

**Entwicklung von Pelletformulierungen
mit retardierter pH-unabhängiger
Wirkstofffreisetzung für
schwach basische Arzneistoffe**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades des
Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)
eingereicht im Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Claudia Guthmann

aus Berlin

Oktober 2005

1. Gutachter: PD Dr. R. Lipp

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Bodmeier

Disputation am: 16.12.2005

Meinen lieben Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde in der Hauptabteilung Pharmazeutische Entwicklung, Abteilung Orale Arzneiformen der Schering AG Berlin und am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von PD Dr. R. Lipp durchgeführt.

Herrn PD Dr. R. Lipp danke ich für die Überlassung des interessanten Themas, für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die zahlreichen anregenden Diskussionen sowie für die Unterstützung beim Erstellen der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. R. Bodmeier danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Der Schering AG Berlin danke ich für das Stipendium und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Herrn Dr. T. Wagner danke ich insbesondere für die Möglichkeit zur Teilnahme an internationalen Kongressen und Seminaren.

Besonders danke ich Herrn Dr. H. Kranz für seine wissenschaftliche Unterstützung, für die zahlreichen Diskussionen und die daraus entstandenen Anregungen, für die stetigen Ermutigungen und für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Herrn U. Galke und Herrn C. Reipert danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die praktische Unterstützung im Labor.

C. Brüsewitz, S. Chen, K. Fischer, J. Kegel, D. Krickau, B. Schurad und I. Zurdo-Schröder danke ich für das angenehme Klima im Arbeitskreis, für die pharmazeutische und handwerkliche Unterstützung und für die entspannenden und erheiternden Mittagsrunden.

Mein Dank gilt auch allen namentlich nicht genannten Kolleginnen und Kollegen der Schering AG Berlin, die auf vielfältige Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Meinen Eltern danke ich für ihre unendlich liebevolle, großzügige und vielseitige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildungszeit.

Schließlich danke ich meinem Freund Christoph Lewerenz für seine humorvolle Art, seine Aufmunterungen, seine unendliche Geduld und seine Liebe.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Retardarzneiformen.....	1
1.2	Pellets.....	4
1.2.1	Herstellung von Pelletkernen	4
1.2.1.1	Pulverlayering	4
1.2.1.2	Lösungs- und Suspensionslayering	5
1.2.1.3	Extrusion / Sphäronisation	5
1.2.1.4	Andere Herstellmethoden.....	7
1.2.2	Überziehen von Pellets.....	7
1.2.2.1	Überziehen mit organischen Lösungen.....	8
1.2.2.2	Überziehen mit wässrigen Polymerdispersionen	8
1.2.2.3	Überziehen mit trockenen Pulvern (Pulvercoaten)	11
1.2.3	Zusatzstoffe in Polymerfilmen	11
1.2.3.1	Weichmacher.....	12
1.2.3.2	Porenbildner	13
1.2.3.3	Pigmente.....	14
1.2.3.4	Antiklebemittel.....	14
1.3	Wirkstofffreisetzung	15
1.3.1	Matrixkontrollierte Wirkstofffreisetzung	15
1.3.2	Membrankontrollierte Wirkstofffreisetzung	16
1.4	Biopharmazeutische Bedingungen im Gastrointestinaltrakt.....	20
1.4.1	Transitzeiten	20
1.4.1.1	Mund und Speiseröhre	20
1.4.1.2	Magen.....	20
1.4.1.3	Dünndarm.....	22
1.4.1.4	Dickdarm.....	22
1.4.2	pH-Gradient.....	23
1.4.2.1	Magen.....	23
1.4.2.2	Dünndarm und Dickdarm.....	24
1.5	Wirkstofflösungsgeschwindigkeit	25
1.6	pH-unabhängige Freisetzung schwacher Basen	28
1.6.1	Kernmodifikationen	28
1.6.1.1	Magensaftresistente Polymere	28
1.6.1.2	Organische Säuren	29
1.6.2	Modifikationen des Diffusionsüberzugs	31

