

Wirkstoffbeladung 3D-gedruckter Applikationsplattformen mittels überkritischer Fluide

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Johannes Schmid
aus Konstanz

Tübingen
2021

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

15.10.2021

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Rolf Daniels

2. Berichterstatterin:

Prof. Dr. Dominique Lunter

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand bis zu seinem viel zu frühen Tod im Dezember 2018 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Martin A. Wahl am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Ich erinnere mich besonders gerne an die stets vertrauensvolle Zusammenarbeit und die wunderbare Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Besonders dankbar bin ich auch für die Möglichkeit zur Teilnahme an internationalen Kongressen, Weiterbildungen und Exkursionen. Dabei bleibt mir vor allem das AAPS Annual Meeting in Washington D.C., auf das mich Herr Wahl im November 2018 leider schon nicht mehr begleiten konnte, als sehr besondere Erfahrung meiner Promotionszeit in Erinnerung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rolf Daniels, der nach dem Tod von Herrn Wahl wie selbstverständlich die Betreuung der Arbeit übernommen hat. Dabei möchte ich mich vor allem für die wertvollen fachlichen Diskussionen auch außerhalb seines eigenen Forschungsgebiets bedanken.

Ein großer Dank geht an alle meine lieben Kollegen, die zum super Arbeitsklima unseres Arbeitskreises beigetragen haben. Vielen Dank an Klaus Weyhing für die Anfertigung zahlreicher REM-Aufnahmen.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei meiner Frau und meiner Familie bedanken, die durch ihre bedingungslose Unterstützung maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besondere Hinweise

Falls nicht anders angegeben entsprechen die Fehlerbalken und \pm -Kennzeichnung stets der Standardabweichung vom Mittelwert bei $n \geq 3$.

Falls nicht anders angegeben werden Prüfungen auf statistische Signifikanz mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) gefolgt von einem Tukey post-hoc-Test durchgeführt. p-Werte kleiner 0,05 werden als signifikant angesehen.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Johannes Schmid und Martin A. Wahl

”Supercritical fluid technology for API loading of high porous 3D printed dosage forms”

AAPS annual meeting ”PharmSci 360”, Nov. 4-7, 2018, Washington DC

Johannes Schmid, Martin A. Wahl und Rolf Daniels

”Supercritical Fluid Technology for the Development of 3D Printed Controlled Drug Release Dosage Forms”

Pharmaceutics 2021, 13, 543

Folgende Teile der Arbeit wurden in Kooperation mit weiteren Personen erstellt:

Entwicklung einer Methode zur Kontaktwinkelmessung im Rahmen eines Wahlpflichtfachs mit Nathanael Disch.

Einfluss verschiedener Dissolutionsparameter auf die Wirkstofffreisetzung aus 3D-gedruckten und wirkstoffbeladenen Applikationsplattformen im Rahmen einer Masterarbeit mit Antonina Isabel dos Santos Morgado Pereira.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	I
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
1 EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN	1
1.1 Einleitung und Zielsetzung	1
1.2 3D-Druck: Funktionsweise und Anwendungsgebiete	2
1.2.1 Übersicht verschiedener 3D-Druckverfahren	3
1.2.2 3D-Druck in der Pharmazie und Medizin	8
1.2.3 Vom 3D-Modell zum Produkt	9
1.3 Überkritische Fluide	12
1.3.1 Geschichte und Einsatzgebiete überkritischer Fluide	12
1.3.2 Thermodynamische und physikalische Betrachtung des überkritischen Zustandes	12
1.3.3 Eigenschaften ausgewählter überkritischer Fluide	14
1.4 Kontrollierte Partikelabscheidung (CPD) aus überkritischen Fluiden . .	16
1.4.1 Auswahl des Modellarzneistoffs	17
2 MATERIALIEN UND GERÄTE	19
2.1 Chemikalien und Lösungsmittel	19
2.2 Verbrauchsmaterialien	20
2.3 Geräte	21
2.3.1 Allgemein verwendete Geräte	21
2.3.2 CO ₂ -Pilotanlage	22
2.4 Software	23
3 METHODEN	24
3.1 Entwicklung 3D-gedruckter Arzneistoffträger	24
3.1.1 Nomenklatur der Arzneistoffträger	24

3.1.2	Entwicklung der 3D-Modelle in AutoCAD	24
3.1.3	Optimierung der 3D-Druckparameter	26
3.1.4	Initiieren des Druckvorgangs im Slicer-Programm	27
3.1.5	3D-Druck der Träger	28
3.2	Charakterisierung der 3D-gedruckten Träger	28
3.2.1	Optische Begutachtung	28
3.2.2	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM)	29
3.2.3	Bestimmung der Massengleichheit	29
3.2.4	Porositätsbestimmung	30
3.3	Beladung 3D-gedruckter Träger mit dem CPD-Prozess	31
3.3.1	Berechnung der erforderlichen Wirkstoffmenge	31
3.3.2	Durchführung der Wirkstoffbeladung	31
3.4	Stabilität der Träger in überkritischem CO ₂	32
3.4.1	Optische Begutachtung	33
3.4.2	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM)	33
3.4.3	Trägergewicht	33
3.4.4	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)	33
3.4.5	Porositätsbestimmung	34
3.5	Charakterisierung der CPD-Produkte	34
3.5.1	Optische Begutachtung der beladenen Träger	35
3.5.2	REM-Aufnahmen der Wirkstoffverteilung innerhalb der Träger	35
3.5.3	Wirkstoffgehalt der beladenen Träger	35
3.5.4	Gleichförmigkeit des Gehalts	36
3.5.5	Wirkstofffreisetzungsforschungen	36
3.6	Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung	37
3.6.1	Kontaktwinkelbestimmung	37
3.6.2	Kaltplasmabehandlung zur Modifikation der Oberflächeneigen- schaften von PLA	38
3.6.3	Methanol-Dissolution	39
3.6.4	Bestimmung des nicht benetzten Volumens der Träger	40
3.6.5	Zerkleinerung beladener Träger mittels Kryomikrotom	41
3.6.6	Dissolution der zerkleinerten Träger	41
3.6.7	Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) zur Ermittlung des Zustandes des Wirkstoffs auf den beladenen Trägern	42
3.6.8	Ramanmikroskopische Analyse zur Ermittlung der Wirkstoff- verteilung im Träger	43
3.7	Auswertung der Freisetzungsforschungen	45
3.7.1	Vergleich der Freisetzungsforschungen unterschiedlicher Arzneistoff- träger	45

3.7.2	Untersuchung des Freisetzungsmechanismus	46
3.8	Analytische Methoden	47
3.8.1	UV-Analytik	47
3.8.2	HPLC-Analytik	48
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	49
4.1	Charakterisierung der Träger	49
4.1.1	Makroskopischer Vergleich der Träger	49
4.1.2	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der Träger	49
4.1.3	Massengleichheit der Träger	53
4.1.4	Porosität der Träger	56
4.2	Stabilität der Träger im CPD-Prozess	57
4.2.1	Optischer Vergleich	57
4.2.2	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich	58
4.2.3	Einfluss des CPD-Prozesses auf die Trägermasse	60
4.2.4	Einfluss des CPD-Prozesses auf die Kristallstruktur des Träger- materials	62
4.2.5	Einfluss des CPD-Prozesses auf die Porosität	65
4.2.6	Zusammenfassung der Trägerstabilität im CPD-Prozess	65
4.3	Charakterisierung der CPD-Produkte	66
4.3.1	Optischer Vergleich	66
4.3.2	REM-Aufnahmen der Ibuprofenverteilung innerhalb der Träger	67
4.3.3	Wirkstoffgehalt der beladenen Träger	69
4.3.4	Gleichförmigkeit des Gehalts	70
4.3.5	Freisetzung des Wirkstoffs aus beladenen Trägern	71
4.3.6	Zusammenfassung der Charakterisierung der CPD-Produkte . .	72
4.4	Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung	73
4.4.1	Einfluss des Kontaktwinkels zwischen Dissolutionsmedium und Trägermaterial auf die Wirkstofffreisetzung	73
4.4.2	Nicht benetztes Volumen der Träger	77
4.4.3	Dissolution zerkleinerter Träger	79
4.4.4	DSC-Untersuchung zur Ermittlung des physikalischen Zustands des Wirkstoffs auf den Trägern	80
4.4.5	Ramanmikroskopische Analyse zur Ermittlung der Wirkstoff- verteilung im Träger	81
4.4.6	Zusammenfassung der Untersuchung der unvollständigen Wirk- stofffreisetzung	84
4.5	Auswertung der Freisetzungsforschungen	85
4.5.1	Allgemeines zur Auswertung der Freisetzungsforschungen .	85

4.5.2	Einfluss der Trägerkonstruktion auf die Freisetzungsgeschwindigkeit	85
4.5.3	Einfluss der Porengröße auf die Freisetzungsgeschwindigkeit	86
4.5.4	Ermittlung des Freisetzungsmechanismus	88
4.6	Einfluss der Trägerparameter auf die Beladungseffizienz	89
5	ABSCHLUSSDISKUSSION	91
5.1	Konstruktion 3D-gedruckter Arzneistoffträger	91
5.2	Beladung der Träger im CPD-Verfahren	92
5.3	Wirkstofffreisetzung aus beladenen Trägern	94
5.4	Alternative Einsatzmöglichkeiten der Wirkstoffbeladung 3D-gedruckter Darreichungsformen mittels scCO ₂	96
6	ZUSAMMENFASSUNG	98
	LITERATURVERZEICHNIS	100
	ANHANG	110
A	Download der 3D-Druck-Dateien	110
B	Detaillierte Anleitung zum Umgang mit der CO₂-Anlage	111
C	Einsätze des Beladungsbehälters	115
D	Kalibrierung und Validierung der Analytik	118
E	Firmenverzeichnis	126

Abkürzungsverzeichnis

ABS	Acrylnitril-Butadien-Styrol
B1	Beladungsbehälter B1 der CO ₂ -Anlage
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAD	Computer-aided design (3D-Modellierungssoftware)
CPD	Kontrollierte Partikelabscheidung (Controlled particle deposition)
DSC	Differential scanning calorimetrie (Dynamische Differenzkalorimetrie)
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Amerikanische Arzneimittelüberwachungsbehörde)
FDM	Fused Deposition Modeling
LDPE	Weich-Polyethylen (Low density polyethylen)
max.	maximal
MDT	Mittlere Freisetzungszeit (Mean dissolution time)
min.	mindestens
MP	Megapixel
Nr.	Nummer
PC	Polycarbonat
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PET	Polyethylenterephthalat
PETG	Glycol-modifiziertes Polyethylenterephthalat
PLA	Polylactat (Polymilchsäure)
PVA	Polyvinylalkohol

REM	Rasterelektronenmikroskop
rpm	Umdrehungen pro Minute (Revolutions per minute)
scCO ₂	Überkritisches CO ₂
SLA	Stereolithografie
SLS	Selektives Lasersintering
STL	Standard Triangulation/Tesselation Language
Temp.	Temperatur
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematischer Aufbau eines FDM-Druckers	4
1.2	Schematischer Aufbau eines SLA-Druckers	5
1.3	Schematischer Aufbau eines SLS-Druckers	6
1.4	Schematischer Aufbau eines Binder-Jet-Printing-Druckers	7
1.5	Schematischer Aufbau eines PAM-Druckers	8
1.6	Horizontale Ansicht von drei 3D-gedruckten Objekten mit unterschiedlichen Schichtdicken. Objekt A: 0,6 mm; Objekt B: 0,2 mm; Objekt C: 0,05 mm	11
1.7	Phasendiagramm von CO ₂	13
1.8	p-V-Diagramm nach van der Waals mit Van-der-Waals-Schleifen und Maxwell-Konstruktion; eigene Darstellung	14
1.9	Schematischer Ablauf des CPD-Prozesses	16
1.10	Ibuprofenlöslichkeit in scCO ₂ in Abhängigkeit des Drucks bei 40 °C . .	18
2.1	Vereinfachter Schaltplan der CO ₂ -Anlage	22
3.1	Schematischer Aufbau der Träger	25
3.2	Rendering Träger 23	26
3.3	Anordnung der Träger auf dem Druckbett	27
3.4	Printing Mode Einstellungen	27
3.5	Druckraum des FDM-Druckers X350pro	28
3.6	Schematische Abbildung der Apparatur zur Kontaktwinkelbestimmung	38
3.7	Kaltpiasmabehandlung eines Trägers	39
3.8	Schematische Darstellung der MDT; eigene Darstellung	46
4.1	Makroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 23.26 und 23.G5	51
4.2	Makroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 37.31 und 38.31	51
4.3	Makroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 39.31 und 40.31	51

4.4	Makroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 42.32 . . .	52
4.5	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 23.26 und 23.G5	52
4.6	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 37.31 und 38.31	52
4.7	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 39.31 und 40.31	53
4.8	Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der unbeladenen Träger: Träger 42.32	53
4.9	Darstellung der Massengleichheit von Träger 23.26 und 23.G5	54
4.10	Darstellung der Massengleichheit von Träger 37.31 und 38.31	54
4.11	Darstellung der Massengleichheit von Träger 39.31 und 40.31	55
4.12	Darstellung der Massengleichheit von Träger 42.32	55
4.13	Abhängigkeit der Porosität von der Porenweite bei sonst gleichblei- benden Trägerparametern; Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31	57
4.14	Optischer Vergleich des Trägers 23.G5 nach dem 3D-Druck (links) und nach dem scCO ₂ -Prozess (rechts)	58
4.15	Optischer Vergleich des Trägers 23.26 nach dem 3D-Druck (links) und nach dem scCO ₂ -Prozess (rechts)	58
4.16	REM-Aufnahme: Vergleich des Trägers 23.G5 nach dem 3D-Druck (oben) und nach dem scCO ₂ -Prozess (unten)	59
4.17	REM-Aufnahme: Vergleich des Trägers 23.26 nach dem 3D-Druck (oben) und nach dem scCO ₂ -Prozess (unten)	59
4.18	Träger 23.G5: Zeitlicher Verlauf des Trägergewichts direkt nach dem scCO ₂ -Prozess und nach 3, 6, 24 und 72 h. Gestrichelte Linie: Mittlere Trägermasse vor dem scCO ₂ -Prozess	61
4.19	Träger 23.26: Zeitlicher Verlauf des Trägergewichts direkt nach dem scCO ₂ -Prozess und nach 3, 6, 24 und 72 h. Gestrichelte Linie: Mittlere Trägermasse vor dem scCO ₂ -Prozess	61
4.20	DSC-Kurven von PETG nach dem Extrudieren im 3D-Drucker (oben) und nach dem scCO ₂ -Prozess (unten)	63
4.21	DSC-Kurven von PLA nach dem Extrudieren im 3D-Drucker (oben) und nach dem scCO ₂ -Prozess (unten)	64
4.22	Beladene Träger 42.32 (links) und 23.26 (rechts)	66
4.23	Beladene Träger 37.31 (links) und 38.31 (rechts)	67
4.24	Beladene Träger 39.31 (links) und 40.31 (rechts)	67
4.25	REM-Aufnahme der inneren Trägerstruktur, Träger 38.31, beladen . . .	68
4.26	REM-Aufnahme der inneren Trägerstruktur, Träger 38.31, unbeladen .	69

4.27	Visualisierung der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts anhand des Trägers 23.26	70
4.28	Vergleich der Freisetzungsprofile aller Träger; Betrachtung der absolut freigesetzten Wirkstoffmenge	72
4.29	Darstellung des sitzenden Tropfens, Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 auf PLA (links); ImageJ-Auswertung (rechts)	74
4.30	Freisetzungskurven der Träger 37.31 bis 40.31 mit verschiedenen Methanol-Konzentrationen	75
4.31	Vergleich der Freisetzungskurven von plasmabehandeltem und unbehandeltem Träger 38.31	76
4.32	Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom Kontaktwinkel des Dissolutionsmediums für Träger 38.31	76
4.33	Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom nicht benetzten Volumen in den Trägern	78
4.34	Freisetzungsprofil des zerkleinerten Trägermaterials von Träger 38.31	79
4.35	Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom nicht benetzten Volumen in den Trägern; Daten ergänzt durch Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen mit zerkleinertem Trägermaterial	80
4.36	DSC-Graphen eines wirkstoffbeladenen Trägers (oben), Ibuprofenreferenz (unten)	81
4.37	Raman-Spektren von PLA (oben), Ibuprofen (mitte) und ibuprofenbeladenem Träger (unten)	82
4.38	Raman-Tiefenprofile eines beladenen Trägers	83
4.39	Falschfarbenbild des Querschnitts eines beladenen Trägers	83
4.40	Vergleich der Freisetzungsprofile von 23.26, 37.31 und 38.31, normiert auf die verfügbare Wirkstoffmenge	86
4.41	Vergleich der Freisetzungsprofile von 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31, normiert auf die verfügbare Wirkstoffmenge	87
4.42	Korsmeyer-Peppas-Plot der Träger 38.31 (oben links), 39.31 (oben rechts) und 40.31 (unten)	89
B.1	Schaltplan der CO ₂ -Anlage	111
C.1	Probenhalter für Arzneistoffträger und Wirkstoff im CPD-Prozess	115
C.2	Detailskizze des Probenhalters; links: Frontansicht, rechts: Aufsicht	116
C.3	Detailskizze des Einsatzes zur Volumenreduktion im Druckbehälter B1; links: Frontansicht, rechts: Aufsicht	117
D.1	Kalibriergerade der HPLC-Analytik	121
D.2	Residuenplot der HPLC-Analytik	121

D.3	Kalibriergerade der UV/VIS-Analytik	123
D.4	Residuenplot der UV/VIS-Analytik	124

Tabellenverzeichnis

1.1	Typische Werte für Dichte, Viskosität und Diffusionskoeffizient von Gasen, Flüssigkeiten und überkritischen Fluiden am Beispiel von CO ₂ ; Diffusionskoeffizient ausgedrückt durch Naphthalen in CO ₂	15
1.2	Kritische Temperatur und kritischer Druck verschiedener Substanzen .	15
2.1	Chemikalien und Lösungsmittel	19
2.2	Materialien für die Herstellung der Arzneistoffträger	20
2.3	Verbrauchsmaterialien	20
2.4	Allgemein verwendete Geräte	21
2.5	Software	23
3.1	Nomenklatur der Arzneistoffträger	24
3.2	Daten der Arzneistoffträger	25
3.3	Kritische Parameter der Druckeinstellungen	26
3.4	Kameraeinstellungen	29
3.5	Sputterbedingungen	29
3.6	Messparameter Gasvergleichspyknometer	30
3.7	Parameter CPD-Prozess	31
3.8	Gerätedaten DSC	33
3.9	Messparameter DSC	34
3.10	Rezeptur Phosphatpuffer pH 7,2	36
3.11	Kameraeinstellungen zur Kontaktwinkelmessung	38
3.12	Prozessparameter Kaltplasmabehandlung	39
3.13	Prozessparameter Kryomikrotom	41
3.14	Messparameter DSC	43
3.15	Prozessparameter Raman-Mikroskop	43
3.16	Freisetzungsmechanismus aus nicht-quellbaren Freisetzungssystemen in Abhängigkeit des Freisetzungsexponenten nach Korsmeyer-Peppas .	47
3.17	Prozessparameter der UV-Analytik	47
3.18	Prozessparameter der HPLC-Analytik	48

4.1	Auswertung der Prüfung auf Massengleichheit der 3D-gedruckten Arzneistoffträger	55
4.2	Porosität der 3D-gedruckten Träger	56
4.3	Änderung der Trägermasse durch den scCO ₂ -Prozess	60
4.4	Daten des PETG-Glasübergangs nach Extrusion und nach dem scCO ₂ -Prozess	62
4.5	Daten des PLA-Glasübergangs nach Extrusion und nach dem scCO ₂ -Prozess	62
4.6	Vergleich der Porositäten der Träger nach dem 3D-Druck und nach dem scCO ₂ -Prozess	65
4.7	Messwerte zur Berechnung der Porositäten	65
4.8	Wirkstoffgehalt der beladenen Träger	70
4.9	Vergleich der freigesetzten Wirkstoffmenge und dem Wirkstoffgehalt der Träger	71
4.10	Ergebnisse der Kontaktwinkelmessungen mit PLA	73
4.11	Einfluss der Kaltplasmabehandlung auf den Kontaktwinkel von Phosphatpuffer ph 7,2 + 0,1 % Tween 80 und PLA	74
4.12	Vergleich der freigesetzten Wirkstoffmenge und dem Wirkstoffgehalt von Träger 38.31	75
4.13	Nicht benetztes Volumen der Träger durch Methanol 100 % und Phosphatpuffer ph 7,2 + 0,1 % Tween 80	77
4.14	Vergleich des nicht benetzten Volumens der Träger gegen den freigesetzten Anteil in den Freisetzungsversuchen	78
4.15	Auswertung der DSC Messungen: Vergleich der Schmelzpunkt-Peaks von Ibuprofen auf den Trägern und Ibuprofen-Referenz	81
4.16	Trägerparameter und Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen von Träger 23.26, 37.31 und 38.31	86
4.17	Trägerparameter und Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen von Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31	87
4.18	f ₂ -Werte zum Vergleich der Freisetzungsprofile für Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31	88
D.1	Übersicht Kalibrier- und Validierungsdaten der HPLC-Analytik	122
D.2	Übersicht Kalibrier- und Validierungsdaten der UV/VIS-Analytik	125

Kapitel 1

EINLEITUNG UND ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

1.1 Einleitung und Zielsetzung

Die individualisierte oder personalisierte Medizin hat in den letzten Jahren stark an Bedeutung gewonnen. Neue Erkenntnisse über die molekularen Prozesse des Lebens erweitern immer mehr unser Verständnis von Gesundheit und Krankheit. Die individualisierte Medizin hat sich dabei zum Ziel gesetzt, diese Erkenntnisse durch maßgeschneiderte Prävention, Diagnose und Therapie nutzbar zu machen [1]. Auch wenn sich zum Thema individualisierte oder personalisierte Medizin zahlreiche Definitionen finden lassen, so beinhalten diese meistens den Begriff eines "individuell auf den Patienten zugeschnittenen Ansatzes". Dabei kann es sich zum Beispiel um ein medizinisches Modell handeln, bei dem ein Therapieansatz aufgrund genetischer oder anderer Informationen individuell auf den Patienten zugeschnitten wird. Andere Definitionen beziehen sich spezifischer auf medizinische Behandlung aufgrund bestimmter Charakteristiken eines Patienten. Hierbei steht die Einteilung von Patienten in spezifische Subpopulationen im Vordergrund, welchen in einem individuell zugeschnittenen Lösungsansatz die bestmögliche Therapie angeboten werden kann [2]. Hierzu gehört auch das Anfertigen individueller Darreichungsformen bezüglich Dosis, Wirkstoffkombination und Freisetzungsprofil [3].

Der 3D-Druck, welcher in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen hat, ist ein additives Herstellungsverfahren, bei dem aus einem computergenerierten 3D-Modell (CAD) durch schichtweise Auftragung des Druckmaterials ein dreidimensionales Produkt generiert wird [4]. Einsatz findet dieses Verfahren vor allem im Bau von Prototypen, z. B. in der Automobil- und Luftfahrtindustrie; aber auch die Herstellung pharmazeutischer und medizinischer Produkte wie z. B. oraler Darreichungsformen

mit modifizierter Freisetzung, gastroretentive Tabletten, mucoadhäsive Filme oder Implantate lassen sich mit verschiedenen 3D-Drucktechniken realisieren [3]. Dabei bietet der 3D-Druck im Hinblick auf die personalisierte Medizin einen enormen Vorteil. Wo konventionelle Herstellungsmethoden von Arzneiformen besonders auf eine Produktion in großem Maßstab ausgerichtet sind, bei denen keine individuelle Anpassung an die Bedürfnisse kleiner Patienten-Subpopulationen möglich ist, bietet der 3D-Druck eine Plattform, bei der eine Anpassung an die individuellen Patientenbedürfnisse flexibel möglich ist und unkompliziert umgesetzt werden kann [5].

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Entwicklung einer 3D-gedruckten oralen Darreichungsform, bei der besonders der Einfluss des 3D-Modells auf die Eigenschaften der Darreichungsform im Vordergrund steht. In einem ersten Schritt erfolgt die Entwicklung eines 3D-gedruckten Arzneistoffträgers. Hierbei sollen verschiedene Einstellungen des Druckvorgangs und deren Einfluss auf den 3D-gedruckten Träger evaluiert werden, um einen einheitlichen und reproduzierbaren Herstellungsprozess der Träger zu gewährleisten. In einem zweiten Schritt werden die 3D-gedruckten Arzneistoffträger im sogenannten CPD-Verfahren mit Hilfe überkritischer Fluide mit dem Modellarzneistoff Ibuprofen beladen. Im Hinblick auf die personalisierte Medizin soll die Möglichkeit der Beeinflussung verschiedener Eigenschaften der Darreichungsform durch Modifikation des zugrundeliegenden 3D-Modells des Arzneistoffträgers evaluiert werden. Hierzu werden eine Reihe verschiedener Träger entwickelt und untersucht. Dabei steht vor allem die Fragestellung im Vordergrund, inwiefern die Wirkstofffreisetzungseigenschaften der Darreichungsformen durch Änderungen wie Form, Porosität und Porengröße des zugrundeliegenden 3D-Modells beeinflusst werden kann.

1.2 3D-Druck: Funktionsweise und Anwendungsgebiete

Der 3D-Druck (auch additives Herstellungsverfahren genannt) bezeichnet eine Vielzahl verschiedener Fertigungsverfahren, bei denen durch schichtweises Auftragen eines Fertigungsmaterials ein dreidimensionales Produkt generiert wird [6]. Erstmals wird die Technik des 3D-Drucks zu Beginn der 1980er Jahre erwähnt. Charles Hull gelang es, auf Basis von Polymeren durch gezielte Polymerisation mittels UV-Licht 3D-gedruckte Objekte zu produzieren. Diese Technik entwickelte sich zur heute weit verbreiteten Drucktechnik Stereolithografie (SLA) [3]. Weitere Techniken, wie das Selektive Lasersintering (SLS), Fused Deposition Modeling und Binder Jet Printing folgten nur wenige Jahre darauf [7]. Seit damals hat sich das Feld des 3D-Drucks enorm weiterentwickelt. Besonders aufgrund verschiedener Initiativen wie das RepRap-Programm, das darauf abzielt, preisgünstige 3D-Drucker für die Öffentlichkeit verfügbar zu machen, indem die Drucker ihre benötigten Teile zu einem großen

Teil selbst herstellen, hat der 3D-Druck in den letzten Jahren enorm an Beachtung gewonnen [8].

1.2.1 Übersicht verschiedener 3D-Druckverfahren

Da mittlerweile eine Vielzahl verschiedener 3D-Drucktechniken existieren, beschränkt sich die folgende Auswahl auf diejenigen Techniken, die in der Medizin und Pharmazie bereits Anwendung finden oder aufgrund ihrer Eigenschaften und Vorzüge Gegenstand der Forschung in diesen Bereichen sind.

1.2.1.1 Fused Deposition Modeling (FDM)

Das in dieser Arbeit verwendete Druckverfahren ist das Fused Deposition Modeling. Aufgrund des bereits erwähnten Rep-Rap-Programms ist dieses Verfahren sowohl in der Anschaffung des Druckers als auch im Gebrauch vergleichsweise günstig und dadurch v. a. auch für den Heimgebrauch sehr beliebt. Abbildung 1.1 zeigt den schematischen Aufbau eines FDM-Druckers. Hierbei wird ein auf einer Spule aufgewickeltes Filament, welches das Druckmaterial darstellt, durch einen Extruder in ein Heizelement befördert. Dort schmilzt das Filament bei einer definierten Temperatur und wird anschließend durch eine Düse auf die Druckplattform aufgetragen. Dabei bewegt sich der Druckkopf in x/y-Richtung, während die Druckplattform eine Beweglichkeit in z-Richtung besitzt. Als Druckmaterialien werden im FDM-Druck verschiedene thermoplastische Polymere eingesetzt, wie z. B. PLA, PETG, ABS oder PC, aber auch verschiedene Kompositwerkstoffe [9]. Angewendet wird das FDM-Verfahren aufgrund der geringen Produktionskosten v. a. in der Entwicklung früher Prototypen, der Fertigung kleinerer mechanischer Teile im Maschinenbau und im Modellbau [10]. Außerdem kommt das Verfahren für eine Reihe medizinischer oder pharmazeutischer Anwendungen in Frage (siehe Kapitel 1.2.2).

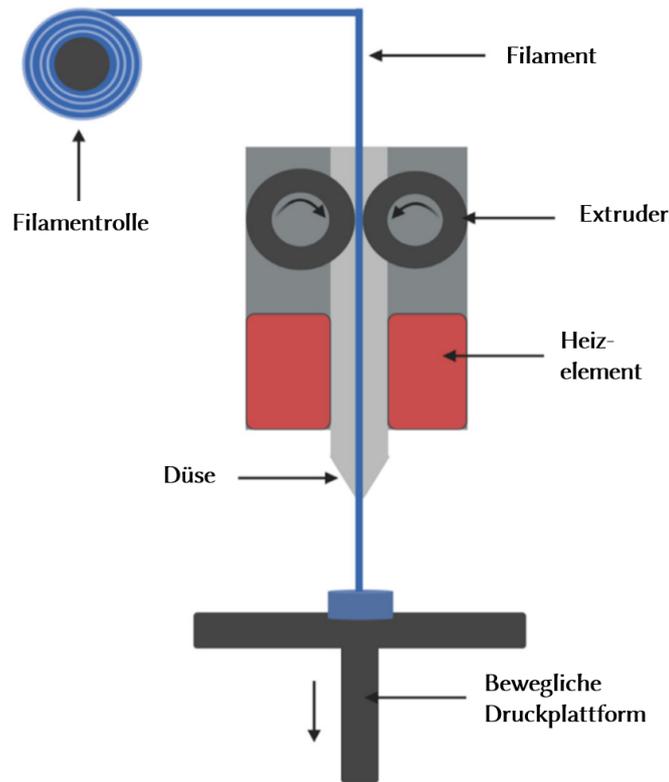


Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau eines FDM-Druckers [3]

1.2.1.2 Stereolithografie (SLA)

Abbildung 1.2 zeigt den schematischen Aufbau eines Stereolithografie-Druckers. Der 3D-Druck im SLA-Verfahren beruht auf dem Prinzip der Photo-Polymerisation eines flüssigen Kunstharzes, welches in dünnen Schichten durch einen Laser ausgehärtet wird. Nach jeder Schicht fährt die Druckplattform um eine Schichtdicke nach unten, wodurch das Druckobjekt mit flüssigem Kunstharz überspült wird. Dieses wird dann jeweils vom Laser an den vorgesehenen Stellen ausgehärtet [11]. Als Kunstharz kamen lange Zeit v. a. multifunktionale Polyacrylat-Monomere mit geringer Molekülmasse zum Einsatz, welche nach der Polymerisation ein hochvernetztes Netzwerk ausbilden [12]. Mittlerweile stehen auch eine Reihe biokompatibler und bioabbaubarer Druckmaterialien für den Einsatz im Bereich der Implantatproduktion und Gewebetechnologie zur Verfügung, was dieses Druckverfahren für pharmazeutische und medizinische Zwecke in den letzten Jahren enorm interessant gemacht hat [13–15].

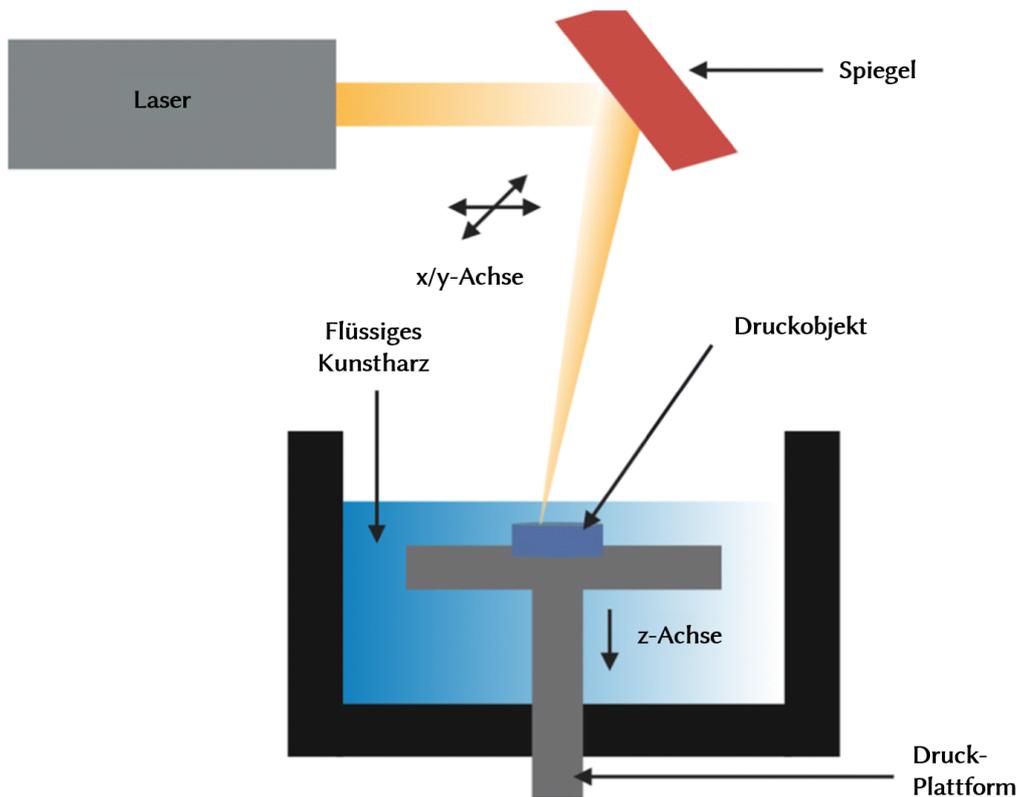


Abbildung 1.2: Schematischer Aufbau eines SLA-Druckers [3]

1.2.1.3 Selective Laser Sintering (SLS)

Das Verfahren des selektiven Lasersinterings beruht auf dem Prinzip des Verschmelzens von Pulverpartikeln aufgrund einer gezielten Laserbestrahlung. Abbildung 1.3 zeigt den schematischen Aufbau eines SLS-Druckers. Das Pulver, welches in diesem Verfahren als Druckmaterial dient, wird auf einer Druckplattform ausgebreitet und mit einem Roller glattgestrichen. Durch gezielte Laserbestrahlung werden die Pulverpartikel miteinander verschmolzen. Nach jeder Schicht senkt sich dabei die Druckplattform ab, wobei neues Pulver mit Hilfe des Rollers aufgetragen wird. Nicht verschmolzenes Pulver dient in diesem Prozess als Stützstruktur für das Druckobjekt, wodurch auch komplizierte Strukturen wie Überhänge oder ineinander verworrene Strukturen problemlos umgesetzt werden können. Als Druckmaterial kommen im SLS-Druck klassischerweise thermoplastische Polymere wie Polyamid-Derivate, Polypropylen oder Polycaprolacton zum Einsatz [16, 17]. Eng mit diesem Verfahren verwandt ist das selektive Laserschmelzen (SLM), bei dem metallische Ausgangsstoffe zur direkten Herstellung verschiedener Bauteile aus Metall eingesetzt werden [18].

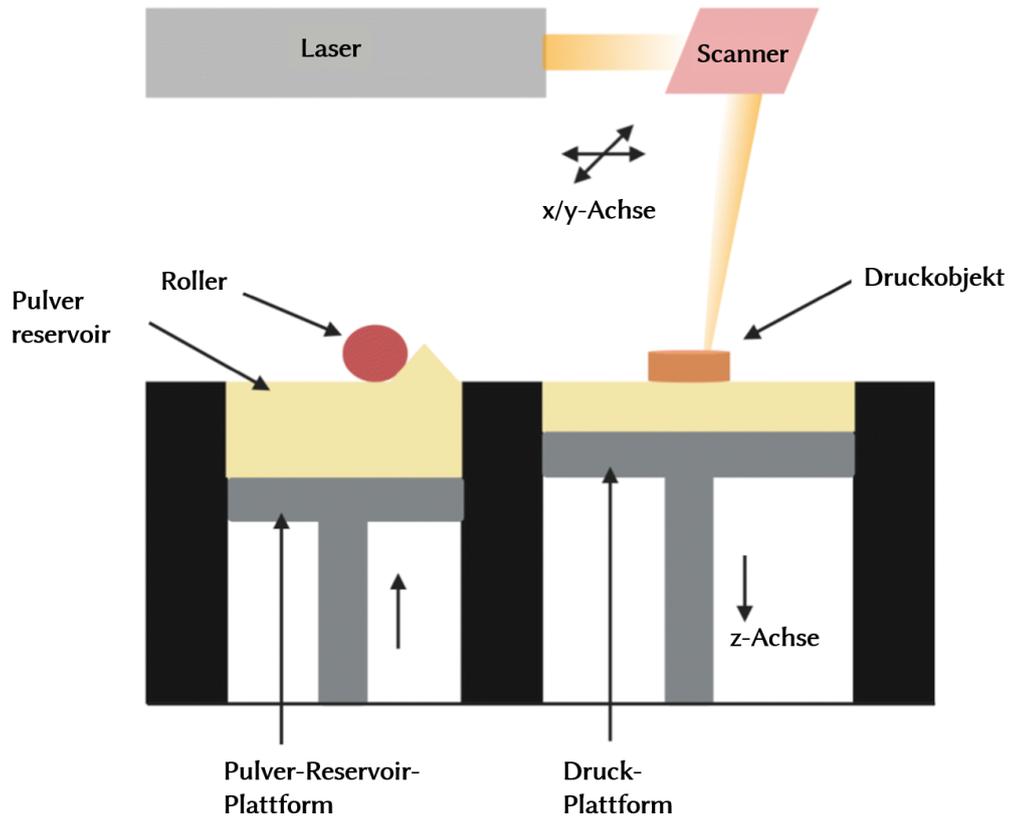


Abbildung 1.3: Schematischer Aufbau eines SLS-Druckers [3]

1.2.1.4 Binder Jet Printing

In Abbildung 1.4 ist der schematische Aufbau eines Binder-Jet-Printers zu sehen, welcher dem eines SLS-Druckers sehr ähnelt. Wie im SLS-Verfahren erfolgt der Druck des 3D-Objekts mit einem pulverförmigen Druckmaterial. Dieses wird jedoch nicht durch einen Laser miteinander verschmolzen, sondern durch Aufbringen einer Binderlösung miteinander verklebt. Dies kann entweder durch partielles Anlösen und erneute Auskristallisation des Pulvers oder durch Ausbildung von Bindemittelbrücken zwischen den Pulverpartikeln erreicht werden. Als Binder können dabei verschiedene Polymere eingesetzt werden. Als Druckmaterial kommt dabei nahezu jedes erdenkliche pulverförmige Material in Frage. Daraus ergibt sich ein äußerst vielseitiger Einsatz dieses Druckverfahrens über verschiedene Branchen hinweg [19].

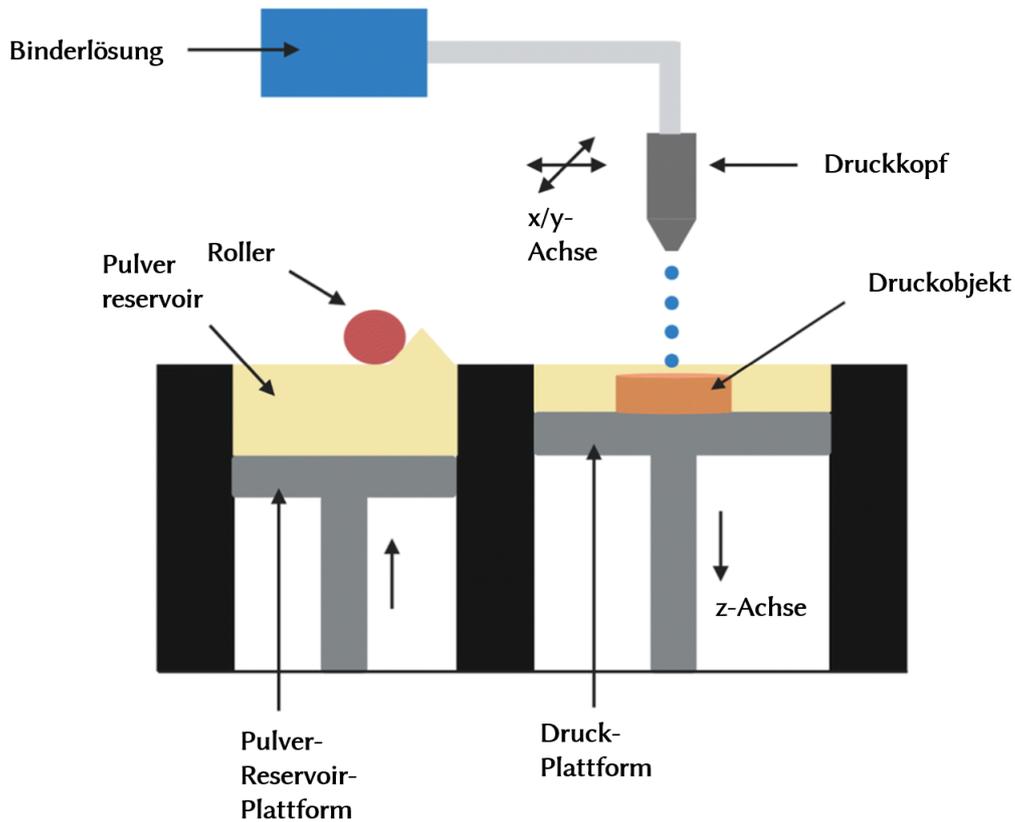


Abbildung 1.4: Schematischer Aufbau eines Binder-Jet-Printing-Druckers [3]

1.2.1.5 Pressure assisted microsyringe (PAM)

Abbildung 1.5 zeigt den schematischen Aufbau eines Pressure-Assisted-Microsyringe-Druckers, welcher im prinzipiellen Aufbau dem FDM-Drucker sehr ähnlich ist. Im Gegensatz zum FDM-Druck wird hier jedoch kein polymerisches Druckmaterial verwendet, welches durch hohe Temperaturen aufgeschmolzen wird, sondern eine halb feste Zubereitung, welche durch Druckluft mit Hilfe eines Kolbens aus einer Mikrospritze auf die Druckplattform aufgebracht wird. Dabei können als Druckmaterial unterschiedlichste Zubereitungen eingesetzt werden, welche in der Regel aus Polymeren, Lösungsmittel und weiteren Bestandteilen bestehen [3]. Als Polymere kommen dabei z. B. Polyvinylalkohol-Polyethyleneglycol-Copolymere oder Polyvinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere zum Einsatz [20]. Angewendet wird diese Drucktechnik besonders im pharmazeutischen Bereich, z. B. zur Herstellung verschiedener oraler Darreichungsformen [21, 22] und mucoadhäsiver Filme [23].

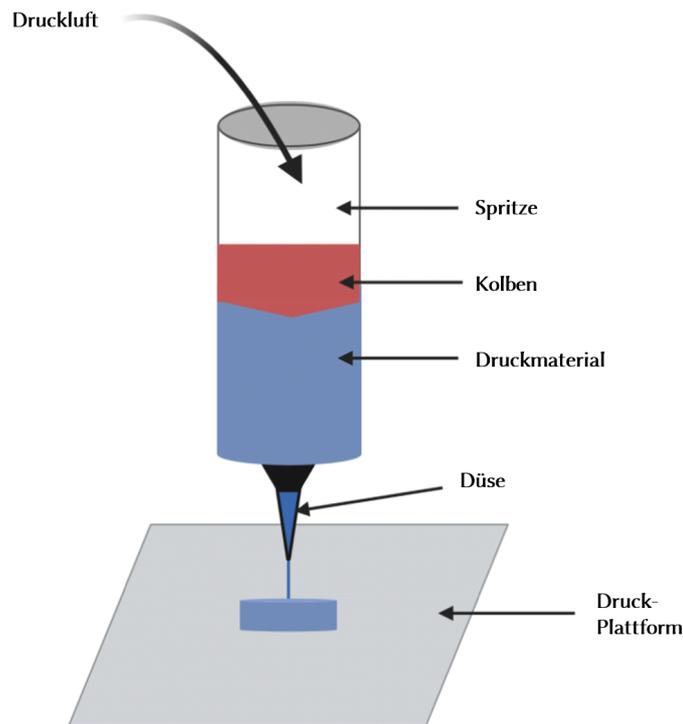


Abbildung 1.5: Schematischer Aufbau eines PAM-Druckers [3]

1.2.2 3D-Druck in der Pharmazie und Medizin

Im Bereich der Pharmazie und Medizin wird im Zusammenhang mit 3D-Druck besonders häufig die "erste 3D-gedruckte und von der FDA zugelassene Tablette" genannt [24]. Hierbei handelt es sich um das Arzneimittel Spritam mit dem Wirkstoff Levetiracetam, welches mit einem dem Binder-Jet-Verfahren sehr ähnlichen Prozess hergestellt wird (siehe Kapitel 1.2.1.4). Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Binder-Jet-Verfahren erfolgt das Verkleben der Pulverpartikel in diesem Prozess innerhalb einer Matrize, wodurch eine orale Arzneiform mit der Form der verwendeten Matrize generiert wird [25]. Auch wenn es sich hierbei um ein hoch innovatives Verfahren handelt, welches in diesem Fall unter anderem zu einer extrem schnellen Desintegration der Arzneiform führt [26], stellt dieses Verfahren kein 3D-Druck im klassischen Sinne dar. Vielmehr handelt es sich um ein matrizingesteuertes additives Herstellungsverfahren, welches im Gegensatz zu einem klassischen 3D-Druck keine Änderung der Arzneiform durch die einfache Änderung des 3D-Druckmodells zulässt.

