

Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrads der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Tanja Schmidt-Mende
aus Essen

Düsseldorf 2001

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. B.C. Lippold
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Th. Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 06.12.2001

An meine Promotionszeit am Institut für Pharmazeutische Technologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf werde ich mich immer gern und mit großer Dankbarkeit zurückerinnern. Die während dieser Zeit gewonnenen fachlichen und menschlichen Erfahrungen sind für mich unschätzbar wertvoll.

Herrn Prof. Dr. B.C. Lippold gilt mein uneingeschränkter Dank für die stets wohlwollende Förderung meiner Arbeit sowie das mir durch die Gewährung eines großen Freiraums entgegengebrachte Vertrauen.

Frau Prof. Dr. C.S. Leopold danke ich für die fachliche Unterstützung und Durchsicht der Arbeit. Weiterhin sage ich Herrn Priv.-Doz. Th. Schmidt für das Interesse an meiner Arbeit und die freundliche Übernahme des Korreferats aufrichtigen Dank.

Von ganzem Herzen danke ich den Kollegen des Instituts für die sehr gute Zusammenarbeit, stete Hilfsbereitschaft und Freundschaft. Die ausgezeichnete Stimmung im Arbeitskreis hat wesentlich dazu beigetragen, dass mir die Arbeit dort immer viel Freude gemacht hat. Auch die Begegnung mit allen weiteren Kollegen und den vielen Studenten hat diese Zeit für mich bereichert, und ich möchte ihnen dafür danken.

Meinen Freunden
Thomas und Oliver

INHALTSVERZEICHNIS

A)	EINLEITUNG	1
B)	EINFÜHRUNG	4
1.	Anwendung magensaftresistenter Arzneiformen	4
1.1.	Anatomische und physiologische Grundlagen	6
1.1.1.	Magenentleerung und Darmpassage	6
1.1.2.	pH-Werte und Salzkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt	8
1.2.	Prinzip zur Erzielung der Magensaftresistenz	9
2.	Magensaftresistente Überzugsmaterialien	9
2.1.	Polymethacrylate	10
2.2.	Cellulosederivate	11
2.3.	Sonstige	11
2.4.	Verarbeitung magensaftresistenter Überzugsmaterialien	12
3.	Anforderungen an magensaftresistente Filmüberzüge	12
3.1.	Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs Ph. Eur.	14
3.2.	Anforderungen der USP	14
3.3.	Kritische Bewertung der Anforderungen	14
4.	Zielsetzung der Arbeit	15
5.	Theoretischer Ansatz	17
5.1.	Löslichkeit von schwachen Säuren, Basen und amphoteren Substanzen unter Salzbildung in Abhängigkeit vom pH-Wert	17
5.2.	Lösungsgeschwindigkeit von Säuren, Basen und amphoteren Substanzen unter Salzbildung in Abhängigkeit vom pH-Wert	21
5.3.	Löslichkeit neutraler Polymere	25
5.4.	Lösungsgeschwindigkeit neutraler Polymere	26
5.5.	Löslichkeit salzbildender Polymere in Abhängigkeit vom pH-Wert	29
5.6.	Lösungsgeschwindigkeit salzbildender Polymere in Abhängigkeit vom pH-Wert	30

C)	UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE	34
I.	pK_s-Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien	34
1.	Methoden zur pK _s -Wert-Bestimmung	34
2.	pK _s -Wert-Bestimmung saurer Polymere nach Parke und Davis	36
2.1.	Durchführung und Auswertung	36
2.2.	Linearisierung der Titrationskurven	39
2.3.	Ermittlung der pK _s -Werte	41
3.	pK _s -Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien	41
3.1.	pK _s -Werte der sauren Polymethacrylate	41
3.2.	pK _s -Werte der sauren Cellulosederivate	42
3.2.1.	Verhältnis von praktisch ermittelter zu theoretischer Anzahl an Carboxylfunktionen	43
3.2.2.	Standzeitabhängigkeit des pK _s -Werts am Beispiel von HPMCAS-MF	44
3.2.3.	Einfluss von Zusätzen während der Titration von HPMCAS-MF	45
3.3.	pK _s -Werte von Polyvinylacetatphthalat und Vinylacetat: Crotonsäure- Copolymer	46
3.4.	Diskussion der pK _s -Werte der Polysäuren	47
II.	pH-abhängige Sättigungskonzentrationen c_s^{pH} magensaft- resistenter Überzugsmaterialien	49
1.	Durchführung der Untersuchung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c _s ^{pH}	49
2.	Auswertung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c _s ^{pH}	50
2.1.	Löslichkeits-/pH-Profile der sauren Polymere	50
2.1.1.	Auflöse-pH-Wert	50
2.1.2.	pK _s -Wert	51
2.2.	Auflöse-pH-Wert und Dissoziationsgrad der sauren Polymere	52
2.3.	Steigung der logarithmierten Löslichkeits-/pH-Profile	55
3.	Phasenlöslichkeitsanalyse nach USP XXIII für HPMCAS-LF	58
4.	Trübungspunkttitration	60

4.1.	Vergleich der Trübungspunkte bei 22° und 37°C	61
4.2.	Vergleich der Trübungspunkte mit den Auflöse-pH-Werten	62
III.	Herstellung und Charakterisierung isolierter gegossener Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien	67
1.	Herstellung isolierter Filme	67
1.1.	Löslichkeit magensaftresistenter Filmbildner in organischen Lösungsmitteln	67
1.2.	Herstellung	68
2.	Thermische Charakterisierung magensaftresistenter Überzugsmaterialien	69
2.1.	TMA-Penetrationsmessungen an isolierten Filmen	70
2.1.1.	TMA-Messungen an Filmen der sauren Polymethacrylate	72
2.1.2.	TMA-Messungen an Filmen der sauren Cellulosederivate	74
2.1.3.	TMA-Messungen von Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat	76
2.2.	DSC-Messungen	77
2.2.1.	DSC-Messungen mit Polymerpulver und isoliertem Film im Vergleich	78
2.2.2.	DSC-Messungen mit Polymerpulver	79
2.2.3.	DSC-Messungen vorgequollener Filme	82
3.	Makro- und mikroskopische Charakterisierung isolierter Filme	84
3.1.	Makro- und mikroskopische Betrachtung	84
3.2.	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen isolierter Filme	84
3.3.	Makroskopisches Auflösen isolierter Filme in Abhängigkeit vom pH-Wert am Beispiel von Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer	85
4.	pH-abhängige Quellung isolierter Filme	87
4.1.	Quellungsuntersuchung mittels Thermomechanischer Analyse (TMA)	87
4.2.	Gravimetrische Quellungsuntersuchung	88
4.2.1.	Durchführung	88
4.2.2.	Auswertung	88

4.2.2.1.	Quellung der sauren Polymethacrylate	89
4.2.2.2.	Quellung der sauren Cellulosederivate	92
4.2.2.3.	Quellung von Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat	93
4.2.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellungsuntersuchung	94
5.	Zugeigenschaften isolierter Filme	97
5.1.	Theoretische Grundlagen	97
5.2.	Durchführung	98
5.3.	Spannungs-/Dehnungskurven für HPMCAS-HF	98
5.4.	Zugeigenschaften isolierter HPMCAS-HF-Filme in Abhängigkeit von pH-Wert und Weichmacherzusatz	100
IV.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch isolierte gegossene Filme	103
1.	Modellarzneistoff Guaifenesin	103
1.1.	Temperaturabhängige Löslichkeit von Guaifenesin	105
1.2.	Verteilungskoeffizient von Guaifenesin zwischen saurem Polymer- film und wässriger Phase	108
2.	Durchführung der Diffusionsversuche	109
2.1.	Puffersysteme und Salzkonzentration	109
2.2.	Auswertung der Diffusionskurven	111
2.3.	Diffusion von Guaifenesin durch gelochte HD-Polyethylen-Folie	114
3.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherfreie isolierte Filme	117
3.1.	Allgemeine Ergebnisse zur pH-abhängigen Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherfreie isolierte Filme	117
3.2.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch saure Polymethacrylat-Filme	118
3.3.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch Filme der sauren Cellulosederivate	124
3.4.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer-Filme	127

4.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherhaltige isolierte Filme	128
4.1.	Triethylcitrat (TEC)	128
4.2.	Dibutylsebacat (DBS)	129
5.	Zusammenfassung und kritische Bewertung der Diffusionsversuche	130

V. Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Minitabletten

132

1.	Durchführung der Freisetzungsuntersuchungen	132
1.1.	Kernfreisetzung	133
1.2.	Prüfung auf Magensaftresistenz bei verschiedenen Filmdicken	133
2.	Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen	135
2.1.	Berechnung des Diffusionskoeffizienten	136
2.1.1.	Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der Steigung	136
2.1.2.	Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der lag-time	137
3.	Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten	138
3.1.	pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten	138
3.1.1.	Vergleich der Auflöse-pH-Werte für Eudragit® L100-55 aus Löslichkeits-, Diffusions- und Freisetzungsversuchen (Kap. II., IV. und V.)	142
3.1.2.	Diffusionskoeffizienten (Eudragit® L100-55)	143
3.2.	Abhängigkeit der Freisetzung von der Salzkonzentration (Eudragit® L100-55)	145
3.3.	Abhängigkeit der Freisetzung von der Temperatur (Eudragit® L100-55)	146
3.4.	Aufnahmen freigesetzter Minitabletten (Eudragit® L100-55)	150
3.5.	Freisetzung aus mit weichmacherhaltigem Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten	151
4.	Freisetzung aus mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten	153

4.1.	pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten	153
4.2.	Abhängigkeit der Freisetzung von der Rührgeschwindigkeit (Eudragit® S100)	155
4.3.	Freisetzung aus mit weichmacherhaltigem Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten	155
5.	Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten	157
5.1.	Abhängigkeit der Freisetzung von der Filmdicke (HPMCAS-LF)	158
5.2.	pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten	159
5.2.1.	Vergleich der Auflöse-pH-Werte für HPMCAS-LF aus Löslichkeits-, Diffusions- und Freisetzungsversuchen (Kap. II., IV. und V.)	162
5.2.2.	Diffusionskoeffizienten (HPMCAS-LF)	163
6.	Zusammenfassung und Vergleich der Freisetzungsuntersuchungen mit den Diffusionsversuchen	165
6.1.	Zusammenfassung	165
6.2.	Vergleich der Freisetzungsuntersuchungen mit den Diffusionsversuchen (Eudragit® L100-55 und HPMCAS-LF)	167
D)	METHODEN	169
I.	pK_s-Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien	169
II.1.	pH-abhängige Sättigungskonzentrationen c_s^{pH}	170
II.2.	Trübungspunkttitrationen	174
III.	Herstellung und Charakterisierung isolierter gegossener Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien	174
1.	Herstellung und Charakterisierung isolierter Filme	174

1.1.	Lösungen der magensaftresistenten Filmbildner in organischen Lösungsmitteln	174
1.2.	Ausgießen der Polymerlösungen	175
1.3.	Rasterelektronenmikroskopie	176
1.4.	Dichte von Polymerfilmen	177
2.	Thermoanalytische Methoden	177
2.1.	Bestimmung der T_g mittels Thermomechanischer Analyse (TMA)	177
2.2.	Bestimmung der T_g mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)	178
3.1.	Quellungsuntersuchung mittels TMA	179
3.2.	Gravimetrische Quellungsuntersuchungen	180
3.2.1.	Herstellung der Filme auf Objektträgern	180
3.2.2.	Durchführung	180
3.2.3.	Aufnahmen mit der Digitalkamera	181
4.	Bestimmung der Zugeigenschaften	182
IV.	pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch isolierte gegossene Filme	182
1.	Modellarzneistoff Guaifenesin	182
1.1.	UV-Analytik	182
1.2.	Temperaturabhängige Löslichkeit von Guaifenesin	183
1.3.	Bestimmung der Schmelzenthalpie von Guaifenesin mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)	184
1.4.	Verteilungskoeffizienten von Guaifenesin zwischen sauren Polymerfilmen und wässriger Phase	184
2.	UV-Analytik der magensaftresistenten Überzugsmaterialien	185
3.	Durchführung der Diffusionsversuche	186
V.	Freisetzungsuntersuchungen an magensaftresistent überzogenen Minitabletten	188
1.	Rezeptur und Herstellung der Minitabletten	188
2.	Überziehen der Minitabletten	189
3.	Freisetzungsapparatur	190
VI.	Bezugsquellennachweis	192

E)	ZUSAMMENFASSUNG	193
E)	LITERATURVERZEICHNIS	198

A) EINLEITUNG

Magensaftresistent überzogene Dragees, Tabletten, Kapseln, Pellets und Granulate spielen in der Gruppe der festen peroralen Arzneiformen seit langem eine große Rolle. Die zu diesem Zweck eingesetzten Polymere sind im sauren Magensaft unlöslich, enthalten aber Carboxylfunktionen, so dass sie im neutralen bis schwach alkalischen Milieu tieferer Abschnitte des Gastrointestinaltrakts unter Salzbildung in Lösung gehen. Magensaftresistente Überzüge dienen dazu, die Magenschleimhaut vor aggressiven Arzneistoffen zu schützen, die vorzeitige Inaktivierung säurelabiler Arzneistoffe zu verhindern, Arzneistoffe gezielt im Dün- oder Dickdarm freizusetzen oder unangenehme Geschmacks- und Geruchseigenschaften von Arzneistoffen abzudecken.

Nach einem theoretischen Überblick über Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit einfacher Säuren sowie neutraler und saurer Polymere wird in der vorliegenden Arbeit das Auflöse-Verhalten und die Durchlässigkeit magensaftresistenter Überzugsmaterialien bzw. der entsprechenden Filme untersucht. Obwohl magensaftresistente Filmbildner schon seit langem erfolgreich verwendet werden, ist ihre Funktionsweise bisher nicht im Detail bekannt. Es soll geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß magensaftresistente Überzüge schon vor ihrer Auflösung für den Arzneistoff durchlässig sind. Des weiteren werden Untersuchungsmethoden entwickelt, die es ermöglichen, den Auflösungsprozess im Detail zu betrachten. Bei den durchzuführenden Studien steht die pH-Abhängigkeit des Verhaltens der sauren Polymere im Vordergrund.

In die Arbeit einbezogen werden handelsübliche magensaftresistente Filmbildner wie saure Polymethacrylate (Methacrylsäure:Methylmethacrylat-Copolymere 1:1 / 1:2, Eudragit® L / S 100, Methacrylsäure:Ethylacrylat-Copolymer 1:1, Eudragit® L100-55), saure Cellulosederivate (Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate HPMCAS -LF, -MF, -HF, Celluloseacetatphthalat CAP) sowie saure Polymere auf der Basis von

Vinylalkohol (Polyvinylacetatphthalat PVAP, Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer VAC:CRA).

Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung der sauren Polymere werden die pK_s -Werte der enthaltenen Carboxylfunktionen bestimmt, wobei zu diskutieren ist, ob sich für die Polysäuren jeweils eine gemeinsame Konstante für alle sauren Gruppen findet. Die Messung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen ermöglicht die Definition und Bestimmung eines Auflöse-pH-Werts, der mit den von den Herstellern angegebenen Freigabe-pH-Werten verglichen wird. Außerdem wird der Dissoziationsgrad am Auflöse-pH-Wert betrachtet.

Da die Quellung als eine wichtige Vorstufe für die Auflösung und Freisetzung angesehen wird, soll das Quellverhalten der magensaftresistenten Filme in Abhängigkeit vom pH-Wert beobachtet werden. Zugprüfungen an weichmacherfreien und weichmacherhaltigen Filmen nach Inkubation in Pufferlösungen verschiedener pH-Werte geben weitere Hinweise zu pH-abhängigen Veränderungen der Filmstruktur. Thermomechanische (TMA) und differenzkalorimetrische (DSC) Studien an Polymerpulver und isolierten Filmen dienen der Ermittlung von Glasübergangstemperaturen der magensaftresistenten Überzugsmaterialien. Dabei kann auch der Einfluss von Weichmacherzusatz untersucht werden.

Die Ergebnisse der physikalisch-chemischen Untersuchungen bieten insbesondere aufgrund der großen Anzahl der einbezogenen magensaftresistenten Filmbildner in dieser Form bisher nicht verfügbares Datenmaterial, das den Vergleich der verschiedenen sauren Polymere im Hinblick auf anwendungsorientierte Fragestellungen ermöglicht.

Einen weiteren Hauptteil der vorliegenden Arbeit stellen Diffusionsversuche an isolierten Filmen sowie Freisetzungsuntersuchungen mit überzogenen Minitabletten dar. Die Filmbildung erfolgt jeweils aus organischer Lösung. Dabei

werden neben der Abhängigkeit des Freigabeverhaltens vom pH-Wert weitere Einflussgrößen wie Salzkonzentration, Weichmacherzusatz, Filmschichtdicke und Temperatur mit einbezogen. Als Modellarzneistoff dient Guaifenesin.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, einen Überblick über das Zusammenwirken von Salzbildung, Quellung, Permeabilität, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Filme zu gewinnen. Damit lassen sich die Vorgänge vor und während der Auflösung magensaftresistenter Filme umfassend beschreiben und Gesichtspunkte für ihren gezielten Einsatz ableiten.

B) EINFÜHRUNG

1. Anwendung magensaftresistenter Arzneiformen

In der umfangreichen Gruppe der festen peroralen Arzneiformen spielen magensaftresistent überzogene Dragees, Tabletten, Kapseln, Pellets und Granulate seit langem eine große Rolle. Die Verwendung magensaftresistenter Überzüge verfolgt dabei in der Regel eine der folgenden Zielsetzungen [25, 127]:

- o Verbesserung der Verträglichkeit

Magensaftresistent überzogene Arzneiformen werden eingesetzt, um die Magenschleimhaut vor aggressiven Arzneistoffen zu schützen. Hierunter fallen die zahlreichen nichtsteroidalen Antiphlogistika (insbesondere Diclofenac), Kalium-, Zink-, Eisen- und z.T. auch Magnesiumsalze sowie einzelne Arzneistoffe wie Digitoxin oder Valproinsäure. Da allerdings im Fall der nichtsteroidalen Antiphlogistika die Schädigung der Magenschleimhaut nicht nur lokal, sondern auch systemisch durch die verminderte Prostaglandin-Synthese verursacht wird, führt die Anwendung einer magensaftresistenten Arzneiform hier nicht unbedingt zur vollständigen Verhinderung der unerwünschten Nebenwirkung.

Im Fall der nichtsteroidalen Antiphlogistika sind Formulierungen im Handel, bei denen ein Teil der Arzneistoffdosis initial freigesetzt wird, der Hauptanteil aber magensaftresistent überzogen ist. Pellets, auf die der magensaftresistente Überzug in unterschiedlicher Schichtdicke aufgetragen wird, ermöglichen ebenfalls eine spezielle Steuerung der Freisetzung.

- o Stabilisierung säureempfindlicher Arzneistoffe

Die vorzeitige Inaktivierung säure- bzw. hydrolyseempfindlicher Wirkstoffe durch den Magensaft wird durch magensaftresistente Überzüge verhindert. Dies gilt für Zubereitungen mit Enzymen (zum Beispiel Pankreatin), Protonenpumpeninhibitoren wie Omeprazol oder dem säureempfindlichen Makrolid-Antibiotikum Erythromycin.

- o Gezielte Freisetzung im Dünndarm bzw. Dickdarm

Ein weiterer Anwendungsbereich ergibt sich für Arzneistoffe, deren Freisetzung erst in tieferliegenden Darmabschnitten erwünscht ist, so zum Beispiel für Bisacodyl oder Mesalazin. Mit der galenischen Umsetzung solcher Anforderungen an Arzneiformen beschäftigt sich in jüngerer Zeit das "Dickdarm-Targeting" [65, 66].

- o Geschmacksneutralisation

Magensaftresistente Überzüge werden außerdem häufig als Geschmacks- und Geruchsschutz eingesetzt, so zum Beispiel bei Filmtabletten, die Vitamine oder verschiedene Pflanzenextrakte enthalten.

1.1. Anatomische und physiologische Grundlagen

1.1.1. Magenentleerung und Darmpassage

Die Anatomie des Magens und die Physiologie der Magenentleerung spielen bei der Anwendung magensaftresistenter Arzneiformen eine entscheidende Rolle. Der magensaftresistente Überzug löst sich in der Regel nicht, solange die Arzneiform sich im Magen befindet. Die Passagezeit bis in die Darmabschnitte, in denen es zur Auflösung des Überzugs kommt, bestimmt somit den Zeitpunkt der beginnenden Arzneistofffreisetzung.

Die Magenpassage kann für Flüssigkeiten und kleinere Partikel zuverlässig beschrieben werden. Nach kurzer Durchmischung und Zerkleinerung verlassen sie den Magen portionsweise durch kräftige Kontraktionen im unteren Magenbereich (Antrum) bei gleichzeitiger kurzer Öffnung des Magenausgangs (Pylorus) auf einen als 1 bis 4 mm groß beschriebenen Durchlass [25, 85, 102].

Ist der Magen bis auf größere, feste Partikel, die nicht weiter zerkleinert werden können, entleert, folgt eine peristaltik-freie Ruhepause von etwa einer Stunde. Dann treten - zunächst noch vereinzelt und ungerichtet - Kontraktionen auf, die sich bald darauf zu einer Aktivitätsfront von starken, vorantreibenden Muskelkontraktionen aufbauen, etwa fünf bis zehn Minuten andauern und schließlich auch die großen, unverdauten Partikel über den Pylorus aus dem Magen austreiben können (migrierender myoelektrischer Motorkomplex, housekeeper-waves) [85, 132]. Rauws [102] weist allerdings darauf hin, dass es von Lage und Form der größeren Partikel abhängt, ob diese schon von der ersten housekeeper-wave erfasst werden oder erst von einer der folgenden, die bei weiterhin nüchternem Magen etwa alle 1 ½ Stunden auftreten. Für größere Partikel ist die Passagezeit also deutlich länger und nicht genau vorhersagbar. Die Kenntnis dieser Zusammenhänge erklärt, warum magensaftresistente Arzneiformen in polydispenser Form (multiple-units) wie überzogene Pellets oder Granulate - besonders bei gleichzeitigem hohem Füllungsstand des

Magens - eine verhältnismäßig kurze Magenverweilzeit aufweisen, während diese sich bei monolithischen Formen (single-units) wie Tabletten oder überzogenen Kapselhüllen um unbestimmte Zeit verlängert. In einer Studie wurden für monolithische magensaftresistente Tabletten Schwankungen der Magenverweilzeit bis um den Faktor 10 festgestellt [26, 103]. Im Extremfall besteht die Gefahr des dose-dumping. Es sind Fälle bekannt, wo sich über mehrere Wochen magensaftresistent überzogene Tabletten im Magen ansammelten [102, 112, 133].

Im Gegensatz zur Magenpassagezeit weist die Dünndarmpassagezeit eine erstaunliche Konstanz auf. Sie beträgt etwa 3 - 4 h. Der durch seine starke Faltung extrem oberflächenvergrößerte Dünndarm ist sowohl für Nahrung als auch für Arzneistoffe das wichtigste Resorptionsorgan. Die Angaben über die Verweilzeiten von Arzneistoffen im Dickdarm differieren erheblich. Neuere Untersuchungen deuten darauf hin, dass kleinere Arzneiformen länger im Dickdarm verweilen als größere [34, 86]. Als grober Richtwert lassen sich etwa 10 h Resorptionszeit veranschlagen. Allerdings zeichnet sich der Dickdarm vor allem durch eine hohe Absorptionskapazität für Wasser und Elektrolyte aus und ist grundsätzlich weniger als Resorptionsorgan für Arzneistoffe geeignet.

1.1.2. pH-Werte und Salzkonzentrationen im Gastrointestinaltrakt

Aufgrund der pH-abhängigen Funktionsweise (s. Kap. 1.2.) der in dieser Arbeit zu untersuchenden magensaftresistenten Arzneiformen ist insbesondere der pH-Wert im Verlauf der gastrointestinalen Passage von Interesse.

Der pH-Wert des Magensafts, der im nüchternen Zustand bei $1,1 \pm 0,2$ liegt, kann mit der Nahrungsaufnahme bis in den neutralen Bereich ansteigen [102]. Bei älteren Patienten findet man aufgrund verminderter Säuresekretion generell höhere Magen-pH-Werte, ebenso nach der Einnahme von Antazida [36].

Im proximalen Dünndarm steigt der pH-Wert sprunghaft auf 5,5 - 6,0 [50, 94, 102], sinkt allerdings mit Eintritt des sauren Speisebreis auf etwa 5 ab [24]. Über die Dünndarmabschnitte Duodenum, Jejunum und Ileum steigt der pH kontinuierlich auf Werte von pH 7 - 8 [50]. Im Dickdarm bewegt sich der pH-Wert um $\text{pH } 6,4 \pm 0,6$ [24]. Diese Richtwerte können starken individuellen Schwankungen unterworfen sein.

Die Ionenstärken der gastrointestinalen Flüssigkeiten liegen im Bereich zwischen 0,01 und 0,16 [47]. Die genaue Elektrolytzusammensetzung kann Tab. 1 entnommen werden.

Tab. 1: Elektrolytzusammensetzung im Gastrointestinaltrakt [47]

Ort	Natrium mmol/l	Kalium mmol/l	Chlorid mmol/l	Hydrogencarbonat mmol/l	Ionenstärke
Magen	10 - 115	1 - 35	8 - 155	0 - 15	0,010 - 0,160
Darm	72 - 150	2 - 10	45 - 131	20 - 40	0,070 - 0,166

1.2. Prinzip zur Erzielung der Magensaftresistenz

Magensaftresistenz wird heute erzielt durch Umhüllung der Arzneiform mit sauren Polymeren, die im Magen protoniert vorliegen und in dieser Form unlöslich sind. Erst im neutralen bis schwach basischen Milieu des Dünn- bzw. Dickdarms dissoziieren die sauren Gruppen, wodurch das Polymer in seine ionische und daher lösliche Form überführt wird [99, 134].¹

2. Magensaftresistente Überzugsmaterialien

Schon im frühen Mittelalter wurden Pillen überzogen, um ihren schlechten Geschmack zu überdecken. Mitte des 19. Jahrhunderts kam mit Einführung synthetischer Arzneistoffe das Bedürfnis auf, den Magen vor aggressiven Substanzen zu schützen. Um 1880 verwendete man zum Beispiel Produkte aus Keratin (enzymatischer Abbau im Dünndarm) zur Erzielung der Magensaftresistenz. Als erster saurer Filmbildner wurde der natürliche, noch heute verwendete Rohstoff Schellack eingeführt. Der pH-Wert im Dünndarm wurde damals mit pH 8 um 1 - 2 pH-Einheiten zu hoch eingeschätzt [102]. Die moderne Polymerchemie steuerte in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die partialsynthetischen Cellulosederivate bei, die vollsynthetischen Polymethacrylate wurden erstmals 1972 als Tablettenüberzüge eingesetzt [63]. Damit sind die beiden heute hauptsächlich verwendeten Gruppen magensaftresistenter Filmbildner genannt.

¹ Um die starke Abhängigkeit dieses Prinzips zur Erzielung der Magensaftresistenz von einer individuell sehr unterschiedlichen äußeren Umgebung zu umgehen, schlagen Dressman et al. [24] vor, verstärkt zeitkontrolliert freisetzende Arzneiformen zu entwickeln, deren Freisetzung ausschließlich durch die Formulierung selbst, unabhängig von der äußeren Umgebung, gesteuert wird.

2.1. Polymethacrylate

Polymethacrylate wurden in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts eingeführt. 1937 gewann das unzerbrechliche "organische Glas" als Plexiglas® den "Großen Preis" auf der Weltausstellung in Paris [64]. Die breite Anwendbarkeit des Materials in Alltag, Technik, Medizin und Pharmazie führte zu seiner raschen Ausbreitung.

Bei den als magensaftresistente Überzüge eingesetzten Polymethacrylaten (PMMA) ist die saure Carboxylgruppe als Teil des Grundgerüsts entscheidend. Die einzelnen Typen unterscheiden sich in ihrem Veresterungsgrad und der Methylierung am Grundgerüst. Mit abnehmenden Anteil an verbleibenden freien Carboxylfunktionen steigt der pH-Wert, der zur Auflösung des Polymers notwendig ist. Ein Vorteil gegenüber den Cellulosederivaten (vgl. 2.2.) ist die geringere Hydrolyseanfälligkeit der Esterbindungen [124, 130].

Die Verarbeitung der Copolymere aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat (Eudragit® L bzw. S) erfordert den Zusatz von Weichmacher. Der geringere Methylierungsgrad des Polyacrylsäuregerüsts der Copolymere Methacrylsäure : Ethylacrylat (Eudragit® L-55) bzw. Methacrylsäure : Methylacrylat : Methylmethacrylat (Eudragit® FS, der jüngste Vertreter der Polymethacrylate, [117]) führt zu beweglicheren Polymerketten, so dass weniger Weichmacher bei der Verarbeitung erforderlich ist (sogenannte "innere Weichmachung").

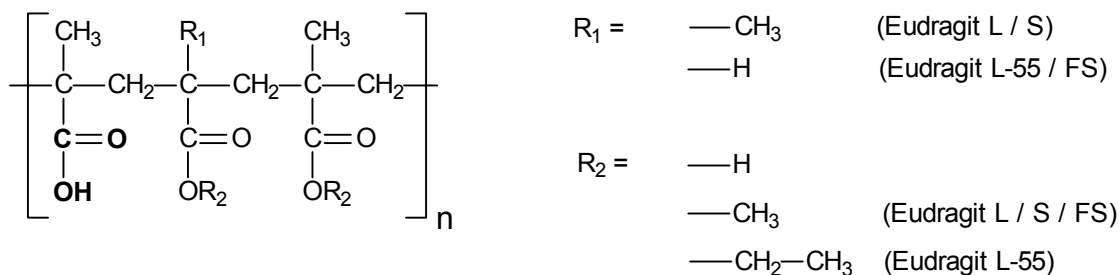


Abb. 1: Saure Polymethacrylate

2.2. Cellulosederivate

Als Cellulosederivate werden vor allem Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und dessen Nachfolgeprodukt Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, das weniger hydrolyseanfällig [109] und einfacher zu verarbeiten ist [5], verwendet. Die sauren Gruppen sind bei diesen Polymeren die freien Carboxylgruppen der Phthal- bzw. Bernsteinsäure, mit denen die Cellulosekette nach verschiedenen Mustern teilverestert ist.

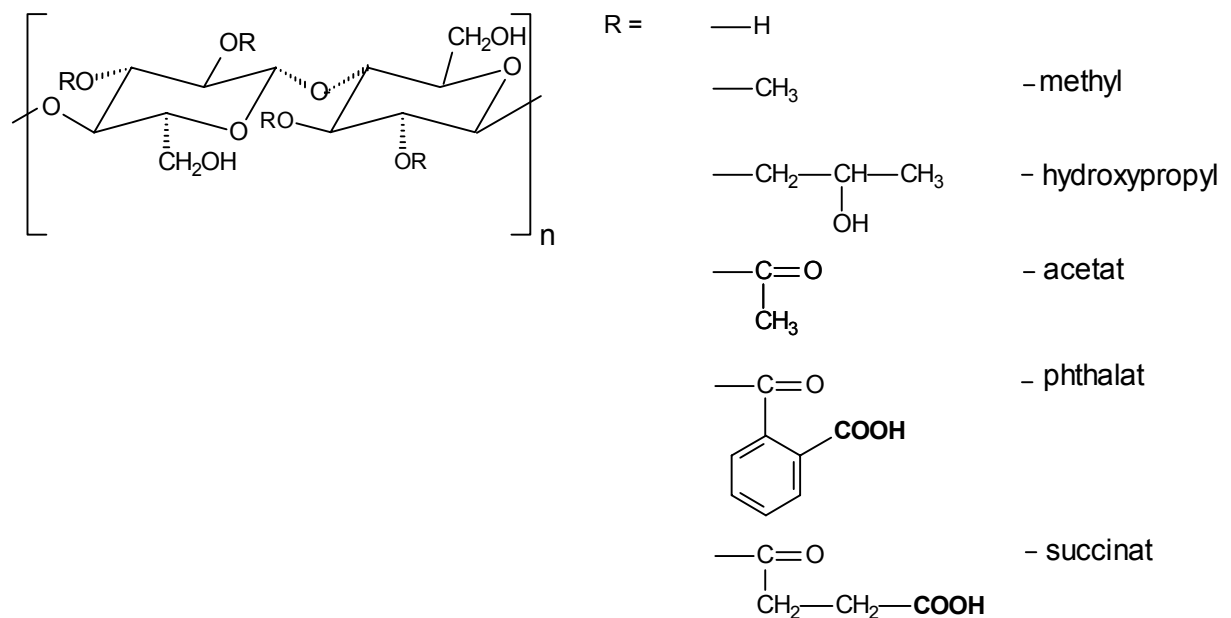


Abb. 2: Saure Cellulosederivate

2.3. Sonstige

Vinylalkohol als Monomerbaustein findet sich in Polyvinylacetatphthalat sowie acetyliert im Copolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure.

Schellack besteht aus einer komplexen Mischung aus untereinander veresterten aliphatischen und alicyclischen Hydroxysäuren. Bedingt durch die

Heterogenität der Zusammensetzung löst sich Schellack in einem pH-Bereich [24], während sich für die synthetischen Polymere genauere "Freigabe-pH-Werte" definieren lassen. Schellack wird häufig in Kombination mit synthetischen Polymeren verwendet [57].

Eine Zusammenstellung anhand der "Roten Liste 1994" ergab folgende Verteilung der Überzugsmaterialien bei magensaftresistent überzogenen Fertigarzneimitteln: Polymethacrylate ~ 53%, Cellulosederivate ~40%, Schellack ~5% und Sonstige ~2% [57].

Weitere Informationen sind Tabelle 2 zu entnehmen.

2.4. Verarbeitung magensaftresistenter Überzugsmaterialien

Neben der Verarbeitung magensaftresistenter Filmbildner aus organischer Lösung, die wegen der damit verbundenen Umwelt- und Sicherheitsproblematik immer mehr an Bedeutung verliert, erlauben alle Überzugsmaterialien auch die Verarbeitung aus wässriger Dispersion [7, 8, 91]. Teilneutralisation der sauren Funktion der Polymere mit Natronlauge oder Ammoniak macht eine Verarbeitung als wässrige Lösung möglich, allerdings sind dabei höhere Filmdicken zur Erzielung der Magensaftresistenz notwendig [10].

3. Anforderungen an magensaftresistente Filmüberzüge

Magensaftresistent überzogene Arzneiformen sollen den Magen unbeeinträchtigt passieren und sich mit Erreichen der oberen Darmabschnitte rasch auflösen. Derart modellhaft idealisierte Anforderungen lassen sich kaum realisieren. Aus technologischer Sicht wird eine Arzneiform nie absolut magensaftresistent sein. Die Prüfungen auf Magensaftresistenz und damit auch ihre praktische Definition sind in den gängigen Arzneibüchern unterschiedlich.

Tab. 2: Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten magensaftresistenten Filmbildner

Chemische Bezeichnung	Abkürzung	Handelsname	Hersteller	Freigabe-pH-Wert ^{*)}	Molekulargewicht ^{*)}	Literatur
Methacrylsäure:Methylmethacrylat-Copolymer 1:1	PMMA 1:1	Eudragit® L100	Röhm GmbH	6,0	135.000	Ph. Eur., USP, [64, 79]
Methacrylsäure:Methylmethacrylat-Copolymer 1:2	PMMA 1:2	Eudragit® S100	Röhm GmbH	7,0	135.000	Ph. Eur., USP, [64, 79]
Methacrylsäure:Ethylacrylat-Copolymer 1:1	PMEA 1:1	Eudragit® L100-55 Eudragit® L30D-55 (wässr. Disp.)	Röhm GmbH	5,5	250.000	Ph. Eur., USP, [7, 10, 63, 127]
Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinat	HPMCAS -LF / -MF / -HF	Aqoat®	ShinEtsu Synthapharm	5,0 / 5,5 / 7,0	55.000 - 93.000	FDA Masterfile, [5, 9, 87, 134]
Celluloseacetatphthalat	CAP	Aquateric®	FMC Corp.	6,2 - 6,5	40.000	Ph. Eur., USP, [9, 22, 99, 104, 115, 134]
Polyvinylacetatphthalat	PVAP	Sureteric®	Colorcon Ltd.	4,5 – 5,5	25.000 – 40.000	USP, [10, 22, 99]
Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer 9:1	VAC:CRA	Kollocoat® VAC	BASF	5,8 - 6,0	k. A.	[22]

^{*)} nach Herstellerangaben

k.A.: keine Angaben

3.1. Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs Ph. Eur.

Im Rahmen der Monographie "Tabletten" schreibt die Ph. Eur. für magensaftresistent überzogene Tabletten die Prüfung der Zerfallszeit vor. Die Tabletten werden zunächst 2 h in 0,1 N-Salzsäure getestet und "dürfen weder Zeichen eines Zerfalls zeigen, Bruchstücke des Überzugs ausgenommen, noch Risse, die zu einer Freisetzung der Wirkstoffe führen können". Anschließend wird die Salzsäure durch Phosphat-Pufferlösung pH 6,8 ersetzt und der Zerfall der Tabletten, der innerhalb von 60 min erfolgt sein soll, geprüft.

3.2. Anforderungen der USP

Die USP XXIII lässt nach der Vorschrift "Drug Release – Enteric-coated Articles" ebenfalls erst 2 h in 0,1 N-Salzsäure prüfen. Dabei dürfen nicht mehr als 10% des deklarierten Arzneistoffs freigesetzt werden. Dann wird die Salzsäure auf pH 6,8 neutralisiert (Methode A) bzw. durch Phosphatpuffer pH 6,8 ausgetauscht (Methode B). Nach 45 min müssen 75% des Wirkstoffs freigesetzt worden sein.

3.3. Kritische Bewertung der Anforderungen

Die Beurteilung der Magensaftresistenz der Ph. Eur. basiert auf rein makroskopischer Beobachtung der Tabletten bzw. des magensaftresistenten Überzugs. Das mag als Schnelltest in der In-Prozess-Kontrolle sinnvoll sein, für die pharmazeutische Entwicklung eines magensaftresistenten Präparats ist dieser Zerfallstest aber nicht ausreichend. Die makroskopische Beurteilung nach Ph. Eur. ist außerdem großzügig: So werden "Bruchstücke des Überzugs" zugelassen, und die Beurteilung, ob eventuell auftretende Risse zu einer Freisetzung der Arzneistoffe führen können, bleibt dem Prüfer überlassen. Die USP-Prüfung zielt dagegen auf die Wirkstoff-Freisetzung in 0,1 N-Salzsäure

und bei pH 6,8 ab. Die Aussagekraft dieser Prüfung ist daher deutlich höher. Aufgrund der in Kap. 1.2.2. gemachten Angaben zu den pH-Werten im Dünndarm ließe sich diskutieren, ob die Untersuchung bei einem niedrigeren pH-Wert als 6,8 sinnvoll wäre, da dieser relativ hohe pH-Wert erst in tieferen Darmabschnitten erreicht wird. Unbeachtet bleibt bei beiden Vorschriften die Frage nach eventuell in den Tablettenkern eindringender Salzsäure. So fragen Schmidt und Teuber in einem Übersichtsartikel 1991: "Magensaftresistenz - gibt es die überhaupt?" [109]. Sie zeigen, dass in mit sauren Polymethacrylaten oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat magensaftresistent überzogene Pellets im Sauren sowohl Wasser als auch Säure eindringen können.

Lagerungsstabilität der Magensaftresistenz über die Laufzeit wird von den Arzneibüchern nicht explizit gefordert. Thoma und Mitarbeiter [125] untersuchten den Einfluss der Lagerung auf das Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Arzneimittel. Etwa 30% der aus Apotheken bezogenen Fertigarzneimittel entsprachen nicht den Resistenz- oder Zerfallsanforderungen der Ph. Eur. Nicht funktionssichere Überzüge oder Zerfallsverzögerung durch Quellung und Verklebung waren die Ursachen. Eine normierte Prüfung der Lagerungsstabilität wäre also bei magensaftresistenten Präparaten sinnvoll.

4. Zielsetzung der Arbeit

Verschiedene magensaftresistente Filmbildner sollen hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung charakterisiert werden.

Die Vorgänge, die letztendlich zum Auflösen bzw. Aufbrechen des magensaftresistenten Überzugs führen, stellen bei der Betrachtung der Freisetzung aus magensaftresistenten Darreichungsformen den interessantesten Aspekt dar. Denn je nach pH-abhängiger Quellung kommt es

schon vor der Auflösung bzw. dem Aufbrechen des Films zu partieller Freisetzung des Wirkstoffs. Es soll versucht werden, einen detaillierten Einblick in diese Vorgänge zu gewinnen.

Mit dem Prinzip der Magensaftresistenz eng verknüpft sind Dissoziation und Salzbildung der sauren Gruppen der verwendeten Polymere, die bei der Quellung und Auflösung eine wichtige Rolle spielen. Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Salzbildung und weiteren physikalisch-chemischen Eigenschaften des Films wie Quellung, Permeabilität, Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit sollen gewonnen werden. Dabei wird jeweils die pH-Abhängigkeit dieser Prozesse in Verbindung mit den pK_s -Werten der Filmbildner zu diskutieren sein.

Unter möglichst standardisierten Bedingungen durchgeführt, soll in diesen Untersuchungen auch Datenmaterial gewonnen werden, das den Vergleich der verschiedenen Filmbildner im Hinblick auf anwendungsorientierte Fragestellungen ermöglicht.

5. Theoretischer Ansatz

Die Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen ist eng verknüpft mit der Quellung und Auflösung der zur Filmbildung verwendeten dissoziierenden Polymere. Da die theoretische Betrachtung dieser Vorgänge bei dissoziierenden Polymeren sehr komplex ist, werden im Folgenden Teilaspekte erarbeitet bzw. die Fragestellung auf weniger komplexe Gegebenheiten zurückgeführt.

Zunächst soll die Löslichkeit von schwachen einfachen Säuren und Basen (einschließlich amphoterer Substanzen) unter Salzbildung in Abhängigkeit vom pH-Wert betrachtet werden. Hierzu wie auch zu ihrer pH-abhängigen Lösungsgeschwindigkeit gibt es umfangreiche, weit zurückreichende Literatur. Die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit neutraler Polymere ist seit den 60er Jahren Forschungsgegenstand [72, 128].

Es soll versucht werden, diese beiden Ansätze zusammenzuführen, um Vorstellungen über Quellungs- und Auflösungsvorgänge bei salzbildenden Polymeren zu gewinnen.

5.1. Löslichkeit von schwachen Säuren, Basen und amphoteren Substanzen unter Salzbildung in Abhängigkeit vom pH-Wert

Bei der Untersuchung der Löslichkeit von schwachen einfachen Säuren und Basen spielt die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Gl. 1) eine zentrale Rolle. Sie stellt den Zusammenhang her zwischen pH-Wert und Dissoziationsgrad:

$$pH = pK_s + \log \frac{[\text{dissoziierte Form}]}{[\text{undissoziierte Form}]} \quad \text{Gl. 1}$$

Das Löslichkeits-/pH-Profil einer Säure, Base oder amphoteren Substanz (Abb. 3) verdeutlicht die auftretenden Vorgänge: Die jeweils ungeladene Form zeigt eine relativ geringe Löslichkeit (Basallöslichkeit c_s^0).

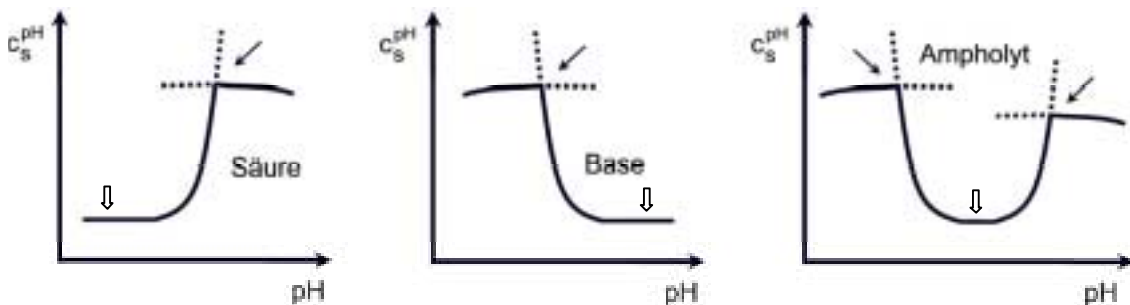
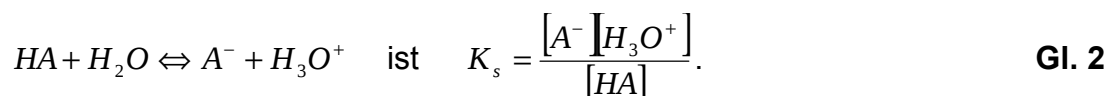


Abb. 3: Löslichkeits-/pH-Profile, $\Rightarrow$: Basallöslichkeit c_s^0 ; $\rightarrow$: pH_{max}

Sobald es aufgrund des sich ändernden pH-Werts zur fortschreitenden Dissoziation bzw. Protonierung der betrachteten Substanz kommt, nimmt die Löslichkeit zu. Sie setzt sich nun aus der Basallöslichkeit c_s^0 (Abb.3, offene Pfeile) der ungeladenen Form und dem gelösten geladenen Anteil der Substanz zusammen. Unter Salzbildung steigt die Löslichkeit weiter an, bis das Löslichkeitsprodukt der geladenen Form und damit die maximale Löslichkeit bei pH_{max} (vgl. Abb. 3, geschlossenene Pfeile) erreicht ist. Durch gleichnamigen Ionenzusatz verringert sich die Löslichkeit der Salzform, und die leicht absteigenden Kurvenäste nach Ausbildung des Plateaus in Abb. 3 zeigen ein partielles Wiederausfällen an [33, 61, 118].

Mit Gleichung 1 bzw. dem zugrundeliegenden Massenwirkungsgesetz (Gl. 2) lässt sich - hier für das Beispiel einer Säure - der gesamte Kurvenverlauf beschreiben.

Für die Reaktion



Da $c_s^{pH} = [HA] + [A^-]$ und $c_s^0 = [HA]$, ergibt sich die pH-abhängige Löslichkeit für den Bereich $pH < pH_{\max}$ als

$$c_s^{pH} = c_s^0 + K_s \cdot \frac{c_s^0}{[H_3O^+]} = c_s^0 \left(1 + \frac{K_s}{[H_3O^+]} \right) \quad \text{Gl. 3a}$$

Für $pH = pK_s$, d.h. $[H_3O^+] = K_s$ ist dann

$$c_s^{pH} = 2 \cdot c_s^0 \quad \text{Gl. 3b}$$

In logarithmierter Form erhält man aus Gl.3a:

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 + \log \left(1 + \frac{K_s}{[H_3O^+]} \right) \quad \text{Gl. 3c}$$

Im sauren Milieu ist $[H_3O^+] \gg K_s$, und der rechte Term nähert sich Null an. Die konstante Basallöslichkeit c_s^0 bestimmt in diesem Fall die pH-abhängige Löslichkeit c_s^{pH} . Ist dagegen bei höheren pH-Werten $[H_3O^+] \ll K_s$, ergibt sich näherungsweise

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 + \log \frac{K_s}{[H_3O^+]} \quad \text{bzw.} \quad \text{Gl. 3d}$$

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 - pK_s + pH \quad \text{Gl. 3e}$$

Trägt man $\log (c_s^{pH}/c_s^0)$ gegen den pH-Wert auf, ergibt sich eine Gerade mit der Steigung 1 und dem y-Achsenabschnitt $-pK_s$.

Für den Bereich $pH \gg pH_{\max}$ gilt mit $c_s^{Anion} = [A^-]$:

$$c_s^{pH} = \frac{c_s^{Anion} \cdot [H_3O^+]}{K_s} + c_s^{Anion} = c_s^{Anion} \left(1 + \frac{[H_3O^+]}{K_s} \right) \quad \text{Gl. 4a}$$

wobei wiederum $[H_3O^+] \ll K_s$ gilt, so dass der Term $\frac{[H_3O^+]}{K_s}$ gegen Null geht und die pH-abhängige Löslichkeit von der Sättigungskonzentration des Anions bestimmt wird:

$$c_s^{pH} = c_s^{Anion} \quad \text{Gl. 4b}$$

Aus den Löslichkeits-/pH-Profilen in Verbindung mit den Gleichungen 3a-e und 4a lassen sich graphisch oder rechnerisch pK_s -Werte [18, 59, 61, 80], $pH_{\max}$ -Werte [78] und pH-Werte, bei denen eine bestimmte Menge Substanz gerade noch löslich ist, bestimmen.

Die Kenntnis der Basallöslichkeit c_s^0 der freien Säure / Base / amphoteren Substanz ist grundlegend für all diese Betrachtungen. Im einfachsten Fall kann sie aus dem Löslichkeits-/pH-Profil abgelesen werden. Dabei ist es in der Praxis wichtig, stets mit experimentell gemessenen pH-Werten zu arbeiten und nicht mit denen, die sich aus der eingesetzten Art und Menge Puffer berechnen lassen, da es durch die Auflösung der salzbildenden Substanz zu beachtlichen pH-Wert-Verschiebungen kommt [111].

5.2. Lösungsgeschwindigkeit von Säuren, Basen und amphoteren Substanzen unter Salzbildung in Abhängigkeit vom pH-Wert

Zentrale Bedeutung bei der Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit von Feststoffen hat das Gesetz nach Nernst und Brunner bzw. Noyes und Whitney [88, 89] (Gl. 5).

$$v_{LG} = \frac{A \cdot D \cdot (c_s - c_t)}{\delta} \quad \text{Gl. 5a}$$

mit

- v_{LG} : Lösungsgeschwindigkeit (Masse/Zeit)
- A : benetzte Substanzoberfläche
- D : Diffusionskoeffizient der Substanz im Lösungsmittel
- c_s : Sättigungskonzentration
- c_t : Konzentration zur Zeit t außerhalb der Diffusionsschicht
- δ : Diffusionsschichtdicke

Betrachtet man nur die anfängliche Lösungsgeschwindigkeit, so lässt sich bei ausreichendem Überschuss an ungelöster Substanz von konstanter Oberfläche ausgehen. Unter der Voraussetzung, dass das Lösungsmittel gut durchmischt wird und die Konzentrationen an gelöster Substanz vernachlässigbar gering sind ($c_s \gg c_t$), ergibt sich:

$$v_{LG} = k_{LG} \cdot A \cdot c_s \quad \text{Gl. 5b}$$

mit

- k_{LG} : Lösungsgeschwindigkeitskonstante ($= \frac{D}{\delta}$)

Die Einführung der pH-abhängigen Löslichkeit einer Säure (Gl. 3a) in diese Gleichung (Gl. 6) führt nach Lippold und Sgoll [80] zu einer mathematischen Beschreibung der Lösungsgeschwindigkeit einer Säure in Abhängigkeit vom pH-Wert der Lösung.

$$v_{LG}^{pH} = k_{LG} \cdot A \cdot c_s^{pH} \quad \text{Gl. 6a}$$

$$v_{LG}^{pH} = k_{LG} \cdot A \cdot c_s^0 \left(1 + \frac{K_s}{[H_3O^+]} \right) \quad \text{Gl. 6b}$$

$$v_{LG}^{pH} = v_{LG}^0 \left(1 + \frac{K_s}{[H_3O^+]} \right) \quad \text{für } pH < pH_{\max}, \quad \text{Gl. 6c}$$

wobei v_{LG}^0 die Lösungsgeschwindigkeit der ungeladenen Form der Substanz ist.

Für $pH \gg pH_{\max}$ gilt, von Gl. 6a ausgehend:

$$v_{LG}^{pH} = k_{LG} \cdot A \cdot c_s^{Anion} \left(1 + \frac{[H_3O^+]}{K_s} \right) \quad \text{Gl. 7a}$$

$$v_{LG}^{pH} = v_{LG}^{Anion} \left(1 + \frac{[H_3O^+]}{K_s} \right) \quad \text{Gl. 7b}$$

v_{LG}^{Anion} ist dabei die Auflösungsgeschwindigkeit des Salzes. Analog zu Gl. 4a/b lässt sich der Ausdruck reduzieren auf:

$$v_{LG}^{pH} = v_{LG}^{Anion} \quad \text{Gl. 7c}$$

So erhalten die Autoren in logarithmischer Darstellung für das amphotere Carbutamid Löslichkeits-/pH- und Lösungsgeschwindigkeits-/pH-Profile annähernd gleicher Gestalt (Abb. 4 und 5).

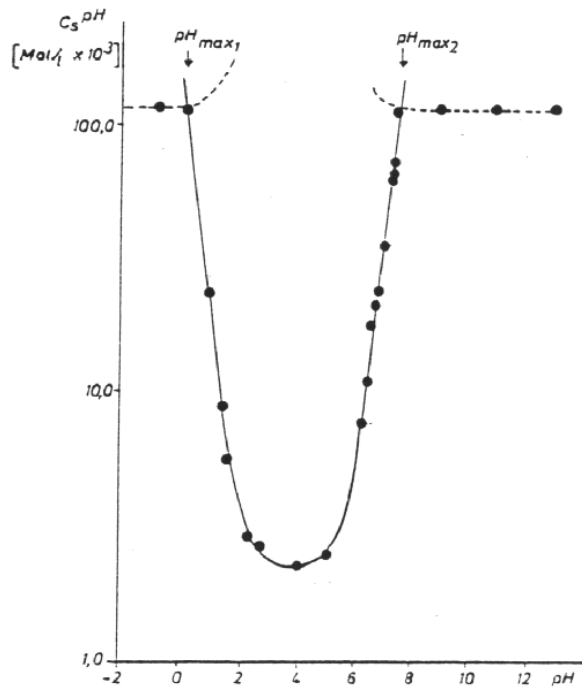


Abb. 4:
Löslichkeits-/pH-Profil von
Carbutamid [80]

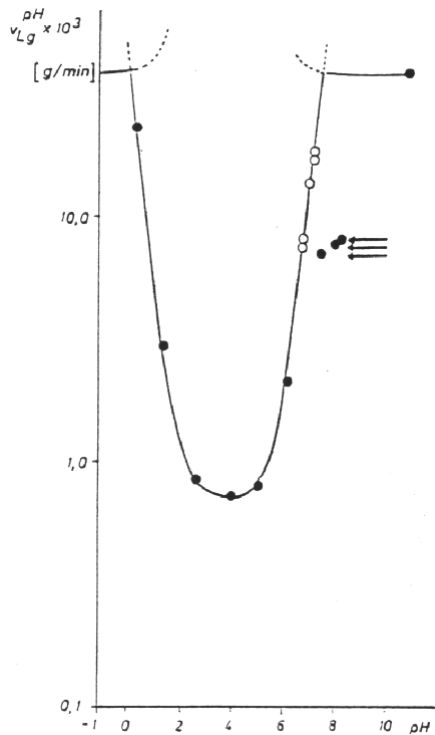


Abb. 5:
Lösungsgeschwindigkeits-/pH-
Profil von Carbutamid-Pellets
(in Puffergemischen • bzw.
verdünnten Laugen o) [80]

Eine Substanz mit hoher Löslichkeit löst sich also schneller als eine mit geringer Löslichkeit. Allerdings bezieht sich diese Aussage auf die absolut in Lösung gehende Masse. Betrachtet man die pro Zeiteinheit in Lösung gehende Substanzmenge als relativen Anteil der Gesamtlöslichkeit, so ergeben sich gleiche Lösungsgeschwindigkeits-Profile auch für Substanzen mit stark unterschiedlichen Löslichkeiten.

Sowohl Lippold und Sgoll [80] als auch Serajuddin und Jarowski [110, 111] beobachten experimentell Abweichungen von der oben besprochenen Beziehung zwischen Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit. Diese können darauf zurückgeführt werden, dass der für die Auflösung maßgebliche pH-Wert, der sich in der die Oberfläche der sich lösenden Substanz adhärierenden, ruhenden Diffusionsschicht (pH_δ) einstellt, von dem der Gesamtlösung abweicht. Bei der Bestimmung der Löslichkeit macht sich dieser Effekt nicht bemerkbar, weil die Gleichgewichtseinstellung abgewartet wird. Da der pH_δ -Wert durch herkömmliche Messung nicht zugänglich ist, schlagen die Autoren experimentelle [110] und rechnerische Lösungsansätze [80] zu seiner Ermittlung vor.

Lippold und Sgoll [80] stellen fest, dass bei der Auflösung salzbildender Substanzen die Art der Pufferung eine Rolle spielt. In mit Salzen schwacher Basen und Säuren gepufferter Lösung wird der pH_δ -Wert durch die bei der Salzbildung entstehende korrespondierende Säure bzw. Base verschoben. Dies zeigt sich darin, dass die Lösungsgeschwindigkeiten von Carbutamid in mit Salzen gepufferter Lösung hinter denen zurückbleiben, die der pH-Wert des Lösungsmittels erwarten lässt (Abb. 5). Durch Erhöhung der Puffersalzkonzentration und damit der Pufferkapazität wird dieser Effekt abgemildert, aber nicht aufgehoben.

Anders verhält sich der pH_δ -Wert bei einer mit starker Base bzw. Säure auf einen bestimmten pH-Wert eingestellten Lösung. Hier entsteht in der Neutralisationsreaktion bei der Salzbildung Wasser, der pH_δ -Wert wird also

nicht beeinflusst. Außerdem haben die zur Neutralisation angebotenen Hydroxylionen oder Protonen einen relativ hohen Diffusionskoeffizienten. Somit ist ihr Transport zur Substanzoberfläche hin stets in ausreichendem Maße gewährleistet. Übereinstimmend mit diesen Überlegungen beobachteten Lippold und Sgoll [80] bei der Auflösung dissoziierenden Carbutamids in starker Säure bzw. Lauge Lösungsgeschwindigkeiten, die aufgrund des pH-Werts des Lösungsmittels zu erwarten sind (vgl. Abb. 5).

