

**Design, Entwicklung und Herstellung  
modifizierter gastroretentiver schwimmender  
Systeme auf Basis von  
schmelzextrudierten hohlen Zylindermatrices**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

**Fabian Josef Simons**

aus

Heinsberg

Bonn, Dezember 2019

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

1. Gutachter: Prof. Dr. Karl G. Wagner

2. Gutachter: PD Dr. Hubert Rein

Tag der Promotion: 11. März 2020

Erscheinungsjahr: 2020

# Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Karl Gerhard Wagner am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn. Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Karl Gerhard Wagner, gilt mein besonderer Dank für die Möglichkeit dieses interessante und praxisnahe Thema innerhalb seines Arbeitskreises bearbeiten zu können. Sein Ideenreichtum, die fachlichen Diskussionen, aber auch die mir gewährten Freiräume in meiner Arbeitsweise haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn PD Dr. Hubert Rein danke ich für die Anfertigung des Zeitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Jaehde und Herrn Prof. Dr. Andreas Schieber möchte ich für Ihre Bereitschaft danken, der Prüfungskommission beizuwohnen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Franz-Josef Willems, Thomas Vidua und Jürgen Hohmann, die durch Ihre tatkräftige Unterstützung bei der technischen Umsetzung meiner zahlreichen Ideen zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinen Kollegen der Pharmazeutischen Technologie danke ich für die schöne Zeit am Institut und das sehr angenehme Arbeitsklima. Ich blicke gerne auf die gemeinsamen Stunden im Labor, aber auch auf die schönen Abende außerhalb der Universität zurück.

Mein besonderer Dank gilt meinen Bürokollegen Markus Jäger, Dr. Tawfek Yazeji, Bashar Ibraheem, Daniel Lagudka, Veronika Hagelstein und Tim Lillotte für die vielen lustigen Stunden. Unsere Diskussionsrunden haben immer wieder neue Blickwinkel ermöglicht und zu vielen Problemlösungen beigetragen. Unvergessen bleibt natürlich die *Bärenzungenzeit* sowie die eine oder andere Runde Doppelkekse.

Dr. Kai Berkenfeld und Michael Claßen danke ich für das Korrekturlesen des Manuskriptes.

Pia Steinlein möchte ich für die vielen Gespräche, Laufunden und Badminton-Duelle danken, die dazu beigetragen haben meinen Kopf wieder frei zu bekommen.

---

Mein größter Dank gilt meiner Familie und Carina für Ihre bedingungslose Unterstützung. Ohne Euren Rückhalt wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ich danke dir Carina, dass du Verständnis für die vielen Stunden im Büro hattest und mich in schwierigen Phasen immer wieder aufgebaut hast.

Ich danke Euch von ganzem Herzen, dass Ihr immer für mich da seid!

---

Sei immer du selbst!  
Außer du kannst Batman sein,  
dann sei Batman.

---

## **Bereits veröffentlichte Teile dieser Arbeit:**

### **Artikel:**

Fabian J.Simons, Karl G.Wagner

*Modeling, design and manufacture of innovative floating gastroretentive drug delivery systems based on hot-melt extruded tubes*

Eur. J. Pharm. Biopharm. 137, 196-208; 2019; <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.02.022>

### **Patentanmeldung:**

Fabian J.Simons, Paul Bebernik, Karl G.Wagner

*Floating gastric retentive drug delivery system*

DE 10 2018 116 757.1

PCT/EP2019/068743

### **Poster Präsentation:**

Fabian J.Simons, Karl G.Wagner

*A Quantitative Method to Characterize the Thermal Properties of Heat Sensitive APIs for Application in Hot Melt Extrusion*

2016 AAPS Annual World Meeting, Denver, USA

---

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Met</b>	Metformin
<b>Levo</b>	Levodopa
<b>XRPD</b>	Röntgenpulverdiffraktometrie
<b>REM</b>	Rasterelektronenmikroskop
<b>GBP</b>	Gabapentin
<b>GBP-L</b>	Gabapentin-Lactam
<b>HPLC</b>	Hochleistungsflüssigchromatographie
<b>LOD</b>	Bestimmungsgrenze
<b>LOQ</b>	Quantifizierungsgrenze
<b>HCl</b>	Salzsäure
<b>UpM</b>	Umdrehungen pro Minute
<b>Stabw</b>	Standardabweichung
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>AD</b>	Außendurchmesser
<b>ID</b>	Innendurchmesser
<b>PTFE</b>	Polytetrafluorethylen
<b>Sa</b>	Stearylalkohol
<b>EuRS</b>	Eudragit RS PO
<b>EPO</b>	Eudragit E PO
<b>EuFS</b>	Eudragit FS 100
<b>AUC</b>	Area under the curve
<b>ANOVA</b>	Varianzanalyse
<b>KI</b>	Konfidenzintervall

---

<b>CCD</b>	Central Composite Design
<b>SMEC</b>	spezifischer mechanischer Energieverbrauch
<b>MRT</b>	mittlere Verweilzeit
<b>DDK</b>	Dynamische Differenzkalorimetrie
<b>QbD</b>	Quality by Design
<b>TEC</b>	Triethylcitrat

Besonderer Hinweis:

Die Verwendung von warenrechtlich geschützten Handelsmarken, Firmen- und Gerätebezeichnungen erfolgt innerhalb dieser Arbeit ohne gesonderte Kennzeichnung.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>5</b>
<b>3. Auswahl der Modellarzneistoffe</b>	<b>6</b>
3.1. Metforminhydrochlorid . . . . .	6
3.2. Levodopa . . . . .	7
3.3. Gabapentin . . . . .	7
<b>4. Entwicklung des Herstellungsprozesses</b>	<b>9</b>
4.1. Düsenkonstruktion . . . . .	10
4.2. Der Downstream-Prozess . . . . .	11
4.2.1. Heißabschlag . . . . .	12
4.2.2. Schneiden der Extrudate . . . . .	12
4.2.3. Verschließen der Extrudate . . . . .	12
4.2.3.1. Geschmolzenes Polymer vs. Heißluft . . . . .	13
4.2.3.2. Formteile . . . . .	13
4.3. Zusammenfassung . . . . .	14
<b>5. Mathematische Vorhersagemodelle</b>	<b>15</b>
5.1. Vorhersage der scheinbaren Dichte . . . . .	15
5.2. Vorhersage der resultierenden Auftriebskraft . . . . .	19
5.3. Zusammenfassung . . . . .	20
<b>6. Formulierungsentwicklung und Charakterisierung schwimmender Arzneiformen</b>	<b>21</b>
6.1. Eigenschaften der Arzneiform . . . . .	23
6.1.1. Wirkstoffbeladung . . . . .	23
6.1.2. Modifikation der Polymerzusammensetzung . . . . .	25
6.1.3. Dichte und Schwimmfähigkeit . . . . .	29
6.1.4. Wandstärke und Oberfläche . . . . .	35

6.1.5. Änderung der Dosis . . . . .	40
6.2. Einflussfaktoren auf die Freisetzung . . . . .	43
6.2.1. Der pH-Wert des Magens . . . . .	43
6.2.2. Die Motorik des Magens . . . . .	45
6.3. Röntgenstrukturanalyse . . . . .	47
6.4. Verwendung weiterer Polymere . . . . .	49
6.5. Zusammenfassung . . . . .	53
<b>7. Übertragung der Ergebnisse auf Systeme mit dem Wirkstoff Levodopa mittels statistischer Versuchsplanung</b>	<b>55</b>
7.1. Beschreibung und Beurteilung der statistischen Modelle . . . . .	58
7.1.1. Der Formfaktor $d$ . . . . .	58
7.1.2. Die Geschwindigkeitskonstante $k$ . . . . .	61
7.1.3. DoE basierte Vorhersage von Freisetzungsprofilen . . . . .	64
7.2. Prozessbedingungen . . . . .	69
7.3. Zusammenfassung . . . . .	69
<b>8. Verarbeitung temperaturempfindlicher Arzneistoffe mittels Schlauchextrusion am Beispiel von Gabapentin</b>	<b>71</b>
8.1. Identifizierung kritischer Qualitätsattribute . . . . .	72
8.2. Verknüpfung der CQA mit den Prozessparametern . . . . .	75
8.3. Charakterisierung der temperaturinduzierten Lactam Bildung . . . . .	77
8.4. Statistischer Versuchsplan zur Herstellung von GBP mittels Schmelzextrusion	79
8.4.1. Bewertung der Ludovic Simulationen . . . . .	80
8.4.2. Ergebnisse des CCD für die Extrusion von GBP . . . . .	83
8.4.3. Simulationsgestützter Prozesstransfer für Gabapentin . . . . .	94
8.5. Zusammenfassung . . . . .	98
<b>9. Material und Methoden</b>	<b>100</b>
9.1. Verwendete Materialien . . . . .	100
9.2. Herstellung schwimmender Hohlzylinder . . . . .	101
9.2.1. Zusammenfassung der Extrudatherstellung . . . . .	101
9.2.2. Geräte- und Verfahrensbeschreibung . . . . .	102
9.3. Analytik . . . . .	105
9.3.1. Dichtebestimmung . . . . .	105
9.3.2. Durchmesserbestimmung mittels Bildanalyse . . . . .	106

9.3.3. Hochleistungsflüssigchromatographie . . . . .	108
9.3.4. UV/VIS-Spektrophotometrie . . . . .	110
9.3.5. Freisetzungsuntersuchungen . . . . .	111
9.3.5.1. UV/VIS-Spektrophotometrie . . . . .	113
9.3.5.2. Hochleistungsflüssigchromatographie . . . . .	113
9.3.5.3. Mathematische Beschreibung der Freisetzung . . . . .	114
9.3.6. Kaltmahlung von Extrudaten . . . . .	116
9.3.7. Bestimmung der Auftriebskraft . . . . .	117
9.3.8. Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD) . . . . .	119
9.3.9. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen . . . . .	119
9.3.10. Statistische Versuchsplanung (DoE) . . . . .	120
9.3.10.1. Levodopa - Mischungsversuchsplan . . . . .	121
9.3.10.2. Gabapentin - Central Composite Design . . . . .	122
9.3.11. Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK) . . . . .	128
<b>10. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>130</b>
<b>A. Weiterführende Daten</b>	<b>134</b>
A.1. ImageJ Makro zur Durchmesser Auswertung . . . . .	134
A.2. Extrusionsparameter . . . . .	135
A.3. Freisetzungen DoE Levodopa . . . . .	137
A.4. Modellgleichung DoE Levodopa . . . . .	140
<b>C. Literaturverzeichnis</b>	<b>141</b>



# 1. Einleitung

Für Patienten mit chronischen Erkrankungen ist das Erreichen konstanter Wirkstoffspiegel im Blut von großer Bedeutung, um einen optimalen therapeutischen Effekt bei gleichzeitig minimalen unerwünschten Nebenwirkungen zu erreichen [Bareggi et al., 1994]. Eine retardierte Formulierung kann dies durch eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs über einen langen Zeitraum ermöglichen [Persson et al., 1990]. Viele Arzneistoffe von zentraler therapeutischer Bedeutung, wie Levodopa und Furosemid, weisen jedoch ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarmbereich auf [Camargo et al., 2014; Klausner et al., 2003c]. Dabei ist die Resorption des Wirkstoffs auf einen kurzen Bereich innerhalb des Magen-Darm-Traktes beschränkt. Standard Retardarzneiformen können deshalb nicht verwendet werden, da diese den Wirkstoff über den gesamten Gastrointestinaltrakt verteilt freisetzen. Um eine kontinuierliche Resorption zu ermöglichen, muss der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum bereits im Magen freigesetzt werden, sodass der gesamte gelöste Wirkstoff die Möglichkeit hat den Resorptionsbereich zu passieren.

Die Entwicklung einer gastroretentiven Darreichungsform ist komplex, da die Retention der Arzneiform im Magen über den gesamten Freisetzungszeitraum sichergestellt und gleichzeitig eine retardierte Freisetzung des Wirkstoffs gewährleistet sein muss. Die Motorik des Magens ist darauf ausgerichtet den Mageninhalt in Richtung Darm weiterzuleiten, sodass eine lange Verweilzeit im Magen physiologisch nicht vorgesehen ist [Coupe et al., 1991; Mohr and Steffen, 2011]. Sehr geringe Flüssigkeitsmengen im nüchternen Zustand und starke propulsive Kontraktionen (housekeeper waves) stellen die Hauptherausforderungen für die erfolgreiche Retention der Arzneiform im Magen dar [Grimm et al., 2018; Stein-goetter et al., 2006; Fidler et al., 2009]. Darüber hinaus variieren die Eigenschaften der Magenflüssigkeit (pH-Wert, Viskosität, Enzymkonzentration) stark in Abhängigkeit vom Füllgrad des Magens und der Nahrungszusammensetzung [Mudie et al., 2010; Dressman et al., 1990; Schneider et al., 2016]. Eine robuste Freisetzung des Wirkstoffs unter extrem variierenden Umgebungsbedingungen zu garantieren ist deshalb eine weitere große Hürde [Van Den Abeele et al., 2017]. Die Entwicklung eines gastroretentiven Systems kann zum einen aufgrund der Wirkstoffeigenschaften und zum anderen bedingt durch den verfolgten

Therapieansatz notwendig sein.

- Der Wirkstoff besitzt ein enges Absorptionsfenster im oberen Gastrointestinaltrakt wie z.B. für Furosemid [Meka et al., 2009; Benet, 1979], Levodopa [Klausner et al., 2003a; Ngwuluka et al., 2013] und Gabapentin [Chen et al., 2013; Gidal et al., 1998]
- Steigerung der Therapieeffizienz für Wirkstoffe mit geringer Bioverfügbarkeit und hoher Resorptionsvariabilität, verursacht durch eine schlechte Löslichkeit oder geringe Stabilität des Wirkstoffs im pH-Bereich des Darms [Kagan et al., 2006; Yin et al., 2013; Klausner et al., 2003c; Gusler et al., 2001]
- Eine lokalen Therapie des Magens ist notwendig z.B. bei einer *Helicobacter pylori* Infektion [Bardonnet et al., 2006; Rajinikanth et al., 2007]

In den letzten Jahrzehnten wurden verschiedenste Konzepte zum Erreichen einer verlängerten Verweildauer im Magen entwickelt. Bis zur Marktreife konnten sich lediglich der schwimmende, bioadhäsive und quellende / expandierende Mechanismus, sowie Kombinationen aus diesen durchsetzen [Lopes et al., 2016; Tripathi et al., 2019]. Bioadhäsive Systeme beinhalten Polymere (z.B. Hydroxyethylcellulose), die ein Anhaften der Arzneiform an der Magenschleimhaut ermöglichen sollen, wodurch die Entleerung aus dem Magen verzögert wird [Lemieux et al., 2015; Patil and Talele, 2015]. Quellende / expandierende Systeme verhindern durch eine starke Größenzunahme, die den Durchmesser des Pylorus übersteigt, eine Entleerung aus dem Magen [Klausner et al., 2003a; El-Zahaby et al., 2014]. Durch das Kombinieren von bioadhäsiven Polymeren mit quellenden Systemen konnten Arzneiformen mit einem dualen gastroretentiven Mechanismus entwickelt werden [Chavanpatil et al., 2006]. Quellende und bioadhäsive Systeme haben den Nachteil, dass ihre gastroretentiven Eigenschaften erst bei Kontakt mit der Magenflüssigkeit (in situ) ausgebildet werden. Dadurch besteht die Gefahr, dass noch bevor sich der gastroretentive Mechanismus der Arzneiform ausbilden konnte, diese bereits aus dem Magen ausgeschieden wurde. Darüber hinaus sind die normalerweise hydrophilen Matrices dieser Systeme für die Gewährleistung der gastroretentiven Eigenschaften und zeitgleich für die kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs verantwortlich. Diese Abhängigkeit limitiert die Möglichkeiten während der Formulierungsentwicklung, da durch eine Änderung der Matrixzusammensetzung immer beide Faktoren beeinflusst werden.

Ähnliche Problemstellungen sind auch bei schwimmenden Arzneiformen zu beobachten. Die flotierenden Konzepte haben gemeinsam, dass für eine erfolgreiche Verlängerung der Verweilzeit im Magen, die Dichte der Arzneiform unterhalb der Dichte der Magenflüssigkeit ( $1,004 \text{ g/cm}^3$ ) liegen muss. Natriumhydrogencarbonat wird in vielen Formulierungen

---

verwendet, um in situ Kohlendioxid zu erzeugen. Dieses wird anschließend mit Hilfe einer undurchlässigen Polymerschicht eingeschlossen und somit der nötige Auftrieb erzeugt [Rajinikanth et al., 2007; Bandari et al., 2010; Eisenächer et al., 2014a]. In verschiedenen Studien konnte eine starke Abhängigkeit der Freisetzungsrates des Wirkstoffs von der erzeugten Kohlendioxidmenge festgestellt werden [Rajinikanth et al., 2007; Jiménez-Martínez et al., 2008; Sungthongjeen et al., 2008]. Hydrodynamically balanced systems (HBS), als eine Spezialform der flotierenden Arzneiformen ohne Gasbildung, bestehen aus einem Wirkstoffkern, der von einer Schicht aus quellbaren Polymeren oder Hydrokolloiden umgeben ist. Bei Kontakt mit dem Magensaft quillt diese Schicht auf und erzeugt eine Gesamtdichte kleiner  $1 \text{ g/cm}^3$ , sodass die Arzneiform aufschwimmt [Ali et al., 2007; Erni and Held, 1987]. Bei beiden schwimmenden Konzepten, muss das Polymer zum einen die Freisetzungsrates steuern und zum anderen die Schwimmfähigkeit garantieren. Folglich kann das Variieren der Polymermenge z.B. zur Anpassung der Freisetzungsrates, zu einem Versagen des gastroretentiven Mechanismus führen [Tadros, 2010; Chavanpatil et al., 2006; Zhang et al., 2012]. Darüber hinaus wird auch bei diesen Systemen der gastroretentive Mechanismus in situ gebildet, sodass ebenfalls eine erhöhte Gefahr der verfrühten Magenpassage besteht. Um dieses Risiko zu minimieren wurden Ansätze entwickelt, die ein sofortiges Aufschwimmen im Magen gewährleisten. Hochporöse direkt schwimmfähige Tabletten wurden von Oh et al. [2013] über Sublimation flüchtiger Bestandteile (z.B. Menthol) aus einer hydrophilen Matrix hergestellt. Ein innovativer Ansatz zur Herstellung von schwimmenden Tabletten mit niedriger Dichte wurde von Li et al. [2018] entwickelt. Mittels 3D-Drucker wurde das Innere der Tabletten als Gitterstruktur aufgebaut, wodurch eine Schwimmfähigkeit über 8 Stunden erreicht werden konnten. Die niedrige Wirkstoffbeladung von weniger als 10 % schränkt die Anwendung dieser Technik jedoch auf potente Arzneistoffe ein. Modulare Tablettenteile (Dome Matrix<sup>®</sup>), die analog zu LEGO-Steinen zusammengesteckt werden können, wurden von Losi et al. [2006] untersucht. Der entstehende Hohlraum zwischen den zusammengefügtten Hälften generiert den nötigen Auftrieb. Die Tablettenteile wurden dabei durch Direktverpressung eines hydrophilen und quellbaren Polymers (40 % HPMC) mit 60 % Wirkstoff hergestellt. Die Verpressung dieser speziellen, stark gewölbten Tablettenformen und der Zusammenbau der Hälften ist allerdings sehr anspruchsvoll und schwierig zu automatisieren. Matrixtabletten weisen zudem eine verbleibende Porosität auf, welche einen starken Einfluss auf die Verzögerung der Wirkstofffreisetzung besitzt [Hattori and Otsuka, 2011]. Durch die Porosität der Matrixtabletten besitzen diese eine geringere Retardkapazität im Vergleich zu schmelzextrudierten Matrices mit einer nahezu Null-Porosität [Higuchi, 1963; Maus, 2007]. Die Möglichkeit der Einarbeitung hoher Wirkstoffbeladungen in ein

Retardsystem ist somit bei der Verwendung schmelzextrudierter Matrices, durch die höhere Retardkapazität, wahrscheinlicher. Innerhalb der letzten Jahre hat die Schmelzextrusion in der Pharmazeutischen Industrie immer mehr an Bedeutung gewonnen. [Repka et al., 2007; Breitenbach, 2002]. Sie wird vor allem als zentrale Technologie zur Löslichkeitsverbesserung von Wirkstoffen durch Bildung amorpher fester Dispersionen verwendet [Zecevic et al., 2014]. Die Schmelzextrusion, als vielseitige Alternative zu den herkömmlichen Produktionsmethoden, wurde jedoch für die Herstellung gastroretentiver Arzneiformen bisher kaum untersucht. Poröse Extrudate mit geringer Dichte wurden von Vo et al. [2016a] und Fukuda et al. [2006] durch Verwendung von Ethanol bzw. Natriumhydrogencarbonat entwickelt. Die Hilfsstoffe wurden während der Extrusion durch entsprechend hohe Temperaturen verdampft, mit dem Ziel eine schwammartige Struktur der Extrudate zu erzeugen. In einer anschließenden Studie konnte diese Technik durch Zusatz von Hydroxypropylcellulose dazu verwendet werden eine schwimmende, bioadhäsive Arzneiform herzustellen [Vo et al., 2017]. Die Gewährleistung einer spezifischen Porengrößenverteilung innerhalb der porösen Extrudate ist problematisch, da diese von einer Vielzahl von Faktoren wie Temperatur, Druck und der Natriumhydrogencarbonat Partikelgröße abhängt [Oh et al., 2013]. Folglich ist auch die Entwicklung von porösen Systemen immer ein Kompromiss zwischen der Schwimmfähigkeit und den Retardeigenschaften.

