

**Vergleichende Untersuchungen von
Delayed Release-Systemen
in Abhängigkeit von Wirkstoffeigenschaften**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Markus Wiedmann

aus München

München 2001

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. K. Thoma betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 18. Dezember 2000



.....
(Markus Wiedmann)

Dissertation eingereicht am:	18. Dezember 2000
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Thoma
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Winter
Tag der mündlichen Prüfung:	29. Januar 2001

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Institut für Pharmazie - Zentrum für Pharmaforschung der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer und Doktorvater,

Herrn Prof. Dr. K. Thoma

danke ich für die Auswahl des Themas, seine wissenschaftliche Anleitung sowie die wertvolle Förderung und stets wohlwollende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Den Kollegen im Institut danke ich für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Anregungen sowie für die gute Zusammenarbeit und freundschaftliche Unterstützung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Senger für die Einarbeitung in die Pellet- und Überzugstechnologie.

Frau I. Hiltmann danke ich für die gewissenhafte Bestimmung der Massen und Schichtdicken der Überzüge sowie der Durchführung der Wasserbestimmungen.

Frau A. Thalmaier und Frau S. Landerer danke ich für die gewissenhafte Durchsicht der Arbeit.

**Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet**

Inhalt

A. Einführung

I. Delayed Release-Systeme

1. Anwendungsgebiete..... 1
2. Übersicht über bekannte Systeme 5
- II. Zielsetzung der Arbeit..... 12**

B. Ergebnisse

I. Untersuchungen zu Tabletten und Pellets für Delayed Release-Systeme

1. Eigenschaften der Wirkstoffe 14
2. Untersuchung zu Tabletten 16
3. Untersuchungen zu Pellets 23
4. Diskussion der Ergebnisse..... 25

II. Untersuchung magensaftresistenter Filmüberzüge

1. Auswahl des Filmbildners 28
2. Bestimmung der Mindestfilmmengen für Pellets 29
3. Bestimmung der Mindestfilmmenge für Tabletten 30
4. Bestimmung des Schwellen-pH-Wertes 31
5. Untersuchung der Lagerstabilität 33
6. Diskussion der Ergebnisse..... 37

III. Untersuchung von Hydroxypropylmethylcellulosefilmen

1.	Untersuchung verschiedener HPMC Qualitäten.....	40
2.	Untersuchung von verschiedenen lipophilen Zusätzen	42
3.	Vergleich mit der Wirkstofffreisetzung aus Aminophyllinkernen	46
4.	Vergleich der Prozesszeit mit der Freisetzungzeit $t_{60\%}$	47
5.	Einfluss des Freisetzungsmediums.....	48
6.	Untersuchung der Lagerstabilität	50
7.	Diskussion der Ergebnisse.....	53

IV. Untersuchung von Ethylcellulosefilmen

1.	Vergleich organischer und wässriger Ethylcellulosefilme.....	57
2.	Einfluss von Porenbildnern auf die Freisetzung	59
3.	Einfluss von Weichmachern.....	62
4.	Einfluss der Wirkstoffeigenschaften	64
5.	Einfluss thermischer Nachbehandlung.....	65
6.	Einfluss des Freisetzungsmediums.....	66
7.	Untersuchung der Lagerstabilität	68
8.	Diskussion der Ergebnisse.....	70

V. Untersuchung von Celluloseacetatfilmen

1.	Verwendung organischer Celluloseacetatlösung	75
2.	Herstellung von wässriger Celluloseacetatdispersion	76
3.	Einfluss des Weichmachers auf die Glasübergangstemperatur	79
4.	Einfluss der Wirkstoffeigenschaften	80
5.	Einfluss des Freisetzungsmediums.....	82
6.	Untersuchung der Lagerstabilität	83
7.	Diskussion der Ergebnisse.....	85

VI. Untersuchung von Eudragit® RS-Filmen

1.	Einfluss von Porenbildnern	88
2.	Einfluss von Weichmachern.....	90
3.	Einfluss der Wirkstoffeigenschaften und Schichtdicken	91
4.	Einfluss thermischer Nachbehandlung.....	92
5.	Einfluss des Freisetzungsmediums.....	93
6.	Untersuchung der Lagerstabilität	95
7.	Diskussion der Ergebnisse.....	97

VII. Untersuchung von Eudragit® NE-Filmen

1.	Einfluss von Talkumzusatz.....	100
2.	Einfluss der Porenbildner und der Wirkstoffe	101
3.	Einfluss thermischer Nachbehandlung.....	104
4.	Differentialthermoanalytische Befunde.....	105
5.	Einfluss des Freisetzungsmediums.....	106
6.	Untersuchung der Lagerstabilität	108
7.	Diskussion der Ergebnisse.....	111

VIII. Abschließende Bewertung der Eignung der Filmüberzüge für Delayed Release-Systeme 114

IX. Untersuchungen zu Infusionspumpen 116

1.	Unterschiede der Pumpensysteme	116
2.	Verwendete Infusionspumpen.....	117
3.	Verwendete Infusionslösung	118
4.	Untersuchungen zur chemischen Stabilität.....	118
5.	Vergleich der Infusionspumpen.....	120
6.	Diskussion der Ergebnisse.....	123

C.	Experimenteller Teil	
I.	Tabletten	126
II.	Pellets	131
III.	Überzüge	133
1.	Geräte	133
2.	Durchführung	133
3.	Magensaftresistente Überzüge	134
4.	Überzüge aus HPMC	135
5.	Überzüge aus Ethylcellulose	137
6.	Überzüge aus Celluloseacetat	138
7.	Überzüge aus Eudragit® RS	140
8.	Überzüge aus Eudragit® NE	141
IV.	Untersuchungen	141
1.	Bestimmung der Teilchengröße der Substanzen	141
2.	Lagerstabilitätsuntersuchungen	142
3.	Bestimmung des Wassergehaltes	144
4.	Infrarotspektroskopie	145
5.	Bestimmung der Schichtdicke	147
6.	Untersuchung der Freisetzung	147
7.	Differentialthermoanalyse	149
8.	Gehaltsbestimmungen mit HPLC	149
9.	Programmierung der Infusionspumpen	154
D.	Zusammenfassung der Ergebnisse	156
E.	Literaturverzeichnis	160

A. Einführung

I. Delayed Release-Systeme

Unter einem Delayed Release-System versteht man im allgemeinen eine Darreichungsform, die einen Wirkstoff rasch nach einer durch das System zu bestimmenden Verzögerungszeit freisetzt. Das Ziel ist eine nach Applikation zeitversetzte Wirkung eines Arzneistoffes.

Der Begriff Delayed Release-System wird in der Literatur gelegentlich fälschlicherweise auch für Retardsysteme, die über einen langen Zeitraum möglichst linear den Wirkstoff freisetzen, verwendet. Andererseits werden Delayed Release-Systeme oft als Pulsed oder Pulsatile Release-System, Sigmoidal Release-System, Subsequent Delivery-System, Time-Controlled Delivery-System oder Lag-Time Delivery-System bezeichnet (1-6).

In den letzten 15 Jahren wurden zunehmend, aber insgesamt viel zu selten, Untersuchungen zu Delayed Release-Systemen durchgeführt, da der Einfluss circadianer Rhythmen des menschlichen Organismus in der Therapie an Beachtung gewinnt.

1. Anwendungsgebiete

Die Gründe für den Einsatz von Delayed Release-Systemen sind von verschiedener Art. Als ein Anwendungsgebiet für eine verzögerte Freisetzung ist die lokale Wirkstoffapplikation in tiefen Darmregionen, wie dem Kolon, zur Therapie von Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn bekannt (7).

Ferner wird als Anwendungsmöglichkeit die Freisetzung von Proteinen im Kolon beschrieben. Für einige Peptide konnte eine Resorption im Kolon nachgewiesen werden (8). Die Problematik liegt dabei einerseits in der Instabilität der Proteine gegenüber den Magen- und Darmsäften mit deren Enzymen und andererseits in der gezielten Freisetzung im Kolon (2, 9).

Weiterhin wird bei nicht linear über den gesamten Intestinaltrakt resorbierbaren Substanzen durch Kombination einer verzögert freisetzenden Darreichungsform mit einer Retardformulierung ein 24-Stunden-Retardsystem möglich (2). Überwiegend sinkt die Resorptionsquote für die meisten Arzneistoffe mit dem Verlassen des Dünndarmes und dem Eindringen in tiefere Darmregionen. Eine vermehrte Freisetzung von Wirk-

stoff in diesen Regionen kann trotz der schlechteren Resorption dazu dienen, einen konstanten Blutplasmaspiegel zu erreichen. Verwendung findet diese Kombination derzeit in einem Fertigarzneimittel, das Nifedipin als Wirkstoff enthält. Dabei handelt es sich um eine Manteltablette, deren Mantel aus langsam freisetzender wirkstoffhaltiger Hydrogelmatrix einen schnellfreisetzenden Kern mit einer hohen Wirkstoffdosis umgibt (10). Erst wenn der Mantel durch die Verdauungssäfte erodiert wurde, wird der Wirkstoff schlagartig aus dem Kern freigesetzt. Dadurch wird ein Retardpräparat für eine einmal tägliche Gabe erreicht.

Ein weiteres wichtiges Einsatzgebiet ist die chronopharmakologische Arzneistoffapplikation (11). Bei der medikamentösen Behandlung ist nicht nur die Menge des verabreichten Arzneistoffes, sondern auch der Zeitpunkt der Applikation von Bedeutung. Für viele Arzneistoffe sind unterschiedliche pharmakokinetische und pharmakodynamische Verhaltensweisen in Abhängigkeit von der Tages- und Nachtzeit bekannt (7).

Der menschliche Körper folgt in seinen Funktionen und Reaktionen einem 24-Stunden Rhythmus. So ist beispielsweise die Herz- und Lungenfunktion, die Magensäureexkretion, der Blutdruck sowie die Plasmakonzentration von Hormonen und Neurotransmittern diesem Rhythmus unterworfen (12).

Durch die tageszeitlich unterschiedliche Reaktion des Organismus auf Pharmaka ist beispielsweise der Zeitpunkt der Applikation bei der Behandlung von Herzerkrankungen, Asthma, Magengeschwüren, Schlafstörungen, Schmerzen, endokrinen Erkrankungen sowie bei der Zytostatika-Behandlung von großer Bedeutung (13).

So treten Asthma-Anfällen vorwiegend in den frühen Morgenstunden gegen vier Uhr auf. Als Therapie haben sich Xanthin-Derivate wie Theophyllin sowie dessen wasserlösliches Salz mit Ethylendiamin, die eine starke bronchospasmolytische Wirkung besitzen und zusätzlich noch die Freisetzung von Mediatorsubstanzen unterdrücken, bewährt. Derzeit werden zur Asthmaprophylaxe abends Depotpräparate mit diesen Wirkstoffen eingesetzt. Dadurch soll eine anhaltende Wirkung bis in die Morgenstunden erreicht werden (14). Ein Delayed Release-System dagegen könnte den Arzneistoff gezielt zur entsprechenden Zeit, zu der die Wirkung eintreten soll, in ausreichender Menge abgeben, ohne schon vorher den Wirkstoff freizusetzen, wodurch die Nebenwirkungen reduziert werden könnten (11).

Eine weitere bedeutende Anwendungsmöglichkeit, die auch im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit steht, besteht in der Substitution mit Hormonen, die tageszeitabhängig endogen ausgeschüttet werden. Beispielsweise findet die Synthese der Hauptmenge von endogenem Cortisol in den frühen Morgenstunden gegen vier Uhr statt. Die höchste Cortisolplasmakonzentration wird gegen acht Uhr morgens gemessen (15).

Ein angeborener Gendefekt, der verschiedene Enzyme, wie die 3- β -Hydroxysteroiddehydrogenase, 17- α -Hydroxylase, 21-Hydroxylase oder 11- β -Hydroxylase betreffen kann, verhindert die endogene Produktion von Hydrocortison (14-16).

Aufgrund eines fehlenden Enzyms endet die Cortisolsynthese bei Zwischenstufen frühzeitig. Es fehlt damit die negative Rückkopplung zum Hypothalamus und durch die anhaltende Stimulation kommt es zu einer adrenalen Hyperplasie. Die Nebennierenrinde produziert aus den für Cortisol bestimmten Zwischenprodukten vermehrt Sexualhormone, die zu einer verminderten Sexualdifferenzierung führen. Bei genetisch weiblichen Säuglingen wird die Entwicklung von männlichen Geschlechtsmerkmalen gefördert, bei männlichen Säuglingen tritt der entgegengesetzte Vorgang ein. Ferner kann auch die Bildung von Mineralocorticoiden beeinträchtigt sein, was entweder zu einem Salzverlustsyndrom oder zu Hypertonie führt. Die Häufigkeit dieser Gendefekte, die zur Kongenitalen Adrenalen Hyperplasie (Androgenitales Syndrom) führen, ist mit 1 zu 5.000 für den 21-Hydroxylasemangel relativ hoch. Alle anderen Defekte sind ausgesprochen selten (15).

Als Therapie steht die dem natürlichen Tagesrhythmus der endogenen Produktion nachempfundene Gabe von Hydrocortison zur Verfügung (17-19).

1. 1. Voraussetzungen für ein orales Delayed Release-System

Bei der Entwicklung eines Delayed Release-Systems mit systemischer Wirkung müssen mehrere Anforderungen erfüllt werden, wie

- die Verwendung von potenten Arzneistoffen, die in geringen Dosen eingesetzt werden,
- eine schnelle Freisetzung aus der Arzneiform zum gewünschten Zeitpunkt,
- eine hohe Absorptionsrate im entsprechenden Darmabschnitt,
- eine Absorption auch noch in tiefen Darmregionen wie dem Kolon.

Eine Einschränkung der maximal erreichbaren Verzögerung der Freisetzung stellt die Passagezeit durch den Gastrointestinaltrakt dar. Diese schwankt interindividuell zwischen 12 und 48 Stunden (20, 21).

1. 2. Physiologische Bedingungen

Im Verdauungstrakt liegt ein natürlicher pH-Wert Gradient vor. Die pH-Werte, die in den jeweiligen Abschnitten durch Messungen bei Probanden vorgefunden wurden, sind aus Tabelle 1 zu entnehmen (20, 22).

Tab. 1 Gemessene pH-Werte aus der Literatur (20, 22)

Abschnitt	pH-Wert
Magen	0,8-5,0
Jejunum	5,0-6,5
Ileum	6,0-7,5
Kolon	6,0-8,0

Der pH-Wert steigt nach der Magenpassage sprunghaft durch Neutralisation der Magensäure mit Hydrogencarbonat auf Werte zwischen 5,0 und 6,5 an. Am Ende des Dünndarms wird ein pH-Wert von etwa $7,5 \pm 0,3$ erreicht, der im Kolon meist wieder etwas abfällt.

Die größte Variabilität der gesamten Passagezeit stellt die Magenpassage dar. Bei nüchternen Probanden wurde mit einer γ -scintigraphischen Untersuchung einer Tablette eine durchschnittliche Magenpassagezeit von 0,8 Stunden mit einer Standardabweichung von 0,6 Stunden festgestellt (20, 23, 24). Nach einer großen Mahlzeit aber kann die Verweilzeit bis zu 10 Stunden betragen (25). Verwendet man für die Untersuchung jedoch kleine Pellets mit Durchmessern kleiner 1,5 mm, die den geschlossenen Pylorus passieren können, so findet man unabhängig von der Nahrungsaufnahme kurze Verweilzeiten wie in nüchternem Zustand (26-30). Dagegen ist die Passagezeit im Dünndarm weitaus weniger variabel und liegt unabhängig von einer Mahlzeit bei 3-4 Stunden mit einer Standardabweichung von 1 Stunde (31, 32). Die weitere Passage im Kolon ist wiederum durchaus unterschiedlich und hängt unter anderem von den Ernährungsgewohnheiten und dem Lebensalter ab. Sie kann zwischen wenigen Stunden und zwei Tagen betragen (33, 34).

2. Übersicht über bekannte Systeme

Delayed Release-Systeme, die einen zur systemischen Resorption gedachten Wirkstoff enthalten, können nach verschiedenen Prinzipien charakterisiert werden.

Zum einen kann man zwischen Systemen, die nur eine Dosis eines Wirkstoffes abgeben, und Systemen, die mehrere Dosen hintereinander abgeben, unterscheiden (2). Eine weitere Klassifizierung kann durch die Art, in der die Freisetzung gesteuert wird, getroffen werden. Als Beispiel sind osmotisch-kontrollierte Systeme, die durch Druck aufplatzen, zu nennen. Weiterhin wird die Auslösung der Freisetzung durch Auflösen oder Quellen eines Polymers oder auch durch Schmelzen der Filmhülle beschrieben.

Ferner sind Systeme diskutiert worden, die durch Magnetfelder oder Ultraschall gesteuert den Wirkstoff freisetzen. Denkbar ist auch eine an Enzymaktivität, Temperatur, Ionenstärke oder pH-Wert gekoppelte Freisetzung (2).

Die in der Literatur beschriebenen Systeme bilden zwei große Gruppen. Zum einen können sie das Ziel der zeitgesteuerten Freisetzung, zum anderen das der ortsgesteuerten Freisetzung verfolgen (35). Der Übergang ist nicht genau abzugrenzen, da die Physiologie des Verdauungstraktes eine Verknüpfung zwischen diesen Zielen darstellt (36).

2. 1. Arzneiformen und Hilfsstoffe für Delayed Release-Systeme

2. 1. 1. Manteltabletten

Ein solches Prinzip stellt die Ummantelung von wirkstoffhaltigen Tablettenkernen mit langsam löslichen Polymeren dar. Mit Hilfe von speziellen Manteltablettenpressen werden die Kerne trocken umhüllt. Erst nach Lösung oder Quellung dieser Hüllen wird der Wirkstoff freigesetzt (37). Als Hilfsstoffe kommen sowohl quellende als auch hydrophobe Substanzen in Frage.

In mehreren Publikationen wird die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) in unterschiedlichen Viskositätsgraden als Mantel auf Tablettenkernen beschrieben (38-42). Verglichen wurden die Einflüsse der Viskositätsgrade der HPMC auf die Verzögerungszeiten. Durch Diffusion wurde der Arzneistoff durch die gequollene Gelschicht freigesetzt (43, 44).

Die Verwendung einer mehrschichtigen Tablette als Kern, die verschiedene Wirkstoffe oder eine Initialdosis und eine retardierte Form des Wirkstoffes enthalten kann, wird ebenfalls beschrieben (45, 46).

Wurden lipophile Substanzen wie Hydriertes Rizinusöl mit den Hydrogelbildnern, die als Hülle verwendet werden, verarbeitet, so konnte auch damit die Erosions- beziehungsweise Quellungszeit variiert werden (47).

Überdies werden auch andere Hydrogelbildner in der Literatur beschrieben. So wurde anhand von Manteltabletten mit Hydroxyethylcellulose (HEC) mit unterschiedlichen Viskositätsgraden eine zeitabhängige Verzögerung untersucht (48). An gesunden Probanden wurden in-vivo Untersuchungen durchgeführt und mit den in-vitro Daten verglichen. Die im Plasma gemessenen Wirkstoffmengen (AUC) entsprachen sich im Ausmaß unabhängig vom verwendeten Viskositätsgrad, wobei die Maximalkonzentration (C_{max}) zeitlich verschoben war. Die Verzögerungszeit der in-vitro Werte korrelierte mit den in-vivo Untersuchungen (49).

Als weitere hydrogelbildende Substanz wurde Natriumalginat mit vergleichbaren Ergebnissen für Manteltabletten verwendet. Bei einer in-vivo Studie wurde bei Einnahme mit Nahrung im Gegensatz zu einer nüchternen Einnahme eine verminderte Bioverfügbarkeit und später eintretende Maximalkonzentration von Ibuprofen gefunden. Die Verzögerungszeiten waren ähnlich den durch in-vitro Prüfung ermittelten (50, 51).

Ferner beschäftigte sich eine Untersuchung nicht nur mit Ummantelungen, sondern auch mit einer Beeinflussung der Eigenschaften der Kerne. Die Einflüsse verschiedener Sprengmittel im Tablettenkern wurden untersucht. Der Mantel bestand aus Hydriertem Rizinusöl und Polyethylenglykol (PEG). Eine Abhängigkeit der Freisetzung vom PEG-Anteil und der Schichtdicke des Mantels wurde gefunden (52).

2. 1. 2. Wässrige Überzüge aus Gelbildnern

Eine weitere Möglichkeit, die auf dem gleichen Prinzip der verzögerten Freisetzung beruht, aber mittels einer anderen Methode hergestellt werden, ist die Aufbringung von wässrig gelösten Hydrogelbildnern mit niedrigen Viskositäten auf Tabletten. Allerdings sind für lange Verzögerungszeiten hohe Schichtdicken im Bereich von 300-800 μm notwendig. Es konnten Verzögerungszeiten im Bereich von 20 bis 120

Minuten erzielt werden, wobei die Herstellungszeiten mehrere Stunden für die entsprechenden Schichtdicken betragen (53).(54-57)

Eine weitere beschriebene Möglichkeit, die Verzögerungszeit zu verlängern, besteht darin, die wässrig mit HPMC überzogenen Tabletten zusätzlich mit magensaftresistentem Eudragit® L zu überziehen. Dieses System wurde unter dem Namen Chronotropic® patentiert. In einer in-vivo Studie konnten die Verzögerungszeiten um etwa 2-3 Stunden im Vergleich zu den nicht magensaftresistent überzogenen Tabletten verlängert werden. Die Verzögerungszeiten konnten durch die Schichtdicke des HPMC-Überzuges beliebig eingestellt werden (58).(41, 59, 60)

Auch für einen wässrigen Filmüberzug aus Natriumalginat werden verzögerte Freisetzungen von markierten Dextranen mit hohem Molekulargewicht aus überzogenen Kernen beschrieben (61).

Ferner wurde eine wässrige Befilmung mit lipophilen Substanzen untersucht. Dabei wurde Carnaubawachs, Bienenwachs und Polyoxyethylensorbitanmonooleat als wässrige Emulsion im Wirbelschichtverfahren auf Tabletten aufgebracht. Patentiert wurde dieses System unter dem Namen Time-Clock®-System. Durch die Körperwärme und emulgierende Bestandteile der Verdauungssäfte werden die Überzüge erodiert. Bei in-vitro und in-vivo Untersuchungen wurde eine Korrelation gefunden. Bei den in-vitro Untersuchungen spielte die Viskosität des Freisetzungsmediums eine große Rolle. Wurde nur mit Wasser geprüft, so waren die Verzögerungszeiten kürzer als bei den in-vivo Untersuchungen. Bei Verwendung von viskositätserhöhten Medien wurden identische Verzögerungszeiten gefunden (62).

2. 1. 3. Celluloseacetat mit osmotischem Kern

Celluloseacetat ist für semipermeable Überzüge gut geeignet. Untersuchungen mit Pellets, die neben dem Wirkstoff osmotisch aktive Hilfsstoffe beinhalten und mit Celluloseacetat befilmt wurden, zeigten eine schichtdickenabhängige Verzögerung der Freisetzung. Die Filme werden nach Quellung durchlässig und der Wirkstoff wird nach 0. Ordnung nach einer Verzögerungszeit durch Diffusion freigesetzt. Die Verwendung verschiedener Weichmacher hatte Einfluss auf die Verzögerung der Freisetzung (63, 64).

Ferner wird ein System aus einem Tablettenkern, in dem neben dem Wirkstoff osmotisch aktive Substanzen verarbeitet sind, beschrieben. Dieser Kern wurde mit

einer Mischung aus Celluloseacetat und Polyethylenglykol überzogen. Durch den Wassereinstrom aus den Verdauungssäften baut sich ein Druck auf, der die Membran zum Aufplatzen bringt (2).

2. 1. 4. Eudragit® RS-Filmüberzug

In letzter Zeit wurde auch über Untersuchungen, die Eudragit® RS als Überzug verwenden, berichtet. Das Grundprinzip beruht auf der Verzögerung der Freisetzung durch langsame Quellung eines Filmes mit relativ hoher Schichtdicke. Nachdem Flüssigkeit bis zum Kern vorgedrungen ist, kann entweder mit organischen Säuren (3) oder Salzen (1) die Permeabilität des Filmes erhöht werden und somit eine anschließende lineare Freisetzung erfolgen. Mit Pellets wurden Untersuchungen durchgeführt, wobei der Einfluss von verschiedenen Weichmacherkonzentrationen und Schichtdicken auf die Verzögerungszeit ermittelt wurde (6).

Bei diesen Untersuchungen wird zwar die Freisetzung des Wirkstoffes verzögert, dieser jedoch nach der Verzögerungszeit nicht rasch sondern linear freigesetzt.

2. 1. 5. Kapseln

Eine Arzneiform, die aus einer Kapsel aufgebaut wird, stellt das Pulsincap® System dar. Ein in Verdauungssaft unlöslicher Kapselboden wird dazu mit Wirkstoff gefüllt und mit einem Stopfen aus Hydrogelbildner verschlossen. Darüber kommt ein löslicher Kapseldeckel. In den Verdauungssäften löst sich die Kappe schnell auf und der Hydrogelpfropfen beginnt zu quellen und löst sich aus dem Kapselboden heraus. Der gesamte Wirkstoff wird anschließend rasch freigesetzt. Durch die Variation der Dicke des Pfropfens und dessen Quellungsvermögen wird die Verzögerungszeit eingestellt. Zusätzlich kann die gesamte Kapsel auch noch magensaftresistent befilmt werden, wodurch ein Quellen des Hydrogels erst nach Auflösung des Filmes im Darmsaft eintreten kann. Bei in-vitro Untersuchungen wurden annähernd identische Verzögerungszeiten für verschiedene Freisetzungsmedien gefunden, eine in-vivo Korrelation war ebenfalls gegeben (65, 66).

Ein vergleichbares System wird unter dem Namen PORT®-System beschrieben. Es handelt sich ebenfalls um eine Kapsel, die mit einem quellbaren Pfropfen verschlossen wird. In die Kapsel werden Wirkstoff und osmotisch aktive Hilfsstoffe für zusätzlichen Druckaufbau gefüllt. Die Hartgelatinesteckkapsel wird mit Celluloseacetat

überzogen, mit deren Schichtdicke die Verzögerungszeit eingestellt werden kann (67).

Eine weitere Möglichkeit stellt die Verwendung einer unlöslichen Kapseln dar, wobei vor allem der Einfluss der Hilfsstoffe, die für die Kapselfüllung und für den quellbaren Pfropfen eingesetzt wurden, von Interesse war (68). Weiterhin wurde als Pfropfen Pectin als nur im Kolon abbaubares Polymer mit dem Ziel der Applikation von Enzymen im Kolon eingesetzt (69).

2. 1. 6. Exploding System

Soll der Wirkstoff nach einer Verzögerungszeit möglichst rasch aus der Darreichungsform freigesetzt werden, muss auch der Kern schnell zerfallen. Durch Sprengmittel, die ihr Volumen bei Kontakt mit Wasser um ein Vielfaches vergrößern können, werden die Kerne mechanisch desintegriert. Diese Volumenzunahme kann auch für das Zerreißen einer aufgetragenen Filmmembran genutzt werden. Ein System, das auf Pellets basiert, wurde unter dem Namen Time-Controlled Exploding System (TES) beschrieben (70). Dabei wurde zunächst der Wirkstoff, ein Sprengmittel und anschließend ein Film aus Ethylcellulose auf Pellets aufgetragen. Durch die Dicke der Ethylcelluloseschicht wurde die Zeit, bis der Film aufplatzte, gesteuert. Es ergab sich eine gute in-vitro/in-vivo Korrelation im Tierversuch. Weitere Untersuchungen zum verwendeten Sprengmittel wiesen eine besonders gute Eignung von niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose nach (5). Durch Variation der Schichtdicke des Sprengmittels und Verwendung von verschiedenen Wirkstoffen wurde die universelle Anwendbarkeit des Systems für mehrere Wirkstoffe und auch verschiedene Dosierungen gezeigt (71, 72). Zur genaueren Betrachtung des Verzögerungsmechanismus wurde die Wasseraufnahme in Abhängigkeit von der Membrandicke bestimmt, sowie die Filmmembran mit Füllstoffen verändert. Dabei ergab sich erneut die Abhängigkeit der Verzögerungszeit von der Schichtdicke (73). Weitere in-vivo Untersuchungen an Hunden bestätigten die Korrelation mit in-vitro Ergebnissen (74). Auch bei Studien am Menschen konnte die Funktion des Systems bestätigt werden (75).

Vergleichbare Untersuchungen wurden mit Tabletten beschrieben, die Polyinylalkohol als quellbare Substanz und Salze zur Quellungssteuerung enthielten und ebenfalls mit Ethylcellulose überzogen wurden. Es wurde der Einfluss von Salzen auf

das Quellungsverhalten bestimmt. Durch verschiedene Salzmengen wurde der Zeitpunkt des Aufplatzens des Filmes eingestellt. Kam es nicht zum Platzen, wurde eine Freisetzung 0. Ordnung nach einer Verzögerungszeit erreicht (76). Für in-vitro/in-vivo Untersuchungen wurde eine gute Korrelation beschrieben (77).

2. 2. Kolontargeting

2. 2. 1. pH-Steuerung

Die Systeme mit gezielter Freisetzung im Kolon beruhen im wesentlichen auf der Ausnutzung des pH-Gradienten durch die Verwendung pH-sensitiver Überzüge.

Durch das Aufbringen magensaftresistenter Überzüge aus Methylacrylsäure-Copolymeren (Eudragit[®] L und S), die sich bei einem Schwellen-pH-Wert von 5 bis 7 lösen, auf Tabletten wird der Wirkstoff erst bei Erreichen des jeweiligen pH-Wertes durch Zerfall der Tablette freigesetzt. Für ein Kolontargeting zur lokalen Behandlung gibt es Handelspräparate, die für Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bestimmt sind (78). Dabei werden Filmbildner verwendet, die sich bei pH 6-7 lösen. In der Literatur wird ebenso der erfolgreiche Einsatz dieser Filmbildner für Pellets und Tabletten mit Prednisolon, Bisacodyl oder 5-Aminosalicylsäure beschrieben (79).

Eine andere Untersuchung beschäftigt sich ebenfalls mit 5-Aminosalicylsäure-tabletten mit magensaftresistenten Überzügen. Dabei wurde die Zeit und der Ort der Freisetzung markierter Tabletten γ -scintigraphisch bei gesunden Probanden überprüft (31).

Eine andere Vorgehensweise stellt die Herstellung von Pellets mittels einer pH-sensitiven Matrix aus Eudragit[®] S 100 dar. Der Wirkstoff wurde dabei homogen in den Pellets verteilt. Das System erzielte jedoch nicht den gewünschten Effekt und setzte in-vitro unverzögert frei (80).

Ferner findet in der Literatur Celluloseacetatphtalat als Filmbildner auf Kapseln mit dem Ziel der lokalen Applikation eines Glucocorticoides am terminalen Ileum Verwendung (81). Ein Vergleich von Celluloseacetatphtalat und Methylmethacrylsäure-Copolymer wurde bei Pellets mit einem Calciumantagonisten sowohl in-vitro als auch in-vivo mit dem Ergebnis einer Korrelation durchgeführt (82).

Weiterhin wird ein Überzug aus Eudragit[®] E, einem Polymer mit Dimethylaminoethylgruppen, das sich nur bei pH-Werten kleiner 6 löst, beschrieben. Dieser

soll sich bei den eher sauren Bedingungen, die durch das entzündete Kolon hervorgerufen werden, lösen. Damit die Freisetzung nicht schon im sauren Magen stattfindet, wurde ein weiterer Film aus Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) aufgetragen, der durch einen indifferenten Schutzüberzug abgetrennt war (83-85).

Die Verwendung von Eudragit[®] E als Überzug auf Kapseln in Kombination mit einem zweiten Überzug aus säureresistentem Eudragit[®] L wird für eine γ -scintigraphische Untersuchung der Freisetzung an gesunden Probanden beschrieben (86).

2. 2. 2. Nutzung von Unterschieden der Darmflora

Ein gänzlich anderes Prinzip für eine Freisetzung im Kolon stellt die Ausnutzung von unterschiedlichen Darmflora im Dün- und Dickdarm dar. Einerseits besteht im Dickdarm eine um das siebenfach höhere Besiedlung mit Mikroorganismen mit hoher Azo-Reduktase-Aktivität, andererseits befinden sich dort im Gegensatz zum Dünndarm Galactosidasen, die Pektin, Dextran und Galactomannan spalten können (87).

Das Grundprinzip besteht in der Verarbeitung dieser Substanzen mit Überzugspolymeren wobei der Wirkstoff aus den Kernen erst nach Zersetzung des Überzuges freigegeben wird. Hierzu werden mit quervernetzten Galaktomannanen überzogene Tabletten beschrieben (88, 89).

Auch mit Amylose, die in Kombination mit Ethylcellulose auf Pellets aufgetragen wurde, wird eine Kolonfreisetzung beschrieben (90). Ein ähnliches Prinzip wird für eine Matrixtablette mit Ethylcellulose und Pectin verwendet (91). Weiterhin ist eine Pectin-Hydroxypropylmethylcellulose-Mischung als funktionsfähig bei in-vitro Untersuchung beschrieben worden (92). Als weiteres Polymer wurde Eudragit[®] NE in Mischung mit Guar auf Pellets aufgebracht (93). Ein vollsynthetisches Polymer aus Polyurethan, das Azo-Gruppen enthält und als Film auf Pellets aufgetragen wurde, zeigte eine in-vitro Freisetzung in einer künstlichen Mikroflorakultur (94).

II. Zielsetzung der Arbeit

Die in der Literatur beschriebenen Delayed Release-Systeme beruhen auf den unterschiedlichsten Herstellungsmethoden und Hilfsstoffkombinationen. Für eine Steuerung der Freisetzung nach der Zeit kommen davon nur einige in Betracht. Die Herstellung ist oft sehr aufwendig und nur schwer in größere Maßstäbe zu übertragen.

Das Ziel der Arbeit bestand darin, Darreichungsformen herzustellen, die etwa fünf Stunden nach spätabendlicher Einnahme den Wirkstoff rasch freisetzen. Wichtig für die Auswahl des zu untersuchenden Systems war vor allem eine einfache Herstellungsmöglichkeit ohne Verwendung von Spezialgeräten wie Manteltablettenpressen oder die langwierige individuelle Herstellung von einzelnen Kapseln. Weiterhin sollten nur am Markt befindliche und für Arzneimittel zugelassene Hilfsstoffe verwendet werden.

Das Grundprinzip des „Exploding Systems“ schien diese Anforderungen zu erfüllen.

Als Wirkstoffe mit unterschiedlichen Eigenschaften sollten lipophiles schwer lösliches Hydrocortison und hydrophiles leicht lösliches Aminophyllin, die beide für eine chronopharmakologische Anwendung interessant sind, verwendet werden. Die Resorbierbarkeit beider Substanzen ist sowohl im Dünndarm als auch im Kolon gegeben (87, 95).

Die Grundlage bilden die Untersuchungen verschiedener Hilfsstoffe für Tabletten mit den beiden Wirkstoffen, wobei sowohl die Freisetzung als auch die Härte der Tabletten optimiert werden sollte. Für Vergleichszwecke sollten Pellets mit ähnlichen Freisetzungen hergestellt werden.

Insbesondere sollten Untersuchungen durchgeführt werden, um die Verzögerung der Freisetzungen durch Verwendung unterschiedlicher Filmbildner in Abhängigkeit von den Wirkstoffen miteinander vergleichen zu können. Weitere Bewertungskriterien sollten die Handhabung, der Zeitaufwand der Herstellung und das Freisetzungsverhalten in verschiedenen in-vitro Freisetzungsmedien sein.

Die Eignung eines magensaftresistenten Filmbildners sollte untersucht und Pellets aufgrund der besser reproduzierbaren Gastrointestinalpassagezeit mit den Tabletten verglichen werden. Weiterhin sollte durch wässrige Befilmung mit Hydroxypropylmethylcellulose hoher Viskosität in Kombination mit verschiedenen lipophilen Substanzen der Einfluss der Viskosität der Filmbildner sowie der Eigenschaften der lipophilen Substanzen auf die Verzögerung untersucht werden. Auf die Tabletten sollten außerdem verschiedene im Handel befindliche unlösliche Filmbildner bevorzugt als wässrige Dispersionen aufgetragen werden. Die Untersuchung der Einflüsse von Zusätzen wie Porenbildnern und Weichmachern sollten zur Optimierung reproduzierbarer Filmüberzüge führen.

Über die Stabilität der bisher in der Literatur beschriebenen Darreichungsformen liegen praktisch keine Berichte vor. So können keine Angaben über die chemische und physikalische Haltbarkeit der Systeme gemacht werden. Daher sollten die selbst hergestellten Präparate bei definierten Bedingungen gelagert und die chemische Stabilität der Wirkstoffe sowie vor allem die Stabilität der Verzögerung der Freisetzung untersucht werden.

Ferner sollte eine bisher in der Literatur nicht beschriebene Anwendung von elektronischen Infusionspumpen zur chronopharmakologischen Arzneistoffapplikation auf die grundsätzliche Eignung für Hydrocortisonlösungen überprüft werden.

B. Ergebnisse

I. Untersuchungen zu Tabletten und Pellets für Delayed Release-Systeme

An Tabletten und Pellets, die im Wirbelschichtgerät überzogen werden sollen, müssen besondere Anforderungen gestellt werden. Einerseits müssen die Tabletten möglichst hart sein, um beim Überzugsprozess den Stoßbeanspruchungen genügend Widerstand entgegenzusetzen zu können, andererseits müssen die Kerne bei der Anwendung in den Verdauungsflüssigkeiten schnell genug zerfallen, um so eine gute biologische Verfügbarkeit sicherzustellen (96). Hinzu kommt, dass bei Verwendung der Kerne für ein Delayed Release-System, das durch den Quellungsdruck den Filmüberzug zum Platzen bringt, eine möglichst starke und gleichmäßige Entwicklung der Volumenexpansion von großer Bedeutung ist. Daneben sollte die Form möglichst wenig Kanten aufweisen sowie eine glatte Oberfläche bieten. Da beim Wirbelschichtverfahren mit auf bis zu 80 °C erwärmten Luftmengen gearbeitet wird, darf der Wirkstoff nicht temperaturempfindlich sein (97, 98).

1. Eigenschaften der Wirkstoffe

Als Wirkstoffe für das Kernmaterial wurden zwei Stoffe mit stark unterschiedlicher Löslichkeit in wässrigem Medium verwendet (Abbildung 1).

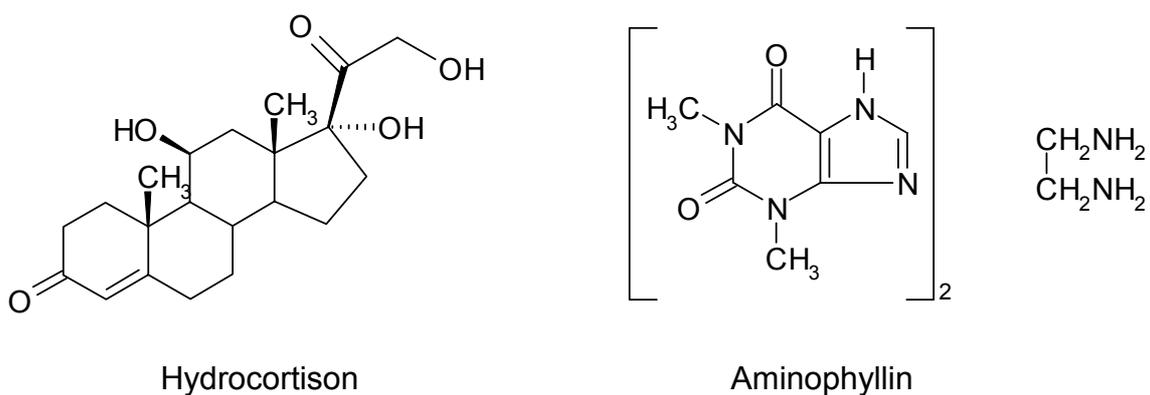


Abb. 1 Strukturformeln von Hydrocortison und Aminophyllin

Das Aminophyllin zeichnet sich aufgrund seiner Struktur durch eine sehr hohe Löslichkeit von 20 g/100 ml im Gegensatz zu Hydrocortison mit einer niedrigen Löslich-

keit von 23 mg/100 ml aus (99, 100). Beide Substanzen werden in trockenem Zustand als stabil beschrieben. Für Aminophyllin werden in der Literatur bei Anwesenheit von Feuchtigkeit Verfärbungen berichtet (101-103).

Für die Bioverfügbarkeit ist neben der Löslichkeit die Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes von Bedeutung. Daher wurde das Lösungsverhalten der beiden Stoffe untersucht.

Die Lösungsgeschwindigkeit wurde durch UV-photometrische Bestimmung des gelösten Anteils von 10 mg Hydrocortison beziehungsweise 125 mg Aminophyllin in der Paddleapparatur mit 500 ml beziehungsweise 900 ml gereinigtem Wasser nach der USP XXIV-Vorschrift untersucht. Die UV-Absorptionen wurden mit einem automatisierten Photometer in Durchflussküvetten bestimmt. Ferner wurde die Teilchengröße durch softwareunterstützte Auswertung einer lichtmikroskopischen Aufnahme ermittelt. Die Teilchengröße des mikronisierten Hydrocortisons war erwartungsgemäß kleiner als 12 µm. Das verwendete Aminophyllin lag in kristalliner Form mit Teilchengrößen zwischen 20 und 160 µm vor.

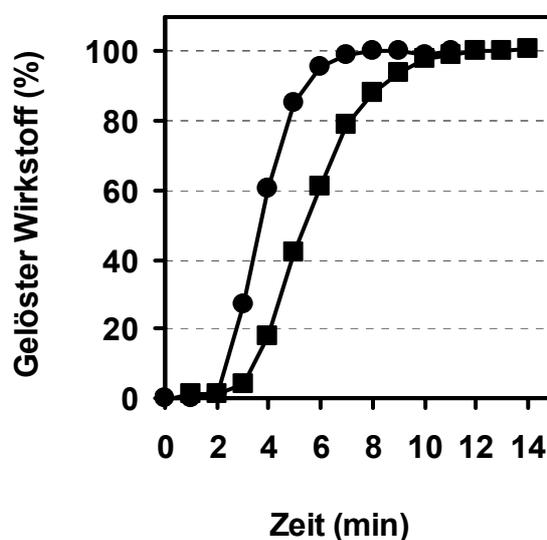


Abb. 2 Lösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffe in der Paddleapparatur der USP

—■— Hydrocortison, 10 mg in 500 ml Wasser, 37 °C

—●— Aminophyllin, 125 mg in 900 ml Wasser, 37 °C

Aus der großen spezifischen Oberfläche des Hydrocortisons ergibt sich die hohe Lösungsgeschwindigkeit, wie aus Abbildung 2 hervorgeht. Die des Aminophyllins ist geringfügig schneller. Beide Stoffe liegen nach zwölf Minuten vollständig gelöst vor.

2. Untersuchung zu Tabletten

Verschiedene Hilfsstoffe wie Füllmittel, Bindemittel und Sprengmittel beeinflussen die mechanische Stabilität der Tabletten unterschiedlich. Gängige Füllmittel mit hohen Deformationsfestigkeiten sind Dicalciumphosphat und Mannit. Im Gegensatz dazu besitzt Mikrokristalline Cellulose (MCC) eine niedrigere Deformationsfestigkeit, dafür eine sehr gute plastische Verformbarkeit (104). Bindemittel wie Polyvinylpyrrolidon (PVP) sind für die Granulierung notwendig, binden für den Pressvorgang wichtiges Restwasser und erhöhen die Bruchfestigkeit der Tabletten (105). Im Gegensatz dazu erniedrigen Sprengmittel wie quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke (Explotab®), die den Zerfall der Tablette nach Flüssigkeitskontakt beschleunigen, wegen ihrer schlechten plastischen Verformbarkeit die Bruchfestigkeit (106-108).

Die geforderte Härte für die Tablettenkerne betrug etwa 100 N.

2.1. Hydrocortison-Tabletten

Die Tabletten sollten 10 mg Hydrocortison als übliche Dosierung in einer Gesamtmasse von 250 mg enthalten. Als zum Befilmen besonders geeignete Form wurden bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 8 mm gewählt.

Aus Tabelle 2 ist die Grundrezeptur zu entnehmen, wobei eine Auswahl an quervernetzten Sprengmitteln aus unterschiedlichen Polymeren, die in der Literatur beschrieben werden, verwendet wurde (109-111).

Tab. 2 Grundrezeptur für Hydrocortison-Tabletten

Wirkstoff	Hydrocortison	4,0 %
Schmiermittel	Magnesiumstearat	2,0 %
Fließregulierung	Hochdisperses Siliciumdioxid	0,5 %
Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon	1,5 %
Füllstoff	Mikrokristalline Cellulose / Mannit zu gleichen Teilen	92,0 %
Sprengmittel	Verschiedene	

Die Freisetzung des Hydrocortisons aus den Tabletten sollte im Freisetzungsmedium möglichst schnell erfolgen. Zur Untersuchung der Abhängigkeit der Freisetzung vom verwendeten Sprengmittel wurden Tabletten verschiedener Zusammensetzung her-

gestellt und die Mittelwerte der Freisetzungen in der Paddleapparatur nach der Vorschrift der USP XXIV für Hydrocortison verglichen (112). Zusätzlich zum Sprengmittel wurde bei zwei Rezepturen Natriumchlorid verarbeitet. Aufgrund der besseren Tablettiereigenschaften wurden aus den Pulvermischungen Granulate hergestellt. Die durchschnittlichen Presskraft für die Tabletten betrug 12 kN.

2. 1. 1. Einfluss des Sprengmittelanteils auf die Freisetzung und Härte

Aus Abbildung 3 sind die Mittelwerte der Freisetzungszeiten $t_{60\%}$, bei der 60 % des Wirkstoffes freigesetzt ist, zu entnehmen.

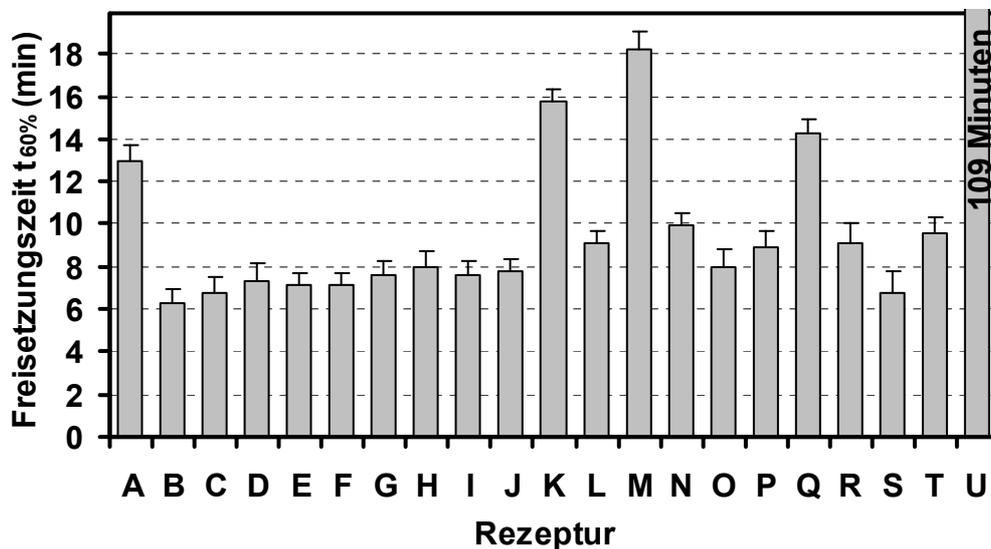


Abb. 3 Freisetzungszeiten $t_{60\%}$ von Hydrocortison aus Tabletten in Abhängigkeit vom Sprengmittel

Ohne Sprengmittel	A			
Explotab [®]	B 2,5 %	C 5 %	D 7,5 %	E 10 %
	F 12,5 %	G 15 %	H 17,5 %	I 20 %
ECG [®] 505	J 5 %	K 10 %		
Nymcel [®] ZSB 16	L 5 %	M 10 %		
Nymcel [®] ZSX	N 5 %	O 10 %		
AcDiSol [®]	P 5 %	Q 10 %		
Esma [®] Spreng	R 5 %	S 10 %		
	T 10 % Explotab [®] und 20 % NaCL			
	U 20 % NaCl			

Die gemessenen Bruchfestigkeiten aller Tabletten lagen bei 95 ± 12 N. Ein signifikanter Einfluss der verschiedenen Sprengmittel in unterschiedlichen Anteilen auf die Härte wurde nicht festgestellt. Ohne Sprengmittel wird eine Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von zwölf Minuten beobachtet. Bei Verwendung von 2,5 - 20 % Explotab[®] beträgt sie nur noch etwa sechs bis acht Minuten. Einsatz anderer Sprengmittel ergibt ähnliche Freisetzungzeiten $t_{60\%}$, die teilweise stark von dem eingesetzten Anteil abhängig sind. Wurde nur Natriumchlorid verwendet, so wurde eine Verlängerung auf 109 Minuten beobachtet.

2. 1. 2. Einfluss des Sprengmittels auf die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ überzogener Tabletten

Die Tabletten mit steigenden Anteilen Explotab[®] und solche mit zusätzlich Natriumchlorid wurden gemeinsam in einem Wirbelschichtprozess mit Ethylcellulose überzogen und die Freisetzung bestimmt.

Ähnlich wie bei den nicht überzogenen Tabletten sank mit steigender Sprengmittelmenge die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von vier Stunden ohne Sprengmittel auf zwei Stunden bei fünf bis zehn Prozent Sprengmittel. Mit höheren Anteilen stieg die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ wieder an. Jedoch ist neben dem Mittelwert der Verzögerung auch die Streuung für eine reproduzierbare Freisetzung von großer Bedeutung. Bei Verwendung von siebeneinhalb und zehn Prozent Explotab[®] nimmt die relative Standardabweichung ein Minimum von etwa sechs Prozent an. Höhere und niedrigere Mengen zeigen höhere Abweichungen von bis zu 50 %.

2. 1. 3. Einfluss des Freisetzungsmediums

Da die überzogenen Tabletten in verschiedenen Freisetzungsmedien geprüft werden sollten, wurde die Freisetzung der nicht überzogenen Kerne nach optimierter Rezeptur mit 10 % Explotab[®] sowohl in gereinigtem Wasser, künstlichem Magensaft (0,1 N HCl) als auch künstlichem Darmsaft (Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8, USP XXIV) vergleichend untersucht.

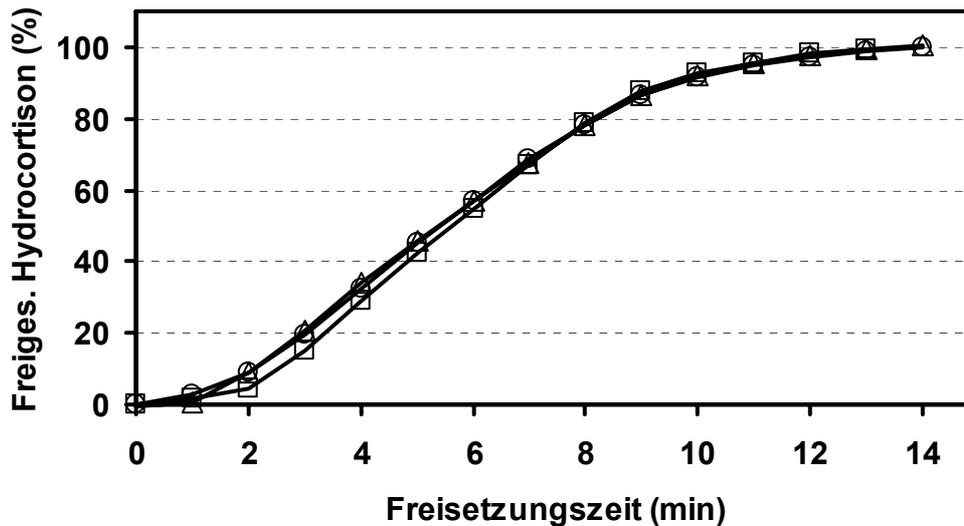


Abb. 4 Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium

—□— Aqua purif. —○— 0,1 N HCl —△— 0,05 M Phosphatpuffer pH 6,8

Aus Abbildung 4 geht hervor, dass nach sechs Minuten 60 % des Hydrocortisons und nach 14 Minuten 100 % des Wirkstoffes freigesetzt worden ist. Ein Unterschied in den verschiedenen Freisetzungsmitteln ist nicht zu erkennen.

2. 2. Aminophyllintabletten

Die Aminophyllintabletten wiesen die gleiche geometrische Form wie die Hydrocortison-tabletten auf. Als übliche Dosierung wurde 125 mg Aminophyllin in 250 mg Gesamttablettenmasse gewählt.

Im Gegensatz zu den Hydrocortison-tabletten ist durch den hohen Anteil an Wirkstoff die Erzielung einer ausreichenden Härte der Tabletten deutlich schwieriger (113). Darüber hinaus zeichnet sich Aminophyllin durch schlechte Fließeigenschaften sowie schlechter plastischer Verformbarkeit und Deformationsfestigkeit aus. Daher wurden Untersuchungen mit verschiedenen Füllmitteln und Bindemittelanteilen durchgeführt. Aufgrund der Feuchtigkeitsempfindlichkeit des Aminophyllins wurde mit reinem Ethanol granuliert. Die Granulate wurden jeweils mit der maximal möglichen Presskraft verpresst, um große Härten zu erreichen.

2. 2. 1. Einfluss der Tablettenrezeptur auf Freisetzungzeit und Härte

Da die Verwendung der für Hydrocortison-tabletten eingesetzten Füllstoffe Tabletten mit zu geringer Härte ergab, wurde der Anteil an Mikrokristalliner Cellulose am Füllstoff variiert. Außerdem wurde Dicalciumphosphat wegen der sehr hohen Deformationsfestigkeit als Füllstoff in die Untersuchung miteinbezogen. Die Grundrezeptur ist aus Tabelle 3 zu entnehmen.

Tab. 3 Grundrezeptur für Aminophyllintabletten

Wirkstoff	Aminophyllin	50,0 %
Schmiermittel	Magnesiumstearat	2,0 %
Fließregulierung	Hochdisperses Siliciumdioxid	0,5 %
Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon	47,5 %
Füllstoff	Mikrokristalline Cellulose / Mannit / Dicalciumphosphat	
Sprengmittel	Natriumcarboxymethylstärke	

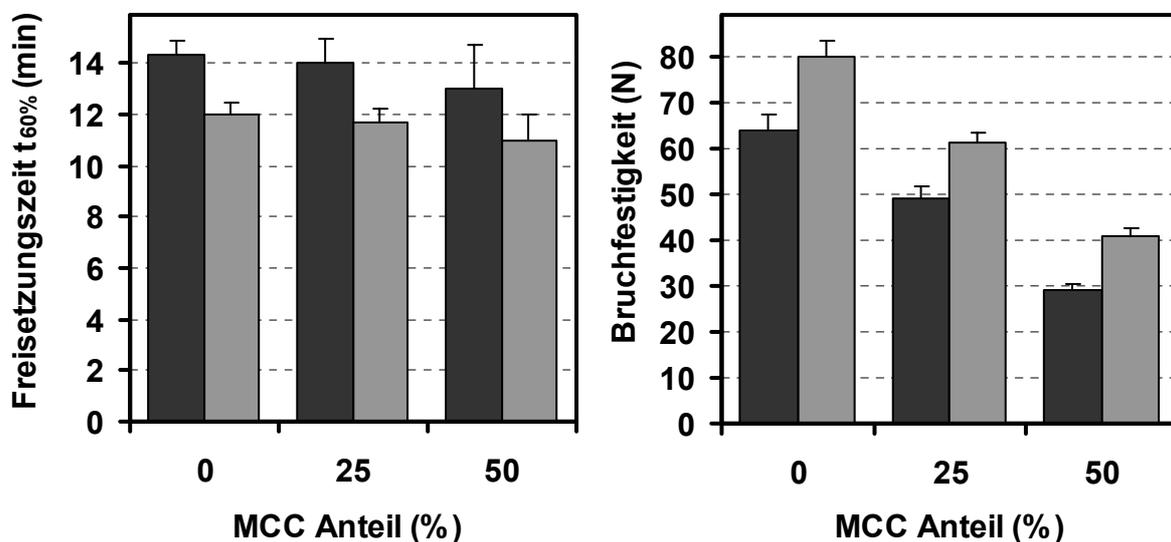


Abb. 5 Freisetzungzeit $t_{60\%}$ und Bruchfestigkeit von Aminophyllintabletten mit Mannit oder Dicalciumphosphat in Abhängigkeit vom Anteil an Mikrokristalliner Cellulose am Füllstoff

■ Dicalciumphosphat ■ Mannit

In der ersten Untersuchung wurden 10 % Sprengmittel, 1,5 % Bindemittel, Mannit beziehungsweise Dicalciumphosphat und verschiedene Anteile an Mikrokristalliner Cellulose eingesetzt.

Wie aus Abbildung 5 ersichtlich, verlängert sich bei Reduktion des Anteils an Mikrokristalliner Cellulose die Freisetzungzeit nur wenig, die Bruchfestigkeit nimmt jedoch bei Mannit von 40 N auf 80 N zu. Die Härte der mannithaltigen Tabletten ist höher, während die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ geringer als bei Dicalciumphosphat ist. Mannit ist daher zu bevorzugen.

