

2 MATERIALIEN UND METHODEN

2.1 Materialien

Die nachfolgenden Materialien wurden von kommerziellen Zulieferern bezogen und wie erhalten verwendet:

Wirkstoff

SAG / ZK (Schering AG; Berlin, Deutschland).

Organische Säuren

Weinsäure, Adipinsäure, Fumarsäure (Merck KGaA; Darmstadt, Deutschland).

Polymere

Mikrokristalline Zellulose (Avicel[®] PH 101, FMC; Cork, Irland), Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] 25), wässrige Polyvinylacetatdispersion Kollicoat[®] SR 30 D, wässrige Methacrylsäure-Ethylacetat-Copolymer Dispersion Kollicoat[®] MAE, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] CL) (BASF; Ludwigshafen, Deutschland).

Weichmacher

Triethylcitrat (TEC Citroflex-2), Acetyltributylcitrat (ATBC, Citroflex A-4) (Morflex Inc.; Greensboro, USA).

Osmotisch aktive Substanzen

Natriumchlorid, (Sigma-Aldrich-Chemie GmbH; Steinheim, Deutschland), Kaliumchlorid, Mannitol (Merck KGaA; Darmstadt, Deutschland), Saccharose (Nordzucker GmbH; Braunschweig, Deutschland).

Pufferbestandteile

Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (Roquette Services Techniques Laboratoires; Lestrem, Frankreich), Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumhydroxid, Salzsäure, Phosphorsäure,

Ammoniumdihydrogenphosphat (Merck KGaA; Darmstadt, Deutschland),
Triethylammoniumacetatpuffer (Fluka Chemie GmbH; Buchs, Schweiz).

Organische Lösungsmittel

Acetonitril (Sigma-Aldrich-Chemie GmbH; Steinheim, Deutschland).

Sonstige

Dulcitol (Fluka Chemie GmbH; Buchs, Schweiz), Magnesiumstearat (Faci; Carasco, Italien).

2.2 Methoden

2.2.1 Herstellung der Matrixpellets

Die Matrixpelletkerne wurden mittels Extrusion / Sphäronisation hergestellt. Dieser Prozess besteht aus verschiedenen Teilschritten:

- Mischen:** Aus den trockenen Pulverbestandteilen wird eine homogene Mischung erzeugt.
- Granulieren:** Im Schnellmischer wird die trockene Pulvermischung gleichmäßig befeuchtet. Es entsteht eine plastisch verformbare feuchte Masse.
- Extrudieren:** Die feuchte Masse wird durch eine Siebscheibe gedrückt, wobei "spaghettiartige" Extrudate entstehen.
- Sphäronisieren:** Auf einer rotierenden Scheibe mit einer speziellen rauen Oberfläche werden die Extrudate erst in kurze Zylinder zerbrochen und anschließend verrundet.

Die Ansatzgröße beim Mischen und Granulieren betrug jeweils 2000 g. Beim Extrudieren und Sphäronisieren wurden jeweils Portionen von etwa 300 g verarbeitet.

2.2.1.1 Herstellung der Pulvermischung

Zuerst wurden die Bestandteile jeweils durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,8 mm gesiebt. Anschließend wurden zuerst die mikrokristalline Zellulose und danach der Wirkstoff in ein Müllerfass (Füllvolumen 10 L) eingewogen. Die Mischung der beiden Bestandteile erfolgte im Turbulamischer (W. A. Bachhofen AG, Basel, Schweiz) 10 Minuten lang bei 22 Umdrehungen pro Minute (UpM). Danach wurden die restlichen gesiebten Bestandteile der Mischung zugesetzt und erneut 10 Minuten lang bei 22 UpM im Turbulamischer gemischt. Bei Formulierungen, die ausschließlich aus Wirkstoff und mikrokristalliner Zellulose bestanden, wurde einmal 20 Minuten lang gemischt.