Nicht nur aufgrund der ersten zugelassenen "3D-gedruckten" Arzneiform hat der 3D-Druck in der Pharmazie und Medizin in den letzten Jahren enorm an Bedeutung gewonnen. Aufgrund der hohen Flexibilität der Methode beschäftigen sich unzählige Arbeitsgruppen mit pharmazeutischen und medizinischen Anwendungsmöglichkeiten verschiedener 3D-Drucktechniken, wie aktuelle Übersichtsarbeiten zeigen [3, 26–33].

Die in den folgenden Abschnitten genannten Beispiele stellen eine Auswahl an Anwendungsmöglichkeiten von 3D-Druck aus diesen Übersichtsarbeiten dar.

Im Bereich der Operationsplanung ermöglichen schon heute 3D-gedruckte Modelle der pathologischen Strukturen eine reduzierte Operationszeit, weil die kritischen Operationsschritte vorab simuliert werden können [34]. Implantate und Endoprothesen verschiedener anatomischer Strukturen zur Unterkiefer- [35] und Zahnrestauration [36] oder Hüft- [37], Oberschenkelknochen- [38] und Knierekonstruktion [39] können durch 3D-Druck hergestellt werden. Fortschritte im Bereich des Bioprintings ermöglichen schon heute den Druck mit lebenden Zellen, um 3D-gedruckte Gewebestrukturen wie Knochen [40], Haut [41] oder Knorpel [42] zur Transplantation zu generieren. Durch den 3D-Druck bioabbaubarer Materialien können gitterartige Implantate zur Geweberegeneration [43, 44] und Knochenrekonstruktion [45] realisiert werden. Auch für pharmazeutische Zwecke existiert bereits eine Vielzahl potenzieller Anwendungsmöglichkeiten verschiedener 3D-Druckmethoden. So können in einem weiteren Einsatzgebiet bioabbaubarer Druckmaterialien subkutane Depotarzneiformen mittels 3D-Druck gefertigt werden [46]. Ein besonders breites Spektrum des pharmazeutischen 3D-Drucks findet sich im Bereich der oralen Darreichungsformen. Verschiedenste Arten 3D-gedruckter oraler Darreichungsformen wurden bereits realisiert oder sind Bestandteil neuester Forschungen [3, 26, 31]. Vor allem im Bereich des FDM-3D-Drucks finden sich aufgrund der Vielseitigkeit und Flexibilität der Methode eine Reihe verschiedenster oraler Systeme, wie schnellfreisetzende Darreichungsformen [47, 48], gastroretentive Tabletten [49], mehrschichtige Tabletten [50], Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung [51–53] bis hin zu komplexen Multikompartimentsystemen, welche aufgrund unterschiedlicher Wandstärken der einzelnen Kompartimente eine zweistufige pulsatile Freisetzung ermöglichen [54].

1.2.3 Vom 3D-Modell zum Produkt

Um aus den 3D-Modellen die in dieser Arbeit entwickelten 3D-gedruckten Träger herzustellen, werden aus dem CAD-Programm STL-Dateien der Modelle generiert. Dabei steht STL für die Bezeichnung Surface Tessellation Language (teilweise auch Standard Triangulation Language genannt). Triangulation meint, dass im STL-Format die Oberfläche des im CAD-Programm generierten dreidimensionalen Modells durch Dreiecksfacetten dargestellt wird. Diese Dreiecksfacetten werden jeweils durch drei Eckpunkte und eine dazugehörige Flächennormale beschrieben. Gekrümmte Oberflächen können durch Dreiecke nur in einer Annäherung beschrieben werden. Je geringer die Anzahl der Dreiecke, desto größer die Abweichung zur tatsächlichen gekrümmten Form. Aus diesem Grund wird unter Berücksichtigung der Dateigröße eine möglichst

hohe Anzahl an Facetten gewählt, um auch Krümmungen in der STL-Datei mit einer ausreichend hohen Auflösung beschreiben zu können [6]. Diese STL-Dateien werden dann mit einem Slicer-Programm in einen für den 3D-Drucker lesbaren G-Code umgewandelt. Dieser G-Code enthält alle Informationen des 3D-Modells inklusive den im Slicer-Programm festgelegten Druckeinstellungen.

1.2.3.1 Einfluss von Parametern des Slicer-Programms auf das Druckergebnis eines FDM-Drucks

Temperatur der Druckdüse

Die Temperatur der Druckdüse ist der wichtigste Parameter der Druckeinstellungen. Zu niedrige Temperaturen führen zu einem Verstopfen der Druckdüsen oder einer ungenügenden Haftung der Druckschicht an der vorherigen Schicht. Zu hohe Temperaturen führen zum Stringing (Fadenziehen zwischen den Modellbestandteilen) und Oozing (tröpfchenweiser Verlust von Material durch Heraustropfen aus der Düse), was zu sehr unsauberen Druckergebnissen führt. Um Stringing und Oozing zu minimieren, wird die Drucktemperatur möglichst niedrig gehalten.

Temperatur des Druckbetts

Je nach Druckmaterial und Druckunterlage werden unterschiedliche Temperaturen des Druckbetts benötigt, um eine maximale Haftung des Druckobjekts auf dem Druckbett zu gewährleisten.

Düsendurchmesser

Die Auswahl des Düsendurchmessers richtet sich nach dem Druckobjekt. Je kleiner der Durchmesser, desto feinere Strukturen können gedruckt werden.

Schichtdicke

Eine wichtige Einstellung für die Auflösung 3D-gedruckter Objekte ist die Schichtdicke. Je schmäler die Schichtdicke, desto geringer ist der sogenannte Stufeneffekt. Dieser beschreibt eine treppenartige Erscheinung abgeschrägter Oberflächen im 3D-Druck. Abbildung 1.6 zeigt eine horizontale Ansicht von drei 3D-gedruckten Objekten mit einer schrägen Oberfläche. Objekt A mit einer Schichtdicke von 0,6 mm zeigt einen deutlich ausgeprägten Stufeneffekt. Durch eine Reduktion der Schichtdicke lässt sich dieser Effekt deutlich abschwächen (Objekt B), bis bei einer weiteren Abnahme der Schichtdicke der Stufeneffekt praktisch nicht mehr sichtbar ist (Objekt C).

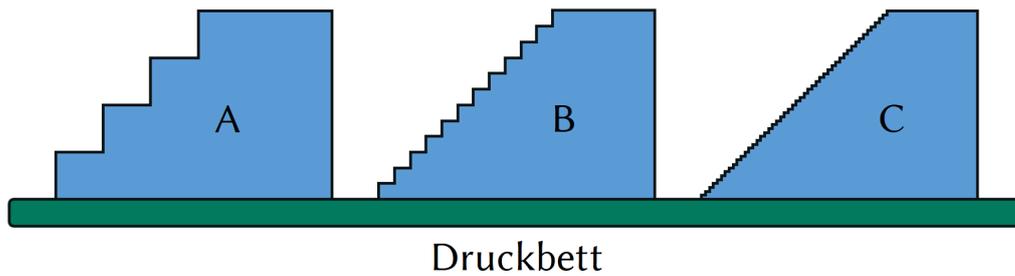


Abbildung 1.6: Horizontale Ansicht von drei 3D-gedruckten Objekten mit unterschiedlichen Schichtdicken. Objekt A: 0,6 mm; Objekt B: 0,2 mm; Objekt C: 0,05 mm

Extrusionsbreite

Die Extrusionsbreite steht in direktem Zusammenhang mit dem Düsendurchmesser und sollte 100 - 130 % der Düsenbreite betragen.

Extrusionsmultiplikator

Der Extrusionsmultiplikator ist ein Korrekturfaktor für die Menge des extrudierten Materials und muss für jede Kombination aus Düsendurchmesser und Extrusionsbreite ermittelt werden. Dabei wird eine einwandige Struktur gedruckt und die Wandstärke mit einer Mikrometerschraube vermessen. Der Extrusionsmultiplikator berechnet sich aus:

$$\text{Extrusionsmultiplikator} = \frac{\text{Extrusionsbreite}}{\text{Wandstärke}} \quad (1.1)$$

Retraction-Einstellungen

Neben der Temperatur stellen Slicer-Programme weitere Möglichkeiten zur Verhinderung von Stringing und Oozing zur Verfügung. Unter Retraction versteht man einen Rückwärtslauf des Extruders, der ein kurzfristiges Zurückziehen des Filaments aus der Druckdüse zur Folge hat. Dies führt zu einer Druckminderung in der Düse, wodurch ein unkontrolliertes Herauslaufen des geschmolzenen Druckmaterials verhindert wird. Entscheidende Einstellungen sind dabei die Retraction-Distanz und die Retraction-Geschwindigkeit.

Druckgeschwindigkeit

Die Druckgeschwindigkeit gibt die Geschwindigkeit des Druckkopfs in x/y-Richtung während des Druckvorgangs an. Je feiner die Strukturen des Druckobjekts, desto niedriger sollte die Druckgeschwindigkeit gewählt werden.

x/y-Achse-Bewegungsgeschwindigkeit

Die x/y-Achse-Bewegungsgeschwindigkeit gibt die Geschwindigkeit des Druckkopfs in x/y-Richtung an, während kein Material extrudiert wird. Um Vibrationen im Druckkopf zu reduzieren, wird die Bewegungsgeschwindigkeit in x/y-Achse auf die Druckgeschwindigkeit festgelegt.

1.3 Überkritische Fluide

1.3.1 Geschichte und Einsatzgebiete überkritischer Fluide

Die ersten Beschreibungen überkritischer Fluide gehen bereits auf das Jahr 1822 zurück. Cagniard de la Tour beobachtet, dass eine kritische Temperatur existiert, über der eine Substanz nur als Fluid existiert, bei dem keine Phasengrenze zwischen Gasphase und Flüssigphase zu erkennen ist [55]. Andrews, welcher 1869 den Begriff des kritischen Punktes einführt, stellt bei Versuchen mit Kohlendioxid fest, dass sich oberhalb einer bestimmten Temperatur keine Verflüssigung des Gases durch Druckerhöhung erreichen lässt [56]. Erste mathematische Beschreibungen des überkritischen Zustandes liefert van der Waals im Jahr 1873 [57]. Bereits 1879 werden erste Experimente zur Lösungskapazität überkritischer Fluide durchgeführt [58], wobei der Einfluss der Dichte auf das Lösungsvermögen überkritischer Fluide erst 1910 durch Tyrer das erste Mal beschrieben wird [59]. Großtechnischen Einsatz finden überkritische Fluide seit den 1970er Jahren u. a. in der Entkoffeinierung von Kaffee [60]. Im pharmazeutischen Sektor finden überkritische Fluide heute vielseitig Anwendung, wie aktuelle Übersichtsarbeiten zeigen [61, 62]. Daraus ausgewählte Anwendungsgebiete sind u. a. Partikeldesign, Extraktion pflanzlicher Materialien, überkritische Fluid Chromatografie, Trocknung von Proteinen und Peptiden, Imprägnierung von Polymeren, Herstellung von Liposomen, Coating fester Arzneiformen und Produktsterilisierung.

1.3.2 Thermodynamische und physikalische Betrachtung des überkritischen Zustandes

Abbildung 1.7 zeigt ein Phasendiagramm am Beispiel von CO_2 . Wandert man auf der Dampfdruckkurve zwischen flüssiger und gasförmiger Phase in Richtung des kritischen Punkts, nehmen sowohl Druck als auch Temperatur zu. Dabei nimmt die Dichte der flüssigen Phase ab, während die Dichte der gasförmigen Phase immer weiter zunimmt. Am kritischen Punkt endet die Kurve, da hier die Dichte der flüssigen und gasförmigen Phase identisch sind, wodurch eine Unterscheidung der Phasen nicht mehr möglich ist [55]. Mit Hilfe der Van-der-Waals-Gleichung (Gleichung 1.2) lässt

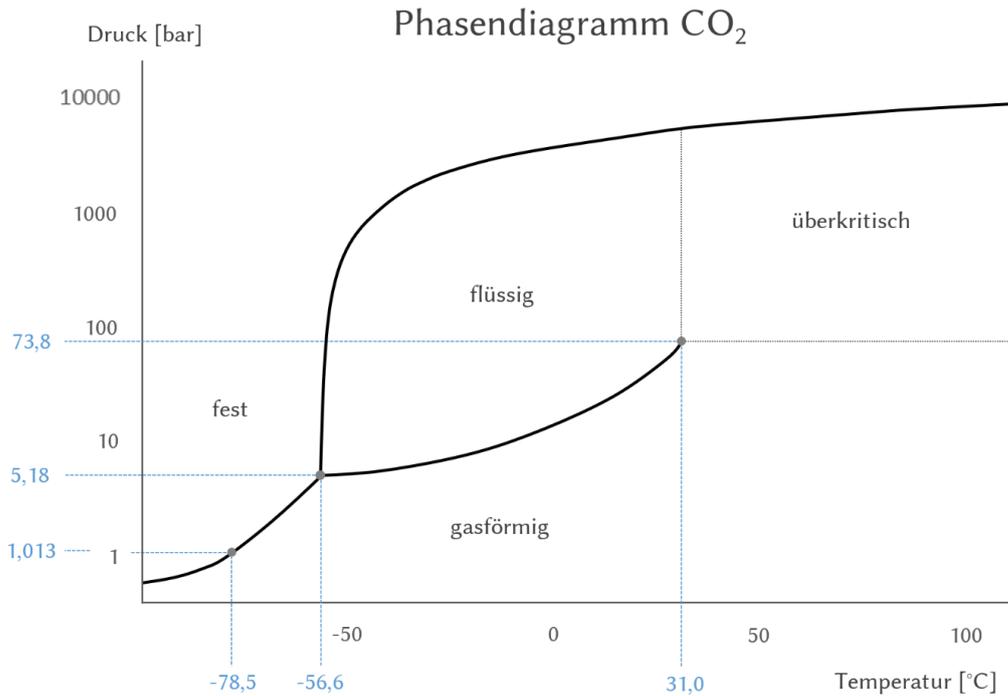


Abbildung 1.7: Phasendiagramm von CO₂; eigene Darstellung, Daten von Span/Wagner [63]

sich die Existenz des überkritischen Zustandes mathematisch vorhersagen.

$$p(V) = \frac{nRT}{V - nb} - a \left(\frac{n}{V} \right)^2 \tag{1.2}$$

p : Druck des realen Gases [Pa]

n : Stoffmenge [mol]

R : allgemeine Gaskonstante [$\text{J mol}^{-1} \text{K}^{-1}$]

T : Temperatur [K]

V : Volumen [m^3]

b : Kovolumen [$\text{m}^3 \text{mol}^{-1}$]

a : Kohäsionsdruck Dichte des Trägers [$\text{Pa m}^6 \text{mol}^{-2}$]

Abbildung 1.8 zeigt nach

der Van-der-Waals-Gleichung berechnete Isothermen in einem p-V-Diagramm. Die Isotherme der kritischen Temperatur ist hier in grün dargestellt. Unterhalb der kritischen Temperatur (blaue Isothermen) treten sogenannte Van-der-Waals-Schleifen auf, welche durch ein Minimum (A) und ein Maximum (B) charakterisiert werden können. Da in diesem Bereich bei isothermer Kompression von B nach A sowohl Druck als auch Volumen abnehmen müssten, verläuft die Isotherme in diesem Volumenbereich isobar als horizontale Linie (im Diagramm von G nach F). Diese sogenannte Maxwell-Konstruktion teilt die Flächen im Bereich des Wendepunkts dabei in zwei gleich große Teile. Wird demnach ein Gas isotherm komprimiert, erhöht sich zuerst der Druck gemäß der Van-der-Waals-Isotherme. Ab dem Punkt G steigt der Druck

bei zunehmender Kompression aufgrund der Kondensation des Gases nicht weiter an. Auf der Isobaren liegen demnach flüssige und gasförmige Phase am Sättigungsdampfdruck koexistent vor, wobei sich der Anteil der jeweiligen Phasen längs der Isobaren ändert. Am Punkt F endet die Koexistenz der Phasen, da hier die komplette Gasphase zur Flüssigkeit kondensiert ist. Ab dieser Stelle folgt der Druckverlauf bei weiterer Kompression wieder der Van-der-Waals-Isotherme in einem steilen Druckanstieg, was auf die geringe Kompressibilität der reinen Flüssigkeit zurückzuführen ist. Isothermen oberhalb der kritischen Temperatur (in Abbildung 1.8 in rot dargestellt), zeigen durchgehend eine negative Steigung. Hier gibt es demnach keinen Bereich, in dem flüssige und gasförmige Phasen koexistieren können, was als Beleg der Existenz eines überkritischen Zustands oberhalb der kritischen Temperatur zu bewerten ist [64].

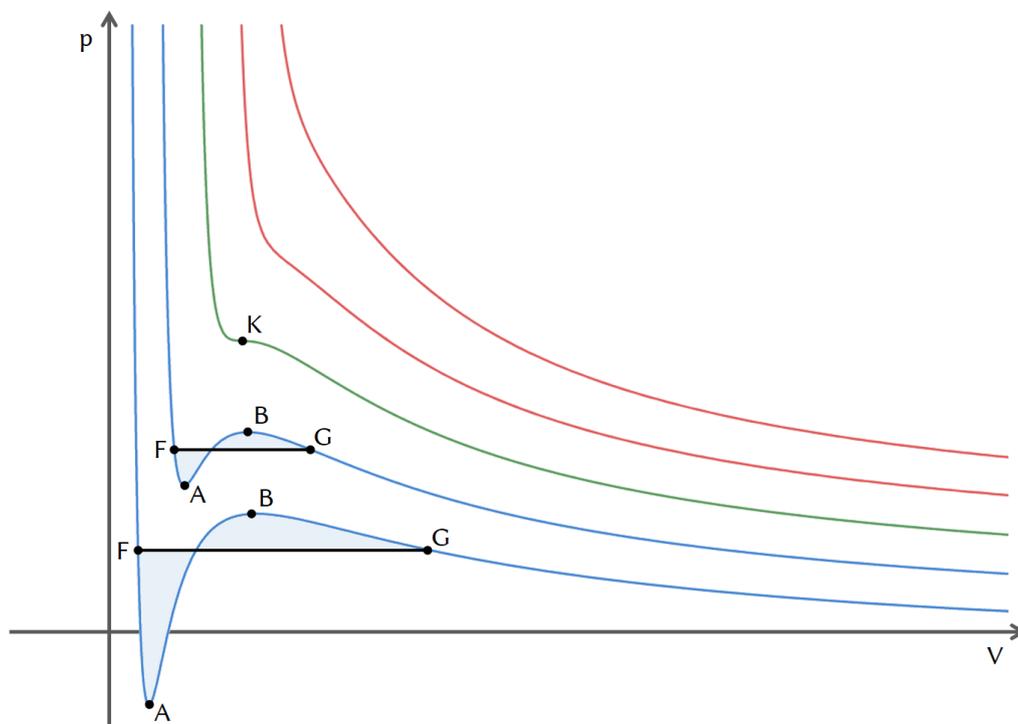


Abbildung 1.8: p-V-Diagramm nach van der Waals mit Van-der-Waals-Schleifen und Maxwell-Konstruktion; eigene Darstellung

1.3.3 Eigenschaften ausgewählter überkritischer Fluide

Bezogen auf die Eigenschaften überkritischer Fluide lässt sich der überkritische Zustand als Mischzustand zwischen flüssig und gasförmig beschreiben. Tabelle 1.1 vergleicht am Beispiel von CO_2 typische Werte für Dichte, Viskosität und Diffusionskoeffizient von Gasen, Flüssigkeiten und überkritischen Fluiden. Überkritische Fluide besitzen eine im Vergleich zum gasförmigen Zustand nahezu identische Viskosität, wobei ihre Dichte eher der einer Flüssigkeit entspricht. Der Diffusionskoeffizient, hier ausgedrückt durch Naphthen in CO_2 , liegt für überkritische Fluide über dem

von Flüssigkeiten. Berücksichtigt man die höhere Molekularmasse typischer Lösungsmittel im Vergleich zu typischen überkritischen Fluiden, kommt dieser Unterschied noch stärker zum Tragen. Aus diesen Eigenschaften ergibt sich ein hervorragendes Lösungsvermögen von überkritischen Fluiden, welches durch Änderungen des Drucks im System und damit einhergehender Änderung der Dichte des überkritischen Fluids exakt kontrolliert werden kann.

Tabelle 1.1: Typische Werte für Dichte, Viskosität und Diffusionskoeffizient von Gasen, Flüssigkeiten und überkritischen Fluiden am Beispiel von CO₂; Diffusionskoeffizient ausgedrückt durch Naphthalen in CO₂ [55]

Zustand	Dichte [kg m ⁻³]	dynamische Viskosität [μPa s]	Diffusionskoeffizient [m ² s ⁻¹]
Gas, 313 K, 1 bar	2	16	5,1 · 10 ⁻⁶
Überkritisch, 313 K, 100 bar	632	17	1,41 · 10 ⁻⁸
Flüssig, 300 K, 500 bar	1029	133	8,7 · 10 ⁻⁹

CO₂ kommt als überkritisches Fluid vergleichsweise häufig zum Einsatz, da es sich um eine günstige, chemisch stabile, nicht brennbare, nicht toxische und umweltfreundliche Substanz handelt. Tabelle 1.2 listet weitere Substanzen auf, die für den Einsatz als überkritisches Fluid in Frage kommen. Aufgrund der linearen und symmetrischen Molekülstruktur handelt es sich bei überkritischem CO₂ um ein unpolares aprotisches Lösungsmittel mit einer Dielektrizitätskonstante von $\epsilon < 1,7$ in Abhängigkeit von Druck und Temperatur [65], welches in seiner Polarität mit n-Hexan ($\epsilon = 1,9$ [66]) vergleichbar ist. Hieraus ergibt sich ein gutes Lösungsvermögen für kleine unpolare Substanzen, während schwere oder polare Moleküle eine schlechte Löslichkeit in überkritischem CO₂ zeigen.

Tabelle 1.2: Kritische Temperatur und kritischer Druck verschiedener Substanzen [67]

Substanz	kritische Temperatur [K]	kritischer Druck [bar]
CO ₂	304	74
Wasser	647	221
Ethan	305	49
Ethen	282	50
Propan	370	43
Xenon	290	58
Ammoniak	406	114

1.4 Kontrollierte Partikelabscheidung (CPD) aus überkritischen Fluiden

Der CPD-Prozess (Controlled Particle Deposition) ist ein Verfahren, welches ursprünglich aus dem RESS-Verfahren (Rapid expansion of supercritical solutions) zur Mikronisierung von Wirkstoffen hervorgegangen ist. Abbildung 1.9 zeigt den schematischen Ablauf des CPD-Prozesses. Hierbei wird ein poröser Träger mit einem Wirkstoff in einer CO₂-Kammer überkritischen Bedingungen ausgesetzt. Der Wirkstoff löst sich im überkritischen CO₂ und verteilt sich aufgrund des hohen Diffusionskoeffizienten homogen in der Beladungskammer, wobei er aufgrund der niedrigen Viskosität und Oberflächenspannung des überkritischen Fluids auch in die kleinsten Poren des Arzneistoffträgers vordringen kann. Durch schlagartige Reduktion des Drucks in der Beladungskammer wird das überkritische CO₂ in den gasförmigen Zustand überführt, wodurch der gelöste Wirkstoff auf der gesamten Oberfläche des Trägers, auch in den Poren, abgeschieden wird.

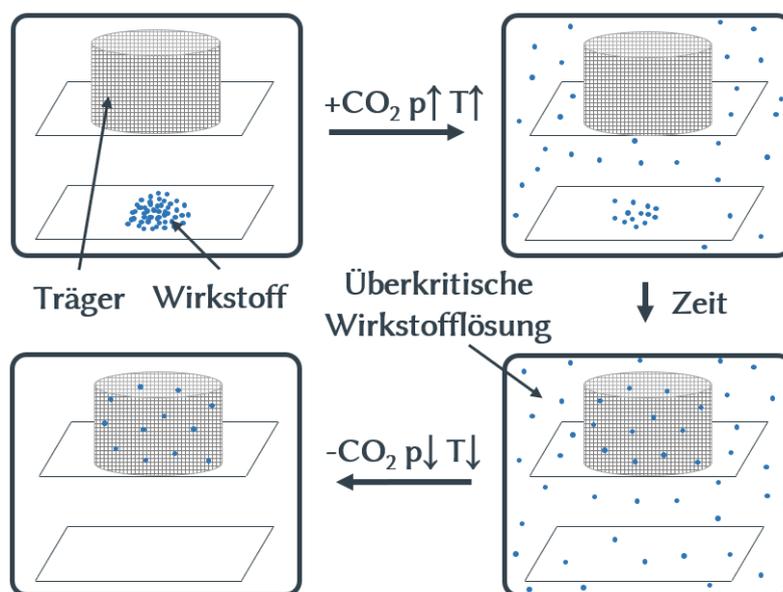


Abbildung 1.9: Schematischer Ablauf des CPD-Prozesses

Türk et al. gelang mit dieser Methode ein Einschluss von Ibuprofen in β -Cyclodextrin, aus welchem aufgrund der parallel zur Beladung stattfindenden Mikronisierung des Wirkstoffs eine signifikant schnellere Freisetzung im Vergleich zur physikalischen Mischung von Ibuprofen und β -Cyclodextrin erreicht werden konnte [68]. Wischumerski et al. verwendeten die CPD-Methode erfolgreich, um vorgeformte poröse Arzneistoffträger mit Ibuprofen zu beladen, woraus ebenfalls eine signifikant schnellere Freisetzung im Vergleich zu unbehandeltem Ibuprofen resultierte [69].

1.4.1 Auswahl des Modellarzneistoffs

Ibuprofen wurde als Modellarzneistoff für diese Arbeit gewählt, da bereits vorangegangene Arbeiten die hervorragende Eignung des Wirkstoffs für diese Methode gezeigt haben. Aufgrund des hydrophoben Charakters besitzt Ibuprofen eine gute Löslichkeit in überkritischem CO_2 . In Anwesenheit von scCO_2 zeigt Ibuprofen eine deutliche Schmelzpunktdepression [70], weshalb die Versuchstemperatur im CPD-Prozess ausreichend niedrig gewählt werden muss, sodass Ibuprofen neben seiner Lösung im festen Aggregatzustand vorliegt.

Bei konstanter Temperatur zeigt Ibuprofen mit steigendem Druck einen Anstieg der Löslichkeit, wobei die Löslichkeit ab einem bestimmten Druck nur noch wenig zunimmt [70]. Abbildung 1.10 zeigt diese Abhängigkeit bei einer Temperatur von 40°C , berechnet nach der Peng-Robinson Equation of State (PR-EoS). Die Dreiecke auf der Löslichkeitskurve entsprechen Ibuprofenkonzentrationen, die während der Entwicklung der Methode zum Einsatz gekommen sind [71]. Die Löslichkeitskurve zeigt einen sigmoidalen Verlauf, bei der mit steigendem Druck initial ein starker Löslichkeitsanstieg zu erkennen ist, welcher im Bereich der cross-over-region bei 13 MPa (Druck, bei dem sich die Isothermen des Löslichkeit-Druck-Diagramms schneiden [72]) jedoch stark abflacht. Dies zeigt, dass ab ca. 13 MPa durch weitere Druckerhöhung nur noch eine minimale Löslichkeitsverbesserung von Ibuprofen in überkritischem CO_2 zu erreichen ist. Bei einer Beladungskonzentration oberhalb $12,5 \text{ mg mL}^{-1}$ nimmt die Ibuprofenlöslichkeit während des Druckablassens im CPD-Prozess aufgrund der flachen Löslichkeitskurve zuerst nur gering ab, ehe ab der cross-over-region ein rapider Löslichkeitsabfall eintritt. Dies führt zu einer temporären Übersättigung der überkritischen Lösung, was in einer unkontrollierten Kristallisation des Wirkstoffs an der Oberfläche der Träger resultiert [71]. Daraus folgt, dass eine kontrollierte Beladung der Träger im CPD-Prozess nur dann möglich ist, wenn die Konzentration von Ibuprofen in der Beladung $\leq 12,5 \text{ mg mL}^{-1}$ ist, da ein Unterschreiten dieser Löslichkeitsgrenze direkt zu einem rapiden Löslichkeitsabfall des Wirkstoffs im überkritischen CO_2 führt.

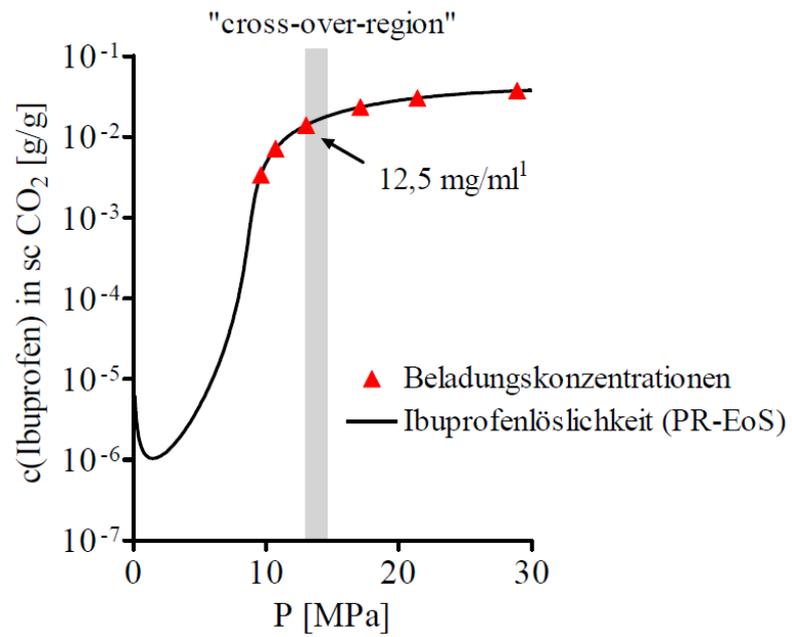


Abbildung 1.10: Ibuprofenlöslichkeit in scCO₂ in Abhängigkeit des Drucks bei 40 °C. Aus: Dissertation Wischumerski [71]; Berechnung der Daten: M. Türk

Kapitel 2

MATERIALIEN UND GERÄTE

2.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Tabelle 2.1: Chemikalien und Lösungsmittel

Artikel	Hersteller/Lieferant
Acetonitril HPLC gradient grade	Fisher Scientific GmbH
Argon 4.8	Linde GmbH
Ethanol HPLC Gradient Grade	Sigma-Aldrich Corporation
Flüssigstickstoff	Westfalen AG
Helium 5.0	Westfalen AG
Kaliumdihydrogenphosphat	Carl Roth GmbH & Co. KG
Methanol HPLC Gradient Grade	Sigma-Aldrich Corporation
Natriumhydroxid	Chemikalienausgabe pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen
Phosphorsäure 85 % Analytical reagent grade	Fisher Scientific GmbH
Pufferlösung pH 4,01 Certipur	Merck KGaA
Pufferlösung pH 7,00 Certipur	Merck KGaA
Pufferlösung pH 9,00 Certipur	Merck KGaA
Reinstwasser	Eigene Herstellung
Stickstoff 5.0	Westfalen AG
Tween 80	Croda International

Tabelle 2.2: Materialien für die Herstellung der Arzneistoffträger

Artikel	Hersteller/Lieferant
Ibuprofen, Mittlere Partikelgröße: 75 µm, Ch.-B. 1602044M	Vivatis Pharma GmbH
Kohlendioxid Schutzgas ISO 14175-C1-C	Westfalen AG
Premium PETG transparent Ø 1,75 mm	German RepRap GmbH
Premium PLA transparent Ø 1,75 mm	German RepRap GmbH

2.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2.3: Verbrauchsmaterialien

Artikel	Hersteller/Lieferant
Alufolie	Handelsüblich
Cellstar Tubes 15 mL & 50 mL	Greiner Bio-One International GmbH
DD3-Messing-Düse 1,75 / 0,25 mm	German RepRap GmbH
Einmalspritzen Braun Injekt 2 mL	B. Braun Melsungen AG
EC 4/3 Universal RP Vorsäule	Shimadzu Europa GmbH
EC 125/4 Nucleosil 100-5 C18 Säule	Shimadzu Europa GmbH
Eppendorf epTIPS 2-200 µL	Eppendorf AG
Eppendorf epTIPS 50-1000 µL	Eppendorf AG
Eppendorf epTIPS 250-2500 µL	Eppendorf AG
Glasobjektträger	VWR International GmbH
HPLC Probengläser	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG
HPLC Bördelkappen	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG
Laborfett glisseal HV	Borer Chemie AG
Leit-C	Plano GmbH
Mikro-Zentrifugenröhrchen 2 mL	VWR International
MX35 Premier+ Microtome blades	Thermo Fisher Scientific
NEG 50, Richard-Allan Scientific	Thermo Fisher Scientific
Parafilm "M"	Pechiney Plastic Packaging, Inc.
Standardaluminiumtiegel 40 µL	Mettler Toledo GmbH
Sterican Kanülen 0,8 x 120 mm	B. Braun Melsungen AG
Silika Gel orange, 2 - 5 mm, mit Indikator, Perlform	Carl Roth GmbH & Co. KG
UV-Star Microplatte 96 Well, µClear, F-Boden	Greiner Bio-One International GmbH
X350 PET-Druckplatten-Folien	German RepRap GmbH

2.3 Geräte

2.3.1 Allgemein verwendete Geräte

Tabelle 2.4: Allgemein verwendete Geräte

Gerät	Hersteller/Lieferant
Accupyk 1330	Micromeritics Germany GmbH
Alpha500 R konfokales Raman-Mikroskop	WITec GmbH
Auto Sampler SIL-20AC HT	Shimadzu Europa GmbH
Column-Oven CTO-10AS VP	Shimadzu Europa GmbH
Communication Bus Module CBM-20A	Shimadzu Europa GmbH
Degassing Unit DGU-20A5R	Shimadzu Europa GmbH
Digitalthermometer ama-digit ad 20th	Amarell GmbH & Co. KG
Eppendorf Research Pipette 200 µL	Eppendorf AG
Eppendorf Research Pipette 1000 µL	Eppendorf AG
Eppendorf Reference Pipette 2500 µL	Eppendorf AG
Erweka DT-D6	ERWEKA GmbH
HM 560 CryoStar Cryostat	Thermo Fisher Scientific
kINPen MED Plasmajet	neoplas med GmbH
Laborsieb Ø 20 cm, Maschenweite 0,15 mm	N/A
Lauda Thermostat Typ T	Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG
Liquid Chromatograph LC-20AT	Shimadzu Europa GmbH
Magnetrührer MR Hei-Tec	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG
Mettler DSC 820	Mettler-Toledo GmbH
Mikrometerschraube	Technischer Handel
Mikroplattenleser Synergy HT	BioTek Instruments GmbH
Minispin Tischzentrifuge	Eppendorf AG
pH-Meter SevenEasy	Mettler-Toledo GmbH
PT1000 Temperature sensor	Heidolph Instruments GmbH & Co.KG
Purelab Option Q7	Veolia Water Technologies Deutschland GmbH
REM DSM 940 A	Carl Zeiss AG
Sartorius AX4202	Sartorius AG
Sony RX100 III	Sony Europe B.V.
Sputtercoater E5100	Bio-Rad Laboratories GmbH
Ultraschallbad Sonorex Super RK 510 H	BANDELIN electronic GmbH & Co. KG
UV/VIS Detector SPD-20A	Shimadzu Europa GmbH
VXR basic Vibrax Schüttler	IKA-Werke GmbH & CO. KG
X350pro FDM 3D-Drucker	German RepRap GmbH
XPE205 DeltaRange	Mettler-Toledo GmbH

2.4 Software

Tabelle 2.5: Software

Software	Hersteller
AutoCAD 2016 & 2019	Autodesk GmbH
GraphPad Prism 8.2.1	GraphPad Software
ImageJ 1.46r	Wayne Rasband (NIH)
KC4 Kineticalc 3.4	BioTek Instruments GmbH
LabSolution 5.87	Shimadzu Europa GmbH
Microsoft Office 2016	Microsoft Corporation
Simplify3D 3.1 & 4.0	Simplify3D
STAR ^e 8.10	Mettler-Toledo GmbH
VisiDAQ Runtime 3.11	Advantech Co., LTD.
Windows 10	Microsoft Corporation
WITec Control FOUR 4.1	WITec GmbH
WITec Project FOUR 4.1	WITec GmbH

Kapitel 3

METHODEN

3.1 Entwicklung 3D-gedruckter Arzneistoffträger

3.1.1 Nomenklatur der Arzneistoffträger

Für eine genaue Unterscheidung werden die Arzneistoffträger nach dem Schema in Tabelle 3.1 bezeichnet. Die beispielhafte Trägerbezeichnung 12.24.5.3 bezeichnet dementsprechend den dritten Träger des fünften Drucks mit dem 3D-Modell Nr. 12 und den Druckeinstellungen Nr. 24. Der Großteil der in dieser Arbeit verwendeten Träger wird aus dem Druckmaterial PLA gefertigt. Träger, welche aus dem Druckmaterial PETG gefertigt wurden, enthalten die Zusatzbezeichnung "G" in den Druckeinstellungen (Beispielhafte Nomenklatur: 23.G5.3.1).

Tabelle 3.1: Nomenklatur der Arzneistoffträger

Ziffer Nr.	Bedeutung
1	Bezeichnung des 3D-Modells
2	Bezeichnung der Druckeinstellungen
3	Nr. des Drucks
4	Nr. des Trägers in diesem Druck

3.1.2 Entwicklung der 3D-Modelle in AutoCAD

Um 3D-gedruckte Arzneistoffträger zu entwickeln, muss im ersten Schritt mit einem CAD-Programm (AutoCAD 2016 & 2019) ein 3D-Modell des Trägers erstellt werden. Abbildung 3.1 zeigt den schematischen Aufbau der Träger. Die Arzneistoffträger werden als zylindrische Monolithe mit einer Höhe von 6 mm und einem Durchmesser von 8 mm konstruiert, welche aus im 90°-Winkel zueinander gedrehten Schichten bestehen.

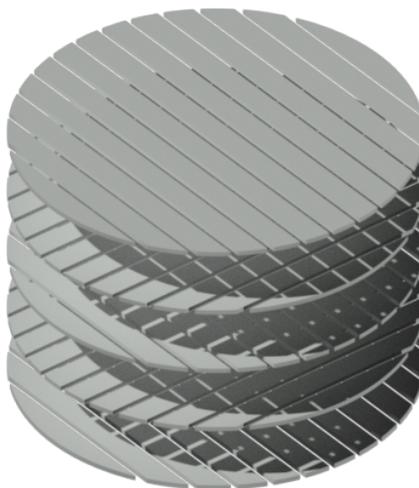


Abbildung 3.1: Schematischer Aufbau der Träger

Jede Schicht besitzt Bahnen mit definierter Breite, welche mit einem bestimmten Abstand zueinander aufgebracht werden. Durch diese Anordnung entstehen horizontal und vertikal durch den Träger verlaufende Poren mit definierter Porenweite und -höhe. Variationen der Träger können über die Schichtdicke, die Breite der Bahnen und über den Abstand der Bahnen innerhalb einer Schicht generiert werden. Dabei entspricht der Bahnenabstand der nominellen Porenweite in den Trägern. Tabelle 3.2 zeigt die Daten der in dieser Arbeit verwendeten Träger. Abbildung 3.2 zeigt am Beispiel von Träger 23 ein Rendering der Arzneistoffträger.

Tabelle 3.2: Daten der Arzneistoffträger

Träger-Nr.	23	37	38	39	40	42
Schichtdicke [mm]	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
Bahnenbreite [mm]	0,50	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26
Bahnenabstand [mm]	0,125	0,125	0,092	0,063	0,027	0,256

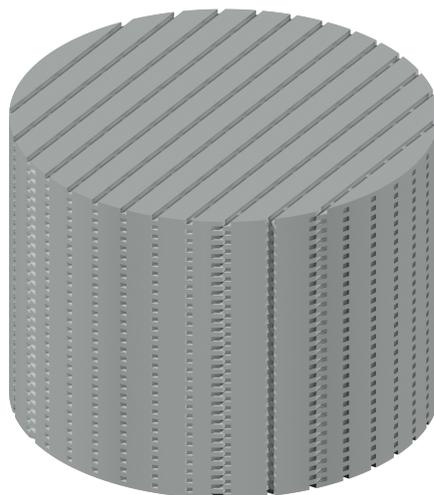


Abbildung 3.2: Rendering Träger 23

3.1.3 Optimierung der 3D-Druckparameter

Mit einem Slicer-Programm (Simplify3D 3.1 & 4.0) werden die Druckeinstellungen für die Modelle festgelegt. Dabei wird für jedes Modell eine optimierte Druckeinstellung ermittelt, mit der ein optisch sauberes und reproduzierbares Druckergebnis erreicht wird. Wichtige Parameter stellen dabei Drucktemperatur, Druckbetttemperatur, Düsendurchmesser, Schichtdicke, Extrusionsbreite, Extrusionsmultiplikator, Retractiondistanz, Retractiongeschwindigkeit, Druckgeschwindigkeit und x/y-Achse-Bewegungsgeschwindigkeit dar. Für die Erläuterung dieser Parameter und deren Auswirkung auf das Druckergebnis siehe Kapitel 1.2.3.1.

Tabelle 3.3 zeigt die wichtigsten Druckparameter der in dieser Arbeit verwendeten Druckeinstellungen. Für eine vollständige Übersicht der Druckeinstellungen siehe Anhang A.

Tabelle 3.3: Kritische Parameter der Druckeinstellungen

Druckeinstellung	26	31	32	G5
Drucktemperatur [°C]	200	200	200	213
Druckbetttemperatur [°C]	58	58	58	70
Düsendurchmesser [mm]	0,25	0,25	0,25	0,25
Schichtdicke [mm]	0,1	0,1	0,2	0,1
Extrusionsbreite [mm]	0,25	0,26	0,26	0,25
Extrusionsmultiplikator	0,80	0,80	0,80	0,83
Retractiondistanz [mm]	0,80	1,00	1,00	1,40
Retractiongeschwindigkeit [mm/s]	83,3	100,0	100,0	100
Druckgeschwindigkeit [mm/s]	13,0	13,0	13,0	13,0
x/y-Achse-Bewegungsgeschwindigkeit [mm/s]	13,0	13,0	13,0	13,0
Single extrusion walls erlaubt	Nein	Ja	Ja	Nein

3.1.4 Initiieren des Druckvorgangs im Slicer-Programm

Die Träger werden mit einem Millimeter Abstand zueinander auf der Druckplatte angeordnet (Abbildung 3.3). Jedem Träger wird im Slicer-Programm eine separate Druckeinstellung zugewiesen und im Menü "Printing mode" unter "Sequential printing: Objekt by object" eine "Max height clearance" ausgewählt, die der Schichtdicke der verwendeten Druckeinstellung entspricht (Abbildung 3.4). Diese Einstellung gewährleistet, dass jede Schicht eines Trägers vollständig gedruckt wird, bevor die Schicht des nächsten Trägers begonnen wird. Dadurch reduziert sich die Anzahl an Retractions und Druckkopfbewegungen zwischen den Trägern, was das Auftreten von Stringing und Oozing minimiert. Da mit diesen Einstellungen bei Träger 4 und 5 immer zwei Schichten direkt aufeinander gedruckt werden, was bei den Trägern 1 - 3 nicht der Fall ist, werden die Träger 4 und 5 eines jeden Druckes verworfen und nur die Träger 1 - 3 für weitergehende Untersuchungen verwendet.

