

**WIRKSTOFFBELADUNG PORÖSER ARZNEITRÄGER
MIT HILFE VON
ÜBERKRITISCHEM KOHLENDIOXID**

DISSERTATION

**der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften**

2007

vorgelegt von

RAGNA SAILA MARIA WISCHUMERSKI

Tag der mündlichen Prüfung

29. Oktober 2007

Dekan

Prof. Dr. L. Stresemann

1. Berichterstatter

Prof. Dr. M. A. Wahl

2. Berichterstatter

Prof. Dr. M. Türk

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Martin A. Wahl

am Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen.

Meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin A. Wahl, danke ich für die Möglichkeit, dieses interessante Thema in seinem Arbeitskreis bearbeiten zu können, für die Schaffung optimaler Arbeitsbedingungen und seine ausnahmslose Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Durch die Möglichkeit, an internationalen Kongressen, Exkursionen zu verschiedenen Firmen, Messen und an der Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Technologie teilzunehmen, konnte ich vielfältige fachliche und persönliche Erfahrungen sammeln. Dafür gebührt ihm mein besonderer Dank.

Herrn Prof. Dr. Michael Türk danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens und für die stets angenehme und vertrauensvolle Zusammenarbeit.

Bei Herrn Prof. Stefan Laufer und Herrn Prof. Rolf Daniels möchte ich mich ganz herzlich für die Abnahme meiner Promotionsprüfung bedanken.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Peter Christian Schmidt dafür, dass er mein Interesse für die Pharmazeutische Technologie frühzeitig geweckt und gefördert hat und für seinen großen fachlichen und persönlichen Einsatz am Lehrstuhl.

Frau Marlene Crone möchte ich ganz herzlich für die Durchführung der Beladungsexperimente und für den freundschaftlichen Kontakt danken.

Den „guten Seelen“ des Lehrstuhls, Frau Renate Beer, Frau Martina Brenn, Herrn Roland Walker und Herrn Klaus Weyhing danke ich ganz besonders für ihre ständige Hilfsbereitschaft, ihr persönliches Interesse und ihre Unterstützung bei kleinen und großen Problemen. Sie haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich mich am Lehrstuhl stets zu Hause gefühlt habe.

Herrn Klaus Weyhing danke ich außerdem für die Anfertigung zahlreicher REM-Aufnahmen und seine fachliche Diskussionsbereitschaft.

Herrn Patrick Rother und Herrn Stephan Maurath danke ich für ihre Unterstützung bei den PAT-Messungen.

Stellvertretend für das gesamte Werkstatt-Team danke ich Herrn Geiger und Herrn Scherer für die schnelle und unkomplizierte Anfertigung und Reparatur diverser Apparaturen und Kleinteile.

Bei Frau Söllinger und Herrn Walker von der Chemikalienausgabe möchte ich mich ganz herzlich für ihre unbeschwerte und aufmunternde Art und ihre stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Meinen Kolleginnen und Kollegen, ehemaligen wie derzeitigen, danke ich herzlichst für das angenehme Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen, nicht nur fachlichen Diskussionen.

Bei meinen lieben Freunden, Herrn Martin Maus, Frau Angelika Maus und Frau Stefanie Christian möchte ich mich ganz herzlich für das Teilen schöner Momente und ihre unbedingte Unterstützung und Motivation in allen Lebenslagen bedanken.

Meiner Kollegin und Laborpartnerin Jutta Braun danke ich ganz besonders für ihre Freundschaft und Hilfsbereitschaft in allen – schönen wie schwierigen – Phasen, die wir in den letzten Jahren gemeinsam erlebt durften.

Frau Jutta Braun und Familie Maus möchte ich für das sorgfältige Korrekturlesen des Manuskripts danken.

Herrn Dirk Hoffmann danke ich von ganzem Herzen für seine unerschütterliche Geduld, seinen Zuspruch und seine Unterstützung.

Meinen größten Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen, die mich während meiner gesamten schulischen und akademischen Ausbildung stets liebevoll unterstützt und in meinen Entscheidungen bestärkt haben.

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht bzw. vorgestellt:

Vorträge:

Wischumerski, R.; Türk, M.; Wagner, K. G. und Wahl, M. A

„Abscheidung submikroner Wirkstoffpartikel in feste Arzneiträger mittels der Controlled Particle Deposition Methode (CPD)“

Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, 5. - 8. Oktober 2005, Mainz, ISBN 3-00-016844-3, S. KV T48

Wischumerski, R.; Türk, M.; Wagner, K. G. und Wahl, M. A

„Deposition of submicron drug particles in pre-formed solid carriers by the Controlled Particle Deposition Method (CPD)“

10th European Meeting on Supercritical Fluids, 12. - 14. Dezember, Colmar 2005

Wischumerski, R.; Türk, M.; Wagner, K. G. und Wahl, M. A

„Supercritical Fluid Processes: Loading Monolithic Carriers with Submicron Drug Particles by the Controlled Particle Deposition Method (CPD)“

5th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 27. - 30. März, Genf, 2006

Poster

Wischumerski, R.; Türk, M. und Wahl, M. A

„Loading of Drug into a Monolithic Carrier by the Controlled Particle Deposition Method – a Newly Developed Supercritical Fluid Process“

AAPS Annual Meeting and Exposition, 29. Oktober - 2. November, San Antonio, 2006

Publikationen

Wischumerski, R.; Türk, M. und Wahl, M. A

„Direct Drug Loading into Preformed Porous Solid Dosage Units by the Controlled Particle Deposition (CPD), a New Concept for Improved Dissolution Using SCF-Technology“

zur Veröffentlichung eingereicht

Besondere Hinweise

Die Fehlerbalken in den Abbildungen geben die Standardabweichung des Mittelwerts wieder.

Gesetzlich geschützte Warenzeichen werden ohne besondere Kennzeichnung verwendet.

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d ₅₀	mittlere Partikelgröße
et al.	et alii
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
Hrsg.	Herausgeber
MCC	mikrokristalline Cellulose
m/m	Masse in Masse
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVP	Polyvinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskop
S.	Seite
S _{rel}	relative Standardabweichung
SD	Standardabweichung
T	Teile
UpM	Umdrehungen pro Minute
VB	Vertrauensbereich
V/V	Volumen in Volumen

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1	Schwerlösliche Arzneistoffe	1
1.2	Möglichkeiten zur Verbesserung der Auflösung	2
1.3	Überkritische Fluide in der Arzneiformulierung.....	3
1.3.1	Der überkritische Zustand.....	3
1.3.2	Einsatzgebiete	5
1.3.2.1	Partikeldesign und Mikronisierung unter Einsatz überkritischer Fluide.....	5
1.3.2.2	Imprägnierung unter Einsatz überkritischer Fluide.....	7
1.3.2.3	Anwendungsbeispiele zur Imprägnierung mit überkritischen Fluiden	9
1.4	Die CPD-Methode.....	11
1.4.1	Poröse, monolithische Trägermaterialien zur Imprägnierung	12
1.5	Zielsetzung	14
2	Materialien und Geräte.....	16
2.1	Lösungsmittel und Chemikalien.....	16
2.2	Verbrauchsmaterialien	17
2.3	Geräte	18
2.3.1	Geräte zur allgemeinen Verwendung	18
2.3.2	Datenverarbeitung.....	19
2.3.2.1	Hardware	19
2.3.2.2	Software	19
3	Methoden.....	20
3.1	Beladung poröser Träger mit dem CPD-Prozess	20
3.1.1	Die CPD-Anlage.....	20
3.1.2	Arzneistoffauswahl und Versuchsbedingungen	20
3.1.3	Durchführung der Beladungsversuche	21
3.2	Herstellung poröser Träger.....	22
3.2.1	Pellet-Träger	22
3.2.2	Poröse Tabletten	24
3.3	Charakterisierung poröser Träger.....	25
3.3.1	Dichte- und Porositätsbestimmung.....	25
3.3.2	Bruchfestigkeit.....	26
3.3.3	Zerfallszeit	26

3.3.4	Stabilitätsuntersuchung von Trägern in überkritischem CO ₂ mit Hilfe der Sichtzelle	26
3.3.5	Dynamische Oberflächenspannungsmessung.....	27
3.3.5.1	Dichtebestimmung für die Dynamische Oberflächenspannungsmessung ...	28
3.4	Charakterisierung der Produkte aus dem CPD-Prozess	28
3.4.1	Optische Begutachtung der beladenen Träger.....	28
3.4.2	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM).....	29
3.4.3	Bestimmung des Schmelzpunktes T _S und der Schmelzenthalpie ΔH _S mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC).....	29
3.4.4	Partikelgrößenbestimmung des abgeschiedenen Wirkstoffs durch Laserbeugungsspektroskopie.....	30
3.4.5	Lichtmikroskopische Aufnahmen der Ibuprofenpartikel.....	31
3.4.6	Freisetzungsuntersuchungen.....	31
3.4.6.1	Auflösungskoeffizient aus der Weibullfunktion	33
3.4.7	Berechnung eines Vorhersagewertes für den Gehalt.....	33
3.4.8	Normierung.....	34
3.5	Analytische Methoden.....	35
3.5.1	UV/Vis-Analytik von Ibuprofen.....	35
3.5.2	HPLC-Analytik zur Bestimmung von Ibuprofen	35
3.5.2.1	Methodenvalidierung	36
3.5.2.2	Probenaufbereitung	37
3.5.3	Statistische Datenanalyse.....	37
3.6	Ergebnisse der analytischen Methoden.....	38
3.6.1	UV/Vis-Analytik von Ibuprofen.....	38
3.6.2	HPLC-Analytik zur quantitativen Bestimmung von Ibuprofen	39
3.6.2.1	Methodenvalidierung	39
4	Trägermaterialien zur Beladung im CPD-Prozess	41
4.1	Pellet-Träger.....	41
4.2	Poröse Tabletten aus Avicel.....	44
4.3	Würfelsucker.....	45
5	Das CPD-Verfahren: Entwicklung und Anwendung	47
5.1	Versuchsbedingungen für CPD-Beladungsexperimente.....	47
5.2	Einfluss der Versuchsbedingungen auf die Produkteigenschaften	48

5.2.1	Aussehen der beladenen Träger in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen.....	48
5.2.1.1	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen.....	48
5.2.1.2	Stereomikroskopische Betrachtungen	52
5.2.1.3	Zusammenhang der Kristallisationsphänomene mit der Ibuprofenlöslichkeit in überkritischem Kohlendioxid.....	53
5.2.2	Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs in Abhängigkeit von der Beladungskonzentration	54
5.2.3	Thermisches Verhalten von Ibuprofen in CPD-Produkten.....	58
5.2.4	Ibuprofengehalt in beladenen Trägern.....	60
5.2.4.1	Beladungskapazität der Trägermaterialien.....	60
5.2.4.2	Einfluss der Versuchsbedingungen auf den Ibuprofengehalt.....	62
5.2.5	Effizienz und Steuerbarkeit des Beladungsprozesses – gemessener Gehalt versus Prognose	65
5.2.6	Freisetzung von Ibuprofen aus beladenen Trägern.....	68
5.3	Betrachtung der Abhängigkeiten.....	73
5.4	Erprobung der CPD-Methode an einem zusätzlichen Träger	76
5.4.1	Trägerauswahl.....	76
5.4.2	Auswahl der Versuchsbedingungen	77
5.4.3	Ergebnisse der Erprobung	77
5.4.3.1	Aussehen der beladenen Avicel-Tabletten.....	77
5.4.3.2	Ibuprofengehalt in Avicel-Tabletten und Vergleich mit der Prognose	77
5.4.3.3	Freisetzungsuntersuchung der beladenen Avicel-Tabletten.....	78
5.4.4	Bewertung der Erprobung des CPD-Verfahrens	80
6	Zusammenfassung.....	81
7	Literaturverzeichnis.....	87
8	Anhang	96
8.1	UV-Analytik von Ibuprofen.....	96
8.2	HPLC-Analytik von Ibuprofen, Methodvalidierung	99
8.2.1	Methode 1	99
8.2.2	Methode 2	101
8.3	Firmenverzeichnis	103

1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

1.1 Schwerlösliche Arzneistoffe

Bedingt durch Kostenaspekte bei der Herstellung und Entwicklung sowie die zu erwartende bessere Therapietreue der Patienten ist die orale Gabe nach wie vor der bevorzugte Weg der Arzneimittelanwendung. Damit ein Arzneistoff jedoch auf peroralem Weg zur Wirkung gelangen kann, benötigt er geeignete pharmakokinetische und physikalisch-chemische Eigenschaften. Diese bestehen zum Beispiel neben einer guten Permeation durch physiologische Barrieren in einer ausreichend hohen Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit am Resorptionsort. In der heutigen Zeit werden die weitaus meisten Arzneistoffkandidaten durch High-Throughput-Screening umfangreicher Substanzbibliotheken ermittelt. In diesen Screenings wird in der Regel nicht mit physiologisch-wässrigen Medien gearbeitet, sondern beispielsweise Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel eingesetzt. Die Löslichkeit der Arzneistoffkandidaten in wässrigen Medien wird also in dieser Phase praktisch nicht berücksichtigt. Dadurch gelangen vermehrt Substanzen mit Molekulargewichten über 500 g/mol und Verteilungskoeffizienten ($\log P$) über 5 in die galenische Entwicklung (Lipinski et al., 2001). In der Folge sind ungeeignete pharmakokinetische Eigenschaften in bis zu 40 % der Fälle der Grund dafür, dass Arzneistoffkandidaten nicht weiterentwickelt werden (Prentis et al., 1986). Ist die Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit zu gering, kann dies zum limitierenden Faktor für die Arzneistoffresorption und damit für die Bioverfügbarkeit werden. Das ist typischerweise bei Arzneistoffen der Klasse 2 des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems (BCS, Amidon et al., 1995; FDA Guidance for Industry 2000) der Fall. Hierzu zählt auch das in dieser Arbeit als Modellsubstanz verwendete Ibuprofen (Potthast et al., 2005). Die Substanzen der Klasse 2 nach BCS zeichnen sich durch gute Permeation, jedoch unzureichende Löslichkeit aus. Im Umkehrschluss lässt sich die Bioverfügbarkeit solcher Substanzen häufig erhöhen, wenn es gelingt, die Löslichkeit bzw. Auflösungsgeschwindigkeit zu verbessern. Aus diesem Grund ist die Entwicklung geeigneter Formulierungsstrategien, um neue Arzneistoffkandidaten mit derart ungünstigen Löslichkeitseigenschaften ausreichend bioverfügbar zu machen, von großer Bedeutung.

1.2 Möglichkeiten zur Verbesserung der Auflösung

Aus der Noyes-Whitney-Gleichung, mit der die zeitabhängige Auflösung von Partikeln beschrieben werden kann, leitet sich ab, dass die Auflösungs geschwindigkeit von der für das Solvens zugänglichen Oberfläche der Substanz und vom Konzentrationsgradienten zwischen Sättigungskonzentration und aktuell im Medium vorherrschender Konzentration abhängig ist (Gleichung 1):

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot A}{h} \cdot (c_s - c_t) \quad \text{Gleichung 1}$$

mit dM/dt = Auflösungsgeschwindigkeit

D = Diffusionskoeffizient

A = Oberfläche

h = Dicke der Diffusionsschicht

c_s = Sättigungskonzentration

c_t = Konzentration zum Zeitpunkt t

Somit ergeben sich bei der Formulierung von Arzneistoffen als mögliche Strategien zur Verbesserung der Auflösung die Vergrößerung der benetzbaren Oberfläche sowie die Erhöhung der Sättigungslöslichkeit.

Zur Vergrößerung der benetzbaren Oberfläche bieten sich verschiedene Möglichkeiten an, wie die Oberflächenmodifikation mit geeigneten Polymeren oder Tensiden, die Herstellung fester Dispersionen, fester Lösungen, die Bildung von Komplexen z. B. mit Cyclodextrinen oder die Verkleinerung der Partikelgröße (Leuner und Dressman, 2000; Rasenack und Müller, 2005 a,b,c; Stegemann et al., 2007). Bei festen Dispersionen und Lösungen kann die physikalisch-chemische Stabilität problematisch sein (Serajuddin, 1999; Maus, 2007), während bei der Komplexbildung mit Cyclodextrinen deren Kapazität begrenzt ist. Zudem ist bei der Herstellung bei beiden Verfahren häufig der Einsatz organischer Lösungsmittel oder - im Falle fester Dispersionen und Lösungen, die Verarbeitung bei hohen Temperaturen notwendig.

So ist die Partikelverkleinerung als am weitesten verbreitete Strategie zur Vergrößerung der Oberfläche anzusehen, da sie am flexibelsten einsetzbar ist. Hinsichtlich der Erhöhung der Sättigungslöslichkeit stellt die Partikelverkleinerung ebenfalls eine Angriffsmöglichkeit dar. Um eine signifikante Erhöhung der Sättigungslöslichkeit zu erreichen, müssen jedoch Partikelgrößen $< 1-2 \mu\text{m}$ erreicht werden (Müller et al., 1999a,b). Die Herstellung solcher kleiner Partikel kann auf dem konventionellen Weg durch mechanische Zerkleinerung wie

Nassmahlung oder Hochdruckhomogenisation einer Arzneistoffsuspension oder durch kontrollierte Kristallisation erfolgen. Zu den Nachteilen dieser Methoden zählen unter anderem die Bildung von Abbauprodukten oder die Entstehung amorpher Bereiche aufgrund des hohen Energieeintrags bei der mechanischen Zerkleinerung (Rasenack und Müller, 2005a,b,c). Zudem kann durch starke Vergrößerung der Oberfläche die Benetzbarkeit und damit das Auflösungsverhalten der Substanzen verschlechtert werden (Loth und Schäfer, 1985).

1.3 Überkritische Fluide in der Arzneiformulierung

Die Nachteile der im vorangegangenen Abschnitt dargestellten konventionellen Techniken zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit bzw. Löslichkeit machen es erforderlich, alternative Methoden zu erforschen. Überkritische Fluide – Substanzen deren Druck und Temperatur oberhalb ihres kritischen Punkts liegen – bieten aufgrund ihrer außergewöhnlichen Eigenschaften die Möglichkeit zur Entwicklung neuartiger Technologien, mit deren Hilfe die genannten Probleme teilweise umgangen werden können.

1.3.1 Der überkritische Zustand

Der überkritische Zustand einer Substanz liegt im Phasendiagramm jenseits des kritischen Punkts am Ende der Dampfdruckkurve (Abbildung 1.1). Dieser ist durch den kritischen Druck p_c [MPa] und die kritische Temperatur T_c [°C] definiert. Beim Überschreiten des kritischen Punkts, was durch Erwärmung bei überkritischem Druck oder durch Kompression bei überkritischer Temperatur geschehen kann, kommt es zum Verschwinden der Phasengrenze zwischen flüssiger Phase und Gasphase.

Überkritische Fluide besitzen durch ihre niedrige Viskosität ein hohes Diffusionsvermögen ähnlich dem von Gasen, während sie flüssigkeitsähnliche Dichten aufweisen (Tabelle 1.1, beispielhaft für Kohlendioxid), was ihnen die Fähigkeit zu erheblichem Stofftransport verleiht (Hannay und Hogarth, 1879). Dabei ist das Lösungsvermögen überkritischer Fluide sowohl vom Druck als auch von der Temperatur abhängig, so dass diese Parameter dazu genutzt werden können, die für die jeweilige Problemstellung geeigneten Bedingungen zu wählen (Gupta und Shim, 2007; Günther, 2005). Daneben besteht ein großer Vorteil der Anwendung überkritischer Fluide darin, dass sie sich durch Druckabsenkung wieder in den gasförmigen Zustand versetzen lassen und somit leicht und zumeist rückstandsfrei aus dem Produkt entfernt werden können.

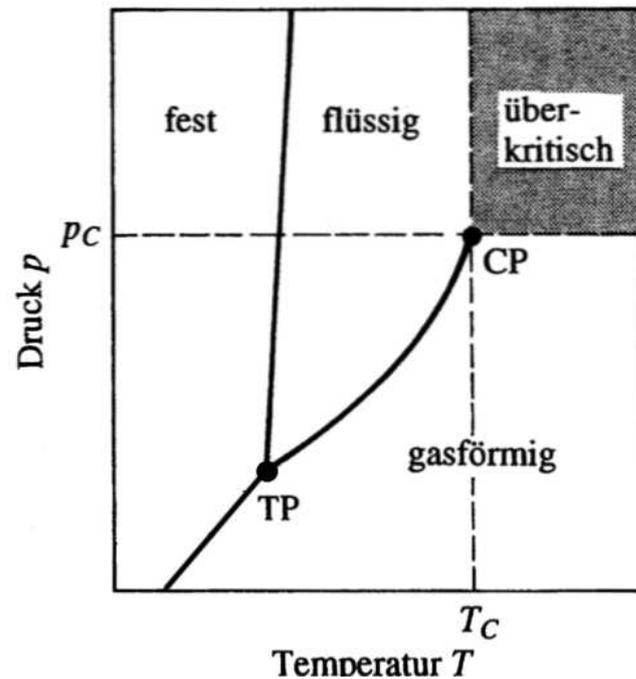


Abbildung 1.1: p - T -Zustandsdiagramm eines Reinstoffs (TP = Tripelpunkt, CP = Kritischer Punkt, T_C = kritische Temperatur, p_C = kritischer Druck) (Grassmann und Widmer, 1974)

Überkritisches Kohlendioxid

Kohlendioxid ist aufgrund seiner günstigen Eigenschaften das bevorzugt verwendete überkritische Fluid (Reverchon und Adami, 2006). Es ist rückstandsfrei wieder entferbar und weder brennbar noch giftig, was es zu einem sicheren und umweltfreundlichen Lösungsmittel macht. Kohlendioxid bietet durch seinen niedrigen kritischen Punkt (Tabelle 1.1) die Möglichkeit zur Verarbeitung von Substanzen bei moderaten und apparativ gut beherrschbaren Bedingungen. Diese Umstände machen überkritisches CO_2 insbesondere für Pharmazeutika und temperaturempfindliche Substanzen interessant, da nicht mit der Bildung von Abbauprodukten durch hohen Energieeintrag zu rechnen ist und keinerlei Lösungsmittelrückstände in den Produkten verbleiben.

Kohlendioxid ist hinsichtlich seiner Lösungsmiteleigenschaften in der Gruppe der unpolaren, aprotischen Lösungsmittel einzuordnen. Es ist ein verhältnismäßig schwaches Lösungsmittel, was den Einsatz von reinem CO_2 einschränkt. Seine Dielektrizitätskonstante ϵ , die ein Maß für die Polarität eines Lösungsmittels ist, hängt von Druck und Temperatur ab und liegt im Bereich von ca. 1,1 - 1,6 (Moriyoshi et al. 1992). Als Faustregel gilt, dass eine Substanz, die sich in n -Hexan löst ($\epsilon = 1,9$; Sen et al., 1990), sich auch in überkritischem CO_2 lösen wird (Subramaniam et al. 1997). Damit ist Kohlendioxid ein sehr lipophiles Lösungsmittel, sein Lösungsvermögen für polare Substanzen lässt sich jedoch gegebenenfalls durch den Zusatz geringer Mengen geeigneter Cosolventien wie Ethanol verbessern (Günther, 2005).

Tabelle 1.1 Physikalische Daten von Kohlendioxid

Summenformel	CO ₂
T _C (°C)	31
p _C (MPa)	7,38
Dynamische Viskosität (Pa·s) ¹ (überkritisch)	8,7 x 10 ⁻⁵
Dichte (kg/m ³) ¹ (überkritisch)	879,6
Dynamische Viskosität (Pa·s) ² (gasförmig)	1,49 x 10 ⁻⁵
Dichte (kg/m ³) ² (gasförmig)	1,78

¹40 °C, 25 MPa;

²25 °C, 0,1 MPa (NIST Standard Reference Database 69, June 2005 Release: NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov>))

1.3.2 Einsatzgebiete

Aufgrund ihrer Eigenschaften werden überkritische Fluide zum Beispiel als Lösungsmittel zur Reinigung feinsten Bauteile eingesetzt. Darüber hinaus finden überkritische Fluide, zum Teil unter Einsatz von Cosolventien, Anwendung bei der selektiven Extraktion oder Fraktionierung in der Nahrungsmittelindustrie oder bei Phytopharmaka (Henry und Yonker; 2006; Kaiser et al., 2001; Römpf, 2003; Günther, 2005). Als eines der ältesten Beispiele einer industriellen Anwendung einer selektiven Extraktion mit Kohlendioxid ist hier die Entcoffeinierung von Kaffee zu nennen (Zosel, 1970), die seit den 1980er Jahren breite Anwendung findet. Dazu kamen in den letzten Jahren chromatographische Anwendungen sowie die Verwendung als Medium für chemische Reaktionen (Perrut, 2003). Weiterhin gewinnt die Forschung im Bereich des Partikeldesigns bzw. der Mikronisierung sowie der Imprägnierung zunehmend an Bedeutung (Perrut, 2003). Hierbei liegen die Schwerpunkte auf Technologien zur Verbesserung der Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit sowie zur Herstellung von Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung.

1.3.2.1 Partikeldesign und Mikronisierung unter Einsatz überkritischer Fluide

Beim Partikeldesign mit Hilfe überkritischer Fluide sind prinzipiell die beiden im Folgenden dargestellten Methoden möglich: das überkritische Fluid kann zum einen als Lösungsmittel und zum anderen als Nichtlösungsmittel für die zu mikronisierende Substanz fungieren. Produkte aus solchen Prozessen sind beispielsweise Mikro- oder Nanopartikel aus der reinen Substanz oder Mikrosphären bzw. Mikrokapseln, in denen zusätzlich Polymere oder andere Hilfsstoffe enthalten sein können.

Überkritisches Fluid als Lösungsmittel

Beim RESS-Verfahren (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) wird zur Mikronisierung die überkritische Lösung eines Stoffes oder Stoffgemisches durch eine Kapillardüse hindurch auf Atmosphärendruck entspannt. Durch den schlagartigen Abfall der Dichte und damit des Lösungsvermögens des Fluids kommt es zum Ausfallen von Mikro- oder Nanopartikeln. Um Partikelwachstum und Aggregation in der Expansionskammer zu verhindern, kann im abgewandelten Verfahren RESOLV (Rapid Expansion of a Supercritical Solution into a Liquid Solvent) die Entspannung der überkritischen Lösung in eine mit Stabilisatoren versetzte Flüssigkeit erfolgen, wodurch Nanosuspensionen erhalten werden (Pathak et al., 2004). Voraussetzung ist eine ausreichende Löslichkeit der jeweiligen Substanzen im überkritischen Fluid, was die Einsatzmöglichkeiten dieser Techniken einschränkt. Am Beispiel des schwerlöslichen Arzneistoffs Griseofulvin konnte erfolgreich eine verbesserte Auflösung der durch das RESS-Verfahren gewonnenen Nanopartikel gegenüber mikronisiertem Material gezeigt werden (Türk et al., 2002).

Überkritisches Fluid als Nichtlösungsmittel

Prozesse, die mit überkritischen Fluiden als Nichtlösungsmittel arbeiten sind variabler einsetzbar, benötigen jedoch organische Lösungsmittel, in denen die zu mikronisierende Substanz zunächst gelöst werden muss. Grundkonzept hierfür ist die Methode GAS (Gas Anti-Solvent) bzw. SAS (Supercritical Anti-Solvent).

Prinzipiell wird hierbei ein überkritisches Fluid mit einer organischen Lösung der zu mikronisierenden Substanz gemischt, dabei löst sich das organische Lösungsmittel im überkritischen Fluid. Durch die so verursachte Expansion des flüssigen Lösungsmittels sinkt dessen Lösungsvermögen und die vormals gelöste Substanz kristallisiert aus. Es gibt einige Weiterentwicklungen dieses Grundprinzips, die sich darin unterscheiden, auf welchem Weg die organische Lösung mit dem überkritischen Fluid in Kontakt gebracht wird: Beim ursprünglichen GAS oder SAS-Verfahren wird die organische Lösung eines zu mikronisierenden Stoffes in einem Reaktor vorgelegt und es wird ein überkritisches Fluid bis zum Erreichen des gewünschten Drucks eingeleitet, dadurch kommt es zur Ausfällung der Substanz. Beim ASES-Verfahren (Aerosol Spray Extraction System) wird die organische Lösung einer Substanz durch eine Kapillardüse in einen von überkritischem Fluid durchströmten Behälter gesprüht. Nachdem die gewünschte Substanzmenge hergestellt ist, wird das entstandene Pulver noch für gewisse Zeit mit überkritischem Fluid durchspült, um Lösungsmittelreste zu entfernen. Steckel und Müller (1998) konnten mit dieser Methode

Lecithin-beschichtete Fluticason-Propionat Mikropartikel einer Größe von 1,7 µm gewinnen. Eine Abwandlung stellt das SEDS-Verfahren (Enhanced Dispersion by Supercritical Fluids) dar. Hierbei wird die organische Lösung eines oder mehrerer Stoffe gemeinsam mit dem überkritischen Fluid durch eine Zweistoffdüse geleitet. Infolge der intensiven Durchmischung von Lösung und Fluid können sehr feine Partikel generiert werden. Schiavone et al. stellten 2004 auf diese Weise Budesonid-Partikel mit Durchmessern um 1-2 µm zur inhalativen Anwendung her. Weiterführende Übersichten über die verschiedenen Techniken geben Jung und Perrut (2001), Perrut et al. (2005), Reverchon und Adami (2006), sowie Tandy et al. (2007).

1.3.2.2 Imprägnierung unter Einsatz überkritischer Fluide

Die in Abschnitt 1.2 und 1.3.2.1 genannten Techniken zur Partikelverkleinerung ergeben pulverförmige Produkte, in manchen Fällen auch Suspensionen, die noch in die eigentliche Arzneiform überführt werden müssen. Dazu können Trocknungs- bzw. Waschschriffe nötig sein, um zunächst das mikronisierte Pulver zu gewinnen. Aus diesem Pulver kann schließlich durch Mischen, Tablettieren und ähnliche Prozessschritte die feste Arzneiform generiert werden. Problematisch ist hierbei, dass durch Mikronisierung gewonnene Pulver unabhängig von der Art ihrer Herstellung ungünstige Eigenschaften aufweisen können. Dazu gehören Kohäsivität, schlechte Fließfähigkeit, unzureichendes Mischverhalten und schlechte Benetzbarkeit. Diese Eigenschaften erschweren zum einen die Formulierung und können zum anderen auch die Auflösung behindern (Loth und Schäfer, 1985; Rasenack und Müller, 2005a,b,c; Perrut et al., 2005).

Bei der Herstellung pulverförmiger Produkte aus überkritischen Fluiden kommen noch weitere prozessbedingte Schwierigkeiten hinzu. So kann es bereits bei der Herstellung in der Expansionskammer zu Aggregation und Partikelwachstum kommen. Auch die Gewinnung der präzipitierten Partikel gestaltet sich schwierig. Üblicherweise werden die Partikel auf einem feinen Filter abgeschieden. Durch die dort auftretende Druckdifferenz kommt es zu einer Komprimierung des abgeschiedenen Pulverbetts, was ebenfalls zum Wachstum und zur Aggregation der Partikel führt (Subramaniam et al., 1997). Dadurch geht die ursprüngliche Partikelmorphologie verloren.

Es stellt sich die Frage, wie man diese Schwierigkeiten umgehen kann, die mit der Gewinnung und der Weiterverarbeitung mikronisierter Pulver einhergehen und trotzdem die positiven Eigenschaften überkritischer Fluide nutzbringend einsetzt. Die Imprägnierung oder Beladung einer aus (inertem) Hilfsstoff vorgefertigter Arzneiform mit Wirkstoff aus

überkritischer Lösung heraus wäre diesbezüglich vorteilhaft. Auf diese Weise könnten einige Nachteile sowohl der konventionellen Verfahren (siehe 1.2) als auch der Verfahren zum Partikeldesign unter Einsatz überkritischer Fluide (siehe 1.3.2.1) eliminiert werden. Bei der Imprägnierung entfällt der kritische Prozessschritt der Partikelgewinnung. Weiterhin ist Mischen, Granulieren und Tablettieren des feinpartikulären Wirkstoffs nicht nötig. Somit sollte es möglich sein, die Morphologie der entstehenden Partikel innerhalb der Matrix zu konservieren. Die Imprägnierung mit Hilfe überkritischer Fluide macht die Beladung von großen Arzneiträgern oder von Materialien mit sehr kleinen Poren überhaupt erst effektiv möglich, da die Fluide durch ihr hohes Diffusionsvermögen in der Lage sind, auch solche Materialien in angemessenen Zeiträumen vollständig zu durchdringen.

Bei der Imprägnierung mittels überkritischer Fluide können zwei Fälle unterschieden werden:

1. Die Abscheidung einer Substanz, die im überkritischen Fluid löslich ist, jedoch nur geringe oder keine Affinität zur zu imprägnierenden Polymermatrix oder porösen Matrix hat. Hierbei wird die Substanz durch Rekristallisation, welche bei der Druckentlastung eintritt, in der Matrix abgeschieden.
2. Die Einarbeitung einer Substanz, die eine Affinität zum Matrixmaterial aufweist oder sich in diesem löst. Die betreffende Substanz kann so molekulardispers in die Matrix eingebracht werden.

Beide Fälle besitzen im Vergleich zu konventionellen technologischen Verfahren, die ansonsten zur Herstellung wirkstoffhaltiger Matrices eingesetzt werden, verschiedene Vorteile. Organische Lösungsmittel, die sonst zur Imprägnierung Verwendung finden, werden nicht benötigt. Es entstehen also keine Entsorgungsprobleme durch anfallende Lösungsmittelabfälle, außerdem weisen die imprägnierten Produkte keinerlei toxikologisch bedenkliche Lösungsmittelrückstände auf. Auf den Einsatz hoher Temperaturen, wie sie zum Beispiel bei der Schmelzextrusion häufig nötig sind, kann verzichtet werden. Somit können sowohl thermolabile Hilfsstoffe als auch Wirkstoffe schonend verarbeitet werden. Beim Einsatz konventioneller Techniken zur Verarbeitung von Polymeren kann zudem nur selten auf die Verwendung von Weichmachern verzichtet werden. Diese werden benötigt, um der Polymermasse eine ausreichende plastische Verformbarkeit bei der gewählten Verarbeitungstemperatur zu verleihen. Hier bietet Kohlendioxid den Vorzug, dass es selbst als temporärer Weichmacher wirken kann, indem es sich im Polymer löst und dessen Glasübergangstemperatur erniedrigt. Nach der Entfernung des Kohlendioxids liegt das Polymer ohne Weichmacher wieder in seinem ursprünglichen Zustand vor (Berens et al.

1992, Kikic und Vecchione 2003).

1.3.2.3 Anwendungsbeispiele zur Imprägnierung mit überkritischen Fluiden

Für die Imprägnierung von Rohstoffen oder Zwischenprodukten sind in der wissenschaftlichen Literatur sowie in Patenten einige Beispiele zu finden, die einen weiten Anwendungsbereich abdecken. Die hier aufgeführten Anwendungen aus dem industriellen und pharmazeutischen Bereich stellen dabei nur eine Auswahl dar.

Industrielle Anwendungen:

Die Herstellung von Verbundmaterialien aus Holz und Polymeren wird in einem Patent von Sunol (1991) beschrieben. Bei diesem Verfahren wird Holz mit der überkritischen Lösung eines Polymers oder der entsprechenden Monomere behandelt. Nach erfolgter Imprägnierung und gegebenenfalls Polymerisierung weist das auf diese Weise behandelte Holz verbesserte mechanische Eigenschaften und eine erhöhte Beständigkeit auf. Der Einsatz überkritischer Fluide bietet bei dieser Methode gegenüber konventionellen Verfahren mit organischen Lösungsmitteln den Vorteil gleichmäßiger und vollständiger Durchdringung des Materials bei verkürzten Prozesszeiten. Kommerzielle, auf dieser Technik basierende Produkte sind derzeit noch nicht im Handel zu finden.

Lipophile Textilfasern, wie beispielsweise Polyester oder Polyamid lassen sich in nahekritischer oder überkritischer Lösung mit Substanzen wie Aufhellern oder Farbstoffen behandeln. Im von Hendrix et al. (2001) patentierten Verfahren kommt ein zweistufiger Prozess zum Einsatz, in dem im ersten Schritt die Lösung oder Suspension der aufzubringenden Substanz in CO₂ generiert wird. Diese wird dann im zweiten Schritt mit den Textilien in Kontakt gebracht. Durch den Einsatz überkritischer Fluide kann die anfallende Abwassermenge deutlich reduziert werden. Die Autoren machen in der Patentschrift keine Aussagen darüber, in welcher Art und Weise die Substanzen mit den Fasern interagieren und ob es sich um eine echte Imprägnierung der Faser oder um die Generierung eines Überzuges handelt.

Mittels überkritischer Fluide lassen sich poröse Schleifkörper mit Additiven wie beispielsweise Wachsen oder langkettigen Kohlenwasserstoffen versehen (Vecchiarelli et al., 2005). Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit, auch solche Schleifkörper, die bei ihrer Herstellung starker Hitze ausgesetzt werden, nachträglich mit Substanzen zu versehen, die ihre Schleifeigenschaften verbessern.