2.2.1.2 Herstellung der feuchten Mischung

Die fertige Pulvermischung wurde anschließend im Nica-Schnellmischer (Typ: ML6, Lejus, Mölndal, Schweden) befeuchtet. Als Binderlösung wurde demineralisiertes Wasser verwendet. Nach der Bestimmung der Pulverfördertrate wurde die entsprechende Pumpleistung der Schlauchpumpe eingestellt. Durch Vorversuche wurde die für die jeweilige Mischung benötigte Bindermenge ermittelt. Das erhaltene feuchte Granulat wurde in Polyethylenbeuteln bis zur zeitnahen Weiterverarbeitung aufbewahrt.

2.2.1.3 Extrusion

Die feuchte Masse wurde dann in Portionen von je 300 g bei einer Fördergeschwindigkeit von 75 UpM mit einem Radialextruder durch einen Siebring mit Bohrungen von 1 mm Durchmesser gepresst (Nica-Extruder, Lejus, Mölndal, Schweden).

2.2.1.4 Sphäronisation

Die erhaltenen Extrudatportionen von ca. 300 g wurden anschließend mit einem Nica-Sphäronizer (Typ: SP 300, Lejus, Mölndal, Schweden) verrundet. Der Sphäronizer war mit einem Pelletierteller mit Kreuzgittermuster ausgestattet und wurde mit einer Sphäronisationsgeschwindigkeit von 400 UpM betrieben. Je nach Formulierung und Feuchtigkeitsgehalt des Extrudates wurden Verrundungszeiten von 2 - 6 Minuten benötigt.

Die noch feuchten Pellets wurden danach in der Wirbelschicht (GPCG1, Glatt, Binzen, Deutschland) bei 60 °C Zulufttemperatur, 40 °C Produkttemperatur und 40 °C Ablufttemperatur bis zu einer Restfeuchte von 35 % getrocknet.

Die Siebfraktion von 800 µm - 1250 µm wurde für Freisetzungs- und Coatingversuche verwendet.

2.2.2 Herstellung der überzogenen Pellets

2.2.2.1 Herstellung der wässrigen Polymerdispersionen

Kollicoat® SR 30 D Filmüberzüge

Lackrezeptur I

| I | |
|--------------------|-----------|
| Bestandteil | Masse [g] |
| Kollicoat® SR 30 D | 200,0 |
| gereinigtes Wasser | 200,0 |
| gesamt | 400,0 |

Die handelsübliche Polymerdispersion Kollicoat® SR 30 D mit einem 30%igen Feststoffanteil wurde, unter moderatem Rühren mittels Magnetprüher, mit demineralisiertem Wasser soweit verdünnt, dass ein Feststoffgehalt von 15 % (% m/m bezogen auf den Feststoffanteil der Dispersion) erreicht wurde. Nach 15-minütigem Rühren wurde die Dispersion verwendet.

Kollicoat® SR 30 D Filmüberzüge mit PVP-Zusatz

Lackrezepturen II-IV

| | II | III | IV |
|--------------------|-----------|------------|-----------|
| Bestandteil | Masse [g] | Masse [g] | Masse [g] |
| Kollicoat® SR 30 D | 185,0 | 165,0 | 145,0 |
| gereinigtes Wasser | 210,5 | 224,5 | 238,5 |
| PVP | 4,5 | 10,5 | 16,5 |
| gesamt | 400,0 | 400,0 | 400,0 |

In dem zum Verdünnen der Dispersion vorgesehenen Wasser wurde PVP (7,5 %, 17,5 %, 27,5 % (% m/m bezogen auf den Feststoffanteil der Dispersion)) unter starkem Rühren mittels Magnetprüher vollständig gelöst. Zusammen mit den 2,5 % PVP, die bereits im Feststoffanteil der Kollicoat® SR 30 D Dispersion enthalten sind, ergeben sich entsprechend 10 %, 20 % und

30 % PVP-Anteile (% m/m bezogen auf den Feststoffanteil der Dispersion). Die klare Lösung wurde anschließend der Polymerdispersion zugesetzt und 3 Stunden lang gerührt.