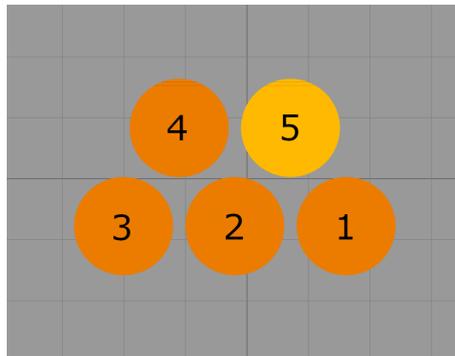


Abbildung 3.3: Anordnung der Träger auf dem Druckbett

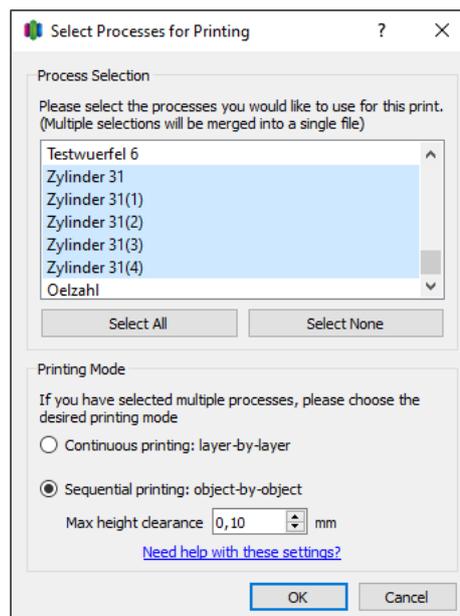


Abbildung 3.4: Printing Mode Einstellungen

3.1.5 3D-Druck der Träger

Für den Druck der Arzneistoffträger kommt der FDM-Drucker X350pro der Firma German RepRap zum Einsatz (Abbildung 3.5). Vor dem Druck wird die Druckplatten-temperatur und Drucktemperatur im Menü "Extruder" des Druckers auf die benötigten Werte eingestellt. Das Filament wird mit einem in Ethanol getränkten Papiertuch abgerieben, um anhaftende Staubpartikel zu entfernen, die zu einem Verstopfen der Düse führen können. Anschließend wird das Filament in den Extruder eingespannt. Die Druckplatte wird ebenso mit Ethanol gereinigt, um Staubpartikel und Fettanhaftungen zu entfernen, die zu einem Ablösen des Druckobjekts während des Druckvorgangs führen könnten. Der vom Slicer-Programm generierte G-Code des Druckvorgangs wird auf einer SD-Karte gespeichert und auf den 3D-Drucker übertragen. Über das Menü [Drucke Datei] wird der gewünschte Druckvorgang ausgewählt und gestartet. Zu Beginn jedes Druckvorgangs wird der Abstand der Druckdüse zur Druckplatte manuell über [Babysteps] im Menü [Schnelleinstellungen] so eingestellt, dass das Filament auf der Druckplatte platziert wird, ohne nach außen gedrückt zu werden.

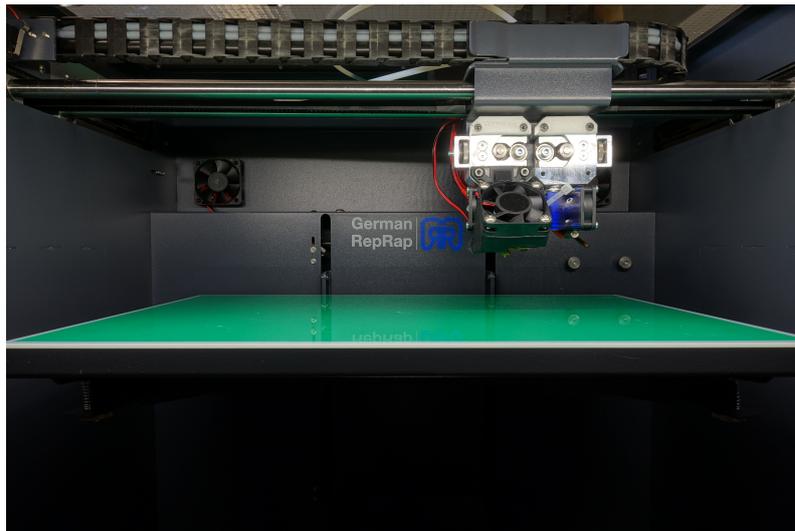


Abbildung 3.5: Druckraum des FDM-Druckers X350pro

3.2 Charakterisierung der 3D-gedruckten Träger

3.2.1 Optische Begutachtung

Die makroskopische Begutachtung der 3D-gedruckten Arzneistoffträger erfolgt mittels Fotografie vor einem neutralen Hintergrund. Dazu werden die Träger auf einem schwarzen Karton platziert und bei Tageslicht mit einer Sony RX100 III Kamera fotografiert. Die Kameraeinstellungen finden sich in Tabelle 3.4.

Tabelle 3.4: Kameraeinstellungen

Parameter	Einstellung
Auflösung	20 MP
Verhältnis	3:2
Qualität	Extra fine
Blendenzahl	11
Belichtungsdauer	nach Bedarf
Fokus modus	Einzelbild-Autofokus
Fokusfeld	Mitte
Messmodus	Mitte
Weißabgleich	Auto
ISO	80
Weiteres	Auto HDR

3.2.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM)

Zusätzlich zu den Lichtbildaufnahmen werden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Träger angefertigt. Hierzu werden die Träger mit Leit-C auf Aluminiumplättchen befestigt und mit einem Sputtercoater E5100 (Bio-Rad) mit Gold besputtert. Die Sputterbedingungen finden sich in Tabelle 3.5. Die REM-Aufnahmen erfolgen mit einem Rasterelektronenmikroskop DSM 940 A (Carl Zeiss AG) bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV und einer 12 bis 200-fachen Vergrößerung.

Tabelle 3.5: Sputterbedingungen

Parameter	Einstellung
Vakuum [mbar]	0,04
Stromstärke [mA]	20
Beschleunigungsspannung [kV]	2,1
Sputterzeit [s]	4 x 60

3.2.3 Bestimmung der Massengleichheit

Um die Reproduzierbarkeit des Druckverfahrens zu überprüfen, werden die 3D-gedruckten Arzneistoffträger auf Massengleichheit untersucht. Verwendet wird dazu eine modifizierte Verfahren der Arzneibuchmethode "2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen" des Ph. Eur. 10.1. 20 Arzneistoffträger werden einzeln gewogen und der arithmetische Mittelwert berechnet. Als zulässige Abweichung wird die Hälfte der im Ph. Eur. 10.1 unter 2.9.5.-1 angegebenen Abweichung festgelegt. Dies entspricht bei Arzneistoffträgern < 250 mg einer zulässigen Abweichung von 3,75 % vom Mittelwert, bei Trägern \geq 250 mg einer zulässigen Abweichung von 2,5 % vom Mittelwert.

Dabei dürfen maximal 2 Prüfobjekte eine Abweichung größer als die zulässige Abweichung besitzen, kein Prüfobjekt jedoch eine Abweichung größer als die doppelte zulässige Abweichung.

3.2.4 Porositätsbestimmung

Ein wesentliches Unterscheidungskriterium der verschiedenen Trägermodelle ist die Porosität. Um die Porosität der Träger zu ermitteln, werden die Träger zuerst einzeln gewogen. Höhe und Durchmesser der Träger werden mittels einer Mikrometerschraube bestimmt. Daraus lässt sich das scheinbare Volumen berechnen (Gleichung 3.1). Aus der Masse und dem scheinbaren Volumen berechnet sich die scheinbare Dichte (Gleichung 3.2).

Mittels eines Gasvergleichspyknometers (Accupyk 1330) wird die gaspyknometrische Dichte der Träger bestimmt. Die Messparameter finden sich in Tabelle 3.6.

Aus der gaspyknometrischen Dichte und der scheinbaren Dichte berechnet sich die Porosität (Gleichung 3.3).

$$V_s = \pi \cdot \left(\frac{d}{2}\right)^2 \cdot h \quad (3.1)$$

$$\rho_s = \frac{m}{V_s} \quad (3.2)$$

$$\epsilon = \left(1 - \frac{\rho_s}{\rho_g}\right) \cdot 100 \% \quad (3.3)$$

- V_s : Scheinbares Volumen des Trägers [cm^3]
- d : Durchmesser des Trägers [cm]
- h : Höhe des Trägers [cm]
- ρ_s : Scheinbare Dichte des Trägers [g cm^{-3}]
- m : Masse des Trägers [g]
- ϵ : Porosität [%]
- ρ_g : Gaspyknometrische Dichte des Trägers [g cm^{-3}]

Tabelle 3.6: Messparameter Gasvergleichspyknometer

Parameter	Einstellung
Messkammer [cm^3]	1
Spülzyklen	15
Messzyklen	7
Messgas	Helium 5.0

3.3 Beladung 3D-gedruckter Träger mit dem CPD-Prozess

3.3.1 Berechnung der erforderlichen Wirkstoffmenge

Ibuprofen dient als Modellarzneistoff für die Wirkstoffbeladung. Die Zielkonzentration des Wirkstoffs im Beladungsbehälter B1 der CO₂-Anlage beträgt 12,5 mg cm⁻³. Zu den Hintergründen bezüglich der Auswahl des Modellarzneistoffs und der gewählten Konzentration siehe Kapitel 1.4.1.

Um die erforderliche Ibuprofeneinwaage zu berechnen, wird im ersten Schritt das verfügbare Volumen (V_v) von B1 ermittelt. Dieses berechnet sich aus dem Volumen von B1 ($V_{B1} = 1200 \text{ cm}^3$), dem Volumen des Aluminiumeinsatzes ($V_E = 555,45 \text{ cm}^3$) und dem Volumen des Probenhalters ($V_P = 19,51 \text{ cm}^3$) in Gleichung 3.4. Für eine detaillierte Beschreibung der Einsätze von B1 siehe Anhang C.

$$V_v = V_{B1} - V_E - V_P = 625,04 \text{ cm}^3 \quad (3.4)$$

Die erforderliche Einwaage Ibuprofen (m_{Ibu}) berechnet sich aus der Zielkonzentration von Ibuprofen in B1 ($c_{Ibu} = 12,5 \text{ mg}$) und dem verfügbaren Volumen in B1 in Gleichung 3.5.

$$m_{Ibu} = c_{Ibu} \cdot V_v = 7813 \text{ mg} = 7,813 \text{ g} \quad (3.5)$$

3.3.2 Durchführung der Wirkstoffbeladung

Die Wirkstoffbeladung der 3D-gedruckten Träger findet in einer CO₂-Pilotanlage der Firma SITEC-Sieber statt. Für den Aufbau der Anlage siehe Abbildung 2.1 auf Seite 22. Für eine Übersicht der Prozessparameter siehe Tabelle 3.7.

Tabelle 3.7: Parameter CPD-Prozess

Parameter	Einstellung
Temperatur [°C]	40
Druck [MPa]	25
Pumpenhub [mm]	15,1
Druckhaldedauer [h]	20
Ibuprofenkonzentration [mg cm ⁻³]	12,5
Ibuprofen Einwaage [g]	7,8130

3.3.2.1 Beginn der Wirkstoffbeladung (Tag 1)

Zuerst wird die CO₂-Anlage betriebsbereit gemacht. Für eine detaillierte Anleitung, wie der CPD-Prozesses durchgeführt wird, siehe Anhang B. 7,8130 g Ibuprofen wird in

das untere Schälchen des Probenhalters eingewogen. Auf das Gitter des Probenhalters werden drei 3D-gedruckte Arzneistoffträger (ein Träger pro abgetrenntem Abteil) aufgebracht. Der Aluminiumblock zur Reduktion des Volumens wird in B1 eingebracht. Darauf wird das Probenschälchen platziert. Details zum Probenhalter und zum Einsatz zur Volumenreduktion finden sich in Anhang C. B1 wird nun verschlossen. Bei geschlossenem V4, V5, V6, V27 und V79 wird V3 geöffnet, sodass CO₂ aus dem Tank in B1 strömt. V6 wird für 10 s um eine halbe Umdrehung geöffnet, um noch sich in B1 befindliche Luft zu entfernen. Anschließend wird ca. eine Minute gewartet, bis sich die Temperatur in B1 auf den Wert vor der Entlüftung eingestellt hat. Dieser Entlüftungsprozess wird zwei weitere Male wiederholt. Sobald die Temperatur in B1 39 °C erreicht hat, wird die Pumpe in Betrieb genommen und das Sicherheitsventil V2 geschlossen, wodurch Druck und Temperatur in B1 ansteigen. Sobald in B1 ein Druck von 35 MPa erreicht ist, wird V2 geöffnet, was zu einer Unterbrechung der CO₂-Förderung führt. V3 wird geschlossen, um ein Rückfließen von CO₂ aus B1 in den Tank zu verhindern. Durch die starke Verdichtung des CO₂ steigt die Temperatur in B1 kurzfristig stark an. Sobald die CO₂-Zufuhr unterbrochen wird, sinkt die Temperatur und damit auch der Druck in B1. Sobald der Druck in B1 25 MPa erreicht hat, wird V2 geschlossen und gleichzeitig V3 geöffnet, sodass weiteres CO₂ in B1 gepumpt wird. Hat der Druck in B1 29 MPa erreicht, wird V2 wieder geöffnet und V3 geschlossen. Dieses Verfahren gewährleistet, dass in B1 nach 20 h Druckhaldedauer ein Druck von exakt 25 MPa bei einer Temperatur von 40 °C herrscht. Die Pumpe und die Kühlung des Tanks und der Pumpe werden ausgeschaltet.

3.3.2.2 Beendigung der Wirkstoffbeladung (Tag 2)

Nach 20 h Druckhaldedauer wird V6 eine halbe Umdrehung geöffnet, was zu einem schlagartigen Druckabfall in B1 führt. Sobald der Druck in B1 10 MPa erreicht hat, wird V6 vollständig geöffnet, um einen möglichst raschen Druckabfall zu gewährleisten. Durch die starke Volumenexpansion sinkt die Temperatur in B1 kurzzeitig auf ca. -10 °C ab. Um das Auftreten von Kondenswasser auf den Trägern zu verhindern, verbleiben die Träger nach dem Ablassen des Drucks 45 min im temperierten B1. Anschließend werden die Träger entnommen, in LDPE-Druckverschlussbeuteln verstaut und bis zur weiteren Verwendung in einem Exsikkator gelagert.

3.4 Stabilität der Träger in überkritischem CO₂

Um die Stabilität der 3D-gedruckten Träger gegenüber überkritischem CO₂ zu untersuchen, werden die Träger wie unter 3.3.2 beschrieben dem CPD-Prozess ausgesetzt. Bei den Stabilitätstests wird kein Wirkstoff zugesetzt, um den Effekt des reinen

scCO₂ auf die Träger zu untersuchen. Nachfolgend wird dieser wirkstofffreie CPD-Prozess als scCO₂-Prozess bezeichnet. Stabilitätsuntersuchungen für PETG-Träger werden mit Träger 23.G5 durchgeführt. Für PLA-Träger erfolgt die Stabilitätsuntersuchung anhand der Träger 23.26.

3.4.1 Optische Begutachtung

Um optische Veränderungen der Träger durch den Stabilitätstest zu untersuchen, werden Bilder der Träger wie unter 3.2.1 beschrieben vor und nach dem Stabilitätstest aufgenommen.

3.4.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM)

REM-Aufnahmen werden wie unter 3.2.2 beschrieben vor und nach dem Stabilitätstest angefertigt.

3.4.3 Trägergewicht

Um Änderungen im Trägergewicht durch den Stabilitätstest zu untersuchen, wird vor und nach dem Prozess das Gewicht der Träger bestimmt. Anschließend werden die Träger in LDPE-Druckverschlussbeutel verpackt und im Exsikkator gelagert. Nach 3 h, 6 h, 24 h und 72 h werden die Träger erneut gewogen, um den zeitlichen Verlauf des Trägergewichts nach dem Prozess zu ermitteln.

3.4.4 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Um den Einfluss des Stabilitätstests auf die Kristallinität der Träger zu ermitteln, wird die spezifische Wärmekapazitätsänderung im Glasübergang der Polymere mittels dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) untersucht (Gerätedaten siehe Tabelle 3.8). Da bei zunehmender Kristallinität eines Polymers der amorphe Anteil und damit die Intensität des Glasübergangs abnimmt, kann über die Änderung der spezifischen Wärmekapazität (Δc_p) im Glasübergang auf die Änderung der Kristallinität im Polymer rückgeschlossen werden [73].

Tabelle 3.8: Gerätedaten DSC

Parameter	Wert
Gerät	Mettler TA 8000
Messzelle	DSC 820
Prozessor	TSA 811
Software	STAR ^e 8.10

3.4.4.1 Probenaufbereitung

PLA- und PETG-Filamente werden bei ihren jeweiligen Drucktemperaturen durch die 0,25 mm Düse des 3D-Druckers extrudiert, um den Einfluss des Schmelz- und Erstarrungsvorgangs während des 3D-Drucks zu berücksichtigen. Dieses extrudierte Filament wird wie in 3.3.2 beschrieben ohne Wirkstoff den CPD-Bedingungen ausgesetzt und anschließend in ca. 1 mm lange Stücke zerkleinert. Als Referenz dient durch die 3D-Druckdüse extrudiertes und zerkleinertes Filament, welches nicht den CPD-Bedingungen ausgesetzt wird.

3.4.4.2 Durchführung der DSC-Messung

Die Messungen werden mit einer Mettler DSC 820 durchgeführt. Die zerkleinerten Filamentstücke werden in tarierte 40 μL Standardaluminiumtiegel eingewogen und mit einem ungelochten Deckel verschlossen. Die Wärmestromkurven werden gegen den Referenztiegel dargestellt und auf das Probengewicht normiert. Eine vollständige Auflistung der Messparameter findet sich in Tabelle 3.9. Da beim ersten Aufheizen ein ungenügender Kontakt der Analysensubstanz mit dem Tiegelboden vorliegt, was in einer niedrigen Signalintensität resultiert, wird der Glasübergang der zweiten Aufheizkurve zur Auswertung herangezogen.

Tabelle 3.9: Messparameter DSC

Parameter	Wert
Proben- und Referenztiegel	Standardaluminiumtiegel 40 μL
Spülgas	Stickstoff 5.0, 10 mL min^{-1}
Kühlmittel	Flüssigstickstoff
Temperaturprogramm 1 [$^{\circ}\text{C}$]	25 \rightarrow 90 \rightarrow 25 \rightarrow 90
Heizrate [K min^{-1}]	20
Temperaturhaldedauer [min]	2

3.4.5 Porositätsbestimmung

Vor und nach der CO_2 -Behandlung werden Porositätsbestimmungen der Träger wie unter 3.2.4 beschrieben durchgeführt, um den Einfluss von scCO_2 auf die Porosität der Träger zu ermitteln.

3.5 Charakterisierung der CPD-Produkte

Zur Charakterisierung der wirkstoffbeladenen Träger werden die Träger nach der Beladung in LDPE-Druckverschlussbeuteln verpackt und für min. 3 Tage im Exsikkator

gelagert, damit eventuell gelöstes CO₂ vollständig entweichen kann.

3.5.1 Optische Begutachtung der beladenen Träger

Um optische Veränderungen der Träger durch den CPD-Prozess zu untersuchen, werden Bilder der Träger, wie unter 3.2.1 beschrieben, vor und nach dem CPD-Prozess aufgenommen.

3.5.2 REM-Aufnahmen der Wirkstoffverteilung innerhalb der Träger

Um Rasterelektronenbilder der inneren Trägerstruktur anzufertigen, müssen die Träger aufgebrochen werden. Hierzu werden die Träger für 2 min in Flüssigstickstoff gegeben. Anschließend werden die Träger doppelt in LDPE-Druckverschlussbeuteln verpackt und auf einer soliden Unterlage mit einem kräftigen Hammerschlag auseinandergebrochen. Anschließend werden REM-Aufnahmen wie unter 3.2.2 beschrieben angefertigt.

3.5.3 Wirkstoffgehalt der beladenen Träger

Ein wesentliches Charakterisierungsmerkmal der beladenen Träger ist der Wirkstoffgehalt der Träger nach dem CPD-Prozess. Die Bestimmung der absolut enthaltenen Wirkstoffmenge kann dabei durch zwei unterschiedliche Verfahren erfolgen:

3.5.3.1 Gravimetrisches Verfahren zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts

Im gravimetrischen Verfahren zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts werden die Träger vor und nach der Beladung im CPD-Prozess gewogen. Der Wirkstoffgehalt berechnet sich aus dem Massenverlust der Träger im CPD-Verfahren (siehe Kapitel 4.2.3) und dem Trägergewicht vor und nach der Wirkstoffbeladung (Gleichung 3.6).

$$m_{Ibu} = m_{CPD} - m_T + m_{\Delta CO_2} \quad (3.6)$$

- m_{Ibu} : Wirkstoffgehalt des Trägers [mg]
- m_{CPD} : Masse des Trägers nach der Wirkstoffbeladung [mg]
- m_T : Masse des Trägers vor der Wirkstoffbeladung [mg]
- $m_{\Delta CO_2}$: Massenverlust des Trägers im CPD-Prozess [mg]

3.5.3.2 Extraktionsverfahren zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts

Zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts durch das Extraktionsverfahren werden die beladenen Träger einzeln in 15 mL Zentrifugenröhrchen gegeben und mit 5 mL Methanol

HPLC grade versetzt. Die Röhrcchen werden für 24 h bei 750 rpm auf einem Laborschüttler (VXR basic Vibrax) geschüttelt. Die klare Lösung wird am Mikroplattenleser (Synergy HT) vermessen (siehe Kapitel 3.8.1).

3.5.3.3 Vergleich der Verfahren zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts

Die Ergebnisse beider Verfahren zur Ermittlung des Wirkstoffgehalts der beladenen Träger werden mit einem Zweistichproben-t-Test verglichen.

3.5.4 Gleichförmigkeit des Gehalts

Um die Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts der beladenen Träger zu beurteilen, wird eine Prüfung analog der Monografie "2.9.6. Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen, Methode A" des Ph. Eur. 10.1 durchgeführt. Die Prüfung erfolgt anhand des Trägermodells 23.26. Der Wirkstoffgehalt der Träger wird mittels Extraktionsverfahren bestimmt (siehe Kapitel 3.5.3.2).

3.5.5 Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen

3.5.5.1 Methode der Freisetzungsuntersuchung

Ein wesentliches Unterscheidungskriterium fester Arzneiformen ist die Wirkstofffreisetzung. Die Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen erfolgen analog der Monografie "2.9.3. Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen, Apparatur 1: Drehkörbchenmethode" des Ph. Eur. 10.1 mit einem Erweka DT-D6 Dissolution Tester & Lauda Thermostat T bei Sink-Bedingungen (siehe Kapitel 3.5.5.2). Die Drehgeschwindigkeit beträgt 50 rpm. Die Temperatur wird auf $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ eingestellt und regelmäßig überprüft (Digitalthermometer ama-digit ad 20th). Als Dissolutionsmedium wird 500 mL Phosphatpuffer pH 7,2 des Ph. Eur. 10.1 mit einem Zusatz von 0,1 % (m/V) Tween 80 verwendet (Rezeptur siehe Tabelle 3.10). Zu den gewählten Probenzugszeitpunkten wird je 1 mL Probe aus den Dissolutionsbehältern gezogen (Einmalspritze Braun Injekt 2 mL & Sterican Kanüle 0,8 x 120 mm) und in HPLC Probengläser überführt. Die Proben werden mittels HPLC analysiert (siehe Kapitel 3.8.2).

Tabelle 3.10: Rezeptur Phosphatpuffer pH 7,2

Substanz	Menge
0,2 M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung R [mL]	250
0,2 M Natriumhydroxid-Lösung [mL]	175
Tween 80 [g]	1
Reinstwasser [mL]	ad 1000

3.5.5.2 Überprüfung auf Sink-Bedingungen

Sink-Bedingungen in geschlossenen Systemen sind gegeben, wenn die Konzentration des Analyten $< 10\%$ der Sättigungslöslichkeit ist. Um zu prüfen, ob bei den gewählten Bedingungen der Freisetzungsuntersuchung (siehe Kapitel 3.5.5) Sink-Bedingungen vorliegen, wird zuerst die Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen im Phosphatpuffer pH 7,2 (siehe Tabelle 3.10) bestimmt. Ein Überschuss Ibuprofen wird in einem 2 mL Mikro-Zentrifugenröhrchen mit 1,5 mL Phosphatpuffer pH 7,2 versetzt und für 48 h bei 1000 rpm auf einem Laborschüttler (VXR basic Vibrax) geschüttelt. Die Proben werden mit einer Tischzentrifuge (Minispin, Eppendorf AG) bei 13 400 rpm für 15 min zentrifugiert. Der Überstand wird entnommen, mit Phosphatpuffer pH 7,2 1:1000 verdünnt, in HPLC Probengläser überführt und mittels HPLC analysiert.

Über die Sättigungskonzentration und das Volumen des Dissolutionsmediums kann nun der maximale Wirkstoffgehalt der Träger, bei dem noch Sink-Bedingungen vorliegen, berechnet werden (Gleichung 3.7).

$$m_{Ibu,max} = c_s \cdot V_D \cdot 0,1 \quad (3.7)$$

$m_{Ibu,max}$: Maximal erlaubter Wirkstoffgehalt des Trägers [mg]

c_s : Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen im Phosphatpuffer pH 7,2 [mg mL^{-1}]

V_D : Volumen Dissolutionsmedium [mL]

3.6 Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung

3.6.1 Kontaktwinkelbestimmung

Der Kontaktwinkel verschiedener Dissolutionsmedien und PLA kann mit der Methode des liegenden Tropfens bestimmt werden. Der Aufbau der Apparatur zur Kontaktwinkelbestimmung ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Die Kontaktwinkelmessung findet auf der Unterseite einer 3D-gedruckten, runden Platte mit einem Durchmesser von 20 mm und einer Dicke von 2 mm statt, da diese durch den Kontakt mit der Druckplatte eine sehr glatte Oberfläche besitzt. 20 μL der entsprechenden Lösung zur Bestimmung des Kontaktwinkels werden auf die PLA-Platte pipettiert. Methanolische Lösungen werden bei Raumtemperatur vermessen, die Pufferlösung (siehe Tabelle 3.10) wird vor der Vermessung mit einem Magnetrührer (MR Hei-Tec & PT1000 temperature sensor, Heidolph Instruments GmbH und Co. KG) auf 37 °C vorgewärmt. Die Bilder der Tropfen werden mit einer Sony RX100 III Kamera angefertigt (Kameraeinstellungen in Tabelle 3.11). Die Auswertung der Bilder erfolgt mit der Software ImageJ 1.46r und

dem contact_angle plugin.

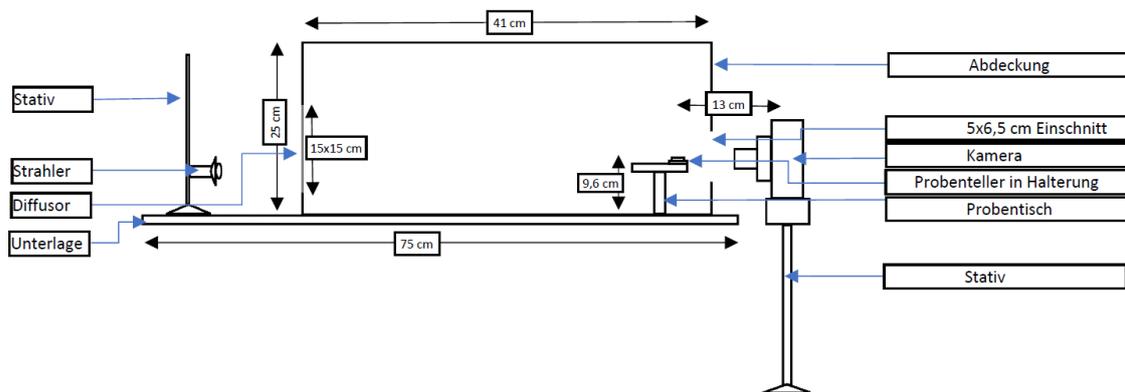


Abbildung 3.6: Schematische Abbildung der Apparatur zur Kontaktwinkelbestimmung

Tabelle 3.11: Kameraeinstellungen zur Kontaktwinkelmessung

Parameter	Einstellung
Auflösung	20 MP
Verhältnis	3:2
Qualität	Extra fine
Blendenzahl	2,8
Belichtungsdauer	nach Bedarf
Fokus modus	Einzelbild-Autofokus
Fokusfeld	Mitte
Messmodus	Mitte
Weißabgleich	Auto
ISO	80

3.6.2 Kaltplasmabehandlung zur Modifikation der Oberflächeneigenschaften von PLA

Die Kaltplasmabehandlung ist eine Möglichkeit zur Beeinflussung der Oberflächeneigenschaften von Polymeren. Um den Einfluss der Kaltplasmabehandlung von PLA auf den Kontaktwinkel und die Freisetzung des Wirkstoffs aus den beladenen Trägern zu ermitteln, werden sowohl die unter 3.6.1 beschriebenen Platten zur Kontaktwinkelmessung als auch unbeladene PLA-Träger einer Kaltplasmabehandlung unterzogen. Die Platten zur Kontaktwinkelbestimmung werden 2 min, die PLA-Träger 3 min (jeweils eine Minute auf der Oberseite, Unterseite und Seitenwand des Trägers) behandelt. Die Plasmaerzeugung erfolgt aus Argon 4.8 (Linde GmbH) mit einem kINPen MED Plasmajet Kaltplasmagenerator (neoplas med GmbH). Durch Vorbeileiten an einer Hochfrequenzelektrode wird dem Argon Energie zugeführt, welches

dadurch in ein Kaltplasma überführt wird [74]. Die im Kaltplasma enthaltenen reaktiven Spezies können mit dem behandelten Polymer reagieren, wodurch endständige hydrophile funktionelle Gruppen auf der Oberfläche des Polymers generiert werden, die zu einer Hydrophilisierung der Oberfläche führen [75]. Die Prozessparameter der Kaltplasmabehandlung finden sich in Tabelle 3.12. Abbildung 3.7 zeigt den Vorgang der Kaltplasmabehandlung eines Trägers.

Tabelle 3.12: Prozessparameter Kaltplasmabehandlung

Parameter	Einstellung
Abstand der Plasmadüse zur PLA-Oberfläche [cm]	1
Druckeinstellung am Druckminderer [bar]	2,5
Gasfluss [L min^{-1}]	5

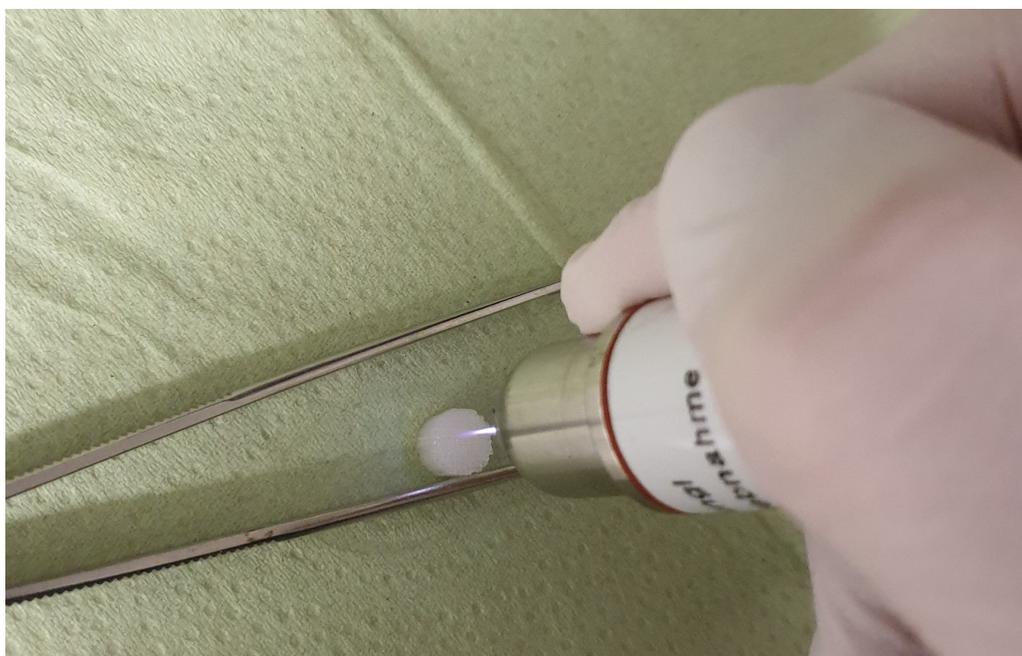


Abbildung 3.7: Kaltplasmabehandlung eines Trägers

3.6.3 Methanol-Dissolution

Zur Ermittlung der Wirkstofffreisetzung aus den beladenen Trägern in Abhängigkeit des Benetzungswinkels verschiedener Dissolutionsmedien und PLA wird eine Dissolutionsmethode in Anlehnung an die Extraktion des Wirkstoffs aus den beladenen Arzneistoffträgern (siehe Kapitel 3.5.3.2) entwickelt. Die beladenen Träger werden dabei einzeln in 15 mL Zentrifugenröhrchen gegeben und mit 5 mL des Dissolutionsmediums versetzt. Als Dissolutionsmedien werden reines Methanol HPLC gradient grade, Methanol 70 % (m/m) und Methanol 50 % (m/m) verwendet. Die Röhrchen werden für 6 h bei 750 rpm auf einem Laborschüttler (VXR basic Vibrax) geschüttelt. Nach

5, 15, 25, 40, 60, 90, 135, 180, 240, 300 und 360 min werden Proben gezogen und diese am Mikroplattenleser (Synergy HT) vermessen (siehe Kapitel 3.8.1).

3.6.4 Bestimmung des nicht benetzten Volumens der Träger

Das Volumen, welches innerhalb der Arzneistoffträger vom Dissolutionsmedium nicht benetzt wird, kann mittels der Bestimmung des verdrängten Dissolutionsmediums ermittelt werden.

3.6.4.1 Versuchsdurchführung mit Pufferlösungen

Ein 10 mL Messzylinder Klasse A wird mit ca. 4 mL Pufferlösung (siehe Tabelle 3.10 auf Seite 36) befüllt. Nach der Zugabe eines Rührfisches wird der Messzylinder mit Parafilm abgedeckt und in einem Wasserbad auf einem Magnetrührer (MR Hei-Tec & PT1000 temperature sensor, Heidolph Instruments GmbH und Co. KG) auf 37 °C temperiert. Das Volumen der Pufferlösung im Messzylinder wird nun mit ebenfalls auf 37 °C temperierter Pufferlösung auf exakt 5 mL eingestellt. Sechs Arzneistoffträger werden hinzugegeben und der Messzylinder anschließend wieder mit Parafilm verschlossen. Die Träger werden im Zylinder für 24 h bei 400 rpm gerührt.

3.6.4.2 Versuchsdurchführung mit methanolischen Lösungen

In einen 10 mL Messzylinder Klasse A wird ein Rührfisch gegeben. Anschließend wird der Zylinder mit dem zu untersuchenden Dissolutionsmediums auf exakt 5 mL aufgefüllt. Sechs Arzneistoffträger werden hinzugegeben und der Messzylinder anschließend mit Parafilm verschlossen. Auf einem Magnetrührer (MR Hei-Tec, Heidolph Instruments GmbH und Co. KG) werden die Träger im Zylinder für 24 h bei 400 rpm gerührt.

3.6.4.3 Berechnung des nicht benetzten Volumens

Das verdrängte Volumen eines Trägers berechnet sich aus dem Anfangs- und dem Endvolumen des Dissolutionsmediums im Zylinder (Gleichung 3.8). Aus der Masse und der gaspyknometrisch bestimmten Dichte des Trägers (siehe Kapitel 3.2.4) berechnet sich das gaspyknometrische Volumen des Trägers (Gleichung 3.9). Aus diesem gaspyknometrischen Volumen und dem verdrängten Volumen wird das nicht benetzte

Volumen des Trägers berechnet (Gleichung 3.10).

$$V_v = \frac{V_E - V_A}{6} \quad (3.8)$$

$$V_g = \frac{m_T}{\rho_g} \quad (3.9)$$

$$V_u = V_v - V_g \quad (3.10)$$

- V_v : Verdrängtes Volumen [cm^3]
- V_E : Endvolumen des Dissolutionsmediums [cm^3]
- V_A : Anfangsvolumen des Dissolutionsmediums [cm^3]
- V_g : Gaspyknometrisches Volumen des Trägers [cm^3]
- m_T : Masse des Trägers [g]
- ρ_g : Gaspyknometrische Dichte des Trägers [g cm^{-3}]
- V_u : Nicht benetztes Volumen des Trägers [cm^3]

3.6.5 Zerkleinerung beladener Träger mittels Kryomikrotom

Mit Hilfe eines Kryomikrotoms (HM 560 CryoStar Cryostat) können die einzelnen Schichten beladener Träger voneinander getrennt werden (Prozessparameter siehe Tabelle 3.13). Hierzu wird ein beladener Träger mit einem Tropfen NEG 50 (Richard-Allen Scientific) bei -50°C auf einer Aluminium-Präparatehalterung befestigt. Die Präparatehalterung wird in die Vorrichtung gespannt und so ausgerichtet, dass die Schnittebene des Messers (MX35 Premier+ Microtome blades, Thermo Fisher Scientific) parallel zur Oberfläche des Trägers liegt. Nun wird der Träger bei einer Schnittdicke von $20\ \mu\text{m}$ komplett abgetragen.

Tabelle 3.13: Prozessparameter Kryomikrotom

Parameter	Einstellung
Objekttemperatur [$^\circ\text{C}$]	-23
Messertemperatur [$^\circ\text{C}$]	-21
Einfriertemperatur [$^\circ\text{C}$]	-50
Schnittdicke [μm]	20

3.6.6 Dissolution der zerkleinerten Träger

Mit den zerkleinerten, beladenen Trägern (siehe Kapitel 3.6.5) werden Freisetzungsforschungen durchgeführt, um die Wirkstofffreisetzung von porenfreiem Material mit vollständiger Benetzung zu untersuchen. Die Parameter der Freisetzungsforschungen entsprechen denen der Freisetzungsforschungen beladener Träger (siehe

Kapitel 3.5.5), mit dem Unterschied, dass hier Apparatur 2 (Blattrührermethode) des Ph. Eur. 10.1 verwendet wird. Nach der Freisetzungsuntersuchung wird das zerkleinerte Trägermaterial abgesiebt, mit Reinstwasser gewaschen und wie unter 3.5.3.2 beschrieben auf den verbliebenen Wirkstoffgehalt geprüft.

3.6.7 Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) zur Ermittlung des Zustandes des Wirkstoffs auf den beladenen Trägern

Um den Zustand des Wirkstoffs auf den beladenen Trägern zu ermitteln, werden DSC-Messungen der beladenen Träger durchgeführt.

3.6.7.1 Probenaufbereitung

Die nach Kapitel 3.3 beladenen Träger werden für eine Minute in flüssigen Stickstoff gegeben. Anschließend werden die Träger entnommen, in einem LD-PE-Druckverschlussbeutel verschlossen und mit einem kräftigen Hammerschlag in viele kleine Stücke zerbrochen.

3.6.7.2 Durchführung der DSC-Messung

Die Messungen werden mit einer Mettler DSC 820 durchgeführt (Gerätedaten siehe Tabelle 3.8). Die Trägerfragmente werden in tarierte 40 μL Standardaluminiumtiegel eingewogen und mit einem ungelochten Deckel verschlossen. Als Vergleich wird reines Ibuprofen direkt in die Tiegel eingewogen und mit einem ungelochten Deckel verschlossen. Die Probenmengen des beladenen Trägers und des reinen Ibuprofens werden so gewählt, dass in allen Messungen etwa die gleiche absolute Menge Ibuprofen enthalten ist. Die Berechnung der benötigten Ibuprofenmenge erfolgt in den Gleichungen 3.11 bis 3.13 am Beispiel von Träger 38.31:

$$\bar{m}_T \hat{=} \bar{m}_{Ibu(T)} \quad (3.11)$$

$$207,85 \text{ mg} \hat{=} 11,88 \text{ mg} \quad (3.12)$$

$$11,26 \text{ mg} \hat{=} 0,64 \text{ mg} \quad (3.13)$$

Bei einem durchschnittlichen Trägergewicht (\bar{m}_T) von 207,85 mg besitzt Träger 38.31 eine durchschnittliche Menge ($\bar{m}_{Ibu(T)}$) von 11,88 mg Ibuprofen. Dementsprechend enthält eine Einwaage von 11,26 mg bei einer angenommenen homogenen Verteilung des Wirkstoffs im Träger eine Gesamtmenge von 0,64 mg Ibuprofen.

Die Wärmestromkurven werden gegen den Referenztiegel dargestellt und auf das Probengewicht (bei Messungen mit reinem Ibuprofen) bzw. auf das Gewicht des enthal-

tenen Ibuprofens (bei den beladenen Trägern) normiert. Eine vollständige Auflistung der Messparameter findet sich in Tabelle 3.14.

Tabelle 3.14: Messparameter DSC

Parameter	Wert
Proben- und Referenztiegel	Standardaluminiumtiegel 40 μL
Spülgas	Stickstoff 5.0, 10 mL min^{-1}
Kühlmittel	Flüssigstickstoff
Temperaturprogramm [$^{\circ}\text{C}$]	25 \rightarrow 90
Heizrate [K min^{-1}]	20
Temperaturhaltedauer [min]	2

3.6.8 Ramanmikroskopische Analyse zur Ermittlung der Wirkstoffverteilung im Träger

Durch eine ramanmikroskopische Analyse der zerkleinerten Träger lässt sich die Verteilung des Wirkstoffs auf der Oberfläche und innerhalb des Trägermaterials bestimmen. Die Aufnahmen werden mittels eines alpha500 R konfokalen Raman-Mikroskops mit einer Anregungswellenlänge von 523 nm, einem UHTS 300 Spektrometer und einer CCD-Kamera DV401-BV (WITec GmbH) angefertigt. Die Messparameter sind in Tabelle 3.15 aufgeführt. Als Referenzspektren dienen Spektren von reinem Ibuprofen und reinem PLA-Filament. Alle Spektren werden hinsichtlich der Entfernung kosmischer Strahlung und Basislinienkorrektur bearbeitet (Project Plus 4.1, WiTec GmbH).

Tabelle 3.15: Prozessparameter Raman-Mikroskop

Parameter	Einstellung
Laser-Intensität [mW]	25
Objektiv	40x
Integrationszeit [s]	0,5
Auflösung [Messpunkte pro μm]	2

3.6.8.1 Tiefenprofil zur Ermittlung der Ibuprofen-Schichtdicke auf dem Trägermaterial

Auf einer vertikalen Linie, die 40 μm von oberhalb des Trägermaterials in den Träger reicht, werden auf insgesamt 80 Messpunkten Raman-Spektren aufgenommen. Aus jedem Spektrum wird mit Hilfe der Referenzspektren die Intensität des PLA- und des Ibuprofenspektrums errechnet, wodurch ein Tiefenprofil von PLA und Ibuprofen generiert wird. Indem die Profile auf die maximale Intensität ihres Verlaufs normiert

werden, erhält man Informationen über das Halbmaximum des Tiefenprofils, bei dem der Laser genau auf die Oberfläche des Materials fokussiert ist. Über die Differenz der Tiefe der Halbmaxima von PLA und Ibuprofen kann die Schichtdicke von Ibuprofen auf dem Trägermaterial berechnet werden.

3.6.8.2 Visualisierung der Ibuprofenverteilung im Träger

Indem jeder Substanz der Analyse eine Farbe zugeordnet wird, kann mit Hilfe der Raman-Spektren ein sogenanntes Falschfarbenbild generiert werden. Hierzu werden die Spektren auf einer Ebene (10 μm Breite und 30 μm Länge), die vertikal auf dem zu untersuchenden Trägermaterial steht, aufgenommen. Daraus ergibt sich ein Falschfarbenbild des Querschnitts des Trägermaterials, welches die Wirkstoffverteilung auf und innerhalb des Trägermaterials visualisiert.

3.7 Auswertung der Freisetzungsforschungen

3.7.1 Vergleich der Freisetzungsfprofile unterschiedlicher Arzneistoffträger

Freisetzungskurven der verschiedenen Träger werden generiert, indem die freigesetzten Wirkstoffmengen gegen die Probenzugzeitpunkte aufgetragen werden. Dabei kann die freigesetzte Wirkstoffmenge als absolut freigesetzte Menge in mg, als relativ freigesetzte Menge in Prozent bezogen auf den absoluten Wirkstoffgehalt der Träger (bestimmt mit der Extraktionsmethode, siehe Kapitel 3.5.3.2) oder als relativ freigesetzte Menge in Prozent bezogen auf die in den Freisetzungsforschungen maximal freigesetzte Wirkstoffmenge dargestellt werden.

Um Unterschiede in den Freisetzungskurven zu untersuchen, werden die Dissolutionsprofile mittels f2-Test verglichen. Dieser liefert einen Messwert der Ähnlichkeit von zwei Dissolutionsprofilen, wobei ein f2-Wert größer 50 eine Ähnlichkeit der Dissolutionsprofile zeigt [76]. Die Berechnung des f2-Werts findet sich in Gleichung 3.14

$$f2 = 50 \cdot \log \left(100 \cdot \left(\frac{1}{1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2} \right)^{0,5} \right) \quad (3.14)$$

n : Anzahl der Probenzugzeitpunkte

R_i : Freigesetzter Anteil der Referenz zum Probenzugzeitpunkt i [%] Außerdem

T_i : Freigesetzter Anteil der Analyse zum Probenzugzeitpunkt i [%]

wird für jeden Träger die mittlere Freisetzungszeit (MDT) berechnet. Diese entspricht der mittleren Verweilzeit eines Arzneistoffs in der Arzneiform und berechnet sich aus dem Quotienten der Fläche zwischen der Dissolutionskurve und Ordinate und der maximal freigesetzten Wirkstoffmenge (siehe Abbildung 3.8).