1.7	Finale Arzneiform	33
1.7.1	Kapselfüllung	33
1.7.2	Tablettierung von Pellets.....	34
2	MATERIALIEN UND METHODEN	37
2.1	Materialien.....	37
2.2	Methoden	39
2.2.1	Herstellung der Matrixpellets.....	39
2.2.1.1	Herstellung der Pulvermischung	39
2.2.1.2	Herstellung der feuchten Mischung	40
2.2.1.3	Extrusion	40
2.2.1.4	Sphäronisation.....	40
2.2.2	Herstellung der überzogenen Pellets	41
2.2.2.1	Herstellung der wässrigen Polymerdispersionen	41
2.2.2.2	Überziehen der Pellets.....	43
2.2.3	In vitro Freisetzungsversuche	44
2.2.3.1	Wirkstofffreisetzung in Medien mit unterschiedlichem pH-Wert	44
2.2.3.2	Wirkstofffreisetzung aus Kapseln	45
2.2.3.3	Wirkstofffreisetzung in Medien mit unterschiedlicher Osmolalität.....	45
2.2.3.4	Freisetzung organischer Säuren in Medien mit unterschiedlichem pH-Wert	46
2.2.4	Herstellung von Polymerfilmen	46
2.2.5	Wasseraufnahme und Masseverlust von Polymerfilmen	47
2.2.6	Bestimmung mechanischer Eigenschaften von Polymerfilmen.....	48
2.2.7	DSC – Messungen.....	49
2.2.8	SEM – Messungen	50
2.2.9	Röntgendiffraktometrische Messungen	50
2.2.10	Osmotischer Druck.....	50
2.2.11	Löslichkeit des Wirkstoffs	51
2.2.12	Tablettierung von Pellets.....	51
3	RESULTATE UND DISKUSSION	52
3.1	Wirkstoffeigenschaften und Zielstellung	52
3.2	pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung durch pH-Modifizierer	55
3.2.1	pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus nicht überzogenen Matrixpellets.....	56
3.2.2	Wirkstofffreisetzung aus polymerüberzogenen Pellets.....	61
3.2.2.1	Einfluss des Porenbildneranteils	62
3.2.2.2	Einfluss der Polymerüberzugsdicke auf die Wirkstofffreisetzung.....	66

3.2.2.3	Einfluss von Weichmachern	69
3.2.2.4	Einfluss des Curings auf die Wirkstoffabgabe	74
3.2.2.5	Einfluss der Lagerbedingungen.....	76
3.2.2.6	Untersuchungen an freien Polymerfilmen.....	79
3.2.3	pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Pelletformulierungen	86
3.2.3.1	Einfluss des Fumarsäurelevels auf die Wirkstoffliberation aus überzogenen Pellets	86
3.2.3.2	Einfluss weiterer organischer Säuren auf die Arzneistofffreisetzung.....	91
3.2.3.3	Einfluss der steigenden Porosität auf die Arzneistoffliberation.....	95
3.2.3.4	Röntgendiffraktometrische Messungen	97
3.3	pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung durch den Auftrag von Schichten aus retardierenden und magensaftresistenten Polymerüberzügen	100
3.3.1	Magensaftresistentes Subcoating / retardierendes Topcoating	101
3.3.2	Effekt eines retardierenden Subcoatings und eines magensaftresistenten Topcoatings auf die Wirkstofffreisetzung.....	105
3.3.3	Effekt osmotisch aktiver Substanzen auf die Arzneistoffliberation doppelt gelayeter Pelletformulierungen.....	111
3.3.3.1	Effekt des Natriumchloridgehaltes auf die Wirkstofffreisetzung	113
3.3.3.2	Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf das Freisetzungsverhalten in verschiedenen Medien	117
3.3.3.3	Effekt des osmotischen Drucks des Mediums auf die Wirkstoffliberation.....	120
3.3.3.4	Einfluss ionischer und nicht-ionischer osmotisch aktiver Kernzusätze auf die Wirkstofffreisetzung.....	122
3.3.3.5	Stabilität doppelt gelayeter Formulierung mit Osmagent im Kern.....	131
3.4	Tablettierung doppelt überzogener Pellets	133
3.4.1	Einfluss verschiedener Presskräfte auf die Tabletteneigenschaften.....	134
3.4.2	Einfluss des Pelletanteils auf die Tabletteneigenschaften.....	138
3.4.3	Finale Darreichungsformen.....	146
4	ZUSAMMENFASSUNG	148
5	SUMMARY	151
6	LITERATURVERZEICHNIS	153
7	PUBLIKATIONEN	166
8	LEBENS LAUF	167