Kollicoat® SR 30 D Filmüberzüge mit Weichmacher-Zusatz

Lackrezepturen V-VIII

| | V | VI | VII | VIII |
|--------------------|-----------|-----------|------------|-------------|
| Bestandteil | Masse [g] | Masse [g] | Masse [g] | Masse [g] |
| Kollicoat® SR 30 D | 190,0 | 190,0 | 135,0 | 135,0 |
| gereinigtes Wasser | 207,0 | 207,0 | 245,5 | 245,5 |
| PVP | -- | -- | 16,5 | 16,5 |
| TEC | 3,0 | -- | 3,0 | -- |
| ATBC | -- | 3,0 | -- | 3,0 |
| gesamt | 400,0 | 400,0 | 400,0 | 400,0 |

Zur Erstellung der Lackrezepturen V und VI wurde die Kollicoat® SR 30 D Dispersion mit dem demineralisierten Wasser verdünnt und anschließend der Weichmacher unter ständigem Rühren langsam zugesetzt.

Die Herstellung der Lackrezepturen VII und VIII erfolgte analog zur Lackrezeptur IV. Allerdings wurden, nach der Verdünnung der Kollicoat® SR 30 D Dispersion mit der PVP-Lösung, den Dispersionen anschließend unter Rühren langsam die Weichmacher zugegeben.

Die Lackrezepturen V und VII mit dem hydrophilen Weichmacher TEC wurden abschließend 3 h gerührt. Dagegen wurden die Lackrezepturen VI und VIII mit dem hydrophoben ATBC 24 h gerührt, um eine abgeschlossene Verteilung des lipophilen Weichmachers zwischen der Polymer- und der Wasserphase zu erreichen [Frohoff-Hülsmann et al., 1999a].

Kollicoat[®] MAE 30 DP Filmüberzüge

Lackrezeptur IX

| IX | |
|----------------------------------|-----------|
| Bestandteil | Masse [g] |
| Kollicoat [®] MAE 30 DP | 200,0 |
| gereinigtes Wasser | 200,0 |
| gesamt | 400,0 |

Die handelsübliche Polymerdispersion Kollicoat[®] MAE 30 DP mit 30 % Feststoffanteil wurde unter moderatem Rühren mittels Magnetrührer mit demineralisiertem Wasser soweit verdünnt, dass ein Feststoffgehalt von 15 % erreicht wurde. Nach 15-minütigem Rühren wurde die Dispersion verwendet.

2.2.2.2 Überziehen der Pellets

Einfaches Überziehen

Jeweils 500 g der durch Extrusion / Sphäronisation hergestellten Pellets wurden im Wirbelschichtgranulator mit Wurstereinsatz (GPCG1, Glatt GmbH, Binzen, Deutschland) 10 Minuten bei 50 °C temperiert und anschließend mit der entsprechenden Polymerdispersion überzogen. Die Sprühbedingungen sind nachfolgend aufgelistet. Es wurde stets mit einer Sprühdrate von 4,7 g/min begonnen, die nach 5 Minuten auf 5,7 g/min und nach 10 Minuten auf endgültige 8,7 g/min erhöht wurde. Diese Abfolge wurde als besonders geeignet ermittelt, um besonders glatte Oberflächen zu erzielen. Nach dem Erreichen der theoretisch benötigten Auftragsmenge von 2,5 %, 5 %, 8 % etc. (% m/m bezogen auf das Pelletkerngesamtmasse) Polymerüberzug wurde der Sprühvorgang beendet und es folgte ein 10-minütiges Trocknen bei 50 °C in der Wirbelschicht.

Zur endgültigen Verfilmung wurden die Pellets 24 Stunden bei 40 °C in einem Ofen (Venticell 222, Medcenter Einrichtungen GmbH, Gräfelfing, Deutschland) thermisch nachbehandelt.

| Parameter | Wert |
|-----------------------|----------------------------|
| Zulufttemperatur | 50 °C |
| Produkttemperatur | 35 - 39 °C |
| Ablufttemperatur | 32 - 37 °C |
| Luftfluss | 90 - 120 m ³ /h |
| Sprühdüsendurchmesser | 0,8 mm |
| Sprühdruck | 1,8 bar |
| Sprührate | 4,7 - 8,7 g/min |

Zweifaches Überziehen

Beim Überziehen der Pellets mit zwei Schichten aus den Lackrezepturen IV und IX wurde wie beim einfachen Überziehen verfahren, nur dass nach der 10-minütigen Trocknung am Ende des ersten Coatingschritts die zweite Lackrezeptur in gleicher Weise wie die erste Lackrezeptur aufgetragen wurde. Auch hier folgte nach der abschließenden 10-minütigen Trocknung bei 50 °C in der Wirbelschicht eine 24-stündige thermische Nachbehandlung bei 40 °C.