Die Berechnung des Integrals in Gleichung 3.15 erfolgt dabei näherungsweise über die Anwendung der linearen Trapezregel in Gleichung 3.16 [77]. MDT-Werte werden mittels einfaktorieller Varianzanalyse und anschließendem Tukey post-hoc Test statistisch verglichen.

$$MDT = \int_{i=0\%}^{100\%} t_i \cdot \frac{dM_i}{M_\infty} dt \quad (3.15)$$

$$MDT = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{t}_i \cdot \Delta M_i}{M_\infty} \quad (3.16)$$

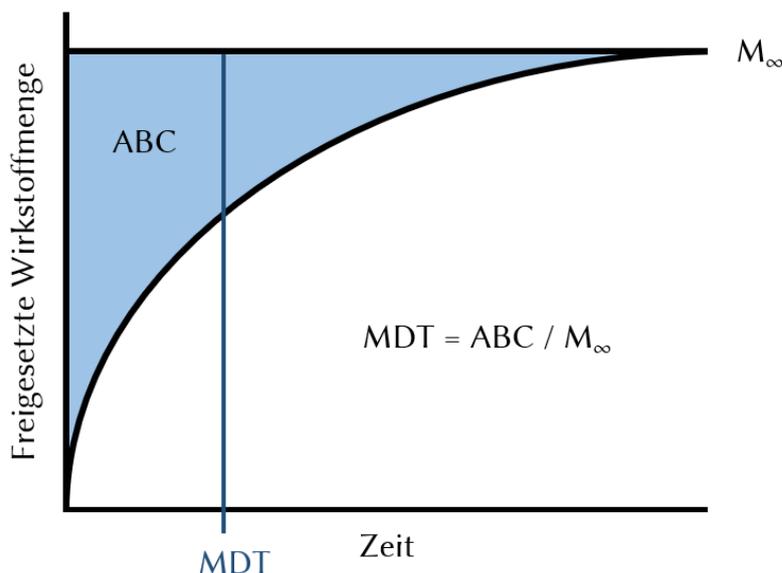


Abbildung 3.8: Schematische Darstellung der MDT; eigene Darstellung

ABC : Area between the curves

M_i : Freigesetzte Wirkstoffmenge zum Probenzugszeitpunkt i

t_i : Probenzugszeitpunkt

M_∞ : Maximal freigesetzte Wirkstoffmenge

\bar{t}_i : Mittelpunkt des Intervalls zwischen zwei Probenzugszeitpunkten

ΔM_i : Freigesetzte Wirkstoffmenge zwischen zwei Probenzugszeitpunkten

3.7.2 Untersuchung des Freisetzungsmechanismus

Mit der Korsmeyer-Peppas-Gleichung (Gleichung 3.17) kann der Freisetzungsmechanismus des Wirkstoffs aus den Trägern ermittelt werden [78]. Eine linearisierte Form der Gleichung findet sich in Gleichung 3.18. Zur Ermittlung des Freisetzungsexponenten n wird der Logarithmus der relativ freigesetzten Wirkstoffmenge (bezogen auf die maximal freigesetzte Menge in der Freisetzungsuntersuchung) gegen den Logarithmus der Zeit des Probenzugs aufgetragen. Über die Steigung der Ausgleichsgeraden für einen freigesetzten Anteil $\leq 60\%$ berechnet sich der Exponent n der Korsmeyer-Peppas-Gleichung.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (3.17)$$

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = n \cdot \log(t) + \log(k) \quad (3.18)$$

- M_t/M_∞ : Anteil der freigesetzten Wirkstoffmenge [%]
- k : Konstante In Abhängigkeit der Form
- t : Probenzugszeitpunkt
- n : Freisetzungsexponent

des Freigabesystems lässt sich über den Freisetzungsexponenten n der Freisetzungsmechanismus bestimmen (Tabelle 3.16). So liegt z. B. bei einer sphärischen Arzneiform bei einem Freisetzungsexponenten von 0,43 eine Fick'sche Diffusion als Freisetzungsmechanismus zugrunde.

Tabelle 3.16: Freisetzungsmechanismus aus nicht-quellbaren Freisetzungssystemen in Abhängigkeit des Freisetzungsexponenten nach Korsmeyer-Peppas

Dünnere Film	Zylindrisch	Sphärisch	Freisetzungsmechanismus
$n = 0,50$	$n = 0,45$	$n = 0,43$	Fick'sche Diffusion
$0,50 < n < 1,00$	$0,45 < n < 1,00$	$0,43 < n < 1,00$	Nicht-Fick'scher Transport
$n = 1,0$	$n = 1,0$	$n = 1,0$	0. Ordnung

3.8 Analytische Methoden

3.8.1 UV-Analytik

Methanolische Analysenlösungen werden zur Gehaltsbestimmung des Ibuprofens am Mikroplattenleser (Synergy HT) vermessen. Hierzu werden die Proben zuvor mit Methanol hplc grade verdünnt, um eine Absorption von 0,2 bis 0,8 zu erhalten. Tabelle 3.17 zeigt die Prozessparameter der UV-Analytik. Die Ibuprofenkonzentration wird berechnet über die Absorption der Probenlösung mithilfe einer Kalibrierung über den Bereich von 0,1 bis 1 mg mL⁻¹. Die Validierung der Methode erfolgt anhand der ICH-Guideline "Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)" [79]. Details zu Kalibrierung und Validierung finden sich in Anhang D.

Tabelle 3.17: Prozessparameter der UV-Analytik

Parameter	Einstellung
Probenvolumen [µL]	200
Wellenlänge [nm]	264
Mikroplattenleser-System	
Mikroplattenleser	Synergy HT (BioTek Instruments GmbH)
Mikroplatte	UV-Star Microplatte 96 Well, µClear, F-Boden (Greiner Bio-One International GmbH)

3.8.2 HPLC-Analytik

Tabelle 3.18 zeigt die Prozessparameter der HPLC-Analytik. Ibuprofen wird nach ~4,2 min eluiert. Die Berechnung der Ibuprofenkonzentration erfolgt über die Peakfläche mithilfe einer Kalibrierung über den Bereich von 1,6 bis 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Die Validierung der Methode erfolgt anhand der ICH-Guideline "Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)" [79]. Details zu Kalibrierung und Validierung finden sich in Anhang D.

Tabelle 3.18: Prozessparameter der HPLC-Analytik

Parameter	Einstellung
Mobile Phase	Methanol:Phosphatpuffer 20 mM, pH 3 (70:30 V/V)
Flussrate [mL/min]	1
Injektionsvolumen [μL]	20
Detektion Wellenlänge [nm]	264
Temp. Säulenofen [$^{\circ}\text{C}$]	25
HPLC-System	
HPLC	LC-20AT (Shimadzu Europa GmbH)
Auto Sampler	SIL-20AC HT (Shimadzu Europa GmbH)
Säulenofen	CTO-10AS VP (Shimadzu Europa GmbH)
Communication Bus Module	CBM-20A (Shimadzu Europa GmbH)
Entgaser	DGU-20A5R (Shimadzu Europa GmbH)
Detektor	UV/VIS SPD-20A (Shimadzu Europa GmbH)

Kapitel 4

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

4.1 Charakterisierung der Träger

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse der Charakterisierung der 3D-gedruckten unbeladenen Arzneistoffträger beschrieben.

4.1.1 Makroskopischer Vergleich der Träger

Die Abbildungen 4.1 bis 4.4 zeigen Fotografien aller in dieser Arbeit verwendeten Arzneistoffträger. Die Träger unterscheiden sich nur geringfügig im Aussehen, da die Grundform aller Modelle identisch ist. Sie unterscheiden sich jedoch im Abstand der Bahnen (siehe Tabelle 3.2 auf Seite 25), wodurch sich unterschiedlich feine Strukturen auf der Oberfläche der Träger ergeben. Hierbei ist v. a. die grobe Struktur des Trägers 42.32 (Abbildung 4.4) auffällig, welcher den größten Bahnenabstand aller Träger besitzt (0,256 mm). Träger 23.26 und 23.G5 (Abbildung 4.1), welche aus demselben CAD-Modell bestehen, unterscheiden sich im verwendeten Druckmaterial. Während Träger 23.G5 aus Glycol-modifiziertem PET gedruckt wurde, besteht Träger 23.26 wie alle anderen Träger aus Polylactat. Ein makroskopischer Unterschied zwischen beiden Varianten des Modells 23 besteht jedoch nicht.

4.1.2 Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich der Träger

Abbildung 4.5 zeigt das Trägermodell 23 mit Druckeinstellung 26 (PLA) und Druckeinstellung G5 (PETG). Im Vergleich zu allen anderen Modellen werden bei Modell 26 zwei Bahnen aneinander gedruckt, bevor ein Abstand zur nächsten Bahn folgt. Dies bringt Probleme mit sich, die in der Abbildung deutlich werden. Zum einen entstehen durch natürliche Unregelmäßigkeiten im Extrudiervorgang des 3D-Drucks kleine Zwischenräume zwischen den angrenzenden Bahnen, wodurch kleinere Poren generiert

werden, die im CAD-Modell nicht vorgesehen sind. Zum anderen wird das extrudierte Material direkt an die angrenzende Bahn und damit in die Breite gedrückt. Dies hat zur Folge, dass die entstehenden Poren einen minimal geringeren Durchmesser besitzen als vorgesehen. Modell 37 (Abbildung 4.6), welches den gleichen Porendurchmesser wie Modell 23 besitzt, besteht nicht aus der für Modell 23 beschriebenen Doppelbahn, wodurch sich eine homogenere und minimal größere Porenweite ergibt. Die Träger 37.31 bis 40.31 (Abbildung 4.6 und 4.7) unterscheiden sich lediglich im Abstand der Bahnen und damit im Porendurchmesser (abnehmender Porendurchmesser mit steigender Modellnummer), was auf den Abbildungen gut erkennbar ist. Modell 42 (Abbildung 4.8) besitzt den größten Porendurchmesser. Träger 38.31 in Abbildung 4.6 zeigt leichte Defekte auf der Oberfläche, welche aufgrund einer temporären ungenügenden Haftung des Druckmaterials auf der vorherigen Schicht auftreten können. In Abbildung 4.7 ist vor allem bei Träger 40.31 ein teilweises Verschmelzen der einzelnen Druckbahnen zu sehen. Dies ist auf den sehr geringen Bahnenabstand dieses Trägermodells und natürlicherweise vorkommende Schwankungen der Bahnenbreite zurückzuführen.

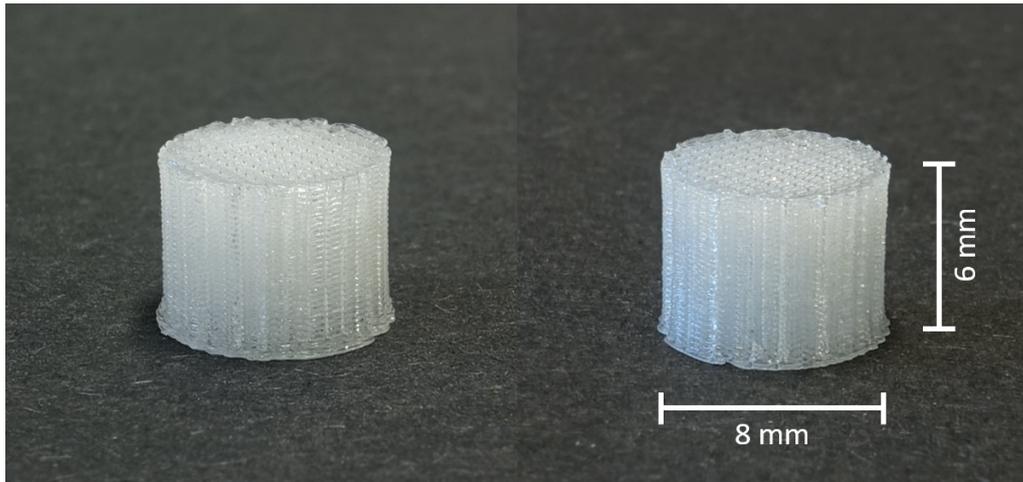


Abbildung 4.1: Träger 23.26 (links) und 23.G5 (rechts)

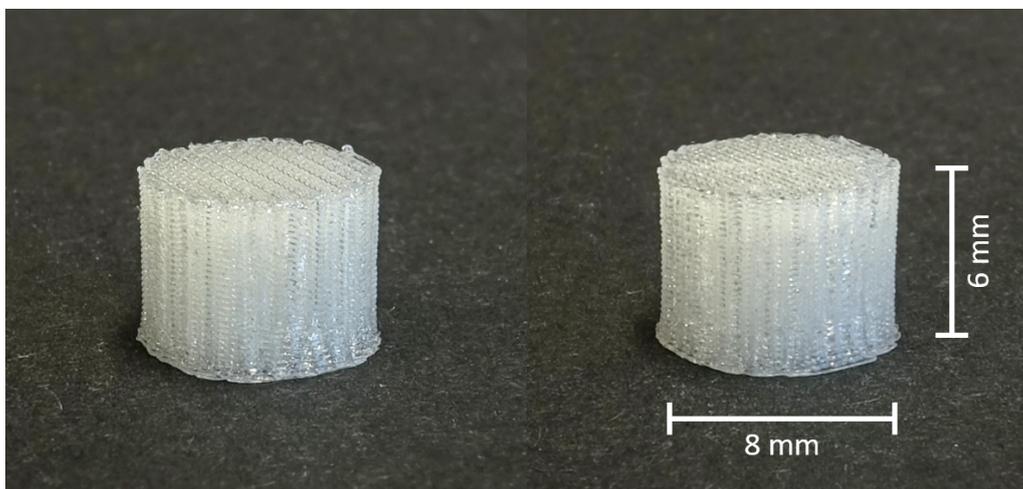


Abbildung 4.2: Träger 37.31 (links) und 38.31 (rechts)

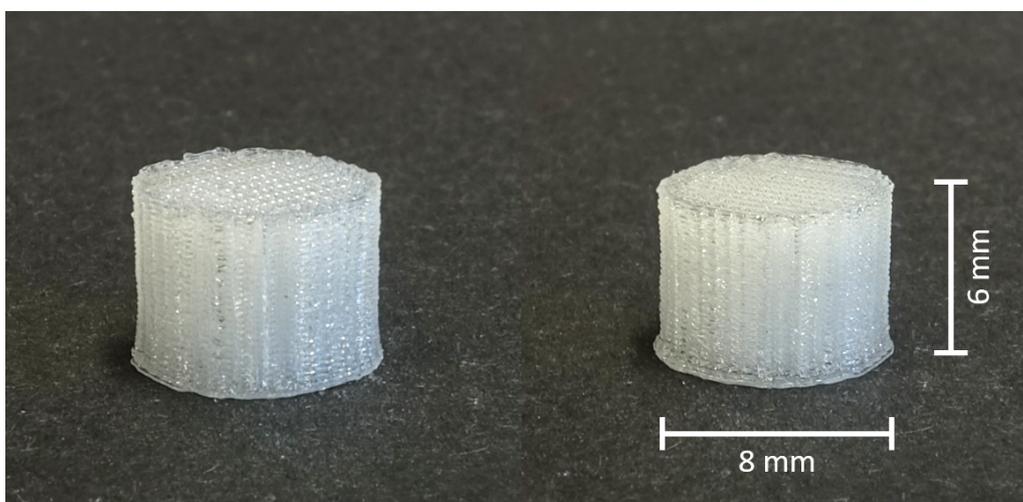


Abbildung 4.3: Träger 39.31 (links) und 40.31 (rechts)

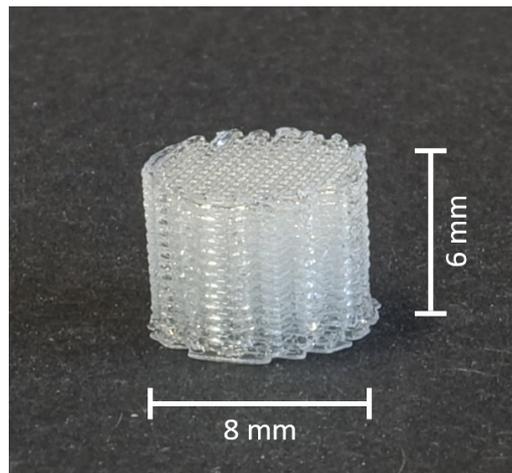


Abbildung 4.4: Träger 42.32

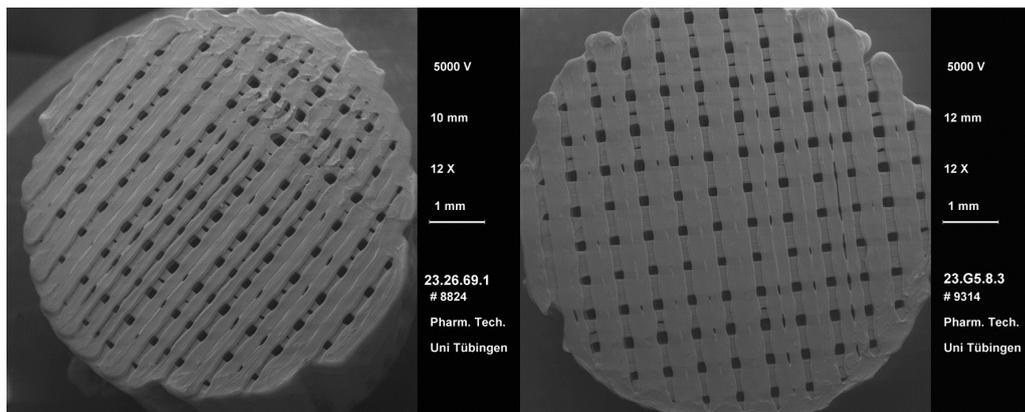


Abbildung 4.5: Träger 23.26 (links) und 23.G5 (rechts)

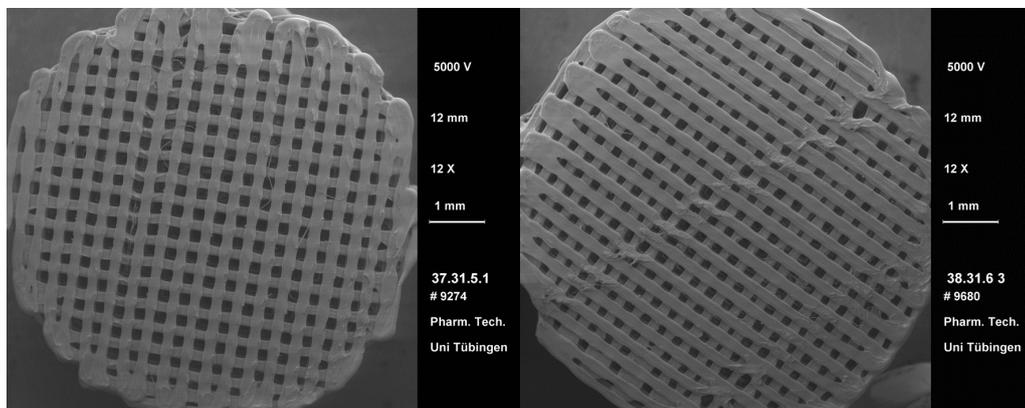


Abbildung 4.6: Träger 37.31 (links) und 38.31 (rechts)

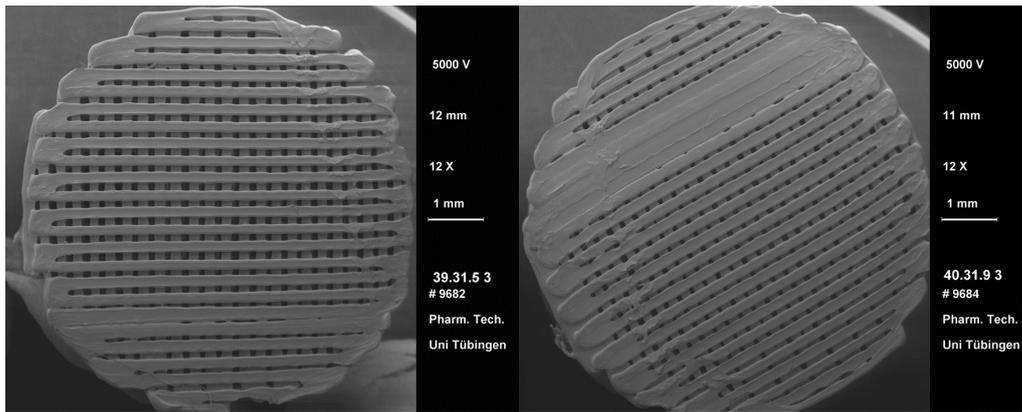


Abbildung 4.7: Träger 39.31 (links) und 40.31 (rechts)

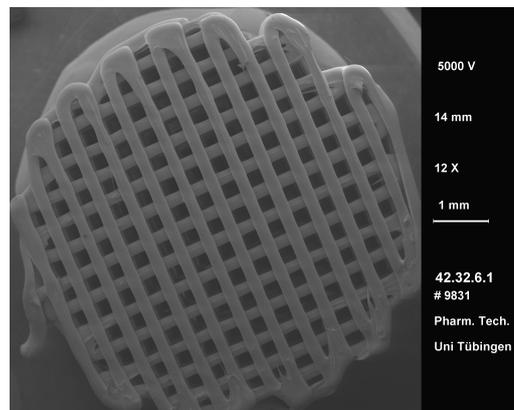


Abbildung 4.8: Träger 42.32

4.1.3 Massengleichheit der Träger

In den Abbildungen 4.9 bis 4.12 sind die Ergebnisse der Prüfung auf Massengleichheit dargestellt. Tabelle 4.1 gibt eine Übersicht über die Mittelwerte, Standardabweichungen, Maximal- und Minimalwerte und erlaubte Grenzen der Prüfung auf Massengleichheit aller in dieser Arbeit untersuchten Trägermodelle. Laut dem Ph. Eur. 10.1 ist in der Prüfung "2.9.5 Gleichförmigkeit der Masse einzeldosierter Arzneiformen" für ein mittleres Probengewicht < 250 mg eine Massenschwankung von 7,5 % und bei einem mittleren Probengewicht von ≥ 250 mg eine Massenschwankung von 5 % zulässig. Für die 3D-gedruckten Träger dieser Arbeit wurden die Grenzwerte auf die Hälfte der vom Ph. Eur. angegebenen Grenzwerte festgelegt, da es sich beim 3D-Druck der Arzneistoffträger lediglich um den ersten Schritt der Produktion arzneistoffbeladener Träger handelt. Durch diese engeren Grenzen wird gewährleistet, dass die Träger auch nach der Beladung innerhalb der vom Ph. Eur. geforderten Grenzen liegen. Alle Träger, welche aus PLA gefertigt wurden, liegen innerhalb der festgelegten Grenzen, womit die Prüfung auf Massengleichheit für alle Trägermodelle dieses Druckmaterials bestanden ist. Dies beweist, dass das gewählte 3D-Druckverfahren in Kombination mit PLA als Druckmaterial geeignet ist, um reproduzierbare Träger von konstanter

Masse herzustellen. Bei Modell 23.G5, welches aus PETG gefertigt wird, liegen jedoch mehr als zwei Träger außerhalb der festgelegten Grenzen, weshalb die Prüfung auf Massengleichheit für dieses Druckmaterial als nicht bestanden bewertet werden muss. 3D-Druck mit PETG ist im Vergleich zum Druck mit PLA deutlich schwieriger, da PETG sehr viel stärker zum Stringing neigt als PLA (siehe 1.2.3.1). Dieses Fadenziehen führt zum Verlust kleiner Mengen des PETG-Druckmaterials, wodurch eine deutlich höhere Massenschwankung der 3D-gedruckten Träger resultiert. Daraus lässt sich schließen, dass dieses Druckverfahren in Kombination mit PETG für die reproduzierbare Herstellung von porösen Arzneistoffträgern nicht optimal geeignet ist.

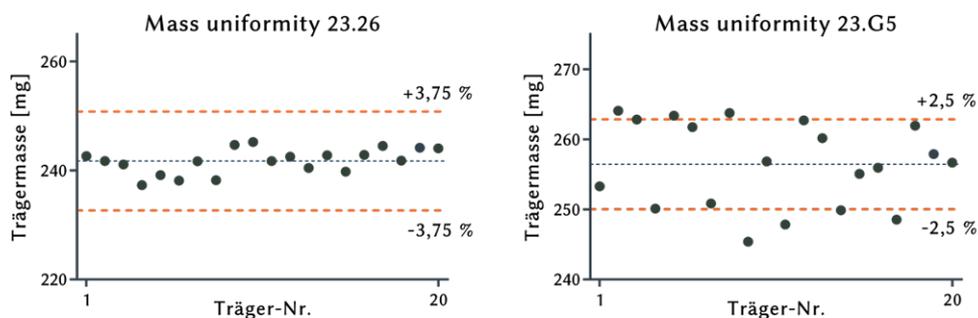


Abbildung 4.9: Darstellung der Massengleichheit von Träger 23.26 und 23.G5

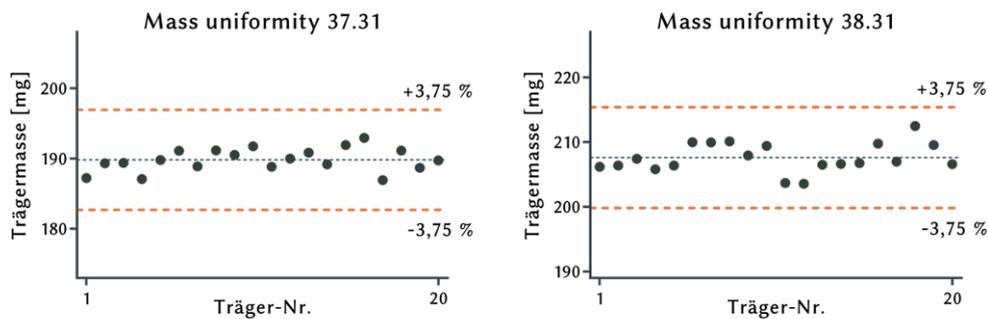


Abbildung 4.10: Darstellung der Massengleichheit von Träger 37.31 und 38.31

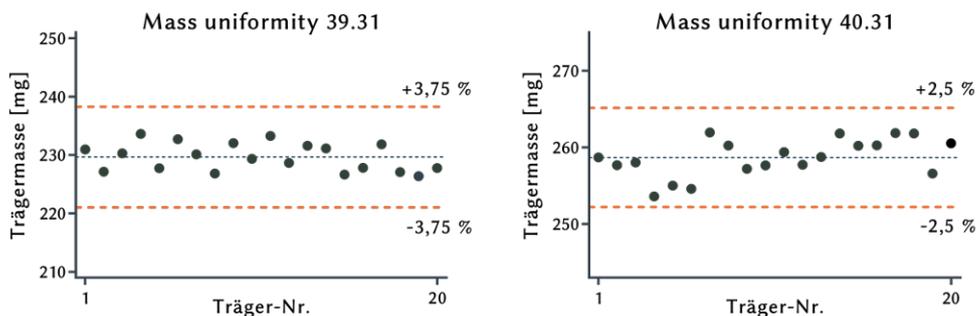


Abbildung 4.11: Darstellung der Massengleichheit von Träger 39.31 und 40.31

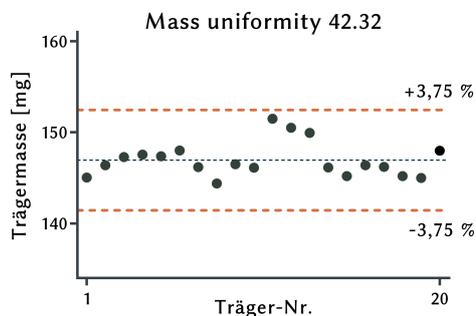


Abbildung 4.12: Darstellung der Massengleichheit von Träger 42.32

Tabelle 4.1: Auswertung der Prüfung auf Massengleichheit der 3D-gedruckten Arzneistoffträger

	23.26	23.G5	37.31	38.31	39.31	40.31	42.32
Mittlere Trägermasse [mg]	241,73	256,44	189,82	207,59	229,65	258,68	146,94
Abs. Standardabweichung [mg]	2,25	5,92	1,60	2,21	2,33	2,43	1,85
Rel. Standardabweichung [%]	0,93	2,31	0,84	1,06	1,02	0,94	1,26
Max. Trägermasse [mg]	245,22	264,07	192,95	212,48	233,61	261,94	151,49
Min. Trägermasse [mg]	237,30	245,38	186,93	203,54	226,37	253,59	144,38
Oberer Grenzwert [mg]	250,79	262,85	196,94	215,38	238,26	265,14	152,45
Unterer Grenzwert [mg]	232,66	250,03	182,70	199,81	221,04	252,21	141,43

4.1.4 Porosität der Träger

Tabelle 4.2 zeigt die Ergebnisse der Porositätsbestimmungen aller in dieser Arbeit untersuchten 3D-gedruckten Träger. Träger 23.26 und 23.G5 unterscheiden sich geringfügig in der Porosität. Dieser Unterschied der modellgleichen Träger ist durch das unterschiedliche Druckmaterial und die unterschiedlichen Druckeinstellungen zu erklären. Träger 23.26 und 37.31 besitzen die gleiche nominelle Porenweite, unterscheiden sich jedoch in der Anzahl der Bahnen. Das führt für Träger 37.31 zu einer höheren Porenzahl und dadurch zu einer höheren Porosität.

Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31 unterscheiden sich lediglich im Abstand der gedruckten Bahnen und damit in der nominellen Porenweite. Sonstige Parameter der Träger inklusive Druckeinstellungen sind für diese Träger identisch (siehe Tabelle 3.2 auf Seite 25). Abbildung 4.13 zeigt eine lineare Abhängigkeit der Porosität von der nominellen Porenweite für diese Träger. Dies eröffnet über Interpolation der Ausgleichsgeraden die Möglichkeit, einen Träger mit definierter Porosität im Bereich von ca. 30 - 50 % zu konstruieren.

Tabelle 4.2: Porosität der 3D-gedruckten Träger

Träger-Nr.	Porosität [%]	Nominelle Porenweite [mm]
23.26	$27,86 \pm 0,11$	0,125
23.G5	$30,58 \pm 0,07$	0,125
37.31	$48,48 \pm 0,09$	0,125
38.31	$43,18 \pm 0,12$	0,092
39.31	$36,79 \pm 0,13$	0,063
40.31	$30,09 \pm 0,08$	0,027
42.32	$60,95 \pm 0,08$	0,256

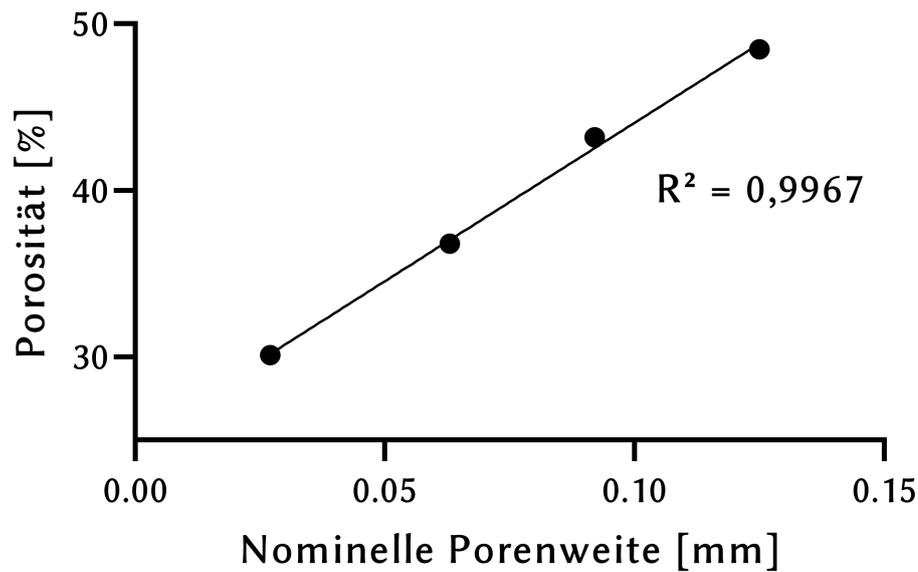


Abbildung 4.13: Abhängigkeit der Porosität von der Porenweite bei sonst gleichbleibenden Trägerparametern; Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31 (Hinweis: Fehlerbalken liegen innerhalb der Datenpunkte)

4.2 Stabilität der Träger im CPD-Prozess

4.2.1 Optischer Vergleich

Die Abbildungen 4.14 und 4.15 zeigen die Träger 23.G5 und 23.26 direkt nach dem 3D-Druck (links) und nach dem Durchlaufen des wirkstofffreien scCO_2 -Prozesses (siehe Kapitel 3.4). In Abbildung 4.14 zeigt sich ein deutlicher Einfluss des Verfahrens auf den Träger 23.G5. Das Material des behandelten Trägers weist im Verhältnis zum unbehandelten Träger eine milchig-weiße Farbe auf. Außerdem sind deutliche Verformungen und Wölbungen auf der Oberfläche des behandelten Trägers zu sehen. In Abbildung 4.15 sind bei Träger 23.26 auf den ersten Blick keine Veränderungen zu erkennen. Erst bei genauer Betrachtung zeigt sich auch hier eine leicht milchige Trübung des Druckmaterials nach der Behandlung mit scCO_2 . Dieses unterschiedliche Verhalten ist durch die Verwendung unterschiedlicher Druckmaterialien zwischen Träger 23.G5 und 23.26 zu erklären. Die optische Betrachtung zeigt einen höheren Einfluss des Verfahrens auf das in Träger 23.G5 verwendete PETG im Vergleich zum in Träger 23.26 verwendeten PLA.

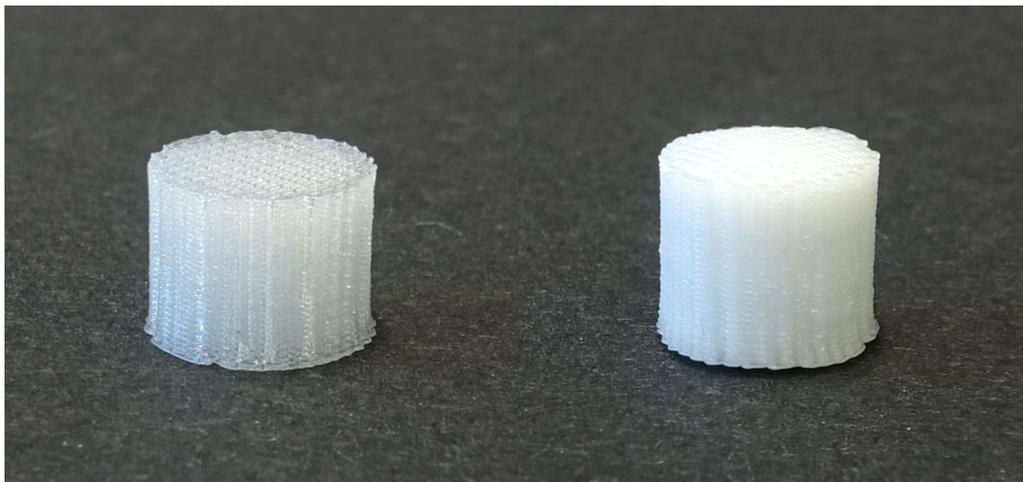


Abbildung 4.14: Optischer Vergleich des Trägers 23.G5 nach dem 3D-Druck (links) und nach dem scCO₂-Prozess (rechts)

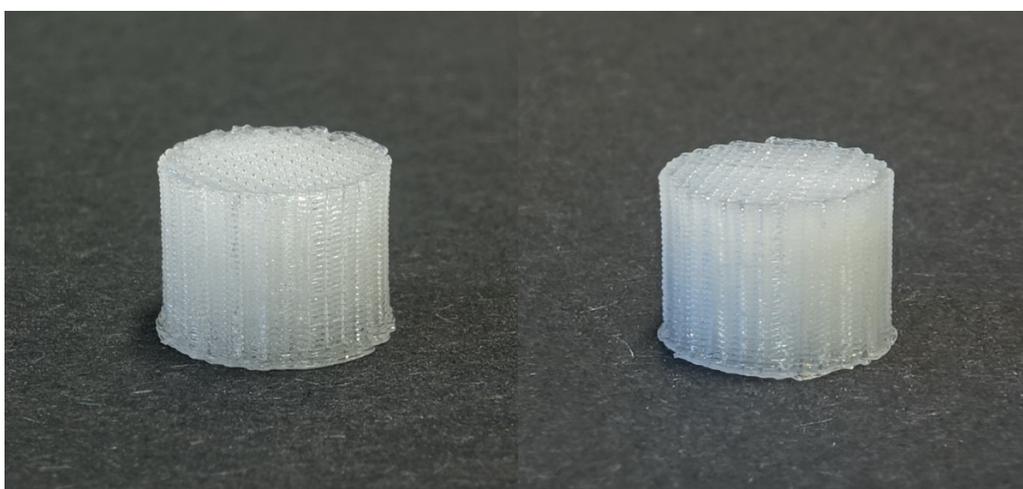


Abbildung 4.15: Optischer Vergleich des Trägers 23.26 nach dem 3D-Druck (links) und nach dem scCO₂-Prozess (rechts)

4.2.2 Rasterelektronenmikroskopischer Vergleich

Die Abbildungen 4.16 und 4.17 zeigen REM-Aufnahmen der Träger nach dem 3D-Druck (oben) und nach der Behandlung mit scCO₂ (unten). Auch hier zeigt sich in Abbildung 4.16 der deutliche Einfluss des Verfahrens auf den Träger 23.G5. Die bereits in Abbildung 4.14 zu erkennenden Wölbungen und Verformungen sind hier ebenfalls zu erkennen. Einflüsse des Verfahrens auf den Träger 23.26 (Abbildung 4.17) sind auf den rasterelektronischen Aufnahmen nicht zu erkennen. Es zeigt sich demnach ein höherer Einfluss des Verfahrens auf Träger 23.G5 im Vergleich zu Träger 23.26, was die Ergebnisse des optischen Vergleichs (siehe Kapitel 4.2.1) bestätigt.

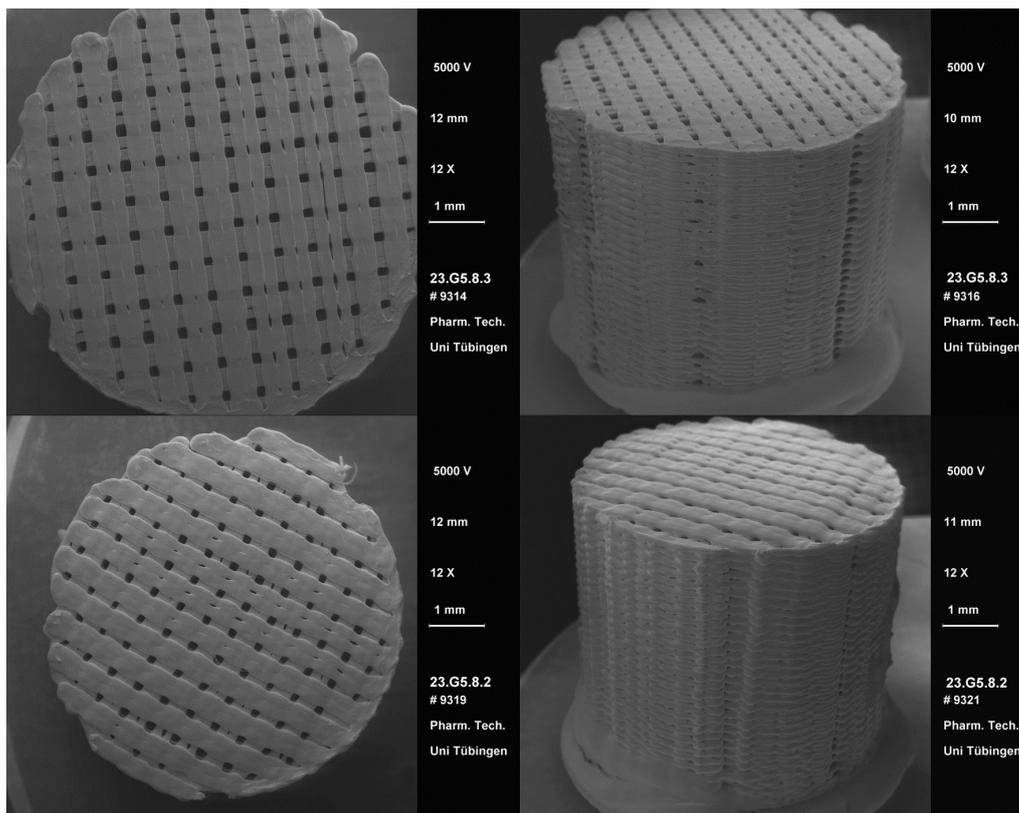


Abbildung 4.16: REM-Aufnahme: Vergleich des Trägers 23.G5 nach dem 3D-Druck (oben) und nach dem sCCO₂-Prozess (unten)

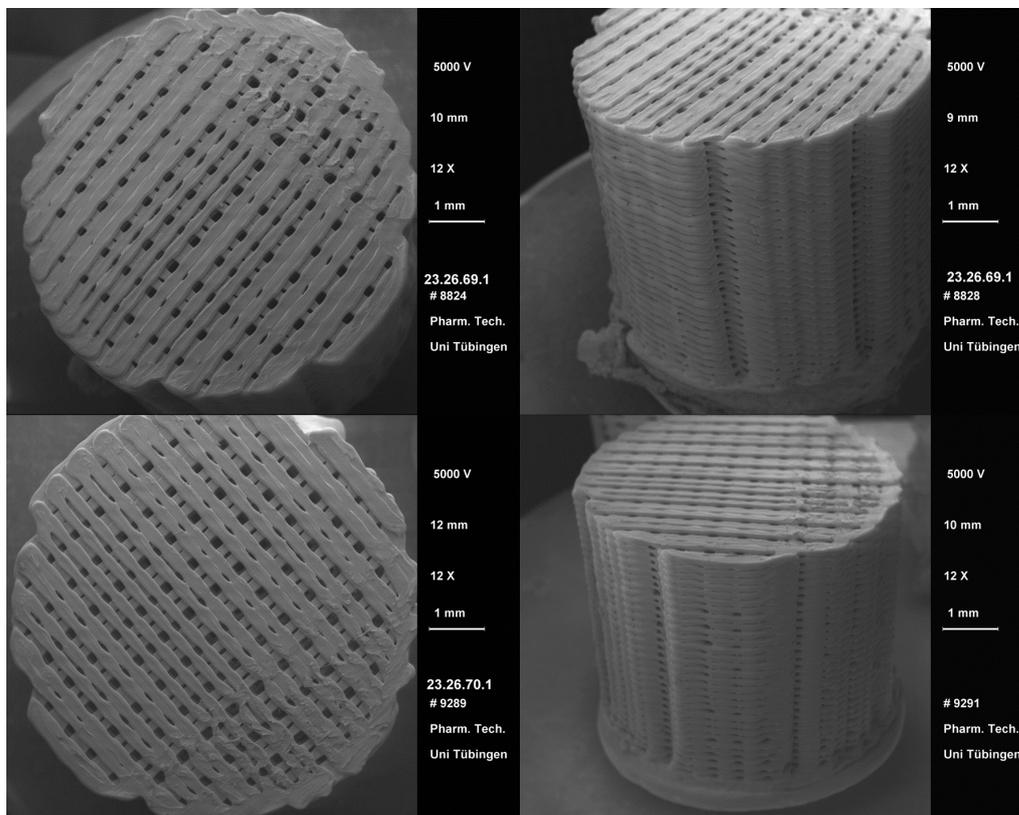


Abbildung 4.17: REM-Aufnahme: Vergleich des Trägers 23.26 nach dem 3D-Druck (oben) und nach dem sCCO₂-Prozess (unten)

4.2.3 Einfluss des CPD-Prozesses auf die Trägermasse

Tabelle 4.3 zeigt die Masse der Träger 23.26 und 23.G5 direkt nach dem 3D-Druck, 72 h nach dem scCO₂-Prozess und den daraus resultierenden Massenverlust (dargestellt als Mittelwert der individuellen Massendifferenzen). Beide Träger verlieren durch den scCO₂-Prozess etwas Masse. Dies ist vermutlich auf das Herauslösen von Leachables wie Weichmachern aus dem 3D-Druckmaterial zurückzuführen, da der wirkstofffreie Beladungsvorgang im Prinzip einer Extraktion mit scCO₂ entspricht.