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Filmbildung aus wässriger Dispersion [nach Winnik et al., 1992].	10
Abb. 2	Freisetzungsmechanismen aus überzogenen Darreichungsformen.	17
Abb. 3	Schichtenmodell der Auflösung fester Arzneistoffe nach Leuenberger, 2002.	26
Abb. 4	Möglichkeiten zur Herstellung finaler Arzneiformen aus multipartikulären Dosiereinheiten.	33
Abb. 5	Strukturformel des Sulfatsalzes des schwach basischen Arzneistoffs SAG / ZK.	52
Abb. 6	Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs SAG / ZK in Abhängigkeit vom pH-Wert.	53
Abb. 7	Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Matrixpelletoberflächen, (A) vor der Wirkstofffreisetzung und nach 10 h (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 und (C) in 0,1 N HCl.	57
Abb. 8	Wirkstofffreisetzung aus nicht überzogenen Matrixpellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD.	59
Abb. 9	Einfluss des pH-Wertes auf die Wirkstofffreisetzung aus Matrixpellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil (A) 0 %, (B) 10 %, (C) 15 %, (D) 20 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).	60
Abb. 10	Wirkstofffreisetzung aus einer mit 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Kollicoat [®] SR 30 D überzogenen Pelletformulierung, Tab. 2, Formulierung 5 in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD.	62
Abb. 11	Einfluss des Porenbildneranteils auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc-Coating, Tab. 2.	64
Abb. 12	Wirkstofffreisetzung als Funktion der Quadratwurzel der Zeit (A), Zusammenhang zwischen der Freisetzungskonstanten k und dem PVP-Anteil (B).	65
Abb. 13	Elektronenmikroskopische Aufnahme einer überzogenen Pelletoberfläche (A) vor der Wirkstofffreisetzung und (B) nach der Wirkstofffreisetzung in Puffer pH 6,8; Porenbildneranteil 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).	66
Abb. 14	Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Schichtdicke (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) der aufgetragenen Polymermembran, PVP-Anteil 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse), Kernformulierung Tab. 1, Formulierung 2.	67
Abb. 15	Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten mit unterschiedlichen Polymerüberzugdicken (A) 2,5 %, (B) 5 % und (C) 8 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).	68

Abb. 16	Einfluss von Weichmachern und Porenbildner (PVP) auf die Glasübergangstemperatur (T_g) von PVAc-Filmen.	70
Abb. 17	Weichmachereinfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus PVAc-gecoateten Pellets ohne zusätzlichen PVP-Zusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).	72
Abb. 18	Weichmachereinfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets gecoatet mit PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner ohne zusätzlichen PVP-Zusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).	73
Abb. 19	Einfluss der Curingzeit auf die Wirkstofffreisetzung, Kernformulierung: Tab. 1, Formulierung 3, Coating 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP.	76
Abb. 20	Einfluss der Lagerungsbedingungen auf die Wirkstofffreisetzung.	78
Abb. 21	Einfluss von Weichmacher und Porenbildneranteil auf die verbleibende PVAc-Filmtrockenmasse nach Exposition (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).	80
Abb. 22	Wasseraufnahme weichmacherhaltiger und weichmacherfreier PVAc-Filme ohne weiteren Porenbildnerzusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).	81
Abb. 23	Wasseraufnahme weichmacherhaltiger und weichmacherfreier PVAc-Filme mit 30 % PVP-Porenbildnerzusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).	82
Abb. 24	Effekt des Weichmachers auf die Reißfestigkeit σ_b (A) im trockenen und (B) im feuchten Zustand sowie auf die Reißdehnung ε_b (C) im trockenen und (D) im feuchten Zustand, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).	84
Abb. 25	Effekt des Porenbildners auf die Reißfestigkeit σ_b (A) im trockenen und (B) im feuchten Zustand sowie auf die Reißdehnung ε_b (C) im trockenen und (D) im feuchten Zustand, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).	85
Abb. 26	pH-abhängige Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Pellets ohne Zusatz von pH-Modifikatoren, Tab. 5, Formulierung 18.	87
Abb. 27	Effekt des Fumarsäureanteils (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) an der Kernformulierung überzogener Pellets auf die Wirkstoffliberation, (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD.	88