Aufgrund der aufwendigen Galenik wird die Entwicklung gastroretentiver Arzneiformen häufig nicht angestrebt. Vor allem die duale Funktion des Polymers, Steuerung der Freisetzung und gleichzeitige Gewährleistung der Retention im Magen, limitieren die Möglichkeiten in der Formulierungsentwicklung stark. Infolgedessen ist die Zahl der kommerziell verfügbaren gastroretentiven Systeme bis heute sehr begrenzt, obwohl aus therapeutischer Sicht die Patienten merklich von einer Retardierung profitieren würden. Durch stabilere Wirkstoffkonzentrationen im Plasma kann die Therapieeffizienz gesteigert und zeitgleich das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen reduziert werden [Levy et al., 2010]. Darüber hinaus kann durch die Retardierung die Einnahmefrequenz des Arzneimittels reduziert und dadurch der Therapieplan des Patienten vereinfacht werden [Wheless and Phelps, 2018]. Eine seltenere Medikamenteneinnahme in Kombination mit reduzierten Nebenwirkungen führen zu einer Steigerung der Therapietreue und in Folge dessen zu einer Erhöhung des Therapieerfolgs [Derosa et al., 2017].



## 2. Zielsetzung

Die ausgeprägte Abhängigkeit der gastroretentiven Eigenschaften der Arzneiform sowie der Freisetzung des Wirkstoffs von den Eigenschaften der verwendeten Polymere, stellt bisher die größte Herausforderung bei der Entwicklung dieser Systeme dar. Ein hoher Entwicklungsaufwand ist das Resultat dieser Abhängigkeit.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Entwicklung und Herstellung innovativer gastroretentiver Arzneiformen zur Reduzierung der Komplexität während der Formulierungsentwicklung. Dadurch soll die Bereitschaft zur Entwicklung solcher Darreichungsformen gesteigert und folglich die Lücke zwischen dem Bedarf und der Verfügbarkeit gastroretentiver Arzneimittel geschlossen werden. Um dieses Ziel zu erreichen wurden folgende Schwerpunkte innerhalb dieser Arbeit untersucht:

- Reduzierung der Komplexität während der Formulierungsentwicklung durch Trennung der gastroretentiven Eigenschaften von der Kontrolle der Freisetzung
- Implementierung der Schmelzextrusion zur Herstellung von Matrices mit geringer Porosität und folglich hoher Retardkapazität
- Herstellung direkt schwimmfähiger Formulierungen auf Basis inerter Matrices
- Reduzierung der Versuchszahlen durch die Entwicklung eines Modells zur Vorhersage der Schwimmfähigkeit
- Rationale Formulierungsentwicklung auf Basis eines statistischen Versuchsplans
- Anwendbarkeit der entwickelten Herstellungsmethode auf temperaturempfindliche Wirkstoffe

## 3. Auswahl der Modellarzneistoffe

Die drei Wirkstoffe Metformin (Diabetes), Levodopa (Parkinson) und Gabapentin (Epilepsie, neuropathischer Schmerz) wurden innerhalb der vorliegenden Arbeit als Modellarzneistoffe verwendet. Die Auswahl zur Nutzung der Arzneistoffe basiert zum einen auf den eingeschränkten Absorptionseigenschaften, welche sie als gastroretentive Wirkstoffe prädestinieren und zum anderen auf der hohen therapeutischen Relevanz innerhalb ihres Indikationsgebiets. Metformin, Levodopa und Gabapentin werden zur Therapie chronischer Erkrankungen verwendet, sodass die Patienten stark von einer Behandlung mit Retardarzneiformen profitieren würden.

### 3.1. Metforminhydrochlorid

Die Verwendung von Metformin (Met) als Mittel der ersten Wahl in der Pharmaokotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 wurde Ende 2018 in einer überarbeiteten Therapieempfehlung von der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) bestätigt [Davies et al., 2018]. Mit 602 Mio. DDD (definierten Tagesdosen) im Jahr 2017 in Deutschland liegt Metformin an zweiter Stelle in der Gesamtverordnung im Bereich der Antidiabetika hinter den Insulinen (855 Mio. DDD) [Schwabe et al., 2018]. Zahlreiche Forschungsgruppen haben sich mit der Aufnahme des Arzneistoffs aus dem Gastrointestinaltrakt beschäftigt und festgestellt, dass die Resorption fast ausschließlich im Dünndarm erfolgt [Tucker et al., 1981; Marathe et al., 2001]. Metformin liegt bei physiologischem pH Wert ausschließlich protoniert vor, sodass eine Resorption über passive Diffusion durch die Zellmembranen unwahrscheinlich ist [Graham et al., 2011]. Ein aktiver Transportmechanismus wird für die Aufnahme postuliert, sodass Metformin neben dem Absorptionsfenster im Dünndarm eine sättigbare und vor allem dosisabhängige Resorption aufweist [Tucker et al., 1981; Proctor et al., 2008]. Bei oraler Gabe einer schnell freisetzenden Tablette werden circa 30 % des Wirkstoffs nicht resorbiert und unverändert über die Fäzes ausgeschieden, sodass die absolute Bioverfügbarkeit zwischen 40 % und 60 % liegt [Scheen, 1996]. Metformin wird in den Dosisstärken von 500 mg bis 1000 mg mit einer maximalen Tagesdosis von 3000 mg angewendet. In Deutschland befindet sich keine

gastroretentive Formulierung auf dem Markt. In den USA ist ein quellendes System unter dem Handelsnamen Glumetza<sup>TM</sup> verfügbar.

### 3.2. Levodopa

Levodopa (Levo) wird bereits seit Jahren als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung des Morbus Parkinson eingesetzt. Die Verordnungszahlen für Levodopa Präparate steigen stetig und nehmen im Jahr 2017 mit 63 Mio. DDD etwa 44% des Verordnungsvolumens aller Parkinsonmittel ein [Schwabe et al., 2018]. Die Absorption des Arzneistoffs findet fast ausschließlich im Dünndarm statt [Bianchine et al., 1971]. Die Aufnahme erfolgt aktiv über das Transportersystem für große neutrale Aminosäuren im Dünndarm [Camargo et al., 2014]. Studien von Sasahara et al. [1980] konnten belegen, dass ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen der Dosis (orale Gabe) und der gemessenen relativen Area under the curve (AUC) besteht. Der Wirkstoff besitzt somit eine dosisabhängige Pharmakokinetik. Murata [2006] und Lennernas et al. [1993] konnten zeigen, dass die Resorption von Levodopa stark von der Nahrungsaufnahme und vor allem vom Proteingehalt in der Nahrung abhängt. Die Aminosäuren in der Nahrung konkurrieren mit dem Wirkstoff um das Transportersystem und reduzieren dadurch dessen Aufnahme. Nach der Resorption wird Levodopa rasch metabolisiert, woraus die kurze Halbwertszeit des Moleküls von circa 2 Stunden resultiert [Sasahara et al., 1980; Contin and Martinelli, 2010]. Um die Plasmakonzentration des Wirkstoffs oberhalb der minimalen therapeutischen Konzentration zu halten, ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit häufig eine mehr als viermal tägliche Einnahme erforderlich. Levodopa wird meist in Kombination mit einem DOPA-Decarboxylase-Hemmer wie Carbidopa oder Benserazid verwendet. Dosisstärken zwischen 50 und 200 mg stehen zur Verfügung, wobei die maximale Tagesdosis 800 mg beträgt. In Deutschland befindet sich das Produkt Madopar<sup>®</sup> Depot im Handel, ein gastroretentives System mit der Funktionsweise eines *Hydrodynamically Balanced System*.

### 3.3. Gabapentin

Gabapentin (GBP) wird seit 1995 zur Behandlung der Epilepsie eingesetzt und wurde 2001 darüber hinaus für die Behandlung neuropathischer Schmerzen zugelassen. Mit 46 Mio. DDD im Jahr 2017 zählt Gabapentin nach Pregabalin, Levetiracetam und der Valproinsäure zu den am häufigsten verordneten Antiepileptika. Gabapentin besitzt wie die anderen beiden Modellarzneistoffe ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarmbereich [Bockbrader,

H.N., 1995]. Die Resorption des Wirkstoffs erfolgt über zwei unterschiedliche Mechanismen. Der Großteil wird aktiv über den im Dünndarm lokalisierten L-Aminosäure Transporter aufgenommen [Stevenson et al., 1997a]. Zusätzlich konnte von Stevenson et al. [1997b] die Resorption über passive Diffusion (parazellulär) festgestellt werden. Ein transzellulärer Transport ist unwahrscheinlich, da der Wirkstoff bei physiologischem pH eine zwitterionische Struktur besitzt [McLean, 1995]. Gabapentin wird in den Dosisstärken von 100 mg bis 800 mg mit einer maximalen Tagesdosis von 3600 mg angewendet. In Deutschland befindet sich keine gastroretentive Formulierung auf dem Markt. In den USA ist ein quellendes System unter dem Handelsnamen Gralise<sup>TM</sup> verfügbar.

Neben einem Absorptionsfenster im oberen Dünndarm besitzt Gabapentin die Eigenschaft sich unter Einfluss von Wärme und/oder mechanischer Energie zu zersetzen. Unter Abspaltung von Wasser reagiert das Molekül durch einen intramolekularen Ringschluss zum zyklischen Gabapentin-Lactam (GBP-L) [Hsu and Lin, 2009; Zong et al., 2012]. Aufgrund dieser zusätzlichen Eigenschaft wurde Gabapentin als Modellarzneistoff ausgewählt, mit dem Ziel, die Anwendbarkeit des entwickelten Herstellungsverfahrens zur Verarbeitung von temperaturempfindlichen Wirkstoffen zu untersuchen.

## 4. Entwicklung des Herstellungsprozesses

In diesem Kapitel wird ein kurzer Überblick über die Entwicklung und Optimierung des Herstellungsprozesses gegeben. Um die Komplexität während der Herstellung zu Reduzieren soll die Verbindung zwischen den gastroretentiven Eigenschaften der Formulierung und der Freisetzungskontrolle des Wirkstoffs getrennt werden. Das schwimmende gastroretentive Prinzip in Kombination mit der Verwendung eines inerten Matrixsystems bot hierfür die größtmöglichen Entwicklungsoptionen. Um hohe Wirkstoffbeladungen zu gewährleisten wurde das Verfahren der Schmelzextrusion ausgewählt, da nahezu porenfreie Extrudate mit hoher Retardkapazität hierüber hergestellt werden können. Abbildung 4.1 zeigt den

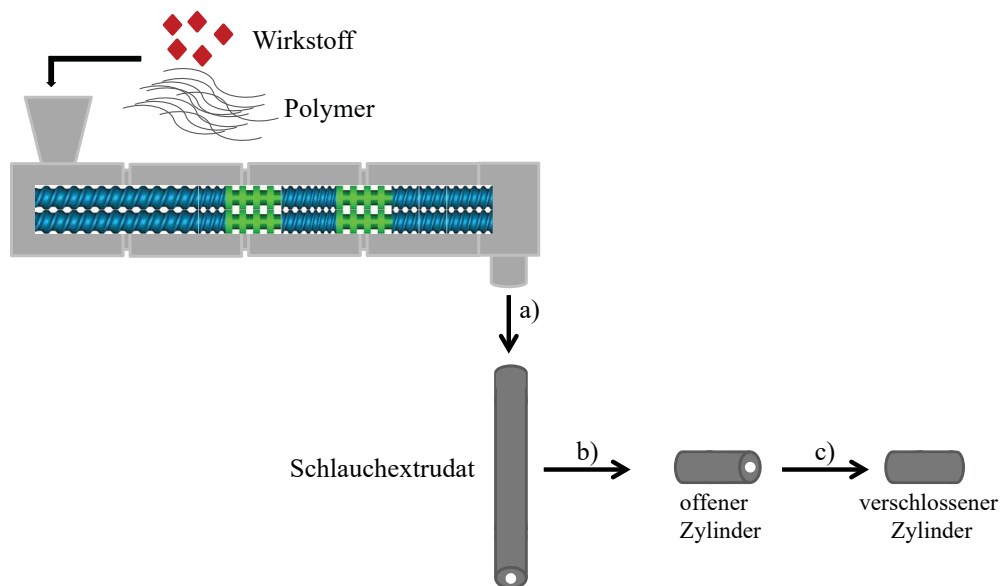


Abbildung 4.1.: Schematischer Ablauf des Herstellungsprozesses

schematischen Herstellungsablauf, welcher in die Schritte a) Extrusion, b) Schneiden und c) Verschließen unterteilt werden kann. Mittels Extrusion wird hierbei ein schlauchförmiges Extrudat hergestellt. Die Schlauchwand besteht dabei aus einem oder mehreren Polymeren,

in die der kristalline Wirkstoff fein verteilt eingebettet ist. Der Schlauch wird anschließend in kleine Zylinder geschnitten. Diese werden unter Einwirkung von Hitze an beiden Enden verschlossen. So entstehen Zylinder die aufgrund des Hohlraums eine niedrigere Dichte als die Magenflüssigkeit besitzen und somit in der Flüssigkeit aufschwimmen. Der Magensaft besitzt eine Dichte von  $1,007 \text{ g/cm}^3$  und weicht damit nur geringfügig von der Dichte von Wasser mit  $1 \text{ g/cm}^3$  ab [Carlson, 1915]. Eine detaillierte Beschreibung der Herstellung inklusive der verwendeten Prozessparameter ist in Kapitel 9.2 „Herstellung schwimmender Hohlzylinder“ aufgeführt.

### 4.1. Düsenkonstruktion

Der Hohlraum des verschlossenen Zylinders generiert den nötigen Auftrieb, um die Arzneiform im Medium aufschwimmen zu lassen. Abhängig von der Dichte der Polymer-Wirkstoff-Mischung bzw. des gewünschten Auftriebs muss das Volumen des Hohlraums durch Änderung des Verhältnisses von Außendurchmesser (AD) zu Innendurchmesser (ID) angepasst werden. Die mathematischen Modelle zur Berechnung der notwendigen Durchmesserhältnisse werden detailliert in Kapitel 5 erläutert. Damit nicht für jede Pulvermischung eine neue Düse mit entsprechenden Durchmessern angefertigt werden muss, wurde ein modulares Düsenkonzept mit austauschbaren Bauteilen entwickelt (Abbildung 4.2). Die Düse besteht aus vier Bauteilen. Das Gehäuse wird mit dem Extruder verschraubt

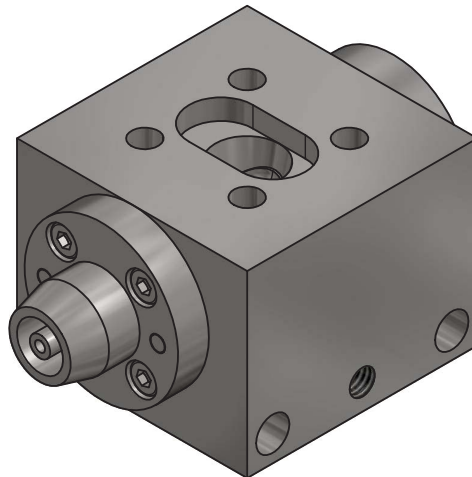


Abbildung 4.2.: Technische Zeichnung der Schlauchdüse

und besitzt Bohrungen, um zwei Heizpatronen und einen Temperatursensor montieren zu können. Der Zylinderschaft wird von oben in das Gehäuse eingelassen und dient dazu

das Extrudat in Richtung der senkrecht angebrachten Düsenöffnung zu führen. Die Düsen Spitze und Düsenplatte bestimmen die geometrische Form des Extrudates. Sie wurden so konstruiert, dass die äußere Düsenplatte, welche den Außendurchmesser festlegt und die Düsen Spitze, welche den Innendurchmesser bestimmt, variabel ausgetauscht werden können. In Abbildung 4.3 sind die zur Verfügung stehenden modularen Bauteile dargestellt. Die Düsen Spitzen verfügen über ein Gewinde, sodass diese direkt in den Zylinderschaft

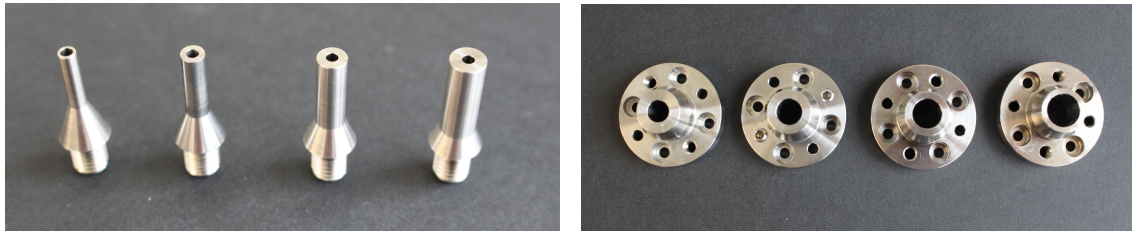


Abbildung 4.3.: Modulare Bauteile der Schlauchdüse. Düsen Spitzen mit 3 mm bis 6 mm Durchmesser (links) und Düsen Platten mit 6 mm bis 9 mm Durchmesser (rechts)

eingeschraubt werden können. Sie besitzen in der Mitte eine Bohrung, an der Druckluft mit 0,1 bar angelegt wird, um ein direktes Kollabieren des noch weichen Extrudates nach dem Austritt aus der Düse zu vermeiden. Die Düsen Platten werden durch vier Schrauben am Düsengehäuse fixiert. Zwei Zentrierstifte gewährleisten eine exakte zentrische Ausrichtung der Außenplatte zur Düsen Spitze. Mit den vorhandenen Bauteilen können insgesamt 15 verschiedene Kombinationen von AD/ID Verhältnissen realisiert werden.