Tabelle 4.3: Änderung der Trägermasse durch den scCO₂-Prozess

Träger-Nr.	Trägermasse nach dem 3D-Druck [mg]	Trägermasse 72 h nach dem scCO ₂ -Prozess [mg]	Massenverlust [mg]
23.G5	253,51 ± 2,64	252,98 ± 2,65	0,53 ± 0,03
23.26	240,37 ± 0,59	239,30 ± 0,63	1,07 ± 0,04

In den Abbildungen 4.18 und 4.19 ist der zeitliche Verlauf des Trägergewichts nach dem scCO₂-Prozess dargestellt. Die gestrichelte Linie gibt dabei das durchschnittliche Trägergewicht vor dem scCO₂-Prozess an. Beide Träger besitzen nach dem scCO₂-Prozess zunächst ein erhöhtes Gewicht, welches in den ersten Stunden nach der Behandlung stark abfällt und nach etwa 24 h einen konstanten Wert annimmt. Da das scCO₂-Verfahren in einem geschlossenen Behältnis durchgeführt wird, in welchem außer den Trägern (und dem Wirkstoff während des Beladungsvorgangs) nur CO₂ anwesend ist, deutet die initiale Gewichtszunahme auf einen Lösungsvorgang von CO₂ im Trägermaterial hin. Nach dem scCO₂-Verfahren dauert es dann etwa 24 h, bis das im Trägermaterial gelöste CO₂ wieder aus den Trägern ausgetreten ist.

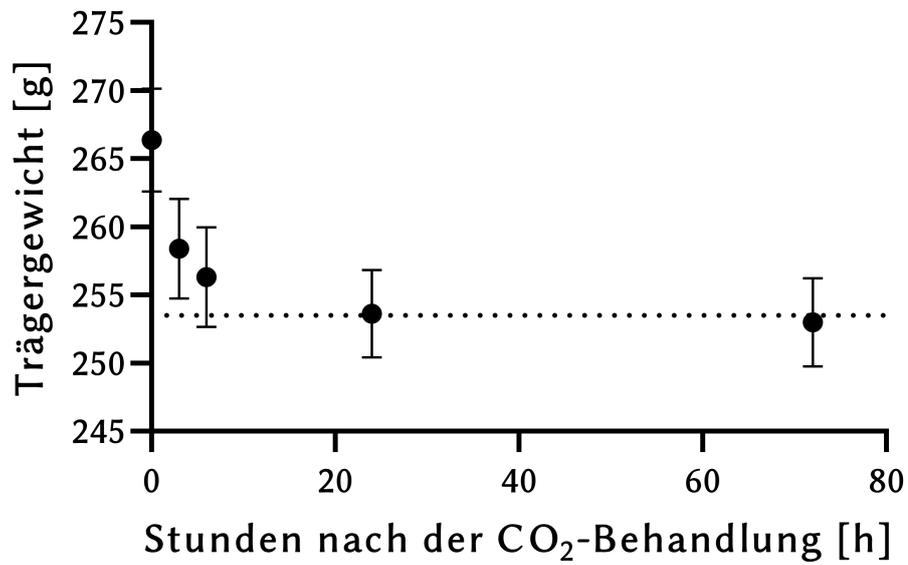


Abbildung 4.18: Träger 23.G5: Zeitlicher Verlauf des Trägergewichts direkt nach dem scCO₂-Prozess und nach 3, 6, 24 und 72 h. Gestrichelte Linie: Mittlere Trägermasse vor dem scCO₂-Prozess

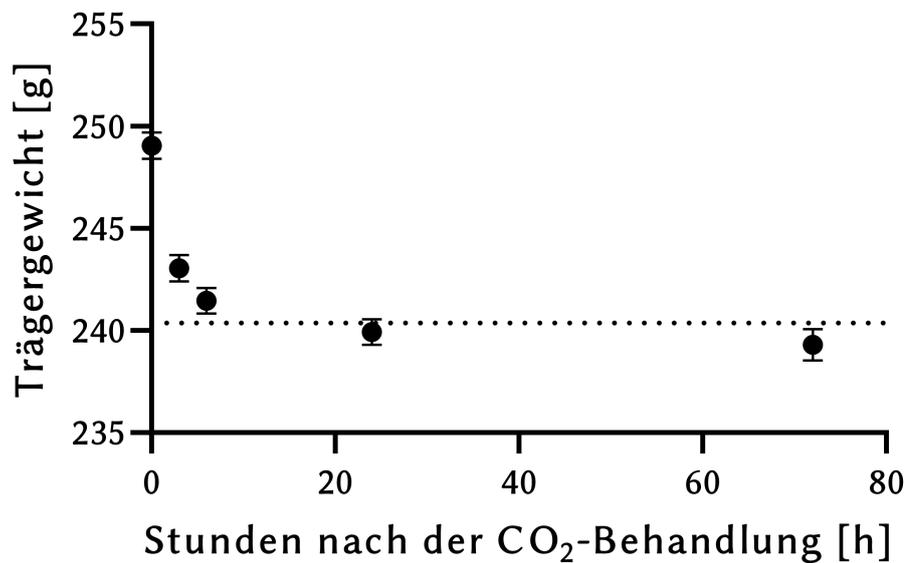


Abbildung 4.19: Träger 23.26: Zeitlicher Verlauf des Trägergewichts direkt nach dem scCO₂-Prozess und nach 3, 6, 24 und 72 h. Gestrichelte Linie: Mittlere Trägermasse vor dem scCO₂-Prozess

4.2.4 Einfluss des CPD-Prozesses auf die Kristallstruktur des Trägermaterials

Die Tabellen 4.4 und 4.5 sowie die Abbildungen 4.20 und 4.21 zeigen die Ergebnisse der DSC-Messungen beider Polymere direkt nach der Extrusion und nach dem scCO₂-Prozess. Hierbei wird der Glasübergang durch die Onsettemperatur, die Glasübergangstemperatur im Wendepunkt der der DSC-Kurven (hier als "Mittel" bezeichnet) und die Änderung der spezifischen Wärmekapazität charakterisiert. Bei beiden Polymeren ist eine statistisch signifikante Erniedrigung der spezifischen Wärmekapazitätsänderung im Glasübergang (Delta Cp) nach dem scCO₂-Prozess zu erkennen. Für PLA ist zusätzlich eine Erhöhung der Glasübergangstemperatur und ein breiterer Glasübergang zu sehen (Abbildung 4.21). Eine Erniedrigung der Änderung der spezifischen Wärmekapazität von Polymeren im Glasübergang deutet auf eine Erhöhung der Kristallinität der Polymere hin. Für beide Polymere erhöht sich demnach die Kristallinität durch das scCO₂-Verfahren. Werden Polymere oberhalb der Glasübergangstemperatur gelagert, neigen sie zur Kristallisation. Der CPD-Prozess findet bei 40 °C statt, was deutlich unter den Glasübergangstemperaturen beider Polymere liegt ($T_{g_{PLA}} = 60 - 63 \text{ °C}$; $T_{g_{PETG}} = 80 \text{ °C}$). Trotzdem kommt es im scCO₂-Prozess zu einem partiellen Auskristallisieren der Polymere. Überkritisches CO₂ löst sich in vielen Polymeren und wirkt dort als Weichmacher. Dies ist in der Literatur zum Beispiel für PET beschrieben [80], welches dem PETG-Druckmaterial strukturell sehr ähnlich ist. Das überkritische CO₂ löst sich während des scCO₂-Prozesses demnach in den Polymeren und erniedrigt als Weichmacher die Glasübergangstemperatur auf unter 40 °C, was zum partiellen Auskristallisieren der Polymere führt.

Tabelle 4.4: Daten des PETG-Glasübergangs nach Extrusion und nach dem scCO₂-Prozess

	Onset [°C]	Mittel [°C]	Delta Cp [J g ⁻¹ K ⁻¹]
Nach Extrusion	74,06 ± 0,26	77,07 ± 0,22	0,292 ± 0,008
Nach scCO ₂ -Prozess	72,81 ± 0,24	76,87 ± 0,19	0,262 ± 0,005

Tabelle 4.5: Daten des PLA-Glasübergangs nach Extrusion und nach dem scCO₂-Prozess

	Onset [°C]	Mittel [°C]	Delta Cp [J g ⁻¹ K ⁻¹]
Nach Extrusion	59,04 ± 0,51	62,55 ± 0,55	0,363 ± 0,002
Nach scCO ₂ -Prozess	59,66 ± 0,27	66,16 ± 0,18	0,199 ± 0,008

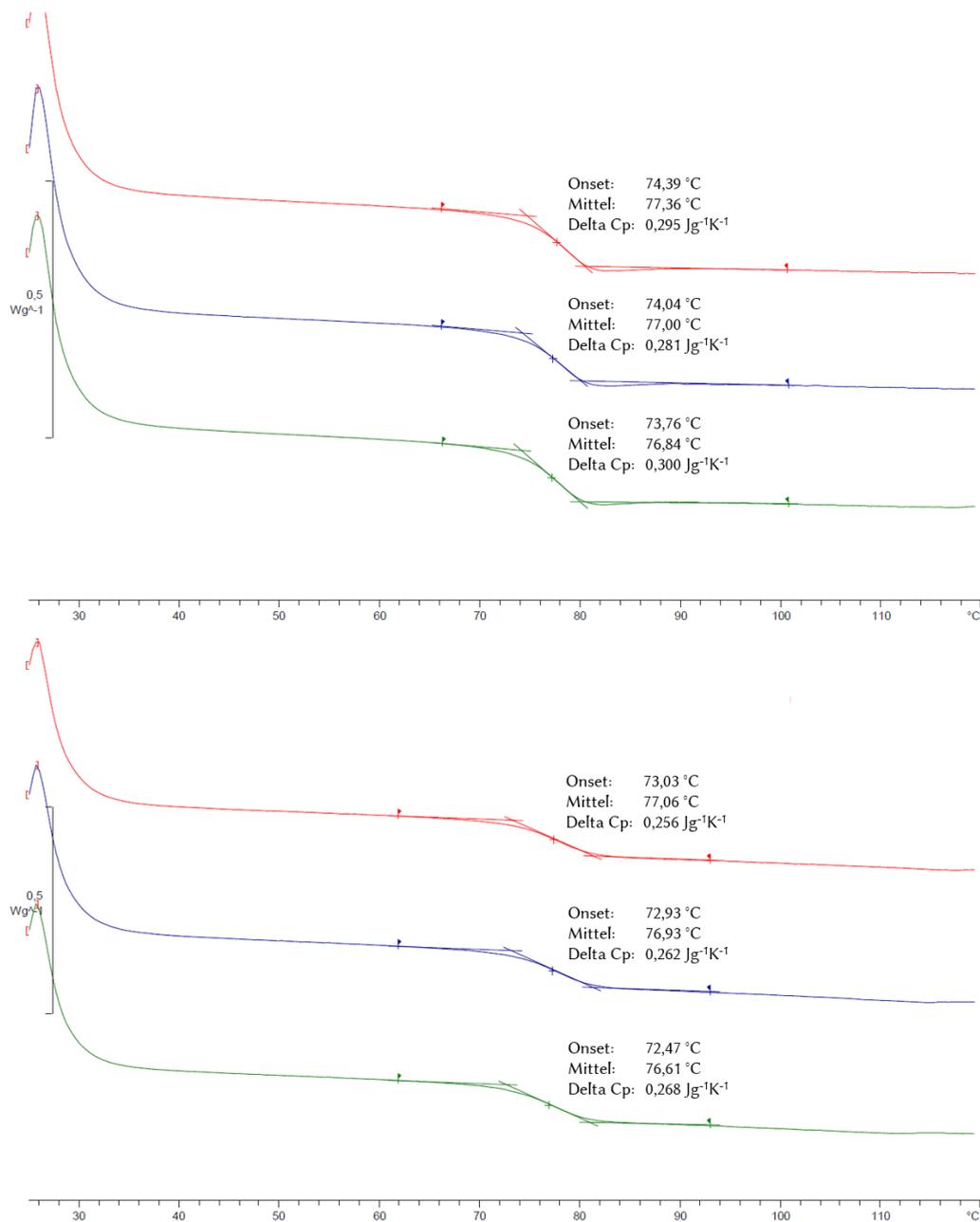


Abbildung 4.20: DSC-Kurven von PETG nach dem Extrudieren im 3D-Drucker (oben) und nach dem scCO₂-Prozess (unten)

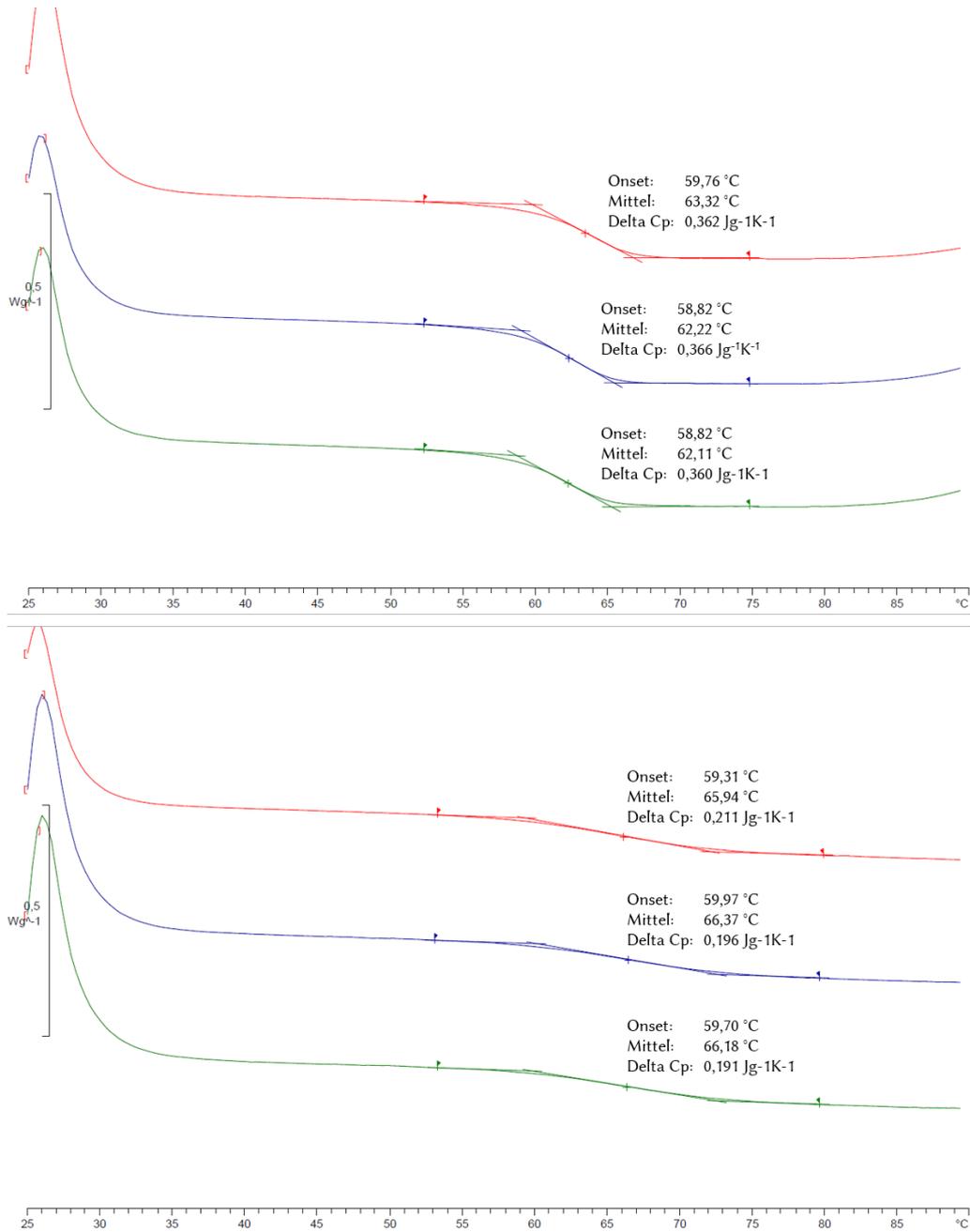


Abbildung 4.21: DSC-Kurven von PLA nach dem Extrudieren im 3D-Drucker (oben) und nach dem scCO_2 -Prozess (unten)

4.2.5 Einfluss des CPD-Prozesses auf die Porosität

Tabelle 4.6 zeigt den Vergleich der Porositäten der Träger nach dem 3D-Druck und nach dem scCO₂-Prozess. Für Träger 23.26 ergibt sich eine leichte, dennoch signifikante Zunahme der Porosität. Aus den Messwerten zur Berechnung der Porositäten (Tabelle 4.7) geht hervor, dass sich für Träger 23.26 nach dem scCO₂-Prozess durch die partielle Kristallisation eine höhere Dichte ergibt. Diese Kristallisation bewirkt zudem ein leichtes Zusammenziehen des Trägers, wodurch sich ein leicht reduziertes scheinbares Volumen ergibt. Daraus ergibt sich die leichte Erhöhung der Porosität. Träger 23.G5 erweist sich im scCO₂-Prozess als nicht formstabil (siehe Kapitel 4.2.1), was zu einem deutlich reduzierten scheinbaren Volumen nach dem scCO₂-Prozess führt. Die Änderung der Dichte des PETG ist jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei Träger 23.26 mit dem Druckmaterial PLA. Aus dem reduzierten scheinbaren Volumen bei gleichbleibender scheinbarer Dichte ergibt sich für Träger 23.G5 eine signifikante Erniedrigung der Porosität durch den scCO₂-Prozess.

Tabelle 4.6: Vergleich der Porositäten der Träger nach dem 3D-Druck und nach dem scCO₂-Prozess

Träger-Nr.	Porosität nach 3D-Druck[%]	Porosität nach scCO ₂ -Prozess [%]
23.G5	30,58 ± 0,07	23,54 ± 0,13
23.26	27,86 ± 0,11	29,81 ± 0,07

Tabelle 4.7: Messwerte zur Berechnung der Porositäten

Träger-Nr.	Scheinbares Volumen nach 3D-Druck [cm ³]	Scheinbares Volumen nach scCO ₂ -Behandlung [cm ³]	Dichte nach 3D-Druck [g cm ⁻³]	Dichte nach scCO ₂ -Prozess [g cm ⁻³]
23.G5	0,2930 ± 0,0041	0,2545 ± 0,0032	1,2634 ± 0,0013	1,2650 ± 0,0022
23.26	0,2921 ± 0,0037	0,2688 ± 0,0012	1,1442 ± 0,0017	1,2609 ± 0,0013

4.2.6 Zusammenfassung der Trägerstabilität im CPD-Prozess

Sowohl die Träger 23.G5 als Vertreter für Arzneistoffträger aus dem Druckmaterial PETG als auch die Träger 23.26 als Vertreter für Arzneistoffträger aus dem Druckmaterial PLA wurden ausgiebigen Tests unterzogen, um die Stabilität der Träger im Wirkstoffbeladungsverfahren zu beurteilen. PETG als Druckmaterial für Arzneistoffträger erweist sich für dieses Verfahren als ungeeignet, da es während der Inkubati-

on mit scCO_2 zu deutlichen Verformungen und Porositätsänderungen kommt. Auch Arzneistoffträger aus PLA in mit dem scCO_2 , was zu einer leichten Erhöhung der Porosität und zu einem leichten Schrumpfen der Träger führt. Insgesamt sind diese Effekte jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei Trägern, die aus dem Druckmaterial PETG gefertigt werden. Aus diesem Grund werden für die weiteren Untersuchungen in dieser Arbeit ausschließlich PLA-Träger verwendet.

4.3 Charakterisierung der CPD-Produkte

4.3.1 Optischer Vergleich

Die Abbildungen 4.22 bis 4.24 zeigen alle der aus PLA gefertigten und beladenen Arzneistoffträgertypen, welche für die weiteren Untersuchungen dieser Arbeit verwendet werden. Im Vergleich zu den unbeladenen Trägern (siehe Kapitel 4.1.1), haben die Träger ein milchig-weißes Aussehen, bedingt zum einen durch die erhöhte Kristallinität der Träger nach dem CPD-Prozess und zum anderen durch die Deposition von Ibuprofenpartikeln auf den Trägern. Ansonsten ist zwischen beladenen und unbeladenen Trägern kein Unterschied zu erkennen. Ibuprofenpartikel oder -kristalle sind auf den Oberflächen der Träger nicht zu sehen. Dies ist jedoch zu erwarten, da sich die Ibuprofenpartikel durch den schlagartigen Druckabfall im CPD-Verfahren in einer mittleren Partikelgröße unter $30\ \mu\text{m}$ auf dem Trägermaterial abscheiden [71] und somit nicht mit bloßem Auge zu erkennen sind.

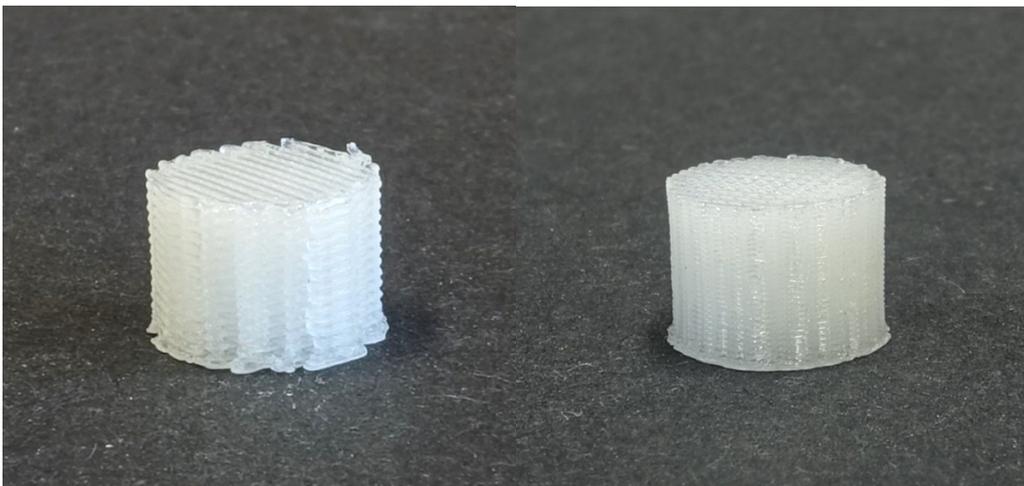


Abbildung 4.22: Beladene Träger 42.32 (links) und 23.26 (rechts)

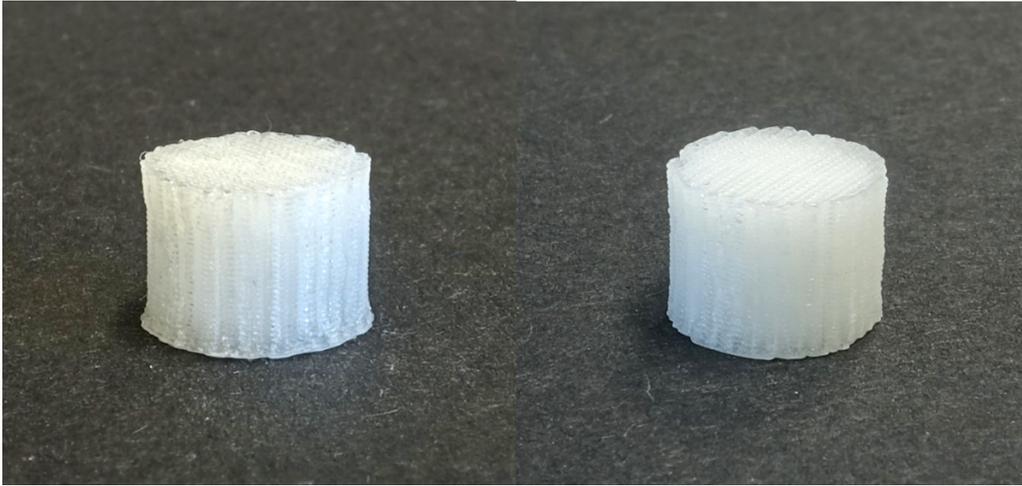


Abbildung 4.23: Beladene Träger 37.31 (links) und 38.31 (rechts)

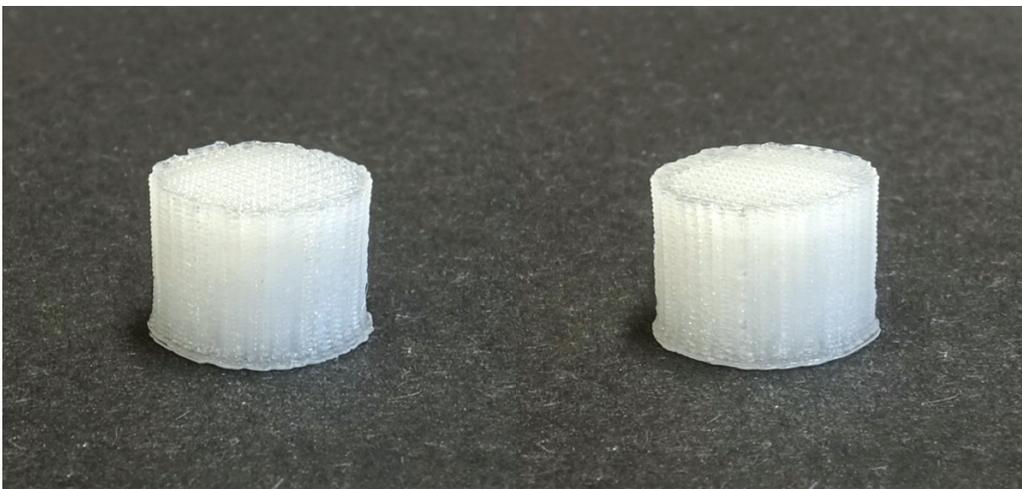


Abbildung 4.24: Beladene Träger 39.31 (links) und 40.31 (rechts)

4.3.2 REM-Aufnahmen der Ibuprofenverteilung innerhalb der Träger

Abbildung 4.25 zeigt anhand des Trägers 38.31 die innere Struktur eines wirkstoffbeladenen Trägers. Abbildung 4.26 zeigt zum Vergleich die innere Struktur eines unbeladenen Trägers. Auf beiden Abbildungen ist der gitterartige Aufbau der Träger gut zu erkennen. Auf den ersten Blick sieht man keinen Unterschied zwischen beladenen und unbeladenen Trägern. Abbildung 4.25 zeigt auch im Inneren des Trägers keine größeren Wirkstoffpartikel oder Kristalle. Erst bei sehr genauer Betrachtung ist eine leicht raue Struktur der Oberfläche zu erkennen (siehe Pfeilmarkierung), wohingegen auf dem unbeladenen Träger in Abbildung 4.26 eine glatte Oberfläche zu sehen ist. Unter der Annahme, der Wirkstoff sei auf der kompletten Oberfläche homogen verteilt und es befände sich die Menge Wirkstoff auf der Oberfläche, die in Dissolutionsversuchen freigesetzt wird, lässt sich die theoretische Dicke der Ibuprofenschicht berechnen (Gleichung 4.1). Die Berechnung erfolgt beispielhaft für Trägermodell 38.31

in Gleichung 4.2. Träger 38.31 besitzt eine Oberfläche von $30,39 \text{ cm}^2$ (Berechnet in AutoCAD 2019) und eine freigesetzte Wirkstoffmenge von $1,45 \text{ mg}$ Ibuprofen. Als Ibuprofendichte wird $1,175 \text{ g cm}^{-3}$ angenommen [81].

$$d = \frac{V}{A} = \frac{m}{\rho \cdot A} \quad (4.1)$$

$$d = \frac{0,00145 \text{ g}}{1,175 \text{ g cm}^{-3} \cdot 30,39 \text{ cm}^2} = 4,06 \cdot 10^{-5} \text{ cm} = 40,6 \text{ nm} \quad (4.2)$$

d : Schichtdicke [cm]

V : Ibuprofenvolumen [cm^3]

A : Trägeroberfläche [cm^2]

Für Träger 38.31 berechnet sich demnach eine

m : Wirkstoffmenge im Träger [g]

ρ : Dichte Ibuprofen [g cm^{-3}]

theoretische Ibuprofen-Schichtdicke von $40,6 \text{ nm}$. Hieraus wird ersichtlich, dass auf den REM-Aufnahmen keine sichtbare Ibuprofenschicht auf der Trägeroberfläche zu erwarten ist. Lediglich eine leicht raue Struktur auf der Trägeroberfläche nach der Beladung weist auf das Vorhandensein des Wirkstoffs hin.

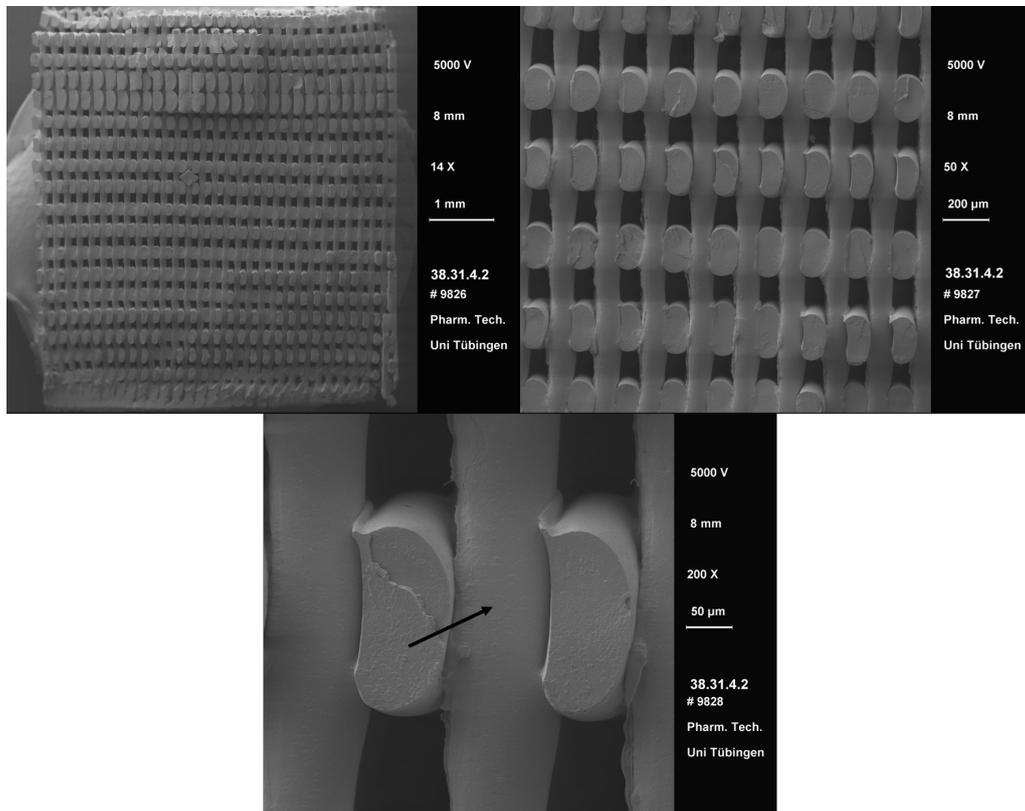


Abbildung 4.25: REM-Aufnahme der inneren Trägerstruktur, Träger 38.31, beladen

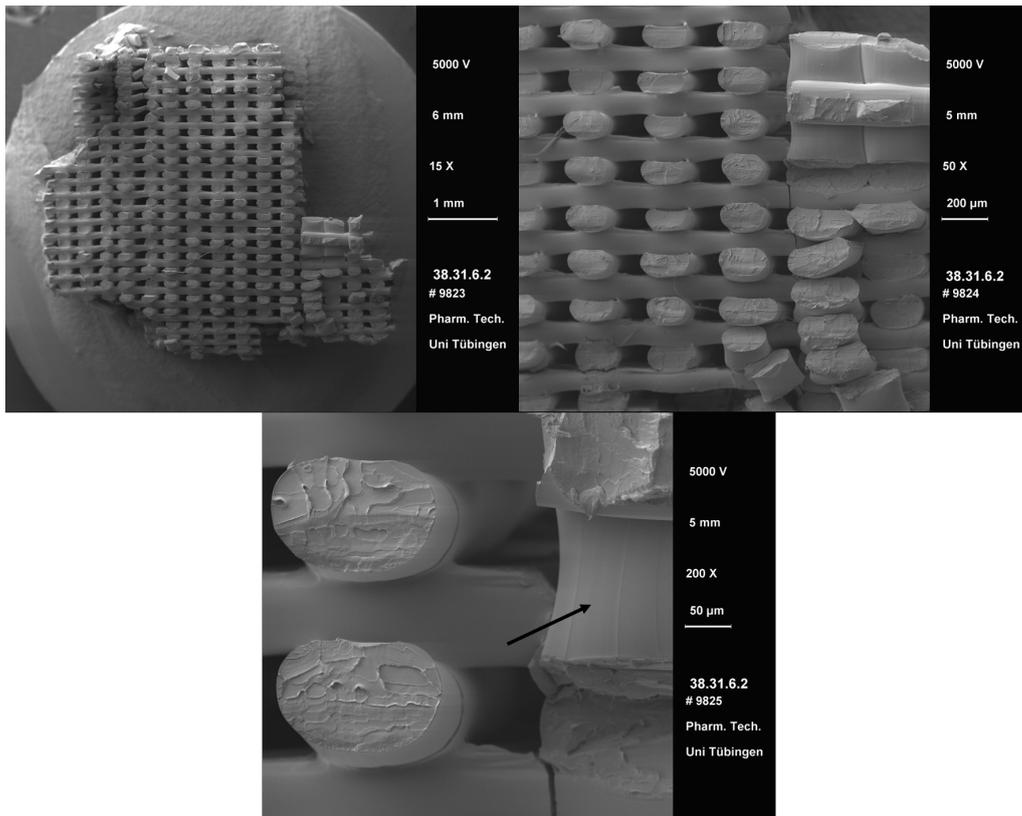


Abbildung 4.26: REM-Aufnahme der inneren Trägerstruktur, Träger 38.31, unbeladen

4.3.3 Wirkstoffgehalt der beladenen Träger

Tabelle 4.8 zeigt den durchschnittlichen Wirkstoffgehalt aller Träger, bestimmt über das gravimetrische und extraktive Verfahren (siehe Kapitel 3.5.3). Die Ergebnisse beider Verfahren unterscheiden sich nicht signifikant, weshalb für alle weiteren Angaben des Wirkstoffgehalts stets die extraktive Methode verwendet wird. Der Wirkstoffgehalt von 23.26 liegt signifikant über dem der anderen Träger, ist jedoch mit diesen nicht vergleichbar, da sich der Aufbau des Trägers wesentlich von dem der anderen Träger unterscheidet (siehe Kapitel 4.1.2). Träger 43.32 besitzt den niedrigsten Wirkstoffgehalt aller Träger, was mit der sehr groben Konstruktion des Trägers zu erklären ist. Die Träger 37.31 bis 40.31 unterscheiden sich nicht signifikant im Wirkstoffgehalt, wobei ein leichter Trend zu einem höheren Wirkstoffgehalt mit steigender Trägernummer zu erkennen ist. In Kombination mit dem Ergebnis für 42.32 spricht dies für einen steigenden Wirkstoffgehalt bei abnehmender Porengröße im Träger.

Tabelle 4.8: Wirkstoffgehalt der beladenen Träger

Träger-Nr.	Wirkstoffgehalt (gravimetrisch) [mg]	Wirkstoffgehalt (Extraktion) [mg]
23.26	14,24 ± 0,74	14,75 ± 0,87
37.31	11,06 ± 0,63	11,63 ± 0,02
38.31	11,49 ± 0,43	11,88 ± 0,33
39.31	11,81 ± 0,28	11,67 ± 0,22
40.31	11,73 ± 0,13	11,94 ± 0,18
42.32	8,26 ± 0,27	8,45 ± 0,33

4.3.4 Gleichförmigkeit des Gehalts

Abbildung 4.27 visualisiert das Ergebnis der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts für Träger 23.26. Alle geprüften Einheiten liegen innerhalb der vom Ph. Eur. 10.1 vorgegebenen Grenzen. Die wirkstoffbeladenen Träger entsprechen somit der Monografie "2.9.6 Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen" des Ph. Eur. 10.1. Dies zeigt, dass die Produktion von Arzneiformen mit einheitlichem Wirkstoffgehalt mittels 3D-Druck und anschließendem CPD-Verfahren möglich ist.

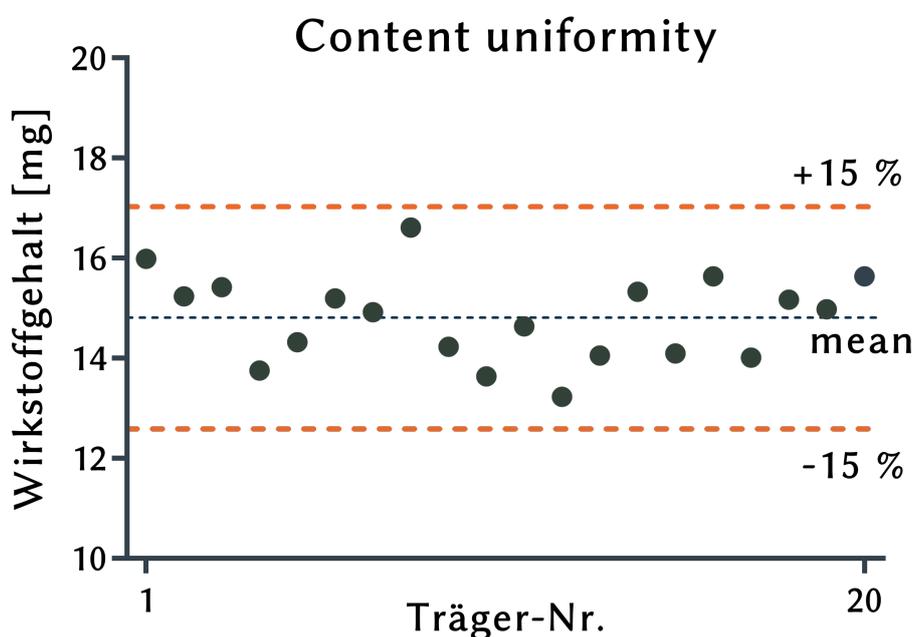


Abbildung 4.27: Visualisierung der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts anhand des Trägers 23.26

4.3.5 Freisetzung des Wirkstoffs aus beladenen Trägern

4.3.5.1 Überprüfung auf Sink-Bedingungen der Freisetzungsuntersuchungen

Die Sättigungskonzentration von Ibuprofen im Phosphatpuffer pH 7,2 wurde mit $3,96 \pm 0,19 \text{ mg mL}^{-1}$ bestimmt. Formel 4.3 berechnet die maximale Menge Ibuprofen, die bei den gewählten Dissolutionsbedingungen im Träger enthalten sein dürfen, um den Sink-Bedingungen zu entsprechen.

$$m_{Ibu,max} = 3,96 \text{ mg mL}^{-1} \cdot 500 \text{ mL} \cdot 0,1 = 197,79 \text{ mg} \quad (4.3)$$

Die maximale Menge Ibuprofen liegt mit 197,79 mg um ein Vielfaches über der Ibuprofenmenge auf den wirkstoffbeladenen Trägern (siehe Tabelle 4.8). Somit ist sichergestellt, dass die Freisetzungsuntersuchungen stets unter Sink-Bedingungen stattfinden.

4.3.5.2 Vergleich der Freisetzungsprofile

Abbildung 4.28 zeigt die Freisetzungskurven aller wirkstoffbeladenen Träger, wobei die absolut freigesetzte Wirkstoffmenge gegen die Zeit dargestellt ist. Tabelle 4.9 vergleicht die absolut freigesetzte Wirkstoffmenge mit dem Wirkstoffgehalt der Träger. Es ist ersichtlich, dass aus allen Trägern nur ein kleiner Teil des im Extraktionsverfahren bestimmten Wirkstoffgehalts freigesetzt wird. Träger 42.32 setzt mit 25,33 % den höchsten Anteil am Gesamtwirkstoffgehalt frei, wohingegen Träger 40.31 nur 6,95 % des Wirkstoffgehalts freisetzt.

Kapitel 4.4 ist der Untersuchung dieser unvollständigen Wirkstofffreisetzung gewidmet. Statistische Untersuchungen, Betrachtungen der Dissolutionskinetik und weitere Auswertungen finden sich in Kapitel 4.5.

Tabelle 4.9: Vergleich der freigesetzten Wirkstoffmenge und dem Wirkstoffgehalt der Träger

Träger-Nr.	Freigesetzte Wirkstoffmenge [mg]	Wirkstoffgehalt (Extraktion) [mg]	Anteil freigesetzter Wirkstoff [%]
23.26	$1,87 \pm 0,12$	$14,75 \pm 0,87$	$12,65 \pm 0,82$
37.31	$2,67 \pm 0,20$	$11,63 \pm 0,02$	$22,94 \pm 1,69$
38.31	$1,45 \pm 0,09$	$11,88 \pm 0,33$	$12,25 \pm 0,73$
39.31	$1,30 \pm 0,11$	$11,67 \pm 0,22$	$11,14 \pm 0,95$
40.31	$0,83 \pm 0,06$	$11,94 \pm 0,18$	$6,94 \pm 0,51$
42.32	$2,14 \pm 0,16$	$8,45 \pm 0,33$	$25,35 \pm 1,87$

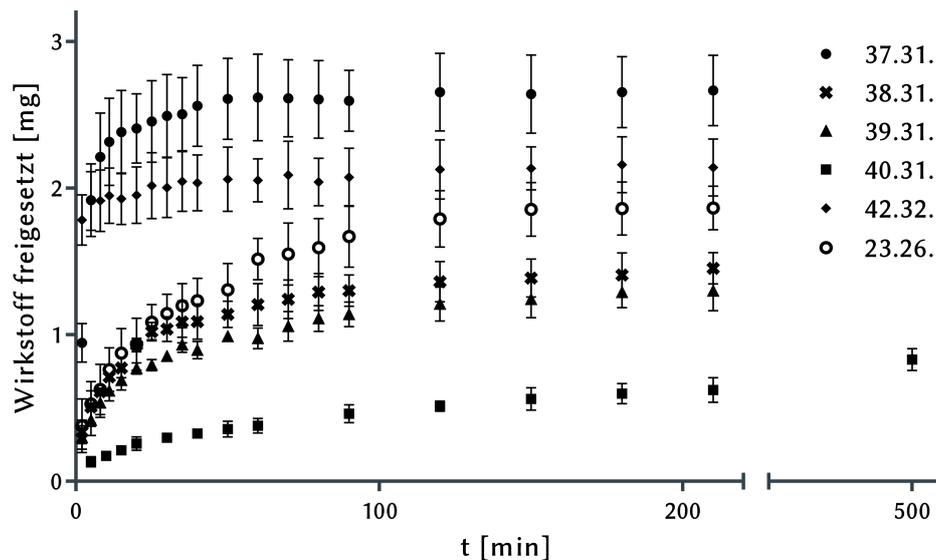


Abbildung 4.28: Vergleich der Freisetzungprofile aller Träger; Betrachtung der absolut freigesetzten Wirkstoffmenge

4.3.6 Zusammenfassung der Charakterisierung der CPD-Produkte

Die beladenen Träger unterscheiden sich im Aussehen nur geringfügig von den Trägern vor der Beladung. Aufgrund der Erhöhung der Kristallinität des PLA-Polymers und der Deposition von Ibuprofenpartikeln auf den Trägern besitzen die CPD-Produkte ein milchig weißes Aussehen. Sowohl mit bloßem Auge als auch mit dem Rasterelektronenmikroskop sind keine größeren Wirkstoffpartikel oder Kristalle an und in den Trägern zu erkennen. Lediglich die leicht raue Oberfläche des Trägermaterials in den Rasterelektronenaufnahmen weist auf das Vorhandensein des Wirkstoffs hin. In der Prüfung 2.9.6 des Ph. Eur. 10.1 auf Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen entsprechen die beladenen Träger der Monografie. Dies zeigt, dass die Produktion von Arzneiformen mit einheitlichem Wirkstoffgehalt mittels 3D-Druck und anschließendem CPD-Verfahren möglich ist. Die Freisetzungsforschungen zeigen, dass nur ein Bruchteil des Gesamtwirkstoffgehalts der Träger freigesetzt wird.

4.4 Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung

4.4.1 Einfluss des Kontaktwinkels zwischen Dissolutionsmedium und Trägermaterial auf die Wirkstofffreisetzung

4.4.1.1 Ergebnisse der Kontaktwinkelbestimmung

Die Auswertung der Kontaktwinkelbestimmungen verschiedener Methanol-Konzentrationen und Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 sind in Tabelle 4.10 dargestellt. Abbildung 4.29 zeigt den sitzenden Tropfen (links) und die ImageJ-Auswertung des Kontaktwinkels (rechts) beispielhaft für Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80. Der Puffer besitzt den größten Kontaktwinkel zum PLA. Mit steigenden Methanolkonzentrationen sinkt der Kontaktwinkel, bis es bei reinem Methanol zu einer vollständigen Benetzung der PLA-Oberfläche kommt. Bei einer Temperatur von 20 °C besitzt Methanol 100 % eine Oberflächenspannung von 22,95 mN m⁻¹ und Methanol 70 % eine Oberflächenspannung von 27,91 mN m⁻¹ [82]. Da es bei reinem Methanol zu einer vollständigen Benetzung der PLA-Oberfläche kommt, bei Methanol 70 % jedoch noch ein Kontaktwinkel messbar ist, kann hierüber die kritische Benetzungsspannung des PLA-Trägermaterials abgeschätzt werden. Diese liegt demnach im Bereich zwischen 22,95 mN m⁻¹ und 27,91 mN m⁻¹.