Eine weitere Beobachtung bezüglich des pH_8 -Werts machen Serajuddin und Jarowski: Obwohl die Löslichkeiten bei Verwendung der freien Säure / Base oder aber deren Salze praktisch identisch sind, zeigen freie Säure oder Base bei gleicher Pufferung jeweils eine deutlich niedrigere Lösungsgeschwindigkeit als das entsprechende Salz [110, 111]. Während freie Säure oder Base eine Verschiebung des pH_8 -Werts in die der Auflösung jeweils entgegengesetzten Richtung verursachen, ist das bei Verwendung des Salzes nicht der Fall [111].

5.3. Löslichkeit neutraler Polymere

Nicht dissoziierende, quervernetzte Polymere (Hydrogele) nehmen bis zum Erreichen eines Gleichgewichts zwischen dem die Diffusion vorantreibenden Hydratationsbestreben und der entgegenwirkenden elastischen Kraft des Polymernetzwerks Wasser auf [49]. Sind die Polymerketten nicht quervernetzt (Hydrokolloide), so tritt zusätzlich zur Quellung Auflösung des Polymers auf.

Ausgehend von den Arbeiten von Ueberreiter et al. [128] Anfang der 60er Jahre, unterscheiden etliche Autoren [48, 71, 83, 98] zwei Prozesse, die bei der Auflösung polymerer Substanzen eine Rolle spielen:

- a) Eindringen des Lösungsmittels in das Polymer (Quellung) und
- b) Abdiffundieren von Polymerpartikeln bzw. kolloidal gelöster Polymermoleküle (Erosion).

Wie bei jeder Feststoffauflösung wird die Löslichkeit vom Grad der möglichen Solvation durch das Lösungsmittel mitbestimmt. Hier soll vorrangig das Lösungsmittel Wasser betrachtet werden; die Hydrophilie des Polymers ist also ausschlaggebend.

5.4. Lösungsgeschwindigkeit neutraler Polymere

Ueberreiter und Asmussen [128] postulieren erstmals in Analogie zur Auflösung mikromolekularer Stoffe für die Lösungsgeschwindigkeit polymerer Substanzen die reziproke Abhängigkeit von der Dicke d einer Quellschicht, die sie als den Bereich zwischen reinem Polymer und reinem Lösungsmittel definieren.

Die Untersuchung des Zusammenspiels von Quellung und Erosion (vgl. 5.3.) liefert genauere Erkenntnisse über den Auflösungsprozess von Polymeren und ermöglicht Aussagen zu ihrer Lösungsgeschwindigkeit.

Ueberreiter et al. [128] entwickeln die Vorstellung, dass anfänglich die Aufnahme von Lösungsmittel in das Polymer dominiert. Durch die Ausbildung einer äußeren Quellschicht nimmt die Polymerschichtdicke zunächst zu. Die einsetzende Polymerauflösung führt dann zum Abnehmen der Schichtdicke. Dabei bleibt die Quellschicht erhalten, da sie in den Polymerfilm einwandert [6]. Diese sich bewegende Grenzfläche zwischen hydratisiertem und nicht hydratisiertem Polymer (moving boundary) verkompliziert die mathematische Erfassung der Vorgänge, zu der verschiedene Ansätze erarbeitet wurden.

Ju, Nixon und Patel [48] differenzieren die verschiedenen Schichten, die bei der Auflösung eines Polymers in Wasser angenommen werden. So liegt an der Innenseite der Polymerschicht das Polymer nicht hydratisiert und in hoher Konzentration vor. Es bildet eine starre, glasartige Struktur - vorausgesetzt, die Umgebungstemperatur liegt unterhalb der Glasübergangstemperatur. Darauf folgt nach außen hin eine Zone, in der durch Eindiffundieren von Wasser das

Polymer leicht angequollen ist. Seine Struktur wird dadurch aufgelockert, es ist aber nach Ansicht der Autoren immer noch glasartig. Bei Erreichen eines bestimmten Volumenverhältnisses zwischen Polymer und Lösungsmittel an der Grenze zwischen gequollener glasartiger Schicht und Gelschicht unterschreitet die durch das eingedrungene Wasser herabgesetzte Glasübergangstemperatur schließlich den Wert der Umgebungstemperatur. Es kommt zum Übergang vom glasartigen in den gummielastischen Zustand. Der Verknäuelungsgrad der Polymerketten nimmt über die Gelschicht durch das weiter eindiffundierende Wasser ab, bis er nicht mehr ausreicht, um das Polymer zusammenzuhalten. Dann ist die sogenannte Polymer-Entknäuelungs-Konzentration ("polymer disentanglement concentration" $c_{p,dis}$) [48] an der Grenze zur anhaftenden Diffusionschicht erreicht. Einzelne Polymerpartikel beginnen, sich aus der Filmstruktur zu lösen und wandern in nur leicht verknäuelter Form über die wasserreiche Diffusionsschicht ins Lösungsmittel [48, 49].

Betrachtet man die räumliche Ausdehnung der oben beschriebenen Schichten im zeitlichen Ablauf der Auflösung, so liegt das Polymer zunächst vollständig in nicht hydratisierter, dicht gepackter und starrer Form vor. Im Verlauf der Auflösung dominiert die leicht angequollene, aber noch glasartige Schicht, während gegen Ende die stark gequollene, gummielastische Gelschicht vorherrscht [49]. Die äußere Diffusionsschicht weist, nachdem sie sich einmal ausgebildet hat, eine stets gleichbleibende Dicke δ auf [49].

Wichtige Parameter im Auflösungsprozess sind der Diffusionskoeffizient des Lösungsmittels im Polymer, derjenige des Polymers im Lösungsmittel, das Molekulargewicht des Polymers, die Kompatibilität zwischen Solvens und Polymer sowie apparative Vorgaben wie Rührgeschwindigkeit und Temperatur [98].

Ju et al. [48, 49] stellen eine Methode zur Abschätzung der Polymerauflösungsgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Molekulargewicht vor, die auf der Kenntnis der Polymer-Entknäuelungs-Konzentration $c_{p,dis}$ an der Grenze zwischen Gelschicht und Diffusionschicht beruht. Sie führen an, dass

$c_{p,dis}$ für ein gegebenes Polymer / Lösungsmittelpaar jeweils feststeht. Dabei nimmt die Polymer-Entknäuelungskonzentration mit zunehmendem Molekulargewicht des Polymers kleinere Werte an. Die längeren Polymerketten sind über größere Räume miteinander verknäuelte als kürzere Ketten, so dass mehr Lösungsmittel eindiffundieren muss, um diese Räume zu füllen und damit die Entknäuelung herbeizuführen. Bei hohem Molekulargewicht erreicht die Polymer-Entknäuelungskonzentration ein Minimum-Plateau.

Die Autoren formulieren diese Abhängigkeit der $c_{p,dis}$ vom Molekulargewicht für das System Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Wasser folgendermaßen:

$$c_{p,dis} = 0,05 \left(\frac{MG}{96000} \right)^{-0,8} \quad \text{Gl. 8a}$$

mit

MG : Molekulargewicht des Polymers [Da]

0,05 g/ml ist die $c_{p,dis}$ für HPMC mit einem Molekulargewicht von 96000 Da. Der Exponent beinhaltet Eigenschaften des Lösungsmittels.

In vereinfachter Form lässt sich für das System HPMC / Wasser schreiben:

$$c_{p,dis} \propto MG^{-0,8} \quad \text{Gl. 8b}$$

In Anlehnung an das Noyes-Whitney-Gesetz formulieren die Autoren die Auflösungsgeschwindigkeit eines Polymers unter Verwendung von $c_{p,dis}$ anstelle von c_s (Sättigungskonzentration an der Feststoffoberfläche). So ergibt sich schließlich:

$$J_p \propto MG_{eq}^{-1,15}$$

Gl. 9

J_p ist die Lösungsgeschwindigkeit des Polymers pro Fläche (Flux), und MG_{eq} ist das durchschnittliche Äquivalent-Molekulargewicht der Matrix, in welches das Molekulargewicht des Polymers sowie bei Verwendung weiterer Hilfsstoffe der Polymer-Gewichtsanteil an der Gesamtformulierung eingehen.

Durch Kenntnis des Zusammenhangs $J_p \propto MG_{eq}$ ist es also nach experimenteller Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit von nur einem Polymer möglich, die Lösungsgeschwindigkeiten für Formulierungen des gleichen Polymers mit anderem Molekulargewicht oder veränderter Polymer / Hilfsstoff-Zusammensetzung vorherzusagen.

Experimentell bestätigen die Autoren den Zusammenhang zwischen Auflösungsgeschwindigkeit des Polymers und durchschnittlichem Äquivalentmolekulargewicht nach Gl. 9 mit einem Exponenten von $-0,93$ [48] bzw. $-1,05$ [49]. Die Abweichung wird auf im rechnerischen Ansatz vernachlässigte Unregelmäßigkeiten im Quellungsprozess und Veränderungen der Oberfläche zurückgeführt [48]. Neben der Ausbildung der Diffusionsschicht radial zur Tablette (was zur Vergrößerung der axialen Oberfläche führt), baut sich auch axial eine Diffusionsschicht auf [49].

5.5. Löslichkeit salzbildender Polymere in Abhängigkeit vom pH-Wert

Die Löslichkeit von Polymeren, die zur Erzielung der Magensaftresistenz herangezogen werden, ist an die Salzbildung der sauren Gruppen gebunden. Wie bei den einfachen Säuren und Basen (vgl. 5.1.) ist die Löslichkeit daher vom pH-Wert abhängig. Sie setzt erst bei einem bestimmten pH-Wert in nennenswertem Ausmaß ein. Dieser "Freigabe-pH-Wert" [9], d.h., der pH-Wert, bei dem das Polymer beginnt, sich rasch aufzulösen [24], stellt für die Praxis eine wichtige charakteristische Größe der verschiedenen sauren Polymere dar.

Wie bei einfachen Säuren liegt in Lösung das gebildete Polyanion und Gegenionen zur Wahrung der Elektroneutralität vor. Da die negativ geladenen Gruppen sich gegenseitig abstoßen, ist das System bestrebt, die Entfernungen zwischen den Ladungen möglichst groß zu halten. Diesem Bestreben sind im Fall einer Polymerlösung durch die Bindung der geladenen Gruppen an das gemeinsame Grundgerüst, das sich nur bis zu einem bestimmten Ausmaß "strecken" kann, Grenzen gesetzt. So wird man in einer stark verdünnten Lösung eines salzbildenden Polymers kleine Bereiche mit relativ hoher Ladungsdichte finden, während dazwischen kaum Ionen auftreten [84].

Wenn auch die Salzbildung den "Hauptbeitrag" leistet zur Wasserlöslichkeit des Polymers, so ist doch die Löslichkeit des Grundgerüsts nicht unerheblich für weitere Betrachtungen. Davis et al. [22] weisen darauf hin, dass Celluloseacetat wasserunlöslich ist und erst durch die Substitution mit salzbildender Phthalsäure löslich wird. Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylalkohol dagegen sind wasserlöslich. Erst durch Veresterung mit der im Säuren hydrophoben Phthalsäure werden sie unlöslich.

5.6. Lösungsgeschwindigkeit salzbildender Polymere in Abhängigkeit vom pH-Wert

Die Überlegungen zur Lösungsgeschwindigkeit einfacher Säuren / Basen sowie zur Bedeutung der Pufferkonzentration sind auch auf saure Polymere anwendbar. Etliche Autoren [22, 51, 113, 116] können zeigen, dass die Lösungsgeschwindigkeit bei gegebenem pH-Wert mit steigender Kapazität des eingesetzten Puffers linear ansteigt.

Dabei ist zu beachten, dass die Zerfallszeit einer magensaftresistenten Zubereitung trotz Überschreitung des "Freigabe-pH-Werts" stark verzögert sein kann, wenn die Pufferkonzentration des Mediums zu gering ist. Das saure

Polymer verhindert dann durch Absenkung des pH-Werts an seiner Oberfläche die Salzbildung [94].

Zusätzlich senkt ein saurer Arzneistoff (wie z. Bsp. die nichtsteroidalen Antiphlogistika, vgl. 1.) während der Auflösung des magensaftresistenten Films den pH-Wert und verlängert damit die Zerfallszeit [23, 24].

Ozturk et al. [94] entwickeln ein aufwendiges mathematisches Modell zur Beschreibung der Lösungsgeschwindigkeit magensaftresistenter Polymerfilme und der Freisetzungsrates schwach saurer Arzneistoffe aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen. Das Modell ermöglicht außerdem die zeitliche Vorhersage des endgültigen Aufbrechens des Überzugs.

Ähnlich wie bei den nicht dissoziierenden Polymeren (vgl. 5.4.) werden dabei die Konzentrationsverhältnisse vom Arzneistoffkern über den Polymerüberzug und die adhärierende Diffusionsschicht bis ins Lösungsmittel schematisch dargestellt. Zwei Grenzflächen treten auf: Die Arzneistoffkern / Polymer-Grenze und die während der Polymerauflösung nach innen wandernde Polymer / Diffusionsschicht-Grenze. Die Diffusionsschicht weist dabei eine konstante Schichtdicke δ auf. Es wird davon ausgegangen, dass das Lösungsmittel gut durchmischt ist und keine nennenswerten Konzentrationen an Polymer oder Arzneistoff aufweist. Die Polymerkonzentration im Film wird als konstant angenommen, sie soll der Sättigungskonzentration des Polymers entsprechen; ebenso wird davon ausgegangen, dass der Arzneistoff an seiner Oberfläche der Sättigungskonzentration entsprechend in konstanter Konzentration vorliegt. Der saure Arzneistoff HA diffundiert durch das Polymer und die angrenzende Diffusionsschicht. Er reagiert mit dem eindiffundierenden Puffer aus dem Freisetzungsmittel unter Salzbildung zum Arzneistoffanion A^- . Auch das saure Polymer HP diffundiert durch die Diffusionsschicht und reagiert mit dem Puffer zum Salz P^- . Die mathematische Herleitung zur Beschreibung des Auflösungs Vorgangs geht von diesen voneinander unabhängigen Säure-Base-Reaktionen aus. Durch Einsetzen der zugehörigen Reaktionsgleichungen in

eine modifizierte Form des Fick'schen Diffusionsgesetzes entwickeln die Autoren Gleichung 10 für die Lösungsgeschwindigkeit des sauren Polymers:

$$J_{HP,total} = \frac{1}{\delta} (D_{HP} \cdot [HP]_p + D_{p^-} \cdot [P^-]_p) \quad \text{Gl. 10}$$

mit

$J_{HP,total}$: Auflösungsgeschwindigkeit des sauren Polymers / Fläche (Flux)

δ : Diffusionsschichtdicke

D : Diffusionskoeffizient in der Diffusionsschicht

$[]_p$: Konzentration an der Grenze Polymerfilm / Diffusionsschicht

Analog dazu lässt sich für den Arzneistoff formulieren:

$$J_{HA,total} = \frac{1}{\delta} (D_{HA} \cdot [HA]_p + D_{A^-} \cdot [A^-]_p) \quad \text{Gl. 11}$$

mit

$J_{HA,total}$: Arzneistofffreisetzung / Fläche während der Polymerauflösung

Entscheidend für die Auflösung des Polymers wie auch die Arzneistofffreisetzung ist also jeweils die Konzentration von freier Säure und Anion an der Grenze zwischen Polymerfilm und Diffusionsschicht, wobei diese nach Ozturk et al. [94] den jeweiligen Sättigungskonzentrationen entsprechen. Sie gehen mit den Diffusionskoeffizienten von Säure und Säureanion in der Diffusionsschicht sowie der reziproken Dicke dieser Schicht in die Lösungsgeschwindigkeit ein.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen ergeben, dass der Film nach 90%iger Auflösung des Filmmaterials noch intakt ist [94]. Daher legen Ozturk et al. fest, dass bei 95%iger Reduktion der ursprünglichen Filmdicke vom Aufreißen des

Films ausgegangen werden kann. Um eine Aussage über den Zeitpunkt für das Aufreißen des Polymerfilms machen zu können, wird Gl. 10 so erweitert, dass sie die Abnahme des Tablettenradius und damit der Polymerfilmdicke in Abhängigkeit von der Zeit beschreibt.

Das Modell von Ozturk legt zahlreiche Vereinfachungen zugrunde: An der Polymerfilm / Diffusionsschicht-Grenze liegt der Arzneistoff nicht von Anfang an in gesättigter Lösung vor. Der Polymerfilm wird als einheitliche Schicht betrachtet, es wird nicht zwischen hydratisiertem und noch nicht hydratisiertem Polymer unterschieden. Je nach Hydratationsgrad in der Anfangsphase der Quellung wird aber der Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs variieren [71]. Da die Diffusionskoeffizienten, die zur Beschreibung der Lösungsgeschwindigkeit des sauren Polymers (Gl. 11) als auch der Arzneistofffreisetzung (Gl. 12) benötigt werden, trotz der vorgenommenen Vereinfachungen unbekannt sind, ist eine Anwendung des Modells nach Ozturk et al. [94] in der Praxis nicht möglich.

C) UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

I. pK_s-Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien

Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung der sauren Polymere, die zum Erzielen der Magensaftresistenz zum Einsatz kommen (vgl. Tab. 1), werden die pK_s-Werte der Carboxylfunktionen ermittelt. Der pK_s-Wert bestimmt die Dissoziation der sauren Gruppen und stellt aufgrund der damit verbundenen Salzbildung einen wichtigen Parameter im Auflösungsprozess dar. Als negativer dekadischer Logarithmus der Dissoziationskonstanten K_s der Säure *HA* entspricht der pK_s-Wert nach dem Massenwirkungsgesetz (Gl. 2) dem pH-Wert, an dem die Hälfte der Carboxylfunktionen im Gleichgewicht dissoziiert vorliegen.

1. Methoden zur pK_s-Wert-Bestimmung

Zur Bestimmung des pK_s-Werts stehen diverse Methoden zur Verfügung (vgl. Tab. 3). Den meisten ist gemeinsam, dass mit Hilfe einer Titration die Dissoziation der sauren Gruppen in Abhängigkeit vom pH-Wert beobachtet wird. Bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens für die zu untersuchenden sauren Polymere ist grundsätzlich zu beachten, dass diese nur im Neutralen bis Alkalischen löslich sind. Messungen im Sauren führen daher zu einer Ausfällung des Polymers. Vermeiden ließe sich dies durch den Zusatz organischer Lösungsmittel [121]. Die Übertragung auf das rein wässrige System ist allerdings immer mit einer gewissen Ungenauigkeit behaftet [19]. Eine andere Möglichkeit bietet die Methode nach Parke und Davis [79, 95] in Form einer Rücktitration vom Alkalischen ins Saure, wobei die Ausfällung dann erst am Ende der Titration, nach Durchlaufen des für den pK_s-Wert entscheidenden Bereichs, auftritt.

Nicht alle der zu untersuchenden Polymere weisen für eine photometrische Analyse geeignete chromophore Gruppen auf. Eine universell einsetzbare Detektionsmethode stellt die potentiometrische Messung dar.

Tab. 3: Übersicht über Methoden zur Bestimmung des pK_s -Werts

A) TITRATIONEN

1. Photometrische Messung [15, 39, 40]
2. Leitfähigkeitsmessung [19]
3. Potentiometrische Messung [13]
 - 3.1. Graphische Auswertung über den Halbneutralisationspunkt
 - 3.2. Graphische Auswertung nach Jenkins und Latham [45]
 - 3.3. Auswertung jedes Titrationspunktes nach Henderson-Hasselbalch bzw. dem Basisgleichungssatz [4, 14]
 - 3.4. Entwicklung einer Linearisierung aus dem Basisgleichungssatz [12, 37, 67]
 - 3.5. Linearisierung analog der Auswertung photometrischer Messungen [40] bzw. nach Katchalsky und Spitnik [52]
 - 3.6. Methode nach Parke und Davis [33, 38, 39, 73, 79, 95]

B) ANDERE METHODEN

4. Auswertung von Löslichkeits-/pH-Profilen [59, 60, 68, 97, 136] (vgl. II.2.1.2.)
5. Auswertung von Membranpermeationsgeschwindigkeiten [27, 28]

2. pK_s -Wert-Bestimmung saurer Polymere nach Parke und Davis

2.1. Durchführung und Auswertung

Eine nach Parke und Davis [95] modifizierte Methode, die den pK_s -Wert über eine Rücktitration der im Alkalischen gelösten Probe bestimmt, wird für die sauren Polymere angewendet. Das magensaftresistente Polymer wird in einem deutlichen Überschuss 0,1 N-NaOH gelöst und dann mit 0,1 N-HCl titriert. Die Messung des pH-Werts erfolgt potentiometrisch mit einer Glaselektrode. Parallel dazu wird eine Blindkurve unter identischen Versuchsbedingungen, nur ohne das Polymer, aufgenommen (Abb. 6).

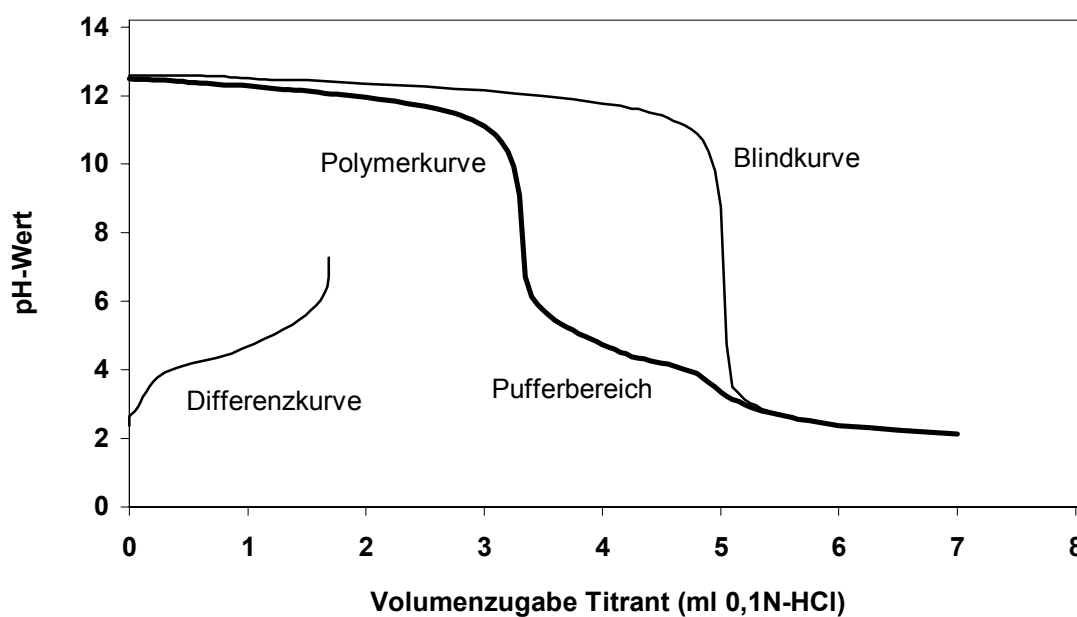


Abb. 6: Rücktitration von Celluloseacetatphthalat (Aquateric®) nach Parke und Davis (Einwaage CAP: 49,1 mg)

Die Auswertung erfolgt durch Differenzbildung der zum Erzielen eines bestimmten pH-Werts jeweils benötigten Volumenzugabe an 0,1 N-HCl zwischen Polymer- und Blindkurve (Differenzkurve, vgl. Abb. 6). Über den Abstand der beiden Kurven voneinander kann die Gesamtmenge an für die Carboxylatgruppen des Polymers benötigtem Titrant bestimmt werden. Der im Verlauf der Titration jeweils neutralisierte Anteil der zu titrierenden

Gesamtmenge an Carboxylatfunktionen wird als Titrationsgrad t (Gl. 12) bezeichnet und dient zur Normierung der Differenzkurve auf Werte von $t = 0$ bis $t = 1$. Die normierte Titrationskurve kann mit dem theoretischen, sigmoidal-symmetrischen Kurvenverlauf nach Henderson-Hasselbalch (Gl. 1) verglichen werden (Abb. 7).

$$t = \frac{[HA]}{[HA] + [A^-]} \quad (0 \leq t \leq 1) \quad \text{Gl. 12}$$

mit

t : Titrationsgrad

$[HA]$: Konzentration der titrierten Carboxylfunktionen

$[HA] + [A^-]$: Gesamtkonzentration an Carboxylfunktionen

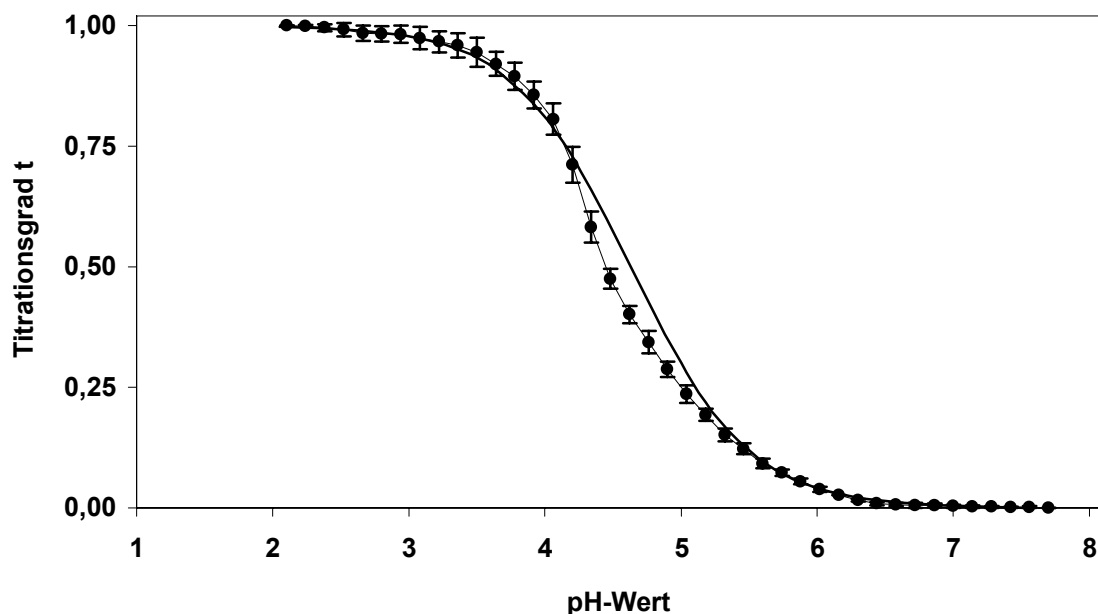


Abb. 7: Normierte Titrationskurve für Celluloseacetatphthalat (Aquateric®);
 • : experimentelle Werte, — : theoretischer Kurvenverlauf, $\bar{x} \pm s$, $n=3$

Nach Henderson-Hasselbalch (Gl. 1) wird bei einem Titrationsgrad von 0,5 der

Term $\log \frac{[dissoziierteForm]}{[undissoziierteForm]} = 0$, und der pH-Wert entspricht dem pK_s -Wert.

Besonders im linken Ast ($t \geq 0,5$) der Kurven fallen Abweichungen vom theoretischen Verlauf auf. Diese können zum einen auf die während der Titration auftretende Ausfällung der undissoziierten Säure zurückgeführt werden. Ein bleibender Niederschlag wird ab pH-Werten, die um den bzw. kurz unterhalb des pK_s -Werts liegen, beobachtet. Die im Präzipitat befindlichen, noch zu protonierenden Carboxylatgruppen sind für die Titration schlechter zugänglich, was zur Abweichung (in Richtung niedrigerer pH-Werte, vgl. Abb. 7) vom symmetrischen Verlauf der theoretischen Kurve führt. Dies ist bis auf eine Ausnahme (Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer) bei den Titrationskurven aller untersuchten Polymere zu beobachten. Zur Auswertung wird daher bevorzugt der anfängliche rechte Kurvenast ($t \leq 0,5$) herangezogen.

Während der Titration werden zum anderen Natriumionen, die zunächst als Gegenionen zum Polyanion vorliegen und so in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind [44], durch die Protonierung der Carboxylatfunktionen frei, und ihre Aktivität steigt an. Als Folge davon wird die Aktivität der Hydroniumionen zurückgedrängt und damit der effektive pH-Wert im Verlauf der Titration gesenkt [79]. Dies könnte eine vom theoretischen Verlauf zunehmend in Richtung höherer pH-Werte abweichende Titrationskurve erklären. Eine solche Abweichung kann bei der Titration des Copolymers aus Vinylacetat und Crotonsäure beobachtet werden.

Schließlich ist zu diskutieren, ob es durch Nachbarschaftsgruppeneffekte während der Titration [22, 53, 122] zu einer Schwächung der Basizität der später zu protonierenden Carboxylatgruppen und deshalb zu einer Abweichung von der idealen Kurvenform kommt. Würde es durch solche sehr wohl denkbaren Nachbarschaftsgruppeneffekte zu einem ständigen Ansteigen des pK_s -Werts während der Titration kommen, müsste allerdings der Kurvenverlauf im pH-Bereich des allmählich zunehmenden pK_s -Werts schleppend verlaufen. Die Titrationskurven zeigen jedoch nach einem deutlichen pH-Sprung ein klar abgegrenztes Plateau im Pufferbereich des pK_s -Werts (vgl. Abb. 6), so dass

eine ausgeprägte Veränderung des pK_s -Werts im Verlauf der Titration durch Nachbarschaftsgruppeneffekte eher unwahrscheinlich erscheint.

2.2. Linearisierung der Titrationskurven

Führt man nach Garrett und Schnelle [40] den Titrationsgrad t (Gl. 12) in die Henderson-Hasselbalch-Gleichung (Gl. 1) ein, so erhält man

$$pH = pK_s + \log \frac{1-t}{t} \quad \text{Gl. 13a}$$

bzw.

$$\log \frac{1-t}{t} = pH - pK_s \quad \text{Gl. 13b}$$

Durch Auftragung von $\log [(1-t) / t]$ gegen den pH-Wert kann die normierte Differenzkurve linearisiert werden [22, 52]. Es sollte sich eine Gerade mit der Steigung 1 ergeben (Abb. 8). Da für $y = 0$ (Gl. 13b) $pH = pK_s$, entspricht der pK_s -Wert dem Schnittpunkt mit der Abzisse.

Aus den schon bei der Betrachtung der normierten Titrationskurven diskutierten Gründen (vgl. 2.1.) weichen die experimentellen Punkte leicht von der theoretisch zu erwartenden Idealform, hier der Geraden mit der Steigung 1, ab. Die Ermittlung des pK_s -Werts erfolgt wiederum unter stärkerer Berücksichtigung der experimentellen Werte im neutralen bis schwach sauren Bereich.

Davis et al. [22] titrieren ebenfalls in Form einer Rücktitration verschiedene magensaftresistente Überzugsmaterialien (CAP, PVAP und Hydroxypropylmethylcellulosephthalat). Bei einer linearisierten Auftragung der Titrationskurven beobachten sie eine Änderung der Steigung von z.B. 1,35 auf

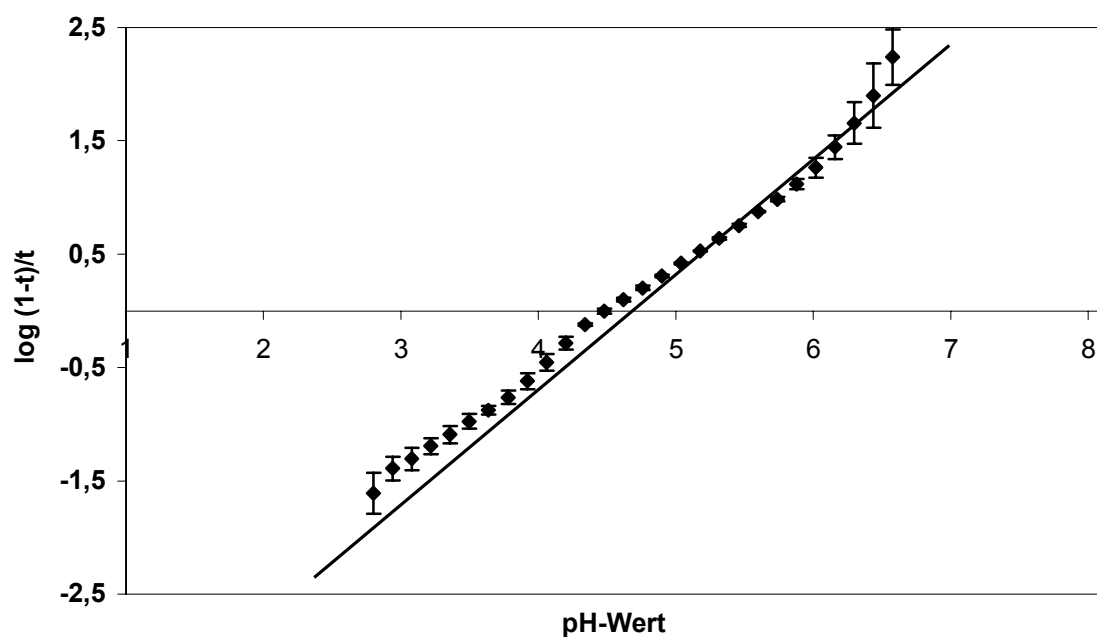


Abb. 8: Linearisierte Titrationskurve für Celluloseacetatphthalat Aquateric®;
 ♦ : experimentelle Werte, — : Gerade mit der Steigung 1, $\bar{X} \pm s$, $n=3$

0,32 für CAP. Dabei korreliert der Übergang von der einen zur anderen Steigung mit dem Auftreten der Ausfällung während der Titration. Die Autoren erklären dies mit der schlechteren Zugänglichkeit der Carboxylatfunktionen im Präzipitat. Diese tritt, wie in 2.1. besprochen, auch bei den hier vorgestellten Titrationen auf. Einige der linearisierten Titrationskurven zeigen einen im stark sauren Milieu entsprechend abknickenden Verlauf; im neutral-alkalischen Bereich folgen sie jedoch gut der theoretischen Steigung von 1.

2.3. Ermittlung der pK_s -Werte

Der pK_s -Wert wird nach zwei Methoden (vgl. 2.1., 2.2.) ermittelt, und zwar

- a) als pH-Wert beim Titrationsgrad $t = 0,5$ der Auftragung t gegen pH unter visueller Anpassung an die theoretische Kurve (Abb. 7) und
- b) als Schnittpunkt mit der Abzisse aus der linearisierten Auftragung nach Gl. 13b unter visueller Anpassung an eine Gerade mit der Steigung 1 (Abb. 8).

Zur Auswertung wird aus oben genannten Gründen (vgl. 2.1., 2.2.) in beiden Fällen bevorzugt der Titrationsverlauf im neutral-alkalischen Milieu, d.h. vor Ausfällung der undissoziierten Säure, herangezogen.

3. pK_s -Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien

3.1. pK_s -Werte der sauren Polymethacrylate

Die für die sauren Polymethacrylate ermittelten pK_s -Werte sind in Tab. 4 zusammengefasst. Generell entsprechen hier wie auch bei den anderen sauren Polymeren (vgl. 3.2. – 3.3.) die aus den normierten Titrationskurven ermittelten pK_s -Werte sehr gut den Werten, die nach Linearisierung der Kurven erhalten werden. Lippold und Lippold [79] fanden für Eudragit® L100 und Eudragit® S100 pK_s -Werte, die mit 6,18 bzw. 6,17 ungefähr eine halbe pH-Einheit niedriger liegen als die hier bestimmten. Dies kann an einer inzwischen erfolgten Umstellung der Produktion dieser Polymere von Substanz- auf Emulsionspolymerisation liegen. Für Polyacrylsäure geben Testa und Etter [122] pK_s -Werte von 6,9 – 7,0 an, Polymethacrylsäure findet sich in der Literatur [52] mit einem pK_s -Wert von 7,05. Die Acidität der sauren Polymethacrylate ist in beiden Fällen vergleichsweise etwas höher (vgl. 3.4.).

Tab. 4: pK_s-Werte der sauren Polymethacrylate ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Polymer	pK _s -Wert	
	aus der normierten Kurve	nach Linearisierung
Eudragit® L100	6,61 ± 0,02	6,62 ± 0,04
Eudragit® S100	6,75 ± 0,02	6,76 ± 0,03
Eudragit® L100-55	6,92 ± 0,07	6,93 ± 0,12
Eudragit® L30D-55	6,86 ± 0,08	6,82 ± 0,03

3.2. pK_s-Werte der sauren Cellulosederivate

Celluloseacetatphthalat (Tab. 5) weist von allen untersuchten Polymeren mit 4,63 den niedrigsten pK_s-Wert auf, welcher im Bereich der Acidität von Essigsäure liegt. Dabei liegt der Wert für das reine Polymer ca. 0,1 pH-Einheiten niedriger als der pK_s-Wert, der bei der Titration des entsprechenden Handelsprodukts Aquateric® erhalten wird. Dieses enthält zusätzlich geringe Mengen an Emulgatoren und Antischaummittel. Davis [22] bestimmt für verschiedene Chargen von Celluloseacetatphthalat etwas niedrigere pK_s-Werte von 4,42 - 4,55. Diese Abweichung kann bedingt sein durch eine zwar ähnliche Titrations-, aber unterschiedliche Auswertungsmethode. Außerdem ist wahrscheinlich, dass der pK_s-Wert chargenabhängigen Schwankungen unterliegt.

Die pK_s-Werte der Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate steigen mit zunehmenden Anteil an freien Säuregruppen (HF < MF < LF) an, allerdings liegen sie für die Typen HF und MF sehr ähnlich bei 4,86 bzw. 4,91, während HPMCAS-LF etwas weniger sauer ist mit einem pK_s-Wert von 5,13. Bechtold [9] findet für HPMCAS-LF und -MF dieselbe Tendenz bei allerdings um etwa 0,2 bzw. 0,1 pH-Einheiten niedrigeren pK_s-Werten. Diese Abweichung ist nicht verwunderlich, da hier eine ganz andere Bestimmungsmethode, nämlich die Titration in wässrig-organischen Lösungsmittelgemischen, angewendet wird.

Insgesamt sind alle untersuchten Cellulosederivate deutlich saurer als die Polymethacrylate.

Tab. 5: pK_s -Werte der sauren Cellulosederivate ($\bar{X} \pm s$, n=3)

Polymer	pK_s -Wert	
	aus der normierten Kurve	nach Linearisierung
CAP	$4,63 \pm 0,05$	$4,59 \pm 0,05$
CAP (Aquateric [®])	$4,70 \pm 0,03$	$4,68 \pm 0,02$
HPMCAS-LF	$5,13 \pm 0,05$	$5,10 \pm 0,07$
HPMCAS-MF	$4,91 \pm 0,02$	$4,86 \pm 0,06$
HPMCAS-HF	$4,86 \pm 0,07$	$4,82 \pm 0,03$

3.2.1. Verhältnis von praktisch ermittelter zu theoretischer Anzahl an Carboxylfunktionen

Besonders bei den untersuchten Cellulosederivaten fällt auf, dass der pH-Sprung in der Titrationskurve nach Zugabe kleinerer Volumina Salzsäure auftritt als erwartet, d.h., die Polymersubstanz setzt stöchiometrisch mehr des zugesetzten Überschusses an Natronlauge um als aufgrund ihrer freien Carboxylgruppen zu erwarten ist. Rechnet man den so festgestellten Verbrauch an Natronlauge um in die entsprechende Anzahl Carboxylfunktionen, lässt sich das Verhältnis von praktisch ermittelter zu theoretischer Anzahl an Carboxylfunktionen bestimmen. Für die Polymethacrylate liegt dieses Verhältnis bei 1, für Polyvinylacetat und Vinylacetat:Crotonsäure bei 1,1 – 1,5, und die Cellulosederivate zeigen die größten Abweichungen mit einem Verhältnis von 1,5 – 2,5, in Einzelfällen sogar bis 4 (HPMCAS-HF). Dies deutet auf eine alkalische Esterhydrolyse hin (vgl. B) 2., Hydrolyseanfälligkeit der Cellulosederivate).

3.2.2. Standzeitabhängigkeit des pK_s -Werts am Beispiel von HPMCAS-MF

Bei den HPMCAS-Typen ist die alkalische Hydrolyse (vgl. 3.2.1.) optisch an einer mit verlängerter Standzeit und in der Reihenfolge LF < MF < HF zunehmenden Gelbfärbung der alkalischen Lösung (pH > 12) zu erkennen. Um diese Vorgänge genauer zu erfassen, wurde HPMCAS-MF exemplarisch nach verschiedenen langen Standzeiten der alkalischen Lösung titriert. Durch die bis zur vollständigen Auflösung dieses Polymers mindestens notwendige Zeit von ~8 min ist die Standzeit nach unten hin begrenzt. Es wurden weiterhin Ansätze 10, 15, 30, 60 und 120 min nach Zugabe der Natronlauge zum Polymer titriert. Dabei tritt der pH-Sprung in der Titrationskurve bei Zugabe immer kleinerer Volumina Salzsäure auf (Abb. 9).

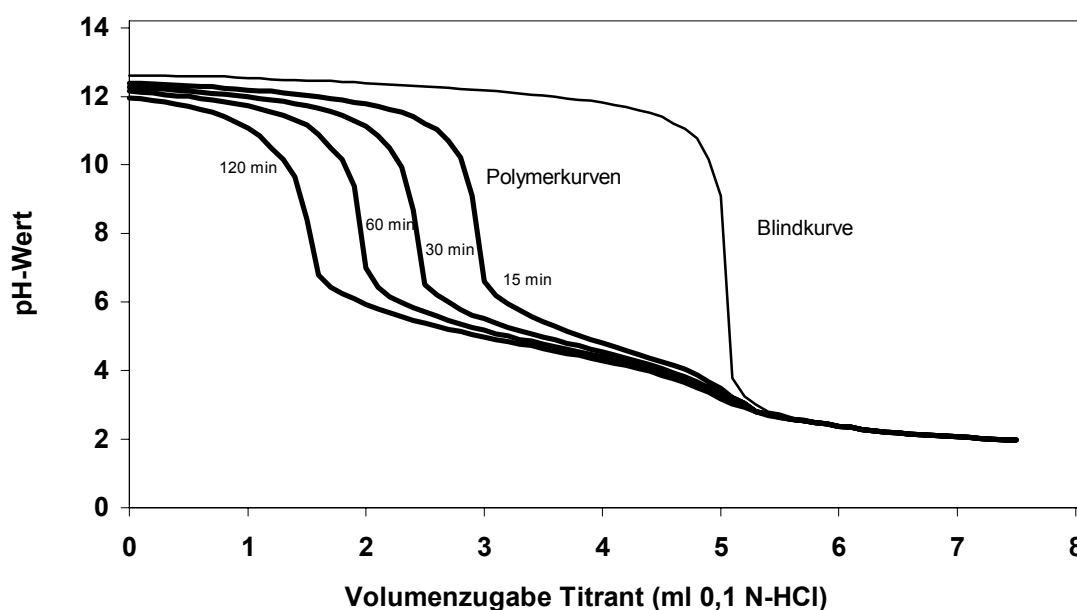


Abb. 9: Titration von HPMCAS-MF (90 mg) nach verschiedenen langen Standzeiten

Das Verhältnis von praktisch titrierten zu theoretisch erwarteten Carboxylfunktionen steigt von 2 auf 3. Die Titrationskurven behalten jedoch ihre charakteristische Form, ein zweiter Plateaubereich für den pK_{s1} der durch Esterhydrolyse freigesetzten Bernsteinsäure ist nicht feststellbar. Allerdings verschiebt sich der nach Parke und Davis ermittelte pK_s -Wert für HPMCAS-MF

nach oben. Mit der längsten Standzeit (120 min) der alkalischen Lösung des Polymers vor der Titration erhält man einen pK_s -Wert von $5,13 \pm 0,02$, der gut 0,2 pH-Einheiten höher liegt als der nach 8 min Standzeit resultierende Wert (vgl. Tab. 5). Um einheitliche Bedingungen zu schaffen, wurde generell nach der gerade zur Auflösung des jeweiligen Polymers in Natronlauge notwendigen Zeit titriert (5 -10 min).

3.2.3. Einfluss von Zusätzen während der Titration von HPMCAS-MF

Um den Einfluss der Anwesenheit einfacher Säuren mit ähnlichem bzw. polymerer Substanzen mit verschiedenem pK_s -Wert auf das Ergebnis der Titration nach Parke und Davis zu untersuchen, wurde HPMCAS-MF unter Zusatz von Essigsäure bzw. Eudragit® S100 titriert. In Anwesenheit von Essigsäure erstreckt sich die Plateauphase ähnlich wie nach längeren Standzeiten der alkalischen Lösung über einen breiteren Titrationsbereich und der pK_s -Wert wird leicht nach oben verschoben (5,06). Aufgrund der Ähnlichkeit der pK_s -Werte von HPMCAS-MF (4,91) und Essigsäure (4,72) kann keine zweistufige Titrationskurve beobachtet werden. Anders verhält es sich bei Zusatz von Eudragit® S100 (pK_s 6,75): Die Titrationskurve zeigt jetzt eine schwach ausgeprägte Zweistufigkeit, die beiden Pufferplateaus sind allerdings nicht klar voneinander getrennt, so dass eine Auswertung hier fehlerhaft sein wird. Es bleibt festzuhalten, dass das Entstehen von Hydrolyseprodukten, die einen ähnlichen pK_s -Wert aufweisen wie das Polymer, die Ermittlung des pK_s -Werts nach Parke und Davis nicht nennenswert beeinflusst.

3.3. pK_s -Werte von Polyvinylacetatphthalat und Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer

Die Zusätze zu Polyvinylacetatphthalat (PVAP) im Handelsprodukt Sureteric[®] machen sich mit einer Abweichung des erhaltenen pK_s -Werts um $\frac{1}{2}$ pH-Einheit nach unten bemerkbar. Dies ist nicht überraschend, da neben Emulgator und Weichmacher basische bzw. saure Substanzen wie Natriumhydrogencarbonat, Natriumalginat und Stearinsäure enthalten sind. Titriert man das entsprechende Gemisch der verschiedenen Hilfsstoffe alleine und korrigiert die Differenzkurve von Sureteric[®] um die sich durch die Hilfsstoffe ergebenen Abweichungen von der Blindkurve, so liegen die Ergebnisse deutlich näher an dem Wert, der sich für die Reinsubstanz PVAP ergibt (vgl. Tab. 6).

Tab. 6: pK_s -Werte von Polyvinylacetatphthalat (PVAP) und Vinylacetat: Crotonsäure ($\bar{x} \pm s$, n=3)

Polymer	pK_s -Wert	
	aus der normierten Kurve	nach Linearisierung
PVAP	5,55 $\pm$ 0,16	5,57 $\pm$ 0,21
PVAP Sureteric [®]	5,05 $\pm$ 0,14	5,06 $\pm$ 0,08
PVAP (nach rechnerischer Subtraktion der Zusatzstoffe)	5,33 $\pm$ 0,05	5,29 $\pm$ 0,07
Vinylacetat: Crotonsäure	5,67 $\pm$ 0,03	5,66 $\pm$ 0,06

3.4. Diskussion der pK_s -Werte der Polysäuren

Zum Vergleich der pK_s -Werte der Polysäuren mit denen der monomeren Säuren sind diese in Tabelle 7 aufgeführt.

Tab. 7: pK_s -Werte der monomeren Säuren

Polymer	pK_{s1}	pK_{s2}	Literatur
Acrylsäure	4,26		
Methacrylsäure	4,36		[52]
Isobuttersäure	4,85		
Crotonsäure	4,69		
Phthalsäure	2,92	5,51	
Phthalsäuremonomethylester	3,18		[9]
Bernsteinsäure	4,16	5,61	
Bernsteinsäuremonomethylester	4,49		[9]

Die pK_s -Werte der untersuchten Polysäuren liegen höher als die der entsprechenden monomeren Säuren (Acryl-, Methacryl-, Crotonsäure, Monomethylester der Phthal- bzw. Bernsteinsäure) bzw. zwischen pK_{s1} und pK_{s2} der zweiprotonigen monomeren Säuren (Phthal-, Bernsteinsäure). Dies ist im Fall der Polymerisation der Acrylsäure und der Crotonsäure darauf zurückzuführen, dass sich durch den Wegfall der mesomerie-stabilisierenden Doppelbindung die Struktur der Säure grundsätzlich zu herabgesetzter Acidität hin ändert. Der Grundbaustein der Polymethacrylate entspricht strukturell der Isobuttersäure, deren pK_s -Wert ungefähr eine halbe pH-Einheit höher liegt als der der Acryl- / Methacrylsäure. Die Acidität der Polysäuren ist jedoch nochmals deutlich geringer.

Erklärbar ist dies damit, dass die Anordnung der sauren Gruppen an einem Grundgerüst in relativer Nähe zueinander ihre Acidität reduziert. Ähnlich wie schon für die Vorgänge während der Titration diskutiert (vgl. 2.1.), ist hier ein

Nachbarschaftsgruppeneffekt anzunehmen. Je höher der Substitutionsgrad mit der Säurefunktion, d.h., je geringer der Abstand der sauren Gruppen voneinander ist, desto stärker ist dieser Effekt ausgeprägt [9, 22]. Dies lässt sich sehr gut an der Reihe HPMCAS-LF, -MF und HF verfolgen, wo mit abnehmendem Säureanteil der pK_s -Wert sinkt. Aus demselben Grund sind Polyacrylsäure und Polymethacrylsäure weniger sauer als die teilveresterten sauren Polymethacrylate (vgl. 3.1.), bei denen die Carboxylfunktionen einen größeren Abstand voneinander haben. Dass gerade Eudragit[®] L100-55 den höchsten pK_s -Wert in der Reihe der sauren Polymethacrylate aufweist, kann daran liegen, dass die freiere Drehbarkeit des Methacrylsäure:Ethylacrylat-Copolymers (vgl. B) 2.1.) wieder mehr Wechselwirkungen zwischen den Carboxylfunktionen zulässt.

Aufgrund der guten Übereinstimmung der Ergebnisse nach beiden Auswertemethoden (vgl. 2.3.) werden im Folgenden nurmehr die aus den normierten Titrationkurven ermittelten pK_s -Werte herangezogen.

II. pH-abhängige Sättigungskonzentrationen c_s^{pH} magensaft-resistenter Überzugsmaterialien

Die Sättigungskonzentration der verschiedenen sauren Polymere wird in Abhängigkeit vom pH-Wert untersucht. Der pH-Bereich oder pH-Wert, an dem die Löslichkeit sprunghaft zunimmt, wird bestimmt und gibt Hinweise auf den Freigabe-pH-Wert einer derart magensaftresistent überzogenen Arzneiform. Außerdem lassen sich aus den Löslichkeits-/pH-Profilen Rückschlüsse bezüglich der Basallöslichkeit, des pK_s -Werts und des zur Auflösung notwendigen Dissoziationsgrads ziehen.

1. Durchführung der Untersuchung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c_s^{pH}

Ein Überschuss an Polymerpulver wird in Phosphatpuffer verschiedener pH-Werte eingewogen. Während die sauren Polymere bei niedrigen pH-Werten praktisch unlöslich sind, steigt die Löslichkeit im schwach sauren bis neutralen Milieu sprunghaft an. Durch die Auflösung des sauren Polymermaterials kommt es zu einer Erniedrigung des pH-Werts, der mit 1 N-NaOH wieder auf den gewünschten Wert angehoben wird. Daraufhin geht erneut Polymersubstanz in Lösung, und der pH-Wert sinkt wieder. Dieser Vorgang kann sich einige Male wiederholen, bis eine Gleichgewichtseinstellung erreicht ist. Die erhaltenen Polymerlösungen sind deutlich viskos. Durch Ultrazentrifugation lässt sich der ungelöste Bodensatz abtrennen. Eine leichte Opaleszenz des Überstands deutet auf das Vorliegen einer kolloidalen Lösung des Polymers hin. Nach der Ultrazentrifugation wird der pH-Wert des Überstands für die weitere Auswertung herangezogen und die gelöste Polymermenge gravimetrisch bestimmt.

2. Auswertung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c_s^{pH}

2.1. Löslichkeits-/pH-Profile der sauren Polymere

2.1.1. Auflöse-pH-Wert

Auftragen der Sättigungskonzentrationen c_s^{pH} gegen den pH-Wert ergibt Löslichkeits-/pH-Profile [58, 78], aus denen durch Extrapolation des steil ansteigenden Kurvenasts auf die Abzisse der pH-Wert ermittelt werden kann, ab dem die Löslichkeit des sauren Polymers stark ansteigt (Abb. 10, Abb. 15). Dieser pH-Wert wird als **Auflöse-pH-Wert** bezeichnet. Für die meisten in die Arbeit einbezogenen sauren Polymere (Ausnahmen: PVAP und Vinylacetat:Crotonsäure) liegt er etwas unterhalb des vom Hersteller angegebenen Freigabe-pH-Werts (Tab. 8). Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass die Sättigungskonzentrationen hier unter Verwendung der Polymere in Pulverform bestimmt werden, während sich die Herstellerangaben auf die Auflösung verfilmten Polymermaterials beziehen.

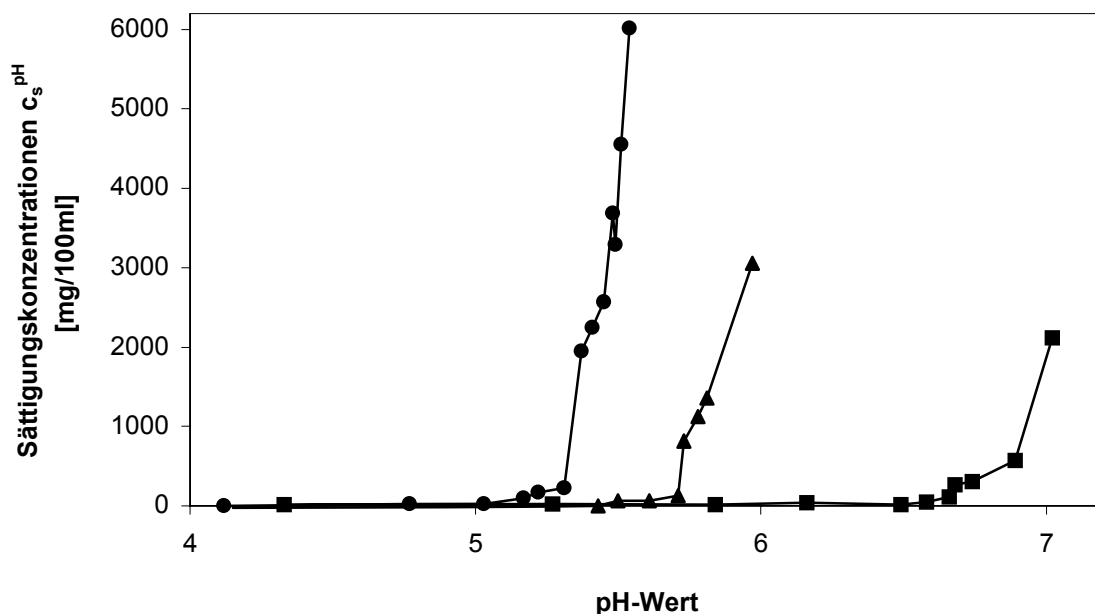


Abb. 10: Löslichkeits-/pH-Profile für die sauren Polymethacrylate bei 22°C;
●: Eudragit® L100-55, ▲: Eudragit® L100, ■: Eudragit® S100

Für die sauren Polymethacrylate ergeben sich in der Reihenfolge Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100 ansteigende Auflöse-pH-Werte. Eine Verringerung der Anzahl der sauren Gruppen im Polymer führt erwartungsgemäß zu einem höheren Auflöse-pH-Wert, ein Trend, der auch bei den HPMCAS-Typen gefunden wird.

2.1.2. pK_s -Wert

Nach Gleichung 3b (vgl. Kap. B) 5.1.) erreichen einfache Säuren im Löslichkeits-/pH-Profil eine Sättigungskonzentration c_s^{pH} , die der zweifachen Basallöslichkeit c_s^0 entspricht, an dem pH-Wert, der mit dem pK_s -Wert identisch ist [18]. Dieser Zusammenhang erlaubt die Bestimmung des pK_s -Werts aus Löslichkeits-/pH-Profilen. Voraussetzung ist allerdings die genaue Kenntnis der Basallöslichkeit c_s^0 [80]. Die untersuchten sauren Polymere sind im Sauren praktisch unlöslich, so dass die gravimetrische Analyse nicht empfindlich genug ist, um in diesem pH-Bereich verlässliche Werte zu liefern. Außerdem gilt die mathematische Beziehung streng genommen nur für einprotonige Säuren (vgl. 2.3.). Auf die Auswertung der Löslichkeits-/pH-Profile hinsichtlich des pK_s -Werts muss daher verzichtet werden. Dies gilt ebenso für die entsprechende logarithmische Auftragung (vgl. 2.3. und Kap. B) 5.1., Gl. 3e).