## 4.2. Der Downstream-Prozess

Die Beschaffenheit der Extruderdüse gibt die Form der geschmolzenen Polymermischung vor und muss abhängig vom gewünschten Endprodukt ausgewählt werden. Die anschließenden Prozessschritte zur Herstellung des Endproduktes, welche gewöhnlich einen Kühl- und Formungsschritt beinhalten, werden unter dem Begriff *Downstream* zusammengefasst. Die Möglichkeiten der Weiterverarbeitung des noch formbaren Extrudatstrangs sind sehr vielseitig. Ablängen des Strangs durch rotierende Messer in kleine Zylinder oder das Kalandrieren zwischen zwei Formwalzen zu fertigen Tabletten sind nur zwei erwähnenswerte Beispiele [Douroumis, 2012]. Zur Herstellung schwimmender Hohlzylinder muss der *Downstream* Prozess zum einen das Schneiden des endlosen Extrudatschlauches in kurze Zylinder und zum anderen das Verschließen der offenen Zylinderenden beinhalten.

#### 4.2.1. Heißabschlag

Beim Heißabschlag wird der noch warme und formbare Polymerstrang durch zum Beispiel ein rotierendes Messer abgetrennt. Es soll evaluiert werden, ob der Extrudatschlauch in nur einem Prozessschritt geschnitten und gleichzeitig die Schnittflächen verschlossen werden können. Aufgrund des kleinen Labormaßstabes werden die Versuche mit einer handelsüblichen Schere durchgeführt. Im heißen Zustand ist es möglich den Extrudatschlauch zu schneiden und beide Schnittkanten dabei zu verschließen. Die anliegende Druckluft, welche das Kollabieren des Schlauches verhindert, kann durch das Verschließen der Schnittfläche nicht mehr entweichen, sodass sich das noch heiße Extrudat aufbläst und schlussendlich platzt. Dieser Effekt wird nach jedem Heißabschlag beobachtet. Zusätzlich sind die versiegelten Enden nach dem Erkalten sehr scharfkantig. Eine orale Applikation ist dadurch nicht möglich. Aufgrund der geschilderten Beobachtungen wird die Option eines einstufigen *Downstream* Prozesses nicht weiter verfolgt. Stattdessen wird der Prozess in die beiden Schritte Schneiden und Verschließen unterteilt.

#### 4.2.2. Schneiden der Extrudate

Das Schlauchextrudat wird möglichst gerade vom Extruder weggeführt und nach dem Erreichen einer ausreichenden Festigkeit in grobe Stücke (10 cm bis 15 cm) geschnitten. Das exakte Schneiden auf die benötigte Zylinderlänge erfolgt im anschließenden Schritt. Verschiedene Trennscheiben und Sägeblätter mit unterschiedlicher Zahnung werden im Hinblick auf ein sauberes Schnittbild getestet. Bei der Verwendung von Trennscheiben erhitzt sich das Extrudat beim Schneiden stark und schmilzt teilweise. In keinem der Versuche wird ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt. Die Verwendung von Sägeblättern hat das Schmelzen des Extrudates beim Schneiden deutlich reduziert. Grobe Zahnungen führen vor allem bei spröden Extrudaten zum absplittern von Stücken, sodass auch hieraus kein sauberes Schnittbild resultiert. Die besten Ergebnisse werden mit einem Proxxon HSS Sägeblatt ( $\varnothing$  22 mm; 100 Z) erreicht. Dieses weist eine sehr feine Zahnung auf, wodurch ein optimales Schneiden möglich ist. Aufgrund des sauberen Schnittbilds und der reduzierten Hitzebelastung beim Schneiden wird das Proxxon HSS Sägeblatt für den *Downstream* Prozess ausgewählt.

#### 4.2.3. Verschließen der Extrudate

Das Verschließen der Extrudate stellt einen sehr kritischen Prozessschritt während der Herstellung dar. Ein dichter Verschluss der Zylinderenden muss gewährleistet sein, um ein



Eindringen von Flüssigkeit in den Hohlraum zu unterbinden. Dies kann sonst zu einem Verlust der Schwimmfähigkeit führen. Verschiedene Ansätze zum Verschließen der Zylinder werden untersucht und im Projektverlauf weiter optimiert.

#### 4.2.3.1. Geschmolzenes Polymer vs. Heißluft

Zum Verschließen mit geschmolzenem Polymer wird das wasserunlösliche Eudragit RS PO (EuRS) im Trockenschrank bei 120 °C temperiert und anschließend auf die offenen Enden des Zylinders aufgebracht. In Abbildung 4.4 (links) ist die bräunlich gefärbte Polymermasse des Eudragit RS PO auf den Enden der Zylinder erkennbar. Ein dichtes Verschließen der Zylinder ist über dieses Verfahren möglich, jedoch erhöht sich die Gesamtmasse des Systems durch das zusätzlich aufgebrachte Polymer. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Schwimmfähigkeit.



Abbildung 4.4.: Vergleich von zwei Methoden zum Verschließen der Hohlzylinder: geschmolzenes Polymer (links) und Heißluft (rechts)

Um einen zusätzlichen Gewichtseintrag zu verhindern werden die Zylinderenden mit einem HeißluftlötKolben erwärmt und nach innen gefaltet. Dadurch können die Enden verschlossen werden, ohne das zusätzliche Polymermaterial notwendig ist (Abbildung 4.4 (rechts)). Die verschlossenen Seiten weisen eine abgerundete Form auf, sodass im Ganzen die Arzneiform bereits an handelsübliche Kapseln erinnert. Zur zeitlichen Optimierung und zur Erhöhung der Homogenität des Prozessschrittes werden Formteile entwickelt.

#### 4.2.3.2. Formteile

Als erster Prototyp ist eine Hohlform aus Polytetrafluorethylen (PTFE) gefertigt worden (Abbildung 4.5 (links)), in die das durch den HeißluftlötKolben erwärmte Extrudat hineingepresst und durch die konische Form verschlossen wird. PTFE wird als Material

verwendet, da es zum einen sehr hitzebeständig ( $\sim 260^\circ\text{C}$ ) ist und zum anderen das Anhaften des weichen Polymers an der Forminnenwand verringert. Die Hohlzylinder können dadurch sehr gleichmäßig verschlossen werden. Für das Verschließen sind jedoch immer noch zwei Prozessschritte (Erwärmen und Formen) notwendig, sodass der Zeitfaktor weiter optimiert werden kann. Die Entwicklung eines beheizbaren Formteils vereint die beiden Prozessschritte. Abbildung 4.5 (rechts) zeigt den beheizbaren Aluminiumblock, in den ein PTFE-Formteil mit unterschiedlichen Lochdurchmessern eingelassen ist. Die Temperatur des Aluminiumblocks wird durch einen Temperatursensor und zwei relaisgesteuerte Heizpatronen geregelt. Die Hohlzylinder können mit Hilfe des weiterentwickelten Formteils in kurzer Zeit und sehr homogen verschlossen werden.

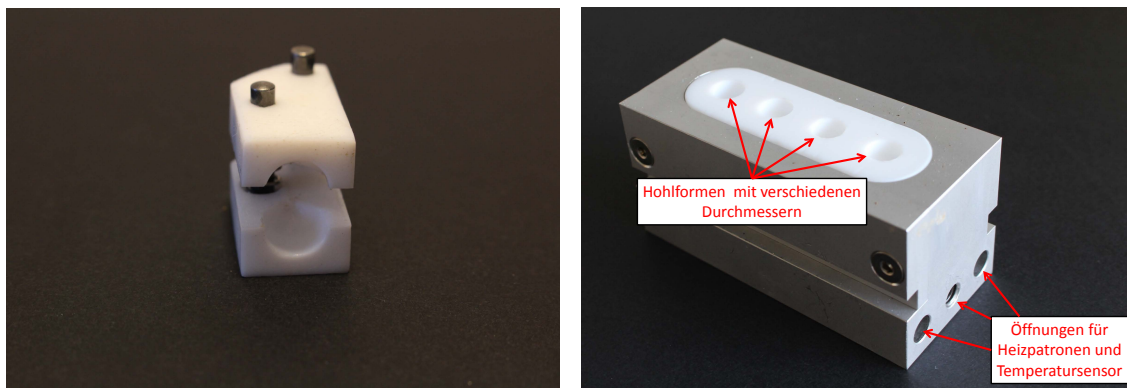


Abbildung 4.5.: Formteile zum Verschließen der Hohlzylinder. PTFE-Hohlform (links), beheizbarer Aluminiumblock mit PTFE-Formteil (rechts)

### 4.3. Zusammenfassung

Die Implementierung des modularen Schlauchdüsenkonzept ermöglicht die Herstellung von Extrudatschläuchen mit einer Vielzahl von AD/ID-Verhältnissen. Neben der Nutzung der vorhandenen Bauteile ist die Anfertigung weiterer Düsen spitzen und -platten mit geringem Kosten- und Zeitaufwand möglich. Dadurch ist die Verarbeitung von Pulvermischungen unterschiedlichster Dichten realisierbar. Das Schneiden der Extrudate ist mit dem geschil-derten Verfahren sehr exakt möglich, jedoch kann dieser Prozess im Hinblick auf eine Automatisierung weiter optimiert werden. Die Entwicklung des beheizbaren Formteils hat den Zeitaufwand für das Verschließen der Extrudate deutlich reduziert und die Homogenität der Chargen gesteigert.

## 5. Mathematische Vorhersagemodelle

In der pharmazeutischen Industrie gehört die strukturierte Betrachtung des Herstellungsprozesses im Sinne des Quality by Design (QbD) bei der Entwicklung von Arzneimitteln zum *state of the art* und ist in der Guideline Q8(R2) der ICH beschrieben [ICH, 2009]. Das QbD Prinzip ist ein systematischer, risikobasierter Ansatz mit dem Ziel, die Qualität des Endprodukts durch einen optimalen Herstellungsprozesses und die Kontrolle kritischer Parameter, wie zum Beispiel die verwendeten Materialien, sicherzustellen. Der Fokus ist dabei, den Einsatz von Ressourcen zu reduzieren und vor allem die Zeitschiene der Entwicklung zu optimieren. Genaue Kenntnisse des Prozesses, möglicher Risiken, sowie von Vorhersagemodellen sind dabei wichtige Instrumente zur Prozessoptimierung [Yu, 2008; Lee et al., 2017].

Die Hohlzylindergeometrie der entwickelten Arzneiformen ermöglicht eine präzise mathematische Beschreibung, sodass folgende Parameter bereits vor der Produktion abgeschätzt und durch die Anpassung der Schlauchdüsenkonfiguration definiert werden können:

- scheinbare Dichte der Arzneiform
- resultierende Auftriebskraft der Arzneiform

Die entwickelten Vorhersagemodelle werden innerhalb des anschließenden Kapitels 6 (Formulierungsentwicklung und Charakterisierung schwimmender Arzneiformen) mit den erhobenen Messdaten verglichen und die Güte der Vorhersage bewertet.

### 5.1. Vorhersage der scheinbaren Dichte

Das Ziel der Berechnung ist die Bestimmung möglicher AD und ID, die während der Produktion verwendet werden können, um eine gewünschte Zieldichte ( $< 1,0 \text{ g/cm}^3$ ) der Arzneiform zu erreichen. Die Dichte des Extrudates ist maßgeblich von der Zusammensetzung der Pulvermischung, welche für die Extrusion verwendet wird, abhängig. Diese beinhaltet einen oder mehrere Wirkstoffe, Polymere zur Steuerung der Wirkstofffreigabe und kann zusätzlich noch Weichmacher und Fließregulierungsmittel enthalten. Vergleichsmessungen von Pulver- und Extrudatdichten mittels Heliumpyknometer haben gezeigt,

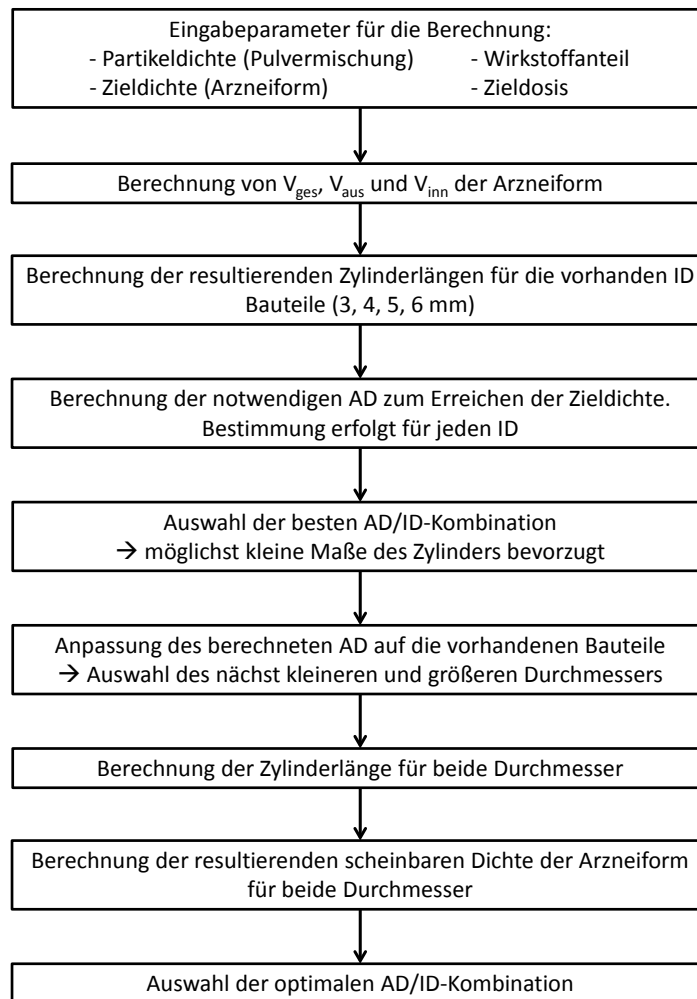


Abbildung 5.1.: Übersicht der Schritte zur Berechnung der optimalen AD/ID Verhältnisse

dass die Dichten nur geringfügig ( $< 4\%$ ) voneinander abweichen. Die Berechnungen werden deshalb unter der Annahme einer *Null*-Porosität der Extrudate durchgeführt. Für die Berechnung müssen zum einen die Partikeldichte der Pulvermischung ( $\rho_P$ ) und der Wirkstoffanteil der Mischung bekannt sein, zum anderen die gewünschte Dosisstärke und Zieldichte festgelegt werden. Abbildung 5.1 gibt eine Übersicht über die Schritte zur Berechnung optimaler AD/ID-Verhältnisse, welche im Folgenden detailliert erläutert werden. Zu Beginn wird das Gesamtvolumen ermittelt, welches erforderlich ist, um die gewünschte Zieldichte zu erreichen (Gleichung 5.1). Je niedriger die Zieldichte gewählt

wurde, desto höher ist das notwendige Gesamtvolumen.

$$V_{ges} = \frac{Ds * 100}{Wb * \rho_g} \quad (5.1)$$

$V_{ges}$  = Gesamtvolumen der finalen Arzneiform [ $cm^3$ ],  $Ds$  = Zieldosis [g],  $Wb$  = Wirkstoffbeladung der Formulierung [%],  $\rho_g$  = Zieldichte der finalen Arzneiform [ $g/cm^3$ ]

Anschließend wird das von der Polymer-Wirkstoff-Mischung eingenommene Volumen bestimmt, welches notwendig ist, um die gewählte Dosisstärke zu erreichen.

$$V_{aus} = \frac{Ds * 100}{Wb * \rho_P} \quad (5.2)$$

$V_{aus}$  = benötigte Wandvolumen [ $cm^3$ ],  $Ds$  = Zieldosis [g],  $Wb$  = Wirkstoffbeladung der Formulierung [%],  $\rho_P$  = Partikeldichte der Pulvermischung [ $g/cm^3$ ]

Die Differenz aus Gesamtvolumen und Volumen der Mischung stellt das Hohlraumvolumen dar.

$$V_{inn} = V_{ges} - V_{aus} \quad (5.3)$$

$V_{inn}$  = Hohlraumvolumen [ $cm^3$ ],  $V_{ges}$  = Gesamtvolumen der finalen Arzneiform [ $cm^3$ ],  $V_{aus}$  = benötigtes Wandvolumen [ $cm^3$ ]

Nach Bestimmung der Volumina erfolgt die Berechnung möglicher Durchmesserkombinationen. Zur Auflösung der Gleichung muss entweder die Länge oder der ID als Parameter festgelegt werden. Da die Variation des ID durch die Bauteile begrenzt ist, die Länge jedoch uneingeschränkt verändert werden kann, wurde der ID festgelegt. Die Berechnung erfolgt nacheinander für alle vorhandenen ID (3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm), sodass hieraus die bestmögliche Kombination ausgewählt werden kann. Die maximal tolerierbaren Maße von 9,0 x 25 mm wurden in Anlehnung an die Kapselgröße 000 (9,7 mm x 26 mm) festgelegt. Im Allgemeinen sind kleine Maße zu bevorzugen, um eine einfache Schluckbarkeit der Kapsel zu gewährleisten. Die Zylinderlänge wird anhand des Hohlraumvolumens bestimmt (5.4).

$$l = \frac{V_{inn} * 4}{ID^2 * \pi} + 2 * f_{kor} \quad (5.4)$$

## 5. Mathematische Vorhersagemodelle

---

$l$  = Zylinderlänge [cm],  $V_{inn}$  = Hohlraumvolumen [cm<sup>3</sup>],  $ID$  = Innendurchmesser [cm],  $f_{kor}$  = Korrekturfaktor

Beim Verschließen der Hohlzylinder geht durch das Umfalten der Zylinderwand auf jeder Seite Hohlraumvolumen verloren. Die Masse der Arzneiform bleibt dabei jedoch konstant, sodass die scheinbare Dichte ansteigt. In die Formel 5.4 wurde deshalb ein Korrekturfaktor ( $f_{kor}$ ) zum Ausgleich des Volumenverlustes integriert. Der Faktor wurde empirisch ermittelt und variiert zwischen 1 mm bis 2 mm pro Verschlussseite, abhängig vom AD des Zylinders. Im Anschluss erhält man den AD durch Einsetzen der Zylinderlänge in folgende Gleichung.