Tabelle 4.10: Ergebnisse der Kontaktwinkelmessungen mit PLA

Dissolutionsmedium	Kontaktwinkel [°]
Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80	50,8 ± 0,4
Methanol 50 %	43,1 ± 0,8
Methanol 70 %	31,7 ± 1,1
Methanol 100 %	Vollständige Benetzung



Abbildung 4.29: Darstellung des sitzenden Tropfens, Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 auf PLA (links); ImageJ-Auswertung (rechts)

4.4.1.2 Einfluss von Kaltplasma auf die Oberflächeneigenschaften von PLA

Wie aus Tabelle 4.11 zu ersehen ist, kann mit einer Kaltplasmabehandlung der Kontaktwinkel zwischen dem Dissolutionsmedium und dem Trägermaterial signifikant verringert werden. Die reaktiven Spezies des Kaltplasmas führen zu einer Hydrophilisierung der PLA-Oberfläche, was eine Verringerung des Kontaktwinkels zwischen dem hydrophilen Dissolutionsmedium und dem Trägermaterial bewirkt.

Tabelle 4.11: Einfluss der Kaltplasmabehandlung auf den Kontaktwinkel von Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 und PLA

	Kontaktwinkel [°]
PLA unbehandelt	50,8 ± 0,4
PLA behandelt mit Kaltplasma	44,5 ± 1,4

4.4.1.3 Freisetzungsuntersuchungen in Abhängigkeit verschiedener Kontaktwinkel

Abbildung 4.30 zeigt die Kurven der Freisetzungsuntersuchungen der Träger 37.31 bis 40.31, in welchen zur Simulation verschiedener Kontaktwinkel Methanol der Konzentrationen 50 %, 70 % und 100 % als Dissolutionsmedium verwendet wurden. Für alle Träger ergibt sich eine deutliche Abnahme der freigesetzten Wirkstoffmenge mit sinkender Methanol-Konzentration und damit mit steigendem Kontaktwinkel zwischen Dissolutionsmedium und dem Trägermaterial. Abbildung 4.31 zeigt den Vergleich der Freisetzungskurven von Träger 38.31 mit und ohne vorangegangener Plasmabehandlung. Auch hier ist eine Zunahme der freigesetzten Wirkstoffmengen bei niedrigerem Kontaktwinkel zwischen Dissolutionsmedium und Trägermaterial ersichtlich. Die insgesamt freigesetzten Wirkstoffmengen in Abhängigkeit des Kontaktwinkels sind für Träger 38.31 in Tabelle 4.12 dargestellt. Werden diese Werte wie in Abbildung

4.32 gegeneinander aufgetragen, ergibt sich ein linearer Zusammenhang zwischen Kontaktwinkel und freigesetzter Wirkstoffmenge. Dies beweist, dass die Träger vom Dissolutionsmedium nicht vollständig benetzt werden, was zu einer unvollständigen Wirkstofffreigabe in den Freisetzungsforschungen führt.

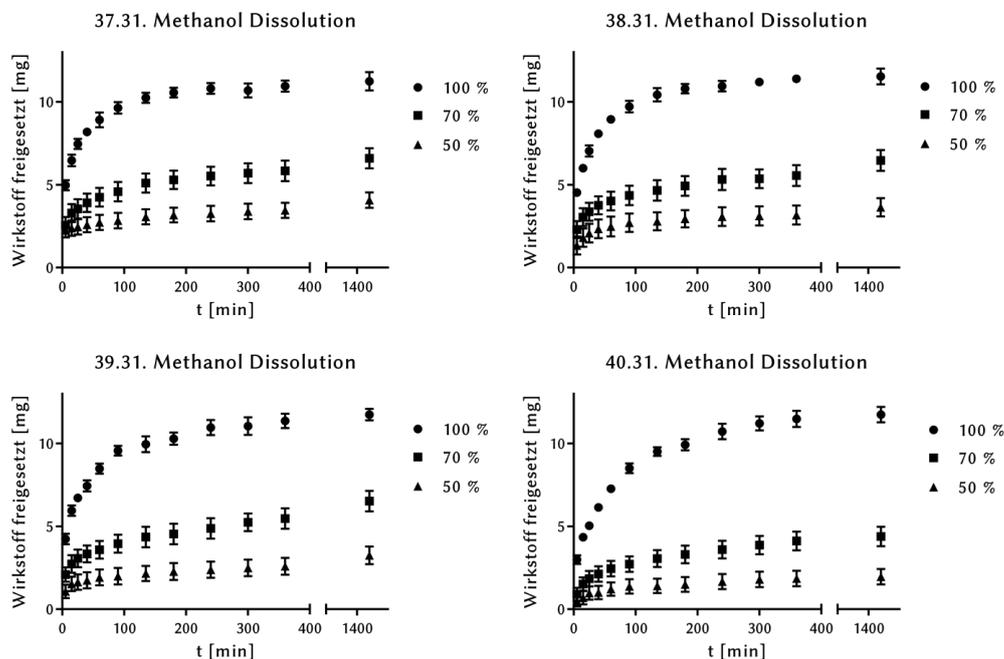


Abbildung 4.30: Freisetzungskurven der Träger 37.31 bis 40.31 mit verschiedenen Methanol-Konzentrationen

Tabelle 4.12: Vergleich der freigesetzten Wirkstoffmenge und dem Wirkstoffgehalt von Träger 38.31

Dissolutionsmedium	Kontaktwinkel [°]	Freigesetzte Wirkstoffmenge [mg]
Phosphatpuffer ph 7,2 + 0,1 % Tween 80	50,8 ± 0,4	1,45 ± 0,09
Phosphatpuffer ph 7,2 + 0,1 % Tween 80 + Plasmabehandlung	44,5 ± 1,4	2,95 ± 0,24
Methanol 50 %	43,1 ± 0,8	3,65 ± 0,46
Methanol 70 %	31,7 ± 1,1	6,48 ± 0,52

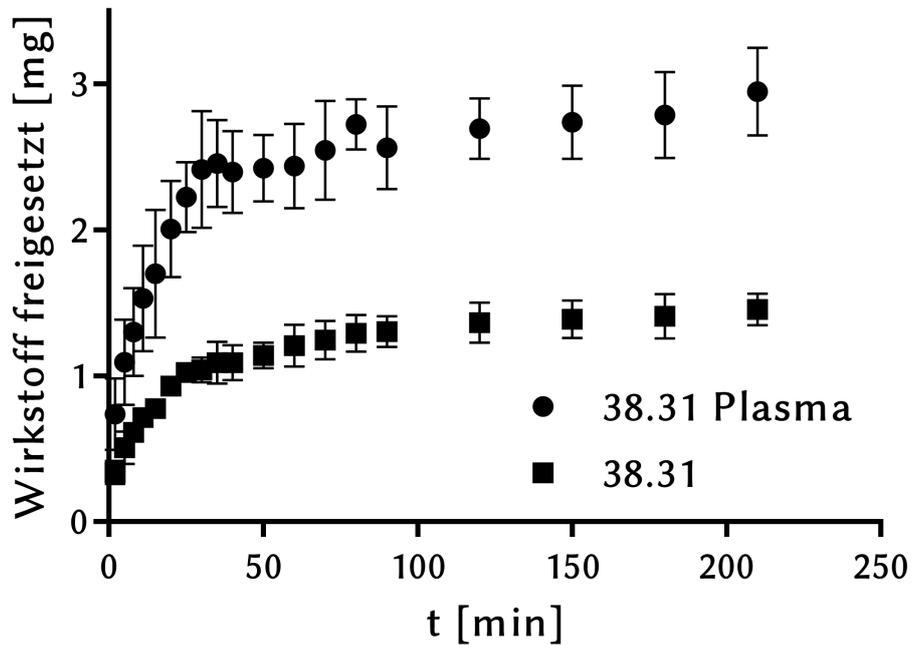


Abbildung 4.31: Vergleich der Freisetzungskurven von plasmabehandeltem und unbehandeltem Träger 38.31

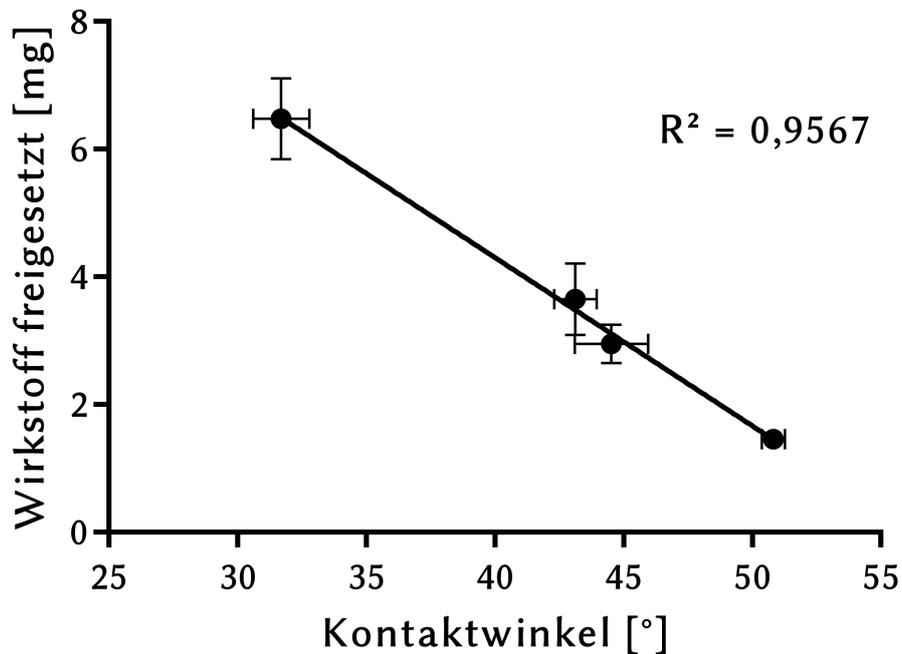


Abbildung 4.32: Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom Kontaktwinkel des Dissolutionsmediums für Träger 38.31; Datenpunkte von links: Methanol 70 %, Methanol 50 %, Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 mit plasmabehandeltem Träger, Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 mit unbehandeltem Träger

4.4.2 Nicht benetztes Volumen der Träger

Wie unter 4.4.1.3 festgestellt, kommt es bei den Freisetzungsuntersuchungen zu einer unvollständigen Benetzung der Träger. Tabelle 4.13 zeigt die Ergebnisse der Quantifizierung dieses nicht benetzten Volumens in den Trägern für Methanol 100 % und Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80. Während Methanol 100 % eine vollständige Benetzung der Träger zeigt, kann für den Phosphatpuffer ein nicht benetztes Volumen bestimmt werden. Der plasmabehandelte Träger, der bereits in vorhergehenden Messungen einen niedrigeren Kontaktwinkel gezeigt hat als der nicht behandelte Träger 38.31, besitzt im Vergleich zum unbehandelten Träger 38.31 ein deutlich reduziertes nicht benetztes Volumen. Eine Verringerung des Kontaktwinkels führt demnach direkt zu einer besseren Benetzung der Träger und dadurch zu einem geringeren nicht benetzten Volumen innerhalb der Träger.

Tabelle 4.13: Nicht benetztes Volumen der Träger durch Methanol 100 % und Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80. (Hinweis: Alle Werte wurden in Wiederholungsmessungen $n = 3$ gewonnen. Alle Wiederholungsmessungen sind identisch, weshalb zur besseren Übersichtlichkeit keine Standardabweichung angegeben wird.)

Träger-Nr.	Nicht benetztes Volumen (Methanol 100 %) [cm ³]	Nicht benetztes Volumen (Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80) [cm ³]
37.31	-0,001	0,016
38.31	0,000	0,033
39.31	-0,002	0,032
40.31	0,004	0,046
42.32	Nicht bestimmt	0,011
38.31 Plasma	Nicht bestimmt	0,013

Tabelle 4.14 vergleicht die bereits zuvor in der Dissolution ermittelte prozentuale Freisetzung vom Gesamtwirkstoffgehalt mit den Ergebnissen des nicht benetzten Volumens innerhalb der Träger. Werden diese Werte wie in Abbildung 4.33 gegeneinander aufgetragen, ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen freigesetztem Wirkstoffanteil und nicht benetztem Volumen. Je geringer das nicht benetzte Volumen, desto höher der freigesetzte Wirkstoffanteil. Auffallend ist jedoch, dass die Gerade nicht in Richtung 100 % verläuft. Nach der Theorie, dass die unvollständige Wirkstofffreisetzung durch eine nicht vollständige Benetzung der Träger mit dem Dissolutionsmedium bedingt ist, wäre bei vollständiger Benetzung auch eine vollständige Wirkstofffreisetzung zu erwarten.

Tabelle 4.14: Vergleich des nicht benetzten Volumens der Träger gegen den freigesetzten Anteil in den Freisetzungsversuchen

Träger-Nr.	Nicht benetztes Volumen (Phosphatpuffer ph 7,2 + 0,1 % Tween 80) [cm ³]	Anteil freigesetzter Wirkstoff [%]
37.31	0,016	22,94 ± 1,69
38.31	0,033	12,25 ± 0,73
39.31	0,032	11,14 ± 0,95
40.31	0,046	6,94 ± 0,51
42.32	0,011	25,35 ± 1,87
38.31 Plasma	0,013	24,80 ± 2,06

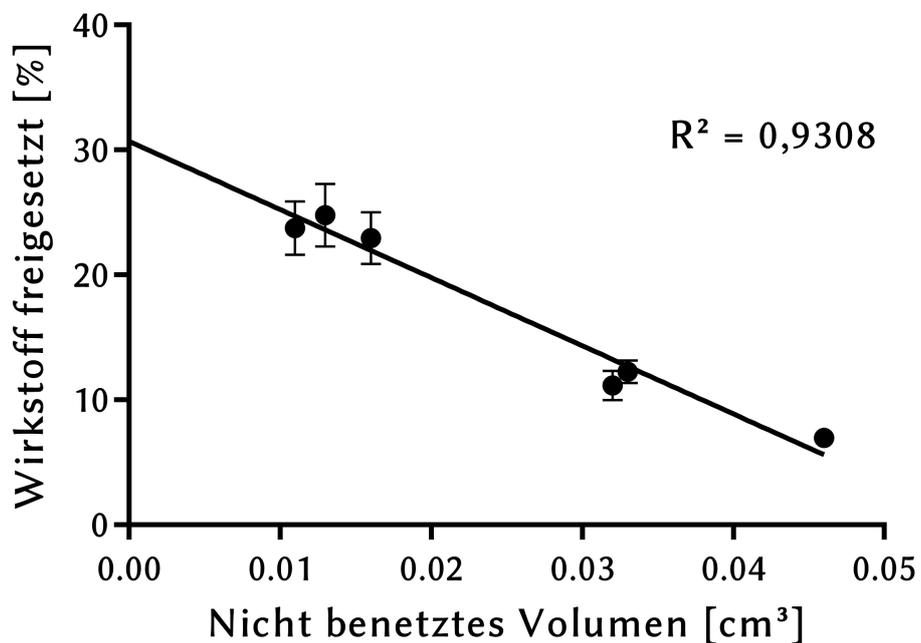


Abbildung 4.33: Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom nicht benetzten Volumen in den Trägern

4.4.3 Dissolution zerkleinerter Träger

Um eine vollständige Benetzung der Träger zu simulieren, wurden Träger des Modells 38.31 nach der Beladung wie in Kapitel 3.6.5 beschrieben zerkleinert, um anschließend mit den Trägerbruchstücken Freisetzungsuntersuchungen durchzuführen. Es ist zu erwähnen, dass bei der Zerkleinerung die Träger nicht in $20\ \mu\text{m}$ feine Scheiben geschnitten, sondern die einzelnen Schichten von der jeweils darunterliegenden Schicht abgebrochen werden. Dadurch liegt im Anschluss an die Zerkleinerung jede 3D-gedruckte Bahn jeder Schicht des Trägers einzeln vor, sodass Einschlüsse und nicht benetzbare Bereiche auf dem Material ausgeschlossen werden können. Die Benetzung dieses Materials wird in den folgenden Ergebnissen als 100 % angenommen. Abbildung 4.34 zeigt die Freisetzungskurve des zerkleinerten Trägers. Es ist eine schlagartige Freisetzung zu erkennen, in der $1,11 \pm 0,05\ \text{mg}$ Wirkstoff freigesetzt werden. Die anschließende Extraktion des verbliebenen Wirkstoffs auf dem Trägermaterial ergibt eine noch verbliebene Wirkstoffmenge von $2,86 \pm 0,02\ \text{mg}$. Dementsprechend wurden in der Dissolution $27,92 \pm 1,38\ \%$ des enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt. Wird die Abbildung 4.33 um diese Informationen ergänzt, erhält man den Graphen in Abbildung 4.35. Wie bereits vermutet bestätigt dieses Ergebnis die Annahme, dass selbst bei einer Benetzung von 100 % keine vollständige Freisetzung des Wirkstoffs erreicht werden kann.

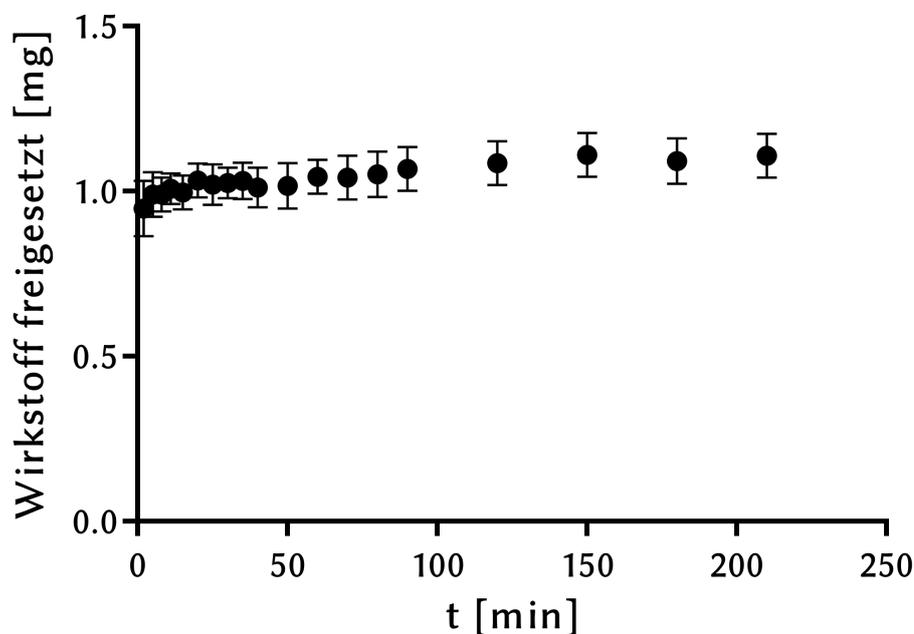


Abbildung 4.34: Freisetzungprofil des zerkleinerten Trägermaterials von Träger 38.31

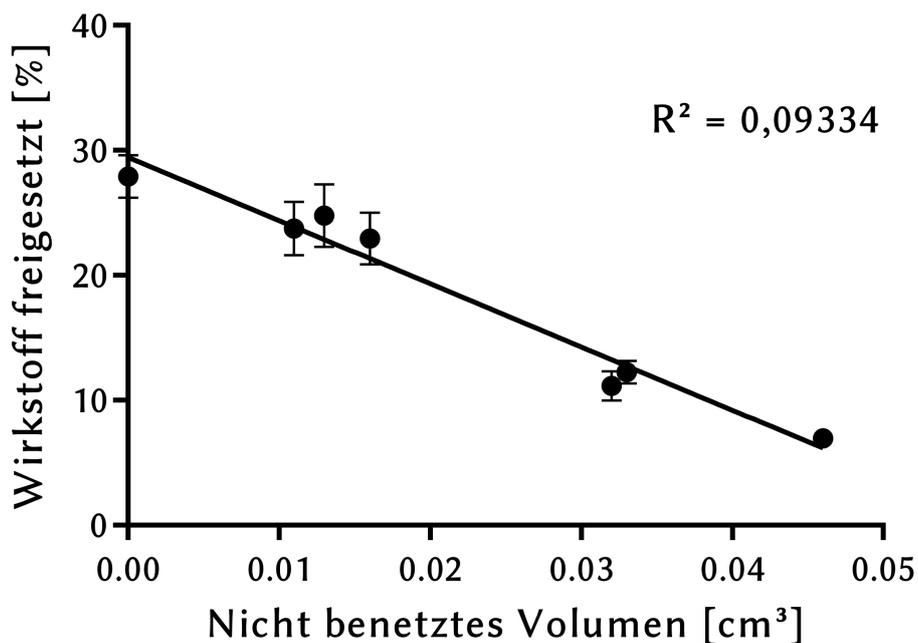


Abbildung 4.35: Abhängigkeit der freigesetzten Wirkstoffmenge vom nicht benetzten Volumen in den Trägern; Daten ergänzt durch Ergebnisse der Freisetzungsforschungen mit zerkleinertem Trägermaterial

4.4.4 DSC-Untersuchung zur Ermittlung des physikalischen Zustands des Wirkstoffs auf den Trägern

Abbildung 4.36 zeigt die Kurven der DSC-Messungen, mit denen eine Aussage über den physikalischen Zustand des Ibuprofens auf den Trägern gemacht werden kann. Tabelle 4.15 fasst die Ergebnisse der DSC-Messungen zusammen. Sowohl für den beladenen Träger als auch für die Ibuprofenreferenz ist ein Schmelzpeak bei einer Onset-Temperatur von 74-75 °C zu erkennen, was dem Schmelzpunkt von Ibuprofen entspricht. Bei den Ergebnissen der Schmelzenthalpie ergibt sich eine große Differenz, obwohl in beiden Proben dieselbe absolute Menge Ibuprofen eingesetzt wurde und die Auswertungskurven auf das Probengewicht normiert wurden. Der Unterschied der Schmelzenthalpie zwischen Ibuprofenreferenz und dem Ibuprofen auf den Trägern weist darauf hin, dass das Ibuprofen auf den Trägern nur zu einem sehr geringen Anteil kristallin auf der Oberfläche vorliegt.

Tabelle 4.15: Auswertung der DSC Messungen: Vergleich der Schmelzpunkt-Peaks von Ibuprofen auf den Trägern und Ibuprofen-Referenz

Material	Onset [°C]	Schmelzenthalpie [mJ]
Beladener Träger	73,95 ± 0,42	1,72 ± 0,62
Ibuprofen-Referenz	75,40 ± 0,16	71,78 ± 3,74

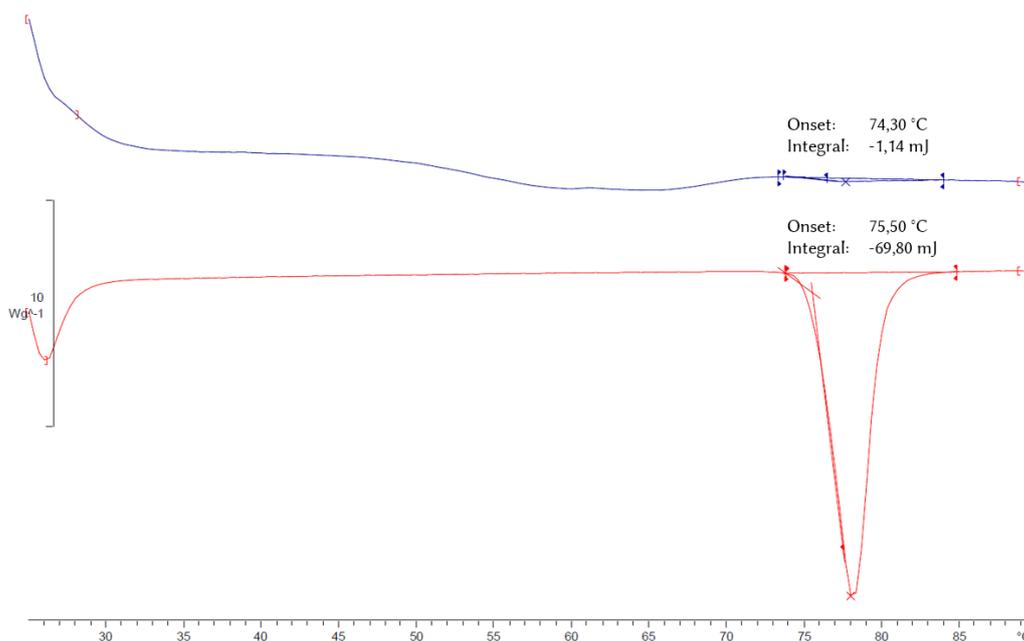


Abbildung 4.36: DSC-Graphen eines wirkstoffbeladenen Trägers (oben), Ibuprofenreferenz (unten)

4.4.5 Ramanmikroskopische Analyse zur Ermittlung der Wirkstoffverteilung im Träger

Abbildung 4.37 zeigt die Raman Spektren von reinem PLA, reinem Ibuprofen und der Oberfläche eines ibuprofenbeladenen Trägers. Dabei zeigt Ibuprofen einen charakteristischen Peak bei einer Wellenzahl von 1606 cm^{-1} , durch den Ibuprofen von PLA unterschieden werden kann. Dieser Peak findet sich im Spektrum des wirkstoffbeladenen Trägers bei einer Wellenzahl von 1616 cm^{-1} wieder. Wird nun die Intensität dieses Peaks zusammen mit der Intensität des PLA-Spektrums gegen die Eindringtiefe des Lasers in einem Tiefenprofil aufgetragen, ergibt sich das Profil in Abbildung 4.38. Hierbei wurden die Intensitäten der Spektren durch die maximale Intensität ihres Spektrums geteilt, um eine Normierung auf die maximale Intensität zu erhalten. Über die Eindringtiefe des Lasers bei halbmaximaler Intensität (auch Halbmaximum genannt) kann die Position des Laser ermittelt werden, bei der der Laser exakt zur Hälfte in die Analysensubstanz hineinragt. Am Intensitätsmaximum ragt der Laser vollständig in die Probe hinein. Beim weiteren Voranschreiten der Eindringtiefe des

Laser nimmt die Intensität der Spektren aufgrund der Attenuierung des Lasers in der Analysensubstanz langsam ab. Die Position des Halbmaximums gibt demnach exakt die Oberfläche der Analysensubstanz an.

Dieses Halbmaximum ist für Ibuprofen bei einer Laser-Eindringtiefe von $16,5\ \mu\text{m}$, für PLA bei $18,9\ \mu\text{m}$ erreicht. Aus dieser Differenz ergibt sich eine Ibuprofen Schichtdicke von $2,4\ \mu\text{m}$ auf der Oberfläche des Trägers. Außerdem ist zu sehen, dass auch nach dem Überschreiten des Maximums von PLA noch eine starke Intensität des Ibuprofenspektrums gemessen wird. Dies beweist, dass das Ibuprofen nicht nur an der Oberfläche des Trägers, sondern auch im Trägermaterial verteilt vorliegt. Dies wird im Falschfarbenbild in Abbildung 4.39 visualisiert. Man erkennt hierauf eine dünne Schicht Ibuprofen (rot) auf der Oberfläche des Trägermaterials. Darunter liegt eine gleichmäßige Verteilung von PLA und Ibuprofen vor.

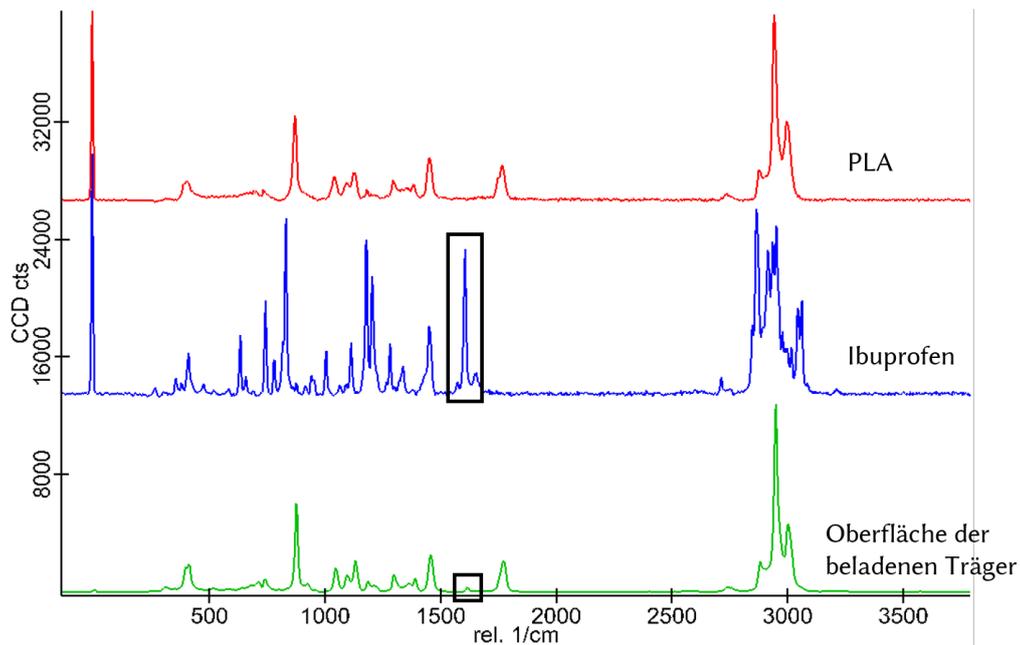


Abbildung 4.37: Raman-Spektren von PLA (oben), Ibuprofen (mitte) und ibuprofenbeladenem Träger (unten)

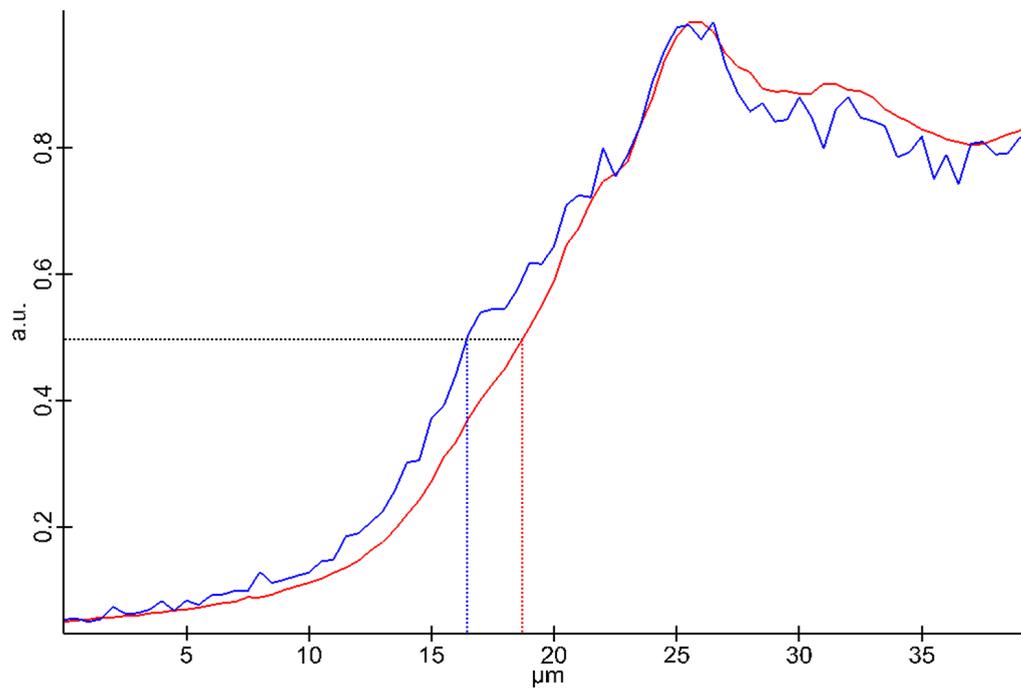


Abbildung 4.38: Raman-Tiefenprofile eines beladenen Trägers; Intensität der Spektren auf die maximale Intensität normiert; blau: Intensitätsprofil von Ibuprofen, rot: Intensitätsprofil von PLA



Abbildung 4.39: Falschfarbenbild des Querschnitts eines beladenen Trägers; rot: Ibuprofen, pink: Mischung aus Ibuprofen und PLA

4.4.6 Zusammenfassung der Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung

Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war die unvollständige Freisetzung des Wirkstoffs aus den beladenen Trägern in Freisetzungsuntersuchungen. Kontaktwinkelmessungen zwischen verschiedenen Dissolutionsmedien und PLA zeigen, dass lediglich Methanol 100 % eine vollständige Benetzung des Trägermaterials erreicht. Betrachtet man nun die freigesetzte Wirkstoffmenge in Abhängigkeit des Kontaktwinkels zwischen Dissolutionsmedium und dem Trägermaterial PLA ergibt sich eine steigende Wirkstofffreisetzung mit sinkendem Kontaktwinkel. Die Bestimmung des freigesetzten Wirkstoffanteils aus verschiedenen Trägertypen ergibt bei Verwendung von Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 als Dissolutionsmedium eine direkte Proportionalität zum nicht benetzten Volumen innerhalb des jeweiligen Trägers. Dies zeigt, dass die unvollständige Wirkstofffreisetzung zum einen durch eine unvollständige Benetzung der Träger bedingt ist. Andererseits zeigt die Untersuchung an zerkleinertem Trägermaterial, dass es selbst bei vollständiger Benetzung nicht zu einer vollständigen Freisetzung kommt. Messungen der Schmelzenthalpie von Ibuprofen auf beladenen Trägern zeigen, dass nur ein geringer Anteil des Ibuprofens kristallin auf der Oberfläche des Trägermaterials vorliegt. Ramanspektroskopische Messungen zeigen, dass ein Großteil des Ibuprofens auf den beladenen Trägern nicht auf der Oberfläche des Trägermaterials liegt, sondern sich während des Beladungsprozesses in das Trägermaterial einlagert. DSC-Messungen zeigen, dass überkritisches CO₂ während der Beladung in die Träger eindringt und diese teilweise zum Quellen bringt (siehe Kapitel 4.2.4). Hierbei lagert sich ebenfalls ein Teil des Wirkstoffs in das Trägermaterial ein, sodass dieser in Freisetzungsuntersuchungen mit Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 nicht freigegeben werden kann. Lediglich Methanol 100 % ist im Stande, das im Trägermaterial gebundene Ibuprofen herauszulösen (siehe Kapitel 4.3.3). Dies deutet darauf hin, dass Methanol 100 % im Gegensatz zu Phosphatpuffer pH 7,2 + 0,1 % Tween 80 zu einem gewissen Grad in das Trägermaterial eindringt und dadurch im Stande ist, das im Trägermaterial vorliegende Ibuprofen zu extrahieren. Ein ähnliches Phänomen ist bei der Beladung von PLA-Filamenten durch organische Lösungen in der Literatur bereits beschrieben. Dabei dringt eine methanolische Lösung in die Polymermatrix ein und ermöglicht dadurch eine Deposition von Wirkstoffen innerhalb des PLA-Filaments [83]. Dies zeigt, dass Methanol als Extraktionsmittel durchaus in der Lage ist, in das Trägermaterial zu penetrieren und dabei den im Trägermaterial gebunden vorliegenden Wirkstoff zu extrahieren.

4.5 Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen

4.5.1 Allgemeines zur Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen

Aufgrund von Lösungsprozessen des Wirkstoffs im Träger während der Beladung wird in den Freisetzungsuntersuchungen nur ein Anteil des auf den Trägern vorliegenden Wirkstoffs freigesetzt. Die folgenden Auswertungen konzentrieren sich auf den Wirkstoffanteil, der in den Freisetzungsuntersuchungen freigegeben werden kann. Dabei wird die freigesetzte Wirkstoffmenge in allen folgenden Auswertungen, die sich auf die Geschwindigkeit der Freisetzung konzentrieren, auf die in den Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen maximal verfügbare Menge normiert. Diese wird mit "verfügbarer Wirkstoff freigesetzt [%]" angegeben. In diesen Auswertungen nicht berücksichtigt wird Träger 42.32, da dieser ausschließlich für Versuche zur Untersuchung der unvollständigen Wirkstofffreisetzung generiert wurde.

4.5.2 Einfluss der Trägerkonstruktion auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Wie bereits in Kapitel 4.1.2 erläutert, werden im 3D-Druck von Träger 23.26 im Gegensatz zu den anderen Trägern dieser Arbeit jeweils zwei Bahnen direkt aneinander gedruckt, bevor ein Abstand zur nächsten Bahn folgt. Dies hat zur Folge, dass zwischen den beiden angrenzenden Bahnen durch leichte Variationen in der Extrusion während des 3D-Drucks kleine Poren entstehen, die im 3D-Modell nicht vorgesehen sind. Dadurch unterscheidet sich Träger 23.26 erheblich von den anderen Trägern. Abbildung 4.40 zeigt die Freisetzungskurven der Träger 23.26, 37.31 und 38.31. Tabelle 4.16 zeigt die wichtigsten Trägerparameter und die mittlere Freisetzungszeit (MDT) der Träger. Die mittlere Freisetzungszeit der Träger 23.26 und 37.38 unterscheiden sich signifikant, obwohl beide Träger den selben Abstand der gedruckten Bahnen und damit die selbe konstruierte Porengröße besitzen. Dieser Unterschied der Freisetzungsprofile zeigt sich auch in einem berechneten f_2 -Wert von 27,18, was einem signifikanten Unterschied der Freisetzungsprofile entspricht. Träger 38.31 zeigt mit einer mittleren Freisetzungszeit von $31,3 \pm 2,9$ min eine mit Träger 23.26 vergleichbare Freisetzungszeit, obwohl seine konstruierte Porenweite mit 0,092 mm deutlich unter der Porenweite von Träger 23.26 liegt. Dies wird auch durch den f_2 -Wert deutlich, welcher mit einem Wert von 57,11 eine Vergleichbarkeit der Freisetzungsprofile bestätigt. Dies zeigt, dass die Art der Trägerkonstruktion von Träger 23.26 mit direkt aneinander angrenzenden Bahnen mit der Konstruktion der anderen Trägern nicht vergleichbar ist, da die zwischen den Bahnen versehentlich generierten Poren zu einer deutlich verlangsamten Wirkstofffreisetzung führen. Aus diesem Grund wird

Träger 23.26 für weitere Auswertungen nicht berücksichtigt, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Trägern zu gewährleisten.

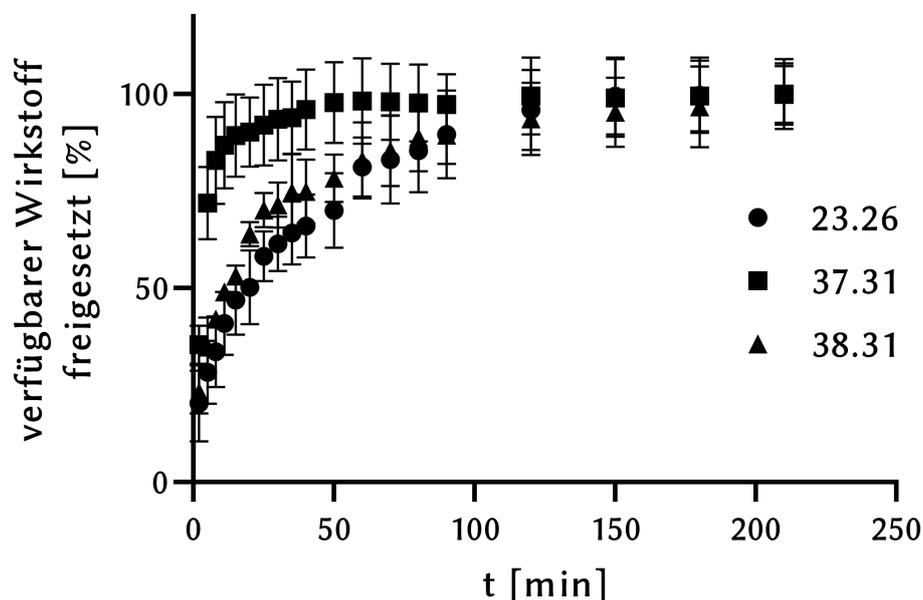


Abbildung 4.40: Vergleich der Freisetzungsprofile von 23.26, 37.31 und 38.31, normiert auf die verfügbare Wirkstoffmenge

Tabelle 4.16: Trägerparameter und Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen von Träger 23.26, 37.31 und 38.31

Träger-Nr.	Porenweite [mm]	MDT [min]
23.26	0,125	34,1 ± 4,2
37.31	0,125	8,7 ± 3,3
38.31	0,092	31,3 ± 2,9

4.5.3 Einfluss der Porengröße auf die Freisetzungsgeschwindigkeit

Abbildung 4.41 zeigt den Vergleich der Freisetzungsprofile der Träger 37.31 bis 40.31. Diese Träger unterscheiden sich lediglich im Abstand der Bahnen und damit in der konstruierten Porenweite, wodurch eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet wird. In Tabelle 4.17 sind die konstruierte Porenweite und die mittlere Freisetzungszeit der Träger dargestellt. Tabelle 4.18 vergleicht die f_2 -Werte der Freisetzungsprofile. Träger 37.31 besitzt mit einer MDT von $8,7 \pm 3,3$ min eine sehr schnelle Freisetzung. Diese ist signifikant schneller als die Freisetzung der anderen Träger. Der Vergleich der Dissolutionsprofile von Träger 37.31 mit den anderen Trägern ergibt f_2 -Werte von kleiner 32,65, wodurch sich die Freisetzungsprofile signifikant voneinander unterscheiden. Die

Träger 38.31 und 39.31 besitzen mit einer MDT von $31,3 \pm 2,9$ min bzw. $37,2 \pm 4,7$ min eine leicht verlangsamte Freisetzung. Vergleicht man die MDT-Werte dieser beiden Träger fällt eine minimal langsamere Freisetzung bei fallender Porenweite auf, jedoch ist dieser Unterschied nicht signifikant. Auch der f_2 -Wert für diese Träger liegt bei 68,48, was die Vergleichbarkeit der Freisetzungsprofile bestätigt. Träger 40.31, der die kleinste Porenweite aller Träger besitzt, zeigt eine signifikant langsamere Freisetzung im Vergleich zu allen anderen Trägern. Auch die f_2 -Werte im Bereich von 20 bis 33 beweisen einen signifikanten Unterschied zu den Dissolutionsprofilen der anderen Träger. Diese Ergebnisse zeigen, dass man durch die Variation der Porengröße der 3D-gedruckten Träger die Freisetzungsgeschwindigkeit maßgeblich beeinflussen kann. Eine Porengröße von 0,125 mm ergibt schnellfreisetzende Arzneiformen. Porengrößen im Bereich von 0,06 - 0,09 mm ergeben Träger mit einer leicht verlangsamten Freisetzung, während bei einer Porengröße von 0,027 mm eine starke Retardierung über ca. 8 h erreicht wird.

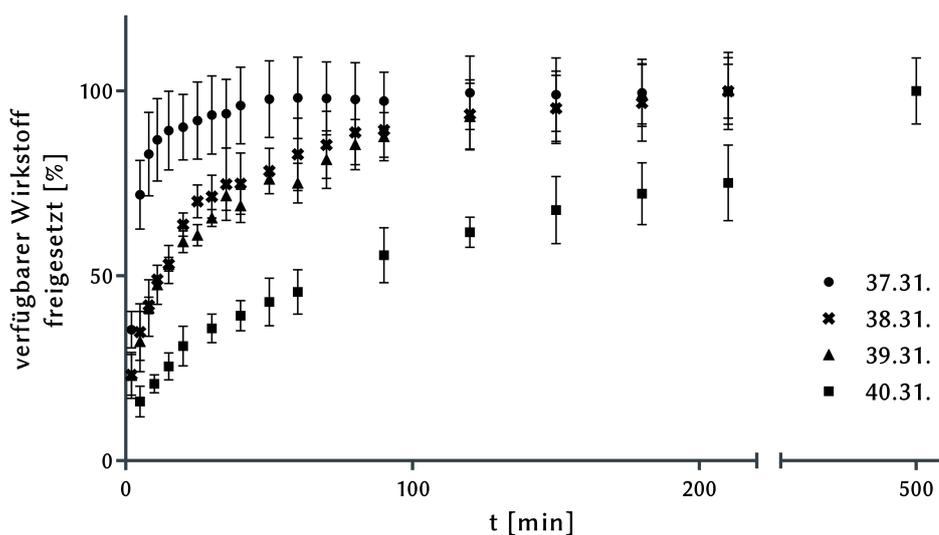


Abbildung 4.41: Vergleich der Freisetzungsprofile von 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31, normiert auf die verfügbare Wirkstoffmenge

Tabelle 4.17: Trägerparameter und Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen von Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31

Träger-Nr.	Porenweite [mm]	MDT [min]
37.31	0,125	$8,7 \pm 3,3$
38.31	0,092	$31,3 \pm 2,9$
39.31	0,063	$37,2 \pm 4,7$
40.31	0,027	$127,8 \pm 2,1$

Tabelle 4.18: f_2 -Werte zum Vergleich der Freisetzungsprofile für Träger 37.31, 38.31, 39.31 und 40.31

Träger-Nr.	37.31	38.31	39.31
38.31	32,65	-	-
39.31	30,03	68,48	-
40.31	20,58	30,42	32,96

4.5.4 Ermittlung des Freisetzungsmechanismus

Abbildung 4.42 zeigt den Korsmeyers-Peppas-Plot der Träger 38.31, 39.31 und 40.31, in welchem der Logarithmus des verfügbaren freigesetzten Wirkstoffs ($\leq 60\%$) gegen den Logarithmus der Zeit des Probenzugs aufgetragen wird. Träger 37.31 wird in dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da bereits beim zweiten Probenzug mehr als 60% des verfügbaren Wirkstoffs freigesetzt ist und deshalb keine Ausgleichsgerade im Korsmeyer-Peppas-Plot erstellt werden kann. Die über die Steigung der Ausgleichsgeraden berechneten Exponenten der Korsmeyer-Peppas-Gleichung liegen bei 0,4303 für Träger 38.31, 0,4344 für Träger 39.31 und 0,4368 für Träger 40.31. Ein Korsmeyer-Peppas-Exponent von 0,43 zeigt eine Fick'sche Diffusion aus einem sphärischen Körper [78] (siehe Kapitel 3.7.2). Mit einer Höhe von 6 mm und einer Breite von 8 mm besitzen die Träger ein Verhältnis von Breite zu Höhe von 1,33, wodurch sie als sphärische Arzneiformen angesehen werden können. Dies beweist, dass für die Träger, die eine retardierte Freisetzung zeigen, eine Fick'sche Diffusion des Wirkstoffs aus der porösen Trägerstruktur als Freisetzungsmechanismus zugrunde liegt.