Abb. 28	Effekt des Fumarsäureanteils überzogener Pelletkerne auf die Arzneistoffliberation in verschiedenen Medien. Pelletkerne (A) ohne, (B) 10 %, (C) 15 % und (D) 20 % Fumarsäureanteil (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse), Tab. 5, Formulierungen 18 bis 21.	90
Abb. 29	Der Einfluss verschiedener organischer Säuren auf die Arzneistofffreisetzung aus überzogenen Pellets (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Tab. 5, Formulierungen 18 und 20; Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.	92
Abb. 30	Einfluss organischer Säuren auf das Freisetzungverhalten in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und in 0,1 N HCl (A) Weinsäure, (B) Adipinsäure, Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.	93
Abb. 31	Im Pellet verbleibender Säureanteil (A) Weinsäure, (B) Fumarsäure, Tab. 5, Formulierung 20 und Tab. 7, Formulierung 23.	94
Abb. 32	Einfluss der pH-modifizierenden Fumarsäure und des nicht pH-modifizierenden Zuckeralkohols Dulcitol auf die Wirkstofffreisetzung (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD, Tab. 5, Formulierungen 18 und 20; Tab. 7, Formulierung 24.	95
Abb. 33	Einfluss des pH-Wertes auf die Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Wirkstoffpellets mit Dulcitol im Kern, Tab. 7, Formulierung 24.	97
Abb. 34	Vergleich der überlagerten Diffraktogramme der einzelnen Komponenten (graue Linie) und der Diffraktogramme säurehaltiger Pelletkerne (schwarze Linie) (A) Fumarsäure, (B) Weinsäure, (C) Adipinsäure, Tab. 5, Formulierung 20; Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.	99
Abb. 35	Effekt eines PVAc-Topcoatings mit 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Subcoating (Tab. 8, Formulierungen 25 und 26 (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.	102
Abb. 36	Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten nach 10-stündiger Exposition (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD.	103
Abb. 37	Effekt eines PVAc-Topcoatings mit 40 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Subcoating (Tab. 8, Formulierungen 27 und 28) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.	104
Abb. 38	Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten nach 10-stündiger Exposition (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD.	106

Abb. 39	Effekt des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) PVAc-Subcoating (Tab. 9, Formulierungen 29 und 30) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.....	107
Abb. 40	Effekt des magensaftresistenten Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) retardierendem Subcoating (Tab. 9 Formulierungen 31 und 32) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.	108
Abb. 41	pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus doppelt überzogenen Pelletformulierungen in verschiedenen Medien, Subcoating: 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) MAE (Tab. 9, Formulierung 31).	109
Abb. 42	Effekt des Porenbildneranteils im 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating (Tab. 9, Formulierungen 31, 33 und 34) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.	110
Abb. 43	Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus Formulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc-Subcoating, welches unterschiedliche Mengen PVP als Porenbildner enthielt und einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) MAE-Topcoating in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) (Tab. 9, Formulierungen 31, 33 und 34).....	111
Abb. 44	Einfluss des NaCl-Anteils im Kern auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden PVAc-Subcoating und einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl (Tab. 9, Formulierung 30, Tab. 10, Formulierungen 35 und 36).	115
Abb. 45	Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche (A, C) und des Querschnitts (B, D) einer doppelt gelayerten Pelletformulierung mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) NaCl-Zusatz im Kern, vor (A, B) und nach (C, D) der Exposition in 0,1 N HCl.....	116
Abb. 46	Einfluss des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating beinhaltend 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP in verschiedenen Medien (Tab. 11, Formulierungen 37 und 38).....	118

