acetonitril im Verhältnis 50:50 $V_{\text{Methanol}}/V_{\text{Acetonitril}}$
Gesamtlaufzeit	6 min
Flussrate	0,8 ml/min
Detektion	UV-Detektor bei $\lambda = 280 \text{ nm}$

Abbildung 62: HPLC-Parameter für Bestimmung des Gehaltes und der in-vitro-Freisetzung von Risperidon

Für die Kalibrierung wurden Kalibriergeraden mit 6 verschiedenen Konzentrationen an Risperidon im Freisetzungsmedium verwendet. Der Risperidongehalt in der Lösung wurde durch die Peakfläche berechnet. Die ermittelte Retentionszeit des Arzneistoffes Risperidon lag im Bereich zwischen 3,0–3,2 min. Wie die Abbildung 63 zeigt, wies der Peak des Risperidons eine akzeptable Symmetrie und gute Trennung auf.

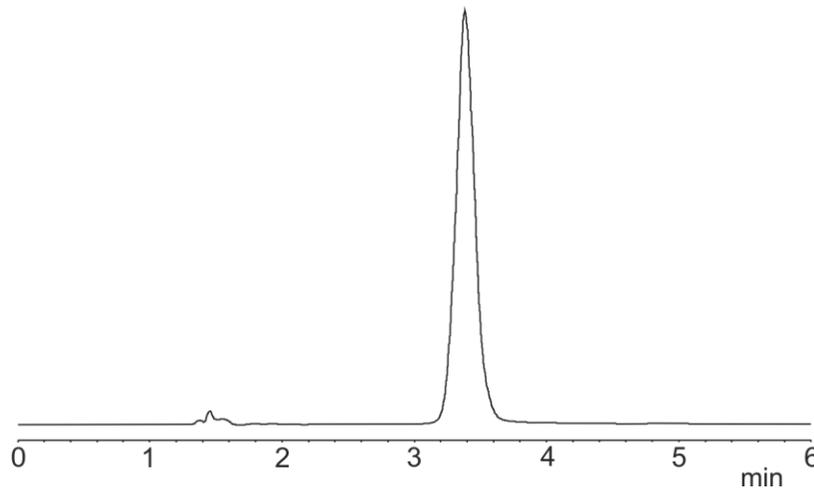


Abbildung 63: Ermittelter Peak des Risperidons

Der prozentuale Risperidongehalt wurde nach der Gleichung (5) [16, 66, 82, 235, 236, 237] berechnet:

$$\text{Risperidongehalt [\%]} = \frac{m_{\text{Risperidon}}}{m_{\text{Risperidon}} + m_{\text{Polymer}}} \quad (5)$$

$m_{\text{Risperidon}}$ Masse des Arzneistoffes Risperidon im Produkt [μg]
 m_{Polymer} Masse des Polymers im Produkt [μg]

Die Abweichungen der ermittelten Risperidongehalte in den sprühgetrockneten bzw. schmelzextrudierten Produkten von den Theoretischen betragen $\pm 0,5\text{--}1,6\%$, was zu erwarten war, da ein hoher Risperidongehalt in diesen Produkten (20% bzw. 40%) den Einfluss der zufälligen Fehler vermindert, welche bei der Einwaage oder bei den Mischvorgängen auftreten können. Dagegen zeigten die Produkte der Schmelztechnik größere Abweichungen in ihrem Risperidongehalt

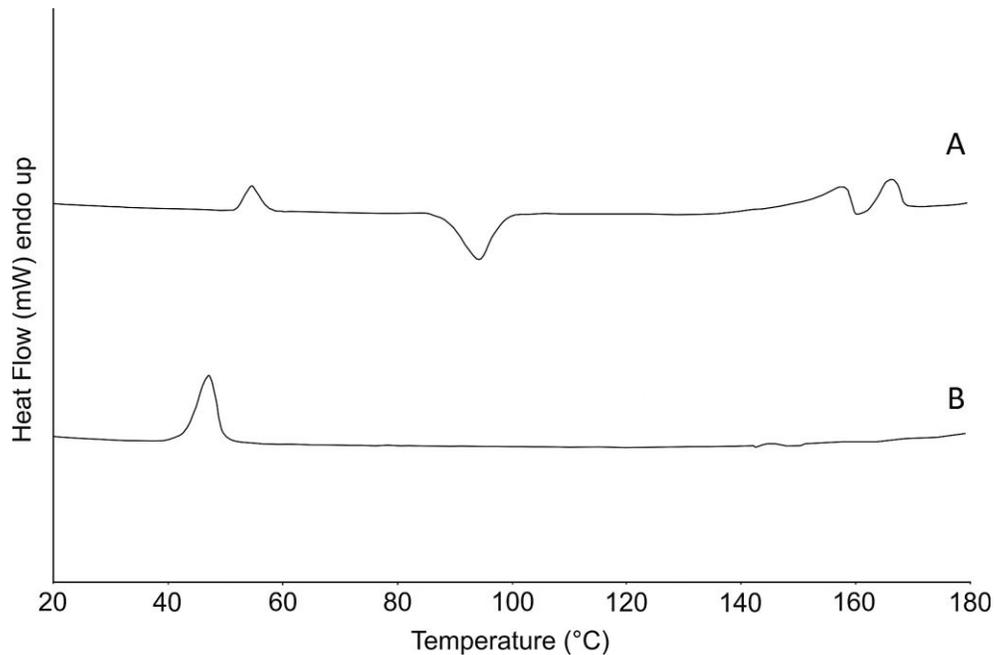
bis zu 5,8%, insbesondere beim Risperidongehalt von 10%. Das macht die verwendete Methode bei dieser Technik, bei der das Risperidon in Anschluss an die Plastifizierung des Polymers schnell vermischt wird (Kapitel 8), nachteilhaft. Obwohl in der Schmelztechnik die vermischte Masse zweimal weiter erweicht und homogenisiert wurde, zeigten die Produkte der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion eine bessere Homogenität. Im ersten Verfahren wurden die Komponenten in DCM zu einer homogenen transparenten Lösung gelöst. Im zweiten Verfahren wurden die Komponenten mittels des Turbula™-Mischers vorgemischt und zusätzlich mittels der verwendeten Schneckenextruder während der Extrusion homogenisiert.

10.2. Phasenzustände der hergestellten Produkte

Wie es schon im Kapitel 6 erwähnt wurde, hängt der Phasenzustand einer festen Dispersion von der Anzahl, der Verteilung sowie dem molekularen Energiezustand der Phasen im System ab. Bei dem Sprühtrocknungsverfahren wurde der Arzneistoff Risperidon mit dem Polymer in DCM gelöst. Anschließend wurden die Lösungen sprühgetrocknet. Da die durch die Sprühtrocknung hergestellten Mikrosphären aus einer Phase bestehen, werden sie definitionsgemäß als amorphe feste Lösungen betrachtet [177], deren DSC-Profil einen einzelnen Glasübergangsbereich (T_g) aufweist [174]. Das exotherme Verhalten im Bereich von 85–100 °C stellte die während der Energiezufuhr auftretende Rekristallisation des durch die Sprühtrocknung amorphisierten Risperidons dar. Im Gegensatz dazu wurde das mikronisierte kristalline Risperidon mit dem Polymer vor der Extrusion bzw. mit der Polymerschmelze während der Schmelztechnik gemischt, wodurch die hergestellten Produkte den Zustand einer festen Suspension aufwiesen, was bedeutet, dass der Arzneistoff während der Prozessierung sich im Polymer nicht löst oder mit ihm interagiert. Die Abbildung 64 auf der Seite 129 vergleicht das DSC-Verhalten der hergestellten risperidonhaltigen Produkte.

Die Kurven zeigen das erwartete DSC-Verhalten der Produkte, wobei der Schmelzpunkt des Risperidons aufgrund der thermischen Degradation bzw. Interaktion mit dem Polymer während der DSC-Messung verschwand (Kurve B) und gegebenenfalls Mischungs- T_g -Bereiche entstanden (Kurve A). Lage und Anzahl des Mischung- T_g -Bereiches sind abhängig von der Menge, der Vertei-

lung und dem Phasenzustand der jeweiligen Komponenten. Dabei kann der T_m des Arzneistoffes verschwinden oder verschoben werden [238, 239].



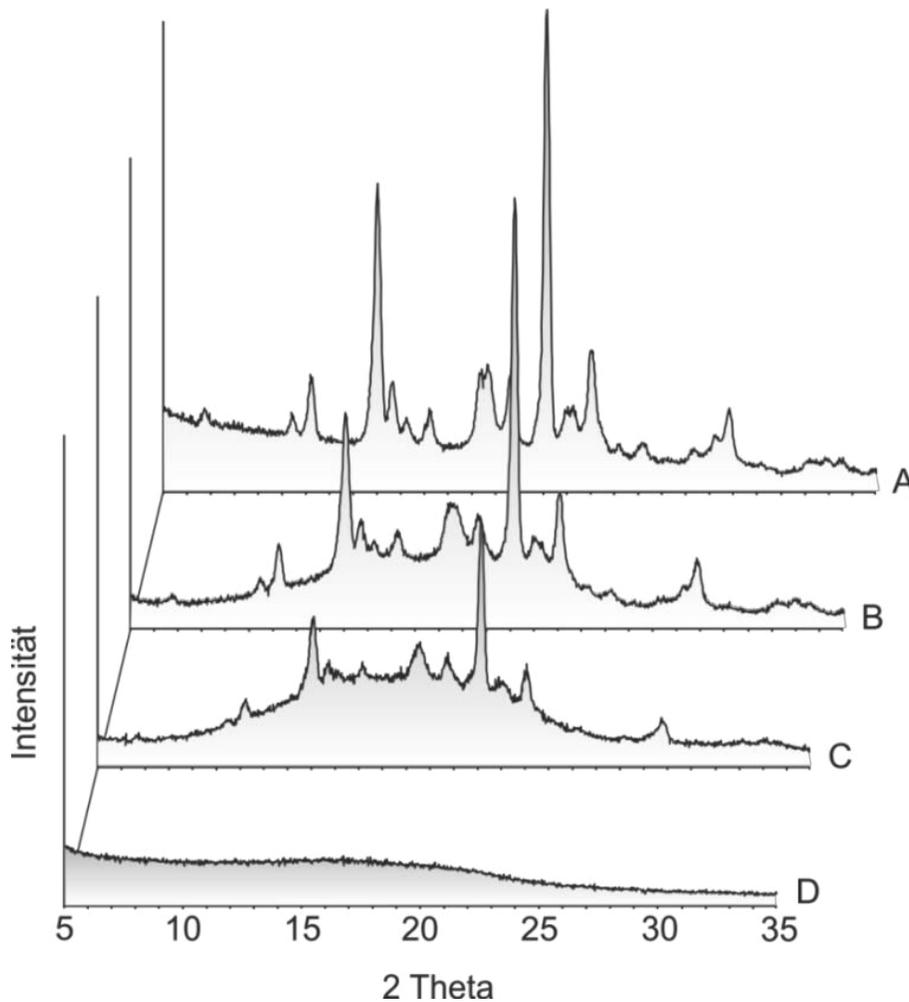
A: Produkte der Sprühtrocknungstechnik B: Produkte der Schmelztechnik bzw. Schmelzextrusion

Abbildung 64: DSC-Verhalten der hergestellten Produkte

Nach Shah et al. sollte das Verschwinden des T_m des Arzneistoffes Risperidon in seiner Mischung mit dem Polymer auf eine Komplexbildung aufgrund seiner Wechselwirkung mit dem Trägerpolymer hindeuten [240]. Arzneistoffzersetzungen sind auch bei anderen Arzneistoffen bekannt. So fanden Abdel Mouez et al., dass der T_m des kristallinen Arzneistoffes Verapamil in den sprühtrockneten Mikrosphären verschwand. Stattdessen entstand, ähnlich wie die Kurve A in der Abbildung 64, ein neuer breiter Bereich des neuen Degradationsproduktes aus Arzneistoff und Polymer [235]. Nach Gupta et al. zeigte das DSC-Verhalten vom kristallinen Sparfloxacin in seiner physikalischen Mischung mit dem PLGA und in den Mikrosphären, die durch das Emulsion-Lösungsmittel-Extraktionsverfahren hergestellt wurden, ähnlich wie die Kurve B in der Abbildung 64, ein Verschwinden des T_m des Arzneistoffes [49].

Im Gegensatz zum Sprühtrocknungsverfahren, wo der Arzneistoff Risperidon mit dem Polymer gelöst und aufgrund der schnellen Trocknung amorphisiert wird, sollte die Prozessierung während der Schmelztechnik und der Schmelzextrusion nur am Polymer erfolgen, um feste Suspen-

sionen herzustellen. Der Arzneistoff Risperidon darf also seinen kristallinen Zustand nicht verlieren. Die Abbildung 65 zeigt die Röntgendiffraktogramme des mikronisierten Risperidons (A) bzw. des PLGA 75:25 (D) vor der Prozessierung sowie der hergestellten Produkte (B und C). [Als Vereinfachung wurden identische Röntgendiffraktogramme einmal angegeben].



A: Mikronisiertes Risperidon

B: PLGA 75:25 mit 40% Risperidon nach der Schmelzextrusion bzw. Schmelz-Mahl-Technik

C: PLGA 75:25 mit 20% Risperidon nach der Extrusion bzw. Schmelz-Mahl-Technik

**D: Nicht prozessierte PLGA 75:25
Sprühgetrocknete risperidonhaltige PLGA 75:25**

Abbildung 65: Röntgendiffraktogramme der hergestellten Produkte

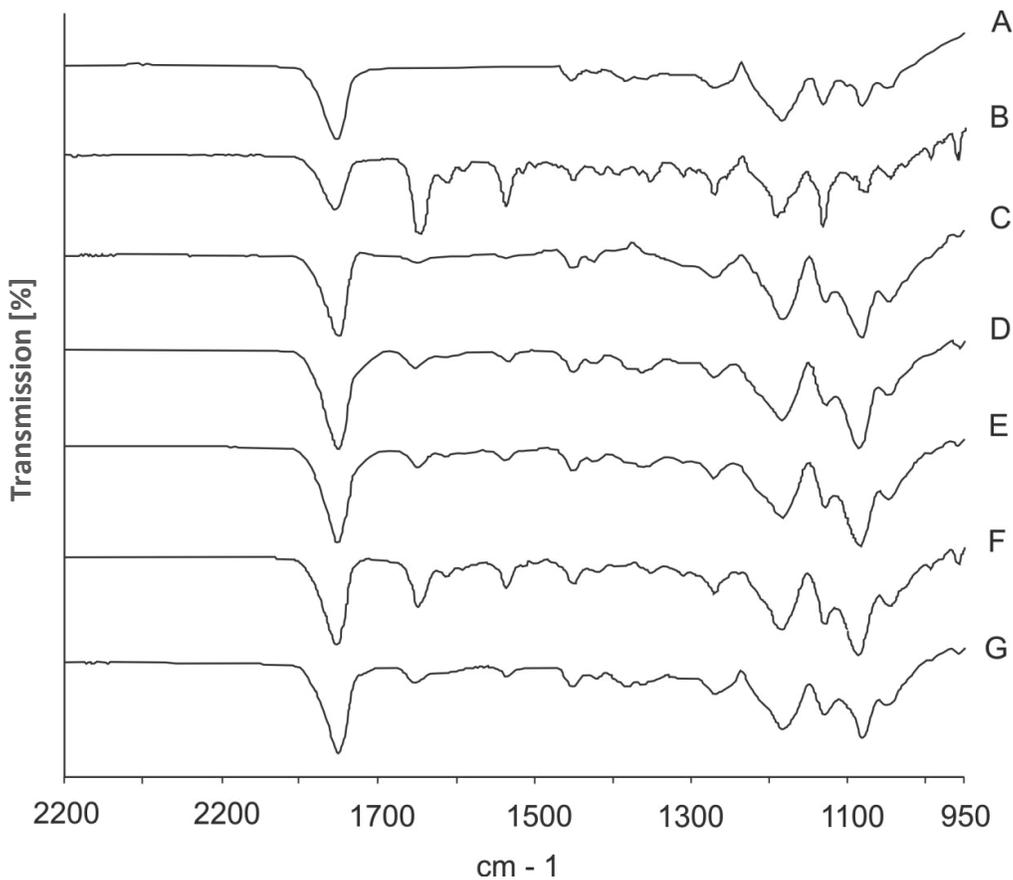
Das Röntgendiffraktogramm des Arzneistoffes Risperidon zeigte scharfe Peaks, was auf die Erhaltung seiner kristallinen Natur nach der Mikronisierung hinwies (A), während das Röntgendiffraktogramm der nicht prozessierten PLGA eine amorphe Natur zeigte (D). Die Röntgendiffraktogramme B und C der Produkte der Schmelz- bzw. Schmelzextrusionsverfahren deuteten auf

den Zustand einer festen Suspension hin. Denn die Kristallinitätsabnahme in den Diffraktogrammen B und C beruhte nicht auf einer Prozessierung des Arzneistoffes Risperidon während der Herstellung, sondern auf den physikalischen Mischungen aus dem kristallinen Arzneistoff und dem amorphen Polymer. So wiesen die 20% risperidonhaltigen Produkte im Vergleich zu den 40% Risperidonhaltigen eine kleinere Kristallinität auf. Andere Herstellungsmethoden, welche keine Amorphisierung des verwendeten kristallinen Arzneistoffes verursachen, führen zu Röntgendiffraktogrammen, die mit den Diffraktogrammen A, B und C vergleichbar sind. Gupta et al. berichteten über ein ähnliches Verhalten der Röntgendiffraktogramme vom kristallinen Arzneistoff Sparfloxacin und seiner Mischung mit dem PLGA sowie seinem Produkt, das durch das Emulsion-Lösungsmittel-Extraktionsverfahren hergestellt wurde [49]. Schließlich wies das Röntgendiffraktogramm D die erwartete komplette Amorphisierung des Arzneistoffes Risperidon nach der Sprühtrocknung auf. Dieses Verhalten des Diffraktogrammes ist typisch für die sprühgetrockneten Produkte, wo der Arzneistoff komplett im amorphen Zustand vorliegt [44]. Nach Abdel Mouez et al. wiesen die Röntgendiffraktogramme auf eine komplette Amorphisierung des kristallinen Arzneistoffes Verapamil im Chitosan nach der Sprühtrocknung hin [235].

10.3. Eignung der verwendeten Verfahren und mögliche Arzneistoffdegradationen

Im Kapitel 5 wurde erwähnt, dass der Arzneistoff Risperidon während der thermischen Prozessierung degradieren und/oder mit dem PLA/PLGA interagieren kann. Das Sprühtrocknungsverfahren lieferte weiße risperidonhaltige PLA/PLGA-Mikrosphären. Da die Sprühtrocknung ein für die sensiblen Stoffe schonendes Verfahren ist [41, 127], erwartet man keine Degradation bzw. Interaktion des Arzneistoffes Risperidon in den sprühgetrockneten Mikrosphären. Im Gegensatz dazu lieferten ungeeignete Prozessparameter der Schmelztechnik und der Schmelzextrusion verdunkelte Produkte, was auf eine Degradation des Arzneistoffes Risperidon und/oder seine Interaktion mit dem Polymer hindeutete. Chemische Änderungen bezüglich der Degradation oder Interaktion des Risperidons können mit der FTIR-Spektroskopie anschaulich erklärt werden. Um mögliche chemische Änderungen des Risperidons während der verwendeten Herstellungsprozesse zu detektieren, wurden die ermittelten FTIR-Spektren der hergestellten Produkte,

des Marktproduktes Risperdal™ Consta™, einer physikalischen Mischung des Polymer PLGA mit dem Risperidon und einer thermisch belasteten Mischung miteinander verglichen. Dabei wurde neben der nicht prozessierten physikalischen Mischung auch eine gezielt thermisch belastete Mischung verwendet, bei der ihre Transparenz und ihre Braunverfärbung auf das Komplettschmelzen des Arzneistoffes Risperidon bzw. auf seine Interaktion mit dem Polymer PLGA hinwiesen. Die Abbildung 66 gibt einen Vergleich für die ermittelten FTIR-Spektren der genannten Proben an.



- A:** *Polymer RG 755 (PLGA 75:25)*
- B:** *Physikalische Mischung aus Risperidon und PLGA 75:25*
- C:** *Das Marktprodukt Risperdal™ Consta™*
- D:** *20% risperidonhaltiges Produkt der Sprühtrocknung*
- E:** *20% risperidonhaltiges Produkt der Schmelz-Mahl-Technik*
- F:** *40% risperidonhaltiges Produkt der Schmelzextrusion*
- G:** *Thermisch belastete Mischung aus Risperidon und PLGA 75:25*

Abbildung 66: FTIR-Verhalten der hergestellten Produkte und der physikalischen Mischung sowie des Marktproduktes

Ein Vergleich der FTIR-Spektren des Polymers PLGA (A) und seiner physikalischen Mischung [40% Risperidon + 60% PLGA 75:25] (B) in der Abbildung 66 mit Denjenigen des Risperidons (Abbildung 40, Seite 76) zeigt den Einfluss des Polymers auf die FTIR-Spektren der physikalischen Mischung und der Produkte. Dieser Einfluss ist vom Polymergehalt in der Mischung bzw. im Produkt abhängig, wie im Falle der Intensitätsunterschiede zwischen dem Spektrum des 20% risperidonhaltigen Schmelz-Mahl-Technik-Produktes (E) und dem Spektrum des 40% risperidonhaltigen Schmelzextrusion-Produktes (F), wo beide Produkte den gleichen Phasenzustand aufwiesen.

FTIR-Spektren hängen nicht nur vom Arzneistoff-Polymer-Verhältnis, sondern auch vom Herstellungsverfahren ab [240]. So sind Intensitätsunterschiede zwischen den Spektren des sprühtrockneten Produktes (D), der Produkte der Schmelz-Mahl-Technik (E) und der Schmelzextrusion (F) sowie des Marktproduktes (C) zu sehen.

Eine Betrachtung der Spektren von der nicht prozessierten bzw. der thermisch belasteten physikalischen Mischung und von den hergestellten Produkten gibt keine Informationen über mögliche Degradation bzw. Interaktion des Risperidons, denn abgesehen von den Intensitätsunterschieden war das FTIR-Verhalten aller hergestellten Produkte aber auch des Marktproduktes ähnlich zum Verhalten der thermisch belasteten physikalischen Mischung. Mundargi et al. erklärten, dass die neuen Banden in den Spektren der hergestellten Produkte im Vergleich zu den Spektren vor der Prozessierung nicht unbedingt auf chemische Änderungen hinwiesen [57]. Nach Daniel et al. zeigte das bei 200 °C thermisch gestresste Risperidon keine Änderung in seinem FTIR-Verhalten, obwohl sein HPLC-Chromatogramm einen kleinen Peak für ein Degradationsprodukt des Risperidons zeigte [157].

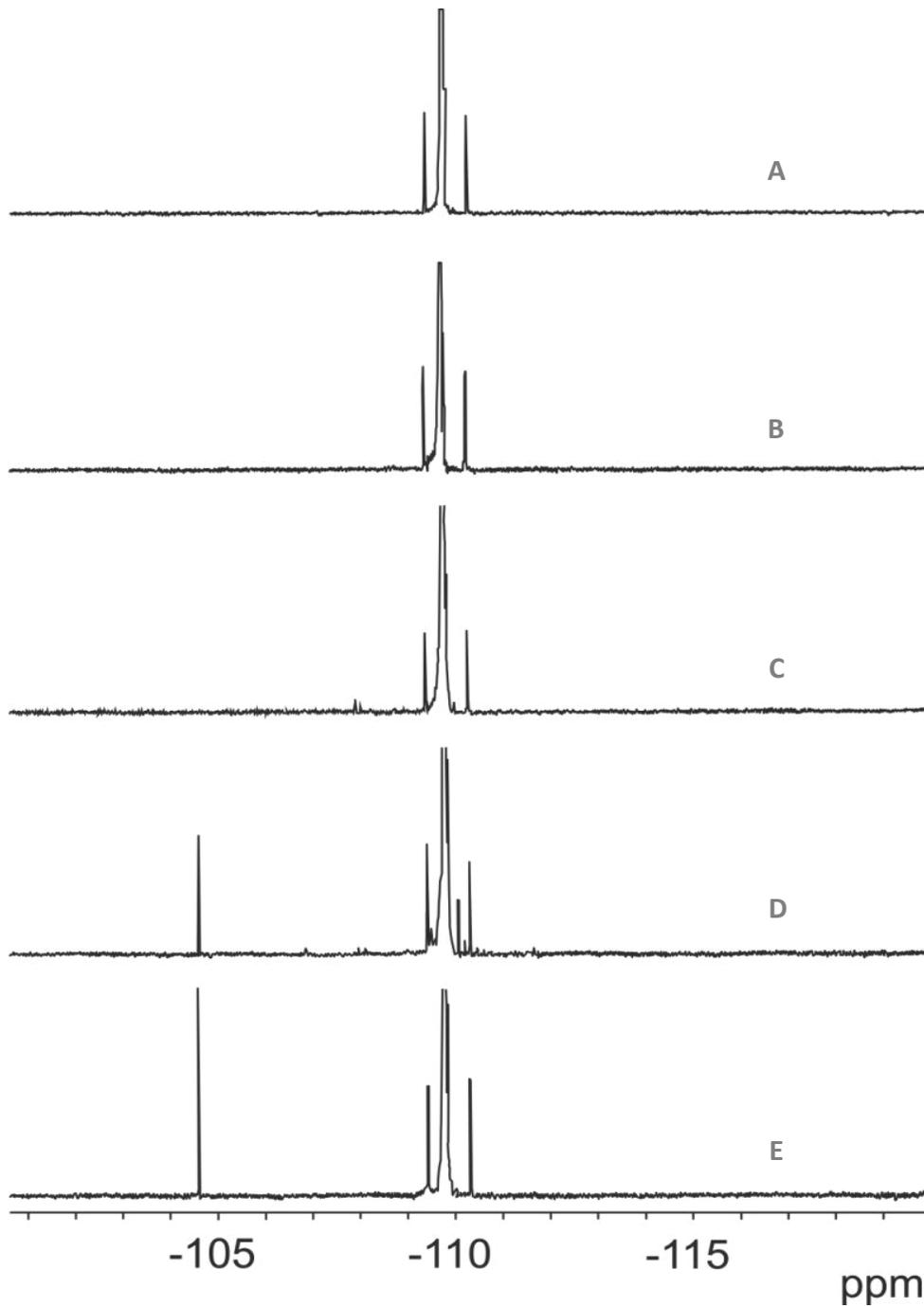
Die Ähnlichkeit der FTIR-Spektren des thermisch belasteten und unbelasteten Arzneistoffes Risperidon in den physikalischen Mischungen und in den Produkten kann mit der vermuteten Abschirmung der resultierenden Absorptionsbanden des Degradationsproduktes durch die Absorptionsbanden des Risperidons begründet werden.

Degradation des Arzneistoffes Risperidon bzw. seine Interaktion mit dem Polymer führt zur Bildung neuer Strukturen, die sich im Molekulargewicht, der Anzahl und Ordnung der Atome sowie der Art der Verbindungen von der Risperidonstruktur unterscheiden. Das lässt sich mit der Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie, nuclear magnetic resonance spectroscopy) nachweisen. Um mögliche Degradation bzw. Interaktion des verwendeten Risperidons während der Herstellung aufzudecken, wurde die ^{19}F -NMR-Spektroskopie verwendet. Dabei wurde das Vorhandensein eines Fluoratoms in der Risperidonstruktur (Abbildung 11, Seite 27) ausgenutzt (siehe Seite 211).

In der Abbildung 67 sind die ermittelten ^{19}F -NMR-Spektren der hergestellten Produkte und des Arzneistoffes Risperidon bzw. seiner physikalischen Mischung mit dem PLGA angegeben.

Der Arzneistoff Risperidon (A) und seine physikalische Mischung mit dem PLGA (B) sowie die weißen Produkte (C) der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion wiesen identische ^{19}F -NMR-Spektren auf. Ihre Spektren enthielten zwei Singulets bei -110,32 und -109,42 ppm und ein Multiplett bei -109,80 ppm. Diese identischen ^{19}F -NMR-Spektren wiesen auf keine Degradation des Arzneistoffes Risperidon in den weißen Produkten der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion hin.

Dagegen verursachte die thermische Belastung ein Auftreten neuer Signale wie das Singulett bei -104,59 ppm in den Spektren der thermisch belasteten physikalischen Mischung (D) und der thermisch belasteten Produkte der Schmelzextrusion (E), wobei die Intensität des Signals in (E) -aufgrund des Risperidonmengenanteils- stärker war. Zusätzlich wies das ^{19}F -NMR-Spektrum der thermisch belasteten physikalischen Mischung (D) ein kleines Singulett bei -110,06 ppm auf. Das Auftreten neuer Signale in den genannten ^{19}F -Spektren wies auf mögliche Degradationsvorgänge des Arzneistoffes Risperidon in den thermisch belasteten Produkten und Mischungen hin.



A: *Mikronisiertes Arzneistoff Risperidon(weiß)*

B: *Physikalische Mischung aus 40% Risperidon und 60% PLGA 75:25 (weiß)*

C: *40% risperidonhaltige Produkte der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion (weiß)*

D: *Thermisch belastete physikalische Mischung aus 40% Risperidon und 60% PLGA 75:25 (verdunkelt)*

E: *60% risperidonhaltiges thermisch belastetes Produkt aus der Schmelzextrusion (verdunkelt)*

Abbildung 67: ^{19}F -NMR-Spektren der Produkte, des Risperidons und seiner physikalischen Mischung mit dem PLGA

Schließlich wurde versucht, mögliche Verunreinigungen bezüglich der Degradation bzw. Interaktion des Risperidons in den hergestellten Produkten mit der modifizierten HPLC-Methode nach Bharathi et al. (Abbildung 27, Seite 45) zu charakterisieren und gegebenenfalls abzuschätzen [169]. Für eine genaue Charakterisierung der Verunreinigungen im Arzneistoff Risperidon empfiehlt das Europäische Arzneibuch eine Methode, welche kommerzielle Referenzstandards benötigt (Siehe Kapitel 5). Für die Untersuchung wurden verschiedene Produkte der Sprühtrocknung und der Schmelztechnik bzw. Schmelzextrusion mit verschiedenen Farben zum Vergleich ausgewählt. Für die Trennung des Risperidons bzw. seine Degradationsprodukte von den Polymermatritzen wurde die nach Su et al. modifizierte Trennmethode [7, 9], die für die Bestimmung des Risperidongehaltes entwickelt worden ist, verwendet. Die HPLC-Methode zeigte bei einigen Produkten kleine Verunreinigung aufgrund der Degradation bzw. Interaktion des Risperidons (siehe Seite 47 und 49). In der Tabelle 22 sind die untersuchten Produkte und ihre Farben mit den jeweiligen ermittelten prozentualen Verunreinigungen aufgelistet (siehe Seiten 45 und 47).

Tabelle 22: Die mit der HPLC ermittelten Verunreinigungen in den untersuchten Produkten

Produkt	Farbe	Verunreinigung [%]
Produkt des Mini-Sprühtrockners B-290 (40% Risperidon + 60% PLGA 75:25)	weiß	0,00
Produkt der schmelz-Mahl-Technik (20% Risperidon + 80% PLGA 75:25)	gelblich	0,17
Produkt des Haake MiniLab™-Extruders bei 90°C (20% Risperidon + 80% PLGA 75:25)	weiß	0,08
Produkt des Haake MiniLab™-Extruders bei 100°C (40% Risperidon + 60% PLGA 75:25)	weiß	0,07
Produkt des Haake MiniLab™-Extruders bei 110°C (20% Risperidon + 80% PLGA 75:25)	gelb	0,18
Produkt des Haake MiniLab™-Extruders bei 130°C (20% Risperidon + 80% PLGA 75:25)	rot	0,23
Produkt des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders (40% Risperidon + 60% PLGA 75:25)	weiß	0,00
Produkt des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders (40% Risperidon + 36% PLGA 75:25 + 24% PLGA 50:50)	weiß	0,01
Produkt des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders (60% Risperidon + 40% PLGA 75:25)	gelb	0,19

Wie die Tabelle zeigt, stellt die Sprühtrocknung ein für den Arzneistoff Risperidon schonendes Verfahren dar. Dagegen können bei der ungenauen Schmelz-Mahl-Technik Verunreinigungen und Degradationen nicht ausgeschlossen werden.

Die weißen Produkte des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders (Bild C in der Abbildung 58, Seite 117) wiesen auch keine Verunreinigung bezüglich der Degradation bzw. Interaktion auf. Dagegen zeigte das aufgrund der langen Verweilzeit gelbe Produkt (Bild D in der Abbildung 58, Seite 117) erwartete Verunreinigungen. Die Verunreinigungen in den weißen Produkten des Haake MiniLab™-Extruders, welche bei 90 °C bzw. 100 °C extrudiert wurden, entstanden vermutlich durch die Verunreinigung des nichtabnehmbaren Extrusionsmantels. Die Reinigung des Extrusionsmantels im Haake MiniLab™-Extruder von den restlichen Mengen der PLGA-haltigen Proben stellte eine große Herausforderung dar, da aus Sicherheitsgründen die Verwendung organischer Lösungsmittel für die Reinigung nicht möglich war. Deshalb wurden die Probenreste aus Risperidon und PLGA durch wasserlösliche Zuckeralkohole aus dem Extruder verdrängt. Anschließend wurde der Extrusionsmantel heiß mit Wasser gereinigt, was aber eine komplette Sauberkeit des Extrusionsmantels nicht garantieren kann. Im Gegensatz dazu bietet der Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder den Vorteil, dass die Schnecken, der Extrusionsmantel und die Düse abnehmbar und spülmaschinengeeignet sind.

Allgemein korrelieren die prozentualen Verunreinigungen mit der Verdunklung der Produkte und betragen 0,0% bei den weißen, 0,17–0,19% bei den gelben und 0,23% bei den roten Produkten, wenn die externe Verunreinigung der Produkte des Haake MiniLab™-Extruders nicht berücksichtigt wird.

10.4. Beurteilung der in diesem Kapitel verwendeten Charakterisierungsverfahren

Durch die Differenzkalorimetrie und die Röntgendiffraktometrie konnte man die gezielten Phasenzustände der hergestellten Produkte veranschaulichen.

Die FTIR- und die NMR-Spektroskopien sowie die HPLC-Chromatographie wiesen auf keine Degradation des Arzneistoffes Risperidon in den weißen Produkten hin.

10.5. Zusammenfassung

Wie zu erwarten, wiesen die Produkte die gewünschten Phasenzustände auf. Die Sprühtrocknung von Lösungen aus Risperidon und PLA/PLGA ergab feste amorphe Lösungen in Form von weißen kleinen Mikrosphären, mit homogener Risperidonverteilung in der Polymermatrix. Der ermittelte Risperidongehalt in den sprühgetrockneten Mikrosphären entsprach dem theoretischen Gehalt. Produkte der Schmelz-Mahl-Technik und der Schmelzextrusion zeigten den Phasenzustand einer festen Suspension, bei der der kristalline Arzneistoff Risperidon in der Polymermatrix homogen verteilt war. Der theoretische Risperidongehalt der extrudierten Produkte wies, wie bei den Produkten der Sprühtrocknung, eine hohe Wiederfindung auf. Dagegen zeigte der ermittelte Risperidongehalt der Produkte der Schmelz-Mahl-Technik größere Abweichungen vom theoretischen Gehalt.

Die Degradation des Arzneistoffes Risperidon und seine Interaktion mit dem PLGA ließen sich durch die Verfärbung der Produkte erkennen. Gelb und rot gefärbte Produkte wiesen erkennbare Kristallinitätsänderungen auf und enthielten Degradationsprodukte, die durch die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) nachgewiesen wurden.

Generell wiesen die weißen Produkte keine prozessbedingte Degradation oder Interaktion des Arzneistoffes Risperidon auf. Das hatte zur Folge, dass die Herstellung von risperidonhaltigen PLA/PLGA-Mikrosphären bzw. Implantaten mittels der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion erfolgreich war. Dagegen eignete sich die Schmelz-Mahl-Technik nur für experimentelle Vorproben, da sie mit verminderter Reinheit und mit weniger Homogenität des Arzneistoffgehaltes verbunden war.

11. IN VITRO-FREISETZUNGEN

11.1. Auswahl der in vitro-Freisetzungsmethode

Obwohl die in vitro-Freisetzungsstudien für die Charakterisierung der Depotarzneiformen als unerlässlich betrachtet werden, sind sie in vielen Fällen mit viel Zeit und einem hohen Aufwand verbunden. Bei einer in vitro-Methode, welche die physiologischen Bedingungen des menschlichen Körpers simuliert, dauert die Freisetzung des Arzneistoffes Risperidon aus den PLGA-Implantaten bzw. Mikrosphären, je nach Partikelgröße und Polymerzusammensetzung, mehrere Wochen oder Monate. Eine Beschleunigung der Risperidonfreisetzung aus der PLA/PLGA-Polymermatrix kann durch Senkung des pH-Werts des Freisetzungsmediums bzw. Erhöhung der Umgebungstemperatur ermöglicht werden [10]. Allerdings liefert diese Strategie wenig aussagekräftige Ergebnisse, welche auf die in vivo-Freisetzung nicht übertragbar sind, da die modifizierten Bedingungen das Freisetzungsprofil und den Zustand der untersuchten Arzneiform stark beeinflussen. Außerdem ist der Modifizierungsbereich der Temperatur im Fall der PLA/PLGA-Polymere limitiert, da die Temperatur-Korrelation tiefer als der T_g -Bereich des verwendeten Polymers bleiben muss. Denn bei der Erreichung des T_g -Bereiches befindet sich das Polymer in seinem gummiartigen Zustand und seine Degradierung läuft viel schneller ab. Zudem erleichtert der gummiartige Zustand des Polymers die Arzneistoffdiffusion aus der Polymermatrix aufgrund der hohen Beweglichkeit der Polymerketten [107].

Während der in vitro-Freisetzungsstudie muss der untersuchte Arzneistoff eine gute Stabilität aufweisen. Die in vitro-Stabilität des Arzneistoffes Risperidon bei physiologischen Bedingungen (pH-Wert: 7,4 und Temperatur: 37 °C) wurde oft untersucht. Nach Rabin et al. war Risperidon bei den physiologischen Bedingungen für 250 Tagen stabil [42]. Rawat et al. untersuchten den Temperatureinfluss auf die Risperidonstabilität in der Phosphatpufferlösung mit dem pH-Wert von 7,4. Die HPLC-Ergebnisse wiesen keine Degradation des Arzneistoffes Risperidon in der Phosphatpufferlösung bei 37 °C für 30 Tage und bei 45 °C, 50 °C und 55 °C für 6 Tage auf [10].

Aufgrund der großen Anzahl der zu untersuchenden Proben, wurde für die *in vitro*-Freisetzung die platzsparende Methode nach Su et al. und Wang L. et al. verwendet, wobei die Schüttelbewegung im Schüttelbad von 100 U/min auf 50 U/min modifiziert wurde [7, 9, 237].

In 10 ml-Zentrifugenröhrchen wurden ungefähr 10 mg Mikrosphären bzw. Implantate (ein Stück pro Röhrchen) eingewogen und mit dem Freisetzungsmedium auf 10 ml aufgefüllt. Für Jede Probe wurden drei Zentrifugenröhrchen Präpariert (N = 3). Die für die *in vitro*-Freisetzung bearbeiteten Implantate handelten sich um geschnittene zylinderförmige Extrudate oder ein 10 mg schweres Implantat (Abbildung 68)

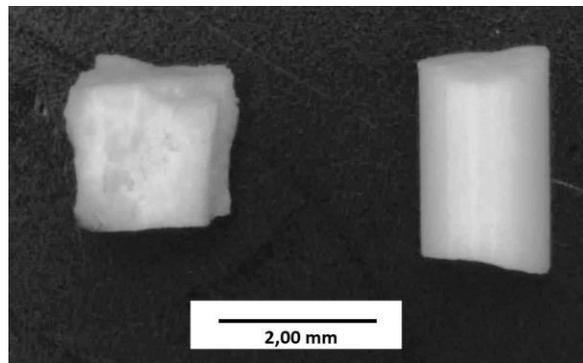


Abbildung 68: Beispiele der für die *in vitro*-Freisetzung bearbeiteten Implantate

Das Freisetzungsmedium sollte die *in vivo*-Bedingungen nachahmen und es bestand aus Phosphatpuffer 50 mM (pH: 7,4), 0,02% Polysorbat (Tween 80) und 0,05% Natriumazid, das als Konservierungsmittel gegen das bakterielle Wachstum während der *in vitro*-Freisetzung eingesetzt wurde. Der pH-Wert von 7,4 eignet sich für die *in vitro*-Studien der Implantate oder Mikropartikel, die sowohl intramuskulär als auch subkutan appliziert werden, da der Blut-pH-Wert 7,37 bzw. der subkutane pH-Wert 7,35 betragen [241]. Damit eignet sich die oben genannte *in vitro*-Methode für die Beobachtung der Freisetzungseigenschaften der subkutanen Applikationsformen (hier die Implantate) und der intramuskulären Applikationsformen (hier die Mikrosphären). Yerragunta et al. verglichen die *in vitro*-Freisetzungen der hergestellten Mikrosphären und des Marktproduktes Risperdal™ Consta™ beim pH-Wert von 7,4 mit ihren subkutanen *in vivo*-Freisetzungen bei Ratten [163].

Die *in vitro*-Freisetzung erfolgte in einem Schüttelbad mit 50 U/min bei 37 °C. In vorbestimmten Zeitabständen wurden bestimmte Mengen (in Milliliter) vom Freisetzungsmedium von den zu

untersuchenden Proben mittels Eppendorf-Pipetten abgenommen und anschließend mit frischem FreisetzungsmEDIUM ersetzt. Dabei hingen die jeweilig zu ersetzenden Mengen an FreisetzungsmEDIUM von den Freisetzungsraten des Risperidons aus den Implantaten bzw. Mikrosphären ab. Sie betragen, je nach Freisetzungssituation, zwischen 1–6 ml. In vielen Fällen war eine Zentrifugation der Probenröhrchen mit der Zentrifuge (Eppendorf Centrifuge 5430 R) notwendig, insbesondere bei den Röhrchen, die sehr feine oder stark gequollene Partikel enthielten. Die entnommenen Proben wurden durch einen Membranfilter (Porengröße: 0,45 µm) filtriert. Die freigesetzten Konzentrationen an Risperidon in den klaren Filtraten wurden durch die selbst entwickelte HPLC-Methode bestimmt (Abbildung 62, Seite 126).

Die Löslichkeit des Arzneistoffes Risperidon im Phosphatpuffer (pH: 7,4) bei 37 °C beträgt 0,18 mg/ml [237]. Eine Probe von 10 mg, welche den höchsten Risperidongehalt von 60% enthält, stellt eine Risperidonmenge von 6 mg für 10 ml FreisetzungsmEDIUM bereit, die jedoch verzögert freigesetzt wird und wodurch die Sättigungskonzentration von Risperidon nicht erreicht werden kann, wenn die abgenommenen Mengen an FreisetzungsmEDIUM mit frischem FreisetzungsmEDIUM ersetzt werden.

11.2. Freisetzungsmechanismen aus den biologisch abbaubaren PLA/PLGA

Die Arzneistofffreisetzung aus den biologisch abbaubaren Polymeren wird durch die Diffusion, die Erosion oder die Kombination aus den beiden Mechanismen gesteuert [65, 68].

Im Falle der diffusionskontrollierten Freisetzung ist der Konzentrationsgradient des Arzneistoffes in der Polymermatrix die treibende Kraft für die Diffusion in das umgebende Medium. Die Diffusion eines Arzneistoffes durch die Polymermatrix hängt von der Löslichkeit des Arzneistoffes in der Polymermatrix und dem umgebenden Medium, seinem Diffusionskoeffizienten, seinem Molekulargewicht und seiner Konzentration in der Polymermatrix und Diffusionsschicht ab [242, 243]. Ferner hängt die diffusionskontrollierte Freisetzung von der Porosität der Polymermatrix ab, welche durch die Konzentrationen an Arzneistoff oder Weichmacher in der Polymermatrix hervorgerufen wird. Dazu kommen die Einflüsse der Partikelgröße und der Verteilung des Arzneistoffes in der Polymermatrix. Im Gegensatz zu den festen Suspensionen, wo der Arz-

neinstoff eine zweite Phase bildet, ist er in den festen Lösungen molekular dispergiert. In diesem Fall stellen die freigesetzten Arzneistoffmoleküle für das diffundierte Freisetzungsmittel Kapillare zur Verfügung, die sehr klein sind und die Freisetzung verläuft dadurch langsam. Dagegen verursachen die gelösten Arzneistoffpartikel deutlich größere Poren, deren Weite von der Partikelgröße und der Verteilung des Arzneistoffes abhängt. Große Arzneistoffpartikel oder Agglomerate führen deshalb zu einer verstärkten Diffusion. Das führt zu unterschiedlichen Freisetzungsverhalten eines Arzneistoffes aus den festen Lösungen und Suspensionen. Der Zusatz eines Weichmachers beeinträchtigt die Anordnung der Polymerketten und beschleunigt damit den hydrolytischen Polymerabbau bzw. die Arzneistofffreisetzung. Zusätzlich erhöht der Weichmacherzusatz die Porosität der Polymermatrix [85] und fördert deshalb die Arzneistoffdiffusion (siehe auch die Perkolations-theorie auf der Seite 144). Schließlich hängt die Diffusion stark von der Größe und Oberflächenbeschaffung der Implantate bzw. Mikrosphären ab. So bieten die Mikrosphären eine weitaus größere Oberfläche als es die Implantate tun und weisen aufgrund des initialen Burst-Effektes (siehe Kapitel 12) eine schnellere Freisetzung des Arzneistoffes auf.