Pharmazeutische Anwendungen:

Aus Piroxicam und β -Cyclodextrin konnte unter Einsatz von überkritischem Kohlendioxid eine Einschlussverbindung hergestellt werden (Van Hees et al., 1999). Dazu behandelten die Autoren eine physikalische Mischung der beiden Substanzen bei verschiedenen Drücken und Temperaturen mit Kohlendioxid. Es gelang ihnen, Einschussraten bis zu 94 % zu erreichen.

Die Imprägnierung von porösen Adsorbentien wie dem Silikat Florisil oder dem Polystyren-Divinylbenzen-Copolymer Amberlite mit Salicylsäure wurde 2001 von Domingo et al. anhand chemometrischer Methoden charakterisiert. Sie erreichten dabei je nach Versuchsbedingungen beispielsweise eine Adsorption von bis zu 16 % (m/m) Salicylsäure an Florisil.

Mit der Imprägnierung von Polymeren wie quervernetztem Polyvinylpyrrolidon, Croscarmellose, Stärkederivaten wie Natriumstärkeglycolat oder auch Cyclodextrinen befasst sich ein Patent der Firma Eurand Pharmaceuticals (2003). Der Imprägnierung geht hier ein Vorbehandlungsschritt mit reinem überkritischem Kohlendioxid voraus. Die Imprägnierung von Nimesulid bzw. Ibuprofen in quervernetztes Polyvinylpyrrolidon wird dargestellt, wobei durch den Vorbehandlungsschritt mit reinem CO₂ nach Aussage der Autoren eine effektivere Beladung und beschleunigte Freisetzung erzielt werden kann.

Zur Verbesserung der Freisetzung werden Siliciumdioxid-Aerogele mit den schwerlöslichen Arzneistoffen Griseofulvin bzw. Ketoprofen beladen (Smirnova et al., 2004). Dabei konnte ein Arzneistoffgehalt im Aerogel von bis zu 4,5 % (m/m) für Griseofulvin und 30 % (m/m) für Ketoprofen erreicht werden. Die Produkte zeigen im Vergleich mit dem Ausgangsmaterial eine erheblich beschleunigte Freisetzung.

Durch Behandlung des natürlichen Polymers Chitosan mit Indometacin unter Einsatz von überkritischem Kohlendioxid entsteht eine imprägnierte Matrix, welche Indometacin in amorphem Zustand enthält (Gong et al., 2005). Das Produkt zeigt initial eine langsamere Freisetzung als die physikalische Mischung aus Indometacin und Chitosan. Die Löslichkeit nach 24 Stunden ist jedoch bei dem aus überkritischer Lösung imprägnierten Material besser. Die Autoren schreiben hierbei die zunächst langsamere Freisetzung dem Auftreten von Matrixeffekten zu.

Das Verfahren der „Controlled Particle Deposition“ (CPD) wurde 2007 zur Herstellung einer β -Cyclodextrin-Einschlussverbindung vorgestellt (Türk et al.). Dabei nutzen die Autoren das Massentransportverhalten von überkritischem Kohlendioxid aus, um β -Cyclodextrin in festem Aggregatzustand ohne weitere Zusätze mit Ibuprofen zu komplexieren. Das Produkt weist

eine Einschussrate von 88 % und eine gegenüber der physikalischen Mischung von β -Cyclodextrin und Ibuprofen beschleunigte Freisetzung auf.

1.4 Die CPD-Methode

Trotz der Vielfalt der im vorangegangenen Abschnitt vorgestellten Methoden wird die Strategie, einen aus Hilfsstoffen vorgefertigten Produktrohling mittels überkritischer Fluide mit Additiven oder Arzneistoffen zu versehen, im pharmazeutisch-medizinischen Bereich nur wenig verfolgt. In einem Patent aus dem Jahr 2004 beschreibt Kierkegaard die Imprägnierung von Produkten wie Kathetern, Kontaktlinsen, Transdermalen Therapeutischen Systemen oder Implantaten aus verschiedenen Polymeren mit Wirkstoffen unter Einsatz von überkritischem Kohlendioxid als Lösungsmittel. Wie in den vorangegangenen Beispielen tritt auch hier im Gegensatz zu konventionellen Herstellmethoden keine thermische oder mechanische Belastung des eingearbeiteten Wirkstoffs auf und die Produkte sind direkt nach der Beladung frei von Lösungsmittelrückständen.

Einen vergleichbaren Ansatz verfolgt das in der vorliegenden Arbeit zum Einsatz kommende Verfahren der „Controlled Particle Deposition“ (CPD) (Türk et al. 2007). Mit Hilfe dieses Verfahrens kann ein poröses Trägermaterial mit Wirkstoff beladen werden. Am Beispiel von β -Cyclodextrin-Pulver wurde dies, wie im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, bereits erfolgreich gezeigt (Türk et al., 2007; Hussein et al., 2007). Es sollte aber ebenso möglich sein, den zu beladenden Träger in Tablettenform einzusetzen. Auf diese Weise könnte eine poröse, mit Wirkstoff beladene Tablette gewonnen werden, die ohne weitere Prozessschritte zur Anwendung bereit ist. Wie bei den zuvor genannten Verfahren kommt auch hier überkritisches Kohlendioxid als Beladungsvehikel zum Einsatz. Dank seiner geringen Viskosität (1.3.1) durchdringt es das im überkritischen Kohlendioxid unlösliche, poröse Trägermaterial und transportiert dadurch die im überkritischen Fluid in Lösung befindliche Beladungssubstanz in die Hohlräume des porösen Trägers. (Abbildung 1.2 Nr. 2 und 3). Das überkritische Fluid wird schnell und rückstandsfrei durch Druckabsenkung aus dem Produkt entfernt. Dabei geht es wieder in den gasförmigen Zustand über und verliert seine Lösungsmiteleigenschaften. Die bis dahin gelöst vorliegende Beladungssubstanz wird durch die rasche Expansion des Kohlendioxids in den Hohlräumen des Trägermaterials abgeschieden (Abbildung 1.2 Nr. 4).

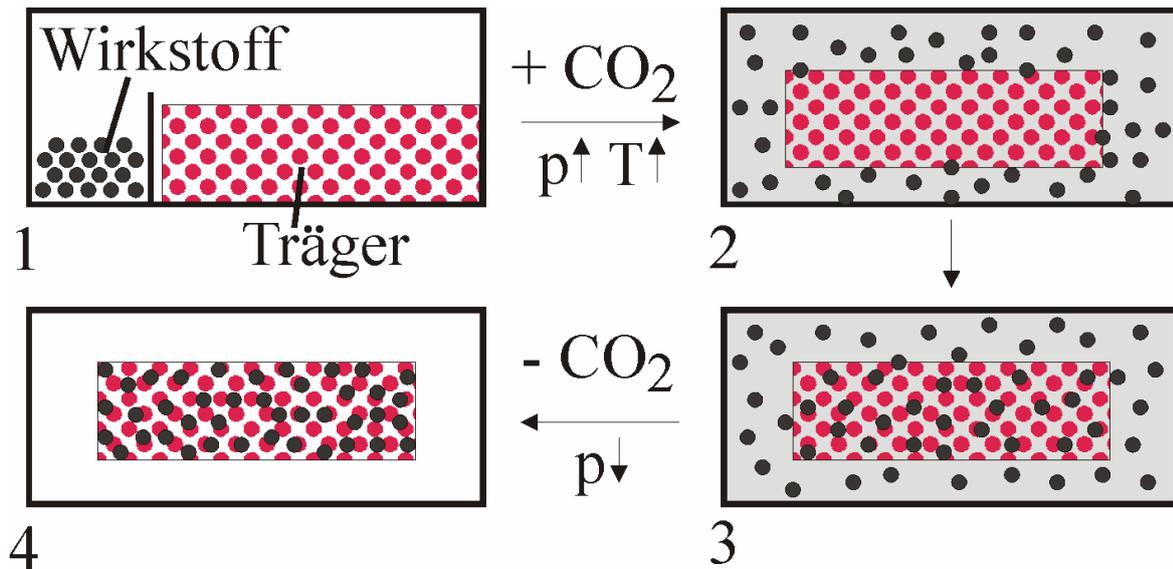


Abbildung 1.2: CPD-Methode, Schema zur Beladung poröser Träger;
Erläuterungen im Text

1.4.1 Poröse, monolithische Trägermaterialien zur Imprägnierung

Für die Anwendung des vorgestellten CPD-Verfahrens (1.4) werden geeignete, imprägnierbare Trägermaterialien benötigt. Diese sollen in Tablettenform vorliegen und sich durch eine hohe und gleichförmige Porosität auszeichnen. Die Herstellung dieser Tabletten sollte nicht aufwändig sein und sich mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen bewerkstelligen lassen. Weiterhin ist es für die problemlose Handhabung der Tabletten vor und nach der Beladung wichtig, dass sie trotz der hohen Porosität eine ausreichende mechanische Stabilität aufweisen und nicht feuchtigkeitsempfindlich sind.

Für die Herstellung poröser und schnell löslicher oder schnell zerfallender Arzneiträgersysteme gibt es vielfältige Ansätze. So können poröse, schnell lösliche Tabletten durch die Gefriertrocknung von Lösungen hergestellt werden. Das ist beispielsweise der Fall für die Zydis-Technologie, mit der sehr schnell lösliche Arzneiwafer gewonnen werden können. Ein in Deutschland im Handel befindliches Präparat, das diese Technologie beinhaltet, ist „Zofran Zydis Schmelztabletten“ mit dem Wirkstoff Ondansetron. Ebenso porös und schnell zerfallend sind sogenannte „moulded tablets“. Diese Technik entspricht der in Nordamerika seit langem bei homöopathischen Zubereitungen verbreiteten Herstellung von Tabletten aus Triturationen (z.B. Hyland's Teething Tablets) bzw. der rezepturmäßigen Herstellung von Tabletten aus Lactose-Wirkstoff-Mischungen in Apotheken. Die Herstellung erfolgt indem eine Pulvermischung mit Wasser oder Wasser/Alkohol-Gemischen zu einer zähen Paste angeteigt wird. Diese wird auf speziellen Geräten zu Tabletten geformt und

anschließend getrocknet. Die Produkte aus beiden Verfahren zeichnen sich zwar durch sehr schnellen Zerfall aus, sie sind jedoch teilweise feuchtigkeitsempfindlich und mechanisch nur wenig stabil. Eine Übersicht über weitere Verfahren zur Herstellung schnell löslicher Arzneiformen (FDDS – fast dissolving drug delivery) findet sich bei Biradar et al. (2006).

Eine Möglichkeit, mit einfachen Mitteln eine möglichst konstante und reproduzierbare Porosität der Träger zu erreichen, ist die Herstellung von Tabletten, die einen Porenbildner enthalten. In einem Patent der Firma Pfizer aus dem Jahr 1993 wird die Herstellung einer porösen Tablette unter Einsatz von Menthol als Porenbildner beschrieben. Dazu wird eine Mischung aus Menthol mit weiteren Hilfsstoffen und dem entsprechenden Wirkstoff hergestellt. Diese Mischung wird auf die Schmelztemperatur von Menthol erwärmt, anschließend erfolgt die schnelle Abkühlung der Mischung in einer Gussform, wodurch das Menthol amorph erstarrt. Durch anschließendes Erwärmen im Vakuum wird das Menthol aus dem Formling entfernt und es entsteht eine hochporöse Tablette, die in Kontakt mit Wasser sehr schnell zerfällt.

Die Verwendung von Urethan als Porenbildner wird in einem Patent von Boehringer Mannheim (1974) zur Herstellung schnell löslicher Reagenztabletten beschrieben. Dazu werden Hilfsstoffe wie Natriumchlorid oder Glucose mit flüchtigen Substanzen wie Urethan oder Ammoniumhydrogencarbonat gemischt und auf konventionellen Tablettenpressen zu sehr harten Tabletten verpresst. Durch Absublimieren der flüchtigen Substanzen im Vakuum werden schnell zerfallende Tabletten ausreichender Festigkeit erhalten. Eine ähnliche Strategie verfolgen Sparks et al. in ihrem Patent (2002). Jedoch verwenden sie eine Mischung aus vier Hilfsstoffen und einem Porenbildner in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen: mikrokristalline Cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Mannitol, Sorbitol und Ammoniumcarbonat. Diese Mischungen werden ebenfalls auf konventionellen Tablettenmaschinen zu harten Tabletten verpresst und das Ammoniumcarbonat durch anschließendes Absublimieren aus den Tabletten entfernt. Auch mit diesem Verfahren werden ausreichend stabile Tabletten erhalten, die in weniger als einer Minute zerfallen.

Wasser als Porenbildner benutzen Szepes et al. (2006). Eine wässrige Suspension aus Stärke, wasserlöslichen Hilffstoffen wie Citronensäure oder Saccharose und dem Modellwirkstoff Theophyllin wird in einem Gefriergussverfahren zu porösen Matrices verarbeitet. Die Entfernung des gefrorenen Wassers erfolgt durch Gefriertrocknung, wodurch Matrices einer Porosität von bis zu 46 % erhalten werden. Diese zeichnen sich durch geringe mechanische Festigkeit und beschleunigte Freisetzung aus.

1.5 Zielsetzung

Eine ausreichende Löslichkeit bzw. Auflösungsgeschwindigkeit am Resorptionsort ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass Arzneistoffe bei oraler Applikation eine pharmakologische Aktivität zeigen können. Um auch bei schwerlöslichen Substanzen ausreichende Löslichkeitseigenschaften zu erreichen, sind geeignete Formulierungsstrategien anzuwenden. Dabei stellt die Partikelgrößenverkleinerung des Arzneistoffs immer noch die bevorzugte und am weitesten verbreitete Strategie dar (Stegemann et al., 2007). Konventionelle Techniken zur Partikelverkleinerung wie Mahlung oder kontrollierte Kristallisation gehen jedoch häufig mit mechanischer oder thermischer Belastung für die Substanzen oder dem Einsatz toxischer Lösungsmittel einher.

Verfahren zur Partikelerzeugung unter Einsatz überkritischer Fluide wie beispielsweise das RESS-Verfahren (Rapid Expansion of Supercritical Solutions) können hier umweltfreundliche und produktschonende Alternativen bieten und sind daher von großem Interesse. Überkritisches Kohlendioxid wird aufgrund seiner günstigen Eigenschaften bevorzugt eingesetzt, da es preiswert und ungiftig ist und einen niedrigen kritischen Punkt aufweist, was leicht realisierbare und moderate Prozessbedingungen ermöglicht. Die bisher entwickelten Verfahren unter Einsatz überkritischer Fluide weisen jedoch neben ihren Vorteilen auch einige kritische Prozessschritte auf dem Weg zur Arzneiform auf. Diese Prozessschritte bestehen im Wesentlichen in der Gewinnung, der Handhabung und der adäquaten Formulierung der feinpartikulären Pulver. Während der genannten Schritte kommt es häufig zum Verlust der ursprünglichen Partikelmorphologie durch Partikelwachstum und -aggregation, was sich negativ auf die Auflösungseigenschaften auswirken kann. Es muss also versucht werden, diese problematischen Handhabungsschritte durch geeignete Maßnahmen zu umgehen. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese besagt, dass eine solche Maßnahme in der Imprägnierung einer porösen, aus inerten Hilfsstoffen vorgefertigten Arzneiform aus überkritischer Lösung heraus besteht. Durch ein solches Verfahren sollte es möglich sein, die Eigenschaften der generierten Partikel in ihrer ursprünglichen Form zu erhalten indem sie direkt bei ihrer Entstehung innerhalb einer porösen Matrix fixiert werden. Weitere Handhabungs- und Prozessschritte zur Formulierung könnten so umgangen werden, da die im Prozess mit Partikeln beladene Matrix idealerweise direkt die zur Anwendung bereite Arzneiform darstellt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht daher darin, auf der Basis der „Controlled Particle Deposition“-Methode ein Verfahren zu entwickeln, unter dessen Einsatz feinste Partikel aus überkritischer Lösung direkt in einer tablettenförmigen porösen Matrix generiert werden

können. Damit soll ohne weitere Verarbeitungsschritte eine feste Arzneiform mit beschleunigter Wirkstofffreisetzung hergestellt werden.

Voraussetzung für die erfolgreiche Anwendung des CPD-Verfahrens ist die Verfügbarkeit geeigneter Trägermaterialien. Daher werden zunächst poröse Träger aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen entwickelt. Damit sie für die Beladung eingesetzt werden können, müssen sie neben hoher Porosität und ausreichender Festigkeit zusätzlich Stabilität in überkritischem Kohlendioxid aufweisen. In einem Verfahren, das der Herstellung von „moulded tablets“ (1.4.1) ähnelt, werden Pellets aus mikrokristalliner Cellulose mit Hilfe von Bindemittellösungen zu Tabletten hoher Porosität und ausreichender Festigkeit geformt. Diese dienen als erstes, einfaches Modell für poröse Träger. Für die spätere Erprobung des CPD-Verfahrens wird ein weiterer Träger entwickelt. Seine Herstellung erfolgt durch Tablettierung und anschließende Entfernung eines Porenbildners (1.4.1). Dadurch können auf einfache Weise poröse Tabletten mit gleichförmiger und hoher Porosität gewonnen werden, die zudem ausreichend hohe Festigkeit aufweisen.

Mit Pellet-Modellträgern und Würfelzuckern, die ebenfalls als poröses Trägermaterial dienen, werden am Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik (ITTK, Technische Universität Karlsruhe) Beladungsexperimente mit der CPD-Methode durchgeführt. Ibuprofen dient hierbei als schwer wasserlöslicher Modellarzneistoff. Durch Variation von Prozessparametern in Form der Ibuprofenkonzentration und der Kontaktzeit bei der Beladung werden die Einflussgrößen auf die Produkteigenschaften ermittelt und charakterisiert. Dazu werden physikalisch-chemische und biopharmazeutische Eigenschaften wie Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs, Wirkstoffgehalt und Wirkstofffreisetzung untersucht. In der Folge sollen die Prozessparameter so gewählt werden können, dass mit der CPD-Methode ein Produkt mit gewünschten Eigenschaften hergestellt werden kann. Ein Rechenmodell dient hierbei zur Vorhersage der abgeschiedenen Wirkstoffmenge im Träger und ermöglicht auf diese Weise die Beurteilung der Effizienz und Steuerbarkeit des Prozesses. Auf der Basis der gewonnenen Erkenntnisse werden optimale Prozessparameter ausgewählt und das CPD-Verfahren wird am Beispiel des hierfür entwickelten porösen Trägermaterials erprobt.

2 MATERIALIEN UND GERÄTE

2.1 Lösungsmittel und Chemikalien

Tabelle 2.1 Chemikalien und Hilfsstoffe

Substanz	Hersteller/Lieferant
<i>Analytik:</i>	
Acetonitril, HPLC grade	Mallinckrodt Baker
Aqua ad injectabilia	Eigenherstellung
Arkopal N 100 (Nonylphenol polyglycol ether, 10 EO)	Hoechst AG
n-Hexan HPLC grade	Carl Roth GmbH & Co. KG
Kaliumdihydrogenphosphat	Merck KGaA
Natriumchlorid	Caesar & Loretz GmbH
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	Merck KGaA
Natriumhydroxid 0,1 N	Merck KGaA
Titrisol	Merck KGaA
Natriumhydroxid 1 N	Merck KGaA
Titrisol	Merck KGaA
ortho-Phosphorsäure 85 %	Merck KGaA
Pufferlösung pH 4,00 Certipur	Merck KGaA
Pufferlösung pH 7,00 Certipur	Merck KGaA
Pufferlösung pH 9,00 Certipur	Merck KGaA
Salzsäure 37 %	Merck KGaA
Stickstoff	Air Liquide Deutschland GmbH
<i>Trägerherstellung:</i>	
Ammoniumcarbonat	Merck KGaA
Aerosil 200	Degussa AG
Cellets 100	Pharmatrans Sanaq AG

Substanz	Hersteller/Lieferant
Hydroxyethylcellulose (Tylose H 20)	SE Tylose GmbH & Co. KG
Mikrokristalline Cellulose Avicel PH 101	FMC BioPolymer
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 90 F)	BASF AG

2.2 Verbrauchsmaterialien

Tabelle 2.2 Verbrauchsmaterialien

Artikel	Lieferant/Hersteller
Einmalspritzen Braun Injekt 5 ml	B. Braun Melsungen AG
Eppendorf epTIPS 50-1000 µl	Eppendorf AG
HPLC Probengläser	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG
HPLC Bördelkappen	Macherey-Nagel GmbH & Co. KG
Membranfilter 0,45 µm RC-Vliesverstärkt d = 25 mm	Sartorius AG
Membranfilter 0,2 µm RC-Vliesverstärkt d = 47 mm	Sartorius AG
Membranfilter 0,45 µm Cellulosenitrat d = 50 mm	Sartorius AG

2.3 Geräte

2.3.1 Geräte zur allgemeinen Verwendung

Tabelle 2.3 Allgemein verwendete Geräte

Gerät	Hersteller/Lieferant
Bruchfestigkeitstester TBH 30	Erweka GmbH
Durchflussküvette	PerkinElmer LAS GmbH
PerkinElmer UV/Vis Spectroscopy cell	
Eppendorf Pipette „research“ 100-1000 µl	Eppendorf AG
Vakuumfiltereinheit, Glas	Sartorius AG
Kugelmühle	Erweka GmbH
Laborwaage XP205 DeltaRange	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler AE200	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage AT 261 DeltaRange	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler P1210	Mettler Toledo GmbH
Laborwaage Mettler PC 1616	Mettler Toledo GmbH
Lösemodell nach Stricker	Sartorius AG
Magnetrührer IKA Combimag RCT	IKA Werke GmbH & Co. KG
Muldestor	Wagner & Munz GmbH
pH-Meter SevenEasy	Mettler Toledo GmbH
Präparative Siebe nach Kressner 160, 315, 800 µm	Wepa Apothekenbedarf
Stereolupe Stemi SV 8	Carl Zeiss MicroImaging GmbH
Turbula-Mischer	Willy A. Bachofen AG
Ultraschallbad Bandelin Sonorex Super RK 106	Bandelin electronic GmbH & Co. KG
Umkehrosiose-Anlage Hemo-RO	Millipore GmbH
UV/Vis Spektrophotometer 550 S	PerkinElmer LAS GmbH
UV/Vis Spektrophotometer Lambda 16	PerkinElmer LAS GmbH
Vakuumtrockenschrank	
Serie VDL, explosionsgeschützt	Binder GmbH
Zerfallstester Pharma Test PTZ 1	Pharma Test Apparatebau GmbH

2.3.2 Datenverarbeitung**2.3.2.1 Hardware**

Personal Computer, Intel Pentium 4, 3,2 GHz, 512 MB RAM, 40 GB Festplatte

2.3.2.2 Software

Tabelle 2.4 Verwendete Software

Software	Hersteller
Adobe Photoshop 5.0	Adobe Systems Inc.
Corel Draw 11	Corel Corporation
GraphPad Prism 4.0	GraphPad Software
Microsoft Excel 2002	Microsoft
Microsoft Word 2002	Microsoft
Microsoft PowerPoint 2002	Microsoft
Microcal Origin 6.0	OriginLab Corporation
Windows XP Professional SP2	Microsoft

3 METHODEN

3.1 Beladung poröser Träger mit dem CPD-Prozess

3.1.1 Die CPD-Anlage

Die Anlage, in der die porösen Träger mit Arzneistoff beladen werden, wird von unseren Kooperationspartnern vom Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik (ITTK) der Technischen Universität Karlsruhe betrieben (Abbildung 3.1). Der Arbeitsbereich liegt bei Temperaturen zwischen 270 und 350 K und Drücken bis zu 30 MPa. Die Anlage besitzt im Inneren des Druckbehälters (Abbildung 3.1 Nr. B) zwei getrennte Probenbehälter aus Edeltstahlgewebe (Abbildung 3.1 Nr. C), die mit einer Gewindestange am Deckel des Druckbehälters befestigt sind. Des Weiteren besitzt der Druckbehälter Anschlüsse zum Anlegen eines Vakuums, zur Befüllung mit Kohlendioxid und zum Druckablass (Abbildung 3.1 Nr. F, G). Der Behälterinhalt kann gerührt werden (Abbildung 3.1 Nr. H). Der Druckbehälter hat ein Innenvolumen von 500 cm³, abzüglich der Einbauten ergibt sich ein freies Volumen von 480 cm³. Dieses freie Volumen wird für weitere Berechnungen verwendet (siehe Abschnitt 3.4.7). Zur Temperierung wird der Druckbehälter in ein Thermostatierbad getaucht (Abbildung 3.1 Nr. A), das über Heizung, Kühlung und ein Rührwerk verfügt (Abbildung 3.1 Nr. D, E, H).

3.1.2 Arzneistoffauswahl und Versuchsbedingungen

Als Beladungssubstanz wird Ibuprofen (Knoll AG) verwendet. Als pH-abhängig schwerlösliche Substanz der BCS-Klasse 2 (Potthast et al., 2005) ist dieser Arzneistoff gut für die Untersuchung von Methoden zur Verbesserung der Freisetzung geeignet. Ibuprofen ist in überkritischem Kohlendioxid löslich, wobei die Löslichkeit sowohl von der Temperatur als auch vom Druck abhängig ist (Charoenchaitrakool et al. 2000). Dabei kann zur Steigerung der Löslichkeit die Temperatur nicht beliebig erhöht werden, da Ibuprofen in Anwesenheit von überkritischem Kohlendioxid eine Schmelzpunktsdepression zeigt (Charoenchaitrakool et al. 2000). Die für die Beladung optimalen Versuchsbedingungen werden daher so ausgewählt (Türk et al. 2007), dass Ibuprofen neben seiner Lösung in überkritischem Kohlendioxid im festen Aggregatzustand vorliegt und eine für die Beladung ausreichende Löslichkeit von Ibuprofen in überkritischem Kohlendioxid gegeben ist (Tabelle 3.1).

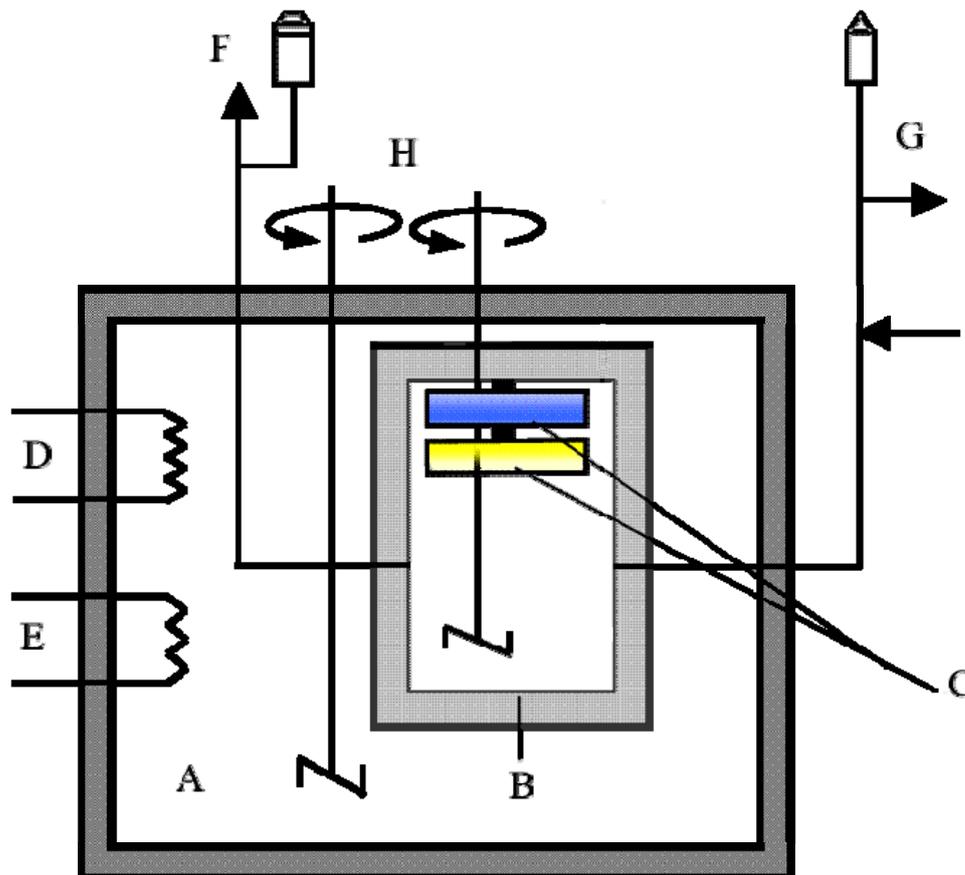


Abbildung 3.1: CPD-Beladungsapparatur. A: Thermostatierbad, B: Druckbehälter, C: Behälter für Träger (oben) und Wirkstoff (unten), D/E: Heizung bzw. Kühlung, F: Druckablassventil und Drucksensor, G: Vakuum- bzw. CO₂-Anschluss mit Sicherheitsventil, H: Rührwerke für Thermostat und Druckbehälter

Tabelle 3.1 Versuchsbedingungen für die Beladung poröser Träger

Temperatur (°C)	40
Druck (MPa)	25
Löslichkeit (Mol Ibuprofen/Mol CO ₂) ¹	7,33 x 10 ⁻³

¹Türk et al. 2007

3.1.3 Durchführung der Beladungsversuche

Zunächst werden die Probenbehälter getrennt mit porösen Trägern (Pellet-Träger, Würfelzucker oder Avicel-Tabletten, siehe Abschnitt 3.2) und Ibuprofenpulver ($d_{50} = 50 \mu\text{m}$) beschickt, dabei befinden sich die Träger im oberen und das Ibuprofenpulver im unteren Probenbehälter. Der Druckbehälter wird verschlossen und in das Thermostatierbad getaucht. Zur Entfernung von Luft und Feuchtigkeit wird der Druckbehälter auf 0,4 mbar evakuiert. Die für den Versuch erforderliche Menge Kohlendioxid wird bei 3 °C in den Druckbehälter

einkondensiert, anschließend wird die Apparatur auf die gewünschte Versuchstemperatur erwärmt. Sind 40 °C und 25 MPa im Druckbehälter erreicht, werden diese Bedingungen über einen bestimmten Zeitraum aufrechterhalten. In dieser Zeit entsteht eine Lösung des Wirkstoffs im überkritischen Kohlendioxid, diese durchdringt den unlöslichen, porösen Träger. Anschließend wird das System innerhalb von 60 Sekunden auf Umgebungsdruck entspannt. Die beladenen Träger werden aus der Apparatur entnommen und können nun charakterisiert werden.

3.2 Herstellung poröser Träger

3.2.1 Pellet-Träger

Zur Herstellung von Pellet-Trägern werden Cellets (Pellets aus mikrokristalliner Cellulose, $d = 100\text{-}200\ \mu\text{m}$) mit Bindemittellösung, bestehend aus 8 % (m/m) Tylose H 20 (HEC) oder 5 % (m/m) Kollidon K 90 (PVP) in VE-Wasser, in Ansatzgrößen von etwa 5 g im Becherglas homogen miteinander vermischt (Tabelle 3.2). Diese Mischungen werden unverzüglich nach den im folgenden Abschnitt erläuterten Methoden zu Trägern geformt.

Tabelle 3.2: Zusammensetzung der Mischungen zu Herstellung von Pellet-Formlingen

Rezeptur	Massenteile Cellets	Massenteile HEC-Lösung 8 %ig	Massenteile PVP-Lösung 5 %ig
Cellets/HEC	2	1	
Cellets/PVP	4		1

Trägerformung, Einzelherstellung

Die Trägerformung erfolgt einzeln mit Hilfe einer modifizierten 5 ml-Kunststoffspritze (Abbildung 3.2). Dabei wird jeweils 1 g der jeweiligen Mischung in die Spritze gefüllt und von Hand mit möglichst konstanter Kraft auf ein Volumen von ca. 1 ml komprimiert. Die komprimierte Mischung wird mit dem Kolben aus der Spritze herausgedrückt und anschließend im Trockenschrank bei 40 °C über Nacht getrocknet.



Abbildung 3.2: Trägerherstellung, Einzelherstellung mit der Spritze

Trägerformung, chargenweise Herstellung

Zur Trägerformung kommt eine selbst konstruierte Plexiglasapparatur zum Einsatz (Abbildung 3.3). Sie besteht aus einer 20 mm dicken Matrize (siehe Abbildung 3.3 Nr. 2) mit 25 durchgehenden Bohrungen eines Durchmessers von 10 mm sowie aus 2 Platten (siehe Abbildung 3.3 Nr. 1 und 3), die mit jeweils 25 Stempeln von 20 mm Länge versehen sind. Diese passen exakt in die Matrizenbohrungen. Bei der Trägerformung sind die Matrizenbohrungen von den Stempeln der unteren Stempelplatte verschlossen. Die homogene Mischung wird zu je 0,5 g auf die Bohrungen der Apparatur verteilt. Es werden nicht alle 25 Bohrungen der Apparatur ausgenutzt, da sonst die zu Beginn eingefüllten Portionen bereits oberflächlich antrocknen bevor alle Bohrungen befüllt sind und die Masse komprimiert werden kann. Da sich dies negativ auf den Zusammenhalt der entsprechenden Träger auswirkt, werden nur die neun zentralen Bohrungen befüllt. Anschließend wird die obere Stempelplatte aufgesetzt und die Mischung in der Matrize zwischen den oberen und unteren Stempeln mit einer Kraft von 100 N verdichtet. Die komprimierten Formlinge können aus der Apparatur entnommen werden, anschließend erfolgt ihre Trocknung im Trockenschrank bei 40 °C über Nacht. Die getrockneten Träger werden je nach Zusammensetzung im Folgenden als Cellets/HEC- bzw. Cellets/PVP-Träger bezeichnet.

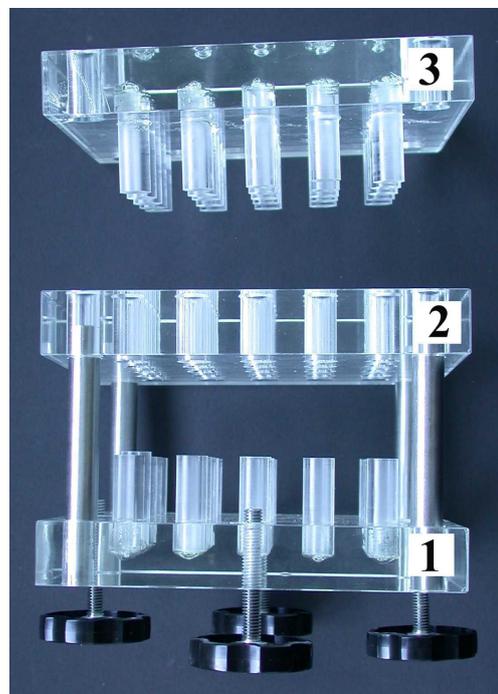


Abbildung 3.3: Plexiglasapparatur zur chargenweisen Herstellung von Pellet-Trägern. 1,3: Stempelplatten, 2 Matrize

3.2.2 Poröse Tabletten

Zur Herstellung poröser Tabletten wird mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 101) mit Ammoniumcarbonat in verschiedenen Mischungsverhältnissen zu biplanen Tabletten des Durchmessers $d = 16 \text{ mm}$ verpresst. Durch anschließendes Absublimieren des flüchtigen Ammoniumcarbonats (Porenbildung) entstehen Tabletten mit definierter Porosität.

Herstellung der Tablettier-Mischungen

Mischungen aus verschiedenen Anteilen Avicel PH 101 und Ammoniumcarbonat einer Teilchengröße $< 160 \mu\text{m}$ (Siebfraktion) mit Aerosil 200 (Tabelle 3.3) werden nach einer einheitlichen Mischprozedur, angelehnt an Jonat (2005), hergestellt. Dazu werden zunächst Avicel und Ammoniumcarbonat gemeinsam durch ein $800 \mu\text{m}$ -Sieb gesiebt. Anschließend wird Aerosil 200 durch ein $315 \mu\text{m}$ -Sieb auf die Avicel/Ammoniumcarbonat-Mischung aufgesiebt. Alle Bestandteile werden danach zusammen durch ein $800 \mu\text{m}$ -Sieb gegeben. Die Mischung erfolgt im Turbula-Freifallmischer bei einer Geschwindigkeit von 42 UpM für 10 Minuten. Nach dem Mischen wird das Pulver erneut durch ein $800 \mu\text{m}$ -Sieb gegeben und im Anschluss verpresst.

Tabelle 3.3 Zusammensetzung der Tablettiermischungen

Rezeptur	Substanz	Massenteile
1	Ammoniumcarbonat	30
	Avicel PH 101	70
	Aerosil 200	1
2	Ammoniumcarbonat	40
	Avicel PH 101	60
	Aerosil 200	1
3	Ammoniumcarbonat	50
	Avicel PH 101	50
	Aerosil 200	1

Tablettierung

Die Mischungen (Tabelle 3.3) werden auf einer Kraft- und Weginstrumentierten Exzenter-Tablettenpresse Korsch EKII (Korsch AG) verpresst. Es werden biplane Tabletten des Durchmessers $d = 16 \text{ mm}$ hergestellt (Stempelwerkzeug: Ritter Pharma-Technik GmbH), eine Schmierung der Stempelwerkzeuge erfolgt nicht. Die Mischungen 1 und 3 werden bei 10 und

15 kN verpresst, die Mischung 2 bei 15 kN. Die Befüllung der Matrize erfolgt durch einen automatischen Füllschuh. Genaue Beschreibungen der Kraft- bzw. Weginstrumentierung der Exzenterpresse sowie der Kalibrierung finden sich bei Herzog (1991) und Dressler (2002).