Abb. 47	Einfluss des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating beinhaltend 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP in verschiedenen Medien (Tab. 11, Formulierungen 39, 40 und 41).....	119
Abb. 48	Vergleich der Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Osmolalität verschiedener Medien, (gefüllte Zeichen) Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (ungefüllte Zeichen) 0,1 N HCl.....	121
Abb. 49	Abhängigkeit der Freisetzungskonstanten k von der Osmolalität des Mediums (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl.	122
Abb. 50	KCl-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 42).	124
Abb. 51	Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) KCl (Tab. 12, Formulierungen 42 und 43).	125
Abb. 52	Saccharose-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 45).....	126
Abb. 53	Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Saccharose (Tab. 12, Formulierungen 44, 45 und 46).....	127
Abb. 54	Mannitol-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 48).	128

Abb. 55	Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Mannitol (Tab. 12, Formulierungen 47, 48 und 49).	129
Abb. 56	Einfluss verschiedener Osmagentien auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1N HCl aus Formulierungen mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Subcoating aus PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP und einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Topcoating aus magensaftresistentem MAE, Kern: Osmagentanteil 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).	130
Abb. 57	Einfluss der Lagerung bei Raumtemperatur auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen) [Tab. 11, Formulierung 41].....	132
Abb. 58	Abhängigkeit der Bruchfestigkeit von der Presskraft, Pelletanteil: 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).	135
Abb. 59	Effekt der Presskraft auf den Abrieb, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).....	135
Abb. 60	Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Presskraft, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).	136
Abb. 61	Einfluss der Presskraft auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).	137
Abb. 62	Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit von der Presskraft in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen) und 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen), Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).....	138
Abb. 63	Einfluss des Pelletanteils und der Presskraft auf die Bruchfestigkeit von Tabletten.....	139
Abb. 64	Einfluss des Pelletanteils in Tabletten auf den Abrieb, Presskraft 5 kN.....	140
Abb. 65	Einfluss des Pelletanteils auf die Zerfallszeit der Tabletten, Presskraft 5 kN.....	141
Abb. 66	Einfluss des Pelletanteils auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD und (B) in 0,1 N HCl, Presskraft 5 kN.	142
Abb. 67	Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit des Pelletanteils (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen), Presskraft 5 kN.....	143
Abb. 68	Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Bruchflächen von Tabletten mit (A) 25 %, (B) 50 %, (C) 75 % und (D) 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil.....	145

Abb. 69 Wirkstofffreisetzung aus Pellets, Kapseln und Tabletten mit 50% (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen)..... 147

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Formulierungen fumarsäurehaltiger nicht überzogener Matrixpellets.....	56
Tab. 2	Formulierungen mit unterschiedlichem Porenbildnergehalt im Coating.	63
Tab. 3	Formulierungen mit unterschiedlichem Coatinglevel.....	67
Tab. 4	Formulierungen mit verschiedenen Weichmachern im Coating.....	71
Tab. 5	Formulierungen überzogener Pellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil.	87
Tab. 6	Physikalische Eigenschaften der verwendeten organischen Säuren.	91
Tab. 7	Formulierungen überzogener Pellets mit organischen Säuren bzw. Dulcitol.	92
Tab. 8	Formulierungen mit magensaftresistentem Subcoating und retardierendem Topcoating.....	101
Tab. 9	Formulierungen mit retardierendem Subcoating und magensaftresistentem Topcoating.....	105
Tab. 10	Formulierungen doppelt überzogener Pellets mit verschiedenen NaCl- Anteilen.	113
Tab. 11	Formulierungen doppelt überzogener NaCl-haltiger Pellets mit verschiedenen magensaftresistenten Topcoatingleveln.	117
Tab. 12	Formulierungen doppelt überzogener Pellets mit verschiedenen ionischen und nicht-ionischen osmotisch aktiven Agenzien.....	123
Tab. 13	Osmotischer Druck gesättigter Osmagentlösungen.	130
Tab. 14	Formulierungen von 600 mg-Tabletten mit verschiedenen Pelletanteilen.....	134