2.2.3 In vitro Freisetzungsversuche

2.2.3.1 Wirkstofffreisetzung in Medien mit unterschiedlichem pH-Wert

In vitro Freisetzungsversuche wurden nach der USP XXV Basketmethode in 0,1 N HCl oder in USP Phosphatpuffer pH 6,8 durchgeführt. Zur Erzielung von Sink-Bedingungen wurden 5 % (m/V) Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP- β -CD) zugesetzt (1000 mL, 100 UpM, 37 °C \pm 0,5 °C, n = 3). Dabei wurde ein Distek Premiere 5100 Dissolution System (Distec Inc., North Brunswick, USA) verwendet. Es wurden jeweils 300 mg Arzneistoff enthaltende Pelletportionen eingewogen (Genius, Satorius, Göttingen, Deutschland). Nach 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h und 10 h wurden jeweils 10 mL Proben entnommen und nicht ersetzt.

Direkt mit diesem Dissolutionstester verbunden war ein computergestütztes HPLC-Analyse System (2695D Separation Module, Transfer Module, 2487 Dual Absorbance Detector, Waters Corp., Milford, USA).

Die Proben wurden durch einen 1,0 µm Filter filtriert (Glass Fiber Acrodisc[®], Waters, Milford, USA) und die Menge an freigesetztem Wirkstoff mit Hilfe des HPLC Systems bestimmt:

| | |
|--------------------|--|
| Säule: | Symmetrie C 18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm, Waters, Milford, USA) |
| Eluent: | Mischung aus 55 Teilen 0,05 M Triethylammoniumacetatpuffer und 45 Teilen Acetonitril |
| Injektionsvolumen: | 20 µL |
| Flussrate: | 1 mL/min |
| Wellenlänge: | 244 nm |
| Laufzeit: | 20 min |

Externe Standards wurden zur Berechnung des freigesetzten Anteils an SAG / ZK verwendet.

2.2.3.2 Wirkstofffreisetzung aus Kapseln

Hartgelatinekapseln der Kapselgröße 00 wurden per Hand mit den überzogenen Pellets gefüllt und die Wirkstofffreisetzung, wie im Kapitel 2.2.3. 1 beschrieben, bestimmt.

2.2.3.3 Wirkstofffreisetzung in Medien mit unterschiedlicher Osmolalität

Die Wirkstoffabgabe in Medien von unterschiedlicher Osmolalität wurde wie oben beschrieben bestimmt. Den beiden Medien (0,1 N HCl und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD wurde allerdings vorher je 1 mol bzw. 2 mol NaCl pro Kilogramm Medium zugesetzt und die resultierende Osmolalität zusätzlich mit einem Osmometer (Vapor pressure osmometer 5520, Schlag GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) gemessen.

2.2.3.4 Freisetzung organischer Säuren in Medien mit unterschiedlichem pH-Wert

Die in vitro Freisetzungsversuche organischer Säuren wurden analog zu den Wirkstoff-freisetzungsversuchen durchgeführt.