Porenbildung

Die Porenbildung in den erhaltenen Tabletten erfolgt durch Erhitzen im Vakuumtrockenschrank bei 60 °C für 24 Stunden. Dabei zerfällt das Ammoniumcarbonat zu Ammoniak, Kohlendioxid und Wasser, diese Abbauprodukte werden mit der Abluft entfernt. Die Abluft wird zum Entfernen des entstehenden Ammoniaks durch eine Gaswaschflasche mit verdünnter Salzsäure geleitet. Die verbleibende Matrix aus mikrokristalliner Cellulose weist eine definierte Porosität auf. Die auf diese Weise gewonnenen Träger werden im Folgenden als Avicel-Tabletten bezeichnet.

3.3 Charakterisierung poröser Träger

3.3.1 Dichte- und Porositätsbestimmung

Dichtebestimmung

Die Bestimmung der Dichte wird mit einem Gasvergleichspyknometer (Typ 930, Beckman) durchgeführt. Die Messungen erfolgen als Dreifachbestimmung bei Raumtemperatur, als Messmedium wird Luft verwendet. Zu Beginn wird durch Leermessungen und Messungen einer Kalibrierstahlkugel bekannten Volumens ein Korrekturfaktor ermittelt. Aus dem Mittelwert aus drei Messungen wird anhand des Korrekturfaktors das korrigierte wahre Volumen bestimmt, die Dichte ergibt sich als Quotient aus Einwaage und korrigiertem Volumen. Zur Dichtebestimmung von Pellet-Trägern wird der Probenbecher jeweils mit den getrockneten Pellet-Trägern einer Charge befüllt. Die Bestimmung der Dichte von Würfelzuckern erfolgt einmalig an fünf Würfelzuckern. Zur Bestimmung der Dichte der nichtflüchtigen Bestandteile der Tablettiermischungen aus 3.2.2 wird der Probenbecher zu 75 % mit der entsprechenden Avicel/Aerosil-Mischung befüllt.

Porositätsbestimmung

Die Bestimmung der Porosität der Pellet-Träger, Würfelzucker und Avicel-Tabletten erfolgt aus der mittels Gasvergleichspyknometer bestimmten wahren Dichte (ρ_w) und der scheinbaren Dichte (ρ_s). Sie wird nach folgender Gleichung berechnet:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_s}{\rho_w} \quad \text{Gleichung 2}$$

$$\text{mit } \rho_s = \frac{m}{\pi \cdot (d/2)^2 \cdot h} \quad \text{bzw.} \quad \rho_s = \frac{m}{l \cdot b \cdot h}$$

d: Durchmesser

m: Gewicht

h: Höhe

ρ_s : scheinbare Dichte

l: Länge

ρ_w : wahre Dichte

b: Breite

3.3.2 Bruchfestigkeit

Die Messung der Bruchfestigkeit von Pellet-Trägern bzw. Tabletten erfolgt mit dem Bruchfestigkeitstester TBH 30 (Erweka GmbH).

3.3.3 Zerfallszeit

Die Zerfallszeit von Pellet-Trägern, Würfelzuckern und Tabletten wird anhand der Vorschrift „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ (Europäisches Arzneibuch, 5. Ausgabe) bestimmt. Es werden je 6 Träger bzw. Tabletten in einem Zerfallstester Typ PTZ 1 (Pharma Test Apparatebau GmbH) in Wasser der Temperatur 37 ± 1 °C untersucht.

3.3.4 Stabilitätsuntersuchung von Trägern in überkritischem CO₂ mit Hilfe der Sichtzelle

Zur Stabilitätsuntersuchung der porösen Träger wird eine Sichtzelle verwendet, die die Beobachtung des Phasenverhaltens von Substanzen in Anwesenheit von überkritischem Kohlendioxid gestattet. Eine genaue Beschreibung des Versuchsaufbaus findet sich bei Diefenbacher und Türk (2002). Die Versuche erfolgen in Anlehnung an die Methode des ersten Schmelzpunktes (Diefenbacher, Türk 2002). Dazu wird die Sichtzelle mit einer Einheit des zu untersuchenden Materials beschickt, für 5 Minuten evakuiert und dann auf die gewünschte Temperatur gebracht. Anschließend erfolgt die schrittweise Beaufschlagung mit

Kohlendioxid und die Druckeinstellung. Der Träger verbleibt für zwei Stunden bei den gewählten Versuchsbedingungen (siehe Tabelle 3.1) in der Sichtzelle, anschließend erfolgt die Druckentlastung auf Atmosphärendruck. Die Träger werden als stabil beurteilt, wenn weder während der zweistündigen Beobachtungsdauer noch während des Druckablassens sichtbare Veränderungen wie Quellen, Schmelzen oder Lösen eintreten. Die Versuchsergebnisse werden schriftlich und in Form von „Vorher-Nachher“-Bildern fotografisch dokumentiert.

3.3.5 Dynamische Oberflächenspannungsmessung

Persson et al. haben 1999 gezeigt, dass wässrige Lösungen nichtionischer Cellulosederivate wie Hydroxyethylcellulose eine im Vergleich zu reinem Wasser erniedrigte Oberflächenspannung aufweisen. Der Einfluss der in Cellets/HEC-Trägern enthaltenen Hydroxyethylcellulose auf die Oberflächenspannung des verwendeten Freisetzungsmediums wird mit der ADSA-Methode (Axisymmetric Drop Shape Analysis) bestimmt. Als Gerät kommt das PAT-1 (Profile Analysis Tensiometer, Sinterface Technologies) zum Einsatz. Es besteht aus einer Dosierpumpe zur Erzeugung eines Tropfens mit definiertem Volumen, einer CCD-Kamera, die zur Aufzeichnung der Tropfenprofile dient, sowie aus einer Kaltlicht-Beleuchtungseinheit. Die Gerätebestandteile sind auf einer optischen Bank montiert. Die Oberflächenspannung wird bei dieser Methode aus dem Profil eines „hängenden Tropfens“ ermittelt (Miller und Krägel, 2001). Die Methode basiert auf der Gauss-Laplace Gleichung, welche die Gestalt eines Tropfens wie folgt beschreibt:

$$\gamma \cdot \left(\frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right) = \Delta p \quad \text{Gleichung 3}$$

mit $\Delta p = \Delta p_0 + \Delta \rho \cdot g \cdot h$ und

γ = Oberflächenspannung [$\text{N} \cdot \text{m}^{-1}$]

r_1 bzw. r_2 = Krümmungsradien des beobachteten Tropfens [m]

Δp = Druckdifferenz über der Grenzfläche [Pa]

Δp_0 = Druckdifferenz zur Referenzebene [Pa]

$\Delta \rho$ = Dichtedifferenz der untersuchten Flüssigkeit gegenüber reinem Wasser [$\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$]
(siehe 3.3.5.1)

g = Erdbeschleunigung [$\text{m} \cdot \text{s}^{-2}$]

h = Höhe des untersuchten Tropfens [m]

Danach ist die Druckdifferenz Δp [Pa] über der Grenzfläche abhängig von der Oberflächenspannung γ [N m^{-1}] und den beiden Krümmungsradien r_1 und r_2 [m] des Tropfens. Das in das Gerät integrierte Bildanalyzesystem (Software PAT-1 Version 5.1.06) nimmt zu jedem Messzeitpunkt das Profil des beobachteten Tropfens auf und ermittelt die Krümmungsradien. Die Messung erfolgt so lange, bis sich ein Gleichgewichtswert eingestellt hat. Aus den beobachteten Tropfenprofilen ermittelt das Fitting-Modul der Software (PAT-1 Fitting Version 5.06) zu jedem Beobachtungszeitpunkt durch mathematische Anpassung der Gauss-Laplace-Gleichung die Oberflächenspannung γ .

Die Auswertung erfolgt durch Auftragung der ermittelten Oberflächenspannungswerte gegen die Wurzel der Zeit. Aus dieser Auftragung wird durch Extrapolation des letzten linearen Kurventeils auf die Ordinate die Grenzflächenspannung im dynamischen Gleichgewicht γ_{eq} [N m^{-1}] bestimmt (Makievski et al. 1997, Wollenweber et al. 2000).

Zur Messung wird ein unbeladener Cellets/HEC-Träger in 100 ml Freisetzungsmittel (Zusammensetzung siehe Abschnitt 3.4.6) dispergiert und die entstehende Dispersion durch einen Papierfilter filtriert. Anschließend wird an einer Kapillare mit Hilfe einer Dosierpumpe ein „hängender Tropfen“ des Filtrats generiert. Die Messung erfolgt bei einer Temperatur von 23 °C über einen Zeitraum von 600 s, das Messintervall beträgt eine Sekunde. Während der gesamten Messung wird das Tropfenvolumen konstant gehalten. Zur Ermittlung der Grenzflächenspannung im dynamischen Gleichgewicht wird der Kurventeil im Zeitintervall von 400-600 s herangezogen.

3.3.5.1 Dichtebestimmung für die Dynamische Oberflächenspannungsmessung

Die Bestimmung der Dichte der Probenflüssigkeit erfolgt mit dem Biegeschwinger-Dichtemessgerät DMA 4500 Density Meter (Anton Paar GmbH) bei einer Temperatur von 23 °C.

3.4 Charakterisierung der Produkte aus dem CPD-Prozess

3.4.1 Optische Begutachtung der beladenen Träger

Um festzustellen, ob und in welchem Ausmaß bei der Beladung eine Kristallisation von Ibuprofen auf der Oberfläche der Träger stattfindet, werden alle beladenen Träger unter einem Stereomikroskop (Zeiss Stemi SV 8) begutachtet. Die Dokumentation erfolgt schriftlich und in Form von Zeichnungen.

3.4.2 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM)

Bruchstücke beladener Träger werden mit Leit-C auf ein Aluminiumplättchen aufgeklebt und anschließend in einem Sputtercoater (E 5100, Bio-Rad) mit Gold besputtert (Tabelle 3.4). Die Betrachtung der Proben erfolgt in einem Rasterelektronenmikroskop DSM 940 A (Carl Zeiss AG) bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV und 10-5000fachen Vergrößerungen. Zur Aufzeichnung der Bilder kommt eine Digitalisierungseinheit mit zugehöriger Software zum Einsatz (Orion Microscopy, Software Version 5.25).

Tabelle 3.4: Sputterbedingungen

Parameter	Einstellung
Vakuum [mbar]	0,07
Stromstärke [mA]	20
Beschleunigungsspannung [kV]	2,1
Sputterzeit [s]	4*60

3.4.3 Bestimmung des Schmelzpunktes T_S und der Schmelzenthalpie ΔH_S mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)

Zur Bestimmung des Schmelzpunktes und der Schmelzenthalpie von Ibuprofen wird ein Differential-Scanning-Kalorimeter (Mettler Toledo GmbH) verwendet (Tabelle 3.5). Der Schmelzpunkt wird als Onsettemperatur bestimmt, die Messung der Proben erfolgt nach der in Tabelle 3.6 aufgeführten Methode. Die Einzelheiten zur Kalibrierung des Gerätes finden sich bei Maus (2007).

Tabelle 3.5: Gerätesystem für die DSC

Basisgerät	Mettler TA 8000
Messzelle	DSC 820
Prozessor	TSA 811
Software	STAR ^e Version 8.10

Tabelle 3.6: DSC-Methode

Proben- und Referenztiegel	Standardaluminiumtiegel 40 μ l, mit gelochtem Deckel
Spülgas	Stickstoff Klasse 5.0, 10 ml/min
Kühlmittel	Flüssiger Stickstoff
Temperaturbereich [$^{\circ}$ C]	25-125
Heizrate [K/min]	5
Überprüfung der Wärmestrom-Kalibrierung	Indium, $\Delta H_s = 28,45$ J/g

3.4.4 Partikelgrößenbestimmung des abgeschiedenen Wirkstoffs durch Laserbeugungsspektroskopie

Zur Ermittlung der Partikelgrößenverteilung und der Korngrößenparameter von in Würfelzuckern abgeschiedenen Ibuprofenpartikeln wird ein Malvern Mastersizer 2000 (Software Mastersizer 2000, Version 5.22) eingesetzt. Die Dispergierung der Proben erfolgt mit Hilfe der Hydro S Nassdispergiereinheit. Um die Auflösung der schwachen Säure Ibuprofen bei der Messung zu verhindern, wird als Dispergiermedium Ibuprofen-gesättigte 0,1 N HCl verwendet. Zur Verbesserung der Benetzung und Dispergierung der Partikel wird dem Dispergiermedium 0,002 % (m/V) Arkopal N 100 als Netzmittel zugesetzt.

Vorgehensweise

Zunächst wird ein beladener Würfelzucker in 5 ml Dispergiermedium zerfallen gelassen und die entstandene Suspension in die Dispergiereinheit eingebracht. Es erfolgt eine Beaufschlagung mit 60 % Ultraschall für 50 Sekunden und 10 % Ultraschall für weitere 30 Sekunden, wodurch die vollständige Auflösung des Trägermaterials und die Dispergierung der Ibuprofenpartikel gewährleistet sind. Die Messung erfolgt anschließend bei 10 % Ultraschall in 5 Messzyklen. Die Messparameter, ebenso wie die optischen Parameter für die Berechnung der Korngrößenparameter nach der Mie-Theorie sind in Tabelle 3.7 aufgeführt.

Tabelle 3.7: Messparameter für die Laserbeugung und optische Parameter für die Auswertung nach der Mie-Theorie

Parameter	Einstellung
Optische Abschattung [%]	1-6
Pumpgeschwindigkeit [UpM]	1750
Ultraschall	
Dispergierung	60 % für 50 s, 10 % für 30 s
Messung	10 %
Anzahl Messzyklen	5
Messzeit je Zyklus [s]	6
Brechungsindices	
Wasser	1,33
Ibuprofen	1,436

3.4.5 Lichtmikroskopische Aufnahmen der Ibuprofenpartikel

Um die Morphologie der abgeschiedenen Ibuprofenpartikel zu bestimmen und die Plausibilität der durch Laserbeugung ermittelten Daten zu überprüfen werden lichtmikroskopische Aufnahmen angefertigt. Hierzu wird eine nach 3.4.4 dispergierte Probe im AxioImager Z.1 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH) betrachtet. Die integrierte Kamera AxioCam HRc und die zugehörige Software AxioVision Rel. 4.5 dienen zur Aufzeichnung der Bilder. Die Software besitzt ein integriertes, kalibriertes Bildanalyse-System, mit dem die Aufnahmen skaliert werden.

3.4.6 Freisetzungsuntersuchungen

Das Freisetzungsverhalten von mit Ibuprofen beladenen Trägern wird im Lösemodell nach Stricker (Sartorius AG) untersucht (Abbildung 3.4). Das Gerät besitzt zwei durch einen Mantel temperierbare Auflösungskammern (Abbildung 3.4 Nr. A und B), die vom Freisetzungsmedium in festgelegten Intervallen durchflossen werden. Durch Rotation der Auflösungskammern mit 1,2 UpM und durch Glaskugeln, die sich in den Kammern befinden, soll die Magen-Darm-Peristaltik nachgeahmt werden. Für die Freisetzungsversuche werden jeweils 100 ml isotoner Phosphatpuffer pH 7,4 (Tabelle 3.8) und 60 g Glaskugeln in beide Kammern gegeben und auf 37 ± 1 °C temperiert. Der Probenzug erfolgt automatisch, das beim Probenzug entnommene Volumen von 4 ml wird filtriert (Celluloseacetat-Membranfilter, 0,45 µm Porenweite) und automatisch durch frisches Medium ersetzt, so dass

das Flüssigkeitsvolumen in der Auflösungskammer konstant bleibt. In den ersten 60 Minuten wird alle 3 Minuten eine Probe gezogen, danach alle 5 Minuten für weitere 40 Minuten. Abschließend wird nach insgesamt 160 Minuten eine letzte Probe gezogen, um die vollständig aus den Trägern freigesetzte Ibuprofenmenge zu ermitteln (100 %-Wert). Die kumulativ freigesetzte Ibuprofenmenge zu jedem Zeitpunkt wird bestimmt und auf den 100 %-Wert normiert. Die Freisetzungsuntersuchungen werden unter „sink“-Bedingungen durchgeführt.

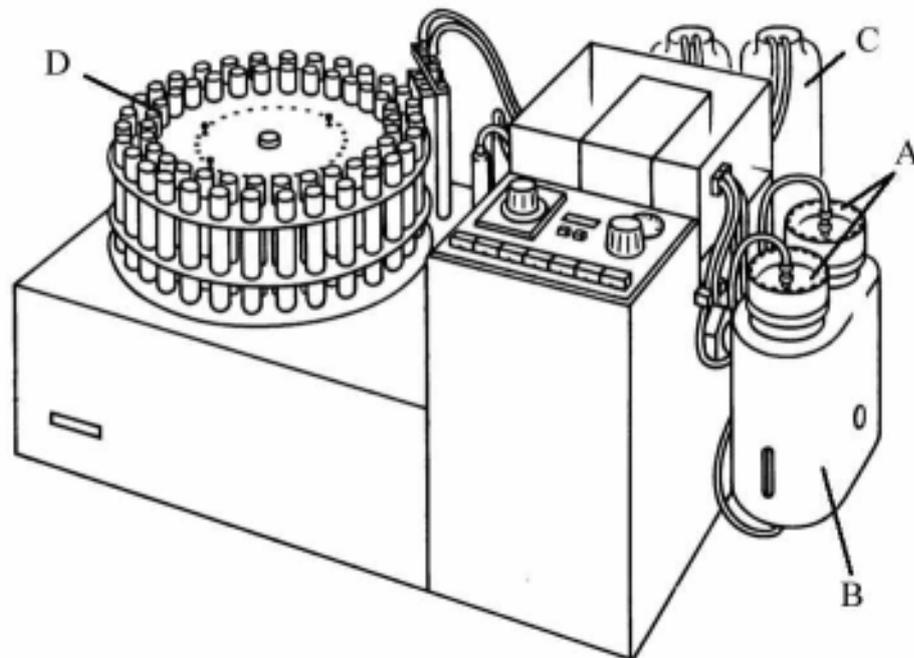


Abbildung 3.4: Lösemodell nach Stricker

A: Auflösungskammern, B: Thermostatiermantel, C: Vorratsgefäß für das Freisetzungsmedium, D: Probensammler.

Tabelle 3.8: Pufferzusammensetzung des Phosphatpuffers pH 7,4 für die Freisetzungsuntersuchungen; pH-Einstellung mit 1 N NaOH (Titrisol)

Substanz	Menge [g/l]
Di-Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat	1,19
Kaliumdihydrogenphosphat	0,19
Natriumchlorid	8,00

3.4.6.1 Auflösungskoeffizient aus der Weibullfunktion

Mit Hilfe der Verteilungsfunktion nach Weibull lassen sich Freisetzungsfunktionen parametrisieren (Langenbacher 1976, Loth und Schäfer 1985). Der aus dieser Funktion stammende Auflösungskoeffizient k_W (min^{-1}) wird zur Charakterisierung der Auflösungs- bzw. Freisetzungsgeschwindigkeit von Ibuprofen herangezogen. Er kann aus der Zeit, nach der 63,2 % des Wirkstoffs in Lösung gegangen sind ($t_{63,2\%}$) nach folgender Gleichung berechnet werden (Loth und Schäfer 1985):

$$k_W = \frac{1}{t_{63,2\%}} \quad [\text{min}^{-1}] \quad \text{Gleichung 4}$$

Die Bestimmung von $t_{63,2\%}$ erfolgt in der vorliegenden Arbeit graphisch aus den kumulativen Freisetzungsgraphen ($n=3$).

3.4.7 Berechnung eines Vorhersagewerts für den Gehalt

Zur Beurteilung der Effizienz und Steuerbarkeit des Beladungsverfahrens wird für jeden Träger ein Vorhersagewert für die im Träger abgeschiedene Ibuprofenmenge errechnet und mit der tatsächlich erzielten Ibuprofenmenge verglichen. Die Berechnung erfolgt unter der Annahme, dass es keine Interaktionen von Ibuprofen mit den verwendeten Trägermaterialien gibt.

Das scheinbare Volumen des Trägers V_{app} wird für Pellet-Formlinge und Avicel-Tabletten aus den Maßen Radius r und Höhe h berechnet, für Würfelzucker erfolgt die Berechnung aus den Maßen Breite b , Länge l und Höhe h :

$$V_{\text{app}} = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad \text{bzw.} \quad V_{\text{app}} = b \cdot l \cdot h \quad [\text{ml}] \quad \text{Gleichung 5}$$

Das Hohlraumvolumen V_{hohl} innerhalb des Trägers, das von der überkritischen Lösung durchdrungen werden kann, ist von entscheidender Bedeutung für die Beladungskapazität des jeweiligen Trägers. Es errechnet sich aus der Porosität ε und dem scheinbaren Volumen V_{app} :

$$V_{\text{hohl}} = \varepsilon \cdot V_{\text{app}} \quad [\text{ml}] \quad \text{Gleichung 6}$$

Unter der Voraussetzung, dass sich die im Experiment eingesetzte Ibuprofenmenge vollständig und homogen im überkritischen Fluid löst, wird die Ibuprofen-Konzentration im überkritischen Kohlendioxid c_{ibuscO_2} („Beladungskonzentration“) in unserem Berechnungsmodell als Quotient aus im Experiment verwendeter Ibuprofenmenge m_{ibu} und

dem freien, von überkritischem Kohlendioxid angefüllten Volumen des Druckbehälters $V_{\text{Behälter}}$ (siehe Abschnitt 3.1) definiert:

$$c_{\text{ibuscCO}_2} = \frac{m_{\text{ibu}}}{V_{\text{Behälter}}} \quad [\text{mg/ml}] \quad \text{Gleichung 7}$$

Hierbei stellt die Sättigungskonzentration von Ibuprofen in überkritischem Kohlendioxid bei den gegebenen Versuchsbedingungen die maximal erreichbare Ibuprofenkonzentration dar (siehe Abschnitt 1.3).

Schließlich errechnet sich die theoretisch mögliche Ibuprofenmenge im Träger m_{ibucalc} aus c_{ibuscCO_2} und V_{hohl} :

$$m_{\text{ibucalc}} = c_{\text{ibuscCO}_2} \cdot V_{\text{hohl}} \quad [\text{mg}] \quad \text{Gleichung 8}$$

Dieser Wert bildet die Grundlage für die in Abschnitt 3.4.8 durchgeführte Normierung.

Zudem kann der theoretisch mögliche Ibuprofengehalt c_{ibucalc} , bezogen auf das Leergewicht des Trägers, wie folgt berechnet werden:

$$c_{\text{ibucalc}} = \frac{m_{\text{ibucalc}}}{m_{\text{Träger}}} \cdot 100 \quad [\%] \quad \text{Gleichung 9}$$

3.4.8 Normierung

Die eingesetzten Trägermaterialien haben, bedingt durch ihre Herstellung, unterschiedlich große Hohlraumvolumina. Um trotzdem Vergleiche zwischen den in verschiedenen Trägern abgeschiedenen Ibuprofenmengen anstellen zu können, wird ein normierter Ibuprofengehalt c_{norm} (mg/ml) berechnet. Sowohl die gemessene (3.5.2) als auch die vorausberechnete Ibuprofenmenge (3.4.7) im Träger wird dazu auf das jeweils im Träger zur Verfügung stehende Hohlraumvolumen normiert:

$$c_{\text{norm}} = \frac{m_{\text{ibu}}}{V_{\text{hohl}}} \quad [\text{mg/ml}] \quad \text{Gleichung 10}$$

mit m_{ibu} = im Träger befindliche Menge Ibuprofen [mg]

3.5 Analytische Methoden

3.5.1 UV/Vis-Analytik von Ibuprofen

Der Ibuprofengehalt der Proben aus den Freisetzungsforschungen wird UV-Spektrophotometrisch bestimmt. Je nach Gehalt des untersuchten Trägers werden die Proben bei höherem Gehalt bei 264 nm, bzw. bei niedrigerem Gehalt (< 5 mg Ibuprofen/Träger) bei 221 nm vermessen. Dieses Vorgehen sichert bei niedrigen Gehalten die zuverlässige Bestimmung der Ibuprofenkonzentration in den Proben, gleichzeitig werden bei höheren Gehalten Verdünnungsschritte vor der Vermessung vermieden. Es kommen zwei UV/Vis-Photometer zum Einsatz (Perkin Elmer S550 und Perkin Elmer Lambda 16).

Tabelle 3.9: UV/Vis-Analytik von Ibuprofen

Parameter	Wellenlänge 264 nm	Wellenlänge 221 nm
Kalibrierbereich [mg/100 ml]	0,5-50	0,1-3
Anzahl Kalibrierpunkte	12	7
Anzahl Messungen je Kalibrierpunkt	6	6

3.5.2 HPLC-Analytik zur Bestimmung von Ibuprofen

Der Ibuprofengehalt in beladenen Trägern wird mittels HPLC/UV bestimmt. Je nach zu erwartender Ibuprofenmenge (siehe Abschnitt 3.4.7) in den Trägern wird bei Trägern mit höherer Ibuprofenmenge Methode 1 und bei Trägern mit niedrigerer Ibuprofenmenge (< 5 mg Ibuprofen/Träger) Methode 2 angewendet (Tabelle 3.10). Die Analyse erfolgt jeweils als 3fach-Injektion.

Tabelle 3.10: Beschreibung der HPLC-Methoden 1 und 2

HPLC-System	
Pumpe	Shimadzu LC-6A
Säule	125/4 Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-Nagel)
Vorsäule	CC 8/4 Nucleosil 100-5 C18 (Macherey-Nagel)
Autosampler	Merck/Hitachi AS-200 A
Detektor	Shimadzu SPD-6A (UV)
Integrator	Shimadzu C-R6A
Mobile Phase	Acetonitril/Phosphatpuffer pH 4, 20 mM (50:50 V/V)

Flussrate	1,5 ml/min
Injektionsvolumen	20 µl
Methode 1:	
Kalibrierbereich	0,05-0,5 mg/ml
Detektion	230 nm (Absorbance 0,16; Response: slow)
Methode 2:	
Kalibrierbereich	0,002-0,07 mg/ml
Detektion	221 nm (Absorbance 0,04; Response: slow)

3.5.2.1 Methodvalidierung

Die Validierung beider HPLC-Methoden erfolgt entsprechend den ICH-Guidelines Q2A (Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures, 1995) und Q2B (Guidance for Industry, Validation of Analytical Procedures: Methodology, 1996). Die Daten finden sich in Abschnitt 3.6.2.

Spezifität

Der Nachweis der Spezifität erfolgt durch Vergleich der Chromatogramme von Blindlösung (Mobile Phase) und von mit Ibuprofen gespikter Blindlösung.

Linearität

Zum Nachweis der Linearität werden aus Stammlösungen von Ibuprofen in mobiler Phase zwei Kalibrierreihen erstellt. Für Methode 1 erstreckt sich der Kalibrierbereich über 0,05-0,5 mg/ml, verteilt auf 6 Kalibrierpunkte, für Methode 2 über 0,002-0,07 mg/ml, verteilt auf 8 Kalibrierpunkte. Für jede Konzentration werden 6 Bestimmungen durchgeführt. Zur Beurteilung der Güte der linearen Anpassung werden das Bestimmtheitsmaß R^2 , die relative Verfahrensstandardabweichung und die Residuen der Kalibrierfunktion in y-Richtung herangezogen.

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Berechnung von Nachweis- und Bestimmungsgrenze erfolgt nach ICH Q2B aus der Reststandardabweichung und der Steigung der Kalibrierfunktion.

Systempräzision und Richtigkeit

Zur Bestimmung der Systempräzision werden auf drei Konzentrationsniveaus innerhalb des Arbeitsbereiches jeweils drei Ibuprofenlösungen bekannten Gehalts hergestellt und jeweils dreimal vermessen. Die Präzision wird als mittlere relative Standardabweichung aller Einzelergebnisse angegeben und sollte nicht über einem Prozent liegen. Der Nachweis der Richtigkeit erfolgt durch Bestimmung der Wiederfindung über drei Konzentrationsniveaus, angegeben als prozentuale mittlere Wiederfindung. Es wird hier eine mittlere Wiederfindungsrate von 98-102 % gefordert.

3.5.2.2 Probenaufbereitung

Zur Gehaltsbestimmung wird jeder Träger einzeln in einer Porzellanreibschale verrieben. Ein ca. 90%iger Massenanteil der verriebenen Probe wird in einen 25 ml-Messkolben überführt und mit n-Hexan zur Eichmarke aufgefüllt. Die verbleibenden 10 % der Probe werden für eventuelle weitere Untersuchungen zurückbehalten. Ibuprofen ist in n-Hexan löslich, während die weiteren Trägerbestandteile unlöslich sind und durch einen Membranfilter (regenerierte Cellulose, vliesverstärkt) abgetrennt werden können. Vom Filtrat wird 1 ml in ein Reagenzglas überführt und über Nacht stehengelassen, so dass sich das n-Hexan verflüchtigt. Der Rückstand wird in 2 ml mobiler Phase aufgenommen und in der HPLC analysiert.

3.5.3 Statistische Datenanalyse

Zum Datenvergleich wird eine Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit nachfolgendem Tukey-Test durchgeführt, dabei gilt ein Wert von $p < 0,05$ als signifikant.

3.6 Ergebnisse der analytischen Methoden

3.6.1 UV/Vis-Analytik von Ibuprofen

Die Kalibrierung erfolgt bei 264 nm im Konzentrationsbereich 0,5-50 mg/100 ml, bei 221 nm im Konzentrationsbereich 0,1-3 mg/100 ml in jeweils zwei Photometern. Die Parameter der Kalibrierungen sind in Tabelle 3.11 dargestellt, Kalibriergeraden und zugehörige Residuenplots finden sich im Anhang (siehe 8.1).

Tabelle 3.11: Kalibrierparameter der UV/Vis-Analytik von Ibuprofen

Wellenlänge [nm]	264		221	
	S550	Lambda 16	S550	Lambda 16
Messbereich [mg/100 ml]	0,5-50		0,1-3	
Anzahl Kalibrierpunkte	12		7	
Anzahl Messungen je Kalibrierpunkt	6		6	
Kalibrierfunktion	$y = 0,018 x + 0,0039$	$y = 0,0180 x + 0,0022$	$y = 0,4233 x + 0,0169$	$y = 0,4083 x + 0,0103$
Bestimmtheitsmaß R^2	1,0000	1,0000	0,9992	0,9996
relative Verfahrensstandardabweichung [%]	0,44	0,21	0,76	1,21

3.6.2 HPLC-Analytik zur quantitativen Bestimmung von Ibuprofen

3.6.2.1 Methodvalidierung

Das Chromatogramm der Blindlösung weist bei beiden Methoden (3.5.2) keinen Peak auf. Das Chromatogramm der mit Ibuprofen gespikten Blindlösungen zeigt, dass neben dem Ibuprofen-Peak bei 4,99 bzw. 4,94 Minuten Retentionszeit keine weiteren Signale vorhanden sind (siehe 8.2.1). Beide HPLC-Methoden sind damit zur spezifischen Bestimmung von Ibuprofen geeignet. Die weiteren Validierungsergebnisse sind in Tabelle 3.12 zusammengefasst. Abbildung 3.5 und Abbildung 3.6 zeigen die jeweiligen Kalibriergeraden, die zugehörigen Residuenplots sowie die Originaldaten sind dem Anhang (8.2) zu entnehmen. Die Ergebnisse bestätigen die Eignung beider Methoden zur Quantifizierung von Ibuprofen.

Tabelle 3.12: Kalibrierparameter und Ergebnisse der Methodvalidierung der HPLC-Bestimmung von Ibuprofen

Methode	1	2
Kalibrierbereich [mg/ml]	0,05-0,5	0,002-0,7
Anzahl Kalibrierpunkte	6	8
Anzahl Messungen je Kalibrierpunkt	6	6
Kalibrierfunktion	$y = 70264 x + 6234,7$	$y = 69158888 x - 6216$
Bestimmtheitsmaß R^2	0,9994	0,9996
Reststandardabweichung [Area] relative	2823	3132
Verfahrensstandardabweichung [%]	1,47	1,33
Nachweisgrenze [mg/ml]	0,013	0,001
Bestimmungsgrenze [mg/ml]	0,040	0,004
Mittlere Wiederfindung [%]	98,6	98,6
Mittlere relative Standardabweichung [%]	0,41	0,35

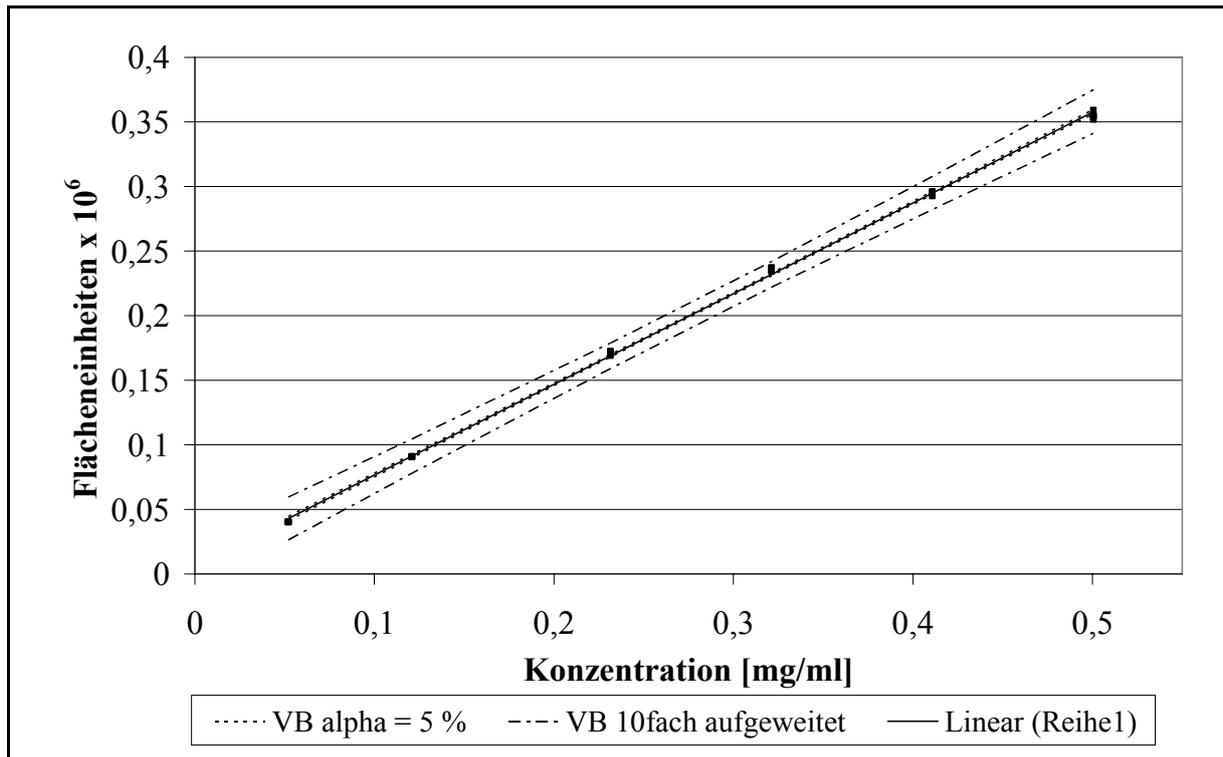


Abbildung 3.5: Kalibriergerade der HPLC-Bestimmung von Ibuprofen, Methode 1

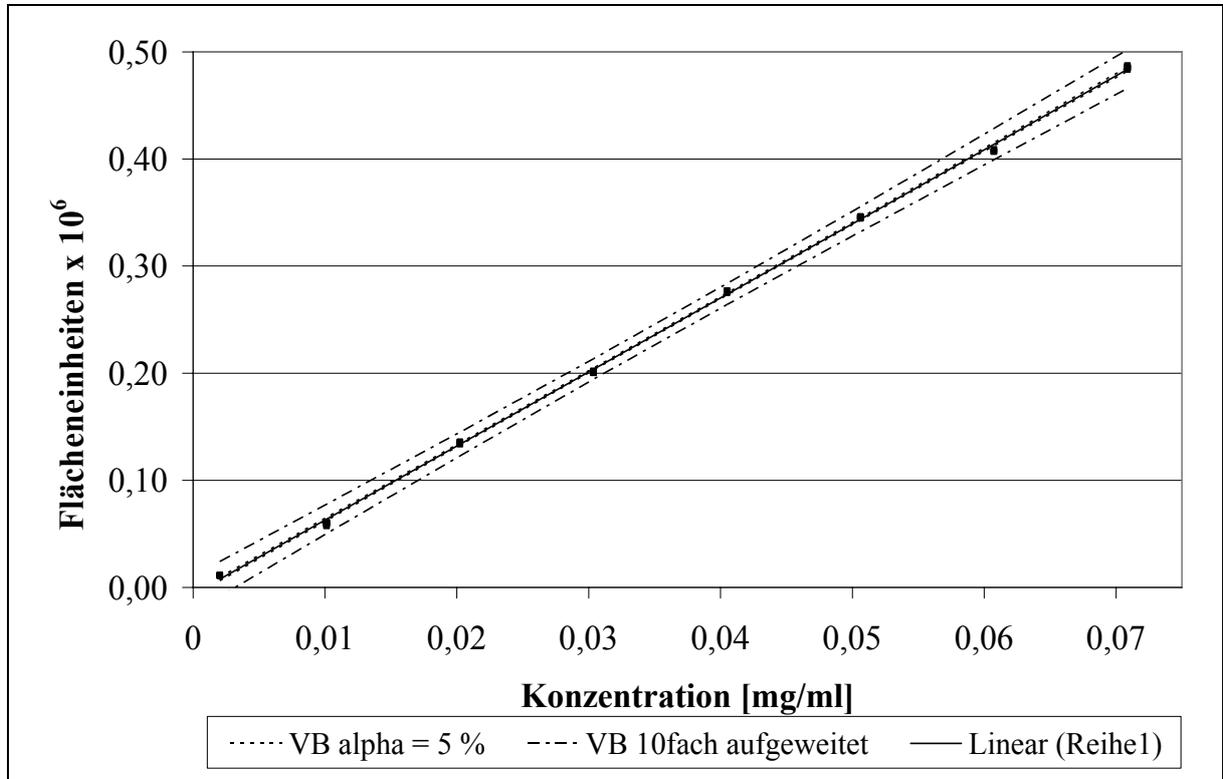


Abbildung 3.6: Kalibriergerade der HPLC-Bestimmung von Ibuprofen, Methode 2

4 TRÄGERMATERIALIEN ZUR BELADUNG IM CPD-PROZESS

Das Ziel bei der Trägerkonzipierung für die Beladung mittels überkritischem Kohlendioxid besteht darin, Träger mit möglichst hoher Porosität und kurzer Zerfallszeit zu erhalten, die aus üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen auf einfache Weise hergestellt werden können. Die Porosität der Träger definiert das Hohlraumvolumen im Inneren der Träger, welches von der überkritischen Lösung durchdrungen werden kann (3.1). Es ist daher anzunehmen, dass dieses von entscheidender Bedeutung für die Beladungskapazität der Träger ist und folglich möglichst groß sein sollte. Aus diesem Zusammenhang heraus ist das Hohlraumvolumen außerdem die Grundlage für die Berechnung des Vorhersagewertes für den Gehalt (3.4.7). Gleichzeitig ist eine ausreichende mechanische Festigkeit der Träger für ihre Handhabung vor und nach der Beladung erforderlich. Die Natur des Beladungsprozesses bedingt eine weitere wichtige Eigenschaft der Träger: sie müssen sich gegenüber Kohlendioxid inert zeigen, also in Kontakt mit dem überkritischen Fluid weder quellen, schmelzen noch sich lösen. Im folgenden Abschnitt werden die nach Kapitel 3.2 hergestellten Träger im Hinblick auf diese Anforderungen untersucht. Zusätzlich werden, in reduziertem Umfang, Würfelzucker untersucht. Sie dienen zum einen als leicht erhältliches Trägermaterial zur Optimierung der Beladungsversuche und zum anderen als gut wasserlöslicher Träger für die Bestimmung der Größe der abgeschiedenen Wirkstoffpartikel mittels Laserbeugung (3.4.4).