2. 2. 2. Einfluss des Sprengmittels und des Bindemittels

Durch steigende Sprengmittel- beziehungsweise Bindemittelmengen wurde deren Einfluss auf die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ und die Härte der Tabletten untersucht. Als Füllmittel wurde nur Mannit verwendet. Während bei Variation des Explotab[®]-Anteils der Bindemittelanteil von 1,5 % konstant gehalten wurde, blieb zur Bestimmung des Einflusses des Bindemittels der Explotab[®]-Anteil jeweils bei 10 %. Als Bindemittel wurde PVP in verschiedenen Anteilen verwendet.

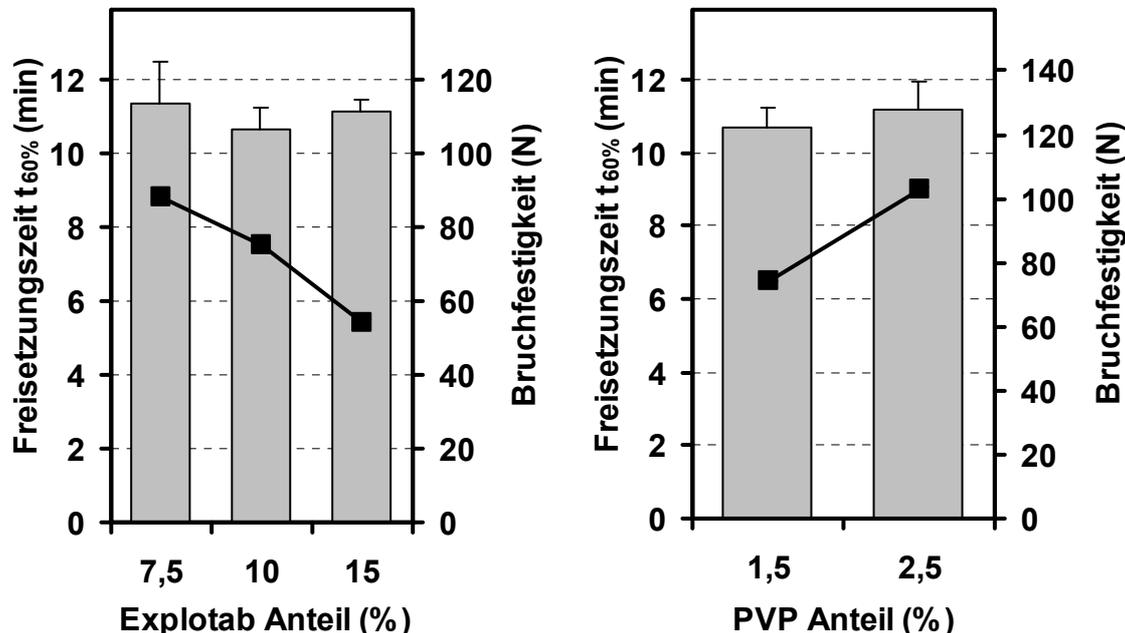


Abb. 6 Freisetzungzeit und Bruchfestigkeit von Aminophyllintabletten in Abhängigkeit vom Explotab[®]- beziehungsweise PVP-Anteil

■ Freisetzungzeit $t_{60\%}$ —■— Bruchfestigkeit

Die Sprengmittelmenge beeinflusst die Freisetzungzeit nur wenig (Abbildung 6). Im Gegensatz dazu hängt die Bruchfestigkeit der Tabletten stark von der Sprengmittelmenge ab, da es sich um eine spröde Substanz handelt, die eine schlechte plastische Verformbarkeit und Deformationsfestigkeit besitzt. Die Härte nimmt mit 7,5 % Sprengmittel im Vergleich zu 10 % von etwa 85 N auf 75 N ab.

Wie ebenfalls aus Abbildung 6 hervorgeht, ist der Einfluss des Bindemittels auf die Freisetzungzeit ebenfalls gering. Dagegen steigt die Bruchfestigkeit mit höherem Bindemittelanteil an. Bei Verwendung von 2,5 % statt 1,5 % Bindemittel nimmt die Härte von 75 N auf die geforderten 100 N zu.

2. 2. 3. Einfluss des Freisetzungsmediums

Wie aus Abbildung 7 hervorgeht, verläuft die Freisetzung von Aminophyllintabletten, die mit der optimierten Rezeptur mit 10 % Explotab[®], 2,5 % PVP und Mannit als Füllmittel hergestellt wurden, in verschiedenen Freisetzungsmedien identisch.

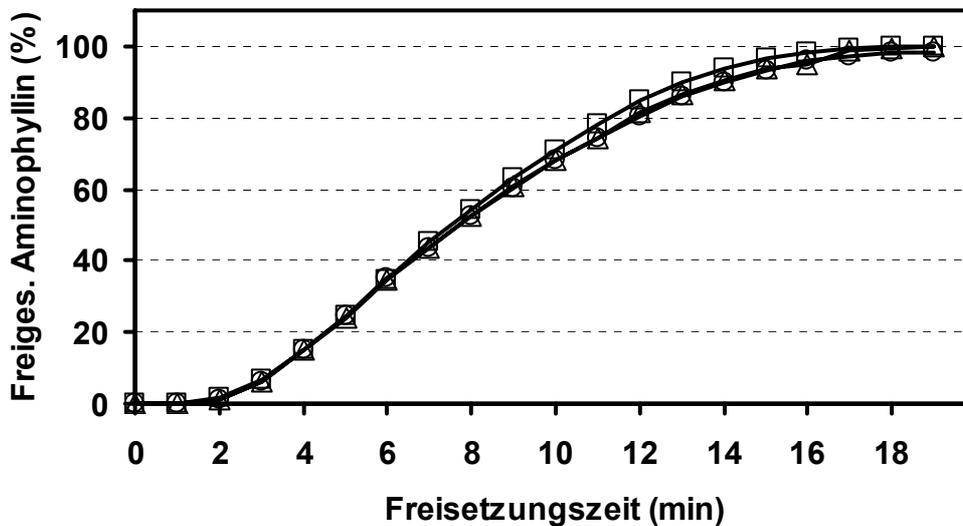


Abb. 7 Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium

—□— Aqua purif. —○— 0,1 N HCl —△— 0,05 M Phosphatpuffer pH 6,8

2. 3. Untersuchung der Verfärbung

Die in der Literatur beschriebene Eigenschaft des Aminophyllins, sich bei Feuchtigkeit gelblich zu verfärben, war Anlass, die hergestellten Tabletten, die später mit wässrigen Polymerdispersionen befilmt werden sollten, näher zu untersuchen.

Dazu wurden selbst hergestellte Tabletten vergleichend mit einem Fertigarzneimittel mit Polymerdispersionen oder anderen Überzugsbestandteilen befeuchtet und über 24 Stunden bei 20 °C und 60 °C gelagert. Ferner wurden Tabletten in einem Hygrostaten über 14 Tage bei 20 °C und 70 % relativer Feuchte gelagert. Anschließend wurden die Tabletten unter dem Auflichtmikroskop auf Verfärbung untersucht und die Wirkstoffgehalte mittels HPLC bestimmt. Es wurden jeweils die befeuchteten Tabletten mit den Kontrolltabletten, die trocken bei 20 °C gelagert wurden, verglichen.

Die Befunde waren für die selbst hergestellten Aminophyllintabletten und das Handelspräparat nahezu identisch. Die jeweilige Kontrolltablette zeigte keine Verfärbung der Tablettenoberfläche. Bei Befeuchtung mit wässrigen Lösungen nach Lagerung bei 60 °C während 24 Stunden, sowie nach Lagerung bei 70 % relativer Feuchte bei 20 °C über 14 Tage war eine Gelbverfärbung zu beobachten. Die Tabletten, die mit Eudragit® NE Dispersion behandelt wurden, zeigten eine schwächere Gelbfärbung.

Beim Vergleich der Wirkstoffgehalte konnte kein messbarer Verlust festgestellt werden.

3. Untersuchungen zu Pellets

Pellets zeichnen sich als multipartikuläre Arzneiform insbesondere bei kleinen Durchmessern von etwa 0,3 bis 1,3 mm durch eine vom Magenfüllungszustand weitgehend unabhängige Magenpassagezeit aus (20, 97, 114).

In den vorliegenden Untersuchungen wurden homogene Pellets aus einer Wirkstoffmasse, die als Hilfsstoff Mikrokristalline Cellulose enthielt, durch Extrusion und Sphäronisation hergestellt. Die Qualität der Pellets wird dabei durch eine große Anzahl an Parametern wie der Menge und Typ der weiteren Hilfsstoffe sowie von der Prozessführung beeinflusst (114).

Mit Einsatz von verschiedenen Mengen Explotab® als Sprengmittel, die einen schnellen Zerfall der Pellets in den Verdauungssäften gewährleisten sollten, wurden verschiedene Rezepturen hergestellt. Um die Pellets mit den Tabletten vergleichen

zu können, wurden die gleichen Hilfsstoffe verwendet. Nach anschließender Klassierung wurden die Freisetzung der Pellets kleiner 1,25 mm und größer 0,8 mm in der Paddleapparatur untersucht.

Tab. 4 Grundrezeptur für Hydrocortisonpellets

Wirkstoff	Hydrocortison	5,0 %
Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon	1,5 %
Füllstoff	Mikrokristalline Cellulose / Mannit zu gleichen Teilen	93,5 %
Sprengmittel	Natriumcarboxymethylstärke	

3. 1. Einfluss verschiedener Sprengmittelanteile

Bei den Pelletmassen wurden steigende Explotab[®] Anteile gegen Mikrokristalline Cellulose und Mannit ausgetauscht.

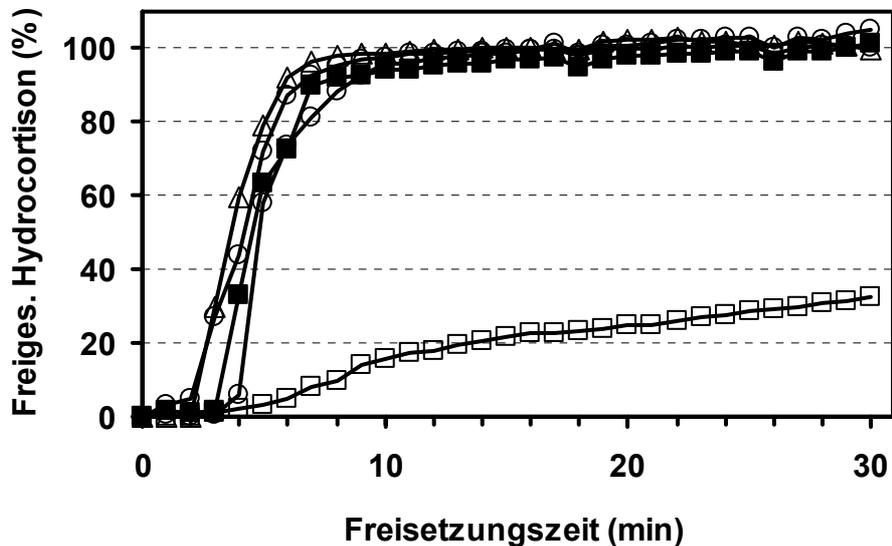


Abb. 8 Freisetzung von Hydrocortison aus Pellets in Abhängigkeit vom Sprengmittelanteil

—□— 0 % Explotab[®] —○— 5 % Explotab[®] —△— 7,5 % Explotab[®]
 —■— 10 % Explotab[®] —●— 15 % Explotab[®]

Wie aus Abbildung 8 hervorgeht, hat der Explotab[®] Anteil bei Verwendung von über 5 % keinen Einfluss auf die Freisetzung. Bereits nach zehn Minuten sind 100 % des Hydrocortisons freigesetzt. Wurde kein Sprengmittel verwendet, so erhielt man eine lineare Freisetzung, bei der nach 30 Minuten 35 % des Wirkstoffes freigesetzt waren.

4. Diskussion der Ergebnisse

Um die späteren Befunde mit überzogenen Tabletten besser vergleichen zu können, mussten von zwei Wirkstoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften und in unterschiedlicher Dosierung Tabletten hergestellt werden, die gleiche Formen und Freisetzungsverhalten aufweisen. Die hohen Ansprüche an die Härte der Tabletten und das gleichzeitige Erfordernis einer raschen Freisetzung stellten besondere Schwierigkeiten bei der Formulierung der hochdosierten Aminophyllintabletten dar.

Vergleich der Wirkstoffe

Für spätere Vergleiche war die Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit von gut wasserlöslichem Aminophyllin und schlecht wasserlöslichem Hydrocortison in realer Dosierung der Wirkstoffe, wie sie in den Tabletten vorliegen sollten, notwendig. Dabei wurde eine um den Faktor 15 ungleich größere Arzneistoffmenge an Aminophyllin verwendet. Aufgrund der geringen Teilchengröße des mikronisierten Hydrocortisons im Gegensatz zum Aminophyllin wurde eine fast identische Lösungsgeschwindigkeit für die untersuchten Dosierungen festgestellt.

Einfluss des Sprengmittels

Bei Aminophyllintabletten, die zu 50 % aus schlecht verpressbarem Aminophyllin bestanden, zog eine Erhöhung der Sprengmittelmenge eine Verminderung der Härte nach sich. Bei Hydrocortison-tabletten wurde dies nicht festgestellt.

Da nach einem auch in niedrigen Konzentrationen möglichst wirkungsvollem Sprengmittel gesucht wurde, fiel die Wahl auf Explotab[®], das sowohl in niedrigen als auch hohen Konzentrationen schnelle Freisetzungen gewährleistete.

Schon niedrige Sprengmittelkonzentrationen von 2,5 % sind für schnelle Freisetzen ausreichend. Für ein Delayed Release-System müssen jedoch höhere Ansprüche an die Sprengmittelwirkung gestellt werden. In Hinblick auf die spätere Aufgabe des Sprengmittels, die Filmüberzüge zum Platzen zu bringen, wurde anhand von Tabletten, die mit gleichem Film überzogen waren, der Einfluss auf die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ bestimmt. Es zeigte sich, dass eine Menge von 10 % Explotab[®] für eine geringe Freisetzungzeit $t_{60\%}$, die zugleich eine geringe Standardabweichung aufweist, am geeignetsten ist.

Die Verwendung von Natriumchlorid, das als osmotisches Sprengmittel zusätzlich zu Explotab[®] mitverarbeitet wurde, ergab eine langsamere Freisetzung und wurde daher nicht weiter untersucht.

Untersuchung der Freisetzungzeit $t_{60\%}$

Die Freisetzen wurden für Aminophyllin- und Hydrocortisonkerne in verschiedenen Medien bestimmt. Dabei konnte kein Einfluss des Mediums auf die Freisetzung festgestellt werden. Der in der Literatur beschriebene Einfluss von verschiedenen pH-Werten und Ionenkonzentrationen des Freisetzungsmediums auf die Sprengmittelwirkung konnte im Rahmen der Untersuchung nicht bestätigt werden (115).

Die Freisetzung von Hydrocortison verlief etwas schneller als die von Aminophyllin, war jedoch bei beiden Tabletten nach 14 Minuten vollständig.

Verfärbung von Aminophyllin

Die in der Literatur beschriebene Verfärbung von Aminophyllintabletten bei Feuchtigkeit konnte mit selbst hergestellten Tabletten sowie mit einem Fertigarzneimittel bestätigt werden (101-103, 116, 117). Die Tablettenoberflächen verfärbten sich in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und der Feuchtigkeit. Eine trockene und kühle Lagerung ist daher für Aminophyllintabletten zu fordern.

Im Rahmen der durchgeführten Stabilitätsuntersuchungen zu Aminophyllin konnten mittels HPLC keine Verluste an Wirkstoff festgestellt werden. Als Ursache für die Verfärbungen werden Oxidationsreaktionen des Ethylendiamins mit Luftsauerstoff diskutiert (118). Diese Reaktion verlief schneller, wenn durch einen Feuchtigkeitfilm

auf den Kristallen oberflächliche Lösungen vorlagen. Das enthaltene Theophyllin, das den Wirkstoff darstellt, wurde dabei nicht beeinträchtigt.

Pellets mit Hydrocortison

Die Formulierung von Pellets mit Hydrocortison für späteres Überziehen konnte mit Rezepturen, die denen der Tabletten sehr ähnlich waren, durchgeführt werden. Auch hierbei hatte die Sprengmittelmenge keinen großen Einfluss auf die Freisetzung. Die Freisetzung mit gleicher Zusammensetzung wie die Tabletten verlief etwas schneller. Ursache könnte die größere spezifische Oberfläche der Pellets sein. Dagegen wurde ohne Sprengmittel eine langsame Freisetzung beobachtet, die durch den Herstellungsvorgang begründet sein könnte.

II. Untersuchung magensaftresistenter Filmüberzüge

Eine magensaftresistent überzogene Tablette wird solange vor eindringendem Magen-Darmsaft geschützt, bis dieser den Löse-pH-Wert des Überzugs erreicht. Dann setzt der Kern den Wirkstoff frei.

In der Literatur werden Überzüge zur Freisetzung im Kolon zur lokalen Therapie beschrieben, wobei weder der Einfluss der Werkstoffeigenschaften auf die Qualität und Funktion der Überzüge noch deren Lagerstabilität abgeklärt wurde (31, 79). Eine Steuerung der Freisetzungzeit wurde bisher nicht untersucht.

Nach Einnahme einer Tablette auf nüchternen Magen dauert es durchschnittlich fünf Stunden mit einer Streuung von 1 Stunde, bis sie das Ende des Ileums erreicht. Dort ist der pH-Wert von 0,8 zu Beginn der Magenpassage auf durchschnittlich $7,5 \pm 0,3$ angestiegen. Unter diesen Voraussetzungen ist die Erzielung einer verzögerten Freisetzung nach etwa fünf Stunden durch Aufbringen eines geeigneten magensaftresistenten Filmbildners denkbar.

Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, Pellets mit Hydrocortison und Tabletten mit Hydrocortison beziehungsweise Aminophyllin mit einem magensaftresistenten Filmbildner zu überziehen, der sich erst bei pH 7,5 löst. Anschließend sollten die Freisetzungen in Medien mit verschiedenen pH-Werten und unter Beachtung der Vorschrift Enteric Coated Articles USP XXIV verglichen sowie nach Lagerung der hergestellten Präparate ihre Freisetzungstabilität überprüft werden.

1. Auswahl des Filmbildners

Für eine Auflösung im neutralen bis schwach basischen Bereich sind Polymere mit Säuregruppen in unterschiedlicher Anzahl und verschiedenen pK_a -Werten bekannt. Aufgrund ihrer Monomeren kann man zwischen Cellulosederivaten und vollsynthetischen Polymeren unterscheiden. Die Löse-pH-Werte der Cellulosederivate liegen unterhalb von pH 6 und diese sind daher für die Zielsetzung ungeeignet. Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymere (Eudragit[®] L und S) zeichnen sich durch einen Löse-pH-Wert aus, der mit 5,0 - 5,5 für den L-Typ und 7,2 - 7,4 für den S-Typ angegeben wird (119). Das synthetische Polymer ist ferner für seine gute chemische Stabilität bekannt (120). Für die Untersuchungen wurde Eudragit[®] S100, das einen Methacrylsäureanteil von 29 % aufweist, ausgewählt.

Zur Herstellung einer Überzugslösung kann das Pulver entweder mit organischen Lösungsmitteln oder durch Teilneutralisation mit Ammoniak als wässrige Dispersion verarbeitet werden (98). Dabei wurde dem wässrigen künstlichen Latexsystem der Vorzug gegeben. Durch thermische Nachbehandlung der überzogenen Kerne wird der Ammoniak aus dem Film entfernt und ein säureresistenter Überzug entsteht.

Für eine homogene Verfilmung sind Weichmacher notwendig, um die Mindestfilmbildetemperatur auf die in Wirbelschichtapparaturen üblichen Prozesstemperaturen zwischen 20 und 60 °C zu senken. Als Weichmacher wird vom Hersteller des Polymeres hydrophiles Triethylcitrat in einer Konzentration von 50 %, bezogen auf den Polymerfeststoffanteil, empfohlen. Die hohe Weichmacherkonzentration führt zu Klebrigkeit, die sich mit Trennmitteln wie Talkum oder Glycerolmonostearat vermindert, wobei das Glycerid in deutlich geringeren Konzentrationen eingesetzt wird. Ausgießversuche zeigten bei Verwendung von Glycerolmonostearat optisch homogenere und reißfestere Filme.

2. Bestimmung der Mindestfilmmengen für Pellets

Für Hydrocortisonpellets wurde die Mindestfilmmenge für eine Resistenz in Magen- und Darmsaft anhand einer steigenden Menge an aufgebrachtem Film bestimmt.

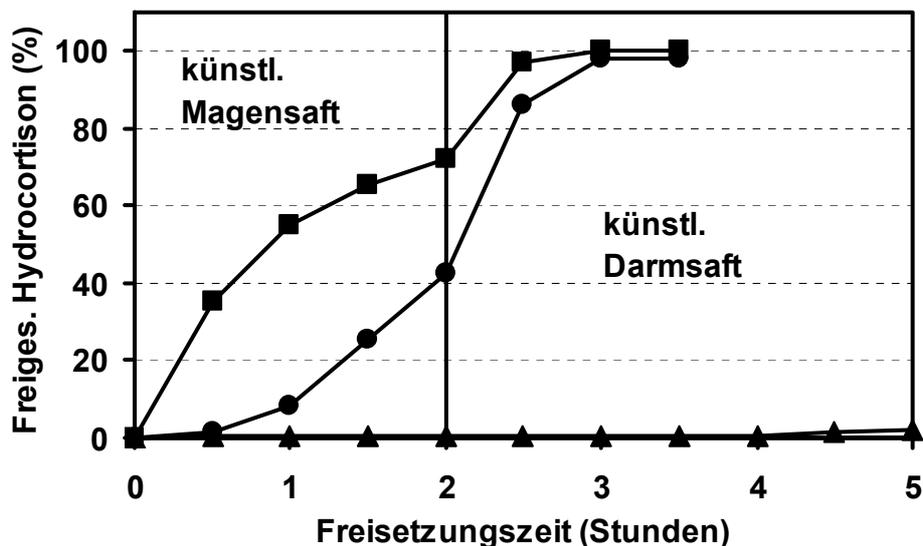


Abb. 9 Freisetzung von Hydrocortison aus Pellets mit Eudragit® S100 Filmüberzug mit verschiedenen Auftragsmengen in künstlichem Magen- und Darmsaft (0,1 N HCl, pH 1,0 bzw. Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8)

—■— 7 % (m/m) —●— 11 % (m/m) —▲— 19 % (m/m)

Bei ausreichendem Auftrag sollte keine Freisetzung nach Vorschrift der USP-Prüfung Enteric Coated Articles (ECA-USP) in künstlichem Magensaft (2 Stunden 0,1 N HCl, pH 1) und künstlichem Darmsaft (Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8) erfolgen.

Wie aus Abbildung 9 hervorgeht, wurde erst bei einem Auftrag von 19 % (m/m) Film eine Resistenz erreicht. Bei 11 % Auftrag war bereits nach zwei Stunden im Magensaft 40 % des Hydrocortisons freigegeben, bei 7 % Auftrag sogar etwa 70 % des Wirkstoffs.

3. Bestimmung der Mindestfilmmenge für Tabletten

Abzuklären war ferner der Einfluss der Wirkstoffeigenschaften auf die Freisetzung. Es wurden dafür Tabletten als Kernmaterial verwendet. Steigende Mengen an Filmbildner wurden auf Tabletten mit hydrophilem Aminophyllin oder lipophilem Hydrocortison als Wirkstoff aufgetragen. Anschließend wurden jeweils sechs überzogene Tabletten nach der USP-Vorschrift Enteric Coated Articles untersucht.

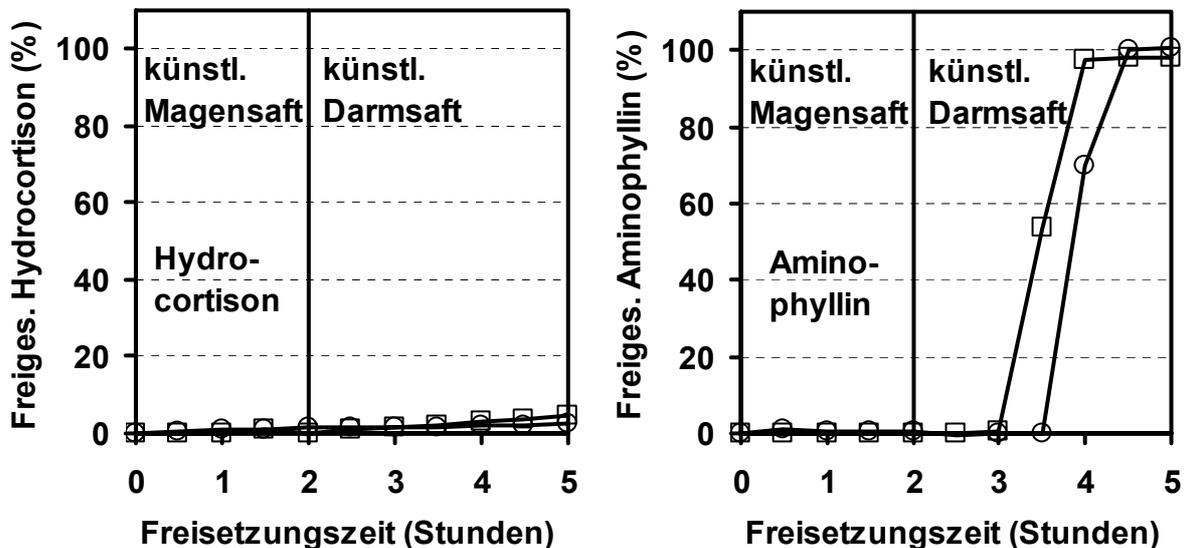


Abb. 10 Wirkstofffreisetzung aus Hydrocortison- und Aminophyllintabletten mit Eudragit[®] S100 Filmüberzügen bei verschiedenen Auftragsmengen in künstlichem Magen- und Darmsaft (0,1 N HCl, pH 1,0 bzw. Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8)

—□— 14 % (m/m) Auftrag

—○— 18 % (m/m) Auftrag

—□— 17 % (m/m) Auftrag

—○— 32 % (m/m) Auftrag

Aus Abbildung 10 geht hervor, dass bei einem Filmauftrag sowohl von 14 als auch von 18 Massenprozent auf Hydrocortison-Tabletten eine Freisetzung von weniger als zwei Prozent in zwei Stunden Magensaft pH 1 und anschließend drei Stunden Darmsaft pH 6,8 stattfindet.

Dagegen setzen Aminophyllintabletten mit 17 beziehungsweise 32 % Auftrag nach drei beziehungsweise dreieinhalb Stunden in künstlichen Darmsaft Aminophyllin frei. Auch sehr hohe Auftragsmengen führen zu keiner ausreichenden Resistenz.

4. Bestimmung des Schwellen-pH-Wertes

Die Prüfung auf Magensaftresistenz, wie sie in der USP XXIV gefordert wird, ist für eine Charakterisierung der Filmüberzüge mit Löse-pH-Wert über 6,8 nur bedingt aussagefähig. Erforderlich war daher die Bestimmung des Schwellen-pH-Wertes, bei dem sich der Filmüberzug löst.

Es wurde dazu das Verhalten der überzogenen Hydrocortisonpellets sowie der überzogenen Tabletten mit Hydrocortison und Aminophyllin in Freisetzungsmitteln mit steigenden pH-Werten vergleichend untersucht.

4.1. Pellets und Tabletten mit Hydrocortison

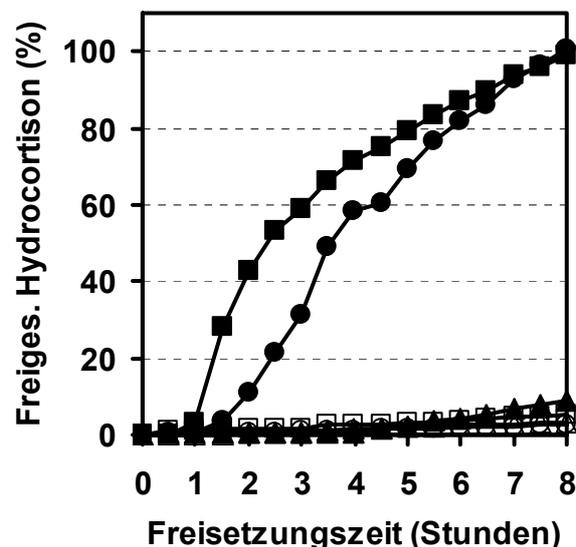


Abb. 11 Freisetzung von Hydrocortison aus Pellets mit 19 % (m/m) Eudragit® S100 Filmüberzug in 0,05 M Phosphatpuffer mit verschiedenen pH-Werten

■ pH 8,0 ● pH 7,5 ▲ pH 7,0
 □ pH 6,0 ○ pH 5,0 △ pH 4,0

Wie aus Abbildung 11 ersichtlich, wird Hydrocortison aus den überzogenen Pellets bei pH 8,0 und 7,5 bereits nach einer Stunde über einen Zeitraum von sieben Stunden langsam freigesetzt. Bei niedrigeren pH-Werten beträgt die gesamte nach acht Stunden freigesetzte Menge maximal acht Prozent.

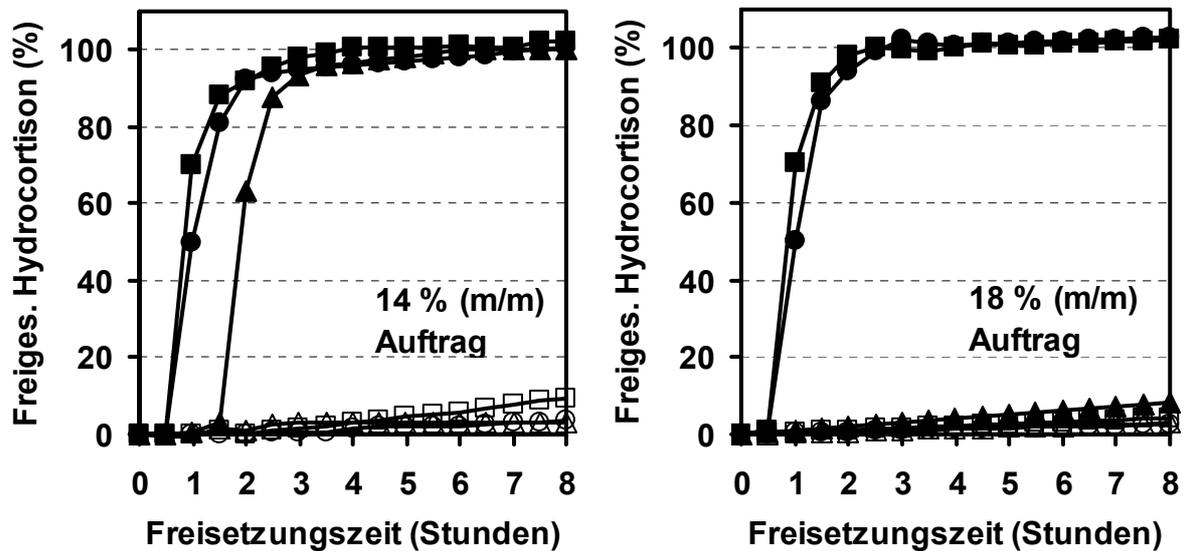


Abb. 12 Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Eudragit® S100 Filmüberzug in 0,05 M Phosphatpuffer mit verschiedenen pH-Werten

- | | | | | | |
|---|--------|---|--------|---|--------|
| ■ | pH 8,0 | ● | pH 7,5 | ▲ | pH 7,0 |
| □ | pH 6,0 | ○ | pH 5,0 | △ | pH 4,0 |

Die Hydrocortison-tabletten mit einem Filmüberzug von 14 Massenprozent setzen dagegen schon nach einer halben Stunde bei pH 8,0 und 7,5 Hydrocortison sehr schnell frei (Abbildung 12). Bei pH 7,0 beginnt die Freisetzung nach eineinhalb Stunden. Bei niedrigeren pH-Werten ist von Hydrocortison nach acht Stunden weniger als zehn Prozent freigesetzt. Mit einem höherem Auftrag von 18 Massenprozent ergibt sich eine Säureresistenz bis einschließlich pH 7,0.

4. 2. Tabletten mit Aminophyllin

Überzogene Aminophyllintabletten verhalten sich im Gegensatz dazu anders. Aus Abbildung 13 ist ersichtlich, dass bei einem Filmauftrag von 17 Massenprozent bei pH 8,0 bis 7,0 sofort Aminophyllin freigesetzt wird, während sich bei pH 6,0 eine Verzögerung über drei Stunden ergibt. Bei niedrigeren pH-Werten findet keine Freiset-

zung statt. Eine höhere Auftragsmenge von 32 Massenprozent gewährleistet eine Resistenz von acht Stunden von pH 1,0 bis einschließlich pH 6,0. Bei höheren pH-Werten erfolgt eine sofortige Freisetzung des Aminophyllins.

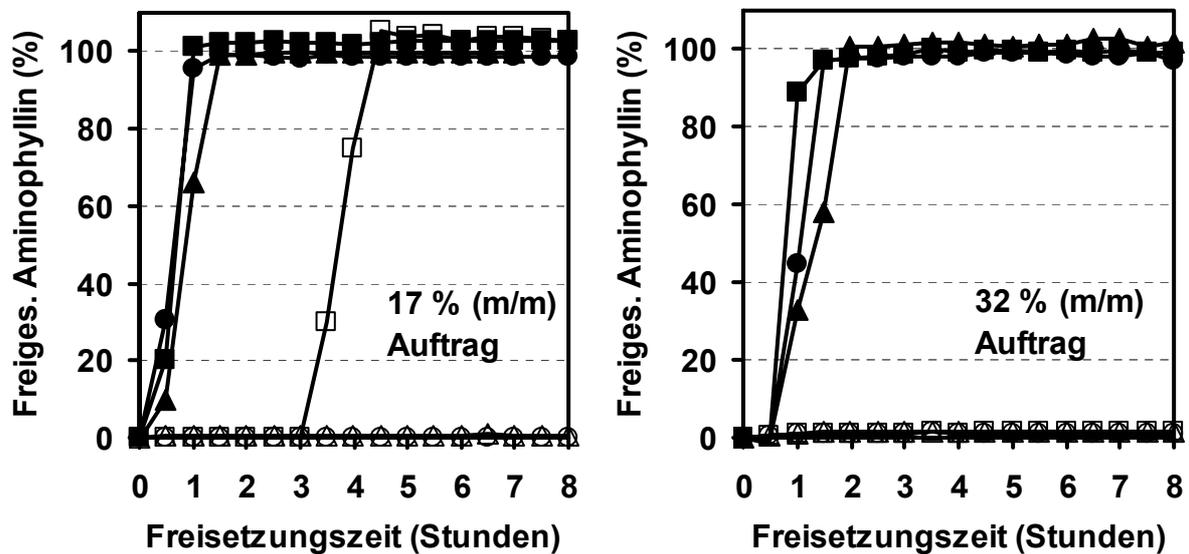


Abb. 13 Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten mit Eudragit[®] S100 Filmüberzug in 0,05 M Phosphatpuffer mit verschiedenen pH-Werten

- | | | | | | |
|---|--------|---|--------|---|--------|
| ■ | pH 8,0 | ● | pH 7,5 | ▲ | pH 7,0 |
| □ | pH 6,0 | ○ | pH 5,0 | △ | pH 4,0 |

5. Untersuchung der Lagerstabilität

Die Stabilität von magensaftresistenten Überzügen aus Eudragit[®] S100 wird in der Literatur teilweise widersprüchlich beschrieben. Von einigen Autoren wird eine Veränderung der Freisetzungseigenschaft nach Lagerung beobachtet, andere beschreiben dazu gegensätzliche Ergebnisse (121-123). Daher wurden vergleichende Untersuchungen zur Freigabe- und Wirkstoffstabilität der überzogenen Darreichungsformen durchgeführt. Die Lagerzeit betrug ein Jahr beziehungsweise sechs Monate bei unterschiedlichen Temperaturen.

5. 1. Untersuchungen zur Stabilität der Freisetzung

Die Freisetzungen wurden in Medien mit verschiedenen pH-Werten zur erneuten Bestimmung des Schwellen-pH-Werts durchgeführt. Dazu wurde ermittelt, bei welchem pH-Wert eine Freisetzung des Wirkstoffs von mehr als 10 % nach acht Stunden eintritt. Es wurden überzogene Hydrocortisonpellets und -tabletten sowie überzogene Aminophyllintabletten mit den am besten geeigneten Überzügen ausgewählt.

Wie Tabelle 5 zeigt, waren die Freisetzungswerte der überzogenen Darreichungsformen nach Lagerung nur zum Teil stabil. Bei fast allen erniedrigte sich der Schwellen-pH-Wert, bei dem eine Resistenz von acht Stunden vorlag. Bei Lagerung über ein Jahr konnte auch eine Abhängigkeit von der Lagertemperatur festgestellt werden.

Als am wenigsten stabil erwiesen sich die Hydrocortisonpellets, die nach einem Jahr sogar die Säureresistenz bei pH 4,0 verloren. Hydrocortisontabletten mit einem Auftrag von 18 Massenprozent waren nach Lagerung bei 20 °C über ein Jahr stabil.

Bei Aminophyllintabletten trat bereits nach 6 Monaten Lagerung bei 20 °C und 30 °C eine verminderte Resistenz im FreisetzungsmEDIUM mit pH 6,0 auf.

Tab. 5 Stabilität der Freisetzung nach Lagerung

- + Freigesetzter Wirkstoff nach acht Stunden kleiner 10 %
- Freigesetzter Wirkstoff nach acht Stunden größer 10 %

		pH Wert		4,0	5,0	6,0	7,0	7,5	8,0
Hydrocortisonpellets 19 % (m/m) Auftrag	Nach Herstellung			+	+	+	+	-	-
	1 Jahr Lagerung	20 °C		-	-	-	-	-	-
		30 °C		-	-	-	-	-	-
Hydrocortisontabletten 18 % (m/m) Auftrag	Nach Herstellung			+	+	+	+	-	-
	1 Jahr Lagerung	20 °C		+	+	+	+	-	-
		30 °C		+	+	+	-	-	-
Aminophyllintabletten 32 % (m/m) Auftrag	Nach Herstellung			+	+	+	-	-	-
	6 Monate Lagerung	20 °C		+	+	-	-	-	-
		30 °C		+	+	-	-	-	-

5. 2. Untersuchung der Masse der überzogenen Tabletten

Als mögliche Ursache für eine Verschlechterung des Freisetzungsverhaltens nach Lagerung kommt die Flüchtigkeit des Weichmachers in Betracht. Dadurch kann der Film verspröden und für das Freisetzungsmittel durchlässiger werden (124, 125).

Die gelagerten überzogenen Tabletten wurden gewogen und die Massen mit denen direkt nach der Herstellung verglichen. Die Differenzen sind aus Abbildung 14 zu entnehmen.

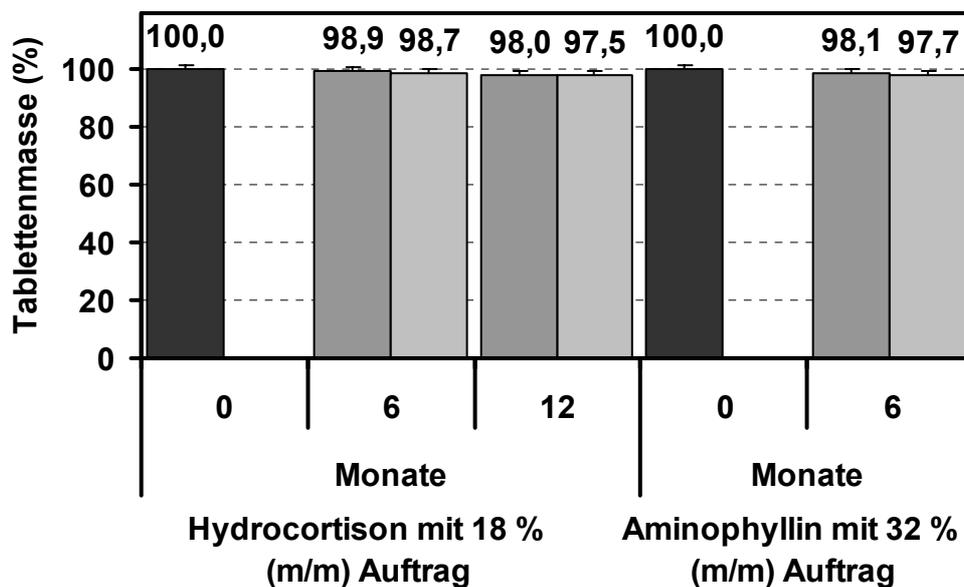


Abb. 14 Tablettenmassen in Abhängigkeit von der Lagerzeit

- Tablettenmasse nach Herstellung
- Tablettenmasse nach Lagerung bei 20 °C
- Tablettenmasse nach Lagerung bei 30 °C

Durch Wägung einer großen Anzahl an Tabletten konnte eine Massenabnahme, die sich außerhalb des Messfehlers bewegt, bestimmt werden. Der temperaturabhängige Massenverlust bei sechsmonatiger Lagerung beträgt etwa ein Prozent bei Hydrocortison-tabletten, während der Verlust bei den Aminophyllintabletten größer ist.

5. 3. Flüchtigkeit von Triethylcitrat

Zur Überprüfung der gefundenen Massenverluste wurden alle verwendeten Überzugsbestandteile getrennt bei verschiedenen Temperaturen gelagert und die Massen

in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Nur beim Weichmacher Triethylcitrat wurde eine Massenabnahme festgestellt. Mittels ausgegossenen und getrockneten freien Filmen wurde die Flüchtigkeit für die bei den Überzügen verwendete Filmmischung aus Eudragit[®] S100, 50 % TEC bezogen auf das Polymer und 3 % Glycerolmonostearat überprüft. Die getrockneten Filme wurden gewogen und zusätzlich der Wassergehalt der Filme durch Karl-Fischer-Titration bestimmt.

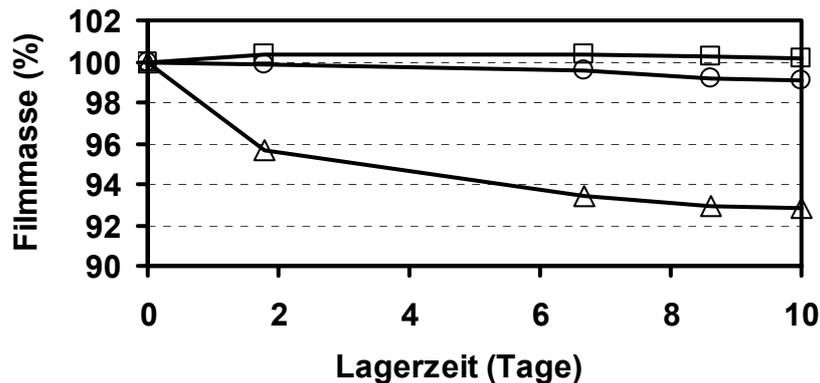


Abb. 15 Änderung der Filmmasse von freien Filmen nach Lagerung bei verschiedenen Temperaturen

—□— 20 °C

—○— 30 °C

—△— 60 °C

Wie aus Abbildung 15 hervorgeht, besteht eine Abhängigkeit der Filmmasse von der Lagerzeit und -temperatur. Lagerung bei 20 °C ergibt innerhalb von 10 Tagen keine messbaren Massenverluste. Bei einer Lagertemperatur von 30 °C ist eine Abnahme der Filmmasse nach zehn Tagen auf 99 % erkennbar. Mit sieben Prozent liegt der Verlust bei 60 °C noch höher. Der jeweils mituntersuchte Wassergehalt bewegt sich bei allen Proben zwischen 0,8 und einem Prozent.

5. 4. Stabilität des Wirkstoffgehalts

Der Gehalt des Wirkstoffs wurde bei überzogenen Tabletten direkt nach der Herstellung und nach Lagerung mittels HPLC überprüft. Die Befunde sind aus Tabelle 6 zu entnehmen.

Bei den Pellets wurde nach Lagerung ein höherer Wirkstoffgehalt festgestellt. Im Gegensatz zu Tabletten, die einzeln untersucht wurden, wurde der Wirkstoffgehalt einer abgewogenen Pelletmasse bestimmt. Dabei nahm nach Lagerung der Anteil an

Wirkstoff im Verhältnis zu den Hilfsstoffen zu. Die Wirkstoffe waren stabil, es konnten keine messbaren Gehaltsabnahmen und Abbauprodukte im HPLC Chromatogramm festgestellt werden.

Tab. 6 Lagerstabilität der Wirkstoffe

	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 6 Monaten (%)		Gehalt nach 12 Monaten (%)	
		20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
Lagertemperatur		20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
Hydrocortison-pellets mit 19 % (m/m) Auftrag	100,0 ± 4,8	101,2 ± 3,3	102,4 ± 4,3	103,5 ± 4,1	104,4 ± 4,9
Hydrocortison-tabletten mit 18 % (m/m) Auftrag	100,0 ± 3,9	99,8 ± 4,6	99,5 ± 3,8	99,7 ± 4,1	100,8 ± 3,7
Aminophyllin-tabletten mit 32 % (m/m) Auftrag	100,0 ± 2,9	99,7 ± 4,1	100,2 ± 3,6	---	---

6. Diskussion der Ergebnisse

Die Steuerung der Freisetzungzeit durch pH-sensitive Überzüge, die auf den physiologischen Gegebenheiten des Magen-Darm-Traktes basiert, hat den Nachteil der Unberechenbarkeit der individuellen Verhältnisse bei der Anwendung am Menschen, wie beispielsweise unterschiedliche pH-Werte oder Passagezeiten aufgrund von Ernährungsgewohnheiten. Nur eine entsprechende in-vitro/in-vivo Studie könnte die in-vivo-Funktion dieses Systems abklären.

Die in-vitro Befunde zeigten, im Einklang mit vergleichbaren Literaturergebnissen (79), dass mit ausreichend hoher Schichtdicke eine Säureresistenz der Überzüge auf Hydrocortisonkernen und -pellets bis einschließlich pH 7,0 erreicht werden kann.

Durch gezielte Auswahl des Löse-pH-Wertes des Filmbildners kann der Freisetzungsort und somit bei Annahme konstanter gastrointestinaler Passagezeiten die zeitliche Verzögerung der Freisetzung gesteuert werden. Etwa fünf Stunden nach

der Einnahme sollte die Arzneiform die Darmregionen mit pH 7,5 erreicht haben und den Wirkstoff freigegeben. Kleine Pellets bieten in diesem Zusammenhang den Vorteil der weitgehenden Unabhängigkeit von der Nahrungsmittelaufnahme.

Mindestfilmmenge für Resistenz bis pH 7,0

Für eine Resistenz gegen Magen- und Darmsaft ist eine vollständige homogene Befilmung mit ausreichender Schichtdicke notwendig. Für Tabletten mit einer im Vergleich zu Pellets kleineren spezifischen Oberfläche liegt die Mindestfilmmenge für eine Resistenz niedriger, da die Schichtdicke den entscheidenden Parameter hierfür darstellt. Die Tabletten wiesen eine spezifische Oberfläche von $900 \text{ mm}^2 / \text{Gramm}$ auf, wogegen die Oberfläche der Pellets im Vergleich dazu mit $3280 \text{ mm}^2 / \text{Gramm}$ um den Faktor 3,6 höher lag. Deshalb sollte für identische Schichtdicken die um den Faktor 3,6 niedrigere Filmmenge benötigt werden. Weiterhin hat die geometrische Form des Kernes Einfluss auf die Funktion des Filmes. Der Schwachpunkt bei Tabletten liegt an der Kante zwischen Wölbung und Steg. An dieser Stelle befindet sich die dünnste Filmschicht.

Aus den Befunden geht hervor, dass die rechnerisch ermittelten Filmmengen für identische Schichtdicken für Arzneiformen mit unterschiedlichen Durchmessern in der Praxis zu nicht vergleichbaren Säureresistenzen führen. Vielmehr spielt die geometrische Form eine besondere Rolle.

Aber auch die Eigenschaften des Wirkstoffes beeinflussten die Mindestfilmmenge, wie mit dem Vergleich von Aminophyllin- mit Hydrocortison-Tabletten gezeigt werden konnte.

Einfluss der Wirkstoffe und der Arzneiform auf das Freisetzungverhalten

Die Freisetzungen aus Pellets verliefen bei pH-Werten oberhalb des Löse-pH-Werts langsam. Ursächlich dafür sind die unterschiedlichen Schichtdicken auf den Pellets, da die Pellets herstellungsbedingt uneinheitliche Durchmesser aufweisen.

Aminophyllin ist, im Gegensatz zum lipophilen neutralen Hydrocortison, mit einem pH-Wert von 8,0-9,5 bei einer 4 % igen Lösung ein basischer Arzneistoff (99). Für Aminophyllin-Tabletten konnte trotz hoher Schichtdicken keine Säureresistenz bis pH 7,0 erreicht werden. Der Eudragit® S100 Überzug ist damit für Aminophyllin-

tabletten in Hinblick auf die Zielsetzung ungeeignet. Die Ursache dafür kann in einem basischen Mikro-pH-Wert des Kernes, der den Film von innen löst und destabilisiert, liegen. Dies wird auch in der Literatur diskutiert (126). Als Möglichkeit zur Stabilisierung wäre das Aufbringen einer Isolierschicht aus einem schnell löslichen Filmbildner wie beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose denkbar.

Um für die lipophilen und neutralen Hydrocortison-tabletten beziehungsweise -pellets eine Säureresistenz über acht Stunden bei pH 7,0 zu erreichen, war ein Auftrag von 18 beziehungsweise 19 Massenprozent notwendig. Bei pH 7,5 erfolgte die vollständige Freisetzung des Wirkstoffes.

Stabilität der Filmüberzüge

Magensaftresistente Filme können sich im Laufe der Lagerung verändern. Ursache ist häufig Diffusion oder Flüchtigkeit des Weichmachers. Die in den vorliegenden Untersuchungen notwendige Weichmachermenge für das spröde, harte Polymer war mit einem Anteil von 50 % bezogen auf das Polymer sehr hoch. Die Flüchtigkeit von Triethylcitrat konnte anhand von freien Filmen und Wägung von gelagerten Tabletten bestimmt werden. Die Massenverluste der überzogenen Tabletten sind zwar sehr gering, es konnte aber dennoch eine Abhängigkeit von der Lagertemperatur und -zeit festgestellt werden. Die extrapolierten Massenverluste bei den freien Filmen stimmen mit denjenigen bei den überzogenen Tabletten gut überein. Der Verlust an Weichmacher war bei den Pellets größer als bei den Tabletten. Als Ursache kann die größere spezifische Oberfläche der Pellets, an der Triethylcitrat austreten kann, angenommen werden. Durch den versprödeten Film kam es bei allen Präparaten zu Freisetzungen bei niedrigeren Schwellen-pH-Werten als direkt nach Herstellung. Ein Verlust der Magensaftresistenz wird auch in der Literatur für Filme mit niedrigerem Löse-pH-Wert beschrieben (127, 128).

Da für die Veränderung eine Abhängigkeit von der Lagertemperatur besteht, ist eine Lagerung der Präparate unterhalb von 20 °C zu fordern.

III. Untersuchung von Hydroxypropylmethylcellulosefilmen

Niedrigviskose Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) wird in dünnen Schichtdicken für Überzüge verwendet, um bei Tabletten einen Schutz gegen mechanische Beanspruchung sowie vor Licht, Luft und Feuchtigkeit zu gewährleisten. Ferner wird sie als Träger für farbige Überzüge und für Gleitüberzüge zur Erleichterung des Schluckens eingesetzt. Diese Überzüge sollen sich nach Einnahme schnell auflösen und den Kern zur Freisetzung bereitstellen (97, 129). Hochviskose HPMC Qualitäten werden als Matrix für Tabletten mit Langzeitwirkung eingesetzt. Die Cellulosederivate quellen und bilden ein stabiles Gelgerüst, das langsam im Magen-Darm-Trakt erodiert und den Wirkstoff freigibt (130). Die Verwendung von niedrig- und mittelviskoser HPMC als Überzug für eine Verzögerung der Wirkstofffreisetzung wird in der Literatur für kurze Verzögerungszeiten beschrieben (54). Verschiedene HPMC-Qualitäten wurden auch als Mantel mit speziellen Tablettenpressen auf Kerne aufgespresst (44). Ziel der Untersuchungen war es, die Eignung von Überzügen aus hochviskosen HPMC Qualitäten in höheren Schichtdicken für Delayed Release-Systeme zu untersuchen. Die Befunde für lipophiles Hydrocortison und hydrophiles Aminophyllin sollten verglichen werden und der Einfluss verschiedener HPMC-Qualitäten auf Herstellungszeit und Freisetzung einbezogen werden. Ferner wurden Hilfsstoffe zur Verzögerung der Quellung in verschiedenen Rezepturen eingesetzt. In gereinigtem Wasser und künstlichem Magen- und Darmsaft wurde mit der Blattrührerapparatur die Freisetzung der hergestellten Tabletten direkt nach der Herstellung und zur Stabilitätsbeurteilung auch nach Lagerung geprüft.

1. Untersuchung verschiedener HPMC Qualitäten

Im Handel befinden sich verschiedene HPMC Qualitäten mit unterschiedlichen Viskositäten, die in Tabelle 7 aufgeführt sind. Für die Untersuchung wurden vier hochviskose Typen der Methocel[®] K Qualität mit einem Methoxylanteil von 22,1 % und Hydroxypropylanteil von 8,1 % ausgewählt (131). Diese besitzen die schnellste Hydratisierungsrate, die für ein stabiles Gel, das sich im Verdauungssaft bildet, ausschlaggebend ist. Ziel der Untersuchung war es, den Zusammenhang zwischen der Viskosität und der Verzögerungszeit zu bestimmen.

Tab. 7 Verwendete HPMC Qualitäten und deren Viskositäten

Gelbildner	Viskosität der 2 %igen Lösung (mPa*s)	Konzentration der eingesetzten wässrigen Lösung (500 mPa*s)
Methocel [®] Typ K100	100	3 %
Methocel [®] Typ K4M	4000	1,25 %
Methocel [®] Typ K15M	15.000	1,0 %
Methocel [®] Typ K100M	100.000	0,7 %

Üblicherweise werden die Filmbildner in 5 - 15 prozentigen Lösungen verwendet. Die Viskosität der wässrigen Celluloselösung musste unter 500 mPa*s liegen, damit die Lösung, die durch eine Schlauchpumpe mit niedrigem Förderdruck befördert wird, den begrenzten Innendurchmesser der Düse des verwendeten Wirbelschichtgerätes passieren konnte. Dadurch ergaben sich für die HPMC-Typen unterschiedliche maximale Konzentrationen der Lösung. Da die große Flüssigkeitsmenge zur Ausbildung eines Filmes in der beheizten Luft verdampft werden musste, waren die Prozesszeiten für das Wirbelschichtverfahren bei den niedrigen Konzentrationen sehr lang.

1. 1. Einfluss der Temperatur und des Lösungsmittels auf die Viskosität

Als Möglichkeit, die Viskosität der Überzugslösung zu senken, kommt Erwärmung oder der Zusatz von Ethanol in Betracht. Die Viskosität einer HPMC-Lösung sinkt mit steigender Temperatur, während der Einsatz von Ethanol die Viskosität einer HPMC-Lösung auf unterschiedliche Art beeinflusst. Bei niedrigen Konzentrationen trat eine Erhöhung der Viskosität ein, die bei höheren Konzentrationen wieder etwas geringer wurde. Um eine Gefährdung durch explosive Gemische bei hohen Ethanolkonzentrationen zu vermeiden, wurde zur Viskositätssenkung nur mit einer Erhöhung der Temperatur der Überzugslösung gearbeitet.

1. 2. Einfluss der Hydroxypropylmethylcellulose-Typen auf die Freisetzungzeiten

Die einzelnen HPMC-Typen bilden nach Quellung unterschiedlich viskose Gelschichten aus. Durch das Überziehen von Hydrocortison-tabletten mit gleichen Schichtdicken verschiedener HPMC-Typen sollte der Einfluss auf die Freisetzung-

zeit in gereinigtem Wasser untersucht werden. Die Tabletten wurden im Wirbelschichtgerät unter gleichen Bedingungen befilmt. Die Schichtdicke auf halbierten Tabletten wurde mit einem Auflichtmikroskop und Bildanalysesoftware bestimmt.