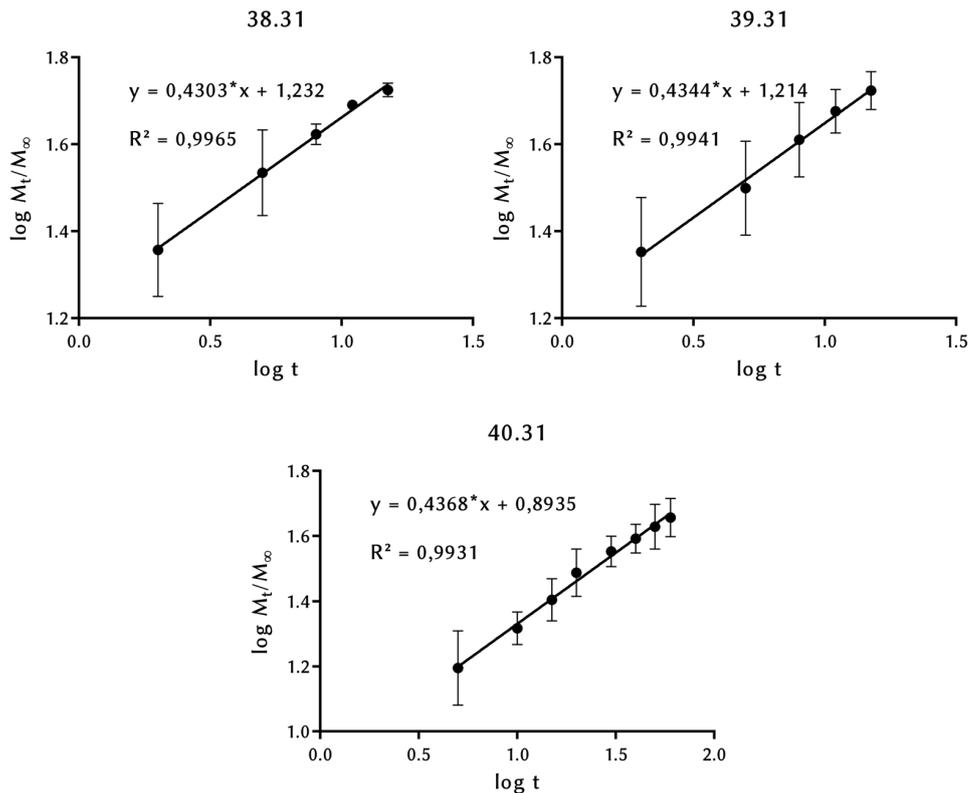


Abbildung 4.42: Korsmeyer-Peppas-Plot der Träger 38.31 (oben links), 39.31 (oben rechts) und 40.31 (unten)

4.6 Einfluss der Trägerparameter auf die Beladungseffizienz

Frühere Arbeiten, die sich mit der Wirkstoffbeladung poröser Trägerstrukturen mittels überkritischem CO_2 auseinandergesetzt haben, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen, durch welche Trägerparameter die Beladungseffizienz beeinflusst werden kann. Ursprünglich wurde angenommen, dass einzig das Porenvolumen innerhalb der Träger für die im Träger abgeschiedene Wirkstoffmenge verantwortlich ist [71]. Hierbei wurde über die Konzentration des Arzneistoffs im überkritischen CO_2 während des CPD-Verfahrens und des Porenvolumens innerhalb der Träger ein Vorhersagewert für die abgeschiedene Wirkstoffmenge berechnet (Gleichung 4.4).

$$m_T = V_P \cdot c_{Ibu} = V_P \cdot \frac{m_{Ibu}}{V_B} \quad (4.4)$$

- m_T : Theoretischer Wirkstoffgehalt auf dem Träger [g]
 V_P : Porenvolumen [cm³]
 c_{Ibu} : Ibuprofenkonzentration im scCO₂ [g cm⁻³]
 m_{Ibu} : Eingesetzte Masse Ibuprofen [g]
 V_B : Volumen des Beladungsbehälters [cm³]

Diese Berechnung beruht auf der Annahme, dass sämtlicher Wirkstoff, der im überkritischen CO₂ gelöst innerhalb der Poren vorliegt, im CPD-Prozess ausschließlich innerhalb der Poren ausfällt, ohne beim schlagartigen Druckablass aus den Poren auszutreten. Hier wurde eine gute Korrelation zwischen dem berechneten Vorhersagewert und der tatsächlichen Wirkstoffmenge nach der Beladung nachgewiesen [71]. Spätere Untersuchungen konnten diese Korrelation nicht bestätigen [84]. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse wurde ein Einfluss der Oberfläche der Träger auf die Beladungseffizienz zusätzlich zum Porenvolumen der Träger diskutiert. Eines der Ziele dieser Arbeit bestand nun darin, die Frage des Einflusses der Trägeroberfläche und des Porenvolumens der Träger auf die Beladungseffizienz anhand der 3D-gedruckten Träger zu klären. Aufgrund der Löslichkeit des Ibuprofens innerhalb der Trägerstruktur und der unvollständigen Benetzung des Dissolutionsmediums in den Freisetzungsforschungen ist jedoch nicht abschließend zu klären, wie viel absolute Wirkstoffmenge im CPD-Verfahren auf der Trägeroberfläche abgeschieden wird. Während Gehaltsbestimmungen mit Methanol sämtlichen Wirkstoff inklusive den innerhalb des Trägermaterials gelösten Wirkstoffs erfassen (siehe Kapitel 4.3.3), wird in Freisetzungsforschungen mit Phosphatpuffer aufgrund der unvollständigen Benetzung des Trägers nur ein Anteil des auf der Oberfläche vorliegenden Wirkstoffs freigesetzt (siehe Kapitel 4.4.1.3). Beide Verfahren ermöglichen somit keine Bestimmung des ausschließlich auf der Oberfläche vorliegenden Wirkstoffs. Für zukünftige Untersuchungen der Beladungseffizienz in Abhängigkeit der Trägerparameter ist demnach darauf zu achten, dass bei vollständiger Benetzbarkeit des Trägermaterials keine Lösungsvorgänge oder sonstige Interaktionen des Wirkstoffs mit der Trägeroberfläche auftreten.

Kapitel 5

ABSCHLUSSDISKUSSION

5.1 Konstruktion 3D-gedruckter Arzneistoffträger

Die 3D-Druck-Methode Fused Deposition Modeling mit PLA als Druckmaterial zeigt sich in dieser Arbeit als geeignet für die Konstruktion von Arzneistoffträgern. Diese werden als gitterartig aufgebaute Zylinder in CAD konstruiert, um eine poröse Struktur zu erhalten. Über die Abstände der Gitterbahnen lassen sich Trägereigenschaften wie Porosität und Porenweite beeinflussen. Unter kontrollierten Bedingungen zeigen die 3D-gedruckten Träger ein homogenes Aussehen, sowie homogene Massen- und Porositätswerte über den kompletten Zeitraum der Anfertigung dieser Arbeit, was die gute Reproduzierbarkeit der Methode bestätigt. Unter dem Rasterelektronenmikroskop ist die gitterartige Struktur der Träger mit den dazwischenliegenden Poren zu sehen, wobei mit abnehmendem Bahnenabstand der 3D-Modelle auch eine Abnahme der Porengröße zu erkennen ist. Dies zeigt, dass über Modifikation der 3D-Modelle die Porengröße der 3D-gedruckten Träger direkt beeinflusst werden kann.

Dabei ist jedoch zu beachten, dass es sich bei dem gewählten 3D-Drucker x350pro der Firma German Reprap um einen kommerziellen 3D-Drucker handelt, der so bereits heute im Markt nicht mehr verfügbar ist. Dies ist insofern problematisch, da sich gezeigt hat, dass unterschiedliche 3D-Drucker in der Herstellung 3D-gedruckter Arzneiformen zu stark voneinander abweichenden Druckergebnissen führen können [85]. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einheitliche Standards für die Entwicklung und Herstellung von medizinisch und pharmazeutisch verwendeten 3D-Druckern zu definieren. Hierzu gibt es jedoch bereits Initiativen, ein einheitliches von der FDA akzeptiertes Qualitätssystem zu entwickeln, welches die zukünftige Entwicklung 3D-gedruckter Arzneimittel im FDM-Verfahren deutlich vereinfachen und beschleunigen könnte [86].

5.2 Beladung der Träger im CPD-Verfahren

Das CPD-Verfahren zur Beladung 3D-gedruckter Arzneistoffträger zeigt sich in dieser Arbeit als geeignet, um eine homogene Beladung der Träger zu gewährleisten. Untersuchungen der beladenen Träger auf Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts bestätigen die gleichförmige Beladung der Träger. Ursprünglich entwickelt wurde dieses Verfahren aus der Idee heraus, eine Mikronisierung von Wirkstoffen bei gleichzeitiger Beladung in β -Cyclodextrin zur Verbesserung der Freisetzung stark lipophiler Arzneistoffe zu erreichen [68]. Daraus entwickelte sich die Methode, poröse Arzneistoffträger direkt im CPD-Verfahren mit lipophilen Wirkstoffen zu beladen. Als Arzneistoffträger kamen hierbei zuerst Träger aus gepressten Cellulosepellets zum Einsatz [71]. Außerdem wurden ammoniumcarbonathaltige gepresste Tabletten entwickelt, die durch Ausheizen des Ammoniumcarbonats eine poröse Struktur erhielten. Weitere Versuche fanden u. a. mit Würfelzucker als Arzneistoffträger statt [84]. Diese Versuche zeigten, dass eine Beladung der vorgeformten Arzneistoffträger mit lipophilen Arzneistoffen möglich ist. Darüber hinaus zeigte sich eine deutliche Verkleinerung der Wirkstoffpartikel auf den Trägern im Vergleich zum Ausgangsmaterial und damit einhergehend eine schnellere Freisetzung im Vergleich zu herkömmlichen Arzneiformen [71]. Über die Verknüpfung der CPD-Methode mit dem 3D-Druck der Arzneistoffträger lässt sich nun eine exakte Steuerung der Porengrößen innerhalb der Träger, der Form und der Größe der Träger realisieren, was zuvor nur in einem beschränkten Maße möglich war. Dies führt zu neuen Möglichkeiten, z. B. in der Steuerung der Wirkstofffreisetzung aus den Trägern.

Als Nachteil der CPD-Methode ist jedoch die deutlich beschränkte Wirkstoffkapazität bei der Beladung poröser Träger zu nennen. Versuche, die Beladungsmenge des Wirkstoffes durch Erhöhung der eingesetzten Wirkstoffmenge zu vergrößern, resultierten in einer unkontrollierten Kristallisation des Wirkstoffs auf der Oberfläche der Träger, was zu einer uneinheitlichen Beladungsmenge mit ungenügender Wirkstofffreisetzung führte [71]. Die maximale Wirkstoffmenge auf den Trägern dieser Arbeit beträgt ca. 15 mg, wobei ein Großteil des Wirkstoffs innerhalb der Trägermatrix gebunden vorliegt und somit bei oraler Einnahme der Arzneiform nicht verfügbar ist. Die maximale tatsächlich verfügbare Wirkstoffmenge beläuft sich bei den Trägern dieser Arbeit auf 1 bis 3 mg. Dies liegt in einem Bereich, der auch in vorangegangenen Arbeiten zu der CPD-Methode erreicht wurde [71, 84]. Über eine Modifikation der Arzneistoffträger, z. B. durch eine Vergrößerung des Durchmessers und Höhe der Träger ließe sich eine Vergrößerung der Beladungsmenge realisieren. Dieser Ansatz ist jedoch stark limitiert. Die längste Seite der Tablette sollte eine Länge von 22 mm nicht überschreiten, da größere Arzneiformen die Schluckbarkeit zu stark beeinträchtigen würden [87].

Eine weitere Limitation der CPD-Methode stellt die Löslichkeit des Arzneistoffs im überkritischen CO₂ dar. Nur Wirkstoffe, die sich vollständig im überkritischen CO₂ bei den gewählten Bedingungen lösen, können im CPD Verfahren genutzt werden. Die Lösungseigenschaften von überkritischem CO₂ lassen sich zwar wie bereits in Kapitel 1.3 beschrieben modifizieren, jedoch bleibt dieses Verfahren reserviert für unpolare bis maximal schwach polare Substanzen.

Die Kombination aus dem Fused Deposition Modeling 3D-Druck mit anschließender Beladung im CPD-Verfahren birgt weitere Herausforderungen. Im FDM werden thermoplastische Polymere wie PETG oder PLA als Druckmaterialien verwendet. In Abhängigkeit ihrer Kettenlänge und der gewählten Prozessparameter zeigen einige dieser Polymere eine deutliche Löslichkeit in überkritischem CO₂ [88]. Hierdurch verringert sich die mögliche Auswahl geeigneter Druckmaterialien für die anschließende Beladung im CPD-Verfahren erheblich. Zwar zeigen die beiden in dieser Arbeit verwendeten Polymerfilamente PETG und PLA keine Löslichkeit in überkritischem CO₂ bei den gewählten Prozessparametern, jedoch kam es bei beiden Polymeren zu Quellungsvorgängen durch das überkritischen CO₂. Es ist bekannt, dass sich überkritisches CO₂ in verschiedenen Polymeren löst und dabei als Weichmacher fungieren kann [89–91]. Durch das damit einhergehende Absinken der Glasübergangstemperatur kann es dabei verstärkt zur Kristallisation der Polymere kommen [80, 92], was wiederum zu einer Deformation der Polymere führen kann [93]. Das in dieser Arbeit getestete PETG erfährt im CPD-Verfahren eine ausgeprägte Deformation, sodass dieses Druckmaterial von weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden musste. Auch bei dem zweiten verwendeten Druckmaterial PLA zeigten sich Kristallisationsphänomene während des CPD-Verfahrens. Diese sind zum einen auf das Lösen von überkritischem CO₂ im Polymer und zum anderen auf die Extraktion von Leachables wie Weichmachern aus den Polymeren während des Beladungsprozesses zurückzuführen. Im Gegensatz zu den Arzneistoffträgern, welche aus PETG gefertigt wurden, blieb die Struktur der Träger und damit vor allem die Porengröße innerhalb der Träger während des Beladungsvorgangs unverändert, was eine kritische Voraussetzung für den Einsatz der Polymere in diesem Prozess darstellt. Jedoch kommt es bei PLA als Druckmaterial zu erheblichen Lösungsvorgängen des Wirkstoffs innerhalb des Trägermaterials. Es ist anzunehmen, dass der im überkritischen CO₂ gelöste Wirkstoff während des Beladungsvorgangs mit dem CO₂ in das Polymer wandert und dort nach dem Ablassen des Drucks und dem Entweichen des CO₂ verbleibt. Dieser Wirkstoff kann zwar mit reinem Methanol wieder aus den Trägern ausgewaschen werden, verbleibt jedoch in Freisetzungstudien mit Phosphatpuffer komplett im Träger. Dies führt zu einem verfälschten Ergebnis der absoluten Beladungseffizienz des auf

dem Träger frei zugänglich vorliegenden Wirkstoffs.

Abschließend lässt sich feststellen, dass das CPD-Verfahren ein interessantes Verfahren zur Beladung poröser Träger darstellt. Auch die Kombination mit 3D-gedruckten Trägern ist prinzipiell möglich und bietet aufgrund der einfachen Modifikation der 3D-Modelle ein enormes Potenzial, jedoch führen Interaktionen des überkritischen CO₂ mit den im FDM-Verfahren verwendeten Druckmaterialien zu erheblichen Problemen. Hier sind weitere Prüfungen und Tests notwendig, um eventuell besser geeignete Druckmaterialien zu identifizieren, welche keine Interaktion mit überkritischem CO₂ zeigen. Eventuell bieten sich hier auch andere 3D-Druckverfahren wie z.B. das selektive Lasersintering an (siehe Kapitel 1.2.1.3), da hierbei auch anorganische Ausgangsmaterialien wie Hydroxylapatit oder Aluminiumoxid zum Einsatz kommen können [94], mit welchen keine Interaktionen mit überkritischem CO₂ zu erwarten sind.

5.3 Wirkstofffreisetzung aus beladenen Trägern

In Freisetzungsuntersuchungen mit den wirkstoffbeladenen Arzneistoffträgern zeigt sich, dass sich eine Beeinflussung der Freisetzungseigenschaften durch die bloße Änderung der 3D-Modelle realisieren lässt. So kann mit abnehmender Porengröße innerhalb der Träger eine signifikante Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit mit einer retardierten Freisetzung über 8 h erreicht werden. Dies ist insofern bemerkenswert, da die Literatur bisher keine retardierte Freisetzung aus 3D-gedruckten, wasserunlöslichen Matrices beschreibt, die auf der Diffusion des Wirkstoffs aus der porösen Matrix beruht. Der Freisetzungsmechanismus des Wirkstoffs aus den beladenen Trägern konnte über die Korsmeyer-Peppas-Gleichung berechnet werden. Für alle Träger, für die eine Verlangsamung der Freisetzungsgeschwindigkeit beobachtet wurde, lässt sich ein Korsmeyer-Peppas-Exponent von ca. 0,43 berechnen. Dies zeigt, dass dem Freisetzungsmechanismus aus diesen Trägern eine Fick'sche Diffusion zugrunde liegt. Hierbei ist kritisch zu hinterfragen, ob die beobachtete Wirkstofffreisetzung der Fick'schen Diffusion wirklich auf die Diffusion des Wirkstoffs aus den im 3D-Modell vorgesehenen Poren zurückzuführen ist. Denkbar wäre auch, dass es sich dabei um die Diffusion des im Trägermaterial gelösten Wirkstoffs aus den obersten Schichten des Trägers handelt. Gegen diese Annahme spricht jedoch die Freisetzungsgeschwindigkeit aus den verschiedenen Trägersystemen. Nach der Theorie der Freisetzung als Diffusion aus dem Trägermaterial wäre beim Träger mit den kleinsten Poren und der damit größten absoluten Trägeroberfläche eine schnellere Wirkstofffreisetzung zu erwarten als bei Trägern mit größeren Poren und damit kleinerer absoluter Oberfläche. Bei den verwendeten Arzneistoffträgern dieser Arbeit zeigt sich

jedoch eine Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit mit abnehmender Porengröße, was die Theorie der Diffusion des Wirkstoffs aus den im Trägermodell konstruierten Poren unterstützt. Ein ähnliches Phänomen zeigt sich auch bei der retardierten Freisetzung aus Hydrogel-Matrices. Bei dieser dringt Wasser in ein Gerüst aus hydrophilen Polymeren ein, in welchem der Wirkstoff dispergiert vorliegt. Dabei kommt es zu Quellungsvorgängen, wodurch der Wirkstoff durch die hierbei entstehenden mit Wasser gefüllten Poren zwischen den Polymerketten durch Diffusion freigesetzt werden kann. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist dabei wie bei den in dieser Arbeit verwendeten 3D-gedruckten Arzneistoffträgern direkt von der Größe dieser Poren abhängig. Im Gegensatz zu den in dieser Arbeit untersuchten Arzneiformen lässt sich für Hydrogelmatrices in der Regel jedoch keine reine Fick'sche Diffusion als Freisetzungsmechanismus beobachten, da dieser durch Einflussparameter wie Quellung oder Erosion der Matrix beeinflusst wird [95].

Der FDM 3D-Druck gitterartig aufgebauter Strukturen zur medizinischen oder pharmazeutischen Anwendung ist in der Literatur vielfach beschrieben. So wurden u. a. gitterartige Strukturen zur Geweberegeneration [43, 44], zur Knochenrekonstruktion [45] oder als Träger für orale Darreichungsformen beschrieben [52]. Diese oralen Darreichungsformen beruhen z. B. auf dem Prinzip der Koextrusion eines Polymers wie PLA, eines hydrophilen Porenbildners wie Hydroxypropylmethylcellulose und eines Wirkstoffs. Die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der Matrix ist hierbei direkt abhängig von der Menge des eingesetzten hydrophilen Porenbildners. Dabei konnte jedoch keine Abhängigkeit der Freisetzungsgeschwindigkeit von der Beschaffenheit des 3D-Modells gezeigt werden [52]. Darüber hinaus beschreibt die Literatur eine Vielzahl weiterer Möglichkeiten, wie eine retardierte Wirkstofffreisetzung aus 3D-gedruckten Arzneiformen erreicht werden kann. So lässt sich ein Wirkstoff mit einem wasserlöslichen Polymer wie PVA zu einem extrudierten Filament verarbeiten. Daraus gedruckte Arzneiformen lösen sich in Freisetzungsforschungen langsam auf und ermöglichen somit eine retardierte Freisetzung des im PVA inkorporierten Wirkstoffs [53, 96]. Das Prinzip der Beladung eines 3D-gedruckten porösen Trägers, welcher eine Steuerung der Freisetzungsgeschwindigkeit durch die Modifikation der Porengrößen innerhalb des Trägers zulässt, wurde bisher jedoch in der Literatur nicht beschrieben und konnte in dieser Arbeit zum ersten Mal bestätigt werden. Dadurch bietet sich der Vorteil, die Steuerung der Wirkstofffreisetzung direkt über die Modifikation des 3D-Druckmodells zu erreichen, ohne am Prozess sonstige Parameter zu ändern. Dies eröffnet die Möglichkeit einer schnell umsetzbaren und auf den Patienten individuell zugeschnittenen Produktion der Arzneiform, was vor allem im Hinblick auf die immer größer werdende Bedeutung von "Personalized Medicine" von großem Nutzen sein kann [97].

5.4 Alternative Einsatzmöglichkeiten der Wirkstoffbeladung 3D-gedruckter Darreichungsformen mittels scCO₂

Die Beobachtung, dass sowohl überkritisches CO₂ als auch der im CPD Verfahren darin gelöste Wirkstoff in den eingesetzten Polymeren löslich ist, was zu einer nicht intendierten Wirkstoffbeladung der Polymere im Prozess geführt hat, öffnet die Möglichkeit für weitere Einsatzgebiete dieser Methode. Wie bereits in Kapitel 5.3 beschrieben, können PVA-Filamente durch Inkubation mit einer methanolischen Wirkstofflösung beladen werden. Der Einsatz organischer Lösungsmittel in der Produktion birgt allerdings erhebliche Risiken. Dabei sind vor allem der Schutz der verarbeitenden Personen durch die Gefahr toxischer Dämpfe, die Explosionsgefahr und die Problematik der Lösungsmittelrückstände in den Arzneiformen zu bedenken [98]. Überkritisches CO₂ bietet hier die Möglichkeit, diese Beladung mit einem untoxischen und nichtexplosiven Lösungsmittel durchzuführen, welches nach Beendigung der Beladung vollständig in den gasförmigen Zustand übergeht und dadurch keinerlei Rückstände im Produkt hinterlässt.

Ein weiteres hochinteressantes Einsatzgebiet stellt die Produktion wirkstoffbeladener Implantate dar. Diese umfassen u. a. Implantate zur Anwendung am Auge wie Linsen oder subkonjunktivale Implantate, Implantate zur Gewebe- oder Knochenrekonstruktion, chirurgisches Nahtmaterial, Katheter, Stents oder subkutane Implantate (z. B. Hormonimplantate) [99]. Klassische Verfahren zur Wirkstoffbeladung von Implantaten stellen Schmelzextrusion [100, 101], Coaten der Oberfläche der vorgeformten Implantate [102, 103] oder Beladung durch Imprägnierung mit organischen Wirkstofflösungen dar [104, 105]. Diese Verfahren haben jedoch eine Reihe von Nachteilen. So können im Schmelzextrusionsverfahren nur besonders thermostabile Wirkstoffe verarbeitet werden, während Imprägnierungen mit Hilfe organischer Lösungsmittel häufig aufwendige Reinigungsschritte nach sich ziehen, um eine vollständige Lösungsmittelfreiheit im Produkt zu gewährleisten [99]. Hier bietet die Imprägnierung von Polymeren mit Hilfe überkritischer Fluide eine hervorragende Alternative, da dieser Prozess auf das kostengünstige und umweltfreundliche Lösungsmittel CO₂ zurückgreift. Aufgrund der niedrigen kritischen Temperatur von CO₂ von 31 °C lassen sich dabei auch temperaturempfindliche Wirkstoffe verarbeiten [106]. Dieser Prozess findet z. B. in der Herstellung von mit Antibiotika oder anderen Wirkstoffen imprägnierten Kontaktlinsen, Intraokularlinsen und subkonjunktivalen Implantaten bereits Anwendung [107–109]. Auch eine Imprägnierung von Hüft- und Kniegelenk-Endoprothesen mit α -Tocopherol zur Unterdrückung der Degradierung der Prothese aufgrund oxida-

tiver Prozesse lässt sich mit diesem Prozess realisieren [110]. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die für den 3D-Druck der Arzneistoffträger verwendeten Polymere hervorragend für eine Imprägnierung durch überkritisches CO₂ geeignet sind. Dies eröffnet die Möglichkeit der Entwicklung 3D-gedruckter Implantate, die individuell auf den Patienten zugeschnitten produziert und nachfolgend unter Verwendung von scCO₂ mit Wirkstoffen imprägniert werden können. Dabei kann die Eigenschaft des CO₂ mitsamt des Wirkstoffs in das Polymer zu penetrieren zu Nutze gemacht werden, um eine lang anhaltende Freisetzung aus den so imprägnierten Arzneiformen zu gewährleisten.

Kapitel 6

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung oraler Darreichungsformen durch 3D-Druck wirkstofffreier Arzneistoffträger mit anschließender Wirkstoffbeladung mittels überkritischem CO₂ im CPD-Verfahren. Hierbei steht vor allem die Möglichkeit der Steuerung des Wirkstofffreisetzungsverhaltens der Darreichungsformen über die Modifikation der 3D-gedruckten Arzneistoffträger im Vordergrund.

Der erste Schritt der Produktion der in dieser Arbeit entwickelten Darreichungsformen ist der 3D-Druck wirkstofffreier Arzneistoffträger. Diese werden als gitterartig aufgebaute Zylinder in CAD konstruiert, um eine poröse Struktur zu erhalten. Über die Abstände der Gitterbahnen lassen sich Trägereigenschaften wie Porosität und Porenweite beeinflussen.

In einem nachfolgenden Schritt werden die Träger im CPD-Verfahren mit Wirkstoff beladen. In diesem Prozess werden Ibuprofen und die 3D-gedruckten Träger in eine Druckkammer gegeben, welche mit CO₂ geflutet wird. Bei einem Druck von 25 MPa und einer Temperatur von 40 °C löst sich der Wirkstoff vollständig im überkritischen CO₂ und gelangt durch Diffusion in die Poren der Arzneistoffträger. Durch schlagartiges Druckablassen fällt der Wirkstoff innerhalb der Arzneistoffträger aus, wodurch man wirkstoffbeladene Arzneistoffträger erhält. Untersuchungen auf Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts zeigen eine hervorragende Homogenität der beladenen Träger aus mehreren unabhängig voneinander produzierten Chargen.

PETG als Druckmaterial der Träger zeigt sich für diesen Prozess als ungeeignet, da sich das überkritische CO₂ im Polymer löst und dort aufgrund der weichmachenden Eigenschaften eine Kristallisation des Polymers bewirkt, welche in einer starken Deformation der Träger resultiert. Auch im für diese Arbeit als Druckmaterial verwendeten PLA zeigen DSC-Messungen diese Kristallisation des Polymers während des Beladungsvor-

gangs, jedoch kommt es hier zu keiner Verformung, sodass die Trägerstruktur intakt bleibt. In Wirkstofffreisetzungsforschungen wird jedoch deutlich, dass nur ein geringer Teil des durch Methanolextraktion bestimmten Gesamtwirkstoffgehalts von den Trägern freigesetzt wird. Kontaktwinkelmessungen und Dichtemessungen mit Pufferflüssigkeit als Verdrängungsmedium zeigen, dass ein kleines Volumen innerhalb der Träger in den Freisetzungsforschungen nicht benetzt werden kann. Diese unvollständige Benetzung lässt sich durch eine Behandlung der Träger mit Nieder-temperaturplasma zwar verbessern, jedoch nicht vollständig beheben. DSC-Messungen zeigen, dass nur ein Bruchteil des auf den Arzneistoffträgern befindlichen Wirkstoffs ungebunden an der Oberfläche vorliegt. Raman-Mikrospektroskopische Analysen bestätigen, dass nur ein kleiner Teil des Wirkstoffs auf der Oberfläche vorliegt, da der Großteil des Wirkstoff im Polymer der Arzneistoffträger gebunden ist.

Betrachtet man in Freisetzungsforschungen nur den auf der Oberfläche frei verfügbaren Wirkstoffanteil, zeigt sich bei den Trägern mit größeren Poren um 0,125 mm eine sehr schnelle Freisetzung. Kleinere Poren unter 0,1 mm generieren Freisetzungsforschungen mit retardierter Wirkstofffreisetzung, wobei eine signifikante Abnahme der Freisetzungsgeschwindigkeit mit abnehmender Porengröße einhergeht. Ein Korsmeyer-Peppas-Exponent von ca. 0,43 für alle Träger mit verlangsamter Wirkstofffreisetzung lässt auf eine Fick'sche Diffusion aus den porösen Arzneistoffträgern als Freisetzungsforschungsmechanismus schließen.

Alternative 3D-Drucktechniken wie z. B. das selektive Lasersintering, welches auch mit anorganischen Materialien wie Hydroxylapatit oder Aluminiumoxid als Druckmaterialien arbeitet, könnten in Kombination mit der Wirkstoffbeladung im CPD-Prozess eine sehr interessante Möglichkeit darstellen, die Vorteile der Steuerung der Wirkstofffreisetzung, wie sie in dieser Arbeit beschrieben wurden, zu nutzen, ohne dabei die Probleme zu verursachen, die aufgrund von Interaktionen zwischen dem überkritischen CO₂ und dem Druckmaterial dieser Arbeit beobachtet wurden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] BMBF-Internetredaktion. *Individualisierte Medizin*. Sep. 2018. URL: <https://www.bmbf.de/de/individualisierte-medizin-378.html> (besucht am 09.03.2021).
- [2] W. Ken Redekop und Deirdre Mladi. "The Faces of Personalized Medicine: A Framework for Understanding Its Meaning and Scope". In: *Value in Health* 16.6, Supplement (2013), S4–S9.
- [3] Vanessa Marcia Vaz und Lalit Kumar. "3D Printing as a Promising Tool in Personalized Medicine". In: *AAPS PharmSciTech* 22.1 (2021), S. 49.
- [4] M. Dima u. a. "From 3D view to 3D print". In: *SPIE Astronomical Telescopes + Instrumentation*. Bd. 9143. SPIE.
- [5] Sarah J Trenfield u. a. "3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care". In: *Trends in pharmacological sciences* 39.5 (2018), S. 440–451.
- [6] Petra Fastermann. *3D-Druck/Rapid Prototyping: Eine Zukunftstechnologie-kompakt erklärt*. Springer-Verlag, 2012.
- [7] Mariano Jiménez u. a. "Additive Manufacturing Technologies: An Overview about 3D Printing Methods and Future Prospects". In: *Complexity* 2019 (2019), S. 9656938.
- [8] Rhys Jones u. a. "RepRap – the replicating rapid prototyper". In: *Robotica* 29.1 (2011), S. 177–191.
- [9] PFDM Dudek. "FDM 3D printing technology in manufacturing composite elements". In: *Archives of metallurgy and materials* 58.4 (2013), S. 1415–1418.
- [10] *Filament 3D-Druck (FDM/FFF): Das Verfahren*. 2019. URL: <https://3faktor.com/3d-druck-materialien-und-verfahren/filament-3d-druck-fdm-fff-verfahren/#1481032374212-8f2613e9-984f> (besucht am 09.03.2021).
- [11] *SLA - Das Fertigungsverfahren*. 2021. URL: https://www.rapidobject.com/de/Wissenswertes/3D-Druckverfahren/Stereolithografie-SLA_1245.html#:~:text=Beim%20Stereolithografie-Verfahren%20werden%20lichttaush%C3%A4rtende,Diese%20Kunststoffe%20nennen%20sich%20Photopolymere.&text=Ein%20Laser%2

- C%20der%20%C3%BCber%20bewegliche,Fl%C3%A4chen%20die%20ausgeh%C3%A4rtet%20werden%20sollen. (besucht am 10.03.2021).
- [12] Ferry P.W. Melchels, Jan Feijen und Dirk W. Grijpma. "A review on stereolithography and its applications in biomedical engineering". In: *Biomaterials* 31.24 (2010), S. 6121–6130.
- [13] M Schuster u. a. "Evaluation of biocompatible photopolymers I: Photoreactivity and mechanical properties of reactive diluents". In: *Journal of Macromolecular Science, Part A* 44.5 (2007), S. 547–557.
- [14] Monika Schuster u. a. "Evaluation of biocompatible photopolymers II: further reactive diluents". In: *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* 138.4 (2007), S. 261–268.
- [15] Ferry PW Melchels, Jan Feijen und Dirk W Grijpma. "A poly (D, L-lactide) resin for the preparation of tissue engineering scaffolds by stereolithography". In: *Biomaterials* 30.23-24 (2009), S. 3801–3809.
- [16] Naseem A. Charoo u. a. "Selective laser sintering 3D printing – an overview of the technology and pharmaceutical applications". In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 46.6 (2020). PMID: 32364418, S. 869–877.
- [17] *Lasersintern*. 2021. URL: <https://www.materialise.com/de/manufacturing/3d-druck-technologien/lasersintern> (besucht am 09.03.2021).
- [18] Chor Yen Yap u. a. "Review of selective laser melting: Materials and applications". In: *Applied physics reviews* 2.4 (2015), S. 041101.
- [19] Amir Mostafaei u. a. "Binder jet 3D printing—Process parameters, materials, properties, modeling, and challenges". In: *Progress in Materials Science* (2020), S. 100707.
- [20] Ilias El Aita, Jörg Breitzkreutz und Julian Quodbach. "On-demand manufacturing of immediate release levetiracetam tablets using pressure-assisted micro-syringe printing". In: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 134 (2019), S. 29–36.
- [21] Ilias El Aita, Jörg Breitzkreutz und Julian Quodbach. "Investigation of semi-solid formulations for 3D printing of drugs after prolonged storage to mimic real-life applications". In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 146 (2020), S. 105266.
- [22] Haoyang Wen u. a. "Structure-based gastro-retentive and controlled-release drug delivery with novel 3D printing". In: *AAPS PharmSciTech* 20.2 (2019), S. 1–12.

- [23] Tatsuaki Tagami u. a. “Fabrication of muco-adhesive oral films by the 3D printing of hydroxypropyl methylcellulose-based catechin-loaded formulations”. In: *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 42.11 (2019), S. 1898–1905.
- [24] Susan Fitzgerald. “FDA Approves First 3D-printed epilepsy drug experts assess the benefits and caveats”. In: *Neurology Today* 15.18 (2015), S. 26–27.
- [25] Sarah J. Trenfield u. a. “Binder Jet Printing in Pharmaceutical Manufacturing”. In: *3D Printing of Pharmaceuticals*. Hrsg. von Abdul W. Basit und Simon Gaisford. Cham: Springer International Publishing, 2018, S. 41–54.
- [26] Preethy Ani Jose und Peter Christoper GV. “3D printing of pharmaceuticals—a potential technology in developing personalized medicine”. In: *Asian journal of pharmaceutical research and development* 6.3 (2018), S. 46–54.
- [27] C Lee Ventola. “Medical applications for 3D printing: current and projected uses”. In: *Pharmacy and Therapeutics* 39.10 (2014), S. 704.
- [28] Leena Kumari Prasad und Hugh Smyth. “3D Printing technologies for drug delivery: a review”. In: *Drug Development and Industrial Pharmacy* 42.7 (2016), S. 1019–1031.
- [29] Ganzi Suresh. “Summarization of 3D-Printing Technology in Processing & Development of Medical Implants”. In: *Journal of Mechanics of Continua and Mathematical Sciences* 14.1 (2019).
- [30] P. Tack u. a. “3D-printing techniques in a medical setting: a systematic literature review”. In: *Biomed Eng Online* 15.1 (2016), S. 115.
- [31] S. J. Trenfield u. a. “Shaping the future: recent advances of 3D printing in drug delivery and healthcare”. In: *Expert Opin Drug Deliv* 16.10 (2019), S. 1081–1094.
- [32] Alessandro Marro, Taha Bandukwala und Walter Mak. “Three-Dimensional Printing and Medical Imaging: A Review of the Methods and Applications”. In: *Current Problems in Diagnostic Radiology* 45.1 (2016), S. 2–9.
- [33] Fabian Rengier u. a. “3D printing based on imaging data: review of medical applications”. In: *International journal of computer assisted radiology and surgery* 5.4 (2010), S. 335–341.
- [34] Mehmet Emin Mavili u. a. “Use of three-dimensional medical modeling methods for precise planning of orthognathic surgery”. In: *Journal of Craniofacial Surgery* 18.4 (2007), S. 740–747.
- [35] Sekou Singare u. a. “Individually prefabricated prosthesis for maxilla reconstruction”. In: *Journal of Prosthodontics* 17.2 (2008), S. 135–140.

- [36] M-Y Lee, C-C Chang und YC Ku. "New layer-based imaging and rapid prototyping techniques for computer-aided design and manufacture of custom dental restoration". In: *Journal of medical engineering & technology* 32.1 (2008), S. 83–90.
- [37] Ke-Rong Dai u. a. "Computer-aided custom-made hemipelvic prosthesis used in extensive pelvic lesions". In: *The Journal of arthroplasty* 22.7 (2007), S. 981–986.
- [38] Ola LA Harrysson, Yasser A Hosni und Jamal F Nayfeh. "Custom-designed orthopedic implants evaluated using finite element analysis of patient-specific computed tomography data: femoral-component case study". In: *BMC musculoskeletal disorders* 8.1 (2007), S. 1–10.
- [39] Zhen Wang, Yong Teng und Dichen Li. "Fabrication of custom-made artificial semi-knee joint based on rapid prototyping technique: computer-assisted design and manufacturing". In: *Zhongguo xiu fu chong jian wai ke za zhi= Zhongguo xiufu chongjian waike zazhi= Chinese journal of reparative and reconstructive surgery* 18.5 (2004), S. 347–351.
- [40] Paolo De Coppi u. a. "Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy". In: *Nature biotechnology* 25.1 (2007), S. 100–106.
- [41] Aleksander Skardal u. a. "Bioprinted amniotic fluid-derived stem cells accelerate healing of large skin wounds". In: *Stem cells translational medicine* 1.11 (2012), S. 792–802.
- [42] Xiaofeng Cui u. a. "Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology". In: *Tissue Engineering Part A* 18.11-12 (2012), S. 1304–1312.
- [43] D. H. Rosenzweig u. a. "3D-Printed ABS and PLA Scaffolds for Cartilage and Nucleus Pulposus Tissue Regeneration". In: *Int J Mol Sci* 16.7 (2015), S. 15118–35.
- [44] Jia An u. a. "Design and 3D Printing of Scaffolds and Tissues". In: *Engineering* 1.2 (2015), S. 261–268.
- [45] D. W. Hutmacher u. a. "Design and Fabrication of a 3D Scaffold for Tissue Engineering Bone". In: West Conshohocken, PA: ASTM International, 2000, S. 152–167.
- [46] Sarah A. Stewart u. a. "Development of a Biodegradable Subcutaneous Implant for Prolonged Drug Delivery Using 3D Printing". In: *Pharmaceutics* 12.2 (2020).

- [47] Can Wei u. a. "Development of 3D printed tablets by fused deposition modeling using polyvinyl alcohol as polymeric matrix for rapid drug release". In: *Journal of pharmaceutical sciences* 109.4 (2020), S. 1558–1572.
- [48] Muzna Sadia u. a. "Adaptation of pharmaceutical excipients to FDM 3D printing for the fabrication of patient-tailored immediate release tablets". In: *International Journal of Pharmaceutics* 513.1 (2016), S. 659–668.
- [49] Anh Q. Vo u. a. "Hot melt extrusion paired fused deposition modeling 3D printing to develop hydroxypropyl cellulose based floating tablets of cinnarizine". In: *Carbohydrate Polymers* 246 (2020), S. 116519.
- [50] Christos I. Gioumouxouzis u. a. "A 3D printed bilayer oral solid dosage form combining metformin for prolonged and glimepiride for immediate drug delivery". In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 120 (2018), S. 40–52.
- [51] Christos I. Gioumouxouzis u. a. "3D printed oral solid dosage forms containing hydrochlorothiazide for controlled drug delivery". In: *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 40 (2017), S. 164–171.
- [52] Johan Boetker u. a. "Modifying release characteristics from 3D printed drug-eluting products". In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 90 (2016), S. 47–52.
- [53] A. Goyanes u. a. "Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing". In: *Int J Pharm* 496.2 (2015), S. 414–20.
- [54] A. Maroni u. a. "3D printed multi-compartment capsular devices for two-pulse oral drug delivery". In: *Journal of Controlled Release* 268 (2017), S. 10–18.
- [55] Anthony A Clifford und John R Williams. "Introduction to supercritical fluids and their applications". In: *Supercritical fluid methods and Protocols*. Totowa, New Jersey: Springer, 2000, S. 1–16.
- [56] Thomas Andrews. "XVIII. The Bakerian Lecture.—On the continuity of the gaseous and liquid states of matter". In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 159 (1869), S. 575–590.
- [57] Johannes Diderik Van der Waals und Friedrich Roth. *The continuity of the liquid and gaseous states*. 1873.
- [58] JB Hannay. "J., Hogarth,". In: *On the Solubility of Solids in Gases,* *Proc. Roy. Soc., London A* 29 (1879), S. 324.
- [59] Dan Tyrer. "LXII.—Solubilities below and above the critical temperature". In: *Journal of the Chemical Society, Transactions* 97 (1910), S. 621–632.
- [60] K Zosel. "Decaffeinating green coffee with moist-carbon dioxide in the supercritical state". In: *Patent No. DE2005293 A* (1971).

- [61] Rabinarayan Parhi und Padilama Suresh. "Supercritical fluid technology: a review". In: *Journal of Advanced Pharmaceutical Science and Technology* 1.1 (2013), S. 13.
- [62] Priti Girotra, Shailendra Kumar Singh und Kalpana Nagpal. "Supercritical fluid technology: a promising approach in pharmaceutical research". In: *Pharmaceutical Development and Technology* 18.1 (2013), S. 22–38.
- [63] Roland Span und Wolfgang Wagner. "A new equation of state for carbon dioxide covering the fluid region from the triple-point temperature to 1100 K at pressures up to 800 MPa". In: *Journal of physical and chemical reference data* 25.6 (1996), S. 1509–1596.
- [64] G.J. Lauth und J. Kowalczyk. *Thermodynamik: Eine Einführung*. Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [65] A Michels und C Michels. "The influence of pressure on the dielectric constant of carbon dioxide up to 1000 atmospheres between 25 and 150 C". In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* 231.694-706 (1933), S. 409–434.
- [66] AD Sen, VG Anicich und T Arakelian. "Dielectric constant of liquid alkanes and hydrocarbon mixtures". In: *Journal of Physics D: Applied Physics* 25.3 (1992), S. 516.
- [67] E. Poling Bruce, M. Prausnitz John und P. O'Connell John. *Properties of Gases and Liquids, Fifth Edition*. New York: McGraw-Hill Education, 2001.
- [68] M. Türk u. a. "Complex formation of Ibuprofen and beta-Cyclodextrin by controlled particle deposition (CPD) using SC-CO₂". In: *The Journal of Supercritical Fluids* 39.3 (2007), S. 435–443.
- [69] R. S. Wischumerski, M. Turk und M. A. Wahl. "Direct drug loading into preformed porous solid dosage units by the controlled particle deposition (CPD), a new concept for improved dissolution using SCF-technology". In: *J Pharm Sci* 97.10 (2008), S. 4416–24.
- [70] M. Charoenchaitrakool u. a. "Micronization by rapid expansion of supercritical solutions to enhance the dissolution rates of poorly water-soluble pharmaceuticals". In: *Industrial & Engineering Chemistry Research* 39.12 (2000), S. 4794–4802.
- [71] Ragna Wischumerski. "Wirkstoffbeladung poröser Arzneiträger mit Hilfe von überkritischem Kohlendioxid". Diss. 2007.