4.1 Pellet-Träger

Einzelherstellung

Es werden zylindrische Träger mit einem Durchmesser von ca. 11 mm und einer Höhe von etwa 8 mm hergestellt (3.2.1). Alle Träger sind nach der Herstellung formstabil, jedoch weisen die Cellets/PVP-Träger eine geringere Bruchfestigkeit auf als die Cellets/HEC-Träger. Beide Trägerarten zerfallen außerordentlich schnell und besitzen eine Porosität von etwa 47-50 % (Tabelle 4.1).

Stabilitätsuntersuchung von Pellet-Trägern in überkritischem CO₂

Die nach der ersten Methode hergestellten Träger aus Cellets/HEC bzw. Cellets/PVP werden hinsichtlich ihrer Stabilität in überkritischem Kohlendioxid und beim Druckablass nach der in Abschnitt 3.3.4 dargestellten Vorgehensweise in der Sichtzelle untersucht. Es ergeben sich keine Veränderungen der Träger (Abbildung 4.1), sie werden somit als stabil beurteilt.

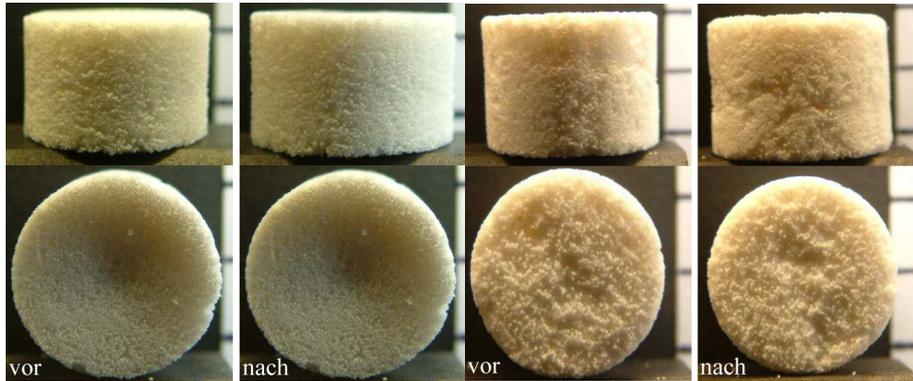


Abbildung 4.1 Cellets/HEC-Träger (links) und Cellets/PVP-Träger (rechts) vor und nach der Stabilitätsuntersuchung in der Sichtzelle

Chargenweise Herstellung

Da die Einzelherstellung der Träger mit großem Zeitaufwand verbunden, und – bedingt durch die Komprimierung von Hand in einer Spritze – nicht standardisierbar ist, erfolgt eine Optimierung der Herstellungsmethode. Es werden nun jeweils 9 Träger auf einmal nach der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen chargenweisen Herstellungsmethode hergestellt. Diese Träger besitzen einen Durchmesser von $d = 9$ mm und eine Höhe von $h = 6$ mm. Abbildung 4.2 zeigt beispielhaft Cellets/HEC-Träger. Die Porosität dieser Träger ist mit ca. 40-42 % etwas geringer als jene der Träger aus der Einzelherstellung, jedoch sind die Träger mechanisch stabiler. In der Folge sind auch die Zerfallszeiten höher, liegen jedoch deutlich unter der Arzneibuchforderung von 15 Minuten (Tabelle 4.1). Da bei der chargenweisen Herstellung die gleichen Materialien wie bei der Einzelherstellung der Träger zum Einsatz kommen ist davon auszugehen, dass sich die unterschiedlich hergestellten Träger in überkritischem Kohlendioxid gleich verhalten, also stabil sind. Daher werden keine gesonderten Stabilitätsuntersuchungen in der Sichtzelle durchgeführt. Bei den später durchgeführten Beladungsversuchen bestätigt sich die Annahme, dass sich die Träger aus beiden Herstellungsmethoden gleich verhalten. Die Eigenschaften von Cellets/HEC- und Cellets/PVP-Trägern nach beiden Herstellungsmethoden sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

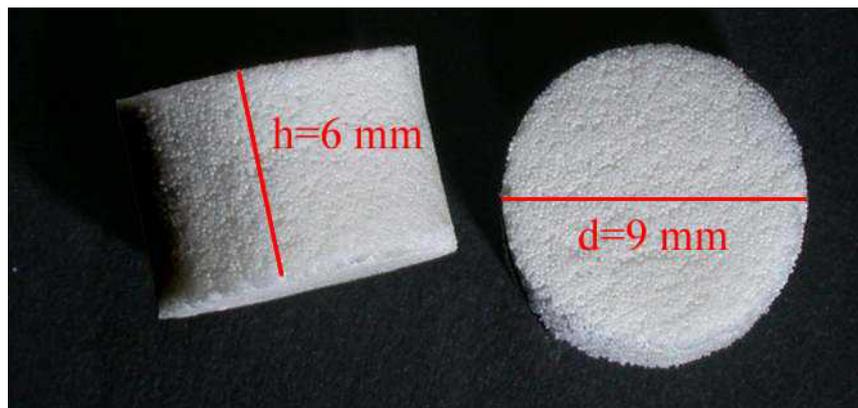


Abbildung 4.2: Cellets-HEC-Träger nach der chargenweisen Herstellmethode

Tabelle 4.1: Eigenschaften von Pellet-Formlingen

Parameter	Cellets/HEC-Träger	Cellets/PVP-Träger
<u>Einzelherstellung</u>		
Masse [g]	$0,72 \pm 0,003$	$0,82 \pm 0,004$
Porosität [%]	$47,3 \pm 6,20$	$49,8 \pm 2,57$
Hohlraumvolumen [ml]	$0,36 \pm 0,070$	$0,49 \pm 0,025$
Bruchfestigkeit [N]	$97 \pm 18,0$	$12 \pm 2,6$
Zerfallszeit [s]	20	6
<u>Chargenweise Herstellung</u>		
Masse [g]	$0,36 \pm 0,015$	$0,40 \pm 0,004$
Porosität [%]	$41,8 \pm 3,02$	$40,3 \pm 1,83$
Hohlraumvolumen [ml]	$0,17 \pm 0,018$	$0,17 \pm 0,010$
Bruchfestigkeit [N]	$75 \pm 17,9$	$17 \pm 1,8$
Zerfallszeit [s]	236	14

Zusammenfassung

Sowohl Cellets/HEC- als auch Cellets/PVP-Träger haben nach jeweils beiden Herstellungsmethoden eine hohe Porosität, eine ausreichende mechanische Stabilität, eine schnelle Zerfallszeit und sind stabil gegenüber überkritischem Kohlendioxid. Sie besitzen damit die eingangs geforderten Eigenschaften. Alle Pellet-Träger können zur Beladung in der CPD-Apparatur verwendet werden.

4.2 Poröse Tabletten aus Avicel

Die nach Kapitel 3.2.2 hergestellten Mischungen aus Avicel PH 101 und steigenden Ammoniumcarbonat-Anteilen von 30, 40 bzw. 50 % (m/m) ergeben bei der Verpressung sehr feste Tabletten eines Durchmessers von 16 mm. Nach der Porenbildung bei 60 °C im Vakuum (3.2.2) zeigt sich auf dem jeweiligen Presskraftniveau eine deutliche Abhängigkeit der Porosität vom Ammoniumcarbonat-Anteil in der Tablettiermischung. Dabei nimmt die Porosität der Tabletten bei steigendem Ammoniumcarbonat-Anteil in der Mischung proportional zu (Abbildung 4.3).

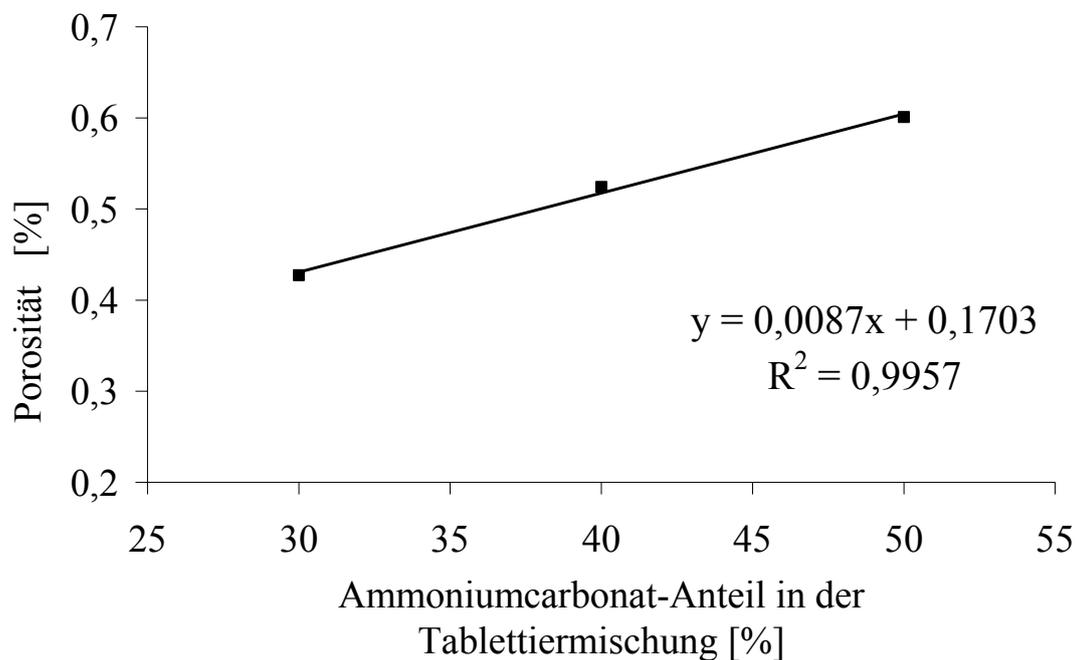


Abbildung 4.3: Porosität in Tabletten nach dem Ausheizen in Abhängigkeit des Ammoniumcarbonat-Anteils in der Tablettiermischung, Presskraft 15 kN.

Erwartungsgemäß nimmt die Festigkeit der porösen Tabletten mit steigendem Ammoniumcarbonat-Anteil in der Tablettiermischung ab (Tabelle 4.2). Durch Erhöhung der Presskraft von 10 auf 15 kN lässt sich jedoch selbst für die Mischung mit 50 % (m/m) Ammoniumcarbonat-Anteil eine ausreichende Festigkeit der porösen Tabletten erzielen. Durch die Verpressung bei 15 kN wird jedoch durch Verringerung der Steghöhe das Hohlraumvolumen und damit die Beladungskapazität der Träger verringert (Tabelle 4.2). Die Zerfallszeiten unterscheiden sich kaum und liegen stets deutlich unter einer Minute (Tabelle 4.2). Avicel besteht, wie die in den Pellet-Trägern eingesetzten Cellets, aus mikrokristalliner Cellulose. Da sich bei Pellet-Trägern keine Veränderung des Trägermaterials in Anwesenheit von überkritischem Kohlendioxid zeigt (4.1), kann auch im Falle der Avicel-Tabletten davon

ausgegangen werden, dass sie gegenüber überkritischem Kohlendioxid stabil sind. Es werden daher keine eigenen Stabilitätsuntersuchungen in der Sichtzelle durchgeführt.

Für die Beladung in der CPD-Apparatur werden Tabletten der Rezeptur aus 30 Teilen Ammoniumcarbonat und 70 Teilen Avicel, verpresst bei 10 kN, ausgewählt. Diese Tabletten weisen das günstigste Verhältnis von mechanischer Stabilität zu vorhandenem Hohlraumvolumen auf (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: Eigenschaften von Avicel-Tabletten, hergestellt aus Mischungen mit steigendem Ammoniumcarbonat-Anteil bei Presskräften von 10 bzw. 15 kN

Parameter	[NH ₄] ₂ CO ₃ / Avicel (30 T / 70 T)	[NH ₄] ₂ CO ₃ / Avicel (40 T / 60 T)	[NH ₄] ₂ CO ₃ / Avicel (50 T / 50 T)
<u>Presskraft 10 kN</u>			
Masse [g]	0,63 ± 0,004		0,47 ± 0,001
Porosität [%]	47 ± 0,3		63 ± 0,2
Hohlraumvolumen [cm ³]	0,35 ± 0,002		0,50 ± 0,002
Bruchfestigkeit [N]	111 ± 2,6		27 ± 1,9
Zerfallszeit [s]	39		26
<u>Presskraft 15 kN</u>			
Masse [g]	0,64 ± 0,003	0,58 ± 0,002	0,47 ± 0,002
Porosität [%]	42 ± 0,3	51 ± 0,2	59 ± 0,1
Hohlraumvolumen [cm ³]	0,29 ± 0,003	0,39 ± 0,002	0,44 ± 0,001
Bruchfestigkeit [N]	150 ± 2,2	82 ± 3,1	42 ± 2,6
Zerfallszeit [s]	31	22	36

4.3 Würfelzucker

Würfelzucker (Südzucker AG) eignen sich aufgrund ihrer gleichförmigen Porosität von $37,2 \pm 0,56$ % als leicht erhältliches Trägermaterial. Da bereits von Stahl und Schilz (1978) festgestellt wurde, dass die Löslichkeit von polaren Naturstoffen wie Saccharose in überkritischem Kohlendioxid selbst bei Drücken bis zu 2000 bar vernachlässigbar gering ist, wird auf eine Stabilitätsuntersuchung der Würfelzucker in der Sichtzelle verzichtet. Würfelzucker können damit ebenfalls als Beladungsmaterial verwendet werden. Auf Grund

ihres schnellen Zerfalls und ihrer Wasserlöslichkeit werden sie als Träger für die Bestimmung der Partikelgröße abgeschiedenen Ibuprofens eingesetzt (3.4.4). Außerdem werden kommen sie als Träger bei der Optimierung der Beladungsversuche zum Einsatz. Die Eigenschaften von Würfelzucker sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

Tabelle 4.3: Eigenschaften von Würfelzucker

Parameter	
Masse [g]	$2,99 \pm 0,034$
Porosität [%]	$37,2 \pm 0,56$
Hohlraumvolumen [cm ³]	$1,12 \pm 0,010$
Zerfallszeit [s]	23

5 DAS CPD-VERFAHREN: ENTWICKLUNG UND ANWENDUNG

Auf der Basis der „Controlled Particle Deposition“-Methode (CPD) (1.4) wird ein Verfahren entwickelt und optimiert, mit dem monolithische poröse Träger aus überkritischer CO₂-Lösung mit Wirkstoff beladen werden. Als Modellarzneistoff wird Ibuprofen verwendet, als Modell für poröse Träger werden Pellet-Träger (4.1) sowie Würfelzucker (4.3) eingesetzt. Als zentrale Eigenschaften der aus der Beladung resultierenden Produkte werden eine im Voraus bestimmbare, gleichförmige und reproduzierbare Beladung mit Wirkstoff sowie eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung angestrebt. Durch Variation der Versuchsbedingungen werden im Folgenden die für die Beladung relevanten Prozessparameter ermittelt und ihr Einfluss auf die Produkteigenschaften untersucht. Zur Beurteilung der Effizienz und Steuerbarkeit des Verfahrens wird der durch die Beladung erzielte Wirkstoffgehalt mit dem Vorhersagewert verglichen (3.4.7). Zum Abschluss werden die so gewonnenen Erkenntnisse zur Beladung eines weiteren Trägers angewendet.

5.1 Versuchsbedingungen für CPD-Beladungsexperimente

Die Bedingungen der zur Prozesscharakterisierung und Optimierung durchgeführten Beladungsexperimente sind in Tabelle 5.1 zusammengefasst. Die Durchführung erfolgt nach der in Abschnitt 3.1 beschriebenen Vorgehensweise. In der Regel werden alle Beladungsexperimente zweimal wiederholt, wobei jeweils sechs Träger verwendet werden. Lediglich bei Cellets/HEC-Trägern und Beladungskonzentrationen von 20,9 bzw. 27,1 mg/ml werden je zwei Experimente durchgeführt.

Tabelle 5.1: Versuchsbedingungen für die Beladung in der CPD-Anlage

Träger	c (ibuscCO ₂) [mg/ml] ¹	Träger	c (ibuscCO ₂) [mg/ml] ¹	Träger	c (ibuscCO ₂) [mg/ml] ¹
Cellets/ HEC	33,3 ^a	Cellets/ PVP	33,3 ^a	Würfel- zucker	33,3 ^a
	27,1 ^a		16,7 ^a		27,1 ^a
	20,9 ^a		18,3 ^b		
	12,5 ^a		12,5 ^{a, b}		
	6,3 ^a		6,3 ^{a, b}		
					3,1 ^b

¹ berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7); ^a Kontaktzeit 15,5 Stunden; ^b Kontaktzeit 5 Minuten

Zunächst werden Versuche bei einer Ibuprofenkonzentration von 33,3 mg/ml im überkritischen Fluid durchgeführt. Diese Konzentration liegt im Bereich der Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen bei den gewählten Versuchsbedingungen von 40 °C und 25 MPa (1.3.1). Die Kontaktzeit wird auf 15,5 Stunden festgelegt um sicherzugehen, dass sich das gesamte, im Versuch eingesetzte Ibuprofen lösen kann und eine homogene Lösung im Inneren des Druckbehälters entsteht. In den weiterführenden Versuchen wird die eingesetzte Ibuprofenmenge sowohl bei Pellet-Trägern als auch bei Würfelzuckern variiert, wodurch verschiedene Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid („Beladungskonzentrationen“) resultieren (3.4.7). Darüber hinaus wird die Kontaktzeit – nur bei Würfelzuckern – von 15,5 Stunden auf 5 Minuten drastisch verkürzt.

Beobachtungen

Während sich bei den Versuchen mit 15,5 Stunden Kontaktzeit das eingesetzte Ibuprofen stets vollständig löst, ist das bei 5 Minuten Kontaktzeit nur bis zu einer Beladungskonzentration von 12,5 mg/ml der Fall. Darüber bleibt ungelöstes Ibuprofen im Vorlagebehälter zurück. Die bei 5 Minuten Beladungsdauer maximal erreichbare Ibuprofenkonzentration wird über die Differenz zwischen eingesetzter und im Vorlagegefäß zurückgebliebener Ibuprofenmenge reproduzierbar zu 18,3 mg/ml bestimmt.

5.2 Einfluss der Versuchsbedingungen auf die Produkteigenschaften

5.2.1 Aussehen der beladenen Träger in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen

Die Oberflächen der beladenen Träger werden optisch begutachtet um festzustellen, ob bei der Beladung eine unerwünschte, unkontrollierte Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen auftritt und inwieweit diese gegebenenfalls von der Beladungskonzentration oder vom verwendeten Trägermaterial abhängig ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind für die Bewertung der Steuerbarkeit des Prozesses wichtig, da im theoretischen Modell für die Berechnung der Gehaltsprognose (3.4.7) davon ausgegangen wird, dass eine Abscheidung des Arzneistoffs ausschließlich in den Hohlräumen im Inneren des Trägers stattfindet.

5.2.1.1 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Es werden zunächst sowohl von beladenen als auch von unbeladenen Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern beispielhaft rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen angefertigt (Abbildungen 5.1 - 5.11).

Celllets/HEC-Träger

Die Aufnahme eines unbeladenen Celllets/HEC-Trägers zeigt die mit Bindemittel zu einer porösen Matrix verbundenen Mikopellets (Celllets) (Abbildung 5.1). Auf dieser Oberfläche sind keine Auffälligkeiten zu beobachten, dagegen zeigt die Oberfläche eines bei einer Konzentration von 33,3 mg/ml beladenen Celllets/HEC-Trägers ausgeprägte Ablagerungen, hier in Form von zwei Nadelnestern (Abbildung 5.2) sowie schwammartigen Ablagerungen zwischen den Pellets (Abbildung 5.3).

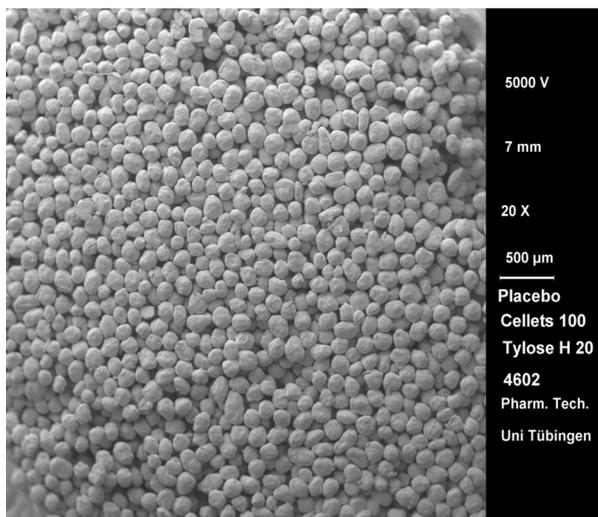


Abbildung 5.1: Oberfläche eines unbeladenen Celllets/HEC-Trägers

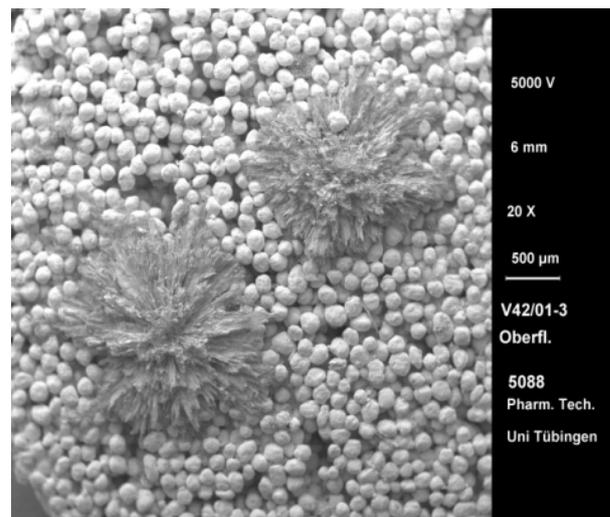


Abbildung 5.2: Oberfläche eines beladenen Celllets/HEC-Trägers. Nadelnester und Ablagerungen auf der Oberfläche

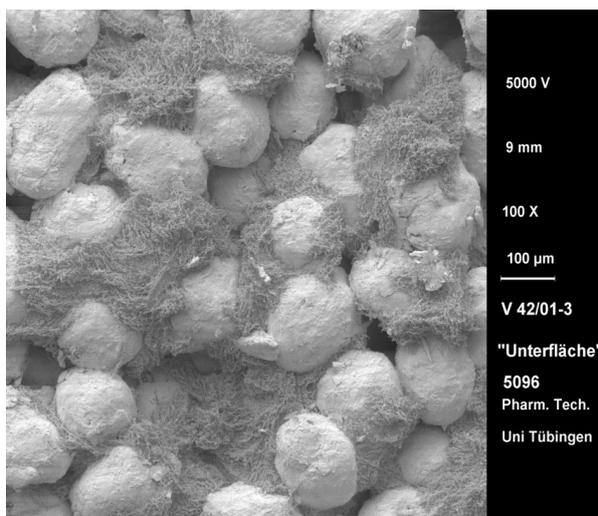


Abbildung 5.3: Ablagerungen auf der unteren Oberfläche eines beladenen Celllets/HEC-Trägers

Würfelsucker

Auf der Aufnahme eines unbeladenen Würfelsuckers ist die poröse, aus Zuckerkristallen aufgebaute Struktur des Materials zu erkennen (Abbildung 5.4). Während auf dieser Oberfläche nichts Ungewöhnliches zu beobachten ist, zeigen sich auf der Oberfläche eines Würfelsuckers, der bei einer Ibuprofenkonzentration von 33,3 mg/ml beladen wurde, Ablagerungen zwischen den Zuckerkristallen (Abbildung 5.5). Die Vergrößerung zeigt, dass diese Ablagerungen eine schwammartige Struktur aufweisen, wie sie auch schon bei beladenen Cellets/HEC-Trägern zu beobachten war (Abbildung 5.6, Pfeile). Derartige Ablagerungen sind zwischen den Zuckerkristallen eines unbeladenen Würfelsuckers nicht zu beobachten (Abbildung 5.7).

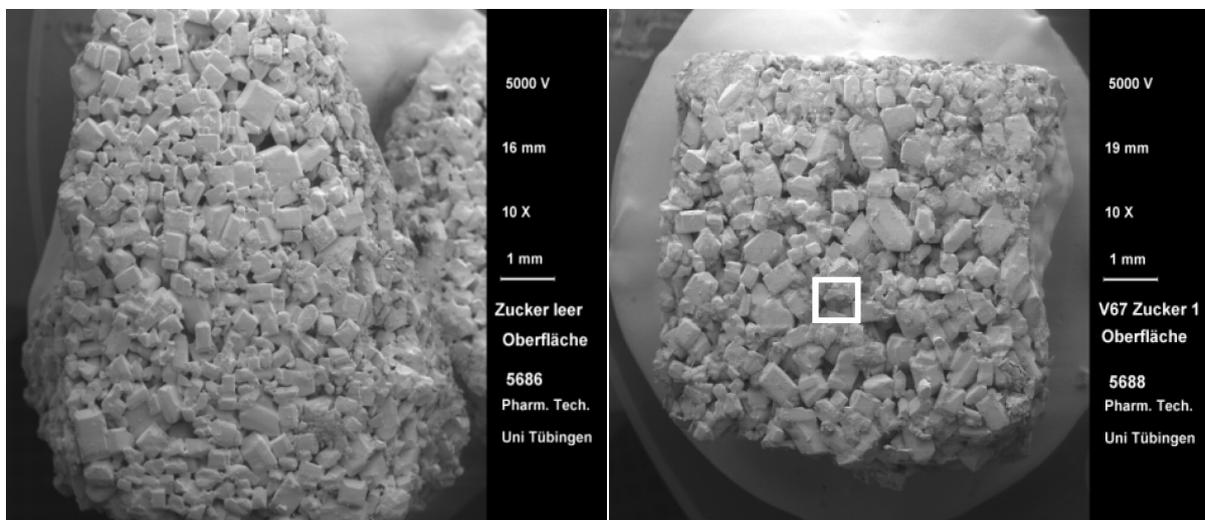


Abbildung 5.4: Oberfläche eines unbeladenen Würfelsuckers

Abbildung 5.5: Oberfläche eines beladenen Würfelsuckers; **Kasten**: Vergrößerungsausschnitt für Abbildung 5.6

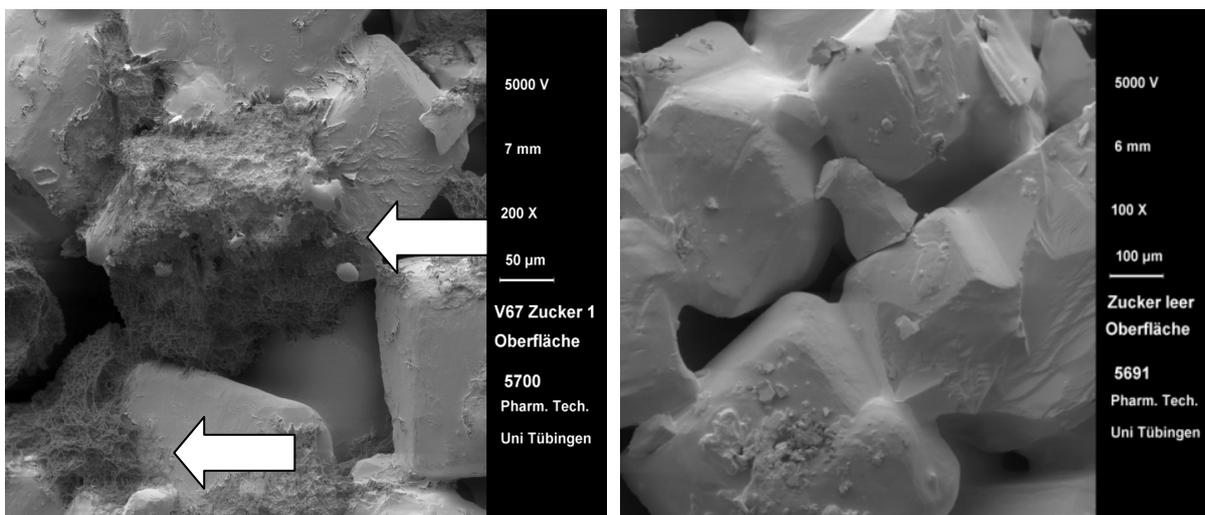


Abbildung 5.6: Ablagerungen auf der Oberfläche eines beladenen Würfelsuckers, vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 5.5

Abbildung 5.7: Vergrößerte Abbildung der Oberfläche eines unbeladenen Würfelsuckers

Diese auf der Oberfläche vorkommenden schwammartigen Strukturen finden sich auch vereinzelt im Inneren von beladenen Würfelzuckern (Abbildung 5.8 und 5.9). Sie scheinen aus Aggregaten kleinerer, über Feststoffbrücken verbundener Partikel zu bestehen.

Bei der Betrachtung eines Würfelzuckers, der bei einer Ibuprofenkonzentration von 6,25 mg/ml beladen wurde, sind weder Nadeln noch Ablagerungen zu erkennen (Abbildung 5.10 und 5.11).

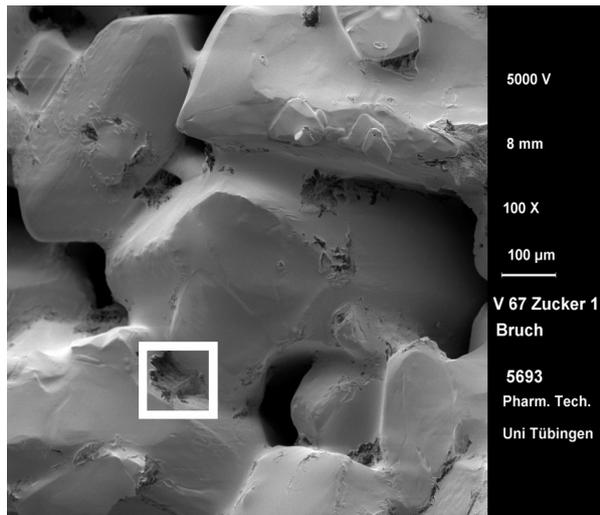


Abbildung 5.8: Bruch durch einen beladenen Würfelzucker; **Kasten**: Vergrößerungsausschnitt für Abbildung 5.9

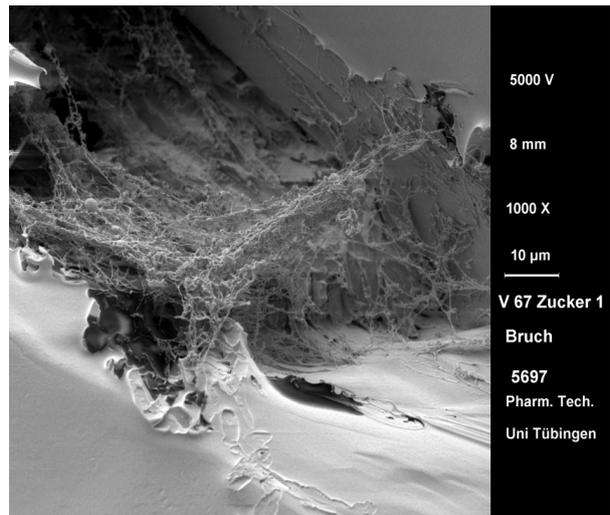


Abbildung 5.9: Ablagerungen im Inneren eines beladenen Würfelzuckers, vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 5.8

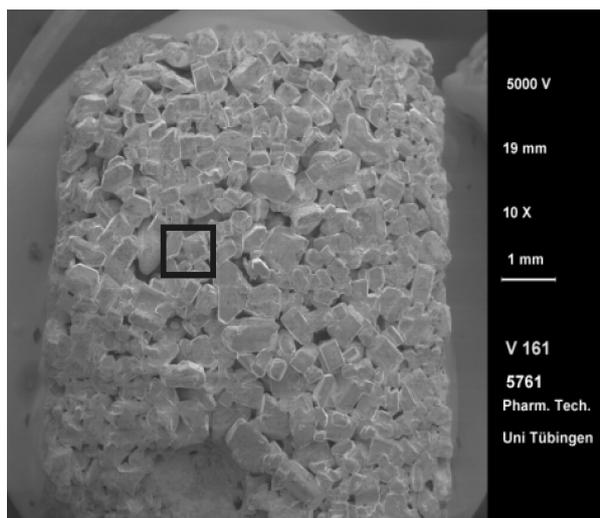


Abbildung 5.10: Oberfläche eines bei 6,25 mg/ml und 5 Minuten beladenen Würfelzuckers; **Kasten**: Vergrößerungsausschnitt für Abbildung 5.11

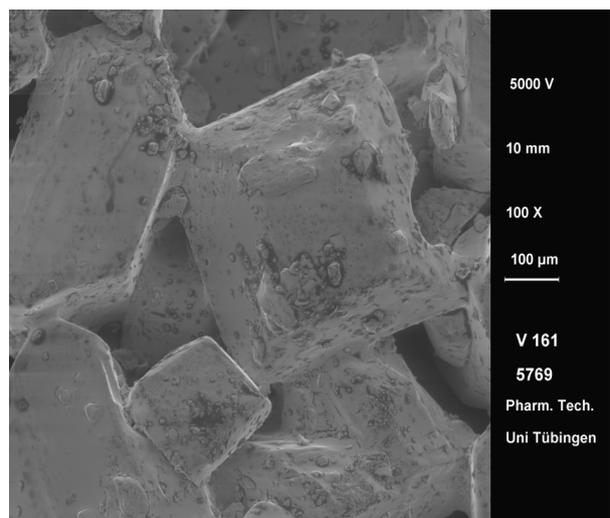


Abbildung 5.11: Vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 5.10

Diese Beobachtungen zeigen, dass es bei der Beladung mit der CPD-Methode zur Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen kommen kann. Ihr Auftreten scheint von der zur Beladung eingesetzten Ibuprofenkonzentration abhängig zu sein, was weiterer Untersuchung bedarf.