$$AD = \sqrt{\frac{V_{aus} * 4}{l * \pi} + ID^2} \quad (5.5)$$

$AD$  = Außendurchmesser [cm],  $V_{aus}$  = Wandvolumen [cm<sup>3</sup>],  $ID$  = Innendurchmesser [cm]

Tabelle 5.1 zeigt einen Auszug der Düsenkombinationsberechnung. Die angegebenen Werte basieren auf folgenden Parametern:  $Ds = 300$  mg,  $Wb = 50$  %,  $\rho_g = 0,8$  g/cm<sup>3</sup>,  $\rho_p = 1,2866$  g/cm<sup>3</sup>. Zylinderlängen über 25 mm und AD größer 9 mm werden automatisch rot gekennzeichnet, da diese die festgelegten Toleranzgrenzen überschreiten. Für die Pulvermischung kommen folglich nur die beiden mittleren Durchmesserkombinationen für die Produktion in Frage. Die berechneten AD weichen mit 7,82 mm und 6,34 mm von

Tabelle 5.1.: Matrix der berechneten Düsenkombinationen

Innendurchmesser [mm]	Zylinderlänge kor. [mm]	Außendurchmesser [mm]
6,0	12,03	9,24
5,0	16,45	7,82
4,0	24,57	6,34
3,0	42,13	4,81

den vorhandenen Bauteilen mit 6 mm, 7 mm, 8 mm und 9 mm ab. Eine Neuanfertigung der äußeren Düsenplatte mit den exakten Maßen für jeden Mischung ist denkbar, jedoch aus Kosten- und Zeitgründen unpraktikabel. Stattdessen muss eine Auswahl zu Gunsten des nächst größeren oder kleineren Durchmessers getroffen werden. Hierzu wurde die mathematische Vorhersage der scheinbaren Dichte implementiert, um den Einfluss der Durchmesseränderung auf die Dichte abschätzen zu können. Bei Gleichung 5.6 handelt es sich um die nach  $l$  umgestellte Formel zur Berechnung des Hohlzylindervolumens. Für

AD wird hierbei der nächst größere bzw. kleinere Durchmesser verwendet. Anschließend wird die erhaltene Länge in Formel 5.7 eingesetzt und die daraus resultierende scheinbare Dichte berechnet.

$$l = \frac{V_{aus}}{\frac{\pi}{4} * (AD^2 - ID^2)} \quad (5.6)$$

$$\rho_g = \frac{\frac{Ds * 100}{Wb}}{\left(\frac{\pi}{4} * (AD^2 - ID^2) * l\right) + \left(\frac{\pi}{4} * ID^2\right) * (l - 2 * f_{kor})} \quad (5.7)$$

Eine erneute Gegenüberstellung der erhaltenen Werte bildet die Basis für die Entscheidung der Produktionsparameter. Im vorliegenden Beispiel liegen drei Optionen innerhalb der gesetzten Toleranzkriterien (25 mm x 9 mm) und sind somit geeignete Kandidaten für die Herstellung. Im Vergleich der drei Möglichkeiten ist die Kombination aus 7 mm AD und 4 mm ID zu bevorzugen, da diese die kleinsten Dimensionen bei ausreichend niedriger Dichte aufweist. Durch das Vorhersagemodell können bereits viele Parameter vor der eigentlichen Herstellung abgeschätzt und der Prozess dementsprechend angepasst werden, sodass die Schwimmfähigkeit und Applizierbarkeit des Endproduktes durch den Herstellungsprozess garantiert werden kann.

Tabelle 5.2.: Matrix der berechneten scheinbaren Dichten

Innendurchmesser [mm]	Außendurchmesser [mm]	Zylinderlänge kor. [mm]	scheinbare Dichte [g/cm <sup>3</sup> ]
5,0	7,0	24,74	0,66
5,0	8,0	17,80	0,90
4,0	6,0	29,69	0,74
4,0	7,0	18,00	0,90

## 5.2. Vorhersage der resultierenden Auftriebskraft

Die resultierende Auftriebskraft stellt für schwimmende Arzneiformen ein essentielles Qualitätsattribut dar. Die Dauer bis zum Erreichen eines schwimmfähigen Systems, sowie die Dauer der Schwimmfähigkeit sind dabei die entscheidenden Messgrößen. Das Archimedische Prinzip stellt den Zusammenhang zwischen resultierender Kraft  $F_{res}$ , Gravitationskraft  $F_{Grav}$  und Auftriebskraft  $F_{Auf}$  dar.

$$F_{res} = F_{Auf} - F_{Grav} \quad (5.8)$$

Die beschriebenen Kräfte für Auftrieb und Gewicht können physikalisch durch die Zusammenhänge in Formel 5.9 und 5.10 beschrieben werden.

$$F_{Auf} = \rho_{fl} * \frac{m_{AF}}{\rho_{AF}} * g \quad (5.9)$$

$$F_{Grav} = m_{AF} * g \quad (5.10)$$

$F_{Auf}$  = Auftriebskraft,  $m_{AF}$  = Masse der Arzneiform,  $\rho_{AF}$  = scheinbare Dichte der Arzneiform,  $F_{Grav}$  = Gewichtskraft,  $\rho_{fl}$  = Dichte der Flüssigkeit,  $g$  = Erdbeschleunigung

Durch das Einsetzen der beiden Gleichungen 5.9 und 5.10 in Formel 5.8 resultiert folgender Zusammenhang:

$$F_{res} = \left( \rho_{fl} * \frac{m_{AF}}{\rho_{AF}} - m_{AF} \right) * g \quad (5.11)$$

Alle Variablen in der erhaltenen Gleichung sind bekannt ( $m_{AF}$ ,  $\rho_{fl}$ ,  $g$ ) oder können wie in Kapitel 5.1 rechnerisch abgeschätzt werden ( $\rho_{AF}$ ). Dadurch kann neben der qualitativen Aussage über die Schwimmfähigkeit mittels scheinbarer Dichte nun auch eine quantitative Aussage über die Kraft, mit der die Arzneiform aufschwimmt, getroffen werden. Gleichung 5.11 verdeutlicht außerdem, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Auftriebskraft und der Dichte der Arzneiform existiert. Mit sinkender scheinbarer Dichte ist somit eine Steigerung der resultierenden Auftriebskraft zu erwarten. Um die Vergleichbarkeit zwischen Chargen mit unterschiedlichen Wirkstoffbeladungen zu ermöglichen wird die resultierende Kraft auf die Masse der Arzneiform normiert.

$$F_{nres} = \frac{F_{res}}{m_{AF}} \quad (5.12)$$

### 5.3. Zusammenfassung

Die dargestellten Berechnungen bieten die Möglichkeit die scheinbare Dichte und die daraus resultierende Auftriebskraft der Arzneiform bereits vor der Herstellung abschätzen zu können. Dadurch kann die Auswahl der Düsenkombination exakt auf die Dichte der Pulvermischung und die gewünschten Eigenschaften des Endproduktes angepasst werden. Im folgenden Kapitel wird die Anwendbarkeit und Präzision der Vorhersagen anhand erhobener Messdaten evaluiert und bewertet.



## 6. Formulierungsentwicklung und Charakterisierung schwimmender Arzneiformen

Die Entwicklung gastroretentiver Systeme ist komplex, da sowohl die retardierte Freisetzung als auch die Schwimmfähigkeit der Arzneiform über die gesamte Freisetzungsdauer gewährleistet werden muss. Bei der Entwicklung solcher Arzneiformen spielen drei Faktoren eine kritische Rolle:

- Latenzzeit bis zum Erreichen eines schwimmenden Systems
- verzögerte Wirkstofffreisetzung
- Dauer der Schwimmfähigkeit

Die Latenzzeit bis die Arzneiform seine Schwimmfähigkeit ausbilden kann ist von essentieller Bedeutung, da erst ab diesem Zeitpunkt eine Verlängerung der Verweilzeit im Magen erreicht werden kann. Vor allem im nüchternen Zustand erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer verfrühten Magenentleerung mit der Dauer die es benötigt um ein schwimmfähiges System auszubilden. Eine verzögerte Freisetzung des Arzneistoffs muss, abhängig vom Dosierungsintervall, über einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden erreicht werden, bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung der Schwimmfähigkeit. Die Magenverweilzeit hängt unter anderem von der Art und Häufigkeit der Nahrungsaufnahme ab, da dadurch die starken Kontraktionen im nüchternen Zustand des Magens (Phase 3 des migrierenden motorischen Komplexes) vermieden werden, durch die unverdauliche Gegenstände aus dem Magen entleert werden. Da während des Schlafs keine weitere Nahrungsaufnahme erfolgt, werden Verweilzeiten zwischen 4 und 12 Stunden als realistisch angesehen [Klausner et al., 2003b; Mojaverian et al., 1985; Mazer et al., 1988; Awasthi and Kulkarni, 2016]. In diesem Kapitel werden dementsprechend die hergestellten Formulierungen anhand der oben genannten kritischen Parameter beurteilt und optimiert. Zusätzlich werden Einflüsse auf die Änderung der Freisetzungsrates charakterisiert. Die Anwendbarkeit der in Kapitel

5 aufgeführten mathematischen Modelle zur Formulierungsentwicklung wird untersucht und bewertet. Die in diesem Kapitel betrachteten Formulierungen sind mit dem Wirkstoff Metformin hergestellt. Die gewonnenen Erkenntnisse werden anschließend auf die beiden Wirkstoffe Levodopa (Kapitel 7) und Gabapentin (Kapitel 8) übertragen. In Tabelle 6.1 ist

Tabelle 6.1.: Übersicht der untersuchten Metformin-Chargen

<b>Probennummer</b>	<b>Met [%]</b>	<b>EuRS [%]</b>	<b>EPO [%]</b>	<b>Sa [%]</b>	<b>Aerosil [%]</b>	<b>AD/ID [%]</b>	<b>Chargenbezeichnung</b>
Met 1	50	0	50	0	0	7/4	170404_A
Met 2	50	12,5	37,5	0	0	7/4	170404_B
Met 3	50	25	25	0	0	7/4	170404_C
Met 4	50	37,5	12,5	0	0	7/4	170404_D
Met 5	50	50	0	0	0	7/4	170404_E
Met 6	50	27,5	22,5	0	0	7/4	170502_A
Met 7	50	30	20	0	0	7/4	170502_B
Met 8	50	32,5	17,5	0	0	7/4	170502_C
Met 9	50	35	15	0	0	7/4	170502_D
Met 10	60	40	0	0	0	7/4	170503_B
Met 11	69,5	27	0	3	0,5	7/4	170517_D
Met 12	69,5	27	0	3	0,5	7/5	170906_C
Met 13	69,5	20,2	6,8	3	0,5	7/3 - 9/6	170607_A
Met 14	69,5	13,5	13,5	3	0,5	7/5	170607_B
Met 15	69,5	10,8	16,2	3	0,5	7/5	170710_C
Met 16	69,5	6,8	20,2	3	0,5	7/5	170710_B
Met 17	50	35	15	0	0	7/3 - 9/6	170830_A
Met 18	79,5	18	0	2	0,5	7/5	170607_C

eine Übersicht der Zusammensetzung der untersuchten Metformin-Extrudate aufgelistet. Eudragit E PO (EPO) und EuRS werden als Polymere zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung verwendet. Um die Verarbeitungsfähigkeit der Chargen unterhalb des maximalen Extruderdrehmoments von 15 Nm zu gewährleisten, wird, falls notwendig, ein Weichmacher zugesetzt. Polyethylenglycol 1500, Triethylcitrat (TEC) und Stearylalkohol (Sa) werden häufig als Weichmacher für Eudragit Polymere eingesetzt. Polyethylenglycol 1500 zeigt in den durchgeführten Versuchen keine ausreichende Reduktion des Drehmoments. TEC und Sa hingegen sind beide in der Lage das Drehmoment, auch bei hohen Wirkstoffanteilen in der Mischung, ausreichend zu senken. Sa hat den großen Vorteil, dass es als Feststoff der Pulvermischung zugesetzt werden kann und nicht wie TEC flüssig dosiert wird. Aus diesem Grund wird für die Eudragit Polymere als Weichmacher Sa mit einem

Anteil von 10 % bezogen auf die Polymermasse eingesetzt. Aerosil wird schlecht fließenden Pulvermischungen als Fließregulierungsmittel zugesetzt, um eine gleichmäßige Einzug des Materials in den Extruder sicherzustellen. Weiterführende Erläuterungen zur Herstellung der Extrudate und der analytischen Auswertung der Chargen sind im experimentellen Teil (Kapitel 9) aufgeführt. Die Extrusionsbedingungen der einzelnen Chargen sind, nach Chargenbezeichnung sortiert, unter den weiterführenden Daten (Kapitel A.2) zu finden.

## 6.1. Eigenschaften der Arzneiform

### 6.1.1. Wirkstoffbeladung

Die Wirkstoffbeladung ist in der Formulierungsentwicklung ein wichtiger Parameter, da sie im direkten Zusammenhang mit der finalen Masse der Arzneiform steht. Vor allem bei hoch dosierten Arzneiformen, zu denen Metformin mit bis zu 1000 mg pro Dosis gehört, ist dies von Bedeutung, da die Größe der Arzneiform in einem tolerierbaren Bereich für den Patienten gehalten werden muss. Zu große und schlecht schluckbare Arzneiformen können zu einer Senkung der Compliance bis hin zur Therapieablehnung führen [FDA, 2015]. Formulierungen mit steigenden Wirkstoffanteilen (10 % Schritten) werden im Bereich

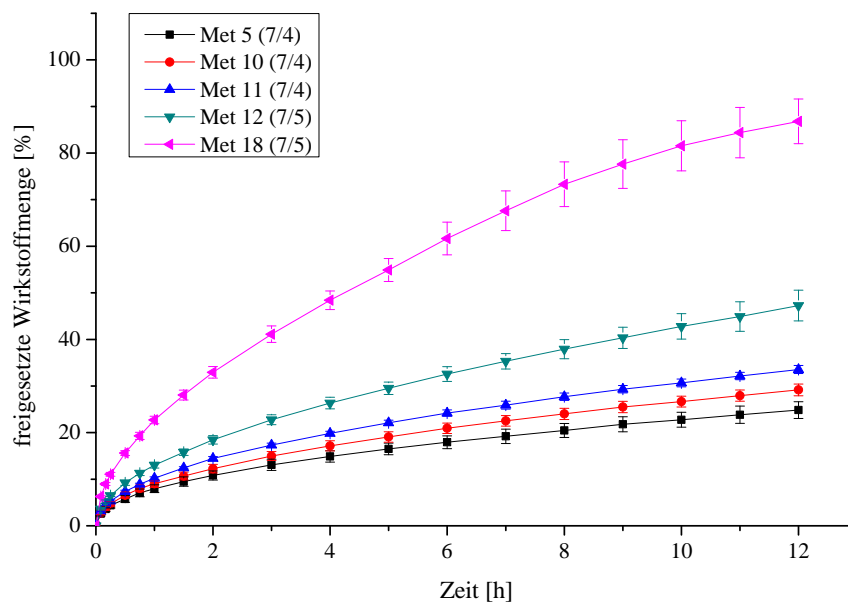


Abbildung 6.1.: Freisetzungen von Formulierungen mit unterschiedlichem Metformin Anteil, Met 5 (50 %), Met 10 (60 %), Met 11 (70 %), Met 12 (70 %), Met 18 (80 %). Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

von 50 % bis 80 % hergestellt. Als Polymer wird Eudragit RS verwendet. Met 5 (50 % Wirkstoff) und Met 10 (60 % Wirkstoff) werden ohne den Zusatz von Stearylalkohol als Weichmacher extrudiert. Das Drehmoment liegt während der Herstellung mit 13,2 bzw. 14,0 Nm nah am oberen Limit des Extruders. Der Zusatz von Stearylalkohol zu den Chargen Met 11 und 18, die eine Wirkstoffbeladung von 70 % und 80 % aufweisen, ermöglicht eine Reduzierung der Extrusionstemperatur um 10 °C bei gleichzeitiger Halbierung des Drehmoments. In Abbildung 6.1 sind die Freisetzungskurven der entsprechenden Chargen dargestellt. Formulierungen Met 5, 10 und 11 zeigen eine identische Kurvenform, die mit steigendem Wirkstoffanteil zu höheren Freisetzungswerten verschoben ist. Die Hohlzylinder der Met 11 Formulierung sind im Gegensatz zu den beiden Chargen Met 5 und 10 nicht in der Lage im Medium aufzuschwimmen. Metformin besitzt mit 1,3618 g/cm<sup>3</sup> eine höhere Dichte als EuRS mit 1,1898 g/cm<sup>3</sup>, sodass mit steigenden Anteilen Metformin die Gesamtdichte des Extrudates erhöht wird. Bei einem AD/ID-Verhältnis von 7/4 und einem Wirkstoffanteil von 70 % reicht das Hohlraumvolumen nicht mehr aus, um den notwendigen Auftrieb zu generieren. Die mittels GeoPyc bestimmte scheinbare Dichte der Met 11 Formulierung von 1,097 g/cm<sup>3</sup> bestätigt diese Annahme. Detaillierte Erklärungen werden hierzu in Kapitel 6.1.3 gegeben. Die 70 % Charge wird deshalb mit einem 7/5 Verhältnis erneut hergestellt (Met 12). Vergleicht man die Chargen Met 11 und 12, welche sich nur im AD/ID-Verhältnis unterscheiden, kann eine schnellere Freisetzung für die Met 12 beobachtet werden. Schlussfolgernd muss das AD/ID-Verhältnis einen Einfluss auf die Geschwindigkeit der Freisetzung besitzen. Diese Beobachtung wird im Kapitel 6.1.4 genauer untersucht. Bemerkenswert ist der Freisetzungskurve der Formulierung Met 18 mit einem Wirkstoffanteil von 80 %. Trotz dieser hohen Wirkstoffbeladung wird eine retardierte Freisetzung über mehr als 12 Stunden erreicht, ohne einen *burst release* zu beobachten. Im Vergleich zu den anderen Chargen zeigt das Met 18 Profil eine höhere Variabilität der Messwerte, was anhand der größeren Standardabweichung (Stabw) zu erkennen ist. Zur Erzeugung einer homogenen Freisetzung ist eine homogene Verteilung des Retardpolymers innerhalb der Matrix notwendig, sodass eine zusammenhängende Struktur ausgebildet werden kann. Basierend auf den Ergebnissen von Leuenberger et al. [1995] ist der Polymeranteil sehr nah oder sogar unterhalb der Perkolationsschwelle. Die daraus resultierende inhomogene Verteilung des Polymers innerhalb der Matrix kann die höhere Variabilität der Probe erklären. Die Met 18 Hohlzylinder sind direkt schwimmfähig und bleiben dies über den gesamten Versuchszeitraum von 12 Stunden. Zusammenfassend führt eine Erhöhung der Wirkstoffbeladung, ohne qualitative Änderung der Polymermatrix, zu einer schnelleren Freisetzung, wobei der Effekt mit steigendem Wirkstoffanteil deutlich

zunimmt. Chargen mit bis zu 70 % Metformin zeigen eine sehr starke Retardierung (max. 45 % nach 12 h), sodass die Möglichkeit besteht, durch Mischung mit löslichen Polymeren, die Freisetzung gezielt zu steuern.