Die Erosion ist definiert als die physikalische Auflösung von einem Polymer als Folge seines Abbaus [244]. PLGA wird durch eine Hydrolyse abgebaut. Hier werden die Esterbindungen der Polymerketten durch Wassermoleküle zu ihren Monomeren durchtrennt. Andere biologisch abbaubare Polymere sind enzymatisch abbaubar. In Abhängigkeit von den relativen Geschwindigkeiten der Polymererosion und von der Wasserdiffusion in die Implantate bzw. Mikrosphären können zwei Erosionsprozesse unterschieden werden. Wenn die Kettenspaltung auf der Oberfläche schneller als die Wasserdiffusion zum Kern abläuft, dann spricht man von einer Oberflächenerosion. Wenn das Wasser in die Polymermatrix schneller durchdringt, als es die Bindungen auf der Oberfläche hydrolysiert, dann tritt die Erosion im gesamten Material auf und man spricht von einer Massenerosion (Bulkerosion). Es ist bekannt, dass PLGA einer Massenerosion (Bulkerosion) unterliegt, da die Wasserdiffusion in die Matrix schneller als die Polymererosion abläuft [50, 68].

Die Degradation des PLGA läuft in drei Hauptstufen ab [245, 246]. Die erste Stufe ist durch eine zufällige Kettenspaltung charakterisiert, welche die Esterbindungen des Polymers in zufälliger Reihenfolge spaltet. Zu diesem Zeitpunkt ist eine starke Abnahme des Molekulargewichtes be-

merkbar, begleitet von geringem Gewichtsverlust des Polymers. Jedoch werden keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich des Verhältnisses von Laktid zu Glykolid beobachtet. Während der zweiten Stufe läuft die Spaltung der hydrophileren Glykolid-Esterbindungen an den Kettenenden schneller als die Spaltung der Laktid-Esterbindungen, was zu Erhöhung des Laktid-Glykolid-Verhältnisses in der Polymermatrix führt [247, 248, 249]. In der Endstufe wird ein signifikanter Gewichtsverlust festgestellt und es werden lösliche Oligomere und Monomere freigesetzt [117]. Das kumulative Freisetungsverhalten des Arzneistoffes Risperidon kann durch das in der Gleichung 6 dargestellte empirische Ritger und Peppas-Gleichungsmodell [250] erklärt werden [7, 9, 57, 251, 252, 253]:

$$\text{Empirisches Ritger und Peppas – Gleichungsmodell: } \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (6)$$

- M_t Prozentsatz der kumulativen Arzneimittelfreisetzung zum Zeitpunkt t
 M_∞ Prozentsatz der kumulativen Arzneimittelfreisetzung zum unendlichen Zeitpunkt
 k Geschwindigkeitskonstante
 n Exponent, welches den Mechanismus der Arzneimittelfreisetzung charakterisiert

Abhängig vom Exponenten kann die Arzneistofffreisetzung durch Arzneistoffdiffusion, Polymererosion oder durch eine Kombination aus den beiden Mechanismen stattfinden:

Bei $n = 0,5$ wird der Mechanismus der Arzneistofffreisetzung als Higuchi-Modell betrachtet (Gleichung 7). Die Arzneistofffreisetzung aus der Polymermatrix wird rein diffusionskontrolliert. D.h. sie folgt einer Fick'schen Diffusion:

$$\text{Higuchi – Quadratwurzel – Modell: } \frac{M_t}{M_\infty} = kt^{1/2} \quad (7)$$

Bei $0,5 < n < 0,89$ tritt eine anomale Diffusion von nicht-Fick'schem Typ auf.

Bei $n > 0,89$ ist der Mechanismus der Arzneistofffreisetzung eine Massenerosion.

Im Falle, dass $n = 1$ ist, folgt die Arzneistofffreisetzung der Kinetik nullter Ordnung (Gleichung 8):

$$\text{Kinetik nullter Ordnung: } \frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad (8)$$

Obwohl der grundsätzliche Ablauf des Degradationsmechanismus bekannt ist, lassen sich die Degradationsgeschwindigkeit und die biologische Reaktion des Polymerabbaus nicht exakt voraussagen. Denn der Abbau wird von einer Reihe von Faktoren wie dem Herstellungsverfahren, den physikochemischen Eigenschaften und dem Mengenverhältnis des Polymers und des Arzneistoffes bzw. ihrer Interaktion sowie von Größe, Form und der Implantate bzw. Mikrosphären, beeinflusst [7, 68, 102, 254]. Z.B. kommt die Quellung der Polymermatrix bei den kleineren Mikrosphären aufgrund der verstärkten Diffusion des Quellungswassers schneller als bei den größeren Mikrosphären bzw. Implantaten vor, was den Polymerabbau fördert.

Viele Untersuchungen zeigten, dass der *in vitro*- und *in vivo*-Abbau demselben Mechanismus folgen [10, 255, 256]. Allerdings führt die Akkumulierung der aus dem Polymerabbau resultierenden sauren Oligomere und Monomere (Laktid- und Glykolsäure) während der Verzögerungsphase zur Senkung des pH-Werts in den wässrigen Poren der Polymermatrix [36, 65] bzw. in ihrer Umgebung [10] und somit zu einer sauren Autokatalyse des PLA/PLGA-Abbaus, was zu einer schnelleren Freisetzung führt. Im Fall der *in vitro*-Freisetzung befinden sich die Mikrosphären bzw. Implantate in einem Puffersystem. Deswegen fallen die pH-Gradienten von der Mikrosphären- bzw. Implantatoberfläche bis zum Kern ab, was zu einer schnelleren Hydrolyse des inneren Teils und somit Erweiterung der Innenhohlräume führt [65].

Außerdem spielt die durch den Arzneistoff oder durch den Weichmacher verursachte Porosität der Polymermatrix eine große Rolle bei der Arzneistoffdiffusion. Die Freisetzung der Arzneistoffe aus porösen Polymermatrizen durch Poren und Kanäle kann mit Hilfe der Perkolationstheorie erklärt werden [257]. Poröse Strukturen weisen zugängliche und isolierte Poren auf. Die zugänglichen Poren sind mit der äußeren Oberfläche der porösen Polymermatrix verbunden und ermöglichen den Massentransport [258]. Allgemein korreliert die Diffusionsfreisetzung mit Anzahl und Größe der Poren, die durch die Konzentrationen an Arzneistoff oder Weichmacher verursacht werden [259]. Bei einer bestimmten Konzentration an Arzneistoff oder Weichmacher verläuft die Freisetzung nullter Ordnung [260]. Nach Konzept der Perkolationstheorie führt eine bestimmte Konzentration an Arzneistoff oder Weichmacher in der Polymermatrix zu einem bestimmten Mischverhältnis, wo die Polymermatrix stark porös wird, was die Diffusion fördert bzw. Arzneistofffreisetzungskinetik stark beeinflusst. Eine vollständige diffusionskontrollierte

Freisetzung erfordert eine mindest Porosität der Polymermatrix (untere Perkolationschwelle), unter der der Arzneistoff nicht perkoliert, was zu einer unvollständigen Freisetzung führt. Die obere Perkolationschwelle stellt die kritische Volumenfraktion der Polymermatrixsubstanz dar, die für den Zusammenhalt und für die mechanische Stabilität der Polymermatrix während der Arzneistofffreisetzung erforderlich ist [261].

All dies hat die Folge, dass die Freisetzungskinetiken der Arzneistoffe aus PLA/PLGA-Implantaten bzw. Mikrosphären sich stark unterscheiden und selten die Kinetik nullter Ordnung aufweisen [91]. Außerdem hängt die Hydrolyse des PLGA vom pH-Wert und der Temperatur der Umgebung ab. So läuft die Hydrolyse beim sowohl schwach als auch stark sauren und beim stark basischen pH-Wert, im Gegensatz zum neutralen, beschleunigt ab (säure- bzw. basenkatalysierte Esterhydrolyse) [31, 37, 262, 263]. Temperaturen oberhalb des Glasübergangsbereiches erhöhen die Beweglichkeit der Polymerketten und führen auf diese Weise zu einer leichteren Diffusion des Hydrolyse- und Quellungswassers und zu einem schnelleren Polymerabbau [58].

Nach Abschluss seiner Hauptfreisetzung weist ein Arzneistoff ein verlangsamtes in vitro-Freisetzungsverhalten aus einer PLGA-Polymermatrix aufgrund der verminderten Diffusion bzw. Erosion auf. Da die Diffusion eines Arzneistoffes von seinem Konzentrationsgradienten in der Polymermatrix abhängt, fällt sie mit der Freisetzungszeit durch die Abnahme der Arzneistoffkonzentration in der Polymermatrix ab. Die Verlangsamung der Erosion während der Freisetzung wird durch Veränderung der Zusammensetzung der Polymermatrix verursacht. Während des hydrolytischen Abbaus degradieren die amorphen Bereiche der Polymermatrix schneller als die kristallinen Bereiche, weil die Kettenanordnung in den kristallinen Bereichen das Eindringen von Wassermolekülen einschränkt [264]. Das führt mit der Zeit zu einer relativen Abnahme der amorphen Anteile bzw. zu einer relativen Zunahme der kristallinen Anteile in der Polymermatrix, was zu einer Verlangsamung des Abbaus resultiert, da nur mehr geordnete kristalline Bereiche zurückbleiben [74, 265].

11.3. Risperdal™ Consta™

Das Freisetzungsverhalten des Marktproduktes Risperdal™ Consta™ wurde mit der bereits genannten in vitro-Methode untersucht. Zusätzlich zu seinem Vergleich mit den Freisetzungsprofilen der hergestellten Implantate und Mikrosphären erlaubte das ermittelte Freisetzungsprofil des Marktproduktes die Beurteilung der Eignung der ausgewählten in vitro-Methode. Das ermittelte Freisetzungsverhalten des untersuchten Marktproduktes Risperdal™ Consta™ ist in der Abbildung 69 dargestellt.

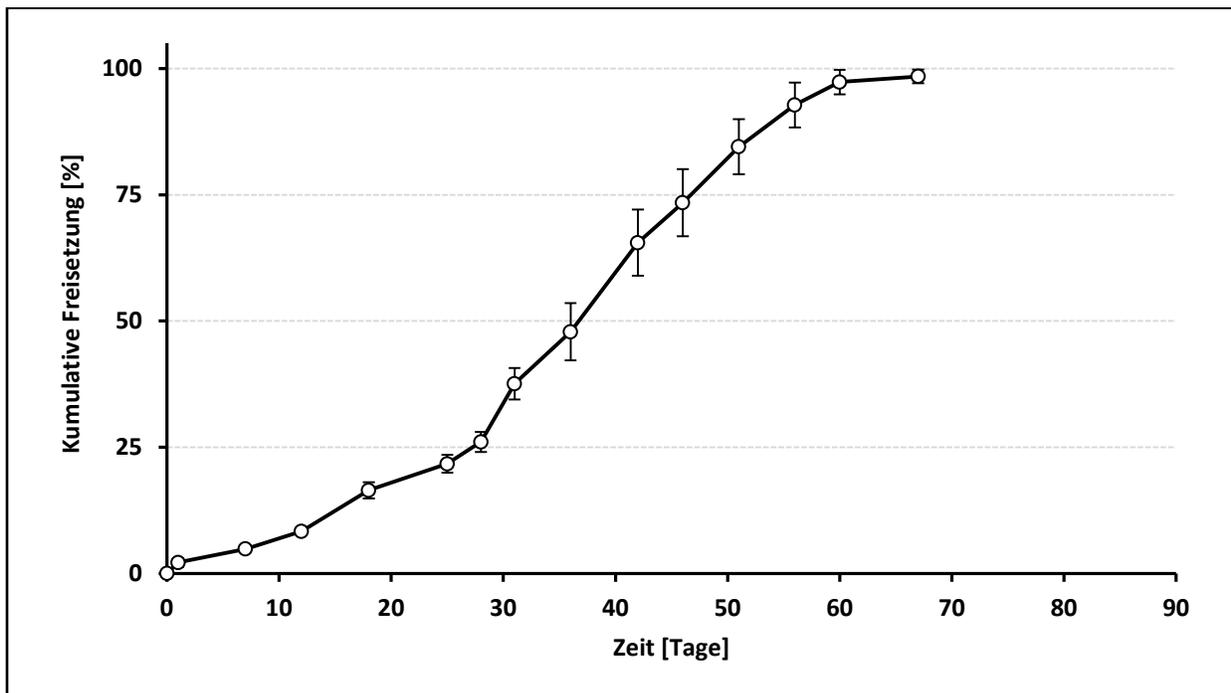


Abbildung 69: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus dem Marktprodukt Risperdal™ Consta™
[n=3, SD_{abs}]

Ähnlich wie bei den anderen Studien [9, 163] wies Risperdal™ Consta™ ein sigmoidales Freisetzungsprofil mit einer initialen Burstfreisetzung von 1,2% auf. Die Hauptfreisetzung von Risperidon beim Risperdal™ Consta™ fing nach etwa 9 Tagen an und endete nach etwa 67 Tagen.

11.4. Durch die Sprühtrocknung hergestellte Mikrosphären

Die Abbildungen 70 und 71 zeigen die gesamte kumulative Freisetzung des Risperidons aus den 20% und 40% risperidonhaltigen sprühgetrockneten Mikrosphären. Da die Sprühtrocknung von Lösungen meistens zur Herstellung von amorphen, kleinen [125, 160], hohlen Mikrosphären [18] führt, war eine schnelle Freisetzung des Arzneistoffes Risperidon aus den mittels der Sprühtrocknung hergestellten Mikrosphären zu erwarten. Der Arzneistoff Risperidon, der in der Polymermatrix molekular dispergiert ist, belegt die Räume zwischen den Polymerketten (siehe Kapitel 3) und erhöht damit das freie Volumen der Matrix [266]. Im Fall von hohlen kleinen sprühgetrockneten Mikrosphären führt ein hoher Arzneistoffgehalt deshalb zur Erhöhung der Arzneistoffdiffusion bzw. zur Erhöhung des initialen Burst-Effektes, da die gelösten Arzneistoffmoleküle freie Räume für den Diffusionsweg verursachen. Aus diesem Grund zeigen die sprühgetrockneten Mikrosphären nur bei niedrigen Arzneistoffgehalten eine gute Verkapselung [54].

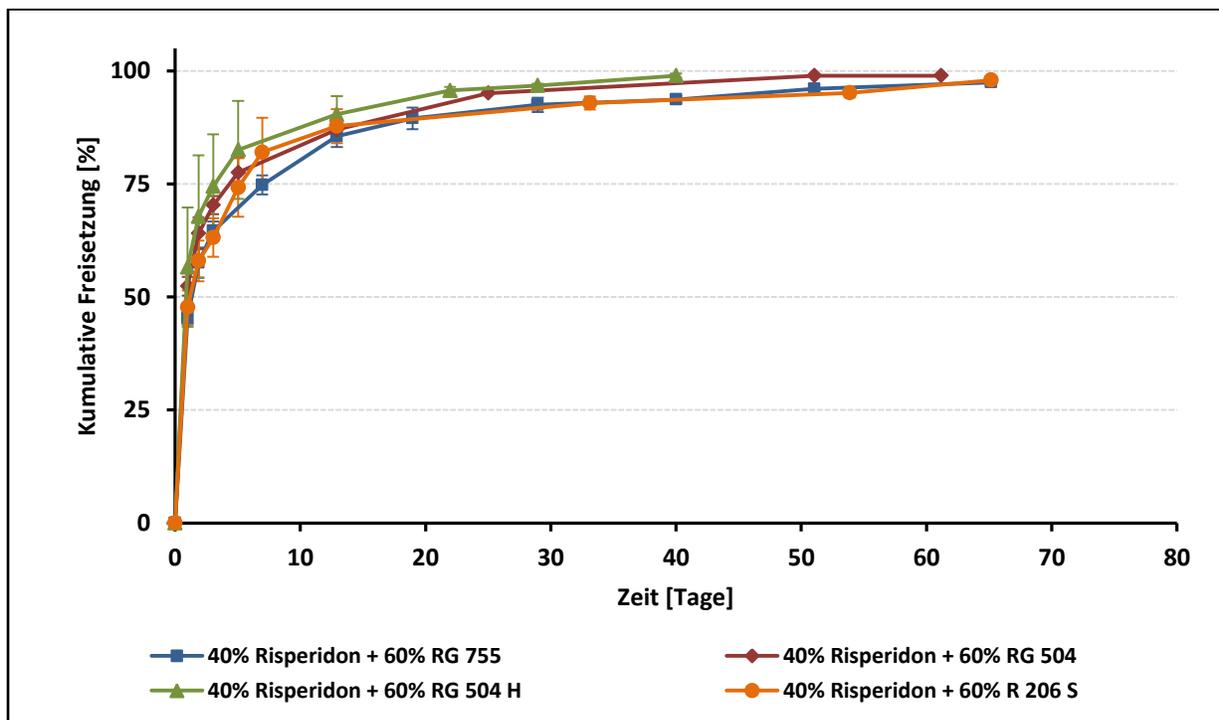


Abbildung 70: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den 40% arzneistoffhaltigen sprühgetrockneten Mikrosphären [n=3, SD_{abs}]

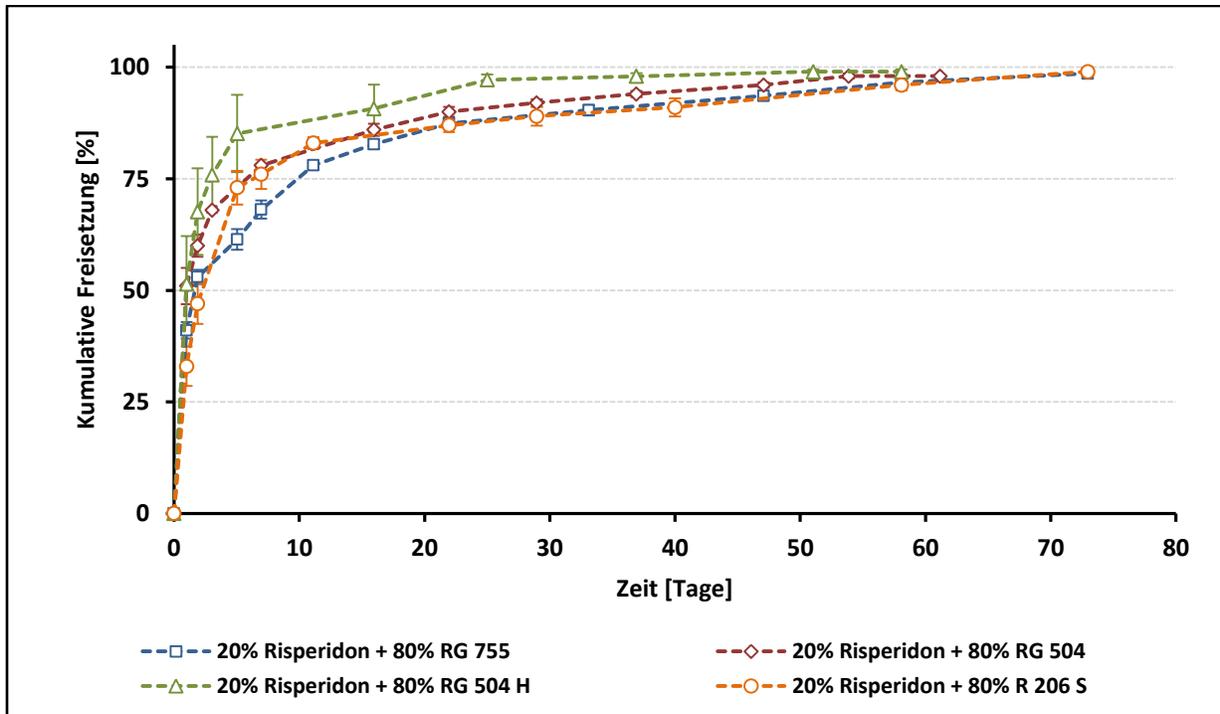
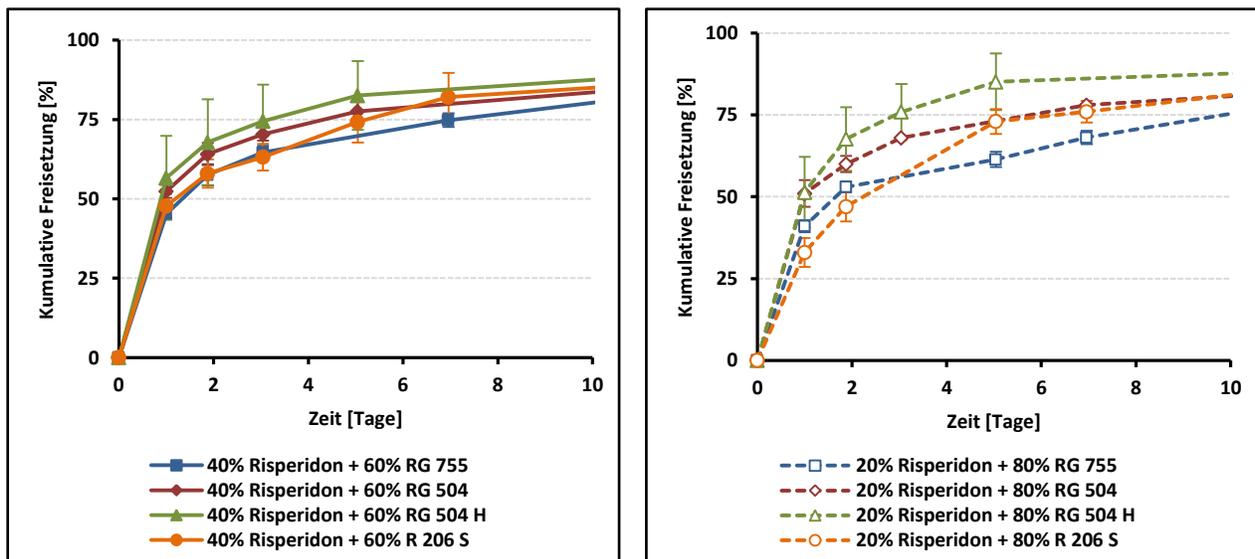


Abbildung 71: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen sprühtrockneten Mikrosphären [n=3, SD_{abs}]

Die Abbildung 72 fokussiert sich auf die Freisetzung des Risperidons in den ersten zehn Tagen.



A: 40% risperidonhaltige Mikrosphären

B: 20% risperidonhaltige Mikrosphären

Abbildung 72: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den sprühtrockneten Mikrosphären in den ersten zehn Tagen [n=3, SD_{abs}]

Die Freisetzung von 50% der in den Mikrosphären enthaltenden Arzneistoffmengen des Risperidons dauerte nur 1–2 Tagen. Die schnelle Freisetzung war mit einem hohen Burst-Effekt aufgrund der hohen Diffusion des Arzneistoffes aus den ziemlich dünnen Schichten der hohlen kleinen Mikrosphären [36, 40, 184, 267] und dem hohen Arzneistoffgehalt von 20% bzw. 40% [40, 68] verbunden. Somit verlief die Risperidonfreisetzung aus allen sprühgetrockneten Mikrosphären hauptsächlich durch die Diffusion (siehe auch das Higuchi-Quadratwurzel-Modell auf der Seite 143). Nach Wagenaar und Müller ergibt die kumulative Freisetzung des Arzneistoffes aus den sprühgetrockneten Mikrosphären eine reine Diffusionsfreisetzung [18]. Die Abbildung 73 zeigt den Einfluss des Risperidongehaltes auf sein Freisetzungsverhalten in jedem Polymer.

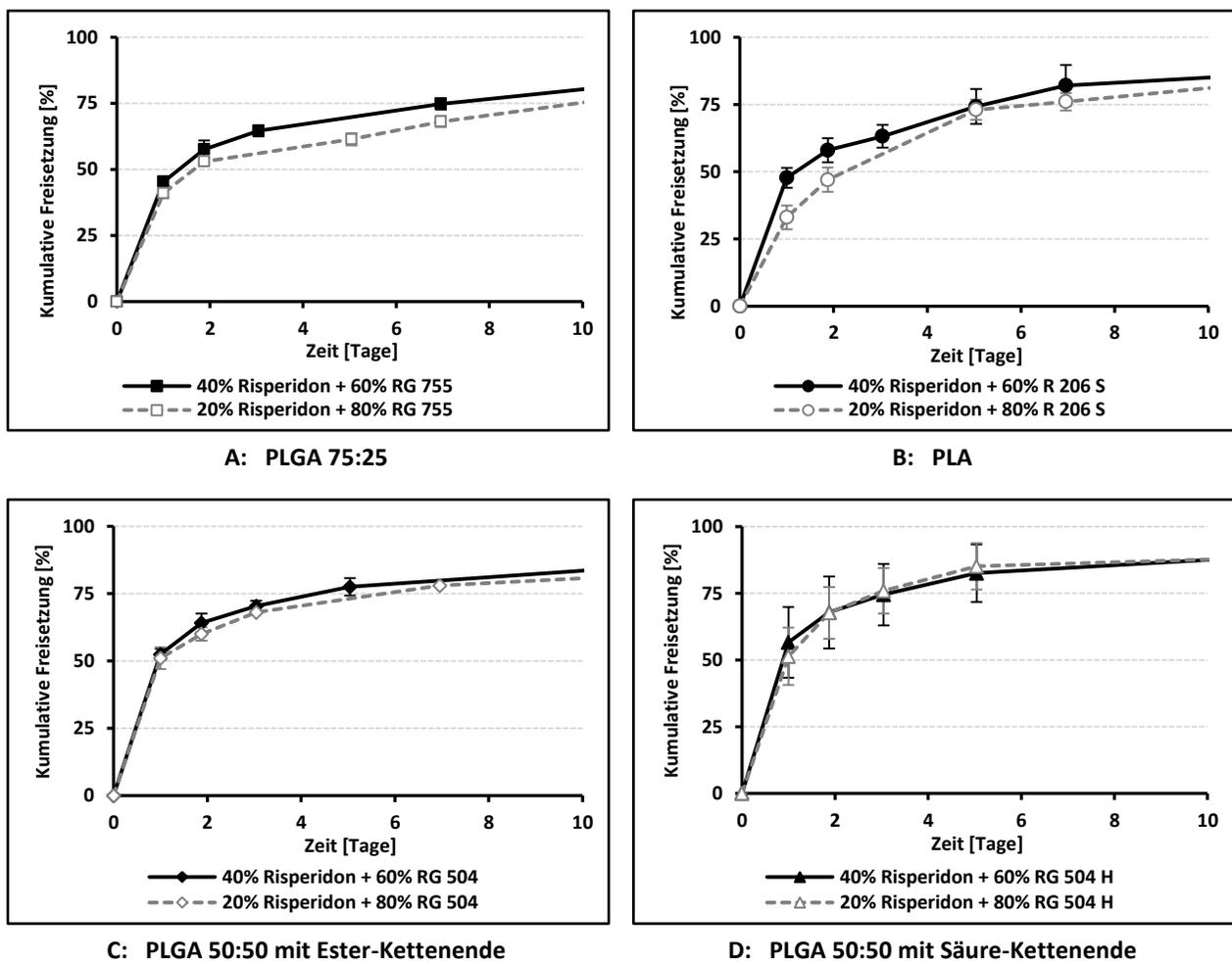


Abbildung 73: Abhängigkeit des Risperidons von der Polymerzusammensetzung der sprühgetrockneten Mikrosphären [n=3, SD_{abs}]

Wie die Abbildung zeigt, wies Risperidon sehr ähnliche Freisetzungsprofile aus den 20% bzw. 40% arzneistoffhaltigen Mikrosphären mit demselben Polymer auf. Als Begründung dafür kann auch die hohe Arzneistoffdiffusion aus den dünnwandigen hohlen kleinen Mikrosphären dienen.

Aufgrund ihres hohen Glykolidgehalts zeigten die Mikrosphären aus RG 504 und RG 504 H keinen Einfluss des Risperidongehaltes auf seine Freisetzung aus den 20% bzw. 40% risperidonhaltigen Mikrosphären, so dass die Risperidonfreisetzung aus den 20% und 40% risperidonhaltigen Mikrosphären nahezu gleich war (Diagramme C und D). Hier sollte die ziemlich schnelle Hydrophilisierbarkeit der genannten Polymere für die Förderung der Arzneistoffdiffusion verantwortlich sein. Der Einfluss der Hydrophilisierbarkeit ist beim Polymer RG 504 H deutlicher zu erkennen, da hier die Polymerhydrophilisierbarkeit durch das Vorhandensein der hydrophilen Säuregruppe an den Polymerkettenenden verstärkt wurde (Diagramm D). Dagegen wiesen die relativ langsam abbaubaren Polymere (PLA, PLGA 75:25), aufgrund der kleineren Hydrophilisierbarkeit, kleine Unterschiede in den Freisetzungsprofilen des Risperidons aus den 20% und 40% arzneistoffhaltigen Mikrosphären auf (Diagramme A und B).

11.5. Durch die Schmelz-Mahl-Technik hergestellte Implantate und Mikrosphären

11.5.1. Einfluss des Arzneistoffes auf die Freisetzung

11.5.1.1. Spezifische Oberfläche und Verteilung des Arzneistoffes

Die Diffusionsfähigkeit eines Arzneistoffes wird von seiner spezifischen Oberfläche und von seiner Verteilung in der Polymermatrix beeinflusst. Größere Partikel bzw. Agglomerate des Arzneistoffes in der Polymermatrix fördern die Polymerquellung bzw. den Abbau und erhöhen die Freisetzungsraten durch ziemlich breitere Kapillarbildung. Um den Einfluss der spezifischen Oberfläche des Arzneistoffes auf seine Verteilung in der Polymermatrix und auf seine Freisetzung zu betrachten, wurden die Freisetzungen des mikronisierten und nicht mikronisierten Risperidons

aus den 20% risperidonhaltigen Implantaten verglichen. In der Abbildung 74 sind die Freisetzungprofile des nicht mikronisierten Risperidons ($X_{90} = 130,85 \mu\text{m}$) und des 2-zyklisch mikronisierten Risperidons ($X_{90} = 5,41 \mu\text{m}$) dargestellt.

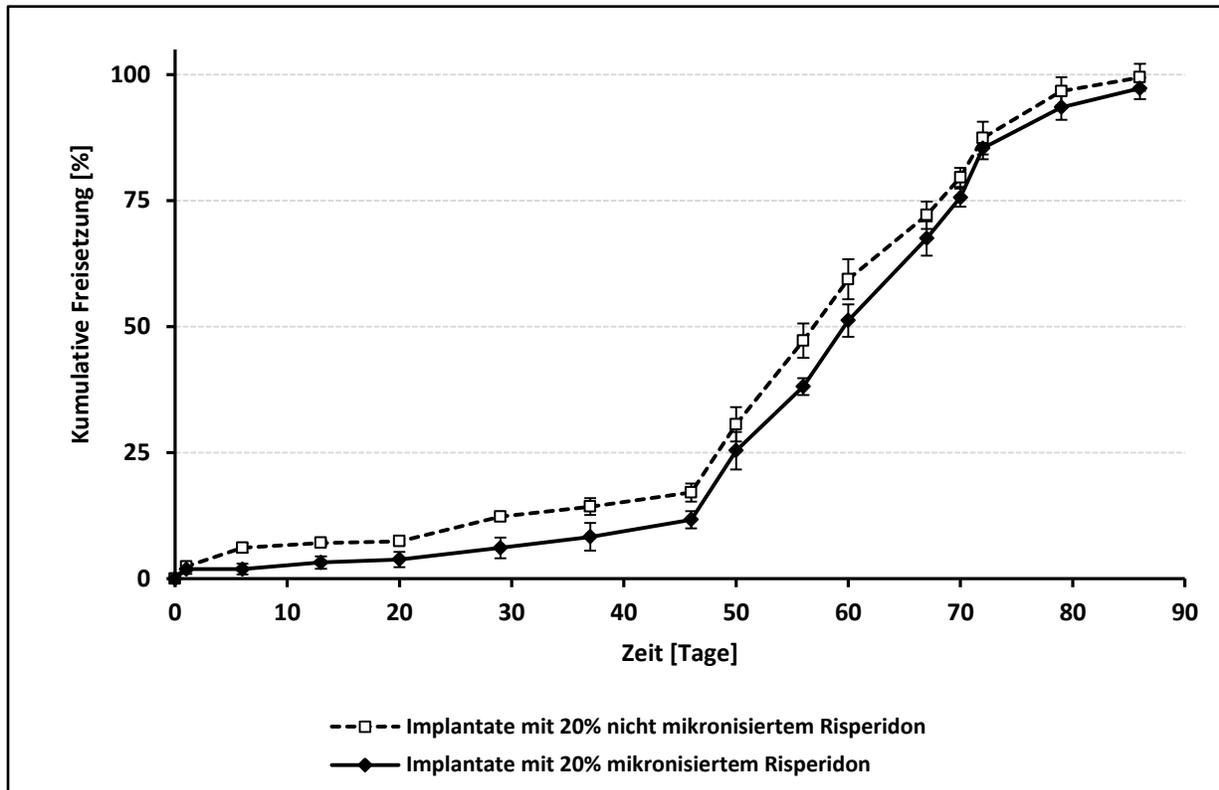


Abbildung 74: Freisetungsverhalten des mikronisierten und nicht mikronisierten Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) [$n=3$, SD_{abs}]

Die kleinere PGV des Arzneistoffes führte zu einer besseren Verteilung in der Polymermatrix und somit zu einer besseren Verkapselung des Arzneistoffes, was in einer langsameren Freisetzung resultierte. Die Implantate, die das mikronisierte Risperidon enthielten, setzten 50% ihrer Arzneistoffmenge drei Tage später frei, als die anderen Implantate. Dieser Einfluss wird im Fall der Mikrosphären noch deutlicher.

Aufgrund der Implantat-Abmessungen und der damit verbundenen kleinen Oberfläche zeigte das Freisetungsverhalten des Risperidons eine ziemlich lange Verzögerungsphase (47 Tage), in der die Freisetzung diffusionsgesteuert war. Danach begann die Hauptfreisetzung des Risperidons aufgrund der Erosion des Polymers, was die Freisetzung so wie die Diffusion des Risperidons verstärkte.

Auch die prozessbedingte Arzneistoffverteilung in der Polymermatrix kann das Freisetzungsverhalten beeinflussen. Die Abbildung 75 stellt das unterschiedliche Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten dar, welche mittels der Schmelztechnik bzw. Schmelzextrusion hergestellt wurden.

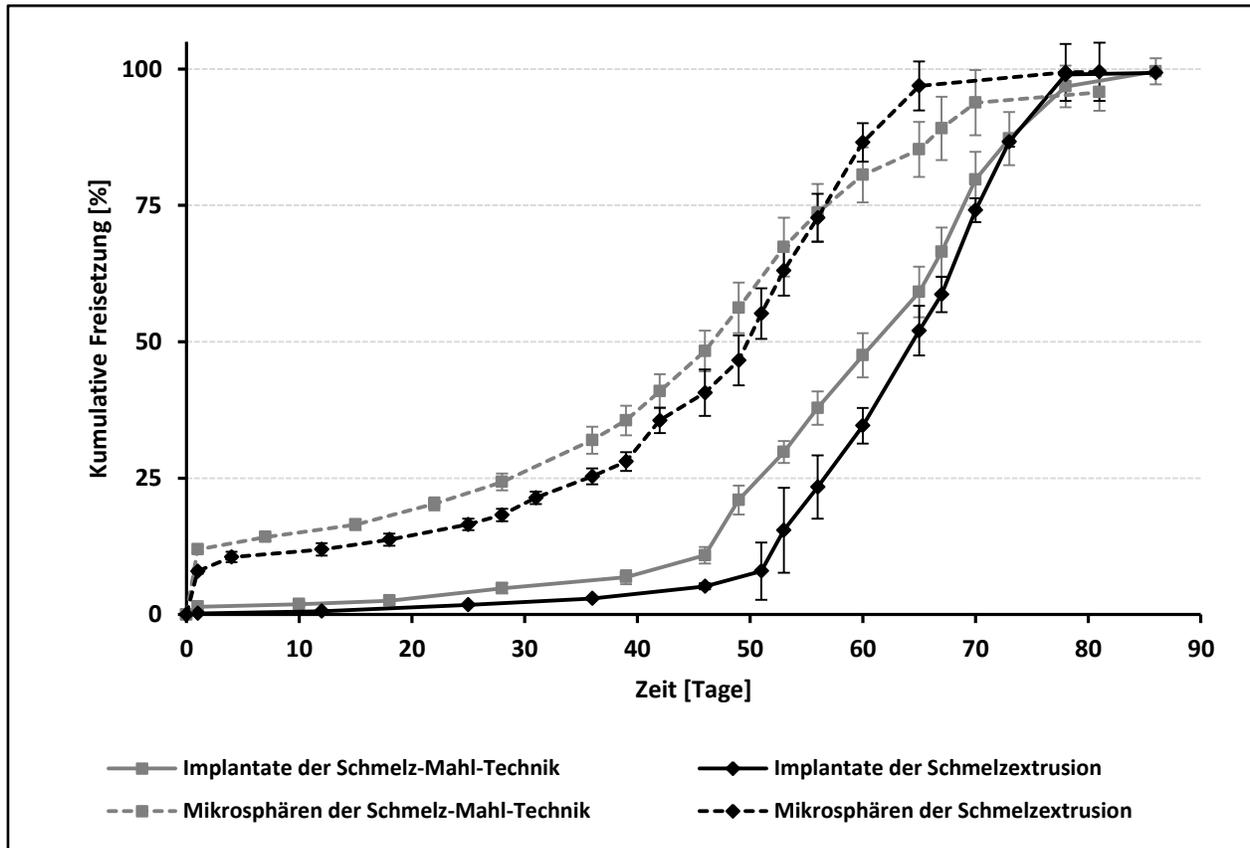


Abbildung 75: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den mittels der Schmelztechnik bzw. Schmelzextrusion 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären ($< 500 \mu\text{m}$) [n=3, SD_{abs}]

Im Gegensatz zu der Schmelz-Mahl-Technik, wo der Arzneistoff und die Polymerschmelze manuell kurz vermischt wurden, stellte das Vormischverfahren mittels des Turbula™-Mischers vor der Schmelzextrusion einen zusätzlichen Schritt für die Arzneistoffverteilung in der Polymermatrix dar. Die bessere Risperidonverteilung in den schmelzextrudierten Implantaten und Mikrosphären führte zu einer Verzögerung der Hauptfreisetzung des Arzneistoffes und zu einem kleineren initialen Burst-Effekt. Im Vergleich zu den Implantaten wiesen die Mikrosphären, aufgrund ihrer großen spezifischen Oberfläche und des damit verbundenen initialen Burst-Effektes, eine schnellere Freisetzung des Risperidons auf.

Die kleinen Unterschiede in den Freisetzungprofilen des Arzneistoffes Risperidon in der Abbildung 75 widersprechen nicht der Annahme, dass die Freisetzungprofile des Risperidons aus den Produkten der Schmelzextrusion und der Schmelz-Mahl-Technik vergleichbar sind.

11.5.1.2. Physikochemische Eigenschaften des Arzneistoffes

Die Diffusionsfähigkeit eines Arzneistoffes wird auch von seinem Molekulargewicht, seinem pKs-Wert und seiner Löslichkeit beeinflusst. Hydrophile Arzneistoffe können die Gesamtfreisetzungsrates durch eine schnellere Kanalbildung erhöhen, indem sie die Polymerquellung und den Abbau fördern, was wiederum die Arzneistoffdiffusion verstärkt [268]. Mit ihren sauren oder basischen Anteilen können die Arzneistoffe den hydrolytischen Abbau von PLA/PLGA fördern oder unterdrücken und damit den Freisetzungsverlauf beeinflussen. Um den Einfluss der physikochemischen Eigenschaften des Risperidons (pKs des Piperidin-Stickstoffes: 8,18; Mw: 410,49 g/mol; Löslichkeit in Wasser: 2,8 mg/l) auf seine Freisetzung aus dem PLGA zu beobachten, wurden PLGA-Implantate, die den Arzneistoff Diclofenac (pKs: 4,15; Mw: 296,15 g/mol; Löslichkeit in Wasser: 2,37 mg/l) enthalten, gefertigt und die Freisetzung des Arzneistoffes Diclofenac untersucht. Um die Einflussfaktoren auszuschließen, sollten beide Arzneistoffe die gleiche PGV aufweisen. Deshalb wurde Diclofenac ebenso wie Risperidon mikronisiert (Diclofenac-PGV: $X_{10} = 0,49 \mu\text{m}$, $X_{50} = 2,61 \mu\text{m}$, $X_{90} = 5,30 \mu\text{m}$). Die diclofenachaltigen Implantate bzw. Mikrosphären wiesen auch die gleichen Abmessungen wie die risperidonhaltigen auf. Die Abbildung 76 stellt einen Vergleich der Freisetzungprofile vom Risperidon und von den arzneistoffhaltigen Implantaten und Mikrosphären ($< 500 \mu\text{m}$) dar. Die Abbildung macht den großen Einfluss der in den Implantaten bzw. Mikrosphären enthaltenen Arzneistoffe deutlich. Der Hauptgrund für das unterschiedliche Freisetzungverhalten beider Arzneistoffe lag an den unterschiedlichen pKs-Werten. So verursachte Diclofenac einen pH-Wertabfall in den Implantaten bzw. Mikrosphären und katalysierte damit den hydrolytischen Abbau der PLA/PLGA [37], was ihre Freisetzung aus den Implantaten bzw. Mikrosphären förderte. Dagegen sollte der Arzneistoff Risperidon als schwachbasisches Amin den Abbau von PLA/PLGA unterdrücken, was seine Freisetzung verlangsamen konnte. Houchin et al. berichteten, dass der Zusatz vom basischen $\text{Mg}(\text{OH})_2$ die saure autokatalytische Degradation des PLGA reduzierte [269].

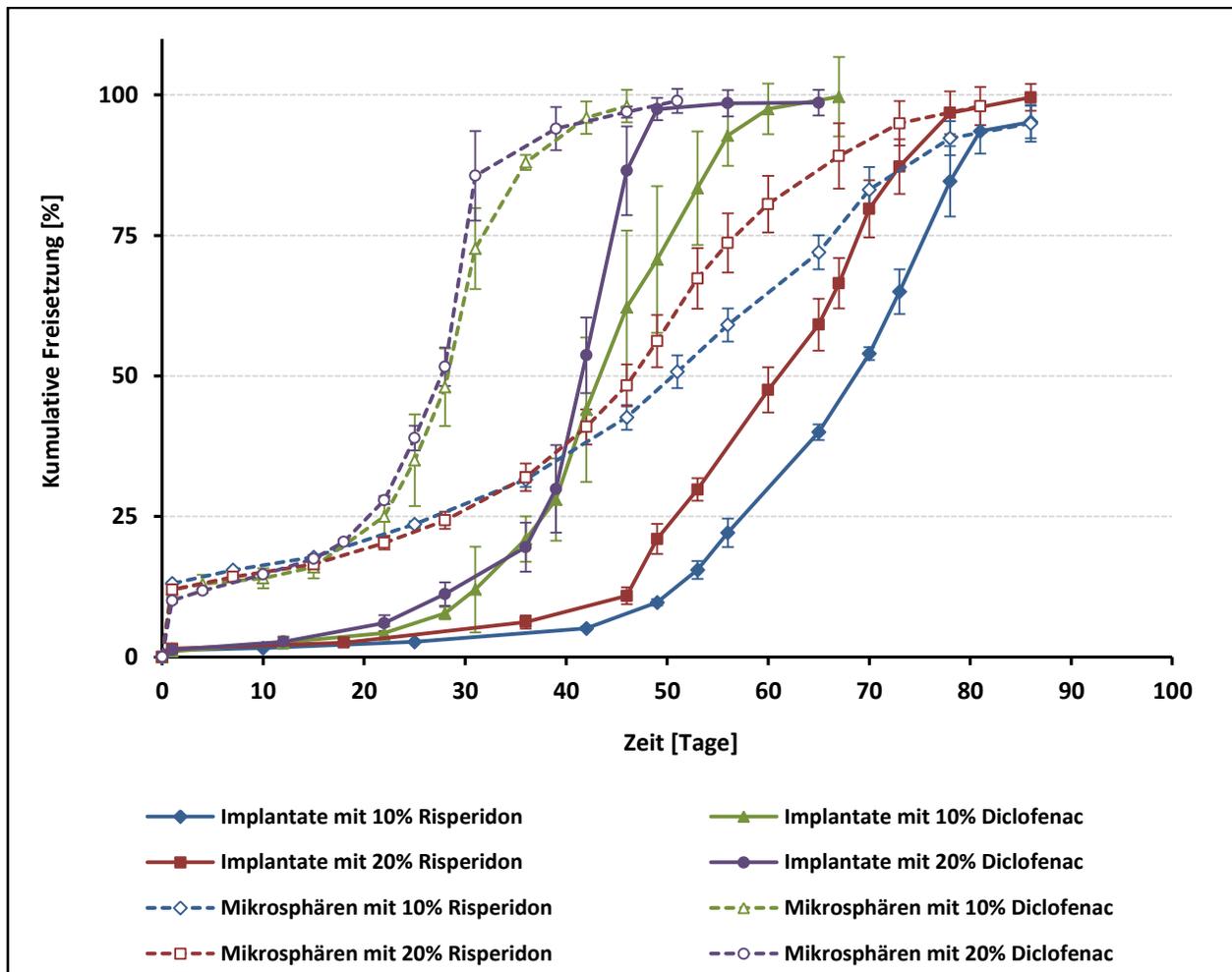


Abbildung 76: Freisetungsverhalten von Risperidon und Diclofenac aus den 10% und 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären ($< 500 \mu\text{m}$) [n=3, SD_{abs}]

11.5.1.3. Gehalt des Arzneistoffes

Hoher Arzneistoffgehalt in der Polymermatrix führt zu einer geringeren Verkapselung und somit zu einer schnelleren Freisetzung bzw. zu einem hohen initialen Burst-Effekt [7, 40]. Die Abbildung 77 veranschaulicht die Freisetzungprofile des Risperidons aus den 10% bzw. 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten und Mikrosphären.