5.2.1.2 Stereomikroskopische Betrachtungen

Wie die REM-Aufnahmen gezeigt haben, sind auf der Oberfläche beladener Träger Ablagerungen bzw. Beläge in unterschiedlichem Ausmaß zu finden. Daher werden die Oberflächen aller beladenen Träger vor ihrer weiteren Untersuchung mit dem Stereomikroskop betrachtet.

Cellets/HEC-Träger

Bei einer Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml ist eine Kristallisation von Ibuprofen auf allen Trägeroberflächen zu finden. Sie tritt in Form von verschiedenen großen Nadeln, Nadelnestern oder schwammartigen Ablagerungen auf, vergleichbar mit denjenigen auf den REM-Aufnahmen im vorherigen Abschnitt. Bei der nächst niedrigeren Beladungskonzentration von 27,1 mg/ml sind noch ausgeprägte Ablagerungen und Nadeln zu finden, Nadelnester jedoch nicht mehr. Bei weiter sinkenden Beladungskonzentrationen nimmt das Ausmaß der Ablagerungen immer weiter ab, bis bei Beladungskonzentrationen unterhalb von 12,5 mg/ml nur noch vereinzelt geringfügige Beläge zu verzeichnen sind.

Cellets/PVP-Träger

Auch auf der Oberfläche von Cellets/PVP-Trägern, die bei einer Ibuprofenkonzentration im überkritischen Fluid von 33,3 mg/ml beladen wurden, treten die bei Cellets/HEC-Trägern beschriebenen Ablagerungen und Beläge auf. Bei der niedrigeren Beladungskonzentration von 16,7 mg/ml sind ebenfalls noch Ablagerungen und Beläge zu finden, jedoch sind sie weniger stark ausgeprägt als bei Cellets/HEC-Trägern, die bei ähnlichen Versuchsbedingungen beladen wurden.

Würfelsucker

Ein ähnliches Bild wie bei Cellets/HEC-Trägern ergibt sich auch bei Würfelsuckern. Bei der höchsten Beladungskonzentration sind deutliche Ablagerungen zu erkennen. Das Ausmaß und die Unregelmäßigkeit des Auftretens von Belägen und Ablagerungen nehmen ebenfalls wie bei Cellets/HEC-Trägern in Abhängigkeit von der Beladungskonzentration ab. Bei einer Ibuprofenkonzentration im überkritischen Fluid von 12,5 mg/ml sind kaum noch Beläge sichtbar, unterhalb dieser Konzentration sind keine mehr zu erkennen. Dabei hat es keinen Einfluss auf das Aussehen der Würfelsuckeroberflächen, ob diese bei einer Kontaktzeit von

15,5 Stunden oder von 5 Minuten beladen wurden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass das Ausmaß und die Häufigkeit des Auftretens von Ablagerungen und Kristallisationen auf der Oberfläche beladener Träger von der eingesetzten Beladungskonzentration abhängig sind. Je geringer die Beladungskonzentration ist, desto weniger Kristallisation tritt auf. Bei Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml sind keine Ablagerungen mehr zu beobachten, so dass sich dieser Konzentrationsbereich hinsichtlich eines gleichmäßigen Aussehens der Beladungsprodukte als geeignet erweist.

5.2.1.3 Zusammenhang der Kristallisationsphänomene mit der Ibuprofenlöslichkeit in überkritischem Kohlendioxid

Die Untersuchung der Trägeroberflächen hat gezeigt, dass das Auftreten der beschriebenen Ablagerungen von der bei der Beladung herrschenden Ibuprofenkonzentration abhängig ist (5.2.1). Der Grund hierfür ist in der Druckabhängigkeit der Ibuprofenlöslichkeit in überkritischem Kohlendioxid zu suchen. Diese weist einen sigmoidalen Verlauf auf (Abbildung 5.12). Bei einem Druck um 13 MPa befindet sich die sogenannte „cross-over-region“, der Druckbereich, oberhalb dessen die Ibuprofenlöslichkeit bei weiterer

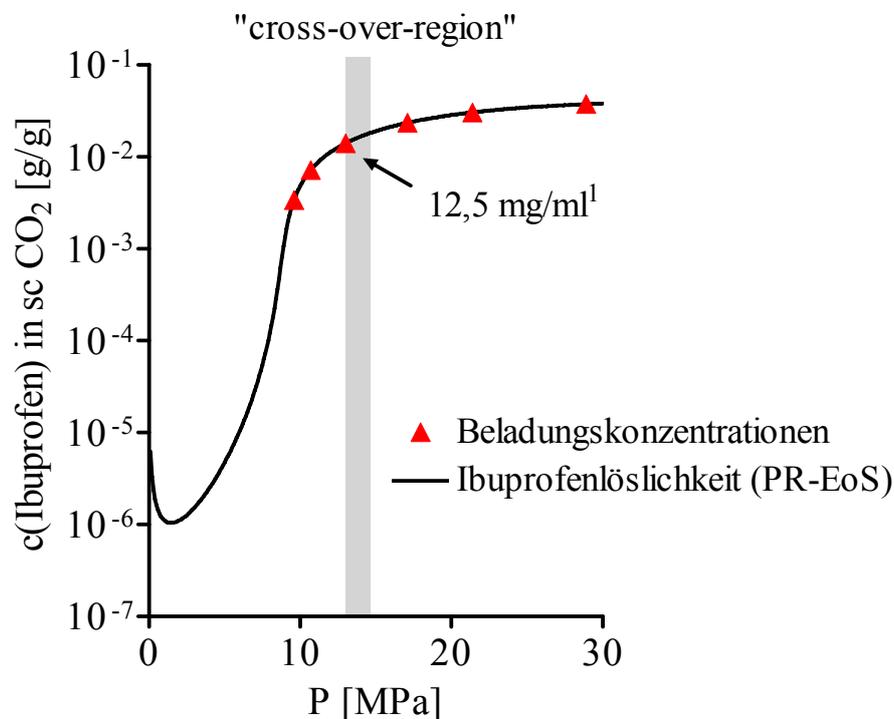


Abbildung 5.12: Druckabhängigkeit der Ibuprofenlöslichkeit in überkritischem Kohlendioxid bei einer Temperatur von 40 °C. Berechnet nach der Peng-Robinson Equation of State (Pr-EoS; Berechnung der Daten M. Türk)

¹Beladungskonzentration, berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7)

Druckerhöhung nur noch geringfügig zunimmt (Charoenchaitrakool et al. 2000). Die eingetragenen Dreiecke auf der Löslichkeitskurve entsprechen den unterschiedlichen eingesetzten Ibuprofenkonzentrationen bei der Beladung. Es ist zu erkennen, dass sich Beladungskonzentrationen oberhalb von 12,5 mg/ml jenseits der „cross-over-region“ befinden.

Wird also eine Beladung bei Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid oberhalb von 12,5 mg/ml durchgeführt, ändert sich während des Druckablassens am Versuchsende die Löslichkeit zunächst nur langsam. Das hat zur Folge, dass sich die überkritische Lösung für eine einige Sekunden in einem übersättigten Zustand befindet, bis schließlich der Druck erreicht ist, unterhalb dessen die Ibuprofenlöslichkeit rapide abnimmt. Dies führt offensichtlich zu erheblicher Kristallisation von Ibuprofen auf den Oberflächen der Träger, die bei Ibuprofenkonzentrationen oberhalb von 12,5 mg/ml beladen wurden. Werden Ibuprofenkonzentrationen unterhalb von 12,5 mg/ml eingesetzt, sinkt die Löslichkeit bei der Entspannung sofort so rapide, dass für derartige Kristallisationsvorgänge keine Zeit bleibt. Die Produkte aus Beladungsexperimenten mit Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid unter 12,5 mg/ml weisen daher ein gleichmäßiges Aussehen ohne Auffälligkeiten auf den Oberflächen auf.

5.2.2 Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs in Abhängigkeit von der Beladungskonzentration

Die Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs ist im Hinblick auf die Herstellung einer Arzneiform mit beschleunigter Freisetzung von großem Interesse, da anzunehmen ist, dass sich kleinere Partikelgrößen günstig auf die Auflösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs auswirken (Rasenack et al., 2003; Türk et al., 2002; Perrut et al. 2005). Außerdem soll mit den Messungen der Partikelgröße überprüft werden, ob sich durch das CPD-Verfahren innerhalb der Trägermatrix tatsächlich Partikel im Submikronbereich generieren lassen.

Die Partikelgrößenbestimmung wird mittels Laserbeugung in wässriger Dispersion durchgeführt (3.4.4). Als Trägermaterial kommt bei diesen Untersuchungen Würfelzucker zum Einsatz. Zur Charakterisierung der Partikelgrößenverteilung werden die volumenbezogenen Häufigkeitsverteilungen und Durchgangssummenkurven herangezogen, außerdem der Korngrößenparameter d_{50} aus der Durchgangssumme. Die Bestimmung des d_{50} erfolgt durch die Vermessung von jeweils mindestens drei beladenen Würfelzuckern bzw. Ibuprofen-Pulverproben.

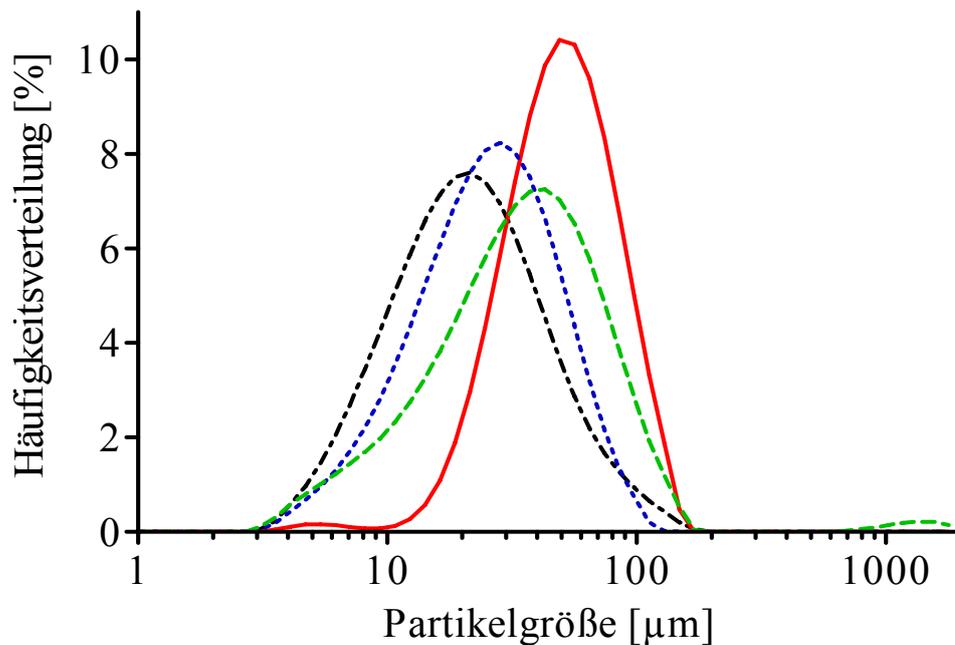


Abbildung 5.13: Häufigkeitsverteilung der Partikelgrößen von Ibuprofen aus Würfelzuckern, beladen bei Ibuprofenkonzentrationen von 3,1 (---), 12,5 (....) und 33,3 (- -) mg/ml sowie von Ibuprofenpulver (-) (Ausgangsmaterial)

Die Partikelgröße des abgeschiedenen Ibuprofens ist gegenüber der Partikelgröße von Ibuprofenpulver verringert (Abbildung 5.13). Zudem ist eine Tendenz zu kleineren Partikelgrößen bei geringeren Beladungskonzentrationen zu erkennen, was bei Betrachtung der Durchgangssummenkurven deutlicher zum Ausdruck kommt (Abbildung 5.14).

Diese Beobachtung bestätigt sich anhand der Korngrößenparameter d_{50} . Die mittleren Partikelgrößen aus beladenen Würfelzuckern sind gegenüber dem Ausgangsmaterial signifikant verkleinert (Abbildung 5.15). Sie sinken, beginnend bei einem d_{50} von $34,6 \pm 7,90 \mu\text{m}$ bei Beladungen mit der höchsten Ibuprofenkonzentration im überkritischen Fluid bis auf $20,0 \pm 1,66 \mu\text{m}$ bei der niedrigsten Beladungskonzentration von 3,1 mg/ml. Auch die Streuung von d_{50} nimmt ab und es entstehen gleichförmigere Produkte, was sich insbesondere bei Produkten aus Versuchen mit Beladungskonzentrationen von 12,5 mg/ml und darunter durch deutlich niedrigere relative Standardabweichungen zeigt (Tabelle 5.2).

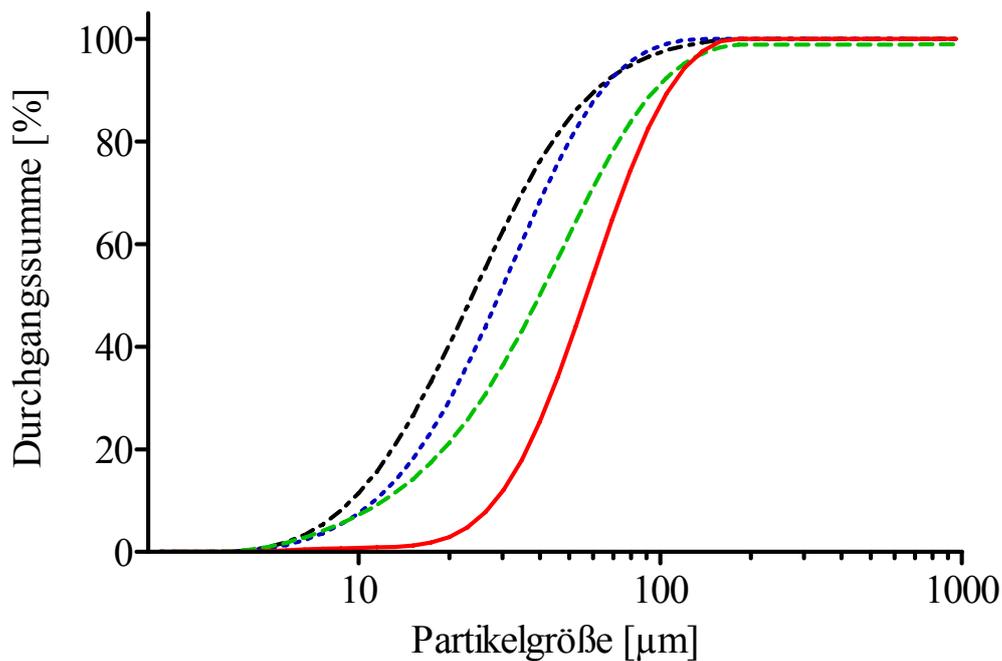


Abbildung 5.14: Durchgangssummenkurven der Partikelgrößenverteilung von Ibuprofen aus Würfelzuckern, beladen bei Ibuprofenkonzentrationen von 3,1 (---), 12,5 (....) und 33,3 (- -) mg/ml sowie von Ibuprofenpulver (-) (Ausgangsmaterial)

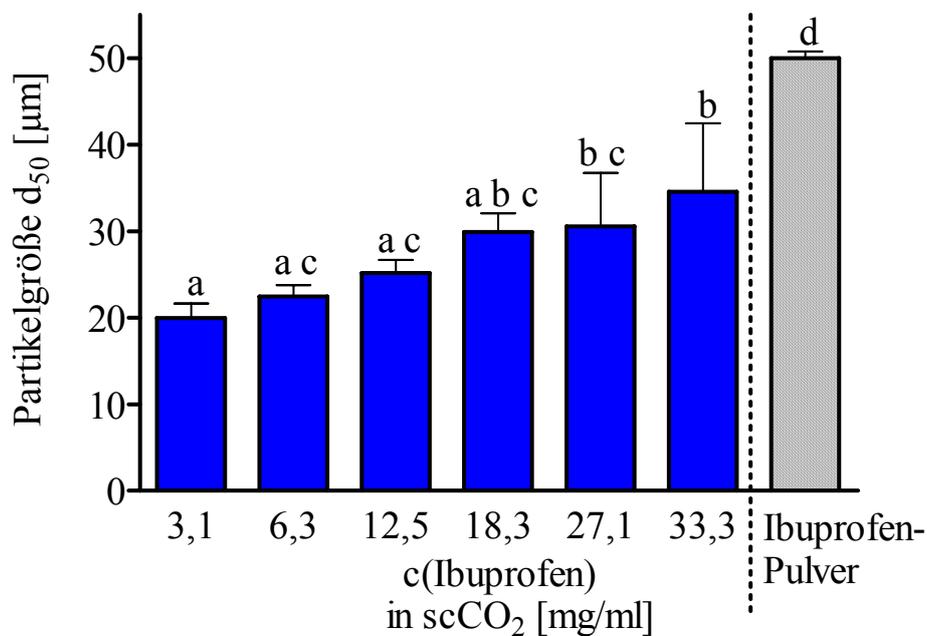


Abbildung 5.15: Korngrößenparameter d_{50} [μm] beladener Würfelzucker im Vergleich mit dem Ausgangsmaterial Ibuprofenpulver

Tabelle 5.2: Korngrößenparameter d_{50} von Ibuprofen aus beladenen Würfelzuckern, angegeben als Mittelwert \pm SD ($n \geq 3$)

c (Ibuprofen)						
in scCO ₂	3,1	6,3	12,5	18,3	27,1	33,3
[mg/ml] ¹						
d_{50} [μ m]	20,0 \pm 1,66	22,4 \pm 1,33	25,2 \pm 1,51	29,9 \pm 2,20	30,6 \pm 6,17	34,6 \pm 7,90
S _{rel} [%]	8,30	5,94	6,00	7,36	20,16	22,83

¹ berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7)

Lichtmikroskopische Aufnahmen

Die lichtmikroskopische Betrachtung von Ibuprofenpartikeln aus beladenen Würfelzuckern (3.4.5) bestätigt das Ergebnis der Partikelgrößenuntersuchungen, wonach Partikel im Größenbereich von 20-30 μ m vorherrschen (Abbildung 5.16, hier exemplarisch dargestellt für eine Ibuprofen-Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml).

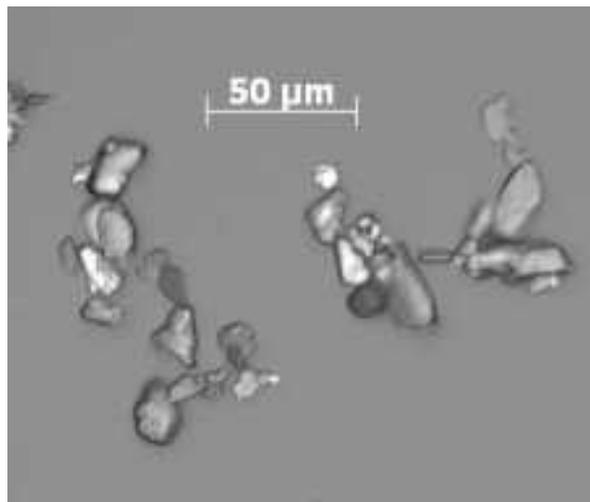


Abbildung 5.16: Lichtmikroskopische Aufnahme von dispergierten Ibuprofenpartikeln aus beladenen Würfelzuckern

Die dargestellten Ergebnisse zeigen, dass mit dem CPD-Verfahren keine submikronen Arzneistoffpartikel erzeugt werden. Jedoch gelingt es, in Würfelzuckern Ibuprofenpartikel zu generieren, die signifikant kleiner sind als das Ausgangsmaterial. Bei der Abscheidung von Ibuprofen in Würfelzucker ist die resultierende Größe der Partikel von der zur Beladung eingesetzten Arzneistoffkonzentration im überkritischen Fluid abhängig. Je geringer die eingesetzte Beladungskonzentration im Fluid ist, desto kleinere Partikel entstehen. Dabei ist die Streuung der Korngrößenparameter d_{50} für die Produkte aus Beladungen bei Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid $\leq 12,5$ mg/ml geringer als bei höheren Konzentrationen.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Resultaten aus der Untersuchung der Morphologie beladener Träger (5.2.1). Ebenso wie bei Beladungskonzentrationen unterhalb von 12,5 mg/ml die Ablagerungen auf den Trägeroberflächen zurückgehen, zeigen die Partikelgrößenuntersuchungen hier die gleichförmigsten Ergebnisse und die kleinsten Partikelgrößen. Die schnellere Abnahme der Löslichkeit während der Druckentlastung beim Einsatz von Ibuprofen-Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml wirkt sich demnach positiv auf die Partikelgrößen in beladenen Trägern aus.

5.2.3 Thermisches Verhalten von Ibuprofen in CPD-Produkten

Mit Untersuchungen zum thermischen Verhalten (3.4.3) von Ibuprofen in beladenen Pellet-Trägern und Würfelzuckern soll untersucht werden, ob es durch die Verarbeitung mit dem CPD-Prozess zur Bildung amorpher Bereiche oder polymorpher Modifikationen des Wirkstoffs kommt.

Die Untersuchungen erfolgen an Trägern, die, im Falle von Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern, bei Ibuprofenkonzentrationen von 12,5 bzw. 33,3 mg/ml und, im Falle von Cellets/PVP-Trägern, bei 16,6 bzw. 33,3 mg/ml beladen wurden. Bei niedrigeren Beladungskonzentrationen ist der Ibuprofenanteil zu gering, um mittels der DSC-Analytik noch eindeutig auswertbare Messergebnisse zu erhalten. Neben der Schmelztemperatur T_{Onset} [°C] wird die Schmelzenthalpie ΔH [J/g] von Ibuprofen in beladenen Trägern ermittelt. Die Berechnung von ΔH erfolgt als Quotient aus der Fläche unter dem Schmelzpeak [$W \cdot s$] und dem aus der HPLC-Gehaltsbestimmung (3.5.2) erhaltenen Ibuprofenanteil der betreffenden Probe.

Die Thermogramme der untersuchten CPD-Proben zeigen Schmelzereignisse mit Onset-Temperaturen von 73 - 75 °C, was der gemessenen Schmelztemperatur von Ibuprofen entspricht. Daneben sind keine weiteren thermischen Ereignisse zu beobachten (Abbildung 5.17). Während sich die ermittelten Schmelzpunkte kaum unterscheiden, sind die Schmelzenthalpien der CPD-Produkte, verglichen mit der Schmelzenthalpie von reinem Ibuprofen, niedriger (Tabelle 5.3). Besonders die Schmelzenthalpien von Ibuprofen in Cellets/HEC-Trägern, die bei einer Ibuprofenkonzentration von 12,5 mg/ml beladen wurden, und von Ibuprofen in Cellets/PVP-Trägern sind deutlich verringert.

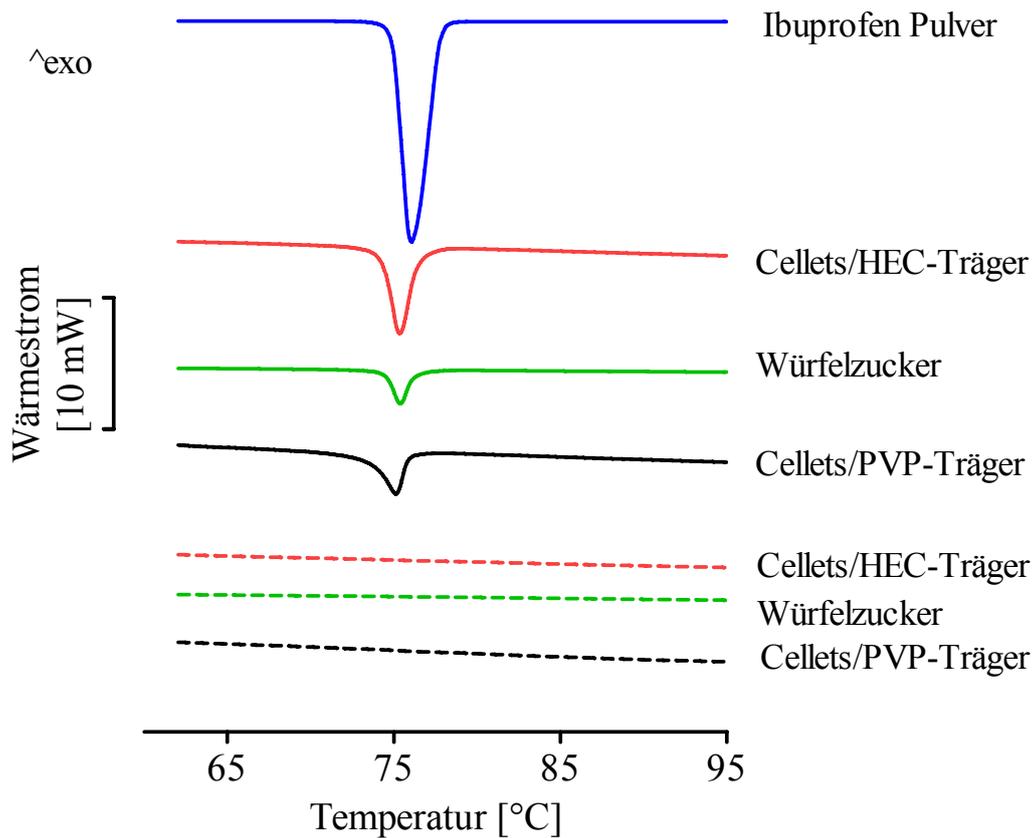


Abbildung 5.17: DSC-Thermogramme von Ibuprofen aus nach der CPD-Methode beladenen Trägern im Vergleich mit Ibuprofen (durchgezogene Linien), und unbeladenen Trägern (gestrichelte Linien)

Tabelle 5.3: Schmelzpunkte und Schmelzenthalpien von reinem Ibuprofen und Ibuprofen in CPD-Produkten; angegeben als Mittelwert \pm SD; Kontaktzeit 15,5 Stunden

Material	Ibuprofen Pulver	Cellets/HEC		Cellets/PVP		Würfelzucker	
c (Ibuprofen) in scCO ₂ [mg/ml] ¹		33,3	12,5	33,3	16,6	33,3	12,5
Schmelzpunkt T _{ons} [°C]	74,9 \pm 0,06	74,3 \pm 0,09	74,0 \pm 0,21	73,4 \pm 0,24	73,4 \pm 0,11	74,4 \pm 0,04	74,5 \pm 0,07
Schmelzenthalpie ΔH [J/g]	125,9 \pm 1,15	101,7 \pm 2,46	77,2 \pm 19,7	68,5 \pm 4,48	20,9 \pm 1,10	97,0 \pm 4,69	97,9 \pm 8,91

¹ berechnet nach Gleichung 7, (3.4.7)

Da Ibuprofen in allen untersuchten Trägermaterialien den erwarteten Schmelzbereich von 73-75 °C zeigt und weitere thermische Ereignisse nicht auftreten, ist davon auszugehen, dass es bei der Verarbeitung von Ibuprofen mit der CPD-Methode nicht zur Bildung polymorpher

Modifikationen kommt. Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da es in der Literatur keine Berichte über polymorphe Formen von Ibuprofen gibt (Potthast et al. 2005). Die in den durchgeführten Untersuchungen festgestellte, reduzierte Schmelzenthalpie von Ibuprofen in CPD-Produkten ist im Einklang mit Berichten anderer Autoren über das Schmelzverhalten von Ibuprofen in Zubereitungen (Romero et al. 1993; Williams et al., 2005). Demnach kann schon durch Prozessschritte wie das Mischen mit Hilfsstoffen die Schmelzenthalpie von Ibuprofen verringert werden. Dieser Effekt kommt nach Aussage dieser Autoren durch eine Lockerung des Kristallgitters und damit verringerten intermolekularen Kräften sowie der Entstehung amorpher Bereiche zustande. Im Falle der Cellets/PVP-Träger ist zusätzlich davon auszugehen, dass es zu einer spezifischen Wechselwirkung von Ibuprofen mit Polyvinylpyrrolidon kommt. Kazarian und Martirosyan (2002) stellten durch ATR-IR-Untersuchungen fest, dass es bei der Imprägnierung eines PVP-Films mit Ibuprofen in überkritischem CO₂ zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Ibuprofen und Polyvinylpyrrolidon kommt. Diese führen zu einer molekulardispersen Verteilung von Ibuprofen im PVP-Film. Im Falle der beladenen Cellets/PVP-Träger liegt daher wahrscheinlich ein Teil des Ibuprofens gelöst im PVP-Anteil des Trägers vor, was die im Vergleich zu PVP-freien Trägern stärker erniedrigte Schmelzenthalpie erklärt. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei der Verarbeitung mit der CPD-Methode weder Abbauprodukte noch Modifikationsänderungen zu verzeichnen sind und somit die CPD-Methode für die Verarbeitung von Ibuprofen geeignet ist.

5.2.4 Ibuprofengehalt in beladenen Trägern

Durch HPLC-Gehaltsbestimmungen von Ibuprofen in beladenen Trägern (3.5.2) wird der Einfluss der verschiedenen Prozessparameter (Beladungskonzentration, Kontaktzeit, Trägermaterial) auf den durch Beladung erzielten Arzneistoffgehalt untersucht.

5.2.4.1 Beladungskapazität der Trägermaterialien

Es wird angenommen, dass das im Träger vorhandene Hohlraumvolumen verantwortlich für die jeweilige Beladungskapazität und damit für den erzielbaren Arzneistoffgehalt ist. Zur Untersuchung dieser Annahme wird der prozentuale Arzneistoffgehalt in Trägern betrachtet.

Die Resultate zeigen, dass in den Trägern Arzneistoffgehalte erreicht werden können, die im üblichen Bereich für feste Arzneiformen im mittleren Dosisbereich liegen (z.B. Piroflam 20 mg Tabs: 3,8 % (m/m) Wirkstoff, Doxazosin Stada 1 mg Tabletten: 0,83 % (m/m) Wirkstoff; Rote Liste 2007) (Tabelle 5.4).

Man erkennt außerdem, dass in Pellet-Trägern auf dem jeweiligen Ibuprofen-Konzentrationsniveau im überkritischen Fluid etwas höhere prozentuale Arzneistoffgehalte erzielt werden, als in Würfelzuckern (Tabelle 5.4). Dieser Befund stützt die Annahme, dass das Hohlraumvolumen die Beladungskapazität der Träger bestimmt, da bei Pellet-Trägern im Vergleich zu Würfelzuckern eine höhere Porosität vorliegt, die wiederum ein höheres Hohlraumvolumen bedingt (4). Das zur Verfügung stehende Hohlraumvolumen wird bei den Beladungsversuchen von der überkritischen Arzneistofflösung durchdrungen (1.4). Je mehr Hohlraumvolumen zur Verfügung steht, desto mehr Arzneistoff kann von der überkritischen Lösung in den Träger transportiert und dort abgeschieden werden. Bei konstantem Hohlraumvolumen im Träger sollte also bei Erhöhung der Beladungskonzentration ein proportionaler Anstieg des Arzneistoffgehalts resultieren, was im folgenden Abschnitt untersucht wird.

Tabelle 5.4: Ibuprofengehalt [% (m/m)] in beladenen Trägern

c (ibuscO ₂) [mg/ml] ¹	Ibuprofengehalt [% (m/m)]			
	Cellets/HEC ^a	Cellets/PVP ^a	Würfelzucker ^a	Würfelzucker ^b
33,3	4,06 ± 1,353	4,66 ± 0,741	1,70 ± 1,092	
27,1	2,42 ± 0,340		2,13 ± 0,296	
20,8	1,56 ± 0,237			
18,3				0,98 ± 0,055
16,7		1,93 ± 0,07		
12,5	0,75 ± 0,052		0,52 ± 0,013	0,51 ± 0,018
6,3	0,40 ± 0,039		0,25 ± 0,009	0,25 ± 0,007
3,1				0,11 ± 0,006

¹ berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7); Kontaktzeit: ^a 15,5 Stunden; ^b 5 Minuten

5.2.4.2 Einfluss der Versuchsbedingungen auf den Ibuprofengehalt

Die Messwerte für die Ibuprofenmenge im Träger werden auf das im Träger vorhandene Hohlraumvolumen normiert (3.4.8), um Vergleiche zwischen Trägern unterschiedlicher Porositäten anstellen zu können.

Pellet-Träger

Bei Cellets/HEC-Trägern steigt der Ibuprofengehalt in beladenen Trägern in Abhängigkeit von der eingesetzten Ibuprofen-Beladungskonzentration (Kontaktzeit von 15,5 Stunden) stetig an. Bei Ibuprofenkonzentrationen in der Beladungsapparatur über 12,5 mg/ml kommt es dabei zu einem überproportionalen Anstieg des Arzneistoffgehalts (Abbildung 5.18). Cellets/PVP-Träger, beladen bei einer Ibuprofenkonzentration von 33,3 mg/ml liegen auf dem gleichen Gehaltsniveau wie Cellets/HEC-Träger. Dagegen ist bei diesen Trägern der resultierende Gehalt bei einer Beladungskonzentration von 16,7 mg/ml deutlich höher als bei vergleichbaren Cellets/HEC-Experimenten (Abbildung 5.18).

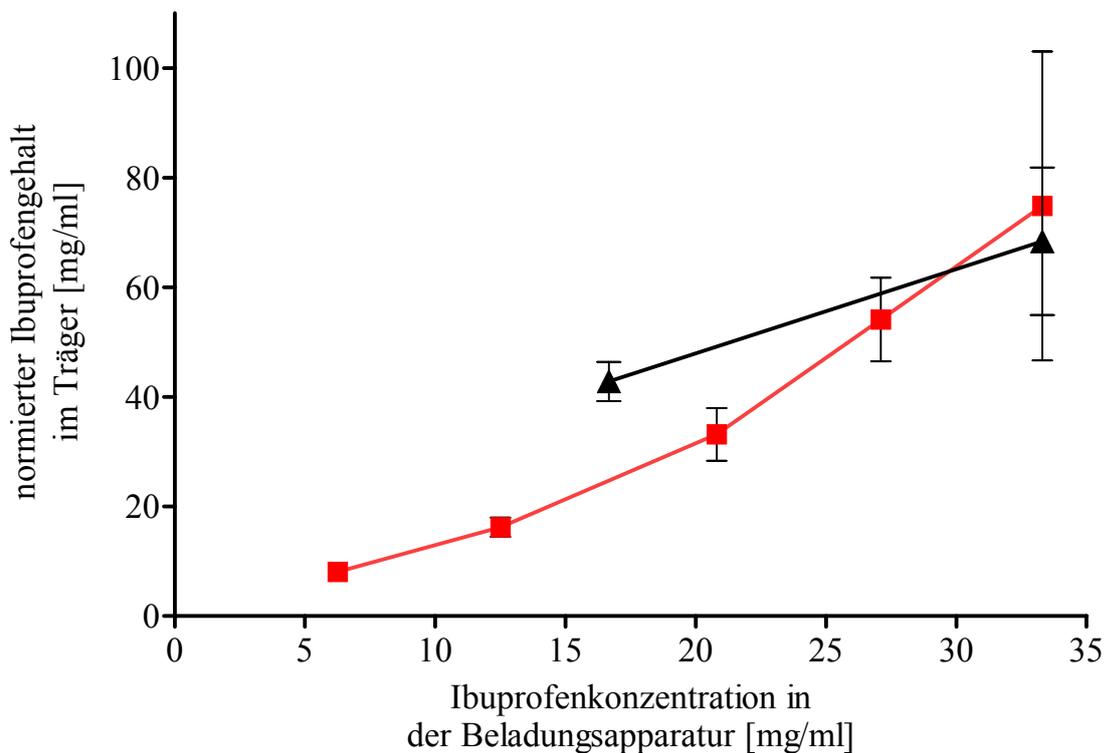


Abbildung 5.18: Auf das Hohlraumvolumen normierter Ibuprofengehalt [mg/ml] in beladenen Cellets/HEC- (■) bzw. Cellets/PVP-Trägern (▲) in Abhängigkeit von der eingesetzten Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur [mg/ml]

Würfelsucker

Die Beladung von Würfelsuckern bei einer Kontaktzeit von 15,5 Stunden ergibt, ähnlich wie bei Cellets/HEC-Trägern, zunächst einen überproportionalen Anstieg im Gehalt bei Beladungskonzentrationen oberhalb von 12,5 mg/ml. Der Ibuprofengehalt bei der höchsten Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml sinkt jedoch wieder ab, und es tritt eine sehr starke Streuung der Gehalte auf (Abbildung 5.19). Bei der Beladung von Würfelsuckern ist bei einer Kontaktzeit von 5 Minuten oberhalb der Beladungskonzentration von 12,5 mg/ml ebenfalls ein überproportionaler Anstieg des Ibuprofengehalts zu verzeichnen. Der maximal erreichbare Gehalt ist jedoch niedriger als bei der Kontaktzeit von 15,5 Stunden, da die im überkritischen Fluid erreichbare Ibuprofenkonzentration bei der Kontaktzeit von 5 Minuten auf 18,3 mg/ml begrenzt ist (5.1). Außerdem ist zu erkennen, dass der erzielte Gehalt bei Beladungsversuchen mit Ibuprofenkonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml unabhängig von der Kontaktzeit ist und bei beiden Kontaktzeiten ein linearer Zusammenhang zwischen der eingesetzten Beladungskonzentration und dem resultierenden Arzneistoffgehalt im Träger besteht (Abbildung 5.19).