### 6.1.2. Modifikation der Polymerzusammensetzung

Neben der Wirkstoffmenge hat die Zusammensetzung der Polymermatrix einen starken Einfluss auf das Freisetzungsverhalten des Wirkstoffs. In diesem Abschnitt wird der Effekt verschiedener Verhältnisse von EuRS (pH-unabhängiges Retardpolymer) und EPO (löslich < pH 5,0) auf die Freisetzung von Metformin untersucht. Dazu werden Mischungen mit konstantem Wirkstoffanteil (50 % und 70 %) und variierenden Polymeranteilen hergestellt und analysiert. Formulierungen mit einem 50 % Metformin Anteil, bei denen sich das Verhältnis

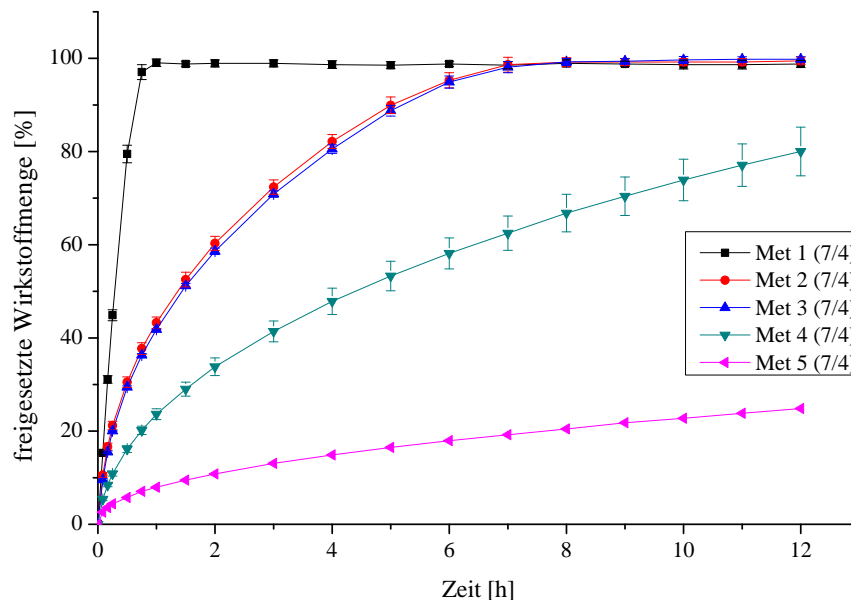


Abbildung 6.2.: Freisetzung von 50 % Metformin Formulierungen mit Variation des Polymerverhältnisses in 25 %-Stufen. Met 1 (100 % EPO); Met 5 (100 % EuRS). Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

von EPO zu RS in 25 %-Stufen ändert (Met 1 → 100 % EPO; Met 5 → 100 % EuRS) sind in Abbildung 6.2 zusammengefasst. Durch die Wahl der Matrixzusammensetzung kann ein extrem breites Spektrum von Freisetzungsgeschwindigkeiten erreicht werden. Die alleinige Verwendung von EPO führt zu einer kompletten Freisetzung des Wirkstoffs innerhalb von 60 Minuten in 0,1 N Salzsäure (pH 1). Demgegenüber werden bei alleiniger Verwendung von EuRS im gleichen Zeitraum und unter gleichen Versuchsbedingungen nur etwa 25 %

des Wirkstoffs aus der Matrix freigesetzt. Die Freisetzungsglyphen der Chargen Met 2 (RS/EPO 12,5/37,5) und Met 3 (RS/EPO 25/25) zeigen trotz unterschiedlicher Matrixzusammensetzungen einen nahezu identisch Verlauf. Ein Grund hierfür könnte sein, dass die Porenbildung durch EPO den überwiegenden Einfluss auf die Freisetzungsrates bei den untersuchten Mischungsverhältnissen hat. Bei weiterer Erhöhung der EuRS Menge (Met 4) ist eine deutliche Senkung der Freisetzungsgeschwindigkeit zu beobachten. Zur genaueren

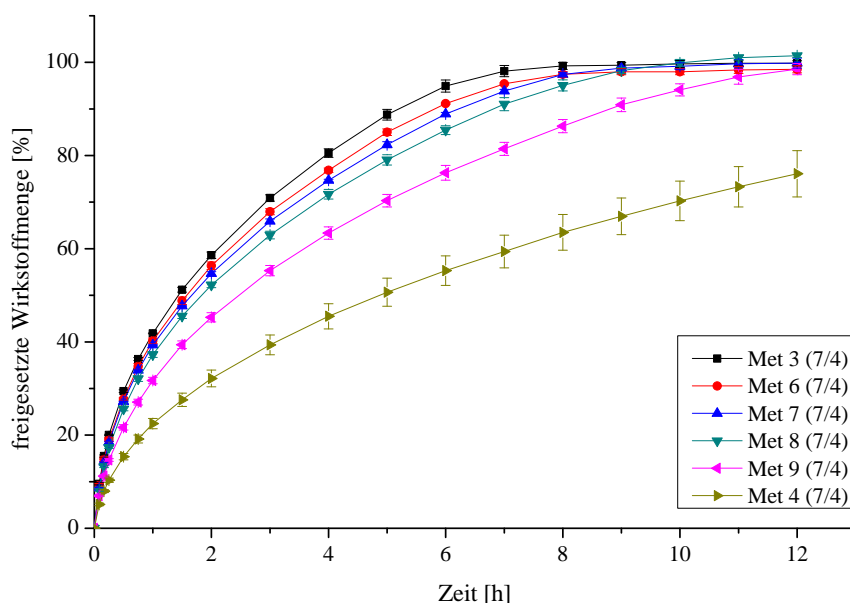


Abbildung 6.3.: Freisetzung von 50 % Metformin Formulierungen mit Variation des Polymerverhältnisses in 2,5-% Stufen. Met 3 (EuRS/EPO 25/25); Met 4 (EuRS/EPO 37,5/12,5). Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

Charakterisierung des Freisetzungsverhaltens und den Möglichkeiten der Beeinflussung werden zwischen den Polymermischungen der Chargen Met 3 und 4 weitere Formulierungen hergestellt, bei denen das Polymerverhältnis in sehr kleinen Schritten von 2,5 % verändert wird. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6.3 dargestellt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt wie erwartet mit der Erhöhung des EuRS Anteils (Met 3 → Met 4) ab. Bis zu einer EuRS Menge von 32,5 % flacht der Verlauf der Freisetzungprofile, mit zunehmendem Anteil des Retardpolymers, in gleichen Stufen ab. Eine beachtliche Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung ist bei weiterer Erhöhung der EuRS Menge zu beobachten. Bereits Met 9 erreicht eine vollständige Freisetzung etwa 4 Stunden später. Met 4 setzt innerhalb von 12 Stunden nur noch circa 80 % Metformin frei. Mit zunehmendem EuRS Anteil

bildet sich ein immer dichter werdendes Matrixsystem des Retardpolymers aus. Ab einem Schwellenwert, im vorliegenden Fall einem EuRS Anteil von etwa 35 % (Met 9), überwiegt der durch EuRS gesteuerte diffusionskontrollierte Freisetzungsmechanismus als geschwindigkeitsbestimmender Schritt. Eine weitere Erhöhung des EuRS Anteils führt zu einer geringeren Porenbildung bei gleichzeitiger Verdichtung des kohärenten Netzwerks in der Matrix. Beide Effekte senken die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der Matrix, sodass der Kurvenverlauf der Met 4 Charge einen deutlich flacheren Verlauf aufweist. Im untersuchten Bereich lassen sich die Freisetzungsraten sehr genau steuern, sodass ein maßgeschneidertes Anpassen des Profils auf das angestrebte Dosierungsintervall möglich ist. In Abbildung 6.4 sind die Freisetzungsraten fünf verschiedener Metformin Chargen

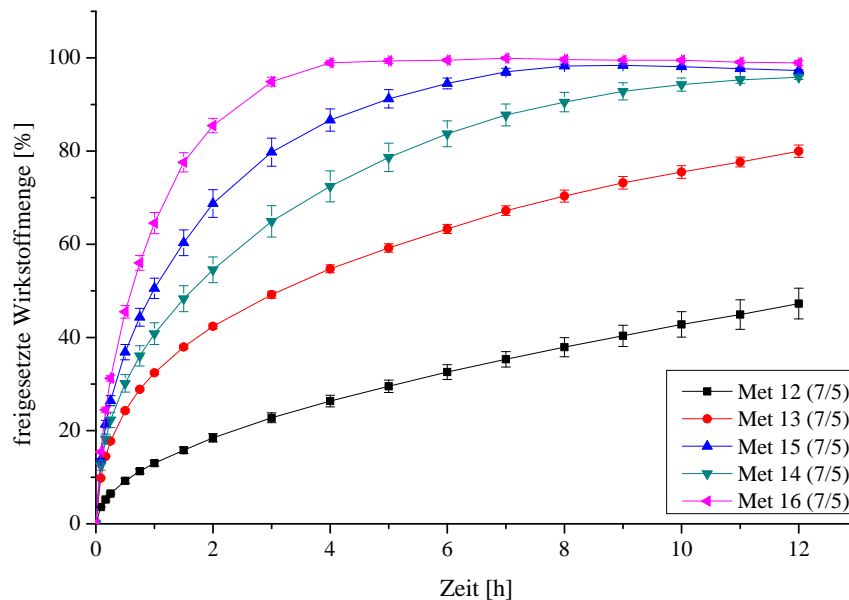


Abbildung 6.4.: Freisetzung von 70 % Metformin Formulierungen mit variierenden Polymerverhältnissen. Met 12 (EuRS/EPO 27/0); Met 16 (EuRS/EPO 6,8/20,2). Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

mit einer Wirkstoffbeladung von 70 % und konstanter Geometrie (7/5) dargestellt. Die Auswahl des AD/ID-Verhältnisses basiert auf den in Kapitel 5 beschriebenen Berechnungen. Wie bereits bei den Formulierungen mit 50 %-Wirkstoffanteil beobachtet, flachen die Kurvenverläufe mit steigendem Anteil von EuRS (Met 16  $\rightarrow$  Met 12) ab. Ein breites Spektrum verzögerter Profile im Bereich von 4 Stunden bis zu mehr als 12 Stunden wird durch die Veränderung der Polymerzusammensetzung erreicht. Ein *burst release* innerhalb der ersten Minuten wird bei keiner der Formulierungen festgestellt. Die untersuchten Chargen

Met 12 - 16 sind direkt schwimmfähig und bleiben dies über die Dauer von 12 Stunden. Abbildung 6.6 im folgenden Kapitel (6.1.3) stellt die gemessenen und die berechneten Auftriebskräfte der hier untersuchten Metformin Chargen mit 70 % Wirkstoffanteil gegenüber. Die hohe Übereinstimmung der gemessenen und berechneten Werte zeigt deutlich, dass das entwickelte Modell zur Auswahl der Düsengeometrie geeignet ist. Vergleicht man die Ergebnisse aus Abbildung 6.4 und 6.6, wird deutlich, dass die Zusammensetzung der Zylinderwand, d.h. Menge von Wirkstoff und Polymer, verändert werden kann ohne dabei die Schwimmfähigkeit der Arzneiform bedeutend zu beeinflussen. Durch die hohle Zylinderform des Extrudates ist der Auftrieb fast ausschließlich vom AD/ID-Verhältnis abhängig (weiterführende Informationen hierzu werden im folgenden Kapitel 6.1.3). Im Gegensatz zu bereits veröffentlichten Ansätzen anderer Wissenschaftler, bei denen das Polymer die Schwimmfähigkeit gewährleistet und die Wirkstofffreigabe kontrolliert, hat das Polymer in der entwickelten Formulierung keine Doppelfunktion [Chavanpatil et al., 2006; Tadros, 2010]. Die hohle Zylinderform ermöglicht die Trennung von Schwimmfähigkeit und kontrollierter Freisetzung, sodass diese unabhängig voneinander angepasst werden können. Die Schwimmfähigkeit kann darüber hinaus berechnet werden, sodass eine große Flexibilität während der Formulierungsentwicklung, im Hinblick auf das Erreichen maßgeschneiderter Freisetzungsprofile, besteht. Die Polymerzusammensetzung kann dennoch nicht völlig frei gewählt werden. Ein gewisser Anteil des Retardpolymers ist notwendig, um eine kohärente Matrixstruktur auszubilden, da ansonsten die Integrität der Zylinderwand und somit die Schwimmfähigkeit nicht gewährleistet werden kann. Die Zylinder der Formulierung Met 16 sind trotz der geringen Menge von 6,8 % EuRS in der Mischung für 12 h schwimmfähig und zeigen eine retardierte Freisetzung von etwa 4 Stunden. Dies lässt darauf schließen, dass selbst dieser geringe Anteil von EuRS genügt, um eine zusammenhängende, mechanisch ausreichend stabile Matrixstruktur zu bilden. Zur Bestimmung der Freisetzungskinetik der 70 % Chargen Met 12 - 16 werden die Freisetzungsglyphen mittels Gleichung 9.3 (Kapitel 9.3.5.3) nach Korsmeyer-Peppas angepasst. Der Exponent  $n$  der Gleichung beschreibt den Verlauf der Freisetzungskurve und kann deshalb zur Charakterisierung des vorliegenden Freisetzungsmechanismus verwendet werden. Die Ergebnisse der Kurvenanpassung sind in Tabelle 6.2 aufgeführt. Nach der von Ritger und Peppas erarbeiteten Einteilung (siehe Tabelle 9.8, Kapitel 9.3.5.3), wird die Freisetzungskinetik in Abhängigkeit vom Exponenten  $n$  eingeordnet. Eine rein diffusionskontrollierte Freisetzung aus einer zylindrischen Geometrie wird mit einem Exponenten von  $n = 0,45 - 0,5$  beschrieben. Die untersuchten Metformin Formulierungen Met 12 - 15 sind mit Werten von 0,4005 - 0,5199 somit als hauptsächlich diffusionskontrolliert einzuordnen. Dies bedeutet, dass keine Erosion des Matrixpolymers



Tabelle 6.2.: Berechneten Werte für  $n$  und  $k$  nach Korsmeyer und Peppas.

Probe	Korsmeyer Peppas	
	$n$	$k$
Met 12	0,5199	12,8928
Met 13	0,4005	31,5911
Met 14	0,4413	40,4772
Met 15	0,4777	50,3226
Met 16	0,5611	66,4354

stattfindet und die Matrixstruktur folglich ihre Dimensionen und Eigenschaften über den Freisetzezeitraum beibehält [Fu and Kao, 2010]. Durch die Kombination von EuRS als inertes Retardpolymer mit EPO als Porenbildner kann die Freisetzung präzise gesteuert werden. Eine steigende Menge EPO in der Mischung führt zu einer beschleunigten Freisetzung des Wirkstoffs, jedoch unter Beibehaltung der diffusionskontrollierten Kinetik ( $n = 0,5$ ). Erst bei hohen Anteilen von EPO in der Mischung (Met 16, EPO/EuRS  $\sim 3/1$ ) wechselt der Freisetzungsmechanismus zu einer Mischform aus Diffusion und Erosion, ähnlich einer hydrophilen Matrix ( $n > 0,5$ ).

### 6.1.3. Dichte und Schwimmfähigkeit

Die Anwendbarkeit des in Kapitel 5 beschriebenen Modells zur Berechnung der Dichte und des Auftriebs der Hohlzylinder wird in folgendem Abschnitt exemplarisch anhand der Formulierungen Met 11 - 16 diskutiert, die Ergebnisse sind auf alle anderen Chargen übertragbar. Die scheinbare Dichte der verschlossenen Zylinder wird mittels Gleichungen 5.6 und 5.7 auf Basis der jeweiligen Pulverdichte (Partikeldichte) und Extrudatmaße berechnet. Um die Qualität der Vorhersage zu beurteilen, sind die vorhergesagten Werte in Abbildung 6.5 gegen die gemessenen Werte aufgetragen. Durch die Verwendung eines 7/5 AD/ID-Verhältnisses während der Extrusion, wird die Dichte der Chargen von etwa  $1,28 \text{ g/cm}^3$  (offenes Extrudat) auf  $0,85 \text{ g/cm}^3$  (geschlossenes Extrudat) gesenkt. Formulierungen Met 11 und 12 besitzen eine identische Rezeptur, jedoch ein unterschiedliches AD/ID-Verhältnis. Wie in Abbildung 6.5 erkennbar, hat das Durchmesser Verhältnis einen massiven Einfluss auf die scheinbare Dichte des verschlossenen Zylinders. Während die 7/5 Probe eine Dichte von ungefähr  $0,85 \text{ g/cm}^3$  aufweist, liegt die 7/4 Probe etwas oberhalb von  $1,0 \text{ g/cm}^3$ . Mit einer Dichte größer als  $1,0 \text{ g/cm}^3$  ist Charge Met 11 nicht direkt schwimmfähig, was mit den in Abschnitt 6.1.1 gemachten Beobachtungen während der

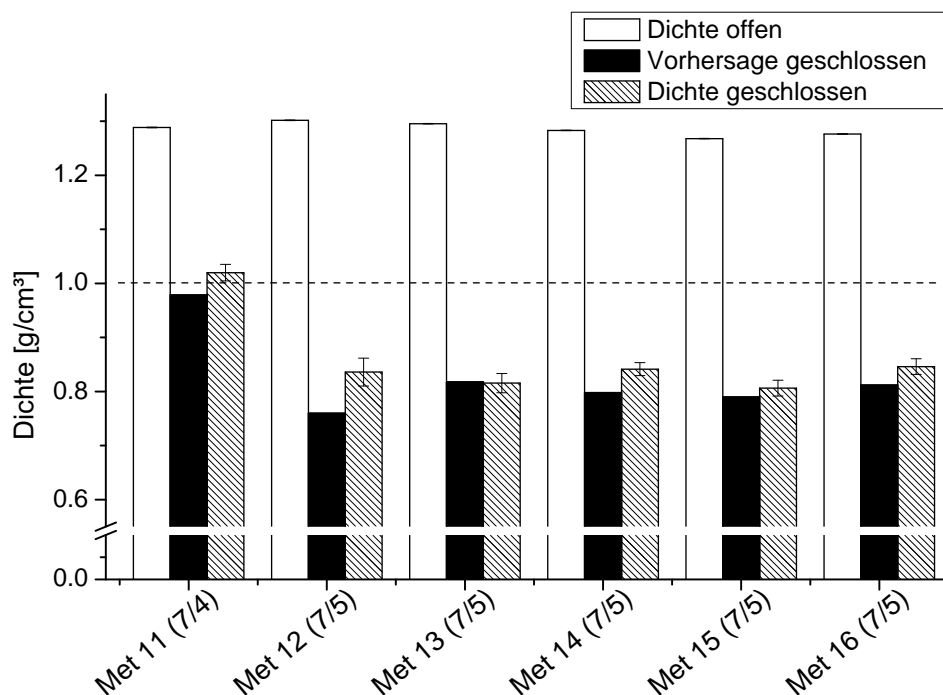


Abbildung 6.5.: Vergleich der Dichten von offenen Extrudaten (weiße Balken; Partikeldichte), vorhergesagte (schwarze Balken) und gemessene (gestreifte Balken) scheinbare Dichte verschlossener Extrudate.