Die Senkung des Risperidongehaltes auf 10% führte zu einer Verzögerung der Freisetzung aus den PLGA 75:25-Implantaten und Mikrosphären. 10% arzneistoffhaltige PLGA 75:25-Implantate bzw. Mikrosphären setzten 50% ihres Risperidongehaltes nach 68 bzw. 51 Tagen frei, im Ver-

gleich zu den 20% Arzneistoffhaltigen, die 50% ihres Risperidongehaltes nach 61 bzw. 46 Tagen freisetzen.

Trotz der Erniedrigung des Risperidongehaltes von 20% auf 10% wiesen die Implantate bzw. Mikrosphären am Anfang ein nahezu ähnliches Freisetzungsverhalten bzw. einen gleichen initialen Burst-Effekt des Risperidons auf, da der Risperidongehalt von 10–20% in den Implantaten bzw. Mikrosphären gleich gut verkapselt war. Trotzdem führte die Senkung des Risperidongehaltes auf 10% mit der Zeit zur Verzögerung der Arzneistoffdiffusion bzw. der Polymererosion, so dass die Freisetzung von 50% des Risperidongehaltes aus den 10% risperidonhaltigen Implantaten bzw. Mikrosphären 5–7 Tagen später abgeschlossen war. Narahariseti et al. berichteten über die Abhängigkeit der Freisetzungsprofile vom Arzneistoffgehalt [270].

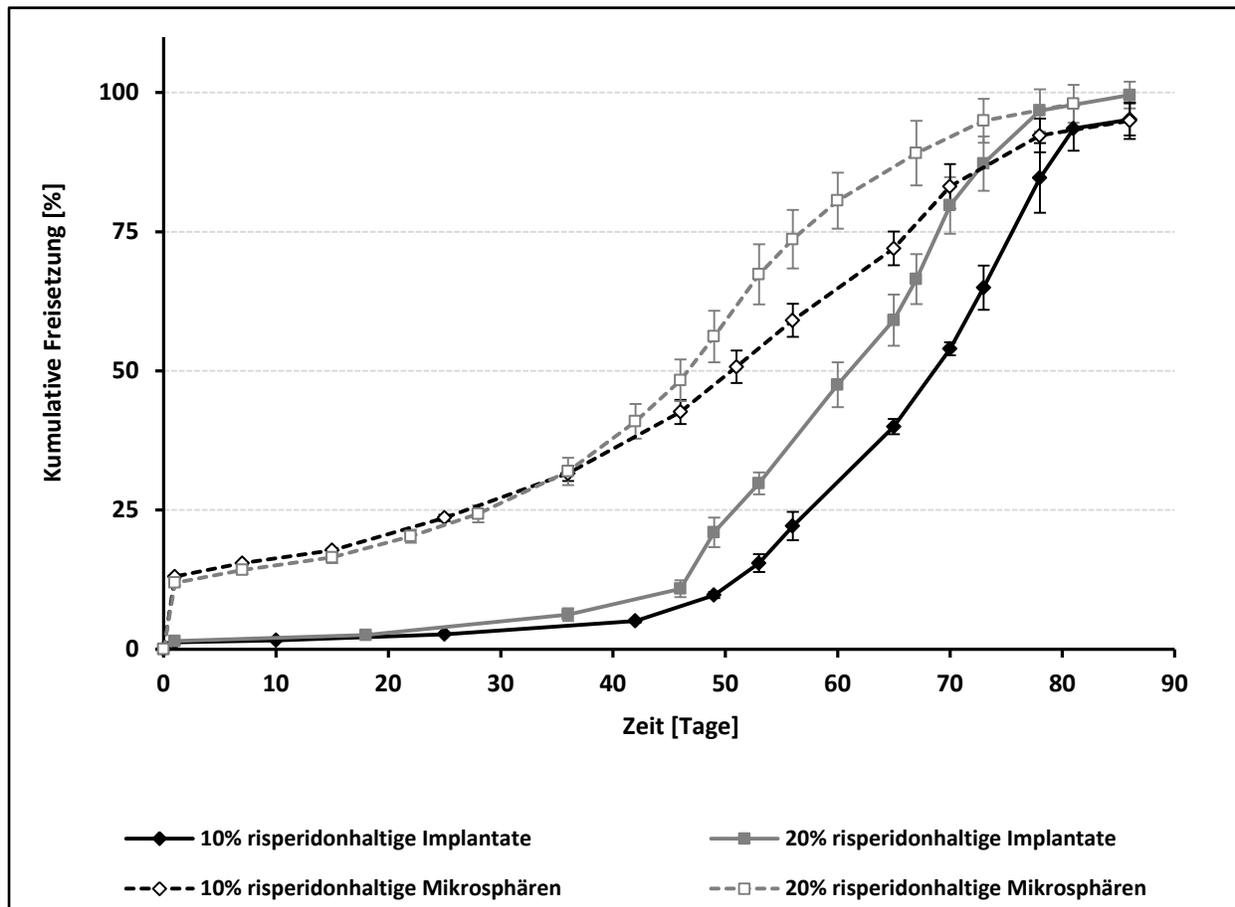


Abbildung 77: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 10% bzw. 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären ($< 500 \mu\text{m}$) [$n=3$, SD_{abs}]

11.5.2. Einfluss des Polymers auf die Freisetzung:

11.5.2.1. Länge der Polymerketten

Die Prozessierung und Lagerung der Polymere können zur Bildung von Monomeren und Oligomeren bzw. zur Verkürzung der Kettenlängen führen. Die Freisetzung eines Arzneistoffes hängt unter Umständen vom Molekulargewicht des verwendeten Polymers [271, 272], d.h. von der Länge seiner Ketten bzw. von seinem Monomer-/Oligomergehalt, ab. Lange Polymerketten führen zu einem langsamen Polymerabbau und damit zu einer langsamen Arzneistofffreisetzung [7, 256]. Dagegen beschleunigt ein vermehrter Monomer-/Oligomergehalt den Polymerabbau und somit die Arzneistofffreisetzung. Allerdings hängt die Einflussstärke vom Änderungsausmaß des Monomer-/Oligomergehaltes und von der Freisetzungsdauer (ob Stunden, Tage oder Monate) ab und kann bei kleinen Änderungen des Monomer-/Oligomergehaltes und bei den langfristigen Freisetzungsdauern vernachlässigbar sein. Die Abbildung 78 zeigt einen Vergleich der in vitro-Freisetzungen des Arzneistoffes Risperidon aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten und Mikrosphären (< 500 µm), die zwei verschiedene Chargen des PLGA 75:25 (Ch₁: 15048, Hersteller; Böhlinger Ingelheim; Ch₂: 1036455, Hersteller: Evonik) enthielten.

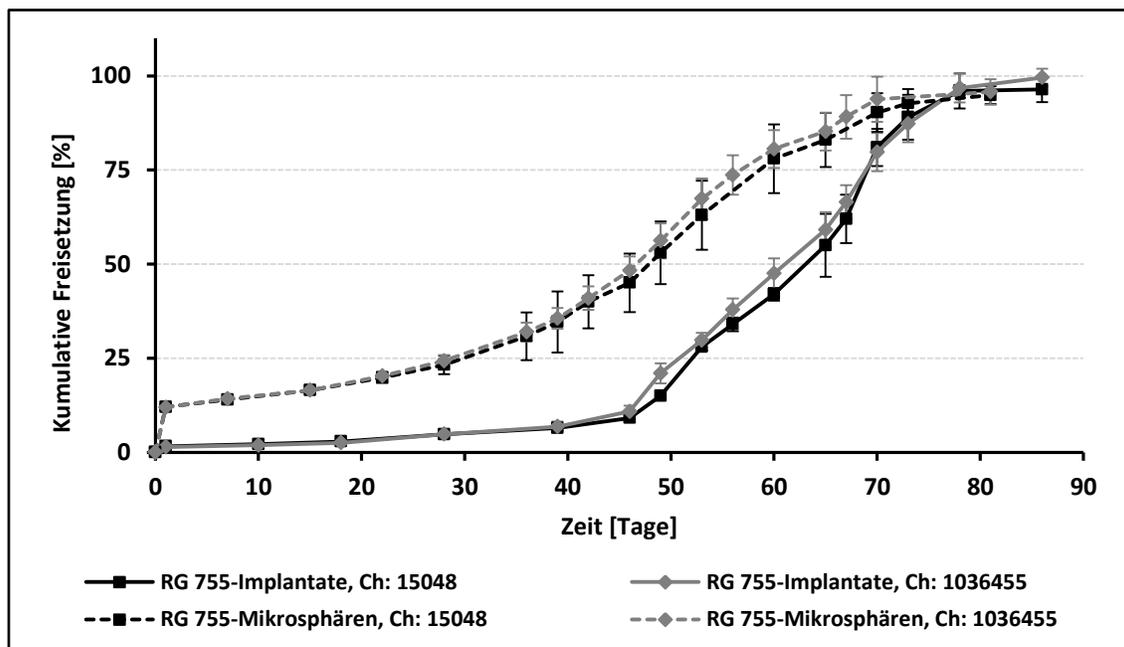


Abbildung 78: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären aus verschiedenen Polymerchargen [n=3, SD_{abs}]

Die mit Hilfe der Kapillarviskosimetrie praktisch ermittelte inhärente Viskosität für die 0,2%ige Lösungen, der bereits genannten Chargen, in Aceton bei 25 °C (siehe Seite 212) betrug 0,22 dl/g für die Ch₁ und 0,25 dl/g für die Ch₂.

Trotz des Unterschiedes in der inhärenten Viskosität und somit im Monomer-/Oligomergehalt zeigten sowohl die Implantate als auch die Mikrosphären beider Chargen keine signifikanten Unterschiede im Freisetzungsverhalten des Arzneistoffes. Der kleine Unterschied im Monomer-/Oligomergehalt wies keinen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Risperidons auf. Auch Su et al. fanden, dass die inhärente Viskosität d.h. das Molekulargewicht des Polymers die in vitro-Freisetzung des Arzneistoffes Risperidon nicht signifikant beeinflusst hat [7].

11.5.2.2. Polymerzusammensetzung

Die Hydrolysegeschwindigkeit der Polymermatrix hängt von der Zusammensetzung des Polymers und von seinen daraus resultierenden Eigenschaften wie z.B. Hydrophilie, Kristallinität bzw. Amorphie ab [84]. Die Abbaugeschwindigkeit des PLGA steigt mit dem Glykolsäureanteil an [42, 68], da das Fehlen der CH₃-Gruppe in der Glykolid-Struktur, im Gegensatz zum Laktid, die Zugänglichkeit der H₂O-Moleküle für die Hydrolyse des Polymers erhöhte (siehe Seite 8 und 10). Der komplette biologische Abbau des PLGA dauert zwischen 1–2 Monaten für PLGA 50:50 und fünf Monaten für PLGA 85:15 [273]. Allerdings hängt der Abbau von vielen Einflussfaktoren (Partikelgröße, Medium, Temperatur etc.) ab. Die Abbildung 79 vergleicht die Freisetzungsprofile des Arzneistoffes Risperidon aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten, welche die Polymere PLGA 75:25, PLGA 50:50 sowie ihre Mischungen als Polymermatrix verwendeten.

Diese Abbildung zeigt den Einfluss des Massenverhältnisses Glykolid/Laktid auf die Förderung des Polymerabbaus und somit auf die Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung. Im Gegensatz zu den PLGA 75:25-Implantaten (RG 755), bei denen die Hauptfreisetzung ihres Risperidons erst nach 46 Tagen anfang, begann die Hauptfreisetzung des Risperidons aus den PLGA 50:50-Implantaten (RG 504) nach 13 Tagen. Die Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Implantaten, welche Mischungen beider Copolymere enthielten, nahmen gemäß den Massenprozenten beider Copolymere eine Mittelstellung ein.

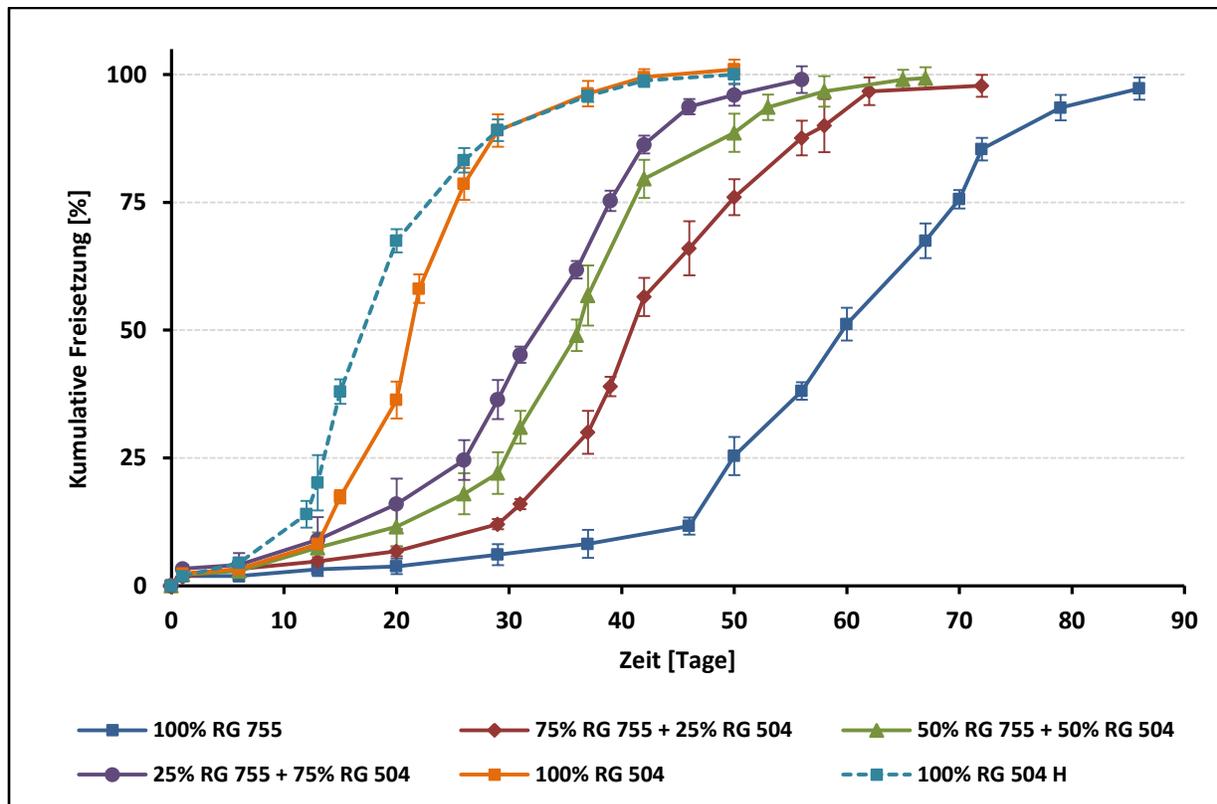


Abbildung 79: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) mit verschiedenen Polymerzusammensetzungen [$n=3$, SD_{abs}]

11.5.2.3. Polymerkettenenden

Auch hydrophile Gruppen an den Kettenenden des Polymers, wie z.B. die Säureendgruppe bei der RG 504 H, führen zu einer kürzeren Verzögerungsphase und somit zu einem schnelleren Polymerabbau [9, 237], weil die Säureendgruppe die Hydrophilisierbarkeit des Polymers erhöht (siehe Kapitel 3). In der Abbildung 79 fing die Hauptfreisetzung des Arzneistoffes aus den Implantaten mit der RG 504 H-Polymermatrix früher an, als seine Hauptfreisetzung aus den Implantaten mit RG 504-Polymermatrix. Da alle Implantate in der Abbildung 79 den gleichen Phasenzustand aufwiesen und sie mit demselben Herstellungsverfahren hergestellt wurden, kann ihr unterschiedliches Freisetzungsverhalten nur mit der Zusammensetzung der verwendeten Copolymere begründet werden.

11.5.3. Einfluss des Weichmachers auf die Freisetzung

Poloxamere sind schaumarme und nichtionische Tenside, die auch für Dispergierung und Emulgierung verwendet werden. Ihr Zusatz erhöht die Hydrophilisierbarkeit und somit die Porosität der Polymermatrix bzw. die davon abhängige Arzneistoffdiffusion [85] und beeinträchtigt die Anordnung der Polymerketten, was den hydrolytischen Polymerabbau und somit die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Polymermatrix beschleunigt (siehe auch die Seite 141 und 144). Poloxamere werden als Weichmacherzusatz zu den PLA/PLGA-Polymermatrizen verwendet und rufen damit eine Beschleunigung der Arzneistofffreisetzungen aus diesen Polymermatrizen hervor [18, 274]. Die Abbildung 80 veranschaulicht den Einfluss des Weichmachers Poloxamer 188 (Lutrol™ F68) auf das Freisetzungsverhalten des Arzneistoffes Risperidon aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten. Angaben der prozentigen Weichmacherzusätze in der Abbildung beziehen sich auf die arzneistofffreie Polymermatrix. Zum Beispiel besteht eine arzneistofffreie PLGA-Matrix mit 5% Weichmacherzusatz aus 95% PLGA und 5% Poloxamer. Wie die Abbildung zeigt, verursachte der Zusatz vom Poloxamer 188 einen früheren Beginn der Hauptfreisetzung, abhängig von der zugesetzten Poloxamermenge.

Im Gegensatz zu den poloxamerfreien Implantaten, welche den Beginn der Risperidonhauptfreisetzung nach 47 Tagen aufwiesen, begann Risperidonhauptfreisetzung nach 39 Tagen im Fall der 5% poloxamerhaltigen Implantate, nach 37 Tagen im Fall der 10% poloxamerhaltigen Implantate und nach 31 Tagen im Fall der 20% poloxamerhaltigen Implantate. Somit reichte der Zusatz von 5% Weichmacher für eine deutliche Hydrophilisierung der Polymermatrix bzw. für Erhöhung ihrer Porosität aus. Zudem zeigten die 30% poloxamerhaltigen Implantate eine lineare Freisetzung bis zur 85% kumulativen Konzentration. Nach dem Konzept der Perkolationstheorie sorgte die Weichmacherkonzentration von 30% für eine komplette Perkolation der Polymermatrix aufgrund der gebildeten Poren bzw. Kanäle und der davon abhängigen Porosität der Polymermatrix, weil die Diffusionsfreisetzung mit Anzahl und Größe der gebildeten Poren und Kanälen korreliert [259]. Diese komplette Perkolation führte zu einer vollständig diffusionskontrollierten Risperidonfreisetzung aus den 30% poloxamerhaltigen Implantaten mit nahezu einer Kinetik der nullten Ordnung, was sich durch den linearen Freisetzungsverlauf des Arzneistoffes

Risperidon aus diesen Implantaten bemerkbar macht (siehe Higuchi-Quadratwurzel-Modell bei $n = 1$ auf der Seite 143).

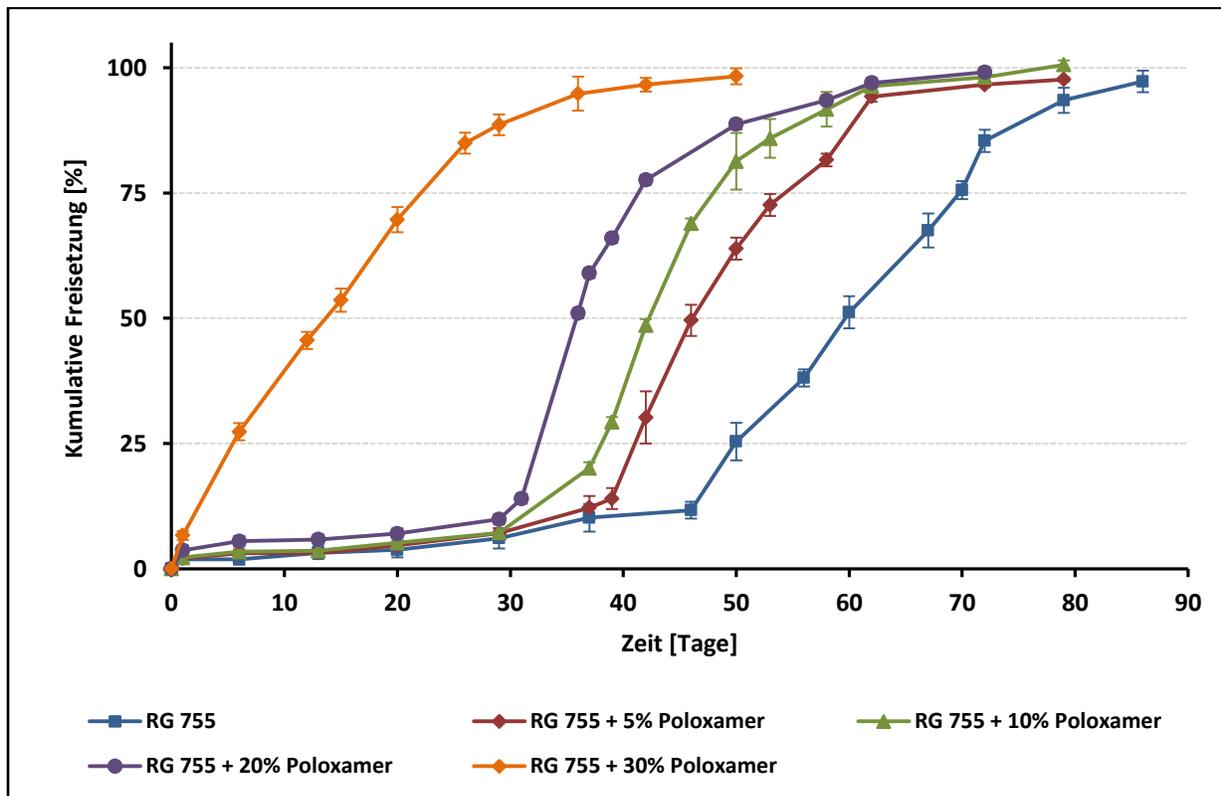


Abbildung 80: Einfluss des Weichmachers auf das Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) [$n=3$, SD_{abs}]

Auch andere Additive wie PEG beschleunigen die Freisetzung der Arzneistoffe aus ihren Polymermatrizen. Narahariseti et al. berichteten über die Abhängigkeit der Freisetzung von Art und Menge der Additiven [270].

11.5.4. Einfluss der Partikelgrößenverteilung der Arzneiform auf die Freisetzung

Unterschiedliche Morphologien und Partikelgrößen führen in der Regel zu unterschiedlichen Abbaugeschwindigkeiten. Deswegen sind leichter benetzbare und kleinere Mikrosphären schneller erodierbar [36]. Die Abbildung 81 vergleicht die Freisetzungsprofile des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten und Mikrosphären verschiedener Partikelgrößen. In der Abbildung ist klar zu sehen, dass die Risperidonfreisetzung aus den Implantaten bzw. Mikrosphären durch eine Kombination aus der Arzneistoffdiffusion und der Polymererosion gesteu-

ert war [36], wobei die Diffusion von der spezifischen Oberfläche der Implantate bzw. Mikrosphären abhing. Dies spielte bei der Vergrößerung der spezifischen Oberfläche aufgrund des initialen Burst-Effektes eine größere Rolle. Durch ihre kleine Kontaktfläche mit dem Freisetzungsmittum wiesen die Implantate ihre charakteristische Verzögerungsphase auf. Da der mikronisierte Arzneistoff Risperidon in den Implantaten gut verkapselt war, können die Risperidonteilchen mit ihrer Hauptdiffusion erst nach der Quellung der Polymermatrix anfangen. Die Implantate zeigten einen sehr verlangsamten Transport des Freisetzungsmittums (oder anders gesagt des Quellungswassers) in ihrem Inneren, was zu einer Verzögerung der Polymerquellung und der davon abhängigen Arzneistoffdiffusion führte. Dagegen erlaubten die Mikrosphären, aufgrund der vergrößerten spezifischen Oberfläche und der davon abhängigen Arzneistoffdiffusion, einen früheren Transport des Freisetzungsmittums, was zu einer schnelleren Diffusion der Risperidonteilchen bzw. der Quellung der Polymermatrix führte.

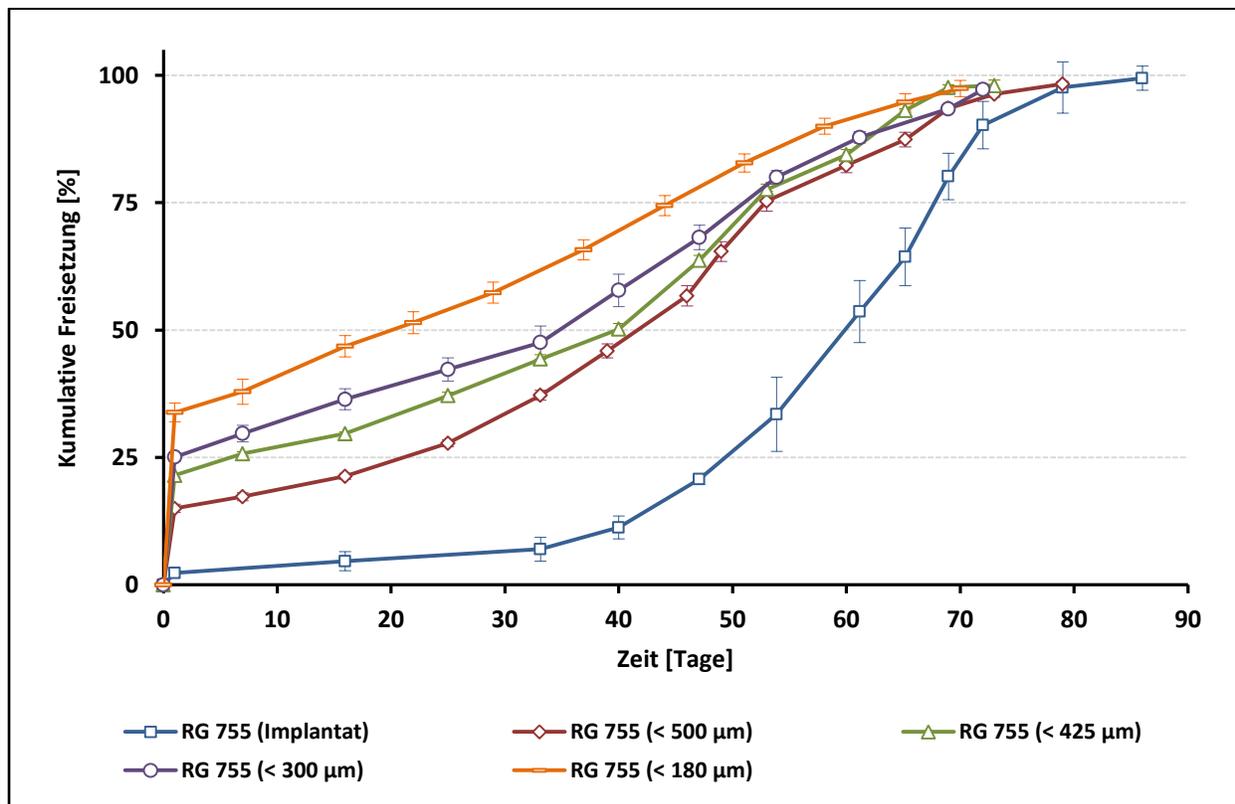


Abbildung 81: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären verschiedener PGV [n=3, SD_{abs.}]

Die Abbildung macht deutlich, dass die Arzneistoffdiffusion von der Partikelgrößenverteilung der Mikrosphären bzw. den Abmessungen der Implantate und der damit verbundenen spezifischen Oberfläche abhängt, wobei die Arzneistoffdiffusion aus den Implantaten durch die Quellung der Polymermatrix gesteuert war. Dagegen förderte die vergrößerte spezifische Oberfläche der Mikrosphären den initialen Burst-Effekt und die Arzneistoffdiffusion und deutete auf eine untergeordnete Rolle der Polymerquellung hin. Generell hing der Arzneistoffdiffusion-Polymerquellung-Zusammenhang von der spezifischen Oberfläche der Implantate bzw. der Mikrosphären ab. Durch die Vergrößerung der Kontaktfläche mit dem FreisetzungsmEDIUM wird die Arzneistoffdiffusion unabhängiger von der Polymerquellung bzw. mehr abhängig vom Burst-Effekt. Der nahezu lineare Freisetzungsverlauf (nach der initialen Freisetzung) aus den kleinsten Mikrosphären (orangene Linie) deutet auf eine hohe Porosität (Perkolation) der Polymermatrix und auf eine vollständig diffusionskontrollierte und von der Polymerquellung unabhängige Arzneistofffreisetzung hin.

11.6. Durch die Schmelzextrusion hergestellte Implantate und Mikrosphären

Hier wird das Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den schmelzextrudierten Produkten diskutiert. Da die Einflüsse des Arzneistoffes, des Polymers, des Weichmachers und der PGV bei der Schmelz-Mahl-Technik ausführlich besprochen wurden, werden diese hier nur kurz erwähnt.

11.6.1. Produkte des Haake MiniLab™-Extruders

11.6.1.1. Einfluss der Prozessparameter

Für die Beurteilung des Einflusses der Prozessparameter auf die Arzneistofffreisetzung wurde die Freisetzung des Arzneistoffes Risperidon aus den weißen Produkten des Haake MiniLab™-Extruders untersucht (siehe Tabelle 18, Seite 102 und Abbildung 51, Seite 103). Die Freisetzungprofile des Risperidons aus den Implantaten und Mikrosphären der 20% bzw. 40% arzneistoffhaltigen Produkte sind in den Abbildungen 82 und 83 dargestellt.

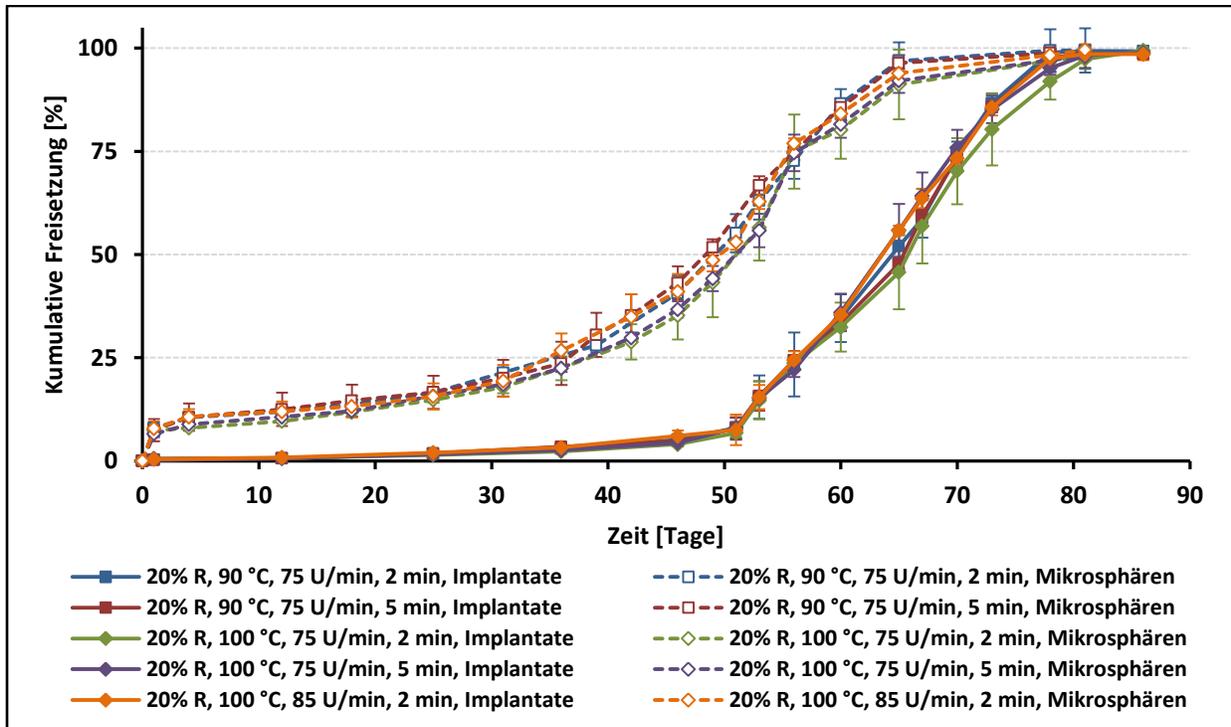


Abbildung 82: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten ($L \approx 2,5$ mm, $\varnothing \approx 2$ mm) und Mikrosphären (< 500 μ m) [$n=3$, SD_{abs}]

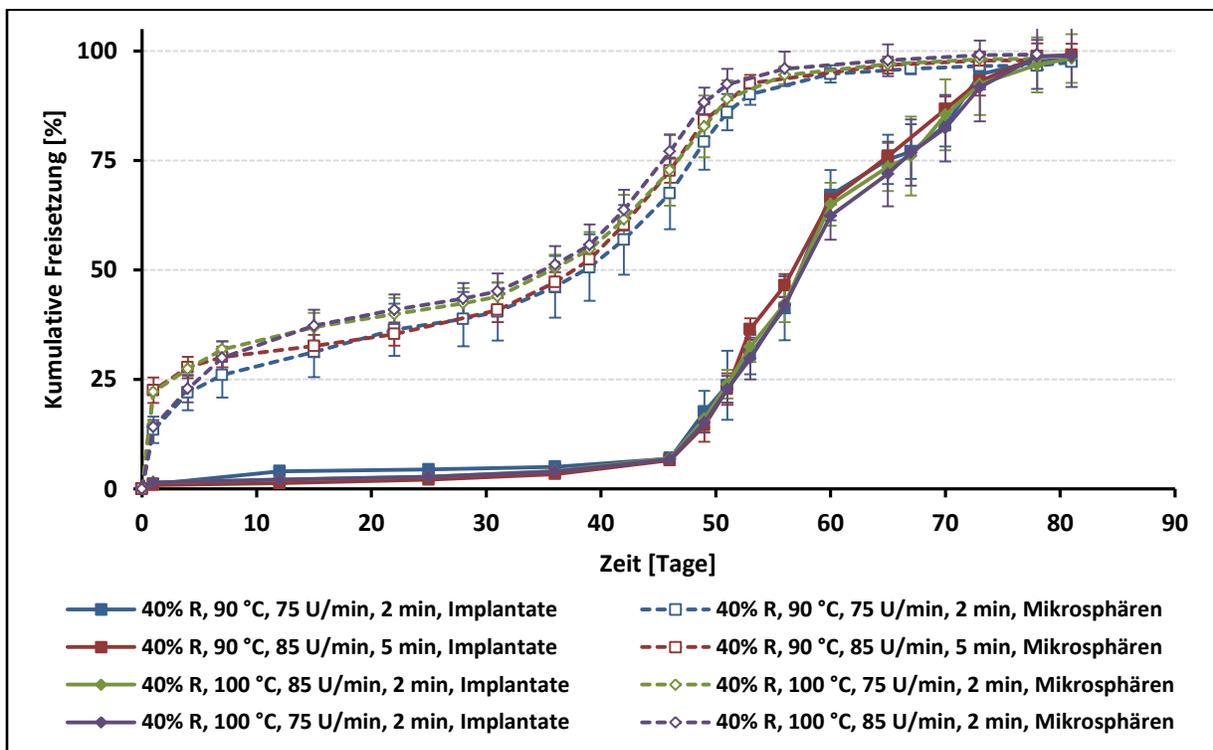


Abbildung 83: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den 40% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten ($L \approx 2,5$ mm, $\varnothing \approx 2$ mm) und Mikrosphären (< 500 μ m) [$n=3$, SD_{abs}]

Wie die Abbildungen veranschaulichen, zeigten die kleinen Unterschiede der ausgewählten Prozessparameter keinen Einfluss auf die Arzneistofffreisetzung aus den 20% bzw. 40% risperidonhaltigen Extrusionsprodukten. Dies war zu erwarten, da die Parameter nur begrenzt modifizierbar waren.

11.6.1.2. Beurteilung der Freisetzungsprofile

Die Abbildung 84 vergleicht die Freisetzungsprofile des Arzneistoffes Risperidon aus den 20% bzw. 40% arzneistoffhaltigen Implantaten bzw. Mikrosphären (< 500 µm) der Haake MiniLab™-Extrusionsprodukte mit seinem Freisetzungsprofil aus dem Marktprodukt Risperdal™ Consta™.

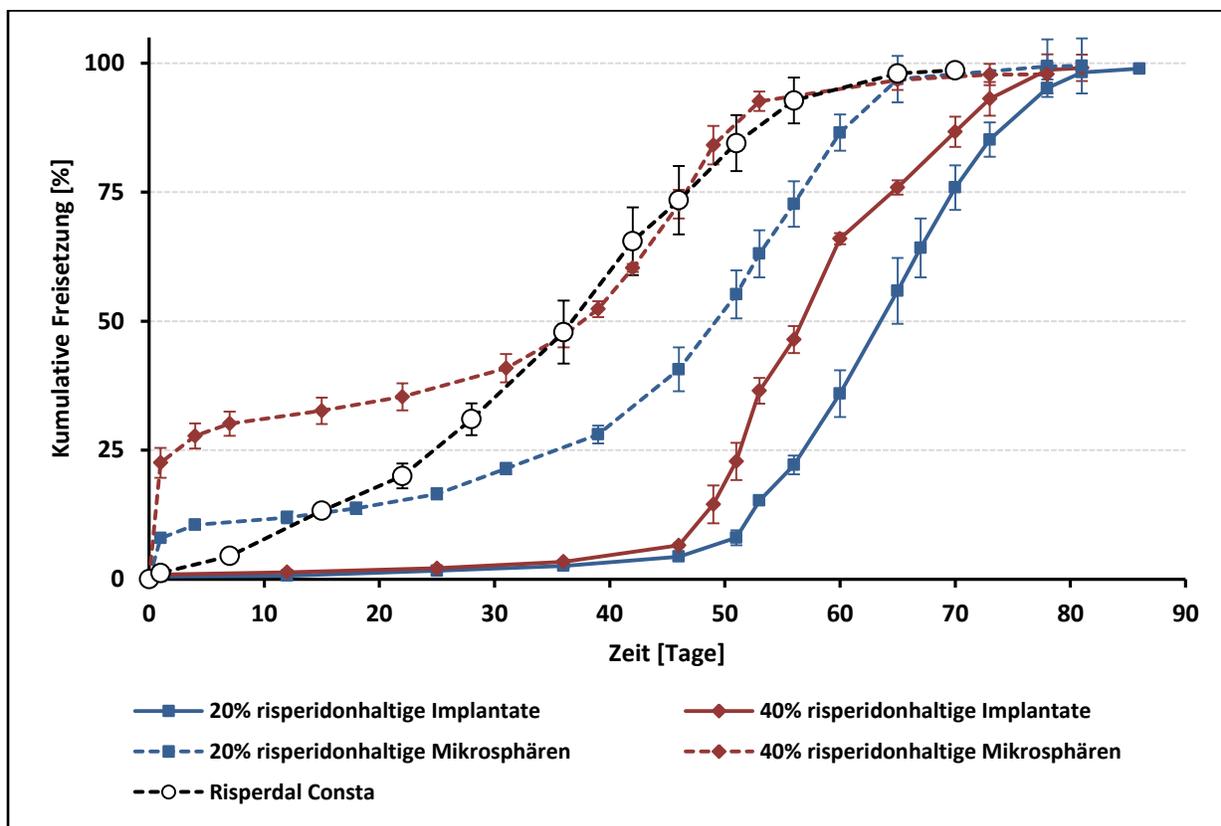


Abbildung 84: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Haake MiniLab™-Mikrosphären (< 500 µm) bzw. Implantaten (L ≈ 2,5 mm, Ø ≈ 2 mm) und aus dem Risperdal™ Consta™ [n=3, SD_{abs.}]

Im Vergleich zum Risperdal™ Consta™ fingen die Implantate mit der Risperidonfreisetzung erst nach 46 Tagen für die 40% Risperidonhaltigen bzw. 51 Tagen für die 20% Risperidonhaltigen an, was auf eine Hauptrolle der Polymererosion schließen ließ. Die Mikrosphären (< 500 µm) wiesen wegen der Auflösung von den Arzneistoffpartikeln auf und nahe der Oberfläche [275] eine ini-

tiale Burst-Konzentrationen von 7% bzw. 14% auf. Allgemein zeigen PLGA-Mikrosphären ein dreiphasiges Freisetzungsprofil, welches aus einer durch die Arzneistoffdiffusion resultierenden Burst-Effekt-Phase, einer Verzögerungsphase und einer durch die Polymererosion resultierenden Freisetzungsphase besteht [75]. Nach der Freisetzung von 50% ihres Risperidongehaltes wiesen die 20% arzneistoffhaltigen Implantate ein zum Risperdal™ Consta™ quasi ähnliches Freisetzungsverlauf auf. Unterschiede in den Freisetzungsprofilen der 20% bzw. 40% arzneistoffhaltigen Implantate bzw. Mikrosphären lagen hauptsächlich in der Diffusion. Die Erhöhung des Arzneistoffgehaltes von 20% auf 40% führte zu einer vermehrten Arzneistoffdiffusion, welche aufgrund der vermehrten Bildung von Poren bzw. wässrigen Kanälen in der Polymermatrix eine schnellere Quellung bzw. Erosion des Polymers verursachte.

11.6.2. Produkte des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders

Die Abbildung 85 veranschaulicht das Freisetzungsverhalten des Arzneistoffes Risperidon aus den Implantaten (5 mm X 2 mm) der extrudierten Produkte (siehe Tabelle 21, Seite 116).

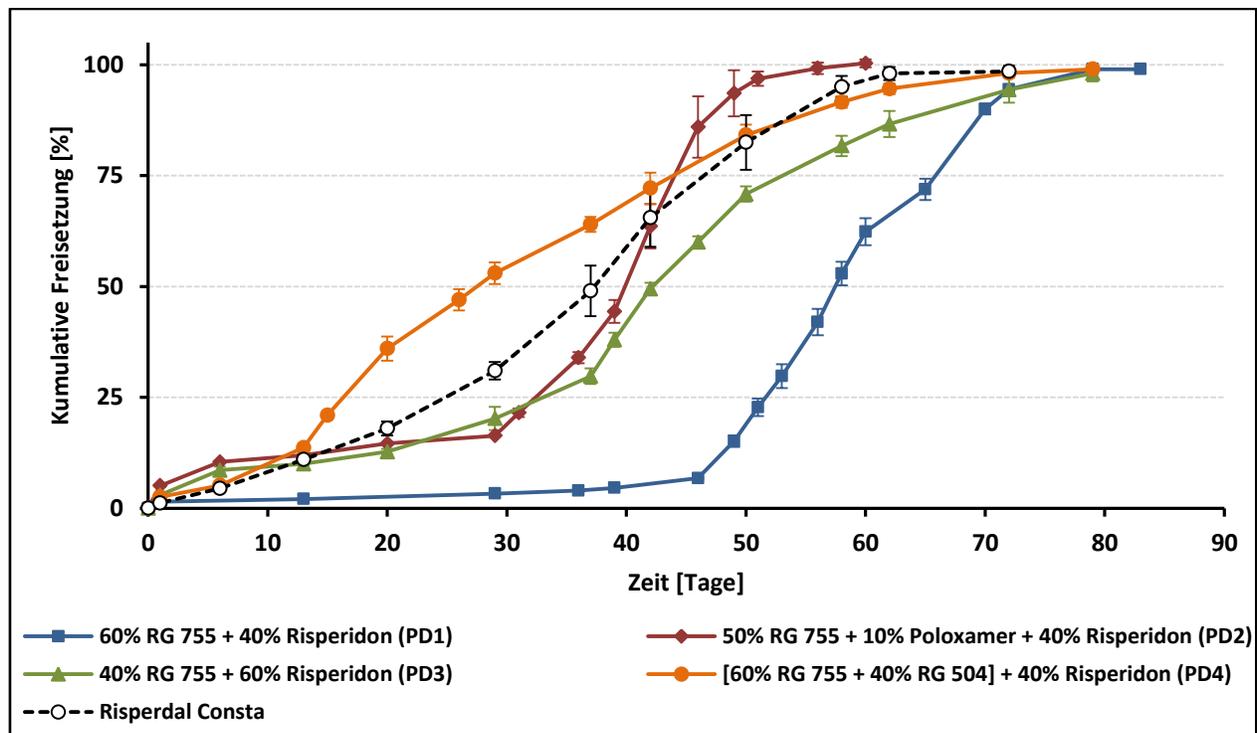


Abbildung 85: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Implantaten (L ≈ 2,5 mm, Ø ≈ 2 mm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD_{abs}]

Die Abbildung 85 zeigt, dass die 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Implantate das gleiche Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 40% arzneistoffhaltigen Haake MiniLab™-Implantaten aufwiesen (vergleiche die Abbildung 84 mit der Abbildung 85).