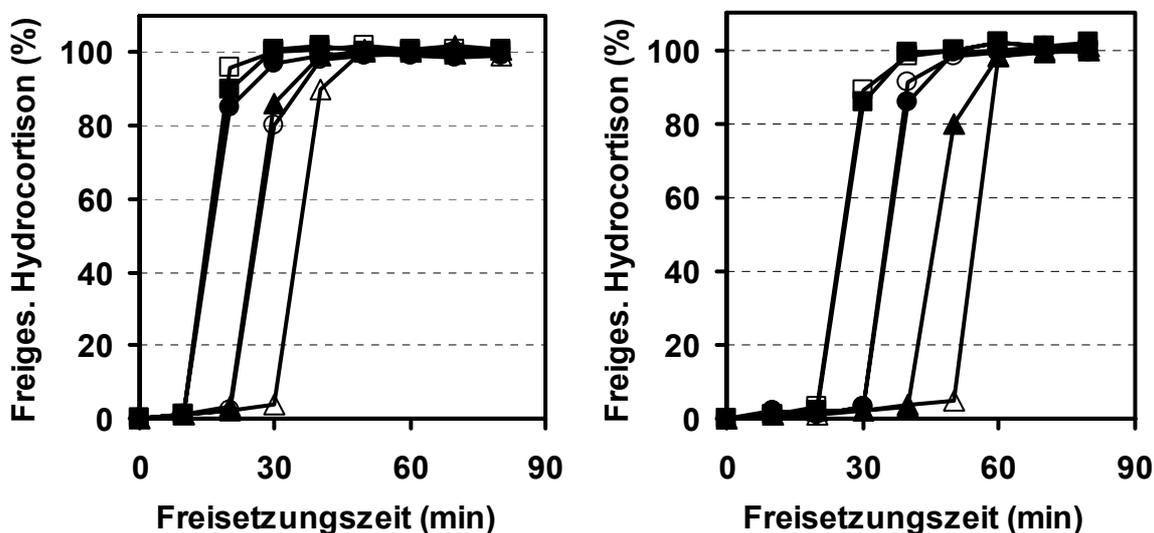


Abb. 16 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Methocel[®] K100, K4M, K15M und K100M in Abhängigkeit von der Schichtdicke

120 µm:	■ K100	□ K4M	■ K15M	□ K100M
150 µm:	● K100	○ K4M	● K15M	○ K100M
220 µm :	▲ K100	△ K4M	▲ K15M	△ K100M

Wie aus Abbildung 16 hervorgeht, folgen alle Freisetzungskurven dem gewünschten Schema einer verzögerten Freisetzung, nach dem über eine definierte Zeitspanne kein Wirkstoff freigesetzt wird und anschließend eine spontane vollständige Freigabe durch Aufplatzen des Überzuges erfolgt. Die vier Methocel[®] Typen, die eine um den Faktor 1000 unterschiedliche Viskosität aufweisen, ergaben ähnliche Verzögerungszeiten. So wiesen die Tabletten, die mit K100M überzogen waren, im Vergleich zu K100, annähernd die doppelte Verzögerungszeit auf.

2. Untersuchung von verschiedenen lipophilen Zusätzen

Lipophile Substanzen wie Glyceride und Fettalkohole werden in Filmüberzügen als Trennmittel und zur Erzielung eines Glanzeffektes auf der Tablettenoberfläche eingesetzt. Üblicherweise werden Konzentrationen von einem bis fünf Prozent der

Filmmasse verwendet (132). Für Retardformulierungen finden lipophile Substanzen als Matrix zur verlängerten Freisetzung Verwendung.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden Glycerolmono- und -distearat (GMS, GDS), Hydriertes Rizinusöl (HR), sowie Cetyl- und Stearylalkohol in höheren Konzentrationen in Mischung mit dem Filmbildner HPMC herangezogen.

Die Substanzen unterscheiden sich in ihren Schmelzpunkten und HLB-Werten, die aus Tabelle 8 zu entnehmen sind. Bei Körpertemperatur liegen sie in unterschiedlichen Härteeigenschaften vor, die sich auf das Auflösungsverhalten des Filmes auswirken. Die unterschiedlichen HLB-Werte haben ebenfalls Einfluss auf die Lösungscharakteristika.

Tab. 8 Eigenschaften der verwendeten lipophilen Substanzen

Handelsname	Chem. Bezeichnung	Schmelzpunkt	HLB
Tegin [®] M	Glycerolmonostearat	65 °C	3,8
Loxio [®] VPG 1206	Glyceroldistearat	53 °C	3
Cutina [®] HR	Hydriertes Rizinusöl	86 °C	3,8
Lanette [®] 14	Cetylalkohol	46 °C	5
Lorol [®] C18	Stearylalkohol	58 °C	1

Für die Überzüge wurde Methocel[®] K4M und K100M als Filmbildner gewählt. Die Fettsubstanzen wurden homogen in die Überzugslösung emulgiert und auf die Tabletten mit Hydrocortison beziehungsweise Aminophyllin aufgebracht. Anschließend wurden die Schichtdicken und Freisetzungzeiten der überzogenen Tabletten bestimmt.

2. 1. Verwendung von Methocel[®] K100M und Glyceriden

Der Zusatz von Glycerolmonostearat zu Methocel[®] K100M Filmen ergab in steigender Konzentration eine deutliche Verlängerung der Verzögerungszeit. Die gewünschte Verzögerung von fünf Stunden konnte mit 25 % GMS und 220 µm Schichtdicke erreicht werden, wie aus Abbildung 17 hervorgeht.

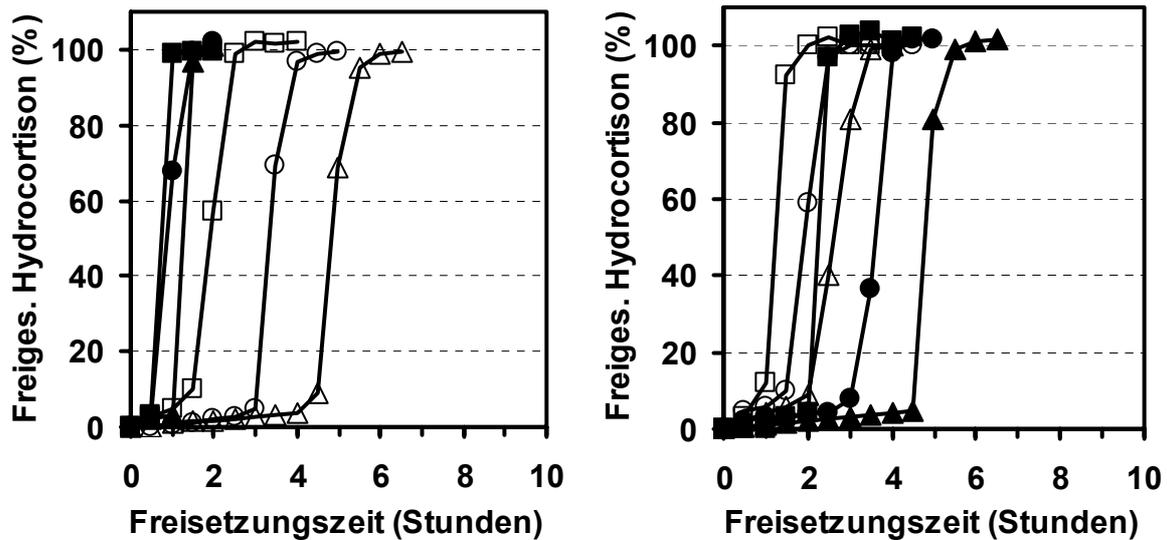


Abb. 17 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus Methocel[®] K100M und Zusätzen von Glycerolmonostearat (GMS), Glyceroldistearat (GDS) und Hydriertem Rizinusöl (HR) in Abhängigkeit von der Schichtdicke

GMS 10 %	GMS 25 %	GDS 25 %	HR 25 %
■ 120 µm	□ 120 µm	■ 120 µm	□ 130 µm
● 150 µm	○ 160 µm	● 180 µm	○ 170 µm
▲ 190 µm	△ 220 µm	▲ 220 µm	△ 220 µm

Der Zusatz von Glyceroldistearat bewirkte eine vergleichbare Verzögerung. Bei Verwendung von Hydriertem Rizinusöl, dem Fett mit dem höchsten Schmelzpunkt, wurde ein kleinerer Verzögerungseffekt beobachtet. Die Herstellungszeit für die Filmüberzüge war bei allen Systemen aufgrund der notwendigen starken Verdünnung der Überzugslösung sehr lang. Deshalb wurde als die beste Rezeptur diejenige mit 25 % Glycerolmonostearat als Ausgangspunkt für Vergleiche mit Methocel[®] K4M als Filmbildner ausgewählt.

2. 2. Verwendung von Methocel[®] K4M, Glyceriden und Fettalkoholen

Wurde die niedriger-viskose HPMC-Type K4M verarbeitet, so ergab sich erwartungsgemäß eine geringere Verzögerungszeit bei gleichem Glycerolmonostearat-Anteil. Die Freisetzung erfolgte etwa 25 % früher. Die Erhöhung des Anteils an Glycerolmonostearat führte bei geringerem Zeitaufwand für die Herstellung zu einer ähnlich langen Verzögerungszeit wie mit Methocel[®] K100M (Abbildung 18).

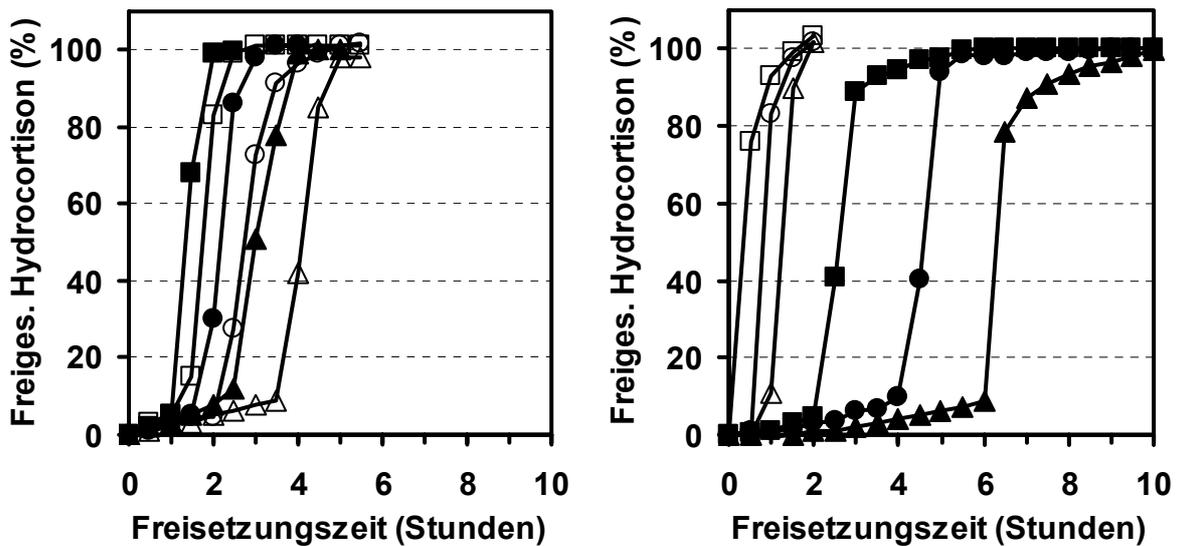


Abb. 18 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus HPMC K4M mit Zusätzen von Glycerolmonostearat (GMS) und Cetylalkohol in Abhängigkeit von der Schichtdicke

GMS 25 %	GMS 40 %	Cetylalkohol 40 %	Cetylalkohol 60 %
■ 110 µm	□ 120 µm	■ 120 µm	□ 100 µm
● 150 µm	○ 160 µm	● 170 µm	○ 130 µm
▲ 210 µm	△ 220 µm	▲ 220 µm	△ 170 µm

Aus Abbildung 18 geht hervor, dass Cetylalkohol den geeignetsten Stoff für eine verzögerte Freisetzung darstellt. Die Verzögerungszeiten erreichten unter allen eingesetzten lipophilen Substanzen bei gleicher Schichtdicke die höchsten Werte. Wurde der Anteil an Cetylalkohol weiter erhöht, trat jedoch eine ausgeprägte Verkürzung der Verzögerungszeit ein.

Bei Verwendung von Stearylalkohol, der einen höheren Schmelzpunkt und niedrigeren HLB-Wert als Cetylalkohol aufweist, konnte eine erwartete Verlängerung der Verzögerungszeit nicht beobachtet werden (Abbildung 19).

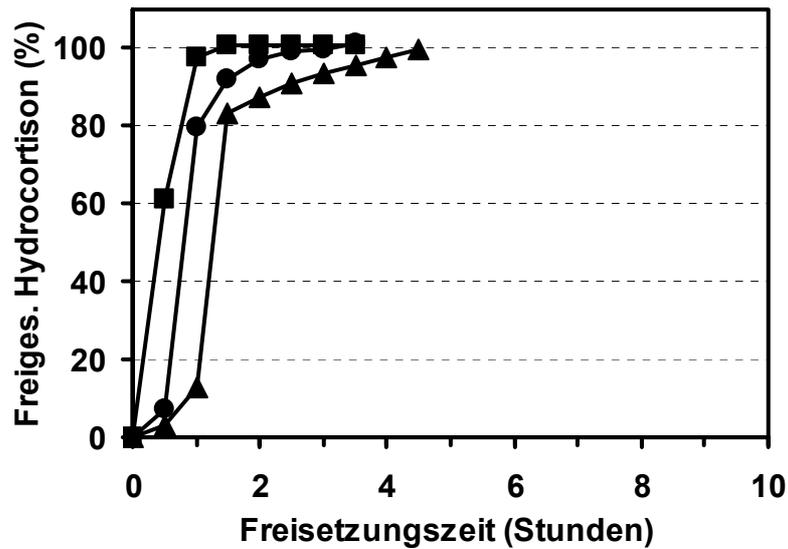


Abb. 19 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus Methocel® K4M und Zusätzen von 40 % Stearylalkohol in Abhängigkeit von der Schichtdicke

—■— 120 µm —●— 150 µm —▲— 220 µm

3. Vergleich mit der Wirkstofffreisetzung aus Aminophyllinkernen

Für das lipophile Hydrocortison war das System aus HPMC K4M und 40 % Cetylalkohol zur Verzögerung über fünf Stunden geeignet. Von Interesse war die Untersuchung der Übertragbarkeit auf das gut wasserlösliche Aminophyllin, da die Stoff- und Lösungseigenschaften eines Wirkstoffes häufig die Ursache für Wechselwirkungen mit den Verzögerungshilfsstoffen darstellen, die die Ergebnisse beeinflussen. Dazu wurden überzogene Aminophyllintabletten hergestellt.

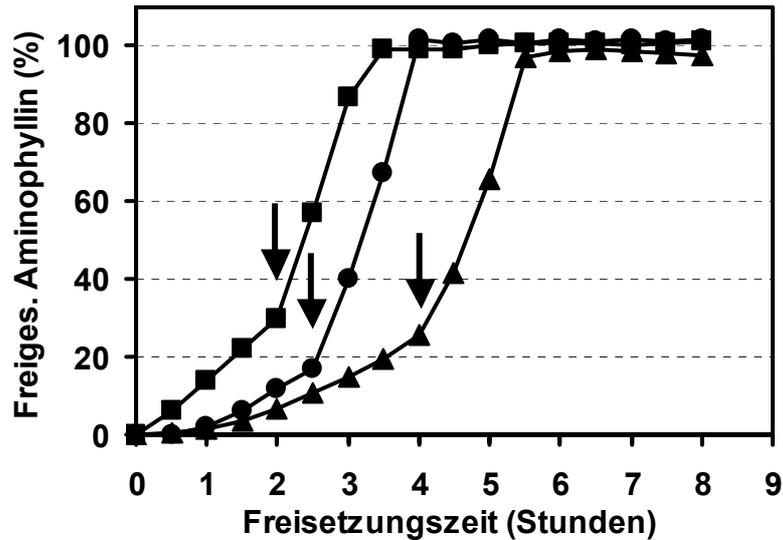


Abb. 20 Verzögerung der Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten mit Überzügen aus Methocel[®] K4M und 40 % Cetylalkohol in verschiedenen Schichtdicken

■ 100 µm ● 190 µm ▲ 230 µm
 ↓ Aufplatzen des Überzuges

Abbildung 20 zeigt einen zunächst linearen Kurvenverlauf der Freisetzung bei Überzügen mit 230 µm Schichtdicke, bei dem bereits bis zu 25 % Aminophyllin freigegeben wurde. Anschließend setzte eine spontane Freisetzung durch Platzen des Überzuges ein. Die erreichten Verzögerungszeiten waren etwas kürzer als bei Hydrocortisonkernen.

4. Vergleich der Prozesszeit mit der Freisetzungszeit $t_{60\%}$

Die Prozesszeiten für die Herstellung der Filmüberzüge waren bei hochviskosen Hydroxypropylmethylcellulose-Lösungen für dicke Schichten sehr lang. Abhängig vom verwendeten HPMC-Typ und den lipophilen Zusätzen wurden für 120 µm Filmüberzug (entspricht etwa zehn Massenprozent) Zeiten zwischen 50 und 240 Minuten für 100 g Tablettenkerne benötigt. Dabei wurde festgestellt, dass der Zusatz lipophiler Substanzen kaum Auswirkung auf die Viskosität bewirkte. Bei gleicher Schichtdicke zeigten die verschiedenen Rezepturen unterschiedliche Freisetzungzeiten $t_{60\%}$, bei der 60 % des Wirkstoffes abgegeben war (Abbildung 21).

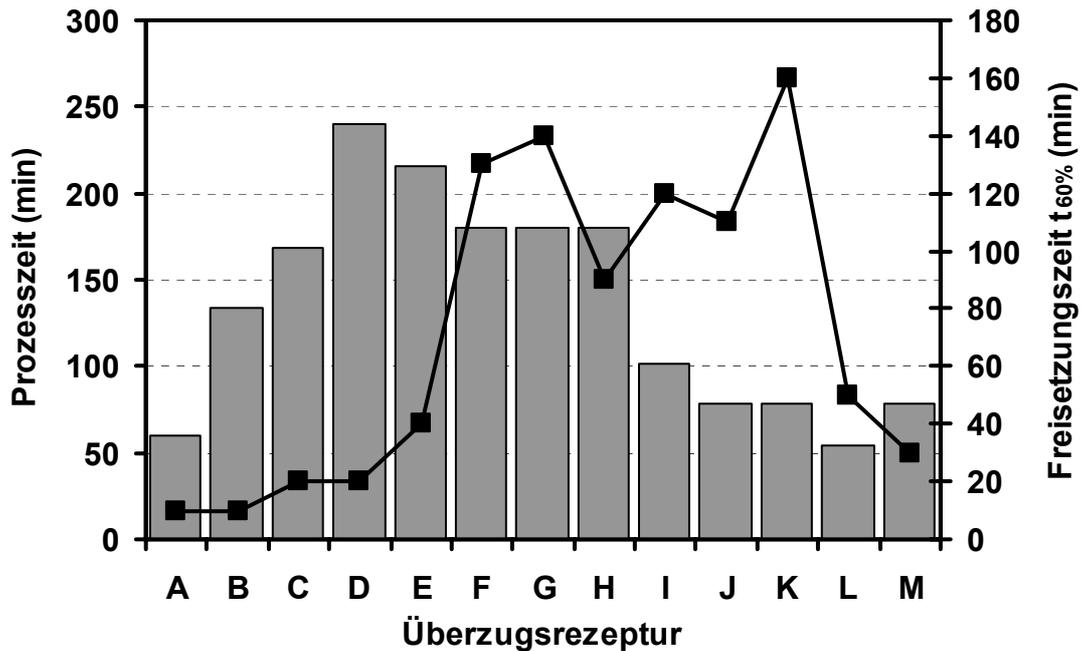


Abb. 21 Prozesszeit für 100 g Hydrocortisonkerne im Wirbelschichtgerät für 120 μm Schichtdicke sowie Freisetzungzeit $t_{60\%}$ der überzogenen Tabletten in Abhängigkeit von der Filmzusammensetzung

■ Prozesszeit	—■ Freisetzungzeit $t_{60\%}$
A HPMC K100	B HPMC K4M
C HPMC K15M	D HPMC K100M
E HPMC K100M, 10 % GMS	F HPMC K100M, 25 % GMS
G HPMC K100M, 25 % GDS	H HPMC K100M, 25 % HR
I HPMC K4M, 25 % GMS	J HPMC K4M, 40 % GMS
K HPMC K4M, 40 % Cetylalkohol	L HPMC K4M, 60 % Cetylalkohol
M HPMC K4M, 40 % Stearylalkohol	

Ein ungünstiges Verhältnis von Prozesszeit zu Freisetzungzeit $t_{60\%}$ war bei Verwendung von HPMC ohne Zusätze zu beobachten. Mit hochviskoser HPMC in Kombination mit Glyceridzusätzen ergaben sich sowohl verlängerte Freisetzungs- als auch unerwünscht lange Prozesszeiten. Bei der mittelviskosen HPMC K4M mit 40 % Cetylalkohol wurde das wirtschaftlichste Verhältnis der beiden Parameter erreicht.

5. Einfluss des Freisetzungsmediums

Alle hergestellten überzogenen Tabletten wurden zum Vergleich untereinander in gereinigtem Wasser als Freisetzungsmedium untersucht. Die der Zielsetzung am bes-

ten entsprechenden, mit Methocel[®] K4M und 40 % oder 60 % Cetylalkohol beziehungsweise 40 % Glycerolmonostearat überzogenen Tabletten, wurden zur Annäherung an in-vivo Bedingungen in weiteren Freisetzungsmedien untersucht. Dafür wurde sowohl getrennt künstlicher Magensaft (0,1 N HCl, pH 1,0) und Darmsaft (0,05 M Phosphatpuffer, pH 6,8) als auch die Kombination von beidem in Anlehnung an die Enteric Coated Articles Monographie der USP XXIV (ECA-USP) verwendet. Dabei wurde das Medium künstlicher Magensaft nach 2 Stunden Freisetzung gegen künstlichen Darmsaft ausgetauscht.

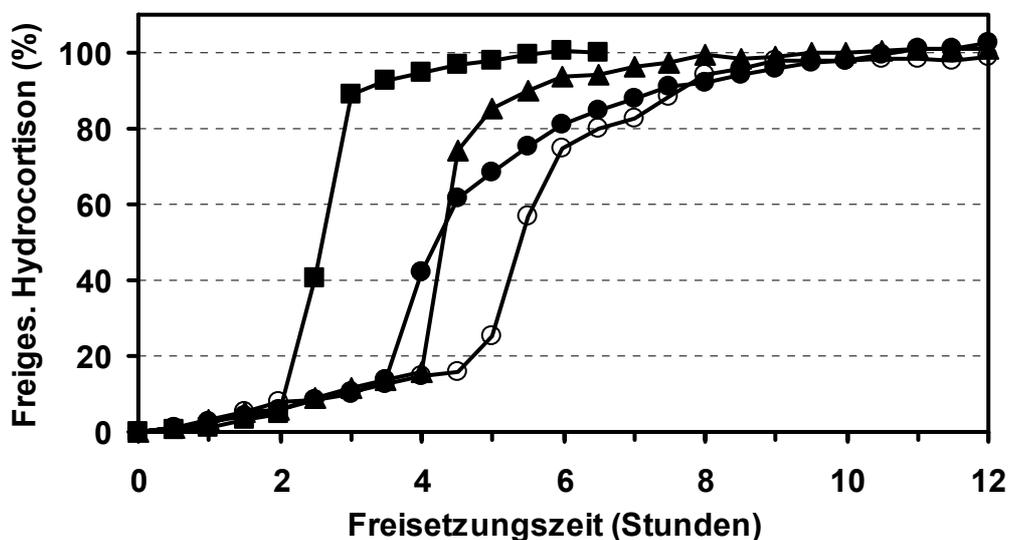


Abb. 22 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzug aus Methocel[®] K4M mit 40 % Cetylalkohol und 120 µm Schichtdicke in verschiedenen Freisetzungsmedien

■ Aqua purificata ● künstl. Magensaft ▲ künstl. Darmsaft
 ○ ECA-USP

Wie aus Abbildung 22 hervorgeht, ergeben sich bei Verwendung des Überzugs aus Methocel[®] K4M und 40 % Cetylalkohol in Abhängigkeit vom Medium unterschiedliche Freisetzungen. In künstlichem Magen- beziehungsweise Darmsaft verdoppelt sich die Verzögerungszeit. Unter den Bedingungen der Enteric Coated Articles Monographie verlängert sich die Zeit nochmals um eine Stunde.

Aus Abbildung 23 ist zu entnehmen, dass bei Tabletten mit höherem Cetylalkoholanteil von 60 % im Überzug bei der Prüfung nach ECA-USP eine geringere Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ als mit niedrigerer Cetylalkoholmenge eintritt. Da-

gegen wird bei Verwendung von 40 % Glycerolmonostearat als lipophilem Zusatz in künstlichem Magen- und Darmsaft eine lineare Freisetzung von etwa 40 % Hydrocortison beobachtet, die erst nach 15 Stunden in eine rasche Freisetzung der restlichen 60 % übergeht.

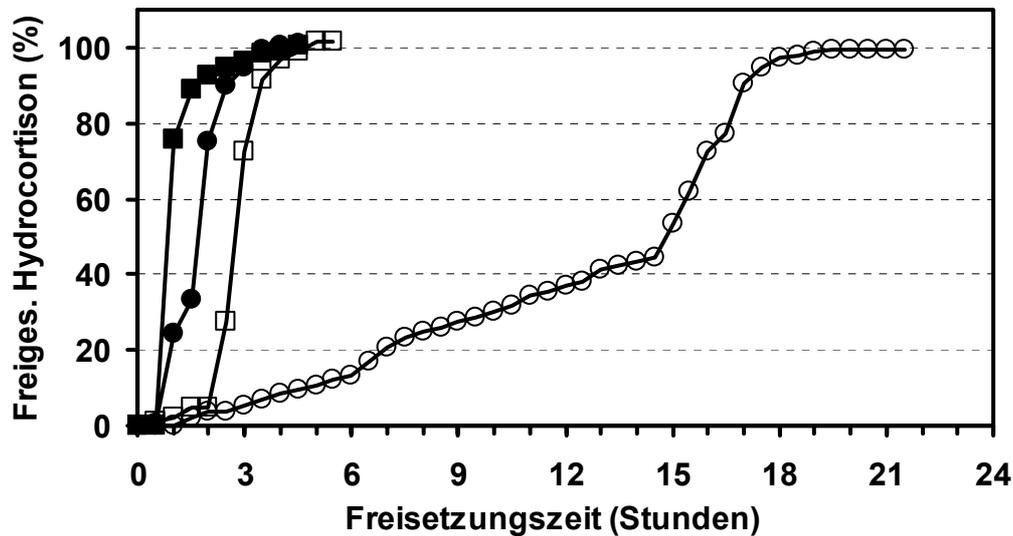


Abb. 23 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzug aus Methocel® K4M mit 60 % Cetylalkohol und 100 µm Schichtdicke sowie Filmüberzug aus Methocel® K4M mit 40 % Glycerolmonostearat (GMS) und 120 µm Schichtdicke in verschiedenen Freisetzungsmitteln

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------|
| —■— Cetylalkohol in Aqua purificata | —□— GMS in Aqua purificata |
| —●— Cetylalkohol in ECA-USP | —○— GMS in ECA-USP |

6. Untersuchung der Lagerstabilität

Nach Herstellung und Prüfung der Systeme war von besonderem Interesse, welchen Einfluss die Lagerung der überzogenen Tabletten auf Freisetzung und Wirkstoffgehalt hat. Für Überzüge mit modifizierender Freisetzung sind Änderungen der Freigabecharakteristik nach Lagerung in der Literatur beschrieben (133).

Die Tabletten mit den besten Ergebnissen der verzögerten Freisetzung wurden in Auswahl über 6, 12 und 24 Monate bei 20 °C beziehungsweise 30 °C gelagert. Freisetzung und der Wirkstoffgehalt wurden mittels HPLC erneut bestimmt.

6. 1. Freisetzung von Hydrocortison-Tabletten

Mit Methocel® K100M und 25 % Glycerolmonostearat überzogene Tabletten wurden bei 20 °C über 12 und 24 Monate gelagert. Die Tabletten mit verschiedenen Schichtdicken zeigten, wie aus Abbildung 24 hervorgeht, eine gleichmäßige Verlängerung der Freisetzungzeit $t_{60\%}$ um etwa fünf Prozent pro Jahr.

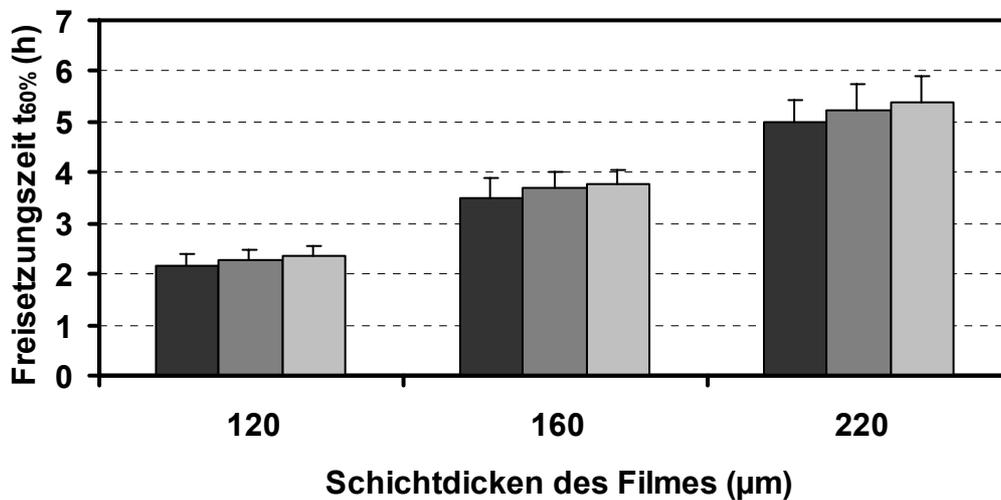


Abb. 24 Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison-Tabletten mit Filmüberzügen aus Methocel® K100M und 25 % Glycerolmonostearat in Abhängigkeit von der Lagerung

- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten
- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach 24 Monaten

Im Gegensatz dazu konnte bei Tabletten mit dem Überzug Methocel® K4M und 40 % Cetylalkohol in verschiedenen Schichtdicken kaum Unterschiede in der Verzögerungszeit festgestellt werden (Abbildung 25). Durchschnittlich verlängerte sich die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ um ein Prozent sowohl bei 20 °C, als auch bei 30 °C nach einem Jahr Lagerung.

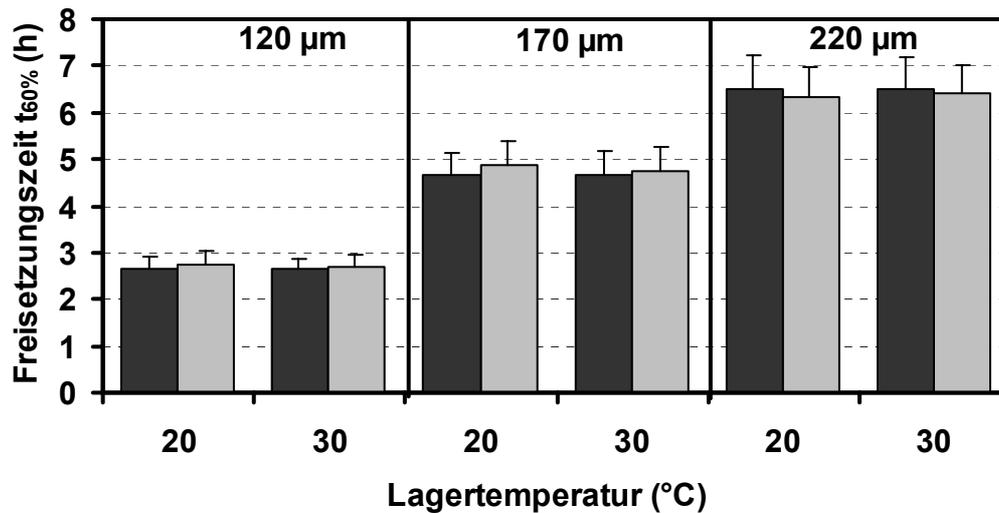


Abb. 25 Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison-Tabletten mit Filmüberzug aus Methocel[®] K100M und 40 % Cetylalkohol in Abhängigkeit von der Lagerung

- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten

6. 2. Stabilität des Wirkstoffes Hydrocortison

Der Gehalt wurde direkt nach Herstellung der überzogenen Tabletten mit HPLC Methoden bestimmt und gleich 100 % gesetzt.

Tab. 9 Hydrocortisongehalt nach Lagerung

	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 12 Monaten (%)		Gehalt nach 24 Monaten (%)	
		20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
Lagertemperatur	-	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
HPMC K100M, 25 % GMS	100,0 ± 3,7	99,9 ± 4,2	100,0 ± 3,5	98,9 ± 2,7	99,7 ± 3,4
HPMC K4M, 40 % Cetylalkohol	100,0 ± 2,8	98,4 ± 3,2	99,5 ± 4,3	---	---

Nach der entsprechenden Lagerzeit wurde erneut untersucht und die Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Es konnte keine messbare Gehaltsabnahme des

Hydrocortisons nach Lagerung festgestellt werden. Der Gehalt nach Lagerung ist aus Tabelle 9 zu ersehen.

6. 3. Freisetzung und Wirkstoffgehalt von Aminophyllintabletten

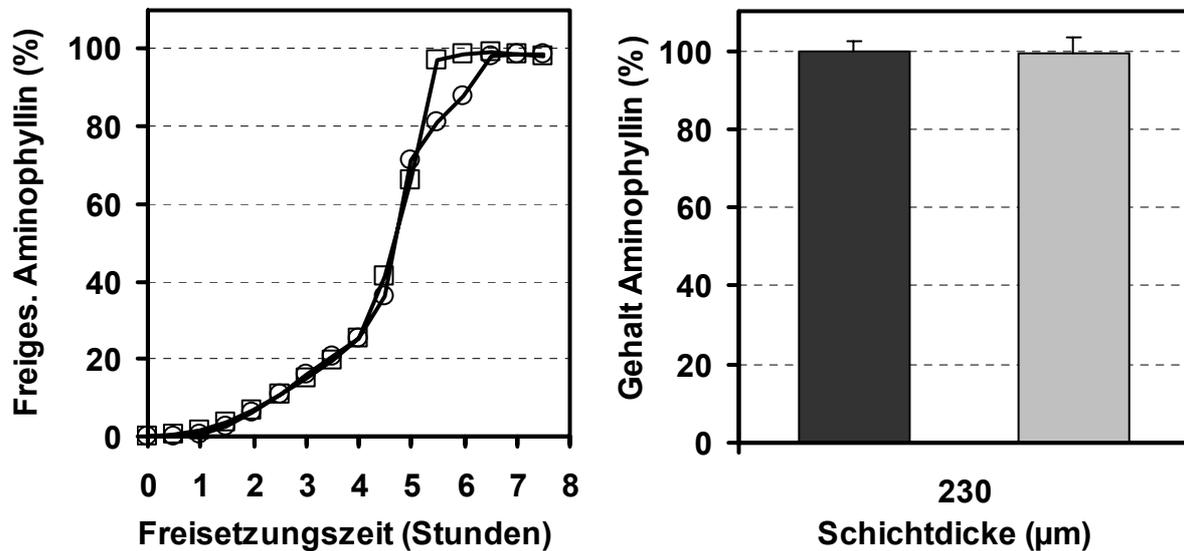


Abb. 26 Lagerstabilität von Aminophyllintabletten mit Überzug aus Methocel® K4M und 40 % Cetylalkohol im Freisetzungsmedium Aqua purificata sowie Aminophyllingehalt nach Herstellung und Lagerung bei 20 °C

□ Freisetzung nach Herstellung ■ Gehalt nach Herstellung
 ○ Freisetzung nach 6 Monaten ■ Gehalt nach 6 Monaten

Sowohl die Freisetzungen als auch der Gehalt von Aminophyllin war über 6 Monate stabil (Abbildung 26). Die Schwankungen liegen im Bereich der Messfehler.

7. Diskussion der Ergebnisse

Hydroxypropylmethylcellulose als wässrige Lösung auf Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten aufgetragen, führte zu verzögerten Freisetzungen, wobei die Befunde für Aminophyllin nur bedingt der Zielsetzung entsprachen.

Einfluss der HPMC Viskosität auf die Freisetzungszeit

Das Ziel der Untersuchung war, eine Verzögerung der Freisetzung von fünf Stunden zu erreichen. Überzüge aus hochviskosen HPMC-Typen benötigten eine sehr lange

Prozesszeit und führten zu unbefriedigenden Freisetzen. Eine höhere Viskosität des HPMC-Typs hatte eine geringfügig längere Verzögerungszeit zur Folge. Hinzu kommt jedoch die längere Prozesszeit durch die niedrige verarbeitbare Konzentration der Filmlösung. Eine Erhöhung der Schichtdicke, die zu längeren Verzögerungszeiten führt, ist ebenfalls wegen der langen Herstellungszeit unwirtschaftlich. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Autoren, die HPMC-Typen mit niedrigen Viskositäten verwendeten (53).

Verwendung von Glyceriden

Die Mischung von Glycerolmonostearat mit Methocel[®] K100M hydrophobisierte den Film und ergab Überzüge, die erst nach längerer Zeit vollständig durchquollen, so dass Flüssigkeit an den sprengmittelhaltigen Kern dringen konnte. Je mehr lipophile Substanz zugesetzt wurde, desto resistenter war der Überzug. Es konnte das Ziel einer fünfständigen Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison erreicht werden. Der Austausch durch Glyceroldistearat, das einen niedrigeren Schmelzpunkt und HLB-Wert aufweist, zeigte ähnliche Effekte. Zum einen erleichterte ein niedrigerer Schmelzpunkt die Erosion des Filmes, zum anderen war ein niedrigerer HLB-Wert ungünstig für die Solubilisierung. Hydriertes Rizinusöl, das in der Literatur als Hilfsstoff für Manteltabletten mit verzögerter Freisetzung beschrieben wird (47), ergab wider Erwarten ungenügend verzögerte Systeme.

Mit der weniger viskosen Methocel[®] K4M war es ebenso möglich, lange Verzögerungszeiten zu erreichen. Dazu musste der Glycerolmonostearat-Anteil erhöht werden. Durch den höheren Fettanteil wurde die HPMC besser vor Flüssigkeit abgeschirmt. Der Vorteil der HPMC K4M lag eindeutig in der kürzeren Herstellungszeit. Die Verzögerungszeit ergab sich aus dem Zusammenspiel der Viskosität, der Schichtdicke, dem Schmelzpunkt und HLB-Wert des verarbeiteten Glycerids.

Verwendung von Fettalkohol

Bemerkenswert war die ausgezeichnete verzögernde Wirkung von Cetylalkohol, der einen relativ niedrigen Schmelzpunkt und mittleren HLB-Wert aufweist. Ein höherer Anteil an Fettalkohol destabilisierte den Filmüberzug. Aufschluss über ein optimales

Verhältnis zwischen Filmbildner und lipophilem Anteil könnten weitere Untersuchungen geben. Der lipophilere Stearylalkohol erschien als wenig geeignet.

Vergleich mit Aminophyllin

Die Verwendung des optimierten Überzugs mit 40 % Cetylalkohol und Methocel® K4M ergab bei Aminophyllin eine deutlich abweichende Freisetzungskarakteristik. Der hydrophile Arzneistoff konnte, im Gegensatz zu dem lipophilen Hydrocortison, durch die gequollene Schicht der HPMC, die ebenfalls hydrophil ist, diffundieren, noch bevor der Überzug durch den Quellungsdruck des Sprengmittels aufplatzte. Dies zeigte sich in einer zunächst linearen Freisetzung. Für den hydrophilen Wirkstoff war die Verwendung von Hydroxypropylmethylcellulose zur verzögerten Freisetzung weniger gut geeignet.

Prozesszeitoptimierung

Für die Herstellung eines Delayed Release-Systems mit HPMC spielt der Zeitaufwand des Prozesses eine beträchtliche Rolle. Unter ökonomischen Gesichtspunkten wurde daher eine optimale Überzugsmischung ermittelt. Diese wurde bei HPMC K4M und 40 % Cetylalkohol gefunden.

Variation des Freisetzungsmediums

Für die Vergleiche der verschiedenen Systeme erschien gereinigtes Wasser zunächst als ausreichend. Um aber das Verhalten der Tabletten angenähert bei in-vivo Bedingungen beurteilen zu können, wurden weitere Medien verwendet. Es konnte festgestellt werden, dass, im Gegensatz zur Literatur, die Quellung der HPMC nicht unabhängig vom pH-Wert und der Ionenstärke des Freisetzungsmediums erfolgt (54). Die Verzögerungszeiten verschoben sich durchweg zu längeren Zeiten. Als Erklärung kann eine eingeschränkte Quellung durch Dehydratisierung der HPMC in Anwesenheit von Ionen angeführt werden, die auch in der Literatur beschrieben wird (131). Das Gelgerüst wird dadurch stabiler und der Quellungsdruck des Sprengmittels bringt den Überzug erst später zum Platzen. Für Mischungen mit Cetylalkohol

konnte gezeigt werden, dass bei höherem Fettalkoholanteil der Einfluss des Mediums auf die Verzögerungszeit geringer ausfiel.

In-vivo Verhalten

Aussagen über das tatsächliche Verhalten der Arzneiform in-vivo sind aufgrund der in-vitro Befunde schwer zu treffen. Einerseits könnte die Motilität des Magen-Darmtraktes zu schnellerer Erosion der gequollenen HPMC-Schichten führen. Andererseits ist die Quellung von der Aufnahme von Flüssigkeit aus den Verdauungssäften abhängig. Je nach pH-Wert und Ionenstärke sollten sich unterschiedliche Verzögerungen ergeben. Auch der Einfluss von Nahrung auf das Verhalten ist schwer abzuschätzen.

In der Literatur wird für mit niedrigviskoser HPMC ohne Lipidanteil hergestellte überzogene Tabletten, auf die zusätzlich eine magensaftresistente Schicht aufgetragen wurde, eine reproduzierbare in-vitro/in-vivo Korrelation beschrieben (58, 60).

Lagerstabilität

Die Lagerstabilität der Freisetzungen war bei den Fettalkoholsystemen sowohl für Hydrocortison als auch für Aminophyllin über 6 Monate beziehungsweise ein Jahr gegeben. Ein Filmüberzug mit Glycerolmonostearat auf Hydrocortisonkernen zeigte eine geringfügige Verlängerung der Verzögerungszeit nach Lagerung, die mit einer möglichen Modifikationsänderung des Glycerides erklärt werden könnte.

Sowohl der lipo- als auch der hydrophilen Wirkstoff waren wie erwartet stabil. Es trat kein messbarer Gehaltsverlust ein.

IV. Untersuchung von Ethylcellulosefilmen

Als teilsynthetisches Polymer stellt Ethylcellulose einen wasserunlöslichen Filmbildner dar, der für Isolierschichten und zur Retardierung mittels Diffusionsverzögerung verwendet wird (134). Ethylcellulose wird als organische Lösung oder als wässrige Pseudo-Latex Dispersion verarbeitet. Als Zusätze sind Weichmacher notwendig und Pigmente und Stabilisatoren möglich (97).

Die Verwendung eines organisch aufgetragenen Filmüberzugs aus Ethylcellulose für ein Delayed Release-System auf Basis heterogener Pellets mit Sprengmittel wird in der Literatur beschrieben. Daten zur Stabilität der Arzneiform sind nicht bekannt (5, 71-75).

Ziel der Untersuchungen war es daher, aus Gründen der Sicherheit und des Umweltschutzes, die Eignung von wässrigen anstelle von organischen Befilmungen vergleichend zu ermitteln. Ferner sollte der Einfluss von Stoffeigenschaften, Porenbildnern, Weichmachern und Herstellungsbedingungen auf die Verzögerung der Freisetzung von Tabletten mit verschiedenen Ethylcelluloseüberzügen untersucht werden. Besonderes Interesse galt dem Verhalten der Darreichungsformen in verschiedenen Freisetzungsmedien sowie der Lagerstabilität.

1. Vergleich organischer und wässriger Ethylcellulosefilme

Neben der Zusammensetzung ist für die Qualität eines Filmes die Art der Filmbildung ein wichtiges Kriterium (135). Bei Verwendung einer organischen kolloidalen Filmlösung verdunstet das Lösungsmittel und es entsteht ein Gel, das bei Trocknung in einen Film übergeht (97). Die Polymerketten bilden dabei ein dreidimensionales Netzwerk aus. Zur kompletten Verfilmung müssen sie oberhalb der Glasübergangstemperatur vorliegen, um sich optimal zu durchdringen und Lücken zu schließen. Dabei fungiert restliches Lösungsmittel als Weichmacher und setzt die Mindestfilmbildetemperatur herab.

Der Filmbildungsmechanismus bei Lösungen ist anders als bei wässrigen Dispersionen. Hierbei koaleszieren die Polymerpartikel des Latex selbst. Von besonderer Bedeutung ist dabei der zugesetzte Weichmacher, der die Glasübergangstemperatur auf Temperaturen, wie sie im Wirbelschichtgerät erreicht werden, herabsetzt (127).

1. 1. Charakterisierung der verwendeten Ethylcellulosen

Neben der Reinsubstanz Ethylcellulose (Ethocel®), die in verschiedenen Veretherungsgraden und Viskositäten angeboten wird, gibt es wässrige Dispersionen. Aquacoat® ECD 30 ist ein 30 prozentiger Ethylcellulosepseudolatex, der zur Stabilisierung Natriumlaurylsulfat und Cetylalkohol enthält (136, 137). Für die vorliegenden Untersuchungen wurden die Reinsubstanz Ethocel® Premium 20 und Aquacoat® ECD 30 eingesetzt. Alle befilmten Tabletten wurden bei 60 °C über 24 Stunden zur Nachverfilmung thermisch behandelt.

1. 2. Freisetzung der überzogenen Tabletten

Hydrocortisontabletten wurden mit Ethocel®, gelöst in einer Mischung aus Ethanol und Dichlormethan, beziehungsweise wässriger Aquacoat® Dispersion mit jeweils 30 % Triethylcitrat (TEC) als Weichmacher überzogen (138). Wichtig bei der Verwendung der Dispersion ist dabei die Einhaltung von mindestens 24 Stunden Rührzeit, damit der Weichmacher in die Polymerteilchen eindringen kann.

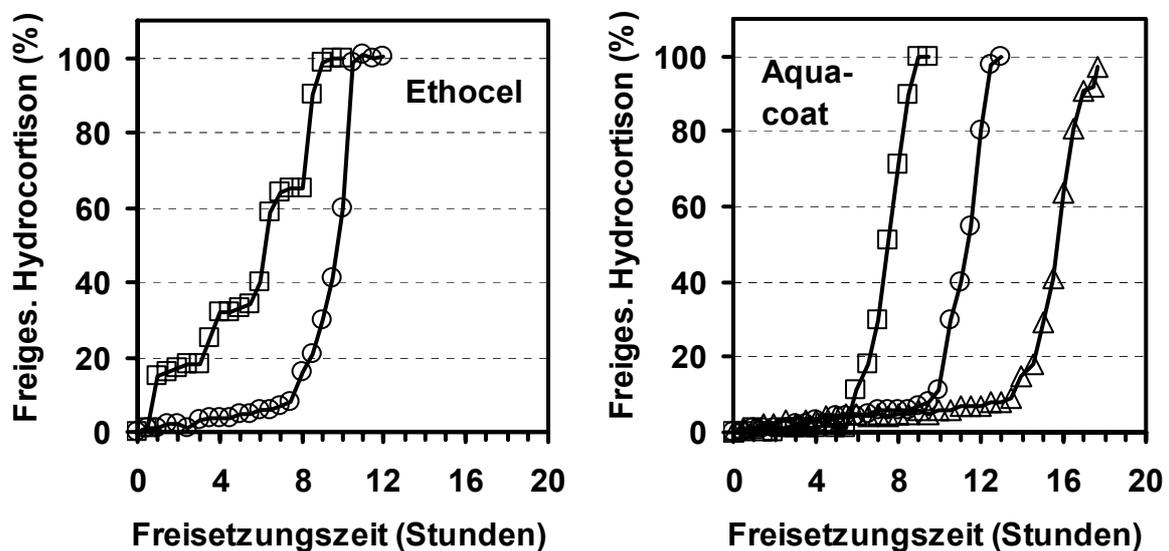


Abb. 27 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Ethocel® beziehungsweise Aquacoat®

—□— Schichtdicke 25 µm

—○— Schichtdicke 50 µm

—□— Schichtdicke 50 µm

—○— Schichtdicke 75 µm

—△— Schichtdicke 100 µm

Die Freisetzungsprofile sind aus Abbildung 27 zu entnehmen. Bei niedrigen Schichtdicken ergaben sich schwer reproduzierbare Verzögerungen der Freisetzung. Zu ersehen ist dies an den Sprüngen der Freisetzungskurve mit 25 µm Schichtdicke bei Ethocel®. Aufgrund der Darstellung des Mittelwertes der Freisetzung von sechs Tabletten entspricht jeder Sprung der Freisetzungskurve einer Tablette, die zu diesem Zeitpunkt aufplatzte. So setzte eine Tablette nach einer Stunde, eine nach drei Stunden, zwei nach sechs Stunden und weitere zwei nach sieben Stunden Hydrocortison frei.

Die Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ sind bei beiden Zubereitungen mit bis zu 16 Stunden bei niedrigen Schichtdicken sehr hoch. Überzüge aus wässriger Dispersion benötigen für gleiche Verzögerungszeiten höhere Schichtdicken als solche aus organischer Lösung. So beträgt mit 50 µm Ethocel® die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ etwa zehn Stunden, mit 50 µm Aquacoat® nur acht Stunden.

2. Einfluss von Porenbildnern auf die Freisetzung

Reine Ethylcelluloseüberzüge zeigten sich als zu wenig permeabel gegenüber dem Freisetzungsmittel, so dass sich schon bei niedrigsten Schichtdicken lange Verzögerungszeiten ergaben. Durch Mischen von unlöslicher Ethylcellulose mit wasserlöslichen quellenden Substanzen wie Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel®, HPMC) oder hochmolekularem Polyethylenglykol (PEG), die sich homogen im Film verteilen, kann die Freisetzung und damit die Verzögerungszeit reguliert werden (139, 140). Die löslichen Polymere werden im Freisetzungsmittel aus dem Film herausgelöst, wobei sich Poren bilden, durch die vermehrt Flüssigkeit eindringen kann. Anstatt der für Retardüberzüge üblichen niedrigviskosen HPMC-Typen wurde die mittelviskose Methocel® K4M verwendet.

2. 1. Vergleich der Porenbildner Polyethylenglykol und Hydroxypropylmethylcellulose

Im Gegensatz zu HPMC, die bei Kontakt mit Wasser quillt und sich nur langsam löst, ist bei Verwendung von PEG, das sich schnell löst, die Herstellung einer wässrigen Überzugsdispersion deutlich einfacher.

Um den Einfluss von PEG und HPMC als Porenbildner auf die Freisetzung zu vergleichen, wurden Hydrocortison-Tabletten mit verschiedenen Schichtdicken mit

Mischungen von Aquacoat[®], 30 % TEC als Weichmacher bezogen auf den Polymeranteil und je 10 % PEG oder HPMC überzogen und die Freisetzen bestimmt. Ferner wurden die Tablettenoberflächen organoleptisch untersucht.

2. 1. 1. Freisetzungsuntersuchungen

Aus Abbildung 28 sind die Verzögerungszeiten zu entnehmen, die bei Verwendung von PEG 10.000 im Vergleich zu Methocel[®] (HPMC) K4M trotz höherer Schichtdicken kürzer sind.

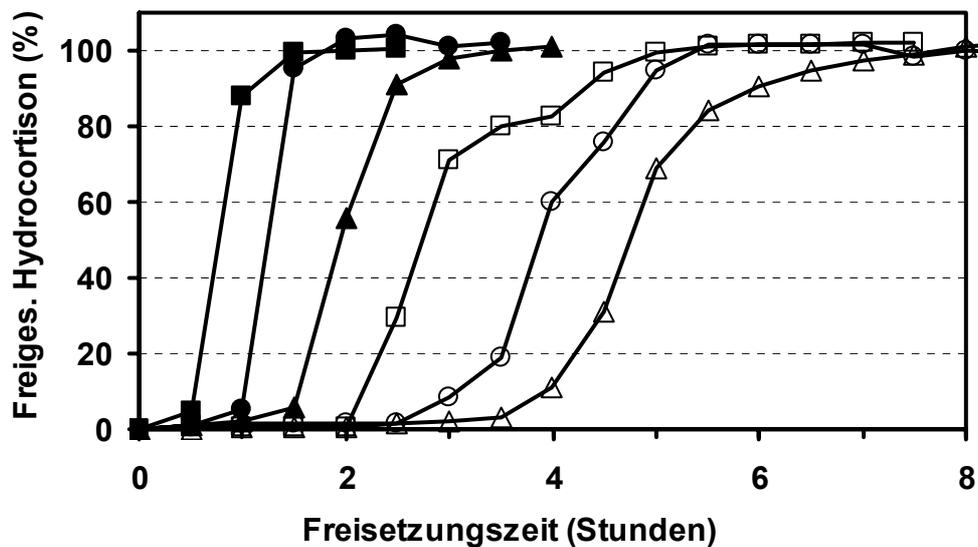


Abb. 28 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Aquacoat[®] in Abhängigkeit vom Porenbildner

PEG 10.000	■ 80 µm	● 120 µm	▲ 160 µm
Methocel [®] K4M	□ 50 µm	○ 75 µm	△ 100 µm

Mit einer Schichtdicke von 160 µm konnte mit PEG nur eine Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von fast zwei Stunden erzielt werden, wogegen mit HPMC K4M als Porenbildner schon mit 50 µm Schichtdicke eine Verzögerung von mehr als zwei Stunden erreicht wurden. HPMC K4M erschien damit für weitere Untersuchungen als besser geeignet.

2. 1. 2. Organoleptische Befunde nach thermischer Nachbehandlung

Die Tabletten wurden nach Überziehen im Wirbelschichtgerät für 24 Stunden bei 60 °C zur Nachverfilmung behandelt. Dabei zeigte sich nach der Behandlung auf den Oberflächen der PEG-haltigen Überzüge eine Flüssigkeitsansammlung in Form von

kleinen Tropfen. Die HPMC-haltigen Überzüge wiesen eine unveränderte Oberfläche auf.

Nach Untersuchung der Flüssigkeit mittels Infrarotspektroskopie konnte die Flüssigkeit als eine Mischung aus Polyethylenglykol und dem Weichmacher Triethylcitrat identifiziert werden.

2. 2. Einfluss des Porenbildneranteils

Von weiterem Interesse war der Einfluss von unterschiedlichen Anteilen an Ethylcellulose, die durch die wasserlösliche HPMC ausgetauscht werden. Dazu wurden unterschiedliche Mischungen mit jeweils 30 % TEC in drei Schichtdicken auf Hydrocortison-tabletten aufgebracht und die Freisetzungprofile bestimmt.

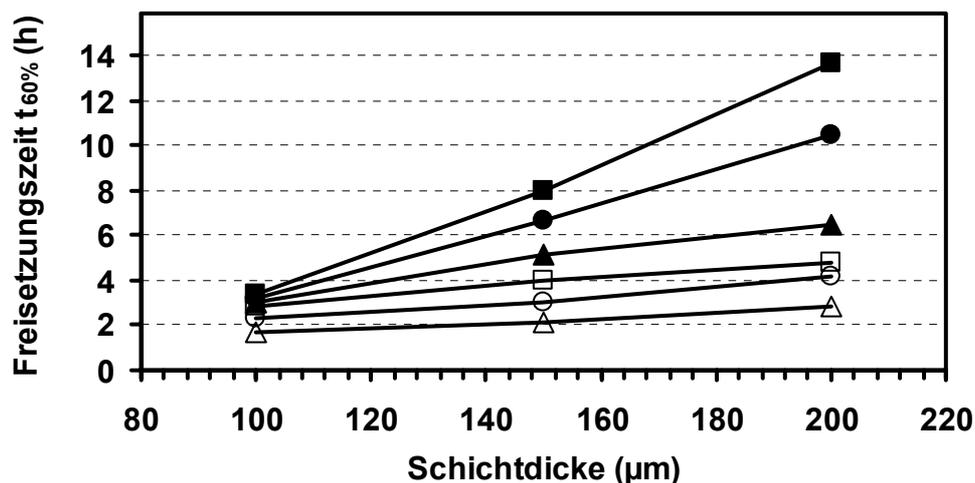


Abb. 29 Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison-tabletten mit Filmüberzügen aus Aquacoat®-Methocel® K4M-Mischungen in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis sowie von der Schichtdicke

—■— 98 % Aquacoat® —●— 97 % Aquacoat® —▲— 95 % Aquacoat®
 —□— 90 % Aquacoat® —○— 67 % Aquacoat® —△— 50 % Aquacoat®

Wie aus Abbildung 29 zu entnehmen ist, besteht zwischen der Schichtdicke und der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ ein linearer Zusammenhang. Die Geraden verlaufen bei höherem HPMC K4M-Anteil mit geringerer Steigung.

Bei der niedrigsten Schichtdicke von 100 µm lagen die Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ zwischen einer und drei Stunden relativ nahe beieinander, wogegen bei der doppelten

Schichtdicke diese Zeiten zwischen drei und 14 Stunden variierten. Je weniger wasserlösliche HPMC K4M verwendet wurde, desto größer war der Einfluss der Schichtdicke auf die Verzögerungszeit.

Für weitere Untersuchungen wurde ein HPMC-Anteil von 10 % verwendet.