Tab. 8: Auflöse-pH-Wert (22°C), Freigabe-pH-Wert, pK_s-Wert und Dissoziationsgrad am Auflöse-pH-Wert der untersuchten sauren Polymere

Polymer	Auflöse-pH	Freigabe-pH*	pK_s-Wert	Diss.-grad in %
Eudragit® L100-55	5,3	5,5	6,92	2,3
Eudragit® L100	5,7	6,0	6,61	11,0
Eudragit® S100	6,8	7,0	6,75	52,9
HPMCAS-LF	4,9	5,0	5,13	37,1
HPMCAS-MF	5,2	5,5	4,91	66,1
HPMCAS-HF	5,7	7,0	4,86	87,4
CAP	5,2	6,2 – 6,5	4,63	78,8
PVAP	4,9	4,5 – 5,5	5,55	18,3
Vinylacetat: Croton-säure	6,1	5,8 – 6,0	5,67	72,9

* Herstellerangaben

2.2. Auflöse-pH-Wert und Dissoziationsgrad der sauren Polymere

Unter Einbeziehung der in Kap. 1.3. bestimmten pK_s-Werte der sauren Überzugsmaterialien lässt sich nach Henderson und Hasselbalch (Gl. 14) berechnen, zu welchem Anteil das Polymer am Auflöse-pH-Wert jeweils dissoziiert vorliegt (Tab. 8).

$$\text{Dissoziationsgrad}[\%] = \frac{10^{pH - pK_s}}{(10^{pH - pK_s}) + 1} \cdot 100[\%] \quad \text{Gl. 14}$$

Der Dissoziationsgrad am Auflöse-pH-Wert nimmt für die verschiedenen Polymere Werte zwischen 2 und 87% an. Es besteht also keine Korrelation zwischen pK_s- und Auflöse-pH-Wert, d.h., es gibt keinen in gewissem Rahmen

konstanten Dissoziationsgrad von z. B. 50%, der für alle sauren Polymere zur Auflösung notwendig ist. Die Löslichkeit von Eudragit® L100-55 erhöht sich sprunghaft, wenn nur 2% der Carboxylfunktionen dissoziiert vorliegen. Auch wenn dieser Wert vielleicht aufgrund der zugrunde liegenden Logarithmen nicht ganz korrekt ist, so bleibt doch festzuhalten, dass ein sehr geringer Grad an Salzbildung ausreicht, um dieses Polymer löslich werden zu lassen. Bei Eudragit® L100 liegt der zur Auflösung notwendige Dissoziationsgrad mit 10% ebenfalls auffällig niedrig, während für das weniger Carboxylfunktionen enthaltende Eudragit® S100 rund 50% der sauren Gruppen als Salz vorliegen müssen, bevor sich das Polymer in nennenswerter Menge löst. Der gleiche Trend ist für die HPMCAS-Typen zu beobachten (Abb. 11).

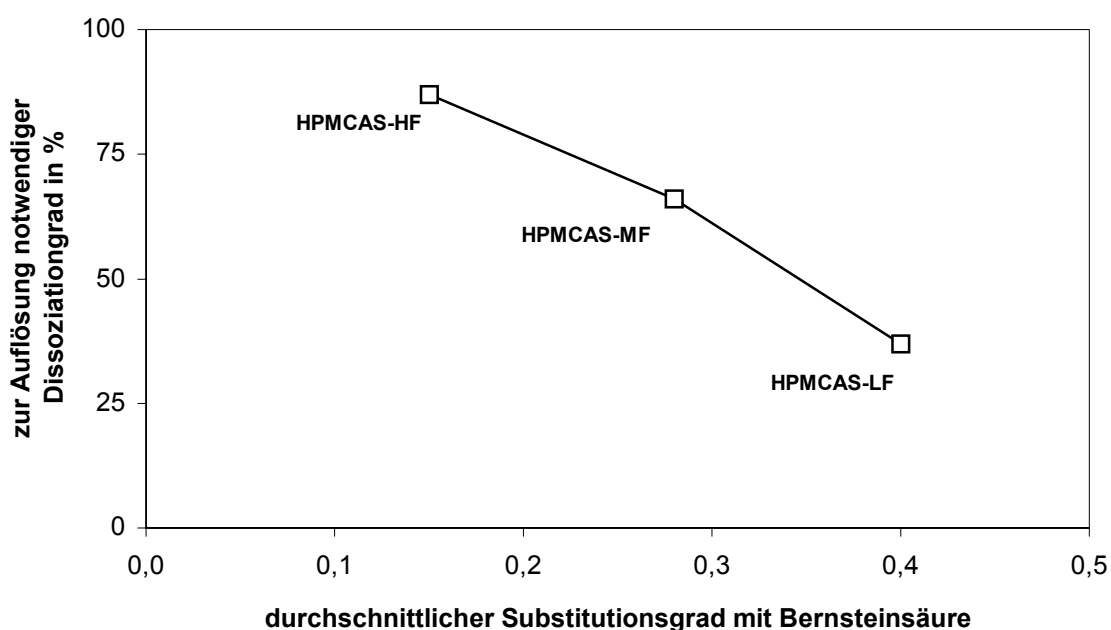


Abb. 11: Verhältnis von zur Auflösung notwendigem Dissoziationsgrad zur Anzahl der Bernsteinsäuresubstituenten pro Glucose-Monomereneinheit

Davis et al. [22] berechnen aus kristallographischen Daten die Längen der Monomereneinheiten β -D-Glucose und 6-Kohlenstoff-Polyvinylalkohol. Danach beträgt der Abstand der terminalen Atome der β -D-Glucose-Monomereneinheiten in den Cellulosederivaten 0,545 nm, die Länge einer 6-Kohlenstoff-Polyvinylalkohol-Einheit wird mit 0,251 nm angegeben. Der Quotient aus Länge der Monomereneinheit und Substitutionsgrad gibt die Distanz

zwischen den einzelnen Bernsteinsäuregruppen an (Tab. 9). Daraus lassen sich unter Berücksichtigung des Dissoziationsgrads am Auflöse-pH-Wert die Abstände zwischen den Säurefunktionen berechnen, die beim sprunghaften Anstieg der Löslichkeit ionisch vorliegen (Tab. 9). Diese Abstände sind für die drei verschiedenen HPMCAS-Typen mit 3 - 4 nm sehr ähnlich. Dasselbe gilt für den durchschnittlichen Substitutionsgrad mit ionischer Bernsteinsäure, der aus dem ursprünglichen Substitutionsgrad und dem Dissoziationsgrad am Auflöse-pH-Wert berechnet wird.

Tab. 9: Durchschnittlicher Substitutionsgrad DS mit Bernsteinsäure und ionischer Bernsteinsäure am Auflöse-pH-Wert, Abstand der sauren Gruppen und der ionischen sauren Gruppen am Auflöse-pH-Wert für die sauren Cellulose-derivate und PVAP

Polymer	DS*	DS mit ionischen sauren Gruppen am Auflöse-pH-Wert	Abstand zwischen den sauren Gruppen [nm]	Abstand der ionischen sauren Gruppen am Auflöse-pH-Wert [nm]
HPMCAS-LF	0,39	0,15	1,40	3,78
HPMCAS-MF	0,28	0,18	2,02	3,06
HPMCAS-HF	0,16	0,13	3,41	3,92
CAP	0,71 - 0,95	0,56 - 0,75	0,57 - 0,77	0,73 - 0,97
PVAP	0,43 - 0,49	0,08 - 0,09	0,51 - 0,58	2,79 - 3,14

* Herstellerangaben

Offensichtlich wirkt sich die Hydrophilisierung, die durch die Salzbildung an einer Carboxylfunktion eintritt, jeweils über eine bestimmte Reichweite auf das Molekül aus. Bei HPMCAS-HF ist der Abstand zwischen den Bernsteinsäuregruppen aufgrund ihrer geringeren Anzahl größer als bei HPMCAS-MF bzw. -LF. Es muss also ein höherer Anteil der sauren Gruppen ionisch vorliegen (vgl. Tab. 8), um den für die Auflösung notwendigen Abstand der Ladungen voneinander von knapp 4 nm bzw. die notwendige Anzahl von ~0,15 dissoziierten Gruppen pro Monomereinheit und damit eine

ausreichende Hydrophilie des Gesamtmoleküls zu erzielen. Dies ist genau gegenläufig zu dem Einfluss, den der Abstand der Carboxylfunktionen auf den pK_s -Wert hat (vgl. Kap. I.3.4.), so dass der nach Gl. 14 berechnete Dissoziationsgrad stark differenziert wird (Tab. 8).

CAP und Vinylacetat: Crotonsäure weisen Auflöse-pH-Werte auf, die oberhalb ihres pK_s -Werts liegen. Der Dissoziationsgrad liegt entsprechend bei 70 - 80%. PVAP löst sich unterhalb des pK_s -Werts bei einer Dissoziation der sauren Funktionen zu ungefähr 20%. Für CAP und PVAP ergeben sich geringere Abstände der ionischen sauren Gruppen am Auflöse-pH-Wert als für die HPMCAS-Typen (Tab. 9). Die Hydrophilisierung durch Salzbildung an den Carboxylfunktionen scheint besonders bei CAP, aber auch bei PVAP geringer ausgeprägt zu sein. Es wird deutlich, dass neben dem Dissoziationsgrad offensichtlich noch andere Eigenschaften des Polymergerüsts wie Hydrophobizität, Kettenlänge und sterische Konformation für den Auflösevorgang eine Rolle spielen.

2.3. Steigung der logarithmierten Löslichkeits-/pH-Profile

Nach Gleichung 3e (vgl. Kap. B) 5.1.) ergeben sich für einfache Säuren bei logarithmischer Auftragung der Löslichkeits-/pH-Profile im neutralen bis schwach sauren Bereich Geraden mit der Steigung 1.

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 - pK_s + 1 \cdot pH \quad \text{Gl. 3e}$$

Abbildung 12 zeigt die entsprechende Auftragung für die sauren Polymethacrylate.

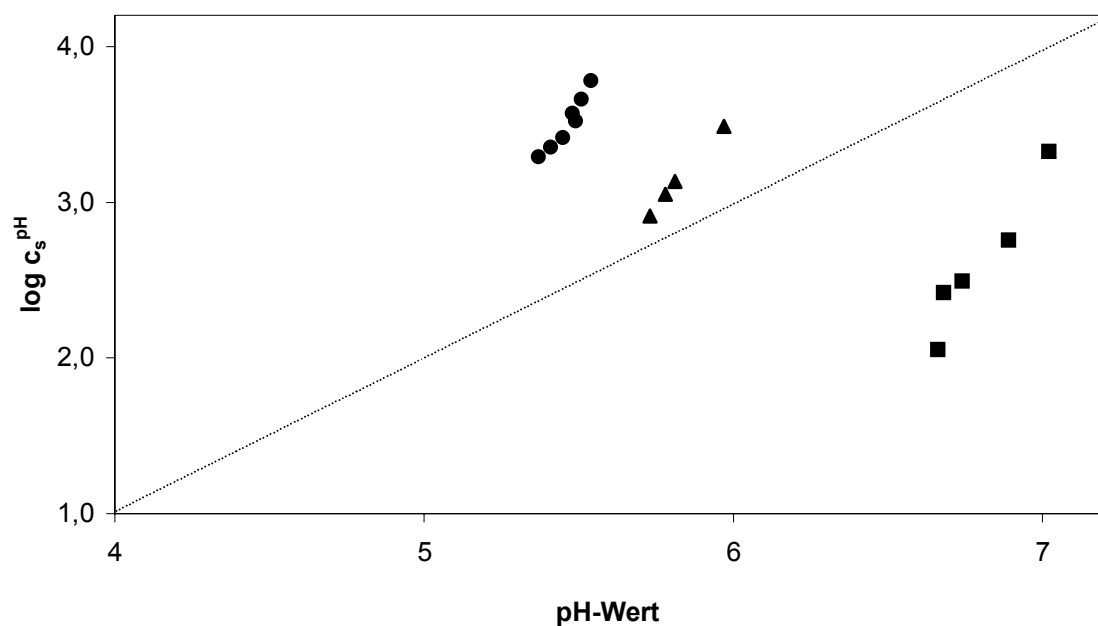


Abb. 12: Logarithmierte Löslichkeits-/pH-Profile für die sauren Polymethacrylate
 ●: Eudragit® L100-55, ▲: Eudragit® L100, ■: Eudragit® S100 (22°C)

Dabei ist auf den ersten Blick ersichtlich, dass keine Geraden mit der Steigung 1 resultieren. Nimmt man dennoch weiter an, dass den Werten in dieser Auftragung eine Gerade zugrunde liegt, so lassen sich die dazugehörigen Steigungen wie folgt zusammenfassen (Tab. 10):

Tab. 10: Steigungen der logarithmierten Löslichkeits-/pH-Profile ($\log c_s^{\text{pH}} / \text{pH}$)

Polymer	Steigung
Eudragit® L100	2,5
Eudragit® S100	3
Eudragit® L100-55	3
HPMCAS-LF	3
HPMCAS-MF	3,4
HPMCAS-HF	2,5
CAP	2,5
PVAP	~5
Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer	2,5

Es fällt auf, dass die Steigungen hauptsächlich Werte von 2 - 3 annehmen. Eine Erklärung lässt sich in der Weiterentwicklung der für einfache, einprotonige Säuren geltenden Gleichung 3e (s.o., vgl. Kap. B) 5.1.) auf zwei- bzw. n-protonige Säuren finden. Es ergibt sich für zweiprotonige Säuren [78]

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 - pK_{s_1} - pK_{s_2} + 2 \cdot pH \quad \text{Gl. 15a}$$

bzw. für Säuren mit n Protonen

$$\log c_s^{pH} = \log c_s^0 - pK_{s_1} - pK_{s_2} - \dots - pK_{s_n} + n \cdot pH \quad \text{Gl. 15b}$$

Dabei macht es für die Betrachtung der Steigung keinen Unterschied, ob die pK_s -Werte der einzelnen Carboxylfunktionen sich voneinander unterscheiden oder zusammenfallen¹. Die gefundenen Steigungen von 2 – 3 deuten theoretisch betrachtet also auf das Vorhandensein zwei- bis dreiprotoniger Säuren hin. Tatsächlich stellen die untersuchten Polymere jedoch n-protonige Polysäuren (z.B. $n = \sim 100$ für die sauren HPMCAS-Typen) dar, so dass in den logarithmierten Löslichkeits-/pH-Profilen Geraden mit Steigungen noch deutlich größer als 1 bzw. 2 – 3 auftreten müssten. Es ist allerdings experimentell nicht ganz einfach, verlässliche Werte zu erhalten, da dann Löslichkeiten über einige Zehnerpotenzen gemessen werden müssten. Abgesehen davon, dass der Messbereich der gravimetrischen Analyse nach unten hin begrenzt ist (vgl. Kap. D) II.1.), bilden sich bei hoher Löslichkeit der sauren Polymere zunehmend viskose bis sogar halbfeste Systeme aus, die nicht mehr zentrifugierbar sind.

Festzuhalten bleibt, dass die Steigungen der experimentellen Löslichkeits-/pH-Profile in logarithmischer Auftragung für die untersuchten Polysäuren größer als 1 sind und sich damit dem theoretischen Ansatz gemäß deutlich von denen einprotoniger Säuren unterscheiden.

¹ Die nicht voneinander unterscheidbaren pK_s -Werten entsprechenden Subtrahenden können unter Verwendung eines Faktors zusammengefasst werden.

3. Phasenlöslichkeitsanalyse nach USP XXIII für HPMCAS-LF

Bei der Bestimmung der Sättigungskonzentrationen der HPMCAS-Typen fällt auf, dass die resultierende Löslichkeit trotz Auftreten eines Bodensatzes abhängig von der Einwaagemenge an Polymer zu sein scheint. Die mit hohen Einwaagen erhaltenen Lösungen lassen sich nicht durch Einwaage der entsprechenden Masse an Polymer herstellen. Dies deutet daraufhin, dass sich nur bestimmte Anteile aus dem Polymerpulver lösen. Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, werden die bei unterschiedlichen Einwaagen von HPMCAS-LF erhaltenen Sättigungskonzentrationen für pH 5,5 im Sinne der Phasenlöslichkeitsanalyse nach USP aufgetragen (Abb. 13).

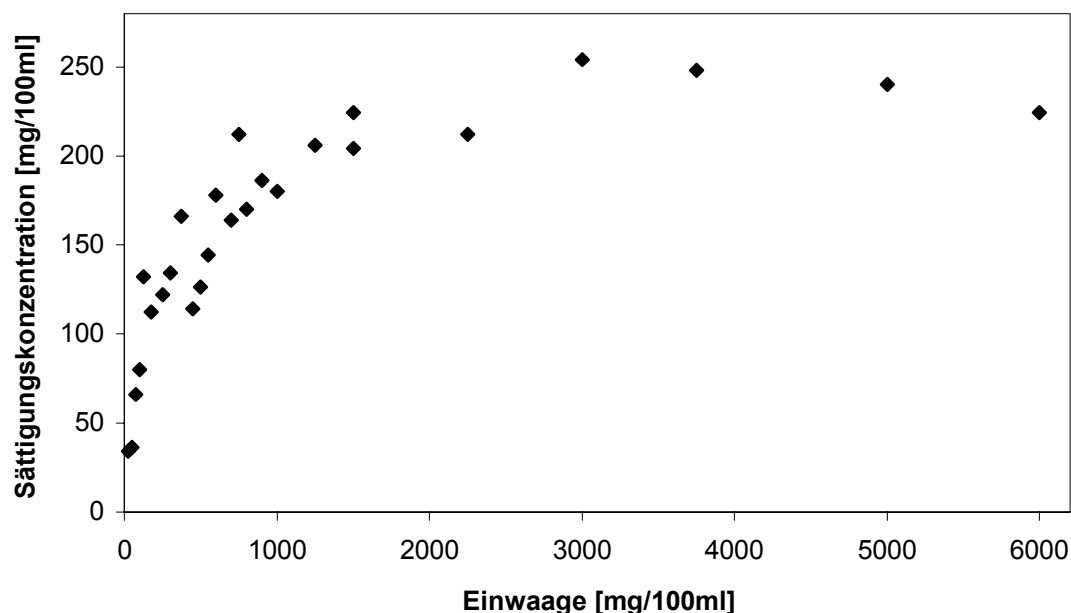


Abb. 13: Sättigungskonzentrationen von HPMCAS-LF nach Einwaage unterschiedlicher Mengen in Phosphatpuffer pH 5,5 (22°C)

Die Phasenlöslichkeitsanalyse stellt eine Reinheitsprüfung dar, die sich die unterschiedlichen Löslichkeiten von Reinsubstanz und Verunreinigung zu Nutze macht. Steigende Mengen der zu untersuchenden Substanz werden in jeweils ein bestimmtes Volumen eingewogen. Die Lösung ist meist nach der zweiten oder dritten Einwaagemenge gesättigt an Reinsubstanz, bis dahin ergibt sich im Diagramm eine Ursprungsgerade mit der Steigung 1. Anschließend lässt eine Parallele zur Abzisse mit hoher Wahrscheinlichkeit die Abwesenheit von

Verunreinigungen annehmen², während eine Gerade mit einer von 0 verschiedenen Steigung auf Verunreinigungen hinweist, wobei die Steigung den prozentualen Anteil der Verunreinigung angibt. Weiterhin kann durch Extrapolation dieser Gerade auf die y-Achse die Sättigungskonzentration der Reinsubstanz ermittelt werden.

Bei HPMCAS-LF ergibt sich auch bei den niedrigen Einwaagen keine Ursprungsgerade mit der Steigung 1, da von Anfang an ein unlöslicher Bodensatz auftritt. Die Steigung im Anfangsbereich ist sehr hoch und nimmt dann graduell ab, bis bei Einwaagen von ca. 2500 mg/100ml ein Plateau erreicht wird. Die Punkteschar deutet eher auf eine Kurve hin als auf zwei Geraden. Da die Molekulargewichtsverteilung der HPMCAS-Typen recht breit ist (Tab. 11), ist vorstellbar, dass jedes dieser Polymere theoretisch als ein Gemisch etlicher Polymeranteile mit jeweils eigener, vom Molekulargewicht abhängiger Löslichkeit betrachtet werden kann.

Tab. 11: Molekulargewichtsverteilung der HPMCAS-Typen (Herstellerangaben)

Polymer	M_w¹⁾	M_n²⁾	M_w/M_n³⁾
HPMCAS-LF	93.000	46.000	2,0
HPMCAS-MF	80.000	44.000	1,8
HPMCAS-HF	55.000	33.000	1,7

¹⁾ Mittleres Molekulargewicht, bezogen auf Gewichtsanteile; stärkere Berücksichtigung der Anteile mit hohem Molekulargewicht

²⁾ Mittleres Molekulargewicht, bezogen auf Molanteile (Anzahl); Anteile mit niedrigerem Molekulargewicht gehen gleichberechtigt ein

³⁾ Maß für die Polydispersität

So lösen sich die in allen drei HPMCAS-Typen vorkommenden hochmolekularen Anteile praktisch nicht, was den Bodensatz auch bei sehr geringen Einwaagen erklärt. Die Löslichkeit der hochmolekularen Anteile mit

² Der Fall, dass Reinsubstanz und Verunreinigung dieselbe Löslichkeit aufweisen und sich damit trotz Verunreinigung eine Parallele zur x-Achse ergibt, ist unwahrscheinlich.

etwas geringerer Kettenlänge wird bei etwas höheren Einwaagen erreicht, während niedrigmolekulare Anteile bei deutlich mehr Substanzeinwaage noch in der Lage sind, sich zu lösen, bis schließlich mit Erreichen des Plateaus die Löslichkeit auch der niedrigstmolekularen Fraktion erreicht ist. Das wiederholte Erreichen der Sättigungskonzentration eines immer größeren Polymeranteils führt dazu, dass immer weniger Anteile des Polymers bei Erhöhen der Einwaage zusätzlich in Lösung gehen. So kommt es zu dem abflachenden Verlauf der Kurve.

Es muss also sichergestellt werden, dass die Sättigungskonzentrationen für die HPMCAS-Typen mit Einwaagen bestimmt werden, die für den jeweiligen pH-Wert im Plateaubereich der Darstellung der Sättigungskonzentration gegen die Einwaage (Abb. 13) liegen.

Die anderen untersuchten Polymere zeigen keine so breite Molekulargewichtsverteilung, und es kommt daher nicht zu einer Abhängigkeit der Sättigungskonzentration von der Einwaage.

4. Trübungspunkttitration

Die bisher dargestellte Bestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c_s^{pH} der magensaftresistenten Überzugsmaterialien (vgl. Kap. 1. - 2.) ist aufgrund der kaum temperaturvariablen Ultrazentrifugation nur bei 22°C durchgeführt worden. Um einen Eindruck davon zu gewinnen, ob und in welchem Ausmaß sich der Auflöse-pH-Wert bei 22°C von dem bei 37°C als physiologischer Körpertemperatur unterscheidet, werden Trübungspunkttitrationen durchgeführt. Dazu wird in NaOH gelöstes Polymerpulver im temperierten Probengefäß mit Salzsäure titriert. Als Trübungs-pH-Wert wird der pH-Wert bezeichnet, an dem die erste bleibende Trübung auftritt [17, 126]. Der pH-Wert am Trübungspunkt bei 22°C wird mit

dem bei 37°C sowie mit den in Abschnitt 2. bestimmten Auflöse-pH-Werten (Tab. 12) verglichen.

4.1. Vergleich der Trübungspunkte bei 22° und 37°C

Die Trübungs-pH-Werte bei 22° und 37°C (Tab. 12) sind für die meisten der sauren Polymere praktisch identisch. Bei HPMCAS-MF, -HF und Eudragit® L100 werden Zunahmen von +0,14 bzw. +0,21 pH-Einheiten bei 37°C beobachtet, womit die Trübungs-pH-Werte bei den beiden Temperaturen aber immer noch als sehr ähnlich angesehen werden können.

Tab. 12: Trübungs-pH-Werte bei 22° und 37°C ($\bar{x} \pm s$, n=3), Auflöse-pH-Werte nach II.2.

Polymer	Trübungs-pH-Wert		Auflöse-pH-Wert
	22°C	37°C	22°C
Eudragit® L100-55	5,38 ± 0,04	5,45 ± 0,02	5,3
Eudragit® L100	4,20 ± 0,04	4,41 ± 0,10	5,7
Eudragit® S100	(7,00 ± 0,05) ¹⁾	n.b. ²⁾	6,8
HPMCAS-LF	4,88 ± 0,02	4,42 ± 0,06	4,9
HPMCAS-MF	4,57 ± 0,13	4,71 ± 0,07	5,2
HPMCAS-HF	5,27 ± 0,01	5,41 ± 0,11	5,7
CAP	3,57 ± 0,05	3,58 ± 0,07	5,2
PVAP	4,64 ± 0,02	4,58 ± 0,01	4,9
Vinylacetat: Croton- säure	5,80 ± 0,06	5,76 ± 0,10	6,1

¹⁾ Eine deutliche Ausfällung tritt bei dieser Titration ab pH ~5,2 auf.

²⁾ Für Eudragit® S100 ist bei 37°C keine erste bleibende Trübung erkennbar, eine deutliche Ausfällung tritt bei einem pH-Wert von ~5,2 auf, was den bei 22°C gemachten Beobachtungen entspricht.

Für die meisten Polymere lässt sich also kaum ein Einfluss der Temperatur auf die pH-abhängige Löslichkeit erkennen. Ausnahme ist HPMCAS-LF, bei dem die Trübung bei 37°C eine halbe pH-Einheit niedriger auftritt als bei 22°C.

4.2. Vergleich der Trübungspunkte mit den Auflöse-pH-Werten

Betrachtet man das in Kap. B) 5.1. skizzierte Löslichkeits-/pH-Profil einer einfachen Säure (Abb. 3), so entspricht der Trübungs-pH-Wert dem pH-Wert am Übergang der Kurve vom oberen Plateau in den abfallenden Ast ($= pH_{max}$), während der Auflöse-pH-Wert durch Extrapolation des steilen Kurvenasts auf die Abzisse ermittelt wird (vgl. Abschnitt 2.1.1.) und daher theoretisch stets einen niedrigeren Wert annehmen sollte.

Bei der Gegenüberstellung der Trübungs-pH-Werte bei 22°C mit den aus den pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen c_s^{pH} bei 22°C gewonnenen Auflöse-pH-Werten ergibt sich Abbildung 14.

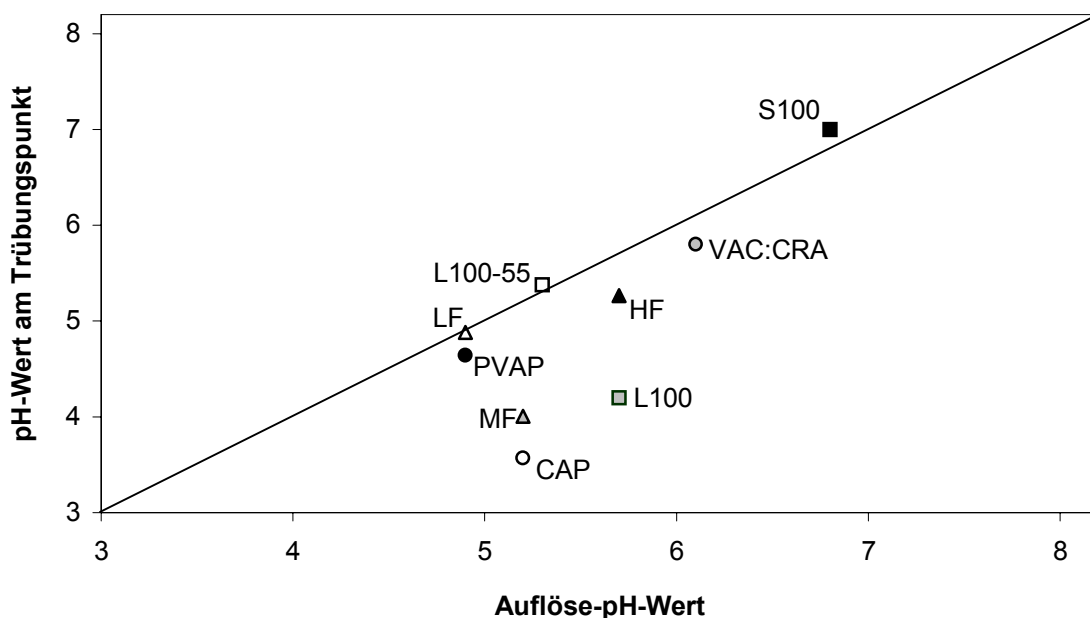


Abb. 14: Gegenüberstellung von Trübungs-pH-Werten und Auflöse-pH-Werten für die sauren Polymere

Für die meisten Polymere liegen die pH-Werte am Trübungspunkt in einem ähnlichen Bereich wie die Auflöse-pH-Werte, allerdings tendentiell etwas niedriger, so dass sich die oben angeführte theoretische Betrachtung praktisch nicht nachvollziehen lässt.

Diese Diskrepanz kann auf Effekte, die sich aus den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden ergeben, zurückgeführt werden. Bei der Trübungspunkttitration fällt das Polymer aus seiner NaOH-alkalischen Lösung unter Zugabe von Salzsäure aus, und die Ausfällung muss während der vergleichsweise zügig durchgeführten Titration erfolgen. Kommt es dabei zur zeitweiligen Ausbildung einer übersättigten Lösung, kann dies einen zu niedrigen Trübungspunkt zur Folge haben. Bei der Bestimmung der Sättigungskonzentrationen löst sich das zunächst ungelöste Polymerpulver in einem Phosphatpuffersystem, wobei die Gleichgewichtseinstellung über Nacht abgewartet wird.

Für die drei Polymere Celluloseacetatphthalat, Eudragit® L100 und HPMCAS-MF liegen die Trübungs-pH-Werte mit 1 – 2 pH-Einheiten besonders deutlich unterhalb der Auflöse-pH-Werte. Um auf eine zeitweilige Übersättigung während der Titration dieser Polymere zu prüfen, wird die alkalische Lösung von CAP bei 22°C bis kurz vor den Trübungspunkt (ca. pH 4,1) rücktitriert. Der so vorbereitete Ansatz wird anschließend 15 h inkubiert und erst dann zur Trübung weitertitriert. Während der Inkubation bleibt die Lösung klar und der pH-Wert unverändert. Es ergibt sich ein Trübungs-pH-Wert von $3,83 \pm 0,09$. Dieser Wert liegt zwar etwas oberhalb des Ergebnisses der durchgängigen Titration (3,57), aber immer noch weit unterhalb des Auflöse-pH-Werts von 5,2. Sollte sich kurz vor Erreichen des Trübungspunkts tatsächlich eine übersättigte Lösung ausbilden, so ist diese unter den Versuchsbedingungen stabil. Sinnvoll wäre der Zusatz eines geeigneten Kristallisationskeims.

Bei der relativ langen Auflösungszeit des hydrolyseempfindlichen Celluloseacetatphthalats in Natronlauge von 8 min (22°C) bzw. 16 min (37°C)

ist von einer partiellen Hydrolyse der Phthalsäure-Substituenten auszugehen. Die verschiedenen Arzneibücher lassen daher Titrationen von CAP unter grundsätzlicher Vermeidung eines alkalischen Milieus in organischen Lösungsmittelsystemen durchführen. Ein Einfluss der partiellen Hydrolyse auf das Ergebnis der Trübungspunkttitration ist also denkbar.

Auch bei den Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat-Typen ist zu beachten, dass die Standzeit der alkalischen Polymerlösung möglichst gering gehalten werden sollte (vgl. Kap. I.3.2.2., pK_s -Wert-Bestimmung). Eine verlängerte Standzeit führt bei der Rücktitration dazu, dass die Trübung der Lösung erst bei niedrigeren pH-Werten bzw. gar nicht auftritt. Auch hier ist von einer alkalischen Hydrolyse der Bernsteinsäure-Halbester auszugehen. Die resultierenden, abschnittsweise unsubstituierten und löslichen Hydroxypropylmethylcellulose-Ketten sind bei niedrigeren pH-Werten noch in der Lage, in Lösung zu bleiben (vgl. Kap. B) 5.5.). Um eine kurze Auflösungszeit in Natronlauge zu erzielen, ist es sinnvoll, für die betroffenen Polymere - unter Beachtung der Ergebnisse aus Abschnitt 3. - möglichst niedrige Einwaagen zu wählen. Es wird beobachtet, dass sich die verwendeten HPMCAS-Typen bei 37°C innerhalb von 3 min lösen, während bei 22°C die Auflösungszeiten in der Reihenfolge -HF, -MF und -LF von 5 über 8 auf 9 min ansteigen.

Eine weitere denkbare Ursache für die unerwartet niedrig gefundenen Trübungs-pH-Werte ist die nicht unproblematische optische Endpunkt-Detektion. Besonders bei HPMCAS-MF ist die alkalische Lösung des Polymers schon leicht opaleszierend, so dass der Trübungspunkt möglicherweise systematisch etwas zu spät, d.h., bei niedrigeren pH-Werten, detektiert wird.

Berechnet man unter der Annahme, dass am Trübungspunkt nur ein sehr kleiner Teil der eingewogenen und gelösten Menge des Polymers wieder ausfällt, die dort vorliegenden Konzentrationen in Lösung, so ergeben sich Werte, die gut in die Löslichkeits-/pH-Profile passen (vgl. Abb. 15).

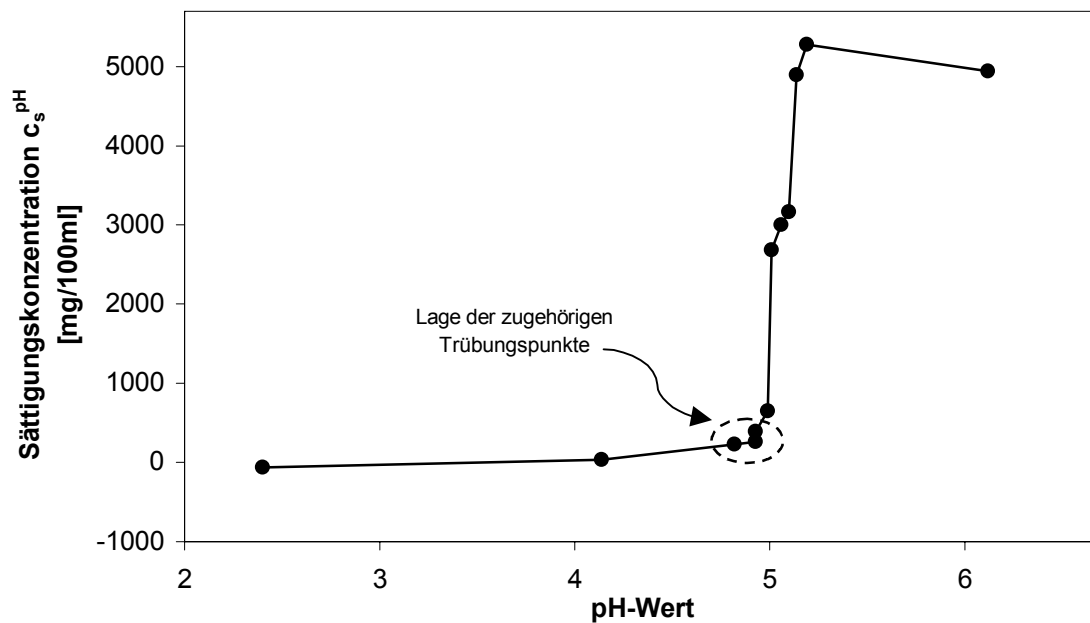


Abb. 15: Löslichkeits-/pH-Profil für HPMCAS-LF mit Lage der zugehörigen Trübungspunkte

Nach Gleichung 16 [126] lassen sich aus den Konzentrationen am Trübungspunkt, den Trübungs-pH- und den pK_s -Werten die Konzentrationen an protoniertem Polymer berechnen, die gerade noch löslich sind.

$$c_s^0 = \frac{c_s^{\text{Trübungspunkt}}}{1 + 10^{pK_s - pH_{\text{Trübungspkt.}}}} \quad \text{Gl. 16}$$

mit

c_s^0 : Basallöslichkeit des protonierten Polymers [mg/100ml]

$c_s^{\text{Trübungspunkt}}$: Konzentration des Polymers am Trübungspunkt [mg/100ml]

$pH_{\text{Trübungspkt.}}$: Trübungs-pH-Wert

Diese Konzentrationen reichen für die verschiedenen Polymere von wenigen mg/100ml (Eudragit® L100, Eudragit® L100-55) bis knapp 300 mg/100ml (Eudragit® S100, Vinylacetat: Crotonsäure); für die Mehrzahl der Polymere liegen sie zwischen 50 und 100 mg/100ml. Diese niedrigen Konzentrationen

bestätigen die in Kap. 2.1.2. aufgestellte Vermutung, dass die Löslichkeit der sauren Polymere in protonierter Form sehr gering und mit der dort angewandten gravimetrischen Analyse nicht erfassbar ist.

III. Herstellung und Charakterisierung isolierter gegossener Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien

Zur Vorhersage des Auflöse- und Freisetungsverhaltens aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen sollen im Folgenden die Eigenschaften isolierter gegossener Filme aus diesen Materialien näher untersucht werden.

1. Herstellung isolierter Filme

Da bei der Herstellung der Polymerfilme aus organischer Lösung im Labormaßstab die Relevanz der Gefahrstoff- und Umweltproblematik organischer Lösungsmittel gering ist, dafür aber der bei der Herstellung aus wässrigen Dispersionen unumgängliche Zusatz von Weichmachern und eine Temperung nicht notwendig sind, sollen die isolierten Filme der magensaftresistenten Überzugsmaterialien durch Ausgießen organischer Lösungen hergestellt werden. In der Literatur gibt es Hinweise darauf, dass gegossene Filme ein homogeneres Erscheinungsbild aufweisen als unter Einsatz von Druckluft gesprühte Filme [115] (vgl. 3.2., Abb.18).

1.1. Löslichkeit magensaftresistenter Filmbildner in organischen Lösungsmitteln

Um ein Lösungsmittel zu finden, in dem die Mehrzahl der magensaftresistenten Filmbildner löslich ist und das aufgrund eines möglichst hohen Dampfdrucks ein rasches Abdunsten gewährleistet, wird in Vorversuchen die Löslichkeit in gängigen organischen Lösungsmitteln getestet. Da in der Literatur hierzu kaum Angaben zu finden sind, werden die Ergebnisse hier aufgeführt (s. Tab. 13).

Tab. 13: Löslichkeit magensaftresistenter Überzugsmaterialien in organischen Lösungsmitteln; --- praktisch unlöslich, + schlecht löslich (<1%), ++ gut löslich (~10%), +++ sehr gut löslich (>10%)

Polymer	Aceton	Dichlormethan	Ethanol 90%	Isoprop.
saure Polymethacrylate	+	---	+	++
HPMCAS-LF, -MF, -HF	++	---	+	+
CAP	++	---	---	---
PVAP	+	---	++	---
Vinylacetat: Crotonsäure	+++	++	+	+

Als organisches Lösungsmittel für die 10%-igen Polymerlösungen zur Herstellung der Filme wird für die sauren Polymethacrylate eine 1:1-Mischung von Aceton und Isopropanol, für PVAP Ethanol 90% und für die restlichen Polymere Aceton verwendet (vgl. D) 1.1., Tab. 46).

Spitael und Kinget erläutern am Beispiel von CAP, dass mit einem reinen Lösungsmittel (Aceton) die besten Filme erhalten werden, während Filmbildung aus Lösungsmittelgemischen, bei denen die Komponente, in der das Polymer besser löslich ist, zuerst verdunstet, nicht möglich ist [115]. Die Polymethacrylate sind nach der raschen Verdunstung des Acetons im zurückbleibenden Isopropanol gut löslich, so dass sich homogene Filme bilden.

1.2. Herstellung

Die organische Polymerlösung wird in begrenzende PVC-Ringe auf Teflonplatten ausgegossen (vgl. Kap. D) III.1.2.). Nach vollständigem Abdunsten des Lösungsmittels lässt sich der Film von der Platte abziehen. Vor der Verwendung erfolgt Lagerung über Blaugel. Alle weichmacherfreien Filme sind transparent-farblos bis leicht opak (HPMCAS-Typen).

2. Thermische Charakterisierung magensaftresistenter Überzugsmaterialien

Der Übergang vom glasartigen zum gummielastischen Zustand amorpher Stoffe wird als Glasübergangstemperatur (T_g) definiert. Im Bereich dieser Temperatur nimmt die Beweglichkeit der Polymerketten durch die Erhöhung der thermischen Energie deutlich zu, so dass die Moleküle vom „eingefrorenen“ in den gummielastischen Zustand mit erhöhter Beweglichkeit der Polymerketten übergehen. Die Kenntnis der T_g ist für die vorliegende Arbeit von Interesse, da in die Interpretation weiterer Untersuchungen die Kenntnis über den jeweiligen Zustand der Polymerfilme mit einbezogen werden kann.

Während es bei Übergängen erster Art wie Schmelzen oder Verdampfen zur sprunghaften Änderung primärer thermodynamischer Eigenschaften wie Enthalpie, Entropie und Volumen kommt, stellt die T_g eine Umwandlung zweiter Ordnung dar, da sich die Veränderungen in sekundär thermodynamischen Eigenschaften wie Ausdehnungskoeffizient und Wärmekapazität äußern [43, 62]. Die Zuordnung als Phasenübergang zweiter Art ist allerdings streng thermodynamisch betrachtet nicht ganz richtig, weil die Glasübergangstemperatur außer von Druck und Temperatur auch von kinetischen Einflüssen wie z. B. der Abkühl- bzw. Aufheizrate der Probe abhängt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei der Auswertung von Glasübergangstemperaturen aus verschiedenen Quellen die genaue Angabe der Methodenparameter wie z.B. thermische Vorbehandlung zu beachten.

Zur Bestimmung der T_g kommen neben der in dieser Arbeit herangezogenen Thermomechanischen Analyse (TMA) und Dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC), noch Differenzthermoanalyse, Refraktometrie, Dilatometrie und Dielektrische Analyse in Frage.

Der Vergleich der im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Übergangstemperaturen mit Literaturdaten schließt sich an die Besprechung der DSC-Untersuchungen

(Kap. 2.2.) an, da die DSC in der Literatur zu magensaftresistenten Polymeren eine häufig beschriebene und angewandte Methode darstellt.

2.1. TMA-Penetrationsmessungen an isolierten Filmen

Die Thermomechanische Analyse (TMA) bietet zwei Möglichkeiten zur Bestimmung des Glasübergangs: Bei der Penetrationsmethode wird das temperaturabhängige Eindringen eines spitzen Messfühlers unter Last in die Probe verfolgt. Die Temperatur, bei der Erweichung des Polymers und tiefes Einsinken des Fühlers erfolgt, wird im Allgemeinen als Erweichungstemperatur (softening temperature T_s) bezeichnet und kann näherungsweise mit der Glasübergangstemperatur gleichgesetzt werden [46]. Unterhalb dieser Erweichungstemperatur treten im Thermogramm häufig kleinere Stufen auf. Bei der Expansionsmethode wird ein flacher Messfühler mit großer Auflagefläche, der die Probe möglichst gering belastet, verwendet. Der Anstieg der Probenhöhe durch erhöhte Beweglichkeit der Polymerketten und die daraus resultierende Zunahme des freien Volumens wird als Funktion der Temperatur registriert. Diese Übergänge entsprechen den tatsächlichen Glasübergangstemperaturen etwas genauer [92]. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die TMA-Antwort immer ein Gesamtergebn aus viskoelastischem Effekt und Expansionsverhalten sein wird [21].

In der vorliegenden Arbeit erfolgt die thermische Untersuchung der magensaftresistenten Polymere mittels TMA nach der Penetrationsmethode, da die isolierten Filme bei der Expansionsmethode keine ausgeprägte Ausdehnung zeigen bzw. mit steigender Temperatur weich werden, so dass es zu einem Einsinken des Messfühlers kommt.

Weichmacherfreie sowie weichmacherhaltige Filme werden wie in Abschnitt 1.2. beschrieben hergestellt, wobei mit Triethylcitrat (TEC) und Dibutylsebacat (DBS) je ein hydrophiler und ein lipophiler Weichmacher in die Untersuchung

einbezogen wird. Als Proben werden ca. $2 \times 2 \text{ mm}^2$ kleine Filmstücke aus den isolierten Filmen herausgeschnitten und plan in die TMA-Messzelle eingebracht. Bei einer Aufheizrate von $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ registriert das Gerät über den Temperaturbereich von 0 bis 250°C das Eindringen des spitzen Messfühlers, der mit einer Last von 0,5 N auf der Probe aufliegt. Die Temperaturen der Knickpunkte in den Kurven werden als Tangentenschnittpunkte bestimmt. In den meisten Fällen lassen sich drei verschiedene Werte aus den Kurven ermitteln (Abb. 15).

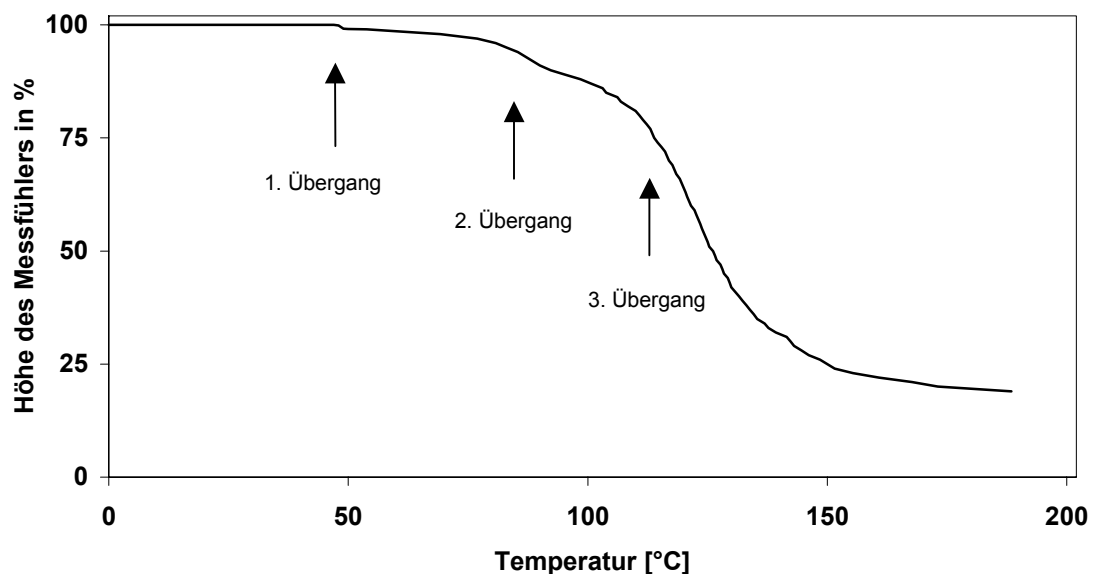


Abb. 15: Typisches TMA-Thermogramm (HPMCAS-LF-Film mit Zusatz von 10% DBS)

Der erste Übergang bei relativ niedriger Temperatur resultiert aus einem sehr geringen Einsinken des Messfühlers, das Okhamafe und York [93] als das Lösen schwacher Bindungskräfte in der Sekundär- und Tertiärstruktur zwischen den Polymerketten interpretieren. Der zweite und dritte Wert dagegen repräsentieren ein deutliches Eindringen des Fühlers in die Probe, das zweiphasig abläuft. Diese Übergänge können als Erweichungstemperaturen T_s aufgefasst werden, wobei der Vergleich mit den DSC-Messungen (Kap. 2.2.) die Vermutung nahelegt, dass der zweite Wert näherungsweise der Glasübergangstemperatur T_g entspricht.

2.1.1. TMA-Messungen an Filmen der sauren Polymethacrylate

Die Ergebnisse der TMA-Messungen der sauren Polymethacrylate lassen sich Tabelle 14 entnehmen. Es fällt auf, dass die Erweichungstemperaturen des 2. und 3. Übergangs in jedem Fall deutlich oberhalb der physiologischen Temperatur von 37°C liegen. Zwar findet sich der 1. Wert in Bereichen nahe dieser Temperatur, aber da die Erweichung an diesem Punkt nur minimal ist (s. Abb. 15), sind keine entscheidenden Änderungen der Polymerstruktur anzunehmen.

Tab. 14: TMA-Messungen saurer Polymethacrylat-Filme, Weichmacher-Anteil jeweils 10% bezogen auf das Polymer, TEC = Triethylcitrat, DBS = Dibutylsebacat; angegeben sind die mittels Tangenten bestimmten Übergangstemperaturen ($\bar{X} \pm s$, n = 3-5)

Polymer	1. Übergang [°C]	2. Übergang [°C]	3. Übergang [°C]
Eudragit® L100-55	(36 ± 0,1)*	63 ± 2,8	133 ± 1,2
Eudragit® L100-55 + TEC	-	50 ± 4,4	104 ± 3,2
Eudragit® L100-55 + DBS	-	58 ± 4,7	118 ± 5,4
Eudragit® L100	42 ± 5,9	117 ± 0,2	156 ± 4,6
Eudragit® L100 + TEC	43 ± 0,9	98 ± 1,8	145 ± 2,4
Eudragit® L100 + DBS	46 ± 3,3	112 ± 4,4	166 ± 1,3
Eudragit® S100	29 ± 9,0	83 ± 1,6	139 ± 2,3
Eudragit® S100 + TEC	-	63 ± 4,6	127 ± 2,5
Eudragit® S100 + DBS	(20 ± 2,3)*	79 ± 1,6	137 ± 5,4

*: sehr schwach ausgeprägte Stufe im Thermogramm

Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Mehrzahl der in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungen an sauren Polymethacrylatfilmen im zunächst glasartigen Zustand erfolgt, solange die Filme trocken vorliegen.

Erwartungsgemäß zeigt Eudragit® L100-55 aufgrund des geringeren Methylierungsgrads und der damit höheren Beweglichkeit der Polymerketten („innere Weichmachung“, vgl. Kap. B) 2.1.) die niedrigsten Erweichungstemperaturen, gefolgt von Eudragit® S100 und schließlich L100 mit den im Vergleich höchsten Werten.

Bei der Betrachtung des weichmachenden Effekts von Triethylcitrat (TEC) und Dibutylsebacat (DBS) anhand der Absenkung der Erweichungstemperaturen zeigt sich TEC als effektiver Weichmacher, während ein weichmachender Effekt von DBS weniger klar zu erkennen ist. Auch eine Erhöhung des Zusatzes an DBS am Beispiel von Eudragit® L100-55 von 10 auf 30% führt zu keiner weiteren Senkung der Übergangstemperaturen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Felton et al. [30] überein, die mittels DSC für Eudragit® L30 D-55 eine sehr viel ausgeprägtere Senkung der T_g durch TEC als durch DBS (jeweils 20% bezogen auf das Polymer) beobachten. Hydrophile Weichmacher wie TEC werden von den Herstellern magensaftresistenter Überzugsmaterialien generell empfohlen.

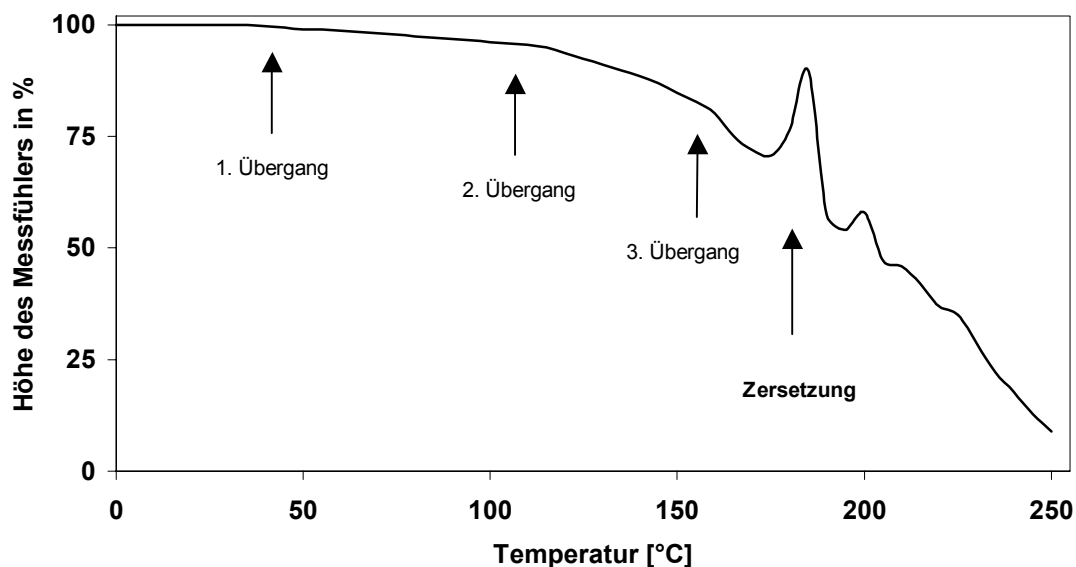


Abb. 16: Typisches TMA-Thermogramm mit Zersetzung ab ca. 170°C (Eudragit® L100-Film)

Weiterhin ist festzustellen, dass es ab 170 – 200°C zur Zersetzung der sauren Polymethacrylat-Filme unter Schaumbildung kommt (s. Abb. 16). Es ist anzunehmen, dass die Carboxylfunktionen unter Abspaltung von Wasser Anhydride bilden [70] bzw. unter Bildung von CO₂ zerfallen.

2.1.2. TMA-Messungen an Filmen der sauren Cellulosederivate

Für die Filme der sauren Cellulosederivate gilt wie für die sauren Polymethacrylat-Filme, dass die Erweichungstemperaturen deutlich oberhalb von 37°C liegen (Tab. 15, Abb.15). Vergleicht man die Werte der weichmacherfreien und der weichmacherhaltigen Filme der Hydroxypropylmethylcellulose-acetatsuccinat-Typen miteinander, so liegen diese enger beieinander als die Werte für die verschiedenen Eudragit®-Filme. Aufgrund der Ähnlichkeit der HPMCAS-Typen hinsichtlich ihrer chemischen Struktur ist dies nicht überraschend. Es kann zusammenfassend gesagt werden, dass der erste Übergang im Bereich von 40 bis 50°C zu finden ist, der zweite bei 100 - 120°C und der dritte bei 140 - 150°C.

Tab. 15: TMA-Messungen saurer Cellulosederivat-Filme, Weichmacher-Anteil jeweils 10% bezogen auf das Polymer, TEC = Triethylcitrat, DBS = Dibutylsebacat; angegeben sind die mittels Tangenten bestimmten Übergangstemperaturen ($\bar{X} \pm s$, n = 3-5)

Polymer	1. Übergang [°C]	2. Übergang [°C]	3. Übergang [°C]
HPMCAS-LF	43 ± 1,0	104 ± 2,5	142 ± 3,8
HPCMAS-LF + TEC	53 ± 0,6	85 ± 1,4	121 ± 2,4
HPMCAS-LF + DBS	48 ± 6,7	85 ± 3,5	116 ± 3,0
HPMCAS-MF	54 ± 2,7	116 ± 0,4	149 ± 1,6
HPMCAS-MF + TEC	45 ± 5,9	84 ± 0,4	123 ± 1,0
HPMCAS-MF + DBS	-	81 ± 2,9	115 ± 1,0
HPMCAS-HF	39 ± 3,8	112 ± 3,7	143 ± 2,7
HPMCAS-HF + TEC	48 ± 5,3	83 ± 1,8	120 ± 0,7
HPMCAS-HF + DBS	48 ± 6,1	82 ± 0,5	114 ± 1,0
CAP	53 ± 17,1	135 ± 1,8	168 ± 2,1
CAP + TEC	51 ± 3,6	107 ± 2,4	154 ± 2,0
CAP + DBS	50 ± 4,1	112 ± 11,5	166 ± 1,6

Der weichmachende Effekt von TEC und DBS ist bei den HPMCAS-Typen ähnlich stark ausgeprägt: Beide Weichmacher erniedrigen die gefundenen Temperaturen des 2. und 3. Übergangs um jeweils 20 - 30°C auf 80 – 85°C (2. Übergang) bzw. 115 - 125°C (3. Übergang).

Für CAP (Tab. 15) liegt der erste Übergang bei 53°C, gefolgt vom zweiten und dritten Wert von 135 bzw. 168°C. Damit zeigt CAP unter den Cellulosederivaten die höchsten Übergangstemperaturen. Auch Filme aus CAP werden durch Zusatz von TEC und DBS weichgemacht, was in einer Temperaturerniedrigung insbesondere des 2. Übergangs zum Ausdruck kommt.

2.1.3. TMA-Messungen von Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der TMA-Messungen der Filme aus Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer und PVAP zusammengestellt. Im Vergleich zu den sauren Polymethacrylaten und Cellulosederivaten zeigen beide Polymere relativ niedrige Erweichungstemperaturen, die durch die beiden Weichmacher nochmals um jeweils $\sim 10^{\circ}\text{C}$ abgesenkt werden. Trotzdem liegen lediglich die Werte für den ersten Übergang des Copolymers aus Vinylacetat und Crotonsäure im physiologischen Temperaturbereich.

Tab. 16: TMA-Messungen der Filme aus Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer (VAC:CRA) und PVAP, Weichmacher-Anteil jeweils 10% bezogen auf das Polymer, TEC = Triethylcitrat, DBS = Dibutylsebacat; angegeben sind die mittels Tangenten bestimmten Übergangstemperaturen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3-5$)

Polymer	1. Übergang [°C]	2. Übergang [°C]	3. Übergang [°C]
Vinylacetat:Crotonsäure	$38 \pm 1,3$	$55 \pm 0,7$	$59 \pm 0,7$
VAC:CRA + TEC	$33 \pm 10,4$	$42 \pm 7,9$	$(43 \pm 1,1)^*$
VAC:CRA + DBS	$30 \pm 1,6$	$49 \pm 2,5$	$52 \pm 2,3$
PVAP	-	$53 \pm 2,7$	$92 \pm 3,5$
PVAP + TEC	-	$43 \pm 1,4$	$80 \pm 1,3$
PVAP + DBS	-	$41 \pm 3,3$	$81 \pm 1,1$

*: sehr schwach ausgeprägte Stufe im Thermogramm

2.2. DSC-Messungen

Bei der Dynamischen Differenz-Kalorimetrie (differential scanning calorimetry, DSC) wird die Differenz der Energiezufuhr zu der zu untersuchenden Substanz und zu einem Referenzmaterial als Funktion der Temperatur gemessen. Bei der hier durchgeführten Wärmestrom-Differenz-Kalorimetrie wird der zwischen Probe und Referenz fließende Wärmestrom, der sich ändert, sobald in der Probe infolge einer Reaktion Wärme verbraucht oder aufgenommen wird, in Abhängigkeit von der Temperatur aufgezeichnet [42]. Im Unterschied dazu misst die Leistungs-Kompensations-DSC die Wärmeraten, die notwendig sind, um Probe und Referenz jeweils auf derselben Temperatur zu halten.