Aufgrund ihrer verschiedenen Zusammensetzungen wiesen Implantate bzw. Mikrosphären der Produkte unterschiedliche Freisetzungsprofile des Risperidons auf. Die Erhöhung des Risperidongehaltes von 40% (PD1) auf 60% (PD3) führte aufgrund der Auflösung von Arzneistoffpartikeln auf und nahe der Implantat- bzw. Mikrosphärenoberfläche [275] zu einer kleinen Erhöhung der initialen Burstfreisetzung. Der Zusatz von Poloxameren als Weichmacher verursachte eine schnellere Freisetzung der Arzneistoffe aus dem PLA/PLGA, in Übereinstimmung mit den Quellen: [18, 274]. Im Poloxamerhaltigen Produkt (PD2) erhöhte der Zusatz von 10% ($M_{\text{Poloxamer}}/M_{\text{Polymermatrix}}$) Poloxamer 188 die Hydrophilisierbarkeit und die Porosität der Polymermatrix bzw. beeinträchtigte die Anordnung der Polymerketten. All dies förderte den hydrolytischen Polymerabbau und beschleunigte die Freisetzung des Arzneistoffes aus der Polymermatrix. Die Abbaugeschwindigkeit vom PLGA steigt mit dem Glykolsäureanteil an [42, 68]. Die Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Implantaten und Mikrosphären, deren Polymermatrix aus PLGA 75:25 und PLGA 50:50 bestand (PD4), zeigen die Abhängigkeit der Polymererosion und somit der Risperidonfreisetzung von der Polymerzusammensetzung. Die Abbaugeschwindigkeit der Polymermatrix stieg aufgrund des PLGA 50:50-Zusatzes, d.h. Erhöhung des Glykolsäureanteils [42, 68] an. Die Risperidonfreisetzung aus den Implantaten bzw. Mikrosphären war durch eine Kombination aus der Arzneistoffdiffusion und der Polymererosion gesteuert [36]. Die Diffusion hing von der spezifischen Oberfläche ab und nahm bei Vergrößerung der spezifischen Oberfläche der Mikrosphären, aufgrund des initialen Burst-Effektes, eine größere Rolle ein. In den Abbildungen 86, 87 und 88 ist der Zusammenhang des Freisetzungsverhaltens mit der Partikelgröße dargestellt.

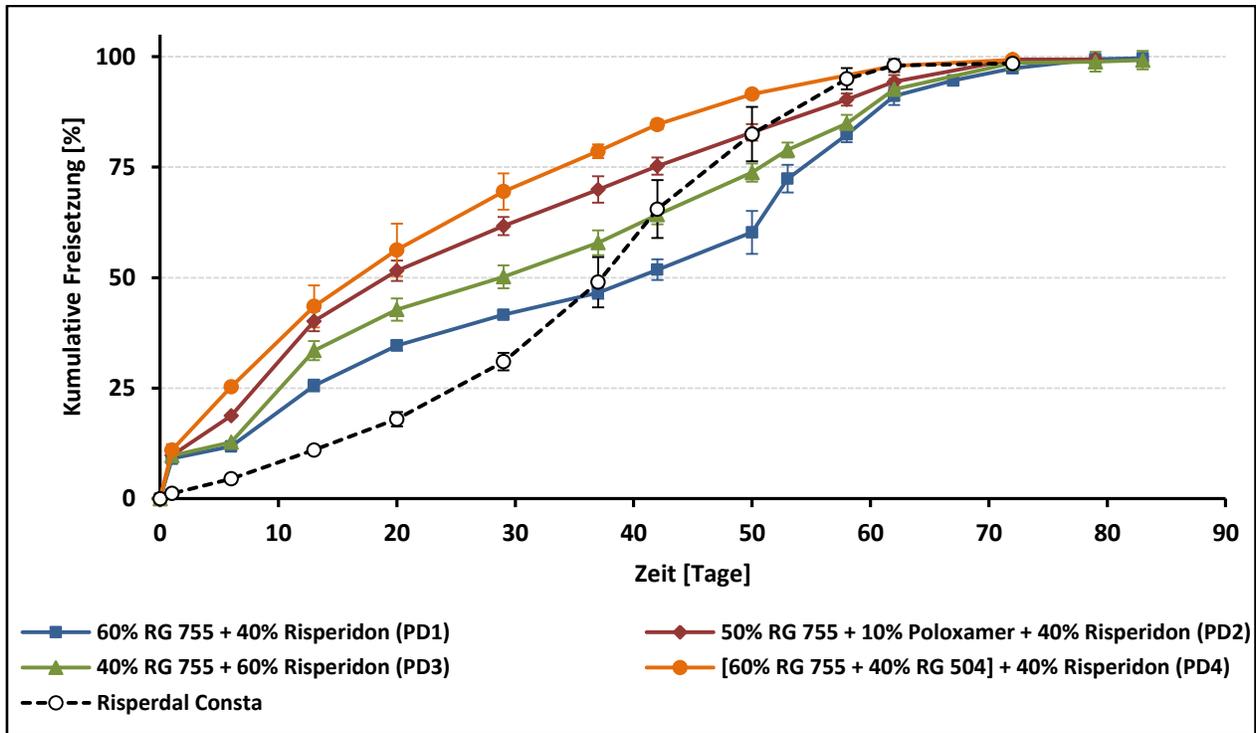


Abbildung 86: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 425 μm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD_{abs}]

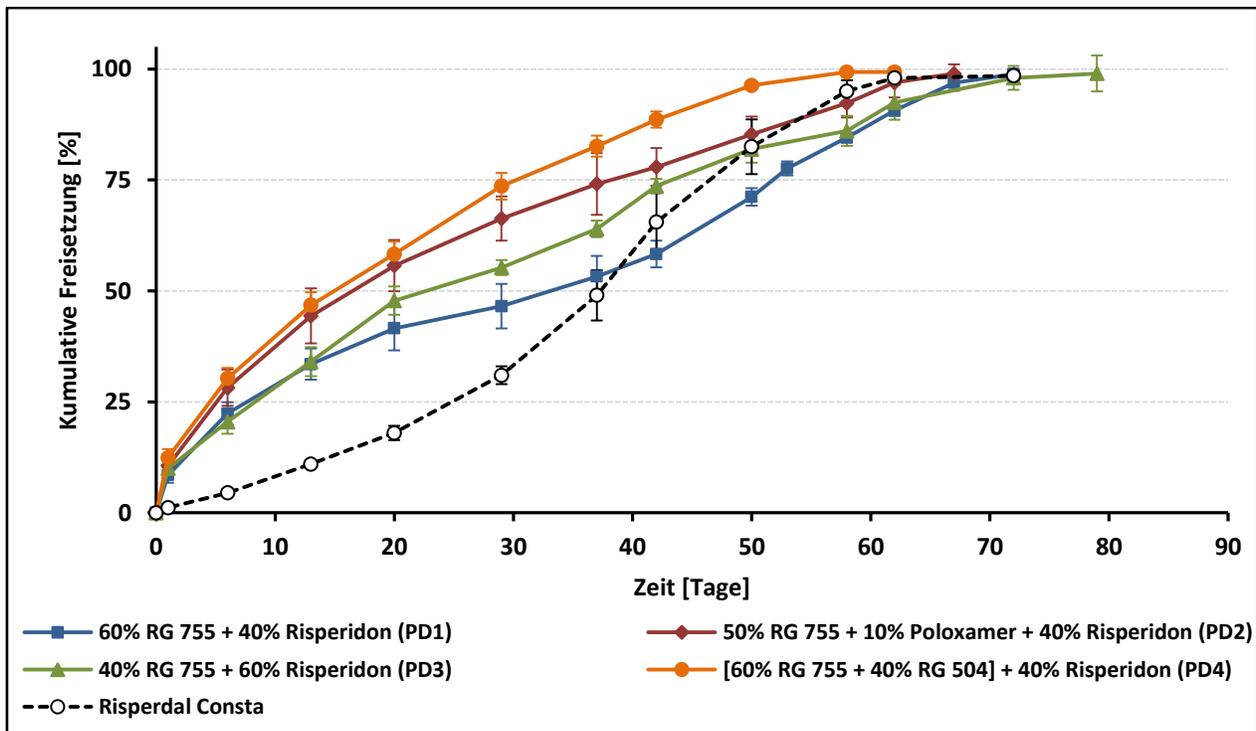


Abbildung 87: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 300 μm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD_{abs}]

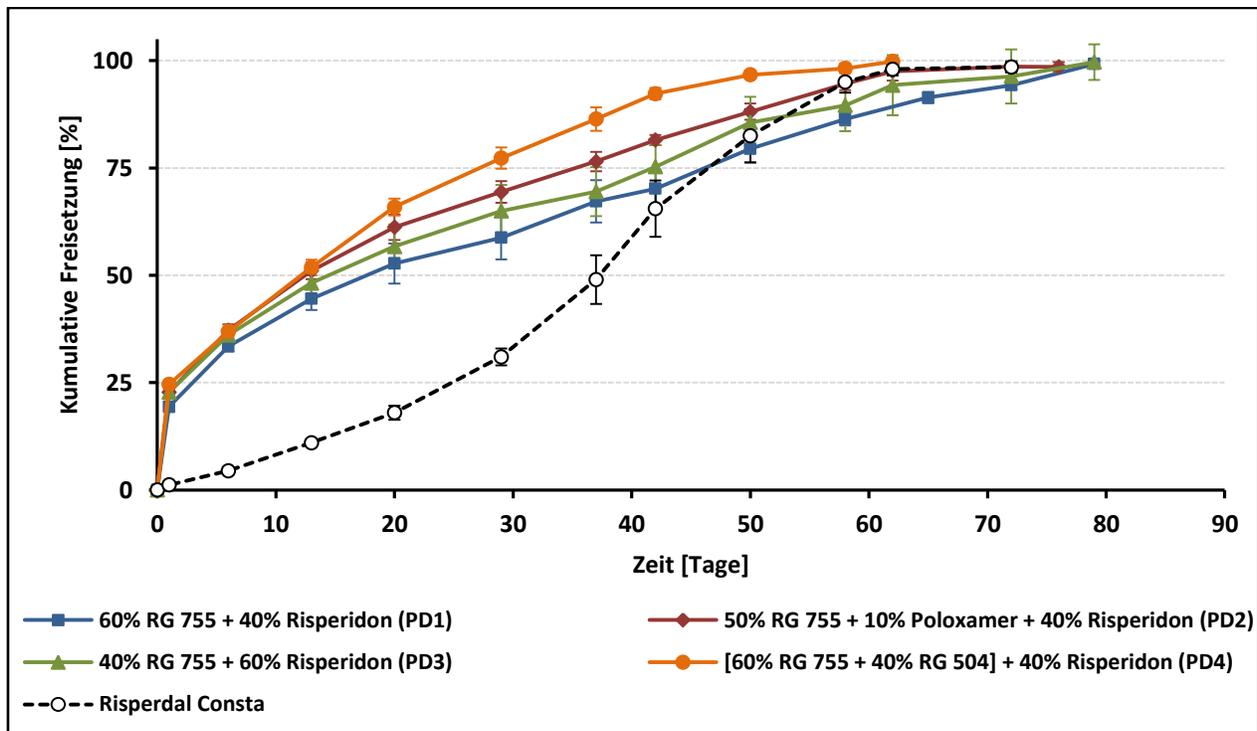


Abbildung 88: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 180 µm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD_{abs}]

Allgemein verursachten die Erhöhung des Risperidongehaltes und der Zusatz von PLGA 50:50 bzw. dem Weichmacher eine Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung durch die Förderung der Arzneistoffdiffusion und der Polymererosion. Dieser Effekt nahm mit der Verkleinerung der Partikelgröße bzw. Erhöhung der spezifischen Oberfläche ab, so dass die Mikrosphären (< 180 µm) der verschiedenen Produkte ähnliche Werte der Burstfreisetzung und der Dauer der 50%igen Freisetzung aufwiesen. Die Vergrößerung der spezifischen Oberfläche förderte den Diffusionsmechanismus, welcher in erster Linie vom Arzneistoffgehalt und der Partikelgröße abhängt. Dagegen wurde die Polymererosion, welche von der Zusammensetzung der Polymermatrix und vom Weichmacher abhängt, durch die Vergrößerung der Mikrosphärenoberfläche nur wenig gefördert. Wenn die Diffusion die Hauptrolle der Freisetzung übernimmt, dann zeigen die Polymerzusammensetzung und der Weichmacher einen geringen Einfluss auf die Freisetzung. So können sich die Freisetzungsprofile eines Arzneistoffes aus Mikrosphären, welche aus unterschiedlichen Polymermatrizen bestehen aber die gleiche Partikelgröße und den gleichen Arzneistoffgehalt aufweisen, ähneln.

11.7. Freisetzungsmechanismen der hergestellten Produkte

Der Freisetzungsmechanismus des Arzneistoffes Risperidon aus den sprühgetrockneten Mikrosphären war durch eine reine Diffusion gesteuert. Dagegen wiesen die Implantate bzw. Mikrosphären der Schmelz-Mahl-Technik sowie der Schmelzextrusion unterschiedliche Freisetzungprofile auf, welche durch eine Kombination aus der Diffusion und der Erosion gesteuert waren. Jedoch hing die Diffusion stark von der spezifischen Oberfläche der Implantate bzw. Mikrosphären und von ihrem Arzneistoffgehalt ab und spielte bei der Freisetzung des Arzneistoffes aus den Implantaten eine untergeordnete Rolle. Die Implantate erlaubten einen sehr verlangsamten Transport des Freisetzungsmediums in ihrem Inneren, was die Polymerquellung bzw. der davon abhängigen Arzneistoffdiffusion verzögerte. Deshalb zeigten die Freisetzungverläufe aus den Implantaten charakteristische Verzögerungsphasen, deren Länge von der Polymerzusammensetzung, den physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffes, des Arzneistoffgehaltes und dem Weichmacherzusatz abhingen. Im Gegensatz dazu bot die große spezifische Oberfläche der Mikrosphären einen früheren Transport des Freisetzungsmediums, was zu schnelleren Diffusion der Risperidonteilchen bzw. der Quellung der Polymermatrix führte. Generell korrelierte die Arzneistoffdiffusionsabhängigkeit von der Polymermatrixquellung mit der Verkleinerung der spezifischen Oberfläche der Implantate bzw. der Mikrosphären. Mit der Oberflächenvergrößerung wurde die Arzneistoffdiffusion weniger polymerquellungs- und mehr Burst-Effekt-abhängig.

Der Zusatz des Weichmachers Poloxamer erhöhte die Hydrophilisierbarkeit und somit die Porosität der Polymermatrix, was die Arzneistofffreisetzung aus der Polymermatrix förderte. Die Porosität der Polymermatrix korrelierte mit der zugesetzten Menge des Weichmachers und sorgte -nach Konzept der Perkolationstheorie- aufgrund der gebildeten Poren bzw. Kanäle bei Weichmacherkonzentration von 30% für eine komplette Perkolation der Polymermatrix. Dies führte zu einer vollständig diffusionskontrollierten Risperidonfreisetzung aus den 30% poloxamerhaltigen Implantaten mit nahezu einer Kinetik der nullten Ordnung.

Sowohl das vermarktete Produkt Risperdal™ Consta™ als auch die hergestellten Produkte zeigten nach der Hauptfreisetzung aufgrund der verminderten Diffusion bzw. Erosion eine Verlangsamung der Arzneistofffreisetzung. Mit Ablauf der Freisetzungzeit fiel die Diffusion aufgrund

der Abnahme der Arzneistoffkonzentration in der Polymermatrix ab, da die Diffusion eines Arzneistoffes von seinem Konzentrationsgradienten in der Polymermatrix abhängt. Zudem degradierten die amorphen Bereiche der Polymermatrix schneller als die kristallinen Bereiche während des hydrolytischen Abbaus, was zur Veränderung der Zusammensetzung der Polymermatrix und zur Verlangsamung der Erosion führte.

11.8. Zusammenfassung

Die ausgewählte in vitro-Freisetzungsmethode eignete sich für die Durchführung der in vitro-Studien beim vermarkteten Produkt Risperdal™ Consta™ und den hergestellten Implantaten und Mikrosphären.

Die sprühgetrockneten Mikrosphären zeigten eine schnelle diffusionsbasierte mit hohem initialem Burst-Effekt verbundene Arzneistofffreisetzungen. Dagegen wiesen die Implantate bzw. Mikrosphären der Schmelz-Mahl-Technik und der Schmelzextrusion unterschiedliche Freisetzungprofile auf, welche durch eine Kombination aus der Arzneistoffdiffusion und der Polymererosion gesteuert waren.

Die in vitro-Freisetzung hing vom Arzneistoff (physikochemische Eigenschaften, Partikelgröße, Gehalt und Verteilung in der Polymermatrix), vom Polymer (Zusammensetzung, Kettenlänge, Kettenende), vom Weichmacherzusatz, von der Partikelgröße und der damit verbundenen spezifischen Oberfläche der Implantate bzw. Mikrosphären sowie vom Herstellungsprozess ab.

Schmelzextrudierte Produkte wiesen, im Vergleich zu den Produkten der Schmelz-Mahl-Technik, eine bessere Arzneistoffverteilung, eine bessere Verkapselung bzw. eine langsamere Arzneistofffreisetzung auf.

Das kumulative Freisetzungsverhalten des Arzneistoffes Risperidon aus der PLA/PLGA-Polymermatrix kann durch das empirische Ritger und Pappas-Gleichungsmodell erklärt werden.

12. INITIALER BURST-EFFEKT

Eine hohe Porosität der Implantate und der Mikrosphären sowie hohe Arzneistoffkonzentrationen auf bzw. nahe ihrer Oberfläche sind die Hauptursache für den initialen Burst-Effekt (initiale Burstfreisetzung, anfänglich freigesetzte Arzneimittelkonzentrationen) während der Diffusionsphase [68]. Ferner wird der initiale Burst-Effekt vom Phasenzustand der Arzneiform, d.h. von der Verteilungsart des Arzneistoffes im Polymer (feste Dispersion oder feste Lösung) beeinflusst [276]. Außerdem führen die Erhöhung des Arzneistoffgehaltes in der Polymermatrix [7, 40] oder die Vergrößerung der spezifischen Oberfläche der Mikrosphären [7] und strukturelle Unregelmäßigkeiten der Mikrosphärenoberfläche [85] bzw. Risse oder Kanäle an der Oberfläche [277, 278] zur Erhöhung des initialen Burst-Effektes. Häufig ist der initiale Burst-Effekt als Grund für ein zweiphasiges Freisetzungsprofil zu sehen [279]. In diesem Freisetzungsprofil wird der Arzneistoff in zwei Phasen freigesetzt, wobei in der ersten Freisetzungsphase (initiale Burstfreisetzung) die Implantate bzw. Mikrosphären ihre Strukturform beibehalten und in manchen Fällen typische Poren auf ihrer Oberfläche aufweisen, während die zweite Phase (Phase der linearen Freisetzung) durch Verformung und Erosion der Implantate bzw. Mikrosphären gekennzeichnet ist [280].

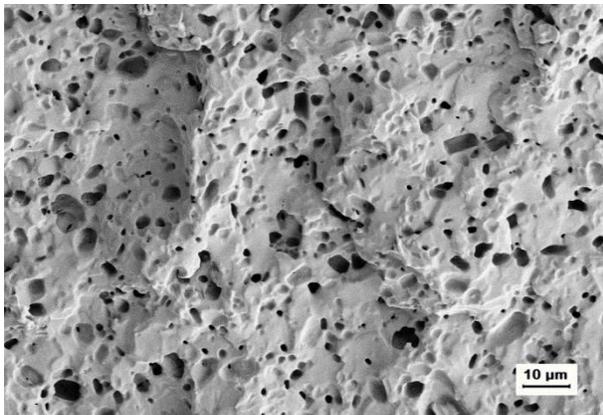
12.1. Waschprozess

Um die Wirkung des initialen Burst-Effektes auf die Struktur der schmelzextrudierten Produkte bzw. auf die totale Freisetzung des Risperidons zu diskutieren, wurden die mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten Mikrosphären (siehe Seite 165) für 24 h im Freisetzungsmedium unter den in vitro-Bedingungen bei 37 °C und 50 U/min gelegt (siehe Seite 139) und anschließend mit bidestillierten Wasser dreimal gewaschen. Die Dauer dieses Waschprozesses sollte die 24 stündige Initiale Burstfreisetzung simulieren. Ein Teil der mit dem Wasser gewaschenen Mikrosphären wurde mit Ethanol für fünf Minuten behandelt, um den Einfluss des Ethanols auf die Oberfläche der Mikrosphären zu beobachten. Die gewaschenen Mikrosphären wurden unter Vakuum und Raumtemperatur für vier Tage und danach bei 40 °C für einen Tag zur Trocknung getrocknet.

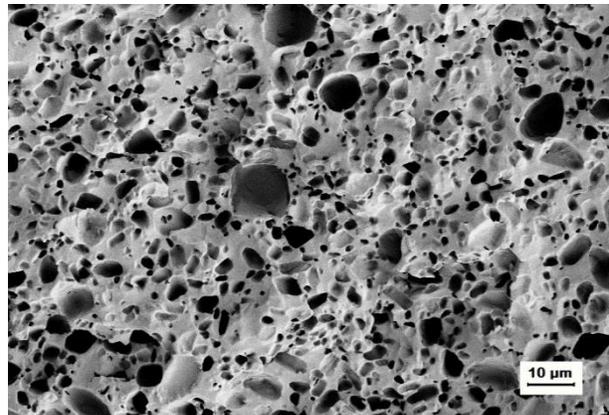
Für die Bestimmung des restlichen Arzneistoffgehaltes in den gewaschenen und danach getrockneten Mikrosphären wurde die bereits für den Arzneistoffgehalt ausgewählte Methode (Seite 126) verwendet. Die gewaschenen Mikrosphären zeigten eine Abnahme in ihrem Arzneistoffgehalt aufgrund der Auflösung bestimmter Arzneistoffmengen auf bzw. nahe ihrer Oberfläche. Je nach Größe der spezifischen Oberfläche sank der Risperidongehalt um 10–12% bei den Mikrosphären kleiner als 425 µm, 13–15% bei den Mikrosphären kleiner als 300 µm und 21–27% bei den Mikrosphären kleiner als 180 µm.

12.1.1. Morphologische Beobachtungen der gewaschenen Mikrosphären

Der initiale Burst-Effekt erfolgt mit der Arzneistoffdiffusion durch wässrige Kanäle in der Polymermatrix. Diese wässrigen Kanäle können sich entweder aus den ursprünglichen äußeren Poren bilden oder entstehen durch den Lösevorgang des Arzneistoffes auf bzw. nahe der Oberfläche der Arzneiform [36]. Die Abbildung 89 zeigt die Oberflächenbeschaffenheit der 20% (Bild A) bzw. 40% risperidonhaltigen (Bild B) PLGA 75:25-Mikrosphären nach dem Waschprozess.



A: Gewaschene 20% risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären



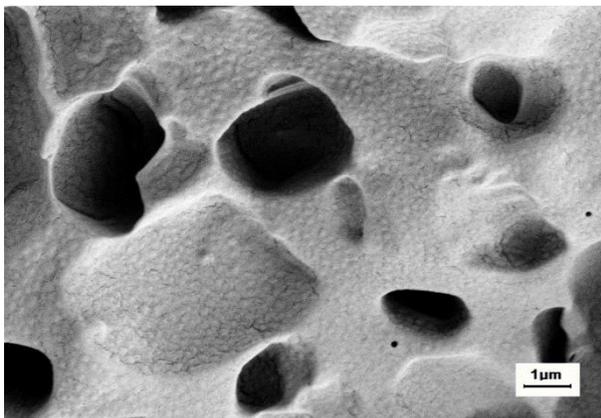
B: Gewaschene 40% risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären

Abbildung 89: Einfluss des Arzneistoffgehaltes auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [1000-fache Vergrößerung]

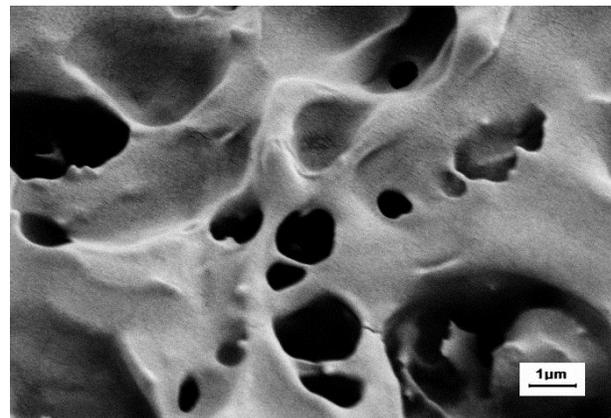
Wie in der Abbildung klar zu sehen, führte der Lösevorgang der Risperidonpartikel, die sich auf und nahe der Oberfläche der Mikrosphären befanden, zu Porenbildung. Anzahl und Tiefe der Poren hängen vom Risperidongehalt in der Polymermatrix und von der Waschkdauer ab. Weil der Arzneistoff Risperidon in den Mikrosphären gleich verteilt ist, führt eine Erhöhung des Risperi-

dongehaltes in den Mikrosphären zur Erhöhung der Anzahl der Risperidonpartikel auf ihrer Oberfläche, deren Lösevorgang die Porenbildung verursacht.

Betrachtet man die Mikrosphären als Kugeln, die von der Oberfläche bis zum Kern aus aufeinanderliegenden Schichten bestehen, so ermöglichen die durch den Lösevorgang resultierenden Poren auf der Oberfläche (erste Schicht) den Zugang des Lösemittels zu den nächsten Risperidonpartikeln in der zweiten Schicht. Dieser Vorgang setzt sich mit zunehmender Dauer fort. So können die Mikrosphären, in Abhängigkeit von der Arzneistoffdiffusion und von der Abbaugeschwindigkeit der Polymermatrix, zum Teil oder komplett schwammartige Strukturen aufweisen, bevor ihre Polymermatrix degradiert. Diese Überlegung führt zur Tatsache, dass der initiale Burst-Effekt der Mikrosphären, deren Phasenzustand eine feste Suspension darstellt, durch den Waschvorgang nicht komplett umgebar ist. Es sei denn, die Mikrosphären werden nach dem Waschen weiterbearbeitet, so dass die primären Poren auf ihrer Oberfläche geschlossen werden. Die Abbildung 90 vergleicht die Oberfläche der gewaschenen Mikrosphären vor (Bild A) und nach der Behandlung mit Ethanol. Die Abbildung zeigt, dass die Ethanolbehandlung die Mikrosphärenoberfläche modifiziert hat, jedoch blieben die primären Poren offen.



A: Gewaschene 40% risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären



B: Gewaschene ethanolbehandelte 40% risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären

Abbildung 90: Einfluss der Ethanolbehandlung auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [10000-fache Vergrößerung]

Die Zusammensetzung der Polymermatrix, wie z.B. ihr Glykolidanteil oder Vorhandensein eines Weichmachers, kann eine große Rolle bei der Oberflächenbeschaffenheit spielen. Zum Beispiel kann ein Weichmacherzusatz zur Verminderung des Poreneffektes und der davon abhängigen

Porosität führen. Die REM-Aufnahme in der Abbildung 91 zeigt den Einfluss des Weichmachers Poloxamer 188 auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären. Der Weichmacherzusatz erhöhte die Degradierbarkeit des Polymers und steigerte seine Quellbarkeit während des Waschprozesses. Die aufgrund des Weichmachers veränderte Oberfläche quoll während des Waschprozesses schnell auf, was zu einem Verschluss von vielen primären Poren an der Mikrosphärenoberfläche führte (vergleiche das Bild in der Abbildung 91 mit dem Bild B in der Abbildung 89). Die geschlossenen Poren blieben aufgrund der milden Trocknung und elastischen Oberfläche der Polymermatrix während der Vakuum-trocknung geschlossen.

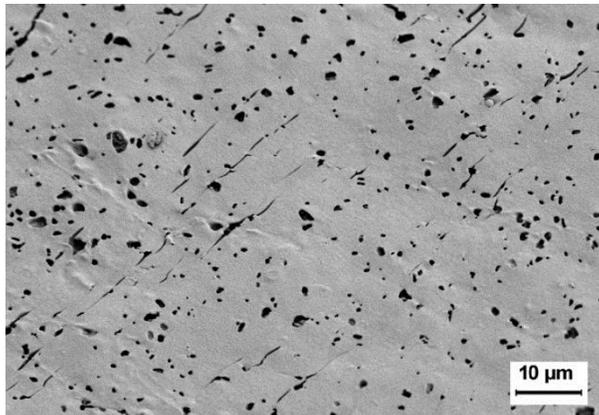


Abbildung 91: Einfluss des Weichmachers Poloxamer 188 auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [1000-fache Vergrößerung]

12.1.2. In vitro-Freisetzung des Risperidons aus den gewaschenen Mikrosphären

Da die initiale Burstfreisetzung sowohl von der spezifischen Oberfläche als auch von der Zusammensetzung der Polymermatrix abhängt, wurden alle PGV der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten Mikrosphären in Betracht gezogen. Die Abbildungen 92, 93, 94 und 95 vergleichen die Freisetzungsprofile des Arzneistoffes Risperidon aus den bereits genannten Mikrosphären vor und nach dem Waschen.

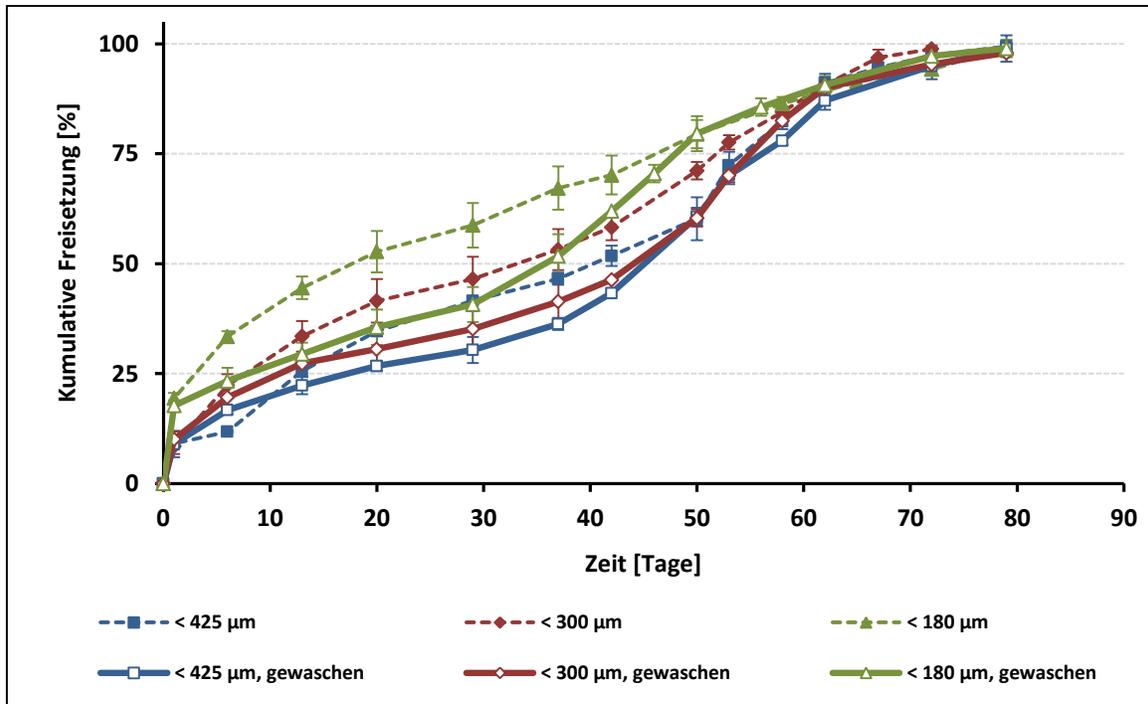


Abbildung 92: Freisetzungverhalten des Risperidons aus den PD1-Mikrosphären [60% RG 755 + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD_{abs}]

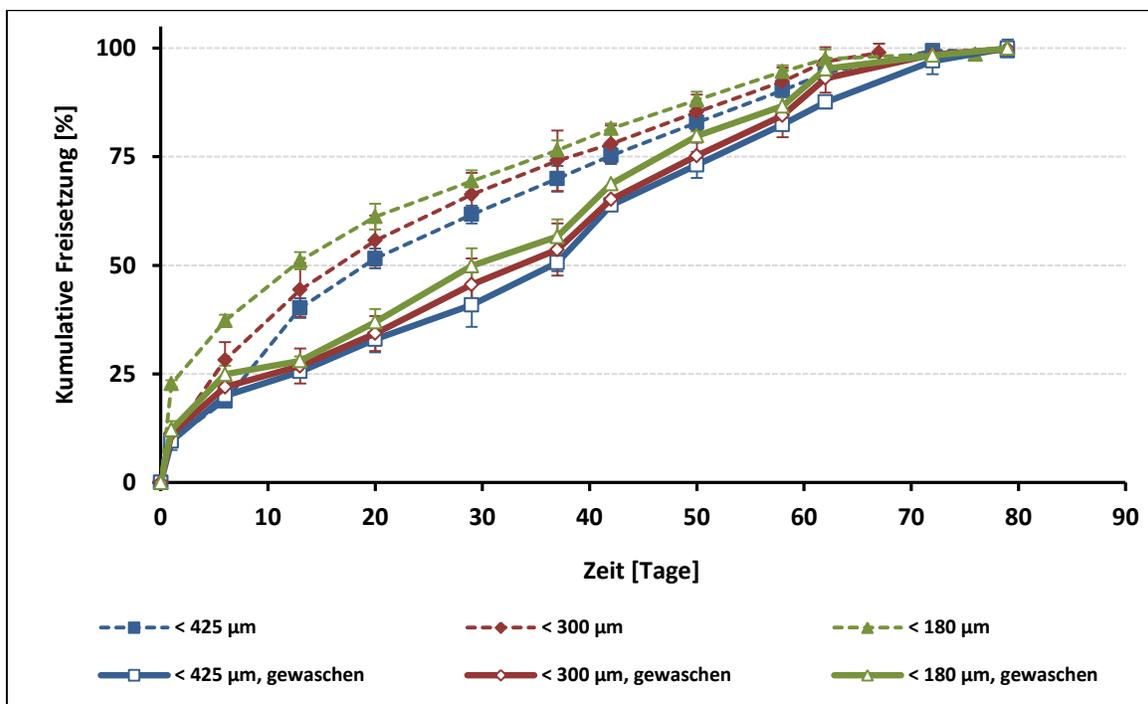


Abbildung 93: Freisetzungverhalten des Risperidons aus den PD2-Mikrosphären [50% RG 755 + 10% Poloxamer + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD_{abs}]

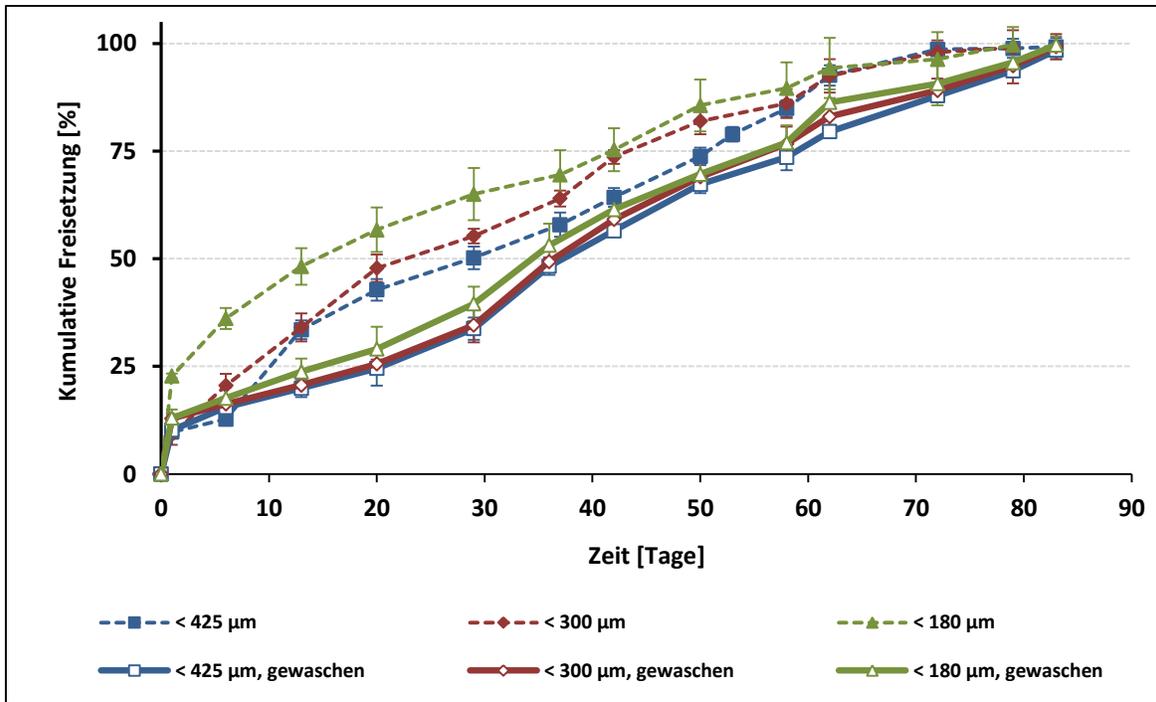


Abbildung 94: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den PD3-Mikrosphären [40% RG 755 + 60% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD_{abs}]

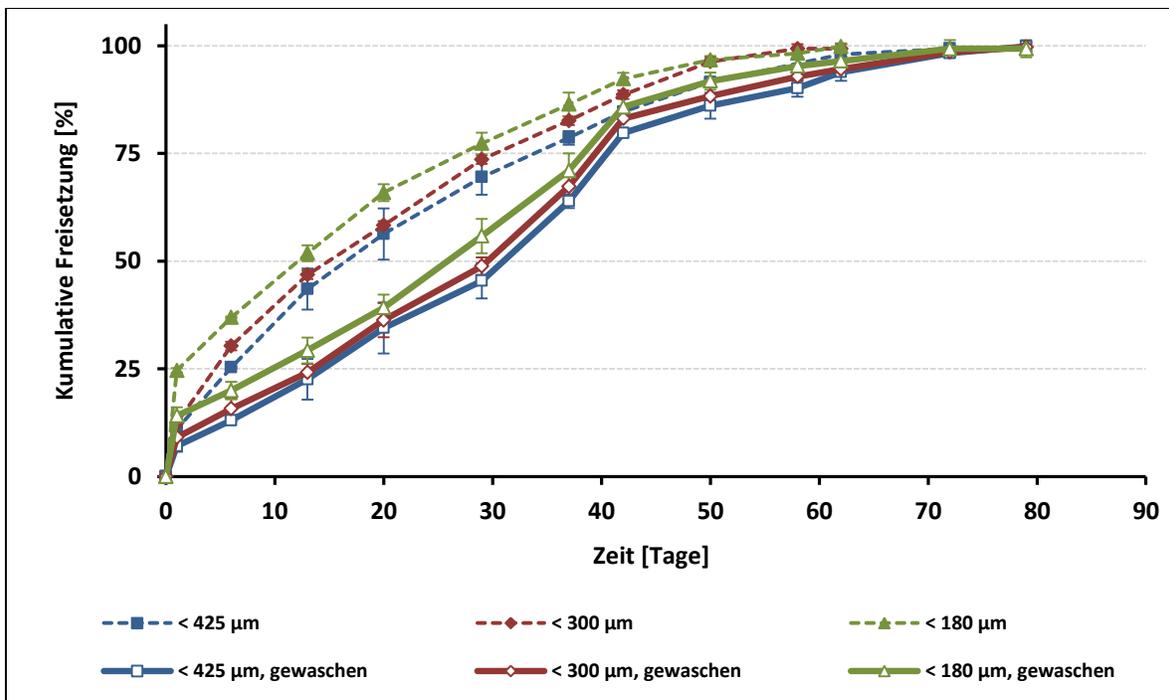


Abbildung 95: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den PD4-Mikrosphären [[60% RG 755 + 40% RG 504] + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD_{abs}]

Wie die Abbildungen zeigen, wies das Risperidon große Änderungen in seinen Freisetzungsprofilen nach dem Waschprozess auf, wobei der Einfluss des Waschprozesses auf die Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Mikrosphären der Produkte PD2, PD3 und PD4 stärker ausfiel, so dass die Mikrosphären mit unterschiedlichen PGV (425 μm , 300 μm und 180 μm) für jedes Produkt ähnliche Freisetzungsprofile aufwiesen (Abbildungen 93, 94 und 95). Diese Beobachtung führte zur Annahme, dass die Freisetzungsunterschiede hauptsächlich auf die Unterschiede des initialen Burst-Effektes der Mikrosphären in jedem Produkt basierten. Der Waschprozess verminderte die initialen Risperidonskonzentrationen an der Mikrosphärenoberfläche und unterdrückte damit ihren initialen Burst-Effekt.

Die Erhöhung des Glykolidanteils durch das Vorhandensein vom PLGA 50:50 (PD4) und das Vorhandensein des Weichmachers Poloxamer 188 (PD2) in der Polymermatrix sorgten auf der Mikrosphärenoberfläche für einen gewissen Beitrag an Quellbarkeit und Erweichung während des Waschprozesses, was zu einem Verschluss von vielen primären Poren an der Mikrosphärenoberfläche führte (siehe Abbildung 91), was eine zusätzliche Freisetzungsverzögerung der sekundären Risperidonskonzentrationen unter der Mikrosphärenoberfläche bewirkte.

Die gewaschenen Mikrosphären der Produkte PD2 und PD3 wiesen nach ihren initialen Burst-Konzentrationen bei 10% nahezu lineare Freisetzungsprofile auf.

12.2. Fazit über die Freisetzung und die Einflussfaktoren

Die ermittelten Ergebnisse der *in vitro*-Freisetzung in diesem und im vorherigen Kapitel zeigten, dass die Freisetzung von Risperidon aus der biologisch abbaubaren PLGA-Polymermatrix durch viele Einflussfaktoren kontrolliert werden kann:

- Das Herstellungsverfahren bestimmt die Arzneistoffverteilung des Risperidons in der PLGA-Polymermatrix (feste Lösung oder feste Suspension) und die davon stark abhängige Freisetzung.
- Die Modifizierung der Polymerzusammensetzung einschließlich des Weichmacherzusatzes führt zu unterschiedlichen Freisetzungsprofilen des Risperidons.

- Auch Geometrie und Größe der Implantate bzw. Mikrosphären beeinflussen Dauer und Mechanismus der Risperidonfreisetzung.
- Letzteres kann der Waschprozess die initiale Burstfreisetzung und die davon abhängige Gesamtfreisetzung des Risperidons einstellen.

Bei der Einstellung der Risperidonfreisetzung aus den PLGA-Implantaten bzw. Mikrosphären müssen alle oben genannten Einflussfaktoren und ihre Wechselwirkungen betrachtet werden.

12.3. Zusammenfassung

Mit dem Waschprozess ist es gelungen, den initialen Burst-Effekt der Mikrosphären zu verringern und die Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Mikrosphären zu modifizieren. Die gewaschenen Mikrosphären der Produkte PD2 und PD3 wiesen nach ihren initialen Burstfreisetzungen nahezu lineare Freisetzungsprofile auf. Allerdings war der initiale Burst-Effekt der Mikrosphären aufgrund ihres Phasenzustands als feste Suspension durch den Waschvorgang nicht komplett umgehbar.

Die REM-Aufnahmen und die in vitro-Freisetzungen zeigten, dass der initiale Burst-Effekt vom Arzneistoffgehalt, der Zusammensetzung der Polymermatrix (Art des Polymers, Weichmacher) und der Partikelgrößenverteilung abhängig war.

Eine andere Alternative zur Verringerung des initialen Burst-Effektes ist die Beschichtung der Mikrosphären mit einer zusätzlichen Schicht aus PLGA [281], Gelatine [282] oder Poloxamer [283], welche eine Freisetzungsbarriere für den Arzneistoff bilden kann [85].