3. Einfluss von Weichmachern

Filmüberzüge mit Ethylcellulose können unter Zusatz sehr verschiedener Weichmacher hergestellt werden. Entscheidend dabei ist, dass der Weichmacher die Mindestfilmbildetemperatur ausreichend erniedrigt, um eine vollständige Verfilmung des Überzugsmaterials sicherzustellen (141, 142).

Um die Weichmachereinflüsse auf das Freisetzungsverhalten zu untersuchen, wurden Hydrocortison-Tabletten mit Überzügen mit dem hydrophilen Weichmacher Triethylcitrat (TEC) sowie dem lipophilen Weichmacher Acetyltributylcitrat (ATBC) in verschiedenen Konzentrationen verglichen. Vom Polymerhersteller werden 20 - 25 % des jeweiligen Weichmachers bezogen auf die Polymertrockensubstanz empfohlen.

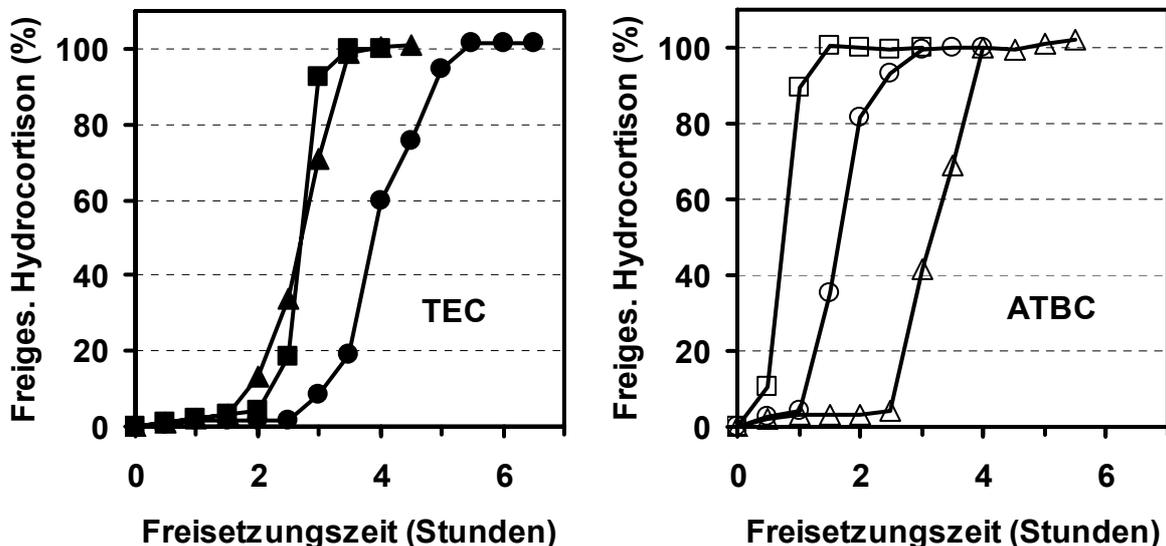


Abb. 30 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit 80 µm Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M sowie den Weichmachern TEC sowie ATBC in Abhängigkeit von den Mengenanteilen

- 20 % Triethylcitrat
- 30 % Triethylcitrat
- ▲— 40 % Triethylcitrat

- 30 % Acetyltributylcitrat
- 40 % Acetyltributylcitrat
- △— 50 % Acetyltributylcitrat

Wie aus Abbildung 30 ersichtlich ist, kann bei Verwendung des hydrophilen Weichmachers Triethylcitrat eine längere Verzögerungszeit erzielt werden. Die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ liegt mit 20 % und 40 % nahezu identisch bei drei Stunden, wogegen mit 30 % eine Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von vier Stunden erreicht wird. Bei Verwendung des lipophilen ATBC nimmt die Verzögerung der Freisetzung mit steigender Menge an Weichmacher von 30 Minuten bis auf 3,5 Stunden zu. Für weitere Untersuchungen wurde 30 % TEC als Weichmacher bevorzugt.

Um diese Befunde eingehender zu studieren, wurden die Glasübergangstemperaturen von ausgegossenen Filmen mit beiden Weichmachern mittels Differentialthermoanalyse (DSC) untersucht.

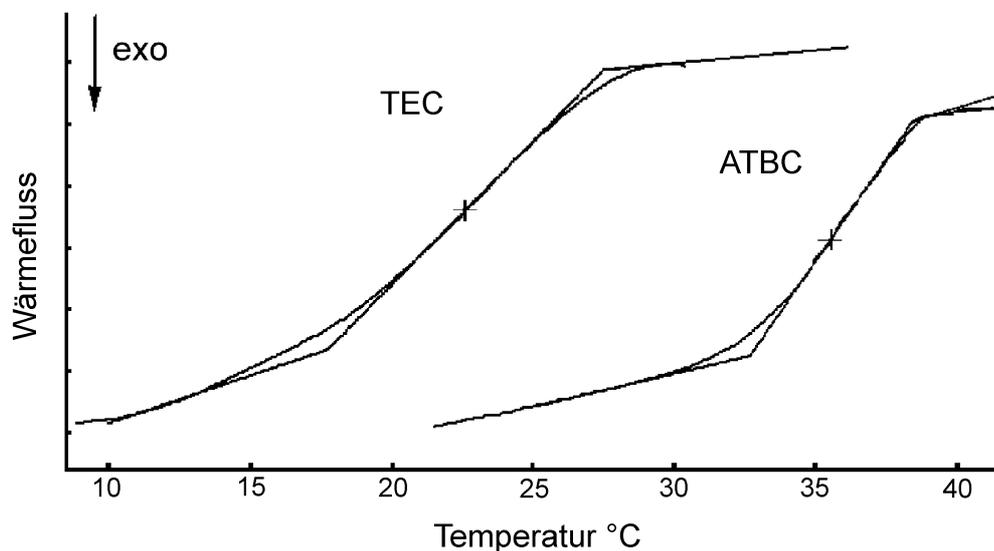


Abb. 31 DSC-Thermogramm von ausgegossenen Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % der Weichmacher Triethylcitrat beziehungsweise Acetyltributylcitrat

Die Glasübergangstemperatur des Filmes mit TEC liegt bei 22,3 °C, wobei der Eintritt der Erweichung schon bei 17 °C beginnt. Für den Film mit ATBC wurden jeweils höhere Temperaturen von 36,2 °C für den Mittelwert beziehungsweise 34 °C für den Beginn der Erweichung ermittelt.

4. Einfluss der Wirkstoffeigenschaften

Für die Freisetzung aus überzogenen Tabletten sind nicht nur das Überzugsmaterial, die Zusätze und die Verarbeitung, sondern auch Eigenschaften des Wirkstoffes verantwortlich.

Zur Untersuchung des Einflusses des Wirkstoffes wurden Hydrocortison- und Aminophyllintabletten unter gleichen Bedingungen mit optimierten Überzügen in verschiedenen Schichtdicken befilmt und die Freisetzungen bestimmt.

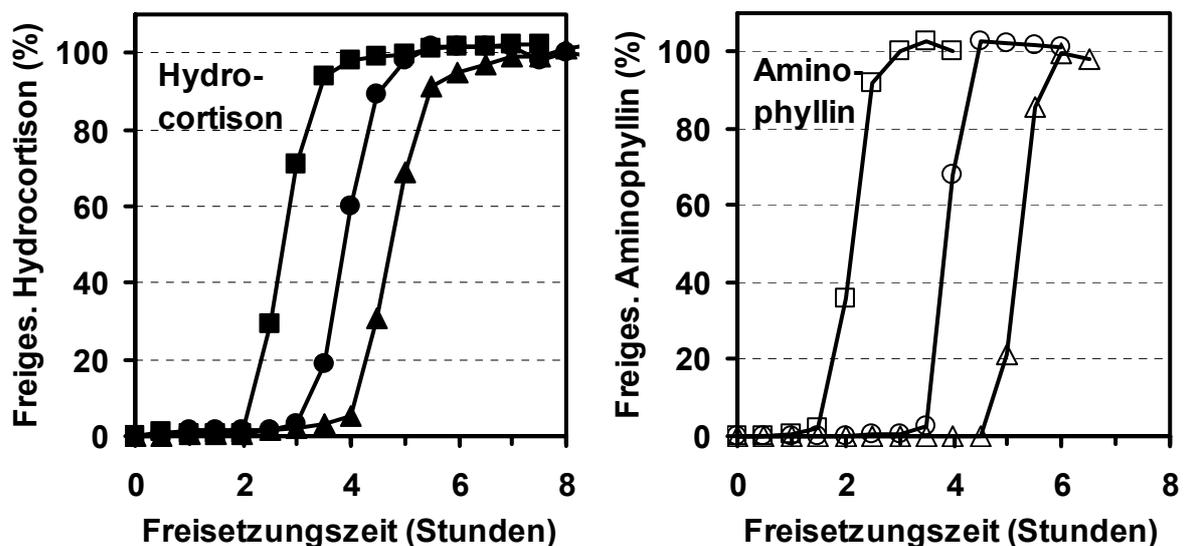


Abb. 32 Vergleich der Freisetzungsverzögerung von Tabletten mit Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Triethylcitrat in Abhängigkeit vom Wirkstoff sowie von der Schichtdicke

- Schichtdicke 50 µm
- Schichtdicke 75 µm
- ▲ Schichtdicke 100 µm
- Schichtdicke 70 µm
- Schichtdicke 110 µm
- △ Schichtdicke 170 µm

Aus Abbildung 32 geht hervor, dass für Hydrocortison-tabletten im Vergleich zu Aminophyllin-tabletten für gleiche Verzögerungszeiten niedrigere Schichtdicken notwendig sind. So lag die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ für Hydrocortison bei einer Schichtdicke von 75 µm bei 4 Stunden, bei Aminophyllin nur bei 2,5 Stunden. Für eine Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von fünf Stunden war für Aminophyllin eine Schichtdicke von 170 µm notwendig. Weder Hydrocortison noch Aminophyllin diffundierten vor dem Aufplatzen durch den Film.

5. Einfluss thermischer Nachbehandlung

Eine thermische Nachbehandlung von frisch hergestellten Überzügen soll zu einer Beschleunigung des Filmbildungsprozesses und dadurch zu einer Stabilisierung der Freisetzungprofile führen (143, 144). Vom Polymerhersteller wird dieses Verfahren als Standard empfohlen.

Da es bei dieser Behandlung zu einer starken Verfärbung der Aminophyllintabletten kommt, sollte der Temperatureinfluss auf die Freisetzung verglichen sowie das Aussehen der Tabletten organoleptisch beurteilt werden. Dazu wurden Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten bei 40°C sowie 60 °C über 24 Stunden getempert.

5. 1. Untersuchung der Freisetzungzeit

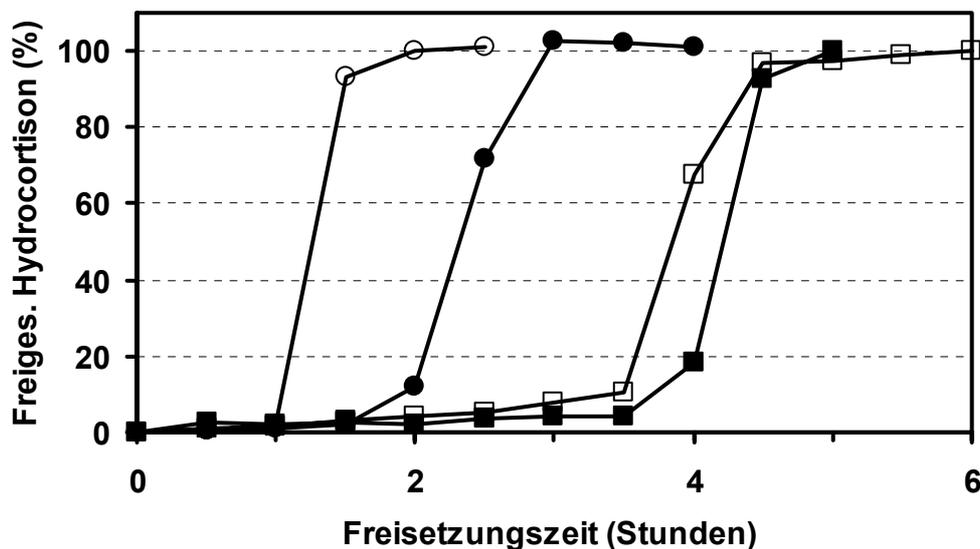


Abb. 33 Verzögerung der Freisetzung von Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten mit 80 µm Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der thermischen Nachbehandlung

Hydrocortison ■ 60 °C □ 40 °C
 Aminophyllin ● 60 °C ○ 40 °C

Die thermische Nachbehandlung bei 60 °C bewirkte bei den Hydrocortison-tabletten eine geringe Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von 30 Minuten (Abbildung 33). Aminophyllintabletten zeigten nach der Temperung deutlichere Unterschiede in der Freisetzung von 1 Stunde.

5. 2. Organoleptische Befunde nach thermischer Nachbehandlung

Nach der thermischen Behandlung bei 60 °C wiesen die Aminophyllintabletten eine deutliche Gelbfärbung der Oberfläche auf, die bei den unbehandelten Tabletten fehlte. Eine Senkung der Temperatur auf 40 °C ergab geringere Verfärbung.

6. Einfluss des Freisetzungsmediums

Verschiedene Freisetzungsmethoden können durch vorhandene Ionen- oder pH-Wert-Unterschiede die Quellung des Überzuges und damit die Freisetzung beeinflussen.

6. 1. Schematischer Ablauf der Freisetzung

Der schematische Ablauf der Freisetzung des Wirkstoffes aus den überzogenen Tabletten kann aus Abbildung 34 entnommen werden. Wasser diffundiert durch den Filmüberzug und das Sprengmittel beginnt zu quellen. Spontan platzt nach Rissbildung der Überzug auf.

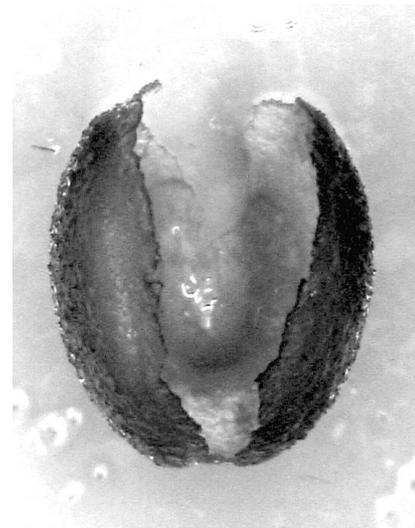
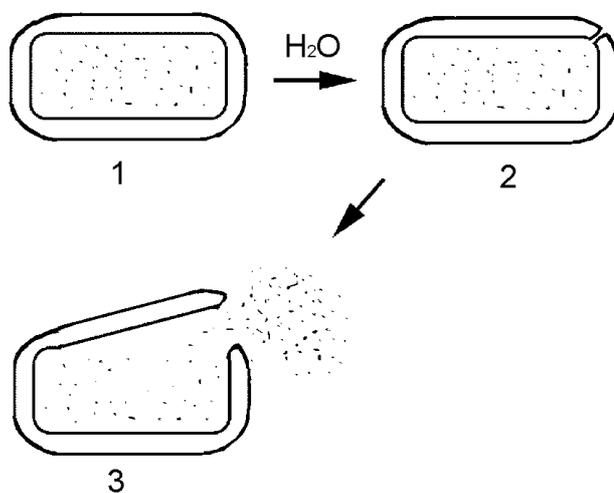


Abb. 34 Schema der Freisetzung durch Aufplatzen des Filmüberzuges aus Ethylcellulose und Photographie eines leeren Filmüberzuges

1 Tablette mit Filmüberzug

2 Wasser diffundiert in Tablette → Rissbildung

3 Aufplatzen des Filmes, Wirkstoff tritt aus

6. 2. Vergleich verschiedener Freisetzungsmethoden

Als Standardmedium wurden alle Tabletten in gereinigtem Wasser geprüft, um Vergleiche zwischen den Rezepturen anzustellen. Ferner wurden ausgewählte überzogene Hydrocortison-Tabletten nach der Enteric Coated Articles Monographie der USP (ECA-USP) geprüft. Tabletten mit der Schichtdicke 100 µm wurden zusätzlich über die gesamte Freisetzungszeit in künstlichem Magensaft (0,1 N HCl, pH 1,0) sowie künstlichem Darmsaft (0,05 M Phosphatpuffer, pH 6,8) untersucht.

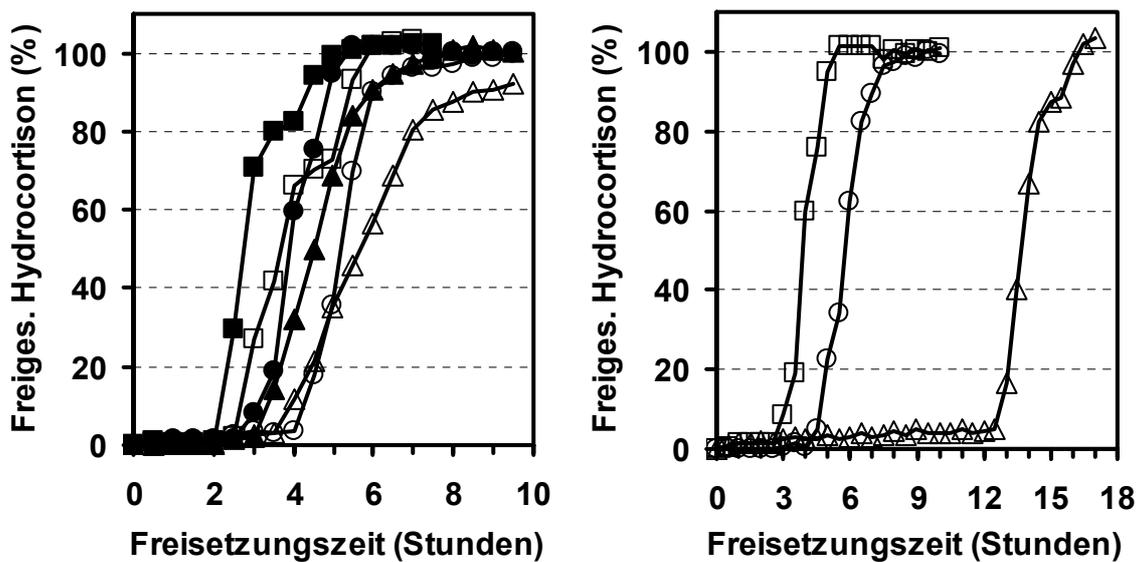


Abb. 35 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Triethylcitrat in Abhängigkeit vom Freisetzungsmittel und der Schichtdicke

Aqua purif.	ECA-USP (2 h pH 1,0, dann pH 6,8)	Schichtdicke 100 µm in
■ 50 µm	□ 50 µm	□ Aqua purif.
● 100 µm	○ 100 µm	○ künstl. Darmsaft, pH 6,8
▲ 150 µm	△ 150 µm	△ künstl. Magensaft, pH 1,0

Wie aus Abbildung 35 zu erkennen ist, verlängern sich die Verzögerungszeiten bei Prüfung nach der Vorschrift ECA-USP in künstlichem Magen- und Darmsaft im Vergleich zu gereinigtem Wasser um durchschnittlich 30 %. So liegt die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ der Tabletten mit 50 µm Schichtdicke in gereinigtem Wasser bei drei Stunden und bei ECA-USP Prüfung bei vier Stunden.

Die Prüfung der Tabletten mit einer Schichtdicke von 100 μm über die gesamte Freisetzungszeit in künstlichem Magensaft ergab im Vergleich zu gereinigtem Wasser mit einer Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von 4 Stunden eine verlängerte Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von 14 Stunden. In künstlichem Darmsaft betrug die Verzögerung der Freisetzung 6 Stunden.

7. Untersuchung der Lagerstabilität

Da während der Lagerung Änderungen der Freisetzungseigenschaften und des Wirkstoffgehaltes auftreten können, sollten ausgewählte Arzneiformen mit optimierten Überzügen nach Lagerung erneut untersucht werden. Die Tabletten wurden bei verschiedenen Temperaturen über sechs, zwölf sowie 24 Monate gelagert.

7. 1. Stabilität der Freisetzungseigenschaften

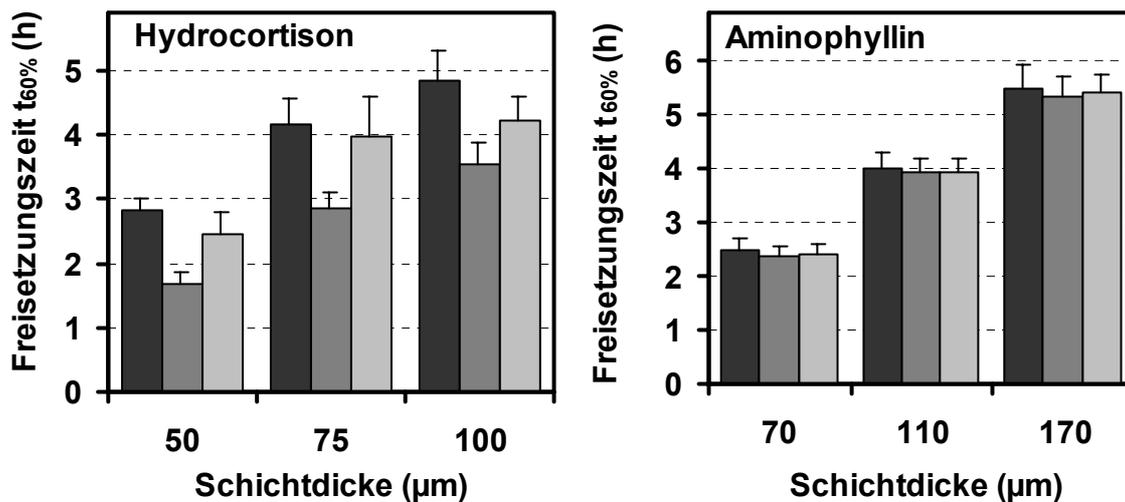


Abb. 36 Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison- und Aminophyllintabletten mit Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der Lagerungszeit und -temperatur

12 Monate

- nach Herstellung
- nach Lagerung bei 20 °C
- nach Lagerung bei 30 °C

6 Monate

- nach Herstellung
- nach Lagerung bei 20 °C
- nach Lagerung bei 30 °C

Die Hydrocortison-tabletten mit dem optimierten Überzug aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Triethylcitrat, bezogen auf den Polymeranteil, als Weich-

macherzusatz zeigten, wie aus Abbildung 36 ersichtlich, nach zwölfmonatiger Lagerung bei 20 °C eine durchschnittlich auf 70 % des ursprünglichen Wertes gesunkene Freisetzungzeit $t_{60\%}$. Nach Lagerung bei 30 °C betrug sie etwa 90 % der ursprünglichen Zeit.

Aminophyllintabletten wurden für 6 Monate unter den gleichen Bedingungen gelagert und anschließend die Freisetzung bestimmt. Wie aus Abbildung 36 zu entnehmen ist, verkürzte sich im Gegensatz zu Hydrocortison-tabletten die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nur um durchschnittlich 2,5 %. Zu berücksichtigen bleibt die kürzere Lagerdauer.

Ferner wurden Hydrocortison-tabletten, die im Überzug den lipophileren Weichmacher Acetyltributylcitrat und als Porenbildner ebenfalls Hydroxypropylmethylcellulose K4M enthielten, untersucht. Die Tabletten wurden für zwölf und 24 Monate bei 20 °C und 30 °C gelagert. Aus Abbildung 37 sind die Verzögerungszeiten nach Lagerung zu ersehen. Die Änderungen der Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ waren mit durchschnittlich 2 % bei beiden Temperaturen nach Lagerung über zwölf und 24 Monate deutlich kürzer als bei Verwendung von hydrophilem TEC.

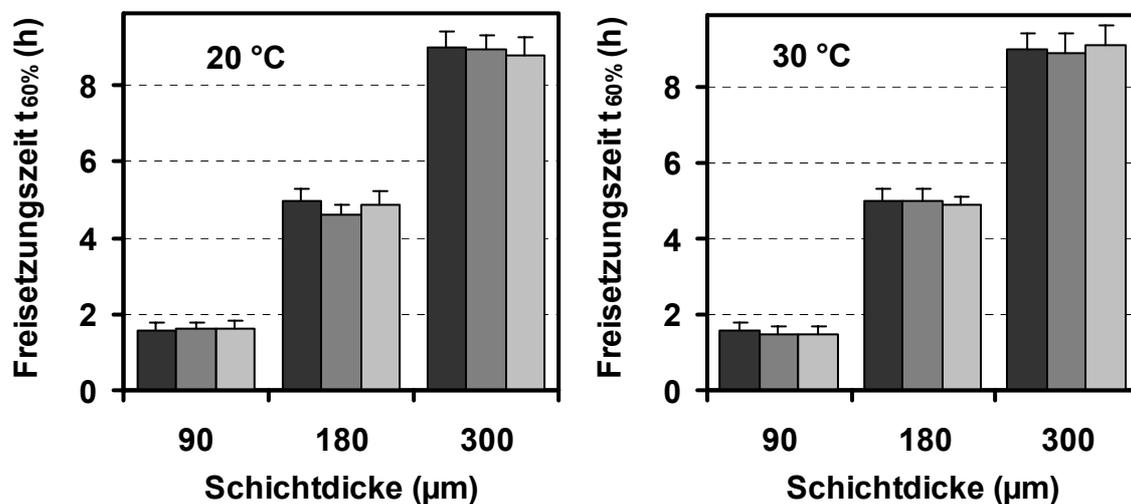


Abb. 37 Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison-tabletten mit Filmüberzügen aus Aquacoat[®], 10 % Methocel[®] K4M und 30 % Acetyltributylcitrat in Abhängigkeit von der Lagerungszeit und -temperatur

- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten Lagerung
- Freisetzungzeit $t_{60\%}$ nach 24 Monaten Lagerung

7. 2. Stabilität der Wirkstoffe

Der Wirkstoffgehalt der Tabletten wurde direkt nach der Herstellung und nach Lagerung mit HPLC-Methoden überprüft. Die Wirkstoffe erwiesen sich bei Lagerung als äußerst stabil. Ausgewählte Befunde sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

Tab. 10 Wirkstoffgehalt von Hydrocortison und Aminophyllin nach Lagerung bei 20 °C und 30 °C

Lagertemperatur	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 12 Monaten (%)		Gehalt nach 24 Monaten (%)	
	-	20 °C	30 °C	20 °C	30 °C
Hydrocortison, Aquacoat [®] , HPMC K4M, ATBC	100,0 ± 2,7	99,9 ± 4,2	100,0 ± 3,5	100,9 ± 2,7	99,7 ± 3,4
Hydrocortison, Aquacoat [®] , HPMC K4M, TEC	100,0 ± 2,1	100,1 ± 2,8	99,5 ± 4,0	100,4 ± 2,4	99,1 ± 4,1
	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 6 Monaten (%)		---	
Aminophyllin, Aquacoat [®] , HPMC K4M, TEC	100,0 ± 3,4	99,1 ± 4,3	100,2 ± 3,8	---	

8. Diskussion der Ergebnisse

Die Herstellungszeit war für alle Ethylcellulosefilme im Vergleich zu den vorher beschriebenen Überzügen aus reiner Hydroxypropylmethylcellulose aufgrund der höheren verwendbaren Polymerkonzentration der Filmdispersionen beziehungsweise -lösungen sehr kurz. Die optimierten Überzüge waren für den hydrophilen und lipophilen Wirkstoff gleichermaßen für um fünf Stunden verzögerte Freisetzungen geeignet.

Charakterisierung der Ethylcellulose

Bei Ethylcellulose handelt es sich um ein wenig elastisches Material (145), das durch den Quellungsdruck des Kernes aufplatzt. Dabei behalten die Tabletten im FreisetzungsmEDIUM so lange ihre Form, bis der Deckel des Überzugs an der Kante zwi-

schen Steg und Wölbung, welche die empfindlichste Stelle des ganzen Filmüberzuges darstellt, infolge des Drucks aufreißt.

Die Verzögerungszeit wird im Wesentlichen durch zwei Parameter der Filmqualität bestimmt. Zum einen bestimmt die Permeabilität des Filmes den Wassereinstrom zum Kern. Zum anderen setzt die Elastizität beziehungsweise Reißfestigkeit des Filmes dem Druck Widerstand entgegen. Beides wird durch die Schichtdicke, den Weichmacher sowie durch den Porenbildner beeinflusst.

Vergleich von organischem und wässrigem Polymerauftrag

Die organisch gelösten Ethylcellulose-Moleküle bildeten schon in niedrigen Schichtdicken einen äußerst dichten Film, der eine sehr lange Verzögerungszeit gewährleistete. Die Polymerpartikel, die bei wässriger Befilmung mit Dispersion koaleszieren müssen, ergaben deutlich kürzere Verzögerungszeiten, waren aber gleichfalls für eine verzögerte Freisetzung gut geeignet. Ein dichter Film aus organischer Lösung wird auch in der Literatur beschrieben (129).

Dem niedrigeren Materialeinsatz bei Verwendung organischer Lösungen stehen allerdings die Explosions-, Restlösungsmittelproblematik sowie die Umweltbelastung entgegen. Generell ist man heute bemüht, Überzüge aus wässrigen Dispersionen herzustellen (98).

Einfluss der Porenbildner

Für die in diesen Untersuchungen verwendeten Filme musste durch Zusätze von PEG oder HPMC als lösliche Substanzen die Permeabilität des Filmes weiter erhöht werden. Die Befunde zeigten bei Verwendung von HPMC im Vergleich zu PEG längere Verzögerungszeiten. PEG löste sich im Vergleich zur quellenden HPMC schneller.

Organoleptische Untersuchungen zeigten nach dem Temperungsprozess bei 60 °C ausgetretene Mischungen von PEG und TEC auf den Tablettenoberflächen. Da der Weichmacher dann nicht mehr seine Funktion erfüllen kann, stellt diese Beobachtung eine weitere Erklärung für die geringere Verzögerungszeit dar. Die Verwendung von HPMC erwies sich daher als vorteilhafter.

Weiterhin konnte für verschiedene Schichtdicken eine Abhängigkeit der Freisetzungszeit vom Anteil an wasserlöslicher HPMC im Überzug festgestellt werden. Als optimaler Anteil für eine fünfstündige Verzögerung wurde 10 % Porenbildner HPMC K4M ermittelt.

Ferner stehen die Schichtdicken in linearer Abhängigkeit zur Freisetzungszeit $t_{60\%}$, wie dies auch in der Literatur beschrieben wird (73).

Aus den vorliegenden Befunden wurde eine Beziehung

$$\text{Freisetzungszeit } t_{60\%} = a * \text{Schichtdicke} + b$$

abgeleitet.

Der Faktor a und die Konstante b sind spezifisch für jede Überzugszusammensetzung. Anhand von Untersuchungen mit verschiedenen Überzügen in verschiedenen Schichtdicken konnte diese Beziehung belegt werden.

In der Praxis ist ein zu hoher Faktor a ungünstig. Geringe Abweichungen der Schichtdicke würden zu großen Schwankungen der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ führen.

Einfluss der Weichmacher

Ferner konnten bei Verwendung von hydrophilem Weichmacher längere Verzögerungszeiten als bei lipophilem erzielt werden. Dabei wurde für Triethylcitrat ein optimaler Anteil, bei dessen Unter- oder Überschreiten die Freisetzung schneller erfolgte, ermittelt. Bei einer zu geringen Menge TEC liegt der Film spröde vor und kann dem Druck des gequollenen Sprengmittels weniger gut standhalten, während bei einem zu hohen Anteil der hydrophile Weichmacher im Freisetzungsmittel ausgewaschen werden kann und Poren hinterlässt. Dies wird in der Literatur auch für Retardüberzüge beschrieben (141).

Weiterhin ergab sich bei Verwendung von Acetyltributylcitrat eine geringere Senkung der Glasübergangstemperatur als bei Triethylcitrat, wie anhand einer Differentialthermoanalyse nachgewiesen werden konnte. Dadurch erklärt sich die höhere Verzögerungszeit infolge der Erhöhung des lipophilen Weichmacheranteils, der zu einer besseren Verfilmung und höheren Reißfestigkeit des Filmes führt.

Dennoch ergab die Verwendung von Triethylcitrat längere Verzögerungszeiten.

Einfluss der Wirkstoffeigenschaften

Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten mit identischen Überzugsschichtdicken setzten zu unterschiedlichen Zeiten den Wirkstoff frei. Jedoch wurde keiner der Wirkstoffe durch Diffusion durch den geschlossenen Film freigesetzt. Für das hydrophile Aminophyllin waren dickere Filmschichten notwendig. Möglicherweise beeinflusst das Aminophyllin die Reißfestigkeit des Filmüberzuges.

Einfluss thermischer Nachbehandlung

Wurde eine Temperung nicht durchgeführt, so ergaben sich kürzere Verzögerungszeiten. Sie ist folglich eine Notwendigkeit des Verfilmungsprozesses. Für Aminophyllin verursacht die Temperung eine Minderung der pharmazeutischen Qualität infolge Verfärbung. Diese betrifft jedoch nur den optischen Eindruck, nicht aber den Wirkstoffgehalt.

Einfluss des Freisetzungsmediums

Während bei der Prüfung nach der ECA-USP Vorschrift (2 h 0,1 N HCl, pH 1,0 und dann Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8) und in künstlichem Darmsaft (pH 6,8) eine um etwa 30 % verlängerte Verzögerungszeit im Vergleich zu gereinigtem Wasser zu beobachten war, erfolgte die Freisetzung in künstlichem Magensaft (pH 1,0) bedeutend später. In der Literatur wird eine Säureresistenz der Ethylcellulose diskutiert, wobei eine Erklärung nicht erfolgt (146). Eine Verlängerung der Freisetzungszeit um 30 % ist im Vergleich zu den Befunden bei den anderen Überzugsmaterialien relativ gering. In-vivo sollten ähnliche Einflüsse auf die Freisetzung zu erwarten sein.

Stabilität bei Lagerung

Die chemische Stabilität der Wirkstoffe war, wie schon bei anderen Überzugskomponenten, über zwei Jahre praktisch unbeeinflusst.

Im Gegensatz dazu traten bei beiden Wirkstoffen Verkürzungen der Freisetzungsprofile bei Verwendung des hydrophilen Weichmachers TEC in Abhängigkeit von der Lagertemperatur und -zeit auf. Bemerkenswert war die kürzere Verzögerungszeit bei

Lagerung bei 20 °C gegenüber 30 °C bei Hydrocortison-Tabletten. Als Erklärung für die Verkürzung kann die Migration des Weichmachers beziehungsweise auch die Flüchtigkeit, wie sie bereits im Kapitel Magensaftresistenz beschrieben wurde, herangezogen werden, die auch in der Literatur diskutiert wird (147). Bei 30 °C ist zusätzlich eine Nachverfilmung, die auch beschrieben wird, in Betracht zu ziehen, da die Glasübergangstemperatur überschritten ist (148).

Tabletten mit dem lipophilen Acetyltributylcitrat als Weichmacher dagegen erwiesen sich auch nach zweijähriger Lagerung als sehr freisetzungstabil.

V. Untersuchung von Celluloseacetatfilmen

Celluloseacetat ist ein wasserunlöslicher Ester der Cellulose. Es wird im Bereich der Feststofftechnologie für semipermeable Membranen bei osmotischen Retard-Systemen eingesetzt (149). Ferner wird die Verwendung für Retarddiffusionsüberzüge, Matrixretardtabletten und Retardmikropartikel in der Literatur beschrieben (150-152). Die Filme zeichnen sich durch eine hohe Transparenz aus. Im Handel befinden sich verschiedene Qualitäten, die sich im Acetatanteil und Molekulargewicht unterscheiden. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde der für Arzneimittel zugelassene Typ CA398-10NF mit 39,8 % Acetatanteil verwendet.

Durch die Wasserunlöslichkeit sollte mit einem Film aus Celluloseacetat ähnlich wie mit einem Film aus Ethylcellulose eine verzögerte Freisetzung von Wirkstoff aus sprengmittelhaltigen Tabletten möglich sein. In der Literatur wird bisher nur die Verwendung von Filmen aus organischer Lösung für verzögerte Diffusionsfreisetzungen, jedoch nicht für rasche Freisetzungen durch Aufplatzen aufgrund von Sprengmittel beschrieben (64). Daher wurden vergleichende Untersuchungen zu Überzügen auf Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten durchgeführt. Neben den Einflüssen der Wirkstoffe wurde erstmals auch der Unterschied zwischen organischer und wässriger Befilmung, das Verhalten in verschiedenen Freisetzungsmedien sowie die Lagerstabilität der hergestellten Darreichungsformen näher untersucht.

1. Verwendung organischer Celluloseacetatlösung

Celluloseacetat zeichnet sich durch eine große Sprödigkeit und eine hohe Glasübergangstemperatur von 185 °C aus. Daher muss zu Celluloseacetatfilmen ein Weichmacher hinzugefügt werden. In der Literatur werden verschiedene Weichmacher beschrieben. Eine Konzentration von 40 % hydrophilem Triethylcitrat (TEC) wird als optimal bezeichnet (153, 154). Ein höherer Anteil führt durch Weichmacherauswaschung im Freisetzungsmedium zu erhöhter Permeabilität, ein niedrigerer Anteil zu spröden, mechanisch weniger stabilen Filmen.

Durch organoleptische Untersuchung von ausgegossenen Filmen aus organischen Celluloseacetatlösungen mit steigenden Konzentrationen TEC wurde erst bei einer Konzentration von 40 % Triethylcitrat ein klarer Film festgestellt. Mit einer geringeren Weichmachermenge blieb der Film opak und spröde.

Auf Hydrocortison-Tabletten wurde daher eine Filmlösung aus Celluloseacetat mit 40 % TEC in einer Dichlormethan-Isopropanol-Mischung mit zunehmender Schichtdicke aufgesprüht. Wegen starker Klebrigkeit, die zu rauen Filmoberflächen führte, wurde bei weiteren Filmrezepturen 20 % Talkum, das in der Literatur als Antiklebe- mittel beschrieben wird, zugesetzt (155).

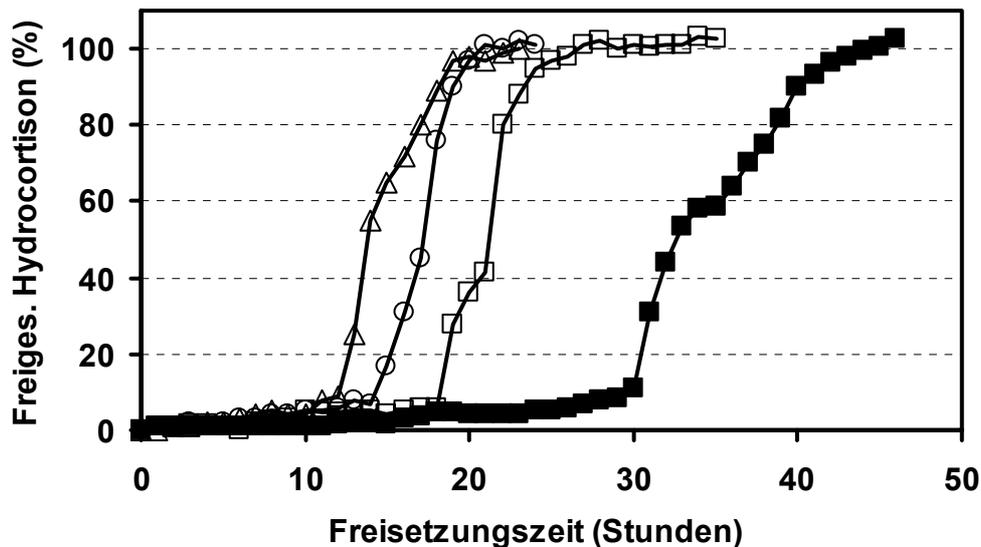


Abb. 38 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus organisch gelöstem Celluloseacetat in Abhängigkeit von der Schichtdicke sowie vom Talkumzusatz

- 70 µm, 0 % Talkum
- 70 µm, 20 % Talkum
- 50 µm, 20 % Talkum
- △— 40 µm, 20 % Talkum

Aus Abbildung 38 ist die Verzögerungszeit von Tabletten mit Celluloseacetatfilmen aus organischer Lösung zu ersehen. Ohne Talkum ergab sich mit 70 µm Schichtdicke eine sehr lange Verzögerung von über 30 Stunden. Durch die Zugabe von Talkum verkürzte sich die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ auf etwa 20 Stunden. Mit niedrigeren Schichtdicken erfolgte die Freisetzung etwas früher.

2. Herstellung von wässriger Celluloseacetatdispersion

Wegen der sichereren Handhabung sollte vergleichsweise der Einfluss von wässrigen Befilmungen auf die Verzögerung der Freisetzung untersucht werden. Da im Handel keine wässrige Dispersion von Celluloseacetat verfügbar ist, musste eine

solche hergestellt werden. In der Literatur wird allgemein als Methode für die Herstellung von Polymerdispersionen die organische Emulgierung beschrieben (156). Das Polymer wird dabei in einer kleinen Menge organischem, nicht mit Wasser mischbarem Lösungsmittel gelöst, in eine tensidhaltige Wasserphase eingearbeitet und homogenisiert. Es bildet sich eine Emulsion, aus der das Lösungsmittel durch stetiges Rühren entfernt wird, wobei eine Dispersion entsteht. Für die Qualität der Dispersion ist vor allem der mittlere Teilchendurchmesser der Polymerpartikel von erheblicher Bedeutung. Durch hochtourige Mischer oder durch Hochdruckhomogenisierung können kleine Teilchengrößen erreicht werden.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen bestand darin, durch Variation der Herstellungsparameter eine Dispersion mit enger Teilchengrößenverteilung um 200 nm, die für eine gute Filmbildung optimal ist, herzustellen. Zur Analytik der Teilchengröße der Dispersionen diente ein Durchlichtmikroskop und ein Photonenkorrelationspektrometer (PCS).

Celluloseacetat wurde in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol gelöst und mit einer 1,5 %igen Natriumlaurylsulfat-Lösung gemischt. Die einfachste Herstellungsmethode stellte die Behandlung der Emulsion mit dem hochtourigen Schnellmischer (Ultra-Turrax) dar. Die Emulsion wurde während fünf Stunden in stündlichem Abstand für fünf Minuten homogenisiert und anschließend das Restlösungsmittel durch Rühren unter Vakuum entfernt. Ferner wurde eine frisch gemischte Emulsion unterschiedlich oft im Hochdruckhomogenisator Nanojet[®] behandelt, bevor das Restlösungsmittel entfernt wurde.

2. 1. Untersuchung der Dispersionen

Die so hergestellten Pseudolatizes zeigten die aus Abbildung 39 ersichtlichen Teilchengrößenverteilungen, die mittels Photonenkorrelationspektroskopie ermittelt wurden, wobei von einer monomodalen Verteilung ausgegangen wurde. Die Teilchengröße wurde logarithmisch gegen die Häufigkeit aufgetragen.

Die Polydispersitätsindizes lagen bei den vier Dispersionen zwischen 0,2 und 0,4. Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, sinkt die mittlere Teilchengröße mit steigender Anzahl an Homogenisationszyklen auf etwa 170 nm ab. Gleichzeitig nimmt die Streuung der Kurven ab.

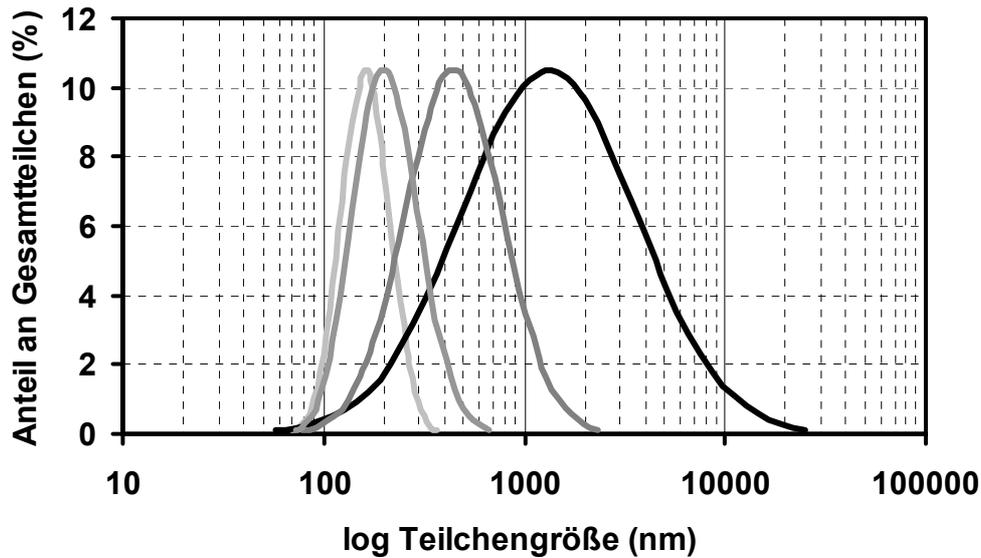


Abb. 39 Veränderung der Größenverteilung der Dispersionsteilchen in Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren und von den Homogenisationszyklen

- 5 Stunden Ultra-Turrax, z-average¹ 2145 nm
- 2 Homogenisationszyklen, z-average 399 nm
- 5 Homogenisationszyklen, z-average 187 nm
- 10 Homogenisationszyklen, z-average 168 nm

Aus den zusätzlich angefertigten durchlichtmikroskopischen Bildern (Abbildung 40) ist ebenfalls die Abnahme an großen sichtbaren Teilchen zu erkennen. Bereits nach 5 Homognisationszyklen sind keine sichtbaren Teilchen mehr zu erkennen. Dies deckt sich mit den Befunden der PCS. Die Dispersionen für die Überzüge wurden daher mit 5 Homogenisationszyklen hergestellt

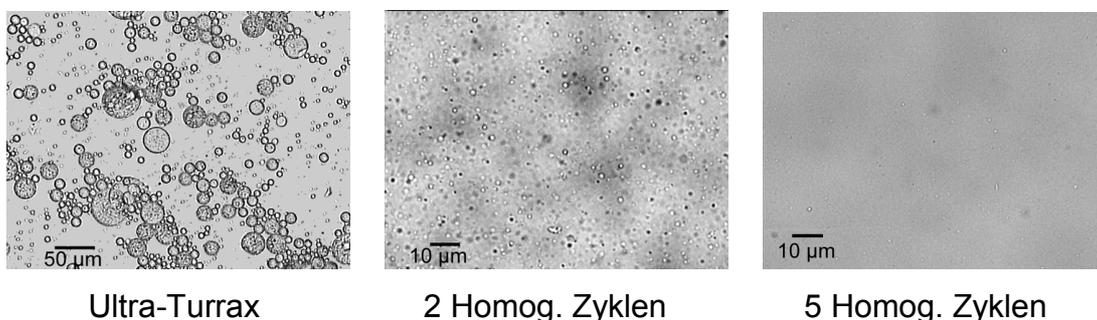


Abb. 40 Mikroskopische Aufnahmen der Pseudolatexdispersionen

¹ z-average: berechneter mittlerer Durchmesser

2. 2. Stabilität der Pseudolatexdispersion

Celluloseacetat unterliegt in wässriger Dispersion einer temperaturabhängigen Hydrolyse des Esters, die bereits in der Literatur beschrieben wurde (157). Dabei bildet sich freies Acetat, das den pH-Wert der Dispersion beeinflusst.

Zur Untersuchung sowohl der chemischen als auch der physikalischen Stabilität wurden die Dispersionen bei 4 °C gelagert, die pH-Werte und die Teilchengrößen mittels PCS nach vier und zwölf Wochen bestimmt und mit den Ausgangswerten verglichen. Dabei konnte weder nach vier noch nach zwölf Wochen eine Änderung der Größenverteilung oder des pH-Wertes festgestellt werden.

3. Einfluss des Weichmachers auf die Glasübergangstemperatur

Bei Filmen aus wässrigen Dispersionen hat der Weichmacher große Bedeutung für die Verfilmung und damit für die Qualität des Filmes. In der Literatur sind keine Angaben über die Beeinflussung der Glasübergangstemperatur durch Triethylcitrat (TEC) zu finden, daher wurden ausgegossene Filme aus Celluloseacetatdispersion mit steigenden Anteilen von TEC, jeweils bezogen auf die Polymermasse, mittels Differentialthermoanalyse untersucht.

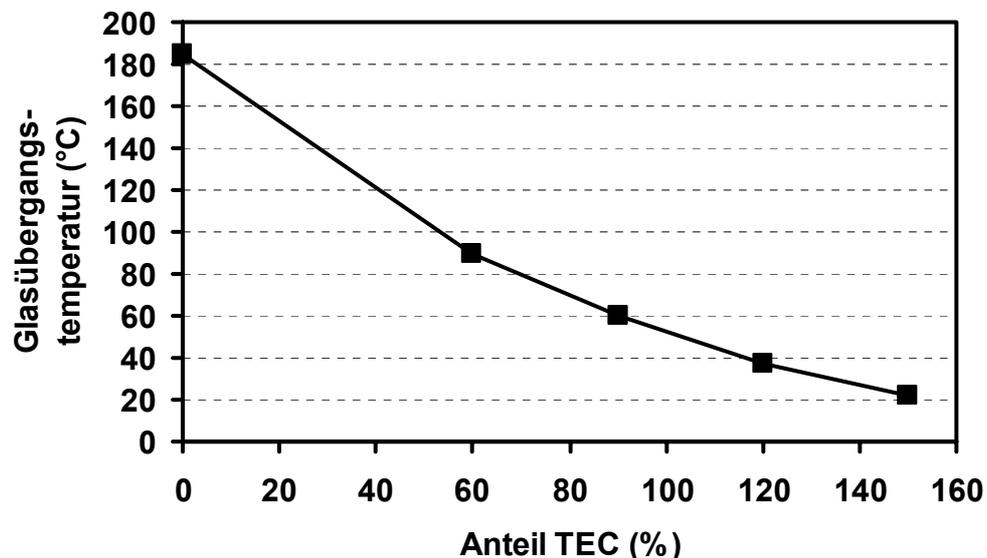


Abb. 41 Glasübergangstemperaturen von Celluloseacetat-Triethylcitrat Mischungen in Abhängigkeit des Weichmacheranteils an Triethylcitrat bezogen auf die Polymertrockenmasse

Aus Abbildung 41 sind die sinkenden Glasübergangstemperaturen von Celluloseacetat-TEC-Mischungen mit zunehmendem TEC-Anteil zu ersehen. Mit 90 % TEC lag die Glasübergangstemperatur bei 85 °C, einem Wert, der für Wirbelschichtverfahren zu hoch ist. Wurde der Anteil weiter auf 120 % TEC, bezogen auf Celluloseacetat erhöht, so lag die Glasübergangstemperatur unter 40 °C. Diese Temperatur ist geeignet für eine gute Filmbildung.

4. Einfluss der Wirkstoffeigenschaften

Um die Celluloseacetatdispersion mit den anderen verwendeten unlöslichen Polymerüberzügen vergleichen zu können, wurde ebenfalls ein Porenbildner zugesetzt. Die mit dem Hochdruckhomogenisationsverfahren hergestellte Celluloseacetatdispersion wurde in einer Mischung mit 10 % Methocel® K4M (HPMC) und 120 % Triethylcitrat auf Hydrocortison- und Aminophyllintabletten zum Vergleich des Einflusses der Wirkstoffeigenschaften auf die Freisetzung aufgetragen. Nach Weichmacherzugabe wurde die Dispersion für 24 Stunden gerührt. Die Kerne zeigten beim Befilmen keine Klebeigung, so dass auf Talkumzusatz verzichtet wurde. Bei Aminophyllintabletten wurde zusätzlich der Einfluss von Temperatur untersucht.

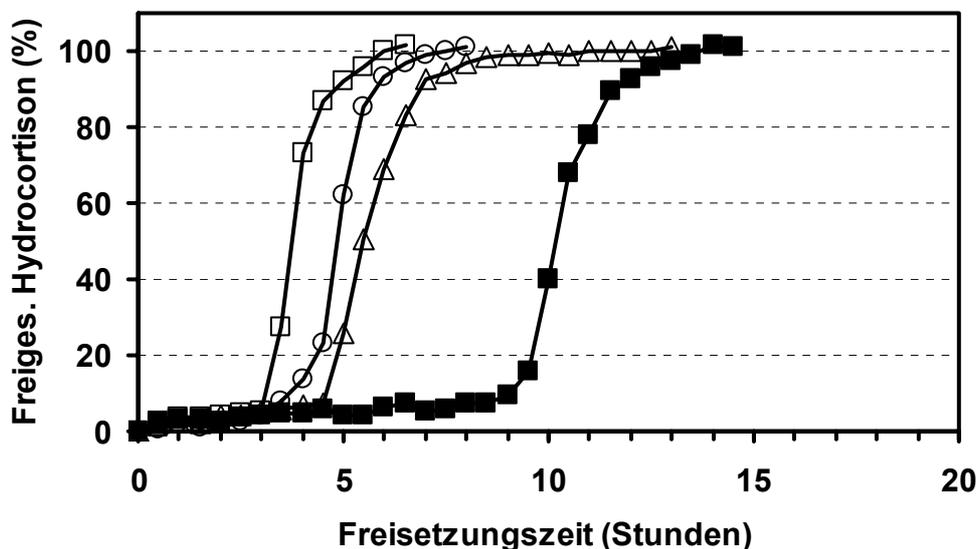


Abb. 42 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Celluloseacetat, 10 % Methocel® K4M und 120 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit von der Schichtdicke

—□— 70 µm —○— 85 µm —△— 90 µm —■— 120 µm

Abbildung 42 zeigt die steigende Verzögerung der Freisetzung mit zunehmender Schichtdicke. So wurde mit einer Schichtdicke von 90 μm eine Verzögerung von 5 Stunden erzielt. Bis zum Aufplatzen des Filmüberzuges mit 120 μm Schichtdicke wurde etwa 8 % Hydrocortison durch Diffusion freigesetzt.

Im Gegensatz dazu wurden bei Verwendung desselben Überzuges auf Aminophyllin-tabletten andere Ergebnisse ermittelt. Wie aus Abbildung 43 zu ersehen ist, wurde mit einer Schichtdicke von 90 μm lediglich eine Verzögerung von einer Stunde erreicht. Mit höheren Schichtdicken bis zu 170 μm verlängerte sich die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ auf etwa zwei Stunden. Dabei diffundierte schon vor dem Aufplatzen der Filmmembran bis zu 20 % hydrophiles Aminophyllin durch den Überzug.

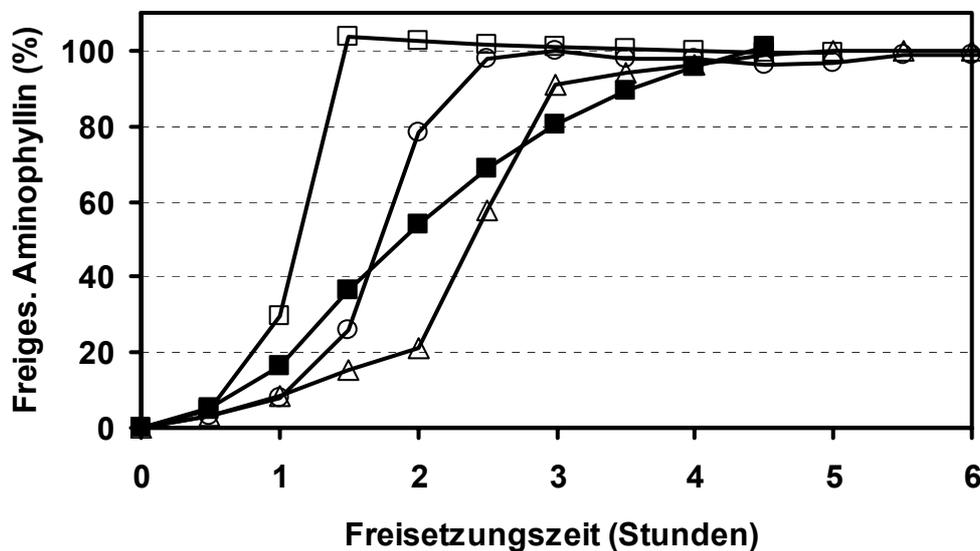


Abb. 43 Verzögerung der Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Celluloseacetat, 10 % Methocel[®] K4M und 120 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit von der Schichtdicke und Temperatur

□ 90 μm ○ 130 μm △ 170 μm
 ■ 170 μm , ungetempert

Wegen der Verfärbung des Aminophyllins beim Temperungsprozess wurde ein Teil der Tabletten mit 170 μm Schichtdicke nicht getempert. Die Freisetzung dieser Tabletten verlief ähnlich einer Retardfreisetzung linear (Abbildung 43). In die Tablette

diffundierte Flüssigkeit ein und der Film blähte sich auf, ohne dass es zum Aufplatzen des Überzugs kam.

5. Einfluss des Freisetzungsmediums

Von entscheidender Bedeutung für die Qualität der Arzneiform ist das Freisetzungsverhalten in unterschiedlichen Freisetzungsmedien. Dazu wurden die Freisetzungen überzogener Hydrocortison-Tabletten im Medium Wasser mit denen im Medium künstlicher Magen- und Darmsaft (2 Stunden 0,1 N HCl, pH 1,0 und dann Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8) der USP-Prüfung Enteric Coated Articles verglichen.