Im DSC-Thermogramm erkennt man den Glasübergang als endotherme Stufe. Die Proben werden nach Konditionierung (1. Aufheizen) mit einer Aufheizrate von $10^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ (2. Aufheizen) erhitzt. Die Glasübergangtemperatur ergibt sich als als Mittelpunkt (Midpoint) der Stufe oder als Schnittpunkt von Basislinie und Wendetangente (T_g -onset). In dieser Arbeit werden wegen der besseren Analogie zur Auswertung der TMA-Kurven die Mittelpunkte der Stufen herangezogen. In der Regel liegt die Onset-Temperatur einige Grad Celsius unterhalb der Midpoint-Temperatur. Für die Vergleiche der DSC-Kurven untereinander bzw. mit den TMA-Ergebnissen ergeben sich daraus jedoch keine gravierenden Unterschiede. Die DSC-Kurven sind weniger einfach zu interpretieren als die TMA-Kurven, da in den meisten Fällen eine leicht ansteigende Basislinie vorliegt, die das Auffinden von Kurvenstufen erschwert. In den meisten Fällen lassen sich aus den DSC-Thermogrammen eine, gelegentlich zwei Stufen ermitteln. Diese entsprechen jeweils einer Änderung der Wärmekapazität der Probe, die wiederum Rückschlüsse auf eine temperaturabhängige Zustandsänderung zulässt.

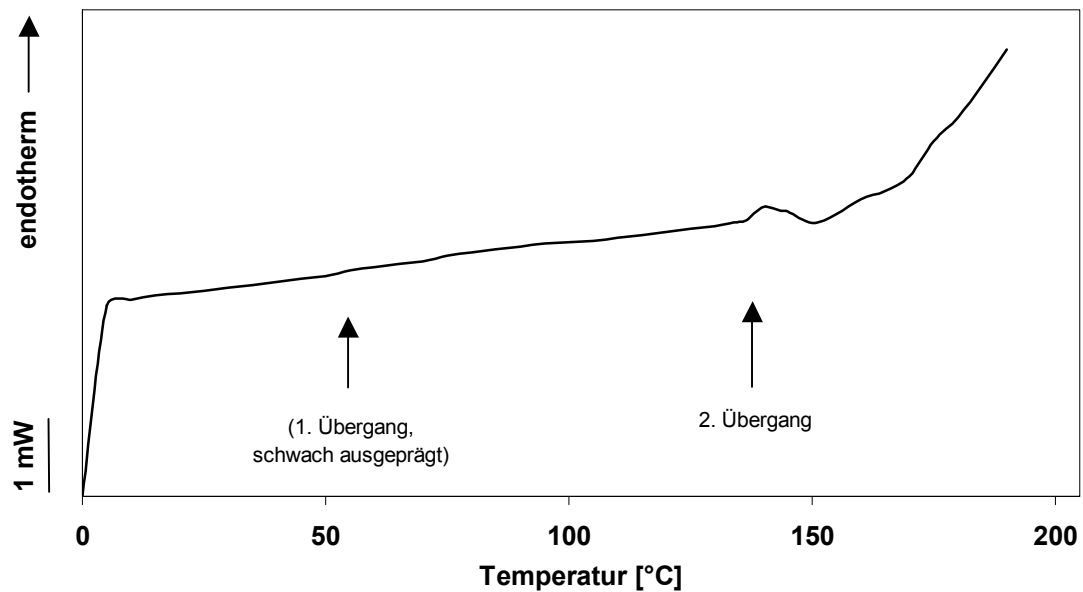


Abb. 17: Typisches DSC-Thermogramm der sauren Polymethacrylate (Eudragit® S100-Pulver)

2.2.1. DSC-Messungen mit Polymerpulver und isoliertem Film im Vergleich

Für die DSC-Untersuchungen werden die Polymere in Pulverform verwendet. Um jedoch eine Vorstellung davon zu bekommen, inwieweit die Ergebnisse der DSC-Untersuchung davon abhängen, ob die Probe in Form des Polymerpulvers oder als Polymerfilm eingesetzt wird, werden Messungen mit Polymerfilmen durchgeführt. Stellvertretend für die sauren Polymethacrylate wird Eudragit® L100-55, für die sauren Cellulosederivate HPMCAS-MF ausgewählt und jeweils als isolierter, auf die Größe des Probengefäßes zurechtgeschnittener Film vermessen.

Tab. 17: DSC-Messungen saurer Polymere: Pulver und isolierter Film im Vergleich; angegeben sind die Midpoint-Temperaturen der beobachteten Stufen im Thermogramm ($\bar{X} \pm s$, n = 3-5)

Polymer	Polymerpulver	Isolierter Film
Eudragit® L100-55	120 ± 0,9 °C	121 ± 2,8 °C
HPMCAS-MF	118 ± 2,9 °C	121 ± 1,5 °C

Wie aus Tabelle 17 hervorgeht, sind die Ergebnisse für Polymerpulver und isolierten Film bei beiden Polymeren praktisch identisch. Dies deutet darauf hin, dass die mit Polymerpulver erhaltenen Werte (Kap. 2.2.2.) durchaus mit den TMA-Messungen an isolierten Filmen verglichen werden und auch auf spätere Versuche mit freien Filmen bzw. überzogenen Minitabletten übertragen werden können.

2.2.2. DSC-Messungen mit Polymerpulver

Die mit der DSC ermittelten Glasübergangstemperaturen entsprechen dem 2. und / oder 3. Wert der TMA-Messungen (Kap. 2.1.). Der deutlich niedrigere erste Wert, der bei der TMA auftritt, lässt sich in den DSC-Thermogrammen nicht wiederfinden. Diese Beobachtung machen Okhamafe et al. [93] auch für TMA- und DSC-Thermogramme anderer Polymere. Beim Vergleich von Übergangstemperaturen aus TMA- und DSC-Messungen findet Möckel [83] für eine ganze Reihe von unterschiedlichen Polymeren überwiegend wesentlich höhere Werte mit der TMA-Methode. Bechtold [9] stellt beim Vergleich von DSC- und TMA-Resultaten für HPMCAS-MF fest, dass die Ergebnisse der TMA-Messungen ungefähr 6°C über denen der DSC-Untersuchungen liegen. Eine solch generelle Tendenz findet sich für die hier vorgestellten Messreihen nicht.

Tab. 18: DSC-Messungen saurer Polymere (Pulver), angegeben sind die Midpoint-Temperaturen der beobachteten Stufen im Thermogramm ($\bar{x} \pm s$, $n = 3-5$)

Polymer	1. Übergang [°C]	2. Übergang [°C]
Eudragit® L100-55		120 ± 0,9
Eudragit® L100		105 ± 2,4
Eudragit® S100	(65 ± 3,2)*	134 ± 7,4
HPMCAS-LF	119 ± 0,4	-
HPMCAS-MF	118 ± 2,9	-
HPMCAS-HF	119 ± 0,4	-
CAP	134 ± 5,7	169 ± 0,4
Vinylacetat: Crotonsäure	60 ± 0,4	-
PVAP	113 ± 0,4	153 ± 3,8

*: sehr schwach ausgeprägte Stufe im Thermogramm

Es ergibt sich vielmehr ein recht unterschiedliches Bild (Tab. 18). So liefert die DSC-Untersuchung für Eudragit® S100 zwei Werte, wobei der untere Wert 20°C unter dem 2. Wert aus der TMA-Messung liegt, der obere jedoch mit einer Abweichung von -5°C recht gut mit dem 3. TMA-Wert übereinstimmt. Die beiden anderen Eudragit®-Typen zeigen nur eine auswertbare Stufe im DSC-Thermogramm, wobei der Wert für Eudragit® L100 12°C niedriger liegt als der 2. TMA-Wert, während Eudragit® L100-55 mit 120°C eher ein mit dem 3. TMA-Wert von 133°C vergleichbares Ergebnis liefert. Auch die HPMCAS-Typen zeigen nur einen Übergang in der DSC. Dieser ist jeweils mit der 2. TMA-Stufe vergleichbar, wobei die DSC-Werte, anders als bei den sauren Polymethacrylaten und als von Bechtold [9] für HPMCAS-MF beschrieben, in allen drei Fällen oberhalb der TMA-Ergebnisse liegen. Bei HPMCAS-LF beträgt die Abweichung +15°C, beim MF- und HF-Typ +2°C bzw. +7°C. Im Fall von CAP ergibt die DSC zwei Werte, die beide gut mit den TMA-Ergebnissen übereinstimmen. Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer liefert in der DSC mit einer Stufe bei 60°C ein Ergebnis, das 1°C oberhalb des 3. TMA-Werts (59°C)

liegt, der allerdings in diesem Fall recht dicht auf den 2. TMA-Wert (55°C) folgt. Schlecht in Einklang zu bringen sind die DSC- und TMA-Messungen für PVAP.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die DSC-Untersuchungen außer für Eudragit® L100-55 und PVAP eher den 2. TMA-Wert als Glasübergangstemperatur bestätigen. Dabei liegen die DSC-Resultate für die sauren Polymethacrylate unterhalb der TMA-Werte, während sie für die HPMCAS-Typen höhere Werte annehmen. Weiter ist festzuhalten, dass die DSC-Thermogramme einen weniger klaren Verlauf zeigen als die TMA-Kurven, so dass die Auswertung der DSC-Thermogramme im Vergleich zu den TMA-Kurven deutlich problematischer ist.

Zur thermischen Charakterisierung der meisten in die Arbeit einbezogenen sauren Polymere finden sich in der Literatur Vergleichswerte aus DSC-Untersuchungen. Allerdings sind die Ergebnisse thermischer Messungen generell sehr stark methodenabhängig: Parameter wie Probenherstellung, thermische Vorbehandlung des Films und die eigentlichen Messeinstellungen haben großen Einfluss auf das Ergebnis. Häufig weichen einzelne Methodenparameter ab bzw. gehen nicht explizit aus der Veröffentlichung hervor. Der Vergleich der absoluten Werte ist dann problematisch, eine Bestätigung von relativen Trends ist jedoch möglich.

Sehr robust gegenüber Variation der Methodenparameter scheint Celluloseacetatphthalat zu sein: In der Literatur finden sich Angaben über eine Übergangstemperatur von 170 – 174°C [104, 106, 108], die sehr gut mit den im Rahmen dieser Arbeit erhaltenen Werten von 169°C (DSC) bzw. 168°C (TMA) übereinstimmen. Für die niedrigere Übergangstemperatur bei 134 – 135°C finden sich nur bei manchen Autoren Vergleichswerte (142 – 145°C) [101, 107]. Von den HPMCAS-Typen ist bisher nur der Typ -MF näher untersucht worden: Bechtold [9] gibt einen DSC-Übergang bei 127°C, also ebenfalls klar oberhalb von 100°C, an.

Bei den sauren Polymethacrylaten ist die Methodenabhängigkeit sehr stark ausgeprägt. So zeigen Filme der wässrigen Dispersion des Polymers Eudragit® L100 einen thermischen Übergang bei 29°C, während dieser bei aus organischer Lösung hergestellten Filmen bei 75°C liegt [82]. Eine mögliche Erklärung für die niedrige Übergangstemperatur der aus wässriger Dispersion hergestellten Filme ist die weichmachende Wirkung von Restwasser [35] in diesen Filmen. Ähnlich dramatisch wirkt sich die Luftfeuchtigkeit auf DSC-Messungen an Eudragit® L100-55 aus. Paulsson et al. [96] finden für trocken gelagerte Filme einen Übergang bei 129°C (120°C in Tab. 18), der bei 95% relativer Luftfeuchte bis auf 30°C abfällt. Bezüglich Luftfeuchtigkeit ist also während Lagerung und Messung der Filme genauestens auf definierte Bedingungen zu achten. Leider gibt es keine Untersuchung, die alle drei Eudragit®-Typen mit einbezieht und einen Vergleich der Werte untereinander ermöglichen würde. Lediglich Fetscher [31] hat für Eudragit® L30D-55 (die wässrige Dispersion des Eudragit® L100) einen dem in dieser Arbeit ermittelten Wert (120°C) ähnlichen Übergang bei 115°C gefunden und zusätzlich das Polymer 4110 D (heute als Eudragit® FS 30D im Handel) untersucht. Dieses weist aufgrund eines geringen Methylierungsgrads am Grundgerüst sowie der Veresterung mit Methyl- statt Ethylgruppen eine noch höhere Kettenbeweglichkeit als Eudragit L30D-55 auf und zeigt einen Übergang bei nur 42°C.

2.2.3. DSC-Messungen vorgequollener Filme

Da in der Mehrzahl der folgenden Untersuchungen die isolierten Filme während der Messung in Kontakt mit Puffermedium stehen, soll anhand von Eudragit® L100-55 untersucht werden, inwieweit sich die thermischen Übergänge nach Befeuchten des Films verändern. Hierzu wird der Film vor der Messung 30 min in den entsprechenden Medien gelagert, anschließend abgetupft und dann vermessen. Wie bei allen anderen DSC-Messungen wird das 2. Aufheizen ausgewertet, da die beim ersten Aufheizen resultierende DSC-Kurve von einem

breiten Peak des verdunstenden Wassers dominiert wird, der eine eventuelle DSC-Antwort des vorgequollenen Films überdeckt.

Tab. 19: DSC-Messungen vorgequollener Filme von Eudragit® L100-55, angegeben sind die Midpoint-Temperaturen der beobachteten Stufen im Thermogramm ($\bar{X} \pm s$, n = 3-5)

Eudragit® L100-55	Übergang [°C]
<u>Vorbehandlung:</u>	
keine (trockener Film)	120 ± 0,9
Aqua dem.	125 ± 1,0
0,1 N-HCl	121 ± 10,3
Phosphatpuffer pH 5,2	119 ± 11,8

Anhand der Werte (Tab. 19) lässt sich keine auffällige Verschiebung der Übergangstemperatur durch Vorbehandlung in wässrigen Medien erkennen. Demnach bleiben nach Verdunsten des Wassers aus den Filmen (1. Aufheizen) keine irreversiblen Veränderungen der Filmstruktur zurück. Auffällig sind die hohen Streuungen der Messungen nach Vorbehandlung mit Salzsäure und Puffer. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Veränderung des Films stattfindet, die aber nach halbstündiger Inkubation noch nicht reproduzierbar abgeschlossen ist.

3. Makro- und mikroskopische Charakterisierung isolierter Filme

3.1. Makro- und mikroskopische Betrachtung

Die isolierten Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien sind transparent-farblos. Bei Zusatz von Weichmacher, insbesondere Dibutylsebacat (DBS), werden einige der Polymerfilme weiß-marmoriert. Die Filmunterseite, die auf der Teflonplatte aufgelegt hat, ist meist etwas rauer als die Filmoberseite. Trotz einer gewissen Sprödigkeit (Eudragit® L100 und S100) sind die Filme bei einer Filmdicke von $50 \pm 15 \mu\text{m}$ gut handhabbar. Unter dem Lichtmikroskop sind im polarisierten Licht außer an den Schnittkanten keine Anzeichen von Kristallinität zu erkennen.

3.2. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen isolierter Filme

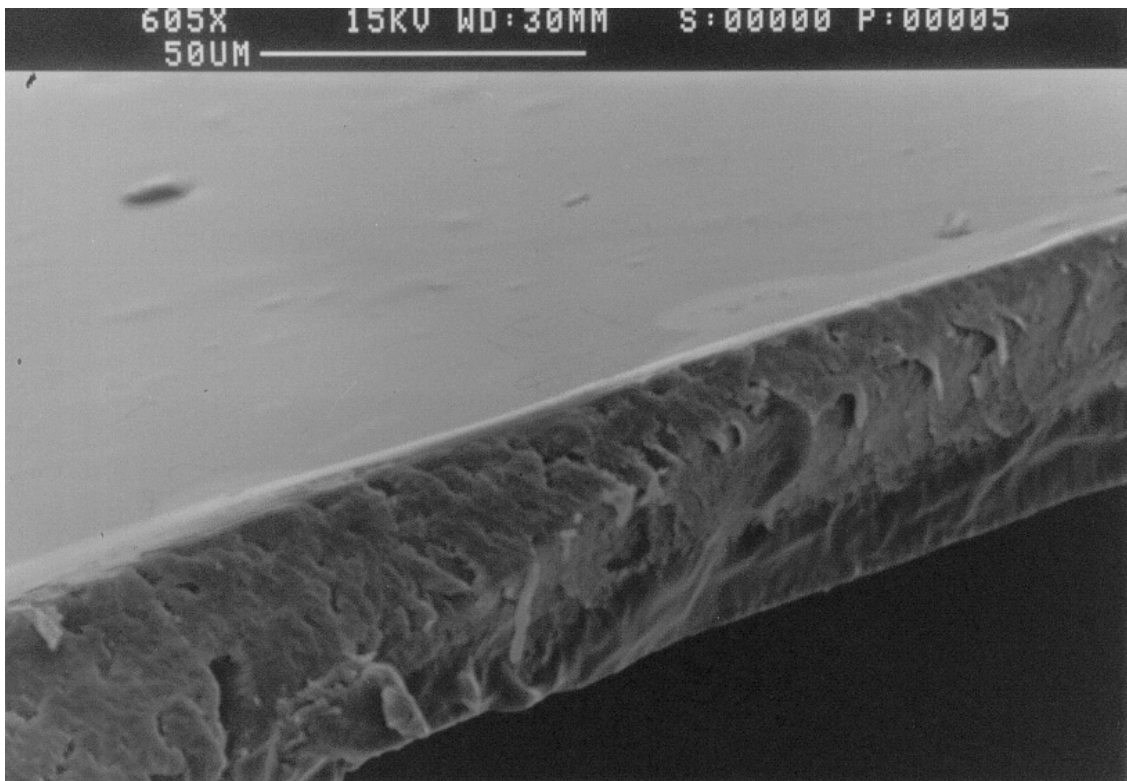


Abb. 18: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines gegossenen Films von HPMCAS-LF, Blick auf die Schnittkante und die Filmoberseite

Die Homogenität der Filme bestätigt sich in rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen. Auch weichmacherhaltige Filme zeigen hier keine Auffälligkeiten (s. Abb. 18).

3.3. Makroskopisches Auflösen isolierter Filme in Abhängigkeit vom pH-Wert am Beispiel von Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer

Um das Auflöseverhalten der gegossenen Filme abschätzen zu können, werden exemplarisch ein bis zwei Filmstücke ($2 - 4 \text{ cm}^2$, Dicke $\sim 50 \text{ }\mu\text{m}$) des Copolymers Vinylacetat: Crotonsäure in Petrischalen mit jeweils 5 ml 0,1 N-HCl bzw. Phosphatpuffern steigender pH-Werte versetzt. In 0,1 N-HCl und bei pH 2,3 verbleibt der Film auch nach Inkubation über Nacht unverändert. In sechs verschiedenen Puffern von pH 6 bis pH 6,8 erfährt der Film gleichartige Veränderungen in unterschiedlichem Ausmaß und mit stark unterschiedlicher Geschwindigkeit:

Zunächst wechselt der transparent-farblose Film seine Farbe zu undurchsichtig-weiß. Die Einlagerung von Wasser in das Polymernetzwerk verändert die optischen Eigenschaften des Films. Bei pH 6 verbleibt der Film bis zu 12 h in diesem Stadium. Im nächsten Schritt wandelt sich das undurchsichtige Weiß zu einem durchscheinenden, opaken Weiß um. Dieser Zustand wird bei pH 6,23 über Nacht erreicht, bei pH 6,27 und 6,35 dagegen schon nach 2 h. Zeitgleich werden weiße Film-"Wölkchen" sichtbar, die in das umgebende Medium diffundieren. Der Film wird zunehmend dünner, bis nach 5 h nur noch ein hauchdünnes, flusiges, teilweise durchscheinend-weißes, teilweise transparent-klares Netz vorhanden ist. Zur überwiegenden bzw. vollständigen Auflösung dieses Netzwerks durch Abdiffundieren von Polymer-"Fäden" kommt es innerhalb von 5 h bei Verwendung der Puffer pH 6,45 und 6,8. Eine weitere Erhöhung des pH-Werts beschleunigt diesen Auflösევorgang, der in 0,1 N-NaOH nach nur 15 min abgeschlossen ist.

Der pH-Wert der eingesetzten Puffer wird umso mehr herabgesetzt, je weiter der Auflösenvorgang im Beobachtungszeitraum voranschreitet. Dies erklärt auch, warum der Film sich in der hier beschriebenen Untersuchung bis pH 6,35 innerhalb von 5 h nur teilweise löst, obwohl der über das Löslichkeits-/pH-Profil ermittelte Auflöse-pH-Wert für Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer bei pH 6,1 liegt (vgl. II.2.1.1.). Der pH-Wert des Puffermediums wird in diesen Fällen durch das sich anlösende und dabei dissoziierende Polymer jeweils auf einen pH-Wert nahe dem Auflöse-pH herabgesenkt. Zu beachten ist weiterhin, dass der Auflösenvorgang neben der pH-Abhängigkeit auch eine starke Abhängigkeit von der Filmdicke zeigt. Dickere Filmabschnitte halten der Auflösung wesentlich länger stand.

4. pH-abhängige Quellung isolierter Filme

4.1. Quellungsuntersuchung mittels Thermomechanischer Analyse (TMA)

Mittels der Thermomechanischen Analyse (TMA) wird versucht, das pH-abhängige Quellungsverhalten isolierter Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien zu untersuchen [55]. Ein Messfühler liegt auf dem auf einer Inconellscheibe ausgegossenen Film (Dicke $\sim 50 \mu\text{m}$) auf. Nach Zusatz entsprechender Puffermedien wird die Aufwärtsbewegung des Fühlers bei Quellung des Films aufgenommen. Dabei ergibt sich kein einheitliches Bild: In einigen Fällen kann praktisch keine Bewegung des Messfühlers registriert werden, in anderen Fällen kommt es mit Zugabe des Puffers zu einem plötzlichen Anheben des Fühlers auf ein höheres Niveau. Letzteres kann darauf zurückzuführen sein, dass manche Filme sich bei Kontakt mit dem wässrigen Puffermedium von der Inconellscheibe lösen und hochwölben. Auch Benetzungsprobleme sind denkbar. Schließlich wird bei etlichen Messungen eine langsame Abwärtsbewegung des Fühlers beobachtet. Diese ließe auf ein Eindringen des Messkörpers durch den sich lösenden Film schließen. Da ihr Auftreten aber nicht auf Messungen bei pH-Werten oberhalb des Auflöse-pH-Werts beschränkt ist, trifft diese Annahme nicht zu.

Insgesamt erscheint die Quellungsuntersuchung mittels TMA wenig geeignet für Filme aus magensaftresistenten Überzugsmaterialien. Die Ergebnisse lassen jedoch vermuten, dass eine ausgeprägte Quellung im Sinn einer Volumenzunahme durch Aufnahme von Puffermedium für die untersuchten sauren Polymerfilme auszuschließen ist.

4.2. Gravimetrische Quellungsuntersuchung

4.2.1. Durchführung

Eine weitere Möglichkeit, die pH-abhängige Quellung isolierter Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien zu untersuchen, stellt die gravimetrische Bestimmung der Gewichtszunahme nach Lagerung in den entsprechenden Puffermedien dar. Um eine ausreichende mechanische Stabilität der freien Filme zu gewährleisten, werden diese für die Untersuchung auf Objektträgern ausgegossen, an denen sie nach Trocknung gut haften (Filmdicke $\sim 50 \mu\text{m}$). Die Gewichtszunahme wird unter Berücksichtigung des während der Lagerung über 8 h gelösten Polymeranteils in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert betrachtet. Als Puffermedium werden für den sauren Bereich 0,1 N-Salzsäure sowie die Phosphatpuffer pH 4 und 5 eingesetzt. Diese beiden Puffer werden gewählt, weil die Untersuchung damit für die meisten Polymere nahe an den Auflösungs-pH-Wert heranreicht, ohne dass Auflösung in erheblichem Umfang während der Untersuchung zu befürchten ist.

4.2.2. Auswertung

Generell lässt sich für die untersuchten sauren Polymere keine ausgeprägte Quellung feststellen. Die Gewichtszunahme erreicht innerhalb von 30 bis 60 min einen konstanten Endwert (vgl. [100]). Bei der Beurteilung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass auch ein nicht quellender Film aus HD-Polyethylen in der Untersuchung einen Endwert von etwa 10% Gewichtszunahme zeigt (vgl. D) III.3.2.2., Tab. 48). Dieses Artefakt ist darauf zurückzuführen, dass eine dünne Schicht Puffermedium zwischen Film und Objektträger kriecht, die beim Abtupfen nicht erfasst wird.

Makroskopisch zeigen die Filme keine Quellung im Sinne eines schwammartigen Aufweitens durch Wassereinlagerung. Einzig sichtbare

Veränderung der Filme bei Kontakt mit den wässrigen Medien ist eine Weißfärbung, die bei den sauren Polymethacrylaten, PVAP und HPMCAS-LF auftritt. Die Filme aus den beiden anderen HPMCAS-Typen, CAP und Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer verbleiben während der Messung transparent-farblos.

Auffällig ist, dass unter den gewählten Versuchsbedingungen (pH 1 - 5) nur für ein Polymer (PVAP) eine deutliche pH-Abhängigkeit der Quellung feststellbar ist. Alle anderen sauren Polymere zeigen in Salzsäure und den Phosphatpuffern pH 4 und 5 keine Unterschiede bei der Beobachtung der zeitabhängigen Gewichtszunahme.

4.2.2.1. Quellung der sauren Polymethacrylate

Von den sauren Polymethacrylaten zeigen Eudragit® L100 und S100 eine nur schwache Quellung, während sie bei Eudragit® L100-55 mit einer Gewichtszunahme von >30% deutlicher ausgeprägt ist (Tab. 20). Die Werte bei den verschiedenen pH-Werten deuten zunächst nicht auf eine pH-abhängige Quellung der Eudragit®-Typen hin. Da allerdings die pK_s -Werte der Eudragite zwischen pH 6,6 und 6,9 liegen, sind diese Polymere bei pH 5 nur zu ungefähr 1% dissoziiert, was für eine ausgeprägte Quellung möglicherweise zu gering ist. Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, dass insbesondere Eudragit® L100 und S100 auch für die Auflösung einen höheren Grad an Salzbildung erfordern (Auflöse-pH-Werte von pH 5,7 bzw. 6,8). Eudragit® L100-55 dagegen löst sich ab pH 5,3 bei einem Dissoziationsgrad von nur 2,3% (vgl. Kap. II.2.2., Tab. 8). Bei pH 5 beträgt der Dissoziationsgrad theoretisch 1,2%. Dieser Unterschied ist so gering, dass sich praktisch keine Differenzierung des Quellverhaltens erkennen lässt.

Tab. 20: Quellungsverhalten der sauren Polymethacrylate: Gewichtszunahme in % nach Erreichen des Endwerts ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$; Blindwert mit nicht quellender HD-PE-Folie: ~10%)

Polymer	Gewichtszunahme in %			pK _s -Wert (Kap. I)	Auflöse- pH (Kap. II)
	0,1 N-HCl	pH 4	pH 5		
Eudragit® L100-55	34 ± 4,8	33 ± 2,0	32 ± 1,7	6,92	5,3
Eudragit® L100	23 ± 2,3	22 ± 1,8	22 ± 3,2	6,61	5,7
Eudragit® S100	17 ± 1,3	18 ± 0,8	15 ± 3,1	6,75	6,8

Wie oben schon erwähnt, tritt bei Kontakt der Filme mit dem Puffermedium eine Weißfärbung auf. Das Eintreten der Weißfärbung lässt eine pH-Abhängigkeit erkennen: In Salzsäure bildet sie sich innerhalb der ersten Stunde, bei pH 4 und 5 innerhalb von 15 Minuten aus. Die Polymernetzwerke sind offenbar in der Lage, eine geringe Menge Wasser spontan einzulagern, wobei ein höherer Dissoziationsgrad die Wassereinlagerung beschleunigt. Das Wasser übt einen weichmachenden Effekt aus, denn im befeuchteten Zustand sind die Filme weniger spröde. Die Weißfärbung bleibt während der anschließenden Trocknung über Blaugel bestehen. Das Polymernetzwerk ist nicht in der Lage, sich nach Verdunsten des Wassers wieder in seinen Ausgangszustand umzulagern.

Bei der makroskopischen Untersuchung der nach der Quellungsuntersuchung über Blaugel getrockneten Eudragit® L100-55-Filme ist eine pH-Abhängigkeit der Sprödigkeit zu erkennen. Diese entspricht bei den in Salzsäure gequollenen Filmen (Abb. 19a) dem trockenen Ausgangszustand der Polymerfilme, während sie bei den in Pufferlösungen von pH 4 bzw. 5 gequollenen Filmen stark zunimmt. Sichtbar wird dies an der spontanen Rissbildung (Abb. 19b) dieser Filme während der Lagerung über Blaugel.



Abb. 19a: In 0,1 N-HCl gequollener Eudragit® L100-55-Film (2 h, 37°C) nach Trocknung über Blaugel, Größe des Filmstücks: ~5x2 cm²



Abb. 19b: In Phosphatpuffer pH 5 gequollener Eudragit® L100-55-Film (2 h, 37°C) nach Trocknung über Blaugel, Größe des Filmstücks: ~5x2 cm²

Die partielle Salzbildung der sauren Gruppen während der Quellungsuntersuchung bei diesen pH-Werten schwächt den Zusammenhalt des Polymernetzwerks. Im stark angefeuchteten Zustand während und direkt nach der Quellung kompensiert der weichmachende Effekt des eingelagerten und anhaftenden Wassers diese Schwächung. Während der Trocknung über

Blaugel wird dem Film Wasser entzogen, was dann zu Spannungen und schließlich Rissbildung führt.

4.2.2.2. Quellung der sauren Cellulosederivate

Obwohl die sauren Cellulosederivate bei pH 5 kurz unter- bzw. oberhalb (HPMCAS-LF) ihres Auflöse-pH-Werts und ungefähr zur Hälfte dissoziiert vorliegen, zeigen sie eine sehr geringe Wasseraufnahmefähigkeit (Tab. 21), wenn man ca. 10% Gewichtszunahme als methodenbedingtes Artefakt berücksichtigt (vgl. Kap. D) III.3.2.2., Tab. 48). Wegen der insgesamt sehr geringen Quellung ist eine pH-Abhängigkeit nicht nachweisbar.

Tab. 21: Quellungsverhalten der sauren Cellulosederivate: Gewichtszunahme in % nach Erreichen des Endwerts ($\bar{X} \pm s$, n = 3; Blindwert mit nicht quellender HD-PE-Folie: ~10%)

Polymer	Gewichtszunahme in %			pK _s -Wert (Kap. I)	Auflöse- pH (Kap. II)
	0,1 N-HCl	pH 4	pH 5		
HPMCAS-LF	15 ± 4,2	12 ± 1,6	16 ± 2,3	5,13	4,9
HPMCAS-MF	10 ± 3,1	12 ± 5,3	11 ± 0,9	4,91	5,2
HPMCAS-HF	17 ± 2,3	12 ± 7,8	16 ± 2,1	4,86	5,7
CAP	12 ± 3,4	11 ± 1,1	9 ± 4,2	4,63	5,2

Einzig Filme aus HPMCAS-LF werden während der Messung fleckig-weiß; die anderen Celluloseesterfilme bleiben transparent-farblos. Da die Weißfärbung von HPMCAS-LF auch in Salzsäure auftritt, bei den beiden anderen HPMCAS-Typen mit höherem Auflöse-pH sowie bei CAP jedoch bei pH 5 selbst nach 8 h überhaupt nicht, scheint bei den untersuchten sauren Cellulosederivaten nicht Salzbildung Voraussetzung für die Weißfärbung zu sein; und es lässt sich keine pH-Abhängigkeit erkennen. Daher dürfte eher ein struktureller Unterschied für

die unterschiedliche Fähigkeit, Wasser unter Veränderung der optischen Eigenschaften einzulagern, verantwortlich zu sein.

4.2.2.3. Quellung von Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat

Die Ergebnisse der Quellung des Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymers unterscheiden sich von den Messwerten, die für das nicht quellende HD-Polyethylen erhalten werden (Tab. 22 und Kap. D) II.3.2.2., Tab. 48), nicht signifikant. Unter den gewählten Versuchsbedingungen wird lediglich eine sehr geringe Quellung festgestellt. Aufgrund der niedrigen Quellungstendenz kann keine pH-Abhängigkeit detektiert werden.

Die Filme verbleiben während der Messung transparent-farblos und haften fest auf dem Objektträger. Bis einschließlich pH 5 (Dissoziationsgrad 18%) wird keine Wechselwirkung des Films mit dem umgebenden Medium beobachtet. Zieht man die Ergebnisse aus Kap. 3.3. hinzu, wo ab einem pH-Wert von 6 (Dissoziationsgrad 68%) eine Weißfärbung isolierter Vinylacetat:Crotonsäure-Filmstücke beobachtet wird, so kann für dieses Polymer ein bestimmter Grad an Salzbildung als Voraussetzung nicht nur für die Auflösung, sondern auch für die Einlagerung von Wasser angenommen werden.

Tab. 22: Quellungsverhalten von Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer und Polyvinylacetatphthalat: Gewichtszunahme in % nach Erreichen des Endwerts ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$; Blindwert mit nicht quellender HD-PE-Folie: ~10%)

Polymer	Gewichtszunahme in %			pK _s -Wert (Kap. I)	Auflöse- pH (Kap. II)
	0,1 N-HCl	pH 4	pH 5		
Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer	8 ± 0,5	9 ± 0,9	8 ± 0,3	5,67	6,1
PVAP	29 ± 0,8	37 ± 0,6	43 ± 2,3	5,55	4,9

Polyvinylacetatphthalat (PVAP) ist das einzige der untersuchten Polymere, dessen isolierte Filme die eigentlich für alle Filme erwartete klare pH-Abhängigkeit der Quellung zeigen (Tab. 22). Mit steigendem pH-Wert erhöht sich die Gewichtszunahme durch Wasseraufnahme bis auf 49%. Auffällig ist, dass auch in Salzsäure schon eine deutliche Quellung (29%) auftritt. Ebenso wird die gleichmäßige Weißfärbung in allen drei Medien beobachtet. Ähnlich wie bei Eudragit® L100-55 (vgl. 4.2.2.1., Abb. 19b) führt anschließendes Trocknen über Blaugel zur Rissbildung.

4.2.3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellungsuntersuchung

Die Untersuchung der Quellung saurer Polymere mittels TMA hat sich apparativ als ungeeignet erwiesen, da in den meisten Fällen Volumenausdehnung während der Quellung nicht detektierbar ist. Dagegen ermöglicht die gravimetrische Analyse Aussagen zum Quellungsverhalten dieser Materialien.

Das untenstehende Diagramm (Abb. 20) fasst die unterschiedlichen Beobachtungen bei der Untersuchung des Quellungsverhaltens im Überblick zusammen. Demnach ist als Vorstufe deutlicher Quellung (30 - 43%) immer eine Weißfärbung der Filme zu beobachten. Zunächst eingelagerte geringe Mengen Wasser verursachen eine Änderung der optischen Eigenschaften, bevor gravimetrisch erfassbare Mengen an Quellungswasser aufgenommen werden.

Auffällig ist, dass etliche der sauren Polymere eine generell sehr geringe Quellung zeigen. Die Detektion einer pH-Abhängigkeit ist in diesen Fällen erschwert.

Die beschriebenen Vorgänge sind nicht einheitlich mit Auflöse-pH-Wert oder Dissoziationsgrad in Verbindung zu bringen; im untersuchten Bereich von pH 1 bis 5 ist eine pH-Abhängigkeit außer für PVAP nicht feststellbar. Anzunehmen

ist, dass alle Polymere während ihrer Auflösung die beschriebenen Stadien der zur Weißfärbung führenden geringen Wassereinlagerung und nachfolgenden Quellung durchlaufen. Ob dies schon im sauren Milieu geschieht oder erst kurz vor oder mit Erreichen des Auflöse-pH-Werts, scheint von einem für die Quellung jeweils notwendigen Dissoziationsgrad vorgegeben zu werden. Dessen Wert wird wiederum von Faktoren bestimmt wie z.B. der molekularen Beweglichkeit des Polymers und dem freien Volumen zwischen den Polymerketten. So reagiert jeweils der Vertreter mit dem niedrigsten Auflöse-pH-Wert aus der Reihe der sauren Polymethacrylate und der HPMCAS-Typen am deutlichsten: Die höhere Beweglichkeit der Eudragit® L100-55-Ketten ist bekannt (Kap. B) 2.1.); bei HPMCAS-LF ist denkbar, dass der höhere Anteil an sperrigen Bernsteinsäure-Substituenten (vgl. Kap. II.2.2., Tab. 9) die Einlagerung von Wasser erleichtert.

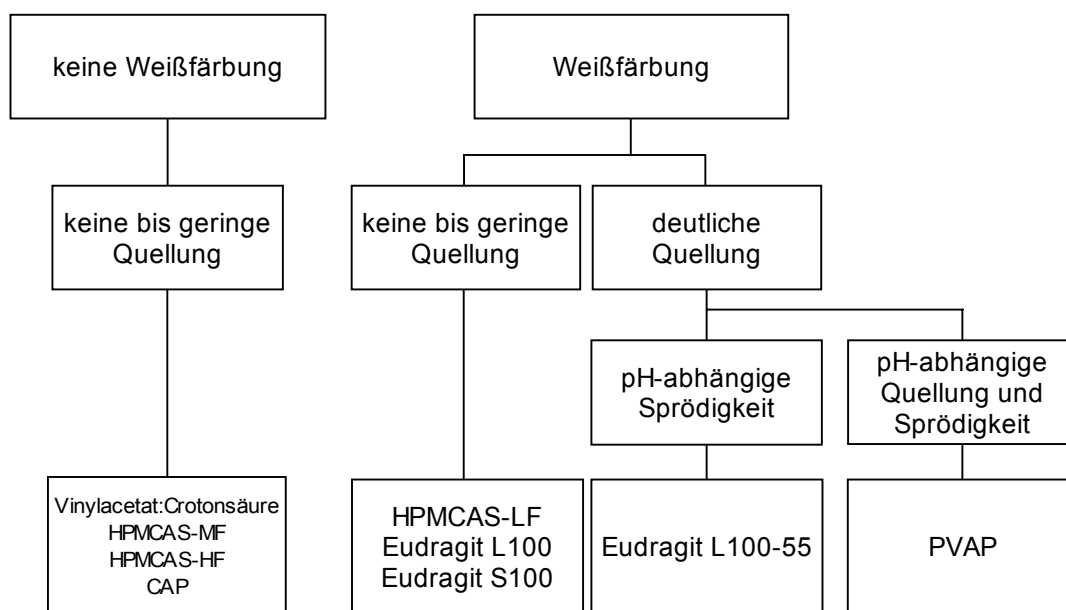


Abb. 20: Übersicht über die Beobachtungen bei der Untersuchung des Quellungsverhaltens (pH 1 bis 5)

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Polymere bei 37°C im glasartigen Zustand (vgl. Kap. 2.1.1. - 2.1.3.) und damit auf molekularer Ebene überwiegend starr vorliegen, was die Quellung erschwert. Allerdings ist anzunehmen, dass der Kontakt mit dem wässrigen

Quellungsmedium und die nachfolgende Wasseraufnahme die Glasübergangstemperatur herabsetzt und in den Bereich des ersten schwachen Knickpunkts der TMA-Kurven um 30 - 50°C (vgl. Kap. 2.1.1. - 2.1.3.) verschiebt. Einen Hinweis hierauf geben die Spannungs-/Dehnungskurven von in Puffermedium inkubierten Filmen, die eine deutlich erhöhte Dehnbarkeit und damit Verschiebbarkeit der Polymerketten gegeneinander im Vergleich zu den über Blaugel gelagerten Filmen zeigen (Kap. 5.3.).

5. Zugeigenschaften isolierter Filme

5.1. Theoretische Grundlagen

Die chemische und stereochemische Struktur eines Polymers bestimmt die Anordnung der Ketten im festen Zustand. Die Stärke der Anziehungskräfte zwischen den Ketten und ihre Beweglichkeit gegeneinander machen Festigkeit und Flexibilität des Polymerfilms aus. In Zugversuchen wird die Reaktion des Films auf eine von außen angelegte Kraft in Längsrichtung betrachtet. Dabei verhält sich die Probe anfänglich elastisch nach dem Hooke'schen Gesetz (Gl. 17), angreifende Kraft und resultierende Längendehnung sind proportional zueinander:

$$\frac{F}{A} = \sigma = E \cdot \frac{\Delta L}{L_0} = E \cdot \varepsilon \quad \text{Gl. 17}$$

mit:

F	: angewandte Kraft [N]
A	: Fläche [mm ²]
σ	: Zugspannung [N·mm ⁻²]
E	: Elastizitätsmodul (Youngscher Modul) [N·mm ⁻²]
ΔL	: Längenänderung [mm]
L_0	: ursprüngliche Länge [mm]
ε	: relative Dehnung (in %)

Am Streckpunkt (Elastizitätsgrenze) wird die Fließgrenze überschritten und der Polymerfilm bei weiterer Kraftaufwendung plastisch verformt. Die Längendehnung ist dann ohne nennenswerte Kraftsteigerung oder sogar mit verminderter Kraft möglich, es kommt zum sogenannten Kriechen oder Kaltfließen des Materials, das schließlich mit Erreichen der maximalen

Verformung reißt. Die relative Dehnung an diesem Punkt wird als Reiß- bzw. Bruchdehnung (in %) und die entsprechende Zugspannung als Reiß- bzw. Bruchfestigkeit [$\text{N}\cdot\text{mm}^{-2}$] bezeichnet. Die Probe lässt sich so hinsichtlich Zähigkeit und Härte charakterisieren. Dabei werden die Angaben auf die ursprünglichen Werte von Länge und Querschnitt der Filme bezogen, so dass sogenannte nominelle Werte resultieren.

5.2. Durchführung

Exemplarisch werden an isolierten Filmen des sauren Cellulosederivats HPMCAS-HF Zugversuche durchgeführt. Dabei soll der Einfluss von verschiedenen pH-Werten im Bereich von pH 4 – 6 auf weichmacherfreie und weichmacherhaltige Filme untersucht werden. Nach Konditionierung über Blaugel bzw. halbstündiger Inkubation in Wasser oder den entsprechenden Phosphatpuffern wird der Film in die Zugvorrichtung des Texture Analysers eingespannt und unter genau definierten Bedingungen gezogen. Zielgröße ist die relative Dehnung ε des Films (in %) am Dehnungsmaximum. Danach beginnt der Film zu kriechen, oder es kommt zum Filmriss.

5.3. Spannungs-/Dehnungskurven für HPMCAS-HF

In Abbildung 21 sind einige typische Spannungs-/Dehnungskurven für Triethylcitrat (TEC) enthaltende Filme aus HPMCAS-HF dargestellt. Der über Blaugel gelagerte Film zeigt eine geringe Dehnbarkeit bei hoher Spannung und damit das typische Verhalten eines harten und spröden Materials. Er lässt sich praktisch nicht plastisch verformen und reißt im Maximum der elastischen Verformung.

Die in verschiedenen Phosphatpuffern vorbehandelten Filme erreichen wesentlich geringere Reißfestigkeiten und weisen eine deutlich erhöhte

Dehnbarkeit auf. Somit lassen sie sich als weiche und zähe Materialien charakterisieren. Dies stimmt mit den von Bodmeier et al. beschriebenen Beobachtungen für in NaCl-Lösung konditionierte Eudragit® L30D-Filme überein [16]. Wie dort angenommen, lässt sich die verbesserte Dehnfähigkeit auf den weichmachenden Effekt des aufgenommenen Wassers zurückführen. Die in Pufferlösungen pH 4, 5 und 6 vorbehandelten Filme zeigen nach der elastischen Dehnung einen abflachenden Verlauf der Kurven, was einer plastischen Verformung entspricht.

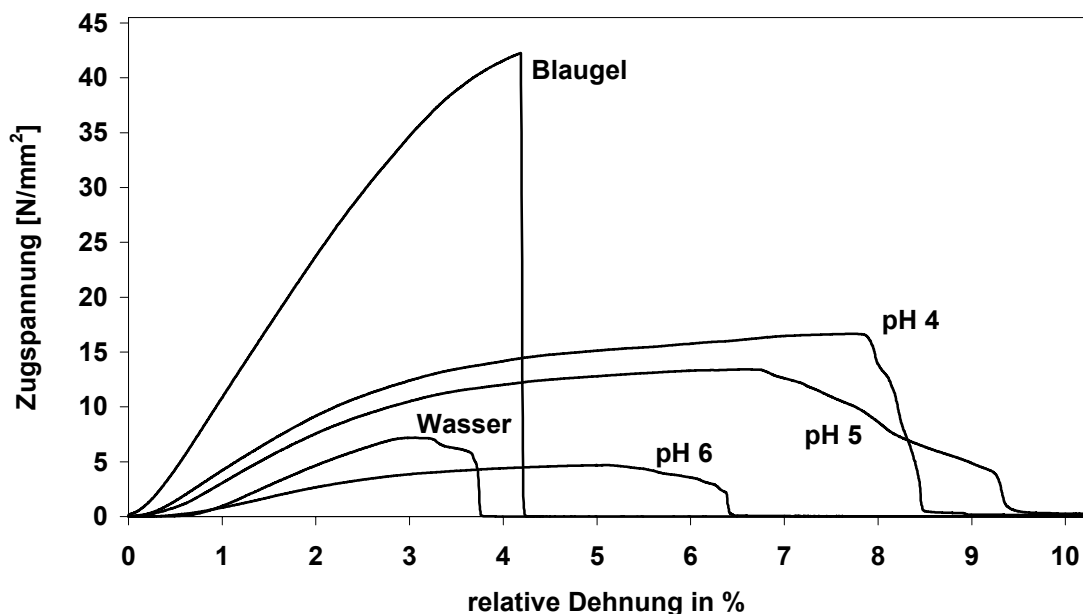


Abb. 21: Relative Dehnung ϵ und Zugspannung isolierter HPMCAS-HF-Filme mit 10% TEC nach Konditionierung über Blaugel oder 30 min. Inkubation in Wasser bzw. bei verschiedenen pH-Werten

Im annähernd horizontalen Kurvenverlauf kriechen die Filme, bevor sie schließlich reißen. Reißfestigkeit und -dehnung nehmen von pH 4 über pH 5 zu pH 6 ab, d.h. die vermehrte Salzbildung bei pH 5 und 6 macht den Film weicher und weniger zäh. Die deutlich geringere Reißdehnung bei pH 6 lässt sich mit dem Auflös-pH-Wert von 5,7 für HPMCAS-HF erklären: Es ist anzunehmen, dass das Polymernetzwerk während der Inkubation durch beginnende Auflösung an mechanischer Festigkeit verliert.

Von der Inkubation in Puffermedien muss die Vorbehandlung in destilliertem Wasser unterschieden werden: Der Film reißt nach überwiegend elastischer Verformung bei einer ähnlich geringen Zugspannung wie die bei pH 5 oder 6 inkubierten Filme, allerdings ohne ausgeprägte Kriechphase. Der nach Vorbehandlung in Phosphatpuffern beobachtete Kriecheffekt scheint also an das Vorhandensein von Salzen gebunden zu sein. Die Einlagerung von ionenfreiem Wasser setzt die Reißfestigkeit des Films herab, ohne dessen Zähigkeit zu erhöhen, wozu möglicherweise ionische Wechselwirkungen nötig sind.

Da die Filme häufig nicht sauber reißen, ergibt sich nicht immer ein senkrechter Abfall der Kurve auf die Abszisse nach Überschreiten der Maximaldehnung.

5.4. Zugeigenschaften isolierter HPMCAS-HF-Filme in Abhängigkeit von pH-Wert und Weichmacherzusatz

In Abb. 22 sind die Ergebnisse der Zugversuche in Abhängigkeit vom pH-Wert und Weichmacherzusatz zusammengefasst. Erwartungsgemäß erhöht ein Zusatz von Weichmacher die Dehnbarkeit der HPMCAS-HF-Filme. Die Beweglichkeit der Polymerketten in den weichgemachten Filmen ist erhöht, so dass sie der Zugspannung besser folgen können. Das hydrophile Triethylcitrat (TEC) scheint sich während der mit 30 min recht kurzen Inkubationsdauer noch nicht in nennenswerter Menge aus den Filmen herauszulösen, so dass sein Effekt gut zu beobachten ist: TEC erweist sich als der effektivere Weichmacher im Vergleich zu Dibutylsebacat (DBS). Die bessere Kompatibilität des auch von den Herstellern empfohlenen TEC deutet sich schon in der makroskopischen Betrachtung der Filme an (vgl. Kap. 2.1.).

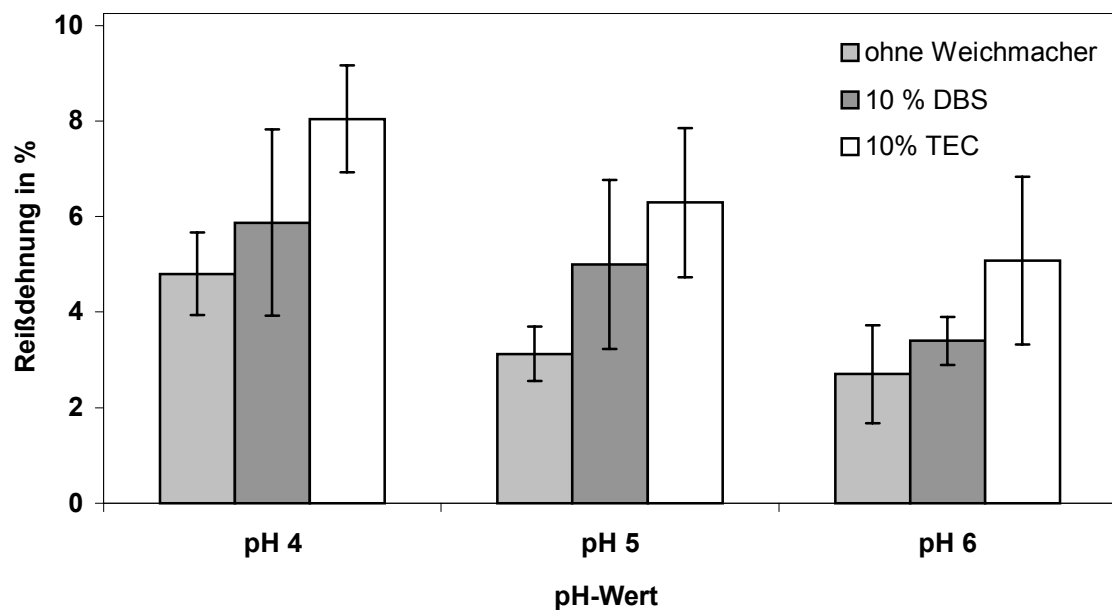


Abb. 22: Relative Dehnung ε isolierter HPMCAS-HF-Filme im Dehnungsmaximum nach Inkubation bei verschiedenen pH-Werten ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

Wie sich schon in den Kurven aus Abb. 21 abzeichnet, ist den in Abb. 22 aufgetragenen Daten zu entnehmen, dass die Filme aus HPMCAS-HF mit steigendem pH-Wert eine geringere Längenänderung erlauben, bevor sie reißen. Durch die zunehmende Salzbildung und damit anzunehmende Hydratation der ionischen Gruppen scheint der Zusammenhalt der Polymerketten im Film geschwächt zu werden. Dies stimmt mit der für Eudragit L100-55 und PVAP beobachteten Rissbildung bei der gravimetrischen Quellungsuntersuchung überein (Kap. 4.2.2.1. und 4.2.2.3.). Die jeweils als Salz vorliegenden, hydratisierten sauren Gruppen scheinen nicht mehr im ursprünglichen Ausmaß für Bindungen innerhalb des Polymernetzwerks zur Verfügung zu stehen. Offensichtlich verhalten sich die ionischen Funktionen aufgrund ihrer sterischen Sperrigkeit als Störstellen im engen Polymerwerk des Films und vermindern dessen mechanische Belastbarkeit. Durch die Salzbildung kommt es zu einer Umwandlung vom festen, wenig gequollenen Polymerfilm in ein weitmaschiges, weniger festes Gelgerüst.

Aufgrund der vielfältigen Einflussparameter wie Filmherstellung, Schneiden der Probestücke, Konditionierungs- und Testbedingungen sind die Werte für die

Reißdehnung aus verschiedenen Arbeiten nur begrenzt vergleichbar. Bechtold [9] führt Zugprüfungen an HPMCAS-MF-Filmen, hergestellt aus der wässrigen Dispersion und weichmacherhaltig, durch. Übereinstimmend mit den hier vorgestellten Ergebnissen charakterisiert sie die untersuchten Filme bei 50% relativer Feuchte als weich und zäh. Eine gute Übereinstimmung der Größenordnung von Reißdehnungen und -festigkeiten kann z.B. mit den Ergebnissen von Obara et al. [90, 91] festgestellt werden, der für TEC-haltige HPMCAS-MF-Filme aus wässrigen Dispersionen, die bei 50% rel. Feuchte gelagert und vermessen werden, je nach Herstellungsmethode relative Reißdehnungen ϵ von 1,3 - 6,6% angibt [90, 91]. Die entsprechenden Reißfestigkeiten von $\sim 4 - 16 \text{ N}\cdot\text{mm}^{-2}$ lassen sich gut mit den Reißfestigkeiten der in Puffern inkubierten Filme (vgl. Abb. 21) aus dieser Arbeit vergleichen.

IV. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch isolierte gegossene Filme

Zur Untersuchung des Auflösungs- und Freisetungsverhaltens aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen wird die Diffusion des Modellarzneistoffs Guaifenesin durch isolierte gegossene Filme in Abhängigkeit vom pH-Wert untersucht.

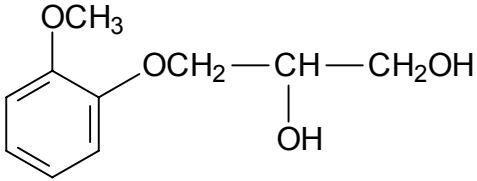
1. Modellarzneistoff Guaifenesin

Der Guaiacol-Ether Guaifenesin wird als Expektorans und Spasmolytikum, seltener auch als Sedativum eingesetzt [1]. Verglichen mit Hustensäften, die Codein oder Dextromethorphan enthalten, erweist sich die Medikation mit Guaifenesin-Saft als gleichwertig effektiv in der Erleichterung der Hustensymptomatik [20]. Das Auswurf-Volumen ist nach Einnahme erhöht, die Viskosität des Schleims herabgesetzt [3, 56]. Auch bei chronischer nasaler Kongestion, wie sie bei HIV-Patienten häufig auftritt, führt Guaifenesin zur Verflüssigung des Nasensekrets und damit zu einer Verbesserung des Empfindens [131]. Der Mechanismus der expektorierenden Wirkung ist unklar. Rubin kann in vitro keinen direkten Effekt auf Viskosität und Elastizität des Auswurfs feststellen [105]. Diskutiert wird die Wirkung über einen systemischen Effekt [105] oder reflektorisch über die Reizung der Magenschleimhaut (Ph.Eur.) [56]. Guaifenesin wird in der Anwendung zunehmend von der Generation moderner Mukolytika verdrängt (Ph.Eur.), obwohl seine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit gerade in der Selbstmedikation einen unbedenklichen Einsatz ermöglicht [56]. Erwähnt werden soll noch, dass der Arzneistoff in der Veterinärmedizin im Rahmen der Betäubungsmedikation eine Rolle spielt [69, 135].

In der vorliegenden Arbeit dient Guaifenesin als Modellarzneistoff. Da es keine protonierbaren Gruppen aufweist, können ionische Wechselwirkungen mit dem

sauren Polymer ausgeschlossen werden. Die gute Wasserlöslichkeit erlaubt eine unproblematische Handhabung. Aufgrund der aromatischen Struktur lässt sich Guaifenesin UV-photometrisch vermessen. Weder das UV-Spektrum noch die Löslichkeit ist pH-abhängig. Weitere Kenndaten zum Modellarzneistoff Guaifenesin sind Tab. 23 zu entnehmen.

Tab. 23: Substanzeigenschaften von Guaifenesin

Guaifenesin				
$C_{10}H_{15}O_4$				
3-(o-Methoxy-phenoxy)-1,2-propandiol				
				
Molekulargewicht	198,2			[1]
Schmelzbereich	78,5 – 79°C			[1]
Löslichkeit	23,4 g / 100ml (Phosphatpuffer pH 5,21, 37°C)	(weitere Löslich- keiten vgl. 1.1.)		*
Absorptionsmaxima	272,7 nm	$A_{1cm}^{1\%} = 116,5$		*
	222,4 nm	$A_{1cm}^{1\%} = 364,7$		*
Absorptionsminima	245,6 nm	$A_{1cm}^{1\%} = 13,1$		*
	211,9 nm	$A_{1cm}^{1\%} = 315,5$		*
*: eigene Untersuchungen		$A_{1cm}^{1\%}$: spezifischer Absorptionskoeffizient		

1.1. Temperaturabhängige Löslichkeit von Guaifenesin

Für Betrachtungen, auf die in späteren Kapiteln (V.3.3.) eingegangen werden wird, soll die Löslichkeit von Guaifenesin bei verschiedenen Temperaturen ermittelt werden. Die Bestimmungen nach der Bodensatzmethode werden in Phosphatpuffer pH 5,21 vorgenommen; die quantitative Analyse erfolgt UV-photometrisch. In Tab. 24 sind die Ergebnisse zusammengefasst:

Tab. 24: Löslichkeit von Guaifenesin in Phosphatpuffer pH 5,21 bei verschiedenen Temperaturen ($\bar{x} \pm s$, n=3). Für 55 – 75°C sind die Angaben aus Abb. 24 durch Extrapolation ermittelt.