13. IONISIERENDE GAMMA-STERILISATION

PLGA-Implantate oder Mikrosphären, die parenteral appliziert werden, müssen nach der Herstellung sterilisiert oder aus sterilen Ausgangsstoffen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden. Deshalb ist die Sterilisierbarkeit der verwendeten Polymere gefordert [68]. Die verwendete Sterilisation darf die Qualität der Ausgangsstoffe bzw. der fertigen Produkte nicht beeinträchtigen. Die physikochemischen Eigenschaften der PLGA-Mikrosphären und Implantate werden durch die Gassterilisation mit Ethylenoxid nicht beeinträchtigt [42]. Dagegen verkürzt die Bestrahlung von PLGA mit ionisierenden γ -Strahlen (Gamma) die Ketten im Polymer und führt somit zu einer Verkleinerung seines Molekulargewichtes und zu einer schnelleren Freisetzung des Arzneistoffes [284]. Die Verringerung des Molekulargewichtes hängt von der verwendeten Strahlendosis ab. Sie beträgt ca. 13% bei einer Strahlendosis von 16 KGy und steigt bis zu ca. 50% bei einer Strahlendosis von 30 KGy [285]. Im Gegensatz zu den β -Strahlen, die aufgrund ihrer geringen Eindringungstiefe nur zur Oberflächensterilisation geeignet sind, besitzen γ -Strahlen eine hohe Durchdringungstiefe und sterilisieren damit das gesamte Sterilisiergut [286]. Oft werden PLGA-Mikrosphären und Implantate zwecks in vivo-Freisetzungsstudien mit β - (Beta) oder γ -Strahlen sterilisiert. Amann et al. sterilisierten risperidonhaltige PLGA-Implantate mit niedriger Dosis der γ -Strahlen [47]. Li et al. sterilisierten oxaliplatinhaltige PLGA-Implantate mit β -Strahlen [51]. Allerdings beachteten diese Studien nicht den Sterilisationseinfluss auf die Produktqualität und die Stabilität. Nach dem Europäischen Arzneibuch soll die Strahlendosis mindestens 25 kGy betragen [172].

13.1. Einfluss der ionisierenden γ -Sterilisation auf die physikochemischen Eigenschaften der risperidonhaltigen PLGA-Produkte

Schmelzextrudierte risperidonhaltige PLGA 75:25-Produkte (Implantate bzw. Mikrosphären) und das Polymer PLGA 75:25 wurden bei der Firma Beta-Gamma-Service GmbH & Co., Wiehl, Deutschland mit der ionisierenden γ -Strahlendosis 25 KGy durch den Zerfall des radioaktiven ^{60}Co sterilisiert. Wie die Foto-Aufnahmen in der Abbildung 96 zeigen, wiesen die sterilisierten

Implantate einen leichten Farbumschlag in gelb auf. Dagegen konnten keine visuelle Farbänderung der arzneistofffreien PLGA festgestellt werden.



Sterilisierte 20% risperidonhaltige PLGA 75:25-Implantate



Nicht sterilisierte 20% risperidonhaltige PLGA 75:25-Implantate

Abbildung 96: Farbänderung der risperidonhaltigen Implantate nach der γ -Sterilisation

Dieses Verhalten erinnerte an die Farbänderung der risperidonhaltigen Produkte, die mittels Schmelztechnik- bzw. Schmelzextrusion hergestellt wurden. Die durch eine thermische Belastung hervorgerufene Farbänderung wies auf eine mögliche Degradation des Risperidons bzw. auf eine mögliche Risperidon-PLGA-Interaktion hin (siehe auch die Seite 42, 77 und 103). Nach Angaben der Firma Beta-Gamma-Service dauert die Bestrahlung in der Gamma-Anlage einige Stunden. Obwohl die Bestrahlung bei der Raumtemperatur stattgefunden hat, ist nicht bekannt, ob das Produkt während des Bestrahlungsvorganges Wärme ausgesetzt war. Denn es kann unter Umständen zur leichten Erwärmung des Bestrahlungsgutes kommen, was aber z.B. durch Trockeneiskühlung verhindert werden kann [286]. Im Gegensatz dazu erfolgt der Bestrahlungsvorgang mit den Elektronenbeschleunigern (β -Strahlen) in wenigen Sekunden [287]. Loo et al. bestrahlten dünne Filme aus PLA/PLGA mit β -Strahlen und stellten fest, dass die verwendeten Polymere Molekulargewichtsverkleinerung aufgrund der Kettenspaltungen und Kristallinitätsänderungen nach der Bestrahlung aufwiesen [288].

Die REM-Aufnahmen (Abbildung 97) zeigten eine durch die γ -Strahlen verursachte Oberflächenänderung der risperidonhaltigen Mikrosphären.

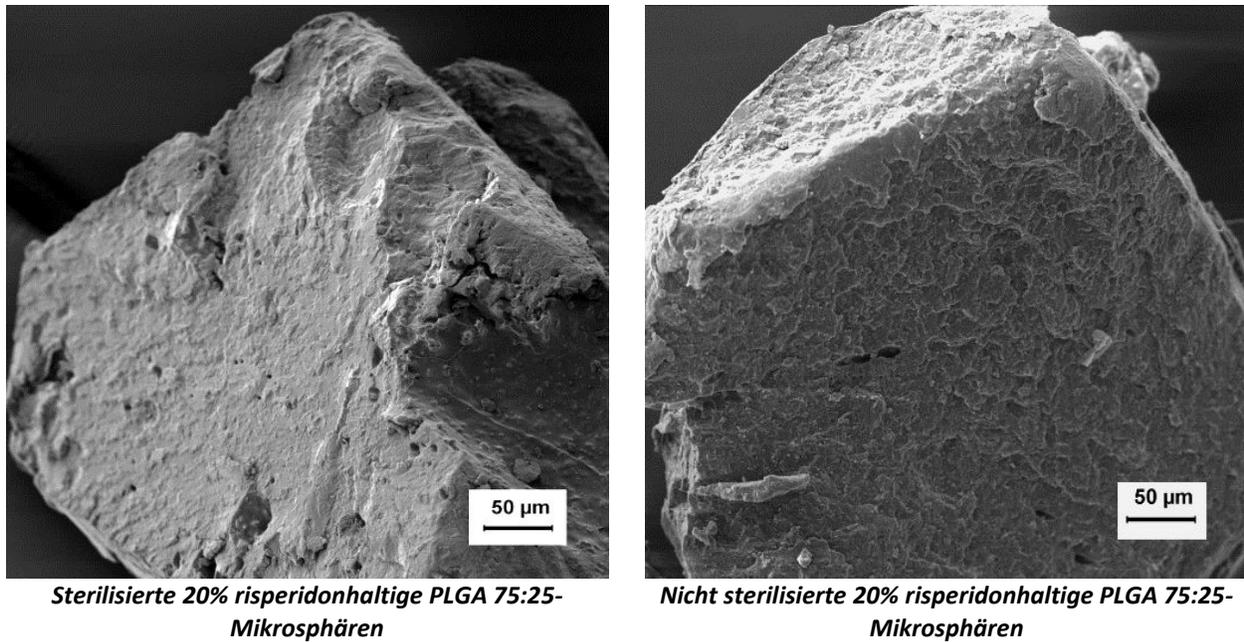
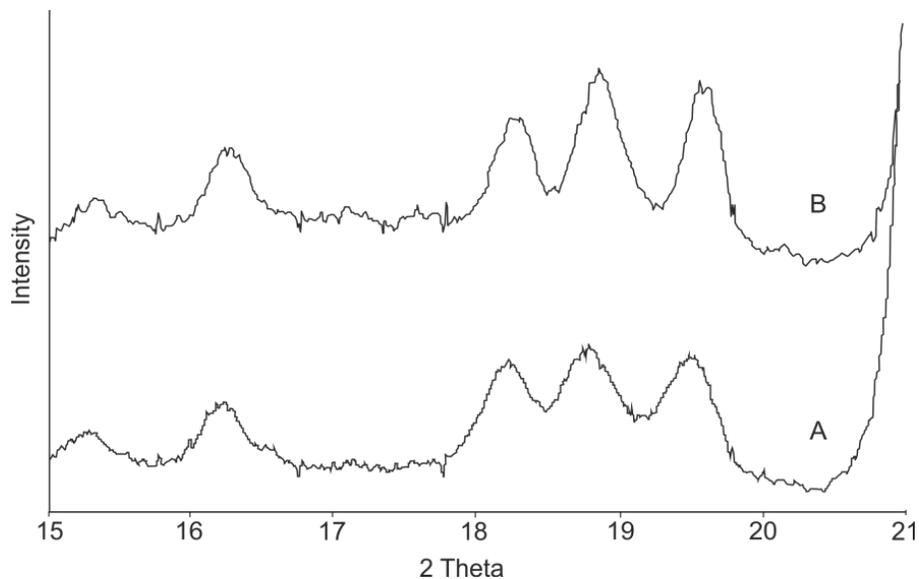


Abbildung 97: REM-Aufnahmen der risperidonhaltigen Mikrosphären vor und nach der γ -Sterilisation [200-fache Vergrößerung]



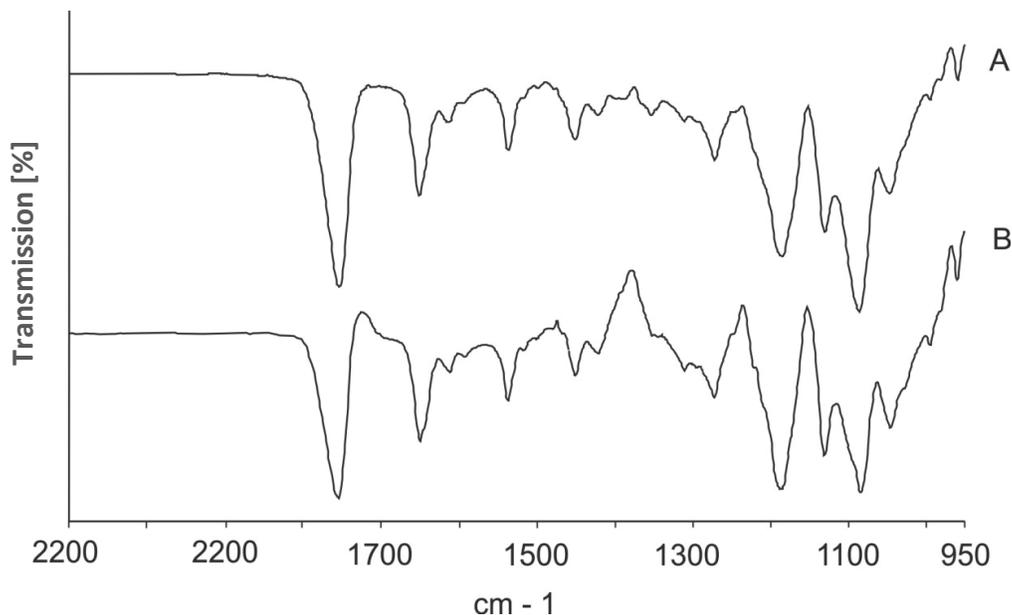
A: Nicht sterilisierte risperidonhaltige PLGA 75:25-Produkte

B: Sterilisierte risperidonhaltige PLGA 75:25-Produkte

Abbildung 98: Röntgendiffraktogramme der risperidonhaltigen Produkte vor und nach der γ -Sterilisation

Die Röntgendiffraktogramme der risperidonhaltigen Produkte (Abbildung 98) zeigten keine Kristallinitätsänderung im Bereich 15–20 2 Theta nach der ionisierenden γ -Bestrahlung.

Chemische Änderungen bezüglich der Degradation oder Interaktion des Arzneistoffes Risperidon können mit der FTIR-Spektroskopie anschaulich geklärt werden. In der Abbildung 99 sind die FTIR-Spektren der gammasterilisierten und nichtsterilisierten risperidonhaltigen Mikrosphären dargestellt.



A: Sterilisierte risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären B: Risperidonhaltige PLGA 75:25-Mikrosphären

Abbildung 99: FTIR-Spektren der risperidonhaltigen Mikrosphären vor und nach der γ -Sterilisation

Abgesehen von der kleinen Intensitätsänderung mancher vorhandenen Banden verursachte die γ -Sterilisation keine neuen Banden. Die Ergebnisse der FTIR-Spektroskopie deuteten also nicht auf eine Degradation bzw. Interaktion des Risperidons hin.

13.2. Einfluss der ionisierenden γ -Sterilisation auf die in vitro-Freisetzung des Risperidons aus den arzneistoffhaltigen PLGA-Produkten

Da die PLGA-Bestrahlung mit den ionisierenden γ -Strahlen zu einer Verkürzung der Ketten im Polymer und somit zu einer Verkleinerung seines Molekulargewichtes führt [284, 285], erwartet man eine schnellere Freisetzung des Arzneistoffes aus den sterilisierten Produkten [284]. Die

Abbildung 100 zeigt als Beispiel das Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten vor und nach der γ -Sterilisation.

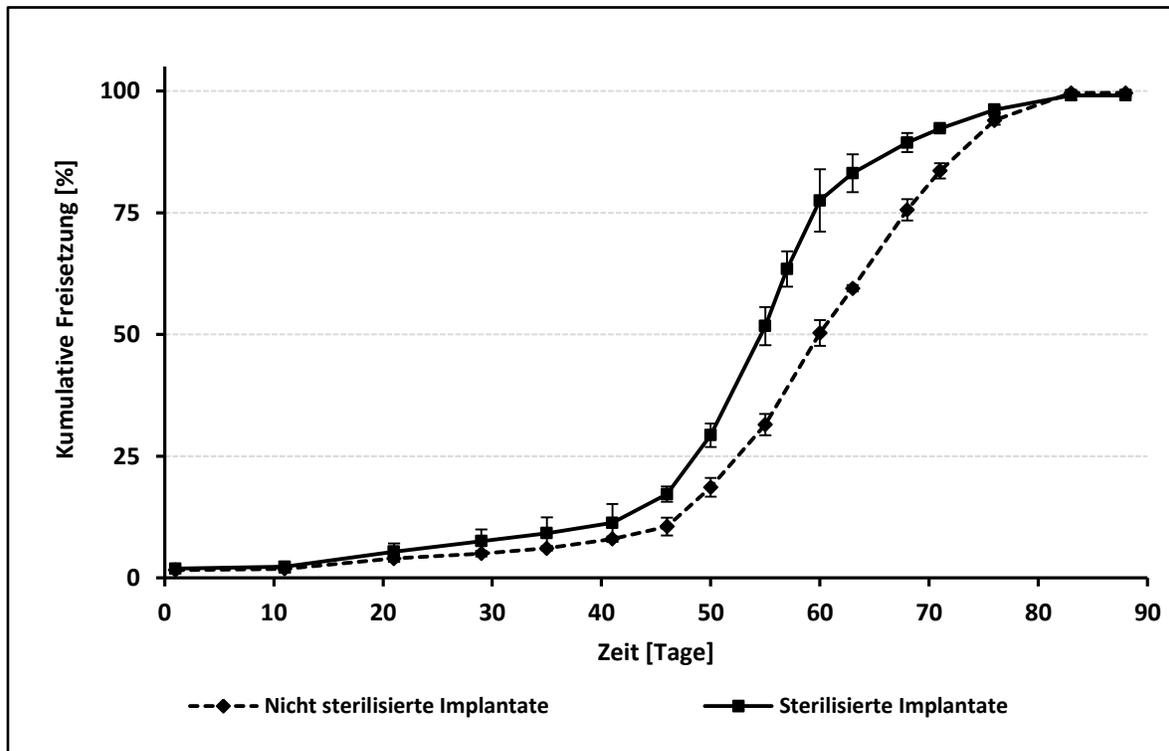


Abbildung 100: In vitro-Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) vor und nach der γ -Sterilisation [n=3, SD_{abs}]

Das Freisetzungsprofil des Risperidons aus den sterilisierten Implantaten wies, wie bei den nicht sterilisierten Implantaten, einen Beginn der Hauptfreisetzung des Risperidons nach 40 Tagen auf. Allerdings war die Hauptfreisetzung aus den sterilisierten Produkten schneller, so dass die 50%ige Freisetzung des Risperidongehaltes aus den sterilisierten Implantaten 5 Tage früher erfolgte. Bis zum Beginn der Hauptfreisetzung waren die Freisetzungsdifferenzen ca. 3–4%. Eine Sterilisation mit der γ -Strahlendosis von 25 KGy sollte eine Verkleinerung des Polymermolekulargewichtes um ein Drittel verursacht haben [285]. Trotz dieser Verkleinerung war die Freisetzung nur geringfügig schneller, weil die Risperidonfreisetzung aus den schmelzextrudierten PLGA-Implantaten und Mikrosphären, die den Phasenzustand einer festen Suspension aufweisen, durch eine Kombination aus der Arzneistoffdiffusion und der Polymererosion gesteuert ist (siehe Seite 169). Da die Diffusion von der spezifischen Oberfläche der Polymermatrix und von

ihrem Arzneistoffgehalt abhängt, sind kleinere Unterschiede zwischen den Freisetzungprofilen des Risperidons aus den sterilisierten und nichtsterilisierten sprühgetrockneten Mikrosphären zu erwarten, wo die sterilisationunabhängige Diffusion eine größere Rolle spielt. Blanco-Príeto et al. stellten keinen Einfluss der Sterilisation von den sprühgetrockneten arzneistoffhaltigen PLGA-Mikrosphären mit der γ -Strahlendosis von 25 KGy auf die in vivo-Freisetzung fest [21].

13.3. Zusammenfassung

Durch die Sterilisation mit der ionisierenden γ -Strahlendosis von 25 KGy erhielten die risperidonhaltigen PLGA-Produkte kleine Farbänderungen, welche auf eine mögliche Degradation bzw. Interaktion des Risperidons hinweisen kann. Für die Umgehung der Degradation oder Interaktion des Risperidons mit dem PLA/PLGA in den Implantaten und Mikrosphären können die Ausgangsstoffe (Arzneistoff und Polymer) separat sterilisiert und für die Herstellung unter den aseptischen Bedingungen verwendet werden.

14. LAGERUNGSSTABILITÄT

Die hergestellten Produkte wiesen keine Änderungen in ihren Eigenschaften (Farbe, Kristallinität, thermisches Verhalten und Arzneistoffgehalt) nach einer zweijährigen klimatisierten luft- und lichtgeschützten Lagerung bei 2–3 °C auf. Basierend auf den Ergebnissen im Kapitel 5 wird in diesem Kapitel die Stabilität von vier ausgewählten 40% risperidonhaltigen Produkten unter den Stressbedingungen diskutiert. Für die Untersuchung wurden sowohl ein mittels des Minisprühtrockners B-290 sprühgetrocknetes Produkt (Abkürzung: SP) (siehe Kapitel 7) sowie drei mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte PD1, PD2 und PD4 (siehe Kapitel 9) ausgewählt. Die ermittelten Änderungen der extrudierten Produkte gelten auch für die Produkte der Schmelz-Mahl-Technik, da die Produkte der beiden Herstellungsprozesse einen gleichen Charakter aufwiesen (siehe Kapitel 10). Während der Lagerung unter den Stressbedingungen werden die Einflüsse der Herstellungsprozesse (Produkte: SP und PD1) und der Zusammensetzung (Produkte: PD1, PD2 und PD4) diskutiert (siehe die untersuchten Produkte und ihre Zusammensetzungen in der Abbildung 101, Seite 187).

14.1. Lagerungsbedingungen

Die ausgewählten Produkte wurden in drei Schränken mit verschiedener Klimatisierung für einen Monat in offenen Glasschalen gelagert. Die offene Lagerung führt in der Regel zu einer Beschleunigung des Prozesses, indem die Proben den Stressbedingungen ausgesetzt werden. Die Lagerungsbedingungen der Schränke sind in der Tabelle 23 aufgeführt.

Tabelle 23: Ausgewählte Lagerungsbedingungen in den Klimaschränken

Schrank	Lagerungsbedingungen	Temperatur	Relative Feuchte
1	I	T = 25 °C	F _{rel} = 60%
2	II	T = 40 °C	F _{rel} = 75%
3	III	T = 40 °C	Nicht kontrolliert

Der erste Klimaschrank bildete ein Klima mit einer Temperatur (T) von 25 °C und einer relativen Feuchte (F_{rel}) von 60%. Im zweiten Klimaschrank wurden die Temperatur auf 40 °C bzw. die relative Feuchte auf 75% erhöht. Der dritte Schrank handelte sich um einen Trockenschrank, dessen Temperatur auf 40 °C gestellt wurde. Das Ziel des Wegfalls der relativen Feuchte im dritten Schrank war für die Untersuchung ihres Einflusses, indem die gelagerten Produkte aus den zweiten und dritten Schränken miteinander verglichen werden. Während der Lagerung wurden die Farb-, Schmelz- und Kristallinitätsverhalten der gelagerten Proben nach einer Lagerung für 1, 2 und 4 Wochen beobachtet. Am Ende der Lagerung wurden mögliche Degradationen des Arzneistoffes Risperidon qualitativ und quantitativ abgeschätzt.

14.2. Farbverhalten der gelagerten Produkte

Die gelagerten Produkte wiesen vor der Lagerung die übliche weiße Farbe auf. In Abhängigkeit von Lagerungsdauer und Lagerungsbedingungen erfuhren sie während der Lagerung unterschiedliche Verdunklungen in ihrer Farbe in gelb bzw. braun, was auf mögliche Degradation bzw. Interaktion des Arzneistoffes Risperidon hindeutete (siehe Kapitel 5). Da die Stabilität eines Produktes von seiner spezifischen Oberfläche, seiner Kristallinität bzw. Amorphie und seinem Phasenzustand abhängt, war es zu erwarten, dass die sprühgetrockneten Mikrosphären (SP), im Vergleich zu den extrudierten Mikrosphären mit derselben Zusammensetzung (PD1), geringere Lagerungsstabilität aufwiesen. Dagegen handelte es bei den extrudierten Produkten um größere Mikrosphären, die durch ein Sieb mit der Maschenweite von 180 µm gesiebt wurden. Trotzdem war der Mahlvorgang mittels der Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14 von der Zusammensetzung der Polymermatrix abhängig, so dass die weichmacherhaltigen (PD2) bzw. die PLGA 50:50-haltigen (PD4) Mikrosphären im Vergleich zu den klassischen (PD1) Mikrosphären einen höheren Anteil an feinen Partikeln aufwiesen (siehe Kapitel 8), was zunächst zu einer geringeren Lagerungsstabilität (bemerktbar von ihren Bildern nach der Lagerung unter den Bedingungen I) führte. Die PLGA 50:50-haltigen Mikrosphären (PD4) zeigten nach der Lagerung bei höherer Temperatur und höherer Feuchtigkeit eine geringere Lagerungsstabilität als es die weichmacherhaltigen (PD2) zeigten, obwohl die Letzteren durch den Weichmacherzusatz eine gewisse Hygroskopizität gewannen. Dies sollte an der Zusammensetzung der Polymermatrix liegen. Im

Gegensatz zum PLGA 75:25 zeigt das PLGA 50:50 eine höhere Empfindlichkeit gegen Temperatur und Feuchte, was zu einer schnelleren Erosion und somit zu einer Befreiung der sauren Monomeren führt. Der durch die sauren Monomere verursachte pH-Abfall sorgte während der Dauerlagerung bei Wärme und hoher Feuchte für die Degradation bzw. Interaktion des Arzneistoffes Risperidon und für die Dunkelfärbung der Mikrosphären. Durch den relativ schnellen Abbau von PLGA 50:50 verloren die Mikrosphären bei hoher Temperatur und hoher Feuchtigkeit in der vierten Woche an ihrer Festigkeit und erfuhren eine Quellungen und sowie eine plastische Verformungen, was zu ihrem Zusammenkleben führte. Die Abbildung 101 illustriert die Partikelgrößen und Zusammensetzungen sowie die Farbänderungen der gelagerten Produkte nach der vierwöchigen Lagerung unter den in der Tabelle 23 aufgeführten Lagerungsbedingungen I und II.

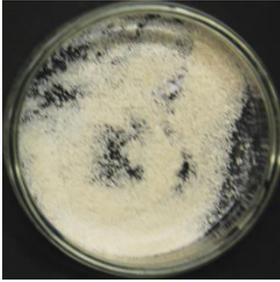
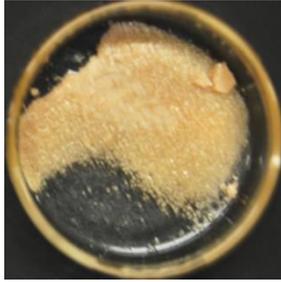
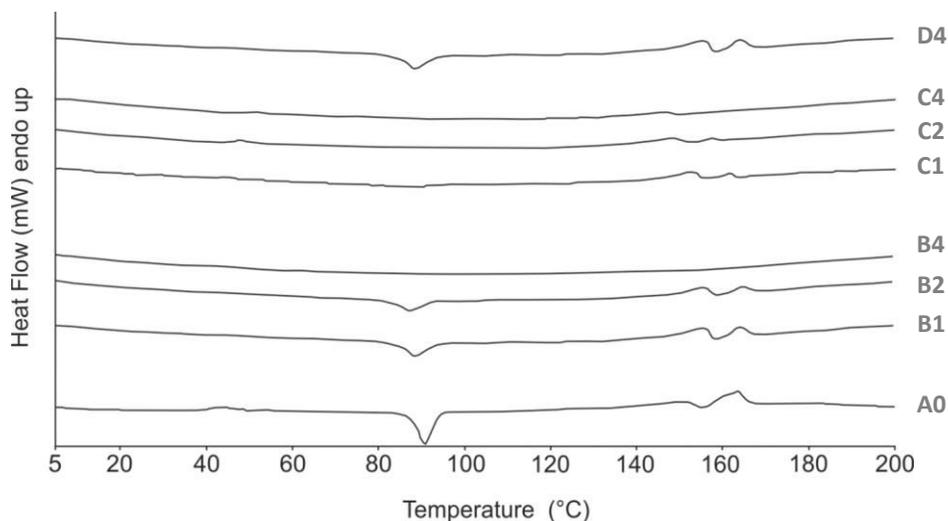
Die gelagerten Produkte und ihre Zusammensetzungen				
	Mikrosphären aus dem sprühtrockneten Produkt (SP)	Mikrosphären aus dem extrudierten Produkt (PD1)	Mikrosphären aus dem extrudierten Produkt (PD2)	Mikrosphären aus dem extrudierten Produkt (PD4)
	Zusammensetzung: 60% PLGA 75:25 + 40% Risperidon	Zusammensetzung: 60% PLGA 75:25 + 40% Risperidon	Zusammensetzung: 50% PLGA 75:25 + 10% Poloxamer + 40% Risperidon	Zusammensetzung: [60% PLGA 75:25 + 40% PLGA 50:50] + 40% Risperidon
	PGV: < 15 µm	PGV: < 180 µm	PGV: < 180 µm	PGV: < 180 µm
Bedingungen I				
Bedingungen II				

Abbildung 101: Farbänderungen der Mikrosphären nach der vierwöchigen Lagerung unter den Lagerungsbedingungen I und II

Wie die Bilder in der Abbildung 101 zeigen, tendierte die Lagerungsstabilität der untersuchten Produkte wie folgend: SP < PD2 < PD4 < PD1.

14.3. Thermisches Verhalten der gelagerten Produkte

Die kleinen Verschiebungen des T_g des Polymers oder des T_m des Arzneistoffes während der Lagerung können auf einen lokalen Abbau des Polymers bzw. des Arzneistoffes in den Mikrosphären hindeuten [270]. Deshalb wurde das thermische Verhalten der gelagerten Mikrosphären im Laufe der Lagerungsdauer mit ihrem Verhalten vor der Lagerung verglichen. Die Abbildungen 102, 103, 104 und 105 veranschaulichen das ermittelte DSC-Verhalten der genannten Produkte. Die sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) zeigten, in Abhängigkeit von Lagerungsdauer und Bedingungen, eine Verschiebung des Mischung- T_g -Bereiches und ein Verschwinden des Rekristallisationsbereiches, wobei diese Änderungen bei den unter den Bedingungen III gelagerten Mikrosphären am kleinsten waren. Das deutete darauf hin, dass die Feuchte der Hauptgrund für die möglichen Degradationen/Interaktionen war (Abbildung 102).



A0: Vor der Lagerung

B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

C1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II

C4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I

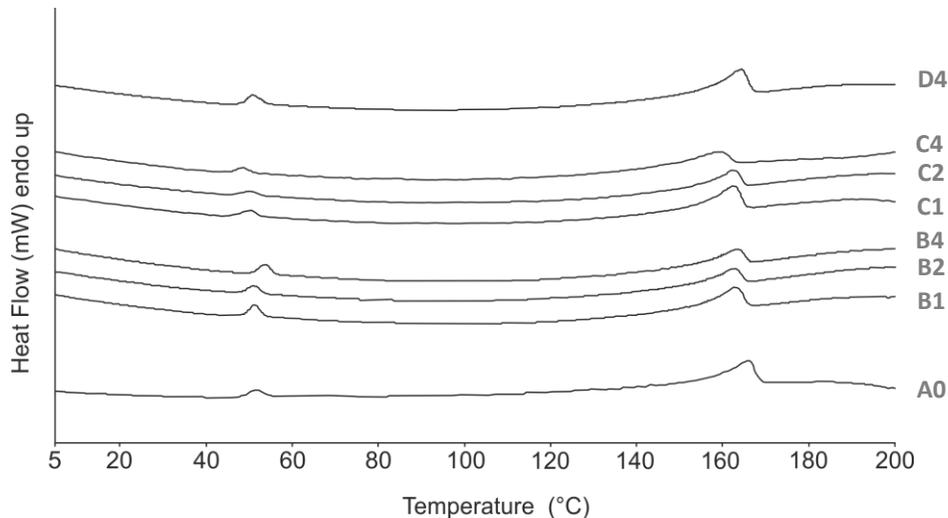
B4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

C2: nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

D4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen III

Abbildung 102: DSC-Verhalten der sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III

Die extrudierten Mikrosphären (PD1) zeigten aufgrund ihrer PGV und der Zusammensetzung ihrer Polymermatrix wie erwartet eine gewisse Lagerungsstabilität, insbesondere im trockenen Zustand (Kurve D4 in der Abbildung 103).



A0: Vor der Lagerung

B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

C1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II

C4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I

B4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

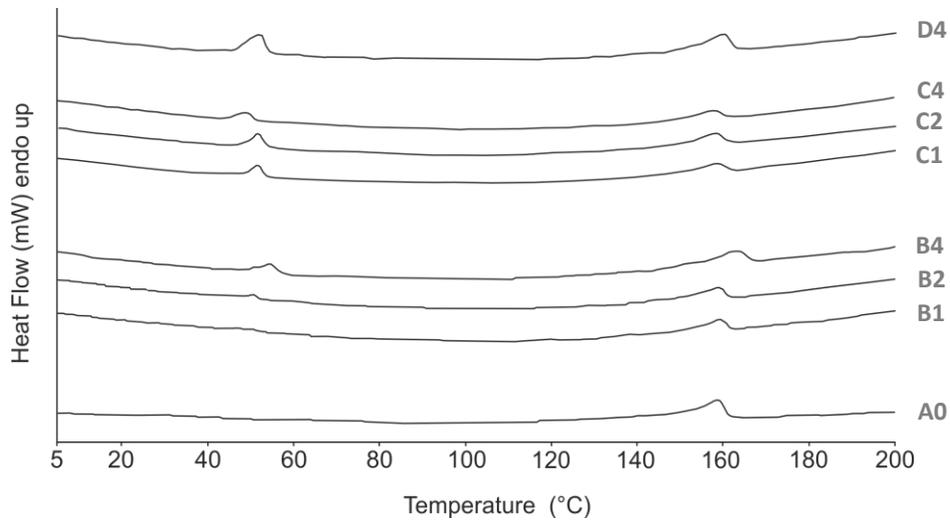
C2: nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

D4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen III

Abbildung 103: DSC-Verhalten der extrudierten PLGA 75:25-Mikrosphären (PD1) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III

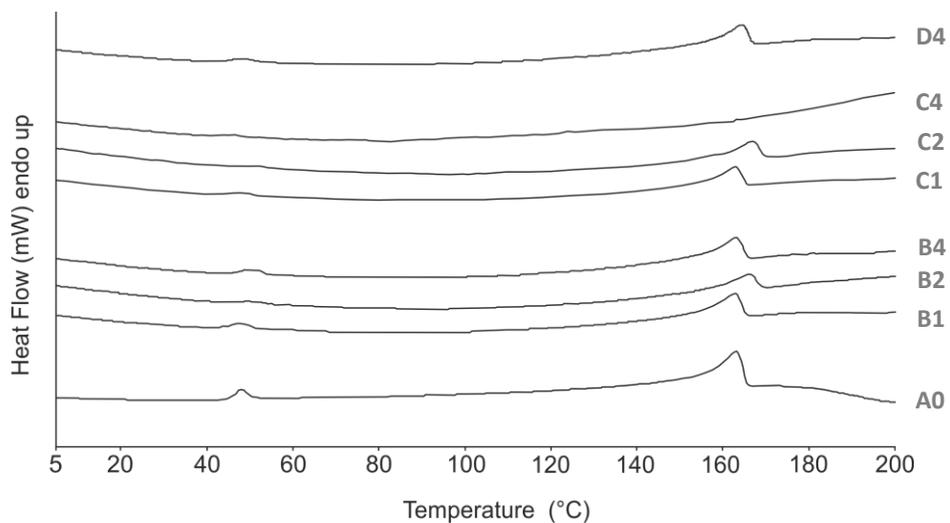
Die weichmacherhaltigen (PD2) sowie die weichmacherfreien (PD1) Mikrosphären wiesen ein ziemlich ähnliches DSC-Verhalten auf, obwohl die weichmacherhaltigen, aufgrund des Weichmachers eine gewisse Hygroskopizität aufwiesen (Abbildung 104).

Dagegen zeigte das thermische Verhalten der extrudierten Mikrosphären aus PLGA 75:25/PLGA 50:50 (PD4) die Empfindlichkeit des PLGA 50:50 gegenüber der Temperatur und der Feuchte, was zu einer schnelleren Erosion und somit zu einer Befreiung der sauren Monomeren führte. Der durch die sauren Monomere verursachte pH-Abfall sollte für die Degradation bzw. Interaktion des Arzneistoffes während der Dauerlagerung bei Wärme und hoher Feuchte verantwortlich sein (Abbildung 105). Das thermische Verhalten der gelagerten Produkte zeigte im Allgemeinen eine Steigung der Lagerungsstabilitätstendenz in der Reihe: SP < PD2 < PD4 < PD1.



- | | |
|--|---|
| A0: Vor der Lagerung | B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I |
| B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I | B4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I |
| C1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II | C2: nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II |
| C4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II | D4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen III |

Abbildung 104: DSC-Verhalten der extrudierten poloxamerhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären (PD2) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III

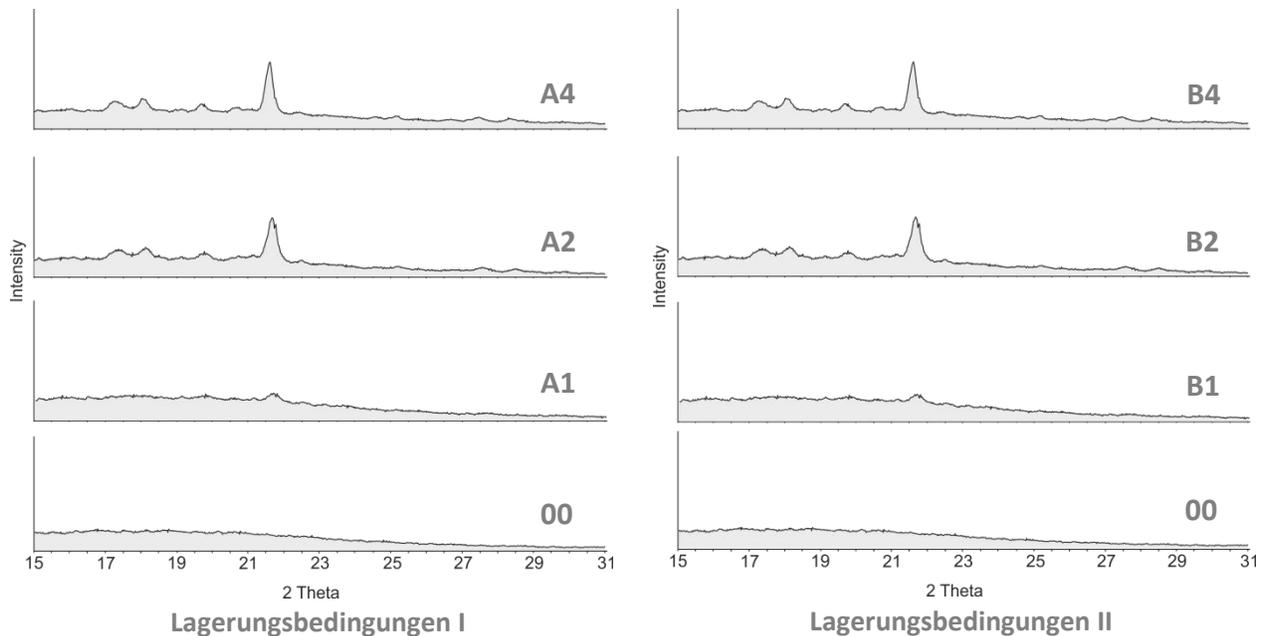


- | | |
|--|---|
| A0: Vor der Lagerung | B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I |
| B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I | B4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I |
| C1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II | C2: nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II |
| C4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II | D4: nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen III |

Abbildung 105: DSC-Verhalten der extrudierten PLGA 75:25-/PLGA 50:50-Mikrosphären (PD4) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III

14.4. Kristallinitätsverhalten der gelagerten Produkte

Röntgendiffraktometrische Kristallinitätsuntersuchungen werden oft zur Beurteilung der Lagerstabilität verwendet [289, 290, 291, 292, 293]. Das ermittelte Kristallinitätsverhalten der unter den Bedingungen I und II gelagerten Mikrosphären sind in den Abbildungen 106, 107, 108 und 109 anschaulich angegeben.



00: Vor der Lagerung

A1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I

A2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

A4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

00: Vor der Lagerung

B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II

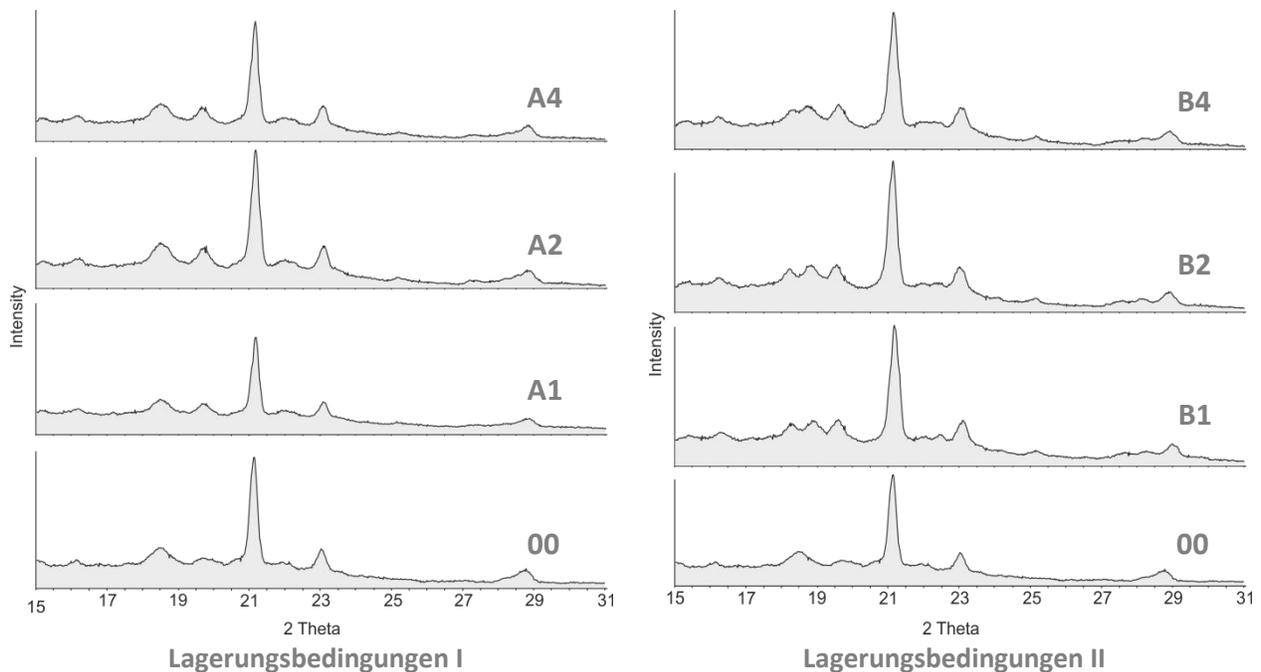
B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

B4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

Abbildung 106: Röntgendiffraktogramme der sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II

Die sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) wiesen, in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer, eine kleine Abnahme in ihrer Amorphie, welche mit der -während der Lagerung allmählich auftretenden- Rekristallisation des Risperidons begründet werden kann (Abbildung 106). Dieses Verhalten erklärt die Verkleinerung bzw. das Verschwinden des exothermen Rekristallisation- T_g -Bereiches in den DSC-Kurven der sprühgetrockneten Mikrosphären nach der Lagerung (Abbildung 102).

Die extrudierten Mikrosphären (PD1) wiesen keine Änderung in ihrer Kristallinität während der Lagerung unter den Bedingungen I ($T = 25\text{ °C}$, $F_{\text{rel}} = 60\%$) auf. Bei der Lagerung unter den Bedingungen II ($T = 40\text{ °C}$, $F_{\text{rel}} = 75\%$) wiesen sie Änderungen in ihrem Kristallinitätsverhalten auf, was möglicherweise mit der Bindung von Wasser aufgrund der hohen Feuchtigkeit zusammenhing (Abbildung 107).



00: Vor der Lagerung

A1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen I

A2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

A4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen I

00: Vor der Lagerung

B1: Nach 1 Woche unter Lagerungsbedingungen II

B2: Nach 2 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

B4: Nach 4 Wochen unter Lagerungsbedingungen II

Abbildung 107: Röntgendiffraktogramme der extrudierten PLGA 75:25-Mikrosphären (PD1) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II

Der Zusammenhang der Kristallinitätsänderung mit der Wasserbindung, die aufgrund der hohen Feuchtigkeit entstand, kann mit dem Kristallisationsverhalten der hygroskopischeren weichmacherhaltigen extrudierten Mikrosphären (PD2) und der PLGA 50:50-haltigen Mikrosphären (PD4) bestätigt werden, welche bei der Lagerung unter den Bedingungen I und II Änderungen gezeigt haben (Abbildungen 108 und 109).

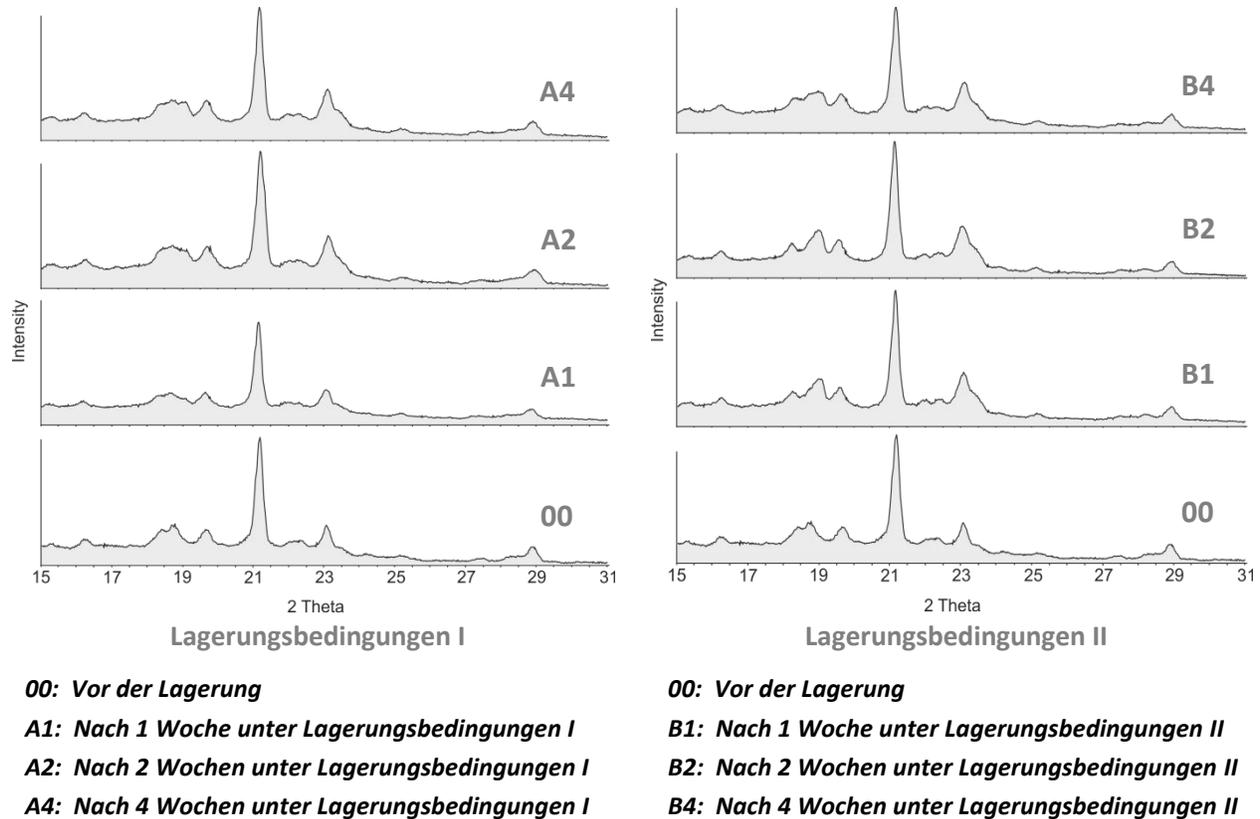


Abbildung 108: Röntgendiffraktogramme der extrudierten poloxamerhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären (PD2) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II

Die dramatische Kristallinitätsabnahme der extrudierten PLGA 50:50-haltigen Mikrosphären (PD4) in der vierten Woche kann mit dem verstärkten Abbau des PLGA 50:50 und der Wasserbindung begründet werden, wo die Mikrosphären eine Quellungen und plastische Verformungen aufwiesen, was zu ihrem Zusammenkleben führte (Abbildung 101).