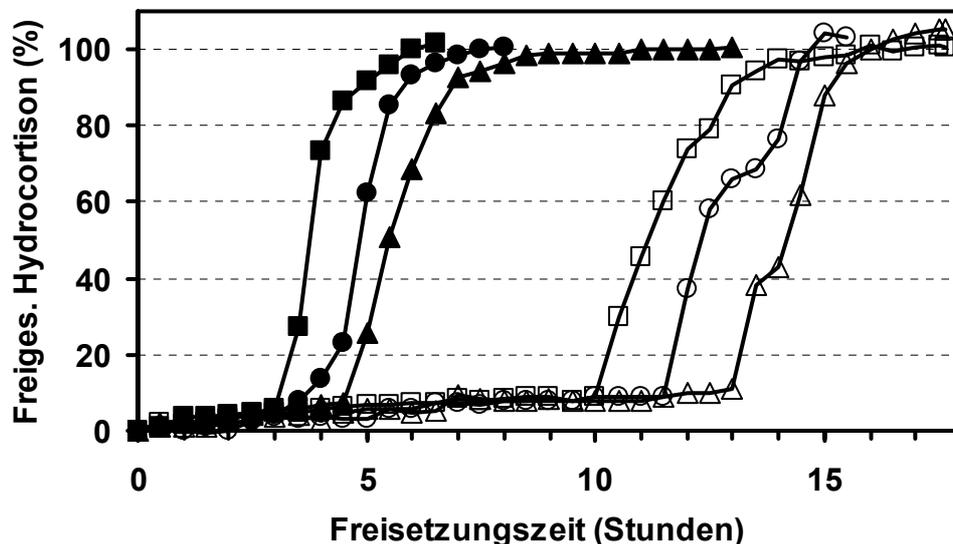


Abb. 44 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Hydrocortison-Tabletten mit Filmüberzügen aus Celluloseacetat, 10 % Methocel® K4M und 120 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium und von der Schichtdicke

70 µm	■ Aqua purif.	□ ECA-USP (2 h pH 1,0, dann pH 6,8)
85 µm	● Aqua purif.	○ ECA-USP (2 h pH 1,0, dann pH 6,8)
90 µm	▲ Aqua purif.	△ ECA-USP (2 h pH 1,0, dann pH 6,8)

Wie aus Abbildung 44 zu ersehen ist, verlängerte sich die Verzögerungszeit bei der ECA-USP Prüfung im Vergleich zu Aqua purificata um den Faktor 2,5 bis 3.

6. Untersuchung der Lagerstabilität

Wegen möglicher chemischer Instabilitäten des Wirkstoffes oder der Freisetzung der überzogenen Tabletten wurden diese für zwölf beziehungsweise sechs Monate bei verschiedenen Temperaturen gelagert und die Wirkstoffgehalte sowie die Freisetzungen erneut untersucht. Ferner wurden die Massen der Tabletten nach Lagerung mit den Ausgangsmassen verglichen, wobei keine signifikante Änderung zu beobachten war.

6. 1. Stabilität der Freisetzung

Für überzogene Hydrocortison-tabletten ergab sich, wie aus Abbildung 45 zu erkennen ist, eine von der Lagertemperatur abhängige Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$. Unter Lagerung bei 20 °C nahm die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ durchschnittlich um 15 %, bei 30 °C um 23 % zu.

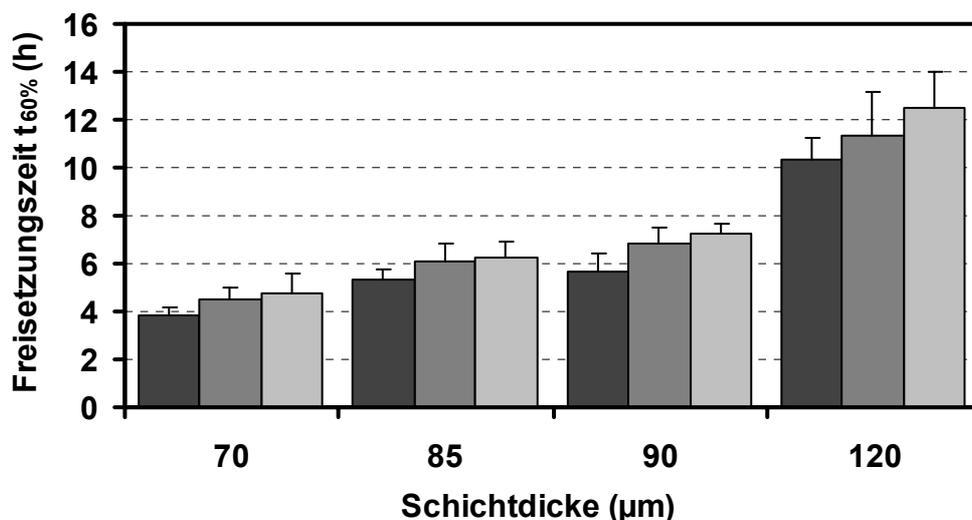


Abb. 45 Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison-tabletten mit Überzügen aus Celluloseacetat, 10 % Methocel® K4M und 120 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten bei 20 °C
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten bei 30 °C

Auch die Freisetzungen von Aminophyllintabletten unterlagen einer Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ infolge einer Lagerung über 6 Monaten bei 20 °C sowie 30 °C. Aus Abbildung 46 ist sowohl eine Verlängerung der Verzögerungszeit um etwa 25 % als auch eine Erhöhung der Standardabweichung, die zum Teil bei bis zu 35 % liegt, zu entnehmen.

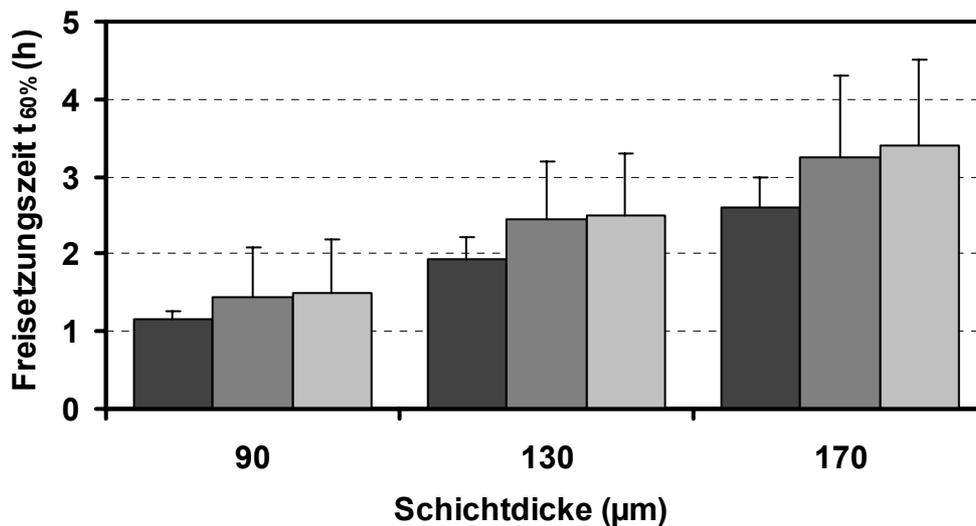


Abb. 46 Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von Aminophyllintabletten mit Überzügen aus Celluloseacetat, 10 % Methocel® K4M und 120 % TEC, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 6 Monaten bei 20 °C
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 6 Monaten bei 30 °C

6. 2. Stabilität der Wirkstoffe

Wie schon bei den früher beschriebenen Überzügen wurden die Wirkstoffgehalte vor und nach Lagerung mittels HPLC untersucht. Dabei ergaben sich für die Lagerzeit von 6 und 12 Monaten für beide Wirkstoffe keine Veränderungen. Die ausgewählten Befunde sind aus Tabelle 11 zu entnehmen.

Tab. 11 Stabilität des Wirkstoffgehalts von Hydrocortison und Aminophyllin nach Lagerung bei 20°C sowie 30 °C

Lagertemperatur	-	20 °C	30 °C
	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 12 Monaten (%)	
Hydrocortison, Celluloseacetat, Methocel® K4M, TEC, 90 µm	100,0 ± 3,4	100,3 ± 4,1	100,0 ± 2,4
	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 6 Monaten (%)	
Aminophyllin, Celluloseacetat, Methocel® K4M, TEC, 90 µm	100,0 ± 3,5	99,7 ± 3,3	100,1 ± 4,2

7. Diskussion der Ergebnisse

Celluloseacetat erwies sich für Delayed Release-Überzüge als grundsätzlich geeignet, wobei die Eigenschaften des Wirkstoffs Einfluss auf die Qualität haben. Nach eigener Herstellung einer wässrigen, stabilen Dispersion und Verwendung der auch schon bei anderen Filmpolymeren eingesetzten Porenbildner und Weichmacher konnten Hydrocortison-tabletten mit einer Verzögerung der Freisetzung von den gewünschten fünf Stunden hergestellt werden. Die benötigten Schichtdicken und Prozesszeiten waren ähnlich denen bei Verwendung von Aquacoat®. Für Aminophyllin-tabletten konnte ebenfalls eine Verzögerung erreicht werden, jedoch wurde durch Diffusion schon vor dem Aufplatzen Aminophyllin freigesetzt. Celluloseacetat ist folglich weniger gut für Aminophyllin geeignet.

Wässrige und organische Filmrezepturen

Die mit organischen Lösungen befilmten Tabletten wiesen bei niedrigen Schichtdicken extrem lange Verzögerungszeiten auf. Wegen der starken Klebrigkeit des Filmes war der Zusatz von Talkum nötig, wodurch die Verzögerungszeit verkürzt wurde. Talkum destabilisiert den Film und macht ihn permeabler.

Um wasserlösliche HPMC als Porenbildner zu verwenden, war eine wässrige Dispersion notwendig. Die Verwendung von Hochdruckhomogenisation mit fünf Homo-

genisationszyklen ergab Dispersionen, die bei Lagerung im Kühlschrank über mindestens drei Monate stabil waren. Die Teilchengrößen, die durchschnittlich kleiner als 200 nm waren, entsprechen denen handelsüblicher wässriger Polymerdispersionen wie Aquacoat[®] oder Eudragit[®] RS.

Für eine gute Verfilmung war die sehr hohe Menge von 120 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, als Weichmacher notwendig, um die Mindestfilmbildetemperatur an Temperaturen, wie sie beim Wirbelschichtprozess üblich sind, anzupassen. Der Einfluss auf die Glasübergangstemperatur und der notwendige Weichmacheranteil wurde mittels Differentialthermoanalyse ermittelt. Die Verwendung von noch höheren Weichmachermengen wird in der Literatur für Retardüberzüge aus Celluloseacetat ebenfalls beschrieben (158).

Einfluss der Wirkstoffeigenschaften

Die Eigenschaften des Wirkstoffes zeigten einen großen Einfluss auf die Freisetzung. War für Hydrocortison eine Schichtdicke von 90 µm ausreichend, um ein Verzögerung von fünf Stunden zu erzielen, so ergab sich bei Aminophyllintabletten bei etwa der doppelten Schichtdicke eine Verzögerungszeit von nur zwei Stunden.

Bei Verzicht auf eine thermische Nachbehandlung bei den Aminophyllintabletten war einerseits die Verfärbung der Tablettenoberflächen geringer, jedoch andererseits die Freisetzung stark verändert. Infolge der fehlenden Nachverfilmung wurde Aminophyllin nach 0. Ordnung nur durch Diffusion freigesetzt.

Einfluss der Wirkstoffeigenschaften auf die Elastizität und Permeabilität des Filmes

Bei fortschreitender Freisetzungszeit veränderten die Tabletten mit Aminophyllin durch Flüssigkeitseintritt ihre Form. Der Film dehnte sich elastisch und die Tabletten nahmen eine kugelige Form an. An einer beliebigen Stelle im Überzug bildete sich eine Öffnung, durch die der Wirkstoff austrat. Bei Hydrocortisonkernen wurde dies nicht beobachtet. Der Überzug platzte hierbei entlang der Stegkante auf. Eine veränderte Elastizität des Filmes durch den Wirkstoffeinfluss wäre eine Erklärung für diese Befunde. Derartige Befunde werden auch für Eudragite[®] beschrieben (145).

Im Gegensatz zu Hydrocortison konnte das gut wasserlösliche Aminophyllin schon vor dem Aufplatzen des Filmüberzuges durch diesen diffundieren. Als mögliche Ur-

sache kann eine höhere Permeabilität des Filmes für hydrophile als für lipophile Substanzen diskutiert werden.

Einfluss des Freisetzungsmediums

Die Variation des Freisetzungsmediums ergab für überzogene Hydrocortison-tabletten eine starke Abweichung der Verzögerungszeiten, die sich etwa um den Faktor drei unterschieden. Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten könnte in einer Veränderung der Elastizität und Permeabilität des Filmes durch die Ionen- und pH-Werteinflüsse sein. Derartige Einflüsse werden für Retardüberzüge aus anderen Polymeren in der Literatur diskutiert (159).

Durch die Prüfung in gereinigtem Wasser und künstlichem Magen- und Darmsaft (0,1 N HCl, pH 1,0 bzw. 0,05 M Phosphatpuffer pH 6,8,) können keine konkreten Aussagen über das Verhalten der Darreichungsformen bei der in-vivo Anwendung getroffen werden. Es kann jedoch angenommen werden, dass der mechanische Einfluss durch die Peristaltik des Magen-Darmtraktes zu einer Verkürzung der Verzögerungszeit führt, wobei der Ioneneinfluss der Verdauungssäfte, der mit der Enteric Coated Articles Prüfung der USP (2 Stunden pH 1,0 und dann pH 6,8) annäherungsweise simuliert wurde, zu einer Verlängerung führt.

Lagerstabilität

Sowohl die Filmüberzüge der Hydrocortison- als auch der Aminophyllintabletten unterlagen deutlichen Alterungserscheinungen. Nach Lagerung verlängerte sich bei beiden die Zeit der Verzögerung. Der Temperatureinfluss lässt auf eine Nachverfilmung zu stabileren Filmen schließen. Die gelagerten Aminophyllintabletten zeigten zudem nach Lagerung eine wesentlich größere Streuung der Verzögerungszeiten von einzelnen Tabletten von bis zu 35 % und damit eine größere Unsicherheit der Freisetzung.

Für die hergestellten Darreichungsformen wäre deshalb im Prinzip eine Lagerung bei niedrigen Temperaturen zu fordern.

VI. Untersuchung von Eudragit® RS-Filmen

Für Retardüberzüge, die nach dem Diffusionsprinzip den Wirkstoff verlangsamt freisetzen, sind Methylacrylsäureester mit Anteilen an Trimethylammoniummethylmethacrylchlorid (Eudragit® RL und RS) seit langem weltweit im Einsatz. Durch Hydratisierung der funktionellen Gruppen kommt es zum Quellen des Polymers im Magen-Darmsaft, wodurch der Film für den Wirkstoff durchlässig wird (97). Eudragit® RL/RS wird sowohl als Feststoff zur Tablettierung und zur organischen Befilmung als auch als wässrige Pseudolatex Dispersion angeboten (119). Da der Glasübergang oberhalb der Wirbelschichtgutbetttemperaturen liegt, ist der Einsatz von Weichmacher erforderlich (97).

In der Literatur werden bisher zwei Untersuchungen zur Herstellung eines Delayed Release-Systems unter Verwendung von Eudragit® RS beschrieben (1). Dabei wird der Arzneistoff erst nach vollständiger Quellung des Filmes durch Diffusion freigesetzt. Die Verzögerung der Freisetzung ergibt sich aus der Quellungszeit. Nach Wassereinstrom wird die Diffusionsgeschwindigkeit durch im Kern verarbeitete Salze oder Säuren, die die Permeabilität des Films steigern, erhöht.

Im Gegensatz dazu sollte in der vorliegenden Untersuchung erstmals das Freisetzungsprinzip durch Aufplatzen des Überzuges aus wässrig aufgetragenen Eudragit® RS-Filmen verwendet werden. Dazu wurden Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten mit verschiedenen Filmrezepturen unter Verwendung unterschiedlicher Prozessparameter befilmt und die Freisetzungsprofile sowie die Stabilität nach Lagerung bestimmt.

1. Einfluss von Porebildnern

Wie bereits bei den vorher beschriebenen Filmbildnern beobachtet, lieferten Tabletten mit Überzügen aus den reinen Polymer-substanzen lange, aber wegen der niedrigen Schichtdicke schlecht reproduzierbare Verzögerungszeiten. Erneut wurde, wie schon bei Ethylcellulosefilmen, der Einfluss von unterschiedlichen Anteilen des Porebildners Methocel® K4M (HPMC) an der Filmdispersion untersucht. Als Weichmacher wurde das lipophile Acetyltributylcitrat in einer Menge von 20 %, bezogen auf den Polymeranteil, entsprechend den Angaben des Polymerherstellers verwendet

(119). Im Gegensatz zu Ethylcellulose und Celluloseacetat nimmt Eudragit® den Weichmacher schneller in die Polymerteilchen auf. Dadurch verringert sich die Herstellungszeit für die Dispersion. Sie kann sofort nach Mischung mit Weichmacher und Porenbildner verwendet werden.

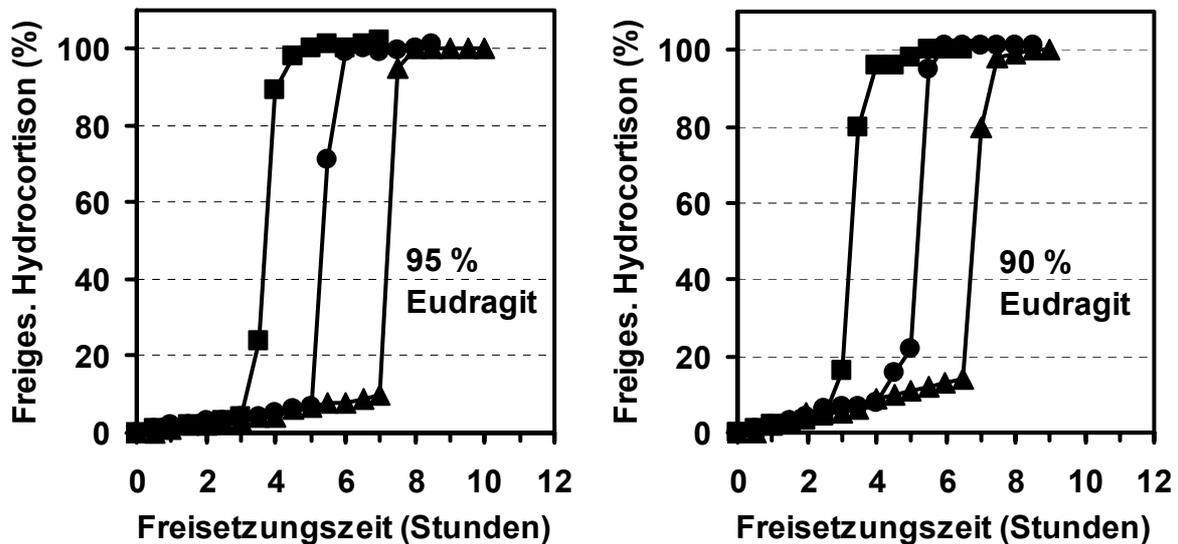


Abb. 47 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus 90 % Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M sowie 95 % Eudragit® RS, 5 % Methocel® K4M und jeweils 20 % Acetyltributylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, in Abhängigkeit von der Schichtdicke

■ 80 µm

● 120 µm

▲ 160 µm

Aus Abbildung 47 ist der Einfluss der Porenbildnermenge auf die Verzögerungszeit von Hydrocortison aus Tabletten mit verschiedenen Schichtdicken zu ersehen. Ein fünf Prozent höherer Anteil an unlöslichem Eudragit® RS ergab geringfügig längere Verzögerungszeiten. So lag die Verzögerung für eine Schichtdicke von 160 µm und mit 90 % Eudragit® RS bei knapp sieben Stunden und mit 95 % bei etwas über sieben Stunden. Bis zum Aufplatzen des Filmüberzuges wurden etwa 12 % Hydrocortison, das durch die Polymerschicht hindurchdiffundierte, freigesetzt. Für weitere Untersuchungen wurde ein HPMC-Anteil von 10 % verwendet.

2. Einfluss von Weichmachern

Durch Verwendung von unterschiedlich hydrophilen Weichmachern kann das Freisetzungsprofil beeinflusst werden. Bei den Polymeren, die vorher beschrieben wurden, diente Triethylcitrat als Weichmacher. Untersucht wurde daher die Abhängigkeit der Verzögerungszeit überzogener Hydrocortison-Tabletten von der Verwendung von hydrophilem Weichmacher Triethylcitrat (TEC) im Vergleich zum lipophilen Weichmacher Acetyltributylcitrat (ATBC). Es wurde jeweils ein Anteil von 20 % verwendet.

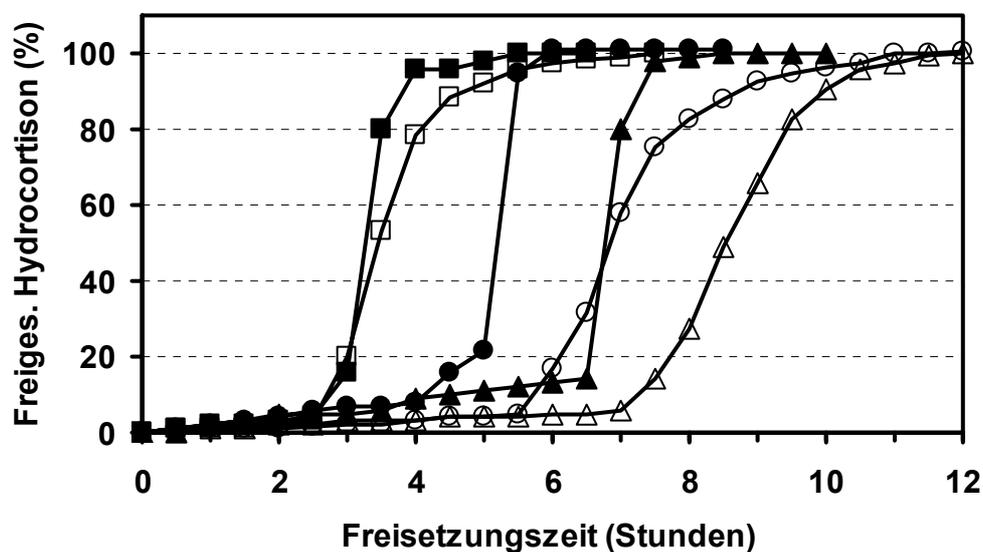


Abb. 48 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M in Abhängigkeit vom Weichmacher und von der Schichtdicke

Acetyltributylcitrat ■ 80 µm ● 120 µm ▲ 160 µm
 Triethylcitrat □ 60 µm ○ 110 µm △ 160 µm

Die Freisetzungskurven in Abbildung 48 zeigen sowohl eine Abhängigkeit der Verzögerungszeit als auch der Permeabilität des Filmes vor dem Aufplatzen vom verwendeten Weichmacher. Mit Triethylcitrat als Weichmacher konnten längere Verzögerungszeiten als mit dem lipophilen Acetyltributylcitrat erzielt werden. Bei einer Schichtdicke von 160 µm liegt die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ mit TEC bei neun und mit ATBC bei sieben Stunden, wobei bis zum Aufplatzen des Überzuges durch den gequollenen Film mit dem hydrophilen Weichmacher weniger als 5 % Hydrocortison

und mit ATBC etwa 15 % diffundierten. Daher erschien TEC der besser geeignete Weichmacher zu sein.

3. Einfluss der Wirkstoffeigenschaften und Schichtdicken

Eine Abhängigkeit der Verzögerungszeit sowohl von den Wirkstoffeigenschaften als auch von der Schichtdicke wurde schon bei anderen Überzugsmaterialien beobachtet. Zur Untersuchung des Zusammenhangs wurden Hydrocortison- und Aminophyllintabletten mit verschiedenen Auftragsmengen mit optimiertem Film überzogen und die Freisetzen ermittelt.

3. 1. Überzüge auf Hydrocortisontabletten

Abbildung 49 zeigt die zunehmende Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison mit steigender Schichtdicke. Mit 60 µm wurde eine Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von fast fünf Stunden erzielt. Mit steigender Schichtdicke nimmt die Steigung der Kurven vom Zeitpunkt des Beginns der Freisetzung bis zur vollständigen Freisetzung ab.

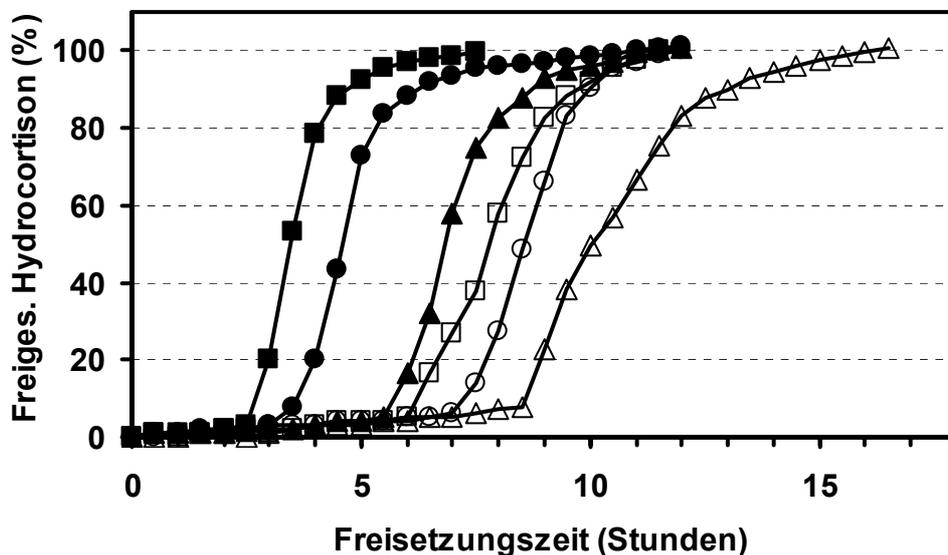
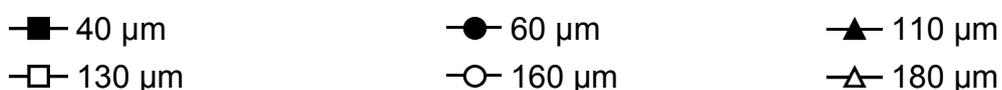


Abb. 49 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der Schichtdicke



3. 2. Überzüge auf Aminophyllintabletten

Bei Aminophyllintabletten wurden abweichende Befunde festgestellt. Wie aus Abbildung 50 zu ersehen, setzten nur die Tabletten mit einer Schichtdicke von 80 µm nach etwa zwei Stunden durch Aufplatzen den Wirkstoff frei. Bis dahin wurde schon etwa 30 % des hydrophilen Aminophyllins durch Diffusion freigesetzt.

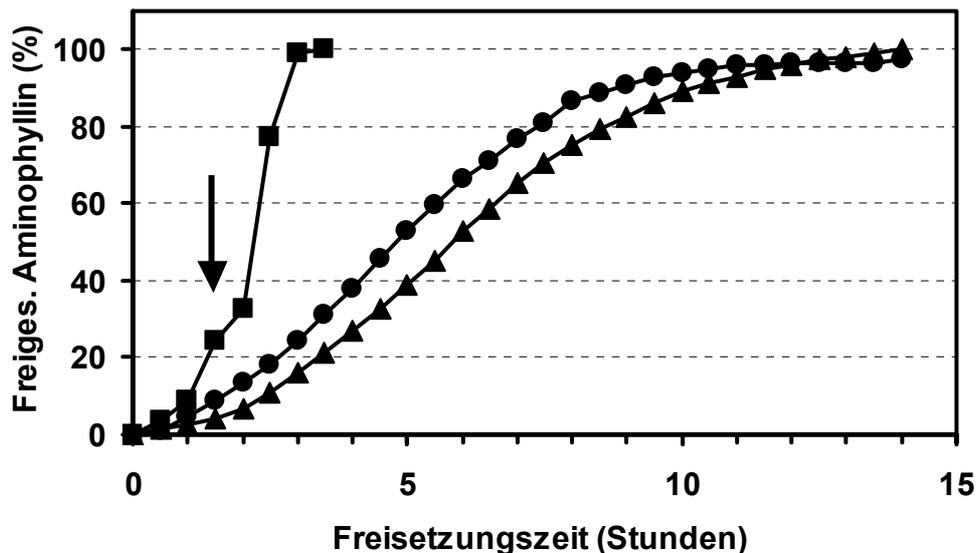


Abb. 50 Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten mit Überzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der Schichtdicke

■ 80 µm ● 100 µm ▲ 160 µm
 ↓ Zeitpunkt des Aufplatzens

Im Gegensatz dazu wurden mit höheren Schichtdicken von 100 µm und 160 µm typische Retardfreisetzungen beobachtet, die nur geringe Unterschiede im Verlauf zeigten. Durch Flüssigkeitsaufnahme blähten sich die Tabletten auf, es kam jedoch nicht zum Aufplatzen des Filmes innerhalb der 14 Stunden betragenden Freisetzungszeit.

4. Einfluss thermischer Nachbehandlung

Aminophyllintabletten wurden mit zwei Schichtdicken befilmt und nach abgeschlossenem Wirbelschichtprozess für 24 Stunden bei 20 °C, 40 °C und 60 °C thermisch nachbehandelt. Die Freisetzungen sind aus Abbildung 51 zu entnehmen.

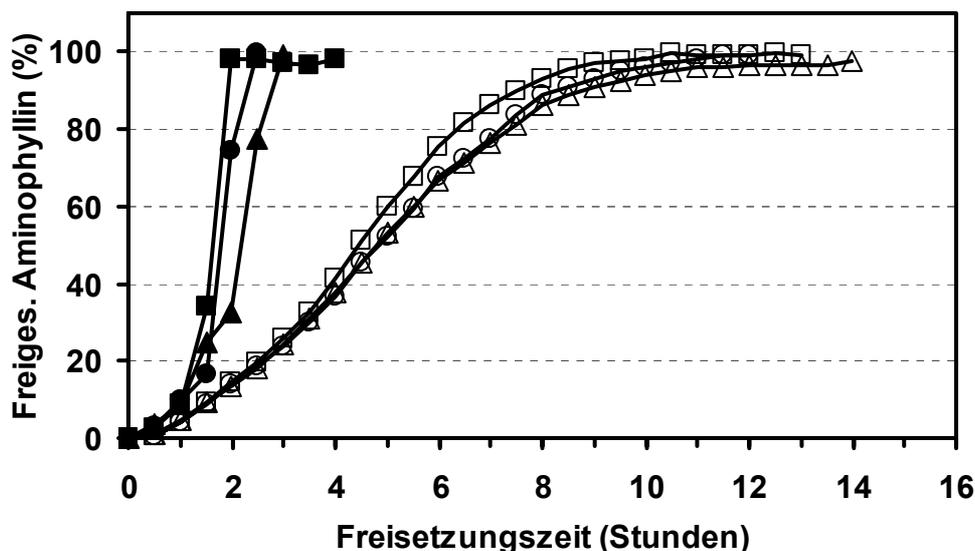


Abb. 51 Freisetzungsprofile von Aminophyllintabletten mit Filmüberzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der thermischen Nachbehandlung und der Schichtdicke

80 µm ■ 20 °C ● 40 °C ▲ 60 °C
 160 µm □ 20 °C ○ 40 °C △ 60 °C

Sowohl bei Tabletten mit einer Schichtdicke von 80 µm als auch von 160 µm ergab die thermische Nachbehandlung nur einen geringen Effekt auf die Freisetzung. Bei höherer Temperatur konnten geringfügig verlängerte Verzögerungszeiten beobachtet werden.

Identische Befunde zum Einfluss der Temperatur wurden bei Hydrocortison-tabletten erhalten.

Die Verfärbung der Aminophyllintabletten war abhängig von der Temperungstemperatur. So zeigten die Tabletten, die bei 40 °C getempert wurden, im Vergleich zu den bei 60 °C getemperten eine deutlich geringere Verfärbung.

5. Einfluss des Freisetzungsmediums

Um die Abhängigkeit der Verzögerungszeit vom Freisetzungsmedium zu untersuchen, wurden Hydrocortison-tabletten mit optimierten Überzügen bestehend aus

Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat, bezogen auf die Polymermasse, mit zwei Schichtdicken von 40 µm und 60 µm sowohl in gereinigtem Wasser als auch nach der Enteric Coated Articles Monographie der USP XXIV (ECA-USP) geprüft. Bei Tabletten mit 60 µm Schichtdicke wurde zusätzlich die Freisetzung getrennt in künstlichem Magen- beziehungsweise Darmsaft (0,1 N HCl, pH 1,0 bzw. 0,05 M Phosphatpuffer pH 6,8) bestimmt.

Wie aus Abbildung 52 zu entnehmen ist, verdoppelten sich die Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ in den Freisetzungsmedien der ECA-USP Prüfung (2 Stunden pH 1,0 und dann pH 6,8) im Vergleich zu gereinigtem Wasser bei Tabletten mit beiden Schichtdicken von etwa drei auf sechs beziehungsweise viereinhalb auf neun Stunden.

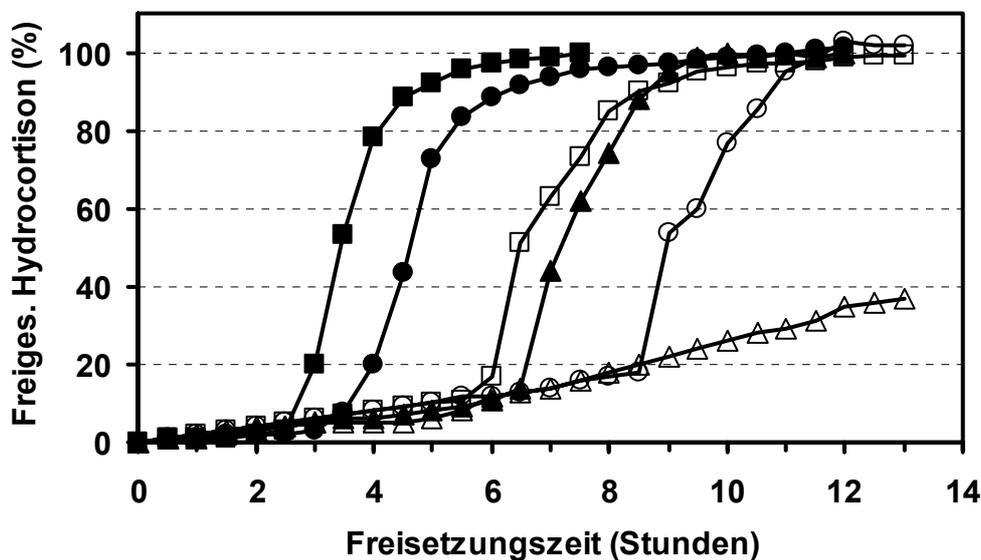


Abb. 52 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium und der Schichtdicke

- 40 µm, Aqua. purif.
- 60 µm, Aqua. purif.
- ▲ 60 µm, künstl. Darmsaft pH 6,8
- 40 µm, ECA-USP (2 h pH 1,0, dann pH 6,8)
- 60 µm, ECA-USP
- △ 60 µm, künstl. Magensaft pH 1,0

Dagegen zeigten die Tabletten mit der höheren Schichtdicke von 60 µm in künstlichem Magensaft eine lineare Freisetzung, die nach 13 Stunden etwa 38 % Hydrocortison betrug. In Darmsaft kam es zu einer Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$

von viereinhalb auf sieben Stunden. Die Verzögerung unter ECA-USP Bedingungen war doppelt so lang wie in gereinigtem Wasser.

6. Untersuchung der Lagerstabilität

Durch Lagerung kann sich sowohl die Freisetzungsscharakteristik als auch der Wirkstoffgehalt verändern. Zur Beurteilung der Stabilität wurden die Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten mit optimierten Überzügen bei unterschiedlichen Bedingungen gelagert und die Freisetzungen und Wirkstoffgehalte vergleichend untersucht.

6.1. Stabilität der Freisetzung

Wie aus Abbildung 53 zu erkennen ist, ändert sich die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von überzogenen Hydrocortison-tabletten in Abhängigkeit von der Lagerzeit und Lager-temperatur nur geringfügig. Im Durchschnitt verlängerte sich die Verzögerungszeit nach 12 Monaten bei 20 °C um drei Prozent, bei 30 °C hingegen nur um ein Prozent.

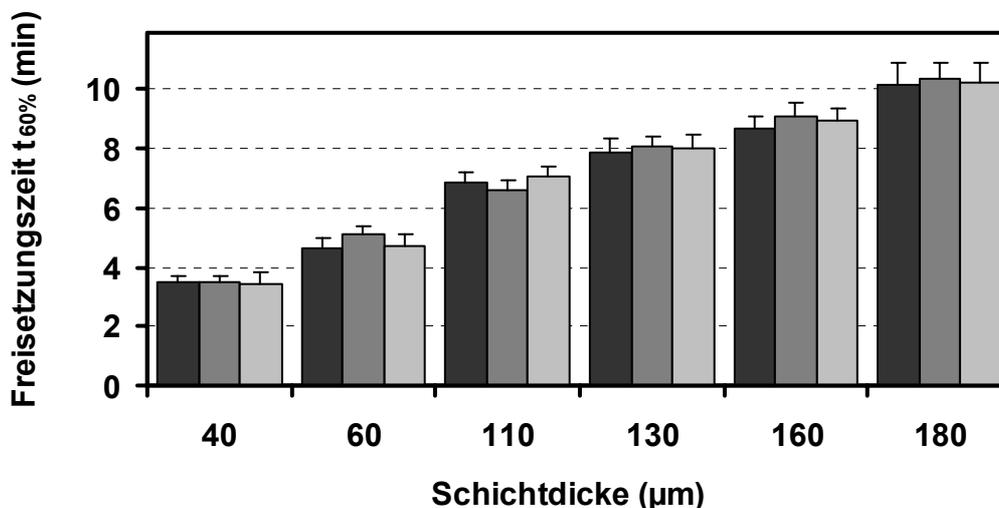


Abb. 53 Freisetzungszeiten $t_{60\%}$ von Überzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat auf Hydrocortison-tabletten in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach Herstellung
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten Lagerung bei 20 °C
- Freisetzungszeit $t_{60\%}$ nach 12 Monaten Lagerung bei 30 °C

Die Freisetzungen von Aminophyllintabletten ergaben nach einer Lagerung von sechs Monaten bei 20 °C mit 80 µm Schichtdicke eine verlängerte Verzögerungszeit beziehungsweise mit 160 µm Schichtdicke eine niedrigere Retardfreisetzung (Abbildung 54). Die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ mit 80 µm Schichtdicke stieg um 25 % von zwei Stunden auf zweieinhalb Stunden an.

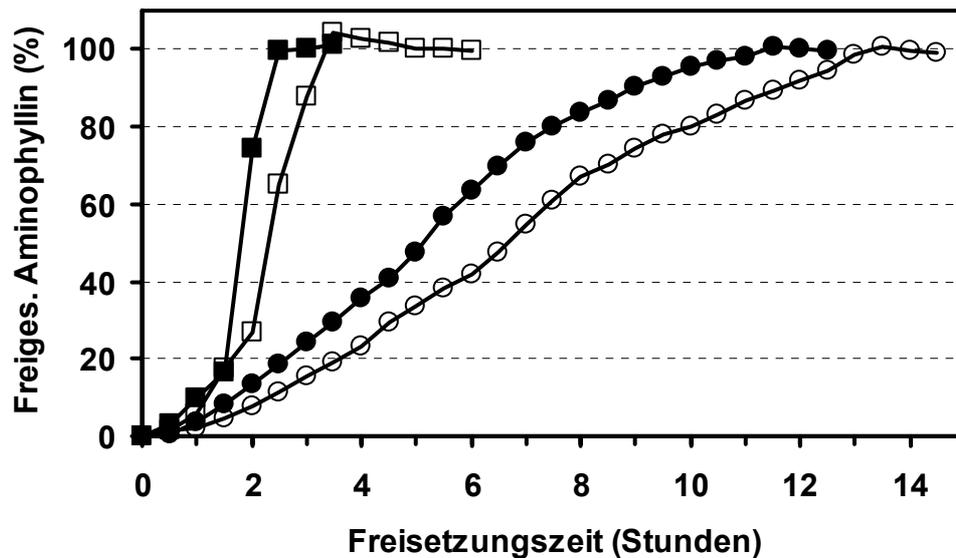


Abb. 54 Freisetzungen von Aminophyllintabletten mit Filmüberzügen aus Eudragit® RS, 10 % Methocel® K4M und 20 % Triethylcitrat in Abhängigkeit von der Lagerung und der Schichtdicke

80 µm ■ nach Herstellung □ nach 6 Monaten
 160 µm ● nach Herstellung ○ nach 6 Monaten

6. 2. Stabilität des Wirkstoffgehalts

Der Wirkstoffgehalt wurde direkt nach Herstellung und nach Lagerung der Tabletten mittels HPLC bestimmt. Eine Abnahme des Gehaltes konnte weder bei Hydrocortison- noch bei Aminophyllintabletten mit unterschiedlichen Schichtdicken festgestellt werden. Als exemplarische Auswahl sind aus Tabelle 12 die ermittelten Wirkstoffgehalte zu entnehmen.

Tab. 12 Stabilität des Wirkstoffgehalts von Hydrocortison und Aminophyllin nach Lagerung bei 20 °C und 30 °C

	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 12 Monaten (%)	
Lagertemperatur	-	20 °C	30 °C
Hydrocortison, Eudragit®RS, HPMC K4M, TEC, 60 µm	100,0 ± 2,4	100,2 ± 3,7	100,3 ± 3,4
	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 6 Monaten (%) Lagertemperatur 20 °C	
Aminophyllin, Eudragit®RS, HPMC K4M, TEC, 80 µm	100,0 ± 2,8	99,8 ± 2,3	

7. Diskussion der Ergebnisse

Überzüge aus Mischungen von Eudragit® RS mit Hydroxypropylmethylcellulose K4M und geeignetem Weichmacher ergaben auf Hydrocortison-tabletten eine verzögerte Freisetzung von fünf Stunden. Beim Wirbelschichtprozess waren die Tabletten problemlos ohne Klebeneigung zu überziehen und hatten ein glattes gleichmäßiges Aussehen. Die Prozesszeit war ebenso wie bei Aquacoat® und Celluloseacetat gering. Hinzu kommt die geringere Herstellungszeit der Dispersion durch die hohe Affinität des Weichmachers zum Polymer.

Dagegen erwies sich der Überzug für Aminophyllintabletten als weniger geeignet.

Porenbildner

Als Porenbildner eignete sich Methocel® (HPMC) K4M sehr gut. Um reproduzierbare Schichtdicken, mit denen die Verzögerungszeit eingestellt werden kann, auf die Tabletten aufzutragen war ein Anteil von zehn Prozent ideal. Ein um fünf Prozent geringerer Anteil beeinflusste die Verzögerungszeit nur gering. Dies steht im Gegensatz zu den Befunden mit Aquacoat®. Die Ursache könnte im Zusammenhang mit der Quellfähigkeit und dadurch begründeten höheren Permeabilität des Eudragit® RS im Unterschied zu Aquacoat® stehen.

Einfluss des Weichmachers und der Temperung

Bei Verwendung von hydrophilem Triethylcitrat (TEC) im Gegensatz zu Acetyltributylcitrat waren die Filme für die Diffusion von Hydrocortison vor dem Aufplatzen weniger permeabel. Die Verwendung von TEC ergab Überzüge mit höherer Stabilität und längerer Verzögerungszeit als die Verwendung von lipophilem Weichmacher. Diese Befunde stimmen mit Angaben der Literatur zur Elastizität und Permeabilität von ausgegossenen Filmen mit verschiedenen Weichmachern überein (160).

Die thermische Nachbehandlung bei 60 °C nach beendetem Filmauftrag zeigte für Eudragit® RS Filme im Gegensatz zur Literatur nur einen geringen Einfluss (119). In Anbetracht der zusätzlichen thermischen Belastung der Wirkstoffe während der Temperung ist eine verminderte Temperatur von 20 - 30 °C ausreichend.

Einfluss der Schichtdicke

Aus den Befunden geht eine Abnahme der Steigung der Freisetzungskurven mit zunehmender Schichtdicke vom Eintritt des Platzens bis zur vollständigen Freisetzung hervor. Dies kommt durch die Darstellung der Mittelwerte aus sechs Prüfungen zustande. Jede einzelne Tablette setzte innerhalb 20 Minuten den gesamten Wirkstoff frei. Da die Standardabweichung der einzelnen Verzögerungszeiten der Tabletten im Bereich von etwa 7 % liegt, kommt es in den Diagrammen bei hohen Verzögerungszeiten zu flacheren Kurven. Beispielsweise setzen überzogene Tabletten mit einer durchschnittlichen Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von 60 Minuten zwischen 56 und 64 Minuten 60 % des Wirkstoffes frei, während Tabletten mit einer Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von 420 Minuten zwischen 391 und 449 Minuten freisetzen.

Einfluss der Wirkstoffeigenschaften

Bei dem hydrophilen ionischen Aminophyllin konnte eine Interaktion mit dem ionischen Eudragit® RS festgestellt werden, die sich in einer höheren Permeabilität des Filmes für Diffusionsvorgänge und bei hohen Schichtdicken in einer Resistenz des Filmes gegenüber dem Quellungsdruck des Sprengmittel zeigte. Zum einen kann als Ursache eine Erhöhung der Elastizität des Filmes, zum anderen eine Erhöhung der Reißfestigkeit diskutiert werden. Die Tablettenfilme blähten sich durch einströmendes

Wasser auf, platzten aber nicht, sondern bildeten eine Diffusionsbarriere für den hydrophilen Wirkstoff. Eudragit® RS erwies sich daher für das Aminophyllin als Überzug für Delayed Release-Systeme als ungeeignet.

Für Überzüge auf den Hydrocortison-Tabletten wurde dagegen keine Interaktion festgestellt.

Einfluss des Freisetzungsmediums

In Veröffentlichungen wird der Einfluss von Ionen im Freisetzungsmedium auf das Quellungs- und Permeationsverhalten von Eudragit® RS Überzügen beschrieben (3, 6, 161, 162). Da es sich bei Eudragit® RS um einen Filmbildner mit ionischer Struktur handelt, besteht eine Abhängigkeit des Quellungs- und Permeationsverhaltens des Polymers von verschiedenen Freisetzungsmedien. Die Freisetzungen unterschieden sich in Magen- und Darmsaft (pH 1,0 bzw. pH 6,8) zum Teil sehr beträchtlich von denen in gereinigtem Wasser. Die mit in-vitro Methoden erhaltenen Befunde können somit nur für Vergleiche der Rezepturen verwendet werden. Eine Vorhersage des in-vivo Verhaltens der Darreichungsformen ist nur sehr begrenzt möglich und muss durch in-vivo Studien abgesichert werden.

Lagerstabilität

Die gelagerten Hydrocortison-Tabletten zeigten eine sehr gute Stabilität sowohl der Freisetzung als auch des Wirkstoffgehalts unabhängig von der Lagertemperatur. Ähnliche Befunde sind in der Literatur zur Stabilität des Filmüberzuges für Retardierungen beschrieben (121, 163). Abweichend zeigte die Freisetzung von Aminophyllin-Tabletten eine Verlängerung der Verzögerungszeit schon nach 6 Monaten.

VII. Untersuchung von Eudragit® NE-Filmen

Eudragit® NE ist aus der Reihe der Polymethylmethacrylate ein Polymer mit neutralen Estern als funktionelle Gruppen, das wasserunlösliche Filme bildet. Es zeichnet sich durch eine sehr niedrige Glasübergangstemperatur aus, wodurch auf einen Weichmacherzusatz verzichtet werden kann. Die im Handel befindliche wässrige Dispersion wird als weichmachender Zusatz mit anderen Polymeren gemischt und für Matrixformulierungen und Diffusionsüberzüge verwendet (97, 98, 119).

Da in der Literatur keine Hinweise auf die Verwendung von Eudragit® NE für Delayed Release-Systeme zu finden sind, sollte erstmals die Eignung des Polymers durch Befilmung von zwei verschiedenen Wirkstoffkernen vergleichend untersucht werden. Von Interesse war dabei der Einfluss von Porenbildnern, Antiklebemittel, Schichtdicke, thermischer Nachbehandlung, FreisetzungsmEDIUM und die Stabilität nach Lagerung.

Auf Aminophyllin- und Hydrocortison-Tabletten wurden verschiedene Filme im Wirbelschichtverfahren aufgebracht und die Schichtdicken und die Freisetzungsprofile bestimmt. Nach Lagerung wurden die Darreichungsformen erneut geprüft.

1. Einfluss von Talkumzusatz

Das neutrale weiche Polymer zeigt wegen seiner niedrigen Glasübergangstemperatur eine hohe Klebeneigung. Dadurch können Kerne, die im Wirbelschichtgerät bei 40 °C befilmt werden, leicht aneinanderkleben. Durch wiederholtes Verkleben und anschließender Trennung während des Wirbelschichtprozesses kommt es häufig zu Fehlstellen im Film. Als Trennmittel ist Talkum als Zusatz zu Filmdispersionen geeignet (97).

Zur Untersuchung des Einflusses von Talkum auf die Verzögerungszeit wurden zunehmende Mengen Talkum mit der Polymerdispersion und 10 % des Porenbildners Methocel® K4M gemischt und auf Hydrocortison-Tabletten aufgetragen. Die Klebeneigung der Tabletten wurde während des Befilmungsvorganges durch ein Sichtfenster beobachtet.

Aus Abbildung 55 sind die Freisetzungen der mit jeweils 50 µm Schichtdicke überzogenen Tabletten mit unterschiedlichen Talkumanteilen bezogen auf die Polymermasse zu entnehmen.

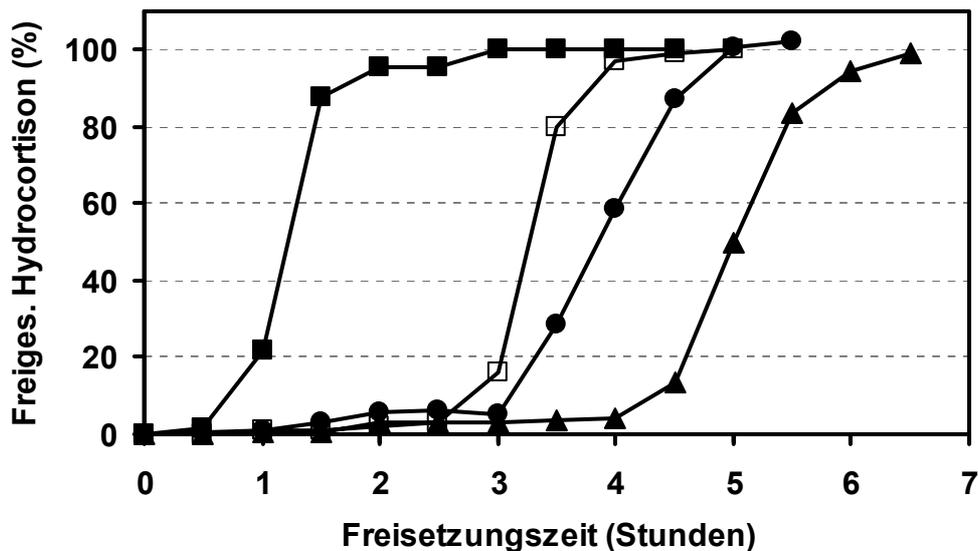


Abb. 55 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit 50 µm Filmüberzügen aus Eudragit® NE, 10 % Methocel® K4M in Abhängigkeit vom Talkumanteil

■ 0 % Talkum ● 10 % Talkum
 ▲ 20 % Talkum □ 50 % Talkum

Ohne Talkum verklebten die Tabletten stark, wobei auch Zwillingbildung eintrat. Es ergab sich deshalb eine Verzögerung der Freisetzung von nur einer Stunde. Mit 10 % Talkum traten aneinanderhaftende Tabletten weniger häufig auf, dennoch kam es vereinzelt zu ungleichmäßiger Verfilmung mit Fehlstellen, die durch mikroskopische Kontrolle der Filmoberflächen nachgewiesen werden konnten. Die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ betrug etwa dreieinhalb Stunden. Bei weiterer Steigerung des Talkumanteils auf 20 % konnte die längste Verzögerung von etwa fünf Stunden erzielt werden. Dieser Anteil wurde für weitere Untersuchungen verwendet. Im Vergleich dazu ergab sich bei zu hohem Talkumanteil von 50 % nur eine Verzögerung von etwa drei Stunden.

2. Einfluss der Porenbildner und der Wirkstoffe

Wie schon bei Aquacoat® Überzügen sollte der Einfluss unterschiedlicher Porenbildner untersucht werden. Mit den Filmmischungen aus Eudragit® NE, 10 % Porenbildner PEG 20.000 oder Methocel® K4M (HPMC) und jeweils 20 % Talkum wurden

Hydrocortison- und Aminophyllintabletten mit steigenden Schichtdicken überzogen und die Freisetzungen verglichen.

Zunächst wurden die Einflüsse des Wirkstoffes auf die Freisetzung bei Verwendung von HPMC als Porenbildner beobachtet. Aus Abbildung 56 geht die steigende Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison mit zunehmender Schichtdicke hervor. Mit 60 µm Schichtdicke liegt die Verzögerung bei etwa sechs Stunden. Bis zum Aufplatzen des Filmes veränderte sich die Form der Tablette nur wenig und es wurde kein Hydrocortison durch Diffusion freigesetzt.

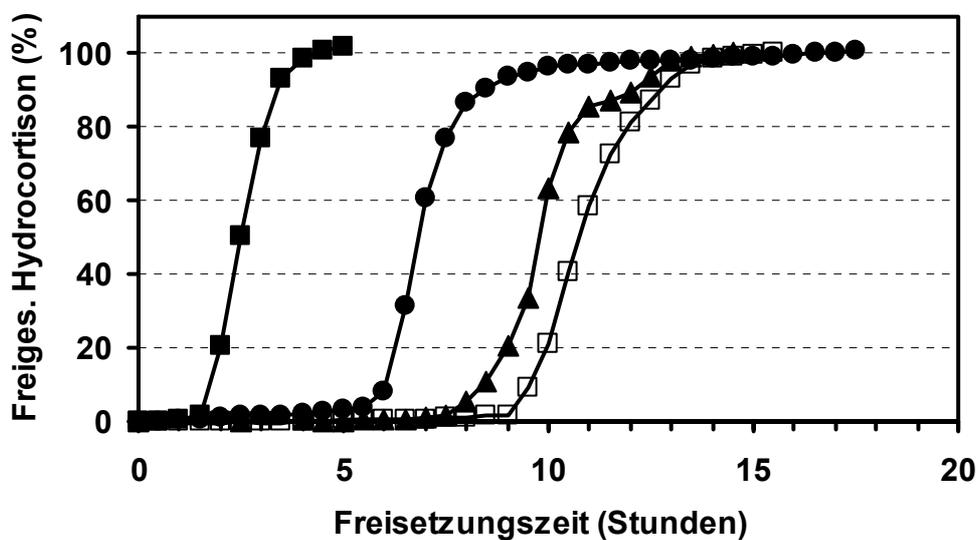


Abb. 56 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % Methocel® K4M und 20 % Talkum in Abhängigkeit von der Schichtdicke

—■— 40 µm —●— 60 µm —▲— 80 µm —□— 90 µm

Im Gegensatz dazu wird aus Aminophyllintabletten bei einer Schichtdicke von 120 µm, wie aus Abbildung 57 zu entnehmen ist, bereits etwa 20 % Wirkstoff bis zum Aufplatzen freigesetzt. Die Tablettenüberzüge blähten sich durch Wassereinstrom auf. Die Verzögerungszeit von Hydrocortison liegt im Vergleich zu Aminophyllintabletten mit identischen Schichtdicken etwa um den Faktor drei höher.

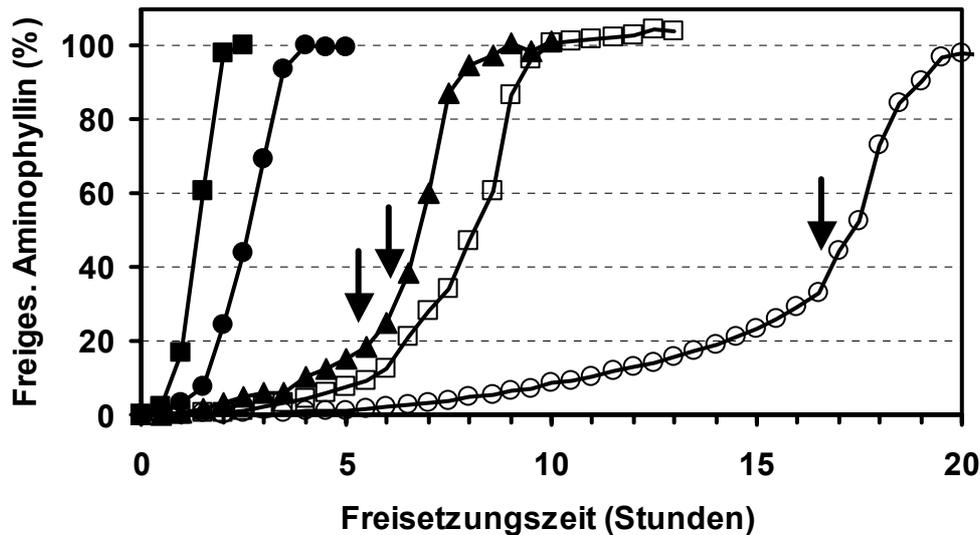


Abb. 57 Verzögerung der Freisetzung von Aminophyllin aus Tabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % Methocel® K4M und 20 % Talkum in Abhängigkeit von der Schichtdicke

■ 70 µm ● 80 µm ▲ 110 µm □ 120 µm
 ○ 170 µm ↓ Aufplatzen

Aus Abbildung 58 sind die gegenübergestellten Freisetzungskurven von Hydrocortison und Aminophyllin bei Verwendung von Polyethylenglykol 20.000 (PEG) als Porenbildner zu entnehmen. Filme mit PEG zeigten auf Aminophyllintabletten bei ähnlichen Schichtdicken geringfügig längere Verzögerungen der Freisetzung als Filme, die HPMC als Porenbildner enthielten.