Temperatur [°C]	Sättigungskonzentration von Guaifenesin	
	[g / 100ml]	[g / 0,01ml] (Tbl.-kern, vgl. V.3.3.)
25	3,57 ± 0,07	0,4
37	23,40 ± 0,5	2,1
45	79,61 ± 1,80	7
55	319 (extrapoliert)	30
65	1260 (extrapoliert)	110
75	4600 (extrapoliert)	415

Das Lösen von Guaifenesin in Phosphatpuffer pH 5,21 stellt demnach einen endothermen Vorgang dar, der durch das Zuführen von Wärme begünstigt wird. Die Lösungsenthalpie ist positiv, d.h., die beim Lösen zu überwindende Schmelz- und Verdampfungsenthalpie (zusammen der Gitterenergie entsprechend) sind größer als die freiwerdende Solvatationsenergie (vgl. Abb. 23).

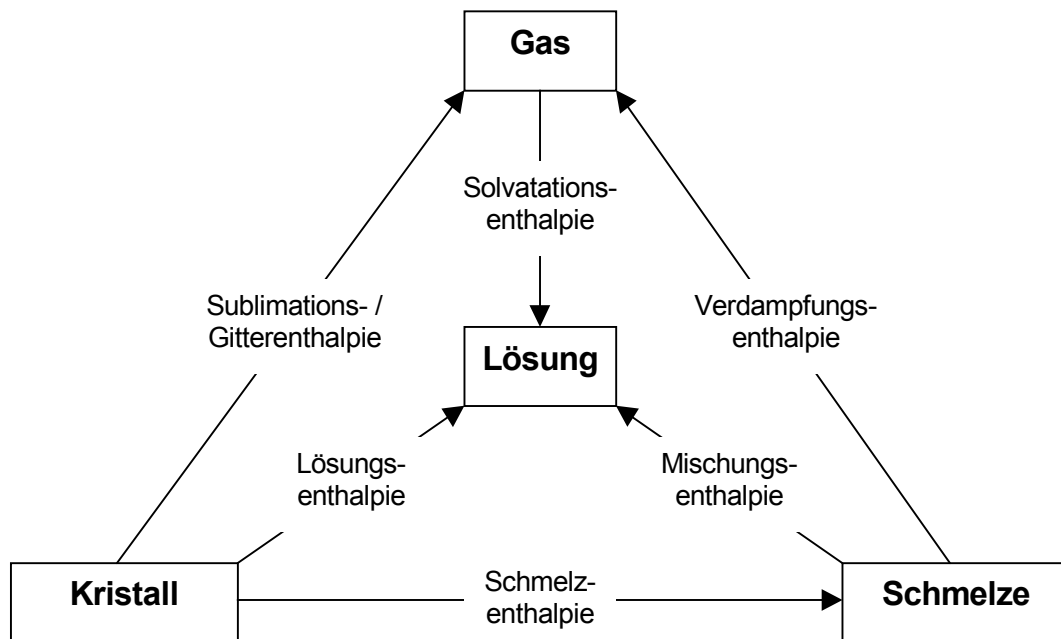


Abb. 23: Phasenübergänge und zugehörige Übergangsenthalpien nach [129]

In einer idealen Lösung treten keine besonderen Wechselwirkungen zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel auf, die Verdampfungs- und Solvatationsenthalpie heben sich gegenseitig auf, so dass die Mischungsenthalpie gleich Null ist. Die Lösungsenthalpie entspricht dann der Schmelzwärme. Ähnlich der Clausius-Clapeyronschen Gleichung gilt bei idealer Löslichkeit folgende thermodynamische Beziehung:

$$\log X_2^i = -\frac{\Delta H_f}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{1}{T} + \text{Konst.} \quad \text{Gl. 18}$$

mit

X_2^i : Stoffmengengehalt des gelösten Stoffs (Molenbruch)

ΔH_f : molare Schmelzenthalpie des Feststoffs

R : allgemeine Gaskonstante ($8,3143 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)

T : absolute Temperatur [K]

Die Auftragung $\log X_2^i$ gegen $1/T$ ergibt eine Gerade, aus deren Steigung für ideale Lösungen die molare Schmelzenthalpie ΔH_f ermittelt werden kann.

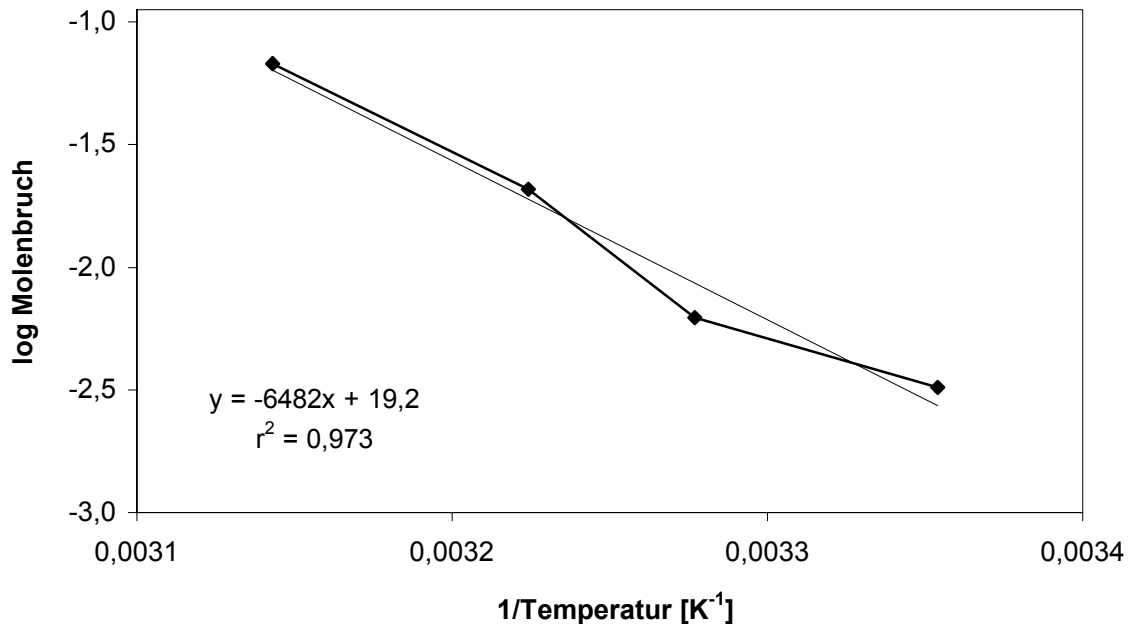


Abb. 24: Löslichkeit von Guaifenesin: Auftragung des Logarithmus des Stoffmengenanteils gegen die reziproke absolute Temperatur

Für Guaifenesin ergibt sich nach dieser Auftragung Abb. 24. Die Steigung der an die Messpunkte angepassten Regressionsgerade würde bei Anwendung von Gleichung 18 eine molare Schmelzenthalpie von $124 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ergeben. Der Vergleich mit der mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) aus dem Schmelzpeak für Guaifenesin ermittelten deutlich niedrigeren molaren Schmelzenthalpie von $41 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ legt die Vermutung nahe, dass in den ersten Wert ($124 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$) eine von Null verschiedene Mischungsenthalpie mit eingeht und somit keine ideale Lösung vorliegt. Die aufzubringende Verdampfungsenthalpie ist größer als die freiwerdende Solvatationsenergie. Geht man von der Schmelzenthalpie von $41 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (DSC) aus und addiert eine nach Fedors [29] für Guaifenesin aus Inkrementen berechnete Verdampfungsenthalpie von $\sim 102 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ hinzu, ergibt sich eine Solvatationsenthalpie von $\sim -19 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, um die nach Gl. 18 bestimmte Enthalpie von $124 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ zu erhalten, die die summarische Lösungsenthalpie wiedergibt (Abb. 23).

Die lineare Auftragung nach Gleichung 18 ermöglicht des weiteren eine Extrapolation auf die Sättigungskonzentrationen bei nicht untersuchten Temperaturen (vgl. Tab. 24).

1.2. Verteilungskoeffizient von Guaifenesin zwischen saurem Polymerfilm und wässriger Phase

Stellvertretend werden für je einen Vertreter der sauren Polymethacrylate und Cellulosederivate die Verteilungskoeffizienten des Modellarzneistoffs Guaifenesin zwischen weichmacherfreiem Film und wässriger Phase bei 37°C bestimmt (s. Tab. 25). Als wässrige Phase wird 0,1 N-HCl gewählt, um von einer vollständigen Protonierung des Polymers ausgehen zu können. Der Verteilungskoeffizient repräsentiert das Verhältnis der Konzentrationen von Guaifenesin im Film zu der in der wässrigen Phase. Erstaunlicherweise liegen die Verteilungskoeffizienten deutlich über 1. Das hydrophile Guaifenesin verteilt sich in die lipophilen Filmphasen, in das saure Polymethacrylat noch ausgeprägter als in HPMCAS. Ähnliche Verteilungskoeffizienten findet Sutter für die Verteilung von Guaifenesin zwischen der ebenfalls lipophilen Ethylcellulose und Wasser [120].

Tab. 25: Verteilungskoeffizient von Guaifenesin zwischen Eudragit® L100-55- bzw. HPMCAS-LF-Film und 0,1 N-HCl bei 37°C ($\bar{x} \pm s$, n= 3)

Polymer	Verteilungskoeffizient
Eudragit® L100-55	3,76 $\pm$ 0,339
HPMCAS-LF	1,88 $\pm$ 0,289

2. Durchführung der Diffusionsversuche

Für die Durchführung der Diffusionsversuche werden Sartorius®-Diffusionszellen [119] verwendet. In diese werden ~ 50 µm dicke Filme mit einer Diffusionsfläche von 40 cm² eingelegt, die während der 5-stündigen Versuchszeit auf der einen Seite von Donator-, auf der anderen Seite von Akzeptormedium umspült werden. Dabei handelt es sich um Phosphatpuffer jeweils gleichen pH-Werts, wobei im Donatormedium zusätzlich der Arzneistoff Guaifenesin gelöst ist. Die fortwährende Umwälzung der auf 37°C temperierten Medien gleicher Volumina erfolgt über eine Schlauchpumpe, und die Konzentration des Modellarzneistoffs wird im Akzeptormedium über ein UV-Spektralphotometer registriert.

2.1. Puffersysteme und Salzkonzentration

Die pH-Werte, die für die Diffusionsversuche ausgewählt werden, ergeben sich aus den aus vorherigen Untersuchungen bekannten Auflöse-pH-Werten und den dazugehörigen Dissoziationsgraden (vgl. Kap. II.2.2.). Die Diffusion soll zunächst bei pH-Werten untersucht werden, an denen das Polymer mit einem Dissoziationsgrad von 50 bzw. 75% des zum Auflösen notwendigen Dissoziationsgrads vorliegt, sowie am Auflöse-pH-Wert selbst (Tab. 26). Im Laufe der Untersuchung stellt sich jedoch heraus, dass für einen Großteil der Polymere der aus den Sättigungskonzentrationen ermittelte Auflöse-pH-Wert noch nicht zu einer nennenswerten Durchlässigkeit der Filme in den Diffusionsversuchen führt, so dass zusätzliche, höhere pH-Werte vermessen werden.

Im Folgenden werden der besseren Übersichtlichkeit halber die pH-Werte der verwendeten Puffersysteme auf 0,05 pH-Einheiten gerundet verwendet. Durchgeführt werden die Untersuchungen jedoch bei den exakten pH-Werten, die über die jeweils angegebenen Dissoziationsgrade zugänglich sind.

Tab. 26: pH-Werte für die Diffusionsversuche

Polymer	Auflöse-pH	Diss.-grad am Auflöse- pH in %	pH-Wert entsprechend	
			50%	75%
			des zum Auflösen notwendigen Diss. grads	
Eudragit® L100-55	5,3	2	4,92	5,10
Eudragit® L100	5,7	11	5,37	5,56
Eudragit® S100	6,8	53	6,31	6,57
HPMCAS-LF	4,9	37	4,49	4,71
HPMCAS-MF	5,2	66	4,60	4,90
HPMCAS-HF	5,7	87	4,75	5,13
Vinylacetat: Croton- säure-Copolymer	6,1	73	5,43	5,75

Alle Puffer setzen sich ausschließlich aus Natriumhydrogenphosphaten zusammen; die Feineinstellung des pH-Werts erfolgt mit verdünnter Phosphorsäure bzw. Natronlauge, um die Komplexität der Salzzusammensetzung möglichst gering zu halten. Generell wird eine der im Magen-/Darm-Trakt physiologischen Ionenstärke von ~0,1 (vgl. B) 1.1.2.) entsprechende Salzkonzentration eingesetzt.

2.2. Auswertung der Diffusionskurven

Die Zunahme von Guaifenesin im Akzeptor-Medium wird für die untersuchten Polymere bei den verschiedenen pH-Werten alle 90 sec UV-photometrisch registriert, über die Einzelwerte ($n = 3 - 5$) gemittelt und jeder 10. Messwert ausgedruckt. Neben weichmacherfreien Filmen werden auch weichmacherhaltige Filme untersucht.

Grundsätzlich erlaubt die gewählte Versuchsanordnung mit Polymerfilm als Barriere zwischen Donator- und Akzeptorkompartiment die Anwendung des Fick'schen Diffusionsgesetzes. Da die Konzentration im Donatormedium in einer Größenordnung liegt, die einen vollständigen Konzentrationsausgleich zwischen den beiden Kompartimenten während der Versuchsdauer ermöglicht, gilt das Fick'sche Gesetz in der auf die Bedingungen der Gleichgewichtseinstellung modifizierten Form nach Lippold [77, 81]:

$$-\frac{dc_{Don}}{dt} = \frac{D}{d} \cdot \frac{F}{V} \cdot (c_{Film / Don} - c_{Film / Akz}) \quad \text{Gl. 19a}$$

mit

$c_{Film / Don}$: Arzneistoffkonzentration im Film auf der Donatorseite

$c_{Film / Akz}$: Arzneistoffkonzentration im Film auf der Akzeptorseite

c_{Don} : Arzneistoffkonzentration im Donatormedium

D : Diffusionskoeffizient des Arzneistoffs im Film

d : Filmdicke

F : Fläche des Films

V : Volumen des betrachteten Mediums

Die Arzneistoffkonzentrationen im Film auf der Donator- bzw. Akzeptorseite können jeweils durch das Produkt aus Verteilungskoeffizient VK zwischen Film und Donator- bzw. Akzeptormedium ausgedrückt werden. Nach Ausklammern des für beide Puffermedien identischen VK ergibt sich:

$$-\frac{dc_{Don}}{dt} = \frac{D \cdot VK}{d} \cdot \frac{F}{V} \cdot (c_{Don} - c_{Akz}) \quad \text{Gl. 19b}$$

mit

: Arzneistoffkonzentration im Akzeptormedium

Vernachlässigt man die in der Anfangsphase noch sehr geringen Arzneistoffmengen im Akzeptormedium und die infolgedessen äußerst geringe Rückdiffusion vom Akzeptor- in das Donatormedium [77], vereinfacht sich Gl. 19b um die Konzentration im Akzeptormedium c_{Akz} und führt nach Integration auf folgende Geradengleichung:

$$\log c_{Don} = \log c_{Don}^0 - \frac{D \cdot VK}{d} \cdot \frac{F}{2,303 \cdot V} \cdot t, \quad \text{Gl. 19c}$$

mit

c_{Don}^0 : Anfangskonzentration des Arzneistoffs im Donatormedium

Als Sigma-Minus-Plot formuliert lässt sich der Vorgang vom Akzeptormedium aus betrachten:

$$\log(c_{Don}^0 - c_{Akz}) = \log c_{Don}^0 - \frac{D \cdot VK}{d} \cdot \frac{F}{2,303 \cdot V} \cdot t \quad \text{Gl. 19d}$$

Auftragen der logarithmierten Konzentrationen im Akzeptormedium nach Gl. 19d gegen die Zeit ergibt demnach für den Anfangsbereich eine Gerade mit negativer Steigung.

Die Anwendbarkeit dieser Gesetzmäßigkeit ist allerdings bei den hier vorgestellten Diffusionsversuchen nur bedingt gegeben. Dadurch, dass die Mehrzahl der Filme sich während der Messung auflöst, wandelt sich der Film in

diesen Fällen von einer Verteilungsmembran kontinuierlich um in eine Porenmembran, deren Porenanteil stetig zunimmt [74]. Dabei ist das Diffusionsmedium für das hydrophile Guaifenesin zunächst in begrenztem Umfang das Polymer selbst, dann immer mehr der in die sich bildenden Poren eingedrungene Phosphatpuffer [74], so dass der Diffusionskoeffizient während der Versuchsdauer entscheidende Veränderungen erfährt.

Einfache Kurvenparameter zur Beschreibung der Diffusionskurven wie die für 1, 5 und 30%igen Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium notwendigen Zeiten sind wenig geeignet, da einige Filme bei niedrigen pH-Werten während der Versuchsdauer von 5 h praktisch keine Durchlässigkeit zeigen, so dass diese Messungen mit solchen Kriterien nicht erfassbar sind. Weitere charakteristische Kenngrößen für die Auswertung der Kurven stellen die Angabe des nach 5 h Versuchszeit erreichten prozentualen Konzentrationsausgleichs sowie die Ermittlung von Kurvensteigung und lag-time bis zum Beginn des Kurvenanstiegs im Akzeptor dar. Die beiden letztgenannten Parameter ermöglichen den Vergleich mit im Folgenden noch vorzustellenden Freisetzungsuntersuchungen und deren Kennzahlen (vgl. Kap. V.6.2.), weshalb die Diffusionskurven hinsichtlich dieser Kurvenparameter ausgewertet werden.

Die **Steigung** wird aus dem annähernd linearen Bereich des Kurvenanstiegs nach Beendigung der Anlaufphase ermittelt, die **lag-time** ergibt sich durch Extrapolation dieses Kurvenasts auf die Abzisse. Für die oben bereits erwähnten, aufgrund sehr niedriger Arzneistoffdurchlässigkeit während der Versuchsdauer von 5 h extrem flach verlaufenden Kurven wird die Kurvensteigung vor Beendigung der Anlaufphase angegeben und gesondert ausgewiesen. Eine Bestimmung der lag-time ist in diesen Fällen nicht möglich.

Da im Fall der Diffusionsversuche der Arzneistoffübertritt vom Donator- in das Akzeptormedium hauptsächlich über die Auflösung des isolierten Films gesteuert wird, charakterisieren Steigung und lag-time hierbei die mit der

Filmauflösung verbundene Arzneistoffdiffusion. Die lag-time stellt also nicht ausschließlich die Zeit dar, die der Arzneistoff zur Diffusion durch den Polymerfilm benötigt, sondern in sie geht mit steigendem pH-Wert zunehmend ein, dass Löcher im Film entstehen, die den Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium ermöglichen, bis schließlich bei hohen pH-Werten der Auflösungsprozess des Films so schnell verläuft, dass die lag-time nur noch von der Filmauflösung bestimmt wird und als Auflöse-lag-time bezeichnet werden kann.

Die Betrachtung der pH-abhängigen Steigungen eröffnet eine weitere Möglichkeit, den Auflöse-pH-Wert (vgl. Kap. II.2.1.1.) zu bestimmen: Er wird als der pH-Wert, oberhalb dessen die Steigung der Diffusionskurven stark zunimmt, durch Extrapolation ermittelt. Die analoge Auftragung der lag-times gegen den pH-Wert ist im Fall der Diffusionsversuche weniger geeignet zur Extrapolation auf den Auflöse-pH-Wert, da etliche sehr flach verlaufende Kurven auftreten (Steigung nahe Null), aus denen sich keine lag-times bestimmen lassen.

2.3. Diffusion von Guaifenesin durch gelochte HD-Polyethylen-Folie

Um eine Vorstellung von der Empfindlichkeit des Sartorius[®]-Diffusionssystems auf einen teilweise aufgelösten Film zu bekommen, wird chemisch inerte, für Guaifenesin völlig undurchlässige, vor der Messung unterschiedlich stark gelochte HD-Polyethylen-Folie untersucht. Die Versuchsdurchführung erfolgt analog der Untersuchung der magensaftresistenten Filme, der pH-Wert ist in allen Fällen pH 5,50 (Abb. 25).

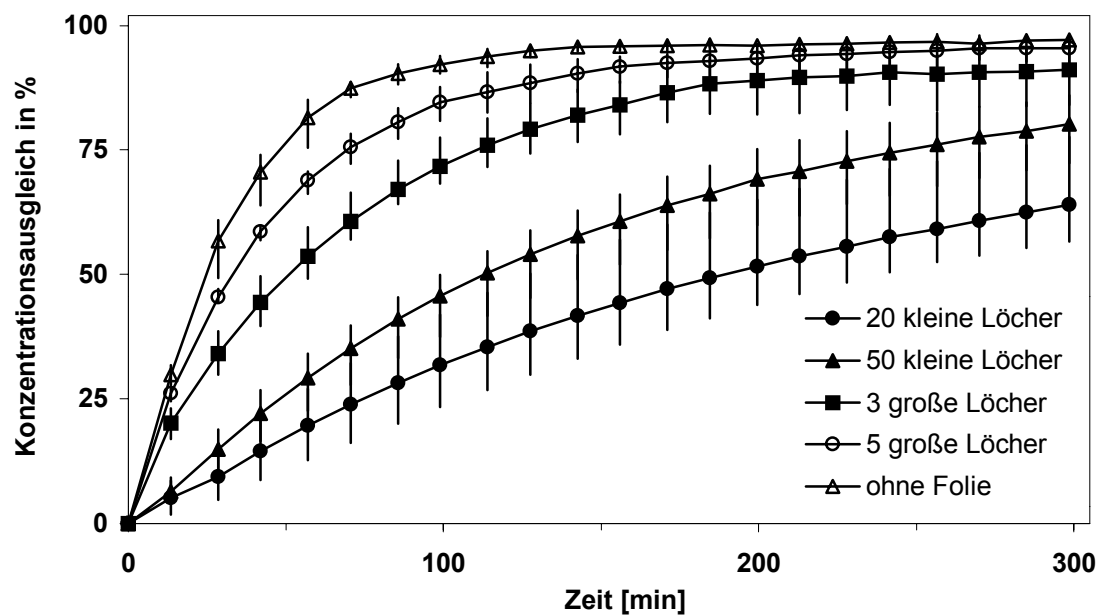


Abb. 25: Diffusion von Guaifenesin durch HD-Polyethylen-Folie mit Löchern ($\bar{x} \pm \text{Variationsbreite}$, $n=3$; kleines Loch: $\varnothing 1\text{mm}$, großes Loch: $\varnothing 6,5\text{ mm}$)

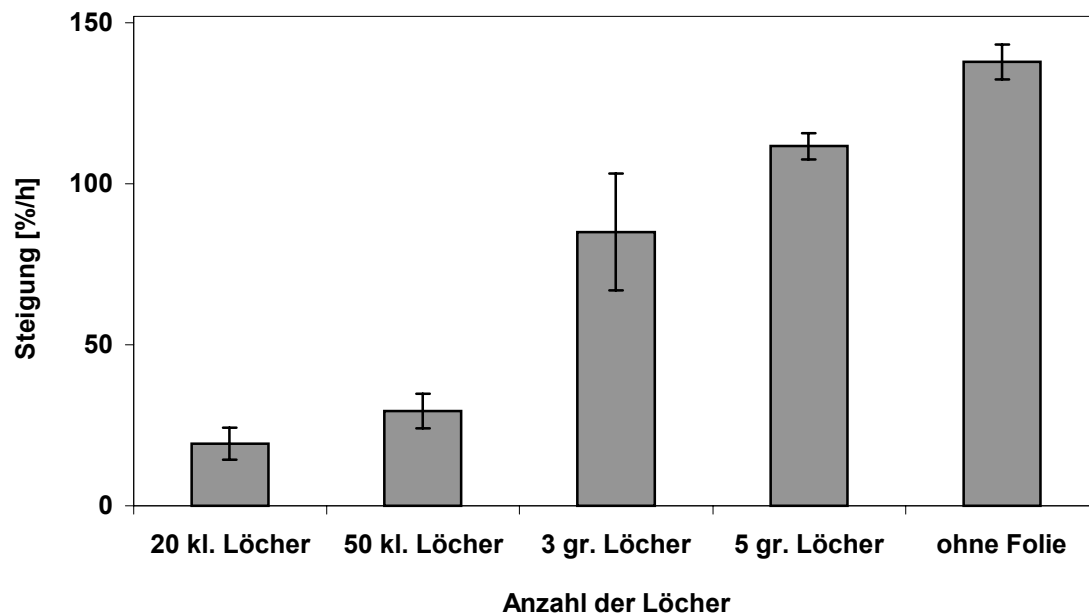


Abb. 26: Steigungen der Diffusionskurven von Guaifenesin durch HD-Polyethylen-Folie mit Löchern ($\bar{x} \pm s$, $n=3$; kleines Loch: $\varnothing 1\text{mm}$, großes Loch: $\varnothing 6,5\text{ mm}$)

Da die HD-PE-Folie in jedem Fall von Anfang an Löcher aufweist, beginnen die Kurven praktisch im Ursprung, d.h., es tritt keine lag-time auf, wie es bei den magensaftresistenten Filmen, die erst quellen und gelöst werden müssen, der Fall ist. Die Steigung der Diffusionskurven im Anfangsbereich nimmt mit der Anzahl und Größe der Löcher zu (Abb. 26). Der Steigungswert von $137 \text{ \%}\cdot\text{h}^{-1}$ bei Durchführung des Versuchs ohne Verwendung einer Folie stellt den Maximalwert für die sich im System ergebende Anfangsgeschwindigkeit dar.

Auffällig ist, dass das Sartorius[®]-Diffusionssystem auch bei völligem Fehlen einer Barriere (Abb. 25, Kurve "ohne Folie") ungefähr 2 Stunden benötigt, bis der Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium erreicht ist. Wegen des weitgehend parallelen Flusses von Donator- und Akzeptormedium entlang der entfallenen Diffusionsbarriere benötigt die Durchmischung der beiden Medien eine geraume Zeit. Erhöhung der Durchflussrate von 5 auf $10 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ resultiert in einer zwar kürzeren, aber immer noch deutlichen Durchmischungszeit von 50 min. Die höhere Durchflussrate kann jedoch für die Untersuchung der magensaftresistenten Filme nicht übernommen werden, da die mechanische Belastung dann zu hoch ist und zu vorzeitigem Reißen der Filme führt.

Es ist zu überlegen, ob die Kurve, die sich für die Einstellung des Konzentrationsausgleichs zwischen Donator- und Akzeptormedium ganz ohne Barriere ergibt, als Ausdruck für den Widerstand des apparativen Systems angesehen werden kann und als Basislinie für die weiteren Diffusionsversuche verwendet werden soll, um den alleinigen Diffusionswiderstand des jeweils als Barriere verwendeten Films anschaulich zu machen. Das Fortschreiten des Konzentrationsausgleichs als Messgröße stellt in dieser Betrachtungsweise den Massenfluss über die beiden in Reihe geschalteten Widerstände dar. Problematisch ist hierbei wiederum, dass die magensaftresistenten Filme im Laufe der Versuchsdauer durch den auftretenden Lösungsprozess kontinuierlichen Veränderungen unterworfen sind. Die Einstellung des Konzentrationsausgleichs wird in Abhängigkeit von der Zeit aufgenommen, und

die sich daraus ergebende Geschwindigkeit des Gesamtprozesses wird jeweils durch den langsamsten Schritt im System vorgegeben. Der apparative Widerstand spielt also im Anfangsstadium, in dem der magensaftresistente Film praktisch undurchlässig für Guaifenesin ist, noch keine Rolle. Bei den Filmen, die sich während der Messung teilweise oder ganz auflösen, ist ein fließender Übergang von der Geschwindigkeitskontrolle durch die Barriere Film zur Verlangsamung des Konzentrationsausgleich aufgrund des apparativen Widerstands anzunehmen. Die Diffusionskurven solcher Filme schließlich, die sich bald nach Beginn der Messung rasch vollständig auflösen, münden tatsächlich in den vom apparativen Widerstand vorgegebenen Kurvenverlauf ein. Eine einheitliche Korrektur über den Gesamtverlauf der Diffusionskurven um die Basiskurve "ohne Folie" ist daher nicht möglich.

3. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherfreie isolierte Filme

3.1. Allgemeine Ergebnisse zur pH-abhängigen Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherfreie isolierte Filme

Unterhalb des für die sauren Polymere experimentell bestimmten Auflöse-pH-Werts (vgl. Kap. II.) lösen sich die untersuchten magensaftresistenten Filme nicht, und die Diffusion von Guaifenesin durch die intakten Filme ist innerhalb der Versuchsdauer von 5 h vernachlässigbar gering. Erst mit Erreichen bzw. Überschreiten des Auflöse-pH-Werts setzt deutlich erkennbar Filmauflösung ein. Die Filme lösen sich nach vorangegangener Quellung (vgl. Kap. III.4.2.3.) partiell auf; teilweise werden Filmstücke vom Medium abgetragen. Parallel dazu diffundiert Guaifenesin zunächst nach einem Verteilungsmechanismus (Abschnitt 2.2.), dann zunehmend über die entstandenen Poren durch den sich auflösenden Film, bis Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium erreicht ist. Mit steigendem pH-Wert nimmt die Lösungsgeschwindigkeit des Polymerfilms zu (vgl. Kap. B) 5.2. und 5.6.), und

die Zeit bis zur vollständigen Filmauflösung verkürzt sich. Geschwindigkeit und Verlauf der Diffusion sind vom Auflösungsverhalten des Films abhängig. Dieses generelle Verhalten ist unabhängig davon, welchen Dissoziationsgrad das jeweilige Polymer am Auflöse-pH-Wert aufweist (vgl. Kap. II.).

Bei pH-Werten im Bereich des Auflöse-pH-Werts ist die Reproduzierbarkeit der Messungen häufig gering, da die Filmauflösung in diesem Bereich über einen relativ kurzen, aber schlecht vorhersagbaren Zeitraum erfolgt. Unregelmäßigkeiten in der Filmdicke machen sich hier besonders stark bemerkbar: An dünneren Stellen der Filme treten die ersten Löcher auf, während gleichmäßig dicke Filme noch intakt bleiben.

Beim Vergleich der aus den pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen (Kap. II.) bzw. den aus den Steigungen der Diffusionskurven ermittelten Auflöse-pH-Werten darf nicht übersehen werden, dass das sich lösende Polymerpulver (Kap. II.) ein grundsätzlich anderes System darstellt als die hier betrachtete Auflösung eines verfilmten Polymernetzwerks. Trotzdem ist die Übereinstimmung gut.

3.2. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch saure Polymethacrylat-Filme

Exemplarisch für die sauren Polymethacrylate zeigt Abb. 27 die pH-abhängigen Diffusionskurven für Eudragit® L100. In Tabelle 27 sind die Kurvenparameter für die drei sauren Polymethacrylate zusammengefasst.

Im abgebildeten Beispiel der pH-abhängigen Diffusion durch Eudragit® L100-Filme (Abb. 27) verläuft die Kurve bei pH 5,35 bis zum Abschluss des Versuchs sehr flach (Steigung nahe Null). Die Anlaufphase wird während der Messung nicht abgeschlossen, und der Film ist über die Versuchsdauer praktisch undurchlässig. Eine lag-time kann nicht bestimmt werden, da sie größer als 5 h ist. Mit steigendem pH-Wert sinkt die lag-time, und die Kurven werden steiler.

Auffällig ist die große Variationsbreite bei pH 5,75. Wie oben (vgl. 3.1.) bereits besprochen, tritt die rasche Filmauflösung je nach Beschaffenheit des Films (Unregelmäßigkeiten in der Filmdicke) zu unterschiedlichen Zeiten auf, was bei der hohen Steigung zu großer Variationsbreite führt. Bei pH 5,80 liegt der pH-Wert dann so deutlich über dem Auflöse-pH-Wert von 5,70, dass die Auflösung reproduzierbar vom Versuchsbeginn an einsetzt, die Diffusion sich aber trotzdem noch vom Verlauf ganz ohne Film unterscheidet (vgl. Abb. 25). Es ist davon auszugehen, dass ab pH 5,7 die aus der Kurve bestimmte lag-time zunehmend, bei pH 5,8 dann vollständig eine Auflöse-lag-time darstellt (vgl. Abschnitt 2.2.).

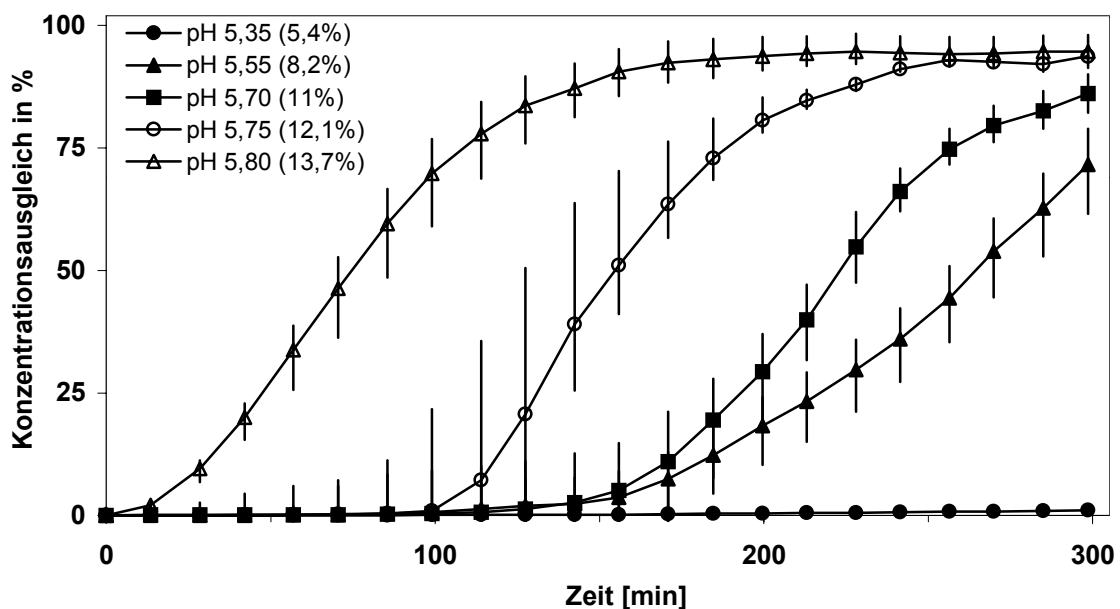


Abb. 27: pH-abhängige Diffusionskurven für Eudragit® L100, in Klammern Angabe des Dissoziationsgrads ($\bar{x} \pm$ Variationsbreite, $n = 3 - 5$)

Tab. 27: Diffusionsversuche: lag-time und Steigung der sauren Polymethacrylate ($\bar{X} \pm s$, n = 3 - 5). Grau unterlegt sind jeweils die Ergebnisse der Messung am Auflöse-pH-Wert nach II.2.1.1.

Polymer	pH-Wert	Dissoziations- grad in %	lag-time [h]	Steigung [%·h ⁻¹]
Eudragit® L100-55	0,1 N-HCl	< 0,1	/	(0,05 ± 0,001)
	4,90	1,0	/	(0,08 ± 0,01)
	5,10	1,5	/	(2,7 ± 0,88)
	5,20	1,9	1,9 ± 0,82	14,1 ± 1,14
	5,30	2,3	0,2 ± 0,18	24,6 ± 3,07
	5,40	3,0	0,4 ± 0,10	24,0 ± 1,78
	5,50	3,6	0,9 ± 0,14	46,8 ± 2,77
	5,65	5,0	0,2 ± 0,12	124,0 ± 26,96
Eudragit® L100	5,35	5,4	/	(0,4 ± 0,26)
	5,55	8,2	2,6 ± 0,01	23,1 ± 0,33
	5,70	11,0	2,7 ± 0,16	45,7 ± 0,50
	5,75	12,1	1,5 ± 0,66	63,0 ± 16,87
	5,80	13,7	0,3 ± 0,11	50,8 ± 4,13
Eudragit® S100	6,30	26,6	/	(0,05 ± 0,005)
	6,55	39,8	/	(0,04 ± 0,008)
	6,80	52,9	/	(0,1 ± 0,15)
	7,05	66,1	/	(0,1 ± 0,10)
	7,20	74,3	3,9 ± 0,09	54,0 ± 2,63
	7,35	79,6	2,3 ± 0,53	71,6 ± 19,16
	7,60	87,4	1,5 ± 0,22	108,2 ± 40,64
	7,85	92,8	0,72 ± 0,04	114,2 ± 28,82

/: nicht bestimmbar bzw. >5 h

(): vor Beendigung der Anlaufphase bestimmte Steigungswerte

Bei den Polymethacrylat-Filmen Eudragit® L100-55 und L100 wird bei den aus den pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen bestimmten Auflöse-pH-Werten (5,30 bzw. 5,70) nach 5 h ein ungefähr 50- bzw. 90%iger Konzentrationsausgleich erreicht. Durch weitere Erhöhung des pH-Werts lässt sich die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Arzneistoffdiffusion nochmals steigern. Die aus den Steigungen (vgl. Abb. 28) der Diffusionskurven bestimmten Auflöse-pH-Werte stimmen gut mit den aus pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen ermittelten Auflöse-pH-Werten (Kap. II.2.1.1., Tab. 8) überein.

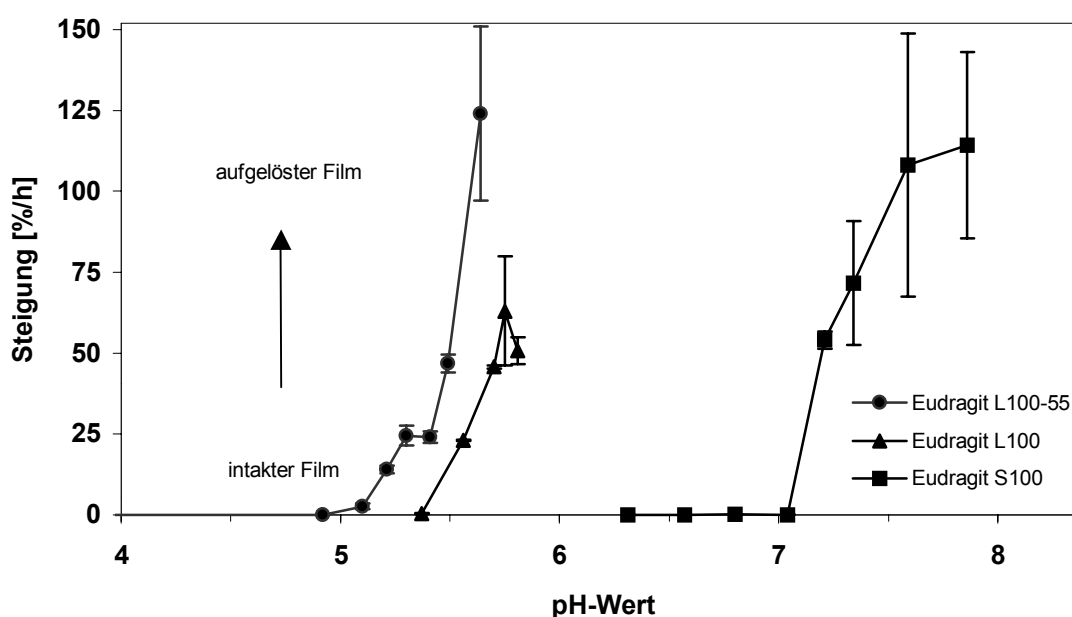


Abb. 28: Steigung der pH-abhängigen Diffusionskurven für die sauren Polymethacrylate ($\bar{X} \pm s$, $n = 3 - 5$)

Die Filme aus Eudragit® S100 sind bei pH-Werten bis zum Auflöse-pH-Wert 6,80 (53% Dissoziation) über 5 h undurchlässig, so dass keine lag-times bestimmt werden können (Tab. 27). Erst bei pH 7,20 ist innerhalb der Versuchszeit ein Durchtritt von Guaifenesin in das Akzeptormedium zu beobachten. Der Auflöse-pH-Wert, der aus den Steigungen der Diffusionskurven bestimmt wird, liegt daher mit 7,00 um 0,2 pH-Einheiten höher als der aus den pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen ermittelte Wert (Kap. II.2.1.1., Tab. 8). Es wurde schon darauf hingewiesen (Kap. 3.1.), dass derartige Abweichungen sich auch aus der Verwendung von zum einen

Polymerpulver (Kap. II.) und zum anderen isolierten Filmen (hier) ergeben können.

Tab.28: Auflöse-pH-Werte für die sauren Polymethacrylate

Polymer	Auflöse-pH-Wert	
	aus Diffusionsversuchen	aus Sättg.konz. (II.2.1.1.)
Eudragit [®] L100-55	5,3	5,3
Eudragit [®] L100	5,5	5,7
Eudragit [®] S100	7,0	6,8

Beim genaueren Vergleich der pH-abhängigen Steigungen der Diffusionskurven (vgl. Abb. 28) fällt auf, dass bei den Filmen aus Eudragit[®] S100 der Sprung von vernachlässigbar geringen, vor Ablauf der lag-time registrierten Steigungen praktisch undurchlässiger Filme zu den hohen Steigungswerten bei pH-Werten oberhalb des Auflöse-pH-Werts etwas deutlicher ausgeprägt ist als bei den beiden anderen Polymeren. In den hier vorgestellten Diffusionsversuchen zeigen sich Eudragit[®] S100-Filme als entweder intakt und praktisch undurchlässig oder als sich rasch auflösende Diffusionsbarriere.

Die Steigung der Diffusionskurven von Eudragit[®] L100-55 nimmt weniger abrupt zu. Dabei deuten Steigungen mittlerer Größenordnung darauf hin, dass Diffusion über den dünner werdenden Film überwiegt. Folgerichtig kann bei diesen Messungen nach 5 h ein dünner Film aus der Diffusionszelle entnommen werden. Selbst bei pH 5,65, was einem Dissoziationsgrad von 5% und damit dem 2,5-fachen der zur Auflösung notwendigen Dissoziation (2%) nach II.2.1.1. entspricht, ist nach der Messung noch ein hauchdünnes Häutchen entnehmbar. Dies ist bei keinem der anderen untersuchten Polymere der Fall. Die kurze lag-time und die hohe Steigung zeigen aber, dass der hauchdünne Eudragit[®] L100-55-Film kein großes Diffusionshindernis mehr darstellt. Ein Grund für das gute Filmbildevermögen von Eudragit[®] L100-55

unter Auflösungsbedingungen kann die strukturell bedingte innere Weichmachung (Kap. B) 2.1.) sein.

Aufgrund des bis zum Abschluss der Messung intakten Films können für Eudragit® L100-55 aus der lag-time nach Gleichung 21 (Kap. V.2.1.2.) Diffusionskoeffizienten für Guaifenesin im Polymerfilm berechnet werden. So ergeben sich für die Diffusion bei pH 5,2 – 5,65 Diffusionskoeffizienten in einer Größenordnung von etwa $10^{-9} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, z.B. für pH 5,3 ein Wert von $0,6 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (vgl. Kap. V.3.1.2., Tab. 34).

Eudragit® L100 zeigt bei der Betrachtung pH-abhängigen Steigungen der Diffusionskurven ein Verhalten, das zwischen dem der beiden anderen sauren Polymethacrylate angesiedelt ist. Diese Ergebnisse korrelieren mit den Befunden der Quellungsuntersuchungen (Kap. III.4.2.2.1., Tab. 20), bei denen sich eine abnehmende Quellungsneigung in der Reihenfolge Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100 zeigt. Das Quellvermögen deutet darauf hin, in welchem Ausmaß der Film in der Lage ist, Wasser einzulagern, und gibt damit einen Hinweis auf die Flexibilität der Polymerketten. Es kann vermutet werden, dass diese Kettenbeweglichkeit unter den in den Diffusionsversuchen geschaffenen Auflösebedingungen bestimmt, inwieweit der Film als intaktes Netzwerk erhalten bleibt.

3.3. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch Filme der sauren Cellulosederivate

Die Diffusion durch die Filme der verschiedenen Aqoat[®]-Typen beginnt bei HPMCAS-LF und -MF ab dem Auflöse-pH-Wert nach II.2.1.1., ist aber geringer als bei der Untersuchung der sauren Polymethacrylate (Kap. 3.2., Tab. 27) an deren Auflöse-pH-Werten. Die Filme der HPMCAS-Typen sind im Vergleich zu den Filmen der sauren Polymethacrylate viel weniger spröde und besonders im angefeuchteten Zustand sehr gut dehn- und verformbar. Zwar ist das Quellvermögen der sauren Cellulosederivate nur gering ausgeprägt (Kap. III.4.2.2.2., Tab. 21), aber am Beispiel von HPMCAS-HF kann in den Untersuchungen mit dem Texture Analyser (Kap. III.5.3., Abb. 21) gezeigt werden, dass die Vorbehandlung mit Puffermedium die Dehnbarkeit der Filme stark erhöht. Daher ist es vorstellbar, dass das Polymernetzwerk, wenn es partiell im Puffermedium angelöst wird, relativ gut dazu in der Lage ist, dünnere Stellen zu halten, ohne dass Filmfetzen vom vorbeiströmenden Puffermedium mitgerissen werden. Die Filme halten den höheren pH-Werten länger stand und zeigen eine geringere Durchlässigkeit. Für das Auftreten dünner, aber noch intakter Filme spricht auch, dass für alle drei HPMCAS-Typen Steigungen mittlerer Größenordnung (vgl. Abb. 29), die auf einen Verteilungsmechanismus bzw. auf die Diffusion durch Poren geringer Größe hindeuten (vgl. Abschnitt 3.1.), gemessen werden.

Aufgrund des hohen Anteils sehr flach verlaufender Kurven stellt die lag-time für die Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate keinen geeigneten Kurvenparameter dar.

Wie für Eudragit[®] S100 kann auch für HPMCAS-HF beobachtet werden, dass der vom Hersteller mit weniger freien Carboxylfunktionen für einen höheren Freigabe-pH-Wert konzipierte Typ aus der jeweiligen Polymergruppe erst deutlich oberhalb (0,4 - 0,6 pH-Einheiten) des in II.2.1.1. bestimmten Auflöse-pH-Werts durchlässig wird. Weiterhin ist beachtenswert, dass bei HPMCAS-HF

die Erhöhung des Dissoziationsgrads um 2% von 97 auf 99% zu einer Verdoppelung der Steigung der Diffusionskurve (von 45 auf 99 %·h⁻¹) führt.

Tab. 29: Diffusionsversuche: lag-time und Steigung der sauren Cellulosederivate ($\bar{X} \pm s$, n = 3 - 5). Grau unterlegt sind jeweils die Ergebnisse der Messung am Auflöse-pH-Wert nach II.2.1.1.

Polymer	pH-Wert	Dissoziations- grad in %	lag-time [h]	Steigung [%·h ⁻¹]
HPMCAS-LF	4,50	18,6	/	(0,3 ± 0,18)
	4,70	27,6	/	(0,7 ± 1,11)
	4,90	37,1	/	(2,1 ± 1,74)
	5,05	46,0	2,4 ± 0,23	13,3 ± 3,11
	5,25	55,7	2,0 ± 0,27	19,2 ± 0,72
	5,40	64,5	0,9 ± 0,13	44,4 ± 4,56
	5,60	73,8	0,7 ± 0,21	70,4 ± 20,24
HPMCAS-MF	4,60	32,9	/	(0,1 ± 0,01)
	4,90	49,4	/	(0,2 ± 0,17)
	5,20	66,1	2,4 ± 0,48	13,7 ± 5,46
	5,26	69,1	0,9 ± 0,15	103,1 ± 20,12
HPMCAS-HF	4,75	43,7	/	(0,2 ± 0,33)
	5,15	65,1	/	(0,3 ± 0,40)
	5,70	87,4	/	(0,1 ± 0,04)
	6,20	95,7	/	(3,8 ± 4,74)
	6,30	96,6	0,9 ± 0,33	36,5 ± 10,98
	6,45	97,4	0,6 ± 0,30	45,1 ± 14,72
	6,95	99,2	0,5 ± 0,12	98,9 ± 3,50

/: nicht bestimmbar bzw. >5 h

(): vor Beendigung der Anlaufphase bestimmte Steigungswerte

Die sich aus den Steigungen der Diffusionskurven (vgl. Abb. 29) ergebenden Auflöse-pH-Werte sind in Tab. 30 den Auflöse-pH-Werten aus Kap. II.2.1.1. gegenübergestellt. Die Übereinstimmung ist, abgesehen von der oben schon erläuterten Abweichung von HPMCAS-HF zu einem höheren Wert, gut.

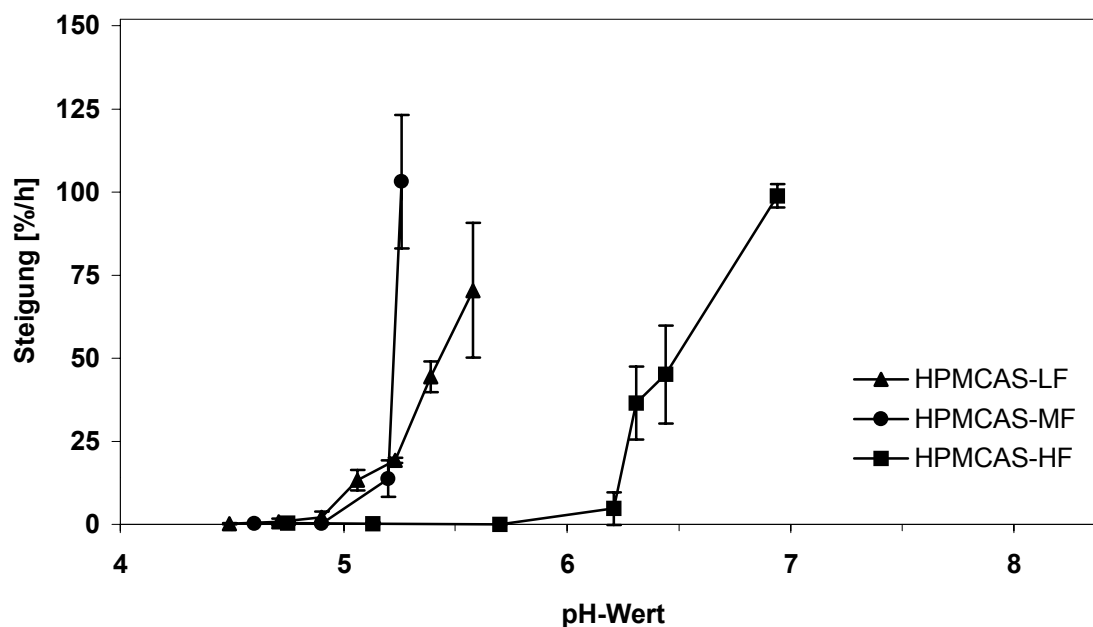


Abb. 29: Steigung der pH-abhängige Diffusionskurven für die sauren Cellulosederivate ($\bar{X} \pm s$, $n = 3 - 5$)

Tab. 30: Auflöse-pH-Werte für die sauren Cellulosederivate

Polymer	Auflöse-pH-Wert	
	aus Diffusionsversuchen	aus Sättg.konz. (II.2.1.1.)
HPMCAS-LF	5,0	4,9
HPMCAS-MF	5,2	5,2
HPMCAS-HF	6,2	5,7

3.4. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer-Filme

Das Copolymer aus Vinylacetat und Crotonsäure zeigt wiederum die typische pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch saure Polymerfilme mit raschem Filmzerfall: Nachdem sich der Film unterhalb des Auflöse-pH-Werts während der 5-stündigen Messung nicht löst und praktisch undurchlässig ist, setzt am Auflöse-pH-Wert von 6,10 deutliche Durchlässigkeit ein, die auf die Auflösung des Films und das Mitreißen von Filmfetzen durch das Puffermedium zurückzuführen ist. Da dieser Vorgang schlecht reproduzierbar ist, resultiert eine hohe Streuung der Kurvenparameter. Messungen oberhalb des Auflöse-pH-Werts führen zu einer weiteren Erniedrigung der lag-time bzw. Erhöhung der Steigung. Auch für das Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer fällt der aus den Sättigungskonzentrationen ermittelte Auflöse-pH-Wert mit dem Auflöse-pH-Wert aus den Diffusionsuntersuchungen praktisch zusammen (pH 6,1 bzw. 6,0).

Tab. 31: Diffusionsversuche: lag-time und Steigung für Vinylacetat: Crotonsäure-Copolymer-Filme ($\bar{x} \pm s$, n = 3 - 5). Grau unterlegt ist das Ergebnis der Messung am Auflöse-pH-Wert nach II.2.1.1.

Polymer	pH-Wert	Dissoziations-grad in %	lag-time [h]	Steigung [%·h ⁻¹]
Vinylacetat: Crotonsäure- Copolymer	5,45	36,5	/	(0,1 ± 0,12)
	5,75	54,6	/	(0,05 ± 0,031)
	6,10	72,9	2,9 ± 0,69	31,2 ± 13,01
	6,18	76,4	1,8 ± 0,24	81,6 ± 17,73

/: nicht bestimmbar bzw. >5 h

(): vor Beendigung der Anlaufphase bestimmte Steigungswerte

4. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch weichmacherhaltige isolierte Filme

4.1. Triethylcitrat (TEC)

Ein hydrophiler Weichmacher wie Triethylcitrat (TEC) löst sich bei Kontakt mit dem Puffermedium und hinterlässt „Poren“ [31]. Dieser Prozess nimmt allerdings einige Zeit in Anspruch, so dass TEC bei niedrigen pH-Werten die Durchlässigkeit des sauren Films innerhalb der Versuchszeit kaum verändert (Abb. 30a). Die anfänglich langsamere Diffusion im Vergleich zum Film ohne Weichmacher kann wahrscheinlich auf die durch den Weichmacher verbesserte Filmbildung zurückgeführt werden. Bei höheren pH-Werten wird ein eventueller Effekt der sich bildenden Poren von der pH-abhängigen Filmauflösung überlagert (Abb. 30b).

TEC ist der von den Herstellern für die meisten der sauren Filmbildner als geeignet empfohlene Weichmacher.

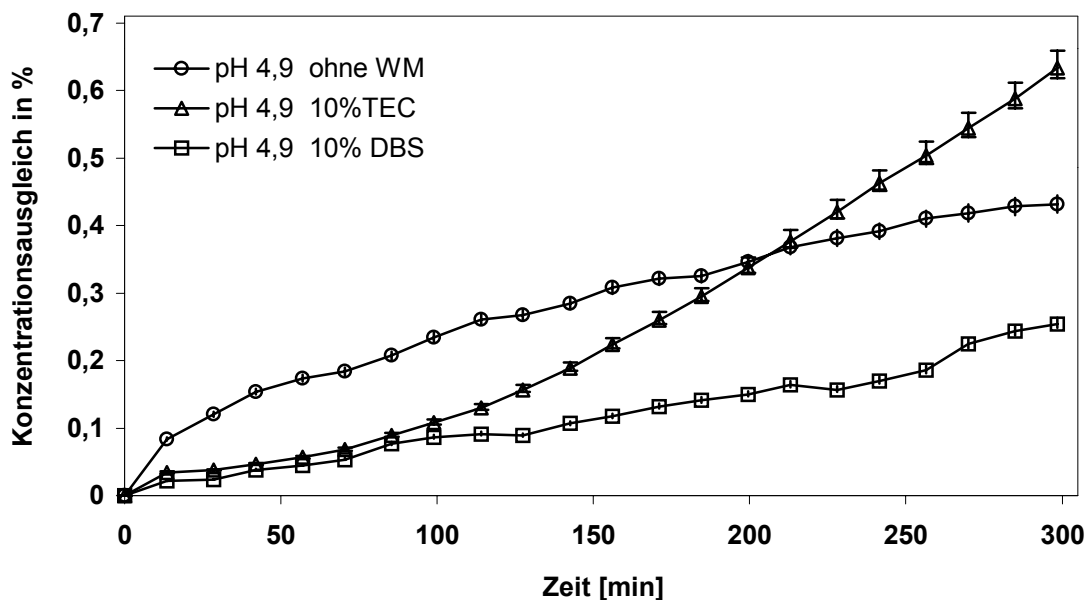


Abb. 30a: Diffusionskurven für weichmacherfreie und weichmacherhaltige Filme von Eudragit® L100-55 bei pH 4,9 ($\bar{X} \pm s$, $n = 3 - 5$)

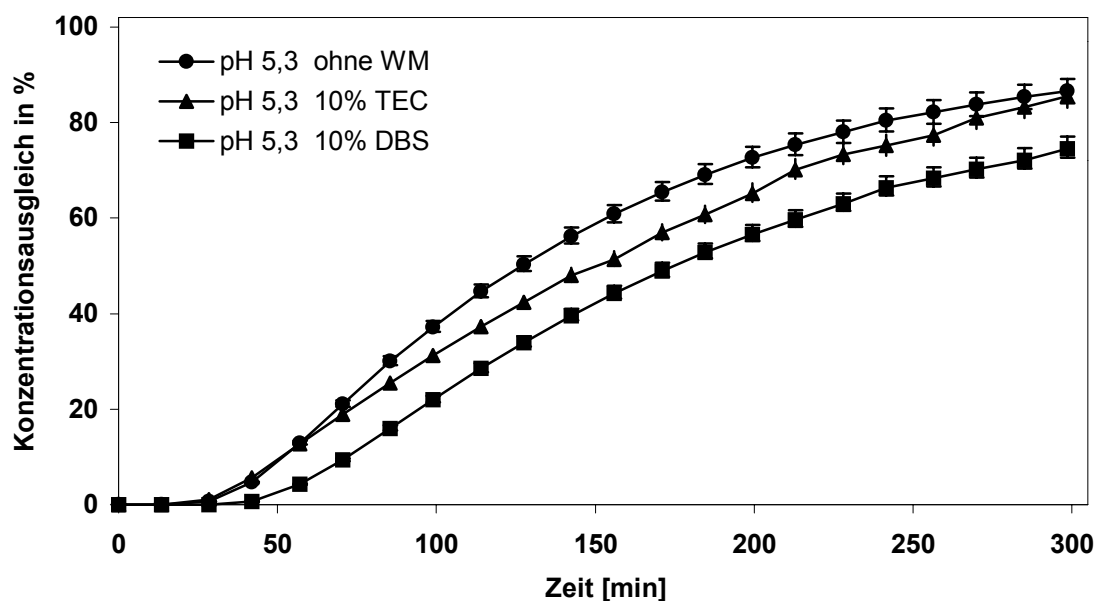


Abb. 30b: Diffusionskurven für weichmacherfreie und weichmacherhaltige Filme von Eudragit® L100-55 bei pH 5,3 (Auflöse-pH-Wert) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3 - 5$)

4.2. Dibutylsebacat (DBS)

Der lipophile Weichmacher Dibutylsebacat (DBS) verbleibt im sauren Polymerfilm [31] und hydrophobisiert ihn. Das Eindringen des Puffermediums ist dadurch erschwert, und die Filmauflösung verläuft langsamer. Entsprechend schreitet der Diffusionsprozess des Arzneistoffs langsamer fort (Abb. 30a) und beginnt zu einem etwas späteren Zeitpunkt (Abb. 30b).