Freisetzungsversuche übereinstimmt. Beim Vergleich der vorhergesagten (schwarze Balken) und gemessenen Werte (gestreifte Balken) der scheinbaren Dichte verschlossener Extrudate wird deutlich, dass die Vorhersage die tatsächlichen Werte abbilden kann (Abbildung 6.5). Die etwas größere Differenz, zwischen Vorhersage und Messwert der Met 12 Charge, kann durch Ungleichheiten im Hohlraumvolumen, bedingt durch das manuelle Schneiden und Verschließen jedes einzelnen Zylinders, verursacht worden sein. Anhand der Vorhersage können klare Tendenzen und kritische AD/ID-Kombinationen erkannt und somit für die Optimierung des Herstellungsprozesses genutzt werden. Folglich können die Herstellungsparameter (AD/ID der Extruderdüse) so gewählt werden, dass eine scheinbare Dichte der Arzneiform unterhalb von  $1,0 \text{ g/cm}^3$  garantiert ist. In Abbildung 6.6 sind die Ergebnisse der Auftriebsmessungen der Formulierungen Met 11 - 16 dargestellt. Die Chargen Met 12 - 16, welche eine 7/5 AD/ID-Verhältnis besitzen, sind direkt schwimmfähig und können die Schwimmfähigkeit über den gesamten Messzeitraum von 12 Stunden aufrechterhalten. Im Gegensatz dazu kann Formulierung Met 11 keinen positiven Auftriebswert erreichen ( $F_{Auf} < F_{Grav}$ ) und ist somit nicht in der Lage im Medium aufzuschwimmen. Mit Auf-

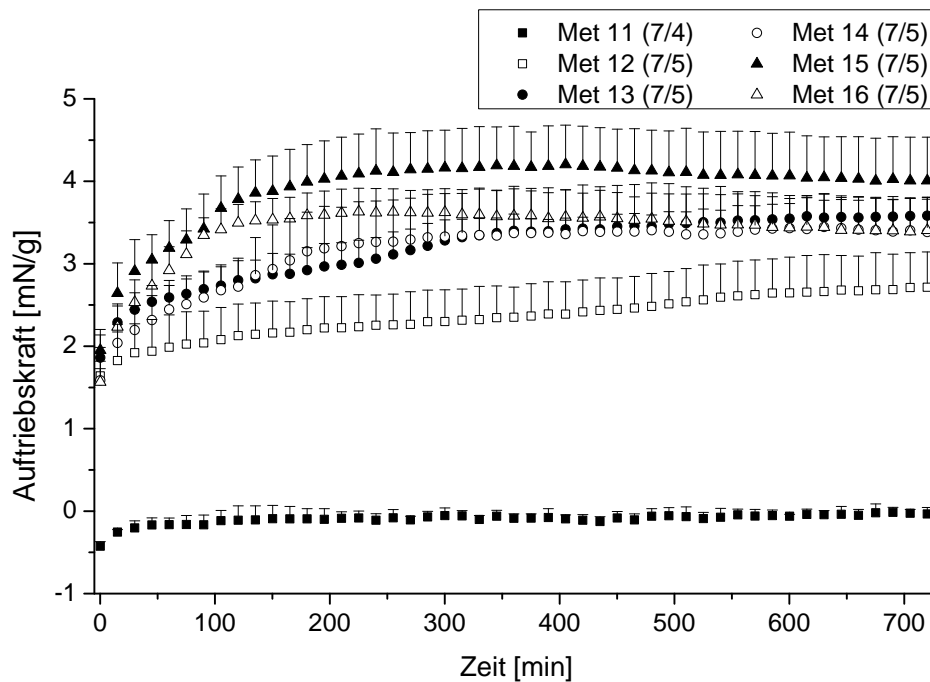


Abbildung 6.6.: Auftriebsmessung der Chargen Met 11 - 16 in 500 ml 0,1 N HCL mit 0,05 % Tween 80 Zusatz ( $n = 3$ ). Verwendet wird der optimierte Aufbau der Timmermans Apparatur (siehe Abbildung 9.8). Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist nur jeder dritte Messwert und die Stabw nur in positiver Richtung abgebildet (negative Stabw besitzt den gleichen Wert).

triebskräften zwischen 2 mN und 4 mN sind die schwimmenden Zylinder vergleichbar mit Formulierungen von Vo et al. und Timmermans et al. die im Bereich von 1 mN bis 5 mN liegen. Erstaunlicherweise nimmt die Auftriebskraft der Hohlzylinder nach dem Erreichen eines Maximums nicht stark mit der Zeit ab, wie es in vielen Veröffentlichungen beschrieben wird [Eisenächer et al., 2014b; Vo et al., 2016b; Timmermans and Moës, 1990], sondern steigt vor allem innerhalb der ersten drei Stunden an und sinkt danach nur marginal. REM-Aufnahmen der Extrudate vor und nach einer 12 Stunden Freisetzung werden aufgenommen (Abbildung 6.7), um die Ursache der Auftriebskraftzunahme zu evaluieren. Die Beschaffenheit der Extrudatoberfläche vor der Freisetzung (B) ist leicht rau aber ohne Risse oder Poren. Der dargestellte Querschnitt in Bild D unterstreicht die sehr dichte und vollkommen porenfreie Wandstruktur des Zylinders. Nach der Freisetzung (A und C) sind einige Poren auf der Oberfläche erkennbar, sowie eine poröse, schwammartige Struktur des Querschnitts. Die Bilder weisen darauf hin, dass selbst nach 12 Stunden Freisetzung das EuRS Gerüst intakt geblieben ist wohingegen, der EPO Anteil gelöst

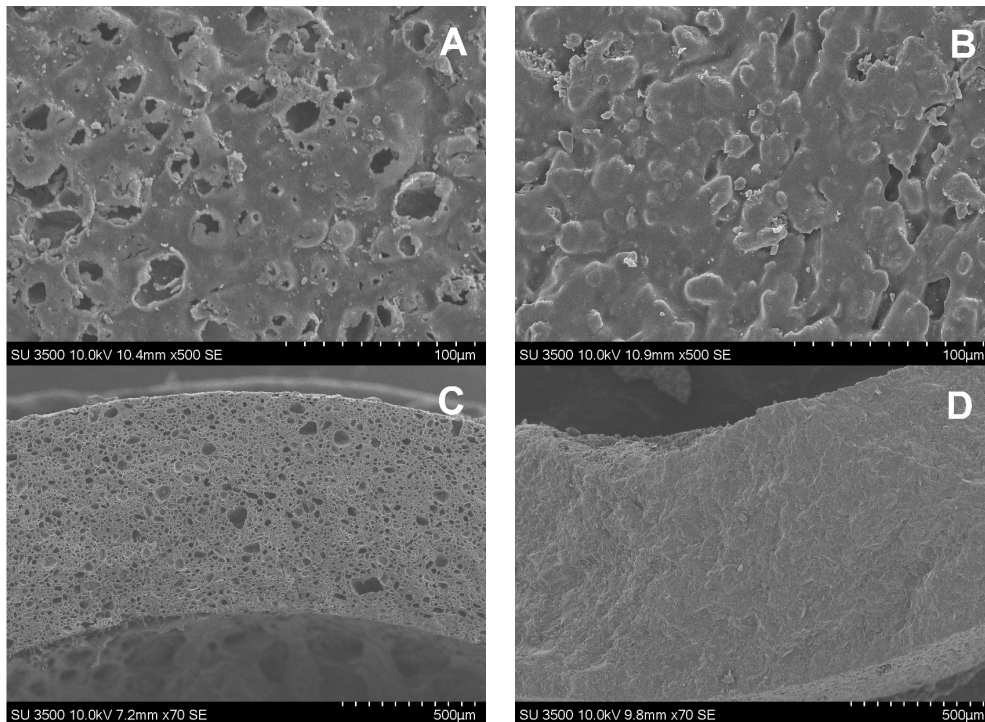


Abbildung 6.7.: Repräsentative REM-Aufnahmen von Extrudaten vor (B und D) und nach (A und C) 12 Stunden Freisetzung der Charge Met 13. Abbildungen A und B stellen Aufnahmen der Zylinderoberfläche dar, die mit einer 500x Vergrößerung aufgenommen wurden. In Bildern C und D hingegen sind Querschnitte der Zylinderwand mit einer 70x Vergrößerung abgebildet.

wurde, und der Wirkstoff aus der Matrix heraus diffundiert ist. EuRS ist nur zu minimalen Anteilen quellfähig, sodass nur geringe Wassermengen in der Matrix immobilisiert werden. Die Permeation von Wasser in die Matrix und gleichzeitige Diffusion des Wirkstoffs aus der Matrix heraus führen in Summe zu einer Gewichtssenkung der Arzneiform, da die Dichte von Metformin HCl ( $1,3618 \text{ g/cm}^3$ ) die von Wasser ( $0,9970 \text{ g/cm}^3$ ) übersteigt. Die Dimensionen des Hohlzylinders bleiben durch die EuRS Matrix konstant, sodass die Gewichtsabnahme zu einer Senkung der scheinbaren Dichte der Arzneiform und folglich zu einem Anstieg der Auftriebskraft führt. Die entstehenden Poren in der Zylinderwand werden durch das eindringende Wasser gefüllt. Aus diesem Grund kann die eingeschlossene Luft nicht aus dem inneren Hohlraum entweichen, sodass ein ausreichender Auftrieb über den gesamten Messzeitraum von 12 Stunden erreicht wird. Die Verwendung einer inerten Matrix hat somit nicht nur Vorteile für die Steuerung der Freisetzung, sondern sorgt durch ihre Struktur für die Aufrechterhaltung der Schwimmfähigkeit über einen langen Zeitraum. Im Hinblick auf die mechanische Festigkeit unterscheiden sich die Eigenschaften

der Zylinderwand vor und nach der Freisetzung. Vor der Freisetzung ist zum Zerbrechen der Hohlzylinder eine Kraft größer 100 N notwendig (getestet mittels Bruchfestigkeitstester in Querrichtung). Mit fortschreitender Freisetzung werden die Zylinder, bedingt durch die Wasseraufnahme und die Diffusion von Metformin und EPO aus der Matrix, weicher. Mit sinkendem Anteil EuRS in der Matrix nimmt das Erweichen des Zylinders zu. Da EuRS ein nicht-abbaubares Polymer ist, besteht das potentielle Risiko einer Akkumulation der schwimmenden Zylinder im Magen. Durch das Erweichen der Zylinderwand in Kombination mit den physiologischen Kontraktionen des Magens steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit, dass die Kapseln zerdrückt werden und dadurch ihre Schwimmfähigkeit verlieren. Da das Erweichen mit der Wirkstofffreisetzung zunimmt, unterstützt die Arzneiform ein kontrolliertes Verlassen des Magens mit fortschreiten der Zeit. Diese Hypothese muss natürlich noch *in-vivo* bestätigt werden.

Beim Vergleich der Dichte- und Auftriebsmessungen (Abbildungen 6.5 und 6.6), ist wie zu

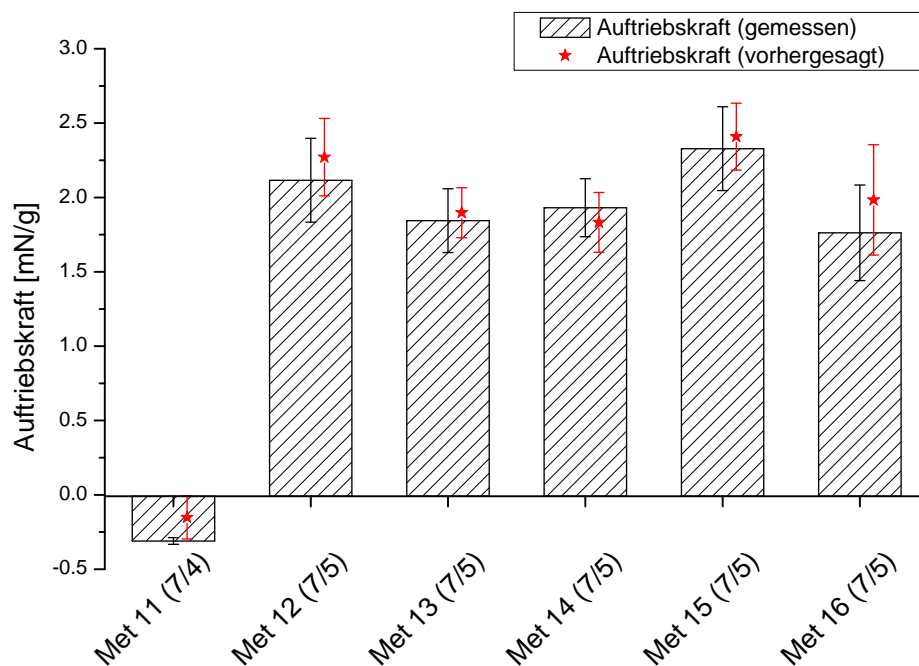


Abbildung 6.8.: Gegenüberstellung der vorhergesagten und gemessenen Werte der Auftriebskraft zum Zeitpunkt  $t = 5$  min. Vorhersage und Experimente wurden mit  $n = 3$  durchgeführt, Mittelwerte  $\pm$  Stabw sind abgebildet.

erwarten, die Abhängigkeit der Auftriebskraft von der Dichte der Arzneiform erkennbar. Da die Dichte der Arzneiform, im Gegensatz zum Auftrieb, schnell und einfach gemessen werden kann werden Berechnungen durchgeführt, um die Auftriebskraft ausgehend von

der Dichte abzuschätzen. Als Basis für die Kalkulation müssen lediglich die Dichte der Arzneiform und des flüssigen Mediums sowie die Masse der Arzneiform bekannt sein (Gleichung 5.11 und 5.12). In Abbildung 6.8 sind die gemessenen Auftriebskräfte (gestreifte Balken) gegen die vorhergesagten Kräfte (rote Sterne) für den Zeitpunkt  $t = 5$  min dargestellt. Die berechneten Werte ( $n = 3$ ) überschneiden sich bei allen schwimmenden Chargen mit den Standardabweichungen der gemessenen Auftriebsversuche. Dies zeigt, dass die Berechnung des Auftriebs basierend auf der Arzneiformdichte, mit hoher Präzision möglich ist. Die Auftriebskraft zeigt, wie bereits diskutiert, eine ansteigende Tendenz innerhalb der ersten drei Stunden. Folglich kann der berechnete Wert für den Zeitpunkt  $t = 5$  min als minimal erreichbare Auftriebskraft der Charge angesehen werden. Bisher konnte nur eine qualitative Aussage auf Basis der scheinbaren Dichte darüber getroffen werden, ob eine Arzneiform schwimmt oder nicht. Durch die Vorhersage der Auftriebskraft ist nun auch eine quantitative Abschätzung der Schwimmkraft möglich. Kombiniert man die Vorhersagemodelle der scheinbaren Dichte und der Auftriebskraft, kann allein auf Basis der gemessenen Pulverdichte (Partikeldichte) eine Aussage über die resultierende Auftriebskraft getroffen werden. Schlussfolgernd kann durch die Auswahl entsprechender Prozessbedingungen, d.h. Verhältnis von Außen- zu Innendurchmesser des Extrudates, die resultierende Auftriebskraft präzise gesteuert werden. Die Auftriebskraft bereits vor der Herstellung abschätzen und beeinflussen zu können, reduziert die notwendigen Versuche zur Formulierungsfindung und führt dadurch zu einer Beschleunigung der Entwicklungszeit für gastroretentive schwimmende Systeme.

In-vitro zeigen die entwickelten Hohlzylinder vielversprechende Schwimmeigenschaften. Dennoch stellt die Verlängerung der Verweilzeit im Magen, vor allem im nüchternen Zustand, eine große Herausforderung für die Arzneiform dar. Sehr geringe Flüssigkeitsmengen ( $< 50$  ml) und starke propulsive Kontraktionen in Richtung des Pylorus können zu einer schnellen Magenpassage der schwimmenden Arzneiform führen [Grimm et al., 2018]. Die direkte Schwimmfähigkeit der Hohlzylinder kann dabei, im Vergleich zu anderen Systemen welche ihre Auftriebskraft erst *in situ* ausbilden (z.B. Gas generierende Systeme), von Vorteil sein und eine schnelle Magenentleerung vermeiden. Davon abgesehen stellt der nüchterne Zustand im allgemeinen eine große Hürde für gastroretentive Systeme dar [Koziolek et al., 2016; Cassilly et al., 2008]. Die Verweilzeit für schwimmende Systeme ist stark von der Nahrungsaufnahme (Zeitpunkt und Zusammensetzung) abhängig [Mojaverian et al., 1985]. Die Aufnahme von Nahrung führt zu einer Unterbrechung des migrierenden motorischen Komplexes (MMC) sowie zu einer Konstriktion des Pylorus, sodass die Wahrscheinlichkeit für die Retention monolithischer Systeme im Magen steigt [Laulicht et al.,

2010]. Wissenschaftliche Studien, welche die Magenverweilzeit von schwimmenden und nicht-schwimmenden Arzneiformen in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme betrachtet haben, konnten eine verlängerte Retentionszeit der schwimmenden Systeme im Magen nachweisen. Diese Studien belegen, dass der Ansatz schwimmender gastroretentiver Systeme die Magenentleerung verzögern kann [Zhang et al., 2016; Whitehead et al., 1998; Mazer et al., 1988]. Neben der Nahrungsaufnahme hat die Körperposition einen entschiedenen Einfluss auf die Magenverweilzeit schwimmender Systeme. Sowohl die Magenentleerung als auch die Motorik im Antrum (Mischung des Speisebreis) unterscheiden sich zwischen der liegenden und aufrechten Position [Holwerda et al., 2016; Imai et al., 2013]. Vor allem in der liegenden Position besteht außerdem die Gefahr, dass die Arzneiform in Richtung des Pylorus schwimmt und dadurch schneller aus dem Magen ausgeschieden wird. Um die Einflüsse der geschilderten physiologischen Faktoren auf die gastroretentiven Eigenschaften der entwickelten Hohlzylinder vollständig einschätzen zu können sind *in-vivo* Studien notwendig, in denen die verschiedenen Ernährungszustände (nüchtern vs. nach einer Mahlzeit) und unterschiedlichen Körperpositionen untersucht werden.