Säule: Hydrosphere C18 (150 mm x 4,6 mm i. d., S-3 μm , 12 nm YMC Europe GmbH, Schermbeck, Deutschland)
 Eluent: Mobile Phase A: Ammoniumdihydrogenphosphatpuffer pH 2,0
 Mobile Phase B: Acetonitril

| Gradientenprogramm: | Zeit | Mobile Phase A | Mobile Phase B |
|---------------------|-------|----------------|----------------|
| | [min] | [%] | [%] |
| | 0 | 100 | 0 |
| | 6 | 100 | 0 |
| | 8 | 20 | 80 |
| | 13 | 20 | 80 |
| | 15 | 100 | 0 |
| | 20 | 100 | 0 |

Flussrate: 1 mL/min
 Injektionsvolumen: 20 μL
 Detektion: 210 nm (Fumarsäure)
 226 nm (Weinsäure)
 Laufzeit: 20 min

Externe Standards wurden zur Berechnung des freigesetzten Anteils an Fumarsäure bzw. Weinsäure verwendet.

2.2.4 Herstellung von Polymerfilmen

Selbstaftende Teflonfolienstücke (10 cm x 15 cm, Bytac, Type VF 81, Norton Performance Plastics Co., Akron, USA) wurden in die Trommel eines Trommelcoaters (GC300, Glatt Maschinen- & Apparatebau AG, Pratteln, Schweiz) geklebt. Anschließend wurden die

Teflonfolien mit den Polymerdispersionen, die in Kapitel 2.1.2.1 beschrieben wurden, besprüht. Die Parameter des Prozesses sind nachfolgend aufgelistet. Nach dem Sprühvorgang wurden die Folien aus der Trommel entfernt und in einem Ofen (Venticell 222, Medcenter Einrichtungen GmbH, Gräfelfing, Deutschland) 24 bzw. 48 Stunden bei 40 °C thermisch nachbehandelt.

| Parameter | Wert |
|-----------------------|----------------------------|
| Zulufttemperatur | 40 °C |
| Ablufttemperatur | 25 - 28 °C |
| Luftfluss | 80 - 100 m ³ /h |
| Sprühdüsendurchmesser | 0,8 mm |
| Sprühdruck | 1,6 bar |
| Sprührate | ca. 2 g/min |
| Sprühabstand | ca. 13 cm |
| Drehzahl | 10 UpM |
| Auftragsmenge | 75 g |
| Sprühzeit | ca. 40 min |

Die Filme wurden anschließend eine Woche im Exsiccator gelagert. Danach wurden sie von der Unterlage abgezogen und in Teststücke zerschnitten. Die Dicke der Polymerfilme wurde mit einem Schichtdickenmessgerät auf Grundlage der Magnetinduktion (Minitest 2000 mit Sonde F400(06), Elektro-Physik, Köln, Deutschland) an jeweils 5 Punkten gemessen und der Mittelwert bestimmt.

2.2.5 Wasseraufnahme und Masseverlust von Polymerfilmen

Die mittels Sprühverfahren erhaltenen und getrockneten Filme wurden in 2 cm x 3 cm große Stücke geschnitten und gewogen (M_{trocken}). Die Schichtdicke der Filme wurde an 5 Punkten mittels eines magnetinduktiven Schichtdickemessgerät (Minitest 2000 mit Sonde F400(06), Elektro-Physik, Köln, Deutschland) bestimmt. Die Filmdicke betrug

100 $\mu\text{m} \pm 15 \mu\text{m}$. Es wurden $n = 3$ Proben pro Zeitpunkt verwendet. Um ein Zusammenrollen der Filme während des Quellvorgangs zu verhindern, wurden die Polymerfilmstücke in großmaschige Plastiksäckchen eingelegt. Der Quellvorgang fand in einem Dissolutionstester mit Paddelausstattung (Distek Premiere 5100 Dissolution System, Distec Inc., North Brunswick, USA) statt. Die Polymerfilme quollen in je 500 mL Medium (0,1 N HCl oder Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD) bei $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ und 50 UpM. Nach festgelegten Zeitintervallen (0,5 h; 1 h; 1,5 h; 2 h; 3 h; 5 h; 8 h) wurden die Filme entnommen und vorsichtig mit Zellstofftüchern von anhaftendem Oberflächenwasser befreit. Die gequollenen Filme wurden gewogen ($Masse_{\text{nass}}(t)$) und anschließend im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz ($Masse_{\text{konst}}(t)$) getrocknet. Die Berechnung des prozentualen Wassergehalts zur Zeit t ($Wassergehalt(t)$) erfolgte nach Gleichung (12). Die prozentuale Filmtrockenmasse zur Zeit t ($Filmtrockenmasse(t)$) wurde nach Gleichung (13) berechnet.