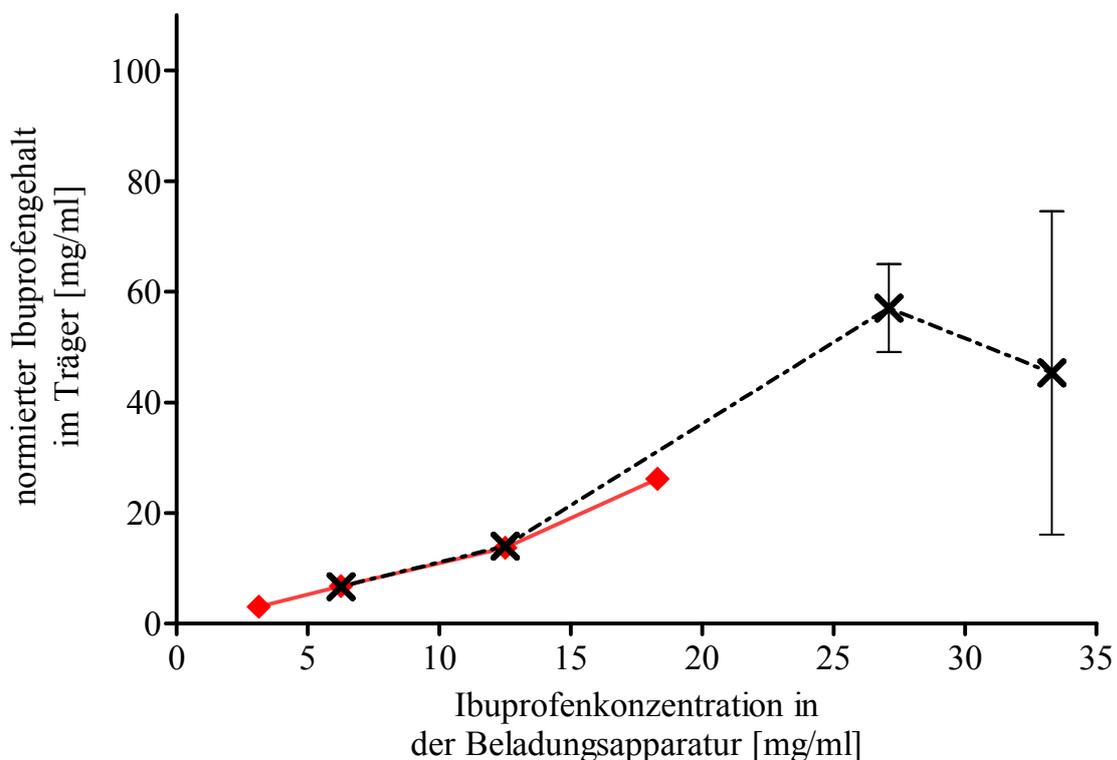


Abbildung 5.19 Auf das Hohlraumvolumen normierter Ibuprofengehalt [mg/ml] in beladenen Würfelsuckern in Abhängigkeit von der eingesetzten Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur [mg/ml] und Kontaktzeiten von 15,5 Stunden (X) bzw. 5 Minuten (♦)

Beim Vergleich der für Cellets/HEC-Träger und Würfelzucker erhaltenen Graphen wird ersichtlich, dass sich der normierte Ibuprofengehalt in beiden Trägern bei der entsprechenden Ibuprofenkonzentration praktisch nicht unterscheidet (Abbildung 5.18 und 5.19). Weiterhin ist zu beobachten, dass unterhalb einer Beladungskonzentration von 12,5 mg/ml die Streuung der Gehalte bei Cellets/HEC-Trägern und bei Würfelzuckern deutlich geringer ausfällt als bei höheren Beladungskonzentrationen.

Der durch die Beladung nach der CPD-Methode in porösen Trägern aus unterschiedlichen Materialien erzielte Arzneistoffgehalt weist also eine klare Abhängigkeit von der im Beladungsexperiment eingesetzten Ibuprofenkonzentration auf. Dabei ist bei Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern bis zu einer Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur von 12,5 mg/ml der Anstieg in den resultierenden Arzneistoffgehalten proportional zur eingesetzten Ibuprofenkonzentration. Es wird eine gleichförmige Beladung erzielt, was sich in geringen Streuungen äußert. Wird die Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur weiter erhöht, kommt es zu einem überproportionalen Anstieg im Arzneistoffgehalt und die Streuung nimmt deutlich zu.

Dieser Effekt steht im Zusammenhang mit den Beobachtungen, die bei der Morphologie der beladenen Träger (5.2.1) und der Partikelgrößenbestimmung des abgeschiedenen Wirkstoffs (5.2.2) gemacht werden. Mit steigender, zur Beladung eingesetzter Ibuprofenkonzentration kommt es zu einer ausgeprägten Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen, was beim Überschreiten einer Ibuprofenkonzentration von 12,5 mg/ml besonders deutlich wird. Das Auftreten dieser Kristallisation ist sowohl für den überproportional ansteigenden Arzneistoffgehalt in den Trägern, als auch dafür verantwortlich, dass die Streuung des Gehalts bei Experimenten oberhalb der in der „cross-over-region“ (5.2.1.3) herrschenden Ibuprofenkonzentration von 12,5 mg/ml stark zunimmt.

Bei der Beladung von Cellets/PVP-Trägern lässt sich feststellen, dass bei der Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml ein Arzneistoffgehalt im Träger resultiert, der auf dem gleichen Niveau liegt wie bei Cellets/HEC-Trägern bzw. Würfelzuckern. Vergleicht man jedoch den Ibuprofengehalt, der bei der Beladungskonzentration von 16,7 mg/ml erzielt wird mit den Ergebnissen von Cellets/HEC-Trägern bzw. Würfelzuckern bei vergleichbaren Bedingungen, so nimmt der Gehalt in Cellets/PVP-Trägern einen deutlich höheren Wert an. Es ist davon auszugehen, dass es zu einer Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und dem in diesen Trägern verwendeten Bindemittel PVP kommt (5.2.3). Die Affinität von Ibuprofen zu PVP führt bei der Beladungskonzentration von 16,7 mg/ml vermutlich zu einer Anreicherung

des Arzneistoffs im Träger. Bei der höheren Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml überwiegt dagegen sehr wahrscheinlich der auf der Trägeroberfläche kristallisierte Anteil Ibuprofen, so dass dort die Affinität von Ibuprofen zu PVP keinen weiteren Einfluss auf den Arzneistoffgehalt im Träger hat.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich der erzielte Ibuprofengehalt durch Änderung der Beladungskonzentration variieren lässt. Dabei ist es für ein gleichförmiges Resultat von Vorteil, wenn zur Beladung Ibuprofenkonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml eingesetzt werden. Die Kontaktzeit bei den Beladungsexperimenten hat unter der Voraussetzung, dass sich die eingesetzte Ibuprofenmenge innerhalb der Kontaktzeit vollständig löst, keinen Einfluss auf den im Träger erzielten Arzneistoffgehalt. Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass der erzielte Arzneistoffgehalt, wie vermutet, vom vorliegenden Hohlraumvolumen und von der eingesetzten Ibuprofenkonzentration abhängig ist. Voraussetzung hierfür ist jedoch, dass keine Interaktion zwischen Arzneistoff und Trägermatrix auftritt und dass es nicht zur Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen kommt.

5.2.5 Effizienz und Steuerbarkeit des Beladungsprozesses – gemessener Gehalt versus Prognose

Ausgehend von dem entwickelten Rechenmodell (3.4.7) ist die jeweils abscheidbare Menge Arzneistoff durch das Hohlraumvolumen des Trägers und die während der Beladung herrschende Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur definiert. Auf dieser Grundlage wird durch Vergleich der experimentell ermittelten Ibuprofengehalte mit den Prognosewerten eine Bewertung der Effizienz und der Steuerbarkeit des Beladungsprozesses durchgeführt.

Pellet-Träger

Beim Vergleich der Messwerte für die Arzneistoffgehalte mit der Gehaltsprognose ist zu erkennen, dass sich die Messwerte für Cellets/HEC-Träger bei sinkender Ibuprofenkonzentration in der Beladungsapparatur der Prognose annähern (Abbildung 5.20 links). Die prozentuale Abweichung der Messwerte von der Prognose sinkt von 132 % bei einer Beladungskonzentration von 33,3 mg/ml auf 29 % bei 6,3 mg/ml (Tabelle 5.5). Bei Cellets/PVP-Trägern findet keine derartige Annäherung an die Prognose statt, die prozentuale Abweichung ist bei der niedrigeren Beladungskonzentration von 16,7 mg/ml sogar höher (Tabelle 5.5).

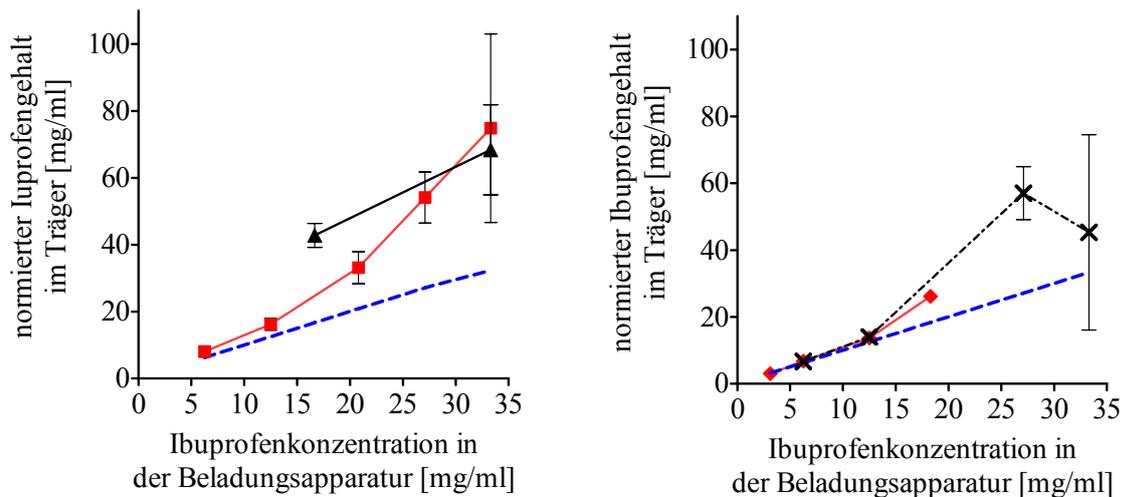


Abbildung 5.20: Prognose (— —) und Messwerte für den Ibuprofengehalt in beladenen Celllets/HEC- (■) und Celllets/PVP-Trägern (▲) (linke Abbildung), sowie in beladenen Würfelzuckern, Kontaktzeit 15,5 Stunden (X) bzw. 5 Minuten (◆) (rechte Abbildung)

Würfelzucker

Beim Vergleich der Messwerte für den Arzneistoffgehalt mit der Gehaltprognose ist zu erkennen, dass die Werte bei Beladungskonzentrationen zwischen 3,1 und 12,5 mg/ml praktisch zusammenfallen. Dies gilt bei der Kontaktzeit von 15,5 Stunden ebenso wie bei der Kontaktzeit von 5 Minuten (Abbildung 5.20 rechts). Für Würfelzucker sind die Abweichungen von der Prognose diesem Konzentrationsbereich außerdem geringer als bei vergleichbaren Beladungsexperimenten mit Pellet-Trägern (Tabelle 5.5). Bei Erhöhung der Beladungskonzentration nimmt die Abweichung von der Prognose zunächst zu, um dann bei der höchsten Beladungskonzentration wieder abzusinken (Kontaktzeit 15,5 Stunden) (Tabelle 5.5). Ein Unterschied zwischen Messwert und Prognose ist hier durch die starke Streuung der Messwerte nicht mehr zu erkennen (Abbildung 5.20 rechts).

Tabelle 5.5 Abweichung der Gehalts-Messwerte von der Prognose in %

Träger; Kontaktzeit	c (ibuscCO ₂) [mg/ml] ¹	Abweichung des Gehalts von der Prognose [%]
Cellets/HEC; 15,5 h	6,3	29
	12,5	29
	20,8	59
	27,1	100
	33,3	132
Cellets/PVP; 15,5 h	16,7	157
	33,3	112
Würfelzucker; 15,5 h	6,3	7
	12,5	12
	27,1	111
	33,3	36
Würfelzucker; 5 min	3,1	-2
	6,3	9
	12,5	10
	18,3	43

¹ berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7)

Durch Vergleich der Gehalts-Messwerte mit der Prognose wird ersichtlich, dass die erwartete Beladung der Träger stets erreicht bzw. sogar übertroffen wird. Dies ist als Beweis für die Effizienz des Beladungsprozesses zu werten. Hinsichtlich der Steuerbarkeit des Prozesses ist festzustellen, dass hier die zur Beladung eingesetzte Ibuprofenkonzentration in der Apparatur einen sehr starken Einfluss ausübt. Zusätzlich ist das eingesetzte Trägermaterial für das Beladungsergebnis von Bedeutung. Während die Messwerte des Ibuprofengehalts in beladenen Würfelzuckern bei Beladungskonzentrationen zwischen 3,1 und 12,5 mg/ml praktisch mit der Prognose zusammenfallen, ist dies bei Cellets/HEC-Trägern nicht in dieser Deutlichkeit zu erkennen. Jedoch ist im untersuchten Konzentrationsbereich bis 6,3 mg/ml eine befriedigende Annäherung möglich. Bei Cellets/PVP-Trägern liegt bei beiden Beladungskonzentrationen der erzielte Ibuprofengehalt deutlich höher als prognostiziert. Das liegt vermutlich daran, dass die Affinität von Ibuprofen zu PVP bei dem angewendeten Rechenmodell nicht berücksichtigt wird. Im Falle von Cellets/HEC-Trägern und

Würfelsäckern kann der Beladungsprozess also im Konzentrationsbereich unterhalb von 12,5 mg/ml mit befriedigenden Ergebnissen gesteuert zur Beladung eingesetzt werden, während bei Cellets/PVP-Trägern auf der Grundlage des angewendeten einfachen Rechenmodells keine gesteuerte Beladung möglich ist.

5.2.6 Freisetzung von Ibuprofen aus beladenen Trägern

Anhand von Freisetzungsuntersuchungen beladener poröser Träger wird untersucht, inwieweit es mit Hilfe des CPD-Verfahrens möglich ist, die Freisetzungsgeschwindigkeit des schwerlöslichen Modellarzneistoffs Ibuprofen zu erhöhen. Weiterhin wird der Einfluss der eingesetzten Trägermaterialien sowie der verschiedenen Ibuprofenkonzentrationen in der Beladungsapparatur auf die Freisetzung betrachtet. Dazu wird die Wirkstofffreisetzung bei pH 7,4 in der Stricker-Apparatur bestimmt (3.4.6).

Zur Beurteilung der Freisetzung werden die kumulativen Freisetzungsgraphen sowie die Auflösungskoeffizienten k_w (min^{-1}) aus der Weibullfunktion, anhand derer die Freisetzungsgeschwindigkeit charakterisiert werden kann (3.4.6.1), herangezogen. Als Vergleichssubstanzen dienen Ibuprofenpulver, welches das Ausgangsmaterial für die Beladungsversuche darstellt sowie RESS Ibuprofen (hergestellt am Institut für Technische Thermodynamik und Kältetechnik der TU Karlsruhe, $d_{50} = 6 \mu\text{m}$).

Pellet-Träger

Die Freisetzungsgraphen aller Cellets/HEC-Träger zeigen das gleiche Profil, unabhängig von der Ibuprofenkonzentration, die zu ihrer Beladung eingesetzt wurde. Ihre Freisetzung ist gegenüber dem Ausgangsmaterial Ibuprofenpulver beschleunigt. Vollständige Freisetzung wird von allen Cellets/HEC-Trägern innerhalb von 20 Minuten erreicht, was für Ibuprofenpulver auch nach 40 Minuten noch nicht der Fall ist. Zudem ist festzustellen, dass die Freisetzung von Ibuprofen aus Cellets/HEC-Trägern ebenso schnell und vollständig verläuft wie die Auflösung des zweiten Vergleichsmaterials, RESS Ibuprofen (Abbildung 5.21). Die Auflösungskoeffizienten k_w bestätigen diese Beobachtungen. Die k_w -Werte von Ibuprofen aus Cellets/HEC-Trägern und von RESS Ibuprofen unterscheiden sich nicht, sie sind jedoch signifikant kleiner als der Auflösungskoeffizient von Ibuprofenpulver (Tabelle 5.6).

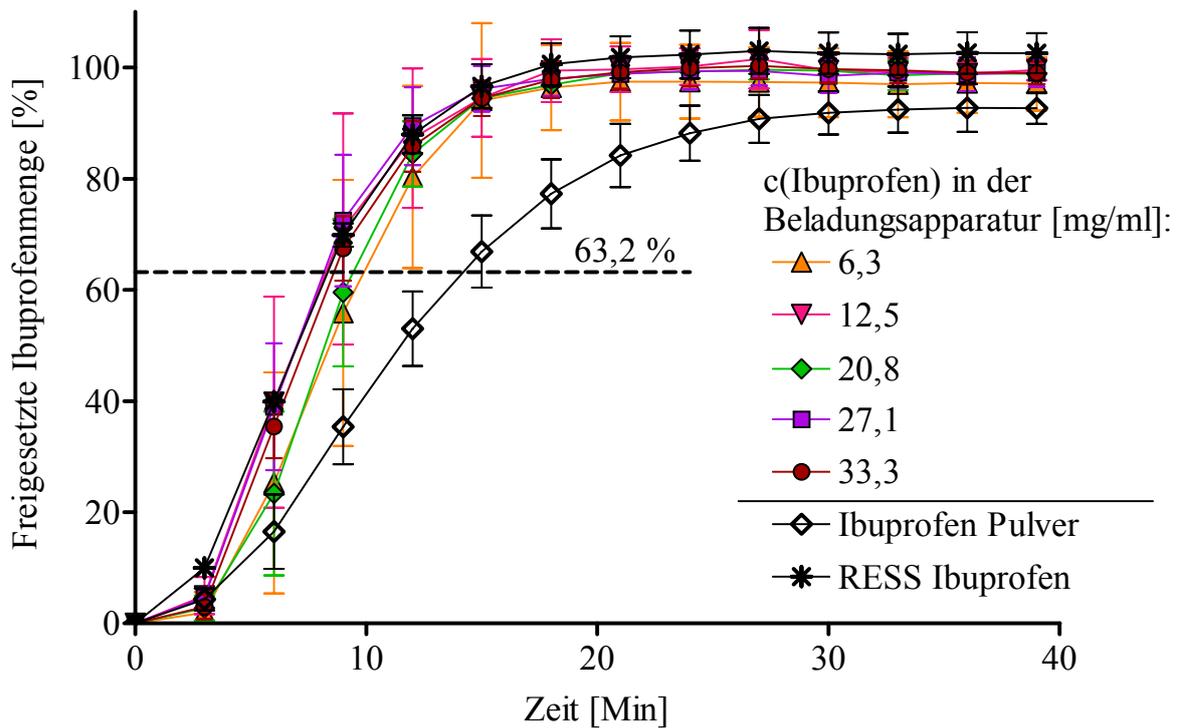


Abbildung 5.21: Freisetzung von Ibuprofen aus Cellets/HEC-Trägern, beladen bei den im Diagramm angegebenen Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid, im Vergleich mit Ibuprofenpulver und RESS Ibuprofen

Cellets/PVP-Träger setzen den Arzneistoff ebenfalls deutlich schneller frei als Ibuprofenpulver. Die bei der Ibuprofenkonzentration von 16,7 mg/ml beladenen Träger erreichen bereits nach 15 Minuten vollständige Freisetzung und setzen sogar geringfügig schneller frei als RESS Ibuprofen. Bei 33,3 mg/ml beladene Träger erreichen das Plateau etwas später bei ca. 25 Minuten, setzen jedoch praktisch ebenso schnell frei wie RESS Ibuprofen (Abbildung 5.22). Die Auflösungskoeffizienten k_w der Cellets/PVP-Träger sind signifikant kleiner als der k_w des Ibuprofenpulvers (Tabelle 5.6).

Würfelsucker

Die Freisetzungsforschungen beladener Würfelsucker ergeben ein komplexeres Bild. Die Graphen zeigen eine Abhängigkeit des Ausmaßes und der Geschwindigkeit der Freisetzung von der zur Beladung eingesetzten Ibuprofenkonzentration. Die langsamste Freisetzung zeigen die bei der höchsten Ibuprofenkonzentration beladenen Würfelsucker. Sie setzen den Wirkstoff beinahe eben so langsam frei wie das Ausgangsmaterial (Abbildung 5.23).

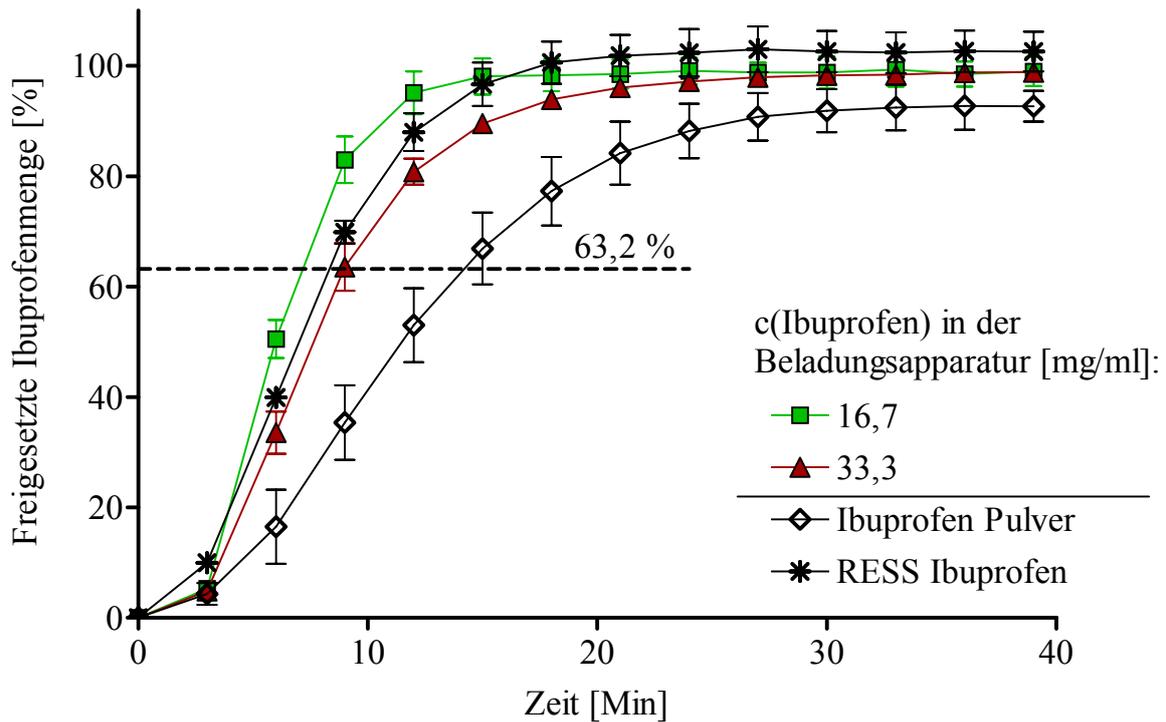


Abbildung 5.22: Freisetzung von Ibuprofen aus Cellets/PVP-Trägern, beladen bei den im Diagramm angegebenen Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid, im Vergleich mit Ibuprofenpulver und RESS Ibuprofen

Bei Würfelzuckern, die bei Ibuprofenkonzentrationen von 12,5-3,1 mg/ml beladen wurden, ist die schnellste Freisetzung zu beobachten, und es ist kaum ein Unterschied innerhalb dieser Freisetzungsglyphen zu erkennen. Die Freisetzung verläuft hier geringfügig schneller als jene von RESS Ibuprofen. Vollständige Freisetzung wird nach ca. 15 Minuten erreicht. Die Freisetzung der bei 27,1 mg/ml beladenen Würfelzucker nimmt eine Zwischenstellung ein. Initial verläuft sie auf gleichem Niveau mit der Freisetzung aus bei 33,3 mg/ml beladenen Würfelzuckern, behält dann jedoch ihre Geschwindigkeit bei und erreicht nach ca. 25 Minuten vollständige Freisetzung (Abbildung 5.23). Die k_W -Werte der bei den drei niedrigsten Konzentrationen beladenen Würfelzucker unterscheiden sich untereinander nicht, jedoch besteht ein signifikanter Unterschied zum k_W -Wert von Ibuprofenpulver, was die gezeigten Resultate bestätigt (Tabelle 5.6).

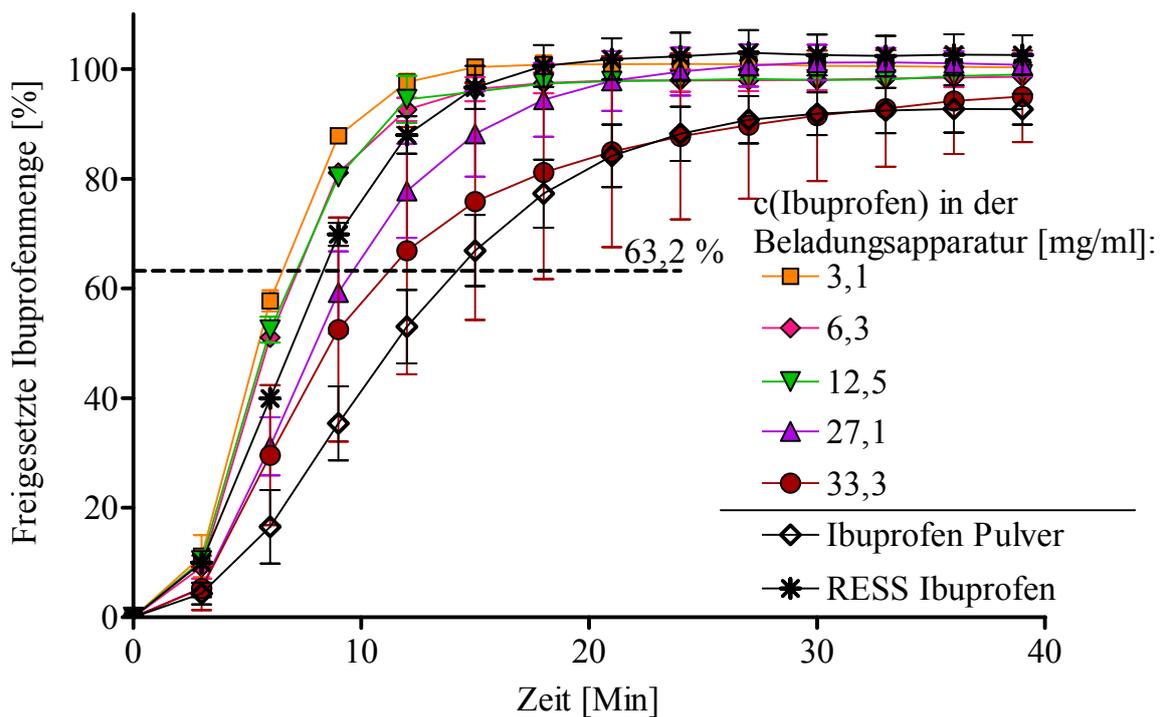


Abbildung 5.23: Freisetzung von Ibuprofen aus Würfelzuckern, beladen bei den im Diagramm angegebenen Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid, im Vergleich mit Ibuprofenpulver und RESS Ibuprofen

Tabelle 5.6: Auflösungskoeffizienten k_w [min^{-1}] für die Freisetzung von Ibuprofen aus beladenen Trägern im Vergleich mit Ibuprofenpulver sowie RESS Ibuprofen

c (ibuscCO ₂) [mg/ml] ¹	k_w [min^{-1}]		
	Celllets/HEC	Celllets/PVP	Würfelzucker
3,1			0,15 ± 0,002 (c d)
6,3	0,11 ± 0,023 (a)		0,14 ± 0,002 (b c d)
12,5	0,13 ± 0,026 (a)		0,14 ± 0,004 (b c d)
16,7		0,14 ± 0,007 (a)	
20,8	0,11 ± 0,013 (a)		
27,1	0,12 ± 0,016 (a)		0,10 ± 0,012 (a b d)
33,3	0,12 ± 0,008 (a)	0,11 ± 0,006 (b)	0,09 ± 0,036 (a d)
Ibuprofenpulver	0,07 ± 0,006 (b)	0,07 ± 0,006 (c)	0,07 ± 0,006 (a)
RESS Ibuprofen	0,12 ± 0,003 (a)	0,12 ± 0,003 (a)	0,12 ± 0,003 (d)

¹ berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7); Signifikant verschiedene Werte innerhalb der Spalten sind mit unterschiedlichen Buchstaben markiert (ANOVA, Tukey-Test; $p < 0,05$; $n \geq 3$)

Bei der Beladung poröser Träger nach der CPD-Methode ist es vom verwendeten Trägermaterial abhängig, ob die unterschiedlichen zur Beladung eingesetzten Ibuprofenkonzentrationen einen Einfluss auf die Freisetzung aus den resultierenden Produkten haben. Alle Cellets/HEC-Träger setzen beschleunigt frei und zeigen praktisch keine Unterschiede in den Freisetzungprofilen der unterschiedlich beladenen Träger. Für diesen Effekt ist wahrscheinlich das im Träger enthaltene Bindemittel Hydroxyethylcellulose verantwortlich, für das in der Literatur Hinweise auf eine oberflächenaktive Wirkung existieren (Persson et al., 1999). Eine erniedrigte Oberflächenspannung, die mit einer verbesserten Benetzung einhergeht, kann die Auflösungsgeschwindigkeit von Wirkstoffpartikeln erhöhen (Lippold und Ohm, 1985; Loth und Schäfer, 1985; Park und Choi, 2006). Messungen der Oberflächenspannung einer Dispersion eines unbeladenen Cellet/HEC-Trägers (3.3.5) zeigen eine Erniedrigung der Oberflächenspannung des Freisetzungsmediums von $69,3 \pm 2,34$ auf $60,4 \pm 1,77$ mN/m. Diese erniedrigte Oberflächenspannung vermag zusammen mit der Lockerung des Ibuprofen-Kristallgitters (5.2.3) die unabhängig von der Beladungskonzentration beschleunigte Freisetzung zu erklären.

Ähnliches ist für Cellets/PVP-Träger anzunehmen, deren Freisetzung auf dem Niveau der Cellets/HEC-Träger verläuft. Poröse, bindemittelhaltige Träger haben damit aufgrund ihrer hydrophilisierenden Eigenschaften zunächst unabhängig von der Beladungskonzentration einen positiven Effekt auf die Freisetzung. Der zusätzliche Einfluss der Beladungskonzentration auf die Freisetzung aus Cellets/PVP-Trägern kommt wahrscheinlich durch die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und PVP in der Trägermatrix zustande. Bei der geringeren Beladungskonzentration steht im Verhältnis mehr PVP für die Wechselwirkung mit Ibuprofen zur Verfügung, so dass ein größerer Teil des Ibuprofens in nichtkristallinem Zustand vorliegt (5.2.3), wodurch die Freisetzungsgeschwindigkeit weiter ansteigt.

Bei Würfelzuckern ist der Einsatz von Ibuprofen-Beladungskonzentrationen zwischen 3,1 und 12,5 mg/ml hinsichtlich der freisetzungsfördernden Wirkung als vorteilhaft zu beurteilen. Die Wirkstofffreisetzung verläuft hier ebenso schnell wie die des RESS-Ibuprofens, obwohl die Partikelgröße in diesen Produkten mit etwa 20 – 25 μm gegenüber 6 μm bei RESS-Ibuprofen deutlich größer ist (5.2.2). Die gegenüber dem Ausgangsmaterial kleinere Partikelgröße bewirkt bei Würfelzuckern offenbar zusammen mit dem verringerten Zusammenhalt im Ibuprofen-Kristallgitter (5.2.3) eine beschleunigte Freisetzung. Bei höheren Beladungskonzentrationen ist die nur mäßig bzw. gar nicht beschleunigte Freisetzung vermutlich auf die in diesen Trägern vorhandenen größeren Ibuprofenpartikel zurückzuführen.

5.3 Betrachtung der Abhängigkeiten

Aus den vorgestellten Ergebnissen lässt sich ableiten, wie sich verschiedene Versuchsbedingungen und verschiedene Trägermaterialien auf die Eigenschaften der beladenen Produkte auswirken. Diese Abhängigkeiten werden zunächst zusammengefasst und im Folgenden näher erläutert.

Einfluss der Beladungskonzentration auf:

- die Trägermorphologie
- die Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs
- den Wirkstoffgehalt im Träger
- die Steuerbarkeit der Beladung
- die Wirkstofffreisetzung (eingeschränkt)

Beim Überschreiten einer Beladungskonzentration von 12,5 mg/ml kommt es zu zunehmender Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen (5.2.1). Die optisch beurteilte Abwesenheit von unkontrollierter Kristallisation des Wirkstoffs auf der Trägeroberfläche kann durch Einsatz von Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml gewährleistet werden.

Für die Partikelgröße des abgeschiedenen Wirkstoffs ist zu beobachten, dass sie den submikronen Bereich nicht erreicht. Es ist jedoch festzustellen, dass die Teilchengröße durch Reduktion der Beladungskonzentration auf bis zu 20 μm verkleinerbar ist. Als besonders günstig für die Herstellung kleiner und gleichförmiger Partikelgrößen sind Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml anzusehen (5.2.2). Im gleichen Konzentrationsbereich sind besonders gleichförmige Wirkstoffgehalte erzielbar, ebenso ist die Steuerbarkeit des Prozesses am besten, was in einer guten Übereinstimmung mit der Gehaltsprognose zum Ausdruck kommt (5.2.5).

Hinsichtlich der Wirkstofffreisetzung ist die Beladungskonzentration für Produkte auf der Basis von Pellet-Trägern nicht relevant, es werden stets Produkte mit der gleichen, beschleunigten Freisetzung erhalten. Werden Würfelzucker beladen, so sind wiederum Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml günstig für eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung (5.2.6). Somit sind insgesamt Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid $\leq 12,5$ mg/ml, also Konzentrationen unterhalb der Sättigungslöslichkeit im Bereich der „cross-over-region“ (5.2.1.3) als besonders geeignet für die Durchführung von Beladungsversuchen anzusehen. Wie diese Zusammenhänge zeigen, ist der für die Beladung

geeignete Konzentrationsbereich nach oben durch die in der „cross-over-region“ herrschende Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen in überkritischem Kohlendioxid begrenzt, die bei den angewendeten Versuchsbedingungen von 25 MPa und 40 °C bei ca. 12,5 mg/ml liegt. Diese Erkenntnis könnte sich bei der Übertragung der Beladungsmethode auf andere Wirkstoffe als nützlich erweisen. Bei Kenntnis des druckabhängigen Löslichkeitsprofils der betreffenden Substanz im überkritischen Fluid kann so von vorneherein der Konzentrationsbereich eingegrenzt werden, innerhalb dessen mit befriedigenden Beladungsergebnissen zu rechnen ist.

Einfluss der Kontaktzeit auf:

- den Wirkstoffgehalt im Träger

Durch die Kontaktzeit wird die maximale, im überkritischen Fluid erreichbare Ibuprofenkonzentration limitiert. Bei der von 15,5 Stunden auf 5 Minuten verkürzten Kontaktzeit liegt diese Konzentration bei 18,3 mg/ml (5.1). Damit wird durch die Kontaktzeit die maximal erzielbare Ibuprofenmenge im Träger begrenzt, da diese direkt von der Beladungskonzentration abhängt (5.2.4).

Beladungskonzentrationen über 12,5 mg/ml können sich jedoch negativ auf die Produkteigenschaften auswirken, dies wurde im vorhergehenden Abschnitt erläutert. Daher ist bei Einhaltung des optimalen Konzentrationsbereichs die Kontaktzeit ohne Auswirkung auf das Beladungsergebnis. Zur effizienteren Prozessgestaltung ist deshalb die Kontaktzeit von 5 Minuten gegenüber einer Kontaktzeit von 15,5 Stunden zu bevorzugen.

Einfluss des Trägermaterials auf:

- das thermische Verhalten des Wirkstoffs
- den Wirkstoffgehalt im Träger
- die Steuerbarkeit der Beladung
- die Wirkstofffreisetzung

Durch Verarbeitung mit Hilfsstoffen kann eine Verringerung der Schmelzenthalpie von Ibuprofen auftreten. Ihr Ausmaß kann Hinweise darauf geben, ob gegebenenfalls eine Wechselwirkung des Wirkstoffs mit dem verwendeten Trägermaterial vorliegt. Dies ist in der vorliegenden Arbeit für die PVP-haltigen Träger der Fall (5.2.3), im Einklang mit Erkenntnissen anderer Autoren (Romero et al., 1993; Williams et al., 2005). Die Betrachtung des thermischen Verhaltens in Abhängigkeit vom Trägermaterial kann damit erste Hinweise darauf geben, ob es zu nicht beeinflussbaren Effekten bei der Verarbeitung der jeweiligen

Wirkstoff-Hilfsstoff-Kombination kommen kann. Beispielsweise ist hier die Anreicherung des Wirkstoffs im Träger während der Beladung zu nennen, wie es bei den durchgeführten Versuchen mit Cellets/PVP-Trägern der Fall ist (5.2.5).