Die Verzögerungen bei Hydrocortison-tabletten sind dagegen mit PEG deutlich geringer. Hinzu kommt, dass die Filme mit PEG im Laufe der Freisetzung stark quollen und sich durch Flüssigkeitseinstrom die Form des Tablettenüberzugs zu einer Kugel hin änderte. Es bildete sich anschließend ein kleines Loch in der Filmhülle, durch das der Wirkstoff abgegeben wurde. Die Freisetzungskurven von Hydrocortison verliefen zunächst sehr schnell und wurden, nachdem etwa 60 % des Wirkstoffes freigesetzt war, langsamer.

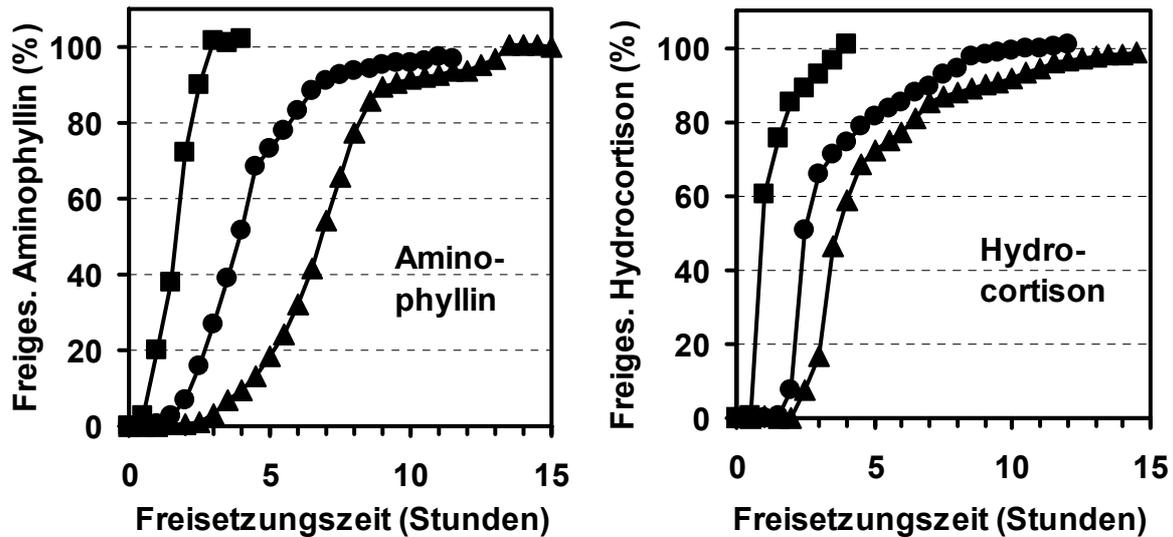


Abb. 58 Verzögerung der Freisetzung von Tabletten mit Überzügen aus Eudragit[®] NE, 10 % PEG 20.000 und 20 % Talkum in Abhängigkeit vom Wirkstoff sowie von der Schichtdicke



3. Einfluss thermischer Nachbehandlung

Als Standardverfahren der Literatur zur beschleunigten Nachverfilmung wurden alle überzogenen Tabletten nach dem Befilmungsprozess bei 60 °C über 24 Stunden nachbehandelt (144, 164). Da der Glasübergang von Eudragit[®] NE sehr niedrig liegt, sollte der Einfluss von niedrigeren Temperungstemperaturen auf die Freisetzung von Aminophyllintabletten beobachtet werden. Zum Vergleich wurden Hydrocortison-tabletten mituntersucht.

Aus Abbildung 59 sind die Freisetzungskurven von Aminophyllintabletten mit 110 µm und Hydrocortison-tabletten mit 60 µm Schichtdicke zu ersehen. Im Gegensatz zu Hydrocortisonkernen, die sowohl ungetempert, bei 40 °C und 60 °C kaum unterschiedliche Verläufe der Freisetzung ergaben, setzten Aminophyllintabletten ungetempert oder bei 40 °C getempert schon nach einer Stunde den gesamten Wirkstoff frei. Eine Temperung bei 60 °C führte zu einer Freisetzungskurve mit einer Freisetzungskurve $t_{60\%}$ von etwa sieben Stunden. Das Ziel, die Verfärbung der Tablettenoberflächen zu verhindern, wurde durch Temperung bei 40 °C erreicht.

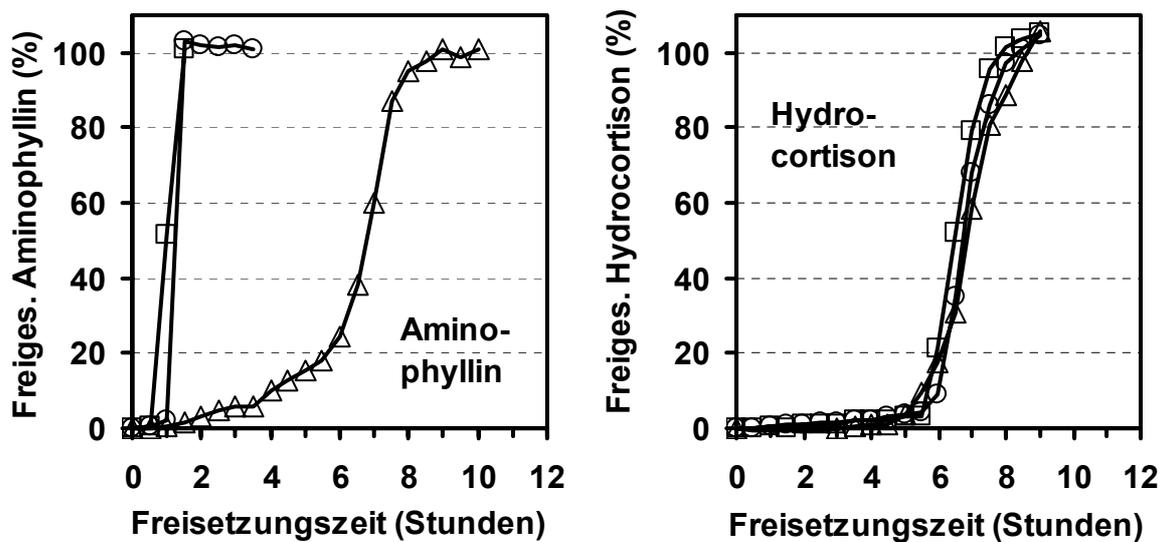


Abb. 59 Verzögerung der Freisetzung von Aminophyllin- sowie Hydrocortison-tabletten (Schichtdicke 110 μm bzw. 60 μm) mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % HPMC K4M und 20 % Talkum mit in Abhängigkeit von der thermischen Nachbehandlung

—□— 20 °C

—○— 40 °C

—△— 60 °C

4. Differentialthermoanalytische Befunde

Um den Einfluss von Zusätzen auf die Glasübergangstemperatur zu untersuchen, wurden DSC-Thermogramme für ausgegossene Filme mit reinem Eudragit® NE sowie mit Zusatz von 10 % Methocel® K4M beziehungsweise 10 % PEG 20.000 und jeweils 20 % Talkum erstellt.

Der Glasübergang lag bei reinem Eudragit® NE bei etwa 4 °C, bei der Mischung mit 10 % Methocel® K4M nur geringfügig höher bei 11 °C und verringerte sich mit 10 % PEG 20.000 auf -5 °C (Abbildung 60).

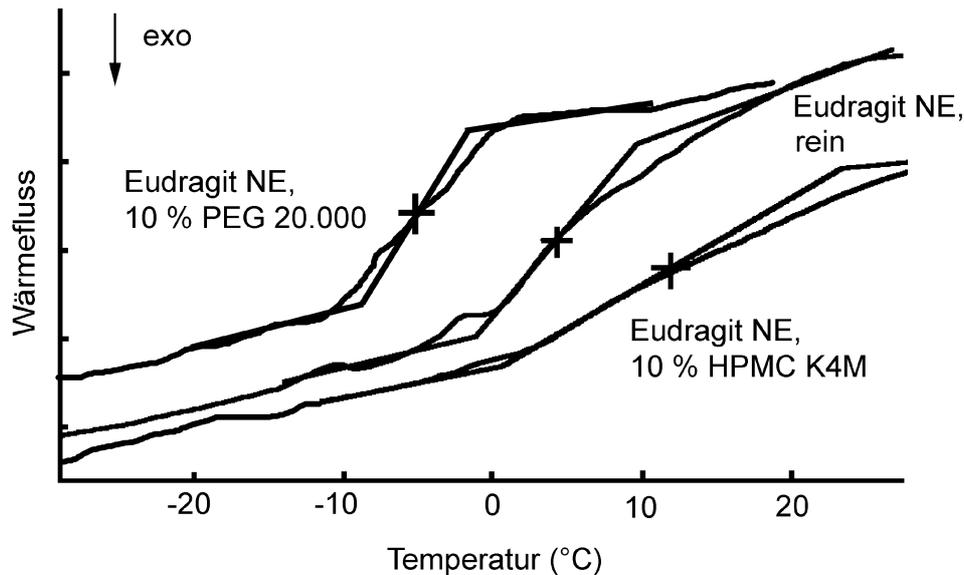


Abb. 60 DSC-Thermogramm von ausgegossenen Filmen aus Eudragit[®] NE mit jeweils 20 % Talkum in Abhängigkeit vom Porenbildner

5. Einfluss des Freisetzungsmediums

Um den Einfluss von verschiedenen Freisetzungsmedien zu ermitteln, wurden mit Eudragit[®] NE, 20 % Talkum und 10 % Porenbildner Methocel[®] K4M überzogene Hydrocortison-tabletten sowohl in gereinigtem Wasser, in künstlichem Magen- und Darmsaft (0,1 N HCl, pH 1,0 bzw. Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8) sowie nach der Enteric Coated Articles Monographie der USP (2 h pH 1,0 und dann pH 6,8) untersucht.

5. 1. Vergleich verschiedener Freisetzungsmedien

Die Befunde der Freisetzungsforschungen für Hydrocortison-tabletten sind aus Abbildung 61 zu entnehmen. Dabei wurden jeweils qualitativ vergleichbare Ergebnisse für die Filme mit den beiden verschiedenen Porenbildner festgestellt. In gereinigtem Wasser wurde die kürzeste, in künstlichem Magensaft (pH 1,0) die längste, und bei der ECA-USP Prüfung eine Freisetzung, die zwischen der in künstlichem Darmsaft (pH 6,8) und künstlichem Magensaft lag, ermittelt.

Jedoch war das Ausmaß der Verlängerung der Verzögerungszeit bei Verwendung von Polyethylenglykol 20.000 (PEG) als Porenbildner geringer. So verlängerte sich

die Verzögerung bei der ECA-USP Prüfung im Vergleich zu gereinigtem Wasser mit Methocel® K4M (HPMC) um mehr als 100 %, mit PEG nur um 50 %.

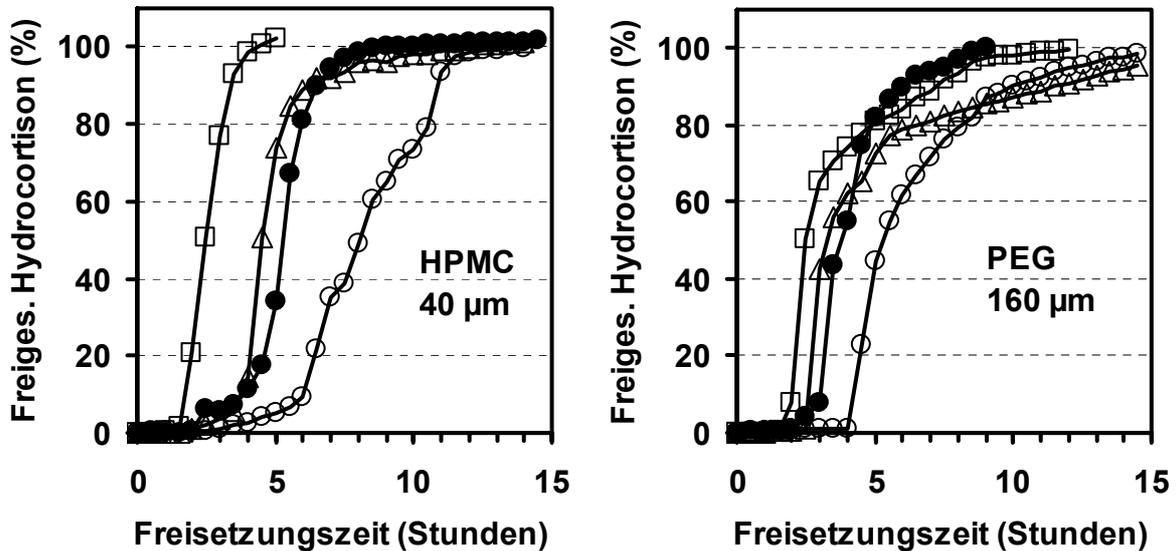


Abb. 61 Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison aus Tabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 20 % Talkum und 10 % Porenbildner in Abhängigkeit vom Freisetzungsmedium

- | | |
|--------------------------------|--|
| —□— Aqua purificata | —△— künstl. Darmsaft (pH 6,8) |
| —○— künstl. Magensaft (pH 1,0) | —●— ECA-USP (2 h pH 1,0,
dann pH 6,8) |

5. 2. Schematischer Ablauf der Freisetzung

Die überzogenen Tablette verhielten sich bei der Freisetzung unterschiedlich. Während alle Aminophyllintabletten sich durch Diffusion von Wasser in den Kern aufblähten und anschließend platzten (Abbildung 62), war das Verhalten der Hydrocortison-tabletten abhängig vom verwendeten Porenbildner. Entweder kam es mit PEG zur Bildung eines kleinen Loches, durch das langsam das Kernmaterial austrat oder mit Methocel® K4M zum Platzen des Überzuges.

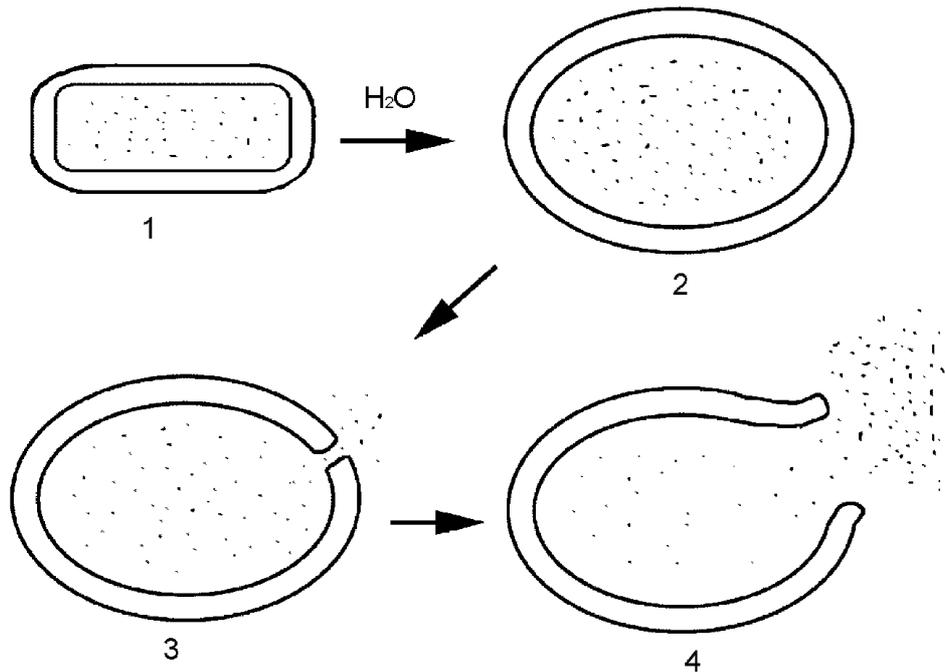


Abb. 62 Schema des Verhaltens einer Tablette mit Überzug aus Eudragit® NE

- 1 Tablette mit Filmüberzug
- 2 Gequollene Tablette nach Wasseraufnahme
- 3 Lochbildung in Filmüberzug, langsamer Wirkstoffaustritt
- 4 Aufplatzen des Überzuges, Wirkstoff tritt rasch aus

6. Untersuchung der Lagerstabilität

Zur Untersuchung der Lagerstabilität der hergestellten Darreichungsformen wurden ausgewählte Tabletten mit optimierten Überzügen bei unterschiedlichen Bedingungen gelagert und die Wirkstoffgehalte und Freisetzungen erneut überprüft.

6. 1. Stabilität der Freisetzung

Hydrocortison-Tabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % Methocel® K4M und 20 % Talkum zeigten, wie aus Abbildung 63 hervorgeht, einen Anstieg der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ in Abhängigkeit von der Lagertemperatur. Nach zwölf Monaten bei 20 °C blieb die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ durchschnittlich konstant, bei einzelnen Schichtdicken jedoch stieg die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ um fünf Prozent an, bei anderen fiel sie

dafür um den gleichen Betrag. Nach Lagerung bei 30 °C verlängerte sich die Zeit um durchschnittlich sieben Prozent.

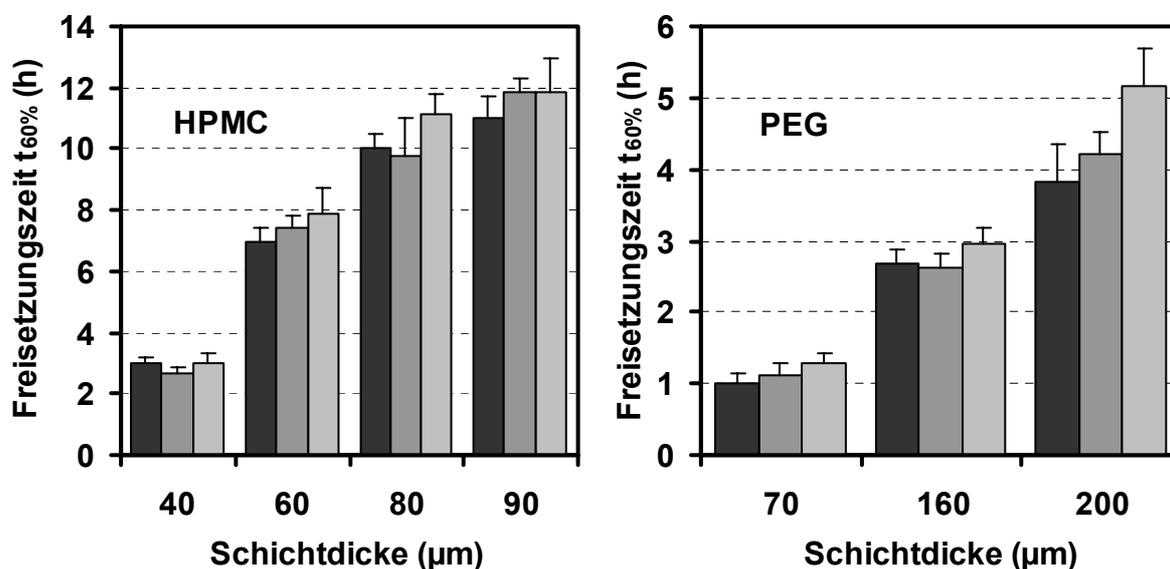


Abb. 63 Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ von Hydrocortisontabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % Porenbildner und 20 % Talkum in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

■ nach Herstellung ■ 12 Monate bei 20 °C ■ 12 Monate bei 30 °C

Wurde statt HPMC als Porenbildner PEG verwendet, so traten Stabilitätsabweichungen auf. Die durchschnittliche Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ betrug mit PEG nach Lagerung bei 20 °C etwa sechs Prozent, bei 30 °C hingegen 24 %.

Die Aminophyllintabletten setzten nach Lagerung von sechs Monaten unabhängig vom Porenbildner mit stark verlängerten Verzögerungszeiten frei. Aus Abbildung 64 geht die durchschnittliche Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ bei Verwendung von HPMC um 23 % und bei PEG um 20 % nahezu unabhängig von der Lagertemperatur hervor.

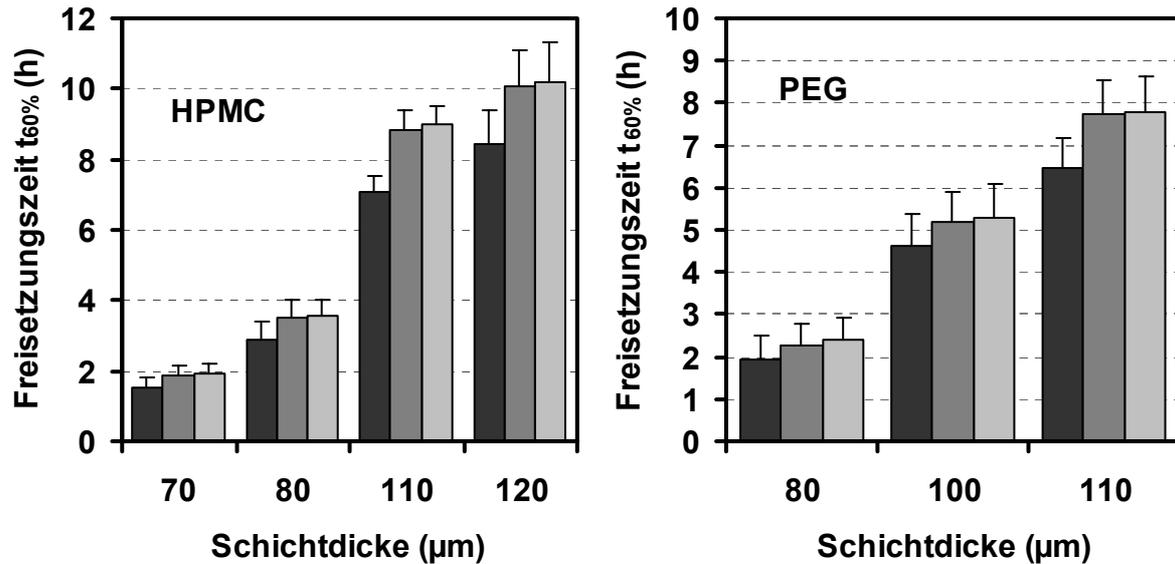


Abb. 64 Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ von Aminophyllintabletten mit Überzügen aus Eudragit® NE, 10 % Porenbildner und 20 % Talkum in Abhängigkeit von den Lagerbedingungen

■ nach Herstellung ■ 6 Monate bei 20 °C ■ 6 Monate bei 30 °C

6. 2. Stabilität der Wirkstoffe

Die Wirkstoffgehalte wurden nach Lagerung mittels HPLC bestimmt und mit den Ausgangsgehalten verglichen. Die Wirkstoffe waren für die untersuchte Lagerzeit stabil. Exemplarisch sind die Messwerte für jeweils einen Überzug mit jeweils einem Porenbildner auf beiden Wirkstoffkernen aus Tabelle 13 zu entnehmen.

Tab. 13 Wirkstoffgehalte von Hydrocortison und Aminophyllin nach Herstellung und Lagerung bei 20 °C bzw. 30 °C

	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 12 Monaten (%)	
		20 °C	30 °C
Lagertemperatur	-		
Hydrocortison, Eudragit® NE, 10 % PEG 20.000, 20 % Talkum	100,0 ± 3,4	100,2 ± 3,6	99,7 ± 3,2
Hydrocortison, Eudragit® NE, 10 % HPMC K4M, 20 % Talkum	100,0 ± 2,9	99,6 ± 4,1	100,5 ± 3,9
	Gehalt nach Herstellung (%)	Gehalt nach 6 Monaten (%)	
Aminophyllin, Eudragit® NE, 10 % PEG 20.000, 20 % Talkum	100,0 ± 4,0	99,1 ± 3,5	100,1 ± 3,4
Aminophyllin, Eudragit® NE, 10 % HPMC K4M, 20 % Talkum	100,0 ± 3,2	100,3 ± 2,9	99,7 ± 4,5

7. Diskussion der Ergebnisse

Mit der einzigen Polymerdispersion, die ohne Zusatz von Weichmacher eingesetzt werden kann, war die Herstellung von Delayed Release-Systemen mit Hydrocortisonkernen möglich. Durch gezielte Auswahl von Porenbildner- und Trennmittelanteil konnten Rezepturformulierungen ermittelt werden, die mit geringer Prozesszeit die Einstellung der Verzögerungszeit auf fünf Stunden zuließen. Die Schichtdicken waren denen der übrigen verwendeten Polymerüberzügen ähnlich.

Dagegen setzten Aminophyllintabletten schon vor dem Aufplatzen durch Diffusion den Wirkstoff frei.

Einfluss von Talkum

Wegen der niedrigen Glasübergangstemperatur zeigt Eudragit® NE eine ausgeprägte Klebeneigung vor allem bei erhöhten Temperaturen im Wirbelschichtgerät. Als Ge-

genmaßnahme konnte durch Talkumzusatz eine Verminderung der Klebrigkeit erzielt werden. Allerdings wurde durch Talkum die Stabilität des Filmes beeinträchtigt. Eine zu hohe Talkummenge führt zu einer Destabilisierung des Filmes und somit zu einer Verkürzung der Verzögerungszeit. Ein optimaler Anteil von 20 % wurde ermittelt.

Einfluss thermischer Nachbehandlung

Da die Glasübergangstemperaturen, die mittels DSC für die verwendeten Filmmischungen mit -5 °C sowie 11 °C ermittelt wurden, deutlich unter Raum- und Prozesstemperatur des Wirbelschichtverfahrens lagen, waren die unterschiedlichen Befunde nach Temperung bei den zwei Wirkstoffkernen unerwartet. So konnte kein Einfluss der Temperung für Hydrocortisonkerne, die unabhängig von der Temperung gleich gute Verzögerungen aufwiesen, dagegen ein deutlich ausgeprägter für Aminophyllinkerne gefunden werden. Trotz der Verfärbung der Aminophyllintabletten während der Temperung, die jedoch im Vergleich zu den anderen Polymerüberzügen geringer ausfiel, ist sie für einen stabilen Film unerlässlich.

Einfluss der Porenbildner und der Wirkstoffe

Untersucht wurde das Freisetzungsverhalten von Aminophyllin- und Hydrocortison-tabletten mit Polyethylenglykol (PEG) beziehungsweise Methocel® K4M (HPMC, Hydroxypropylmethylcellulose) als Porenbildner. Es ergaben sich unterschiedliche Einflüsse des PEG auf die Verzögerungszeit. Bei Aminophyllintabletten bewirkte PEG eine wenig verlängerte Freisetzungszeit $t_{60\%}$. Dagegen reduzierte sich bei Hydrocortison-tabletten die Freisetzungszeit $t_{60\%}$ beträchtlich.

Ferner hatte der Porenbildner auch Einfluss auf die Elastizität des Filmes. Dies steht im Zusammenhang mit der Senkung der Glasübergangstemperatur bei PEG-Zusatz. PEG wirkte wie ein Weichmacher auf das Polymer. Bei Verwendung von PEG auf Hydrocortison-tabletten blähte sich der Film infolge von Flüssigkeitseinstrom durch den Film auf und, nachdem sich ein Loch gebildet hatte, wurde Wirkstoff langsam freigesetzt. Bei Verwendung von HPMC dagegen kam es zu einem Aufreißen des Filmes mit rascher Wirkstofffreisetzung. HPMC ist deshalb der besser geeignete Porenbildner.

Überzogene Aminophyllintabletten zeigten sowohl mit PEG als auch mit HPMC ein Aufblähen des Filmes, das bei HPMC allerdings etwas schwächer ausgeprägt war. Da hydrophiles Aminophyllin durch den Überzug unabhängig vom verwendeten Porenbildner schon vor der raschen Freisetzung diffundierte, ist Eudragit® NE nur bedingt für Aminophyllin geeignet.

Einfluss des Freisetzungsmediums

Hydrocortison-tabletten mit Eudragit® NE und PEG als Porenbildner ergaben eine geringe Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ um etwa 50 % in verschiedenen Freisetzungsmethoden. Dagegen war der Unterschied bei Verwendung von HPMC mit einem Verlängerungsfaktor von 2 deutlich größer. Daraus kann ein Einfluss des Porenbildners auf die Unterschiede der Freisetzung in unterschiedlichen Medien abgeleitet werden. Vergleicht man dagegen den Überzug aus Eudragit® NE und HPMC mit dem Überzug aus Aquacoat® und HPMC, bei dem nur eine 30 prozentige Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ im Enteric Coated Articals Medium zu beobachten war, so scheint nicht nur der Porenbildner, sondern auch das Polymer und der Weichmacher einen Einfluss zu haben.

Stabilität

Für Hydrocortison-tabletten mit einem Überzug, bei dem der Porenbildner HPMC verwendet wurde, war eine geringfügige Verlängerung der Verzögerungszeit von sechs Prozent bei Lagerung bei 30 °C festzustellen. Bei 20 °C war keine Veränderung festzustellen. Im Gegensatz dazu verlängerte sich die Verzögerungszeit bei der Verwendung von PEG temperaturabhängig um etwa sechs beziehungsweise 24 % bei 20 °C beziehungsweise 30 °C nach einem Jahr. Zurückzuführen ist dies auf mögliche Migrationen des PEG.

Die Aminophyllintabletten wiesen schon nach 6 Monaten Lagerung bei 20 °C eine Verlängerung der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ von etwa 20 % unabhängig vom verwendeten Porenbildner auf.

Lagerung bei niedrigen Temperaturen ist für die Stabilität der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ vorteilhaft.

VIII. Abschließende Bewertung der Eignung der Filmüberzüge für Delayed Release-Systeme

Durch die eingehende Untersuchung von verschiedenen Filmbildnern sollte deren Eignung für Delayed Release-Systeme, die auf der Basis eines Aufplatzens durch Volumenexpansion von Sprengmittel beruhen, beurteilt werden. Dabei sollte eine um fünf Stunden verzögerte Freisetzung von hydrophilem Aminophyllin und lipophilem Hydrocortison erreicht werden.

Die Untersuchungen ergaben, dass für eine reproduzierbare Verzögerung der Freisetzung Schichtdicken größer als 50 µm notwendig sind. Die Freisetzungzeiten $t_{60\%}$ können mit entsprechenden Filmzusammensetzungen mit einer Standardabweichung von etwa 7 % mit den verwendeten Filmbildnern eingestellt werden. Dies gilt für alle Filmbildner bei Verwendung von niedrigdosierten lipophilen Hydrocortison-tabletten. Für Aminophyllin sind die Filmrezepturen nur eingeschränkt geeignet.

Weiterhin besteht generell bei allen Filmüberzügen das Problem der schwierigen Beurteilung der Einflüsse von Verdauungssäften und Nahrung bei Anwendung am Menschen. Um die überwiegend guten in-vitro Befunde abzusichern, müssen daher in-vivo Untersuchungen durchgeführt werden.

Problematisch ist ferner die Übertragbarkeit der Befunde für einzelne Filmzusammensetzungen auf verschiedene Darreichungsformen und Wirkstoffe. Es wurde gezeigt, dass eine Verallgemeinerung, obwohl wünschenswert, nicht möglich ist.

Die Lagerstabilität ist bei vielen Filmüberzügen über 24 Monate gut, wobei noch eingehendere Untersuchungen durchgeführt werden sollten.

Wichtige Kriterien wie

- die Lagerstabilität,
- die Sicherheit in Bezug auf die Reproduzierbarkeit der Freisetzungszeit $t_{60\%}$ in verschiedenen Freisetzungsmitteln,
- Herstellungsprobleme und
- die Eignung für Wirkstoffe mit unterschiedlicher Löslichkeit

wurden bewertet und sind aus der folgenden Tabelle 14 zu entnehmen.

Die besten Ergebnisse wurden bei Verwendung von Ethylcellulose als Filmbildner erhalten.

Tab. 14 Bewertung der verwendeten Filmbilder bezüglich der Eignung für Delayed Release-Systeme

+ gut geeignet / keine Komplikationen

± mit Einschränkung geeignet

- nicht geeignet

	Lagerstabilität	Sicherheit	Herstellung	Wirkstoff-eigenschaften
Magensaft-resistenter Film	± (Lagerung unter 20 °C)		+	- (für basische Wirkstoffe ungeeignet)
Hydroxypropyl-methylcellulosefilm	+	- (pH- und Ionen-Abhängigkeit, sowie mechanisch instabil)	- (sehr lange Prozesszeiten)	± (Diffusion von hydrophilen Wirkstoffen)
Ethylcellulose-film	± (nur mit lipophilem Weichmacher stabil)	+ (30 % Verlängerung)	+	+
Celluloseacetat-film	-	- (2-3 fache Verlängerung)	+	± (Diffusion von hydrophilen Wirkstoffen)
Eudragit® RS-Film	± (nur mit lipophilem Wirkstoff stabil)	- (2 fache Verlängerung)	+	- (für ionische Wirkstoffe ungeeignet)
Eudragit® NE-Film	± (nur mit Porenbildner Methocel® K4M stabil)	± (mit Porenbildner Polyethylenglykol 50 % Verlängerung)	+	± (Diffusion von hydrophilen Wirkstoffen)

IX. Untersuchungen zu Infusionspumpen

Tragbare Infusionspumpen stellen eine Alternative zur oralen zeitgesteuerten Arzneistoffapplikation dar. Infusionspumpen sind in vielen verschiedenen Varianten auf dem Markt. Schon seit Jahren sind Pumpen in der Diabetes Typ I Behandlung etabliert (165). Sie werden derzeit auch in der Schmerz-, Antibiotika-, und Zytostatikatherapie verwendet. Als weitere Einsatzgebiete wird die Therapie von Morbus Parkinson, Eisenüberschuss, Thrombosen, Akromegalie, Sklerodermie und Herzarrhythmien beschrieben (2, 166).

Für eine chronopharmakologische Problemstellung, wie es die Hydrocortisonsubstitution darstellt, sind diese Pumpen als Therapieansatz denkbar. Für eine solche Anwendung sind in der Literatur jedoch keine Angaben zu finden. In der vorliegenden Untersuchung wurden deshalb zwei Pumpentypen ausgewählt und unter praxisrelevanten Kriterien untersucht.

Die Hydrocortisongabe sollte jeweils nach entsprechender Programmierung der Pumpen um 3.00 Uhr, 12.00 Uhr und 20.00 Uhr nach dem derzeit üblichen Dosierungsschema für die perorale Substitution bei einer Kongenitalen Adrenalen Hyperplasie erfolgen.

Von besonderem Interesse waren Fragen wie die

- chemische Stabilität von Hydrocortisonhemisuccinatlösungen,
- physikalische oder chemische Wechselwirkungen der Pumpenmaterialien mit dem Arzneistoff,
- zeitliche und Dosierungs-Präzision der Pumpen.

1. Unterschiede der Pumpensysteme

Pumpen können mit einer Spritze, deren Kolben mit einem Motor bewegt wird, mit einem peristaltischen Antrieb oder mit einem Elastomersystem betrieben werden. Die Elastomersysteme sind wegen der mangelnden Regelbarkeit nur für eine Dauerinfusion geeignet (167). Die Kolbenpumpe und die peristaltisch betriebene können mittels geeigneter computergesteuerter Elektronik fast jedes beliebige Freisetzungsprofil gewährleisten. Grenzen sind jedoch bei niedrigen und hohen Infusionsvolumina durch die Bauart gegeben. Die Motoren haben bestimmte kleine Drehschritte, durch die eine Mindestinfusionsmenge pro Schritt vorgegeben wird. Eine Obergrenze ist

durch die maximale Drehgeschwindigkeit der Motoren gesetzt. Ferner besitzen die Pumpen unterschiedliche Programmiermöglichkeiten.

2. Verwendete Infusionspumpen

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden zwei Pumpen ausgewählt (Abbildung 65): Die kleinere Kolbenpumpe Panomat[®] V der Firma Disetronic, Sulzbach/Taunus sowie die peristaltische Pumpe Multifuse[®] der Firma B. Braun, Melsungen. Die Abbildung entspricht den relativen Größenverhältnissen.

Die Multifuse[®]-Pumpe besitzt als Reservoir einen Polyvinylchloridbeutel, der in den Größen 50 und 100 ml angeboten wird. Ein Schlauchsystem mit eingebautem 0,2 µm Sterilfilter und elastischem Quetschschlauchstück wird in die Pumpe eingelegt und an den Beutel angeschlossen.

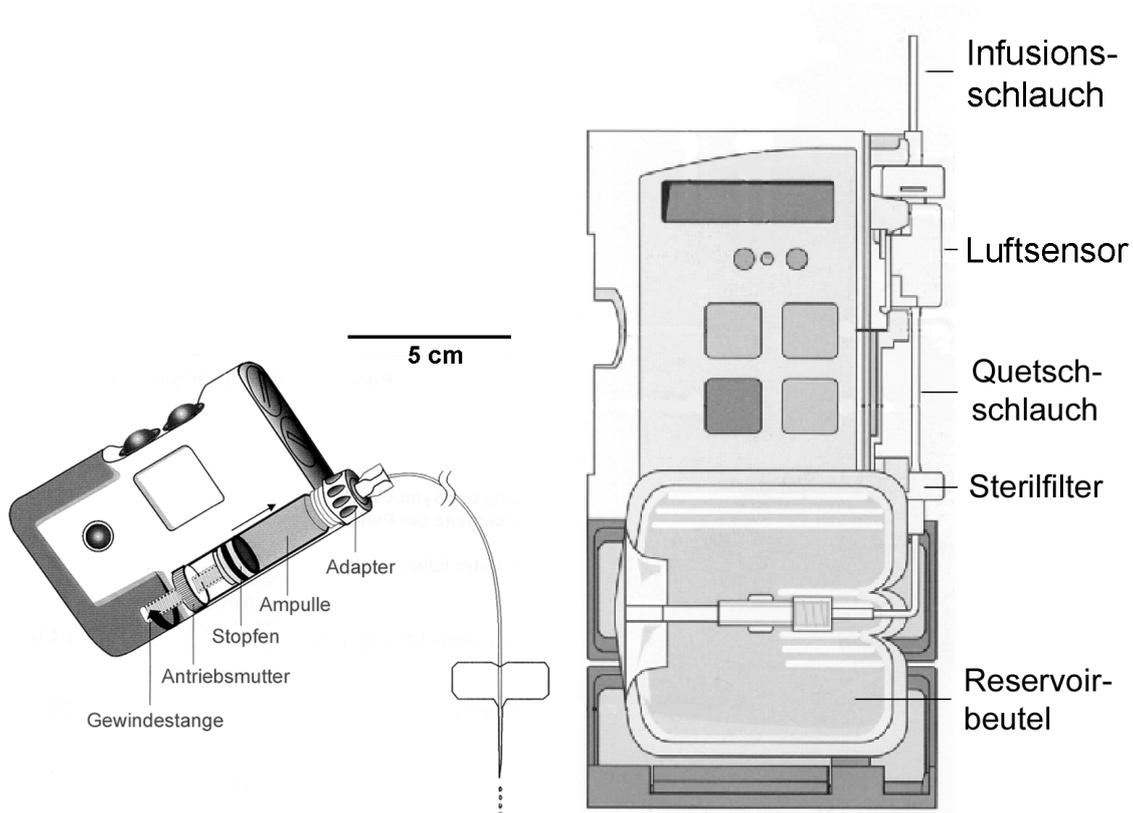


Abb. 65 Panomat[®] V Disetronic

Multifuse[®] B. Braun

Die Panomat[®]-Pumpe arbeitet mit einer Kunststoff- oder Glasspritze mit einem Füllvolumen von einem bis fünf Milliliter als Reservoir. Der Kolben wird an eine Schraube angeschlossen, die durch einen Schrittmotor betrieben wird. Die Programmierung kann bei beiden Pumpen am Gerät erfolgen. Bei der Multifuse[®] wird zusätzlich eine

Infrarotschnittstelle zu einem Personal Computer angeboten, an dem die Daten, wie zum Beispiel ein Betriebsprotokoll, von der Pumpe oder das Infusionsprofil zur Pumpe übertragen werden können.

3. Verwendete Infusionslösung

Wegen der begrenzten Wasserlöslichkeit von Hydrocortison werden für Injektionslösungen ethanolische Lösungen oder lösliche Ester verwendet. Die ethanolhaltige Lösung ist nur in starker Verdünnung als Infusion einsetzbar. Am deutschen Markt sind zwei Injektionspräparate mit dem wasserlöslichen Hydrocortisonhemisuccinat Natrium im Handel. Als Indikation werden schwere akute Schockzustände oder akute Nebennierenrindeninsuffizienz angegeben. Es handelt sich dabei um Trockenampullen, die mit beigelegten Wasserampullen für Injektionszwecke rekonstituiert werden müssen. Beide Präparate sind gepuffert, der pH-Wert liegt bei 7,4. Eines der Präparate ist zusätzlich mit Benzylalkohol konserviert, um eine längere Aufbewahrungsfrist zu gewährleisten. Sie liegt bei dem konservierten Präparat bei drei Tagen. Dieses Präparat wurde für die Untersuchungen ausgewählt. Die längste Zeitdauer zur Infusion mit einer Füllung betrug drei Tage, da spätestens dann auch die Kanüle gewechselt werden sollte (168).

Da Literaturangaben zur Verwendung von Hydrocortisonhemisuccinat in Pumpen und zur Stabilität der rekonstituierten Lösungen fehlen, bestand ein Ziel der Untersuchung darin, die Stabilität der Lösung bei der Anwendung in den Pumpen zu ermitteln.

4. Untersuchungen zur chemischen Stabilität

Bei Hydrocortisonhemisuccinat handelt es sich um den Ester aus Hydrocortison und Bernsteinsäure an der Hydroxylgruppe des C-21 (Abbildung 66). Dieser Ester stellt ein inaktives Prodrug dar, das nach Injektion rasch zu Hydrocortison gespalten wird (100).

Die Substanz wird in trockenem Zustand als stabil beschrieben, in wässriger Lösung tritt ein pH-Wert-abhängiger Hydrolyseprozess ein (99, 169).

Untersucht wurde das Verhalten der Lösung bei Raum- und Hauttemperatur, sowie der Einfluss der Verdünnung der Infusionslösung auf die Stabilität. Die Lösungen

wurden bei 8 °C, 20 °C und 32 °C in Glaskolben gelagert. Zeitabhängig wurden Proben genommen und mittels HPLC untersucht.

M_r 462,5 $C_{25}H_{34}O_8$

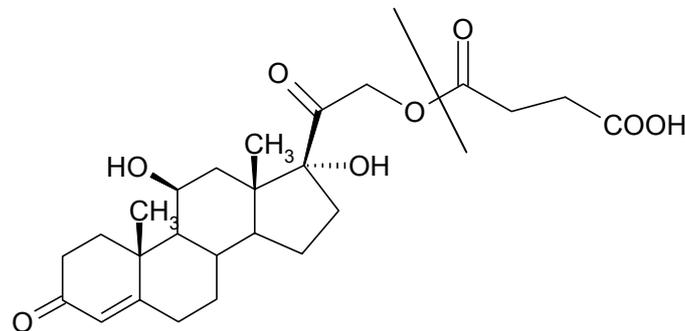


Abb. 66 Strukturformel und Hydrolyse von Hydrocortisonhemisuccinat

Aus Abbildung 67 ist zu ersehen, dass sich das Hydrocortisonhemisuccinat bei höherer Verdünnung und Temperatur schneller abbaut. Die hydrolysierte Hydrocortisonmenge konnte in allen Fällen zu 100 % in der Lösung wiedergefunden werden.

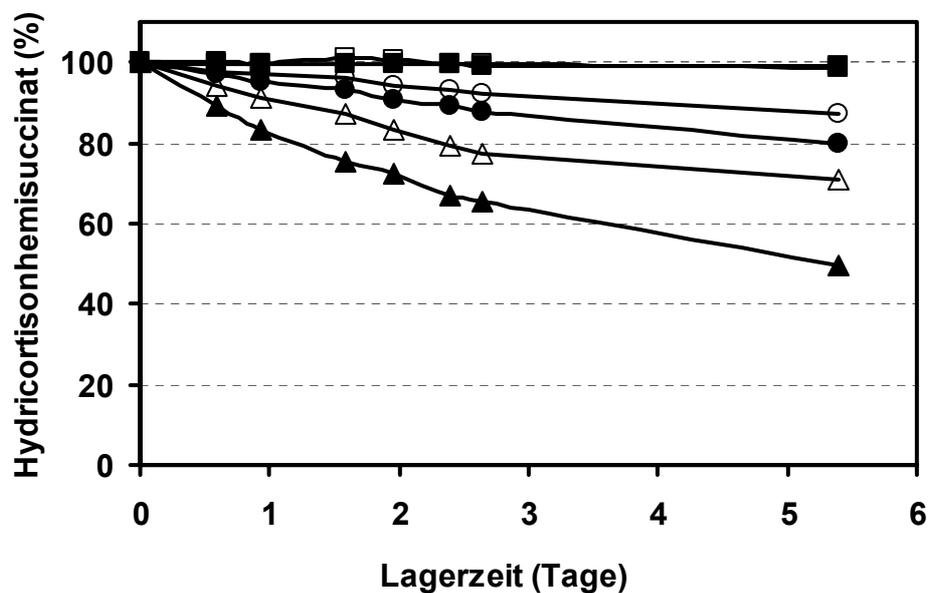


Abb. 67 Hydrolyse von Hydrocortisonhemisuccinat Lösung 1 mg/100 ml und 100 mg/100 ml in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen

- 1 mg/100 ml, 8 °C □ 100 mg/100 ml, 8 °C
- 1 mg/100 ml, 20 °C ○ 100 mg/100 ml, 20 °C
- ▲ 1 mg/100 ml, 32 °C △ 100 mg/100 ml, 32 °C

Im Falle der Lagerung bei 32 °C der 1 mg / ml Verdünnung trat eine Spaltung des Esters zu 40 % nach 3 Tagen ein. Bei 20 °C und der höheren Konzentration betrug der Gehaltsverlust nach 3 Tagen etwa zehn Prozent.

Ferner wurde untersucht, ob Interaktionen zwischen den Pumpenreservoirs und Schläuchen mit der Arzneistofflösung eintreten. Dazu wurde die Lösung sowohl in Glaskolben als auch in geschlossene Pumpenreservoirs und Schläuche eingefüllt und bei 20 °C gelagert. Der gefundene Gehalt der Lösungen entsprach jeweils den Werten, die in den Glaskolben gefunden wurden. Es fand weder Sorption noch beschleunigter Abbau statt.

5. Vergleich der Infusionspumpen

5. 1. Verdünnung der Ampullen für die Anwendung in den Pumpen

Für die Anwendung in der Multifuse[®]-Pumpe muss die rekonstituierte Hydrocortison-hemisuccinat Ampulle, die 133,67 mg Hydrocortisonhemisuccinat entsprechend 100 mg Hydrocortison in 2 ml Wasser für Injektionszwecke enthält, auf 1 mg / ml verdünnt werden. Für die Verdünnung wurde eine mit 0,9 % Benzylalkohol konservierte und mit Natrium-Dihydrogenphosphat-Dihydrat und wasserfreiem Dinatrium-Monohydrogen-Phosphat auf pH 7,4 gepufferte und isotonierte Lösung verwendet. In der Panomat[®]-Pumpe wurde die rekonstituierte Ampulle ohne weitere Verdünnung eingesetzt.

5. 2. Programmierung der Pumpen

Die Pumpen wurden so programmiert, dass um 3.00, 12.00, und 20.00 Uhr ein Bolus zu einer Basalrate von 0,1 mg pro Stunde abgegeben wurde. Die Dosierung entspricht damit der momentan üblichen Therapie des androgenitalen Syndroms bei sechsjährigen Kindern mit Hydrocortison (15). In Abbildung 68 wird die über die zur Infusion programmierte Wirkstoffdosis dargestellt.

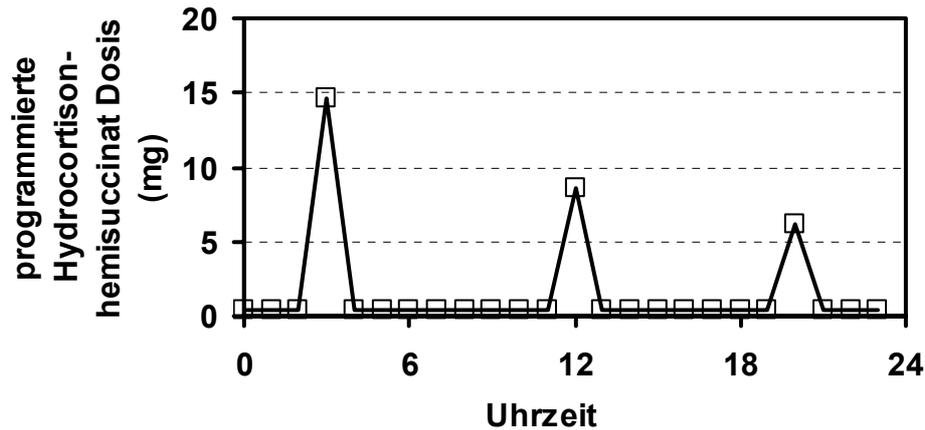


Abb. 68 Programmiertes Infusionsprofil des Hydrocortisonhemisuccinats

—□— Hydrocortisonhemisuccinatdosis

5. 3. Dosierungs-Präzision der Pumpen

Untersuchungen zur Dosierungsgenauigkeit von Infusionspumpen wurden durchgeführt in Bezug auf die Infusionsgeschwindigkeit, die Viskosität der Infusionslösung, und den Luftdruckeinfluss (170, 171). Bei konstanter Infusionsgeschwindigkeit werden Werte um 5 % Abweichung beschrieben (172). Laut Herstellerangaben liegen die Schwankungen bei etwa 5 % beziehungsweise 6 % bei höchster Förderrate; bei kleineren Förderraten ist der Fehler größer (166, 173). Daten für Hydrocortisonhemisuccinat zur Stabilität und Wechselwirkungen zwischen den bei Pumpen verwendeten Materialien sind nicht bekannt.

Überprüfung der Dosierungsgenauigkeit mit Hilfe von Benzylalkohol

Zur Überprüfung der Dosierungsgenauigkeit wurde der in wässriger Lösung stabile Benzylalkohol in gesammelten Proben mittels HPLC Methoden bestimmt. Wie aus Tabelle 15 hervorgeht, lagen die Mittelwerte der abgegebenen Wirkstoffmenge in Abhängigkeit von der Flussrate bei beiden Pumpen exakt am Sollwert.

Tab. 15 Vergleich der Dosierungspräzision der Pumpen

Panomat[®]-Pumpe					
Flussrate (µl/h)	2	92	128	218	Mittelwert aller Proben
Gehalt Mittelwert (%)	99,04	100,45	100,55	99,84	99,97
Standardabweichung	± 2,47	± 2,17	± 3,85	± 4,08	± 2,6
Multifuse[®]-Pumpe					
Flussrate (µl/h)	100	4600	6400	10900	Mittelwert aller Proben
Gehalt Mittelwert (%)	98,21	100,25	99,55	100,36	99,59
Standardabweichung	± 3,13	± 3,04	± 6,65	± 3,70	± 3,3

Die Standardabweichung aller 72 Einzeldosierungen lag bei der Multifuse[®]-Pumpe bei einem Mittelwert von 3,3 %, während die Standardabweichungen bei der Panomat[®]-Pumpe mit einem Mittelwert von 2,6 % geringfügig besser war.

Ferner sollte ein Vergleich der Präzision der Pumpen bei praxisbezogenem Einsatz durchgeführt und die Stabilität des Wirkstoffes während des Infusionsprogramms ermittelt werden.

Die einzelnen Proben wurden mit Hilfe eines Fraktionssammlers in stündlichem Abstand gesammelt und der Hydrocortisonhemisuccinatgehalt mittels HPLC untersucht. Der Untersuchungszeitraum betrug für jede Pumpe drei Tage und wurde dreimal wiederholt. Die Durchführung erfolgte bei Raumtemperatur.

Aus Abbildung 69 und 70 geht hervor, dass die Mittelwerte der gefundenen Mengen an Hydrocortisonhemisuccinat über drei Tage stetig abfallen. Zur Verdeutlichung wurden Trendlinien eingefügt.

Bei der Multifuse[®] ist im Abgabeprofil ein Abfall der Hydrocortisonhemisuccinatmenge auf 85 % über die Zeit zu beobachten. Dieser deckt sich mit den Stabilitätsdaten der Hydrocortisonhemisuccinat-Lösung in der Verdünnung von 1 mg / 100 ml. Die konzentriertere Lösung, die bei der Panomat[®] verwendet wurde, zeigt im Abgabeprofil nur eine Abnahme auf 92 % nach drei Tagen.

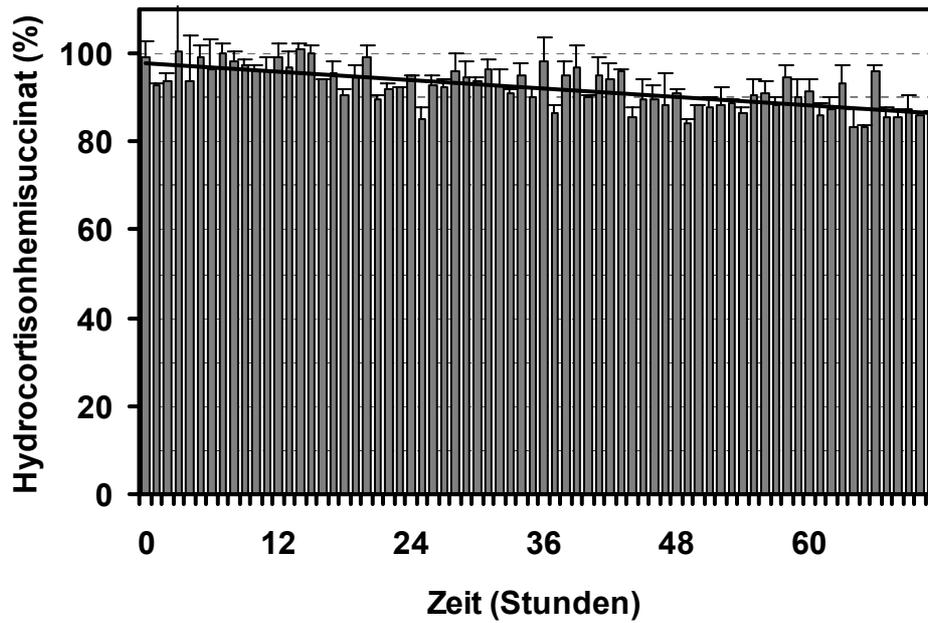


Abb. 69 Dosierungspräzision der Multifuse®-Pumpe

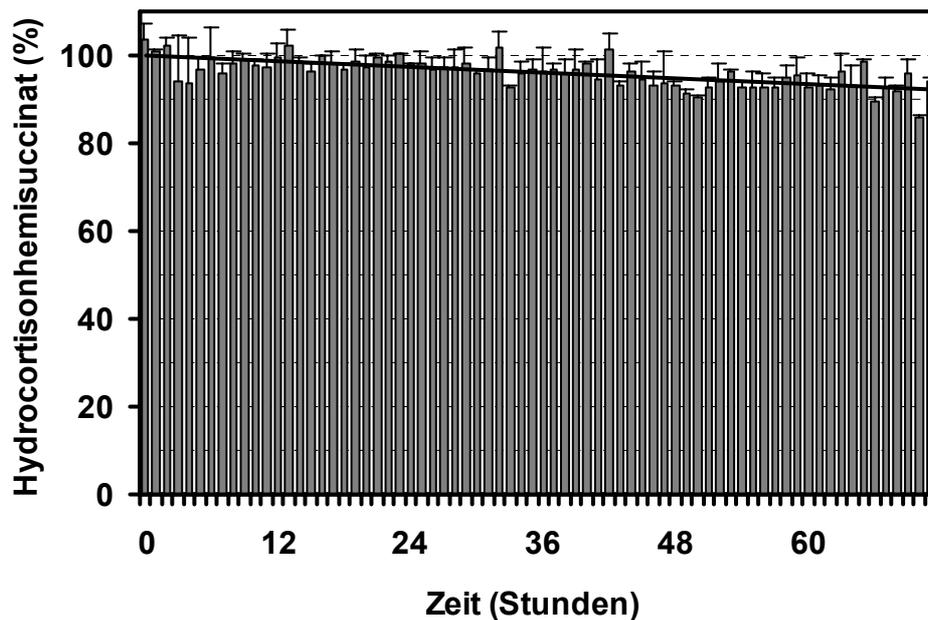


Abb. 70 Dosierungspräzision der Panomat®-Pumpe

6. Diskussion der Ergebnisse

Bei der Therapie der Kongenitalen Adrenalen Hyperplasie besteht Bedarf an einer chronopharmazeutisch genau definierten Arzneistoffzufuhr von Hydrocortison, um

Folgeschäden und Nebenwirkungen zu verhindern. Die vorliegenden Untersuchungen zeigten, dass sich tragbare elektronische Infusionspumpen dazu prinzipiell eignen.