#### 6.1.4. Wandstärke und Oberfläche

Kapitel 6.1.2 und 6.1.3 haben bereits gezeigt, dass das Verhältnis von AD/ID sowohl einen Einfluss auf das Freisetzungverhalten des Wirkstoffs als auch auf die Schwimmfähigkeit der Arzneiform hat. Der Einfluss auf die Schwimmfähigkeit kann durch die Berechnung der Dichte und des Auftriebs gut abgeschätzt und dadurch kontrolliert werden. Der Fokus in diesem Kapitel liegt deshalb auf dem Einfluss von Wandstärke und Oberfläche auf die Freisetzung von Metformin. Es werden Extrudate der beiden Formulierungen Met 13 (Met/EuRS/EPO 69,5/20,2/6,8) und Met 17 (Met/EuRS/EPO 50/35/15) mit variierenden Durchmesserhältnissen hergestellt und freigesetzt. Zum einen wird durch Änderung des Außendurchmessers bei gleichbleibender Wandstärke (7/4; 8/5; 9/6) der Einfluss unterschiedlicher Oberflächen auf die Freisetzung untersucht. Zum anderen wird die Wandstärke bei konstanter Oberfläche (7/3; 7/4; 7/5) variiert, sodass eine Aussage über den Einfluss der Zylinderwanddicke getroffen werden kann. Um eine präzise Beurteilung der Effekte zu gewährleisten, werden die Extrudatzylinder auf eine Länge von 20 mm geschnitten und die exakte Länge anschließend per Schieblehre bestimmt. Um eine definierte Diffusionsoberfläche zu erhalten, werden die offenen Zylinderenden mit einem unlöslichen, niedrig schmelzenden Retardpolymer (Vinylacetat; Vinnapas B 17 spezial) verschlossen. Die Änderung der Wandstärke hat bei beiden Chargen starke Auswirkungen auf die Freisetzungsrates des Wirkstoffs (Abbildung 6.9). Mit steigendem Wanddurchmes-

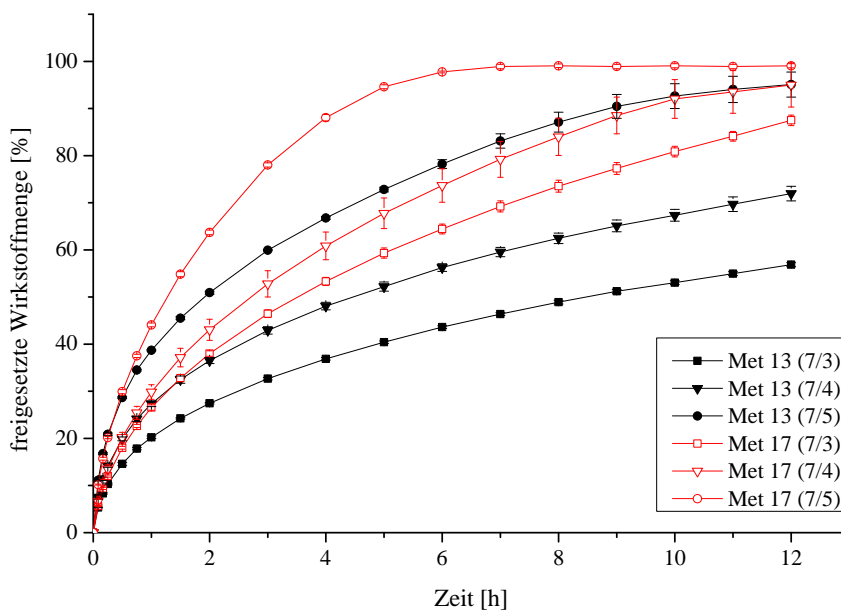


Abbildung 6.9.: Freisetzung von Metformin Chargen mit variierender Wandstärke bei gleichbleibender Oberfläche. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 U<sub>P</sub>M

ser nehmen die Diffusionswege innerhalb der Matrix zu, sodass die pro Zeit freigesetzte Wirkstoffmenge abnimmt. Bei Charge Met 17 sinkt die freigesetzte Menge zum Zeitpunkt  $t = 6$  h von 97,7% für das 7/5 AD/ID-Verhältnis auf 73,6% für 7/4 bis auf 64,4% für die 7/3 Charge. Der bereits in vorherigen Versuchen beobachtete Zusammenhang zwischen Freisetzungsrates und Wandstärke des Zylinders (vgl. Met 11 und 12, Abbildung 6.1) wird auch für die hier untersuchten Chargen festgestellt. Die Freisetzungsglyphen der Extrudate mit veränderter Oberfläche bei konstanter Wandstärke sind in Abbildung 6.10 aufgeführt. Im Gegensatz zu den Proben mit veränderten Wandstärken besitzen diese Chargen fast identische Freisetzungprofile. Die Graphen von Met 17 liegen, ausgenommen der letzten drei Stunden, fast vollständig übereinander. Demgegenüber weisen die Profile von Met 13 eine Verschiebung zueinander auf. Betrachtet man die Extrudatoberflächen der Met 13 Chargen, welche mit steigendem Durchmesser von  $450\text{ mm}^2$  für das 7/4 Verhältnis auf  $564\text{ mm}^2$  für die 9/6 Kombination zunehmen (Tabelle 6.3), wäre eine schnellere Freisetzungsrates mit zunehmender Oberfläche zu erwarten. Überraschenderweise zeigt die Probe mit der geringsten Oberfläche (7/4) die schnellste Freisetzung. Die Proben der Met 17 Charge zeigen trotz unterschiedlicher Zylinderoberflächen identische Freisetzungprofile. Schlussfolgernd, ist die Oberfläche des Zylinders bei konstanter Wandstärke, nicht der



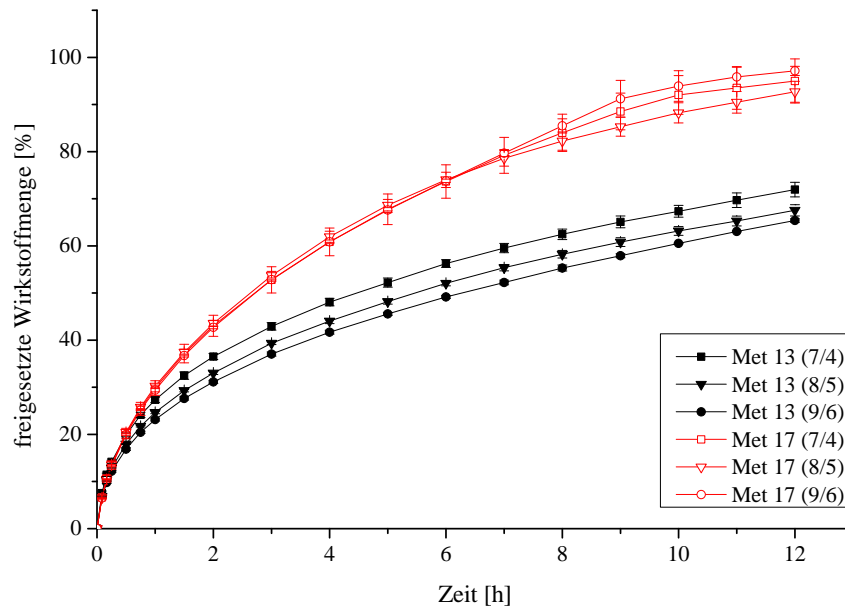


Abbildung 6.10.: Freisetzungen von Metformin Chargen mit variierender Oberfläche bei gleichbleibender Wandstärke. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

ausschlaggebende Parameter für die Geschwindigkeit der Freisetzung. Zur Beschreibung der Geschwindigkeit einer Freisetzung kann die Geschwindigkeitskonstante  $k$  der Weibull-Verteilungsfunktion verwendet werden. Die Konstante gibt den Zeitpunkt  $t$  an zu dem 63,2 % des Wirkstoffs freigesetzt sind. Eine Studie von Maus [2007] zeigt für Mischungen mit identischer Zusammensetzung, dass die Freisetzungsgeschwindigkeit aus schmelzextrudierten Retardpellets vom Oberfläche/Volumen-Verhältnis der Arzneiform abhängt. Aufbauend darauf beschreibt *Maus*, auf Basis der Untersuchungen von Kosmidis et al. [2003a,b], einen linearen Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  und dem Oberfläche/Volumen-Verhältnis des Pellets bei doppelt logarithmischer Auftragung. Das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen kann bei der hier untersuchten Hohlzylinderform jedoch nicht verwendet werden. Durch Änderung des Hohlraumvolumens können Zylinder mit identischem Gesamtvolumen, aber komplett unterschiedlicher innerer Struktur, z.B. 7/3 und 7/5 AD/ID-Verhältnissen hergestellt werden. Diese besitzen ein identisches Oberfläche/Volumen-Verhältnis, haben jedoch aufgrund der variierenden Wandstärken entsprechend unterschiedliche Freisetzungsraten. Ein Beispiel hierfür sind die Extrudate 7/3 und 7/5 der Met 17 Charge, welche trotz eines identischen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses grundlegend unterschiedliche Geschwindigkeitskonstanten (7/3: 5,338 h; 7/5: 1,767 h) aufweisen. Eine Korrelation der beiden Parameter kann für die Hohlzylinder nicht

gefunden werden. Eine Größe, welche sich mit dem Wanddurchmesser ändert, ist die Masse der Arzneiform. Deshalb wird in Anlehnung an die Ergebnisse von *Maus* das Verhältnis von Oberfläche zur Masse der Arzneiform, im folgenden massennormierte Oberfläche genannt, berechnet. Die normierte Fläche ist folglich ein Maß für die pro Gramm der Arzneiform zur Verfügung stehenden Diffusionsfläche. Betrachtet man die berechneten massennormierten Oberflächen der Chargen mit konstanter Wandstärke (Tabelle 6.3), fällt auf, dass diese bei Met 17 fast völlig identisch sind ( $6,12 \pm 0,25$ ;  $6,16 \pm 0,21$ ;  $6,20 \pm 0,22$ ) bei Met 13 jedoch mit steigendem Außendurchmesser ( $7/4 \rightarrow 9/6$ ) abnehmen ( $7,03 \pm 0,02$ ;  $6,67 \pm 0,09$ ;  $6,37 \pm 0,06$ ). Die Met 17 Chargen weisen somit eine identische Diffusionsfläche pro Gramm auf, wohingegen sich die Diffusionsfläche der Met 13 Proben mit zunehmendem Durchmesser verringert. Mit sinkender Diffusionsfläche pro Gramm der Chargen Met 13 ( $7/4 \rightarrow 9/6$ ) nimmt die Freisetzungsgeschwindigkeit der Proben ab, sodass eine Abhängigkeit zwischen normierter Oberfläche und der Freisetzungsgeschwindigkeit nahe liegt. Die fast unveränderten massennormierten Oberflächen für die Met 17 Proben in Kombination mit den identischen Freisetzungprofilen bestätigen zusätzlich den Zusammenhang zwischen den beiden Parametern. Um die erhobenen Daten auf eine direkte Abhängigkeit von normalisierter Oberfläche und Freisetzungsgeschwindigkeit zu überprüfen, werden die Freisetzungprofile mittels der Weibull-Verteilungsfunktion (9.2) angepasst und  $k$  sowie  $d$  ermittelt (Tabelle 6.3).

Tabelle 6.3.: Ergebnisse untersuchter Extrudate mit verändertem AD/ID-Verhältnis.

Probe	ID [mm] $\pm$ Stabw	AD [mm] $\pm$ Stabw	Zylinderoberfläche [mm <sup>2</sup> ] $\pm$ Stabw	massennormierte Oberfläche [cm <sup>2</sup> /g] $\pm$ Stabw	Geschwindigkeitskonstante $k \pm$ Stabw	Formfaktor $d \pm$ Stabw
Met 17 (7/3)	2,71 $\pm$ 0,03	7,15 $\pm$ 0,02	444,18 $\pm$ 13,22	5,42 $\pm$ 0,22	5,338 $\pm$ 0,14	0,793 $\pm$ 0,053
Met 17 (7/4)	3,59 $\pm$ 0,06	7,09 $\pm$ 0,04	451,57 $\pm$ 12,82	6,12 $\pm$ 0,25	3,863 $\pm$ 0,098	
Met 17 (7/5)	4,67 $\pm$ 0,08	7,02 $\pm$ 0,03	444,04 $\pm$ 5,06	8,73 $\pm$ 0,04	1,767 $\pm$ 0,051	
Met 17 (8/5)	4,59 $\pm$ 0,06	7,99 $\pm$ 0,04	506,99 $\pm$ 9,17	6,16 $\pm$ 0,21	3,942 $\pm$ 0,115	
Met 17 (9/6)	5,60 $\pm$ 0,06	9,07 $\pm$ 0,04	572,80 $\pm$ 15,89	6,20 $\pm$ 0,22	3,790 $\pm$ 0,105	
Met 13 (7/3)	2,92 $\pm$ 0,03	6,86 $\pm$ 0,02	433,81 $\pm$ 6,69	5,52 $\pm$ 0,12	16,968 $\pm$ 0,742	0,567 $\pm$ 0,051
Met 13 (7/4)	3,82 $\pm$ 0,08	7,05 $\pm$ 0,04	450,22 $\pm$ 2,74	7,03 $\pm$ 0,02	8,265 $\pm$ 0,219	
Met 13 (7/5)	4,72 $\pm$ 0,03	6,98 $\pm$ 0,04	444,59 $\pm$ 2,42	9,51 $\pm$ 0,09	2,971 $\pm$ 0,061	
Met 13 (8/5)	4,69 $\pm$ 0,02	7,81 $\pm$ 0,03	495,01 $\pm$ 3,61	6,67 $\pm$ 0,09	10,220 $\pm$ 0,126	
Met 13 (9/6)	5,69 $\pm$ 0,03	8,82 $\pm$ 0,03	564,32 $\pm$ 1,05	6,37 $\pm$ 0,06	11,690 $\pm$ 0,157	

Die hauptsächlich rezepturabhängige Variable  $d$ , welche die Kurvenform der Freisetzung beschreibt, bleibt für die jeweilige Mischung konstant (Met 13:  $0,567 \pm 0,051$ ; Met 17:  $0,793 \pm 0,053$ ). Im Gegensatz dazu ändert sich die Geschwindigkeitskonstante  $k$  in Abhängigkeit von den geometrischen Verhältnissen des Zylinders. Die von *Maus* angewandte doppelt logarithmische Auftragung führt bei den vorliegenden Daten zu keiner sinnvollen

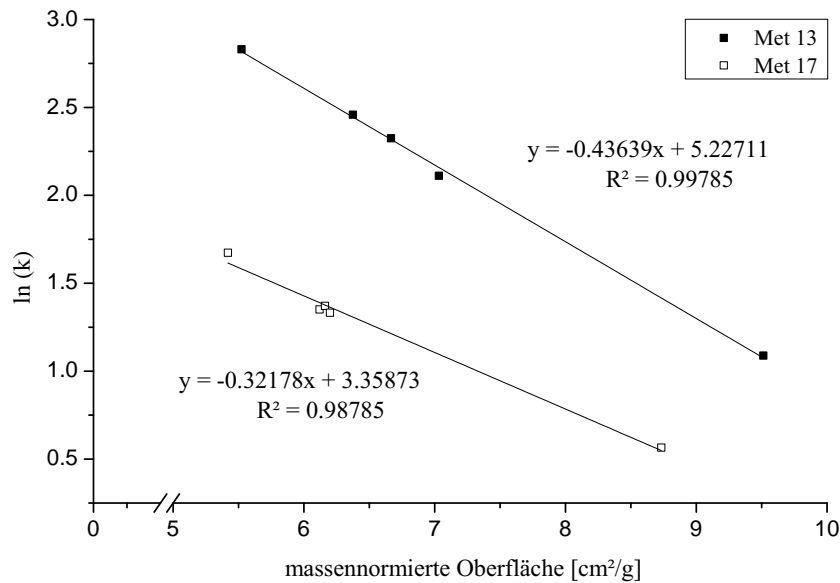


Abbildung 6.11.: Lineare Korrelation zwischen  $\ln(k)$  und der massennormierten Oberfläche.

Korrelation. Stattdessen wird eine lineare Abhängigkeit hoher Güte ( $R^2 = 0,99785$  bzw.  $0,98785$ ) bei einfach logarithmischer Auftragung der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  gegen die massennormierte Oberfläche (Zylinderoberfläche / Zylindergewicht) erzielt (Abbildung 6.11). Die lineare Korrelation der beiden Parameter bestätigt, dass die normalisierte Oberfläche einen direkten Einfluss auf die Geschwindigkeit der Freisetzung besitzt. Dadurch ist es nun möglich, den Einfluss von Änderungen der geometrischen Verhältnisse des Zylinders auf die Freisetzung abschätzen zu können. Darüber hinaus kann die Freisetzung präzise über die Variation des AD/ID-Verhältnisses und der daraus resultierenden Änderung der massennormierten Oberfläche gesteuert werden. Außerdem kann der Durchmesser der Hohlzylinder variiert werden, ohne dabei die Freisetzungskinetik zu beeinflussen, solange das Verhältnis von Oberfläche zu Masse konstant bleibt. Zu beachten ist dabei, dass die Variation der Durchmesser-Verhältnisse nur in einem begrenzten Rahmen möglich ist. Zum einen muss ein ausreichender Hohlraum vorhanden sein um die Schwimmfähigkeit zu gewährleisten, und zum anderen ist die Größe des Zylinders limitiert, da ein einfaches Schlucken der Arzneiform sichergestellt sein muss.