Beim Wirkstoffgehalt können die Träger in zweierlei Hinsicht einen Einfluss auf das Beladungsergebnis ausüben. Zum einen ist die Porosität der Träger entscheidend für deren Beladungskapazität. Je höher die Porosität der Träger ist, desto höhere Wirkstoffgehalte können bei ihrer Beladung erreicht werden (5.2.4.1). Unter der Voraussetzung, dass eine ausreichende mechanische Stabilität gegeben ist, ist also Trägern mit höherer gegenüber solchen mit geringerer Porosität der Vorzug zu geben. Zum anderen kann das Trägermaterial selbst den erzielten Wirkstoffgehalt beeinflussen. Es können Wechselwirkungen zwischen dem Träger oder Trägerbestandteilen und dem Wirkstoff auftreten, so wie hier zwischen PVP und Ibuprofen. Ist das der Fall, kann es zur Anreicherung von Wirkstoff im Träger kommen, was höhere Wirkstoffgehalte zur Folge hat, als bei Trägern, bei denen eine solche Wechselwirkung nicht auftritt (5.2.4.2).

In Bezug auf die Steuerbarkeit des Prozesses hat der eingesetzte Träger ebenfalls bedeutenden Einfluss. Erstens ist die Kenntnis der Trägerporosität unabdingbar, da über sie die voraussichtlich im Träger abgeschiedene Wirkstoffmenge berechnet wird (3.4.7). Zweitens wirken sich Wechselwirkungen zwischen Trägermaterial und Wirkstoff negativ auf die Steuerbarkeit des Beladungsprozesses aus. Das Berechnungsmodell für die Gehaltsprognose berücksichtigt Wechselwirkungen zwischen Trägermaterial und Wirkstoff nicht, deshalb führt ihr Auftreten zu unvorhersehbaren Wirkstoffgehalten. Für die Trägersauswahl bedeutet das, dass sie eine hohe und gleichförmige Porosität aufweisen und keine Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff eingehen sollten. Von den in dieser Arbeit verwendeten Trägern ist das bei Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern der Fall (5.2.5).

5.4 Erprobung der CPD-Methode an einem zusätzlichen Träger

Anhand der gewonnenen Erkenntnisse (5.3) wird im Folgenden die CPD-Methode mit einem neuen, zusätzlichen Träger sowie mittels optimierter Beladungsbedingungen zur Herstellung einer Arzneiform angewendet. Es wird angestrebt, ein Produkt mit gleichförmiger, im Voraus bestimmbarer Beladung und beschleunigter Freisetzung zu gewinnen. Dafür werden drei Beladungsversuche zu je 6 Tabletten durchgeführt (3.1.3). Die beladenen Träger werden zunächst optisch begutachtet (3.4.1). Der Ibuprofengehalt wird mittels HPLC bestimmt und mit der Prognose verglichen (3.5.2., 3.4.7), außerdem erfolgt die Untersuchung der Wirkstofffreisetzung (3.4.6).

5.4.1 Trägersauswahl

Die bisher vorgestellten Ergebnisse haben gezeigt, dass die Träger einen großen Einfluss auf das Beladungsergebnis ausüben können (5.3). Ihre Porosität bestimmt die abscheidbare Arzneistoffmenge (5.2.4.1). Daher ist eine hohe und gleichförmige Porosität der Träger erforderlich, um hohe und gleichförmige Arzneistoffgehalte erzielen zu können. Gleichzeitig darf das Material, aus dem die Träger gefertigt sind, keine spezifischen Wechselwirkungen mit dem Arzneistoff eingehen, um eine gezielte Beladung zu ermöglichen (5.2.5).

Träger auf der Basis von mikrokristalliner Cellulose (MCC) sind in der Lage, allen gestellten Anforderungen gerecht zu werden. Mikrokristalline Cellulose verhält sich gegenüber überkritischem Kohlendioxid indifferent, so dass es grundsätzlich zur Herstellung von Trägern zur Beladung mit dem CPD-Verfahren geeignet ist (4). Williams et al. (2005) stellten keine wesentliche Veränderung der Schmelzenthalpie von Ibuprofen in Mischungen mit MCC fest, so dass es hier sehr wahrscheinlich nicht zu spezifischen Wechselwirkungen mit Ibuprofen kommt. Somit sollte eine gezielte und damit eine vorhersagbare Beladung von Trägern auf der Basis von MCC möglich sein.

Zur Herstellung von Trägern aus mikrokristalliner Cellulose werden Mischungen aus Avicel PH 101 mit Ammoniumcarbonat als Porenbildner zu Tabletten verpresst. Zur Erzeugung von Tabletten mit definierter Porosität wird das eingeschlossene Ammoniumcarbonat aus der Matrix absublimiert. Für die Beladung werden die Avicel-Tabletten verwendet, die das günstigste Verhältnis von vorhandenem Hohlraumvolumen und mechanischer Festigkeit aufweisen (4.2).

5.4.2 Auswahl der Versuchsbedingungen

Durch die Auswahl einer geeigneten Beladungskonzentration soll gewährleistet werden, dass es nicht zur Kristallisation von Ibuprofen auf den Tablettenoberflächen kommt. Dies ist einerseits die Voraussetzung dafür, dass die Beladung gleichförmige Resultate liefert. Andererseits ist dadurch auch gewährleistet, dass die abgeschiedene Arzneistoffmenge durch das in der Tablette zur Verfügung stehende Hohlraumvolumen definiert und damit prognostizierbar ist. Des Weiteren soll sichergestellt sein, dass die beladenen Tabletten auf jeden Fall eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung zeigen. Diese Forderungen werden im Beladungskonzentrationsbereich von 3,1 - 12,5 mg/ml erfüllt (5.3). Für die Erprobung wird aus diesem Bereich eine mittlere Beladungskonzentration von 6,3 mg/ml ausgewählt. Da die Kontaktzeit bei dieser Konzentration keinen Einfluss auf das Beladungsergebnis ausübt, wird sie auf 5 Minuten festgelegt (5.3).

5.4.3 Ergebnisse der Erprobung

5.4.3.1 Aussehen der beladenen Avicel-Tabletten

Die Avicel-Tabletten haben durch die Beladung in der CPD-Apparatur keine Veränderung ihres Aussehens erfahren. Somit bestätigt sich die Annahme, dass mikrokristalline Cellulose unter Versuchsbedingungen in überkritischem Kohlendioxid stabil ist (4.2). Auf den Tablettenoberflächen sind bei Betrachtung mit dem Stereomikroskop vereinzelt kleine Nadeln zu erkennen. Größere Ablagerungen oder Nadelnester treten jedoch nicht auf. Damit hat sich der Einsatz einer Beladungskonzentration von 6,3 mg/ml hinsichtlich der Vermeidung der unerwünschten Kristallisation von Wirkstoff auf den Tablettenoberflächen als geeignet erwiesen

5.4.3.2 Ibuprofengehalt in Avicel-Tabletten und Vergleich mit der Prognose

Der prozentuale Ibuprofengehalt in Avicel-Tabletten beträgt $0,41 \pm 0,025$ % (m/m). Um einen Vergleich dieses Resultats mit den bisher bei der gleichen Ibuprofenkonzentration von 6,25 mg/ml beladenen Trägern und mit der Gehaltsprognose zu ermöglichen, wird die in Avicel-Tabletten abgeschiedene Ibuprofenmenge auf das Hohlraumvolumen normiert (3.4.8).

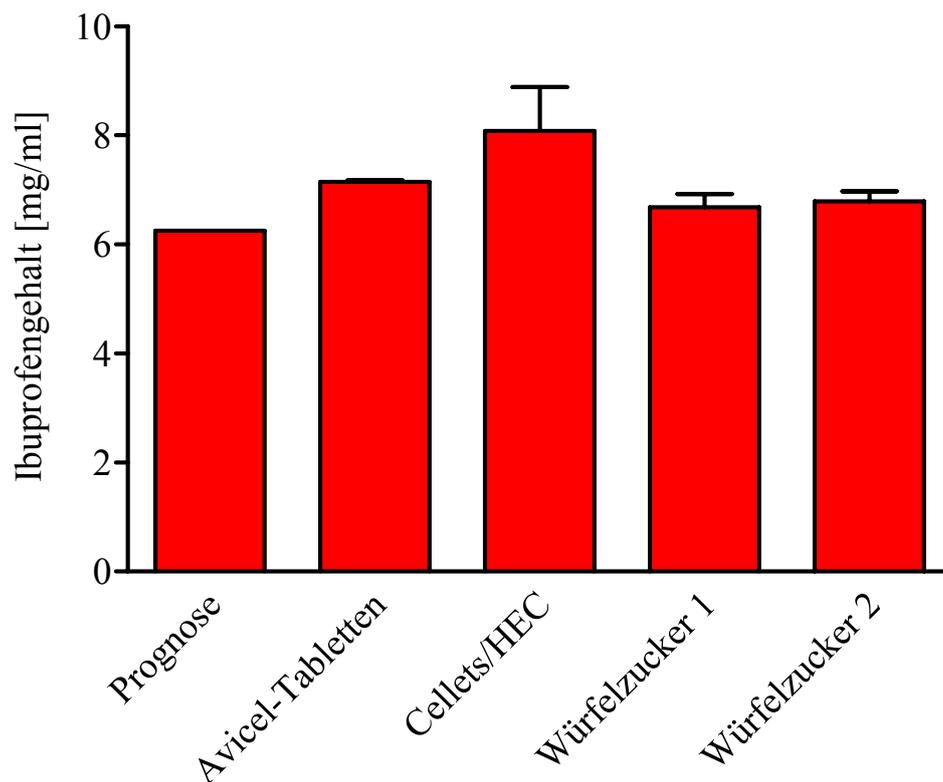


Abbildung 5.24: Vergleich des Ibuprofengehalts in Avicel-Tabletten, Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern mit der Gehaltsprognose. Beladungskonzentration 6,25 mg/ml; Kontaktzeit: Avicel-Tabletten und Würfelzucker 2: 5 Minuten; Cellets/HEC-Träger und Würfelzucker 1: 15,5 Stunden

Der Ibuprofengehalt in Avicel-Tabletten ist mit dem in Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern erzielten Gehalt vergleichbar, weist jedoch eine geringere Streuung auf (Abbildung 5.24). Die prozentuale Abweichung des Mittelwerts von der Prognose beträgt 14 %.

Die Gehaltsuntersuchung zeigt, dass die Beladung von Avicel-Tabletten zu einem gleichförmigen Ibuprofengehalt führt. Die Abweichung von der Prognose liegt mit 14 % zwischen den Abweichungen des Wirkstoffgehalts bei Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern (5.2.5). Die Steuerbarkeit der Beladung von Avicel-Tabletten ist bei den gewählten Versuchsbedingungen somit als gut zu bewerten.

5.4.3.3 Freisetzunguntersuchung der beladenen Avicel-Tabletten

Die Untersuchung der Freisetzung beladener Avicel-Tabletten wird bei pH 7,4 in der Stricker-Apparatur durchgeführt (3.4.6). Zum Vergleich mit der Freisetzung der anderen, bisher untersuchten Träger (5.2.6) werden die Daten des jeweils am schnellsten freisetzenden Würfelzuckers, Cellets/HEC-Trägers und Cellets/PVP-Trägers gemeinsam mit der

Freisetzung aus Avicel-Tabletten dargestellt.

Die Freisetzung von Ibuprofen aus Avicel-Tabletten ist gegenüber der von Ibuprofenpulver beschleunigt. Weiterhin ist zu erkennen, dass Avicel-Tabletten den Wirkstoff ebenso schnell freisetzen wie die zum Vergleich dargestellten Träger (Abbildung 5.25).

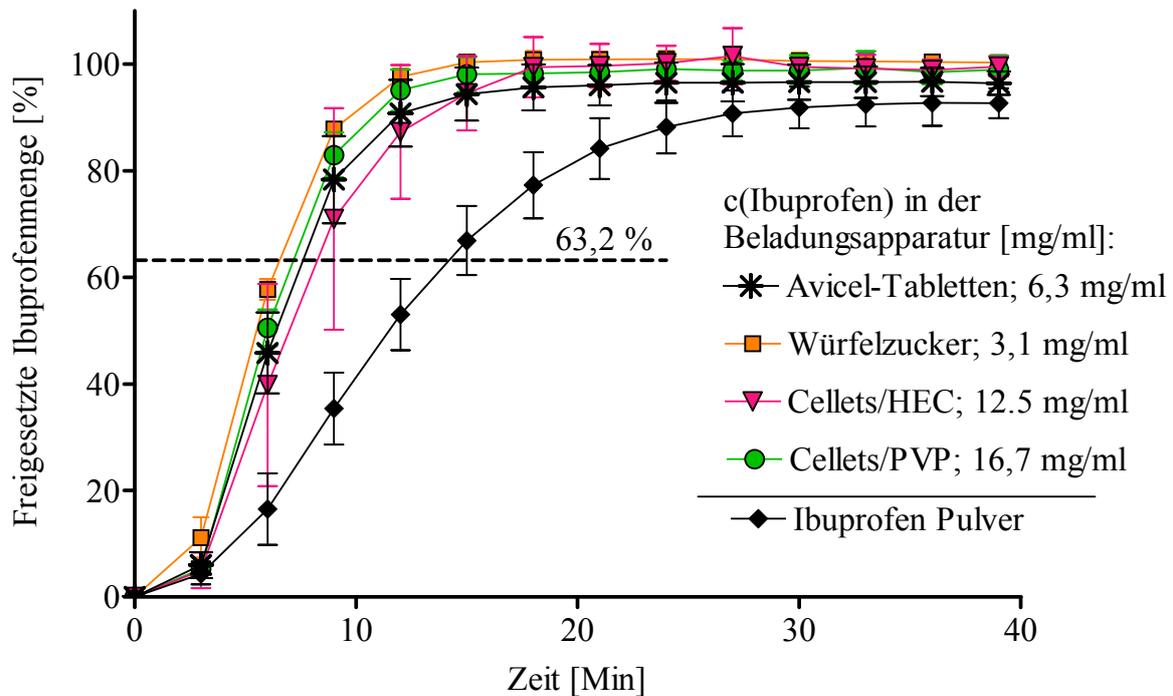


Abbildung 5.25: Freisetzung von Ibuprofen aus Avicel-Tabletten im Vergleich mit Ibuprofenpulver sowie den schnellsten Freisetzungen aus Pellet-Trägern und Würfelzuckern, beladen bei den im Diagramm angegebenen Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen CO_2

Der Vergleich der entsprechenden Auflösungskoeffizienten k_W aus der Weibull-Funktion (3.4.6.1) bestätigt diesen Befund. Es wird deutlich, dass die Auflösungsgeschwindigkeit von Ibuprofen aus den betrachteten Avicel-Tabletten, Cellets/HEC- bzw. Cellets/PVP-Trägern und Würfelzuckern keinen Unterschied aufweist. Die Auflösungsgeschwindigkeit von Avicel-Tabletten ist ungefähr doppelt so hoch wie die Auflösungsgeschwindigkeit von Ibuprofenpulver, und ebenso hoch, wie die von RESS Ibuprofen (Tabelle 5.7).

Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchungen zeigen, dass die Beladung von Avicel-Tabletten bei den gewählten Versuchsbedingungen wie gewünscht zu einer beschleunigten Freisetzung von Ibuprofen führt. Somit sind sowohl der Träger als auch die gewählten Beladungsbedingungen zur Herstellung einer Arzneiform mit beschleunigter Freisetzung gut geeignet.

Tabelle 5.7: Auflösungskoeffizienten k_w [min^{-1}] für die Freisetzung von Ibuprofen aus Avicel-Tabletten im Vergleich mit Pellet-Trägern, Würfelzuckern, Ibuprofenpulver und RESS Ibuprofen

Material	Avicel- Tabletten ¹	Cellets/ HEC ²	Cellets/ PVP ³	Würfel- zucker ⁴	Ibuprofen- pulver	RESS Ibuprofen
	0,13	0,13	0,14	0,15	0,07	0,12
k_w	±	±	±	±	±	±
[min^{-1}]	0,014	0,026	0,007	0,002	0,006	0,003
	(a)	(a)	(a)	(a)	(b)	(a)

Ibuprofen-Beladungskonzentrationen [mg/ml]: ¹6,3; ²12,5; ³16,7; ⁴3,1; berechnet nach Gleichung 7 (3.4.7)

5.4.4 Bewertung der Erprobung des CPD-Verfahrens

Die beladenen Avicel-Tabletten zeigen praktisch keine Oberflächenkristallisation von Wirkstoff, und damit wie gewünscht ein gleichmäßiges Aussehen. Ihr Wirkstoffgehalt ist sehr gleichförmig und er weist eine zufrieden stellende Übereinstimmung mit der Prognose auf. Des Weiteren zeigen die beladenen Avicel-Tabletten die geforderte beschleunigte Wirkstofffreisetzung. Es ist demnach erfolgreich gelungen, das CPD-Verfahren zur Herstellung einer gleichförmig mit Wirkstoff beladenen Arzneiform mit beschleunigter Freisetzung anzuwenden. Die aus den Versuchsreihen zur Verfahrensentwicklung gewonnenen Erkenntnisse (5.3) wurden bestätigt. Sie können dazu verwendet werden, ein geeignetes Trägermaterial zur Beladung auszuwählen. Weiterhin verhelfen die Erkenntnisse dazu, die Versuchsbedingungen so festzulegen, dass durch die Beladung ein Produkt mit den gewünschten Eigenschaften gewonnen werden kann.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Eine Vielzahl der heute auf dem Markt oder in der Entwicklung befindlichen Arzneistoffe zeichnet sich durch eine unzureichende Löslichkeit oder zu geringe Auflösungsgeschwindigkeit in physiologisch-wässrigen Medien aus. Die Entwicklung geeigneter Formulierungsstrategien, um solchen Arzneistoffen dennoch eine ausreichende Löslichkeit und damit eine bessere Bioverfügbarkeit zu verleihen, ist damit von großer Bedeutung. Die Partikelverkleinerung stellt eine geeignete Methode dar, um die Auflösungsgeschwindigkeit und – im geeigneten Partikelgrößenbereich von unter 1 - 2 μm – auch die Löslichkeit schwerlöslicher Arzneistoffe zu verbessern. Mit Verfahren unter Einsatz von überkritischem CO_2 , wie zum Beispiel dem RESS-Verfahren, ist es möglich, solche feinen Arzneistoffpartikel zu erzeugen. Die Vorteile der Verfahren unter Einsatz überkritischen Kohlendioxids gegenüber konventionellen Techniken, wie der Mahlung oder der kontrollierten Kristallisation, liegen in moderaten Prozessbedingungen, Nichtauftreten mechanischer Belastungen für die verarbeiteten Substanzen und rückstandsloser Entfernbarkeit und Ungiftigkeit von CO_2 .

Problemstellung und Lösungsansatz

Die bisher entwickelten Verfahren zur Partikelgewinnung mittels überkritischer Fluide weisen neben ihren Vorteilen auch gewisse Nachteile auf. Die Handhabung und Verarbeitung der unter Einsatz von überkritischem Kohlendioxid hergestellten feinsten Arzneistoffpulver gestaltet sich schwierig. Bei ihrer Gewinnung und der anschließenden Überführung in eine feste Arzneiform kann es zu Partikelwachstum und -aggregation kommen. Das kann die Formulierung erschweren und die Arzneistoffauflösung negativ beeinflussen.

Um dies zu vermeiden, werden in der vorliegenden Arbeit Arzneistoffpartikel aus überkritischer Lösung heraus direkt in einer porösen Matrix abgeschieden. Es wird gezeigt, dass die poröse Matrix in Form einer aus inerten Hilfsstoffen vorgefertigten porösen Tablette vorgelegt werden kann und so durch einen einzigen Prozessschritt die anwendungsbereite feste Arzneiform gewonnen wird. Damit können die problematischen Prozesse, wie Gewinnung, Handhabung und Verarbeitung der feinen Pulver, umgangen werden. Auf der Basis der CPD-Methode wird dafür in dieser Arbeit ein Beladungsverfahren entwickelt und optimiert, das es erlaubt, ohne weitere Verarbeitungsschritte eine feste Arzneiform mit gleichförmigem und steuerbarem Wirkstoffgehalt sowie verbesserter Wirkstofffreisetzung zu gewinnen. Ibuprofen dient hierbei als schwer wasserlöslicher Modellarzneistoff.

Die CPD-Methode

Die CPD-Methode stellt die Basis für das zu entwickelnde Beladungsverfahren dar. Bei dieser Methode wird ein poröses Trägermaterial von der Lösung eines Arzneistoffs in überkritischem Kohlendioxid durchdrungen, wodurch das überkritische Fluid den Arzneistoff in die Hohlräume des Trägers transportiert. Die Abscheidung des Arzneistoffs in den Hohlräumen erfolgt durch rasche Druckabsenkung. Durch die so verursachte schnelle Expansion verliert das überkritische CO₂ seine Lösungsmitelegenschaften und der Arzneistoff fällt im Inneren des Trägers aus.

Bei der Beladung werden Druck und Temperatur auf die für das System idealen Parameter von 25 MPa und 40 °C festgelegt. Diese Bedingungen gewährleisten eine ausreichend hohe Löslichkeit des Modellarzneistoffs Ibuprofen im überkritischen CO₂. Diese liegt bei $7,33 \times 10^{-3}$ Mol Ibuprofen/Mol CO₂, was einer Ibuprofenkonzentration von etwa 33,3 mg/ml entspricht. Gleichzeitig ist durch diese Bedingungen sichergestellt, dass Ibuprofen neben seiner Lösung in überkritischem CO₂ als Feststoff und nicht als Schmelze vorliegt. Das ist von Bedeutung, da Ibuprofen in Anwesenheit von überkritischen CO₂ eine Schmelzpunktsdepression zeigt.

Entwicklung und Herstellung von Trägern zur Beladung

Die für die Untersuchung und Optimierung des CPD-Prozesses notwendigen porösen, aber dennoch ausreichend stabilen Träger, werden vor den Beladungsversuchen entwickelt. Mit der in dieser Arbeit beschriebenen optimierten Formungsmethode ist es möglich, aus pelletisierter mikrokristalliner Cellulose (Cellets) unter Einsatz der Bindemittel Hydroxyethylcellulose (Cellets/HEC) bzw. Polyvinylpyrrolidon (Cellets/PVP) poröse, mechanisch feste Träger zu formen, die gegenüber überkritischem Kohlendioxid stabil sind. Es werden Cellets/HEC-Träger mit einer Porosität von $\varepsilon = 42\%$ bzw. Cellets/PVP-Träger mit $\varepsilon = 40\%$ gewonnen. Handelsübliche Würfelzucker sind ebenfalls für die Beladung geeignete, im Gegensatz zu Pellet-Trägern vollständig wasserlösliche, Träger mit einer Porosität von $\varepsilon = 37\%$. Auch sie sind gegenüber überkritischem CO₂ stabil. Für die spätere Erprobung des CPD-Verfahrens mit optimierten Bedingungen wird ein weiterer, gegenüber CO₂ stabiler Träger auf der Basis einer direkttablettierte Mischung aus Avicel PH 101 (MCC) mit Ammoniumcarbonat entwickelt. Durch Ausheizen im Vakuum wird das in der Matrix verteilte Ammoniumcarbonat absublimiert und auf diese Weise Tabletten definierter und besonders gleichförmiger Porosität erzeugt (Avicel-Tabletten). Als ideal für die Beladung stellen sich Avicel-Tabletten heraus, die aus einem Mischungsverhältnis von 30 Teilen

Ammoniumcarbonat und 70 Teilen Avicel PH 101 bei einer Presskraft von 10 kN gewonnen werden. Sie weisen mit einer Porosität von 42 % das günstigste Verhältnis von Porosität zu mechanischer Stabilität auf

Untersuchung und Optimierung des CPD-Verfahrens

Durch Variation der Versuchsbedingungen werden die Einflussgrößen auf das Beladungsergebnis ermittelt und charakterisiert. Dazu werden Beladungsversuche mit Ibuprofenkonzentrationen im überkritischen Fluid („Beladungskonzentrationen“) zwischen 3,1 und 33,3 mg/ml und Kontaktzeiten des Fluids mit dem Träger von 15,5 Stunden bzw. 5 Minuten eingesetzt.

Die mikroskopische Untersuchung der Trägeroberflächen ergibt, dass es in Abhängigkeit von der zur Beladung eingesetzten Ibuprofenkonzentration zu einer Kristallisation von Wirkstoff auf den Oberflächen kommen kann. Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml stellen sich als geeignet heraus, um die bei höheren Beladungskonzentrationen auftretende oberflächliche Kristallisation zu verhindern. Die beschriebene Konzentrationsabhängigkeit des Auftretens von Wirkstoffkristallisation auf den Trägeroberflächen wird auf die Druckabhängigkeit der Ibuprofenlöslichkeit in überkritischem Kohlendioxid zurückgeführt.

Es wird gezeigt, dass in beladenen Trägern keine submikronen Partikel erzeugt werden können. Es gelingt jedoch bei jeder Beladungskonzentration, gegenüber dem Ausgangsmaterial, das eine mittlere Partikelgröße d_{50} von 50 μm aufweist, signifikant kleinere Partikel zu erzeugen. Bei Beladungskonzentrationen zwischen 3,1 und 12,5 mg/ml werden in Würfelzuckern die kleinsten und gleichförmigsten Partikel mit einer Größe von 20 - 25 μm erhalten. Lichtmikroskopische Aufnahmen bestätigen das Ergebnis aus den Laserbeugungsmessungen.

Durch die Untersuchung des thermischen Verhaltens von Ibuprofen in beladenen Produkten kann gezeigt werden, dass es bei der Verarbeitung nach der CPD-Methode nicht zur Bildung polymorpher Modifikationen kommt. Jedoch werden Schmelzenthalpien ΔH ermittelt, die gegenüber 125 J/g für reines Ibuprofen auf Werte zwischen 102 J/g und 21 J/g reduziert sind. Dies kann einer Lockerung des Ibuprofen-Kristallgitters und der Bildung amorpher Bereiche zugeschrieben werden. Im Falle der PVP-haltigen Träger tritt zudem eine Wechselwirkung von Ibuprofen mit dem Trägermaterial auf, welche dazu führt, dass die Schmelzenthalpie noch weiter gesenkt wird, als bei Cellets/HEC-Trägern und Würfelzuckern.

Hinsichtlich der Beladungskapazität der eingesetzten Träger wird dargestellt, dass der durch Beladung erzielte Ibuprofengehalt in Trägern mit höherer Porosität höher ausfällt, als in

Trägern mit geringerer Porosität. Somit weisen Träger höherer Porosität eine größere Beladungskapazität auf. Die durch Beladung erreichten Arzneistoffgehalte liegen mit 0,11 - 4,66 % (m/m) im üblichen mittleren Bereich für feste Arzneiformen. Weiterhin ist festzustellen, dass die Beladungskonzentration einen deutlichen Einfluss auf den erzielten Ibuprofengehalt ausübt. Mit steigender Beladungskonzentration werden höhere Ibuprofengehalte erzielt. Bei Cellets/PVP-Trägern ergibt sich den untersuchten Beladungskonzentrationen keine befriedigende Übereinstimmung mit der Gehaltsprognose. Dies kann auf die Kristallisation von Ibuprofen auf den Trägeroberflächen bzw. eine durch die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und PVP verursachte Anreicherung des Wirkstoffs im Träger zurückgeführt werden. Dagegen wird sowohl in Cellets/HEC-Trägern als auch in Würfelzuckern bei Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml ein besonders gleichförmiger und gut prognostizierbarer Arzneistoffgehalt erreicht, was sich durch eine geringe Streuung und eine gute Übereinstimmung mit der Gehaltsprognose zeigt. Die Kontaktzeit hat in diesem Konzentrationsbereich keinen Einfluss auf das Beladungsergebnis. Damit wird gezeigt, dass Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml unter Einsatz von Cellets/HEC-Trägern bzw. Würfelzuckern unabhängig von der Kontaktzeit gut geeignet sind, um eine prognostizierbare und gleichförmige Beladung mit Wirkstoff zu erzielen.

Es gelingt, mittels der CPD-Methode, Arzneiformen mit beschleunigter Ibuprofenfreisetzung herzustellen. Cellets/HEC- und Cellets/PVP-Träger weisen unabhängig von der eingesetzten Beladungskonzentration eine gegenüber Ibuprofenpulver beschleunigte Freisetzung auf. Die Auflösungskoeffizienten k_w verdeutlichen mit Werten von bis zu $0,14 \text{ min}^{-1}$ für Pellet-Träger gegenüber $k_w = 0,07 \text{ min}^{-1}$ für Ibuprofenpulver eine Verdoppelung der Freisetzungsgeschwindigkeit. Bei beladenen Würfelzuckern ist die Freisetzungsgeschwindigkeit von der Beladungskonzentration abhängig. Es wird gezeigt, dass hier Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml hinsichtlich einer beschleunigten Freisetzung vorteilhaft sind. Die Ibuprofenfreisetzung aus Würfelzuckern, die bei diesen Konzentrationen beladen wurden, erreicht das gleiche Geschwindigkeitsniveau wie die Freisetzung von Pellet-Trägern und RESS-Ibuprofen, was durch Auflösungskoeffizienten k_w von bis zu $0,15 \text{ min}^{-1}$ verdeutlicht wird. Die verringerte Partikelgröße der Ibuprofenpartikel in beladenen Trägern bewirkt gemeinsam mit der festgestellten Lockerung des Ibuprofen-Kristallgitters eine beschleunigte Wirkstofffreisetzung. Die von der Beladungskonzentration unabhängig beschleunigte Freisetzung bei Cellets/HEC-Trägern kann darüber hinaus durch die von Hydroxyethylcellulose verursachte Verringerung der Oberflächenspannung des Freisetzungsmediums von 69 auf 60 mN/m erklärt werden. Ein ähnlicher Effekt ist für

Celllets/PVP-Träger anzunehmen, bei denen zusätzlich die Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und PVP eine freisetzungsfördernde Wirkung ausüben kann.

Die Abhängigkeiten lassen sich folgendermaßen ableiten: Durch die Beladungskonzentration wird der in Trägern erzielte Ibuprofengehalt bestimmt, ebenso kann sie bei Würfelzuckern die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflussen. Für ein gleichförmiges und steuerbares Beladungsergebnis sowie eine unabhängig vom Trägermaterial maximal beschleunigte Wirkstofffreisetzung sind hierbei Beladungskonzentrationen $\leq 12,5$ mg/ml besonders geeignet. Diese Konzentration entspricht der Sättigungslöslichkeit von Ibuprofen in überkritischem Kohlendioxid in der „cross over region“ bei der Beladungstemperatur von 40 °C, jenem Druckbereich um ca. 13 MPa, oberhalb dessen sich die Ibuprofenlöslichkeit bei Druckerhöhung nur noch wenig ändert. Für die eventuelle Übertragung der Methode auf weitere Wirkstoffe bedeutet das, dass bei Kenntnis des druckabhängigen Löslichkeitsprofils der betreffenden Substanz eine gezielte Vorauswahl geeigneter Beladungskonzentrationen möglich ist. Die Kontaktzeit ist in diesem Konzentrationsbereich nicht relevant für das Beladungsergebnis und kann daher auf 5 Minuten festgelegt werden. Die Auswahl des Trägermaterials zeigt bei Beladungskonzentrationen bis 12,5 mg/ml, die als optimal für die Beladung gezeigt wurden, vor allem einen Einfluss auf die Effizienz und Steuerbarkeit des Prozesses. Es wird gezeigt, dass Träger höherer Porosität eine größere Kapazität aufweisen und somit eine bessere Effizienz des Prozesses zur Folge haben. Weiterhin zeigt sich, dass die Voraussetzung für eine prognostizierbare Beladung der Einsatz von Trägermaterialien bekannter Porosität ist, die keine Wechselwirkung mit dem zu beladenden Wirkstoff eingehen. Dies wird für Celllets/HEC-Träger und Würfelzucker gezeigt.

Erprobung der CPD-Methode unter Anwendung der gewonnenen Erkenntnisse

Anhand der festgestellten Abhängigkeiten werden Avicel-Tabletten als geeignetes Trägermaterial für Beladungsversuche ausgewählt, da sie eine hohe Porosität aufweisen und keine Wechselwirkung zwischen Ibuprofen und mikrokristalliner Cellulose zu erwarten ist. Aus dem optimalen Konzentrationsbereich für die Beladung von 3,1 – 12,5 mg/ml wird eine mittlere Konzentration von 6,3 mg/ml ausgewählt, die Kontaktzeit wird auf 5 Minuten festgelegt. Es wird gezeigt, dass sich diese Beladungskonzentration gut eignet, um gleichförmig beladene Tabletten mit einem prognostizierbarem Gehalt von 0,41 % (m/m) herzustellen. Wie erwartet, zeigen die Tabletten eine beschleunigte Freisetzung, die mit einem k_w -Wert von $0,13 \text{ min}^{-1}$ ebenso schnell verläuft, wie die schnellsten bei Pellet-Trägern und Würfelzuckern erreichten Freisetzungen und die Freisetzung von RESS-Ibuprofen.

Fazit

Es gelingt erfolgreich, auf der Basis der CPD-Methode ein Beladungsverfahren zu entwickeln, mit dessen Hilfe sich poröse Tabletten aus überkritischer Lösung heraus zur Herstellung einer gleichförmig und steuerbar mit Wirkstoff beladenen Arzneiform mit beschleunigter Freisetzung herstellen lassen. Auf diese Weise kann ohne weitere Verarbeitungsschritte direkt aus der Beladungsapparatur eine zur Anwendung bereite Arzneiform gewonnen werden. Die Abscheidung der Wirkstoffpartikel erfolgt dabei nicht in submikroner Form, kann jedoch durch entsprechende Auswahl der Beladungskonzentration auf bis zu 20 µm reduziert werden. Es gelingt weiterhin, die Einflussfaktoren auf das Beladungsergebnis so zu charakterisieren, dass die Zusammenhänge zur Auswahl eines geeigneten Trägermaterials und optimaler Beladungsbedingungen verwendet werden können. Diese Zusammenhänge werden durch die Erprobung der CPD-Methode mit dem neuen porösen Träger Avicel-Tabletten bestätigt.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P. und Crison, J. R.
„A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability”
Pharm. Res. **12**, 413-420 (1995)
- Berens, A. R.; Huvad, G. S.; Korsmeyer, R. W. und Kunig, F. W.
„Application of Compressed Carbon Dioxide in the Incorporation of Additives into Polymers”
J. Appl. Polym. Sci. **46**, 231-242 (1992)
- Biradar, S. S.; Bhagavati, S. T. und Kuppasad, I. J.
“Fast dissolving Drug Delivery Systems: A brief Overview”
The Internet J. Pharmacol. **4**, Online-Dokument (2006)
- Boehringer Mannheim
„Verfahren zur Herstellung von porösen Tabletten“
DOS (1974) DE 2246013, Anmeldung (1972)
- Charoenchaitrakool, M.; Deghani, F. und Foster, N. R.
“Micronization by Rapid Expansion of Supercritical Solutions to Enhance the Dissolution Rates of Poorly Water-Soluble Pharmaceuticals”
Ind. Eng. Chem. Res. **39**, 4794-4802, (2000)
- Diefenbacher, A. und Türk, M.
“Phase equilibria of organic solid solutes and supercritical fluids with respect to the RESS process”
J. Supercrit. Fluids **22**, 157-184, (2002)
- Domingo, C.; García-Carmona, J.; Fanovich, M. A. und Saurina, J.
“Application of chemometric techniques to the characterisation of impregnated materials obtained following supercritical fluid technology”
Analyst **126**, 1792-1796, (2001)
- Dressler, J. A.
“Vergleichende Untersuchung pharmazeutischer Hilfsstoffe unter Einsatz eines inkrementalen Weggebers zur präzisen Wegmessung an einer Exzenterpresse”
Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 103-126, (2002)

Eurand Pharmaceuticals

“Process for loading and thermodynamically activating drugs on polymers by means of supercritical fluids”

EP03 02204, Anmeldung (**07.03.2003**)

Ph. Eur.

“2.9.1 Disintegration of tablets and capsules”

European Pharmacopoeia **5.8**

Council of Europe Strasbourg, 3351-3353 (**2007**)

FDA Guidance for Industry.

“Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system”

Center for Drug Evaluation and Research / Food and Drug Administration (**2000**)

Gong, K.; Darr, J. A. und Rehman I. U.

“Supercritical fluid assisted impregnation of indomethacin into chitosan thermosets for controlled release applications”

Int. J. Pharm. **315**, 93-98, (**2006**)

Grassmann, P. und Widmer, F.

“Einführung in die thermische Verfahrenstechnik”

2. Aufl., Verlag Walter de Gruyter GmbH & Co., Berlin **1974**, 213-264

Günther, M.

“Schleppmitteleinsatz in der Kohlendioxidextraktion hydrophiler Pflanzeninhaltsstoffe und Vorhersage der Extrahierbarkeit”

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, (**2005**)

Gupta, R. B. und Shim, J.