DBS wird hier als Modellsubstanz für einen lipophilen Weichmacher genutzt. In der Praxis ist dieser Weichmacher für die untersuchten Polymere weniger geeignet. Er verteilt sich nicht homogen in den Filmen, sondern bildet kleine Inseln, die als weiße Marmorierung sichtbar werden.

5. Zusammenfassung und kritische Bewertung der Diffusionsversuche

Wie in Abschnitt 3.1. bereits ausführlicher beschrieben, lösen sich die isolierten Filme der untersuchten Polymere unterhalb des in Kapitel II. bestimmten Auflöse-pH-Werts nicht, und die Diffusion von Guaifenesin durch die intakten Filme ist vernachlässigbar gering. Die Anlaufphase der Arzneistoffdiffusion wird in diesen Fällen während der Versuchsdauer von 5 h nicht abgeschlossen. Ausgehend von Unregelmäßigkeiten der Filmdicke setzt mit Erreichen bzw. Überschreiten des Auflöse-pH-Werts deutlich erkennbar Auflösung der isolierten Filme und parallel dazu Arzneistoffdiffusion ein. Deren Geschwindigkeit und Verlauf sind hauptsächlich vom Auflöseverhalten des Films abhängig. Als geeignete Parameter zur Charakterisierung der Diffusionskurven werden Steigung und lag-time herangezogen, wobei die lag-time mit Erhöhung des pH-Werts weniger den Diffusionsprozess des Arzneistoffs durch den Polymerfilm wiedergibt, sondern zunehmend die Zeit bis zur Auflösung des Films darstellt. Die Steigung nähert sich bei hohen pH-Werten dem Wert an, der ganz ohne Membran für den Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium beobachtet wird.

Ein hydrophiler Weichmacher wie Triethylcitrat ändert die Filmpermeabilität kaum, während das lipophile DBS durch Verbleiben im Film dessen Auflösung im Puffermedium und damit den Diffusionsprozess des Arzneistoffs verlangsamt.

Vorteil der hier vorgestellten Methode zur Durchführung von Diffusionsversuchen ist, dass die isolierten Filme schnell und einfach herzustellen sind. Der Verzicht auf Weichmacher-Zusatz führt zu einem überschaubaren Diffusionssystem.

Problematisch ist die hohe Variabilität der Diffusionskurven von Messung zu Messung, die sich durch die Verwendung jeweils eines individuellen Films im Versuchsaufbau ergibt. Besonders bei einem pH-Wert knapp unter dem Auflöse-pH-Wert machen sich Unregelmäßigkeiten in der Filmdicke stark bemerkbar und resultieren in hoher Variationsbreite. Aus demselben Grund ist der Anteil an Fehlmessungen durch vorzeitigen Filmriss hoch (vgl. Kap. D) IV.3.).

Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse, die mit isolierten Filmen erzielt werden, auf die spätere Anwendung im Rahmen überzogener Arzneiformen ist, wie später noch ausführlicher diskutiert werden wird (Kap. V.6.2.), durchaus zulässig.

Die UV-photometrische Analytik zur Erfassung der Arzneistoffdiffusion hat den Nachteil, dass die Polymerfilme Celluloseacetatphthalat und Polyvinylacetatphthalat nicht in die Untersuchung mit einbezogen werden können, da sie aufgrund der Phthalsäuregruppen ebenfalls UV-aktiv sind. Diese Einschränkung ist allerdings auch bei den Freisetzungsuntersuchungen (Kap. V.) in Kauf zu nehmen.

V. Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Minitabletten

1. Durchführung der Freisetzungsuntersuchungen

Die Diffusionsversuche durch isolierte Filme haben den in Kap. IV.5. diskutierten Nachteil, dass jeweils einzelne Filme vermessen werden, die relativ große Schwankungen aufweisen. Die Zielsetzung dieses Teils der Arbeit ist daher, ein System zu untersuchen, das robuster gegenüber Schwankungen der Filmqualität ist und zu einer besseren Reproduzierbarkeit der Messungen führt. Dazu eignen sich magensaftresistent überzogene Minitabletten, deren Arzneistoffbeladung so gering ist, dass jeweils mehrere Tabletten zusammen freigesetzt werden können. Die Verwendung von jeweils 6 Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm und einer Arzneistoffbeladung von 10 mg verwirklicht ein solches multiple-units-System.

Die Freisetzungsuntersuchungen werden exemplarisch mit drei verschiedenen magensaftresistenten Filmbildnern durchgeführt: Eudragit® L100-55 und S100 als Vertreter der sauren Polymethacrylate sowie HPMCAS-LF als saures Cellulosederivat. Freigesetzt werden jeweils 6 befilmte Minitabletten in der Blattrührer-Apparatur Ph. Eur. 1997 freischwimmend bei 37°C und einer Rührgeschwindigkeit von 100 min⁻¹. Als Freisetzungsmedien werden 0,1 N-Salzsäure sowie Phosphatpuffer verschiedener pH-Werte eingesetzt. Die verwendeten Puffer entsprechen dem bei den Diffusionsversuchen vorgestellten System (Kap. IV.2.1., Tab. 26). Alle 5 min wird die freigesetzte Arzneistoffmenge UV-photometrisch bestimmt und prozentual gegen die Zeit aufgetragen.

Im Vordergrund der Untersuchung steht ebenso wie bei den vorangegangenen Diffusionsversuchen die pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Arzneiformen, es sollen aber auch andere Aspekte wie die Abhängigkeit von Filmschichtdicke, Temperatur,

Salzkonzentration und Weichmacherzusatz mit in die Studie einbezogen werden.

1.1. Kernfreisetzung

Da die Freisetzung des Arzneistoffs ausschließlich durch den aufgetragenen magensaftresistenten Überzug gesteuert werden soll, wird für den arzneistoffhaltigen Kern eine Rezeptur gewählt, die sicherstellt, dass:

- o der Kern durch eindringendes Freisetzungsmedium nicht quillt, da dies eine mechanische Belastung des Films von innen darstellen würde,
- o die Arzneistofffreisetzung aus dem Kern sehr rasch erfolgt,
- o die verwendeten Hilfsstoffe nicht UV-aktiv sind und
- o die Direktverpressung zu Minitabletten möglich ist.

Eine Rezeptur, die die gewünschten Anforderungen erfüllt, stellt eine Mischung aus mikrokristalliner Cellulose und dem Arzneistoff Guaifenesin im Verhältnis 1:1 dar. Freisetzungsuntersuchungen nicht überzogener Minitabletten ergeben pH-unabhängig eine komplette Freisetzung des Arzneistoffs innerhalb von wenigen Minuten ($1930\ \% \cdot h^{-1}$), ohne dass eine Quellung zu beobachten ist.

1.2. Prüfung auf Magensaftresistenz bei verschiedenen Filmdicken

Um festzustellen, welche Filmdicke zur Erzielung der Magensaftresistenz erforderlich ist, werden Minitabletten mit steigenden Schichtdicken magensaftresistenter Überzüge versehen und die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N-Salzsäure gemessen. Um die Anforderungen nach USP XXIII (max. 10% Wirkstofffreisetzung in 2 h) zu erfüllen, sind Schichtdicken von mehr als 100 µm für die untersuchten Polymere (Abb. 31a und b) notwendig. Andere Studien, die ebenfalls Filme aus organischer Lösung untersuchen [11, 107, 123], kommen

mit geringeren Schichtdicken zur Erzielung der Magensaftresistenz aus. Dies kann auf die hier verwendete Auftragsmethode im Minikessel (vgl. Kap. D) V.2.) zurückgeführt werden, die offensichtlich weniger homogene Filme ergibt, als das bei anderen Coating-Methoden der Fall ist.

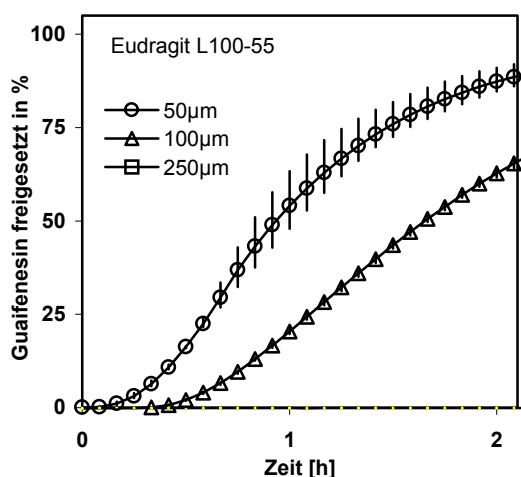


Abb. 31a: Prüfung auf Magensaftresistenz für verschiedene Schichtdicken von Eudragit® L100-55-Filmen
($\bar{X} \pm \text{Variationsbreite}$, n = 3)

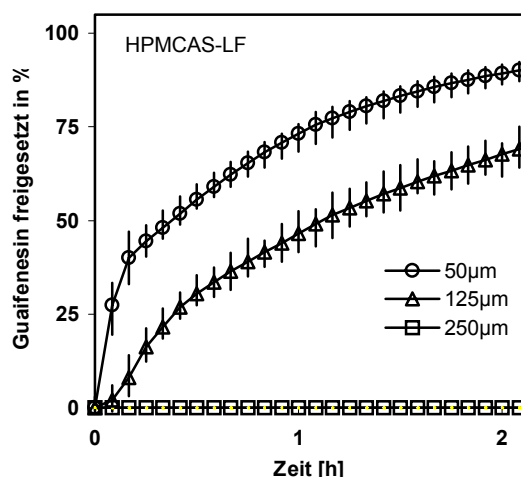


Abb. 31b: Prüfung auf Magensaftresistenz für verschiedene Schichtdicken von HPMCAS-LF-Filmen
($\bar{X} \pm \text{Variationsbreite}$, n = 3)

Anzumerken ist, dass die mit einer Schichtdicke von 250 µm überzogenen Minitabletten in 0,1 N-Salzsäure erst nach ungefähr 10 h beginnen, Arzneistoff freizusetzen. Im Fall der Eudragit® L100-55-Filme ist bis zur 100%igen Wirkstofffreigabe insgesamt ein Zeitraum von 36 h notwendig, bei den HPMCAS-LF-Filmen ist die Freisetzung erst nach 84 h abgeschlossen.

Während bei Freisetzen der mit Eudragit® L100-55 überzogenen Tabletten (Abb. 32a) in allen Fällen der Wirkstoff durch den intakten Film diffundiert, brechen die HPMCAS-LF-Filme mit einer niedrigeren Schichtdicke (50 bzw. 125 µm) während der Freisetzung in 0,1 N-HCl auf. Nur der 250 µm dicke Film verbleibt bis zum Abschluss der Freisetzung intakt.

2. Auswertung der Freisetzungsuntersuchungen

Ähnlich wie bei den Diffusionsversuchen (vgl. Kap. IV.2.2.) werden die bei verschiedenen pH-Werten erhaltenen Freisetzungskurven hinsichtlich ihrer **Steigung** sowie der **lag-time** charakterisiert, die sich jeweils aus dem linearen Anstiegsbereich der Freisetzungskurve ergeben. Da bei einem Großteil der Untersuchungen die Filmüberzüge bis zum Abschluss der Freisetzung intakt bleiben, kann zusätzlich der **Diffusionskoeffizient** des Arzneistoffs im intakten Film berechnet werden.

Dabei stellen Steigung und Diffusionskoeffizient ein Maß für die Geschwindigkeit der jeweils betrachteten Freisetzung dar. In die lag-time als Zeit bis zum Beginn der Arzneistofffreisetzung gehen bei niedrigen pH-Werten zwei Prozesse ein: Die Quellung des Polymerfilms sowie die Diffusion des Arzneistoffs durch den gequollenen Film. Wie die Quellungsuntersuchungen (Kap. III.4.2.2.) gezeigt haben, ist die Quellung in der Regel relativ rasch abgeschlossen, so dass sie an den beobachteten sehr langen lag-times nur einen geringen Anteil hat. Bei höheren pH-Werten überlagert die rasche Auflösung des Überzugs den langsamen Diffusionsprozess des Arzneistoffs, so dass die lag-time die Auflösungszeit des Films wiedergibt. Der Übergang von den langen Diffusions-lag-times zu den kürzeren Auflöse-lag-times verläuft mit steigendem pH-Wert fließend.

2.1. Berechnung des Diffusionskoeffizienten

Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten ist aus der Steigung sowie aus der lag-time der betrachteten Freisetzungskurven möglich.

2.1.1. Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der Steigung

Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der Steigung des linearen Anstiegs der Freisetzungskurve beruht auf dem Fick'schen Diffusionsgesetz, das wie folgt nach dem Diffusionskoeffizienten aufgelöst wird:

$$D_B = -\frac{dQ}{dt} \cdot \frac{d}{F \cdot VK \cdot c_D} \quad \text{Gl. 20}$$

Dabei ist

- D_B : Diffusionskoeffizient von Guaifenesin im Film [$\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$]
- $\frac{dQ}{dt}$: freigesetzte Menge Guaifenesin pro Zeiteinheit [$\text{g} \cdot \text{s}^{-1}$]
- d : Filmschichtdicke [$2,5 \cdot 10^{-2} \text{ cm}$]
- F : Oberfläche der überzogenen Minitablette [$0,45 \text{ cm}^2$]
- VK : Verteilungskoeffizient von Guaifenesin zwischen Film und 0,1 N-HCl (3,76 für Eudragit® L100-55 bzw. 1,88 für HPMCAS-LF, vgl. Kap. IV.1.2., Tab. 25)
- c_D : Sättigungskonzentration von Guaifenesin in der wässrigen Phase ($23,4 \text{ g} \cdot \text{cm}^3$ bei 37°C , vgl. Kap. IV.1.1., Tab. 24)

Die freigesetzte Arzneistoffmenge pro Zeit kann durch entsprechende Umrechnung der Steigung k_f^0 [$\% \cdot \text{h}^{-1}$] ausgedrückt werden, die Sättigungskonzentration von Guaifenesin und der Verteilungskoeffizient sind Kapitel IV.1.1. bzw. 1.2. zu entnehmen. Die Filmschichtdicke beträgt - soweit nicht anders angegeben - $250 \text{ } \mu\text{m}$, und die Oberfläche ergibt sich aus der

Tablettengeometrie (vgl. Kap. D) V.2., Gl. 25). Der aus der Steigung berechnete Diffusionskoeffizient wird nur für die Freisetzung in 0,1 N-HCl angegeben, da nur für dieses Medium der entsprechende Verteilungskoeffizient bekannt ist (vgl. Kap. IV.1.2.).

2.1.2. Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der lag-time

Die Berechnung des Diffusionskoeffizienten aus der lag-time t_{lag} beruht auf folgender Gleichung [32]:

$$D_B = \frac{d^2}{6 \cdot t_{lag}} \quad \text{Gl. 21}$$

Streng genommen setzt diese Berechnung eine ausschließlich vom Diffusionsprozess des Arzneistoffs bestimmte lag-time voraus. Da die bei den betrachteten Freisetzungskurven zusätzlich mit in die lag-time eingehenden Quellungszeiten als im Vergleich sehr viel kürzer angenommen werden (vgl. Abschnitt 2.), ist diese Voraussetzung näherungsweise erfüllt. Wegen des reziproken Zusammenhangs zwischen Diffusionskoeffizient und t_{lag} ist insbesondere der harmonische Mittelwert zur statistischen Auswertung der Daten geeignet. Aus Gründen der Einheitlichkeit wird jedoch weiterhin, sofern nicht anders angegeben, das arithmetische Mittel berechnet.

3. Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten

Exemplarisch für die sauren Polymethacrylate soll im Folgenden die Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden.

3.1. pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten

Die Freisetzungskurven der mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten bei verschiedenen pH-Werten sind in Abbildung 32 dargestellt. Das Auftreten deutlicher lag-times wird in der Literatur beschrieben [54] und entspricht den bei den Diffusionsversuchen gemachten Beobachtungen (Kap. IV.3.2.).

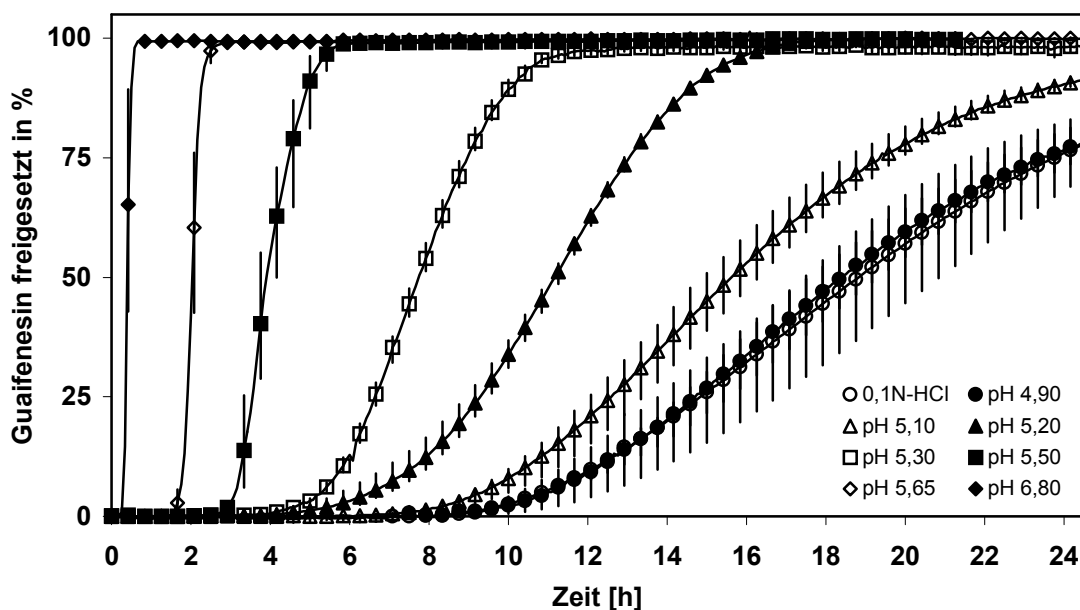


Abb. 32: Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten in Abhängigkeit vom pH-Wert ($\bar{x} \pm$ Variationsbreite, $n = 3$)

Wie bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.3.2.) verkürzen sich mit steigendem pH-Wert die lag-times, und die Kurven verlaufen steiler. Im Vergleich zu den Diffusionskurven sind die Variationsbreiten der Messkurven (Abb. 32) sowie die

Standardabweichungen der entsprechenden Kurvenparameter (Tab. 32) durch Verwendung des multiple-units-Systems erwartungsgemäß geringer.

Ergänzend zu den Kurven ist festzuhalten, dass die Überzüge der Minitabletten nach Freisetzung in 0,1 N-HCl bis einschließlich pH 5,1 makroskopisch unverändert vorliegen. Bei pH 5,2 kommt es während der Freisetzung zur Quellung des Überzugs, die Tabletten sind aber weiterhin formstabil, während bei pH 5,3 der gequollene Überzug im Verlauf der Messung den Tablettenkern durch partielles Öffnen dem Zerfall freigibt, sich aber nicht löst. Erst ab pH 5,5 ist nach Ablauf der lag-time Auf- und Ablösen des Überzugs vom Kern, der dann rasch zerfällt, zu beobachten. Da in diesen Fällen die Auflösung des Films schneller verläuft als die Arzneistoffdiffusion durch den intakten Film, sind - wie oben bereits erläutert (Abschnitt 2.) - die lag-times dieser Kurven als Auflöselaag-times zu interpretieren. Weitere Steigerung des pH-Werts führt - wie bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.3.1.) - zu erhöhter Lösungsgeschwindigkeit des Polymers und damit Verkürzung der lag-times.

Beim Vergleich der Freisetzungs- mit den Diffusionskurven (Tab. 32) fällt auf, dass die lag-times bei der Freisetzung aus Minitabletten deutlich länger sind als die entsprechenden Zeiten bei den Diffusionsversuchen. Lagen sie dort häufig im Bereich bis zu einer Stunde, so treten in den Freisetzungsuntersuchungen bei denselben pH-Werten lag-times von mehreren Stunden auf. Erst bei pH 6,8, also deutlich oberhalb des Auflöselaag-pH-Werts, erfolgt die Freisetzung aus den magensaftresistent überzogenen Minitabletten mit einer Auflöselaag-time von einer knappen Stunde in einem im Hinblick auf die praktische Anwendung sinnvollen Rahmen.

Als Grund für die im Vergleich zu den Diffusionsversuchen deutliche Verlängerung der von der Arzneistoffdiffusion bestimmten lag-times kann sicher die mit 250 µm fünffach höhere Schichtdicke der Minitabletten-Überzüge und die damit länger dauernde Diffusion des Arzneistoffs angenommen werden. So liegt das Verhältnis der lag-times aus beiden Untersuchungsmethoden

ungefähr in derselben Größenordnung wie das Verhältnis der Quadrate der Filmschichtdicken (vgl. Gl. 21). Die Verlängerung der Auflöse-lag-times ist ebenfalls auf die höhere Schichtdicke zurückzuführen, da bei gleicher Lösungsgeschwindigkeit des Polymers der dickere Film mehr Zeit zur Auflösung benötigt.

Als genereller Grund für lange lag-times ist denkbar, dass die Untersuchungstemperatur von 37°C unterhalb der Glasübergangstemperatur der Eudragit® L100-55-Filme von 63°C (vgl. Kap. III.2.1.1., Tab.14) liegt, und die glasartig vorliegenden Filme daher der Quellung schlecht zugänglich sind. Um diese Vermutung zu überprüfen, werden Freisetzen bei erhöhter Temperatur durchgeführt (Kap. 3.3.).

Tab. 32: Freisetzungsuntersuchungen (FS) und Diffusionsversuche (DIFF, Kap. IV.) zum Vergleich: lag-time und Steigung von mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten ($\bar{x} \pm s$, n = 3). Grau unterlegt sind jeweils die Ergebnisse der Messung am Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1.

pH-Wert	Dissoziations- grad in %	lag-time [h]		Steigung [%·h ⁻¹]	
		FS	DIFF	FS	DIFF
0,1 N-HCl	< 0,1	10,8 ± 1,64	/	6,4 ± 0,24	(0,05 ± 0,001)
4,90	1,0	10,9 ± 0,97	/	6,7 ± 0,86	(0,08 ± 0,01)
5,10	1,5	9,5 ± 0,61	/	8,2 ± 0,59	(2,7 ± 0,88)
5,20	1,9	7,5 ± 0,40	1,9 ± 0,82	13,8 ± 1,03	14,1 ± 1,14
5,30	2,3	5,5 ± 0,11	0,2 ± 0,18	22,6 ± 0,11	24,6 ± 3,07
5,40	3,0	n.u.	0,4 ± 0,10	n.u.	24,0 ± 1,78
5,50	3,6	3,0 ± 0,37	0,9 ± 0,14	54,5 ± 11,29	46,8 ± 2,77
5,65	5,1	1,8 ± 0,08	0,2 ± 0,12	211,6 ± 6,01	124,0 ± 26,96
6,80	43,1	0,9 ± 0,04	n.u.	450,2 ± 19,30	n.u.

/: nicht bestimmbar bzw. >5 h; n.u.: nicht untersucht
(): vor Beendigung der Anlaufphase bestimmte Steigungswerte

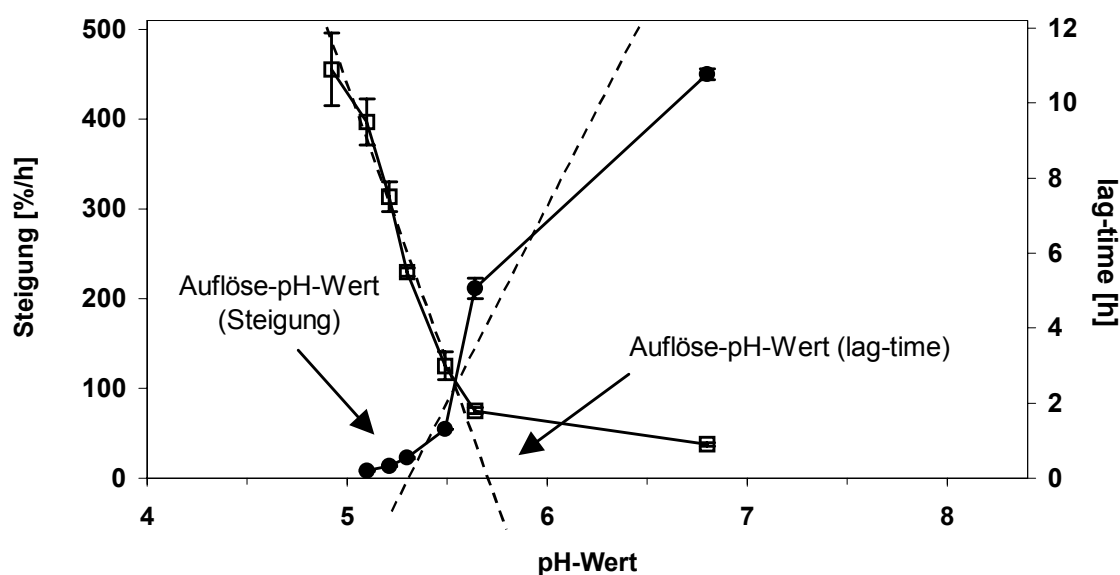


Abb. 33: Steigung (geschlossene Symbole) und lag-time (offene Symbole) der pH-abhängigen Freisetzung für mit Eudragit® L100-55 überzogene Minitabletten ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

Vergleicht man die Steigungen aus beiden Untersuchungsmethoden miteinander, zeigt sich bei den Freisetzungsversuchen eine ähnliche pH-Abhängigkeit wie bei den Diffusionsexperimenten. Die Tatsache, dass die Absolutwerte der Steigungen aus beiden Untersuchungsmethoden in vergleichbarer Größenordnung liegen, ist allerdings rein zufällig. Bei den niedrigen pH-Werten (0,1 N-HCl und pH 4,9) sind die beobachteten Steigungen der Kurven sehr gering, da der Arzneistoff rein diffusionskontrolliert durch den intakten Film freigegeben wird. Dagegen spiegeln die Steigungen der Kurven bei pH 6,8 und 5,65 nach rascher Auflösung des Überzugs die Freisetzung des Arzneistoffs aus dem Tablettenkern wieder. Bei pH 5,65 behindern geringe Reste des Filmmaterials den Zerfall des Tablettenkerns, so dass die Steigung der Kurve etwas geringer ist als bei pH 6,8. Die zunehmende Steilheit der Freisetzungskurven im Bereich zwischen diesen vier „äußeren“ Kurven gibt mit steigendem pH-Wert den fließenden Übergang von Diffusion durch den verstärkt quellenden, dann Poren und Risse ausbildenden, sich zunächst teilweise, dann vollständig lösenden Film wieder.

Durch Auftragung der pH-abhängigen Steigungen gegen den pH-Wert lässt sich analog zur Vorgehensweise bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.3.2., Abb. 28) auf den „Auflöse-pH-Wert“ extrapolieren (siehe Abb. 34), der in diesem Fall bei 5,3 liegt.

Anders als bei den Diffusionsversuchen, wo die lag-times die pH-Abhängigkeit der Versuche aus den in Kap. IV.2.2. diskutierten Gründen schlechter wiedergeben als die Steigungen (vgl. Tab. 32), lässt sich für die Freisetzungsstudien auch die Auftragung der lag-times gegen die zugehörigen pH-Werte auf den Auflöse-pH-Wert extrapolieren. Er liegt für Eudragit® L100-55 bei 5,7 (vgl. Abb. 34) und damit etwas höher als der aus den pH-abhängigen Steigungen ermittelte Wert.

3.1.1. Vergleich der Auflöse-pH-Werte für Eudragit® L100-55 aus Löslichkeits-, Diffusions- und Freisetzungsversuchen (Kap. II., IV. und V.)

Die Zusammenstellung der mit den verschiedenen Methoden ermittelten Auflöse-pH-Werte (Tab. 33) zeigt, dass diese übereinstimmen.

Tab. 33: Auflöse-pH-Werte für Eudragit® L100-55

Methode	Kapitel	Auflöse-pH-Wert
Sättigungskonzentrationen	II.2.1.1.	5,3
Diffusionsversuche*	IV.3.2.	5,3
Freisetzungsuntersuchungen*	V.3.1.	5,3

* jeweils aus der Auftragung Steigung / pH-Wert extrapolierte Werte

Demnach reagieren sowohl die Zunahme der Sättigungskonzentration der sauren Polymere als auch der Geschwindigkeiten der Diffusion von Arzneistoff durch isolierte Filme bzw. der Freisetzung aus überzogenen Minitabletten

(ausgedrückt über die Steigungen der entsprechenden Kurven) in ähnlicher Weise auf die Erhöhung des pH-Werts, so dass die Auswertung der drei verschiedenen Versuchsreihen (Tab. 33) in jeweils demselben Auflöse-pH-Wert resultiert.

3.1.2. Diffusionskoeffizienten (Eudragit® L100-55)

Die aus den lag-times der Freisetzungskurven ermittelten Diffusionskoeffizienten (Tab. 34) für Guaifenesin durch den intakten Tablettenüberzug liegen in der Größenordnung von $10^{-9} - 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ und entsprechen damit in etwa den Werten, die bei der Auswertung der Diffusionsversuche für dieses Polymer berechnet werden konnten (Kap. IV.3.2.). Zusätzlich lässt sich für die Freisetzung in 0,1 N- HCl aus der Steigung der Kurve ein ebenfalls übereinstimmender Diffusionskoeffizient von $1,1 \pm 0,04 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ berechnen.

Sutter gibt für die Diffusion von Guaifenesin durch lipophile, Dibutylsebacat enthaltene Ethylcellulosefilme Diffusionskoeffizienten im Bereich von $10^{-10} - 10^{-9} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ an [120]. Die Diffusionskoeffizienten vieler Arzneistoffe in Wasser, Hydrogelen oder wassergefüllten Filmporen liegen in der Größenordnung von $10^{-6} - 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ [41]. Der magensaftresistente Eudragit® L100-55-Film stellt also ein im Vergleich zum weichmacherhaltigen Ethylcellulosefilm etwas geringeres Diffusionshindernis für den Arzneistoff dar; die Diffusionskoeffizienten entsprechen den für viele Arzneistoffe in viskosen Salbengrundlagen mit hohem Gerüstbildneranteil gefundenen Werten [76].

Tab. 34: Aus der lag-time der Freisetzungskurven berechnete Diffusionskoeffizienten für Guaifenesin durch mit Eudragit® L100-55 überzogene Minitabletten bei verschiedenen pH-Werten ($\bar{X} \pm s$, n = 3)

pH-Wert	Diffusionskoeffizient [$10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$] (lag-time)
0,1 N-HCl	0,3 $\pm$ 0,04
4,90	0,3 $\pm$ 0,02
5,10	0,3 $\pm$ 0,02
5,20	0,4 $\pm$ 0,02
5,30	0,5 $\pm$ 0,01
5,50	1,0 $\pm$ 0,13
5,65	1,6 $\pm$ 0,07
6,80	10,1 $\pm$ 1,30

Mit steigendem pH-Wert nimmt der Diffusionskoeffizient zu. Dabei ist ein sprunghaftes Ansteigen zu erkennen ab pH 5,5, dem pH-Wert, bei dem die Filmüberzüge sich erstmals während der Freisetzung lösen (vgl. Kap. 3.1.). Für diese Messungen muss der Übergang von einer reinen Verteilungsmembran zu einer Porenmembran angenommen werden, und die zur Berechnung des Diffusionskoeffizienten herangezogenen lag-times stellen überwiegend Auflöse-lag-times dar. Da jedoch für die Berechnung streng genommen Diffusions-lag-times (Gl. 21, Kap. 2.1.2.) erforderlich sind, ist der Diffusionskoeffizient für die höheren pH-Werte als „effektiver Diffusions-Wert“ zu sehen. Analog zur Auswertung anderer Untersuchungen ergibt sich durch Extrapolation des ansteigenden Kurvenasts der Auftragung Diffusionskoeffizient gegen pH-Wert ein Auflöse-pH-Wert von 5,25, der gut mit den in Tab. 33 zusammengestellten Werten übereinstimmt.

3.2. Abhängigkeit der Freisetzung von der Salzkonzentration (Eudragit® L100-55)

Bei den Zugprüfungen der Filme (Kap. III.5.3.) fiel auf, dass die Eigenschaften der untersuchten Polymerfilme in wässrigen Lösungen durch die gleichzeitige Anwesenheit von Salzen beeinflusst werden. Um entsprechende Effekte auf den Verlauf der Freisetzung aus magensaftresistent überzogenen Minitabletten zu untersuchen, werden die Konzentrationen an Puffersalz variiert. Ausgehend von der als Standard eingesetzten Ionenstärke 0,1 entsprechenden Salzkonzentration wird der gleiche Phosphatpuffer pH 5,2 unter Einsatz der doppelten sowie der halben Salzkonzentration verwendet (Ionenstärken 0,05 bzw. 0,2).

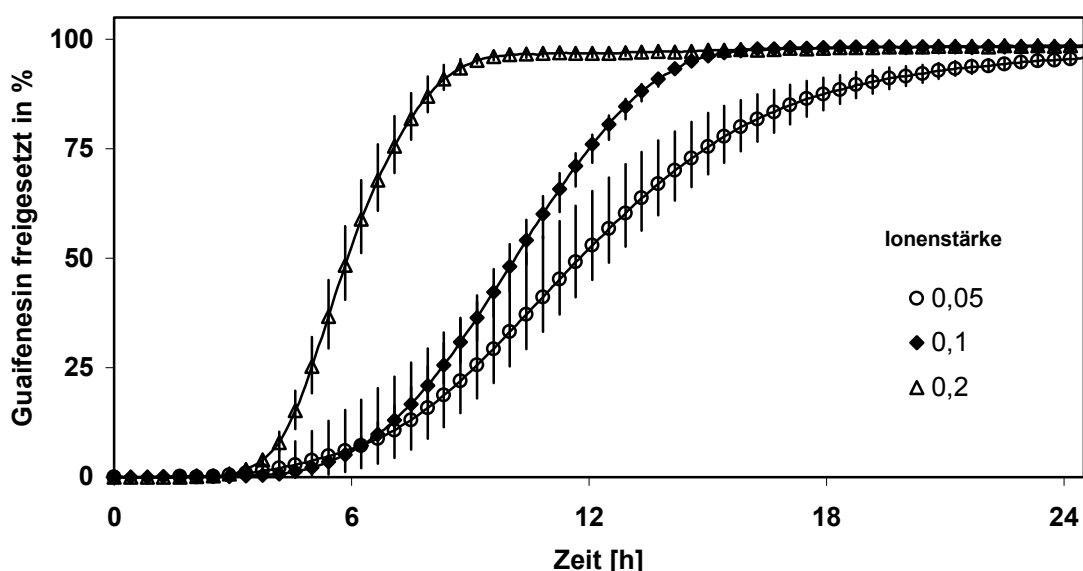


Abb. 34: Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten bei pH 5,2 in Abhängigkeit von der Salzkonzentration bzw. Ionenstärke des Natriumhydrogenphosphatpuffers ($\bar{x} \pm \text{Variationsbreite}$, $n = 3$)

Die Kurven in Abb. 34 zeigen, dass eine höhere Salzkonzentration die Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten sowohl hinsichtlich lag-time als auch Steigung beschleunigt. Bei den beiden niedrigen Salzkonzentrationen verbleiben die Tabletten während der Freisetzung intakt, während sich der Überzug in dem hoch konzentrierten Medium komplett auflöst.

Dieses Ergebnis ist ungewöhnlich, da der Zusatz von Salzen zu Polymeren in der Regel durch Entzug des Hydratwassers zur Dehydratation des Polymers führt. Die dadurch unterdrückte Quellung ließe mit zunehmender Salzkonzentration eher eine Verlangsamung der Freisetzung erwarten. Andererseits ist denkbar, dass der Entzug des Quellungswassers so ausgeprägt ist, dass die Filme bei hoher Salzkonzentration spröder sind und vermehrt Risse aufweisen, die zu einer beschleunigten Freisetzung führen.

Spitael und Kinget beobachten für CAP eine erhöhte Lösungsgeschwindigkeit mit Zunahme der Natriumhydrogenphosphat-Konzentration im Freisetzungsmedium und diskutieren in diesem Zusammenhang eine mit der Menge des zur Verfügung stehenden Puffers beschleunigte Basenkatalyse bei der zur Auflösung notwendigen Salzbildung des Polymers [113]. Auch diese Erklärung erscheint im vorliegenden Fall plausibel.

3.3. Abhängigkeit der Freisetzung von der Temperatur (Eudragit® L100-55)

Die TMA- und DSC-Untersuchungen (Kap. III.2.) haben gezeigt, dass die Glasübergangstemperaturen der untersuchten Polymere oberhalb der physiologischen Temperatur von 37°C liegen. Die Vermutung liegt nahe, dass die für die Arzneistoffdiffusion notwendige Quellung deutlich beschleunigt werden kann durch Erhöhung der Freisetzungstemperatur über die Temperaturen der thermischen Übergänge, die für Eudragit L100-55 bei 63°C (TMA) und 120 - 133 °C (TMA / DSC) liegen. Daher soll in dieser Studie die Freisetzung bei 5 verschiedenen Temperaturen zwischen 25 und 75°C betrachtet werden.

Abbildung 35 zeigt die Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten in Abhängigkeit von der Temperatur. Die Verkürzung der lag-time

und die zunehmende Steigung bei Erhöhung der Temperatur sind deutlich ausgeprägt. Um diesen Trend genauer betrachten zu können, werden lag-time und Steigung der Kurven aus Abb. 35 gegen die Temperatur aufgetragen (Abb. 36).

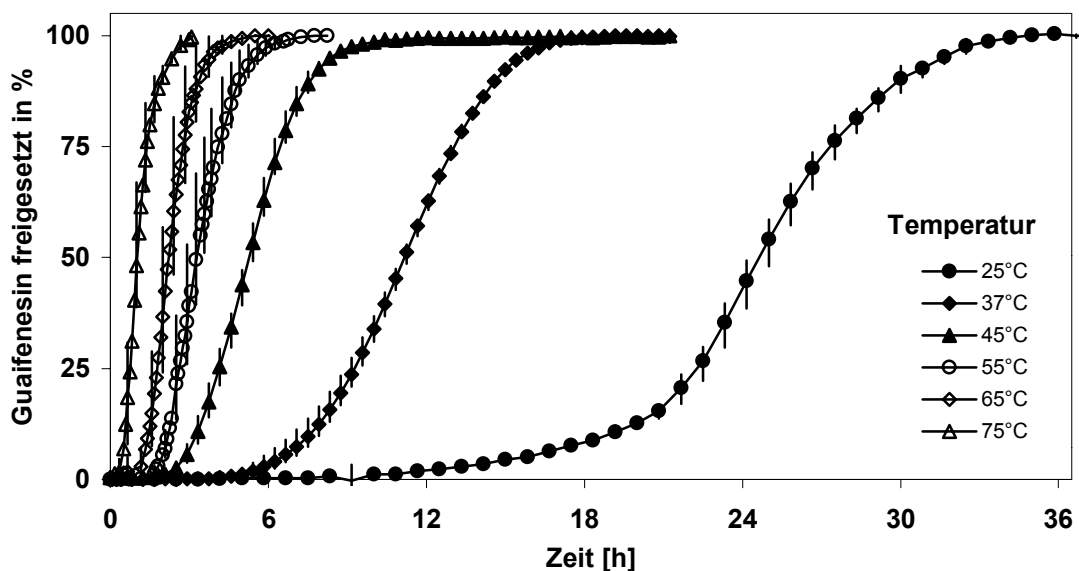


Abb. 35: Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten bei pH 5,2 in Abhängigkeit von der Temperatur ($\bar{X} \pm$ Variationsbreite, $n = 3$)

Während die Steigung der Freisetzungskurven kontinuierlich mit der Temperatur ansteigt, nimmt die lag-time in ähnlicher Weise ab. Im untersuchten Temperaturintervall scheint keine thermische Umwandlung innerhalb des Polymerfilms stattzufinden, die die Freisetzungskinetik in Abhängigkeit von der Temperatur sprunghaft verändert. Diese Beobachtung bestätigt die bei den TMA / DSC-Untersuchungen gemachte Annahme (Kap. III.2.2.2.), den 2. Übergang bei 120°C (DSC) bzw. 133°C (TMA) als Glasübergang zu interpretieren, der auch nach Quellung der Filme nicht unter 75°C absinkt.

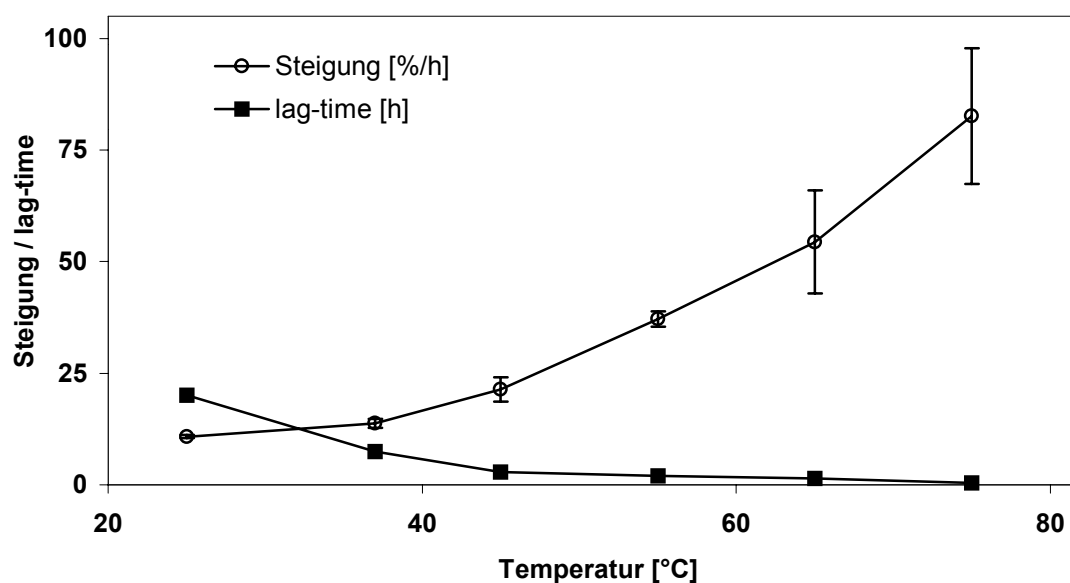


Abb. 36: Steigung und lag-time der Freisetzungskurven (Eudragit® L100-55) in Abhängigkeit von der Temperatur, pH 5,2 ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Die Diffusionskoeffizienten, die sich aus den lag-times (Tab. 35) berechnen lassen, nehmen ebenfalls erwartungsgemäß mit steigender Temperatur zu und liegen in der Größenordnung der Werte, die sich bei der Auswertung der pH-abhängigen Freisetzungskurven ergeben (Tab. 34).

Tab. 35: Aus der lag-time der Freisetzungskurven berechnete Diffusionskoeffizienten für Guaifenesin durch Eudragit® L100-55-Überzüge auf Minitabletten bei verschiedenen Temperaturen, pH 5,20 ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Temperatur [°C]	Diffusionskoeffizient [$10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$] (lag-time)
25	0,1 $\pm$ 0,01
37	0,4 $\pm$ 0,02
45	1,0 $\pm$ 0,10
55	1,5 $\pm$ 0,32
65	2,0 $\pm$ 0,44
75	6,7 $\pm$ 1,38

Zur genaueren Betrachtung der temperaturabhängigen Diffusionskoeffizienten dient die Auftragung des logarithmierten Quotienten aus Diffusionskoeffizient und Temperatur gegen die reziproke Temperatur (Abb. 37). Diese Auftragung folgt der Stokes-Einstein-Gleichung, die den Zusammenhang zwischen Diffusionskoeffizient D und absoluter Temperatur T beschreibt. Die außerdem darin enthaltene temperaturabhängige Viskosität kann über eine der Arrhenius-Gleichung analoge Beziehung ausgedrückt werden, so dass sich folgende Gleichung mit den Konstanten K und k ergibt:

$$\log \frac{D}{T} = \log K - k \cdot \frac{1}{T} \quad \text{Gl. 22}$$

Lineare Regression der Werte nach Gl. 22 / Abb. 37 führt auf einen Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,966$. Diese gute Linearität ist ein weiterer Hinweis darauf, dass der Polymerüberzug im betrachteten Temperaturintervall keine thermische Umwandlung erfährt.

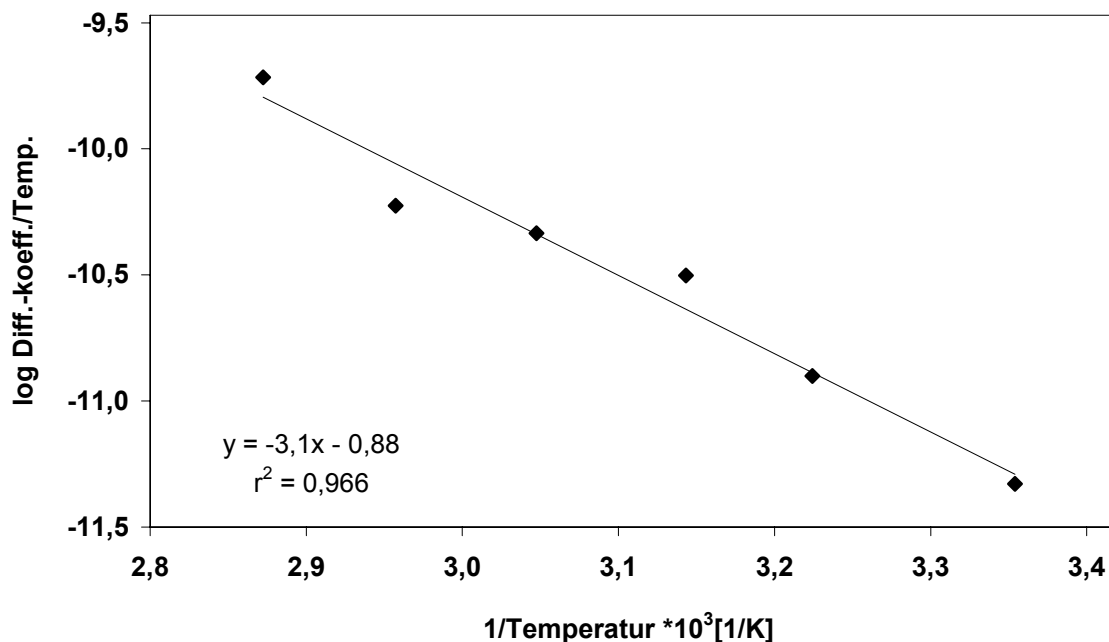


Abb. 37: Auftragung der temperaturabhängigen Diffusionskoeffizienten nach Gl. 22

An dieser Stelle sei auf die in Tab. 24, Kap. IV.1.1. aufgeführten temperaturabhängigen Löslichkeiten von Guaifenesin im Freisetzungsmedium

hingewiesen. Da die Löslichkeit mit der Temperatur stark ansteigt, ist davon auszugehen, dass ab 55°C im 10 mg Arzneistoff enthaltenden Tablettenkern die Sättigungskonzentration nicht mehr erreicht wird. Eine Auswirkung auf die Freisetzungskinetik ist jedoch nicht erkennbar.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Arzneistofffreisetzung aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten durch Temperaturerhöhung von 25 bis 75°C kontinuierlich beschleunigt wird, ohne dass es zu einer sprunghaften Änderung der charakteristischen Größen kommt, womit ein weiterer Hinweis gegeben ist, dass in diesem Temperaturintervall kein Glasübergang des Polymers zu finden ist.

3.4. Aufnahmen freigesetzter Minitabletten (Eudragit® L100-55)

Abbildung 38a und b zeigen die leeren Filmhüllen von mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten nach der Freisetzung in Phosphatpuffer pH 5,3. Die Überzüge haben durch Aufbrechen in zwei Hälften den Kern freigegeben, sind aber selbst noch nicht gelöst, sondern von weicher und dehnbarer Konsistenz.

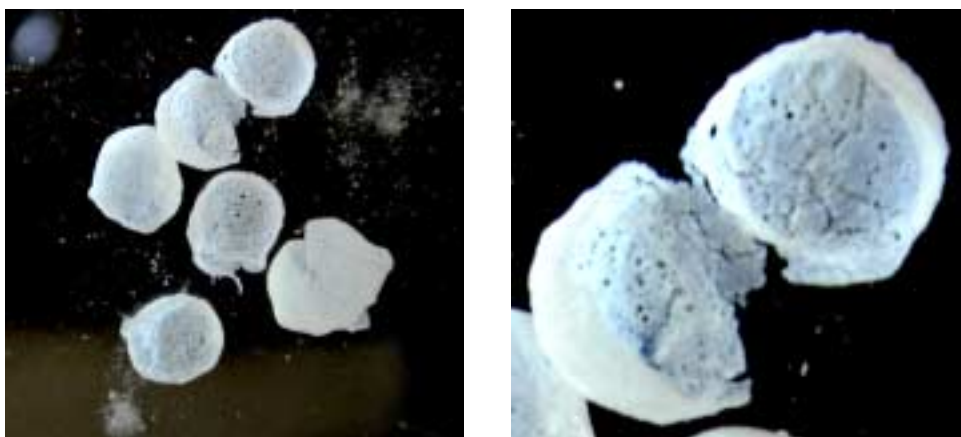


Abb. 38a/b: Aufnahmen von mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten nach 24h Freisetzung bei pH 5,3 (aufgenommen in Puffer pH 5,3, Durchmesser der Hohlkugeln ~4 mm)

Deutlich sind in Abbildung 38b Poren und Risse zu erkennen, die den Film während der Freisetzung für den Arzneistoff durchlässig werden lassen. Die Poren ähneln den Poren, die durch das Herauslösen wasserlöslicher Zuschlagstoffe entstehen. Tatsächlich enthält das Polymerpulver Eudragit® L100-55 laut Herstellerangaben insgesamt 3% O/W-Emulgatoren, die für die Entstehung der Poren verantwortlich sein könnten. Auf jeden Fall ist für den Verlauf der Freisetzung, wenn auch im geringeren Ausmaß als bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.2.2.), ein Übergang von einer nahezu undurchlässigen Verteilungsmembran zu einer porenhaltigen Membran zu postulieren.

3.5. Freisetzung aus mit weichmacherhaltigem Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten

Um der Tatsache gerecht zu werden, dass in der Praxis nahezu ausschließlich weichmacherhaltige Überzugssysteme verwendet werden, sollen stellvertretend ein hydrophiler und ein lipophiler Weichmacher (Triethylcitrat TEC sowie Dibutylsebacat DBS) als Zusatz zum magensaftresistenten Filmbildner Eudragit® L100-55 verwendet werden. Dabei kommt der jeweilige Weichmacher in einer Konzentration von 10%, bezogen auf das Polymer, zum Einsatz. Die Kurvenparameter Steigung und lag-time sind in Tabelle 36 im Vergleich zu den Parametern weichmacherfreier Überzüge zusammengestellt.

Tab. 36: Freisetzungsuntersuchungen: lag-time und Steigung von mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten ohne und mit Zusatz von 10% Weichmacher, Triethylcitrat = TEC, Dibutylsebacat = DBS ($\bar{X} \pm s$, n = 3). Grau unterlegt sind jeweils die Ergebnisse der Messung am Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1.

pH-Wert	lag-time [h]			Steigung [%·h ⁻¹]		
	ohne WM	TEC	DBS	ohne WM	TEC	DBS
0,1 N-HCl	10,8 ± 1,64	1,1 ± 0,11	68,4 ± 1,56	6,4 ± 0,24	21,3 ± 0,68	0,3 ± 0,02
4,90	10,9 ± 0,97	1,2 ± 0,04	62,7 ± 2,35	6,7 ± 0,86	22,3 ± 0,83	0,4 ± 0,08
5,10	9,5 ± 0,61	1,3 ± 0,02	n.b.	8,2 ± 0,59	18,5 ± 0,42	n.b.
5,30	5,5 ± 0,11	1,1 ± 0,15	11,0 ± 0,31	22,6 ± 0,11	22,7 ± 0,18	8,5 ± 0,48
5,50	3,0 ± 0,37	1,3 ± 0,06	n.b.	54,5 ± 11,29	49,8 ± 1,55	n.b.
5,65	1,8 ± 0,08	1,3 ± 0,10	2,6 ± 0,12	211,6 ± 6,01	190,9 ± 17,05	96,5 ± 3,46

Es ist ersichtlich, dass der Triethylcitrat-haltige Film den Arzneistoff schneller freigibt als der Film ohne Weichmacher: Die lag-times sind kürzer und die Steigungswerte größer. Der hydrophile Weichmacher löst sich aus dem Film und hinterlässt Poren, durch die der Arzneistoff beschleunigt austritt. Entsprechendes beobachtet Fetscher bei Filmen aus der wässrigen Dispersion von Eudragit® L100-55, wobei er darauf hinweist, dass eine höhere TEC-Konzentration (20%) zu einer Verbesserung der Verfilmung und damit zu einem gegenläufigen Effekt führt [31].

Ab bzw. oberhalb des Auflöse-pH-Werts (grau unterlegt in Tab. 36) sind die Freisetzungparameter bei TEC-haltigem und weichmacherfreiem Überzug etwa gleichwertig, da dann die Auflösung des Films die Freisetzung bestimmt.

In Übereinstimmung zu den Ergebnissen Fetschers [31] verlangsamt der lipophile Weichmacher Dibutylsebacat die Freisetzung sowohl bezüglich lag-time als auch Steigung der Freisetzungskurve, was auf Hydrophobisierung des Films zurückgeführt werden kann.

Die Ergebnisse, die mit weichmacherhaltigen Filmen im Rahmen der Diffusionsversuche (Kap. IV.4.) und der hier vorgestellten Freisetzungsuntersuchungen erhalten werden, stimmen sehr gut überein.

4. Freisetzung aus mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten

Als weiteres saures Polymethacrylat wird Eudragit® S100 für Freisetzungsuntersuchungen mit überzogenen Minitabletten ausgewählt. Das Überziehen der Tabletten resultiert in einem Film mit im Vergleich zum Eudragit® L100-55-Film rauer Oberfläche, was einen ersten Hinweis gibt auf eine geringere mechanische Belastbarkeit. Außerdem liegt die durchschnittlich aufgetragene Polymermenge bei gleicher Schichtdicke von 250 µm um ca. 20% niedriger, d.h., das Polymermaterial Eudragit® S100 bildet unter den gewählten Sprühbedingungen einen lockerer aufgebauten Film aus als Eudragit® L100-55.

4.1. pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten

Zur Betrachtung des pH-abhängigen Freisetzungsverhaltens werden die in Tabelle 37 aufgelisteten Kurvenparameter lag-time und Steigung herangezogen.