Berechnung der prozentualen Wasseraufnahme zur Zeit t

$$Wassergehalt(t) = \frac{Masse_{\text{nass}}(t) - Masse_{\text{konst}}(t)}{Masse_{\text{konst}}(t)} \times 100 \% \quad (12)$$

Berechnung der prozentualen Filmtrockenmasse zur Zeit t

$$Filmtrockenmasse(t) = \frac{Masse_{\text{konst}}(t)}{Masse_{\text{trocken}}(t)} \times 100 \% \quad (13)$$

2.2.6 Bestimmung mechanischer Eigenschaften von Polymerfilmen

Die mechanischen Eigenschaften der Polymerfilme wurden sowohl im trockenen wie auch im feuchten Zustand gemessen ($n = 3 - 6$). Die Reißdehnung ϵ_b [%] und die Reißfestigkeit σ_b [N/mm²] wurden in Anlehnung an die American Society for Testing and Materials [ASTM, 2002] bestimmt.

Die mittels Sprühverfahren hergestellten trockenen Polymerfilme wurden in Stücke von 1 cm x 4 cm Länge geschnitten. Zur Messung der mechanischen Eigenschaften feuchter Filme wurden diese, wie in Kapitel 2.1.5 angegeben, entweder in 0,1 N HCl oder in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD 6 h befeuchtet. Anschließend wurden die Filme entnommen und vorsichtig mit Zellstofftüchern von anhaftendem Oberflächenwasser befreit. Danach erfolgte die zeitnahe Vermessung.

Zur Bestimmung der Reißdehnung (prozentuale Dehnung am Bruch) und Reißfestigkeit (Kraft pro Fläche am Bruch) wurden die trockenen oder feuchten Filme zwischen zwei Klammern einer Druck-Zugprüfmaschine (UPM Typ Z010 / TN2S, Zwick GmbH & Co, Ulm, Deutschland) eingespannt. Der Klammerabstand betrug 2 cm. Zuvor wurde die Schichtdicke der Polymerfilme an 5 Punkten mit einem magnetinduktiven Schichtdickemessgerät (Minitest 2000 mit Sonde F400(06), Elektro-Physik, Köln, Deutschland) gemessen. Die Zuggeschwindigkeit betrug 5 mm/min. Die Auswertung der Zug- / Kraft-Diagramme erfolgte mittels testXpert - Software (Version 10.11).

2.2.7 DSC – Messungen

Im Folgenden wurden Polymerfilme, die mit der Sprühmethode hergestellt wurden, verwendet.

Die Differentialthermoanalyse (DSC, differential scanning calorimetry) zur Bestimmung der Glasübergangstemperatur (T_g) wurde mit einem Dynamischen-Wärmestrom-Differenzkalorimeter (Typ: DSC 822e mit Intracooler, FRS-5 Sensorsystem, Mettler – Toledo, Greifensee, Schweiz) durchgeführt. Dazu wurden etwa 10 mg Probenmaterial in 40 μ L Aluminiumtiegel mit gelochtem Deckel versiegelt und in zwei Zyklen mit einer Heizrate von 10 K/min in einem Temperaturbereich von -50 °C bis 100 °C unter Stickstoffspülung erhitzt. Ein zweiter Zyklus war nötig, um den Einfluss von anhaftendem Wasser, das zu einer Verbreiterung des Peaks im ersten Zyklus führte, auszuschließen. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der STAR-Software (Version 8.01).

2.2.8 SEM – Messungen

Proben von Pellets und Pelletquerschnitten wurden im Sputter (MED 020, Bal-tec AG, Liechtenstein) unter einer Argonatmosphäre mit Gold jeweils 60 s bei 150 mA überzogen.

Die goldüberzogenen Proben wurden anschließend mit dem Elektronenmikroskop (DSM 982, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) untersucht. Die Arbeitsspannung betrug 15 kV, der Arbeitsabstand 6 bzw. 10 mm.