- [72] EH Chimowitz und KJ Pennisi. "Process synthesis concepts for supercritical gas extraction in the crossover region". In: *AIChE journal* 32.10 (1986), S. 1665–1676.
- [73] J. Schawe u. a. "Interpreting DSC curves; Part 1: Dynamic measurements". In: *UserCom* 11 (2000).
- [74] *Kaltes physikalisches Plasma - Eine neue Ära in der Medizin*. 2021. URL: <https://neoplas-med.eu/plasma/> (besucht am 26.03.2021).
- [75] Uwe Lommatzsch u. a. "Atmospheric pressure plasma jet treatment of polyethylene surfaces for adhesion improvement". In: *Plasma Processes and Polymers* 4.S1 (2007), S1041–S1045.
- [76] U FDA. "Guidance for Industry: Dissolution testing of immediate-release solid oral dosage forms". In: *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER)* (1997).
- [77] P. Langguth, G. Fricker und H. Wunderli-Allenspach. *Biopharmazie*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2004.
- [78] Philip L. Ritger und Nikolaos A. Peppas. "A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs". In: *Journal of Controlled Release* 5.1 (1987), S. 23–36.
- [79] ICH Harmonised Tripartite Guideline u. a. "Validation of analytical procedures: text and methodology". In: *Q2 (R1)* 1.20 (2005), S. 05.
- [80] Keishin Mizoguchi u. a. "CO₂-induced crystallization of poly(ethylene terephthalate)". In: *Polymer* 28.8 (1987), S. 1298–1302.
- [81] N. Shankland u. a. "Refinement of Ibuprofen at 100K by Single-Crystal Pulsed Neutron Diffraction". In: *Acta Crystallographica Section C* 53.7 (Juli 1997), S. 951–954.
- [82] Gonzalo Vazquez, Estrella Alvarez und Jose M Navaza. "Surface tension of alcohol water+ water from 20 to 50. degree. C". In: *Journal of chemical and engineering data* 40.3 (1995), S. 611–614.
- [83] Justyna Skowyra, Katarzyna Pietrzak und Mohamed A. Alhnan. "Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing". In: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 68 (2015), S. 11–17.
- [84] Philipp Metzger. "Systematische Untersuchung der kontrollierten Partikelabscheidung aus überkritischem Kohlendioxid und Entwicklung geeigneter Trägersysteme". Diss. 2011.

- [85] Tim Feuerbach, Stefanie Kock und Markus Thommes. "Characterisation of fused deposition modeling 3D printers for pharmaceutical and medical applications". In: *Pharmaceutical Development and Technology* 23.10 (2018), S. 1136–1145.
- [86] Alice Melocchi u. a. "Quality considerations on the pharmaceutical applications of fused deposition modeling 3D printing". In: *International Journal of Pharmaceutics* 592 (2021), S. 119901.
- [87] US Department of Health u. a. "Size, shape, and other physical attributes of generic tablets and capsules guidance for industry". In: *Fed. Regist* 80 (2015), S. 35366–35367.
- [88] Frank Rindfleisch, Todd P. DiNoia und Mark A. McHugh. "Solubility of Polymers and Copolymers in Supercritical CO₂". In: *The Journal of Physical Chemistry* 100.38 (1996), S. 15581–15587.
- [89] J. S. Chiou, J. W. Barlow und D. R. Paul. "Plasticization of Glassy-Polymers by Co₂". In: *Journal of Applied Polymer Science* 30.6 (1985), S. 2633–2642.
- [90] A. Bos u. a. "CO₂-induced plasticization phenomena in glassy polymers". In: *Journal of Membrane Science* 155.1 (1999), S. 67–78.
- [91] H. Hachisuka u. a. "Glass-Transition Temperature of Glassy-Polymers Plasticized by Co₂ Gas". In: *Polymer Journal* 22.1 (1990), S. 77–79.
- [92] J. S. Chiou, J. W. Barlow und D. R. Paul. "Polymer Crystallization Induced by Sorption of Co₂ Gas". In: *Journal of Applied Polymer Science* 30.9 (1985), S. 3911–3924.
- [93] T. Hirose, K. Mizoguchi und Y. Kamiya. "Dilation of Polyethylene by Sorption of Carbon-Dioxide". In: *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics* 24.9 (1986), S. 2107–2115.
- [94] Sarang Pande u. a. "Selection of Selective Laser Sintering Materials for Different Applications". In: *Rapid Prototyping Journal* 21 (Okt. 2015), S. 631–638.
- [95] Roman Zarzycki, Zofia Modrzejewska und Katarzyna Nawrotek. "Drug release from hydrogel matrices". In: *Ecol Chem Eng S* 17.2 (2010), S. 117–36.
- [96] Alvaro Goyanes u. a. "Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets". In: *International Journal of Pharmaceutics* 514.1 (2016). In Honour of Professor Alexander T. Florence, S. 290–295.
- [97] Kewal K Jain. "Personalized medicine." In: *Current opinion in molecular therapeutics* 4.6 (2002), S. 548–558.

- [98] Katarzyna Grodowska und Andrzej Parczewski. "Organic solvents in the pharmaceutical industry". In: *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research* 67.1 (2010), S. 3–12.
- [99] M. Champeau u. a. "Drug loading of polymer implants by supercritical CO₂ assisted impregnation: A review". In: *Journal of Controlled Release* 209 (2015), S. 248–259.
- [100] Andrew Loxley. "Devices and Implant Systems by Hot-Melt Extrusion". In: *Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*. John Wiley & Sons, Ltd, 2012. Kap. 14, S. 301–321.
- [101] R Scaffaro u. a. "Combining in the melt physical and biological properties of poly (caprolactone) and chlorhexidine to obtain antimicrobial surgical monofilaments". In: *Applied microbiology and biotechnology* 97.1 (2013), S. 99–109.
- [102] Yu-Chi Liu, Tina T Wong und Jodhbir S Mehta. "Intraocular lens as a drug delivery reservoir". In: *Current opinion in ophthalmology* 24.1 (2013), S. 53–59.
- [103] Javaid Iqbal, Julian Gunn, Patrick W Serruys u. a. "Coronary stents: historical development, current status and future directions". In: *Br Med Bull* 106.1 (2013), S. 193–211.
- [104] Anthony Soluri, Alex Hui und Lyndon Jones. "Delivery of ketotifen fumarate by commercial contact lens materials". In: *Optometry and Vision Science* 89.8 (2012), S. 1140–1149.
- [105] R. Zurita, J. Puiggalí und A. Rodríguez-Galán. "Loading and release of ibuprofen in multi- and monofilament surgical sutures". In: *Macromol Biosci* 6.9 (2006), S. 767–75.
- [106] SG Kazarian. "Supercritical fluid impregnation of polymers for drug delivery". In: *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* 138 (2004), S. 343–366.
- [107] Mara E.M. Braga u. a. "Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives". In: *The Journal of Supercritical Fluids* 44.2 (2008), S. 245–257.
- [108] Mădălina V. Natu, M.H. Gil und Hermínio C. de Sousa. "Supercritical solvent impregnation of poly(e-caprolactone)/poly(oxyethylene-b-oxypropylene-b-oxyethylene) and poly(e-caprolactone)/poly(ethylene-vinyl acetate) blends for controlled release applications". In: *The Journal of Supercritical Fluids* 47.1 (2008), S. 93–102.

- [109] A. Bouledjoudja u. a. “Effect of operational conditions on the supercritical carbon dioxide impregnation of anti-inflammatory and antibiotic drugs in rigid commercial intraocular lenses”. In: *The Journal of Supercritical Fluids* 130 (2017), S. 63–75.
- [110] Thomas Gamse u. a. “Supercritical CO₂ impregnation of polyethylene components for medical purposes”. In: *Hemijska industrija* 61.5 (2007), S. 229–232.
- [111] K Molt und U Telgheder. “Berechnung der Verfahrensstandardabweichung und Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze aus einer Kalibrierung gemäß DIN 32645”. In: *Online-Publikation der Universität Duisburg-Essen* (2010).

Anhang A

Download der 3D-Druck-Dateien

Unter folgendem Link stehen sämtliche in dieser Arbeit verwendete AutoCad- und STL-Dateien der Arzneistoffträger, Druckeinstellungen in Simplify3D und G-codes der Druckvorgänge zum Download zur Verfügung:



<https://drive.google.com/drive/folders/1m1Jm6NeQ8q3bFQyjwWuIyVcqOIUZXaLv?usp=sharing>

Anhang B

Detaillierte Anleitung zum Umgang mit der CO₂-Anlage

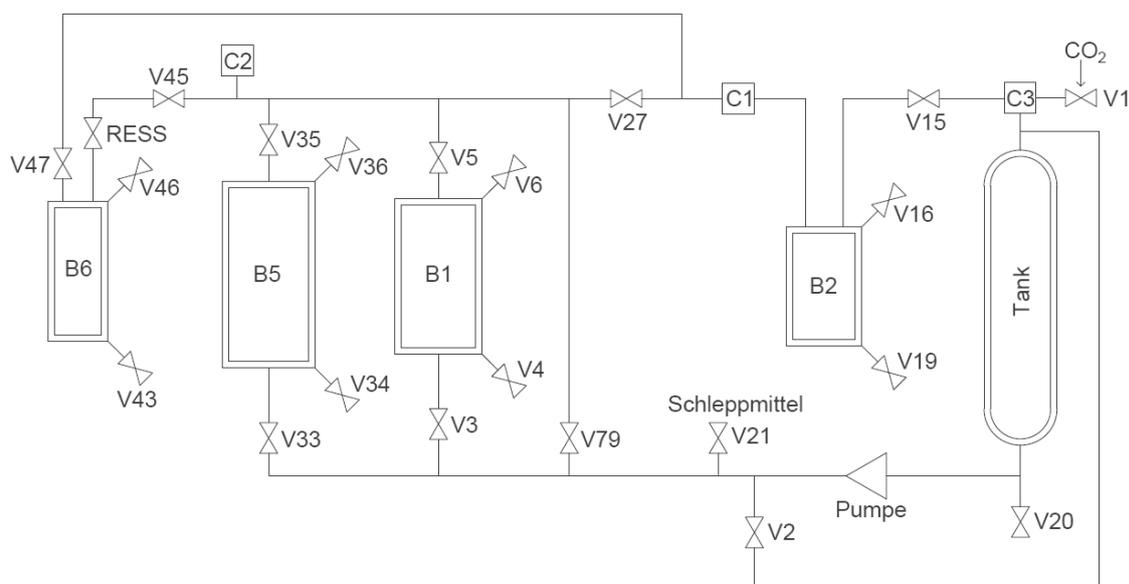


Abbildung B.1: Schaltplan der CO₂-Anlage

Inbetriebnahme der CO₂-Anlage

- Kühlung der Pumpe anschalten und auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ einstellen
- Druckluft aufdrehen, Manometer kontrollieren, Soll: links 3,4 bar, rechts min 4,5 bar
- CO₂-Flaschen aufdrehen
- Ventile schließen: V1, V3, V5, V15, V16, V19, V20, V21, V27, V33, V34, V35, V36, V43, V45, V46 V47

- Ventil V2 öffnen
- CO₂-Anlage am Hauptschalter einschalten
- Thermostat für Behälter B1 anschalten, eventuell Wasser nachfüllen, Temperatur auf 42 °C einstellen, dies sorgt dafür, dass in B1 genau 40 °C herrschen
- Kühlteil anschalten, Temperatur auf 3 °C für den Tank und -10 °C für das Verbindungsstück zwischen Tank und Pumpe einstellen
- Solldruck an C3 auf 4 MPa einstellen
- C1 öffnen, damit CO₂ in den Tank gelangt
- Pumpenhub auf 15,1 mm einstellen
- Sobald die Temperatur der Pumpe unter -5 °C, die Temperatur des Tanks unter 5 °C und die Temperatur des Verbindungsstücks zwischen Tank und Pumpe unter -1 °C liegt, ist die CO₂ Anlage betriebsbereit.

Durchführung der Beladung

- 7,8130 g Ibuprofen auf das untere Schälchen des Probenhalters (siehe Anhang C) einwiegen
- 3 Arzneistoffträger (ein Träger pro abgetrenntem Abteil) auf das Gitter des Probenhalters aufbringen
- Den Aluminiumblock zur Reduktion des Volumens (siehe Anhang C) in B1 einsetzen
- Probenschälchen in B1 einsetzen und B1 verschließen
- V3 öffnen, sodass CO₂ aus dem Tank in B1 strömt
- V6 für 10 s um eine halbe Umdrehung öffnen, um noch sich in B1 befindliche Luft zu entfernen, anschließend eine Minute warten, Vorgang zwei mal wiederholen
- Pumpe starten, V2 schließen, Druck in B1 steigt
- Sobald in B1 ein Druck von 35 MPa erreicht ist, V2 öffnen und V3 schließen
- Einige Minuten warten, bis der Druck in B1 auf 25 MPa gefallen ist
- V2 schließen und gleichzeitig V3 öffnen, sodass der Druck in B1 wieder ansteigt
- Bei einem Druck in B1 von 29 MPa V2 öffnen und V3 schließen
- Pumpe ausschalten, Kühlung der Pumpe und Kühlteil für Tank und Verbindungsstück zwischen Tank und Pumpe ausschalten
- V1 schließen

- Exakt 20 h nach dem letzten Schließen von V3 wird V6 eine halbe Umdrehung geöffnet, was zu einem schlagartigen Druckabfall in B1 führt.
- Bei einem Druck von 10 MPa in B1 V6 vollständig öffnen
- 45 min warten aufgrund des starken Temperaturabfalls in B1
- Träger aus B1 entnehmen
- Direkt im Anschluss mit der Reinigung der Anlage fortfahren, siehe B

Reinigung und Herunterfahren der CO₂-Anlage

- Probenschälchen in B1 einbringen und B1 verschließen
- Thermostat für Behälter B2 anschalten, eventuell Wasser nachfüllen, Temperatur auf 50 °C einstellen
- Kühlung der Pumpe anschalten und auf -20 °C einstellen
- Kühlteil anschalten, Temperatur auf 3 °C für den Tank und -10 °C für das Verbindungsstück zwischen Tank und Pumpe einstellen
- C1 öffnen, damit CO₂ in den Tank gelangt
- V15 öffnen, sodass B2 geflutet wird
- V3 öffnen, sodass B1 geflutet wird
- V5 und V27 öffnen
- C1 auf 100 % geöffnet stellen, V6 und V16 für 30 s öffnen, damit die Anlage entlüftet wird
- V6 und V16 schließen
- Sobald die Temperatur der Pumpe unter -5 °C, die Temperatur des Tanks unter 5 °C und die Temperatur des Verbindungsstücks zwischen Tank und Pumpe unter -1 °C liegt, Pumpe anschalten und V2 schließen
- Druck an C1 auf 35 MPa einstellen
- Anlage für 45 min betreiben. Hierbei wird frisches CO₂ aus dem Tank in B1 gepumpt, dort löst das überkritische CO₂ verbliebenes Ibuprofen aus dem CPD-Prozess, fließt weiter in B2, wird dort bei unterkritischen Bedingungen wieder gasförmig, wobei das gelöste Ibuprofen ausfällt. Gasförmiges CO₂ geht wieder in den Tank über, wo es bei 5 °C und 4 MPa in den flüssigen Zustand übergeht.
- V2 öffnen, V3 schließen und Pumpe ausschalten
- V15 schließen
- Kühlung der Pumpe und Kühlteil für Tank und Verbindungsstück zwischen Tank und Pumpe ausschalten

-
- Thermostate für Behälter B1 und B2 ausschalten
 - V5 vorsichtig öffnen und langsam den Druck in B1 ablassen
 - V16 öffnen, um Druck in B2 abzulassen
 - B2 öffnen, abgeschiedenes Ibuprofen entnehmen, B2 mit Ethanol reinigen
 - V19 öffnen, um Ethanol abzulassen
 - B1 öffnen, Aluminiumeinsatz und Probenschälchen entnehmen und mit Ethanol reinigen
 - B1 mit Ethanol reinigen
 - V4 öffnen, um Ethanol abzulassen, dabei vorsichtig V3 öffnen, um Ethanol aus den Rohren zu blasen
 - B1 verschließen
 - CO₂-Anlage ausschalten
 - Druckluft zudrehen und CO₂-Flaschen zudrehen

Anhang C

Einsätze des Beladungsbehälters

Aufbau des Probenhalters

Abbildung C.1 zeigt den Probenhalter für die Wirkstoffbeladung. Eine bemaßte Detailskizze des Probenhalters in Frontansicht und Aufsicht findet sich in Abbildung C.2.

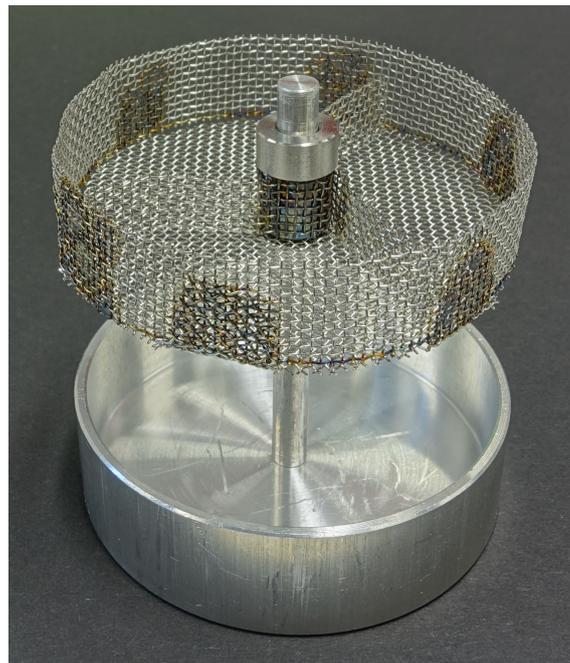


Abbildung C.1: Probenhalter für Arzneistoffträger und Wirkstoff im CPD-Prozess

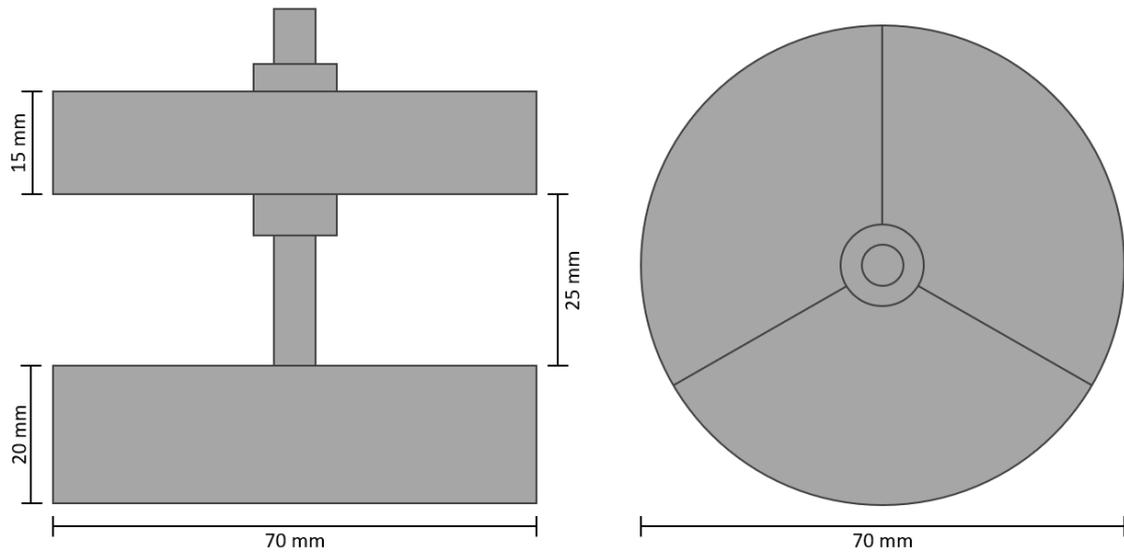


Abbildung C.2: Detailskizze des Probenhalters; links: Frontansicht, rechts: Aufsicht

Aufbau des Aluminiumblocks

Um das Volumen im Druckbehälter B1 möglichst gering zu halten, wird vor der Beladung ein Aluminiumblock zur Volumenreduktion eingesetzt. Dieser besitzt mittig einen durchgängigen Kanal, um den Gasfluss im Behälter nicht zu beeinträchtigen. Eine bemaßte Detailskizze des Einsatzes in Frontansicht und Aufsicht findet sich in Abbildung C.3.

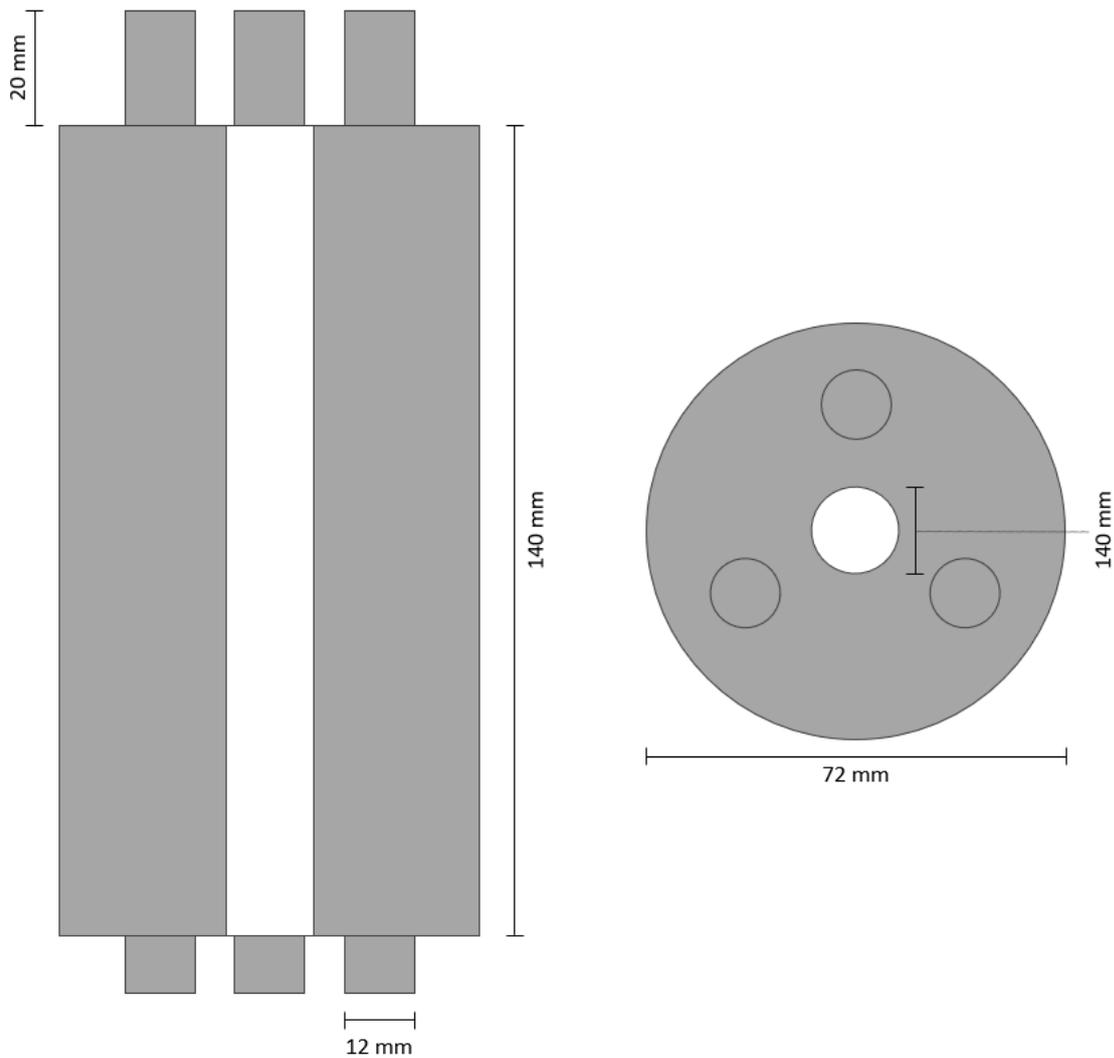


Abbildung C.3: Detailskizze des Einsatzes zur Volumenreduktion im Druckbehälter B1; links: Frontansicht, rechts: Aufsicht

Anhang D

Kalibrierung und Validierung der Analytik

Methodik der Validierung

Die Validierung der HPLC- und UV/VIS-Analytik erfolgt anhand der ICH-Guideline "Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)" [79]. Beide Methoden werden dabei auf Spezifität, Linearität und Range, Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Systempräzision und Richtigkeit geprüft.

Spezifität

Die Spezifität der HPLC-Analytik wird durch den Vergleich der Chromatogramme von Analysenlösungen aus Freisetzungsuntersuchungen beladener und unbeladener Träger nachgewiesen. Hierzu werden Freisetzungsuntersuchungen wie in Kapitel 3.5.5 beschrieben sowohl an drei beladenen als auch unbeladenen Trägern durchgeführt. Die Analysenlösungen der unbeladenen Träger zeigen keinerlei Peaks, während die Analysenlösungen der beladenen Träger nach 4,2 min einen einzelnen Ibuprofenpeak zeigen. Der Nachweis der Spezifität der UV/VIS-Analytik erfolgt über den Vergleich der Absorption von Analysenlösungen aus Wirkstoffextraktionsversuchen beladener und unbeladener Träger. Hierzu werden Wirkstoffextraktionen wie unter 3.5.3.2 beschrieben sowohl an drei beladenen als auch unbeladenen Trägern durchgeführt.

Linearität und Range

Die Kalibrierung erfolgt über einen Konzentrationsbereich von 1,6 bis 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Dabei werden je drei Wiederholungsmessungen an 6 bekannten Konzentrationsniveaus durchgeführt. Der Nachweis der Linearität erfolgt über das Bestimmtheitsmaß R^2 , die

relative Verfahrensstandardabweichung und die Residuen in y-Richtung. Die Berechnung der relativen Verfahrensstandardabweichung ist in den Gleichungen D.1 bis D.3 dargestellt [111]:

$$s_y = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n [y_i - (bx_i + a)]^2}{n - 2}} \quad (\text{D.1})$$

$$s_{x0} = \frac{s_y}{b} \quad (\text{D.2})$$

$$V_{x0} = \frac{s_{x0}}{\bar{m}} \cdot 100 \quad (\text{D.3})$$

- s_y : Reststandardabweichung
- y_i : Signalwert
- b : Steigung der Kalibriergeraden
- x_i : Konzentrationswert
- a : Achsenabschnitt der Kalibriergeraden
- n : Probenanzahl
- s_{x0} : Verfahrensstandardabweichung
- V_{x0} : Verfahrensstandardabweichung
- \bar{m} : mittlerer Kalibrierbereich

Residuen berechnen sich aus der Differenz der beobachteten y -Werte (y_i) und der durch die Kalibriergerade vorausgesagten Werte (\hat{y}_i) in Gleichung D.4.

$$Res_i = y_i - \hat{y}_i \quad (\text{D.4})$$

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze erfolgt anhand der Formeln aus der ICH-Guideline "Validation of analytical procedures: Text and Methodology Q2(R1)" [79] in Gleichung D.5 und D.6:

$$DL = 3,3 \cdot s_{x0} \quad (\text{D.5})$$

$$QL = 10 \cdot s_{x0} \quad (\text{D.6})$$

- DL : Nachweisgrenze (Detection Limit)
- QL : Bestimmungsgrenze (Quantification Limit)
- s_{x0} : Verfahrensstandardabweichung

Systempräzision und Richtigkeit

Zur Ermittlung der Systempräzision werden drei Lösungen mit bekanntem Analytengehalt auf unterschiedlichen Gehaltniveaus jeweils drei mal vermessen. Die Präzision berechnet sich aus der mittleren Standardabweichung aller Einzelmessungen. Die Richtigkeit ergibt sich aus dem Mittelwert der prozentualen Wiederfindung des Analyten.

Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung der HPLC-Analytik

Spezifität

Die Spezifität der Methode ist gegeben, da Analysenlösungen der unbeladenen Träger keinerlei Peaks zeigen, während die Analysenlösungen der beladenen Träger nach 4,2 min einen einzelnen Ibuprofenpeak zeigen.

Linearität und Range

Abbildung D.1 zeigt die Kalibriergerade einschließlich des Vorhersagebands für $\alpha = 0,05$ und des 10fach aufgeweiteten Vorhersagebands. Abbildung D.2 zeigt den Residuenplot. Das Bestimmtheitsmaß der Ausgleichsgerade beträgt $R^2 = 0,9997$ bei einer relativen Verfahrensstandardabweichung von 1,06 %.

Kalibriergerade HPLC

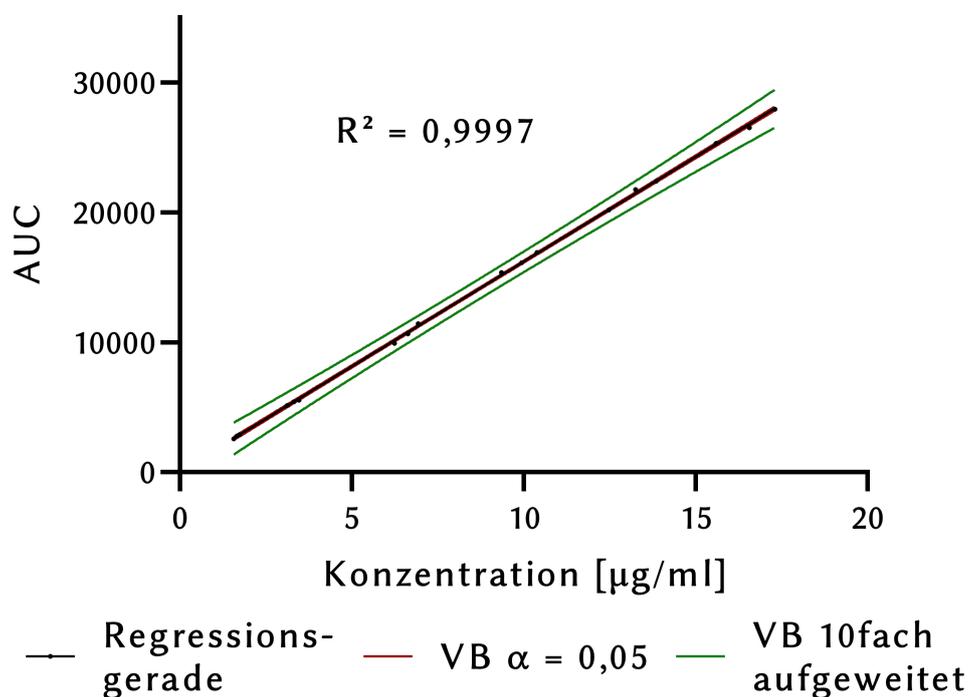


Abbildung D.1: Kalibriergerade der HPLC-Analytik

Residuenplot HPLC

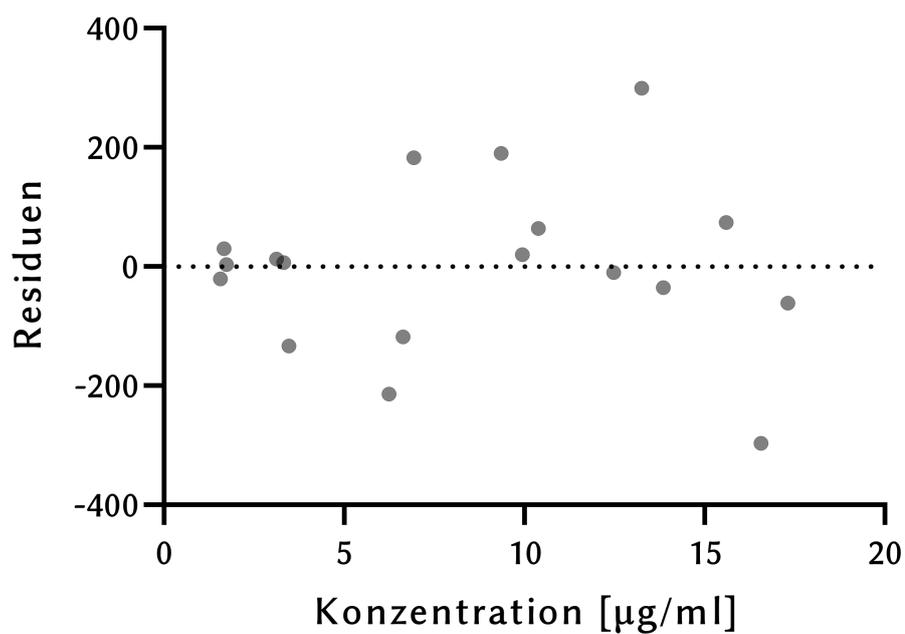


Abbildung D.2: Residuenplot der HPLC-Analytik

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze der Methode liegt bei $0,299 \mu\text{g mL}^{-1}$. Die Bestimmungsgrenze liegt bei $0,905 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Systempräzision und Richtigkeit

Die mittlere relative Standardabweichung der Einzelmessungen, welche ein Maß für die Systempräzision ist, liegt bei 0,17 %. Der Mittelwert der prozentualen Wiederfindung, welcher ein Maß für die Richtigkeit der Methode darstellt, liegt bei 98,7 %.

Zusammenfassung Kalibrierung und Validierung der HPLC-Analytik

Tabelle D.1 gibt eine Übersicht über alle Kalibrier- und Validierungsdaten der HPLC-Analytik:

Tabelle D.1: Übersicht Kalibrier- und Validierungsdaten der HPLC-Analytik

Kennzahl	Wert
Range [$\mu\text{g mL}^{-1}$]	1,6 - 16
Kalibrierniveaus	6
Wiederholungen	3
Bestimmtheitsmaß	0,9997
rel. Verfahrensstandardabweichung [%]	1,06
Nachweisgrenze [$\mu\text{g mL}^{-1}$]	0,299
Bestimmungsgrenze [$\mu\text{g mL}^{-1}$]	0,905
mittlere rel. Standardabweichung [%]	0,17
mittlere Wiederfindung [%]	98,7

Ergebnisse der Kalibrierung und Validierung der UV/VIS-Analytik

Spezifität

Die Spezifität der Methode ist gegeben, da Analysenlösungen unbeladener Träger keinerlei Absorptionsänderung im Vergleich zu reinem Lösungsmittel zeigen, während bei Analysenlösungen beladener Träger ein deutlicher Anstieg der Absorption zu beobachten ist.

Linearität und Range

Abbildung D.3 zeigt die Kalibriergerade einschließlich des Vorhersagebands für $\alpha = 0,05$ und des 10fach aufgeweiteten Vorhersagebands. Abbildung D.4 zeigt den Residuenplot. Das Bestimmtheitsmaß der Ausgleichsgerade beträgt $R^2 = 0,9993$ bei einer relativen Verfahrensstandardabweichung von 1,73 %.

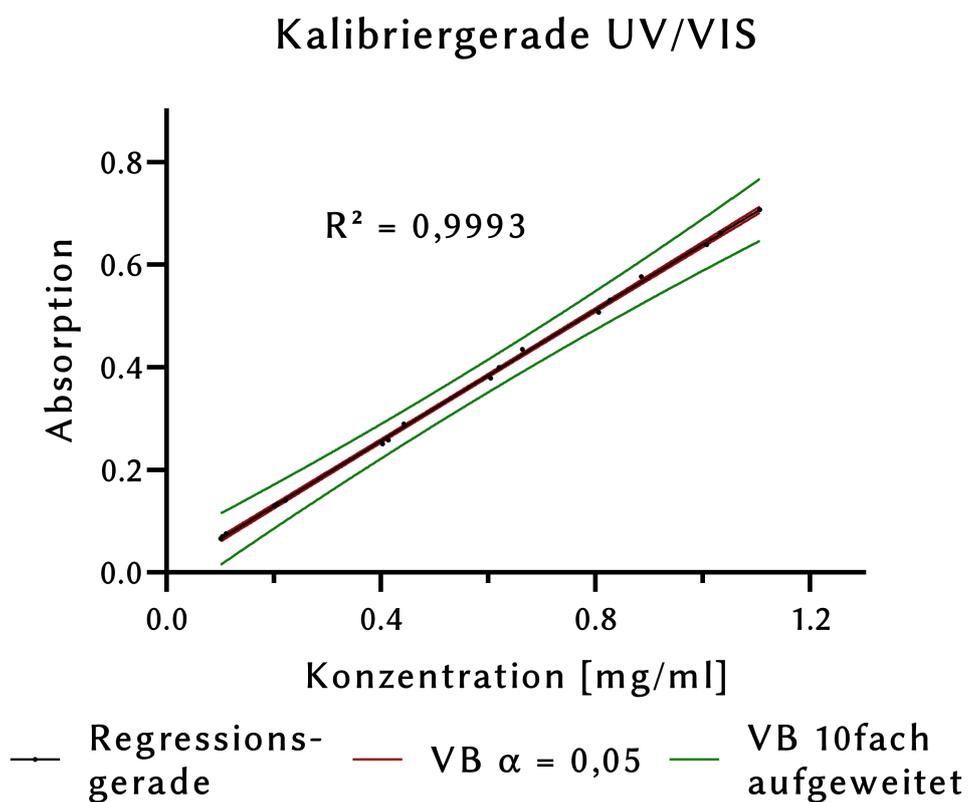


Abbildung D.3: Kalibriergerade der UV/VIS-Analytik

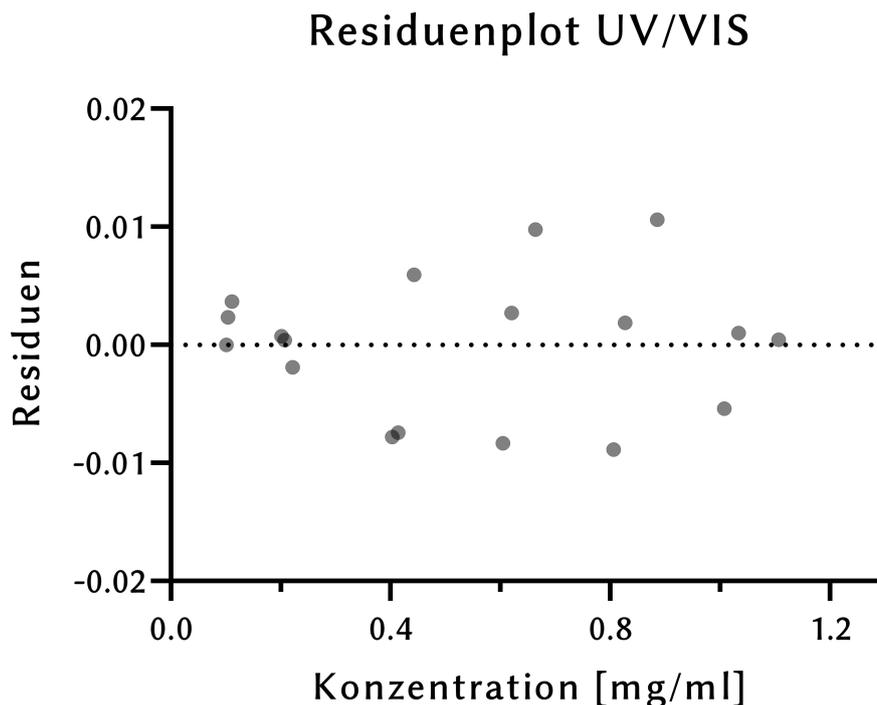


Abbildung D.4: Residuenplot der UV/VIS-Analytik

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze der Methode liegt bei $0,031 \text{ mg mL}^{-1}$. Die Bestimmungsgrenze liegt bei $0,094 \text{ mg mL}^{-1}$.

Systempräzision und Richtigkeit

Die mittlere relative Standardabweichung der Einzelmessungen, welche ein Maß für die Systempräzision ist, liegt bei 0,13 %. Der Mittelwert der prozentualen Wiederfindung, welcher ein Maß für die Richtigkeit der Methode darstellt, liegt bei 99,2 %.

Zusammenfassung Kalibrierung und Validierung der UV/VIS-Analytik

Tabelle D.2 gibt eine Übersicht über alle Kalibrier- und Validierungsdaten der UV/VIS-Analytik:

Tabelle D.2: Übersicht Kalibrier- und Validierungsdaten der UV/VIS-Analytik

Kennzahl	Wert
Range [mg mL ⁻¹]	0,1 - 1
Kalibrierniveaus	6
Wiederholungen	3
Bestimmtheitsmaß	0,9993
rel. Verfahrensstandardabweichung [%]	1,73
Nachweisgrenze [mg mL ⁻¹]	0,031
Bestimmungsgrenze [mg mL ⁻¹]	0,094
mittlere rel. Standardabweichung [%]	0,13
mittlere Wiederfindung [%]	99,2

Anhang E

Firmenverzeichnis

Advantech Co. LTD, 1, 26 Hsiang, Juikuang Road Neihu, District Taipei City, Taiwan

Amarell GmbH & Co. KG, Lindenstraße 43, D-97889 Kreuzwertheim

Autodesk GmbH, Aidenbachstrasse 56, 81379 München

B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Straße 1, D-34212 Melsungen

BANDELIN electronic GmbH, Heinrichstraße 3-4, D-12207 Berlin & Co. KG

Bio-Rad Laboratories GmbH, Kapellenstraße 12, D-85622 Feldkirchen

BioTek Instruments GmbH, Kocherwaldstrasse 34, D-74177 Bad Friedrichshall

Borer Chemie AG, Gewerbestrasse 13, CH-4528 Zuchwil

Carl Roth GmbH & Co. KG, Schoemperlenstr. 1-5, D-76185 Karlsruhe

Carl Zeiss AG, Carl-Zeiss-Straße 22, D-73447 Oberkochen

Chemikalienausgabe Pharmazeutisches Institut, Universität Tübingen, Auf der Morgenstelle 8, D-72076 Tübingen

Croda International, Cowick Hall, Snaith, East Yorkshire, UK-DN14 9AA

Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, D-22339 Hamburg

ERWEKA GmbH, Pittlerstr. 45, D-63225 Langen

Fisher Scientific GmbH, Im Heiligen Feld 17, D-58239 Schwerte

German RepRap GmbH, Kapellenstraße 7, D-85622 Feldkirchen

GraphPad Software, 2365 Northside Dr., Suite 560, San Diego, CA 92108, USA

Greiner Bio-One International GmbH, Bad Haller Str. 32, A-4550 Kremsmünster

Heidolph Instruments GmbH & Co.KG, Ludwigsplatz 8, D-93309 Kelheim

IKA-Werke GmbH & CO. KG, Janke & Kunkel-Str. 10, D-79219 Staufen

Lauda Dr. R. Wobser GmbH & Co. KG, Pfarrstraße 41/43, D-97922 Lauda-Königshofen
Linde GmbH, Seitnerstr. 70, D-82049 Pullach
Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Neumann-Neander-Str. 6-8, D-52355 Düren
Merck KGaA, Frankfurter Straße 250 , D-64293 Darmstadt
Mettler Toledo GmbH, Ockerweg 3, D-35396 Gießen
Micromeritics Germany GmbH, Einsteinstr. 14 D-85716 Unterschleissheim
Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA
neoplas med GmbH, Walther-Rathenau-Str. 49a, D-17489 Greifswald
Pechiney Plastic Packaging, Inc., 8770 West Bryn Mawr Avenue Suite 195 Chicago, IL 60631 United States
Plano GmbH, Ernst-Befort-Strasse 12, D-35578 Wetzlar
Sartorius AG, Otto-Brenner-Str. 20, D-37079 Goettingen
Shimadzu Europa GmbH, Albert-Hahn-Str. 6-10, D-47269 Duisburg
Simplify3D, 11305 Reed Hartman Hwy, Cincinnati, OH 45241, USA
Sony Europe B.V., The Heights, Brooklands, Weybridge, Surrey, UK-KT13 0XW
Thermo Fisher Scientific, Im Steingrund 4-6, D-63303 Dreieich
Veolia Water Technologies Deutschland GmbH, Lückenweg 5, D-29227 Celle
Vivatis Pharma GmbH, Grüner Deich 1-3, D-20097 Hamburg
VWR International GmbH, Hilpertstraße 20a, D-64295 Darmstadt
Westfalen AG, Industrieweg 43, D-48155 Münster
WITec GmbH, Lise-Meitner-Str. 6, D-89081 Ulm
Sigma-Aldrich Corporation, Frankfurter Straße 250, D-64293 Darmstadt