Das Kristallinitätsverhalten der gelagerten Produkte zeigte im Allgemeinen eine Steigung der Lagerungsstabilitätstendenz in der Reihe: SP < PD2 < PD4 < PD1.

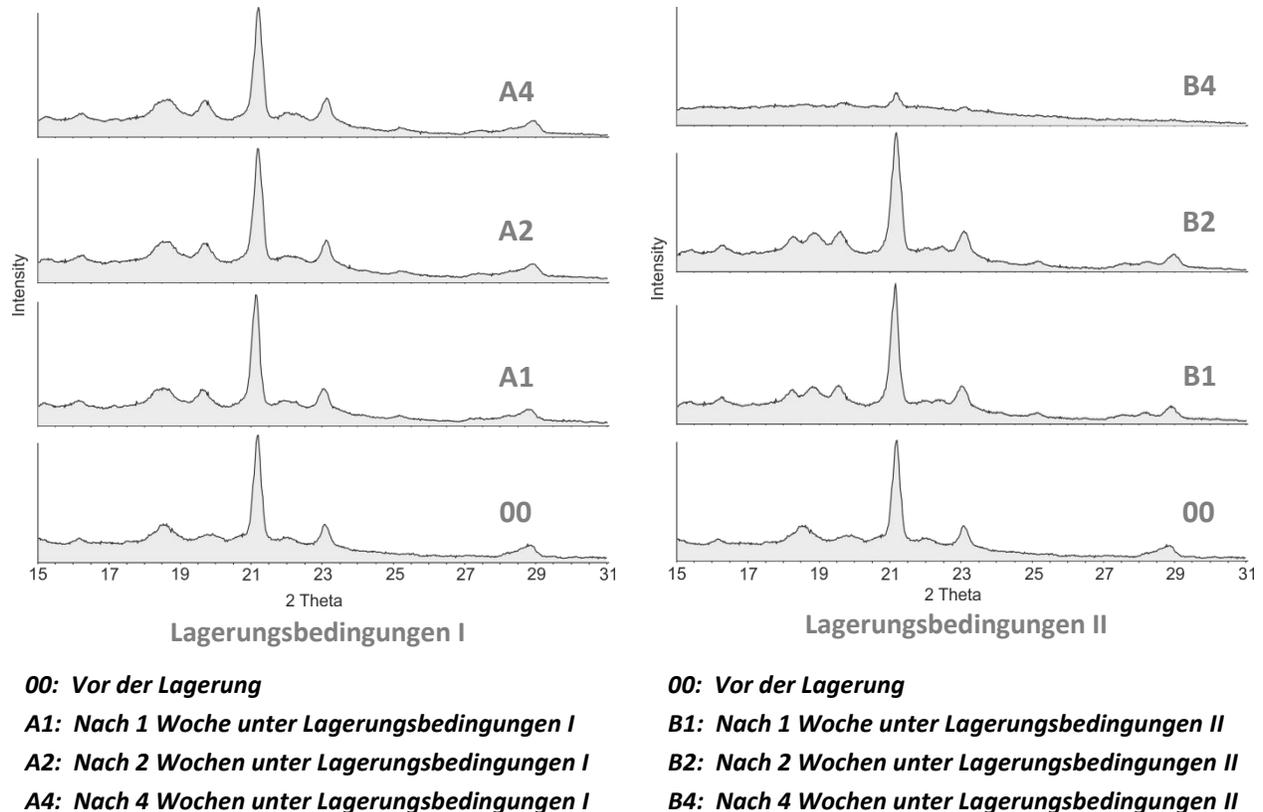


Abbildung 109: Röntgendiffraktogramme der extrudierten PLGA 75:25-/PLGA 50:50-Mikrosphären (PD4) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II

14.5. Mögliche Degradationen des Risperidons in den gelagerten Produkten

Farbänderungen der weißen Mikrosphären während der Lagerung in gelb bzw. braun deuteten auf mögliche Degradationen bzw. Interaktionen des Arzneistoffes Risperidon hin. Basierend auf den im Kapitel 5 ermittelten Informationen, wurden diese Degradationen bzw. Interaktionen des Risperidons in den gelagerten Mikrosphären nach ihrer vierwöchigen Lagerung unter den Bedingungen I und II qualitativ und quantitativ charakterisiert. Dafür wurde die modifizierte HPLC-Methode nach Bharathi et al. (Abbildung 27, Seite 45) verwendet [169]. Für die Trennung des Arzneistoffes Risperidon wurde die nach Su et al. [7, 9] modifizierte Trennmethode verwendet (siehe Seite 126). Die Tabelle 24 illustriert die ermittelten Degradationen/Interaktionen des Risperidons (siehe auch Tabelle 12, Seite 48).

Die ermittelten Degradationen bzw. Interaktionen des Arzneistoffes Risperidon in den gelagerten Mikrosphären stimmten mit den Farbänderungen der Mikrosphären und ihren Intensitäten überein. Das führte zur Annahme, dass sich die Änderungen in Farben, DSC- und Kristallisationsverhalten der gelagerten Mikrosphären nicht nur auf die Änderungen ihrer Polymermatrizen, sondern auch auf die Degradationen bzw. Interaktionen ihres Risperidons bezogen haben.

Wie es zu erwarten war, führte die Lagerung unter den Bedingungen II (höhere Temperatur und höhere Feuchtigkeit) zu erhöhten Degradationen/Interaktionen des Arzneistoffes.

Die ermittelten HPLC-Ergebnisse zeigten eine Steigung der Lagerungsstabilitätstendenz in der Reihe: SP < PD2 < PD4 < PD1.

Tabelle 24: Die mit der HPLC ermittelten Degradationen/Interaktionen des Risperidons in den gelagerten Mikrosphären (n=1)

Relative Peakflächen [%]	NP III (Oxidation) oder DP (Umlage- rung nach Iso- xazol-Ring- Öffnung)	NP V (Iso- xazol-Ring- Öffnung)	Verschied. NP wie XII und XIII (Umlagerung nach Isoxazol-Ring-Öffnung)	Unbekannte Degrada- tionsprodukte (gesamt)	Ermittelte Gesamt- Degradation [%]
Retentionszeit [min]	22	28	47; 48; 49; 50; 52	41; 42; 45	
SP Lagerungsbedingungen: I			0,29	0,25	0,54
SP Lagerungsbedingungen: II	0,74	0,06	0,48	1,07	2,35
PD1 Lagerungsbedingungen: I			0,09	0,21	0,30
PD1 Lagerungsbedingungen: II	0,09		0,33	0,36	0,78
PD2 Lagerungsbedingungen: I			0,12	0,26	0,38
PD2 Lagerungsbedingungen: II	0,16		0,36	0,44	0,96
PD4 Lagerungsbedingungen: I			0,14	0,26	0,40
PD4 Lagerungsbedingungen: II	0,18		0,42	0,49	1,09

14.6. Zusammenfassung

Durch die Verwendungen der Differenzkalorimetrie (DSC) und der Röntgendiffraktometrie (XRPD) ist es gelungen, die Lagerungsstabilität der untersuchten Mikrosphären zu beurteilen. Die Änderungen in Farbe, Kristallisations- und DSC-Verhalten der gelagerten Mikrosphären bezogen sich auf die Änderungen in ihren Polymermatrizen und in ihrem Arzneistoff Risperidon. Die mit der HPLC ermittelten Degradationen/Interaktionen des Arzneistoffes Risperidon in den gelagerten Mikrosphären stimmten mit den Farbänderungen der Mikrosphären und ihren Intensitäten überein.

Tendenz in der Lagerungsstabilität in der Reihe SP < PD2 < PD4 < PD1 ließ einen Zusammenhang der Lagerungsstabilität der Produkte mit ihrer spezifischen Oberfläche, ihrem Phasenzustand, ihrem Herstellungsprozess und ihrer Zusammensetzung darstellen. Sowohl die kleinen sprühgetrockneten Mikrosphären als auch die weichmacher- und PLGA 50:50-haltigen Mikrosphären wiesen eine niedrigere Lagerungsstabilität auf.

15. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

In dieser Arbeit wurde die Eignung der Sprühtrocknung und der Schmelzextrusion zur Herstellung von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten bzw. Mikrosphären untersucht. Die hergestellten Implantate bzw. Mikrosphären wurden durch verschiedene mechanische, thermische, mikro- und spektroskopische Verfahren charakterisiert.

Für die Sprühtrocknung wurde der Arzneistoff Risperidon mit PLA/PLGA in Dichlormethan gelöst und mittels des Mini-Sprühtrockners B-290 direkt zu kleinen weißen Mikrosphären, die den Zustand einer festen amorphen Lösung aufwiesen, sprühgetrocknet.

Für die Schmelzextrusion wurde der Arzneistoff Risperidon mit PLGA, bzw. weichmacherhaltigem PLGA, vorgemischt. Mittels des Haake MiniLab™-Extruders war es möglich, 20% bzw. 40% risperidonhaltige Implantate zu extrudieren, wobei die Sonderkonstruktion des Extruders keine Kontrolle über die Verweilzeit und den Füllgrad erlaubte. Dagegen eignete sich der Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder mit den klassischen parallelen Schnecken zur Förderung und Plastifizierung der verwendeten Polymere, wodurch 40% und 60% risperidonhaltige Mischungen extrudiert werden konnten. Mit den optimierten Prozessparametern erhielten die extrudierten Implantate die gewünschte weiße Farbe mit dem Phasenzustand einer festen Suspension. Dagegen führten die ungeeigneten Parameter zu Risperidondegradationen bzw. Risperidon-Polymer-Interaktionen, welche die Farbe, die Kristallisation und das thermische Verhalten der Extrudate beeinflusst haben. Dazu eignete sich die substanzsparende Schmelz-Mahl-Technik sowohl für die Vorproben der Schmelzextrusion als auch für die Untersuchung von Einflüssen der Bestandteile und der Form der Implantate/Mikrosphären.

In vitro-Freisetzung des Risperidons aus den hergestellten Implantaten bzw. Mikrosphären wurde intensiv untersucht. Die in vitro-Freisetzung hing vom Herstellungsprozess, vom Arzneistoff (physikochemische Eigenschaften, Partikelgröße, Gehalt und Verteilung in der Polymermatrix), vom Polymer (Zusammensetzung, Kettenlänge, Kettenende), vom Weichmacherzusatz sowie von der Partikelgröße und der damit verbundenen spezifischen Oberfläche der Implantate bzw.

Mikrosphären ab. So zeigten die sprühgetrockneten Mikrosphären schnelle, diffusionsbasierte und mit hohem initialem Burst-Effekt verbundene Arzneistofffreisetzungen. Dagegen wiesen die Implantate bzw. Mikrosphären der Schmelzextrusion unterschiedliche Freisetzungsprofile auf, welche durch eine Kombination aus Diffusion und Erosion gesteuert waren.

Zusätzlich ist es mit dem Waschprozess gelungen, den initialen Burst-Effekt der Mikrosphären zu verringern und die Freisetzungsprofile zu modifizieren.

Schließlich wurde die Stabilität der hergestellten Produkte bei ihrer Lagerung bzw. ihrer Sterilisation mit den ionisierenden γ -Strahlen beobachtet. Lagerungsstabilität der hergestellten Produkte hing mit ihrer spezifischen Oberfläche, ihrem Phasenzustand, ihrem Herstellungsprozess und ihrer Zusammensetzung zusammen. Durch die Sterilisation mit den ionisierenden γ -Strahlen erhielten die risperidonhaltigen PLGA-Produkte kleine Farb- und Kristallisationsänderungen, welche auf mögliche Degradation bzw. Interaktion des Risperidons hinwiesen.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich die verwendeten Herstellungsverfahren für die Herstellung von risperidonhaltigen PLGA-Implantaten bzw. Mikrosphären eignen. Die hergestellten Produkte zeigten spezifische in vitro-Freisetzungsprofile und eine gute Stabilität bei einer sachgemäßen Lagerung. Allerdings wurde ihre Qualität von der ionisierenden γ -Sterilisation beeinträchtigt.

16. ABSTRACT

In this work, the suitability of spray drying and hot melt extrusion was investigated for the production of risperidone containing PLGA implants and microspheres. The manufactured implants and microspheres were characterized by various mechanical, thermal, micro- and spectroscopic methods.

For the spray drying, the Mini-Spray dryer B-290 was used. The drug risperidone was dissolved with the PLA/PLGA in dichloromethane and directly spray dried to small white microspheres which had the phase state of a solid amorphous solution.

For the hot melt extrusion, the drug risperidone was premixed with the PLGA or plasticizer containing PLGA. Using the Haake MiniLab™ extruder, it was possible to extrude implants containing 20% and 40% risperidone. But the special design of the extruder did not allow the control of extrusion time and filling level. In contrast, the Thermo Scientific™ Pharma 11 extruder, which uses classical parallel screws, was suitable for conveying and plasticizing the polymers, whereby mixtures containing 40% and 60% of risperidone could be extruded. Optimizing the process parameters let the extrudates obtain the desired white color and the phase state as solid suspensions. In contrast to that, the inappropriate parameters lead to degradations of risperidone or risperidone polymer interactions, which influenced the color, the crystallization and the thermal behavior of the extrudates. In addition to that, the substance saving melt-grinding technique was suitable for the pilot tests of the hot melt extrusion and for the investigation of the influences of the components and the shape of the implants or microspheres as well.

In vitro release of the risperidone from the implants microspheres was intensively investigated. The in vitro release depended on manufacturing process, drug (physicochemical properties, particle size, content and distribution in the polymer matrix), polymer (composition, chain length and chain end), addition of plasticizer, particle size and associated specific surface area of the implants or microspheres as well. The spray dried microspheres exhibited fast and diffusion-based drug releases associated with a high initial burst effect. In contrast to that, the implants

and microspheres of hot melt extrusion exhibited different profiles of release, which were controlled by a combination of diffusion and erosion.

In addition, the washing process has succeeded in reducing the initial burst effect of the microspheres and modifying the release profiles as well.

Finally, the stability of the products produced was observed during their storage and their sterilization using the ionization γ -irradiation. Storage stability of the products was related to their specific surface area, phase state, producing process and composition. By sterilization using the ionization γ -irradiation, the PLGA products containing risperidone showed little changes in color and crystallinity, indicating possible degradation or interaction of risperidone.

In this work it was shown that the used manufacturing processes were suitable for the production of risperidone containing PLGA implants and microspheres. The products exhibited specific in vitro release profiles and good storage stability. But their quality was impaired by sterilization using the ionization γ -irradiation.

17. ANHANG

17.1. Material und Methoden:

17.1.1. Material

17.1.1.1. Arzneistoffe

Risperidon; Charge: 3RIS2/10004; Hersteller: RAFARMA Pharmaceutical Production (Moskau, Russland).

Diclofenac; Charge: unbekannt; Hersteller: unbekannt.

17.1.1.2. Polymere

RG 755: PLGA 75:25; Charge: 1036455; Hersteller: Evonik AG (Darmstadt, Deutschland).

RG 504: PLGA 50:50; Charge: 15036; Hersteller: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim, Deutschland)

RG 504H: PLGA 50:50 mit Säure als Kettenende; Charge: 34018; Hersteller: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim, Deutschland)

R 206 S: PLA; Charge: 8802; Hersteller: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (Ingelheim, Deutschland)

17.1.1.3. Weichmacher

Lutrol™ F68: Poloxamer 188; Charge: 550003; Hersteller: BASF AG (Ludwigshafen, Deutschland)

17.1.2. Herstellungsmethoden

17.1.2.1. Sprühtrocknung

Die Sprühtrocknung von den risperidonfreien und -haltige PLGA- bzw. PLA-Mikrosphären wurde mit dem Mini-Sprühtrockner B-290 (Büchi Labortechnik AG, Flawil, Schweiz) durchgeführt. Beschreibung und Funktionsprinzip des Gerätes befinden sich im Kapitel 7.

17.1.2.2. Schmelztechnik

Für die Produktion von den risperidonhaltigen, festen Suspensionen durch die Schmelztechnik wurden die Polymere im Heraeus-Trockenschrank (Kendro Laboratory Products, Hanau, Deutschland) bei der Verwendung von hohen Temperaturen zur Schmelze gebracht. Durchführung der Schmelztechnik ist im Kapitel 8 ausführlich diskutiert.

17.1.2.3. Schmelzextrusion

Die Extrusion von den risperidonfreien und -haltigen PLGA-Implantaten als feste Suspensionen wurde mit dem Haake MiniLab™- und dem Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder (Thermo Fisher Scientific, Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Beschreibung und Funktionsprinzip der verwendeten Extruder sind im Kapitel 9 aufgeführt.

Vorbereitung der Vormischungen aus dem Arzneistoff Risperidon und dem Polymer PLGA vor der Extrusion wurde mit dem TURBULA™-Schüttelmischer durchgeführt. Die Wirksamkeit des TURBULA™-Mischers beruht auf dem Einbezug von Rotation, Translation und Inversion nach der Schatz'schen Umstülptheorie in die Mischtechnik. Der Mischbehälter wird in eine dreidimensionale Bewegung versetzt, wobei das Mischgut wechselweise vertauschenden, rhythmisch pulsierenden Bewegungen unterworfen wird [294]. Die Abbildung 110 veranschaulicht die dreidimensionale Bewegung des Turbula™-Mischers.

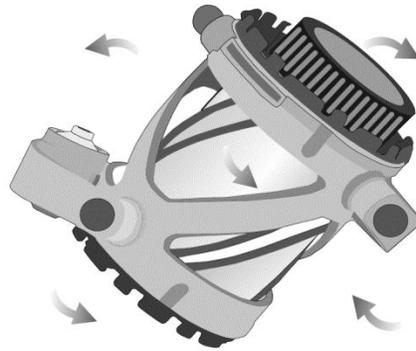


Abbildung 110: Die dreidimensionale Bewegung des Turbula™-Schüttelmischers

17.1.2.4. Mahl- und Mikronisationstechnik

Für die Mikronisierung des Arzneistoffes Risperidon wurde die in der Abbildung 111 dargestellte Ovalrohrstrahlmühle (Jet-O-Mizer 00, Fluid- Energy-Aljet, Plumsteadville, USA) im Labormaßstab unter Verwendung von Stickstoff als Energieträger eingesetzt.

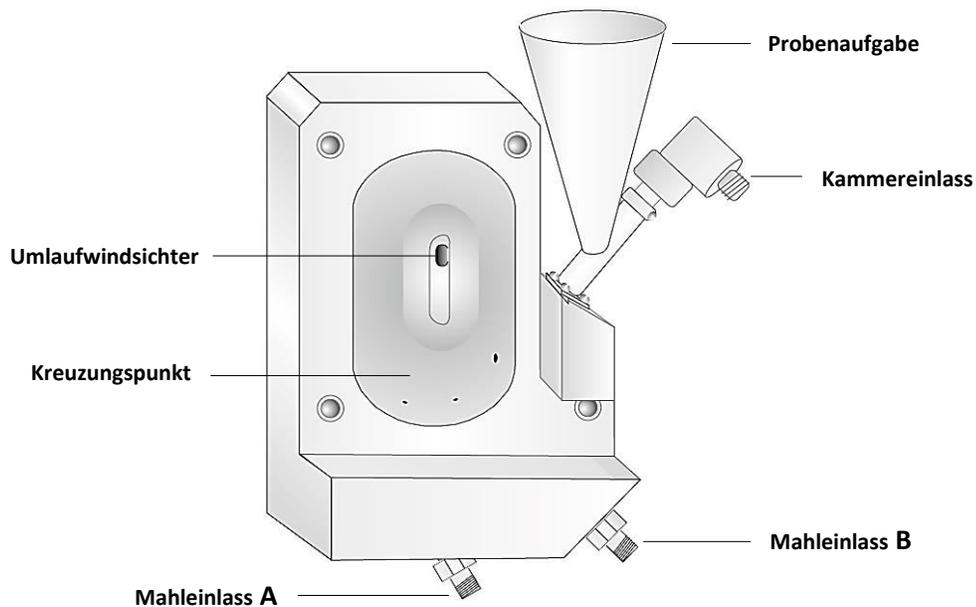


Abbildung 111: Schematische Darstellung der Ovalrohrstrahlmühle Jet-O-Mizer 00, Fluid- Energy-Aljet

Die Kammer- und die Mahleinlässe dieser Mühle leiten den Energieträger (Gas, Pressluft) mit einem Druck von 1–11 bar ein. Die kreuzende Anordnung der beiden nicht verstellbaren Mahldüsen A und B in dieser Mühle beschleunigt die Partikel im aufsteigenden Teil der Mahlkammer. Das Produkt wird durch die Injektordüse am unteren Teil des absteigenden Rohres in die Mahlkammer beschleunigt und verlässt den Mahlraum durch den Umlaufwindsichter, sobald seine Zentripetalkraft aufgrund der Massenabnahme nachlässt. Das Mahlprinzip dieser Mühle beruht hauptsächlich auf den Prallmechanismus, wodurch beim Treffen beschleunigter Teilchen aufeinander und auf die Wand die kinetische Energie in Oberflächenenergie umgewandelt wird. Prallen zwei beschleunigten Teilchen zentral und gerade aufeinander, wird vom Teilchen der höheren Masse auf das Teilchen der kleineren Masse kinetische Energie übertragen und sie wandelt sich in Verformungsenergie, welche den Bruch nach dem ersten oder dem zweiten Stoß verursacht. Allerdings geht ein gewisser Anteil dieser kinetischen Energie in Form von Reibung und Wärme verloren. In der Regel hängt das Mahlergebnis von Mahlraumgeometrie, Düsenwinkel, Gasdruck, Mahlgutkonzentration und Partikelaustrittsgröße ab [295]. Für die Optimierung des Mahlprozesses mit der Ovalrohrstrahlmühle Fluid-Energy-Aljet können jedoch nur die letzten drei Einflussfaktoren gesteuert werden.

Die Produktion von Mikrosphären aus festen Suspensionen durch Mahlung der Produkte der Schmelztechnik bzw. der Schmelzextrusion wurde mittels der in der Abbildung 112 dargestellten Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14 (Fritsch, Idar-Oberstein, Deutschland) unter Verwendung vom flüssigen Stickstoff für die Unterkühlung durchgeführt. Diese Mühle arbeitet nach dem Rotor-Stator-Prinzip. Ein rotierendes Schneidmesser (Rotor) prallt gegen das Mahlgut, das infolge der darauf übertragenen kinetischen Energie des Schlagmessers Verformungen bzw. Brüche in den Kontaktbereichen erfährt. Ein Siebring (Stator) befindet sich um das Schlagmesser und schenkt dabei dem Mahlprinzip einen zusätzlichen Mahleffekt, indem das Mahlgut aufgrund des auftretenden Scher- und Schneideffektes weiter zerkleinert wird. In der Regel wird das Mahlgut in länglichen Partikeln, deren Breite kleiner als die Maschenweite des Siebringes ist, zerkleinert. Die relativ hohen Umdrehungsgeschwindigkeiten des Rotors (6000–20000 U/min) verkürzen die Verweilzeit des Mahlgutes in der Mahlkammer und mindern dabei die darauf erzeugte thermische Belastung. Außerdem wird das Mahlgut während des Mahlvorganges luftgekühlt. Schwer mahlbare oder extrem temperaturempfindliche Proben wie Styrole, Polyester, Kunstharze, Foli-

en, PVC, PP und PE sollen vor dem Mahlen mit dieser Mühle durch Zugabe von flüssigem Stickstoff versprödet werden [296].

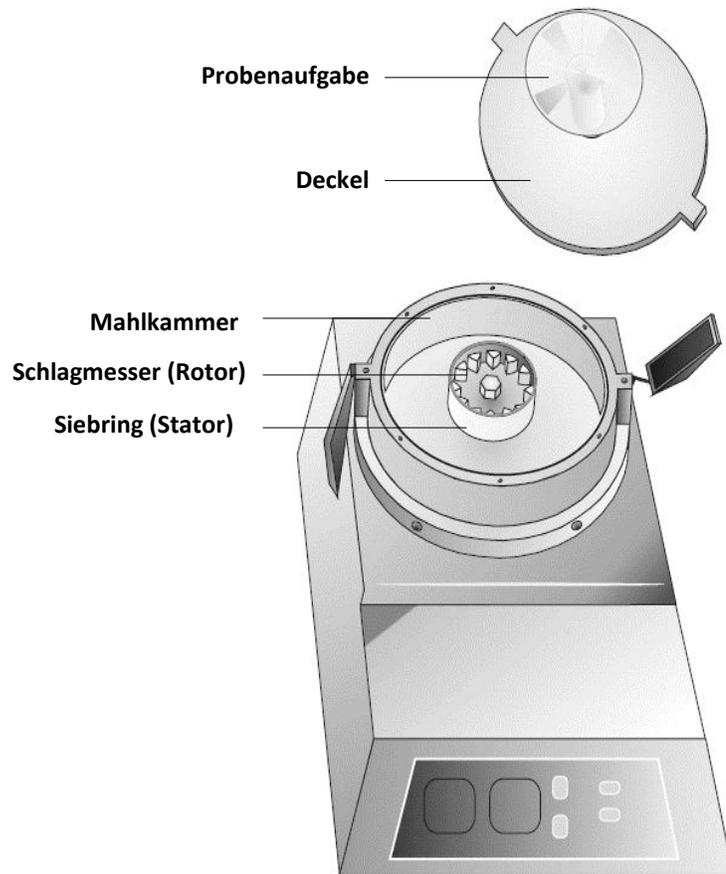


Abbildung 112: Schematische Darstellung der Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14

17.1.2.5. Sterilisation

Die ionisierende γ -Sterilisation wurde von der Firma Beta-Gamma-Service GmbH & Co. KG (Wiehl, Deutschland) durchgeführt. Die Proben wurden dabei mit den ionisierenden γ -Strahlen mit einer Strahlendosis von 25 kGy bestrahlt (Kapitel 13).

17.1.3. Analytische Methoden

17.1.3.1. Differenzkalorimetrie (Differential Scanning Calorimetry, DSC)

Die Differenzkalorimetrie ist eine empfindliche thermische Charakterisierungsmethode für die Detektion von Phasenumwandlungen einschließlich Schmelzen [297], Mischbarkeit [298], amorpher Natur [299, 300], Glasübergängen [301] [302], Rekristallisation [303, 304] und Stabilität der Stoffe [305, 306, 307]. Die thermischen Untersuchungen der hergestellten Produkte sowie ihrer Ausgangsprodukte wurden mit der Diamond DSC von Perkin Elmer (Norwalk, USA) durchgeführt, welche nach dem Prinzip der Dynamischen Leistungskompensations-Differenzkalorimetrie arbeitet, wobei sich Probe und Referenz in zwei voneinander getrennten Kammern befinden. Beim Aufheizen der Probe und der Referenz wird die elektrische Leistung gemessen, die benötigt wird, um die Temperaturdifferenz in den beiden Kammern zu kompensieren. Die Proben wurden nach dem „pierced pan“-Prinzip präpariert, wo der verschlossene Aluminiumtiegel, in dem sich die Probe befindet, an seiner Oberseite ein kleines Loch für den Druckausgleich besitzt. Wenn nichts anderes angegeben war, betrug die gestellte Heizrate 10 K/min bei einem Scann-Bereich von 0–200 °C. Da die DSC in dieser Arbeit die Produkteigenschaften, Interaktionen und Labilität thermisch untersuchte, deren Detektion durch ein zweites Aufheizen nicht mehr möglich war, wurden -wenn nichts anderes angegeben war- für jede Probe jeweils nur die erste Aufheizkurve betrachtet. Der Onset-Wert ergab sich aus dem Treffpunkt der Tangenten, die auf der Steigung und auf der Basislinie aufgelegt wurden.

17.1.3.2. Dynamisch-Mechanische Analyse (DMA)

Die Untersuchung der temperaturabhängigen mechanischen Festigkeit der hergestellten Extrudate wurde mit dem Dreipunktmessprinzip des Dynamisch-Mechanischen Analysators (Dynamic Mechanical Analyzer 8000, Perkin Elmer, Norfalk, USA) durchgeführt. Messprinzip einer Dreipunktmessung beruht auf der zeitlichen sinusförmigen mechanischen Beanspruchung in der Mitte eines stabförmigen Extrudates, das von beiden Seitenenden fixiert ist, bei einer definierten Temperatur, welche eine temperaturabhängige Dehnung der Extrudate verursacht. Voraussetzung dafür ist, dass die Probe in keinem Fall außerhalb des linearelastischen Bereiches

(Hookescher Bereich) belastet wird. Bei einer mechanischen Beanspruchung erfolgt die Antwort der Probe auf die angelegte Kraft, in Abhängigkeit vom Phasenwinkel $\Delta\delta$, entweder elastisch (Verformung der Probe erfolgt ohne Verzögerung, $\Delta\delta = 0$), viskoelastisch (Verformung der Probe erfolgt mit einer gewissen Verzögerung, $0^\circ > \Delta\delta < 90^\circ$) oder viskos (Energie wird in Wärme und Deformation umgewandelt, $\Delta\delta = 90^\circ$). Die Extrudate mit den Fixier- und Analyseteilen befinden sich in einer temperierten Kammer. Die Messung erfolgte mit einem Temperaturgradienten (Heizrate von 2 K/min und Temperaturbereich von 20–50 °C) bei einer Frequenz von 1 Hz. In der Abbildung 113 ist das Messprinzip der Dreipunktmessung dargestellt.

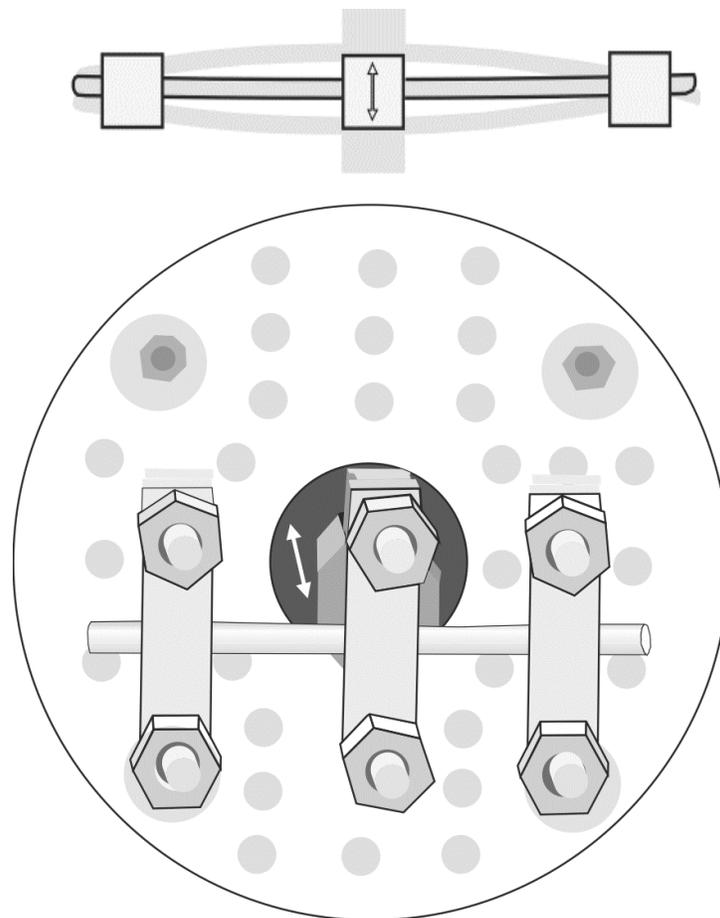


Abbildung 113: Dreipunktmessungsprinzip (von oben und seitlich betrachtet)

Für diese Messungen wurden die Änderungen der statischen Kraft und der statischen Verschiebung ausgewertet. Die statische Kraft stellt ein Maß für den Widerstand der Extrudate gegen die

mechanische Belastung bei der Temperaturänderung dar. Dagegen widerspiegelt die statische Verschiebung die Elastizität der untersuchten Extrudate bei der Temperaturänderung. Eine starke Abnahme der ermittelten statischen Kraft bedeutet, dass der untersuchte Extrudat an seiner Festigkeit und seinem Widerstand verliert und sich leicht dehnen lässt, was zu einer Zunahme der statischen Verschiebung führt.

17.1.3.3. Zwick Roell-Tester

Die mechanische Härte der hergestellten Extrudate erfolgte durch den Zwick Roell Z 2,5 Tester (Zwick GmbH & Co. Ulm, Deutschland), der einen elektronischen Kraftaufnehmer verwendet, bei der Raumtemperatur. In diesem Gerät übt die bewegliche Stempel-Kraftaufnehmer-Einheit eine zunehmende Kraft auf das Extrudat aus und registriert währenddessen seinen Widerstand bis zum Brechen. Die Abbildung 114 zeigt das verwendete Messprinzip mit dem Zwick Roell-Tester. Die in dieser Abbildung angezeigten Stempel und Matrize wurden gemäß der Extrudatabmessungen und Geometrie speziell angefertigt.

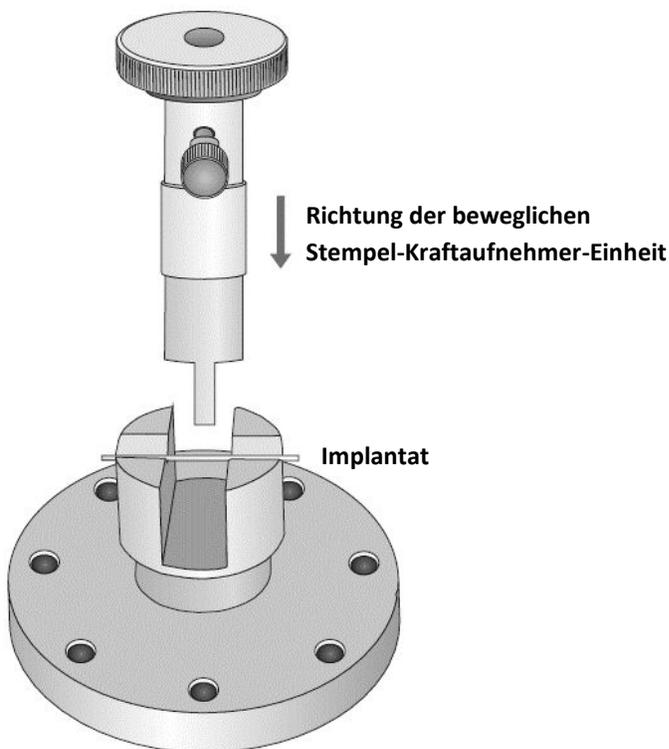


Abbildung 114: Brechkraft-Messprinzip des Zwick Roell Z 2,5 Testers

Durch die Eingabe der Extrudatabmessungen berechnet die Software des Gerätes den Querschnitt des Extrudates und zeigt den Kraftwegverlauf in Abhängigkeit von der ausgelegten Strecke bis zum Brechen des Extrudates vor. Für die Brechkraftbestimmung wurden geeignete Extrudate mit möglichst gleichen und homogenen Durchmessern ausgewählt und bei der Länge von 3 cm geschnitten. Ein homogener Durchmesser bedeutet, dass das Extrudat den gleichen Durchmesser pro Längenschnitt aufweist. Die Durchführung der Messungen ergab graphisch ähnliche Kraftwegverläufe für die geprüften Extrudate, die aber unterschiedliche Brechkräfte aufwiesen.

17.1.3.4. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography, HPLC)

Bestimmung des Arzneistoffgehaltes (Kapitel 10) und der in vitro-freigesetzten Arzneistoffmengen (Kapitel 11, 12 und 13) sowie der Abbauprodukte des Risperidons (Kapitel 5 und 14) wurde mit der Agilent-HPLC-Anlage (Agilent Technologies, Santa Clara, USA) durchgeführt. Ausführliche Beschreibung der verwendeten Methoden und ihrer Parameter sind in den Kapiteln 5, 10 und 11 aufgeführt.

17.1.3.5. Laserdiffraktometrie

Die Laserdiffraktometrie beruht auf der Beugung des Laserstrahles an der Partikeloberfläche, der durch kleinere Partikel stärker als durch Größere gebeugt wird. Der gebeugte Laserstrahl trifft nach dem Passieren der Fourier-Linse auf einen Multielement-Ringdetektor, das ein charakteristisches Beugungsmuster in Abhängigkeit von der Partikelgröße darstellt. Für die Bestimmung der Partikelgrößen der Ausgangsstoffe bzw. der hergestellten Mikrosphären wurde der Laserbeugungssensor HELOS (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) mit dem Küvettenmodul eingesetzt. Dafür wurden die Mikropartikel im Miglyol 812 mit 0,1% Polysorbat 80 als Netzmittel dispergiert und für ihre Deagglomeration kurz mit dem Ultraschall behandelt. Die Auswertung erfolgte nach der einfachen Fraunhofer-Theorie, welche sich im Gegensatz zu der Mie-Theorie ausschließlich mit der Beugung des Laserstrahles befasst und keine Kenntnisse über die optischen Probeneigenschaften benötigt. Für die Messungen wurden die Linsen R1

(0,18–35 μm), R2 (0,25–87,5 μm) R4 (0,5–350 μm) und R5 (0,5–875 μm) verwendet. Die Ergebnisse der Messungen wurden als Verteilungssummen (Q3/%) und Verteilungsdichten (q3 log) in Abhängigkeit von der Partikelgröße dargestellt.

17.1.3.6. Dynamische Bildanalyse (QICPIC)

Für die Beurteilung des Mahleffektes wurde die dynamische QICPIC-Bildanalyse (Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Das Gerät besitzt eine Hochgeschwindigkeitskamera, die bis zu 500 Bildern pro Sekunde erfassen kann. Die Beschleunigung der Partikel erfolgte durch RODOS-Trockendispergierer bei Vakuumdruck von 3 bar (Kapitel 8).

17.1.3.7. Röntgendiffraktometrie (XRPD)

Röntgendiffraktometrie (XRPD) ist eine der am weitesten verbreiteten Identifikationsmethoden für kristalline Arzneimittel [308]. Prinzip der Röntgendiffraktometrie beruht darauf, dass die von einer evakuierten Röntgenröhre emittierten Röntgenstrahlen durch die Probe gebeugt werden und auf einen Detektor treffen. Trifft ein Röntgenstrahl auf einen Kristall, dann wird er gemäß der Bragg'sche Gleichung so gebeugt, dass die Reflexe an diskreten Orten im Raum auftreten. Ort und Intensität der auftretenden Reflexe werden vom Diffraktometer detektiert. Kristalline Feststoffe weisen charakteristische Beugungsintensitätsmaxima (Peaks) auf. Dagegen zeigen amorphe Stoffe diffuse Streuung (flacher Hügel). Die Kristallinitätszustände der zu untersuchenden Pulver wurden durch den Stadi P Röntgendiffraktometer (Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland) bei einer Leistung von 1200 Watt (Beschleunigungsspannung von 40 kV, Stromstärke von 30 mA) untersucht. Die Detektion der Röntgenbeugungen erfolgte mit einem Positions-Scanning-Detektor in verschiedenen 2 Theta-Messbereichen (5–35, 15–22 und 15–31). Die Proben befanden sich zwischen zwei Mylar™-Folien (PETP) für die Standardmessungen und in einer Hochtemperaturzelle (HTC) für Untersuchung des Risperidonverhaltens bei der thermischen Belastung.

17.1.3.8. Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie (FTIR)

FTIR-Spektroskopie wird häufig eingesetzt, um Wechselwirkungen zwischen dem Arzneistoff und dem Trägerpolymer zu untersuchen. Durch Bestimmung der Schwingungsenergieniveaus eines Moleküls identifiziert die FTIR-Spektroskopie die funktionellen Gruppen in seiner Struktur [240]. Fourier-Transformations-Infrarotmessungen der zu untersuchenden Proben wurden mit dem Spectrum 100 (Perkin Elmer, Rodgau, Deutschland) Spektrometer durchgeführt. Die ermittelten charakteristischen Absorptionsbanden des Arzneistoffes Risperidon werden im Kapitel 5 diskutiert.

17.1.3.9. Kernspinresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance, NMR)

Die Kernspinresonanzspektroskopie beruht auf der magnetischen Kernresonanz, d.h. auf einer resonanten Wechselwirkung zwischen dem magnetischen Moment von Atomkernen einer flüssigen Probe, welche einem starken statischen Magnetfeld ausgesetzt wird, mit einem äußeren hochfrequenten magnetischen Wechselfeld. Wenn die flüssige Probe mit Radiowellen bestrahlt wird, dann können Kernspins durch Absorption bestimmter Radiowelle in den energetisch höherwertigen Energiezustand gehoben werden. Die absorbierte Radiowelle hat eine charakteristische Frequenz, die gemessen werden kann. Die ^{19}F -NMR-spektroskopischen Untersuchungen wurden mit dem Bruker ARX 300 Spektrometer (Bruker Rheinstetten, Deutschland) durchgeführt. Die Proben (20 mg) wurden in 0,5 ml deuteriertem bzw. fluoriertem Chloroform gelöst. Als Standard wurde Trichlorfluormethan (CFCl_3) verwendet.

17.1.3.10. Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Die rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Philips XL 20 Rasterelektronenmikroskop (Philips, Eindhoven, Niederlande) und mit dem Zeiss DSM 940 Rasterelektronenmikroskop (Carl Zeiss GmbH, Oberkochen, Deutschland) dargestellt. Das Prinzip der Rasterelektronenmikroskopie beruht darauf, dass ein Elektronenstrahl thermisch von einer Glühkathode (Wolfram) emittiert, feingebündelt, durch einen elektrischen Feld von 8–30 kV beschleunigt und zeilenweise über die Probenoberfläche geführt wird. Dabei werden Signale aufgrund der Wechselwirkung von Probe und Elektronenstrahl detektiert. Der komplette Vorgang findet im Hoch-

vakuum statt, um Wechselwirkungen bzw. Kollision mit Atomen/Molekülen in der Luft zu vermeiden. Die Probenaufnahmen mit einer Vergrößerung bis zu 100.000 X sind aufgrund der kürzeren Wellenlänge des Elektronenstrahles möglich.

Eine für die Leitfähigkeit der Proben notwendige Goldbeschichtung wurde in einem Sputter Coater (SCD005, Bal-Tec AG, Balzers, Liechtenstein) unter Argon-Atmosphäre für 65 Sekunden bei 50 mA durchgeführt.

17.1.3.11. Viskosimetrie

Die inhärente Viskosität der Polymere ergibt sich aus dem Verhältnis der relativen dynamischen Viskosität ihrer Lösungen zu ihren geringen Massenkonzentrationen in ihren Lösungen (siehe Seite 14). Die dynamische Viskosität ergibt sich aus der kinematischen Viskosität (ν) und der Dichte (ρ) einer Flüssigkeit: $\eta = \nu \cdot \rho$

Die Bestimmung der kinematischen Viskositäten von PLGA 75:25 in Aceton bei 25 °C wurde mit dem Ubbelohde-Kapillarviskosimeter AVS 350 (Schott-Geräte GmbH, Hofheim, Deutschland) und dem Kapillartyp 501 10/I (K = 0,01) durchgeführt.

Die Bestimmung der Dichten der Polymerlösungen in Aceton bei 25 °C wurde mit dem Dichtemessgerät DMA 48 (Paar GmbH, Ostfildern-Scharnhausen, Deutschland) durchgeführt.

Die Zentimeter-Gramm-Sekunde-physikalischen Einheiten der dynamischen Viskosität sind Poise (P) [benannt nach Jean Louis Marie Poiseuille] und Centipoise (cP), wobei:

$$1 \text{ cP} = 0,01 \text{ P} = 1 \text{ mPa} \cdot \text{s} \text{ beträgt.}$$

17.1.3.12. Digitale Mikroskopie

Die Visualisierung der Abmessungen und Geometrien der verarbeiteten Implantate für die in vitro-Freisetzungsforschung wurde mit dem Digitalmikroskop VHX-500K (Keyence Corporation, Neu-Isenburg, Deutschland) durchgeführt.

17.1.3.13. Lagerungsstabilität

Lagerungsstabilität der hergestellten Produkte wurde in den Weiss Simulationsanlagen (Weiss Umwelttechnik GmbH, Reiskirchen, Deutschland) und im Heraus-Trockenschrank (Kendro Laboratory Products, Hanau, Deutschland) untersucht (Siehe Kapitel 14).

17.1.4. Software

17.1.4.1. Design-Expert™

Die statistische Versuchsplanung für die Prozessoptimierung der Sprühtrocknung wurde mit Hilfe der Software Design Expert™ Version 8.0.4 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, USA) durchgeführt.

17.1.4.2. CorelDRAW X5

Abbildungen wurden mit dem Zeichenprogramm CorelDRAW X5 (Accelrys Software Inc.) gezeichnet.

17.1.4.3. Chemograph Plus 6.4

Chemische Strukturformel wurden mit dem Zeichenprogramm Chemograph Plus 6.4, Standard Version (Chemistry Software) gezeichnet.