Das kleinste Einzeldosierungsvolumen liegt bei der Kolbenpumpe bauartbedingt um den Faktor 100 niedriger. Dadurch können konzentriertere Lösungen eingesetzt werden.

Stabilität von Hydrocortisonhemisuccinat-Lösung

Die Befunde zeigten, dass für eine Anwendung der unverdünnten rekonstituierten Lösungen der handelsüblichen Trockenampullen eine ausreichende Stabilität des Esters für die Anwendungsdauer von drei Tagen besteht. Bei höherer Verdünnung war die Hydrolyse beschleunigt. Vergleichbare Stabilitätsbefunde zu anderen Hydrocortisonestern sind auch in der Literatur zu finden (174).

Da das Hydrocortison das eigentliche Wirkstoffmolekül darstellt, ist die Esterspaltung für die pharmakologische Wirkung jedoch praktisch unerheblich. Lediglich die Löslichkeit des abgespaltenen Hydrocortisons liegt mit 23 mg / 100 ml niedriger als die des Esters. Die Gefahr der Auskristallisation des Hydrocortisons besteht deshalb bei der unverdünnten Ampulle bei zunehmender Hydrolyse. Bei den Stabilitätsuntersuchungen konnte nach der fünftägigen Lagerung bei 32 °C jedoch keine Kristallisation im Durchlichtmikroskop festgestellt werden. Erklärt werden kann dies mit der Anwesenheit der weiteren Lösungsbestandteile, die offenbar eine Kristallisation verhindern. In der Produktinformation wird eine Lagerung der Lösung über drei Tage bei Raumtemperatur zugelassen. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit der Hydrolysegeschwindigkeit ist eine kühle Lagerung der Lösung zu bevorzugen.

Die in den beiden Pumpen verwendeten Kunststoffmaterialien Teflon, Silikon, PMMA, ABS, PET, PVC und DEHP zeigten sich als indifferent gegenüber der Hydrocortisonhemisuccinat-Lösung. Es konnte keine Interaktion mit Gehaltsverlust über den Anwendungszeitraum festgestellt werden.

Dosierungsgenauigkeit

Mehrere in der Literatur beschriebene Untersuchungen zur Dosierungsgenauigkeit von Infusionspumpen zeigten die sehr gute Präzision sowohl von Kolben- als auch

von peristaltischen Pumpen verschiedener anderer Hersteller (175, 176). Die vorliegenden Befunde zu den beiden Pumpen konnten diese Literaturangaben bestätigen. Die Kolbenpumpe wies mit einer Standardabweichung von 2,6 % eine geringere Abweichung vom Mittelwert auf als die peristaltische Pumpe mit 3,3 %. Der Einfluss der Flussrate war bei beiden Pumpen relativ klein, wobei für die Kolbenpumpe größere Abweichungen bei hoher Flussrate gefunden wurden. Die Mittelwerte der abgegebenen Lösungen lagen bei beiden Pumpen nahe an 100 %. Damit ist eine sehr gute Dosierungsgenauigkeiten bei beiden Pumpen gegeben.

Handhabung

Die kleinere Pumpe Panomat[®], die eine Weiterentwicklung der in der Insulintherapie bekannten H-Tron[®] Pumpe darstellt, schien für die Fragestellung als besonders gut geeignet. Sie ist leichter und kann aufgrund der um das 100-fache kleineren Dosierungseinzelschritte mit höher konzentrierten Lösungen befüllt werden. Diese Lösung hydrolysiert bei 20 °C innerhalb von 3 Anwendungstagen lediglich zu 8 %. Für eine Befüllung mit einem Dreitagesvorrat ist eine rekonstituierte Trockenampulle, die 100 mg Hydrocortison entspricht, ohne weitere Verdünnung ausreichend. Es muss lediglich die Lösung in die Reservoir-Ampulle der Pumpe aufgezogen werden.

Die größere Pumpe Multifuse[®] war für die vorliegende Aufgabenstellung ebenfalls geeignet, jedoch stellt der Verdünnungsschritt bei der Anwendung außerhalb der Klinik eine mögliche Fehlerquelle in Form eines Kontaminationsrisiko dar. Die höhere Hydrolyserate von 15 % bei stärkerer Verdünnung spielt für die Anwendung praktisch keine Rolle, entspricht aber nicht den pharmazeutischen Qualitätsanforderungen. Zur Stabilisierung der Lösung wären weitere Untersuchungen nötig. Weiterhin ist zu prüfen, ob eine Konservierung trotz des in den Infusionsschlauch eingebauten Sterilfilters notwendig ist. Von Vorteil war die Programmierung am PC, die anschließend auf die Pumpe übertragen werden konnte.

C. Experimenteller Teil

I. Tabletten

1. Materialien und Geräte

Hydrocortison, Fa. Synopharm GmbH, Barsbüttel

Aminophyllin, Fa. BASF, Ludwigshafen

Explotab[®], Fa. Merck, Darmstadt¹

Esma Spreng[®], Fa. Werner Schlüter, Hamburg¹

AcDiSol[®], Fa. Lehmann & Voss, Hamburg¹

Nymzel[®] ZSB 16, Fa. Nyma, Nijmegen, Niederlande¹

Nymzel[®] ZSX, Fa. Nyma, Nijmegen, Niederlande¹

Dicalciumphosphat, Fa. Parmentier, Frankfurt¹

Mikrokristalline Cellulose, Avicel[®] PH 101, Fa. Lehmann & Voss, Hamburg¹

Mannit, Fa. Merck, Darmstadt

Natriumchlorid, Fa. Merck, Darmstadt

Aerosil[®] 200, Fa. Degussa, Frankfurt

Magnesiumstearat, Fa. Caelo, Hilden

Polyvinylpyrrolidon, Kollidon[®] 25, Fa. BASF, Ludwigshafen¹

Gereinigtes Wasser, Ph. Eur. 1999

Ethanol, Fa. Merck, Darmstadt

Tablettenpresse, Exzenter EK0 mit Dehnungsmesssteifen, Fa. Korsch, Berlin

Presswerkzeug, Ø 8 mm, WR 12 mm, Fa. Pharmatechnik, München

Digitalanzeiger, DA 24, Fa. Hottinger Baldwin Messtechnik, Darmstadt

Recorder Modell 302, Fa. W + W Electronic, Basel, Schweiz

Tablettenzerfallstester PTZ 3E, Fa. Pharmatest, Hainburg

Friabilator TAP, Fa. Erweka, Frankfurt

Bruchfestigkeitstester TBH 28, Fa. Erweka, Frankfurt

Turbulamischer, T2C, Fa. WAB, Bachhofen, Schweiz

Frewitt[®] Sieb, 0,8 mm, Fa. Erweka, Frankfurt

Diosnamischer, Fa. Dierks & Söhne, Osnabrück

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

1. 1. Herstellung der Tabletten mit Hydrocortison

Es wurden jeweils 250 g der einzelnen Rezepturen hergestellt. Wurden Sprengmittel verarbeitet, so wurde der entsprechende Anteil an Mannit und Mikrokristalliner Cellulose (MCC) verringert. Die Bestandteile der inneren Phase wurden im Turbula[®] Mischer 10 Minuten gemischt, mit Ethanol 50 % granuliert und bei 40 °C 12 Stunden getrocknet. Nach Zugabe der äußeren Phase wurden mit der Exzenterpresse Tabletten mit einem Sollgewicht von 250 mg gepresst. Der Pressdruck betrug etwa 12 kN. Die Härte wurde als Mittelwert aus 10 Tabletten bestimmt. Die Gleichförmigkeit der Masse entsprach den Anforderungen des Ph. Eur.

Tab. 16 Grundrezeptur zu Hydrocortisontabletten

Innere Phase	Wirkstoff	Hydrocortison	4,0 %
	Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon	1,5 %
	Füllstoff	MCC / Mannit zu gleichen Teilen	92,0 %
	Sprengmittel	Verschiedene	
Äußere Phase	Schmiermittel	Magnesiumstearat	2,0 %
	Fließregulierung	Hochdisperses Siliziumdioxid	0,5 %

Tab. 17 Rezepturen zur Sprengmitteluntersuchung von Hydrocortisontabletten

Sprengmittel	Menge (%)	Härte (N)
Explotab [®] (Natriumcarboxymethylstärke)	0 / 2,5 / 5 / 7,5 / 10 / 12,5 / 15 / 17,5 / 20	88 / 93 / 103 / 96 / 101 / 89 / 94 / 95 / 99
ECG [®] 505 (Calciumcarboxymethylstärke)	5 / 10	91 / 90
Nymcel [®] ZSB 16 (Natriumcarboxymethylcellulose, höher substituiert)	5 / 10	88 / 99
Nymcel [®] ZSX (Natriumcarboxymethylcellulose, voll unlöslich)	5 / 10	90 / 89
AcDiSol [®] (Natriumcarboxymethylcellulose)	5 / 10	92 / 93
EsmaSpreng [®] (Formaldehycasein)	5 / 10	89 / 74
Explotab [®] / Natriumchlorid	10 / 20	102
Natriumchlorid	20	100

Für den Filmüberzug wurden verschieden gefärbte Tabletten mit steigenden Explotab[®] Mengen mit Aquacoat[®], 10 % HPMC K4M und 30 % TEC Überzogen und bei 60 °C über 24 Stunden getempert.

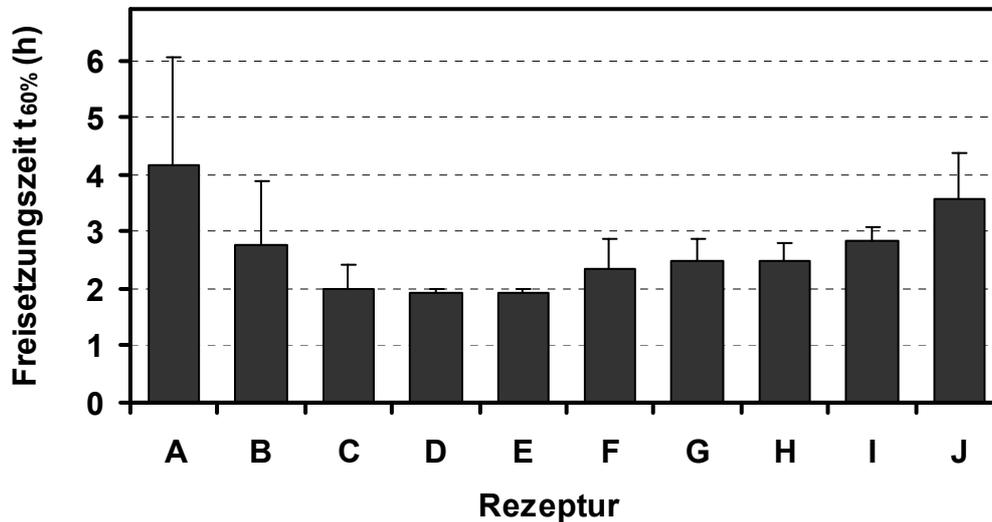


Abb. 71 Freisetzungzeit $t_{60\%}$ von Hydrocortison aus Tabletten mit Filmüberzügen aus Ethylcellulose mit 70 μm Schichtdicke in Abhängigkeit von der Konzentration an Explotab[®]

Explotab [®]	A 0 %	B 2,5 %	C 5 %	D 7,5 %
	E 10 %	F 12,5 %	G 15 %	H 17,5 %
	I 20 %	J 10 % Explotab [®] und 20 % NaCl		

1. 2. Herstellung der Tabletten mit Aminophyllin

Verschiedene Rezepturen zur Bestimmung der optimalen Rezeptur wurden in Ansatzgrößen von 250 g durch Mischen der inneren Phase im Turbula[®] Mischer und Granulierung mit Ethanol mit anschließendem Sieben durch ein 710 μm Handsieb hergestellt. Die Granulate wurden bei 20 °C über 12 Stunden getrocknet und nach Zumischen der äußeren Phase zu Tabletten mit einem Sollgewicht von 250 mg verpresst. Es wurde mit dem Maximaldruck, bei dem die Tabletten beim Auswurf intakt blieben, gepresst, der je nach Rezeptur zwischen 9 und 15 kN lag. Geprüft wurde die Härte von 10 Tabletten, die Gleichförmigkeit der Masse und die Freisetzungzeit $t_{60\%}$ in gereinigtem Wasser.

Tab. 18 Grundrezeptur zu Aminophyllintabletten

Innere Phase	Wirkstoff	Aminophyllin	50,0 %
	Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon 25	47,5 %
	Füllstoff	MCC / Mannit / Dicalciumphosphat	
	Sprenghmittel	Natriumcarboxymethylstärke	
Äußere Phase	Schmiermittel	Magnesiumstearat	2,0 %
	Fließregulierung	Hochdisperses Siliziumdioxid	0,5 %

Tab. 19 Rezepturen zur Füllmitteluntersuchung mit Aminophyllin

Aminophyllin Aerosil[®], Magnesiumstearat	Mannit	Dicalcium- phosphat	MCC	PVP 25	Explotab[®]
52,5 %	36 %			1,5 %	10 %
52,5 %	27%		9 %	1,5 %	10 %
52,5 %	18%		18 %	1,5 %	10 %
52,5 %		36 %		1,5 %	10 %
52,5 %		27 %	9 %	1,5 %	10 %
52,5 %		18 %	18 %	1,5 %	10 %
52,5 %	38,5 %			1,5 %	7,5 %
52,5 %	31 %			1,5 %	15 %
52,5 %	35 %			2,5 %	10 %

1. 2. 1. Tabletten für die Überzüge

Als optimierte Rezepturen dienten die folgenden, die in größeren Mengen hergestellt wurden.

Tab. 20 Optimierte Rezepturen für die Kerne

	Aminophyllin	Anteil	Hydrocortison	Anteil
Wirkstoff	Aminophyllin	50 %	Hydrocortison	4 %
Sprengmittel	Explotab [®]	10 %	Explotab [®]	10 %
Füllstoff	Mannit	35 %	Mannit	46 %
			MCC	46 %
Schmiermittel	Magnesiumstearat	2 %	Magnesiumstearat	2 %
Fließregulierung	Aerosil [®] 200	0,5 %	Aerosil [®] 200	0,5 %
Bindemittel	Kollidon [®] 25	2,5 %	Kollidon [®] 25	1,5 %
Granulierlösungsmittel	Ethanol 100 %		Ethanol 50 %	
Solltablettengewicht	250 mg		250 mg	

Die Ansatzgrößen betragen jeweils 5 kg. Die Wirkstoffe, Füllstoffe und Bindemittel wurden im Diosna-Schnellmischer 10 Minuten gemischt, die Granulierflüssigkeiten zugegeben und weitere 5 Minuten granuliert.

Mit dem Frewitt[®] Sieb 0,8 mm wurden die Granulatmasse gesiebt und bei Hydrocortison bei 40 °C und Aminophyllin bei 20 °C in Horden über 12 Stunden getrocknet.

Zu den Granulaten wurden das Schmiermittel und Fließregulierungsmittel in einer Tonne untergemischt.

Mit der Exzenterpresse wurde mit einem durchschnittliche Pressdruck von 12 kN und Geschwindigkeit von 1700 Stück pro Stunde gepresst.

Die Tabletten wurden auf Zerfallszeit, Freisetzungzeit $t_{60\%}$, Bruchfestigkeit, Abrieb, Gleichförmigkeit der Masse und Gleichförmigkeit des Gehaltes mit HPLC untersucht. Des weiteren wurde der Durchmesser und die Höhe der Tabletten ermittelt.

Tab. 21 Prüfergebnisse der Tabletten

	Hydrocortison	Aminophyllin
Bruchfestigkeit	98 ± 8 N	108 ± 10 N
Abrieb	0,21 %	0,43 %
Durchschnittsmasse	251,8 ± 1,7 mg	252,3 ± 1,8 mg
Durchschnittsgehalt	10,1 ± 0,36 mg	126,1 ± 4,5 mg
Tablettendurchmesser	8,01 mm	8,01 mm
Tablettenhöhe	4,98 ± 0,1 mm	5,02 ± 0,1 mm
Freisetzungszeit $t_{60\%}$	6,1 Minuten	9,2 Minuten
Zerfallszeit	0,6 Minuten	0,8 Minuten

II. Pellets

1. Materialien und Geräte

Mannit, Fa. Merck, Darmstadt

Mikrokristalline Cellulose, Avicel[®] PH 101, Fa. Lehmann & Voss, Hamburg¹

Hydrocortison, Fa. Synopharm GmbH, Barsbüttel

Explotab[®], Fa. Merck, Darmstadt¹

Polyvinylpyrrolidon, Kollidon[®] 25, Fa. BASF, Ludwigshafen¹

Gereinigtes Wasser, Ph. Eur. 1999

Kenwood Chef Mixer, mit K-Rührer, Metallschüssel, Plexiglasdeckel, Fa. Kenwood, Ltd.

NICA E 140 Extruder mit 1,0 x 1,0 mm gestanzter Lochscheibe, Fa. Niro-Fielder, Hampshire, UK

Caleva Sponizer, 23 inch., Cross-hatch Drehscheibe, Fa. Caleva, Dorset, UK

Digitalthermometer THT 650, Fa. Voltcraft/Conrad Elektronik, München

Vibrierender Siebturm, Retac 3D, Fa. Retsch, Haan

Analysensiebe 630, 710, 800, 900, 1000, 1120, 1250, 1400, 2000 µm, Fa. Retsch, Haan

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

2. Herstellung

2.1. Granulierung

Die Pulverbestandteile wurden im Kenwood Chef Mixer 10 Minuten gemischt. Die Ansatzgröße betrug für die Sprengmitteluntersuchung, bei der die Sprengmittelmenge zwischen 0 %, 7,5 %, 10 %, 12,5 % und 15 % verändert wurde, 250 g. Ersatzweise wurde die Menge an Mannit und MCC erhöht. Zur Granulierung wurde gereinigtes Wasser in verschiedenen Mengen zugegeben, bis eine extrudierbare Masse entstand.

Tab. 22 Optimierte Zusammensetzung für Pellets

Wirkstoff	Hydrocortison	5,0 %
Bindemittel	Polyvinylpyrrolidon	1,5 %
Füllstoff	MCC	41,75 %
	Mannit	41,75 %
Sprengmittel	Explotab [®]	10,0 %
Granulierflüssigkeit	Wasser	55 %

Für die Pellets wurde zum Überziehen jeweils ein 500 g Ansatz hergestellt. Bei der optimierten Rezeptur mit den höchsten Pelletausbeuten wurden 275 g Wasser für 500 g Pulver verwendet.

2.2. Extrusion

Die Granulatmasse wurde durch den Lochmantelextruder mit Umdrehungsgeschwindigkeiten von 50 U/min für den Födereinsatz und 50 U/min für den Presseinsatz extrudiert.

2.3. Sphäronisation

Die Extrudate wurden im Sphäronizer für 2 Minuten bei 1000 U/min bearbeitet und nach 12 Stunden Hordentrocknung mit Analysensieben klassiert. Die Ausbeute an Pellets größer 0,8 mm und kleiner 1,25 mm, die später weiterverarbeitet wurden, betrug im Idealfall bei optimierter Wassermenge 90 %.

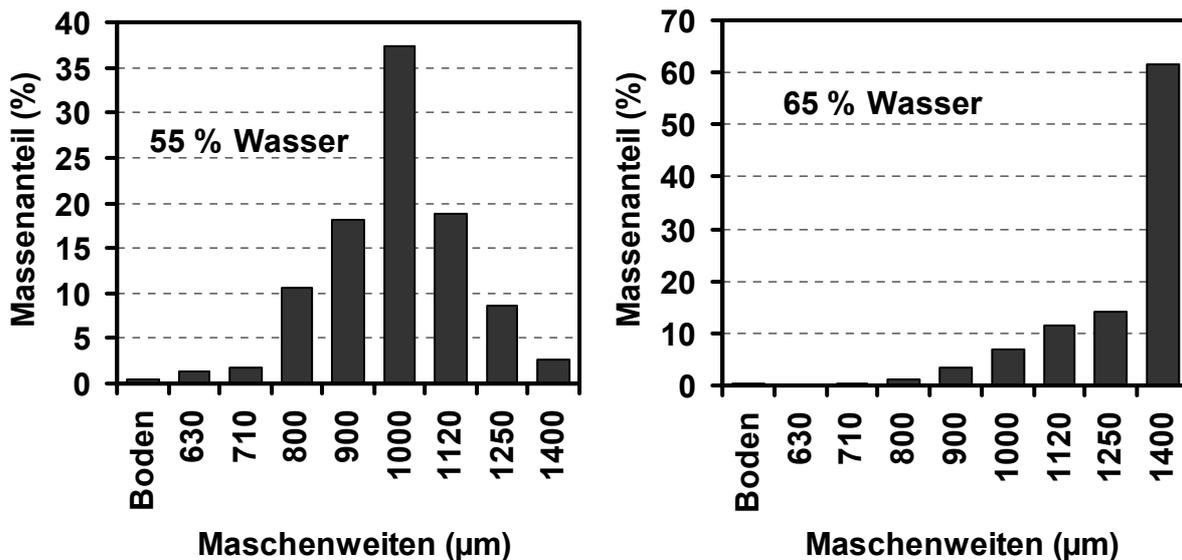


Abb. 72 Korngrößenverteilung der Hydrocortisonpellets

III. Überzüge

1. Geräte

Laborwirbelschichtgerät, STREA 1, Fa. Aeromatik, Muttenz, Schweiz

Überzugskammer Edelstahl, Fa. Aeromatik, Muttenz, Schweiz

Schlauchquetschpumpe, IK 12, Fa. Ismatec, Zürich

Ultra-Turrax, Typ 18-10, T25, Dispergierwerkzeug S25N-18G, Fa. Janke & Kunkel, Staufen

Magnetrührer KMO 2, Fa. Janke & Kunkel, Staufen

Rührmotor, RZR 2000 Digital, Typ 741.00, Fa. Heidolph, Kelheim/Donau

Propeller-Rührer aus Edelstahl, Sonderanfertigung

pH-Meter CG505, Fa. Schott, Hofheim

2. Durchführung

Die Tabletten oder Pellets wurden jeweils zu 200 g im Wirbelschichtgerät vorgewärmt und dann die berechnete Überzugsdispersion oder Lösung kontinuierlich aufgesprüht. Dabei wurde die Sprühdrate angepasst, so dass sich die gewünschte Gut-

betttemperatur einstellte. Die Geräteparameter sind in der folgenden Tabelle für die verschiedenen Überzüge zusammengestellt.

Tab. 23 Geräteparameter bei der Herstellung der Überzüge

Polymer	Eudragit® S100	HPMC	Ethocel®	Aqua-coat®	Cellulose-acetat	Eudragit® RS	Eudragit® NE
Vorwärmen	5 min, 40 °C	5 min, 80 °C	5 min, 40 °C	5 min, 60 °C	5 min, 60 °C	5 min, 50 °C	5 min, 25 °C
Zulufttemperatur	45 °C	80 °C	40 °C	60 °C	60 C	50 °C	30 °C
Gutbetttemperatur	30 °C	40 °C	30 °C	40 °C	40 C	30 °C	20 °C
Luftmenge	150 m ³	300 m ³	150 m ³				
Druckluft (bar)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Sprührate	6 g/min	2 g/min	5 g/min	5 g/min	4 g/min	5 g/min	5 g/min
Thermische Nachbehandlung	60 °C, 24 h		60 °C, 24 h				

Nach dem Überzugsprozess wurden die Tabletten thermisch nachbehandelt, der Wirkstoffgehalt von 10 Tabletten mittels HPLC bestimmt und 20 Tabletten gewogen. Durch Differenzbildung wurde die Auftragsmenge bestimmt. Die Standardabweichung lag zwischen 0,5 und 1,5 %.

3. Magensaftresistente Überzüge

3. 1. Materialien

Eudragit® S 100, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt¹

Glycerolmonostearat (GMS), Tegin® M, Fa. Goldschmidt, Essen¹

Triethylcitrat (TEC), Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Ammoniak 25%, Fa. Merck, Darmstadt

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

3. 2. Durchführung

GMS wurde mit einer kleinen Wassermenge erwärmt und mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. Das Polymer Eudragit® S 100 wurde in der restlichen Wassermenge suspendiert und mit Ammoniaklösung auf pH 6,4 unter Rühren eingestellt. Hinzu wurde die erkaltete GMS Emulsion und das TEC gegeben.

Tab. 24 Zusammensetzung der magensaftresistenten Filme

Polymer	Eudragit® S100	14%
Trennmittel	GMS	3 %
Weichmacher	TEC	50 %
Neutralisator	Ammoniak	3,5 %, pH 6,4
Dispersionsmittel	Gereinigtes Wasser	75,1 %

Der Weichmacher- und Trennmittelanteil sind keine absoluten Anteile, sondern beziehen sich auf den Polymerfeststoffanteil.

4. Überzüge aus HPMC

4. 1. Materialien

HPMC Methocel® K100, Fa. Colorcon, Königswinter¹
 HPMC Methocel® K4M, Fa. Colorcon, Königswinter¹
 HPMC Methocel® K15M, Fa. Colorcon, Königswinter¹
 HPMC Methocel® K100M, Fa. Colorcon, Königswinter¹
 Tegin® M, Fa. Goldschmidt, Essen¹
 Loxiol® VPG 1206, Fa. Neybar & Co., Loxstedt¹
 Cutina® HR, Fa. Henkel, Düsseldorf¹
 Lanette® 14, Fa. Henkel, Düsseldorf¹
 Lorol® C18, Fa. Henkel, Düsseldorf¹

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

4. 2. Durchführung

Die HPMC wurde in zwei Drittel der Wassermenge eingerührt und mit dem Ultra-Turrax homogenisiert. Wurden lipophile Bestandteile mitverarbeitet, so wurden diese in einem Teil des Wassers solange erhitzt bis sie schmolzen und mit der restlichen HPMC-Lösung gemischt. Unter Rühren und erneutem Homogenisieren mit dem Ultra-Turrax wurden beiden Ansätze miteinander vereinigt.

Tab. 25 Zusammensetzung der Überzüge mit HPMC

Methocel®				Tegin® M	Loxiol® VPG 1206	Cutina® HR	Lanette® 14	Lorol® C18	Gereinigtes Wasser
K100	K4M	K15M	K100M						
3 %									97 %
	1,25 %								98,75%
		1 %							99 %
			0,7 %						99,3 %
	1,25 %			0,31 %					98,4 %
	1,25 %			0,5 %					98,25 %
	1,25 %						0,5 %		98,25 %
	1,25 %						0,75 %		98 %
	1,25 %							0,5 %	98,25 %
			0,7 %	0,07 %					99,23 %
			0,7 %	0,175 %					99,13 %
			0,7 %		0,175 %				99,13 %
			0,7 %			0,175 %			99,13 %

4. 3. Viskositätsmessungen

4. 3. 1. Geräte

Rotationsviskosimeter DV II +, Brookfield, Fa. Merck, Darmstadt

4. 3. 2. Durchführung

Die Viskositäten von 0,5 %iger HPMC K100M Lösung wurde mit einem Rotationsviskosimeter in Abhängigkeit der Ethanol-Konzentration bestimmt. Ferner wurde die

Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur der Lösung bestimmt.

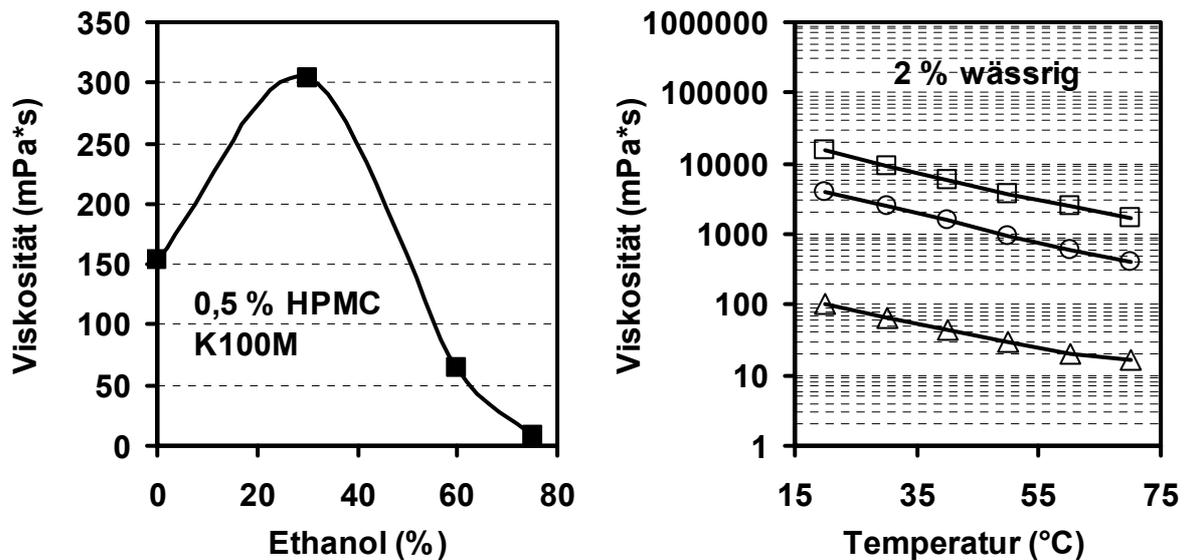


Abb. 73 Viskosität einer 0,5 %igen HPMC K100M-Lösung in Abhängigkeit von der Ethanolkonzentration sowie Viskosität einer 2 %igen Lösung verschiedener HPMC-Typen in Abhängigkeit von der Temperatur

—■— 0,5 % HPMC K100M

—□— 2 % HPMC K15M

—○— 2 % HPMC K4M

—△— 2 % HPMC K100

5. Überzüge aus Ethylcellulose

5. 1. Materialien

Ethocel® Premium 20, Fa. DOW, Frankfurt¹

Ethylcellulosedispersion, Aquacoat® ECD 30, Fa. Lehmann & Voss, Hamburg¹

Triethylcitrat (TEC), Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Acetyltributylcitrat (ATBC), Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Polyethylenglykol 10.000 (PEG), Fa. Hoechst, Frankfurt¹

HPMC Methocel® K4M, Fa. Colorcon, Königswinter¹

Dichlormethan (DCM), Fa. Merck, Darmstadt

Ethanol, Fa. Merck, Darmstadt

Talkum, Fa. Erbslöh, Krefeld¹

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

5.2. Durchführung

Für organische Filmlösungen wurde Ethocel® in Dichlormethan/Ethanol 9/1 zusammen mit dem Weichmacher gelöst.

Die wässrigen Dispersionen wurden mit Wasser verdünnt und der Weichmacher über 24 Stunden eingerührt. Bei Verwendung von Talkum wurde dieser in Wasser homogenisiert und zur Dispersion gegeben.

Bei Verwendung von HPMS wurde diese als 1 prozentige Lösung zugegeben.

Tab. 26 Zusammensetzung der verwendeten Überzugszubereitungen

Ethocel®	Aquacoat®	HPMC K4M	PEG 10.000	TEC	ATBC	DCM/Ethanol 9/1	Gereinigtes Wasser
14 %					25 %	82,5 %	
	14 %				25 %		82,5 %
	6 %	0,54 %		30 %			91,7 %
	6 %		0,54 %	30 %			91,7 %
	6 %	1,98 %		30 %			90,22%
	6 %	0,54 %		30 %			91,7 %
	6 %	0,3 %		30 %			91,9 %
	6 %	0,18 %		30 %			92,02 %
	6 %	0,12 %		30 %			92,06 %

6. Überzüge aus Celluloseacetat

6.1. Materialien

Celluloseacetat, CA398-10NF, Fa. Parmentier, Frankfurt¹

Triethylcitrat, Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Natriumlaurylsulfat, Fa. Fluka, Neu-Ulm

HPMC Methocel® K4M, Fa. Colorcon, Königswinter¹

Talkum, Fa. Erbslöh, Krefeld¹

Dichlormethan, DCM, Fa. Merck, Darmstadt

Isopropanol, Fa. Merck, Darmstadt

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

6. 2. Durchführung

Die organischen Filmlösungen wurden durch Lösen des Celluloseacetat Pulvers in Dichlormethan/Isopropanol 9/1 hergestellt und anschließend Talkum und TEC untergerührt.

Die wässrige Dispersion wurde durch Emulgieren von 300 g Celluloseacetat in 3000 ml DCM/Methanol 9/1 Mischung in 1000 ml mit 15 g SDS mit dem Ultra-Turrax und anschließender Hochdruckhomogenisation im Nanojet[®] mit 5 Homogenisationszyklen und Spalteinstellung von 93 hergestellt.

Der Gehalt an Celluloseacetat wurde durch Wasserzugabe auf 10 % eingestellt und die Dispersion bei 4 °C gelagert.

Tab. 27 Zusammensetzung der verwendeten Überzugszubereitungen

Celluloseacetat	Celluloseacetat als Dispersion	HPMC K4M	TEC	Talkum	DCM/Isopropanol 9/1	Gereinigtes Wasser
14 %			5,6 %	2,8 %	77,6 %	
14 %			5,6 %		80,4 %	
14 %			7 % %	2,8 %	76,2 %	
14 %			8,4 %	2,8 %	74,8 %	
	14 %	1,4 %	16,8 %			67,8 %

6. 3. Beurteilung der wässrigen Dispersion

6. 3. 1. Geräte

Viereckkunststoffküvetten 1x1 cm, Fa. Rose GmbH, Trier

Autosizer Software Automeasure Version 5.0, Fa. Malvern, Malvern, England

Autosizer IIC mit 64 Kanal-Korrelator, Fa. Malvern, Malvern, England

6. 3. 2. Durchführung

Die Kalibrierung wurde mittels monodisperser Eichlatices durchgeführt.

Nach Verdünnung der Celluloseacetatdispersionen mit partikelfreiem Wasser wurde der mittlere Durchmesser (z-average) und die Polydispersität bestimmt.

Einstellungen:

Blendenweite:	150
Küvettemperatur:	20 °C
Brechungsindex:	1,333
Viskosität:	1,002 cp
Anzahl der Messungen:	3 Wiederholungen
Zählrate:	etwa 40 kCounts/min, erreicht durch Verdünnung

6. 3. 3. Stabilität

Der pH-Werte betrug nach Herstellung 5,5 und änderte sich nach Lagerung bei 4 °C über 12 Wochen nicht.

7. Überzüge aus Eudragit® RS**7. 1. Materialien**

Eudragit® RS 30 D, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt¹

HPMC Methocel® K4M, Fa. Colorcon, Königswinter¹

Triethylcitrat, Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Acetyltributylcitrat, Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

7. 2. Durchführung

Die Überzugsdispersion wurde mit Wasser verdünnt und der Weichmacher zugesetzt und 1 Stunde bis zur Verwendung gerührt. HPMC wurde als 1 prozentige Lösung zugesetzt.

Tab. 28 Zusammensetzung der verwendeten Überzugszubereitungen

Eudragit® RS	HPMC K4M	TEC	ATBC	Gereinigtes Wasser
14 %			2,8 %	83,2 %
14 %	1,4 %		2,8 %	81,8 %
14 %	1,4 %	2,8 %		81,8 %

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

8. Überzüge aus Eudragit® NE

8.1. Materialien

Eudragit® NE 30 D, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt¹

Polyethylenglykol 10.000, Fa. Hoechst, Frankfurt¹

Polyethylenglykol 20.000, Fa. Hoechst, Frankfurt¹

HPMC Methocel® K4M, Fa. Colorcon, Königswinter¹

Talkum, Fa. Erbslöh, Krefeld¹

8.2. Durchführung

Die Filmdispersion wurde mit Wasser verdünnt. In die 1 %ige HPMC-Lösung wurde Talkum eingearbeitet. Die Filmdispersion wurde mit der HPMC Lösung gemischt.

Tab. 29 Zusammensetzung der verwendeten Überzugszubereitungen

Eudragit® NE	Talkum	HPMC K4M	PEG 20.000	Gereinigtes Wasser
14 %		1,4 %		84,6 %
14 %	2,8%	1,4 %		87,8 %
14 %	7 %	1,4 %		777,6 %
14 %	1,4 %	1,4 %		83,2 %
14 %	1,4 %		1,4 %	83,2 %

IV. Untersuchungen

1. Bestimmung der Teilchengröße der Substanzen

1.1. Geräte und Materialien

Durchlichtmikroskop Typ Labophot, Fa. Robra, Taufkirchen

Videokamera HV-C20, Fa. Hitachi, Japan

Bildanalysesoftware Lucia G, Fa. Nikon, Düsseldorf

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

1. 2. Durchführung

Jeweils etwa 1-2 mg des Hydrocortisons beziehungsweise Aminophyllins wurden auf einem Objektträger verteilt und im Durchlichtmikroskop mit Teilchengrößenauswertungssoftware der Äquivalenzdurchmesser von 150-200 Teilchen ausgewertet.

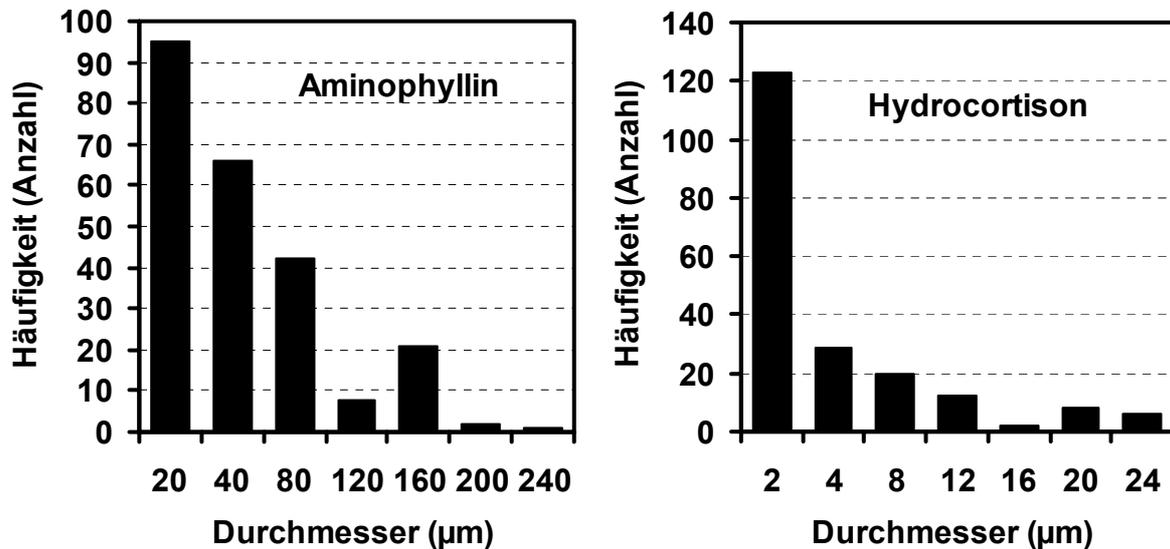


Abb. 74 Häufigkeitsverteilung der Teilchengrößen des verwendeten Aminophyllins und des Hydrocortisons

2. Lagerstabilitätsuntersuchungen

2. 1. Geräte und Materialien

Umlufttrockenschrank, Fa. Memmert, Schwabach

Hygroskop BT, Spezialfühler Typ H, Fa. Rotronic, Zürich, Schweiz

Calciumchlorid-Dihydrat, Fa. Fluka, Neu-Ulm

PhylloTemp[®] retard, Fa. Mundipharma, Limburg¹

¹ Der Firma danke ich für die Überlassung des Versuchsmusters.

2. 2. Durchführung

Langzeitstabilität

Die überzogenen Tabletten wurden nach Herstellung in zwei Teilen in Braunglasflaschen abgefüllt. Sie wurden entweder bei 20 °C oder 30 °C in Umlufttrockenschränken bei Luftfeuchtigkeiten zwischen 40 - 60 % relativer Feuchte gelagert.

Verfärbungsuntersuchung bei Aminophyllin

Unüberzogene Aminophyllintabletten wurden bei 60°C und in einem Hygrostaten bei 20 °C und 70 % relativer Feuchte gelagert. Die Einstellung der Feuchte erfolgte mit Calciumchlorid. Die Kontrolltabletten wurden trocken bei 20 °C gelagert.

Tab. 30 Befunde der Untersuchung der Verfärbungen

Testsubstanz auf Tablette	Befund			
	Selbst hergestellte Tablette		Fertigarzneimittel	
	20 °C	60 °C	20 °C	60 °C
Kontrolle	-	-	-	-
Wasser	-	++	+	++
HPMC K4M 1 %ig wässrig	-	++	-	+
Aquacoat® ECD	-	++	-	++
Eudragit® RS	-	++	-	++
Eudragit® NE	-	+	-	+
Celluloseacetat Dispersion	-	++	-	++
70 % rel. Feuchte, 20 °C, über 14 Tage gelagert	++		++	

- keine Gelbfärbung
- + leichte Gelbfärbung
- ++ starke Gelbfärbung

3. Bestimmung des Wassergehaltes

3. 1. Geräte und Materialien

Petrischalen, Glas, Durchmesser 8 cm

Teflonfolie, Stärke 1 mm

Dosimat E535 mit 10 ml Bürette, Karl-Fischer Automat 633 mit Pumpeinheit, Fa. Metrohm, Filderstadt

Eudragit[®] S 100, Fa. Röhm Pharma, Darmstadt¹

Glycerolmonostearat, Tegin[®] M, Fa. Goldschmidt, Essen²

Triethylcitrat, Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden²

Ammoniak 25%, Fa. Merck, Darmstadt

Hydranal Titrant, 5NH, Hydranal Solvent, Fa. Riedel-de Haen, Seelze

Methanol p.a., Fa. Merck, Darmstadt

3. 2. Durchführung

Die in mit Teflonfolie beschichteten Petrischalen ausgegossenen Filme aus Eudragit[®] S100 und 50 % TEC und 3 % GMS wurden getrocknet unter 20 °C, 30 °C oder 60 °C gelagert. Hydranal Solvent und Methanol wurden vorgelegt und durch Titration von jeweils 10-25 µm Wasser wurde der Titrant kalibriert. Die gelagerten Filme wurden gewogen und in Hydranal Solvent und Methanol gelöst und mit der Karl-Fischer-Apparatur titriert.

Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt. Die Standardabweichung betrug etwa 1 %.

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

4. Infrarotspektroskopie

4. 1. Geräte und Materialien

FT-Infrarotspektrometer Paragon 1000, Fa. Perkin Elmer, Überlingen

Hydraulische Presse, Fa. Perkin Elmer, Überlingen

Kaliumbromid zur IR Spektroskopie, Fa. Merck, Darmstadt

Triethylcitrat, Fa. Pfizer Chemie, Wiesbaden¹

Polyethylenglykol 10.000, Fa. Hoechst, Frankfurt¹

4. 2. Durchführung

Von Triethylcitrat und Polyethylenglykol wurden 1-3 mg mit 100 mg KBr in einem Achatmörser intensiv verrieben und aus dieser Mischung ein Pressling hergestellt und Vergleichsspektren aufgenommen.

Die von den Tablettenoberflächen entfernte Flüssigkeit wurde ebenso untersucht.

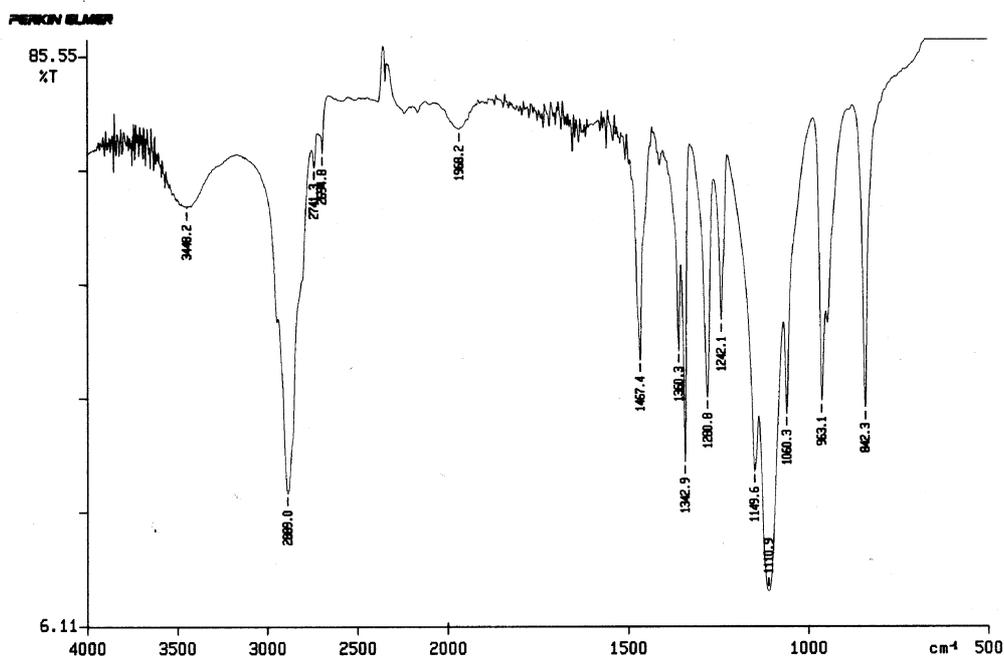


Abb. 75 IR Spektrum von PEG 10.000

¹ Den Firmen danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

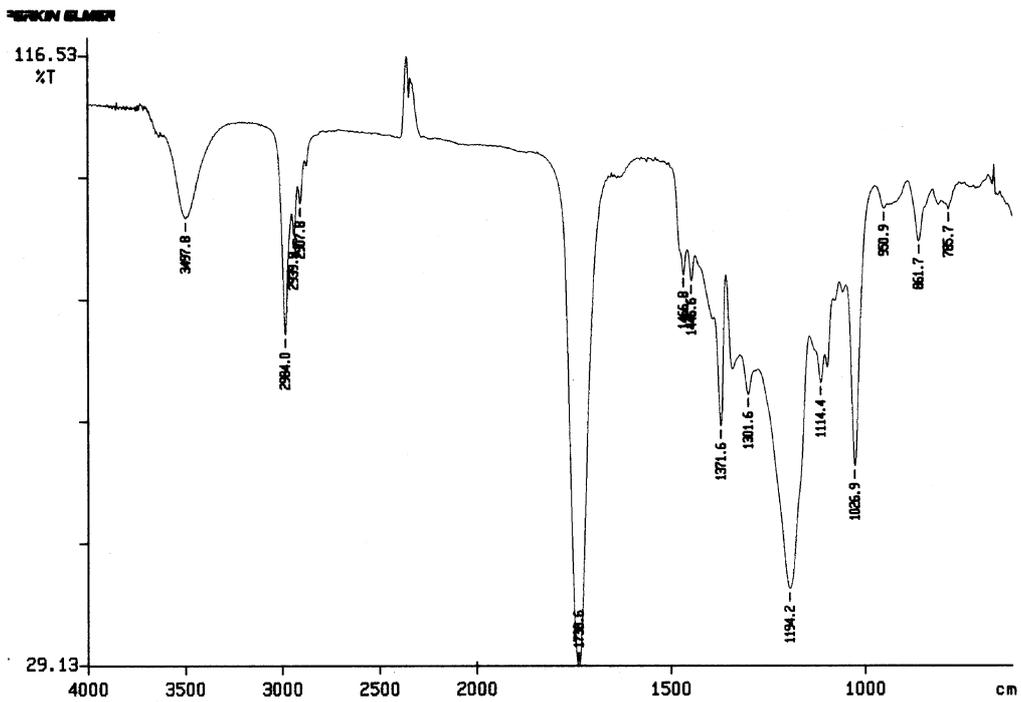


Abb. 76 IR Spektrum von Triethylcitrat

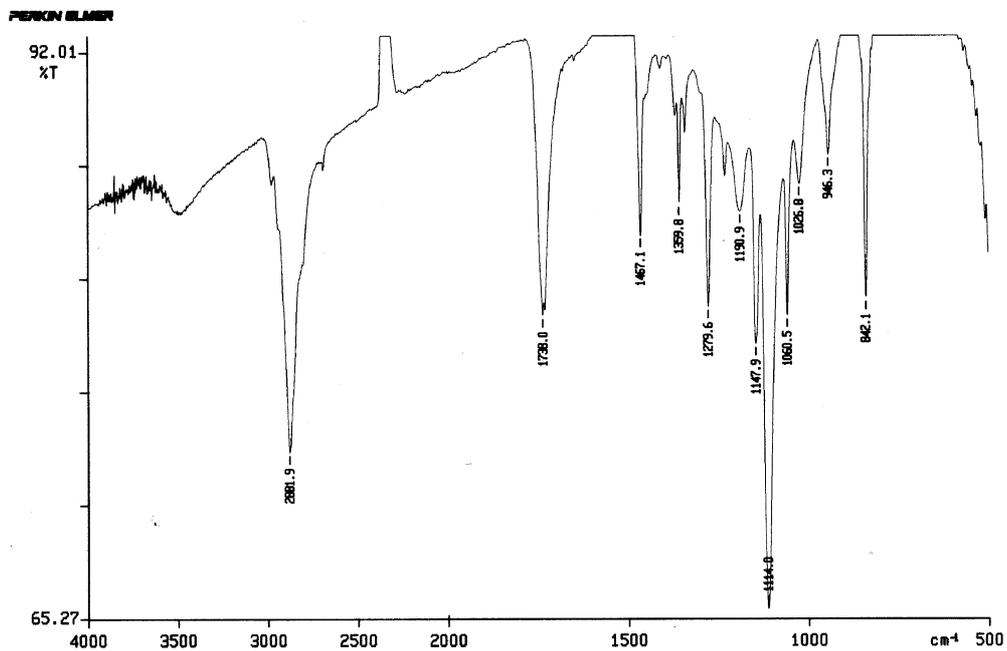


Abb. 77 IR Spektrum der Flüssigkeit auf der Tablettenoberfläche

5. Bestimmung der Schichtdicke

5. 1. Geräte

Auflichtmikroskop SMZ-2T, Fa. Nikon, Düsseldorf

Videokamera HV-C20, Fa. Hitachi, Japan

Bildanalysesoftware Lucia G, Fa. Nikon, Düsseldorf

5. 2. Durchführung

Die Tabletten wurden in der Mitte auseinandergeschnitten und im Aufrichtmikroskop untersucht. Nach Kalibrierung der Analysesoftware konnte die Schichtdicke vermessen werden.



Abb. 78 Schnittbild zur Bestimmung der Schichtdicke

6. Untersuchung der Freisetzung

6. 1. Geräte und Materialien

Automatisierte Freisetzungsapparatur:

6 fach Freisetzungsapparatur, Fa. Pharmatest, Heiburg

Schlauchquetschpumpe IP 12, Fa. Ismatec, Zürich, Schweiz

UV/VIS Spektralphotometer UV 1202 mit steuerbarer Küvettenhalterung, Fa. Shimadzu, Duisburg

Durchflussküvetten Quarzglas, 1 cm, \varnothing 1,5 mm, Fa. Hellma, München

Schlauchmaterial aus Tygon, Fa. Ismatec, Zürich, Schweiz

Teflonfritten, Fa. Wagner & Munz, München

Steuerungssoftware, Eigenprogrammierung¹

Salzsäure, 0,1 N, Trinatriumphosphat, Dinatriumphosphat, Fa. Merck, Darmstadt

6. 2. Durchführung

Es wurden jeweils sechs Tabletten geprüft. Die Medien waren temperiert auf 37 °C. Die Messwertbestimmung erfolgte alle 10 Minuten. Das Freisetzungsmedium wurde in einem geschlossenen Schlauchsystem aus den Freisetzungsgefäßen durch Durchflussküvetten gepumpt und im Photometer vermessen. Eine Computersteuerung ermöglichte die Aufnahme der gemessenen Absorptionen zu einstellbaren Zeitpunkten.

6. 2. 1. Freisetzungsmedien

Für vergleichende Untersuchungen nach USP XXIV wurde für Hydrocortison 500 ml gereinigtes Wasser und für Aminophyllin 900 ml verwendet. Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Paddleapparatur betrug 50 U/min.

Die Bestimmung des Schwellen-pH-Wertes erfolgte in 500 ml beziehungsweise 900 ml Phosphatpuffer 0,05 M mit eingestelltem pH-Wert.

Enteric Coated Articles USP XXIV:

2 Stunden 0,1 N HCl, pH 1,0

Restliche Zeit Phosphatpuffer 0,05 M, pH 6,8

6. 2. 2. Photometrische Bestimmung

Die Aminophyllinkonzentration im Freisetzungsmedium wurde durch Messung der Absorption in den Durchflussküvetten bei 285 nm bestimmt. Die Hydrocortisonkonzentration wurde durch Messung der Absorption bei 254 nm bestimmt. Die übrigen für die Tabletten verwendeten Hilfsstoffe zeigten bei diesen Wellenlängen keine Absorption.

Kalibriert wurde durch Vermessen von jeweils drei Aminophyllin- beziehungsweise Hydrocortisonlösungen mit den entsprechenden Medien mit bekannten Einwaagen.

¹ Herrn Dipl. Ing. (FH) U. Waibel danke ich für die Entwicklung des Programms.

Validierung

Hydrocortison

Linearität (Korrelationskoeffizient)	0,9998
Bestimmungsbereich	0,01 - 10 mg/100 ml

Aminophyllin

Linearität (Korrelationskoeffizient)	0,9996
Bestimmungsbereich	0,1 - 100 mg/100 ml

7. Differentialthermoanalyse

7. 1. Geräte

DSC Gerät DSC 204, Controller TASC414, CC200L, Fa. Netzsch, Selb

Aluminiumtiegel 40 µl, Fa. Netzsch, Selb

Tiegelverschlusspresse, Fa. Netzsch, Selb

Auswertungssoftware, Fa. Netzsch, Selb

7. 2. Durchführung

Von den getrockneten Filmen wurde etwa 25 mg in die Aluminiumtiegel eingewogen und diese verschlossen. Als Referenz diente ein leerer Tiegel.

Bei einer Starttemperatur von -50 °C wurde 5 Minuten temperiert. Mit einer Heizrate von 20 K/min wurde anschließend bis zu einer Endtemperatur von 200 °C aufgeheizt.

Die aufgenommenen Thermogramme wurden mit dem Programm für Glasübergänge ausgewertet.

8. Gehaltsbestimmungen mit HPLC

8. 1. Materialien und Geräte

Isokratische HPLC-Pumpe, ConstaMetric 3200, Fa. TSP, Darmstadt

Autosampler SpectraSeries AS 100, Fa. TSP, Darmstadt

UV/VIS Detektor SpektraSystem UV 6000 LP, Fa. TSP, Darmstadt

PC Auswertungssoftware, Fa. Thermoquest

Ultraschallbad Sonorex AK 510, Fa. Bandelin, Berlin
Trennsäule LiChrospher® 100 RP18 Select-B (5 µm), Fa. Merck, Darmstadt
Vorsäule LiChrospher® 100 RP18 (5 µm), Fa. Merck, Darmstadt
Methanol LiChrosolv® gradiet grade, Fa. Merck, Darmstadt
Destilliertes Wasser aus Muldestor, Fa. Wagner & Munz, München
Ortho-Phosphorsäure 85 % p.a., Fa. Merck, Darmstadt
Celluloseacetat Membranfilter, 0,22 µm, Fa. Sartorius, Göttingen
Ethanol p.a., Fa. Merck, Darmstadt

8. 2. Durchführung

Die Wasserphase, die für Aminophyllin und Hydrocortisonhemisuccinat Puffersubstanzen enthielt und deren pH-Wert eingestellt war, wurde durch einen 0,22 µm Membranfilter gefiltert. Nach der Mischung mit Methanol wurde das Laufmittel im Ultraschallbad für 15 Minuten zur Entgasung beschallt.

Jeweils zehn Tabletten wurden im Mörser einzeln zerkleinert, in Messkolben überführt und diese mit Wasser/Ethanol aufgefüllt. Die Suspension wurde durch ein 0,45 µm Membranfilter filtriert. Durch Mittelwertbildung aus dreifacher Einspritzung wurden die Gehalte der Tabletten bestimmt.

8. 2. 1. Hydrocortison

Fließmittel:	Methanol : Wasser	63:37
Detektionswellenlänge:	247 nm	
Flussrate:	1 ml/Minute	
Retentionszeit:	3,5 Minuten	
Injektionsvolumen:	20 µl	
Peaksymmetrie T:	1,03	

Kalibriert wurde mit Hydrocortison als externem Standard.

Die Linearität der Flächen zur Konzentration wurde durch 4 verschiedene Einwaagen von Hydrocortison ermittelt. Die Zuverlässigkeit war 98,59 % und der Korrelationskoeffizient 99,98 %.

Zur Bestimmung der unteren Bestimmungsgrenze wurde von einer Hydrocortisonlösung mehrmals eine 1 zu 10 Verdünnung hergestellt und eingespritzt. Bis zu einer

Konzentration von 0,008 mg je 100 ml ist Hydrocortison mit der verwendeten Methode zu bestimmen.