2.2.9 Röntgendiffraktometrische Messungen

Die Proben wurden zwischen zwei Polyacetatfilmen mittels doppelseitigen Klebebands fixiert.

Die röntgendiffraktometrischen Messungen wurden mit einem Pulverdiffraktometer (STADIP, Stoe & Cie, Darmstadt, Deutschland) vorgenommen. Dabei wurde der Transmissionmodus verwendet. Der Röntgentubus, der mit einer Kupferanode ausgestattet war, wurde mit 40 kV und 30 mA betrieben. Die 2Θ Scans wurden mit einem positionsempfindlichen Detektor mit einer Winkelauflösung von $0,08^\circ$ im Bereich $3^\circ \leq 2\Theta \leq 35^\circ$ durchgeführt. Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit Hilfe des WinXpow-Softwarepaketes.

2.2.10 Osmotischer Druck

Der osmotische Druck verschiedener Medien (0,1 N HCl, Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD mit und ohne Zusatz von NaCl) wurde mittels eines Osmometers (Vapor Pressure Osmometer 5520, Schlag GmbH, Bergisch Gladbach, Deutschland) gemessen.

2.2.11 Löslichkeit des Wirkstoffs

Die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs wurde in 0,1 N HCl, Phosphatpuffer pH 4,5 (Pharm. Eur. 5), Phosphatpuffer pH 6,8 (USP XXV) und Phosphatpuffer pH 6,8 (USP XXV) inkl. 5 % (m/V) HP- β -CD gemessen. Dazu wurde ein Überschuss an Wirkstoff in die Medien gegeben. Diese wurden 24 h bei $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ mittels eines horizontalen Laborrütteltischs (HS 501 Digital, IKA Labortechnik, Staufen, Deutschland) geschüttelt. Die überstehende Lösung wurde filtriert (0,2 μm Filter) und 0,5 mL der Lösung wurden dann zügig mit dem entsprechenden Medium verdünnt und mittels HPLC-Methode, wie oben beschrieben, vermessen. Der finale pH-Wert der gesättigten Lösung wurde auf pH 1, pH 4,5 und pH 6,8 eingestellt. Alle Messungen wurden dreifach durchgeführt.

2.2.12 Tablettierung von Pellets

Tabletten mit einem unterschiedlichen Pelletanteil (25 %, 50 %, 75 % und 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse)) wurden mit einer Exzentertablettenpresse (EK 0, Korsch, Berlin, Deutschland) hergestellt. Der Matrixbilder mikrokristalline Zellulose (Avicel[®] PH 101) und das Sprengmittel quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Kollidon[®] CL) wurden zunächst durch ein Sieb der Maschenweite 0,8 mm gesiebt. Überzogene Pellets passierten ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,25 mm und das Schmiermittel Magnesiumstearat ein 0,5-mm-Sieb. Die mikrokristalline Zellulose wurde in einem 1 L Ansatzbehälter vorgelegt und anschließend die überzogenen Pellets und das quervernetzte Polyvinylpyrrolidon eingewogen. Die Mischung erfolgte in einem Turbulamischer (Typ: T2A, Basel, Schweiz) 10 min bei 52 UpM. Nachfolgend wurde das Magnesiumstearat zugeetzt und erneut 30 s bei 52 UpM aufgezogen. Die Tabletten wurden mittels Handrotation mit einem biplanen Stempel mit 10 mm Durchmesser gefertigt.

Die Bruchfestigkeit von je 6 Tabletten wurde mit einem Tablettentester (Tablet tester 6 D, Schleuniger Pharmaton, Solothurn, Schweiz) bestimmt. Die Zerfallszeit der Tabletten wurde nach Pharm. Eur. 5 in Wasser bei 37 °C mit $n = 3$ gemessen (ZT 3-1, Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland). Der Abrieb von je 10 Tabletten wurde nach Pharm. Eur. 5 nach 100 Umdrehungen gemessen (TAD, Erweka GmbH, Heusenstamm, Deutschland).