Tab. 37: lag-time und Steigung der Freisetzungskurven von mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$). Der Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1. liegt bei 6,8.

pH-Wert	Dissoziations- grad in %	lag-time [h]	Steigung [%·h ⁻¹]
0,1 N-HCl	< 0,1	-0,06 ± 0,025	60 ± 2,5
6,30	26,6	0,02 ± 0,017	78 ± 7,9
7,35	79,6	-0,04 ± 0,030	273 ± 37,1
7,85	92,8	-0,07 ± 0,032	284 ± 38,9

Aus den Tabletten wird von Beginn der Messung an Wirkstoff freigesetzt, so dass die lag-times pH-unabhängig praktisch bei Null liegen. Eine Differenzierung ist bei den Steigungen zu erkennen, die mit Erhöhung des pH-Werts zunehmen, wobei sich besonders deutlich die Werte unterhalb des Auflöse-pH-Werts (6,8) von denen oberhalb unterscheiden. Die Filme lösen sich in den Medien pH 7,35 und 7,85 im Verlauf der Freisetzung komplett auf. In 0,1 N-Salzsäure und bei pH 6,3 bleiben die Überzüge während der gesamten Freisetzung bestehen, allerdings brechen sie „eierschalenartig“ in zwei Hohlkugeln bzw. mehrere Bruchstücke auf, so dass der Arzneistoff sehr viel rascher freigegeben wird als aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten (vgl. 3.1., Tab. 32). Diese Sprödigkeit der Eudragit® S100-Filme führt dazu, dass die Anforderungen an die Magensaftresistenz von den hier untersuchten Tabletten nicht erfüllt wird. Die offensichtlich schlechte Filmbildung beim Sprühauftrag von Eudragit® S100 führt dazu, dass in diesem Fall die Ergebnisse von Diffusions- und Freisetzungsuntersuchungen nicht vergleichbar sind. Die Resultate bei Verwendung von Weichmacher zur Verbesserung der Filmbildung von Eudragit® S100 werden in Kap. 4.3. vorgestellt.

4.2. Abhängigkeit der Freisetzung von der Rührgeschwindigkeit (Eudragit® S100)

Um die Sprödigkeit der Eudragit® S100-Überzüge weiter zu untersuchen, werden die Freisetzen bei erhöhter Rührgeschwindigkeit (150 statt 100 min⁻¹) wiederholt.

Tab. 38: Steigung der Freisetzungskurven von mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten bei unterschiedlichen Rührgeschwindigkeiten ($\bar{X} \pm s$, n = 3). Der Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1. liegt bei 6,8.

pH-Wert	Steigung [%·h ⁻¹]	
	100 min ⁻¹ (vgl. 4.1., Tab. 37)	150 min ⁻¹
6,30	78 ± 7,9	157 ± 6,7
7,35	273 ± 37,1	280 ± 19,8
7,85	284 ± 38,9	320 ± 17,1

Tendenziell ist zu erkennen (Tab. 38), dass eine Erhöhung der Rührgeschwindigkeit die Freisetzung beschleunigt. Die stärkere mechanische Beanspruchung bei 150 min⁻¹ führt zu früherem Aufbrechen der Filmüberzüge, ein weiterer Hinweis auf deren Sprödigkeit.

4.3. Freisetzung aus mit weichmacherhaltigem Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten

Der Gedanke liegt nahe, die bisher weichmacherfreien Tablettenüberzüge durch Zusatz von Weichmacher mechanisch zu stabilisieren. Zum Einsatz kommt das für Eudragit® S100 empfohlene Triethylcitrat in zwei verschiedenen Konzentrationen. Aus den TMA-Untersuchungen ist bekannt, dass weichmacherfreie Filme aus Eudragit® S100 einen thermischen Übergang bei 83°C zeigen, der durch Zusatz von 10% TEC auf 63°C erniedrigt wird (Kap. III.2.1.1., Tab. 14). Daher wird neben dem 10%-igen Weichmacherzusatz

eine Konzentration von 50% TEC, bezogen auf das Polymer, verwendet mit dem Ziel, den thermischen Übergang auf eine Temperatur unterhalb der Freisetzungstemperatur (37°C) herabzusetzen.

Tab. 39: Steigung der Freisetzungskurven in 0,1 N-HCl von mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten ohne und mit Zusatz von Triethylcitrat (TEC, Konzentrationen bezogen auf das Polymer; $\bar{x} \pm s$, n = 3). Der Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1. liegt bei 6,8.

Steigung [%·h ⁻¹]		
ohne TEC (vgl. 4.1., Tab. 37)	10 % TEC	50 % TEC
60 ± 2,5	62 ± 2,1	37 ± 1,4

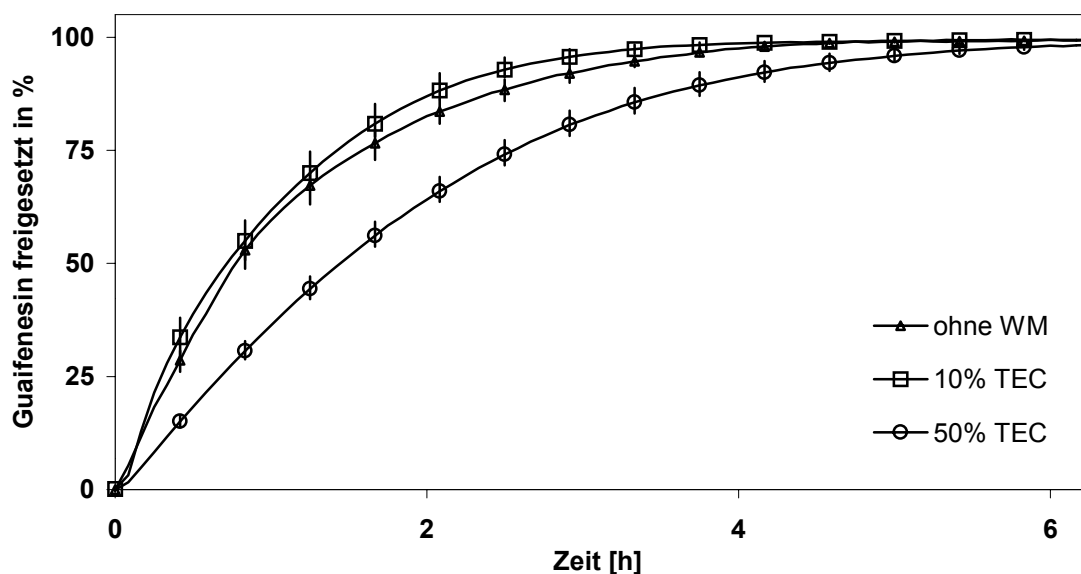


Abb. 39: Freisetzungskurven von mit Eudragit® S100 überzogenen Minitabletten in 0,1 N-HCl ohne und mit Zusatz von Triethylcitrat (TEC, Konzentrationen bezogen auf das Polymer; $\bar{x} \pm s$, n = 3)

Die in 0,1 N-Salzsäure resultierenden Freisetzungskurven sind in Abb. 39 wiedergegeben, Tab. 39 listet die Steigungswerte auf. Der Zusatz von 10% TEC zum filmbildenden Polymer bewirkt keine Veränderung im Freisetzungsverhalten. Makroskopisch ist ebenso wie bei der Untersuchung des weichmacherfreien Films (vgl. 4.1.) ein partielles Aufbrechen des Überzugs

zu beobachten. Erst der Zusatz von 50% Triethylcitrat, bezogen auf das Polymer, führt zu einem Film, der während der gesamten Freisetzung intakt bleibt. Die Arzneistoffabgabe verläuft entsprechend langsamer, genügt aber mit einer Freisetzung von 63% in 2 h immer noch nicht den Anforderungen an Magensaftresistenz. Dies könnte daran liegen, dass der Überzug trotz des Weichmacherzusatzes relativ grobporig ist (vgl. 4.) und kein ausreichendes Diffusionshindernis darstellt. Insofern ist festzustellen, dass im Unterschied zu Eudragit® L100-55 mit der gewählten Überzugsmethode im Minikessel für Eudragit® S100 kein befriedigendes Ergebnis erzielt werden kann. Auch andere Autoren berichten im Zusammenhang mit Eudragit® S100 über ungenügende Filmbildung [54].

5. Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten

Als Vertreter der sauren Cellulosederivate wird Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Typ LF in die Freisetzungsuntersuchungen einbezogen. Die Prüfung auf Magensaftresistenz (Kap. 1.2.) bei verschiedenen Schichtdicken ergibt auch hier eine erforderliche Schichtdicke von mehr als 125 µm, so dass wieder 250 µm dicke Überzüge verwendet werden. Einige Freisetzungsprofile aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten fallen dadurch auf, dass sie zweiphasig verlaufen: Nach einem weniger steilen Anstieg der Kurven bis zu einer Arzneistofffreigabe von 20 - 60% gehen sie in einen Kurvenast mit höherer Steigung über. Die angegebenen Steigungswerte beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf den flacheren ersten Kurvenabschnitt.

5.1. Abhängigkeit der Freisetzung von der Filmdicke (HPMCAS-LF)

Neben der Bestimmung der für die Magensaftresistenz erforderlichen Schichtdicke (Kap. 1.2.) wird in Phosphatpuffer pH 5,40 der Einfluss unterschiedlicher Überzugsschichtdicken auf die Arzneistofffreisetzung geprüft. Da bei diesem pH-Wert die Zweiphasigkeit der Freisetzungsprofile deutlich ausgeprägt ist (vgl. Kurve pH 5,4 in Abb. 40), sind in Tabelle 40 jeweils zwei Steigungswerte als Kurvenparameter angegeben. Die Freisetzungen aus Tabletten mit Überzügen geringer Dicke verlaufen einphasig, da die Filme sich in einem einheitlichen und relativ schnellen Prozess vom Kern der Tablette lösen.

Tab. 40: Steigungen der Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten bei pH 5,4 ($\bar{X} \pm s$, n = 3)

Filmschichtdicke [μm]	Steigung 1 [$\% \cdot \text{h}^{-1}$]	lag-time 1 [h]	Steigung 2 [$\% \cdot \text{h}^{-1}$]
50	$73,2 \pm 8,11$	$-0,3 \pm 0,38$	-
125	$57,9 \pm 4,50$	$0,4 \pm 0,16$	-
250	$5,4 \pm 0,59$	$6,6 \pm 2,10$	$14,2 \pm 1,27$
300	$4,4 \pm 0,69$	$8,8 \pm 0,54$	$10,1 \pm 4,46$
400	$2,6 \pm 0,03$	$15,3 \pm 0,37$	$6,8 \pm 0,39$
500	$2,3 \pm 0,11$	$20,1 \pm 0,53$	$4,0 \pm 0,71$

Deutlich ist zu erkennen, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit mit zunehmender Filmschichtdicke abnimmt. Allerdings folgen die Steigungswerte erst ab einer Schichtdicke von etwa 250 μm der reziproken Beziehung nach dem Fick'schen Diffusionsgesetz ($r^2 = 0,976$), da die dünneren Überzüge porös sind und daher keine mit den dickeren Filmen vergleichbare Diffusionsmembran darstellen. Die bei diesem pH-Wert überwiegend diffusionskontrollierte lag-time steigt mit der Schichtdicke kontinuierlich an. Für die lineare Regression der Werte (nach Gl. 21, Kap. 2.1.2.) gegen die Quadrate der Schichtdicken ab 250 μm ergibt sich ein Korrelationskoeffizient $r^2 = 0,983$.

5.2. pH-Abhängigkeit der Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten

In Abbildung 40 sind die Freisetzungskurven von mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten bei verschiedenen pH-Werten dargestellt. Im Vergleich mit den Freisetzungsprofilen aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten (Kap. 3.1., Abb. 32) verläuft die Arzneistoffabgabe deutlich langsamer, eine Beobachtung, die auch schon für die Diffusionsversuche beim Vergleich der sauren Polymethacrylate mit den Cellulosederivaten gemacht werden konnte (Kap. IV.3.3.). Außerdem liefert das Besprühen der Minitabletten mit HPMCAS-LF-Lösung im Minikessel weniger homogene Überzüge als die Befilmung mit Eudragit® L100-55, was sich in einer höheren Variationsbreite der Freisetzungsprofile und damit auch ihrer Kenngrößen niederschlägt.

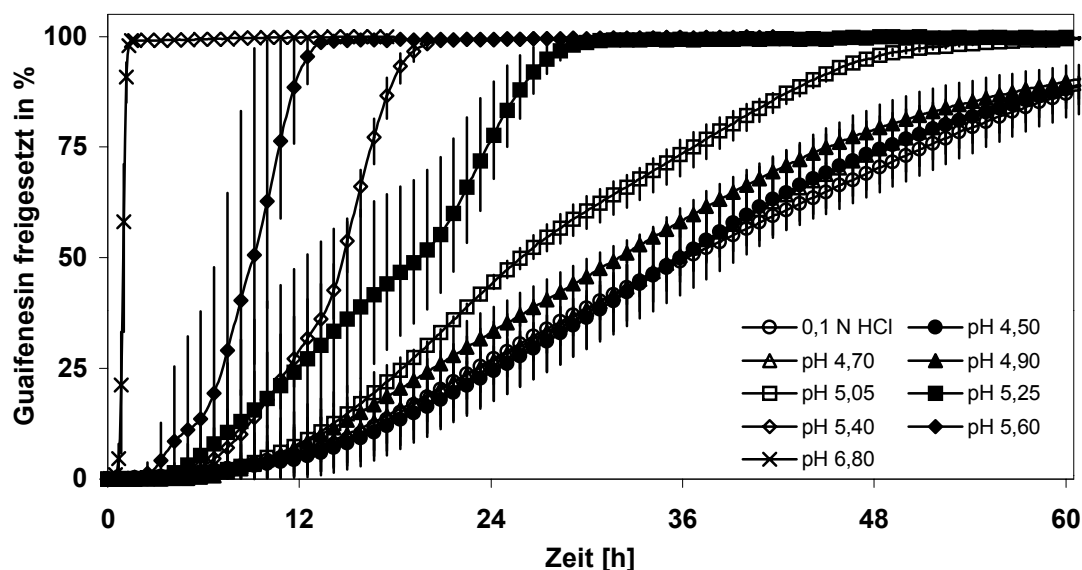


Abb. 40: Freisetzung aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten in Abhängigkeit vom pH-Wert ($\bar{x} \pm$ Variationsbreite, $n = 3 - 5$)

Der Auflöse-pH-Wert von HPMCAS-LF liegt nach Kap. II.2.1.1., Tab. 8 bei pH 4,9. Dies ist in Abb. 40 die erste Freisetzungskurve, die sich leicht von den Kurven bei niedrigeren pH-Werten abhebt. Ab pH 5,05 bis pH 6,5 steigt die Freisetzungsgeschwindigkeit dann deutlich an.

Makroskopisch bleiben die Überzüge in den Medien Salzsäure bis pH 5,05 während der gesamten – auch noch über den in Abb. 40 dargestellten Zeitraum hinaus - Freisetzung intakt; bei pH 5,25 quellen sie unter sichtbarer Volumenzunahme und Dehnung auf und verbleiben lose um den Tablettenkern. Bei pH 5,4 geht diese Quellung teilweise in Auflösung über, und ab pH 5,6 lösen sich die Überzüge im Verlauf der Freisetzung vollständig auf. Bei pH 6,8 löst sich der Film bei Kontakt mit dem FreisetzungsmEDIUM nahezu sofort.

In Tabelle 41 sind die Freisetzungsparameter zusammengefasst und den Ergebnissen der Diffusionsversuche gegenübergestellt.

Tab. 41: Freisetzungsuntersuchungen (FS) und Diffusionsversuche (DIFF): lag-time und Steigung von mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten ($\bar{X} \pm s$, n = 3). Grau unterlegt sind jeweils die Ergebnisse der Messung am Auflöse-pH-Wert nach Kap. II.2.1.1.

pH-Wert	Dissoziations- grad in %	lag-time [h]		Steigung [%·h ⁻¹]	
		FS	DIFF	FS	DIFF
0,1 N-HCl	< 0,1	9,2 ± 6,92	n.u.	1,9 ± 0,15	n.u.
4,50	18,6	11,1 ± 5,91	/	2,0 ± 0,56	(0,3 ± 0,18)
4,70	27,6	10,0 ± 3,77	/	1,9 ± 0,27	(0,7 ± 1,11)
4,90	37,1	8,3 ± 3,64	/	2,2 ± 0,39	(2,1 ± 1,74)
5,05	46,0	10,8 ± 1,32	2,4 ± 0,23	3,3 ± 0,46	13,3 ± 3,11
5,25	55,7	6,0 ± 3,91	2,0 ± 0,27	3,6 ± 0,21	19,2 ± 0,72
5,40	64,5	6,6 ± 2,10	0,9 ± 0,13	5,4 ± 0,59	44,4 ± 4,56
5,60	73,8	4,9 ± 2,21	0,7 ± 0,21	10,3 ± 2,67	70,4 ± 20,24
6,80	97,9	0,7 ± 0,12	n.u.	1308 ± 327	n.u.

/: nicht bestimmbar bzw. >5 h; n.u.: nicht untersucht
(): vor Beendigung der Anlaufphase bestimmte Steigungswerte

Wie im Fall der Eudragit® L100-55-Filme (vgl. Abschnitt 3.1.) sind die lag-times bei der Freisetzung aus Minitabletten wesentlich länger als die entsprechenden Zeiten bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.3.3.). Auch hier ist als Grund die höhere Schichtdicke (250 µm statt 50 µm) anzunehmen. Während bei pH 5,4 und 5,6 die lag-time noch die Anteile der Diffusion des Arzneistoffs durch den gequollenen und sich auflösenden Film wiedergibt, da die komplette Auflösung

erst nach Beginn der Arzneistofffreisetzung stattfindet, muss die lag-time bei pH 6,8 ebenso wie bei den Freisetzungen aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten (vgl. 3.1.) als reine Auflöse-lag-time angesehen werden.

Die Steigungswerte der Freisetzungskurven liegen niedriger als die der Diffusionsversuche und zeigen ebenfalls pH-Abhängigkeit. Wie bei den Freisetzungen aus mit Eudragit® L100-55 überzogenen Minitabletten (vgl. 3.1.) spiegeln die mit dem pH-Wert zunehmenden Steigungen den kontinuierlichen Übergang von rein diffusionskontrollierter Freisetzung durch den intakten Film (0,1 N-HCl bis pH 4,9) über die durch Quellung und Filmauflösung immer mehr beschleunigte Freisetzung (pH 5,05 bis pH 5,6) wieder. Dabei tritt als Besonderheit die bereits angesprochene Zweiphasigkeit der Freisetzungsprofile (vgl. Abschnitt 5.1.) in den Fällen auf, in denen im Verlauf der Freisetzung zu einem relativ konkreten Zeitpunkt ausgeprägte Quellung zu einem lose um den Tablettenkern liegenden Überzug führt (pH 5,25) oder Filmauflösung (pH 5,4 bis 5,6) stattfindet. Beide Vorgänge beschleunigen die Arzneistoffabgabe, so dass die Steigung ab diesem Zeitpunkt zunimmt. Der sehr hohe Steigungswert bei pH 6,8 gibt ebenso wie die dazugehörige lag-time (s.o.) die sofortige Auflösung des Überzugs bei Kontakt mit dem Medium wieder und entspricht praktisch der Freisetzung aus dem Tablettenkern (vgl. Abschnitt 1.1.).

Durch Auftragung der Steigungen gegen den pH-Wert lässt sich analog zur Vorgehensweise bei Eudragit® L100-55 (Abschnitt 3.1.) auf den „Auflöse-pH-Wert“ extrapolieren (siehe Abb. 41), der in diesem Fall bei 5,2 liegt.

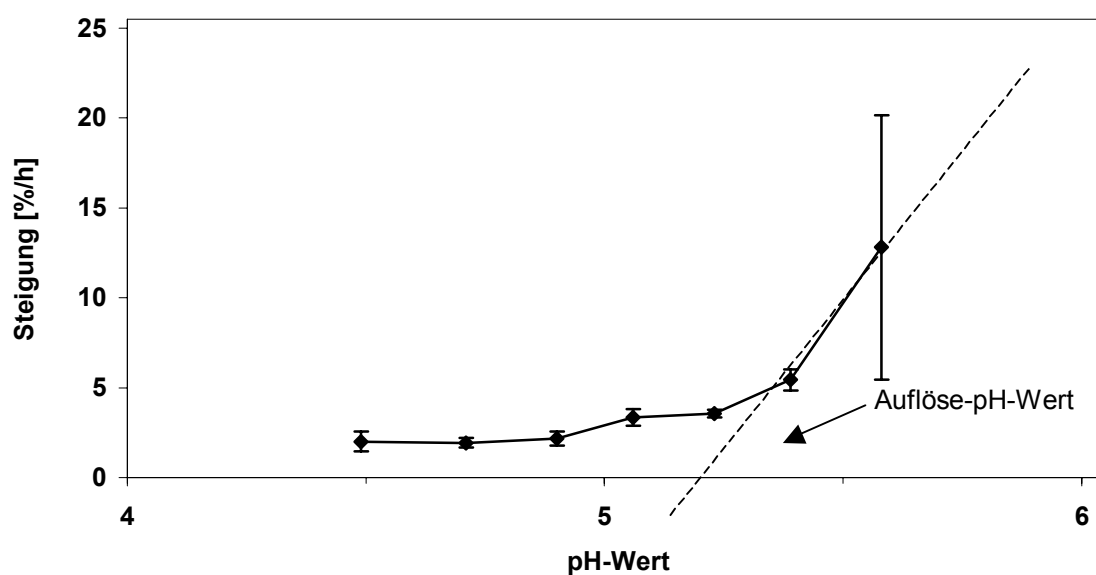


Abb. 41: Steigung der pH-abhängigen Freisetzen für mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

5.2.1. Vergleich der Auflöse-pH-Werte für HPMCAS-LF aus Löslichkeits-, Diffusions- und Freisetzungsversuchen (Kap. II., IV. und V.)

In Tabelle 42 sind die mittels der verschiedenen Methoden erhaltenen Auflöse-pH-Werte für HPMCAS-LF zusammengestellt.

Tab. 42: Auflöse-pH-Werte für HPMCAS-LF

Methode	Kapitel	Auflöse-pH-Wert
Sättigungskonzentrationen	II.2.1.1.	4,9
Diffusionsversuche*	IV.3.3.	5,0
Freisetzungsuntersuchungen*	V.5.2.	5,2

* jeweils aus der Auftragung Steigung / pH-Wert extrapolierte Werte

Die Übereinstimmung der drei Werte ist relativ gut. Geringfügige Abweichungen sind bei den unterschiedlichen verwendeten Systemen – Pulver, isolierter Film und Tablettenüberzug – zu erwarten.

5.2.2. Diffusionskoeffizienten (HPMCAS-LF)

Die aus den lag-times der Freisetzungskurven bei verschiedenen pH-Werten berechneten Diffusionskoeffizienten können Tabelle 43 entnommen werden. Aus der Steigung ergibt sich für die Freisetzung in 0,1 N-Salzsäure ein identischer Diffusionskoeffizient von $0,7 \pm 0,05 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Tab. 43: Aus der lag-time der Freisetzungskurven berechnete Diffusionskoeffizienten für Guaifenesin durch mit HPMCAS-LF überzogene Minitabletten bei verschiedenen pH-Werten ($\bar{X} \pm s$, n = 3)

pH-Wert	Diffusionskoeffizient [$10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$] (lag-time)	
	arithmetisches Mittel	harmonisches Mittel
0,1 N-HCl	$0,7 \pm 0,75$	$0,3 \pm 0,42$
4,50	$0,4 \pm 0,28$	$0,3 \pm 0,49$
4,70	$0,3 \pm 0,12$	$0,3 \pm 0,77$
4,90	$0,4 \pm 0,14$	$0,4 \pm 0,14$
5,05	$0,3 \pm 0,03$	$0,3 \pm 2,20$
5,25	$0,8 \pm 0,78$	$0,5 \pm 0,74$
5,40	$0,5 \pm 0,19$	$0,4 \pm 1,38$
5,60	$0,7 \pm 0,44$	$0,6 \pm 1,31$
6,80	$4,0 \pm 0,61$	$3,9 \pm 24,7$

Mit Diffusionskoeffizienten im Bereich von 10^{-9} - $10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ für die intakten HPMCAS-LF-Filme sind diese ähnlich durchlässig wie die Überzüge aus Eudragit® L100-55. Der Wert für pH 6,8 ist wie dort als effektiver Diffusionskoeffizient zu betrachten (vgl. Abschnitt 3.1.2.), da der Film sich in diesem Medium rasch auflöst und keine Verteilungsmembran mehr darstellt. Aufgrund der relativ hohen Streuung der zugrunde liegenden lag-times (Tab. 41) führt die Angabe der Diffusionskoeffizienten als arithmetisches Mittel

leicht zu Ausreißern, so dass für sie keine pH-Abhängigkeit zu erkennen ist wie beispielsweise für die Steigungen der Freisetzungskurven aus mit HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten. Die Verwendung des harmonischen Mittels (vgl. Abschnitt 2.1.2.) führt in diesem Fall für 0,1 N-HCl bis pH 5,6 auf etwas aussagekräftigere Werte zwischen 0,3 und $0,6 \cdot 10^{-8} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$, aus denen eine Zunahme des Diffusionskoeffizienten mit steigendem pH-Wert abgeleitet werden könnte. Allerdings ergeben sich bei dieser Berechnung zum Teil sehr große Streuungen.

6. Zusammenfassung und Vergleich der Freisetzungsuntersuchungen mit den Diffusionsversuchen

6.1. Zusammenfassung

Die Freisetzung aus mit Eudragit® L100-55, Eudragit® S100 und HPMCAS-LF überzogenen Minitabletten liefert gut reproduzierbare Ergebnisse. Als Parameter zur Charakterisierung der Freisetzungskurven werden die Steigung des linearen Kurvenastes sowie die lag-time herangezogen. Außerdem können aus der lag-time Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffs Guaifenesin im Film berechnet werden.

Wie schon bei den Diffusionsversuchen (Kap. IV.3. und 5.) erweisen sich die untersuchten magensaftresistenten Überzüge als wenig durchlässig bei pH-Werten deutlich unterhalb ihres Auflöse-pH-Werts. Der Arzneistoff wird erst nach einigen Stunden langsam freigegeben. Mit Erreichen und Überschreiten des Auflöse-pH-Werts beginnt die Freisetzung zu einem immer früheren Zeitpunkt und verläuft zunehmend schneller. Es resultieren entsprechend größere Kurvensteigungen und kürzere lag-times.

Die Zunahme der Kurvensteigungen ist zurückzuführen auf einen beschleunigten Übertritt des Arzneistoffs vom Tablettenkern in das FreisetzungsmEDIUM, zunächst verursacht durch Quellung des Films, bei weiterer Erhöhung des pH-Werts durch Ausbildung von Poren und Rissen bis hin zur Auflösung des Überzugs. Bei den lag-times ist zu beachten, dass die ermittelten Zeiten, bis der Arzneistoff das erste Mal im FreisetzungsmEDIUM erscheint, sich bei niedrigen pH-Werten zusammensetzen aus der relativ kurzen Zeit, die der Polymerfilm benötigt, um zu quellen sowie der längeren Zeitspanne (und lag-time im engeren Sinn), während der der Arzneistoff durch den gequollenen Film diffundiert. Bei höheren pH-Werten dagegen verläuft die Filmauflösung sehr viel rascher als die Arzneistoffdiffusion durch den Film, so dass die lag-times in diesen Fällen als Filmauflöse-lag-times zu betrachten

sind. Noch weitere Erhöhung des pH-Werts führt zu Verkürzung der Auflöselaag-times durch steigende Lösungsgeschwindigkeit des Überzugs, während sich gleichzeitig die Kurvensteigungen dem Wert für die Freisetzung aus den nicht überzogenen Tablettenkernen annähern.

Die Diffusionskoeffizienten für Guaifenesin im Eudragit® L100-55- bzw. HPMCAS-LF-Überzug liegen in einem Bereich von 10^{-9} - 10^{-8} cm²s⁻¹ und erhöhen sich mit steigendem pH-Wert, wobei der pH-Effekt weniger ausgeprägt ist als bei den Kurvensteigungen und lag-times. Erst oberhalb von pH-Werten, bei denen sich der Polymerfilm während der Freisetzung löst, ist ein deutliches Ansteigen des Diffusionskoeffizienten zu beobachten, das mit einer Umwandlung von einer Verteilungs- in eine Porenmembran einhergeht (effektiver Diffusionskoeffizient).

Entscheidend für die Geschwindigkeit der Freisetzung ist letztendlich, ob der Film sich im Freisetzungsmedium löst oder nicht, da die Arzneistoffdiffusion durch den intakten Film generell sehr gering ist. Freisetzungen, die innerhalb von wenigen Stunden abgeschlossen sind, werden erst deutlich oberhalb des Auflöselaag-pH-Werts erzielt. Es ist also zu vermuten, dass derartige Arzneiformen mit dem Transfer in den oberen Dünndarm bei den dort auftretenden leicht sauren pH-Werten von 5 – 6 (vgl. Kap. B) 1.1.2.) zunächst noch sehr geringe Arzneistofffreisetzung zeigen und erst mit Erreichen tieferer Dünndarmabschnitte bzw. des nahezu neutralen Milieus im Dickdarm (pH 6,4) den Hauptanteil des Wirkstoffs freigeben.

Die im Rahmen dieser Arbeit aus den Sättigungskonzentrationen sowie Diffusions- und Freisetzungsuntersuchungen (Kap. II., IV. und V.) ermittelten Auflöselaag-pH-Werte stimmen gut überein und liegen tendenziell etwas niedriger als die Herstellerangaben.

Außer durch steigenden pH-Wert wird der Verlauf der Freisetzung, exemplarisch untersucht am Beispiel des Eudragit® L100-55-Überzugs, durch

Erhöhung der Temperatur und der Salzkonzentration im Freisetzungsmedium sowie Verwendung einer geringeren Überzugsschichtdicke (HPMCAS-LF) deutlich beschleunigt, was wiederum durch Zunahme der Steigung sowie Verkürzung der lag-time zum Ausdruck kommt. Zusatz eines hydrophilen Weichmachers (Triethylcitrat) führt durch Herauslösen des Weichmachers und dadurch entstehende Filmauflockerung bzw. Poren zu einer Beschleunigung der Freisetzung, während das lipophile Dibutylsebacat den Film hydrophobisiert und so die Arzneistofffreisetzung verlangsamt.

6.2. Vergleich der Freisetzungsuntersuchungen mit den Diffusionsversuchen (Eudragit® L100-55 und HPMCAS-LF)

Mit den Freisetzungsuntersuchungen konnten die Ergebnisse der Diffusionsversuche bezüglich der Bedeutung des Auflöse-pH-Werts bestätigt werden. Aufgrund der höheren Schichtdicke bei den Freisetzungsuntersuchungen (250 µm statt 50 µm) ergeben sich allerdings deutlich längere lag-times. Die Steigungen der Freisetzungs- und Diffusionskurven zeigen mit Erhöhung des pH-Werts die gleiche sprunghafte Zunahme der Filmdurchlässigkeit. Auftragung gegen den pH-Wert resultiert für beide Studien in Abbildungen, aus denen durch Extrapolation nahezu identische Auflöse-pH-Werte erhalten werden können. Während bei den Freisetzungsuntersuchungen auch die Diffusion durch intakte Filme beobachtet werden kann, erfolgt der Übertritt des Arzneistoffs bei den Diffusionsversuchen wegen der kürzeren Versuchsdauer hauptsächlich im Zusammenhang mit der Filmauflösung. Nur in Einzelfällen verbleiben die Filme bis zum Abschluss des Konzentrationsausgleichs intakt. Die für diese Fälle berechneten Diffusionskoeffizienten liegen in einer Größenordnung von etwa $10^{-9} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (vgl. IV.3.2.) und damit in guter Übereinstimmung mit den aus den Freisetzungsdaten ermittelten Diffusionskoeffizienten. Die Übertragbarkeit des Diffusionssystems auf die praxis-relevantere überzogene Arzneiform ist also durchaus positiv zu beurteilen.

Die Herstellung der überzogenen Minitabletten zur Durchführung von Freisetzungsuntersuchungen ist deutlich aufwendiger als das Ausgießen der isolierten Filme für die Diffusionsversuche. Die eigentliche Messung ist dagegen weitaus unproblematischer. Fehlmessungen treten praktisch nicht auf, und die Reproduzierbarkeit der Freisetzungsprofile ist gut. Da ein Großteil der Filmüberzüge während der Freisetzung intakt bleibt, erlauben die Messungen die zusätzliche Auswertung hinsichtlich der Diffusionskoeffizienten des Arzneistoffs im Film. Nachteil der UV-Analytik ist, wie schon bei den Diffusionsversuchen erwähnt (Kap. IV.5.), dass die Phthalsäure enthaltenden Polymerüberzüge aufgrund ihrer Eigenabsorption nicht vermessen werden können (CAP, PVAP).

Aufgrund der guten Übereinstimmung der Ergebnisse aus Freisetzungs- und Diffusionsversuchen erscheint es lohnenswert, das Diffusionssystem zu optimieren. Ansatzpunkte wären z.B. die Verwendung kleinerer Filmflächen, um die Reißanfälligkeit zu erniedrigen sowie die Entwicklung einer Methodik, die mit einer auf einer Seite durch den Film abgeschlossenen Kammer die Verfolgung der Diffusion innerhalb der konventionellen Freisetzungsapparatur auch unter Einsatz der Sättigungskonzentration des Arzneistoffs ermöglichen würde.

D) METHODEN

I. pK_s-Werte magensaftresistenter Überzugsmaterialien

Eine Menge an Polymer, die maximal $2 \cdot 10^{-4}$ mol Carboxylfunktionen (ca. 35-330 mg, je nach Polymer, vgl. Tab. 44.) entspricht, wird mit einem deutlichen Überschuss an 0,1 N-NaOH (5,0 ml entsprechend $5 \cdot 10^{-4}$ mol Hydroxylionen) versetzt und auf 20 ml mit dest. Wasser aufgefüllt. Die Salzkonzentration liegt zu Beginn der Titration bei 0,05 mol / l. Bis zur vollständigen Auflösung des Polymers wird 5 - 10 min gerührt (Probenstand E 549, Metrohm, Herisau). Sofort anschließend wird mit einer Motorkolbenburette (Dosimat E 535, Metrohm, Herisau) 0,1 N-HCl mit einer Titrationsgeschwindigkeit von 0,33 ml / min zudosiert und der pH-Wert mittels kombinierter Glaselektrode (EA 121, Metrohm, Herisau) über einen Potentiographen (E536, Metrohm, Herisau) aufgenommen. Alle Versuche werden dreifach und bei Raumtemperatur durchgeführt.

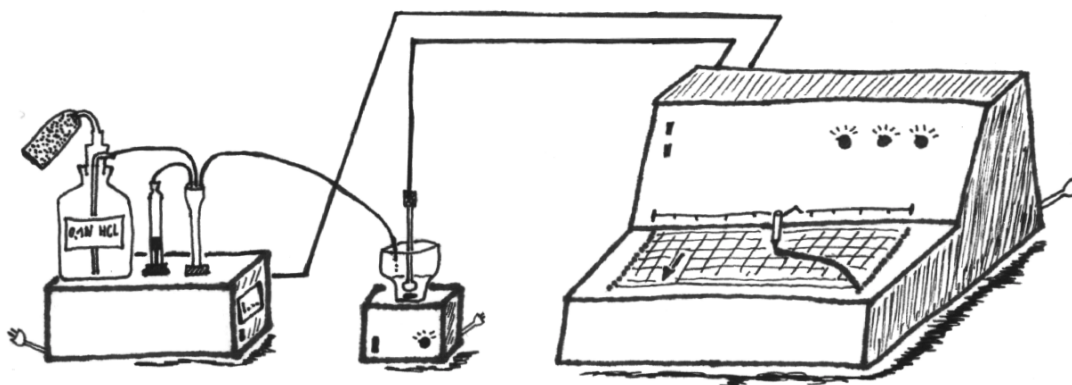


Abb. 42: Titrationsstand mit Motorkolbenburette, Probenstand mit Glaselektrode und Potentiograph

Zu jeder Polymerkurve wird unter identischen Versuchsbedingungen, nur ohne das Polymer, eine Blindkurve aufgenommen. Zur Auswertung wird im entscheidenden Bereich des pH-Sprungs alle 0,15 pH-Einheiten die Differenz zwischen Blind- und Polymerkurve gebildet. Durch Bezug auf den anfänglichen

Abstand der beiden Kurven voneinander wird die Kurve auf den Titrationsgrad $t = (1 - \text{Differenzwert}) / \text{Anfangsdifferenzwert}$ normiert. Die Ermittlung des pK_s -Werts erfolgt dann nach der unter C) 1.2. beschriebenen Vorgehensweise. Mit der Bestimmung des pK_s -Werts von Essigsäure zu $4,72 \pm 0,03$ wird die Methode überprüft.

Tab. 44: $2 \cdot 10^{-4}$ mol Carboxylfunktionen entsprechende Polymermengen

Polymer	mg	Polymer	mg
Eudragit [®] L100	35	HPMCAS-LF	132
Eudragit [®] S100	60	HPMCAS-MF	183
Eudragit [®] L100-55	35	HPMCAS-HF	326
Eudragit [®] L30D-55	116		

Polymer	mg
CAP Aquateric [®]	83 – 99
PVAP Sureteric [®]	73 - 83
Vinylacetat: Crotonsäure	174

II.1. pH-abhängige Sättigungskonzentrationen c_s^{pH}

Ein Überschuss an Polymer (100 – 10.000 mg Substanz) wird in Steilbrustflaschen eingewogen und mit 20,0 ml Phosphatpufferlösung verschiedener pH-Werte versetzt. Es wird ein Puffersystem von pH 1,20 – 13,0 mit Ionenstärken von $\sim 0,1$ verwendet (vgl. Tab. 45). Temperiert auf $22 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durch ein Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) werden die Ansätze 12 h mit einem Magnetrührer (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) gerührt, der pH-Wert kontrolliert und gegebenenfalls mit 1 N-NaOH auf den gewünschten Wert nachkorrigiert. In diesem Fall wird die Inkubationszeit um weitere 12 h verlängert, um die erneute Gleichgewichtseinstellung abzuwarten.

Tab. 45: Puffersystem pH 1,20 – 13,00 zur Bestimmung der Sättigungskonzentrationen

pH-Wert gemessen	pH-Wert berechnet	Substanzen	Konzentration [mol / l]	Ionenstärke	mg / 5ml
1,2	1,0	H ₃ PO ₄ HCl	0,1 0,1	0,108	67,23
2,4	2,5	H ₃ PO ₄ NaOH	0,14 0,10	0,100	88,60
4,5	4,5	KH ₂ PO ₄	0,1	0,100	68,05
5,5	5,5	KH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄	0,09 0,004	0,102	64,09
6,3	6,0	KH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄	0,06 0,015	0,105	51,50
6,8	6,8	KH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄	0,034 0,03	0,124	44,44
7,1	7,4	KH ₂ PO ₄ Na ₂ HPO ₄	0,016 0,025	0,091	28,65
7,7	8,0	KH ₂ PO ₄ NaOH	0,034 0,03	0,094	29,15
8,3	9,0	KH ₂ PO ₄ NaOH	0,04 0,039	0,118	35,00
12,9	13,0	NaOH	0,1	0,100	20,00

15 ml der Proben werden in Polycarbonat-Probenröhrchen überführt und 90 min ultrazentrifugiert (Zentrifuge L7-65, Festwinkelrotor 23° 70Ti, Beckmann Coulter GmbH, Unterschleißheim). Es wird im Vakuum bei 22°C mit einer Drehzahl von 25.000 min⁻¹ zentrifugiert, was einer Beschleunigung von ca. 70.000 g ($g = 9,81 \text{ m} \cdot \text{s}^{-2}$) entspricht. Durch Ultrazentrifugation lässt sich der ungelöste Bodensatz abtrennen, im fast klaren Überstand befinden sich kolloidal gelöstes Polymer. Der pH-Wert des Überstands nach der Ultrazentrifugation ist für die weitere Auswertung maßgeblich. Da dieser Wert für jeden Ansatz individuell ausfällt, wurden Einfachbestimmungen durchgeführt.

Die gelöste Menge Polymer wird gravimetrisch bestimmt, indem 5,0 ml der überstehenden Lösung in eine tarierte Petrischale (Ø 5 cm) pipettiert und im

Trockenschrank bei 60°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet werden. Nach Abkühlen im Exsikkator erfolgt die abschließende Wägung. Zur Berechnung der in 5,0 ml gelösten Polymermenge wird die theoretische Masse (29 – 87 mg / 5ml, vgl. Tab. 45) der gleichzeitig getrockneten Puffersalze und der zur pH-Wert-Nachkorrektur verwendeten 1 N-NaOH abgezogen. Eine praktische Überprüfung der Puffersalzmengen ergibt eine Übereinstimmung auf $\pm 0,5 - 5$ mg/5ml mit den theoretischen Werten. Hierin begründet sich die begrenzte Empfindlichkeit der Analysenmethode im Bereich kleiner Polymerkonzentrationen. Die Richtigkeit der gravimetrischen Analyse wird durch eine UV-photometrische Parallelbestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen für PVAP, die Reproduzierbarkeit ebenfalls am Beispiel PVAP durch eine Zweifachbestimmung abgesichert (Abb. 43 und 44).

Die Sättigungskonzentrationen (mg/100ml) werden direkt und logarithmiert gegen den pH-Wert aufgetragen. Pro Polymer sollen die Sättigungskonzentrationen für etwa 10 pH-Werte ermittelt werden, wobei der kritische pH-Bereich, in dem die Löslichkeit sprunghaft ansteigt, besonders gut durch Messwerte beschrieben werden sollte, so dass hier eventuell gezielt Werte ergänzt werden müssen.

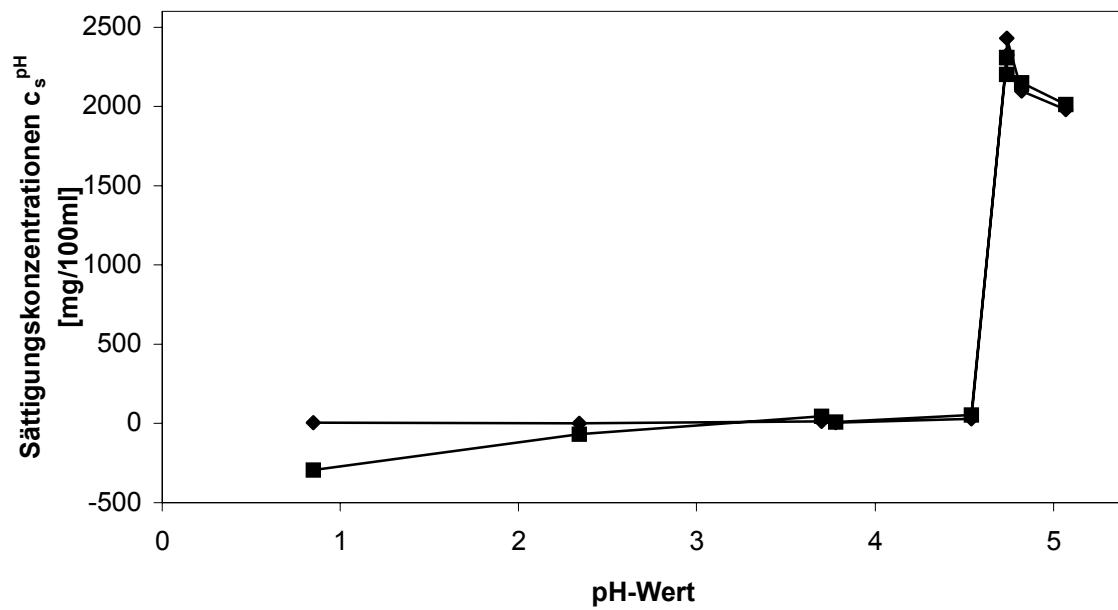


Abb. 43.: Bestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentration c_s^{pH} von PVAP mit unterschiedlichen Analysenmethoden zur Überprüfung der Richtigkeit (22°C, Ionenstärke ausnahmsweise 0,2), ■: gravimetrisch ♦: UV-photometrisch

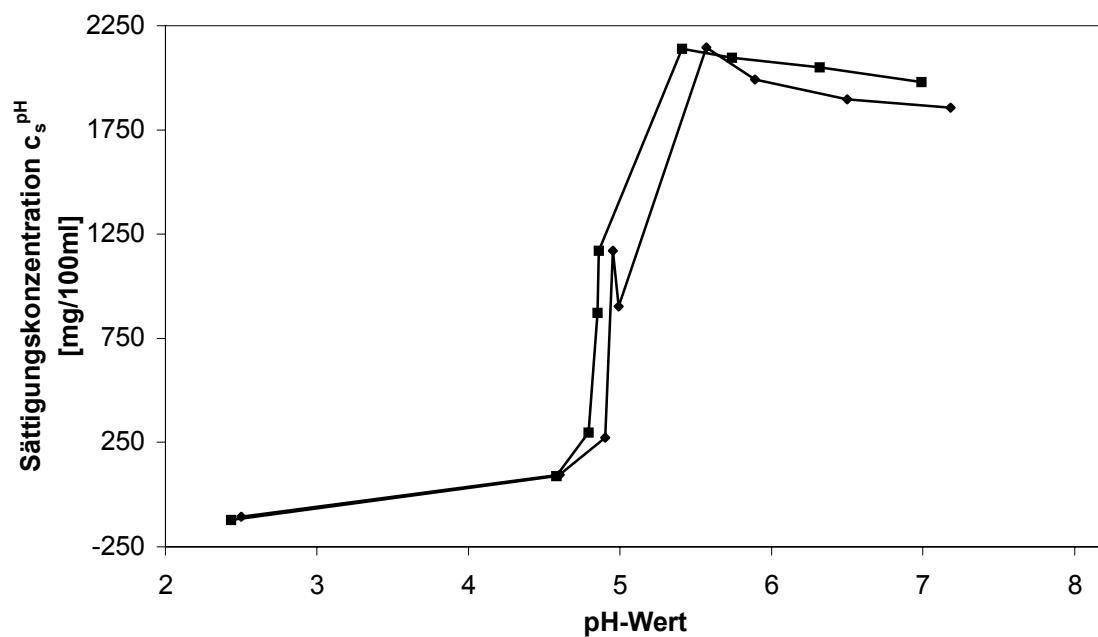


Abb. 44.: Zweifachbestimmung der pH-abhängigen Sättigungskonzentration c_s^{pH} von PVAP zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit (22°C)

II.2. Trübungspunkttitrationen

Etwa 50 - 100 mg Polymerpulver, genau gewogen, wird mit 20,0 ml 0,1 N-NaOH versetzt und bis zur vollständigen Auflösung gerührt. (Die Konzentrationen liegen damit im Bereich des beginnenden Kurvenanstiegs im Löslichkeits-/pH-Profil.) Im auf 22° bzw. 37°C temperierten Probengefäß (Probenstand E 549, Metrohm, Herisau) wird die Probe anfangs mit 1 N-, später dann mit 0,1 N-HCl mittels Motorkolbenbürette (Dosimat E 535, Metrohm, Herisau) titriert. Endpunkt der Titration ist die erste bleibende Trübung, die mindestens 1 min bestehen bleibt. Der dazugehörige pH-Wert wird potentiometrisch registriert (kombinierte Glaselektrode EA 121 und Potentiograph E536, Metrohm, Herisau). Hilfreich zur Detektion der Trübung ist ein schwarzer Hintergrund. Die Trübungspunkttitrationen werden jeweils dreifach durchgeführt.

III. Herstellung und Charakterisierung isolierter gegossener Filme magensaftresistenter Überzugsmaterialien

1. Herstellung und Charakterisierung isolierter Filme

1.1. Lösungen der magensaftresistenten Filmbildner in organischen Lösungsmitteln

Jeweils 10 g des Polymerpulvers werden in einem 100 ml Rollrandglas mit organischem Lösungsmittel (vgl. Tab. 46) versetzt und bis zur vollständigen Auflösung kräftig geschüttelt. Dann wird mit demselben Lösungsmittel auf 100 ml aufgefüllt. Für die Herstellung von weichmacherhaltigen Polymerlösungen wird der Weichmacher (falls nicht anders angegeben 10%, bezogen auf das Polymer) vor dem Auffüllen auf 100 ml als 40%ige Lösung in Aceton zupipettiert.

Tab. 46: Organische Lösungsmittel (LM) für 10%ige Lösungen der magensaftresistenten Filmbildner

Polymer	LM	Polymer	LM
Eudragit [®] L100	Aceton:	HPMCAS-LF	
Eudragit [®] S100	Isopropanol	HPMCAS-MF	Aceton
Eudragit [®] L100-55	1:1	HPMCAS-HF	
		Vinylacetat: Crotonsäure	Aceton
PVAP	EtOH 90%	CAP	Aceton

1.2. Ausgießen der Polymerlösungen

Mit Einweg-Pasteurpipetten (Copan Italia, Brescia, Italien) werden 7,5 ml der 10%igen Polymerlösung auf eine 15 x 15 cm² große, glatt gefräste Teflonplatte, auf die ein PVC-Ring mit einem Durchmesser von 10 cm aufgelegt ist, aufgetragen. Durch leichtes Schwenken lässt sich die Lösung gleichmäßig mit einer Schichtdicke von ~ 500 µm innerhalb der von dem Ring gebildeten Fläche verteilen. Zum Abdunsten des Lösungsmittels wird die Platte anschließend plan und luftzugfrei gelagert. Sobald ein Ausfließen der Lösung nicht mehr zu befürchten ist, sollte der PVC-Ring entfernt werden. Nach 8 h wird der Film vorsichtig von der Teflonplatte abgezogen und mit einer Schere auf die für die Diffusionsversuche benötigte Größe von 8 x 8 cm² zurechtgeschnitten. Bis zur Verwendung, mindestens aber 12 h, erfolgt Lagerung des Films über Blaugel. Dabei müssen die Kanten etwas beschwert werden, um ein Einrollen zu verhindern. Vor der Verwendung der Filme wird ihre Dicke an fünf verschiedenen Stellen mit einer Mikrometerschraube (Mitutoyo Messgeräte GmbH, Neuss) bestimmt. Die Filmdicke beträgt 50 ± 15 µm.

1.3. Rasterelektronenmikroskopie

Die Proben werden mit Leitsilber Acheson 1415 (Plano GmbH, Marburg) auf einem Probenteller (Rändelschrauben aus Messing DIN 653, Hummer & Rieß, Nürnberg) befestigt und mit Gold bedampft, bevor sie unter Vakuum mit dem Rasterelektronenmikroskop (Cambridge Stereoscan 200, Cambridge Instruments Ltd, Cambridge, UK) bei einer Betriebsspannung von 15 kV abgerastert werden. Für die Aufnahmen kommen Agfapan APX Rollfilme (Agfa-Gevaert AG, Leverkusen) zum Einsatz.

Als Proben kommen kleine, geschnittene Filmstücke in Frage, die vorher über Blaugel oder in Puffern verschiedener pH-Werte gelagert worden sind. Des weiteren werden überzogene Minitabletten vor, während und nach der Freisetzung in flüssigem Stickstoff schockgefroren und durch einen leichten Schlag mit einem Hammer in geeignete Bruchstücke zerteilt.

1.4. Dichte von Polymerfilmen

Zur Bestimmung der Dichte der Polymerfilme Eudragit® L100-55 und HPMCAS-LF werden aus organischer Lösung auf Teflonplatten hergestellte Filme (vgl. 1.2.) zu kleinen Stücken von $\sim 1 \text{ cm}^2$ Größe geschnitten. Ungefähr 150 mg dieser Filmstückchen werden genau gewogen und in 10 ml Messkolben, deren genaues Volumen vorher festgestellt wird, eingefüllt. Das verbleibende Volumen wird mit 0,1 N-HCl titriert. Die Bestimmung erfolgt dreifach bei Raumtemperatur; die Ergebnisse sind in Tabelle 47 zusammengestellt. Wegen des gewichtsmäßig geringen Filmanteils während der Titration ist die Methode als problematisch anzusehen, wobei eine höhere Einwaage jedoch aufgrund der Sperrigkeit des Filmmaterials nicht möglich ist.

Tab. 47: Dichte von Polymerfilmen ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Polymerfilm	Dichte [g/ml]
Eudragit L100-55®	0,98 $\pm$ 0,048
HPMCAS-LF	1,04 $\pm$ 0,056

2. Thermoanalytische Methoden

2.1. Bestimmung der T_g mittels Thermomechanischer Analyse (TMA)

Für die TMA-Messungen kommt die Mettler TA 3000-Anlage (Mettler Instrumente AG, Greifensee, Schweiz) mit der Messzelle TMA40 und dem Prozessor TC10A zum Einsatz. Die Messung der T_g bzw. T_s von Polymerfilmen erfolgt nach der Penetrationsmethode. Aus weichmacherfreien und weichmacherhaltigen Polymerfilmen (Herstellung nach Abschnitt 1.1. - 1.2.) werden nach 24 h Lagerung über Blaugel kleine Filmstücke von $\sim 2 \times 2 \text{ mm}^2$ zurechtgeschnitten. Auf diese wird in der Messzelle der Messfühler mit einer

Auflagekraft von 0,5 N aufgesetzt. Als Spülgas während der Messung dient Stickstoff mit einer Spülrate von $200 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Die Filme werden mit einer Aufheizrate von $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ über einen Temperaturbereich von $0 - 200^{\circ}\text{C}$ untersucht. Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur sind durch Kühlung mit flüssigem Stickstoff erreichbar. Das Einsinken des Messfühlers in den erweichenden Polymerfilm wird als prozentuale Strecke bezogen auf die Ausgangsdicke des Films registriert. Die Bestimmung der Glasübergangs- bzw. Erweichungstemperaturen aus den beobachteten Stufen erfolgt mit Hilfe der Mettler Star^e-Software als Tangentschnittpunkt.

2.2. Bestimmung der T_g mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)

Die DSC-Untersuchungen werden mit einer Mettler DSC 821e-Anlage (Mettler Instrumente AG, Greifensee, Schweiz) durchgeführt. Nach Einwiegen von Polymerpulver bzw. Filmstücken mit einer Größe von $\sim 2 \times 2 \text{ mm}^2$ (Kap. 2.1.) in Standard-Aluminiumtiegel werden diese mit einem gelochten Deckel durch Kaltschweißen verschlossen. Ein erstes Aufheizen und Wiederabkühlen von $0 - 150^{\circ}\text{C}$ mit einer Heizrate von $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ und Abkühlrate von $-20^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ dient der Konditionierung der Proben, um reproduzierbare Messergebnisse zu erhalten. Die eigentliche Messung erfolgt anschließend über einen Temperaturbereich von $0 - 200^{\circ}\text{C}$ mit einer Aufheizrate von $10^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$. Als Spülgas wird Stickstoff mit einer Spülrate von $50 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ eingesetzt. Mit Hilfe der Mettler Star^e-Software wird die T_g durch graphische Ermittlung des Midpoints der gefundenen Stufen im Thermogramm bestimmt.

3. Untersuchungen zum Quellungsverhalten

3.1. Quellungsuntersuchung mittels TMA

Für die thermoanalytische Quellungsuntersuchung wird die Mettler TA 3000-Anlage (Mettler Instrumente AG, Greifensee, Schweiz) mit der Messzelle TMA40 und dem Prozessor TC10A verwendet. 20 – 40 µl 10%iger weichmacherfreier organischer Polymerlösungen (s. Abschnitt 1.1.) werden auf Inconellprobenunterlagen (Nr. 029727, Mettler Instrumente AG, Greifensee, Schweiz) aufgetragen und die Verdunstung des Lösungsmittels abgewartet. Auf den 300 µm dicken Inconellscheiben mit einem Durchmesser von 10 mm ergeben sich Filmdicken von 20 - 80 µm. Die Scheiben mit Film werden in einem Quarzglas in die Messzelle gesetzt und der Quarzfühler mit einer Auflagekraft von 0,02 N auf der Filmoberfläche justiert. Nach Temperaturanpassung auf 37°C werden vorsichtig 0,25 ml des jeweiligen Phosphatpuffers (s. II.1., Tab. 45) gleicher Temperatur in das Quarzglas pipettiert, so dass die Höhe der Flüssigkeitssäule ~ 3 mm beträgt. Die Bewegung des Messfühlers wird laufend über den Prozessor registriert.

3.2. Gravimetrische Quellungsuntersuchungen

3.2.1. Herstellung der Filme auf Objektträgern

0,5 ml 10%iger weichmacherfreier organischer Polymerlösungen (s. 1.1.) werden auf gewogene Objektträger (7,6 x 2,5 cm² mit Mattrand, Menzel Gläser, Braunschweig) pipettiert und über eine Fläche von 5 x 2 cm² verteilt. Nach Trocknung unter dem Abzug werden die Filme vor der Quellungsbestimmung mindestens 12 h über Blaugel gelagert, anschließend werden Filmgewicht und -dicke festgehalten. Als Mittelwert aus allen untersuchten Filmen ergeben sich als Filmgewicht 36 ± 15 mg und als Filmdicke 43 ± 12 µm.

3.2.2. Durchführung

Die Inkubation der auf den Objektträgern haftenden Filme erfolgt bei 37°C im Trockenschrank. In Weithalsgläser, die mit je 100 ml 0,1 N-HCl, Phosphatpuffer pH 4 bzw. pH 5 (Tab. 51. in Kap. IV.3.) befüllt sind, können die Objektträger senkrecht eingestellt werden, so dass der Film ganz von Puffermedium bedeckt ist. Nach bestimmten Quellungszeiten (0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 und 8 h) werden die befilmten Objektträger dem Quellungsmedium entnommen und zwischen zwei Lagen Papier (Kimwipes® Lite 200, Kimberly-Clark Corporation, West Malling, UK) gelegt, um oberflächlich anhaftendes Wasser zu entfernen. Direkt danach wird der Film genau gewogen und bis zur Gewichtskonstanz über Blaugel getrocknet. Die Wägung nach der Trocknung dient der Berechnung der gelösten Anteile. Zur Auswertung wird die prozentuale Gewichtszunahme (bezogen auf den ursprünglichen Film bzw. nach Abzug der gelösten Anteile) in Abhängigkeit von Zeit und pH-Wert herangezogen:

$$\text{Gewichtszunahme}(\%) = \frac{m_w}{m_w + m_p} \cdot 100(\%) \quad \text{Gl. 23}$$

mit

m_w : Masse des aufgenommenen Wassers

m_p : Masse des festen Polymerfilms nach Quellung und Rücktrocknung

Alle Bestimmungen erfolgen an drei verschiedenen Proben. Die Durchführung der Messung mit nicht quellender HD-Polyethylen-Folie führt auf „Blindwerte“, die bei der Auswertung der gravimetrischen Quellungsuntersuchungen zu berücksichtigen sind.