17.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Monomere und Dimere der Milch- und Glykolsäure	8
Abbildung 2: Homo- und Copolymere aus Milch- und Glykolsäure.....	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung der Polymerarchitekturen.....	10
Abbildung 4: Chemische Struktur vom Blockpolymer PEG-D,L-PLA, modifiziert nach [84].....	11
Abbildung 5: Synthese von Polylaktiden durch Ringöffnungspolymerisation	11
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Polymertaktizitäten	13
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Teilkristallinität eines Polymers, modifiziert nach [83]	14
Abbildung 8: PLGA-Metabolisierung im Körper	16
Abbildung 9: Resomer™-Bezeichnungen und ihre Bedeutung für Copolymere.....	16
Abbildung 10: Prinzip der Spritze-Schmelz-Methode nach [48]	24
Abbildung 11: Risperidon-Strukturformel.....	27
Abbildung 12: Spezifische FTIR-Spektren des verwendeten Arzneistoffes Risperidon	27
Abbildung 13: DSC-Verhalten des verwendeten Arzneistoffes Risperidon	28
Abbildung 14: REM-Aufnahme der Risperdal™ Consta™-Mikrosphären [100-fache Vergrößerung]	30
Abbildung 15: In vitro-Freisetzung von Risperidon aus Risperdal™ Consta™, modifiziert nach [9]	30
Abbildung 16: Mittlerer Plasmaspiegel an Risperidon bei 14 Schizophrenie-Patienten nach einer einmaligen Injektion von Risperdal™ Consta™ (Dosis: 25 mg), modifiziert nach [12]	31
Abbildung 17: Risperidon-Plasmaspiegel bei zweiwöchentlicher Mehrfachinjektion von Risperdal™ Consta™, modifiziert nach [167]	32
Abbildung 18: Allgemeine Interaktionspositionen von Risperidon beim Stressen	34
Abbildung 19: Beispiel für die Kristallinitätsbestimmung (HTC) der Proben bei 90 °C.....	36
Abbildung 20: Röntgendiffraktogramme vom Risperidon und seiner physikalischen Mischung mit PLGA 75:25 im Bereich von 15–21 2 Theta bei den ausgewählten thermischen Bedingungen in der HTC.....	36
Abbildung 21: Röntgendiffraktogramme des thermisch belasteten Risperidonpulvers im Bereich von 15-31 2 Theta nach dem Abkühlen auf 25 °C.....	37

Abbildung 22: Farbverhalten des Arzneistoffes Risperidon direkt nach dem Schmelzen bei 170 °C auf einer Heizplatte	38
Abbildung 23: Röntgendiffraktogramme der thermisch belasteten Mischung aus 40% Risperidon und 60% PLGA 75:25 im Bereich von 15–22 2 Theta nach dem Abkühlen auf 25 °C	39
Abbildung 24: DSC-Verhalten vom Risperidon mit PLGA 50:50 (links) bzw. PLGA 75:25 (rechts)	41
Abbildung 25: Das Verhalten einer physikalischen Mischung aus PLGA 75:25 mit 40% Risperidon nach einer thermischen Belastung im Ofen für 30 min bei verschiedenen Temperaturen	42
Abbildung 26: Vergleich des Verhaltens einer Mischung aus 60% PLGA 75:25 und 40% Risperidon während der thermischen Belastung im Ofen bei 150°C und 170°C für verschiedene Zeiten.....	43
Abbildung 27: HPLC-Parameter für die Untersuchung der thermischen Belastung des Risperidons	45
Abbildung 28: Verhalten des Arzneistoffes Risperidon während der thermischen Belastung im Ofen bei 170 °C.....	46
Abbildung 29: Die Zustandsoptionen fester Dispersionen, modifiziert nach [173] und [174]	51
Abbildung 30: Schematische Darstellung der Zweistoffdüse	55
Abbildung 31: Schematischer Aufbau des Mini-Sprührockners B-290.....	57
Abbildung 32: Prozessparametereinfluss auf die Ausbeute nach Design Expert™ (Ausbeutenzunahme von blau über grün zu gelb).....	61
Abbildung 33: REM-Aufnahmen der produzierten Mikrosphären im Optimierungsverfahren	66
Abbildung 34: REM-Aufnahme der Sprühgetrockneten risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [5000-fache Vergrößerung].....	68
Abbildung 35: DSC-Verhalten für die 40% risperidonhaltigen sprühgetrockneten Produkte	69
Abbildung 36: Laserdiffraktometrische PGV von Risperidon vor und nach der Mikronisierung (n=3, SD _{abs})	72
Abbildung 37: REM-Aufnahmen des Risperidons nach der 2-zyklischen Mikronisierung [1000-fache Vergrößerung].....	73
Abbildung 38: Röntgendiffraktogramme des Risperidons vor und nach der Mikronisierung.....	74
Abbildung 39: DSC-Verhalten des Risperidons vor und nach der Mikronisierung	75
Abbildung 40: FTIR-Verhalten des Risperidons vor und nach der Mikronisierung.....	76

Abbildung 41: Verdunklung der Mischung aus Risperidon und PLGA aufgrund der übermäßig hohen Heiztemperatur des Polymers bei 180 °C [Beispiel hier: PLGA 75:25 mit 20% Risperidon]	77
Abbildung 42: DSC-Verhalten des PLGA 75:25 nach dem Prozessieren bei 70 °C, 100 °C und 150 °C	78
Abbildung 43: Produkte der Schmelztechnik	80
Abbildung 44: DSC-Verhalten von 20% und 40% risperidonhaltigen Produkten der Schmelz-Mahl-Technik	81
Abbildung 45: Oberflächenbeschaffenheit der Partikel im 20% risperidonhaltigen PLGA 75:25 [200-fache Vergrößerung]	83
Abbildung 46: Charakteristische Abmessungen der Fördererelemente	90
Abbildung 47: Beispiel für ein Knetelement [222]	91
Abbildung 48: Schematische Darstellung der während der Extrusion entstehenden Strömungen, modifiziert nach [229]	93
Abbildung 49: Schematischer Aufbau des gesamten Extrusionsweges im Haake MiniLab™-Extruder	97
Abbildung 50: Brechkräfte der mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate (n=5, SD _{abs})	100
Abbildung 51: Beispiele für die mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten Extrudate mit dem Durchmesser von 1,8–2,2 mm	103
Abbildung 52: Brechkräfte der mittels Haake MiniLab™-Extruders hergestellten risperidonhaltigen Implantate (n=5, SD _{abs})	105
Abbildung 53: DSC-Verhalten der mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate	110
Abbildung 54: Brechkräfte der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten arzneistofffreien Extrudate (n=8–10, SD _{abs})	111
Abbildung 55: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kraft und Verschiebung von Produkten der ersten und zweiten Temperaturvarianten (n=3, SD _{abs})	113
Abbildung 56: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kräfte von Produkten der dritten und vierten Temperaturvarianten (n=3, SD _{abs})	114

Abbildung 57: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Verschiebungen von Produkten der dritten und vierten Temperaturvarianten (n=3, SD _{abs}).....	114
Abbildung 58: Beispiele für die mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten Extrudate mit dem Durchmesser von 1,85–2,1 mm.....	117
Abbildung 59: Brechkräfte der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders hergestellten risperidonhaltigen Implantate (n=10, SD _{abs}).....	119
Abbildung 60: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Kräfte von den risperidonhaltigen Implantaten und den arzneistofffreien Extrudaten (n=3, SD _{abs}).....	120
Abbildung 61: Die mit der Dreipunktmessung ermittelten statischen Verschiebungen von den risperidonhaltigen Implantaten und den arzneistofffreien Extrudaten (n=3, SD _{abs}).....	121
Abbildung 62: HPLC-Parameter für Bestimmung des Gehaltes und der in-vitro-Freisetzung von Risperidon.....	126
Abbildung 63: Ermittelter Peak des Risperidons.....	127
Abbildung 64: DSC-Verhalten der hergestellten Produkte.....	129
Abbildung 65: Röntgendiffraktogramme der hergestellten Produkte.....	130
Abbildung 66: FTIR-Verhalten der hergestellten Produkte und der physikalischen Mischung sowie des Marktproduktes.....	132
Abbildung 67: ¹⁹ F-NMR-Spektren der Produkte, des Risperidons und seiner physikalischen Mischung mit dem PLGA.....	135
Abbildung 68: Beispiele der für die in vitro-Freisetzung bearbeiteten Implantate.....	140
Abbildung 69: Freisetungsverhalten des Risperidons aus dem Marktprodukt Risperdal™ Consta™ [n=3, SD _{abs}].....	146
Abbildung 70: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den 40% arzneistoffhaltigen sprühgetrockneten Mikrosphären [n=3, SD _{abs}].....	147
Abbildung 71: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen sprühgetrockneten Mikrosphären [n=3, SD _{abs}].....	148
Abbildung 72: Freisetungsverhalten des Risperidons aus den sprühgetrockneten Mikrosphären in den ersten zehn Tagen [n=3, SD _{abs}].....	148
Abbildung 73: Abhängigkeit des Risperidons von der Polymerzusammensetzung der sprühgetrockneten Mikrosphären [n=3, SD _{abs}].....	149

Abbildung 74: Freisetzungsverhalten des mikronisierten und nicht mikronisierten Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) [n=3, SD _{abs}]	151
Abbildung 75: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den mittels der Schmelztechnik bzw. Schmelzextrusion 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären (< 500 μm) [n=3, SD _{abs}]	152
Abbildung 76: Freisetzungsverhalten von Risperidon und Diclofenac aus den 10% und 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären (< 500 μm) [n=3, SD _{abs}]	154
Abbildung 77: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 10% bzw. 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären (< 500 μm) [n=3, SD _{abs}]	155
Abbildung 78: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären aus verschiedenen Polymerchargen [n=3, SD _{abs}].....	156
Abbildung 79: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) mit verschiedenen Polymerzusammensetzungen [n=3, SD _{abs}]	158
Abbildung 80: Einfluss des Weichmachers auf das Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) [n=3, SD _{abs}]	160
Abbildung 81: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) und Mikrosphären verschiedener PGV [n=3, SD _{abs}]	161
Abbildung 82: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (L $\approx 2,5 \text{ mm}$, $\varnothing \approx 2 \text{ mm}$) und Mikrosphären (< 500 μm) [n=3, SD _{abs}]	163
Abbildung 83: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den 40% arzneistoffhaltigen PLGA 75:25-Implantaten (L $\approx 2,5 \text{ mm}$, $\varnothing \approx 2 \text{ mm}$) und Mikrosphären (< 500 μm) [n=3, SD _{abs}]	163

Abbildung 84: Freisetzungsprofile des Risperidons aus den Haake MiniLab™-Mikrosphären (< 500 µm) bzw. Implantaten (L ≈ 2,5 mm, Ø ≈ 2 mm) und aus dem Risperdal™ Consta™ [n=3, SD _{abs}]	164
Abbildung 85: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Implantaten (L ≈ 2,5 mm, Ø ≈ 2 mm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD _{abs}]	165
Abbildung 86: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 425 µm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD _{abs}]	167
Abbildung 87: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 300 µm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD _{abs}]	167
Abbildung 88: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den Mikrosphären (< 180 µm) der mittels Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders extrudierten Produkte [n=3, SD _{abs}]	168
Abbildung 89: Einfluss des Arzneistoffgehaltes auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [1000-fache Vergrößerung]	172
Abbildung 90: Einfluss der Ethanolbehandlung auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [10000-fache Vergrößerung]	173
Abbildung 91: Einfluss des Weichmachers Poloxamer 188 auf die Oberflächenbeschaffenheit der gewaschenen 40% risperidonhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären [1000-fache Vergrößerung]	174
Abbildung 92: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den PD1-Mikrosphären [60% RG 755 + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD _{abs}]	175
Abbildung 93: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den PD2-Mikrosphären [50% RG 755 + 10% Poloxamer + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD _{abs}]	175
Abbildung 94: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den PD3-Mikrosphären [40% RG 755 + 60% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD _{abs}]	176
Abbildung 95: Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den PD4-Mikrosphären [[60% RG 755 + 40% RG 504] + 40% Risperidon] vor und nach dem Waschprozess [n=3, SD _{abs}]	176
Abbildung 96: Farbänderung der risperidonhaltigen Implantate nach der γ-Sterilisation	180
Abbildung 97: REM-Aufnahmen der risperidonhaltigen Mikrosphären vor und nach der γ-Sterilisation [200-fache Vergrößerung]	181

Abbildung 98: Röntgendiffraktogramme der risperidonhaltigen Produkte vor und nach der γ -Sterilisation.....	181
Abbildung 99: FTIR-Spektren der risperidonhaltigen Mikrosphären vor und nach der γ -Sterilisation.....	182
Abbildung 100: In vitro-Freisetzungsverhalten des Risperidons aus den 20% arzneistoffhaltigen Implantaten (Abmessungen $\approx 2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) vor und nach der γ -Sterilisation [$n=3$, SD_{abs}]	183
Abbildung 101: Farbänderungen der Mikrosphären nach der vierwöchigen Lagerung unter den Lagerungsbedingungen I und II	187
Abbildung 102: DSC-Verhalten der sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III.....	188
Abbildung 103: DSC-Verhalten der extrudierten PLGA 75:25-Mikrosphären (PD1) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III.....	189
Abbildung 104: DSC-Verhalten der extrudierten poloxamerhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären (PD2) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III	190
Abbildung 105: DSC-Verhalten der extrudierten PLGA 75:25-/PLGA 50:50-Mikrosphären (PD4) während der Lagerung unter den Bedingungen I, II und III	190
Abbildung 106: Röntgendiffraktogramme der sprühgetrockneten Mikrosphären (SP) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II	191
Abbildung 107: Röntgendiffraktogramme der extrudierten PLGA 75:25-Mikrosphären (PD1) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II	192
Abbildung 108: Röntgendiffraktogramme der extrudierten poloxamerhaltigen PLGA 75:25-Mikrosphären (PD2) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II	193
Abbildung 109: Röntgendiffraktogramme der extrudierten PLGA 75:25-/PLGA 50:50-Mikrosphären (PD4) während der Lagerung unter den Bedingungen I und II	194
Abbildung 110: Die dreidimensionale Bewegung des Turbula™-Schüttelmischers	203
Abbildung 111: Schematische Darstellung der Ovalrohrstrahlmühle Jet-O-Mizer 00, Fluid-Energy-Aljet	203
Abbildung 112: Schematische Darstellung der Rotorschnellmühle Pulverisette™ 14	205
Abbildung 113: Dreipunktmessungsprinzip (von oben und seitlich betrachtet)	207
Abbildung 114: Brechkraft-Messprinzip des Zwick Roell Z 2,5 Testers	208

17.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturbeispiele für die Herstellungsmethoden von PLA/PLGA-Mikropartikeln und Implantaten (Emul. Solv. Evap. → Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfung/Extraktion).....	4
Tabelle 2: Hauptanwendungsgebiete für die biologisch abbaubaren Polymere.....	7
Tabelle 3: Beispiele für die aktuellen parenteralen Depotarzneiformen im Markt, die auf den bioabbaubaren Polyestern der Milch- und Glykolsäure basieren	9
Tabelle 4: Beispiele für die Polymertypen und ihre Bezeichnungen	12
Tabelle 5: T_g - und T_m -Bereiche für einige Polymertypen der Milch- und Glykolsäure nach [92] und ihre Kristallinitätszustände nach [101]	15
Tabelle 6: Stufen-Bezeichnungen und Wertbereiche der inhärenten Viskosität, modifiziert nach [106]	17
Tabelle 7: RESOMER™-Reihe von Evonik für Medizinprodukte, modifiziert nach [106]	18
Tabelle 8: RESOMER™-Reihe von Evonik für kontrollierte Freisetzung, modifiziert nach [106] ...	19
Tabelle 9: Ergebnisse der Stressbehandlungen von Paliperidon nach [146]	33
Tabelle 10: Ergebnisse der Stressbehandlungen von Risperidon nach [170]	34
Tabelle 11: Retentionszeiten des Risperidons und der bekannten Verunreinigungen sowie des vorgeschlagenen thermischen/photolytischen Degradationsproduktes nach [169]	45
Tabelle 12: Ermittelte Retentionszeiten der detektierten Abbauprodukte bei beiden Stressmethoden	48
Tabelle 13: Strukturformel der vermuteten Abbauprodukte des Risperidons in beiden Stressmethoden	49
Tabelle 14: Literatur-Beispiele für die verwendeten Parameter bei der Sprühtrocknung von PLA/PLGA.....	59
Tabelle 15: Parametervarianten für die Sprühtrocknung von Lösungen aus PLGA 75:25 in DCM (n=1 für jede Parameterkombination innerhalb einer Variante).....	63
Tabelle 16: Zusammensetzungen und Ziele der durch die Schmelztechnik hergestellten festen Suspensionen	79
Tabelle 17: Ergebnisse der QICPIC-Bildanalyse der gesiebten Mahlprodukte (n=1)	84
Tabelle 18: Die mittels Haake MiniLab™-Extruder hergestellten risperidonhaltigen Implantate und die jeweiligen Prozessparameter (n=2)	102

Tabelle 19: Verwendete Temperaturvarianten der Zonentemperaturen bei der Extrusion mit dem Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruder	108
Tabelle 20: Verwendete Extrusionsparameter bei der Extrusion von PLGA 75:25 und Poloxamer-PLGA 75:25-Mischung mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders	109
Tabelle 21: Zusammensetzungen der risperidonhaltigen Polymermischungen und die gesetzten Parameter für ihre Extrusion mittels des Thermo Scientific™ Pharma 11-Extruders.....	116
Tabelle 22: Die mit der HPLC ermittelten Verunreinigungen in den untersuchten Produkten...	136
Tabelle 23: Ausgewählte Lagerungsbedingungen in den Klimaschränken	185
Tabelle 24: Die mit der HPLC ermittelten Degradationen/Interaktionen des Risperidons in den gelagerten Mikrosphären (n=1)	195

17.4. Abkürzungen und Symbole

DCM	Dichlormethan
DMA	Dynamisch-Mechanische Analyse
DSC	Differenzkalorimetrie
EA	Ethylacetat
Emul. Solv. Evap.	Emulsion-Lösungsmittel-Verdampfung/Extraktion
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HTC	Hochtemperaturzelle der Röntgendiffraktometrie
L	Länge
n	Messwiederholung
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
∅	Durchmesser
PEG	Polyethylenglykol
PGV	Partikelgrößenverteilung
Ph.Eur.	Europäische Arzneibuch
PLA	Poly-D,L-Laktid
PLGA	Poly-D,L-Laktid-co-Glykolid
QICPIC	Dynamische Bildanalyse
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RT	Raumtemperatur
RZ	Retentionszeit
SD _{abs}	Standardabweichung (absolut)
T _g	Glasübergangsbereich
T _m	Schmelztemperatur
X ₅₀	50% des Gesamtvolumens an vermessenen Partikeln
XRPD	Röntgendiffraktometrie

17.5. Einheiten

h	Stunde
Hz	Hertz
K	Kalvin
KGy	Kilogray (1 Gy = 1 J/kg)
N	Normaldruck
s	Sekunde
U/min	Umdrehung pro Minute

18. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. A. Agnihotri, N. N. Mallikarjuna und T. M. Aminabhavi, „Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery,“ *Journal of controlled release*, Bd. 100, Nr. 1, p. 5–28, 2004.
- [2] T. M. Allen und P. R. Cullis, „Drug delivery systems: entering the mainstream,“ *Science*, Bd. 303, pp. 1818-1822, 2004.
- [3] T. M. Aminabhavi, K. S. Soppimath, A. R. Kulkarni und W. E. Rudzinski, „Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices,“ *Journal of Controlled Release* 70, Bd. 70, Nr. 1-2, p. 1–20, 2001.
- [4] C. Roney, P. Kulkarni, V. Arora, P. Antich, F. Bonte, A. Wu und et al., „Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer's disease,“ *Journal of controlled release*, Bd. 108, Nr. 2-3, p. 193–214, 2005.
- [5] R. K. Verma und S. Garg, „Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions,“ *Pharmaceutical Technology On-Line*, Bd. 25, Nr. 2, p. 1–14, 2001.
- [6] Y. Zhang, H. F. Chan und K. W. Leong, „Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future,“ *Advanced Drug Delivery Reviews*, Bd. 65, Nr. 1, p. 104–120, 2013.
- [7] Z. X. Su, F. Sun, Y. Shi, C. Jiang, Q. Meng, L. Teng und et al., „Effects of Formulation Parameters on Encapsulation Efficiency and Release Behavior of Risperidone Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microsphere,“ *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* , Bd. 57, Nr. 11, p. 1251–1256, 2009.
- [8] N. H. Bhanji, G. Chouinard und H. C. Margolese, „A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia,“ *European Neuropsychopharmacology*, Bd. 14, Nr. 2, p. 87–

92, 2004.

- [9] Z. X. Su, Y. N. Shi, L. S. Teng, X. Li, L. X. Wang, Q. F. Meng und et al., „Biodegradable poly (D, L-lactide-co-glycolide) (PLGA) microspheres for sustained release of risperidone: Zero-order release formulation,“ *Pharmaceutical development and technology*, Bd. 16, Nr. 4, p. 377–384, 2011.
- [10] A. Rawat, U. Bhardwaj und D. J. Burgess, „Comparison of in vitro-in vivo release of Risperdal™ Consta™ microspheres,“ *International Journal of Pharmaceutics* 434, Bd. 434, Nr. 1-2, p. 115–121, 2012.
- [11] R. Tavcar, M. Z. Dernovsek und V. Zvan, „Choosing antipsychotic maintenance therapy - a naturalistic study,“ *Pharmacopsychiatry*, Bd. 33, Nr. 2, p. 66–71, 2000.
- [12] M. Eerdeken, I. van Hove, B. Remmerie und E. Mannaert, „Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia,“ *Schizophrenia research*, Bd. 70, Nr. 1, p. 91–100, 2004.
- [13] L. Ereshefsky, S. R. Saklad, M. W. Jann, C. M. Davis, A. Richards und D. R. Seidel, „Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches,“ *Journal of Clinical Psychiatry*, Bd. 45, p. 50– 95, 1984.
- [14] L. Zhang, D. Pornpattananangku, C. M. Hu und C. M. Huang, „Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery,“ *Current Medicinal Chemistry*, Bd. 17, p. 585–594, 2010.
- [15] S. Gungor, A. Okyar, S. Erturk-Toker, G. Baktir und Y. Ozsoy, „Ondansetron-loaded biodegradable microspheres as a nasal sustained delivery system: in vitro/in vivo studies,“ *Pharmaceutical development and technology*, Bd. 15, Nr. 3, p. 258–265, 2010.
- [16] U. Seju, A. Kumar und K. K. Sawant, „Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: in vitro and in vivo studies,“ *Acta*

biomaterialia, Bd. 7, Nr. 12, p. 4169–4176, 2011.

- [17] F. Pavanetto, B. Conti, I. Genta und P. Giunchedi, „Solvent evaporation, solvent extraction and spray drying for polylactide microsphere preparation,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 84, Nr. 2, p. 151–159, 1992.
- [18] B. W. Wagenaar und B. W. Mueller, „Piroxicam release from spray-dried biodegradable microspheres,“ *Biomaterials 15*, Bd. 15, Nr. 1, p. 49–54, 1994.
- [19] S. Takada, T. Kurokawa, K. Miyazaki, S. Iwasa und Y. Ogawa, „Utilization of an amorphous form of a water-soluble GPIIb/IIIa antagonist for controlled release from biodegradable microspheres,“ *Pharmaceutical Research*, Bd. 14, Nr. 9, pp. 1146–1150, 1997.
- [20] D. F. Bain, D. L. Munday und A. Smith, „Solvent influence on spray-dried biodegradable microspheres,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 16, Nr. 4, p. 453–474, 1999.
- [21] M. J. Blanco-Príeto, K. Besseghir, P. Orsolini, F. Heimgartner, C. Deuschel, H. P. Merkle und et al., „Importance of the test medium for the release kinetics of a somatostatin analogue from poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 184, p. 243–250, 1999.
- [22] M. J. Blanco-Príeto, K. Besseghir, O. Zerbe, D. Andris, P. Orsolini, F. Heimgartner und et al., „In vitro and in vivo evaluation of a somatostatin analogue released from PLGA microspheres,“ *Journal of Controlled Release 67 (1)*, Bd. 67, Nr. 1, p. 19–28, 2000.
- [23] F. J. Wang und C. H. Wang, „Sustained release of etanidazole from spray dried microspheres prepared by non-halogenated solvents,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 81, Nr. 3, p. 263–280, 2002.
- [24] C. S. Chaw, C. W. Tan, Y. Y. Yang, L. Wang und S. Moochhala, „Design of physostigmine-loaded polymeric microparticles for pretreatment against exposure to organophosphate agents,“ *Biomaterials*, Bd. 24, Nr. 7, p. 1271–1277, 2003.

- [25] S. De und D. H. Robinson, „Particle size and temperature effect on the physical stability of PLGA nanospheres and microspheres containing Bodipy,“ *AAPS PharmSciTech*, Bd. 5, Nr. 4, p. 1–7, 2004.
- [26] R. R. Dubey und R. H. Parikh, „Studies of PLGA microspheres,“ *Pharmaceutical Technology Europe*, Bd. 16, pp. 23-34, 2004.
- [27] R. A. Graves, S. Pamujula, R. Moiseyev, T. Freeman, L. A. Bostanian und T. K. Mandal, „Effect of different ratios of high and low molecular weight PLGA blend on the characteristics of pentamidine microcapsules,“ *International Journal of Pharmaceutics* 270, Bd. 270, Nr. 1-2, p. 251–262, 2004.
- [28] P. A. Rivera, M. C. Martinez-Oharriz, M. Rubio, J. M. Irache und S. Espuelas, „Fluconazole encapsulation in PLGA microspheres by spray-drying,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 21, Nr. 2, p. 203–211, 2004.
- [29] M. D. Blanco, R. L. Sastre, C. Teijon, R. Olmo und J. M. Teijon, „5-Fluorouracil-loaded microspheres prepared by spray-drying poly (D,L-lactide) and poly (lactide-co-glycolide) polymers: characterization and drug release,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 22, Nr. 6, p. 671–682, 2005.
- [30] Y. Cirpanli, N. Unlu, S. Calis und A. A. Hincal, „Formulation and in-vitro characterization of retinoic acid loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 22, Nr. 8, p. 877–889, 2005.
- [31] J. Siepmann, K. Elkharraz, F. Siepmann und D. Klose, „How autocatalysis accelerates drug release from PLGA-based microparticles: a quantitative treatment,“ *Biomacromolecules*, Bd. 6, Nr. 4, p. 2312–2319, 2005.
- [32] D. F. Chu, X. Q. Fu, W. H. Liu, K. Liu und Y. X. Li, „Pharmacokinetics and in vitro and in vivo correlation of huperzine A loaded poly (lactic-co-glycolic acid) microspheres in dogs,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 325, Nr. 1-2, p. 116–123, 2006.

- [33] P. Viitanen, E. Suokas, P. Tormala und N. Ashammakhi, „Release of diclofenac sodium from polylactide-co-glycolide 80/20 rods,“ *Journal of materials science. Materials in medicine*, Bd. 17, Nr. 12, p. 1267–1274, 2006.
- [34] M. M. Arnold, E. M. Gorman, L. J. Schieber, E. J. Munson und C. Berkland, „NanoCipro encapsulation in monodisperse large porous PLGA microparticles,“ *Journal of controlled release*, Bd. 121, Nr. 1-2, p. 100–109, 2007.
- [35] J. H. Park, S. O. Choi, R. Kamath, Y. K. Yoon, M. G. Allen und M. R. Prausnitz, „Polymer particle-based micromolding to fabricate novel microstructures,“ *Biomedical microdevices*, Bd. 9, Nr. 2, p. 223–234, 2007.
- [36] H. Tang, N. Xu, J. Meng, C. Wang, S. F. Nie und W. S. Pan, „Application of a novel approach to prepare biodegradable polylactic-co-glycolic acid microspheres: Surface liquid spraying,“ *The Pharmaceutical Society of Japan, Yakugaku Zasshi*, Bd. 127, Nr. 11, p. 1851–1862, 2007.
- [37] B. S. Zolnik und D. J. Burgess, „Effect of acidic pH on PLGA microsphere degradation and release,“ *Journal of controlled release*, Bd. 122, Nr. 3, p. 338–344, 2007.
- [38] I. Coowanitwong, V. Arya, P. Kulvanich und G. Hochhaus, „Slow release formulations of inhaled rifampin,“ *The AAPS journal*, Bd. 10, Nr. 2, p. 342–348, 2008.
- [39] K. G. H. Desai, S. R. Mallery und S. P. Schwendeman, „Formulation and characterization of injectable poly (DL-lactide-co-glycolide) implants loaded with N-acetylcysteine, a MMP inhibitor,“ *Pharmaceutical research*, Bd. 25, Nr. 3, p. 586–597, 2008.
- [40] S. Guerrero, E. Muniz, C. Teijon, R. Olmo, J. M. Teijon und M. D. Blanco, „Ketotifen-loaded microspheres prepared by spray-drying poly (D,L-lactide) and poly (D,L-lactide-co-glycolide) polymers: characterization and in vivo evaluation,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 97, Nr. 8, p. 3153–3169, 2008.

- [41] H. Mok und T. G. Park, „Water-free microencapsulation of proteins within PLGA microparticles by spray drying using PEG-assisted protein solubilization technique in organic solvent,“ *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, Bd. 70, Nr. 1, p. 137–144, 2008.
- [42] C. Rabin, Y. Liang, R. S. Ehrlichman, A. Budhian, K. L. Metzger, C. Majewski-Tiedeken und et al., „In vitro and in vivo demonstration of risperidone implants in mice,“ *Schizophrenia research*, Bd. 98, Nr. 1-3, p. 66–78, 2008.
- [43] M. S. Muthu, M. K. Rawat, A. Mishra und S. Singh, „PLGA nanoparticle formulations of risperidone: preparation and neuropharmacological evaluation,“ *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, Bd. 5, Nr. 3, p. 323–333, 2009.
- [44] A. A. da Silva-Junior, J. R. d. Matos, T. P. Formariz, G. Rossanezi, M. V. Scarpa und E. S. T. do Egito, „Thermal behavior and stability of biodegradable spray-dried microparticles containing triamcinolone,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 368, Nr. 1-2, p. 45–55, 2009.
- [45] H. J. Yen, C. S. Tseng, S. H. Hsu und C. L. Tsai, „Evaluation of chondrocyte growth in the highly porous scaffolds made by fused deposition manufacturing (FDM) filled with type II collagen,“ *Biomedical microdevices*, Bd. 11, Nr. 3, p. 615–624, 2009.
- [46] G. Acharya, C. S. Shin, K. Vedantham, M. McDermott, T. Rish, K. Hansen und et al., „A study of drug release from homogeneous PLGA microstructures,“ *Journal of controlled release*, Bd. 146, Nr. 2, p. 201–206, 2010.
- [47] L. C. Amann, M. J. Gandai, R. Lin, Y. Liang und S. J. Siegel, „In vitro-in vivo correlations of scalable PLGA-risperidone implants for the treatment of schizophrenia,“ *Pharmaceutical research*, Bd. 27, Nr. 8, p. 1730–1737, 2010.
- [48] Z. Ghalanbor, M. Korber und R. Bodmeier, „Improved lysozyme stability and release properties of poly (lactide-co-glycolide) implants prepared by hot-melt extrusion,“

Pharmaceutical research , Bd. 27, Nr. 2, p. 371–379, 2010.

- [49] H. Gupta, M. Aqil, R. K. Khar, A. Ali, A. Bhatnagar und G. Mittal, „Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery,“ *Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine*, Bd. 6, Nr. 2, p. 324–333, 2010.
- [50] G. K. Jain, S. A. Pathan, S. Akhter, N. Ahmad, N. Jain, S. Talegaonkar und et al., „Mechanistic study of hydrolytic erosion and drug release behaviour of PLGA nanoparticles. Influence of chitosan,“ *Polymer Degradation and Stability*, Bd. 95, Nr. 12, p. 2360–2366, 2010.
- [51] J. Q. Li, S. L. Wang, F. Xu, Z. Y. Liu und R. Li, „Therapeutic effectiveness of slow-release PLGA-Oxaliplatin microsphere on human colorectal tumor-bearing mice,“ *Anti-Cancer Drugs*, Bd. 21, Nr. 6, p. 600–608, 2010.
- [52] A. Schoubben, P. Blasi, S. Giovagnoli, M. Ricci und C. Rossi, „Simple and scalable method for peptide inhalable powder production,“ *European journal of pharmaceutical sciences*, Bd. 39, Nr. 1-3, p. 53–58, 2010.
- [53] F. Sun, C. Sui, L. Teng, X. Liu, L. Teng, Q. Meng und et al., „Studies on the preparation, characterization and pharmacological evaluation of tolterodine PLGA microspheres,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 397, Nr. 1-2, p. 44–49, 2010.
- [54] G. W. Tang, Y. F. Yang, A. P. Sun, T. T. Song, Y. H. Zhao, X. B. Yuan und et al., „Controlled release of dexamethasone from porous PLGA scaffolds under cyclic loading,“ *Science China Chemistry* , Bd. 53, Nr. 3, p. 594–598, 2010.
- [55] G. Wei, L. Jin, L. Xu, Y. Liu und W. Lu, „Preparation, characterization and in vivo pharmacodynamic evaluation of thymopentin loaded poly (lactide acid)/poly (lactide-co-glycolide acid) implants,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 398, Nr. 1-2, p. 123–129, 2010.

- [56] Z. Hu, Y. Liu, W. Yuan, F. Wu, J. Su und T. Jin, „Effect of bases with different solubility on the release behavior of risperidone loaded PLGA microspheres,“ *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, Bd. 86, Nr. 1, p. 206–211, 2011.
- [57] R. C. Mundargi, V. Rangaswamy und T. M. Aminabhavi, „Spray drying technique to produce controlled release formulations of zidovudine-an anti-HIV drug,“ *Journal of Applied Polymer Science*, Bd. 122, Nr. 4, p. 2244–2251, 2011.
- [58] A. Rawat, E. Stippler, V. P. Shah und D. J. Burgess, „Validation of USP apparatus 4 method for microsphere in vitro release testing using Risperdal™ Consta™,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 420, Nr. 2, p. 198–205, 2011.
- [59] C. Delplace, F. Kreye, D. Klose, F. Danede, M. Descamps, J. Siepmann und et al., „Impact of the experimental conditions on drug release from parenteral depot systems: From negligible to significant.,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 432, Nr. 1-2, p. 11–22, 2012.
- [60] F. Selmin, P. Blasi und P. P. DeLuca, „Accelerated polymer biodegradation of risperidone poly (D, L-lactide-co-glycolide) microspheres,“ *AAPS PharmSciTech*, Bd. 13, Nr. 4, p. 1465–1472, 2012.
- [61] K. Vay, W. Friess und S. Scheler, „ A detailed view of microparticle formation by in-process monitoring of the glass transition temperature,“ *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, Bd. 81, Nr. 2, p. 399–408, 2012.
- [62] S. D'Souza, J. Faraj und P. DeLuca, „Microsphere delivery of Risperidone as an alternative to combination therapy,“ *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, Bd. 85, p. 631–639, 2013.
- [63] X. Zhang, G. Chen, L. Wen, F. Yang, A. Shao, X. Li und et al., „Novel multiple agents loaded PLGA nanoparticles for brain delivery via inner ear administration: in vitro and in vivo evaluation,“ *European journal of pharmaceutical sciences*, Bd. 48, Nr. 4-5, p. 595–603,

2013.

- [64] C. H. Lee, S. H. Chang, Y. H. Lin, S. J. Liu, C. J. Wang, M. Y. Hsu und et al., „Acceleration of re-endothelialization and inhibition of neointimal formation using hybrid biodegradable nanofibrous rosuvastatin-loaded stents,“ *Biomaterials*, Bd. 35, Nr. 15, p. 4417–4427, 2014.
- [65] S. Scheler, „The polymer free volume as a controlling factor for drug release from poly (lactide-co-glycolide) microspheres,“ *Journal of Applied Polymer Science*, DOI: 10.1002/APP.39740, p. 1–13, 2014.
- [66] C. Zhang, J. Chen, C. Feng, X. Shao, Q. Liu, Q. Zhang und et al., „Intranasal nanoparticles of basic fibroblast growth factor for brain delivery to treat Alzheimer's disease,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 461, Nr. 1-2, p. 192–202, 2014.
- [67] J. P. Kitchell und D. L. Wise, „Poly (lactic/glycolic acid) biodegradable drug-polymer matrix systems,“ *Methods in Enzymology*, Bd. 112, p. 436–448, 1985.
- [68] L. H. Meredith und M. L. Anthony, „Nanomaterials Handbook: Nanoparticles for Drug Delivery,“ *Taylor & Francis Group, LLC*, 2006.
- [69] L. Claes und A. Ignatius, „Entwicklung neuer biodegradabler Implantate,“ *Der Chirurg*, Bd. 73, Nr. 10, p. 990–996, 2002.
- [70] A. A. Ignatius und L. E. Claes, „In vitro biocompatibility of bioresorbable polymers: poly (L,DL-lactide) and poly (L-lactide-co- glycolide),“ *Biomaterials*, Bd. 17, Nr. 8, p. 831–839, 1996.
- [71] C. Chemtob, T. Assimacopoulos und J. C. Chaumeil, „Preparation and Characteristics of Gelatin Microspheres,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 14, Nr. 10, p. 1359–1374, 1988.
- [72] B. Conte, P. Giunchedi und U. Conte, „Cellulose microparticles in drug delivery,“ *S.T.P. pharma sciences*, Bd. 7, p. 331–342, 1997.

- [73] C. Damge, H. Vranckx, P. Balschmidt und P. Couvreur, „Poly (alkyl cyanoacrylate) nanospheres for oral administration of insulin,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 86, p. 1403–1409, 1997.
- [74] K. Paakinaho, H. Heino, J. Vaisanen, P. Tormala und M. Kellomaki, „Effects of lactide monomer on the hydrolytic degradation of poly (lactide-co-glycolide) 85L/15G,“ *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, Bd. 4, Nr. 7, p. 1283–1290, 2011.
- [75] I. Bala, S. Hariharan und M. Ravi Kumar, „PLGA nanoparticles in drug delivery: the state of the art,“ *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Bd. 21, p. 387–422, 2004.
- [76] B. Bittner, B. Ronneberger, R. Zange, C. Volland, J. M. Anderson und T. Kissel, „Bovine serum albumin loaded poly (lactide-co-glycolide) microspheres: the influence of polymer purity on particle characteristics,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 15, Nr. 4, p. 495–514, 1998.
- [77] K. G. Carrasquillo, A. M. Stanley, J. C. Aponte-Carro, P. d. Jesús, H. R. Costantino, C. J. Bosques und et al., „Non-aqueous encapsulation of excipient-stabilized spray-freeze dried BSA into poly (lactide-co-glycolide) microspheres results in release of native protein,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 76, Nr. 3, p. 199–208, 2001.
- [78] P. Johansen, Y. Men, R. Audran, G. Corradin, H. P. Merkle und B. Gander, „Improving stability and release kinetics of microencapsulated tetanus toxoid by co-encapsulation of additives,“ *Pharmaceutical research*, Bd. 15, p. 1103–1110, 1998.
- [79] M. N. V. Ravi Kumar, U. Bakowsky und C. M. Lehr, „Preparation and characterization of cationic PLGA nanospheres as DNA carriers,“ *Biomaterials*, Bd. 25, Nr. 10, p. 1771–1777, 2004.
- [80] N. Clarke, K. O'connor und Z. Ramtoola, „Influence of Formulation Variables on the Morphology of Biodegradable Microparticles Prepared by Spray Drying,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 24, Nr. 2, pp. 169-174, 1998.

- [81] S. Kempe und K. Mader, „In situ forming implants - an attractive formulation principle for parenteral depot formulations,“ *Journal of controlled release*, Bd. 161, Nr. 2, p. 668–679, 2012.
- [82] Y. Lu, M. Sturek und K. Park, „Microparticles produced by the hydrogel template method for sustained drug delivery,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 461, Nr. 1-2, p. 258–269, 2014.
- [83] K. M. Stridsberg, „Controlled Ring-Opening Polymerization: Polymers with designed Macromolecular Architecture,“ *Department of Polymer Technology, Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden*, 2000.
- [84] R. Dorati, I. Genta, C. Colonna, T. Modena, F. Pavanetto, P. Perugini und et al., „Investigation of the degradation behaviour of poly (ethylene glycol-co-d,l-lactide) copolymer,“ *Polymer Degradation and Stability*, Bd. 92, Nr. 9, p. 1660–1668, 2007.
- [85] S. D. Allison, „Analysis of initial burst in PLGA microparticles,“ *Expert Opin. Drug Deliv.*, Bd. 5, Nr. 6, p. 615–628, 2008.
- [86] P. M. Budd, N. B. McKeown und F. D., „Free volume and intrinsic microporosity in polymers,“ *J. Mater. Chem.*, Bd. 15, p. 1977–1986, 2005.
- [87] R. Mank, G. Rafler und B. Nerlich, „Parenterale Depotarzneiformen auf der Basis von biologisch abbaubaren Polymeren,“ *Pharmazie*, Bd. 46, 1991.
- [88] D. L. Wise, T. D. Fellmann, J. E. Sanderson und R. L. Wentworth, „Drug Carriers in Biology and Medicine,“ *Academic Press*, p. 237, 1979.
- [89] H. R. Kricheldorf, C. Boettcher und K. U. Tonnes, „Polylactones: 23. Polymerization of racemic and meso D,L-lactide with various organotin catalysts stereochemical aspects,“ *Polymer*, Bd. 33, p. 2817–2824, 1992.
- [90] A. Kowalski, A. Duda und S. Penczek, „Mechanism of Cyclic Ester Polymerization Initiated

- with Tin(II) Octoate. 2. Macromolecules Fitted with Tin(II) Alkoxide Species Observed Directly in MALDI-TOF Spectra," *Macromolecules*, Bd. 33, Nr. 3, p. 689-695, 2000.
- [91] R. C. Mundargi, V. R. Babu, V. Rangaswamy, P. Patel und T. M. Aminabhavi, „Nano/micro technologies for delivering macromolecular therapeutics using poly (D,L-lactide-co-glycolide) and its derivatives," *Journal of controlled release*, Bd. 125, Nr. 3, p. 193-209, 2008.
- [92] G. Nykamp, „Herstellung und Charakterisierung neuer Blockcopolymeren auf Polylaktid- und Polyglykolid-Basis und ihr Einsatz zur Herstellung von Mikropartikeln," *Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Christian-Albrechts-Universität, Kiel*, 2004.
- [93] C. Witt, K. Maeder und T. Kissel, „The degradation, swelling and erosion properties of biodegradable implants prepared by extrusion or compression moulding of poly (lactide-co-glycolide) and ABA triblock copolymers," *Biomaterials*, Bd. 21, Nr. 9, p. 931-938, 2000.
- [94] J. C. Middleton und A. J. Tipton, „Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices," *Biomaterials*, Bd. 21, Nr. 23, p. 2335-2346, 2000.
- [95] G. Rafler, J. Dahmann und K. Wiener, „Biologically degradable polymers. 1st Comm. Relationships between viscosity and molecular weight of poly (D,L-lactide) and poly (lactide(50)-co-glycolide(50))," *Acta Polymerica*, Bd. 41, Nr. 6, pp. 328-333, 1990.
- [96] B. Tieke, „Makromolekulare Chemie. Eine Einführung, 3. Auflage," *Wiley-VCH, Weinheim*, 2014.
- [97] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer und K. M. Shakesheff, „Polymeric systems for controlled drug release," *Chem. Rev.*, Bd. 99, p. 3181-3198, 1999.
- [98] X. S. Wu und N. Wang, „Synthesis, characterization, biodegradation, and drug delivery application of biodegradable lactic/glycolic acid polymers. Part II: Biodegradation," *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, Bd. 12, p. 21-34, 2001.

- [99] „Viskositätsmessung von Polyamid, ein Leitfaden,“ *SI Analytics GmbH, Xylem, Inc. Version 120301 D*, Bd. Inc. Version 120301 D, 2012.
- [100] D. Cohn, H. Younes und G. Marom, „Amorphous and crystalline morphologies in glycolic acid and lactic acid polymers,“ *Polymer*, Bd. 28, Nr. 12, pp. 2018-2022, 1987.
- [101] H. K. Makadia und S. J. Siegel, „Poly Lactic-co-Glycolic Acid (PLGA) as Biodegradable Controlled Drug Delivery Carrier,“ *Polymers*, Bd. 3, Nr. 3, p. 1377–1397, 2011.
- [102] Y. H. An, S. K. Woolf und R. J. Friedman, „Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices,“ *Biomaterials*, Bd. 21, Nr. 24, p. 2635–2652, 2000.
- [103] G. O. Hofmann, „Biodegradable implants in orthopaedic surgery - A review on the state-of-the-art,“ *Clinical Materials 10*, Bd. 10, Nr. 1-2, p. 75–80, 1992.
- [104] G. O. Hofmann, „Biodegradable implants in traumatology: a review on the state-of-the-art,“ *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, Bd. 114, p. 123–132, 1995.
- [105] B. Wagenaar, „Herstellung und Charakterisierung von sprühgetrockneten Mikropartikeln aus biologisch abbaubaren Polymeren,“ *Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät. Christian-Albrechts-Universität, Kiel*, 1993.
- [106] „RESOMER™ product brochure,“ *Evonik Nutrition and Care GmbH*, 2017.
- [107] C. Wischke und S. P. Schwendeman, „Principles of encapsulating hydrophobic drugs in PLA/PLGA microparticles,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 364, Nr. 2, p. 298–327, 2008.
- [108] C. Albayrak, „Induced phase transition method for the production of microparticles containing hydrophobic active agents“. US Patent 6,899,898, 2005.
- [109] M. N. Vrancken und D. A. Claeys, „Process for encapsulating water and compounds in aqueous phase by extraction.“. US Patent 3,523,907, 1970.