“Solubility in Supercritical Carbon Dioxide”

1. Aufl., CRC Press, Taylor and Francis Group., Boca Raton **2007**, 1-18

Hannay, J. B. and Hogarth, J.

“On the solubility of solids in gases”

Proc. Roy. Soc. **30**, 324-326, (**1879**)

Hendrix, W. A.; Montero, G. A.; Smith, C. B. und Butcher D. L.

“Method for introducing dyes and other chemicals into a textile treatment system”

US 2001037530, Anmeldung (**25.06.2001**)

Henry, M. C. und Yonker, C. R.

“Supercritical Fluid Chromatography, Pressurized Liquid Extraction, and Supercritical Fluid Extraction”

Anal. Chem. **78**, 3909-3915, (2006)

Herzog, R.

“Calciumphosphate in der Tablettierung”

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 173-185 (1991)

Hussein, Kh.; Türk, M.; Wahl, M. A.

“Comparative Evaluation of Ibuprofen/ β -Cyclodextrin Complexes Obtained by Supercritical Carbon Dioxide and Other Conventional Methods”

Pharm. Res. **24**, 585-592, (2007)

ICH-Q2A

“Guideline for Industry: Text on Validation of Analytical Procedures”

www.fda.gov/cder (1995)

ICH-Q2B

“Guidance for Industry, Validation of Analytical Procedures: Methodology”

www.fda.gov/cder (1996)

Jung, J. und Perrut, M.

“Particle design using supercritical fluids: Literature and patent survey”

J. Supercrit. Fluids **20**, 179-216, (2001)

Kaiser, C. S.; Römpf, H. und Schmidt, P. C.

“Pharmaceutical applications of supercritical carbon dioxide”

Pharmazie **56**, 907-926, (2001)

Kazarian, S. G.; Martirosyan, G. G

“Spectroscopy of polymer/drug formulations processed with supercritical fluids: in situ ATR-IR and Raman study of impregnation of ibuprofen into PVP”

Int. J. Pharm. **232**, 81-90, (2001)

Kierkegaard, H.

“A drug delivery device and a method for producing it”

WO 2005055972, Anmeldung (09.12.2004)

Kikic, I. und Vecchione, F.

“Supercritical impregnation of polymers”

Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. **7**, 399-504, (2003)

Langenbucher, F.

“Parametric Representation of Dissolution-Rate Curves by the RRSBW Distribution”

Pharm. Ind. **38**, 472-477, (1976)

Leuner, C. und Dressman, J.

“Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions”

Eur. J. Pharm. Biopharm. **50**, 47-60, (2000)

Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W. und Feeney, P.

“Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings”

Adv. Drug Deliver. Rev. **46**, 3-26, (2001)

Leuner, C. und Dressman, J.

“Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions”

Eur. J. Pharm. Biopharm. **50**, 47-60, (2000)

Lippold, B. C. und Ohm, A.

“Correlation between wettability and dissolution rate of pharmaceutical powders”

Int. J. Pharm. **28**, 67-74, (1985)

Loth, H. und Schäfer, U.

“Messungen der korngößenabhängigen Lösungsgeschwindigkeiten schlecht benetzbarer Substanzen und ihre mathematische Auswertung”

Acta Pharm. Technol. **31**, 160-166, (1985)

Makievski, A. V.; Fainermann, V. B.; Miller, R.; Bree, M.; Liggieri, L. und Ravera, F.

“Determination of equilibrium surface tension values by extrapolation via long time approximations”

Colloid. Surface. A. **122**, 269-273, (1997)

Martin, H.-J.

“Charakterisierung von schwerlöslichen Arzneistoff-Nanopartikeln hergestellt durch das RESS-Verfahren zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit”

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2003)

Maus, M.

“Computer unterstützte Arzneiformenentwicklung am Beispiel schmelzextrudierter Matrix-Retardpellets auf Basis eines kationischen Polymethacrylats”

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, 147-149 (2007)

Miller, R.; Krägel, J.; Fainerman, V. B.; Makievski, A. V.; Grigoriev, D. O.; Ravera, F., Liggieri, L.; Kwok, D. Y. und Neumann, A. W.

“Characterization of Water/Oil Interfaces”

In *“Encyclopedic Handbook of Emulsion Technology”*, Johann Sjöborn (Hrsg.)

1. Auflage, Verlag Marcel Dekker, New York **2001**, 1-45

Moriyoshi, T.; Kita, T. und Uosaki, Y.

“Static relative permittivity of carbon dioxide and nitrous oxide up to 30 MPa”

Ber. Bunsenges. Phys. Chem. **97**, 589-596, (1993)

Müller, R. H.; Böhm, B. H. L. und Grau, M. J.

“Nanosuspensionen – Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit, 1. Mitteilung: Herstellung und Eigenschaften”

Pharm. Ind. **61**, 74-79, (1999)

Müller, R. H.; Böhm, B. H. L. und Grau, M. J.

“Nanosuspensionen – Formulierungen für schwerlösliche Arzneistoffe mit geringer Bioverfügbarkeit, 2. Mitteilung: Stabilität, biopharmazeutische Aspekte, mögliche Arzneiformen und Zulassungsfragen”

Pharm. Ind. **61**, 175-178, (1999)

NIST Standard Reference Database 69, June 2005 Release: NIST Chemistry WebBook

<http://webbook.nist.gov>

Park, S.-H. und Choi, H.-K.

“The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs”

Int. J. Pharm. **321**, 35-41, (2006)

Pathak, P.; Mezziani, M. J.; Desai, T.; Sun, Y.-P.

“Nanosizing Drug Particles in Supercritical Fluid Processing”

J. Am. Chem. Soc. **126**, 10842-10843, (2004)

Perrut, M., Jung, J. und Leboeuf, F.

“Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes; Part I: Micronization of neat particles”

Int. J. Pharm. **288**, 3-10, (2005)

Perrut, M., Jung, J. und Leboeuf, F.

“Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes; Part II: Preparation of composite particles”

Int. J. Pharm. **288**, 11-16, (2005)

Perrut, M.

“Supercritical fluids applications in the pharmaceutical industry”

STP Pharm. Sci. **13**, 83-91, (2003)

Persson, B.; Nilsson, S. und Bergman, R.

“Dynamic Surface Tension of Dilute Aqueous Solutions of Nonionic Cellulose Derivatives in Relation to Other Macromolecular Characterization Parameters”

J. Colloid Interf. Sci. **218**, 433-441, (1999)

Pfizer Inc.

“Method of producing porous delivery devices”

WO 9318757, Anmeldung (06.11.1992)

Potthast, H.; Dressman, J. B.; Junginger, H. E.; Midha, K. K.; Oeser, H.; Shah, V. P.; Vogelpoel, H. und Barends, D. M.

“Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen”

J. Pharm. Sci. **94**, 2121-2131, (2005)

Prentis, R. A. und Walker, S. R.

“Trends in the development of new medicines by UK-owned pharmaceutical companies (1964-1980)”

Brit. J. Clin. Pharmacol. **21**, 437-443, (1986)

Rasenack, N.; Hartenhauer, H. und Müller, B. W.

“Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs”

Int. J. Pharm. **254**, 137-145, (2003)

Rasenack, N. und Müller, B. W.

“Micron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization Techniques”

Pharm. Dev. Technol. **9**, 1-13, (2004)

Rasenack, N. und Müller, B. W.

“Poorly Water-soluble Drugs for Oral Drug Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development; Part I: Physicochemical and biopharmaceutical background / Strategies in pharmaceutical development”

Pharm. Ind. **67**, 323-326, (2005)

Rasenack, N. und Müller, B. W.

“Poorly Water-soluble Drugs for Oral Drug Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development; Part II: Micronization technologies and complex formation”

Pharm. Ind. **67**, 447-451, (2005)

Rasenack, N. und Müller, B. W.

“Poorly Water-soluble Drugs for Oral Drug Delivery – A Challenge for Pharmaceutical Development; Part III: Drug delivery systems containing the drug molecularly dispersed / Aspects on in vitro and in vivo characterization”

Pharm. Ind., **67** 583-591, (2005)

Reverchon, E. und Adami, R.

“Nanomaterials and supercritical fluids”

J. Supercrit. Fluids **37**, 1-22, (2006)

Romero, A. J.; Savastano, L. und Rhodes, C. T.

“Monitoring crystal modifications in systems containing ibuprofen”

Int. J. Pharm. **99**, 125-134, (1993)

Römpp, H.

“Anreicherung und in-line-Einschluss von Hypericum perforatum L. mittels überkritischer CO₂-Extraktion”

Dissertation, Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2003)

Rote Liste,

Arzneimittelverzeichnis der Verbände der pharmazeutischen Industrie,

Verlag Rote Liste, Frankfurt am Main (2007)

Schiavone, H.; Palakodaty, S.; Clark, A.; York, P. und Tzannis, S. T.

“Evaluation of SCF-engineered particle-based lactose blends in passive dry powder inhalers”

Int. J. Pharm. **281**, 55-66, (2004)

Sen, A. D.; Anicich, V. G. und Arakelian, T.

“Dielectric constant of liquid alkanes and hydrocarbon mixtures”

J. Phys. D: Appl. Phys. **25**, 516-521, (1992)

Serajuddin, A. T. M.

“Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs”

J. Pharm. Sci. **88**, 1058-1066, (1999)

Smirnova, I.; Suttiruengwong, S.; Seiler, M. und Arlt, W.

“Dissolution Rate Enhancement by Adsorption of Poorly Soluble Drugs on Hydrophilic Silica Aerogels”

Pharm. Dev. Technol. **9**, 443-452, (2004)

Sparks, R. E.; Jacobs, I. C. und Mason, N. S.

“Method of producing porous tablets with improved dissolution properties”

US 20020136767, Anmeldung (**11.01.2001**)

Stahl, E. und Schilz, W.

“Löslichkeitsverhalten polarer Naturstoffe in überkritischen Gasen im Druckbereich bis 2500 bar”

Chem.-Ing.-Tech. **50**, 535-537, (**1978**)

Steckel, H. und Müller, B. W.

“Metered-dose inhaler formulation of fluticasone-17-propionate micronized with supercritical carbon dioxide using the alternative propellant HFA-227”

Int. J. Pharm. **173**, 25-33, (**1998**)

Stegemann, S.; Leveiller, F.; Franchi, D.; de Jong, H. und Lindén, H.

“When poor solubility becomes an issue: From early stage to proof of concept”

Eur. J. Pharm. Sci. **31**, 249-261, (**2007**)

Subramaniam, B.; Rajewski, R. A. und Snavely, K.

“Pharmaceutical Processing with Supercritical Carbon Dioxide”

J. Pharm. Sci. **86**, 885-890, (**1997**)

Sunol, A. K.

“Supercritical fluid-aided treatment of porous materials”

US 4992308, Anmeldung (**16.09.1988**)

Szepes, A.; Ulrich, J.; Farkas, Z.; Kovács, J. und Szabó-Révész, P.

“Freeze-casting technique in the development of solid drug delivery systems”

Chem. Eng. Process. **46**, 230-238, (**2007**)

Tandya, A.; Mammucari, R.; Dehghani, F. und Foster, N. R.

“Dense gas processing of polymeric controlled release formulations”

Int. J. Pharm. **328**, 1-11, (**2007**)

Türk, M.; Hils, P.; Helfgen, B.; Schaber, K.; Martin, H.-J. und Wahl, M. A.

“Micronization of pharmaceutical substances by the Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS): a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents”

J. Supercrit. Fluids. **22**, 75-84, (**2002**)

-
- Van Hees, T.; Piel, G.; Evrard, B.; Otte, X.; Thunus, L. und Delattre, L.
“Application of Supercritical Carbon Dioxide for the Preparation of a Piroxicam- β -Cyclodextrin Inclusion Compound”
Pharm. Res. **16**, 1864-1870, (1999)
- Vecchiarelli, J. A.; Kinsky, T. G. und Sheldon, D. A.
“Impregnation of grinding wheels using supercritical fluids”
US 2005 0101237, Anmeldung (06.11.2003)
- Williams, A. C.; Timmins, P.; Lu, M. und Forbes, R. T.
“Disorder and dissolution enhancement: Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers”
Eur. J. Pharm. Sci. **26**, 288-294, (2005)
- Wollenweber, C.; Makievski, A. V.; Miller, R.; Daniels, R.
“Adsorption of hydroxypropyl methylcellulose at the liquid/liquid interface and the effect on emulsion stability”
Colloid. Surface. A. **172**, 91-101, (2000)
- Zosel, K.
„Verfahren zur Entcoffeinierung von Kaffee“
DOS (1971) DE 2005293, Anmeldung (05.02.1970)

8 ANHANG

8.1 UV-Analytik von Ibuprofen

Ibuprofen, 264 nm, Photometer Perkin Elmer S550

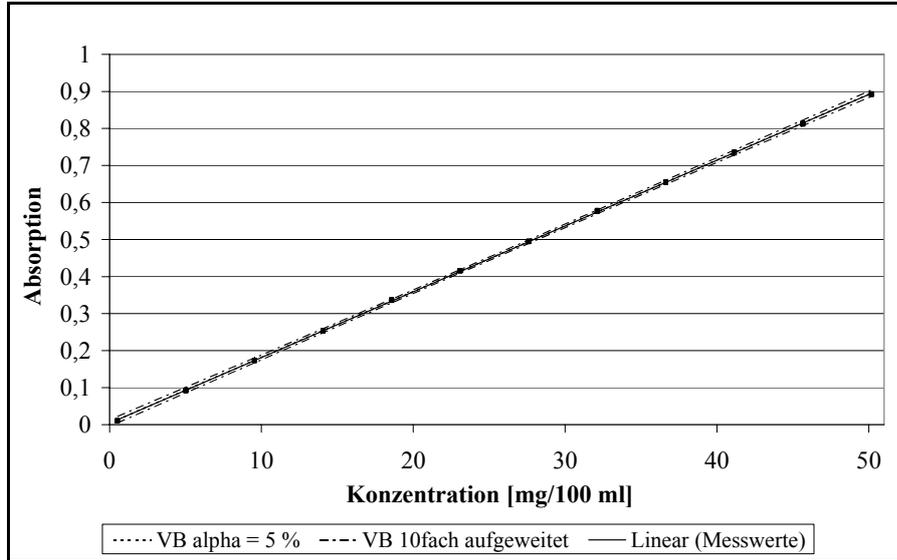


Abbildung 8.1: Kalibriergerade für Ibuprofen bei 264 nm

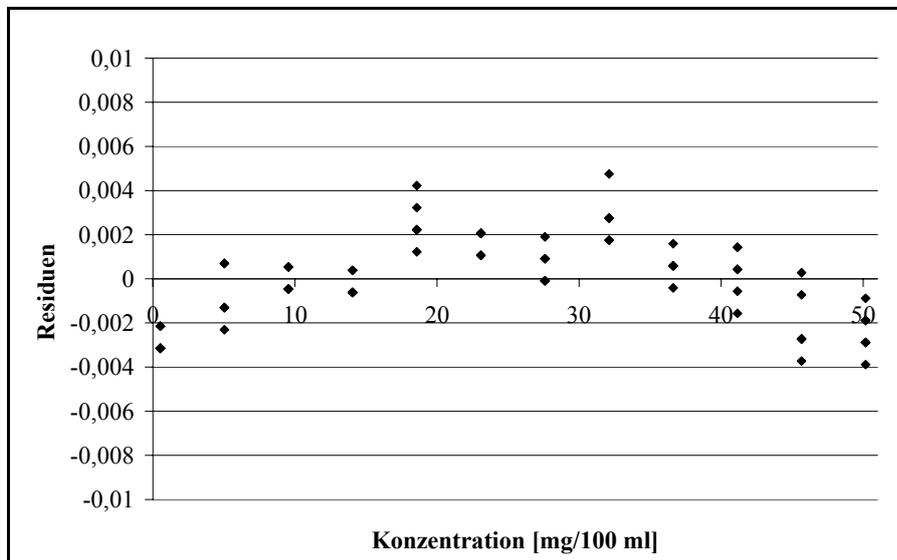


Abbildung 8.2: Residuendiagramm für die Kalibrierung von Ibuprofen bei 264 nm

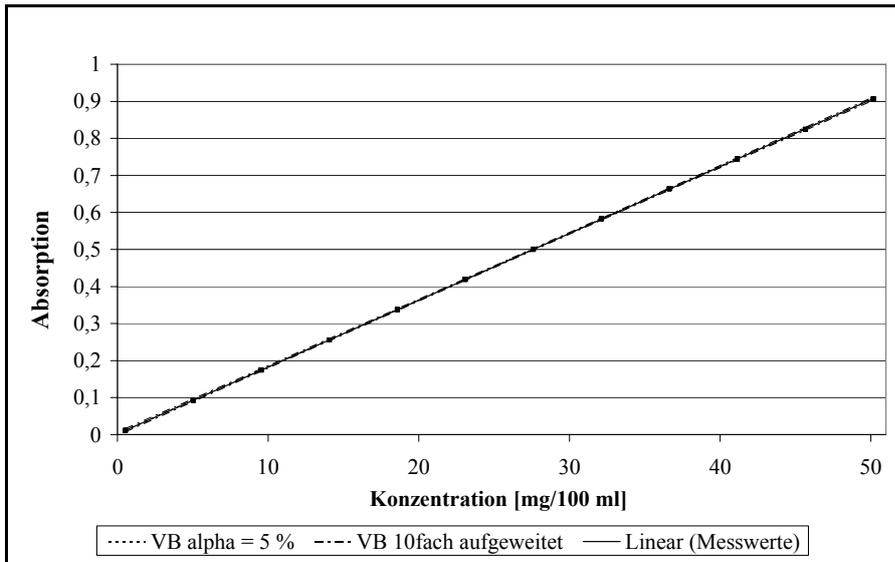
Ibuprofen, 264 nm, Photometer Perkin Elmer Lambda 16

Abbildung 8.3: Kalibriergerade für Ibuprofen bei 264 nm

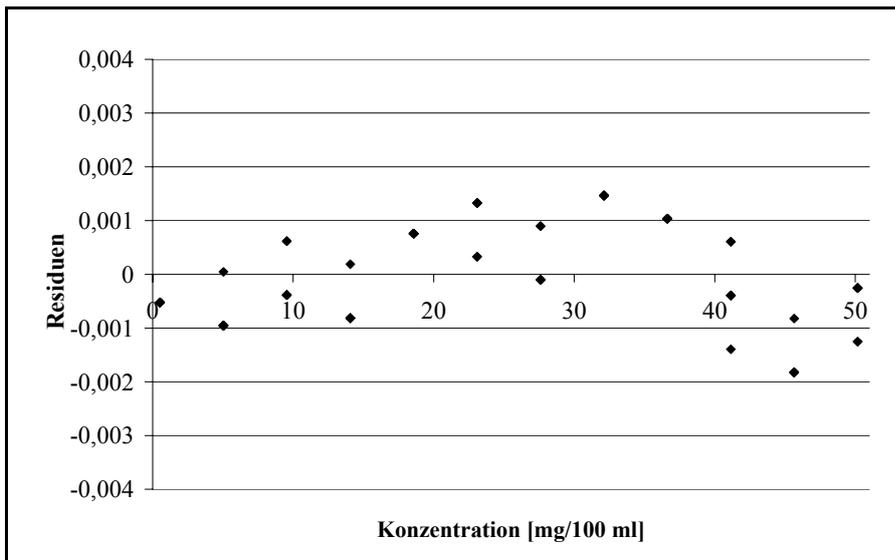


Abbildung 8.4: Residuendiagramm für die Kalibrierung von Ibuprofen bei 264 nm

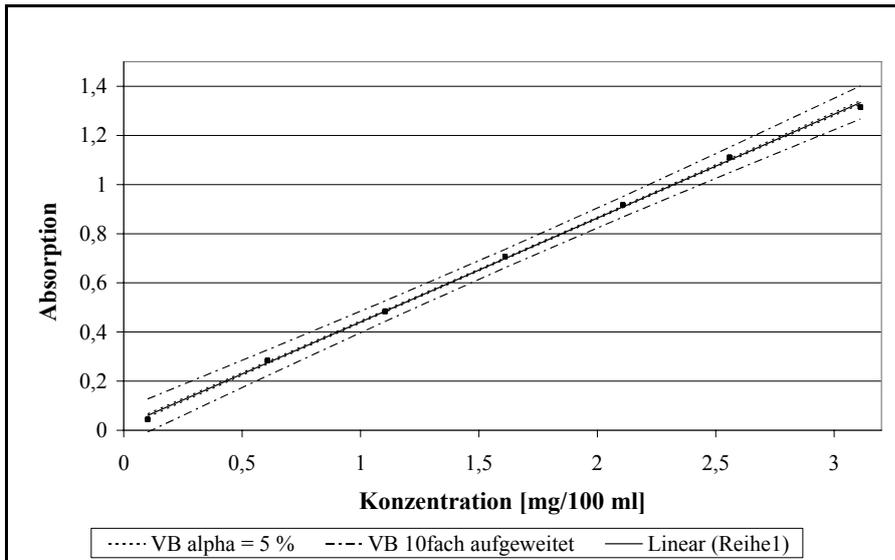
Ibuprofen, 221 nm, Photometer Perkin Elmer S550

Abbildung 8.5: Kalibriergerade für Ibuprofen bei 221 nm

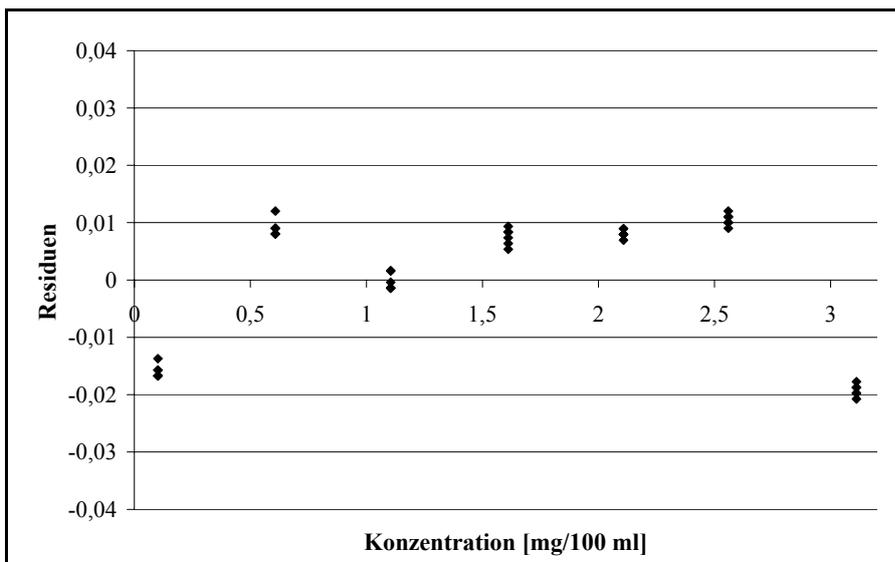


Abbildung 8.6: Residuendiagramm für die Kalibrierung von Ibuprofen bei 221 nm

8.2 HPLC-Analytik von Ibuprofen, Methodvalidierung

8.2.1 Methode 1

Spezifität

Vergleich der Chromatogramme von Blindlösung und gespikter Blindlösung zum Nachweis der Spezifität der HPLC-Methode (Abbildung 8.7 Nr. 1 und 2).

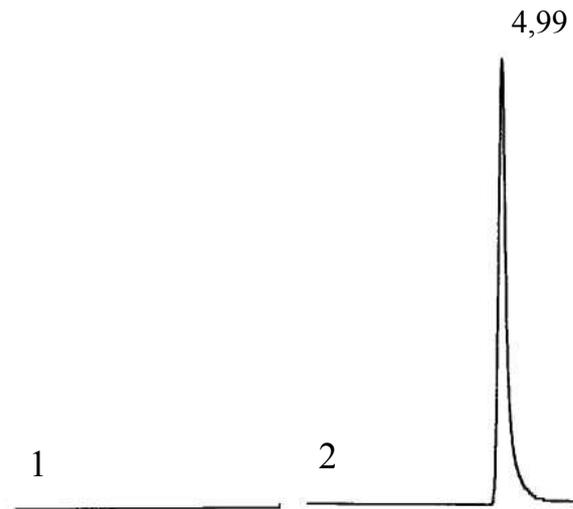


Abbildung 8.7: HPLC-Chromatogramme Methode 1: 1. Blindlösung (Mobile Phase), 2. Blindlösung, gespikt mit Ibuprofen

Residuendiagramm (Linearität)

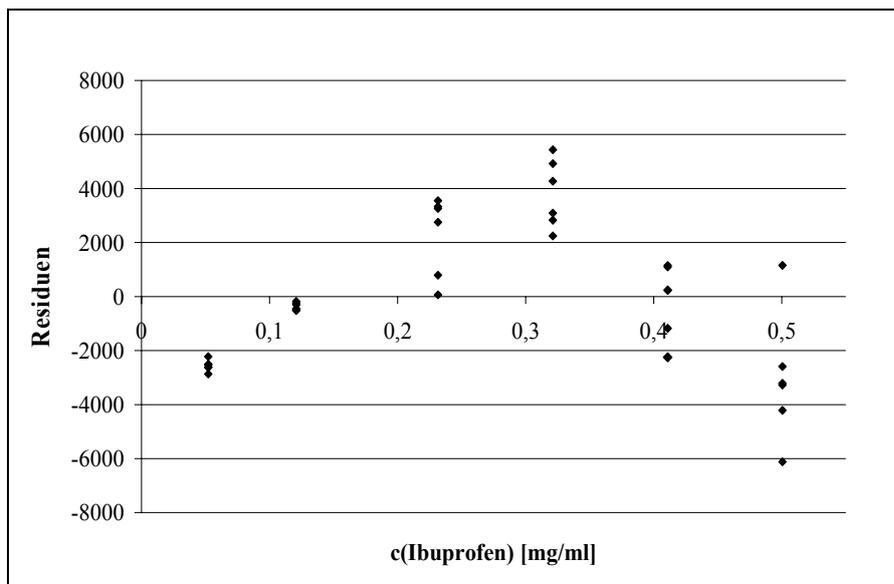


Abbildung 8.8: Residuendiagramm für die Kalibrierung der HPLC-Methode 1 zur Bestimmung des Ibuprofengehalts in beladenen Trägern

Systempräzision und Richtigkeit*Tabelle 8.1: Messdaten zu Systempräzision und Richtigkeit der HPLC-Methode 1 zur Bestimmung des Ibuprofengehalts in beladenen Trägern*

		Konzentration [mg/ml]								
Soll		0,110		0,253		0,504				
ist		0,109	0,109	0,107	0,252	0,251	0,249	0,495	0,491	0,487
		0,108	0,110	0,108	0,251	0,248	0,250	0,496	0,490	0,492
		0,109	0,110	0,108	0,251	0,249	0,250	0,495	0,491	0,492
Mittelwert		0,109	0,110	0,108	0,251	0,249	0,250	0,495	0,491	0,490
s		0,0005	0,0006	0,0006	0,0009	0,0014	0,0007	0,0008	0,0006	0,0029
S _{rel} [%]		0,478	0,561	0,554	0,353	0,570	0,272	0,166	0,114	0,587
Wieder- findung [%]		99,1	100,2	98,4	99,4	98,6	98,7	98,3	97,4	97,3
Mittlere S _{rel} [%]		0,406								
Mittlere Wiederfindung [%]		98,6								

8.2.2 Methode 2

Spezifität

Vergleich der Chromatogramme von Blindlösung und gespikter Blindlösung zum Nachweis der Spezifität der HPLC-Methode 2.

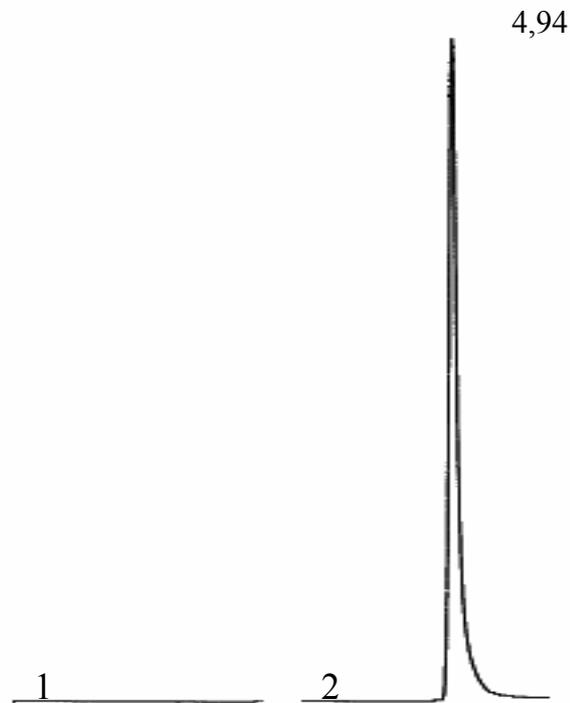


Abbildung 8.9: HPLC-Chromatogramme Methode 2: 1. Blindlösung (Mobile Phase), 2. Blindlösung, gespikt mit Ibuprofen

Residuendiagramm (Linearität)

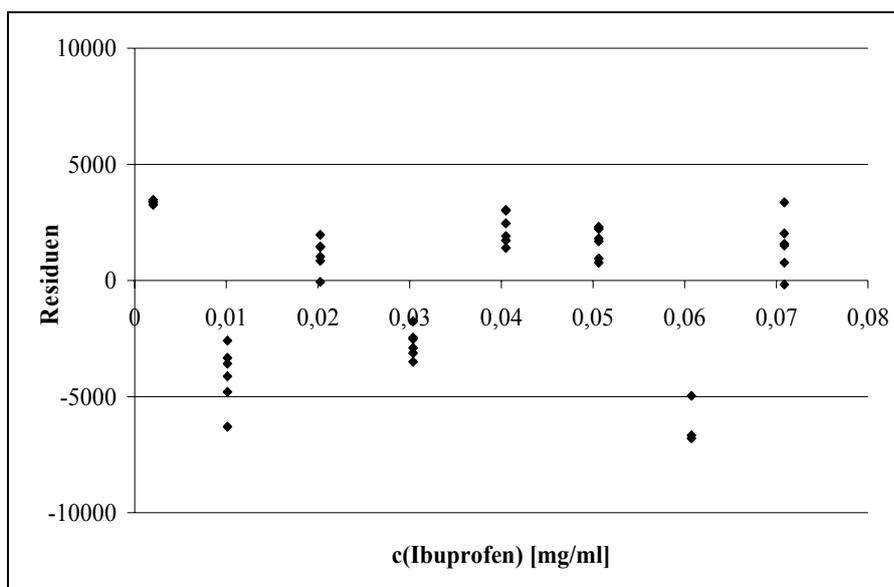


Abbildung 8.10: Residuendiagramm für die Kalibrierung der HPLC-Methode 2 zur Bestimmung des Ibuprofengehalts in beladenen Trägern

Systempräzision und Richtigkeit*Tabelle 8.2: Messdaten zu Systempräzision und Richtigkeit der HPLC-Methode 2 zur Bestimmung des Ibuprofengehalts in beladenen Trägern*

		Konzentration [mg/ml]								
Soll	0,020			0,041			0,071			
ist	0,0199	0,0199	0,0199	0,0401	0,0402	0,0408	0,0704	0,0705	0,0698	
	0,0196	0,0200	0,0199	0,0399	0,0402	0,0405	0,0703	0,0708	0,0703	
	0,0197	0,0201	0,0199	0,0401	0,0400	0,0407	0,0704	0,0707	0,0708	
Mittelwert	0,0197	0,0200	0,0199	0,0400	0,0401	0,0407	0,0704	0,0707	0,0703	
s	0,0002	0,0001	0,0000	0,0001	0,0001	0,0002	0,0001	0,0002	0,0005	
S _{rel} [%]	0,778	0,366	0,082	0,247	0,302	0,400	0,104	0,225	0,680	
Wieder- findung [%]	97,2	98,5	97,9	97,6	97,9	99,2	99,6	100,0	99,5	
Mittlere S _{rel} [%]	0,354									
Mittlere Wiederfindung [%]	98,6									

8.3 Firmenverzeichnis

Adobe Systems GmbH, Georg-Brauchle-Ring 58, D-80992 München
Air Liquide Deutschland GmbH, Hans-Günther-Sol-Str. 5, D-40235 Düsseldorf
Anton Paar GmbH Deutschland, Helmuth-Hirth-Str. 6, D-73760 Ostfildern
Binder GmbH, Im Mittleren Ösch 5, D-78532 Tuttlingen
Bandelin electronic GmbH & Co. KG, Heinrichstraße 3-4, D-12207 Berlin
BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Straße, D-38 67056 Ludwigshafen
B. Braun Melsungen AG, Carl-Braun-Str. 1, D-34212 Melsungen
Beckman Coulter GmbH, Europark Fichtenhain B13, D-47807 Krefeld
Caesar & Loretz GmbH, Herderstr. 31, D-40721 Hilden
Carl Roth GmbH & Co. KG, Schoemperlenstr. 3-5, D-76815 Karlsruhe
Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Carl-Zeiss-Promenade 10, D-07745 Jena
Corel Corporation, Edisonstr. 6, D-85716 Unterschleißheim
Degussa AG, Benningsenplatz 1, D-40474 Deutschland
Elsevier MDL, 2440 Camino Ramon, San Ramon, CA 94583, USA
Eppendorf AG, Barkhausenweg 1, D- 22339 Hamburg
ERWEKA GmbH, Ottostrasse 20-22, D-63150 Heusenstamm
FMC BioPolymer, Hoheluftchaussee 153, D-20253 Hamburg
GraphPad Software, 11452 El Camino Real 215, San Diego, CA 92130, USA
Hoechst AG, D-65926 Frankfurt am Main
IKA-Werke GmbH & CO. KG, Janke & Kunkel-Str. 10, D-79219 Staufen
Intel GmbH, Dornacher Straße 1, D-85622 Feldkirchen
Knoll AG, Knollstr. 50, D-67061 Ludwigshafen
Korsch Pressen GmbH, Breitenbachstr. 1, D-13509 Berlin
Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Valenciener Str. 11, D-52355 Düren
Mallinckrodt Baker Deutschland, Im Leuschnerpark 4, D-64347 Griesheim
Malvern Instruments GmbH, Rigipsstr. 19, D-71083 Herrenberg
Mettler-Toledo GmbH, Ockerweg 3, Postfach 110840, D-35353 Giessen
Merck KGaA, Frankfurter Straße 250, D- 64293 Darmstadt
Microsoft Deutschland GmbH, Konrad-Zuse-Straße 1, D- 85716 Unterschleißheim
Millipore GmbH, Am Kronberger Hang 5, D-65824 Schwalbach
OriginLab Corporation, One Roundhouse Plaza, Suite 303, Northampton, MA 01060 USA
PerkinElmer LAS GmbH, Ferdinand Porsche Ring 17, D-63110 Rodgau – Jügesheim
Pharma Test Apparatebau GmbH, Siemensstr. 5, D-63512 Hainburg

Pharmatrans Sanaq AG, Birsigstr. 79, CH-4011 Basel

Ritter Pharma-Technik GmbH, Brookstieg 8, D-22145 Stapelfeld

Sartorius AG, Weender Landstrasse 94-108, D-37075 Göttingen

SE Tylose GmbH & Co. KG, Rheingastr. 190-196, D-65203 Wiesbaden

Shimadzu Deutschland GmbH, Albert-Hahn-Str. 6-10, D-47269 Duisburg

Südzucker AG, Maximilianstr. 10, D-68165 Mannheim

Wagner & Munz GmbH, In der Rosenau 4, D-81829 München

WEPA Apothekenbedarf GmbH & Co. KG, Am Fichtenstrauch 6-10, 56204 Hillscheid

Willy A. Bachofen AG, Utengasse 15-17, CH-4005 Basel

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren:

Ammon, Döring, Drews, Gauglitz, Großmann, Häfelinger, Hanack, Heide, Kovar, Laufer,
Lindner, Nagel, Pommer, Ruth, Safayhi, Schmidt, Schultz, Wahl und Wankmüller

CURRICULUM VITAE

Ragna Wischumerski
Metzgergasse 19
75365 Calw

geboren: 15.11.1978 in Fulda
Familienstand: ledig

SCHULBILDUNG

1989-1992 Freiherr vom Stein Gymnasium Fulda
1992-1998 Andreae-Gymnasium Herrenberg
1998 Allgemeine Hochschulreife

BERUFLICHER WERDEGANG

1998-2002 Studium der Pharmazie an der
Eberhard-Karls-Universität Tübingen
08/2000 Erster Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
09/2002 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung

10/2002-03/2003 Praktikum in der Alten Apotheke, Calw
05/2003-10/2003 Praktikum bei Merck KGaA, Darmstadt
12/2003 Dritter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
01/2004 Approbation als Apothekerin

01/2004 Beginn der Dissertation im Fach Pharmazeutische
Technologie an der Universität Tübingen unter der
Leitung von Herrn Prof. Dr. M. A. Wahl
Titel: „Wirkstoffbeladung poröser Arzneiträger mit Hilfe
von überkritischem Kohlendioxid

seit 01/2004 Wissenschaftliche Angestellte am Lehrstuhl für
Pharmazeutische Technologie der Universität Tübingen