Tab. 48: Blindwerte zum Quellungsverhalten, ermittelt an HD-Polyethylen-Folie: Gewichtszunahme in % nach Erreichen des Endwerts ($\bar{X} \pm s$, $n = 3$)

Polymer	0,1 N-HCl	pH 4	pH 5
HD-PE	$9 \pm 3,6$	$9 \pm 1,7$	$10 \pm 5,2$

3.2.3. Aufnahmen mit der Digitalkamera

Die nach der Quellung über Blaugel getrockneten Filme können vorsichtig von den Objektträgern gelöst und auf einen schwarzen Untergrund überführt werden. Bei Tageslicht werden mit der Digitalkamera (Nikon Coolpix 900 mit 3fach-Zoom-Objektiv Nikkor 7-21mm/2.6-4, Nikon GmbH, Düsseldorf) unter Verwendung von Autofocus und Blitzlicht Aufnahmen gemacht. Die Speicherung erfolgt im JPEG-Format.

Während der Freisetzungsuntersuchungen werden teilweise freigesetzte, magensaftresistent überzogene Minitabletten zu bestimmten Zeiten dem FreisetzungsmEDIUM entnommen, in Petrischalen mit einer geringen Menge Wasser versetzt und wie beschrieben digital aufgenommen.

4. Bestimmung der Zugeigenschaften

Die Zugversuche werden nach EN ISO 527/1-3 mit dem Texture Analyser (TA.XT2i, Stable Micro Systems, Godalming, UK) und der PC-Software Texture Expert for Windows (Stable Micro Systems, Godalming, UK) durchgeführt. Isolierte Filme mit einer durchschnittlichen Dicke von $50 \pm 15 \mu\text{m}$ (s. Kap. 1.2.) werden auf eine Größe von 2 x 5 cm geschnitten und für 30 min über Blaugel oder in Petrischalen mit Wasser, Phosphatpuffer pH 4, 5 oder 6 (Tab. 51 in Kap. IV.3.) konditioniert. Nach Abtupfen des anhaftenden Wassers bzw. Puffers zwischen zwei Lagen Papier (Kimwipes® Lite 200, Kimberly-Clark Corporation, West Malling, UK) werden die Filmstücke in der Zug-Halterung des Texture Analysers befestigt und mit einer Vorlast von 0,005 N gespannt. Die Ausgangslänge des zu dehnenden Films beträgt 4 cm. Mit einer Prüfgeschwindigkeit von $0,2 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ wird der Film einseitig in Längsrichtung gezogen, Weg [mm] und Kraft [N] registriert dabei das Gerät. Als Querschnittsfläche für den Kraftangriff ergibt sich 1 mm^2 ($50 \mu\text{m}$ Filmdicke, 2 cm Breite). Zur Auswertung wird die maximal erreichte Dehnung in Prozent der Ausgangslänge zwischen den Klemmhalterungen (4 cm) herangezogen. Alle Messungen erfolgen als Dreifachbestimmungen Raumtemperatur.

IV. pH-abhängige Diffusion von Guaifenesin durch isolierte gegossene Filme

1. Modellarzneistoff Guaifenesin

1.1. UV-Analytik

Mit einem UV-VIS Spektralphotometer (Lamda 40, Perkin Elmer, Überlingen) wird das Spektrum des Arzneistoffs Guaifenesin in 0,1 N-HCl sowie fünf verschiedenen Phosphatpuffern mit pH-Werten von 2,3 bis 7,8 in einer Konzentration von jeweils 5 mg Guaifenesin / 100 ml Pufferlösung

aufgenommen. Die Spektren sind deckungsgleich, d.h. Guaifenesin zeigt erwartungsgemäß ein pH-unabhängiges Absorptionsverhalten. Aus diesem Spektrum werden die Lage der Maxima und Minima sowie die zugehörigen spezifischen Absorptionswerte $A_{1cm}^{1\%}$ = ermittelt (vgl. C) IV.1., Tab. 26).

Für die gewählte Messwellenlänge 272,7 nm wird die Gültigkeit des Lambert-Beer'schen Gesetzes in Phosphatpuffer pH 5,2 überprüft. Folgende Eichgerade, die für alle weiteren UV-analytischen Auswertungen herangezogen wird, ergibt sich (Tab. 49):

Tab. 49: Eichgerade von Guaifensin bei 272,7 nm in Phosphatpuffer pH 5,2

Konzentration [mg / 100ml]	Absorption
1	0,1206
2	0,2343
5	0,5835
10	1,1665
20	2,3165
lineare Regression: $y = 0,12x + 5,2 \cdot 10^{-3}, r^2 = 0,999$	

1.2. Temperaturabhängige Löslichkeit von Guaifenesin

In 100 ml-Steilbrustflaschen mit Schliffstopfen, die 50 ml Phosphatpuffer 5,21 enthalten, wird ein Überschuss (20 – 100 g, je nach Temperatur) an Arzneistoff gegeben. Temperiert auf die jeweilige Temperatur (25, 32, 37 und 45°C) in einem Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) werden die Ansätze (n = 3) 7 Tage mit einem Magnetrührer (Ikamag EOA 9 mit ES 5, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) gerührt. Nach Entnahme der Proben mit Hilfe einer vortemperierten Vollpipette mit aufgesetztem Reagent-Filter (Bran und Lübbe

GmbH, Norderstedt) und adäquater Verdünnung mit Aqua dem. wird die Probe UV-photometrisch bei 272,7 nm vermessen (Spektralphotometer Lamda 40, Perkin Elmer, Überlingen).

1.3. Bestimmung der Schmelzenthalpie von Guaifenesin mittels Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC)

Zur Probenvorbereitung sei auf Kap. III.2.2. verwiesen. Die Messung erfolgt über einen Temperaturbereich von 20 bis 130°C mit einer Aufheizrate von 5°C·min⁻¹. Als Spülgas wird Stickstoff mit einer Spülrate von 50 ml·min⁻¹ eingesetzt. Die Enthalpie des Schmelzvorgangs wird über die Peakfläche durch Integration bestimmt.

1.4. Verteilungskoeffizienten von Guaifenesin zwischen sauren Polymerfilmen und wässriger Phase

Zur Bestimmung der Verteilungskoeffizienten werden Polymerfilme aus organischer Lösung durch Ausgießen auf Teflonplatten hergestellt (vgl. III.1.1. - 1.2.). In Glasflaschen mit Schraubverschluss und PTFE-Dichtung werden ~ 300 mg Film, genau gewogen, in Schnipseln von jeweils ~1 cm² Größe in 20,0 ml 0,1 N-HCl mit einer Arzneistoff-Ausgangskonzentration von 10,17 mg Guaifenesin / 20 ml dispergiert. Die Ansätze (n = 3) werden 4 Stunden bei 37°C in einem Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 25 min⁻¹ rotierend bewegt [2]. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird die Konzentration an Guaifenesin in der wässrigen Phase UV-photometrisch bei 272,7 nm vermessen (1 mm-Suprasil-Quarz-Küvetten, Hellma GmbH & Co. KG, Mühlheim / Baden und Spektralphotometer Lamda 40, Perkin Elmer, Überlingen). Ein möglicher Arzneistoffverlust im System wird als Blindwert (ohne Zusatz von Polymerfilm) ermittelt. Er liegt bei 0,05 ± 0,001% und ist

vernachlässigbar. Die Berechnung des Verteilungskoeffizienten VK erfolgt nach folgender Formel:

$$VK = \frac{Arzneistoffmasse_{Polymerfilm} \cdot Volumen_{0,1N-HCl}}{Arzneistoffmasse_{0,1N-HCl} \cdot Masse_{Polymerfilm} \cdot 1 / Dichte_{Polymerfilm}} \quad \text{Gl. 24}$$

Anzumerken ist, dass bei dieser Bestimmung die sauren Polymere (Eudragit® L100-55, HPMCAS-LF) in 0,1 N-HCl zwar unlöslich sind, jedoch die Weißfärbung der ursprünglich transparent-farblosen Filme bei Kontakt mit Salzsäure auf die Einlagerung geringer Mengen Wasser hindeutet. Dies wird bei der Auswertung vernachlässigt, d.h. es werden die Verteilungskoeffizienten für die trockenen, nicht hydratisierten Filme bestimmt. Gleiches gilt für die Bestimmung der Dichte von Polymerfilmen (vgl. Kap. III.1.4.).

2. UV-Analytik der magensaftresistenten Überzugsmaterialien

Um eine UV-Aktivität der untersuchten magensaftresistenten Polymere bei der gewählten Messwellenlänge von 272,7 nm (vgl. Abschnitt 1.1.) auszuschließen, werden mit einem UV-VIS Spektralphotometer (Lamda 40, Perkin Elmer, Überlingen) Spektren von 190 – 400 nm aufgenommen. Dazu werden Lösungen geeigneter Konzentration der sauren Polymere in Phosphatpuffer pH 6,8 (Tab. 45) verwendet.

Tab. 50 UV-Analytik der magensaftresistenten Überzugsmaterialien ($\bar{x} \pm s$, n = 3-5)

Polymer	Konzentration [mg/100ml]	Maximum [nm]	Minimum [nm]
Eudragit® L100-55	25	198	191
Eudragit® L100	25	199	-
Eudragit® S100	25	199	-
HPMCAS-LF	50	196	191
HPMCAS-MF	50	196	191
HPMCAS-HF	50	198	192
CAP	50	283	266
Vinylacetat: Croton säure	50	197	-
PVAP	25	284	265

Aus Tab. 50 geht hervor, dass die sauren Polymere erst bei relativ niedrigen Wellenlängen UV-Aktivität zeigen, und der Arzneistoff Guaifenesin bei 272,7 nm störungsfrei vermessen werden kann. Ausnahmen stellen CAP und PVAP dar, die in einem ähnlichen Wellenlängenbereich wie Guaifenesin absorbieren.

3. Durchführung der Diffusionsversuche

Nach Konditionierung über Blaugel werden die Polymerfilme (Dicke: $50 \pm 15 \mu\text{m}$) in Sartorius®-Diffusionszellen (Sartorius Resorptionsmodell SM 167 50, Sartorius-Membranfilter GmbH, Göttingen) eingelegt. Die Kontaktfläche zu den Medien beträgt auf beiden Seiten jeweils 40 cm^2 , und die glattere Oberseite des Films ist zum Akzeptormedium gerichtet [75]. Die verschraubten Diffusionszellen werden senkrecht angeordnet und von unten nach oben von den Medien durchströmt. In einem Wasserbad mit Einhängethermostat (Julabo MP, Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) werden jeweils 100 ml des Donator- und des Akzeptormediums unter Rühren auf $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ temperiert.

Als Akzeptormedium dient ein Phosphatpuffer nach Tabelle 51 (vgl. II.1.), der mit 0,5 N-NaOH bzw. verdünnter H_3PO_4 exakt auf den benötigten pH-Wert eingestellt wird. Das Donatormedium enthält denselben Phosphatpuffer und zusätzlich 50 mg Guaifenesin / 100 ml.

Tab. 51: Puffersystem pH 4,1 – 8,3 (Ionenstärke ~0,1) für die Diffusionsversuche

pH-Wert gemessen	Puffersalz-Konzentration [mol / l]	
	NaH_2PO_4	Na_2HPO_4
4,1	0,1	
4,7	0,1	0,001
5,0	0,098	0,002
5,3	0,096	0,004
5,5	0,090	0,006
5,9	0,078	0,012
6,2	0,068	0,017
6,4	0,054	0,021
6,8	0,034	0,030
7,0	0,022	0,034
7,8	0,006	0,039
8,3	0,002	0,042

Über eine Schlauchpumpe (STA-Schlauchpumpe 131900, Desaga, Heidelberg) mit Quetschschläuchen aus modifiziertem PVC (Tygon R 3603, Norton, USA) zirkulieren die Medien mit einer Durchflussrate von $5 \pm 0,1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ von den Vorratsgefäßen über ein UV-VIS-Spektralphotometer (Lambda 40, Perkin Elmer, Überlingen) und die Diffusionszellen wieder zurück zu den Vorratsgefäßen. Mittels Durchflussküvetten (1 cm bzw. 1 mm-Suprasil-Quarz-Küvetten, Hellma GmbH & Co. KG, Mühlheim / Baden) erfolgt die Absorptionsmessung bei 272,7 nm mit einem Messintervall von 90 sec und wird von einem Computer über die Versuchsdauer von 5 h aufgenommen. Die erhaltenen Absorptionsänderungen werden in den prozentualen Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium umgerechnet und gegen die Zeit aufgetragen. Über die gleichzeitige Aufnahme der Konzentrationen im Akzeptor- (1 cm-Küvette) und Donatormedium (1 mm-

Küvette) wird sichergestellt, dass die gesamte eingesetzte Menge Arzneistoff über die Messdauer zu 95 – 97% verfügbar ist und eine Sorption an z.B. Schlauchmaterial bzw. dem Polymerfilm ausgeschlossen werden kann. Da schon relativ kleine Abweichungen in der Durchflussrate dazu führen, dass sich der Polymerfilm in eine Richtung wölbt, aus der Dichtung verrutscht oder sogar reißt, muss mit einem hohen Prozentsatz an Fehlmessungen (~30%) gerechnet werden [114, 119]. Die Untersuchung wurde mit $n \geq 3$ durchgeführt.

V. Freisetzungsuntersuchungen an magensaftresistent überzogenen Minitabletten

1. Rezeptur und Herstellung der Minitabletten

Folgende Rezeptur wird zur Herstellung der Minitabletten direkt verpresst:

Mikrokristalline Cellulose	50 Teile
Guaifenesin	50 Teile

Die Pulvermischung wird im 3 mm-Presswerkzeug der Exzenterpresse (Frogerais Type 0A, Parmentier, Frankfurt) einzeln mit einem Plastikspatel in die Matrize eingestrichen, um eine gleichmäßige Füllung und Tablettenmasse von 20 mg zu erzielen. Die Bruchfestigkeit der Minitabletten beträgt ungefähr 30 N; Abrieb und Zerfall entsprechen Ph.Eur.1997. Bei einem mittleren Durchmesser von $3,03 \pm 0,003$ mm ergibt sich für die Tabletten eine rechnerische Oberfläche von 35 mm^2 (vgl. Gl. 25).

Die Tablettenoberfläche wird berechnet nach

$$F = 2\pi \cdot (r \cdot h + r^2 + h_K^2)$$

Gl. 25

mit

- F : Tablettenoberfläche
- r : Tablettenradius [1,5 mm]
- h : Steghöhe [2 mm]
- h_K : Kalottenhöhe (Wölbungshöhe) [0,5 mm]

2. Überziehen der Minitabletten

Das Überziehen der Minitabletten mit Eudragit® L100-55, S100 oder HPMCAS-LF erfolgt in einem kugelförmigen Miniaturkessel aus ST37-Stahl (Eigenproduktion) mit einem Innenradius von 3,5 cm. Er rotiert in einem Winkel von 67° mittels eines Motors (Ika-Typ RW18, IKA-Werk Janke und Kunkel GmbH & Co. KG, Staufen im Breisgau) mit 100 min⁻¹. In einem Arbeitsgang können jeweils 100 Minitabletten (2 g) überzogen werden. Um ein Verkleben der Sprühdüse (Durchmesser 0,8 mm, SATA-Minijet Präzisionssprühpistole, SATA-Farbspritztechnik GmbH & Co., Kornwestheim) zu vermeiden, kommt eine 5%ige Lösung des Filmbildners zum Einsatz. Dabei ist das Lösungsmittel für HPMCAS-LF Aceton, für Eudragit® L100-55 und S100 eine 1:1-Mischung aus Aceton und Isopropanol. Mittels Druckluft (0,5 bar) wird die organische Lösung auf die rotierenden Minitabletten gesprüht, wobei über die Öffnungsweite der Zweistoffdüse die Sprührate so eingestellt werden kann, dass ein kontinuierliches Sprühen ohne Verkleben der Minitabletten möglich ist (Sprührate ungefähr 0,5 ml·min⁻¹). Der Verbrauch an Filmbildnerlösung ist relativ hoch, da sich ein Teil des Polymers an der Wandung des Kessels sammelt und einen rauen Belag bildet. Um Beschädigung der Filme zu vermeiden, sollte die Kesselwandung daher während des Überziehens in regelmäßigen Abständen gereinigt werden. Die erzielte Filmdicke wird durch

Vermessen des Tablettendurchmessers in der Mikrometerschraube (Mitutoyo Messgeräte GmbH, Neuss) ermittelt, wozu die Differenz zum für den Arzneistoffkern zugrunde gelegten mittleren Durchmesser von $3,03 \pm 0,003$ mm (s. Kap.1) halbiert wird. Nach dem Überziehen beträgt die Tablettenoberfläche bei einer Filmschichtdicke von $250 \mu\text{m}$ rechnerisch 45 mm^2 (vgl. Gl. 25). Die Auftragsmengen liegen bei derselben Schichtdicke zwischen 15 und $19 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2}$.

3. Freisetzungsapparatur

Die Freisetzung von Guaifenesin aus jeweils 6 überzogenen Minitabletten (entsprechend 60 mg Arzneistoff) erfolgt gemäß Ph. Eur. 1997 (Kap. 2.9.3.) mit UV-photometrischer Bestimmung des freigesetzten Arzneistoffs am Absorptionsmaximum von $272,7 \text{ nm}$.

Geräte:

- o 6-fach Blattrührer-Apparatur (Erweka DT6, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm)
- o Schlauchpumpe (STA-Schlauchpumpe 131900, Desaga, Heidelberg) mit Quetschschläuchen aus modifiziertem PVC (Tygon R 3603, Norton, USA), Ansaugen durch Reagent-Filter (Bran und Lübbe GmbH, Norderstedt)
- o UV-VIS Spektralphotometer (Lambda 2, Perkin Elmer, Überlingen) mit Durchflussküvetten (1 cm Suprasil-Quarz-Küvetten, Hellma GmbH & Co. KG, Mühlheim / Baden) und Küvettenwechselautomatik
- o IBM-kompatibler PC

Die Freisetzungen erfolgen, soweit nicht anders angegeben, bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ mit einer Rührgeschwindigkeit von 100 min^{-1} und als Dreifachbestimmungen. Die Durchflussrate beträgt $6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ und das Messintervall 5 min . Als

Freisetzungsmedium werden jeweils 1 Liter 0,1 N-HCl oder Phosphatpuffer des entsprechenden pH-Werts (vgl. Tab. 51, IV.3.) eingesetzt.

Die Freisetzungen bei erhöhter Temperatur finden, um eine unnötige Belastung der oben beschriebenen Erweka-Apparatur zu vermeiden, in Einzelapparaturen (Erweka DT, Erweka Apparatebau GmbH, Heusenstamm) statt. Die Proben werden zu definierten Zeiten per Hand gezogen und UV-photometrisch (UV-VIS Spektralphotometer Spekol 1200, Carl Zeiss Technology, Analytik GmbH, Jena) vermessen.

VI. Bezugsquellennachweis

Arzneistoff

Arzneistoff	Bezugsquelle
Guaifenesin	Brunnengräber, Lübeck

Magensaftresistente Filmbildner

Polymer*	Handelsname	Hersteller	Bezugsquelle
CAP	Aquateric®	FMC Corporation, Philadelphia, USA	Lehmann&Voss&Co. Hamburg
HPMCAS (-LF, -MF, -HF)	Aqoat® (-LF, -MF, -HF)	ShinEtsu Chemical Ltd., Tokyo, Japan	Syntapharm GmbH, Mühlheim
PMMA 1:1, PMMA 1:2, PMEA 1:1	Eudragit® L100, S100 und L100-55	Röhm GmbH, Darmstadt	Röhm GmbH, Darmstadt
PVAP	Sureteric®	Colorcon Ltd., Dartford, UK	Colorcon GmbH, Königstein
VAC:CRA 9:1	Kollicoat® VAC	BASF AG, Ludwigshafen	BASF AG, Ludwigshafen

*: Weitere Angaben zu den Polymeren finden sich in Tab. 1, Kap. B) 3.

Hilfsstoffe

Polymer	Hersteller (Bezugsquelle)
Mikrokristalline Cellulose Avicel PH 101	FMC N.V., Brüssel, Belgien (Lehmann&Voss&Co., Hamburg)
Natriumdihydrogenphosphat- Monohydrat p.a.	Merck KGaA, Darmstadt
di-Natriumhydrogenphosphat- Dodecahydrat p.a.	Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz
0,1 N-Salzsäure	Kraft GmbH, Duisburg

E) ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht die Permeabilität und das Auflöse-Verhalten magensaftresistenter Überzugsmaterialien. Die zu diesem Zweck eingesetzten Polymere sind im Sauren unlöslich, enthalten aber Carboxylfunktionen, so dass sie im Alkalischen unter Salzbildung in Lösung gehen. Bei den durchgeführten Untersuchungen steht die pH-Abhängigkeit der physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Polymere im Vordergrund.

In die Arbeit einbezogen werden die handelsüblichen magensaftresistenten Filmbildner:

Methacrylsäure:Methylmethacrylat-Copolymere 1:1/1:2 (Eudragit[®] L/S 100)

Methacrylsäure:Ethylacrylat-Copolymer 1:1 (Eudragit[®] L100-55)

Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinate (HPMCAS -LF, -MF, -HF)

Celluloseacetatphthalat (CAP)

Polyvinylacetatphthalat (PVAP)

Vinylacetat:Crotonsäure-Copolymer (VAC:CRA)

1. Zur physikalisch-chemischen Charakterisierung der sauren Polymere werden die pK_s -Werte der enthaltenen Carboxylfunktionen titrimetrisch bestimmt. Sie liegen in einer Größenordnung von $\sim 4,5$ bis $7,0$. Obwohl es sich bei den untersuchten Substanzen um Polysäuren handelt, lässt sich jeweils ein gemeinsamer pK_s -Wert für alle Carboxylgruppen des betreffenden Polymers feststellen.
2. Die pH-abhängigen Sättigungskonzentrationen der Polymersubstanzen werden hinsichtlich des Auflöse-pH-Werts ausgewertet. Dabei ergeben sich Auflöse-pH-Werte von ~ 5 bis 7 , die etwas niedriger liegen als die von den Herstellern angegebenen Freigabe-pH-Werte.

3. Über den pK_s -Wert ergibt sich der dissoziierte Anteil der Carboxylfunktionen am Auflöse-pH-Wert. Dieser erweist sich für die verschiedenen Polymere als sehr unterschiedlich und reicht von ~ 2 bis 90%. (Eudragit® L100-55 bzw. HPMCAS-HF). In der Regel benötigen die erst im sehr schwach Sauren bis Neutralen löslichen Filmbildner einen höheren Grad an Salzbildung als die schon bei niedrigeren pH-Werten löslichen Typen chemisch ähnlicher Struktur.
4. Thermomechanische (TMA) und differenzkalorimetrische (DSC) Untersuchungen an Polymerpulver und isolierten Filmen ergeben Glasübergangstemperaturen zwischen 60 und 130°C. Zusatz von 10% Weichmacher (Triethylcitrat, Dibutylsebacat) senkt die Übergangstemperaturen auf Werte in einem Bereich von 50 bis 80°C. Durch Quellung in wässrigen Medien ist eine Abnahme der Glasübergangstemperaturen zu erwarten. Die TMA-Thermogramme sind generell besser auszuwerten als die DSC-Kurven.
5. Aus organischer Lösung lassen sich schnell und einfach Filme gießen, die bis auf eine gewisse Sprödigkeit gut zu handhaben sind. Im Minikessel können ebenfalls aus organischer Lösung Minitabletten überzogen werden, wobei relativ hohe Schichtdicken (Eudragit® L100-55, HPMCAS-LF) erforderlich sind, um Magensaftresistenz zu erzielen. Im Fall von Eudragit® S100 sind die Filmbildungseigenschaften beim Besprühen so schlecht, dass keine magensaftresistenten Überzüge entstehen.
6. Die Beobachtung der Quellung an gegossenen Filmen lässt unterschiedliches Quellverhalten der sauren Polymere erkennen. Einige Filme zeigen kaum Quellung (HPMCAS-MF und -HF, CAP, VAC:CRA). Andere Polymere verfärben sich zunächst durch die Einlagerung geringer Mengen Pufferlösung weiß, bevor sie gravimetrisch erfassbare Mengen an Quellungsmedium aufnehmen (HPMCAS-LF, Eudragit® L100 und S100). Die aufgenommenen Mengen an Wasser sind dabei zu gering, um eine

pH-Abhängigkeit erkennen zu können. Eudragit L100-55 quillt nach Weißfärbung deutlich (~ 30% Gewichtszunahme). Da in diesem speziellen Fall die Auflösung jedoch bei sehr geringem Grad an Salzbildung (2 %) erfolgt, ist keine pH-Abhängigkeit differenzierbar. Nur für PVAP kann eine deutliche pH-Abhängigkeit der Quellung (bis ~ 40% Gewichtszunahme) beobachtet werden.

7. Zugprüfungen mittels Texture Analyser ergeben am Beispiel von HPMCAS-HF hohe Reißfestigkeit und geringe Dehnbarkeit für unbehandelte Filme. Die Vorbehandlung in Puffern verschiedener pH-Werte führt mit steigendem pH-Wert des Puffers zu abnehmender Reißfestigkeit bei höherer Dehnbarkeit des Films. Erst mit Annäherung an den Auflöse-pH-Wert nimmt die Dehnbarkeit wieder ab, während die Reißfestigkeit niedrig bleibt.
8. Diffusionsversuche mit isolierten Filmen und dem Arzneistoff Guaifenesin zeigen, dass die Filme unterhalb des Auflöse-pH-Werts während der 5-stündigen Versuchsdauer nahezu undurchlässig sind. Erst mit Erreichen und Überschreiten des Auflöse-pH-Werts entstehen Poren im Film, die eine messbare Diffusion des Arzneistoffs ermöglichen. Geschwindigkeit und Verlauf der Arzneistoffdiffusion sind in diesem Fall also an die Auflösung des Films gebunden. Als geeignete Parameter zur Auswertung der resultierenden Diffusionskurven haben sich Steigung und lag-time erwiesen. Die Kurven verlaufen bei niedrigen pH-Werten extrem flach. Mit Erhöhung des pH-Werts nehmen die Steigungen solange zu, bis sie sich dem Wert annähern, der ganz ohne Membran für das Diffusionssystem gemessen wird. Die lag-time ist erst für pH-Werte bestimmbar, bei denen der Film innerhalb von 5 h eine gewisse Permeabilität zeigt. Da mit der Erhöhung des pH-Werts der Konzentrationsausgleich zwischen Donator- und Akzeptormedium hauptsächlich durch die Auflösung des sauren Polymerfilms gesteuert wird, ist die lag-time in diesen Versuchen als Auflöse-lag-time zu betrachten.

9. Freisetzungsuntersuchungen mit überzogenen Minitabletten (Eudragit[®] L100-55-, Eudragit[®] S100-, HPMCAS-LF-Überzüge) bestätigen die Ergebnisse der Diffusionsversuche. Unterhalb des Auflöse-pH-Werts ist die Freigaberate des Arzneistoffs gering, erst mit Erreichen und Überschreiten des Auflöse-pH-Werts lassen sich praxisrelevante Freigabeprofile erzielen. Zur Charakterisierung der Kurven werden wiederum Steigung und lag-time herangezogen. Bei niedrigen pH-Werten ergeben sich aufgrund reiner Diffusionskontrolle der Freisetzung niedrige Steigungen und lange lag-times. In letztere geht mit steigendem pH-Wert zunehmend die durch Poren und Risse, weiterhin durch Auflösung des Überzugs kontrollierte Arzneistofffreigabe mit ein, so dass die kürzeren lag-times bei den höheren pH-Werten wiederum als Auflöse-lag-times anzusehen sind. Aus den lag-times der diffusionskontrollierten Freisetzungsverläufe lassen sich Diffusionskoeffizienten berechnen, die für Guaifenesin in den untersuchten Polymerfilmen etwa übereinstimmend mit den Ergebnissen der Diffusionsversuche in einer Größenordnung von 10^{-9} bis $10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ liegen.
10. Die pH-abhängigen Steigungen aus Diffusions- und Freisetzungsuntersuchungen eignen sich zur Ermittlung des Auflöse-pH-Werts, wobei der stark ansteigende Kurvenast der Auftragung Steigung gegen pH-Wert auf die Abzisse extrapoliert wird. Dabei ergeben sich Werte, die sehr gut mit den Auflöse-pH-Werten, die über die Sättigungskonzentrationen bestimmt werden, übereinstimmen.

Basierend auf der Zusammenstellung physikalisch-chemischer Eigenschaften der zum Erzielen der Magensaftresistenz verwendeten Polymere zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass die Freigabe aus magensaftresistenten Arzneiformen unterhalb ihres Auflöse-pH-Werts vernachlässigbar gering ist und erst mit Erreichen dieses Werts in nennenswertem Umfang einsetzt. Bei hoher Schichtdicke des Überzugs werden

erst deutlich oberhalb des Auflöse-pH-Werts praxisrelevante Freigabeverhalten erzielt. Es wird ersichtlich, dass rasche Freisetzung aus magensaftresistenten Arzneiformen an die weitgehende und schnelle Auflösung des sauren Überzugs gebunden ist, wobei sich die Auflösezeiten um so mehr verkürzen, je weiter der Freisetzung-pH-Wert oberhalb des Auflöse-pH-Werts liegt.

Diffusionsversuche mit isolierten Filmen sowie Freisetzungsstudien an überzogenen Minitabletten erweisen sich als geeignete Untersuchungsmethoden, um das Verhalten von magensaftresistenten Überzügen zu charakterisieren.

E) LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Pharmazeutische Stoffliste (12. Aufl.), Schroer C. (Ed.), Pharma-Daten-Service, Eschborn 2000
- [2] Time-release tablets and capsules - in vitro test procedure; in United States Pharmacopeial Convention Inc. (Ed.), National Formulary XVIII, Rand McNally, Taunton, 1995
- [3] AHFS Drug Information, McEvoy G. K. et al. (Eds.), Am. Soc. of Health-System Pharmacists, Bethesda 2000.
- [4] Albert A., Serjeant E.P.: The determination of ionization constants; in Albert A., Serjeant E.P. (Eds.), The determination of ionization constants, Chapman and Hall, New York 1984
- [5] AQOAT: Physical properties and film characteristics of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, ShinEtsu (Eds.), Tokyo 1992
- [6] Asmussen F., Ueberreiter K.: Die Auflösungsgeschwindigkeit von Polymeren, 3. Mitteilung: Quellschicht und Diffusionskoeffizient; Koll. Zeitschr. **185**, 1-5 (1962)
- [7] Baudoux M., Dechesne J.-P., Delattre L.: Film coating with enteric polymers from aqueous dispersions; Pharm. Tech. Int. 18-26 (1990)
- [8] Bauer K.H., Osterwald H.: Studien über wäßrige Applikationsformen einiger synthetischer Polymere für dünndarmlösliche Filmüberzüge; Pharm. Ind. **41**, 1203-1207 (1979)

- [9] Bechtold K.: Stabilisierung der Enzymaktivität und Verfügbarkeit von Pankreatinpellets bei wäßriger Befilmung mit magensaftresistenten Cellulosederivaten; Dissertation, München 1994

- [10] Bechtold K.: Wäßrige magensaftresistente Filmbildung; Aqoat Seminar, Syntapharm Gesellschaft für Pharmachemie, Darmstadt 1995

- [11] Bechtold K.: Wäßrige Überzüge und Arzneimittelstabilität unter besonderer Berücksichtigung magensaftresistenter Pellets und Filmtabletten; in Gröning R., Schmidt P.C. (Eds.), Entwicklungen in der pharmazeutisch-technologischen Arzneimittelforschung, Stuttgart 1999

- [12] Benet L.Z., Goyan J.E.: Nonlogarithmic titration curves for the determination of dissociation constants and purity; J. Pharm. Sci. **54**, 1179-1182 (1965)

- [13] Benet L.Z., Goyan J.E.: Potentiometric determination of dissociation constants; J. Pharm. Sci. **56**, 665-680 (1967)

- [14] Binder A., Ebel S.: Bestimmung von Dissoziationskonstanten schwacher Säuren und Basen aus potentiometrischen Titrationskurven; Z. Anal. Chem. **272**, 16-21 (1974)

- [15] Blume R., Lachmann H., Polster J.: Neue Methoden zur spektrophotometrischen pK-Wertbestimmung. II. Zweistufige Titrationssysteme; Z. Naturforsch. **30b**, 263-276 (1975)

- [16] Bodmeier R., Paeratakul O.: Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms; Pharm. Res. **11**, 882-888 (1994)

- [17] Büchi J., Perlia X., Studach S.P.: Beziehungen zwischen den physikalisch-chemischen Eigenschaften, der chemischen Reaktivität und der lokalanästhetischen Wirkung bei einigen Procain-Homologen; *Arzneim. Forsch.* **17**, 1012-1021 (1967)

- [18] Burger A.: Das Auflösungsverhalten von Sulfanilamid in Wasser; *Pharm. Ind.* **35**, 626-633 (1973)

- [19] Cookson R.F.: The determination of acidity constants; *Chem. Rev.* **74**, 5-28 (1974)

- [20] Croughan-Minihane M.S., Petitti D.B., Rodnick J.E., Eliaser G.: Clinical trial examining effectiveness of three cough syrups; *J. Am. Board. Fam. Pract.* **6**, 109-115 (1993)

- [21] Daniels T.: Fundamentals and applications of thermomechanical methods including thermodilatometry; *Anal. Proc.* **18**, 412-416 (1981)

- [22] Davis M., Ichikawa I., Williams E.J., Banker G.S.: Comparison and evaluation of enteric polymer properties in aqueous solution; *Int. J. Pharm.* **28**, 157-166 (1986)

- [23] Dressman J.B., Amidon G.L.: Radiotelemetric method for evaluating enteric coatings in vivo; *J. Pharm. Sci.* **73**, 935-938 (1984)

- [24] Dressman J.B., Palsson B.O.: Mechanisms of release from coated pellets; in Ghebre-Sellassie J. (Eds.), *Multiparticulate oral drug delivery*, Dekker M., New York 1994, S. 285-306

- [25] Ewe K.: Magensaftresistente Tabletten und Kapseln - Einfluß der digestiven und interdigestiven Magenentleerung auf die Pharmakokinetik; *Arzneim.-ther.* **11**, 296-301 (1993)

- [26] Ewe K., Press A.G., Österreicher M.: DMW **117**, 287-288 (1992)

- [27] Falk M., Fürst W., Kreissl J.: Eine neue Methode zur Bestimmung von Dissoziationskonstanten schwacher Säuren und Basen; Pharmazie **30**, 711-714 (1975)

- [28] Falk M., Fürst W., Kreissl J.: Beitrag zur Bestimmung der Dissoziationskonstanten schwacher Säuren und Basen aus der Permeationsgeschwindigkeit; Pharmazie **31**, 193-194 (1976)

- [29] Fedors R.T.: A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids; Pol. Eng. Sci. **14**, 147-154 (1974)

- [30] Felton L.A., McGinity J.W.: Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts; Int. J. Pharm. **154**, 167-178 (1997)

- [31] Fetscher A.: Weichmachereinfluß auf die Wirkstofffreisetzung und die thermo-mechanischen Eigenschaften von magensaftresistenten Filmbildnern auf Polyacrylatbasis; Dissertation, Tübingen 1998

- [32] Flynn G.L., Yalkowsky S.H., Roseman T.J.: Mass transport phenomena and models: theoretical concepts; J. Pharm. Sci. **63**, 479-510 (1974)

- [33] Förster H.: Entwicklung, Herstellung und Testung peroraler Depotarzneiformen mit konstanter Wirkstoffliberation am Beispiel des Theophyllins; Dissertation, Düsseldorf 1981

- [34] Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 1998

- [35] Fröde J.: Untersuchungen zur Modifikation des Auflösungs- und Quellungsverhaltens von Hydroxypropylmethylcellulosephthalatfilmen durch Zusatzstoffe; Dissertation, Halle 1996
- [36] Frömming K.-H., Rakow J., Fischer F.: Über die In-vivo-Stabilität magensaftresistenter Tabletten bei erhöhten Magen-pH-Werten; Pharm. Ind. **46**, 180-183 (1984)
- [37] Frosch F.: Bestimmung von Aciditätskonstanten durch Linearisierung potentiometrischer Titrationskurven; Acta Pharm. Tech. **23**, 185-195 (1977)
- [38] Garrett E.R.: Basis of hydrogen ion binding curves deduced from differences in solution and solvent titrations; J. Pharm. Sci. **52**, 400-401 (1963)
- [39] Garrett E.R., Lippold B.C., Mielck J.B.: Kinetics and mechanisms of lactonization of coumarinic acids and hydrolysis of coumarins I; J. Pharm. Sci. **60**, 396-405 (1971)
- [40] Garrett E.R., Schnelle K.: Separation and spectrofluorometric assay of the β -adrenergic blocker sotalol from blood and urine; J. Pharm. Sci. **60**, 833-839 (1971)
- [41] Gunder W., Lippold B.H., Lippold B.C.: Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion; Europ. J. Pharm. Sci. **3**, 203-214 (1995)
- [42] Hemminger W.F., Cammenga H.K.: Methoden der Thermischen Analyse. Springer-Verlag, Heidelberg 1989

- [43] Holgado M.A., Fernández-Arévalo M., Alvarez-Fuentes J., Caraballo I., LLera J.M., Rabasco A.M.: Physical characterization of carteolol: Eudragit L binding interaction; *Int. J. Pharm.* **114**, 13-21 (1995)

- [44] Huizenga J.R., Grieger P.F., Wall F.T.: Electrolytic properties of aqueous solutions of polyacrylic acid and sodium hydroxide. I. Transference experiments using radioactive sodium; *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2636-2642 (1950)

- [45] Jenkins D.A., Latham J.L.: Estimation of some K_i and K_{sp} by potentiometric titration; *J. Chem. Ed.* **43**, 82-84 (1966)

- [46] Johnson J.L., Holinej J., Williams M.D.: Effect of triacetin and polyethylene glycol 400 on some physical properties on hydroxypropyl methylcellulose free films; *Int. J. Pharm.* **73**, 197-208 (1991)

- [47] Johnson J.L., Holinej J., Williams M.D.: Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts; *Int. J. Pharm.* **90**, 151-159 (1993)

- [48] Ju R.T.C., Nixon P.R., Patel M.V.: Drug release from hydrophilic matrices. 1. New scaling laws for predicting polymer and drug release based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer; *Europ. J. Pharm. Sci.* **84**, 1455-1463 (1995)

- [49] Ju R.T.C., Nixon P.R., Patel M.V., Tong D.M.: Drug release from hydrophilic matrices. 2. A mathematical model based on the polymer disentanglement concentration and the diffusion layer; *Europ. J. Pharm. Sci.* **84**, 1464-1476 (1995)

- [50] Kararli T.T.: Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals; *Biopharmaceutics and Drug Disposition* **16**, 351-380 (1995)

- [51] Kararli T.T., Kichhoff C.F., Truelove J.E.: Ionic strength dependence of dissolution for Eudragit S-100 coated pellets; *Pharm. Res.* **12**, 1813-1816 (1995)

- [52] Katchalsky A., Spitnik P.: Potentiometric titrations of polymethacrylic acid; *J. Pol. Sci.* **2**, 432-446 (1947)

- [53] Kawabe H., Yanagita M.: Group interactions in polyelectrolytes. II. Kinetics of alkaline hydrolysis of polymethyl acrylate; *Bull. Chem. Soc. Jap.* **42**, 3109-3115 (1969)

- [54] Khan M.Z.I., Prebeg Z., Kurjakovic N.: A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. I. Manipulation of drug release using Eudragit L100-55 and Eudragit S100 combinations; *J. Controlled Release* **58**, 215-222 (1999)

- [55] Knop K., Matthee K.: Swelling measurement of thin polymer films using TMA; *Proc. 2nd World Meeting APGI/APV* 379-380 (1998)

- [56] Koßowicz J., Raubach K.-H.: Expektorantien heute, eine aktuelle Übersicht; *Pharm. Zeitung* **141**, 78-84 (1996)

- [57] Krämer J., Pfefferle H.-J., Blume H.: Magensaftresistent überzogene Zubereitungen; *Pharm. Zeitung* **139**, 3998-4005 (1994)

- [58] Kramer S.F., Flynn G.L.: Solubility of organic hydrochlorides; *J. Pharm. Sci.* **61**, 1896-1904 (1972)

- [59] Krebs H.A., Speakman J.C.: Dissociation constant, solubility, and the pH value of the solvent; J. Chem. Soc. 593-595 (1945)

- [60] Krüger-Thiemer E., Schlender B., Seydel J.: Die Lösung chemotherapeutischer Probleme durch programmgesteuerte Ziffernrechenautomaten. 3. Mitteilung: Die Berechnung der Basallöslichkeit S_0 und der sauren pK_a -Werte von Sulfanilamiden nach der Löslichkeitsgleichung von Krebs und Speakman; Arzneim. Forsch. **13**, 894-906 (1963)

- [61] Kurka P.: Füllstoffgesteuerte Freisetzung aus Matrixarzneiformen; Dissertation, Düsseldorf 1985

- [62] Lechner M.D., Gehrke K., Nordmeier E.H.: Makromolekulare Chemie (2. Aufl.), Birkhäuser Verlag, Basel 1996

- [63] Lehmann K., Dreher D.: Anwendung wäßriger Kunststoffsdispersionen zum Überziehen von Arzneiformen; Pharm. Ind. **34**, 894-899 (1972)

- [64] Lehmann K.: Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems; in McGinity J.W. (Ed.), Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Dekker M., New York 1996, S. 101-176

- [65] Leopold C.S.: Coated dosage forms for colon-specific drug delivery; Pharm. Sci. Technol. Today **2**, 197-204 (1999)

- [66] Leopold C.S.: Targeted delivery to the intestine; Med. Klin. **94**, 6-11 (1999)

- [67] Levy R.H., Rowland M.: Dissociation constants of sparingly soluble substances: nonlogarithmic linear titration curves; J. Pharm. Sci. **60**, 1155-1159 (1971)

- [68] Lewis G.A.: Determination of dissociation constants of sparingly soluble compounds from solubility data; *Int. J. Pharm.* **18**, 207-212 (1984)

- [69] Lin H.C., Tyler J.W., Welles E.G., Spano J.S., Thurmon J.C., Wolfe D.F.: Effects of anesthesia induced and maintained by continuous intravenous administration of Guaifenesin, Ketamin and Xylazine in spontaneously breathing sheep; *Am. J. Vet. Res.* **54**, 1913-1916 (1993)

- [70] Lin S.-Y., Yu H.-L.: Thermal stability of methacrylic acid copolymers of Eudragits L, S, and L30D and the acrylic acid polymer of Carbopol; *J. Pol. Sci.* **37**, 2061-2067 (1999)

- [71] Lindner W.: Hydrodynamikabhängigkeit der Arzneistofffreisetzung aus nichtionischen Hydrokolloid-Einbettungen insbesondere löslichen Celluloseethern; Dissertation, Düsseldorf 1994

- [72] Lindner W.D., Möckel J.E., Lippold B.C.: Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings; *Pharmazie* **51**, 263-272 (1996)

- [73] Lippold B.C.: pK-Werte instabiler Arzneistoffe - ihre biopharmazeutische Bedeutung und ihre Bestimmung; *Pharmazie in unserer Zeit* **1**, 55-61 (1972)

- [74] Lippold B.C., Lippold B.H., Lichey J.F.: Arzneistofftransport durch lipophile Polymermembranen. 1. Mitteilung: Membranpermeabilitäten; *Acta Pharm. Tech.* **30**, 56-67 (1984)

- [75] Lippold B.C., Lippold B.H., Sgoll G.B.: Steuerung der Arzneistofffreisetzung aus Mikrokapseln. 1. Mitteilung: Gesetzmäßigkeiten für den Arzneistofftransport durch zuschlaghaltige lipophile Membranen; *Pharm. Ind.* **42**, 745-752 (1980)

- [76] Lippold B.C., Teubner A.: In vitro-Freisetzung von Nicotinsäurebenzylester aus verschiedenen Lösungssalben; Acta Pharm. Tech. **28**, 115-125 (1982)
- [77] Lippold B.H.: Simulierung der gastro-intestinalen Resorption von dissoziierenden Arzneistoffen mit einem Membranmodell. 2. Mitteilung: Arzneistoffdiffusion durch Lipoidbarrieren unter den Bedingungen einer Gleichgewichtseinstellung; Pharm. Ind. **38**, 208-215 (1976)
- [78] Lippold B.H., Lichey J.F.: Löslichkeits-pH-Profile mehrprotoniger Arzneistoffe am Beispiel des assoziierenden Dimetindens und des zwitterionischen Liothyronins; Arch. Pharm. **314**, 541-556 (1981)
- [79] Lippold B.H., Lippold B.C.: Physikalisch-chemisches Verhalten von Polymethacrylsäurederivaten. II. Hydrolytische Vorgänge, Ionenaustausch- und Dissoziationsverhalten; Pharm. Ind. **35**, 854-856 (1973)
- [80] Lippold B.H., Sgoll G.B.: Der Einfluß von Puffersubstanzen auf die Auflösungsgeschwindigkeit amphoterer Arzneistoffe; Pharm. Ind. **40**, 841-849 (1978)
- [81] Lippold B.H., Ullmann E., Sgoll G.B.: Simulierung der gastro-intestinalen Resorption von dissoziierenden Arzneistoffen mit einem Membranmodell. 1. Mitteilung: Arzneistoffdiffusion durch Lipoidbarrieren unter "sink"-Bedingungen; Pharm. Ind. **37**, 1057-1063 (1975)
- [82] List P.H., Kassis G.: Über die Wasserdampf- und Sauerstoffdurchlässigkeit verschiedener Tablettenüberzüge; Acta Pharm. Tech. **28**, 21-33 (1982)

- [83] Möckel J.: Mechanismus kontinuierlicher und gepulster Arzneistofffreisetzung aus Hydrokolloideinbettungen; Dissertation, Düsseldorf 1990
- [84] Morawetz H.: Macromolecules in solution (2. Aufl.), John Wiley and Sons, New York 1975
- [85] Müller-Lissner S.: Die normale Magenentleerung und ihre Störungen; Leber Magen Darm **16**, 11-19 (1986)
- [86] Mutschler E.: Arzneimittelwirkungen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1991
- [87] Nagai T., Obara S., Kokubo H., Hoshi N.: Application of HPMC and HPMCAS to aqueous film coating of pharmaceutical dosage forms; in McGinity J.W. (Eds.), Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Dekker M., New York 1997
- [88] Nernst W., Brunner E.: Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen; Z. physik. Chem. **47**, 52-55, 56-102 (1904)
- [89] Noyes A.A., Whitney W.R.: The rate of solution of solid substances in their own solutions; J. Am. Chem. Soc. **19**, 930-934 (1897)
- [90] Obara S., McGinity J.W.: Properties of free films prepared from aqueous polymers by a spraying technique; Pharm. Res. **11**, 1562-1567 (1994)
- [91] Obara S., McGinity J.W.: Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique; Int. J. Pharm. **126**, 1-10 (1995)

- [92] Okhamafe A.O., York P.: Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques; *J. Pharm. Sci.* **77**, 438-443 (1988)
- [93] Okhamafe A.W., York P.: Thermal characterization of drug / polymer and excipient / polymer interactions in some film coating formulation; *Journal of Pharmacy & Pharmacology* **41**, 1-6 (1989)
- [94] Ozturk S.S., Palsson B.O., Donohoe B., Dressman J.B.: Kinetics of release from enteric-coated tablets; *Pharm. Res.* **5**, 550-565 (1988)
- [95] Parke T.V., Davis W.W.: Use of apparent dissociation constants in qualitative organic analysis; *Anal. Chem.* **26**, 642-645 (1954)
- [96] Paulsson M., Singh S.K.: Colloidal and thermal characteristics of concentrated dispersions of polymethacrylate-based latices for aqueous enteric coating; *J. Pharm. Sci.* **88**, 406-411 (1999)
- [97] Peck C.C., Benet L.Z.: General method for determining macrodissociation constants of polyprotic, amphoteric compounds from solubility measurements; *J. Pharm. Sci.* **67**, 12-16 (1978)
- [98] Peppas N.A., Wu J.C., von Meerwall E.D.: Mathematical modelling and experimental characterization of polymer dissolution; *Macromo.* **27**, 5626-5638 (1994)
- [99] Porter S.C., Ridgway K.: The permeability of enteric coatings and the dissolution rates of coated tablets; *J. Pharm. Pharmacol.* **34**, 5-8 (1981)
- [100] Raffin F., Duru C., Jacob M.: Permeability to hydrogen ions of an enteric coating polymer and interaction of film formulation factors; *Int. J. Pharm.* **145**, 247-252 (1996)

- [101] Rao V., Ashokan P.V., Shridhar M.H.: Studies on the compatibility and specific interaction in cellulose acetate hydrogen phthalate (CAP) and poly methyl methacrylate (PMMA) blend; Polymer **40**, 7167-7171 (1999)

- [102] Rauws A.G.: Wie sinnvoll sind magensaftresistent überzogene Arzneiformen?; Pharm. Zeitung **137**, 319-327 (1992)

- [103] Rhein A.: Magensaftresistente Arzneiformen nicht zum Essen einnehmen; DAZ **132**, 1135 (1992)

- [104] Roxin P., Karlsson A., Singh S.K.: Characterization of cellulose acetate phthalate; Drug Dev. Ind. Pharm. **24**, 1025-1041 (1998)

- [105] Rubin B.K.: An in-vitro comparison of the mucoactive properties of Guaifenesin, iodinated Glycerol, Surfactant and Albuterol; Chest **116**, 195-200 (1999)

- [106] Sakellariou P., Rowe R.C., White E.F.T.: The thermomechanical properties and glass transition temperatures of some cellulose derivatives used in film coating; Int. J. Pharm. **27**, 267-277 (1985)

- [107] Schlageter A.: Einfluß von Dispersions- und Lösungsmitteln sowie anderer Überzugskomponenten auf das Resistenz- und Stabilitätsverhalten magensaftresistenter Filmüberzüge; Dissertation, München 1992

- [108] Schmidt P.C., Meinhardt M.: Neuentwicklungen bei magensaft-resistenten Überzügen, apv-Jahreskongreß, Mainz 1986

- [109] Schmidt P.C., Teuber K.: Magensaftresistenz - gibt es die überhaupt?; Pharmazie in unserer Zeit **20**, 164-178 (1991)

- [110] Serajuddin A.T.M., Jarowski C.I.: Effect of diffusion layer pH and solubility on the dissolution rate of pharmaceutical acids and their sodium salts. 2. Salicylic acid, theophylline, and benzoic acid; J. Pharm. Sci. **74**, 149-154 (1985)
- [111] Serajuddin A.T.M., Jarowski C.I.: Effect of diffusion layer pH and solubility on the dissolution rate of pharmaceutical bases and their hydrochloride salts. 1. Phenazopyridine; J. Pharm. Sci. **74**, 142-147 (1985)
- [112] Shakrum M.J., Gay R.M., Hudson P.: Fatal iatrogenic salicylate intoxication in a long-term user of enteric-coated aspirin.; Arch. Pathol. Lab. Med. **113**, 89-90 (1989)
- [113] Spitael J., Kinget R.: Factors affecting the dissolution rate of enteric coatings; Pharm. Ind. **39**, 502-505 (1977)
- [114] Spitael J., Kinget R.: Preparation and evaluation of free films: influence of the method of preparation and solvent composition upon the permeability; Pharm. Act. Helv. **52**, 47-50 (1977)
- [115] Spitael J., Kinget R.: Preparation and evaluation of free films: influence of the method of preparation and of solvent composition upon the macroscopic and microscopic properties of the film; J. Pharm. Belg. **32**, 569-577 (1977)
- [116] Spitael J., Kinget R., Naessens K.: Dissolution rate of cellulose acetate phthalate and the Brönsted catalysis law; Pharm. Ind. **42**, 846-849 (1980)
- [117] Stieneker F.: Angewandte Systeme zur gesteuerten Wirkstoff-Freisetzung; Pharm. Ind. **60**, 143-145 (1998)

- [118] Streng W.H., Hsi S.K., Helms P.E., Tan H.G.H.: General treatment of pH-solubility profiles of weak acids and bases and the effects of different acids on the solubility of a weak base; J. Pharm. Sci. **73**, 1679-1684 (1984)

- [119] Stricker H.: Die Arzneistoffresorption im Gastrointestinaltrakt II. In vitro Untersuchung lipophiler Substanzen; Pharm. Ind. **35**, 13-17 (1973)

- [120] Sutter B.: Wäßrige Ethylcellulosedispersionen zur Herstellung von Mikrokapseln mit gesteuerter Arzneistofffreisetzung; Dissertation, Düsseldorf 1987

- [121] Tencheva J., Velinov G., Budevsky O.: New approach of the extrapolation procedure in the determination of acid-base constants of poorly soluble pharmaceuticals; Arzneim. Forsch. **29 (II)**, 1331-1334 (1979)

- [122] Testa B., Etter J.C.: "Constantes" de dissociation et coefficients d'activité des Carbopol au cours de leur titrage potentiométrique; Pharm. Act. Helv. **47**, 438-448 (1972)

- [123] Thoma K., Bechtold K.: Influence of aqueous coatings on the stability of enteric coated pellets and tablets; Eur. J. Pharm. Biopharm. **47**, 39-50 (1999)

- [124] Thoma K., Heckenmüller H.: Einfluß von Filmbildnern und Weichmachern auf die Stabilität des Resistenz- und Zerfallsverhaltens (4. Mitteilung); Pharmazie **42**, 837-841 (1987)

- [125] Thoma K., Heckenmüller H., Oschmann R.: Resistenz- und Zerfallsverhalten magensaftresistenter Fertigarzneimittel (3. Mitteilung); Pharmazie **42**, 832-836 (1987)

- [126] Thoma K., Knott F.: Retardierung schwach basischer Arzneistoffe 3. Mitteilung: Verbesserung der Verfügbarkeit von Phenothiazin-Neuroleptika aus Tabletten mit Diffusionsüberzügen; Pharm. Ind. **53**, 69-73 (1991)

- [127] Thoma K., Oschmann R., Heckenmüller H.: Magensaftresistente Darreichungsformen - Möglichkeiten und Probleme. Teil 1: Anwendungsgebiete und neuere Entwicklungen; DAZ **126**, 1071-1078 (1986)

- [128] Ueberreiter K., Asmussen F.: Die Auflösungsgeschwindigkeit von Polymeren, 1. Formulierung des Vorganges und seine Temperaturabhängigkeit; Makromo. Chem. **44**, 324-337 (1961)

- [129] Urbanetz N.A.: Stabilität und Stabilisierung fester Dispersionen auf der Basis von Polyethylenglykolen; Dissertation, Düsseldorf (im Druck)

- [130] Völker T.: Wasserlösliche Polyacryl- und Polymethacrylverbindungen; Österr. Chem. Z. **6**, 346-351 (1961)

- [131] Wawrose S.F., Tami T.A., Amoils C.P.: The role of Guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV); Laryngoscope **102**, 1225-1228 (1992)

- [132] Wegener M., Schaffstein J., Börsch G.: Physiologie und Pathophysiologie der Magenentleerung. Grundlagen, Untersuchungsmethoden und Therapie.; Med. Klin. **83**, 335-341 (1988)

- [133] Wise C.M., Owen D.S., Jesse E.F.: Another case of salicylate intoxication with enteric-coated aspirin: Association with gastric outlet obstruction.; J. Rheumatol. **9**, 482-483 (1982)
- [134] Wu S.H.W., Wyatt D.M., Adams M.W.: Chemistry and applications of cellulosic polymers for enteric coatings of solid dosage forms; in McGinity J.W. (Eds.), Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Dekker M., New York 1997, S. 385-418
- [135] Yamashita K. et al.: Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of Guaifenesin-Ketamin-Medetomidine and Sevoflurane anesthesia in horses; J. Vet. Med. Sci. **62**, 229-235 (2000)
- [136] Zimmermann I.: Determination of pK_a values from solubility data; Int. J. Pharm. **13**, 57-65 (1983)

Lebenslauf TANJA SCHMIDT-MENDE

Geburtsdatum / -ort 18. Dezember 1969 in Essen

Schulbildung

1976 - 1987 Grundschule und B.M.V.-Gymnasium Essen
1987 - 1989 Burggymnasium Essen; Abschluss mit dem Abitur

Studium

1989 - 1994 Pharmazie an der Universität Würzburg
1992 - 1993 Auslandssemester an der Welsh School of Pharmacy,
Cardiff, UK
1991 1. Staatsexamen
1994 2. Staatsexamen
1995 3. Staatsexamen und Approbation als Apothekerin

Praktisches Jahr

05/1994 - 10/1994 Apotheke des Universitätsklinikums Essen
11/1994 - 04/1995 Insel- und Bad-Apotheke, Wangerrooge

Berufstätigkeit

1995 - 1996 Vertretung in verschiedenen Apotheken
07/1996 - 02/2002 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Pharmazeutische Technologie der Universität
Düsseldorf, Anfertigung der Dissertation unter der
Leitung von Prof. Dr. B.C. Lippold
09/1999 Fachapothekerin für Pharmazeutische Technologie