- [110] J. Herrmann und R. Bodmeier, „Biodegradable, somatostatin acetate containing microspheres prepared by various aqueous and non-aqueous solvent evaporation methods,“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Bd. 45, Nr. 1, p. 75–82, 1998.
- [111] R. Jalil und J. R. Nixon, „Microencapsulation using poly (L-lactic acid) II: Preparative variables affecting microcapsule properties,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 7, Nr. 1, p. 25–39, 1990.
- [112] W. T. Leach, D. T. Simpson, T. N. Val, Z. Yu, K. T. Lim, E. J. Park und et al., „Encapsulation of protein nanoparticles into uniform-sized microspheres formed in a spinning oil film,“ *AAPS PharmSciTech*, Bd. 6, Nr. 4, pp. 605-617, 2005.
- [113] K. G. Janoria und A. K. Mitra, „Effect of lactide/glycolide ratio on the in vitro release of ganciclovir and its lipophilic prodrug (GCV-monobutyrate) from PLGA microspheres,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 338 , Nr. 1-2, p. 133–141, 2007.
- [114] R. Herrero-Vanell, L. Ramirez, A. Fernandez-Carballido und M. F. Refojo, „Biodegradable PLGA microspheres loaded with ganciclovir for intraocular administration. Encapsulation technique, in vitro release profiles, and sterilization process,“ *Pharmaceutical research*, Bd. 17, p. 1323–1328, 2000.
- [115] J. S. Kent, L. M. Sanders, D. H. Lewis und T. R. Tice, „Microencapsulation of water soluble polypeptides“. European Patent 52 510, 1986.
- [116] M. Iqbal, N. Zafar, H. Fessi und A. Elaissari, „Double emulsion solvent evaporation techniques used for drug encapsulation,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 496, Nr. 2, p. 173–190, 2015.
- [117] S. Heo, M. Lee, S. Lee und H. Sah, „Investigation on structural integrity of PLGA during ammonolysis-based microencapsulation process,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 419, Nr. 1-2, p. 60–70, 2011.

- [118] H. Sah und B. J. Lee, „Development of new microencapsulation techniques useful for the preparation of PLGA microspheres,“ *Macromolecular Rapid Communications*, Bd. 27, p. 1845–1851, 2006.
- [119] Z. Zhang, D. W. Grijpma und J. Feijen, „Poly (trimethylene carbonate) and monomethoxy poly (ethylene glycol)-block-poly (trimethylene carbonate) nanoparticles for the controlled release of dexamethasone,“ *Journal of controlled release*, Bd. 111, Nr. 3, p. 263–270, 2006.
- [120] J. R. Williams, A. A. Clifford und S. H. R. Al-Saidi, „Supercritical Fluids and Their Applications in Biotechnology and Related Areas,“ *Molecular Biotechnology*, Bd. 22, Nr. 3, p. 263–286, 2002.
- [121] K. Johnson, „Preparation of peptide and protein powders for inhalation,“ *Advanced Drug Delivery Reviews*, Bd. 26, Nr. 1, p. 3–15, 1997.
- [122] J. H. Kim, T. E. Paxton und D. L. Tomasko, „Microencapsulation of naproxen using rapid expansion of supercritical solutions,“ *Biotechnology Progress*, Bd. 12, p. 650–661, 1996.
- [123] J. Bleich, P. Kleinebudde und B. W. Mueller, „Influence of gas density and pressure on microparticles produced with the ASES process,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 106, Nr. 1, p. 77–84, 1994.
- [124] J. Bleich und B. W. Mueller, „Production of drug loaded microparticles by the use of supercritical gases with the aerosol solvent extraction system (ASES) process,“ *Journal of microencapsulation*, Bd. 13, Nr. 2, p. 131–139, 1996.
- [125] G. Pilcer und K. Amighi, „Formulation strategy and use of excipients in pulmonary drug delivery,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 392, Nr. 1-2, p. 1–19, 2010.
- [126] J. K. Michael, „ Spray drying and spray congealing of pharmaceuticals,“ *Encyclopedia of pharmaceutical technology 14*. NY: Marcel Dekker, pp. 207-221, 1993.

- [127] R. P. Patel, M. P. Patel und A. M. Suthar, „Spray drying technology: an overview,“ *Indian Journal of Science and Technology*, Bd. 2, Nr. 10, p. 44–47, 2009.
- [128] P. Vidgren, M. Vidgren, J. Arppe, T. Hakuli, E. Laine und P. Paronen, „In vitro evaluation of spray-dried mucoadhesive microspheres for nasal administration,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 18, Nr. 5, p. 581–597, 1992.
- [129] „PAT and QbD Implementation in the Pharmaceutical Industry,“ *Malvern Instruments GmbH. Article ID: 10770*, 2014.
- [130] C. Crowe, M. Sommerfeld und Y. Tsuji, „Multiphase Flows with Droplets and Particles,“ *CRC Press: LLC*, 1998.
- [131] D. B. Southwell, T. A. G. Langrish und D. F. Fletcher, „Use of Computational Fluid Dynamics Techniques to Assess Design Alternatives for the Plenum Chamber of a Small Spray Dryer,“ *Drying Technology*, Bd. 19, Nr. 2, p. 257–268, 2001.
- [132] A. Chenite und A. Selmani, „Method for preparation of polymer microparticles free of organic solvent traces“. US Patent 5,858,531, 1999.
- [133] G. A. Boswell und R. M. Scribner, „Polylactide-drug mixture“. US Patent 3,773,919, 1973.
- [134] G. Nykamp, U. Carstensen und B. W. Mueller, „Jet milling - a new technique for microparticle preparation,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 242, Nr. 1-2, p. 79–86, 2002.
- [135] A. Smith und I. M. Hunnyball, „Evaluation of poly(lactic acid) as a biodegradable drug delivery system,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 30, p. 215–220, 1986.
- [136] Z. Ghalanbor, M. Korber und R. Bodmeier, „Protein release from poly (lactide-co-glycolide) implants prepared by hot-melt extrusion: thioester formation as a reason for incomplete release,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 438, Nr. 1-2, p. 302–306, 2012.

- [137] A. Dreiblatt, „Process design,“ in *I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (editors): Pharmaceutical extrusion technology 133*, New York, Marcel Dekker, 2003, p. 153–169.
- [138] J. W. McGinity, F. Zhang, J. Koleng und M. Repka, „Hot-melt extrusion as a pharmaceutical process,“ *American Pharmaceutical Review*, Bd. 4, p. 25–37, 2001.
- [139] H. Patil, R. V. Tiwari und M. A. Repka, „Hot-Melt Extrusion: from Theory to Application in Pharmaceutical Formulation,“ *AAPS PharmSciTech*, Bd. 17, Nr. 1, p. 20–42, 2016.
- [140] M. Charlie, „Continous mixing of solid dosage forms via hotmelt extrusion,“ *Pharmaceutical Technology : .*, Bd. 32, Nr. 10, p. 76–86, 2008.
- [141] F. Krier, J. Mantanus, P. Y. Sacre, P. F. Chavez, J. Thiry, A. Pestieau und et al., „PAT tools for the control of co-extrusion implants manufacturing process,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 458, Nr. 1, p. 15–24, 2013.
- [142] M. A. Repka, S. K. Battu, S. B. Upadhye, S. Thumma, M. M. Crowley, F. Zhang und et al., „Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: Part II,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 33, Nr. 10, p. 1043–1057, 2007.
- [143] P. R. Wahl, D. Treffer, S. Mohr, E. Roblegg, G. Koscher und J. G. Khinast, „Inline monitoring and a PAT strategy for pharmaceutical hot melt extrusion,“ *International Journal of Pharmaceutics* , Bd. 455, Nr. 1-2, p. 159–168, 2013.
- [144] T. Zhou, H. Lewis, R. E. Foster und S. P. Schwendeman, „Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 55, Nr. 2-3, p. 281–295, 1998.
- [145] M. Maniruzzaman, J. S. Boateng, M. J. Snowden und D. Douroumis, „A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products,“ *ISRN pharmaceutic*, pp. 1-9, ID article 436763, 2012.
- [146] S. A. Jadhav, S. B. Landge, P. M. Choudhari, P. V. Solanki, S. R. Bembalkar und V. T.

- Mathad, „Stress Degradation Behavior of Paliperidone, an Antipsychotic Drug, and Development of Suitable Stability-Indicating RP-LC Method,“ *Chromatography Research International*, Nr. 1-2, p. 1–10, 2011.
- [147] S. D. Sawant und V. U. Barge, „Identification and characterization of forced degradation products of paliperidone using LC–APCI–Ion Trap–MS,“ *Journal of Pharmacy Research*, Bd. 6, Nr. 1, p. 39–47, 2013.
- [148] A. Schotte, P. F. M. Janssen und W. Gommeren, „Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding,“ *Psychopharmacology*, Bd. 124, p. 57–73, 1996.
- [149] I. Kusumi, M. Honda, K. Ito, K. Uemura, Y. Kumazawa, T. Ishikane und et al., „Risperidone oral solution versus standard tablets for the acute treatment of patients with schizophrenia,“ *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, Bd. 35, Nr. 2, p. 537–540, 2011.
- [150] J. Lauriello, J. P. McEvoy, S. Rodriguez, C. A. Bossie und R. A. Lasser, „Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia,“ *Schizophrenia Research*, Bd. 72, p. 249–258, 2005.
- [151] E. A. van Schaick, P. Lechat, B. M. M. Remmerie, G. Ko, K. C. Lasseter und E. Mannaert, „Pharmacokinetic comparison of fast-disintegrating and conventional tablet formulations of risperidone in healthy volunteers,“ *Clinical Therapeutics*, Bd. 25, Nr. 6, p. 1687–1699, 2003.
- [152] G. Hardman, L. E. Limbid und A. G. Gilman, „The pharmacological basis of therapeutics, 10th edition,“ New York, McGraw-Hill, 2001, p. 279.
- [153] L. Ereshefsky und S. Lacombe, „Pharmacological profile of risperidone,“ *Canadian Journal of Psychiatry*, Bd. 38, p. 80–88, 1993.

- [154] „MSDS Risperidone,“ Sigma-Aldrich Chemie GmbH, 01 März 2010. [Online]. Available: www.sigma-aldrich.com. [Zugriff am 10 Mai 2016].
- [155] S. Grant und A. Fitton, „Risperidone. A Review of Its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Treatment of Schizophrenia,“ *Drugs*, Bd. 48, Nr. 2, p. 253–273, 1994.
- [156] J. E. Leysen, W. Gommeren, A. Evens, D. de Chaffoy de Courcelles, J. C. Stoff und P. A. J. Janssen, „Biochemical Profile of Risperidone, a New Antipsychotic,“ *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Bd. 247, p. 661–670, 1988.
- [157] J. S. P. Daniel, I. P. Veronez, L. L. Rodrigues, M. G. Trevisan und J. S. Garcia, „Risperidone – Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques,“ *Thermochimica Acta*, Bd. 568, p. 148–155, 2013.
- [158] R. M. Silverstein und F. X. Webster, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 6th edition, Wiley, 1998.
- [159] C. S. Taram, „Bestimmung und Wirkung der Höhe des Serumspiegels von Risperidon und 9-Hydroxyrisperidon in einem Kollektiv von Kindern und Jugendlichen,“ *Medizinischen Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg*, 2009.
- [160] I. Karabas, M. G. Orkoula und C. G. Kontoyannis, „Analysis and stability of polymorphs in tablets: The case of Risperidone,“ *Talanta*, Bd. 71, Nr. 3, p. 1382–1386, 2007.
- [161] M. E. Rickey, J. M. Ramstack, D. H. Lewis und J. L. Mesens, „Microparticles“. European Patent 1210942B1, 2007.
- [162] „Fachinformation: RISPERDAL™ CONSTA™,“ JANSSEN-CILAG GmbH, [Online]. Available: www.gelbe-liste.de. [Zugriff am 23 August 2013].
- [163] B. Yerragunta, S. Jogala, K. M. Chinnala und J. Aukunuru, „Development of a novel 3-month drug releasing risperidone microspheres,“ *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, Bd. 7, Nr. 1, p. 37–44, 2015.

- [164] E. D. Knox und G. L. Stimmel, „Clinical review of a long-acting, injectable formulation of Risperidone,“ *Clinical Therapeutics*, Bd. 26, Nr. 12, p. 1994–2002, 2004.
- [165] A. Leal, D. Rosillon, A. Mehnert, M. Jarema und G. Remington, „Healthcare resource utilization during 1-year treatment with long-acting, injectable risperidone,“ *Pharmacoepidemiology and drug safety*, Bd. 13, Nr. 11, p. 811–816, 2004.
- [166] R. Love und R. Conley, „Long-acting Risperidone injection,“ *American Journal of health system pharmacy*, Bd. 61, Nr. 17, p. 1792–1800, 2004.
- [167] F. Guzman, „Pharmacokinetics of Risperidone: Clinical Summary,“ Psychopharmacology Institute, 2017.
- [168] R. S. Tomar, T. J. Joseph, A. S. R. Murthy, D. V. Yadav, G. Subbaiah und K. V. S. R. Krishna Reddy, „Identification and characterization of major degradation products of risperidone in bulk drug and pharmaceutical dosage forms,“ *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Bd. 36, Nr. 1, p. 231–235, 2004.
- [169] C. Bharathi, D. K. Chary, M. S. Kumar, R. Shankar, V. K. Handa, R. Dandala und et al., „Identification, isolation and characterization of potential degradation product in risperidone tablets,“ *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Bd. 46, Nr. 1, p. 165–169, 2008.
- [170] Z. R. Dedania, R. R. Dedania, N. R. Sheth, J. B. Patel und B. Patel, „Stability indicating HPLC determination of risperidone in bulk drug and pharmaceutical formulations,“ *International journal of analytical chemistry*, pp. 1-6. article ID 124917, 2011.
- [171] Z. A. El-Sherif, B. El-Zeany und O. M. El-Houssini, „High performance liquid chromatographic and thin layer densitometric methods for the determination of risperidone in the presence of its degradation products in bulk powder and in tablets,“ *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, Bd. 36, Nr. 5, p. 975–981, 2005.

- [172] „Europäisches Arzneibuch, 8. Ausgabe,“ 2014.
- [173] K. Dhirendra, S. Lewis, N. Udupa und K. Atin, „Solid dispersions: a review,“ *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 22, Nr. 2, pp. 234-246, 2009.
- [174] S. Shah, S. Maddineni, J. Lu und M. A. Repka, „Melt extrusion with poorly soluble drugs,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 453, Nr. 1, p. 233–252, 2013.
- [175] A. H. Goldberg, M. Gibaldi und J. L. Kanig, „Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures I-theoretical considerations and discussion of the literature,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 54, pp. 1145-1148, 1965.
- [176] K. Sekiguchi und N. Obi, „Studies on absorption of eutectic mixtures,“ *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Bd. 9, pp. 866- 872, 1961.
- [177] F. G. Wauer, „Feste Lösungen aus amorpher Stärke,“ *Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn*, 2010.
- [178] M. Dittgen, S. Fricke, H. Gerecke und H. Osterwald, „Hot spin mixing: a new technology to manufacture solid dispersions,“ *Pharmazie*, Bd. 50, pp. 225-226, 1995.
- [179] J. Y. Jung, S. D. Yoo, S. H. Lee, K. H. Kim, D. S. Yoon und K. H. Lee, „Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 187, Nr. 2, p. 209–218, 1999.
- [180] Y. Nozawa, T. Mizumoto und F. Higashide, „Rollmixing of formulation,“ *Pharmaceutica Acta Helveticae*, Bd. 60, pp. 175-177, 1985.
- [181] Y. Nozawa, T. Mizumoto und F. Higashide, „Improving dissolution rate of practically insoluble drug kitasamycin by forcibly roll mixing with additives,“ *Pharm. Ind.*, Bd. 8, pp. 967-969, 1986.

- [182] H. Sekikawa, T. Arita und M. Nakano, „Dissolution behavior and gastrointestinal absorption of phenytoinpolyvinylpyrrolidone and dicumarol-beta-cyclodextrin,“ *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Bd. 26, pp. 118-126, 1978.
- [183] H. Sekikawa, W. Fukyda, M. Takada, K. Ohtani, T. Arita und M. Nakano, „Dissolution behavior and gastrointestinal absorption of dicumarol from solid dispersion systems of dicumarol-polyvinylpyrrolidone and dicumarol-beta-cyclodextrin,“ *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Bd. 31, pp. 1350-1356, 1983.
- [184] S. Katta und W. Gauvin, „Basic concepts of spray dryer design,“ *AIChE Journal*, Bd. 22, Nr. 4, p. 713–724, 1976.
- [185] M. Sommerfeld und S. Blei, „Lagrangian modeling of agglomeration during spray drying processes,“ *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Bd. 6, pp. 171-173, 1992.
- [186] R. B. Keey und Q. T. Pham, „Behavior of spray driers with nozzle atomizers,“ *Chemical Engineering Journal*, Bd. 311, pp. 516- 521, 1976.
- [187] M. Sacchetti und M. M. Van Oort, „Spray-drying and supercritical fluid particle generation techniques,“ in A. J. Hickey (editor), *Inhalation Aerosols, Physical and Biological Basis for Therapy 94*, New York, Marcel Dekker, 1996, p. 337–384.
- [188] K. Masters, *Spray Drying Handbook*, 4th edition, London: Georg Godwin, 1985.
- [189] M. Maury, K. Murphy, S. Kumar, L. Shi und G. Lee, „Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer,“ *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*, Bd. 59, Nr. 3, p. 565–573, 2005.
- [190] B. Dobson und E. Rothwell, „Particle size reduction in a fluid energy mill,“ *Powder Technology*, Bd. 70, Nr. 3, pp. 213-217, 1969.
- [191] E. L. Parrott, „Milling of pharmaceutical solids,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 63, Nr. 6, pp. 813-829, 1974.

- [192] N. B. Vatsaraj, D. Gao und D. L. Kowalski, „Optimization of the Operating Conditions of a Lab Scale Aljet Mill Using Lactose and Sucrose: A Technical Note,“ *AAPS Pharm SciTech*, Bd. 4, Nr. 2, p. article 27, 2003.
- [193] K. Kozawa, T. Seto und Y. Otani, „Development of a spiral-flow jet mill with improved classification performance,“ *Advanced Powder Technology*, Bd. 23, p. 601–606, 2012.
- [194] R. J. Malcolmson und J. K. Embleton, „Dry powder formulations for pulmonary delivery,“ *Pharmaceutical science and technology today*, Bd. 1, p. 394–398, 1998.
- [195] J. C. Feeley, P. York, B. S. Sumby und H. Dicks, „Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 172, p. 89–96, 1998.
- [196] P. Calvo, J. Vila-Jato und M. Alonso, „Comparative in vitro evaluation of several colloidal systems, nanoparticles, nanocapsules and nanoemulsions, as ocular drug carries,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 85, p. 530–536, 1996.
- [197] S. Kumar und J. K. Randhawa, „Preparation and characterization of Paliperidone loaded solid lipid nanoparticles,“ *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, Bd. 102, p. 562–568, 2013.
- [198] G. Marchionni, G. Ajroldi und G. Pezzin, „Molecular weight dependence of some rheological and thermal properties of perfluoropolyethers,“ *European Polymer Journal*, Bd. 24, Nr. 12, p. 1211–1216, 1988.
- [199] P. G. Santangelo und C. M. Roland, „Molecular weight dependence of fragility in polystyrene,“ *Macromolecules*, Bd. 31, Nr. 14, p. 4581–4585, 1998.
- [200] C. G. Robertson und C. M. Roland, „Local segmental relaxation in bidisperse polystyrenes,“ *Journal of Polymer Science*, Bd. 42, Nr. 13, p. 2604–2611, 2004.
- [201] R. R. S. Thakur, H. L. McMillan und D. S. Jones, „Solvent induced phase inversion-based in

- situ forming controlled release drug delivery implants," *Journal of controlled release*, Bd. 176, p. 8–23, 2014.
- [202] M. S. Muthu und S. Singh, „Studies on biodegradable polymeric nanoparticles of risperidone: in vitro and in vivo evaluation," *Nanomedicine*, Bd. 3, Nr. 3, p. 305–319, 2008.
- [203] A. Paavola, J. Yliruusi, Y. Kajimoto, E. Kalso, T. Wahlström und P. Rosenberg, „Controlled release of lidocaine from injectable gels and efficacy in rat sciatic nerve block," *Pharmaceutical research*, Bd. 12, p. 1997–2002, 1995.
- [204] W. Witt, U. Köhler und J. List, „Hochgeschwindigkeitsbildanalyse zur Charakterisierung von Partikelgröße und -form," *Symposium Produktgestaltung in der Partikeltechnologie*, TU Clausthal, Clausthal-Zellerfeld, 13th and 14th of Jun, 2013.
- [205] C. Rauwendaal, *Polymer extrusion 5rd edition*, Munich: Hanser Publisher, 2014.
- [206] J. Breitenbach, „Melt extrusion: from process to drug delivery technology," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Bd. 54, Nr. 2, p. 107–117, 2002.
- [207] A. Senouci, A. Smith und P. Richmond, „Extrusion cooking," *Chemical Engineering Journal*, Bd. 417, p. 30–33, 1985.
- [208] E. Sebestyén, „Problems of grains preservation in storage facilities," *Journal of Flour and Animal Feed Milling*, Bd. 10, p. 24–25, 1974.
- [209] R. Chokshi und H. Zia, „Hot-Melt Extrusion technique: A review," *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Bd. 3, p. 3–16, 2004.
- [210] M. M. Crowley, F. Zhang, M. A. Repka, S. Thumma, S. B. Upadhye, S. K. Battu und et al., „Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part I," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 33, Nr. 9, p. 909–926, 2007.
- [211] S. Radl, T. Tritthart und J. G. Khinast, „A novel design for hot-melt extrusion pelletizers,"

- Chemical Engineering Science*, Bd. 65, Nr. 6, p. 1976–1988, 2010.
- [212] H. H. Grunhagen und O. Muller, „Melt extrusion technology,“ *Pharmaceutical Manufacturing International*, Bd. 1, p. 167–170, 1995.
- [213] S. Singhal, V. K. Lohar und V. Arora, „Hot-melt extrusion technique,“ *WebmedCentral Pharmaceutical Sciences*, Bd. 2, Nr. 1, p. Article ID: WMC001459, 2011.
- [214] M. A. Repka, S. Shah, J. Lu, S. Maddineni, J. Morott, K. Patwardhan und et al., „Melt extrusion: process to product,“ *Expert Opinion on Drug Delivery*, Bd. 9, Nr. 1, p. 105–125, 2012.
- [215] G. Verreck, „The influence of plasticizers in hot-melt extrusion,“ in *D. Douroumis (editor): Hot-melt extrusion: pharmaceutical application 1st edition*, UK, JohnWiley and Sons, Ltd, 2012, p. 93–112.
- [216] K. Paulsen, „Isomalt als neuer Träger schmelzextrudierter Produkte,“ *Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Christian-Albrechts-Universität, Kiel*, 2013.
- [217] W. Doetsch, „Material handling and feeder technology,“ in *I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (editors), Pharmaceutical extrusion technology 133*, New York, Marcel Dekker, 2003, p. 111–134.
- [218] P. Kleinebudde und H. Lindner, „Experiments with an instrumented twin-screw extruder using a single-step granulation/extrusion process,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 94, Nr. 1-3, p. 49–58, 1993.
- [219] M. Stevens und J. Covas, „Extrusion, principles and operation. 2nd edition,“ London, Chapman and Hall, 1995, p. 270–295.
- [220] J. R. M. K. J. McGinity und F. Zhang, „Hot-Melt Extrusion Technology,“ *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Bd. 3, pp. 2004-2020, 2007.

- [221] R. D. Shah, M. Kabadi, D. G. Pope und L. L. Augsburger, „Physicomechanical characterization of the extrusionspheronization process,“ *Pharmaceutical research*, Bd. 11, pp. 355- 360, 1994.
- [222] „20mm Clamshell Segmented Twin Screw Extruder 20/40,“ C.W. Brabender™ Instruments, Inc., [Online]. Available: www.cwbrabender.com. [Zugriff am 21 Februar 2017].
- [223] A. L. Griff, *Plastics extrusion technology*, 2nd edition, Malabar: Robert E. Krieger Publishing Company, 1968.
- [224] N. G. Mccrum und C. P. Buckley, *Principles of polymer engineering*, Oxford: Oxford University Press, 1997.
- [225] T. Whelan und D. Dunning, *The Dynisco Extrusion Processor Handbook*. 1st edition, London: London School of Polymer Technology, 1996.
- [226] G. P. Andrews, D. N. Margetson, D. S. Jones, S. M. McAllister und O. A. Diak, „A Basic Guide: Hot-melt Extrusion,“ *UKICRS*, Bd. 13, 2008.
- [227] P. S. Johnson, *Development in Extrusion Science and Technology*, Polysar technical publication 72, South Sarnia, Ontario: Polysay Limited, 1982.
- [228] A. Limper, *Verfahrenstechnik der Thermoplastextrusion*, München: Carl Hanser Verlag, 2013.
- [229] H. Greif, L. A. G. Fattmann und S. Seibel, *Technologie der Extrusion, Lern- und Arbeitsbuch für die Aus- und Weiterbildung*, München, Wien: Hanser, 2004.
- [230] R. Steiner, „Extruder design,“ in *I. Ghebre-Sellassie, C. Martin (editors); Pharmaceutical extrusion technology. Drugs and the pharmaceutical sciences 133*, New York, Marcel Dekker, 2003, p. 19–38.
- [231] „HAAKE MiniLab II, Few ingredients – Great results,“ *Thermo Fisher Scientific*, 623-3035, p.

PS623305v2.0E12/06MC, 2006/12.

- [232] „Comprehensive Compounding and Extrusion Solutions for Materials Science, Streamlining continuous workflows,“ *Thermo Fisher Scientific*, pp. 623-3095, 2016/06.
- [233] D. G. LeGrand, „Annealing,“ in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc., 2011, p. DOI: 10.1002/0471440264.
- [234] M. A. Sawpan, P. G. Holdsworth und P. Renshaw, „Glass transitions of hygrothermal aged pultruded glass fibre reinforced polymer rebar by dynamic mechanical thermal analysis,“ *Materials and Design*, Bd. 42, p. 272–728, 2012.
- [235] M. Abdel Mouez, N. M. Zaki, S. Mansour und A. S. Geneidi, „Bioavailability enhancement of verapamil HCl via intranasal chitosan microspheres,“ *European journal of pharmaceutical sciences*, Bd. 51, p. 59–66, 2014.
- [236] J. Song, J. Xie, C. Li, J. H. Lu, Q. F. Meng, Z. Yang und et al., „Near infrared spectroscopic (NIRS) analysis of drug-loading rate and particle size of risperidone microspheres by improved chemometric model,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 472, Nr. 1-2, p. 296–303, 2014.
- [237] L. Wang, A. Wang, X. Zhao, X. Liu, D. Wang, F. Sun und et al., „Design of a long-term antipsychotic in situ forming implant and its release control method and mechanism,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 427, Nr. 2, p. 284–292, 2012.
- [238] N. K. Jain und A. Ram, „Development and characterization of nanostructured lipid carriers of oral hypoglycemic agent: selection of surfactants,“ *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, Bd. 7, Nr. 2, p. 125–130, 2011.
- [239] B. K. Nanjwade, A. S. Manjappa, R. S. R. Murthy und Y. D. Pol, „A novel pH-triggered in situ gel for sustained ophthalmic delivery of ketorolac tromethamine,“ *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 4, Nr. 3, p. 189–199, 2009.

- [240] R. B. Shah, M. A. Tawakkul, V. A. Sayeed und M. A. Khan, „Complexation between risperidone and amberlite resin by various methods of preparation and binding study,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 35, Nr. 12, p. 1409–1418, 2009.
- [241] C. Kuntz, A. Wunsch, C. Boedeker, F. Bay, R. Rosch, J. Windeler und et al., „Effect of pressure and gas type on intraabdominal, subcutaneous, and blood pH in laparoscopy,“ *Surgical Endoscopy*, Bd. 14, p. 367–371, 2000.
- [242] J. J. Kim und K. Park, „Modulated insulin delivery from glucose-sensitive hydrogel dosage forms,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 77, p. 39–47, 2001.
- [243] B. Narasimhan und R. Langer, „Zero-order release of micro- and macromolecules from polymeric devices: the role of the burst effect,“ *J. Control. Release*, Bd. 47, pp. 13 -20, 1997.
- [244] U. Edlund und A. C. Albertsson, „Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery,“ *Advances in Polymer Science*, Bd. 157, p. 67–112, 2002.
- [245] S. J. de Jong, E. R. Arias, D. T. S. Rijkers, C. F. van Nostrum, J. J. Kettenes-van den Bosch und W. E. Hennink, „New insights into the hydrolytic degradation of poly(lactic acid): participation of the alcohol terminus,“ *Polymer*, Bd. 42, p. 2795–2802, 2001.
- [246] J. H. Jung, M. Ree und H. Kim, „Acid- and base-catalyzed hydrolyses of aliphatic polycarbonates and polyesters,“ *Catalysis Today*, Bd. 115, p. 283–287, 2006.
- [247] M. Hakkarainen, A. C. Albertsson und S. Karlsson, „Weight losses and molecular weight changes correlated with the evolution of hydroxyl acids in simulated in vivo degradation of homo and copolymers of PLA and PGA,“ *Polymer Degradation and Stability* ., Bd. 52, p. 283–291, 1996.
- [248] S. H. Lee, S. H. Kim, Y. K. Han und Y. H. Kim, „Synthesis and degradation of end group-functionalized polylactide,“ *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry*, Bd. 39, p. 973–

985, 2001.

- [249] C. Shih, „Chain-end scission in acid-catalyzed hydrolysis of poly (dl-lactide) in solution,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 34, p. 9–15, 1995.
- [250] P. L. Ritger und N. A. Peppas, „A simple equation for description of solute release I. fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 5, pp. 23-36, 1987.
- [251] K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, A. R. Kulkarni und W. E. Rudzinski, „Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 70, p. 1–20, 2001.
- [252] T. Freytag, A. Dashevsky, L. Tillman, G. E. Hardee und R. Bodmeier, „Improvement of the encapsulation efficiency of oligonucleotide- containing biodegradable microspheres,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 69, p. 197–207, 2000.
- [253] H. Kim und R. Fassihi, „Application of a binary polymer system in drug release rate modulation. 1. Characterization of release mechanism,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 86, p. 316–322, 1997.
- [254] F. Alexis, „Factors affecting the degradation and drug release mechanism of poly(lactic acid) and poly[(lactic acid)-co-(glycolic acid)],“ *Polymer International*, Bd. 54, p. 36–46, 2005.
- [255] A. Schindler und D. Harper, „Polylactide. II. Viscosity-molecular weight relationships and unperturbed chain dimensions,“ *Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition*, Bd. 17, Nr. 8, pp. 2593-2599, 1979.
- [256] Y. Cha und C. G. Pitt, „The biodegradability of polyester blends,“ *Biomaterials*, Bd. 11, Nr. 2, p. 108–112, 1990.
- [257] O. F. I. S. M. D. R. P. M. Petrov und J. Daicic, „Pore size distributions of biodegradable

- polymer microparticles in aqueous environments measured by NMR cryoporometry," *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 309, p. 157–162, 2006.
- [258] T. Ehtezazi und C. Washington, „Controlled release of macromolecules from PLA microspheres: using porous structure topology *Journal of Controlled Release*," Bd. 68, p. 361–372, 2000.
- [259] S. Sant, V. Nadeau und P. Hildgen, „Effect of porosity on the release kinetics of propafenone-loaded PEG-g-PLA nanoparticles," *J. Control. Release*, Bd. 107, p. 203–214, 2005.
- [260] I. Caraballo, M. Fernhdez-Arkvalo, M. A. Holgado und A. M. Rabasco, „Percolation theory: application to the study of the release behaviour from inert matrix systems," *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 96, p. 175–181, 1993.
- [261] J. D. Bonny und H. Leuenberger, „Matrix type controlled release systems. II. Percolation effects in non-swellaable matrices," *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, Bd. 68, p. 25–33, 1993.
- [262] A. Gopferich, „Mechanisms of polymer degradation and erosion," *Biomaterials*, Bd. 17, Nr. 2, pp. 103-114, 1996.
- [263] K. Makino, M. Arakawa und T. Kondo, „Preparation and in vitro degradation properties of polylactide microcapsules," *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Bd. 33, p. 1195–1201, 1985.
- [264] X. Zong, Z. Wang, B. S. Hsiao, B. Chu, J. J. Zhou, D. D. Jamiolkowski und et al., „Structure and morphology changes in absorbable poly (glycolide) and poly (glycolide-co-lactide) during in vitro degradation," *Macromolecules*, Bd. 32, p. 8107–8114, 1999.
- [265] E. King und R. E. Cameron, „Effect of hydrolytic degradation on the microstructure of poly (glycolic acid): an X-ray scattering and ultraviolet spectrophotometry study of wet samples ultraviolet," *Journal of Applied Polymer Science*, Bd. 66, p. 1681–1690, 1997.

- [266] J. Siepmann, N. Faisant, J. Akiki, J. Richard und J. P. Benoit, „Effect of the size of biodegradable microparticles on drug release: experiment and theory,“ *J. Control. Release*, Bd. 96, Nr. 1, p. 123–134, 2004.
- [267] F. J. Wang und C. H. Wang, „Etanidazole-loaded microspheres fabricated by spray-drying different poly (lactide/glycolide) polymers: Effects on microsphere properties,“ *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, Bd. 14, Nr. 2, p. 157–183, 2003.
- [268] F. I. Liu, J. H. Kuo, K. C. Sung und O. Y. Hu, „Biodegradable polymeric microspheres for nalbuphine prodrug controlled delivery: in vitro characterization and in vivo pharmacokinetic studies,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 257, p. 23–31, 2003.
- [269] M. L. Houchin, S. A. Neuenswander und E. M. Topp, „Effect of excipients on PLGA film degradation and the stability of an incorporated peptide,“ *Journal of controlled release*, Bd. 117, Nr. 3, p. 413–420, 2007.
- [270] P. K. Narahariseti, M. D. N. Lew, Y. C. Fu, D. J. Lee und C. H. Wang, „Gentamicin-loaded discs and microspheres and their modifications: characterization and in vitro release,“ *Journal of controlled release*, Bd. 102, Nr. 2, p. 345–359, 2005.
- [271] R. Bhardwaj und J. Blanchard, „In vitro evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide) polymer-based implants containing the alpha-melanocyte stimulating hormone analog, melanotan-I,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 45, Nr. 1, p. 49–55, 1997.
- [272] R. Bhardwaj und J. Blanchard, „In vitro characterization and in vivo release profile of a poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based implant delivery system for the alpha-msh analog, melanotan-I,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 170, Nr. 1, p. 109–117, 1998.
- [273] D. H. Lewis, „Biodegradable polymers as drug delivery systems,“ in *M. Chasin, R. Langer (editors), Drugs and Pharmaceutical Sciences, vol. 45*, New York, Marcell Dekker, 1990, p. 1–42.

- [274] K. G. H. Desai, S. R. Mallery und S. P. Schwendeman, „Effect of formulation parameters on 2-methoxyestradiol release from injectable cylindrical poly (DL-lactide-co-glycolide) implants,“ *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, Bd. 70, Nr. 1, p. 187–198, 2008.
- [275] J. Heller, in *Medical Applications of Controlled Release Vol.1*, R. S. Langer, D. L. Wise (editors), CRC Press, 1984, p. 69.
- [276] P. Le Corre, J. H. Rytting, V. Gajan, F. Chevanne und R. Le Verge, „In vitro controlled release kinetics of local anaesthetics from poly (D, L-lactide) and poly (lactide-co-glycolide) microspheres,“ *Journal of Microencapsulation*, Bd. 14, p. 243–255, 1997.
- [277] C. Berkland, K. Kim und D. W. Pack, „PLG microsphere size controls drug release rate through several competing factors,“ *Pharm. Res.*, Bd. 20, p. 1055–1062, 2003.
- [278] D. Klose, F. Siepmann, K. Elkharraz, S. Krenzlin und J. Siepmann, „How porosity and size affect the drug release mechanisms from PLGA-based microparticles,“ *Int. J. Pharm.*, Bd. 314, p. 198–206, 2006.
- [279] C. Fonseca, S. Simoes und R. Gaspar, „Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro anti-tumoral activity,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 83, p. 273–286, 2002.
- [280] J. Panyam, M. M. Dali, S. K. Sahoo, W. Ma, S. Chakravarthi, G. Amidon und et al., „Polymer degradation and in vitro release of a model protein from poly (D,L-lactide-coglycolide) nano- and microparticles,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 92, p. 173–187, 2003.
- [281] A. Gopferich, M. J. Alonso und R. Langer, „Development and characterization of microencapsulated microspheres,“ *Pharm. Res.*, Bd. 11, p. 1568–1574, 1994.
- [282] M. L. T. Zweers, G. H. M. Engbers, D. W. Grijpma und J. Feijen, „Release of anti-restenosis drugs from poly(ethylene oxide)-poly(DL-lacticco- glycolic acid) nanoparticles,“ *J. Control.*

Release, Bd. 114, p. 317–324, 2006.

- [283] Y. Wang, J. Q. Gao, H. Chen, C. H. Zheng und W. Q. Liang, „Pluronic F127 gel effectively controls the burst release of drug from PLGA microspheres,“ *Pharmazie*, Bd. 61, p. 367–368, 2006.
- [284] D. Mohr, M. Wolff und T. Kissel, „Gamma irradiation for terminal sterilization of 17 - estradiol loaded poly (d,l-lactide-co-glycolide) microparticles,“ *Journal of Controlled Release*, Bd. 61, p. 203–217, 1999.
- [285] I. Gutierro Aduriz und G. Franco Rodriguez, „Risperidone and/or Paliperidone implant formulation“. European Patent 2 529 756 A2, 2012.
- [286] U. Weidenauer, „Gamma-Sterilisation von Arzneimitteln: Einsatz bei Biologicals und Parenteralia,“ *Deutsche Apotheker Zeitung*, Bd. 16, p. 61, 2010.
- [287] W. D. Beta-Gamma-Service GmbH & Co., „Wie funktioniert es/Gamma- und Betabestrahlen,“ 2015. [Online]. Available: www.bgs.eu. [Zugriff am 17 Februar 2017].
- [288] J. S. C. Loo, C. P. Ooi und F. Y. C. Boey, „Degradation of poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) and poly(l-lactide) (PLLA) by electron beam radiation,“ *Biomaterials*, Bd. 26, p. 1359–1367, 2005.
- [289] J. Albers, R. Alles, K. Matthee, K. Knop, J. S. Nahrup und P. Kleinebudde, „Mechanism of drug release from polymethacrylate-based extrudates and milled strands prepared by hot-melt extrusion,“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Bd. 71, p. 387–394, 2009.
- [290] G. P. Andrews, O. Abu-Diak, F. Kusmanto, P. Hornsby, Z. Hui und D. S. Jones, „Physicochemical characterization and drug-release properties of celecoxib hotmelt extruded glass solutions,“ *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Bd. 62, p. 1580–1590, 2010.

- [291] J. Maclean, C. Medina, D. Daurio, F. Alvarez-Nunez, J. Jona, E. Munson und et al., „Manufacture and performance evaluation of a stable amorphous complex of an acidic drug molecule and neusilin,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 100, p. 3332–3344, 2011.
- [292] S. Prodduturi, K. L. Urman, J. U. Otaigbe und M. A. Repka, „Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends,“ *AAPS PharmSciTech*, Bd. 8, Nr. 2, p. E152–E161 (article 50), 2007.
- [293] M. Thommes, D. R. Ely, M. T. Carvajal und R. Pinal, „Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions,“ *Molecular Pharmacology*, Bd. 8, p. 727–735, 2011.
- [294] „Turbula System Schatz. Dreidimensionaler Schüttelmischer,“ *Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Schweiz*, 2015.
- [295] V. Bauer, Experimentelle und theoretische Betrachtungen der Strömungsverläufe in Bezug auf die Sichtwirkung und Zerkleinerungsvorgänge in Spiralstrahlmühlen, Düsseldorf: VDI-Verlag, 1999.
- [296] „Rotor and Beater Mills. Classic line,“ *Fritsch GmbH. 16-01-1/P*, 2017.
- [297] Y. Sun, Y. Rui, Z. Wenliang und X. Tang, „Nimodipine semi-solid capsules containing solid dispersion for improving dissolution,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 359, p. 144–149, 2008.
- [298] S. U. Schilling, C. D. Bruce, N. H. Shah, A. W. Malick und J. W. McGinity, „Citric acid monohydrate as a release-modifying agent in melt extruded matrix tablets,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 361, p. 158–168, 2008.
- [299] P. K. Mididoddi und M. A. Repka, „Characterization of hot-melt extruded drug delivery systems for onychomycosis,“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*,

Bd. 66, p. 95–105, 2007.

- [300] D. A. Miller, J. T. McConville, W. Yang, R. O. Williams 3rd und J. W. McGinity, „Hotmelt extrusion for enhanced delivery of drug particles,“ *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Bd. 96, p. 361–376, 2007.
- [301] A. Almeida, S. Possemiers, M. N. Boone, T. De Beer, T. Quinten, L. Van Hoorebeke und et al., „Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion,“ *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Bd. 77, p. 297–305, 2011.
- [302] M. Yang, P. Wang, H. Suwardie und C. Gogos, „Determination of acetaminophen’s solubility in poly (ethylene oxide) by rheological, thermal and microscopic methods,“ *International Journal of Pharmaceutics*, Bd. 403, p. 83–89, 2011.
- [303] F. Jijun, X. Lishuang, W. Xiaoli, Z. Shu, T. Xiaoguang, Z. Xingna und et al., „Nimodipine (NM) tablets with high dissolution containing NM solid dispersions prepared by hot-melt extrusion,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, p. 1–11, 2011.
- [304] L. S. Ranzani, J. Font, F. Galimany, A. Santanach, A. M. Gomez-Gomar, G. Casadevall und et al., „Enhanced in vivo absorption of CB-1 antagonist in rats via solid solutions prepared by hot-melt extrusion,“ *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Bd. 37, Nr. 6, p. 694–701, 2011.
- [305] M. I. Yoshida, M. A. Oliveira, E. C. L. Gomes, W. N. Mussel, W. V. Castro und C. D. V. Soares, „Thermal characterization of lovastatin in pharmaceutical formulations,“ *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Bd. 106, Nr. 3, p. 657–664, 2011.
- [306] L. R. O. Rezende, M. I. R. M. Santoro und J. R. Matos, „Stability and compatibility study onenalapril maleate using thermoanalytical techniques,“ *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Bd. 93, p. 881–886, 2008.

- [307] R. O. Macedo, T. G. Nascimento und J. W. E. Veras, „Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual,“ *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, Bd. 67, p. 483–489, 2002.
- [308] S. Morissette, O. Almarsson, M. Peterson, J. Remenar, M. Read, A. Lemmo und et al., „High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids,“ *Advanced Drug Delivery Reviews*, Bd. 56, p. 275, 2004.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Hartwig Steckel, für die Stellung des Dissertationsthemas, die stetige Unterstützung und die vielen anregenden Diskussionen der Ergebnisse und ihrer Veröffentlichungen herzlich danken.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Regina Scherließ für die Betreuung und die wissenschaftliche Begleitung meiner Arbeit in der letzten Zeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises für die gute Aufnahme und Unterstützung bedanken. Zudem danke ich allen technischen Angestellten der Abteilung für zahlreiche Hilfeleistungen und technische Unterstützungen. Dies gilt besonders für die Unterstützung bei der HPLC-Analytik durch die netten technischen Assistentinnen und für die Unterstützung bei der XRPD-Analytik sowie die Anfertigung verschiedener Abbildungen durch den Herrn Rüdiger Smal. Ebenfalls möchte ich mich beim Herrn Dr. Ulrich Girreser für seine Unterstützung bei der NMR-Analytik bedanken.

Einen besonderen Dank an meinen Kollegen Dr. Mats Hertel für die Korrektur dieser Arbeit.

Auch bedanke ich mich bei der Firma Pharmatech GmbH (Kiel) für die Arbeitsmöglichkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter während meiner Promotion, sowie bei der Firma Evonik AG (Darmstadt) und der Firma RAFARMA Pharmaceutical Production (Moskau, Russland) für die geschenkten Polymere bzw. Risperidon.

Ein herzliches Dankeschön geht an meine Ehefrau für die ständige Unterstützung während der Promotion. Schließlich danke ich meiner Mutter und Geschwistern, die mich bei meiner Promotion motiviert haben.

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.

Mohamed Zakaria Abou Aloul