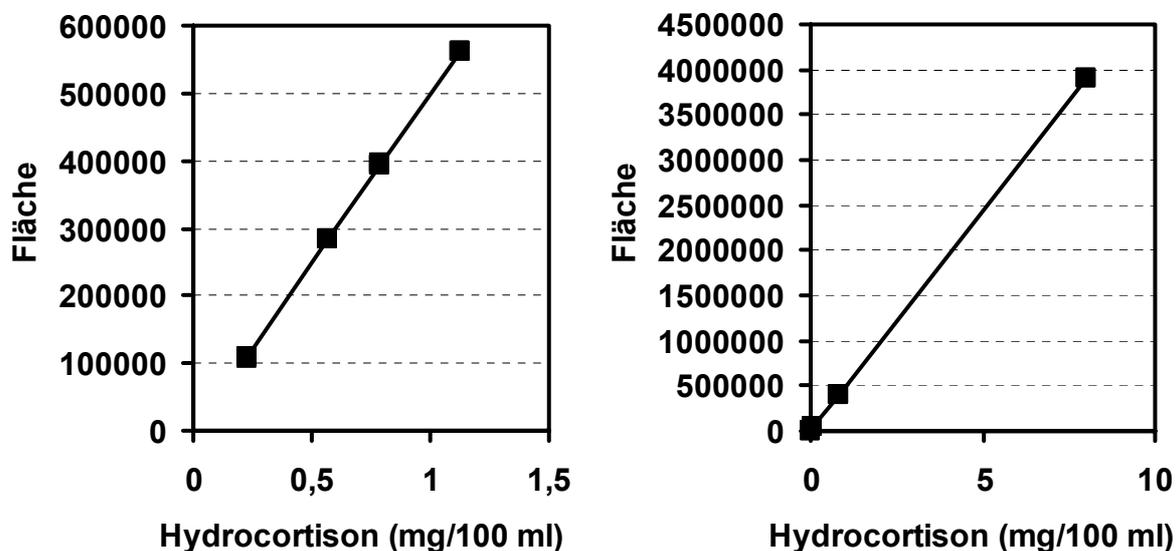


Abb. 79 Linearität und Bestimmungsgrenze von Hydrocortison

8. 2. 2. Aminophyllin

Pufferlösung: 2,7 g Natriumacetat ad 2000 ml Wasser, mit Eisessig wurde auf pH 3,5 eingestellt

Organisches Fließmittel: Methanol

Mischung: 7 Teile Puffer und 3 Teil Methanol

Flussrate: 1 mg/ml

Detektionswellenlänge: 280 nm

Retentionszeit: 3,2 Minuten

Injektionsvolumen: 20 μ l

Peaksymmetrie T: 1,02

Kalibriert wurde mit Aminophyllin als externem Standard.

Die Linearität der Flächen zur Konzentration wurde durch 4 verschiedene Einwaagen von Aminophyllin ermittelt. Die Zuverlässigkeit war 99,21 % und der Korrelationskoeffizient 99,99 %.

Zur Bestimmung der unteren Bestimmungsgrenze wurde von einer Aminophyllinlösung mehrmals eine 1 zu 10 Verdünnung hergestellt und eingespritzt. Bis zu einer

Konzentration von 0,004 mg je 100 ml ist Aminophyllin mit der verwendeten Methode zu bestimmen.

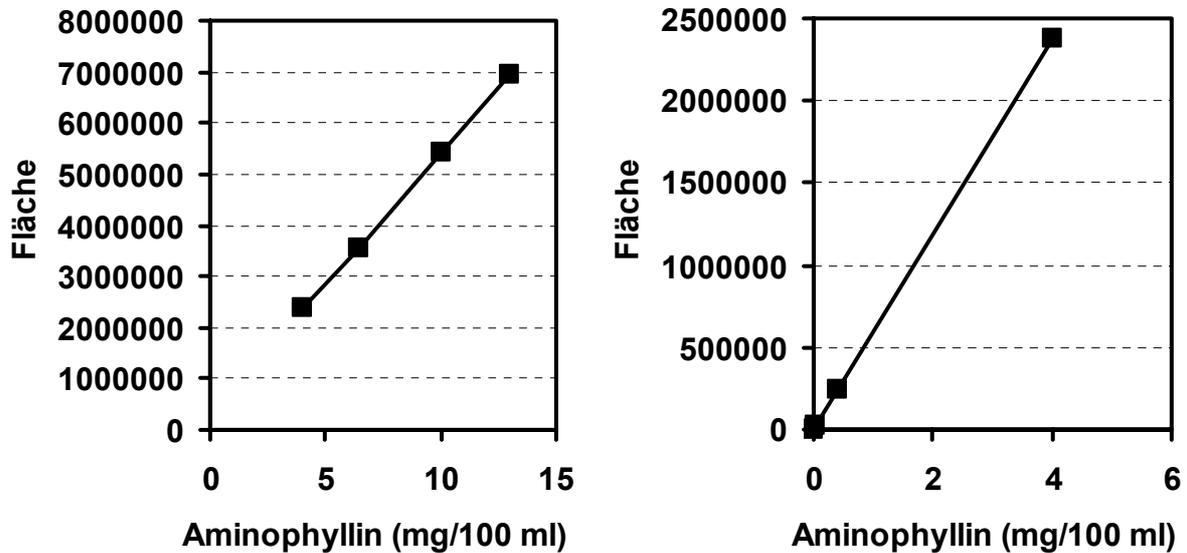


Abb. 80 Linearität und Bestimmungsgrenze von Aminophyllin

8. 2. 3. Hydrocortisonhemisuccinat

Pufferlösung: 1,2 g Dinatriumphosphat ad 1000 ml Wasser, mit Phosphorsäure auf pH 2,0 eingestellt

Organisches Fließmittel: Methanol

Mischung: 6 Teile Puffer und 4 Teil Methanol

Flussrate: 1 mg/ml

Detektionswellenlänge: 250 nm

Retentionszeit: 3,9 Minuten

Injektionsvolumen: 20 μ l

Peaksymmetrie T: 1,03

Kalibriert wurde mit Hydrocortisonhemisuccinat als externem Standard.

Die Linearität der Flächen zur Konzentration wurde durch 4 verschiedene Einwaagen von Hydrocortisonhemisuccinat ermittelt. Die Zuverlässigkeit war 98,01 % und der Korrelationskoeffizient 99,95 %.

Zur Bestimmung der unteren Bestimmungsgrenze wurde von einer Hydrocortisonhemisuccinatlösung mehrmals eine 1 zu 10 Verdünnung hergestellt und eingespritzt.

Bis zu einer Konzentration von 0,007 mg je 100 ml ist Hydrocortisonhemisuccinat mit der verwendeten Methode zu bestimmen.

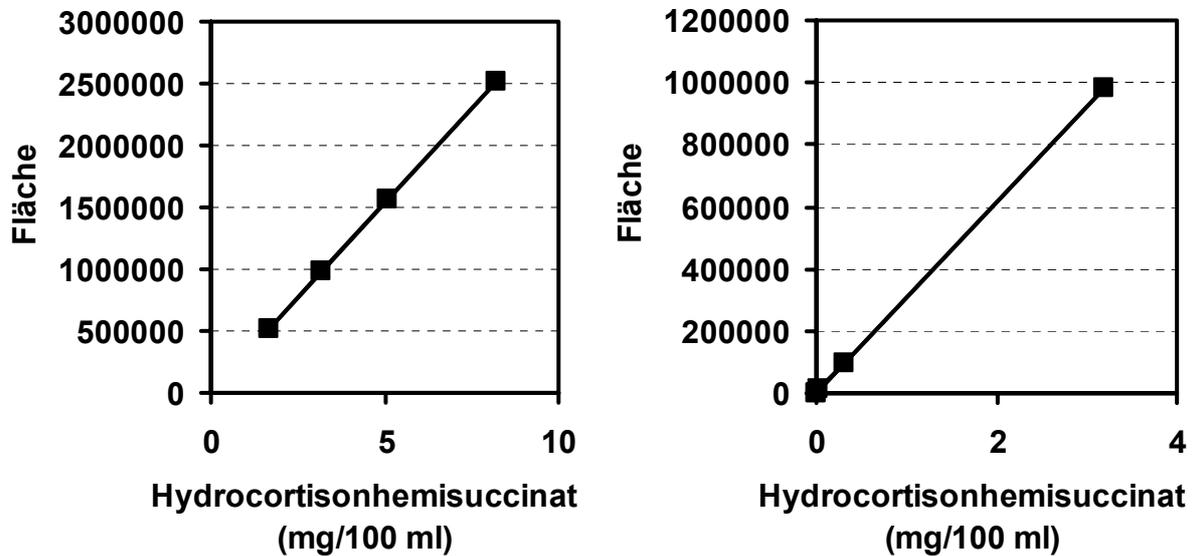


Abb. 81 Linearität und Bestimmungsgrenze von Hydrocortisonhemisuccinat

8. 2. 4. Benzylalkohol

Methode wie bei Hydrocortisonhemisuccinat.

Peaksymmetrie T: 1,02

Kalibriert wurde mit Benzylalkohol als externem Standard.

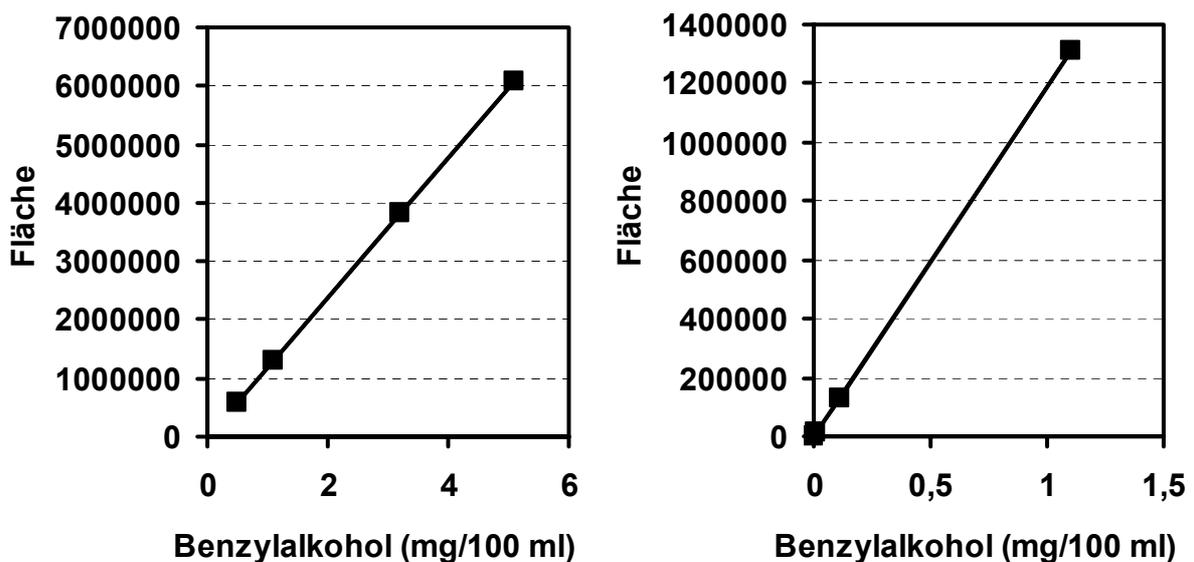


Abb. 82 Linearität und Bestimmungsgrenze von Benzylalkohol

Die Linearität der Flächen zur Konzentration wurde durch 4 verschiedene Einwaagen von Benzylalkohol ermittelt. Die Zuverlässigkeit war 98,45 % und der Korrelationskoeffizient 99,98 %.

Zur Bestimmung der unteren Bestimmungsgrenze wurde von einer Benzylalkohollösung mehrmals eine 1 zu 10 Verdünnung hergestellt und eingespritzt. Bis zu einer Konzentration von 0,002 mg je 100 ml ist Benzylalkohol mit der verwendeten Methode zu bestimmen.

9. Programmierung der Infusionspumpen

9. 1. Materialien und Geräte

Infusionspumpe Multifuse[®], Fa. B. Braun, Melsungen¹

Infusionspumpe Panomat[®] V, Fa. Disetronic, Sulzbach²

Osmometer, Automatik, Digital, Fa. Knauer

Fraktionssammler, 100 Fraktionseinheiten, programmierbar, Fa. Neolab, Darmstadt³

Benzylalkohol, Fa. Fluka, Buchs, Schweiz

Hydrocortisonhemisuccinatampulle, Fa. Pharmacia, Erlangen⁴

Natriumdihydrogen-phosphat-Dihydrat, Fa. Merck, Darmstadt

Dinatriummonohydrogen-phosphat wasserfrei, Fa. Merck, Darmstadt

Wasser zu Injektionszwecken, Ph. Eur. 1999

9. 1. 1. Verdünnungslösung

Für die Multifuse[®] Pumpe musste die Hydrocortisonampulle verdünnt werden. Dazu wurde eine gepufferte und konservierte Verdünnungslösung verwendet. Die pH-Werte und Osmolaritäten wurden bestimmt.

Aufgrund der unterschiedlichen Mindestförderaten mussten die Pumpen unterschiedlich programmiert werden. In der Tabelle 31 sind die Daten dargestellt.

¹ Der Firma Braun danke ich für die Überlassung der Pumpen zu Versuchszwecken.

² Der Firma Disetronic danke ich für die Leihgabe der Pumpen zu Versuchszwecken.

³ Herrn Dr. Samtleben, Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie, danke ich für die Leihgabe.

⁴ Der Firma Pharmacia danke ich für die Überlassung der Versuchsmuster.

Tab. 31 Zusammensetzung der Infusionslösungen für die Infusionspumpen

	Ampulle = Lösung für Panomat®	Verdünnungs- lösung	Lösung für Multifuse®
Hydrocortison- hemisuccinat Natrium	133,67 mg	-	133,67 mg
Benzylalkohol	18 mg	9,0 g	900 mg
Natriumdihydrogen- phosphat-Dihydrat	6,38 mg	3,19 g	319 mg
Dinatriummonohydrogen- phosphat wasserfrei	23,22 mg	11,61 g	1161 mg
Wasser zu Injektionszwecken ad	2 ml	1000 ml	100 ml
pH Wert	7,47	7,42	7,45
Osmolarität	920 mosmol / kg	300 mosmol / kg	309 mosmol / kg

Tab. 32 Programmierung der Infusionspumpen

	Multifuse®	Panomat®	
Zeit	Infusionsrate	Infusionsrate	Dauer
12.00 h	6,4 ml / h	128 µl / h	1 h
	0,1 ml / h	2 µl / h	7 h
20.00 h	4,6 ml / h	92 µl / h	1 h
	0,1 ml / h	2 µl / h	6 h
3.00 h	10,9 ml / h	218 µl / h	1h
	0,1 ml / h	2 µl / h	8 h

9. 1. 2. Probensammlung

Die Infusionskanüle wurde an eine Fraktionsammlungsapparatur angeschlossen, die stündlich die infundierten Proben über 3 Tage sammelte. Die Proben wurden mittels HPMC-Analytik auf Gehalt an Hydrocortisonhemisuccinat, Abbauprodukt Hydrocortison und Benzylalkohol untersucht.

D. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Möglichkeit und den Strategien zur Herstellung von Delayed Release-Systemen in Abhängigkeit von Wirkstoffeigenschaften. Dabei diente das Prinzip eines durch Sprengmittelquellung verursachten Aufplatzens des Filmüberzuges als Basis für eine zeitlich verzögerte Wirkstofffreisetzung von Hydrocortison sowie von Aminophyllin.

Als Grundlage wurden Formulierungen für Tabletten, die einerseits eine hohe Stabilität für den anschließenden Wirbelschichtprozess und andererseits eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes sicherstellen, untersucht. Außerdem wurden Pellets mit vergleichbaren Freisetzungen hergestellt.

Ein besonderes Interesse galt der vergleichenden Untersuchung der Einflüsse verschiedener Filmbildner auf die Verzögerung der Freisetzung von Hydrocortison als hydrophobem Wirkstoff gegenüber dem hydrophilen Arzneistoff Aminophyllin aus Tabletten.

Die Tabletten und Pellets wurden mit magensaftresistentem Filmbildner überzogen, um die Freisetzung durch den pH-Wert zu steuern.

Ferner wurde der Einfluss von Viskosität und von lipophilen Zusätzen bei wässrig aufgetragenen Hydrogelbildnern auf die Verzögerung der Freisetzung vergleichend untersucht.

Weiterhin wurden vier wasserunlösliche Polymere untersucht, von denen zwei Cellosederivate darstellen und zwei aus der Gruppe der vollsynthetischen Polymethylmethacrylat-Derivate stammen. Ferner wurden organische Filmösungen und wässrige Dispersionen, unterschiedliche Weichmacher und Porenbildner sowie Antiklebmittel und der Einfluss thermischer Nachbehandlung miteinander verglichen. Außerdem waren Freisetzungsforschungen in unterschiedlichen Medien zum Vergleich der unterschiedlichen Darreichungsformen in Hinblick auf eine abzuschätzende in-vitro/in-vivo-Beziehung von Bedeutung. Wichtig war ferner die Lagerstabilität der Freisetzungen und die chemische Stabilität der Wirkstoffe nach Lagerung bei definierten Temperaturen über bis zu 2 Jahren.

Untersuchungen zur chronopharmakologischen Arzneistoffapplikation von Hydrocortisonhemisuccinat mittels elektronischer Infusionspumpen wurden als weitere Möglichkeit für eine verzögerte Freisetzung einbezogen.

Im wesentlichen ergaben sich folgende Befunde:

1. Für hohe Wirkstoffdosen mit schwer verpressbaren Substanzen stellt die Formulierung einer Tablette, die eine große Härte aufweist und dennoch eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes gewährleistet, eine besondere Aufgabe dar. Mit Mannit und Explotab[®] als Sprengmittel konnten Tabletten mit Aminophyllin und ebenso auch mit Hydrocortison in niedriger Dosierung hergestellt werden. Ferner wurde ein Einfluss des Sprengmittelanteils auf die Verzögerung der Freisetzung von überzogenen Tabletten festgestellt.
2. Eudragit[®] S100, ein Filmbildner, der sich bei einem Schwellen-pH-Wert von etwa 7,5 löst, ergab für Hydrocortison-tabletten Überzüge, die nach Herstellung bei sauren pH-Werten bis einschließlich pH 7,0 stabil waren, jedoch nach einer Lagerung von 12 Monaten ihre Stabilität verloren. Gleiches galt für Hydrocortison-pellets, die jedoch bereits nach kürzerer Lagerung instabil wurden. Als Ursache konnte eine Verflüchtigung des Weichmachers nachgewiesen werden. Mit dem hydrophilen basischen Aminophyllin war es nicht möglich, säureresistente Tabletten, die über pH 6,0 stabil waren, herzustellen.
3. Bei der Herstellung von Überzügen spielt der Zeitaufwand eine entsprechende Rolle. Für Überzüge mit hochviskosen quellenden Substanzen wird eine lange Phase der Quellung und Lösung der Filmbildner für die Überzugszubereitung sowie für den Wirbelschichtprozess benötigt. Durch Zusatz von lipophilen Stoffen konnte sowohl die Prozesszeit verringert als auch die Verzögerung der Freisetzung erhöht werden. Besonders wirtschaftlich ist die Verwendung von mittelviskoser Methocel[®] K4M und 40 % Cetylalkohol. Die Überzüge sind für Hydrocortison gut, für Aminophyllin wegen der Diffusion durch den Film ungeeignet. In verschiedenen Freisetzungsmitteln wurden stark unterschiedliche Verzögerungen festgestellt. Eine sehr gute Lagerstabilität war gegeben.

4. Ethylcellulose ist sowohl als organische Lösung als auch als wässrige Dispersion aufgetragen für Hydrocortison- und Aminophyllintabletten gleichermaßen geeignet. Ein Porenbildneranteil von 10 % Hydroxypropylmethylcellulose K4M im Filmüberzug ist für eine reproduzierbare Verzögerung von fünf Stunden ideal. Polyethylenglykol als Porenbildner erwies sich als ungeeignet. Einsatz des hydrophilen Weichmachers Triethylcitrat ergab nach Ermittlung einer geeigneten Konzentration bei gleichen Schichtdicken längere Verzögerungszeiten als lipophiles Acetyltributylcitrat. Dagegen war bei Verwendung von lipophilem Weichmacher die Freisetzungstabilität über zwei Jahre besser. Durch die Schichtdicke konnte die Verzögerungszeit eingestellt werden. Ferner ist die Abhängigkeit der Freisetzung vom Freisetzungsmittel sehr gering.
5. Mittels Hochdruckhomogenisation konnten wässrige Dispersionen mit Celluloseacetat hergestellt werden, deren Teilchengröße mit im Handel befindlichen Dispersionen anderer Polymere vergleichbar waren. Mit Triethylcitrat als Weichmacher und Methocel[®] als Porenbildner eigneten diese sich für Hydrocortison-tabletten gut. Aminophyllin wurde hingegen durch Diffusion schon vor dem Aufplatzen freigesetzt. Hohe Zeitunterschiede mit dem Faktor 3 wurden bei den Freisetzungsforschungen in verschiedenen Medien festgestellt. Bei Lagerung kam es nach 12 Monaten zu einer Verlängerung der verzögerten Freisetzung.
6. Eudragit[®] RS-Film ist mit 10 % Porenbildner Methocel[®] K4M für Hydrocortison-tabletten sehr gut geeignet. Mit kurzen Prozesszeiten und geringen Schichtdicken wurden lange Verzögerungen der Freisetzung erreicht. Die Freisetzungsforschungen $t_{60\%}$ variierten allerdings in verschiedenen Medien um den Faktor 2, wobei diese nach Lagerung über 12 Monate stabil waren.
Aminophyllin dagegen interagiert als ionische Substanz mit dem ebenfalls ionischen Filmbildner und wurde durch Diffusion durch die Filmmembran freigesetzt und ist daher unter diesen Bedingungen für solche Überzüge ungeeignet.
7. Das Polymer Eudragit[®] NE eignet sich in Kombination mit dem Porenbildner Methocel[®] K4M gegenüber dem Porenbildner Polyethylenglykol 20.000 sehr gut für die Befilmung von Hydrocortison-tabletten, da bei kurzen Herstellungszeiten lange Verzögerungszeiten eingestellt werden konnten. Jedoch verdoppelte sich

die Verzögerungszeit in verschiedenen Freisetzungsmethoden, während die Lagerstabilität sehr gut war.

Für Aminophyllin ist Eudragit[®] NE ungeeignet. Die Tabletten blähten sich im Freisetzungsmedium auf und setzten den Wirkstoff durch Diffusion frei.

8. Ein wichtiges Kriterium für die Bewertung eines Filmbildners für ein Delayed Release-System stellt die Robustheit der Freisetzungseigenschaften in verschiedenen Freisetzungsmethoden dar. Je unabhängiger von unterschiedlichen Ionenstärken und pH-Werten die Freisetzung erfolgt, desto besser ist auch eine Übertragung der in-vitro-Befunde auf in-vivo Bedingungen denkbar. Bei in-vivo Anwendung müssen zu den in-vitro Bedingungen noch weitere Parameter berücksichtigt werden wie die Motilität des Magen-Darm-Traktes sowie die Flüssigkeitsverhältnisse, ferner Enzyme, Gallensalze und Nahrungseinfluss.
9. Die thermische Nachbehandlung zur beschleunigten Nachverfilmung ist zwar für Aminophyllintabletten mit einer Gelbfärbung der Oberfläche verbunden, trägt jedoch bei allen Filmbildnern zu einer Verlängerung und Stabilisierung der Verzögerungszeit bei.
10. Die Wirkstoffe waren in allen Zubereitungen nach Lagerung von bis zu 24 Monaten bei 20 °C und 30 °C stabil.
11. Wie die vorliegenden Untersuchungen zeigen, sind Freisetzungseigenschaften von Wirkstoffen für Delayed Release-Systeme zur peroralen Anwendung in hohem Masse insbesondere von den physikalischen Eigenschaften der Wirkstoffe abhängig. Konstruktionen von Arzneiformen mit allgemeiner Anwendbarkeit sind deshalb in der Regel Wunschvorstellungen.
12. Die chemische Stabilität von Hydrocortisonhemisuccinat erwies sich bei der Verwendung in elektronischen Infusionspumpen als ausreichend. Auch die Dosierungsgenauigkeit der untersuchten Pumpen wies nur geringe Standardabweichungen auf. Eine Anwendung der Pumpen als Delayed Release-System für die zeitverzögerte parenterale Applikation anderer wasserlöslicher und ausreichend stabiler Arzneistoffe erscheint als möglich.

E. Literaturverzeichnis

1. Beckert, T. E., K. Pogarell, I. Hack und H. U. Petereit
Pulsed drug release with film coatings of Eudragit RS 30D
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 26th, 529-530, 1999
2. Gurny, R., H. E. Junginger und N. A. Peppas
Pulsatile drug delivery
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1993
3. Narisawa, S., M. Nagata, C. Danyoshi, H. Yoshino, K. Murata, Y. Hirakawa und K. Noda
An organic acid-induced sigmoidal release system for oral controlled-release preparations
Pharm. Res. 11, (1), 111-116, 1994
4. Junginger, H. E.
Perorale pulsatile Arzneiformen
APV, Stuttgart, Kurs 102, 1994
5. Ueda, S., T. Hata, S. Asakura, H. Yamaguchi, M. Kotani und Y. Ueda
Development of a novel drug release system, Time-Controlled Explosion System (TES). I. Concept and design
J. Drug Targeting 2, (1), 35-44, 1994
6. Kao, C. C., S. C. Chen und M. T. Sheu
Lag time method to delay drug release to various sites in the gastrointestinal tract
J. Controlled Release 44, (2,3), 263-270, 1997
7. Lemmer, B.
Zirkadiane Rhythmen und ihre Bedeutung für die Arzneimitteltherapie
Deutsche Apotheker Zeitung 39, 3365-3367, 1997
8. Lu, R. H., P. Kopeckova und J. Kopecek
Degradation study of human calcitonin in vitro provides rationale for colon peptide delivery
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 25, 770-771, 1998
9. Habib, W. A. und A. Sakr
Colonic targeting of the polypeptide drug nisin
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 25th, 166-167, 1998
10. Firma Bayer Vital GmbH & Co.KG
Fachinformation Adalat eins
Leverkusen, 1999
11. Lemmer, B.
Chronopharmakologie: Tagesrhythmen und Arzneimittelwirkung
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1984

12. Lemmer, B. und C. S. Leopold
Wirkungen von Pharmaka sind tageszeitabhängig
Pharmazeutische Zeitung 40, 3431-3440, 1997
13. Vyas, S. P., A. Sood, P. Venugopalan und N. Mysore
Circadian rythm and drug delivery design
Pharmazie 52, 815-820, 1997
14. Mutschler, E.
Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1991
15. Kuemmerle, H.-P., G. Hitzenberger und K. H. Spitzky
Klinische Pharmakologie
ecomед, Frankfurt, 1992
16. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel und K. Starke
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1996
17. Firma Hoechst
Hydrocortison
Fachinformation, 1992
18. Gundert-Remy, U. und H. Möller
Oral controlled release products: therapeutic and biopharmaceutic assessment
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1989
19. Möller, H.
Chronopharmacology of hydrocortisone and 9 alpha-fluorhydrocortisone in the
treatment for congenital adrenal hyperplasia
Eur. J. Pediatr. 144, 370-373 1985
20. Hardy, J. G.
Drug delivery and the gastrointestinal tract
Ellis Howard Limited, Chichester, 1989
21. Davis, S. S., J. G. Hardy, M. J. Taylor, D. R. Whalley und C. G. Wilson
A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet
formulation
Int. J. Pharm. 21, (2), 167-177, 1984
22. Evans, D. F., G. Pye, R. Bramley, A. G. Clark, T. J. Dyson und J. D. Hardcastle
Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects
Gut 29, 1035-1041, 1988
23. Davis, S. S., J. G. Hardy und J. W. Fara
Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine
Gut 27, 886-892, 1986

24. Dressman, J. B.
Dissolution in the gastrointestinal tract: Regional differences
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24, 3-4, 1997
25. Ewe, K., A. G. Press und M. Oestreicher
Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Magenentleerung magensaftresistenter
Tabletten und Kapseln
Dtsch. med. Wschr. 117, 287-290, 1992
26. Wilding, I. R., J. G. Hardy, M. Maccari, V. Ravelli und S. S. Davis
Scintigraphic and pharmacokinetic assessment of a multiparticulate sustained
release formulation of diltiazem
Int. J. Pharm. 76, (1-2), 133-143, 1991
27. Khosla, R. und S. S. Davis
Gastric emptying and small and large bowel transit of non-disintegrating tablets
in fasted subjects
Int. J. Pharm. 52, 1-10, 1989
28. Khosla, R., L. C. Feely und S. S. Davis
Gastrointestinal transit of non-disintegrated tablets in fed subjects
Int. J. Pharm. 53, 107-117, 1989
29. Sangekar, S., W. A. Vadino, I. Chaudry, A. Parr, R. Beihn und G. A. Digenis
Evaluation of the effect of food and specific gravity of tablets on gastric retention
time
Int. J. Pharm. 35, 187-191, 1987
30. Beechgaard, H.
Critical factors influencing gastrointestinal absorption- What is the role of
pellets?
Acta Pharm. Technol. 28, 149-157, 1982
31. Hardy, J. G., J. N. C. Healey, S. W. Lee und J. R. Reynolds
Gastrointestinal transit of an enteric-coated delayed-release 5-aminosalicylic
acid tablet
Aliment. Pharmacol. Therap. 1, 209-216, 1987
32. Goo, R. H., J. G. Moore, E. Greenberg und N. P. Alazraki
Circadian variation in gastric emptying of meals in humans
Gastroenterology 93, 515-518, 1987
33. Hardy, J. G., E. Wood, A. G. Clark und J. R. Reynolds
Colonic motility and enema spreading
Eur. J. Nuclear Med. 12, (4), 176-178, 1987
34. Hardy, J. G., C. G. Wilson und E. Wood
Drug delivery to the proximal colon
J. Pharm. Pharmacol. 37, (12), 874-877, 1989

35. Leopold, C. S.
Targeted delivery to the intestine
Med. Klin. (Munich) 94, (Suppl. 1), 6-11, 1999
36. Leopold, C. S.
Coated dosage forms for colon-specific drug delivery
Pharm. Sci. Technol. Today 2, (5), 197-204, 1999
37. Obara, S., N. Maruyama, Y. Nishiyama und H. Kokubo
Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivate
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 51-59, 1999
38. Conte, U., P. Giunchedi, L. Maggi, M. E. Sangalli, A. Gazzaniga, P. Colombo und A. La Manna
Ibuprofen delayed-release dosage forms. Preparation of an in vitro/in vivo pulsatile system
Eur. J. Pharm. Biopharm. 38, (6), 209-212, 1992
39. Conte, U., P. Colombo, A. Gazzaniga, M. E. Sangalli und P. Giunchedi
A new ibuprofen pulsed release oral dosage form
Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 2583-2596, 1989
40. Gazzaniga, A., Iamartino, P., Maffione, G., and Sangalli, M. E.
Oral delayed-release system for colonic specific delivery
5 Congr. Int. Technol. Pharm., 6th 1992
41. Gazzaniga, A., M. E. Sangalli, P. Maffione und P. Iamartino
Time-dependent oral delivery system for colon-specific release
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 318-319, 1993
42. Gazzaniga, A., P. Iamartino, G. Maffione und M. E. Sangalli
A sustained-release oral system for colon release
Boll. Chim. Farm. 132, (3), 78-80, 1993
43. Maggi, L., P. Torre, P. Giunchedi, U. Conte und A. La Manna
New oral systems for timing-release of drugs
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 366-367, 1993
44. Conte, U., L. Maggi, M. L. Torre, P. Giunchedi und A. La Manna
Press-coated tablets for time-programmed release of drugs
Biomaterials 14, (13), 1017-1023, 1993
45. Maggi, L., U. Conte und R. Bruni
Delivery device for the release of the active ingredient in subsequent times
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 26th, 737-738, 1999
46. Maggi, L., U. Conte, P. Giunchedi und P. Colombo
Press-coated tablets for the sequential pulsed administration of two different drugs
Int. J. Pharm. 99, (2-3), 173-179, 1993

47. Gazzaniga, A., P. Iamartino, P. Maffione, M. E. Sangalli, U. Conte und F. Giordano
Rivestimento Ringonfiabile Idrofilo per il Rilascio Ritardato Di Farmaci (Delayed Release Systems)
Boll. Chim. Farm. 123, 66-69, 1993
48. Matsuo, M., C. Nakamura, K. Arimori und M. Nakano
Evaluation of hydroxyethyl cellulose as a hydrophilic swellable material for delayed-release tablets
Chem. Pharm. Bull. 43, (2), 311-314, 1995
49. Matsuo, M., K. Arimori, C. Nakamura und M. Nakano
Delayed-release tablets using hydroxyethyl cellulose as a gel-forming matrix
Int. J. Pharm. 138, (2), 225-235, 1996
50. Halsas, M., P. Ervasti, P. Veski, H. Jurjenson und M. Marvola
Biopharmaceutical evaluation of time-controlled press-coated tablets containing polymers to adjust drug release
Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 23, (2), 190-196, 1998
51. Halsas, M., J. Hietala, P. Veski, H. Jurjenson und M. Marvola
Morning versus evening dosing of ibuprofen using conventional and time-controlled release formulations
Int. J. Pharm. 189, (2), 179-185, 1999
52. Ishino, R., H. Yoshino, Y. Hirakawa und K. Noda
Design and preparation of pulsatile release tablet as a new oral drug delivery system
Chem. Pharm. Bull. 40, (11), 3036-3041, 1992
53. Gazzaniga, A., C. Buseti, L. Moro, T. Crimella, M. E. Sangalli und F. Giordano
Evaluation of low viscosity HPMC as retarding coating material in the preparation of a timebased oral colon specific delivery system
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, 242-243, 1995
54. Gazzaniga, A., L. Brambini, C. Buseti, R. Orlandi, L. Zema, M. E. Sangalli und F. Giordano
HPMC aqueous coating formulations for delayed drug delivery: an investigation on process parameters and in vitro release performances
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24th, 341-342, 1997
55. Gazzaniga, A., P. Iamartino, G. Maffione, M. E. Sangalli, U. Conte und F. Giordano
Hydrophilic gel coating for delayed-release drug systems
Boll. Chim. Farm. 132, (2), 66-69, 1993
56. Gazzaniga, A., P. Iamartino, G. Maffione und M. E. Sangalli
Oral delayed-release system for colonic specific delivery
Int. J. Pharm. 108, (1), 77-83, 1994

57. Gazzaniga, A., F. Giordano, M. E. Sangalli und L. Zema
Oral colon-specific drug delivery: Design strategies
S. T. P. Pharma Prat. 4, (5), 336-343, 1994
58. Sangalli, M. E., C. Buseti, A. Maroni, L. Zema, V. Olgiati, F. Giordano und A. Gazzaniga
Chronotopic system for colon specific delivery: pharmacokinetic and Scintigraphic evaluation
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 25th, 858-859, 1998
59. Gazzaniga, A., M. E. Sangalli und F. Giordano
Oral chronotopic drug delivery systems. Achievement of time and/or site specificity
Eur. J. Pharm. Biopharm. 40, (4), 246-250, 1994
60. Gazzaniga, A., C. Buseti, M. E. Sangalli, R. Orlandi, S. Silingardi, A. Bettero und F. Giordano
In vivo evaluation of oral Chronotopic system for time and site specific delivery in the GI tract
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 23rd, 571-572, 1996
61. Kawabuchi, M., A. Watanabe, M. Sugihara, A. Kikuchi, Y. Sakurai und T. Okano
The pulsatile release system of macromolecular drugs from alginate gel beads
Adv. Biomater. Biomed. Eng. Drug Delivery Syst. , 5th 1996
62. Pozzi, F., P. Furlani, A. Gazzaniga, S. S. Davis und I. R. Wilding
The TIME CLOCK system: a new oral dosage form for fast and complete release of drug after a predetermined lag time
J. Controlled Release 31, (1), 99-108, 1994
63. Kleinebudde, P. und P. Schultz
Delayed release from multiparticulates
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24, 237-238, 1997
64. Schultz, P. und P. Kleinebudde
A new multiparticulate delayed release system. Part I: Dissolution properties and release mechanism
J. Controlled Release 47, 181-189, 1997
65. Binns, J. S., M. Bakhshae, C. J. Miller und H. N. E. Stevens
Application of a pH independent PEG based hydrogel to afford pulsatile drug delivery
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 226-227, 1993
66. Gilchrist, P. J., J. M. Hebden, C. G. Wilson, R. C. Spiller, A. C. Perkins und J. S. Binns
Regional differences in colonic absorption? - A study using the Pulsincap delivery system
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, 206-207, 1995

67. Crison, J. R., P. R. Siersma, M. D. Taylor und G. L. Amidon
Programmable oral release technology, Port System: A novel dosage form for time and site specific oral drug delivery
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, 278-279, 1995
68. Krögel, I. und R. Bodmeier
Pulsatile drug release from an insoluble capsule body controlled by an erodible plug
Pharm. Res. 15, (3), 474-481, 1998
69. Krögel, I. und R. Bodmeier
Evaluation of an enzyme-containing capsular shaped pulsatile drug delivery system
Pharm. Res. 16, (9), 1424-1429, 1999
70. Ueda, S., R. Ibuki, T. Hata und Y. Ueda
Design and Development of Time-Controlled Explosion-System as a Controlled Drug Release System
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 15, 450-451, 1988
71. Ueda, S., H. Yamaguchi, M. Kotani, S. Kimura, Y. Tokunaga, A. Kagayama und T. Hata
Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). II. Design of multiparticulate TES and in vitro drug release properties
Chem. Pharm. Bull. 42, (2), 359-363, 1994
72. Kimura, S., S. Ueda, S. Murata, Y. Tokunaga und T. Hata
Development of time-controlled explosion system (TES)
Maku 20, (4), 263-269, 1995
73. Ueda, S., R. Ibuki, S. Kimura, S. Murata, T. Takahashi, Y. Tokunaga und T. Hata
Development of a novel drug release system, time-controlled explosion system (TES). III. Relation between lag time and membrane thickness
Chem. Pharm. Bull. 42, (2), 364-367, 1994
74. Ueda, S., R. Ibuki, A. Kawamura, S. Murata, T. Takahashi, S. Kimura und T. Hata
Development of a novel drug delivery system, time-controlled explosion system (TES). IV. In vivo drug release behavior
J. Drug Targeting 2, (2), 133-140, 1994
75. Hata, T., Y. Shimazaki, A. Kagayama, S. Tamura und S. Ueda
Development of a novel drug delivery system, time-controlled explosion system (TES): V. Animal pharmacodynamic study and human bioavailability study
Int. J. Pharm. 110, (1), 1-7, 1994
76. Morita, R., R. Honda und Y. Takahashi
Development of oral controlled-release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS) I. Design of SCRS and its release controlling factor
J. Controlled Release 63, (3), 297-304, 2000

77. Morita, R., R. Honda und Y. Takahashi
Development of oral controlled release preparations, a PVA swelling controlled release system (SCRS). II. In vitro and in vivo evaluation
J. Controlled Release 68, (1), 115-120, 2000
78. Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis des BPI
Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2000
79. Lehmann, K. und H.-U. Petereit
Filmüberzüge auf Basis wäßriger Polymethacrylat-Dispersionen mit verzögertem Zerfall im Darmbereich
Pharm. Ind. 55, 615-618, 1993
80. Krogars, K., J. Heinamaki, J. Vesalahti, M. Marvola, O. Antikainen und J. Yliruusi
Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery
Int. J. Pharm. 199, (2), 187-194, 2000
81. Douglas, S. L., A. R. Vidmantas und A. Vern
Coating of oral beclomethasone dipropionate capsules with cellulose acetate phthalate enhances delivery of topically active antiinflammatory drug to the terminal ileum
Gastroenterology 92, 1037-1044, 1987
82. Klokkers-Bethke, K. und W. Fischer
Development of a multiple unit drug delivery system for positioned release in the gastrointestinal tract
J. Controlled Release 15, 105-112, 1991
83. Leopold, C. S. und D. Eikeler
Eudragit E as coating material for the pH-controlled drug release in the tropical treatment of inflammatory bowel disease (IBD)
J. Drug Targeting 6, (2), 85-94, 1998
84. Leopold, C. S. und D. Eikeler
Drug release from Eudragit E-coated mini tablets for colon targeting. In vitro study
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 25th, 856-857, 1998
85. Leopold, C. S. and Eikeler, D.
Drug release from mini tablets coated with basic polymers: Effect of additional coating layers and hydrodynamic stress
Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 331, Suppl. 2, 49-49 1998
86. Ishibashi, T., G. R. Pitcairn, H. Yoshino, M. Mizobe und I. R. Wilding
Scintigraphic evaluation of a new capsule-type colon specific drug delivery system in healthy volunteers
J. Pharm. Sci 87, (5), 531-535, 1998

87. Rubinstein, A.
Microbially Controlled Drug Delivery to the Colon
Biopharm. Drug Disposition 11, 465-475, 1990
88. Hirsch, S., V. Schehlmann, K. Kolter, J. Betzing und K. H. Bauer
In vitro testing of crosslinked galactomannan coated tablets for site-specific drug delivery to the colon
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 22, 264-265, 1995
89. Hirsch, S., V. Binder, V. Schehlmann, K. Kolter und K. H. Bauer
Lauroyldextran and crosslinked galactomannan as coating materials for site-specific drug delivery to the colon
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 61-71, 1999
90. Milojevic, S., J. M. Newton, J. H. Cummings, G. Gibson, S. G. Ring, M. Allwood und M. Stockam
In vitro and in vivo evaluation of amylose coated pellets for colon specific drug delivery
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 20, 288-289, 1993
91. Ahrabi, S. F., G. Madsen, K. Dyrstad, S. A. Sande und C. Graffner
Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine
Eur. J. Pharm. Sci. 10, (1), 43-52, 2000
92. Turkoglu, M., S. Takka, H. Baran und A. Sakr
Pectin-hydroxypropylmethylcellulose drug delivery system for colon targeting. Design and in vitro evaluation
Pharm. Ind. 61, (7), 662-665, 1999
93. Deasy, P. B. und I. M. El Mahdi
Peroral colon-specific drug delivery system for ketoprofen
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 26th, 495-496, 1999
94. Yamaoka, T., Y. Makita, H. Sasatani, S. I. Kim und Y. Kimura
Linear type azo-containing polyurethane as drug-coating material for colon-specific delivery: its properties, degradation behavior and utilization for drug formulation
J. Controlled Release 66, (2-3), 187-197, 2000
95. Rouge, N., P. Buri und E. Doelker
Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery
Int. J. Pharm. 136, 117-139, 1996
96. Maggi, L., E. O. Machiste, M. L. Torre und U. Conte
Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs
Eur. J. Pharm. Biopharm. 48, (1), 37-42, 1999

97. Bauer, K. H.
Überzogene Arzneiformen: Grundlagen, Herstellungstechnologien, biopharmazeutische Aspekte, Prüfungsmethoden und Rohstoffe
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1988
98. Lehmann, K.
Praktikum zum Filmcoaten von pharmazeutischen Arzneiformen mit Eudragit
Firma Röhm, Darmstadt, 1996
99. Europäisches Arzneibuch Kommentar, NT 2000
Govi, Eschborn, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2000
100. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1990
101. Thakker, K. D. und L. T. Grady
Aminophylline
Anal. Profiles Drug Subst. 11, 1-44, 1982
102. Estabrook, D. R., II, D. J. Stennett und J. W. Ayres
Stability of uncoated aminophylline tablets in unit dose packages
Am. J. Hosp. Pharm. 37, (8), 1046, 1980
103. Firma BASF
Aminophyllin Produktinformation
Ludwigshafen, 2000
104. Zimmermann, I.
Pharmazeutische Technologie: Industrielle Herstellung und Entwicklung von Arzneimitteln
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, 1998
105. Bolhuis, G. K., K. Zuurman und G. H. P. te Wierik
Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation
Eur. J. Pharm. Sci. 5, (2), 63-69, 1997
106. Bonfanti, A., L. Maggi, G. Massimo, P. Santi, P. L. Catellani und P. Colombo
Mechanisms of pharmaceutical tablet disintegration: water absorption and force development
Acta Technol. Legis Med. 7, (3), 140-147, 1996
107. Caramella, C., P. Colombo, U. Conte und A. La Manna
The influence of disgregants on the characteristics of coated acetylsalicylic acid tablets
Farmaco, Ed. Prat. 33, (11), 498-507, 1978

108. Colombo, P., C. Caramella, U. Conte, A. La Manna, A. M. Guyot-Herman und J. Ringard
Disintegrating force and tablet properties
Drug Dev. Ind. Pharm. 7, (2), 135-153, 1981
109. Colombo, P., U. Conte, C. Caramella, A. La Manna, A. M. Guyot-Hermann und J. Ringard
Tablet disintegration force
Farmaco, Ed. Prat. 35, (8), 391-402, 1980
110. Munoz, N., C. Ferrero, A. Munoz-Ruiz, M. V. Velasco und M. R. Jimenez-Castellanos
Effect of Explotab on the tableability of a poorly soluble drug
Drug Dev. Ind. Pharm. 24, (8), 785-791, 1998
111. Miseta, M., K. Pintye-Hodi, P. Szabo-Revesz, L. Szalay und P. Saghi
Investigation of new commercial sodium starch glycolates
Pharm. Ind. 55, (5), 515-518, 1993
112. United States Pharmacopoea, XXIV
The United States Pharmacopieal Convention, Inc., Rockville, USA, 1998
113. Khossravi, D.
Compaction properties of powders: the relationship between compression cycle hysteresis areas and maximally applied punch pressures
Drug Dev. Ind. Pharm. 25, (8), 885-895, 1999
114. Ghebre-Sellassie, I.
Pharmaceutical pelletization technology
Marcel Dekker, Inc., New York, 1989
115. Caramella, C., P. Colombo, U. Conte, A. Gazzaniga und A. La Manna
The role of swelling in the disintegration process
Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf. 5, (2), 1-5, 1984
116. Kalatzis, E.
Color deterioration of pharmaceutical preparations containing aminophylline, ephedrine hydrochloride, and amylobarbitone
Australas. J. Pharm. 52, (613), S6, 1971
117. Kentala, M. D., H. E. Lockhart, J. R. Giacin und R. Adams
Computer-aided simulation of quality degradation of oral solid drugs following repackaging
Pharm. Technol. 6, (12), 46, 48, 50, 52-46, 48, 50, 53, 1982
118. Firma BASF
Persönliche Mitteilung, Dr. Einig
Ludwigshafen, 2000
119. Firma Röhm
Eudragit Produktinformation
Darmstadt, 1999

-
120. Osterwald, H. und K. H. Bauer
Gegenüberstellung von dünndarmlöslichen Filmüberzügen einiger synthetischer Polymere auf festen Arzneiformen aus wässrigen und aus organischen Umhüllungszubereitungen
Acta Pharm. Technol. 26, 201-209, 1980
121. Petereit, H.-U. und W. Weisbrod
Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 15-25, 1999
122. Schmidt, P. C. und K. Teuber
Gastric juice resistance - does it really exist? Possibilities and limitations of dosage forms protected against gastric juice
Pharm. Unserer Zeit 20, (4), 164-178, 1991
123. Sutter, B., B. H. Lippold und B. C. Lippold
Polymer films as diffusion barriers for oral controlled-release preparations, with special reference to aqueous dispersions
Acta Pharm. Technol. 34, (4), 179-188, 1988
124. Thoma, K. und H. Heckenmüller
Einfluss von Filmbildnern und Weichmachern auf die Stabilität des Resistenz- und Zerfallsverhaltens. 4. Mitteilung: Pharmazeutisch-technologische und analytische Untersuchungen an magensaftresistenten Darreichungsformen
Pharmazie 42, (12), 837-841, 1987
125. Thoma, K. und K. Bechtold
Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, 39-50, 1999
126. Plaizier-Vercammen, J. A., M. Van Molle, K. Steppe und I. Cherrette
Evaluation of aqueous dispersions of Eudragit L 100-55, Aquateric and ammoniated water solutions of cellulose acetate trimellitate for their enteric coating properties
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 1991
127. Schlageter, A.
Einfluß von Dispersions- und Lösungsmitteln sowie anderer Überzugskomponenten auf das Resistenz- und Stabilitätsverhalten magensaftresistenter Filmüberzüge
Dissertation, München, 1992
128. Thoma, K. und R. Oschmann
Investigations of the permeability of enteric coatings. Part 5: Pharmaceutical-technological and analytical studies of enteric-coated preparations
Pharmazie 46, (4), 278-282, 1991

129. Nagai, T.
Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms
Marcel Dekker, inc., New York und Basel, 177-225, 1997
130. Siepmann, J., H. Kranz, R. Bodmeier und N. A. Peppas
HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics
Pharm. Res. 16, (11), 1748-1756, 1999
131. Firma Colorcon
Methocel Produktinformation
Königstein, 1999
132. Petereit, H. U., M. Assmus und K. Lohmann
Glyceryl monostearate as a glidant in aqueous film-coating formulations
Eur. J. Pharm. Biopharm. 41, (4), 219-228, 1995
133. Munday, D. L. und A. R. Fassih
Changes in drug release rate: effect of stress storage conditions on film-coated mini-tablets
Drug Dev. Ind. Pharm. 17, (15), 2135-2143, 1991
134. Thoma, K. und I. Ziegler
The pH-independent release of fenoldopam from pellets with insoluble film coats
Eur. J. Pharm. Biopharm. 46, (1), 105-113, 1998
135. Wesseling, M. und R. Bodmeier
Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat, or an organic ethylcellulose solution
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, (1), 33-38, 1999
136. Firma DOW Chemical
Ethocel Produktinformation
Schwalbach/Ts., 1999
137. Firma FMC Corporation
Aquacoat Produktinformation
Philadelphia, USA, 1998
138. Lippold, B. C., B. H. Lippold, B. K. Sutter und W. Gunder
Properties of aqueous, plasticizer-containing ethyl cellulose dispersions and prepared films in respect to the production of oral extended release formulations
Drug Dev. Ind. Pharm. 16, (11), 1725-1747, 1990
139. Frohoff-Hulsmann, M. A., B. C. Lippold und J. W. McGinity
Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion pellets. Part 2. Properties of sprayed films
Eur. J. Pharm. Biopharm. 48, (1), 67-75, 1999

-
140. Lippold, B. H., B. K. Sutter und B. C. Lippold
Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethyl cellulose dispersion
Int. J. Pharm. 54, (1), 15-25, 1989
141. Bodmeier, R. und O. Paeratakul
The distribution of plasticizers between aqueous and polymer phases in aqueous colloidal polymer dispersions
Int. J. Pharm. 103, (1), 47-54, 1994
142. Bodmeier, R. und O. Paeratakul
Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms
Int. J. Pharm. 152, (1), 17-26, 1997
143. Bodmeier, R. und O. Paeratakul
The effect of curing on drug release and morphological properties of ethyl cellulose pseudolatex-coated beads
Drug Dev. Ind. Pharm. 20, (9), 1517-1533, 1994
144. Vecchio, C., F. Fabiani, M. E. Sangalli und A. Gazzaniga
Evaluation of time-temperature parameter effects on the structural characteristics of films obtained by aqueous polymeric dispersions
Drug Dev. Ind. Pharm. 23, (4), 345-349, 1997
145. Bodmeier, R. und O. Paeratakul
Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms
Pharm. Res. 11, (6), 882-888, 1994
146. Firma FMC Corporation
Aquacoat Applikation Bulletin
Philadelphia, USA, 1979
147. Guo, J. H., R. E. Robertson und G. L. Amidon
Influence of physical aging on mechanical properties of polymer free films: The prediction of long-term aging effects on the water permeability and dissolution rate of polymer film-coated tablets
Pharm. Res. 8, (12), 1500-1504, 1991
148. Guo, J. H., R. E. Robertson und G. L. Amidon
Thermodynamic aspects of the disappearance of antiplasticization in slightly plasticized polymer films at high temperature
J. Pharm. Sci 81, (12), 1229-1230, 1992
149. Appel, L. E., J. H. Clair und G. M. Zentner
Formulation and optimization of a modified microporous cellulose acetate latex coating for osmotic pumps
Pharm. Res. 9, (12), 1664-1667, 1992

150. Picker, K. M. und F. Bikane
Tablet formation and release from matrix tablets manufactured with cellulose acetate
Int. J. Pharm. 175, (2), 147-164, 1998
151. Firma Eastman Chemical Co
Celluloseacetat Produktinformation
Tennessee, Kingsport, USA, 1999
152. Bindschaedler, C., R. Gurny und E. Doelker
Mechanically strong films produced from cellulose acetate latexes
J. Pharm. Pharmacol. 39, (5), 335-338, 1987
153. Guo, J. H.
Investigating the additive effects of physical aging and antiplasticization on the water permeability of polymer for controlled release film coatings
Proc. Control. Release Soc. (20), 324-325, 1993
154. Guo, J. H.
Effects of plasticizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate: Antiplasticization in slightly plasticized polymer
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, (13), 1541-1555, 1993
155. Wesseling, M., F. Kuppler und R. Bodmeier
Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms
Eur. J. Pharm. Biopharm. 47, (1), 73-78, 1999
156. Sastry, S. V., W. Wilber, I. K. Reddy und M. A. Khan
Aqueous-based polymeric dispersion: Preparation and characterization of cellulose acetate pseudolatex
Int. J. Pharm. 165, (2), 175-189, 1998
157. Bodmeier, R. und H. Chen
Hydrolysis of cellulose acetate and cellulose acetate butyrate pseudolatexes prepared by a solvent evaporation-microfluidization method
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 521-530, 1993
158. Kelbert, M. und S. R. Bechard
Evaluation of a cellulose acetate (CA) latex as coating material for controlled release products
Drug Dev. Ind. Pharm. 18, (5), 519-538, 1992
159. Guo, J. H.
A theoretical and experimental study of additive effects of physical aging and antiplasticization on the water permeability of polymer film coatings
J. Pharm. Sci 83, (3), 447-449, 1994
160. Bodmeier, R. und O. Paeratakul
Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS 30D
Int. J. Pharm. 96, (1-3), 129-138, 1993

161. Beckert, T. E., E. Lynenskjold und H.-U. Petereit
Anionic influence on the permeability of Eudragit RS
Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24, 1031-1032, 1997
162. Bodmeier, R., X. Guo, R. E. Sarabia und P. F. Skultety
The influence of buffer species and strength on diltiazem HCl release from beads coated with the aqueous cationic polymer dispersions, Eudragit RS, RL 30D
Pharm. Res. 13, (1), 52-56, 1996
163. Gutierrez-Rocca, J. C. und J. W. McGinity
Influence of aging on the physikal-mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions
Drug Dev. Ind. Pharm. 19, 315-332, 1993
164. Lehmann, K.
Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems.
In: McGinity, J. W., ed. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. New York, Marcel Dekker, Inc. 1989.
165. Marcus, A. O. und M. P. Fernandez
Insulin pump therapy: acceptable alternative to injection therapy
Postgrad. Med. 99, (3), 125-4, 1996
166. Firma Disetronic Medical Systems GmbH
Disetronic Produktinformation
Sulzbach/Ts., 1999
167. Mehrtens, Th.
Tragbare Pumpen für die ambulante Zytostatikatherapie
PZ Prisma 3, (6), 165-172, 1999
168. Firma Pharmacia & Upjohn GmbH
Hydrocortison Gebrauchsinformation
Erlangen, 1999
169. Carstensen, J. T.
Drug Stability
Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1990
170. Connor, S. B., T. J. Quill und J. R. Jacobs
Accuracy of drug infusion pumps under computer control
IEEE Trans. Biomed. Eng 39, (9), 980-982, 1992
171. Coley, S. C., P. K. Shaw und R. D. Leff
The performance of three portable infusion-pump devices set to deliver 2 mL/hr
Am. J. Health Syst. Pharm. 54, (11), 1277-1280, 1997
172. Leff, R. D. und J. C. Stull
Accuracy, continuity, and pattern of flow from five macrorate infusion pumps
Am. J. Hosp. Pharm. 45, (2), 361-365, 1988

173. Firma B.Braun
Multifuse Produktinformation
Melsungen, 1998
174. Yamamoto, R., S. Fujisawa und M. Kawamura
Pharmaceutical studies on water-soluble corticosteroid derivatives. I. Stability of hydrocortisone 21-hemiesters in solution
Yakugaku Zasshi 91, (8), 855-862, 1971
175. Runciman, W. B., A. H. Ilsley, A. J. Rutten, D. Baker und R. R. Fronsko
An evaluation of intravenous infusion pumps and controllers
Anaesth. Intensive Care 15, (2), 217-228, 1987
176. Stull, J. C., A. Erenberg und R. D. Leff
Flow rate variability from electronic infusion devices
Crit. Care Med. 16, (9), 888-891, 1988

LEBENS LAUF

Name Markus Joachim Wiedmann
Geboren 25.03.1972 in München
Familienstand ledig
Staatsangehörigkeit deutsch

Schulbildung

9/1978 bis 7/1982 Samberger-Grundschule, München
9/1982 bis 7/1991 Thomas-Mann-Gymnasium, München
10. Juli 1991 Abschluß mit Abitur

Hochschulausbildung

11/1991 bis 11/1995 Studium der Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Praktische Ausbildung

11/1995 bis 5/1996 Asam Apotheke, München
5/1996 bis 11/1996 Apotheke der Kreiskrankenhäuser des Landkreises München
27. Dezember 1996 Approbation als Apotheker

Wissenschaftliche Tätigkeit

01/1997 bis 02/2001 Dissertation unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Thoma am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Berufliche Tätigkeit

01/1997 bis 02/2001 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität, München