### 6.1.5. Änderung der Dosis

Im vorherigen Kapitel wurde der Einfluss der Wandstärke auf das Freisetzungsverhalten evaluiert und dabei beobachtet, dass bei gleichbleibender Wandstärke der Durchmesser verändert werden kann, ohne dabei das Freisetzungsprofil zu beeinflussen. Basierend auf diesen Erkenntnissen wird angenommen, dass auch eine Änderung der Zylinderlänge, d.h. eine Änderung der Dosis, bei gleichbleibender Wandstärke möglich ist ohne dabei die Freisetzung zu beeinflussen. Um diese Hypothese zu überprüfen werden die Chargen Met

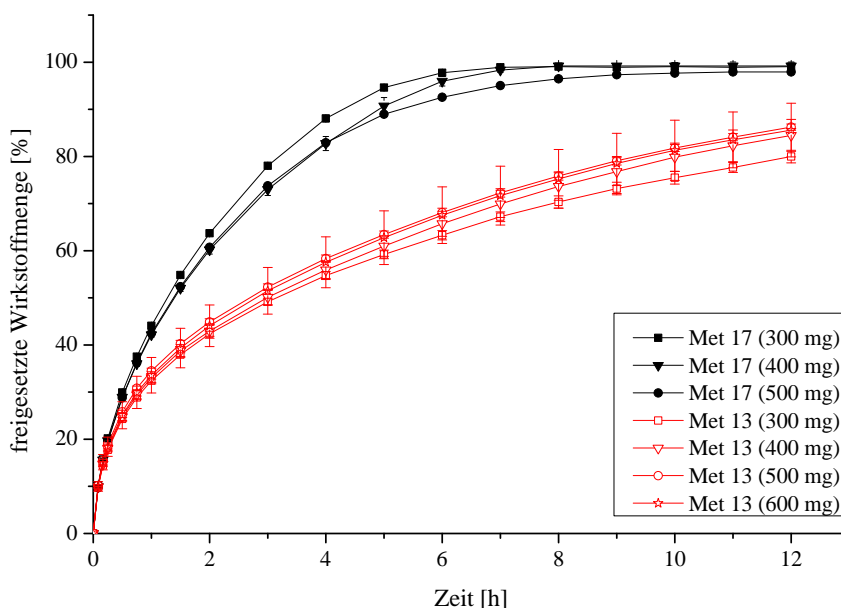


Abbildung 6.12.: Freisetzung von Zylindern mit unterschiedlichen Schnittlängen der Chargen Met 13 und 17 (Dosisstärke 300 mg - 600 mg). Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

13 und 17 abhängig von der Zieldosis in unterschiedliche Zylinderlängen geschnitten und freigesetzt. Zylinder mit einer Dosis von 300 mg, 400 mg, 500 mg und 600 mg werden dafür hergestellt. Die 600 mg Dosis der Formulierung Met 17 kann aufgrund einer zu großen Zylinderlänge nicht mittels der Drehkörbchen Methode untersucht werden. Um die Abweichungen zweier Freisetzungskurven voneinander zu beurteilen, wird die von der Food and Drug Administration (FDA) empfohlene Berechnung des Unterschiedlichkeitsfaktors  $f_1$  und des Ähnlichkeitsfaktors  $f_2$  verwendet [FDA, 1997]. Zwei Freisetzungskurven gelten als identisch, wenn  $f_1 \leq 15$  und  $f_2 \geq 50$  sind. Die Übereinstimmung ist umso besser je näher der  $f_1$ -Wert gegen Null strebt und je enger der  $f_2$ -Wert an 100 liegt (siehe Kapitel 9.3.5.3). Abbildung 6.12 zeigt die Freisetzungskurven der untersuchten Chargen. Durch

die Änderung der Schnittlänge kann die Dosis der Arzneiform verdoppelt werden ohne die Freisetzeigenschaften der beiden Proben nennenswert zu beeinflussen. Berechnete Werte für  $f_1 < 7$  und  $f_2 > 69$  bestätigen die Ähnlichkeit der Profile untereinander. In Abbildung 6.13 sind schematisch die Diffusionsvorgänge während der Wirkstofffreisetzung dargestellt. *Teilbild B* zeigt die Aufsicht auf den Querschnitt eines im Freisetzungsmedium eingetauchten Hohlzylinders. Durch die runde Geometrie dringt die Flüssigkeit von allen Seiten gleichmäßig über die Mantelfläche in die Zylinderwand ein. Das in die Matrix eindringende Medium erzeugt eine Diffusionsfront, welche kreisförmig von außen nach innen fortschreitet. Dadurch entsteht ein einheitlicher Konzentrationsgradient des Wirkstoffs, der vom inneren des Zylinders nach außen gerichtet ist. In *Teilbild C* ist

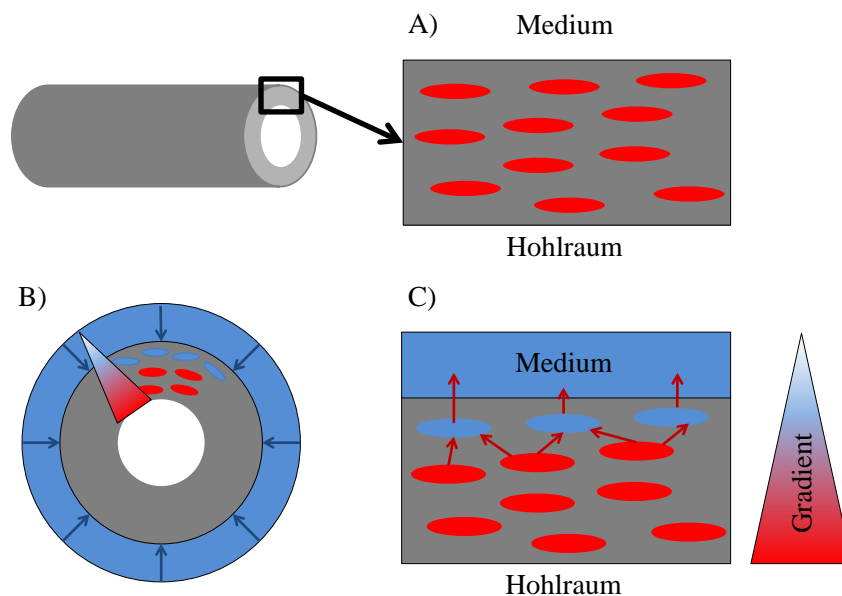


Abbildung 6.13.: Schematische Darstellung der Diffusionsprozesse während der Freisetzung. A) Zylinderwandmatrix vor der Freisetzung, B) Wasserpenetration in die Zylinderwand (Aufsicht auf den Querschnitt), C) Detailsicht der Wirkstoff Diffusion aus der Matrix; blau: Freisetzungsmedium; rot: Wirkstoff Kristalle; grau: Polymermatrix.

eine detaillierte Ansicht der Diffusionsfront, einschließlich möglicher Diffusionswege des Wirkstoffs durch die Matrix, dargestellt. Die gelösten Wirkstoffmoleküle bewegen sich entlang des Konzentrationsgradienten in Richtung Mantelfläche. Eine Diffusion entlang des Zylinders ist nicht zu erwarten, da durch die kreisförmig fortschreitende Diffusionsfront kein Konzentrationsgradient in dieser Richtung vorliegt. Eine Änderung der Zylinderlänge führt

demnach nicht zu einem veränderten Diffusionsweg, da die Längenänderung in orthogonaler Richtung zum Diffusionsweg stattfindet. Eine Variation der Zylinderlänge hat außerdem keine Auswirkungen auf das Oberflächen/Massen Verhältnis, da die AD/ID-Verhältnisse gleich bleiben. Da beide geometrischen Einflussgrößen auf die Freisetzungsrates konstant bleiben, sind identische Profile der einzelnen Dosisstärken zu erwarten. Dies wird anhand vorliegenden Untersuchungen bestätigt. Im Hinblick auf die Formulierungsentwicklung ist die Möglichkeit die Dosis zu variieren ohne dabei die Freisetzungseigenschaften zu ändern von großem Vorteil, da somit die Zusammensetzung der Formulierung nicht für jedes Dosislevel angepasst werden muss. Dies ist zum Beispiel der Fall bei der Verwendung monolithischer Matrixtableten, da hierbei eine Erhöhung der Dosis automatisch zu einer Änderung der geometrischen Verhältnisse und folglich zu unterschiedlichen Diffusionswegen führt. Durch die Hohlzylinderform besteht somit die Möglichkeit, die Zeit für die Entwicklung verschiedener Dosisstärken zu reduzieren, da lediglich die Zylinderlänge angepasst werden muss. Der Bereich für die Längenänderung ist auf maximal 25 mm begrenzt, damit die Kapseln applizierbar bleiben.

## 6.2. Einflussfaktoren auf die Freisetzung

### 6.2.1. Der pH-Wert des Magens

Neben den kontrollierbaren Variablen der Formulierung, wie die Matrix-Zusammensetzung oder die Extrudat-Dimensionen, wird die Freisetzung stark von unkontrollierbaren physiologischen Faktoren wie dem pH-Wert des Magens beeinflusst. In Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme oder Medikamenteneinnahme, zum Beispiel Protonenpumpeninhibitoren, kann der pH-Wert des Magens über einen sehr breiten Bereich (1,4 - 5,4; Spitzenwert 6,7) variieren [Dressman et al., 1990]. EPO ist im Sauren bis zu einem pH-Wert von 5 löslich. Um die Robustheit der Formulierungen zu untersuchen, werden Freisetzungsversuche kurz unterhalb (pH 4) und oberhalb (pH 6) des Löslichkeitsbereichs mit Wirkstoffbeladungen von 50 % und 70 % durchgeführt. In Abbildungen 6.14 und 6.15 sind die Freisetzungsgraphen

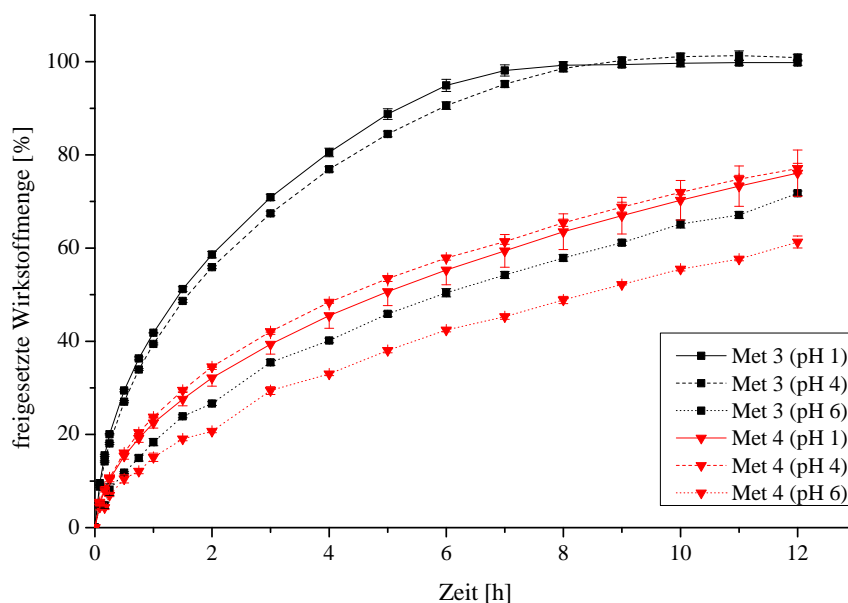


Abbildung 6.14.: Gegenüberstellung der Freisetzungen in pH 1,4 und 6 der Chargen  
 Met 3: Met/RS/EPO 50/25/25 und Met 4: Met/RS/EPO 50/37,5/12,5.  
 Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

von insgesamt vier Chargen bei pH 1, 4 und 6 gegenübergestellt. Ein Vergleich der Freisetzungen bei pH 1 (durchgezogene Linien) und pH 4 (gestrichelte Linien) zeigt deutlich, dass ein Anstieg des pH Wertes im getesteten Bereich nur marginale Auswirkungen auf die Freisetzungseigenschaften der vier Formulierungen hat. Die berechneten  $f$ -Werte (Tabelle 6.4) bestätigen, dass die Freisetzungsgraphen in pH 1 und 4 mit Werten von  $f_1 < 4$

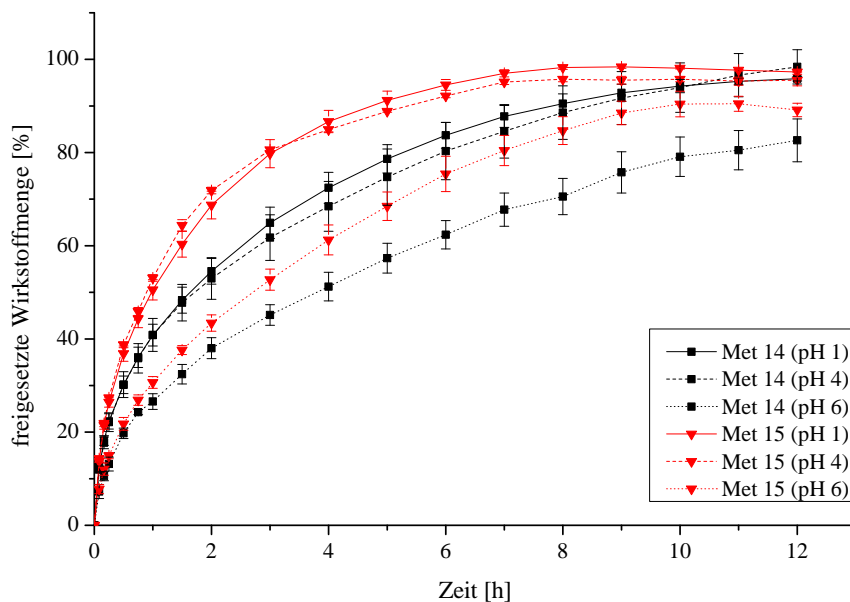


Abbildung 6.15.: Gegenüberstellung der Freisetzungen in pH 1,4 und 6 der Chargen Met 14: Met/RS/EPO 69,5/13,5/13,5 und Met 15: Met/RS/EPO 69,5/10,8/16,2. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

und  $f_2 > 78$  als gleich angesehen werden können. Im Gegensatz dazu, werden bei pH 6 (gepunktete Linien) alle Formulierungen erheblich beeinträchtigt. Das Überschreiten des Löslichkeitsbereichs von EPO resultiert in einer deutlich langsameren Freisetzung bei allen Chargen. Berechnete  $f$ -Werte zeigen entsprechend keine Ähnlichkeit der Profile an. Da EuRS pH-unabhängige retardierende Eigenschaften aufweist, können die beobachteten Unterschiede in der Freisetzung hauptsächlich EPO zugeordnet werden. Der Effekt ist am stärksten ausgeprägt für Probe Met 3, welche mit 25 % den höchsten Anteil von EPO enthält. Betrachtet man den 8 Stunden Zeitpunkt der Met 3 Charge, welche einen Wert von 100% freigesetzt bei pH 1 und nur 57% freigesetzt bei pH 6 aufweist, wird der Einfluss von EPO deutlich. Oberhalb der Löslichkeitsgrenze quillt EPO anstatt sich aufzulösen und bildet ein Gel aus. Dadurch wird die Porenbildung in der Matrix verhindert und die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus der Polymermatrix nimmt folglich ab. Russell et al. [1993] haben die Zeitspanne untersucht, die der Magen benötigt, um den pH-Wert nach einer Nahrungsaufnahme wieder unter pH 2 zu senken. Die Dauer variiert abhängig vom Alter, jedoch wurde bei allen untersuchten Probanden nach maximal zwei Stunden ein pH-Wert  $\leq 4$  und nach vier Stunden  $\leq 2$  beobachtet. Die untersuchten Freisetzungsbedingungen mit pH 6 über 12 h stellen somit einen Extremfall dar. Unter phy-



Tabelle 6.4.: Berechnete  $f$ -Werte der Freisetzungen bei pH 4 und 6 bezogen auf die Referenzfreisetzung bei pH 1.

Probe	pH	$f_1$	$f_2$
Met 3	4,0	3,41	78,30
	6,0	44,50	24,86
Met 4	4,0	3,99	84,00
	6,0	24,81	47,48
Met 14	4,0	2,55	81,63
	6,0	24,55	39,75
Met 15	4,0	2,87	80,81
	6,0	22,57	38,17

siologischen Bedingungen ist folglich mit einer verlangsamten Freisetzungzeit von maximal zwei Stunden zu rechnen. Um die Robustheit der Formulierung für hohe pH-Bereiche zu steigern ist außerdem ein Austausch des Eudragit EPO gegen ein pH-unabhängig lösliches Polymer, z.B. eine wasserlösliche Qualität von Polyvinylpyrrolidon, denkbar.

### 6.2.2. Die Motorik des Magens

Zusätzlich zum pH-Wert ist die Motorik des Magens ein weiterer physiologischer Faktor, welcher die Freisetzung der Arzneiform beeinflussen kann. Garbacz et al. [2008] haben gezeigt, dass durch eine den physiologischen Bedingungen nachgeahmte Kraftereinwirkung auf eine Diclofenac Retardtablette ein dose dumping resultieren kann. Freisetzungsversuche bei erhöhter Körbchendrehzahl werden durchgeführt, um den Einfluss einer gesteigerter Motilität des Magens auf die Freisetzungsrates zu simulieren. In Abbildungen 6.16 und 6.17 sind die Ergebnisse bei 50 Umdrehungen pro Minute (UpM) (durchgezogene Linien) und 100 UpM (gestrichelte Linien) für Formulierungen mit 50 % und 70 % Wirkstoffbeladung dargestellt. Chargen Met 5 und 9, welche einen EuRS Anteil von mehr als 35 % aufweisen, zeigen keine Änderung in der Freisetzungsrates bei unterschiedlichen Drehzahlgeschwindigkeiten. Formulierung Met 3 mit der Zusammensetzung Met/EuRS/EPO 50/25/25 erfährt bei Erhöhung der Drehzahl eine schnellere Freisetzung. Betrachtet man die Chargen mit 70 % Wirkstoffbeladung (Abbildung 6.17), ist deutlich erkennbar, dass ausgenommen Charge Met 12 alle Proben eine schnellere Freisetzungsrates bei höheren Rührgeschwindigkeiten besitzen. Die Freisetzung aus inerten Matrices basiert grundlegend auf drei Schritten: 1. Eindringen des Wassers in die Matrix 2. Auflösen des Wirkstoffs 3. Diffusion des Wirkstoffs aus der Matrix [Wilson and Crowley, 2011]. Die Erhöhung

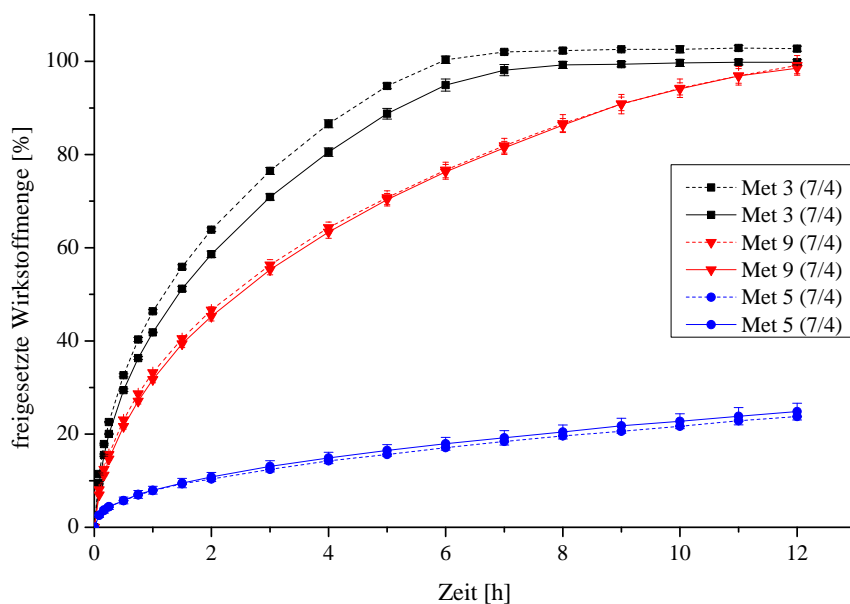


Abbildung 6.16.: Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf Chargen mit 50 % Wirkstoffbeladung. Durchgezogene Linien wurden bei 50 UpM und gestrichelte Linien bei 100 UpM vermessen. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

der Körbchendrehzahl führt zu einer Steigerung der kinetischen Energie im System. Als Folge ist die Auflösungs geschwindigkeit des Wirkstoffs erhöht, da die Dicke der Diffusionsschicht nach dem von Noyes-Whitney aufgestellten Zusammenhang dünner ist [Noyes and Whitney, 1897]. Abhängig vom Verhältnis löslicher und retardierender Anteile in der Matrix, ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung die Auflösung des Wirkstoffs oder dessen Diffusion aus der Matrix. Bei hohem EuRS Anteil überwiegt die Diffusion aus der Matrix als geschwindigkeitsbestimmender Schritt, sodass eine Änderung der Rührgeschwindigkeit nur marginale Auswirkungen auf die Freisetzung hat. Dies wird in den Experimenten der Chargen Met 5, 9 und 12 gezeigt. Mit sinkendem Anteil von EuRS gewinnt der Effekt der schnelleren Wirkstoff Auflösung zunehmend an Bedeutung, sodass die Freisetzungsrates steigt. Dieser Effekt ist beim Vergleich der Formulierung Met 3 mit Met 9 deutlich erkennbar. Der Anteil löslicher Bestandteile innerhalb der Matrix ist bei Chargen mit 70 % Wirkstoff allein durch die hohe Beladung groß, sodass diese Chargen eine höhere Sensitivität gegenüber Änderung der Rührgeschwindigkeit zeigen.

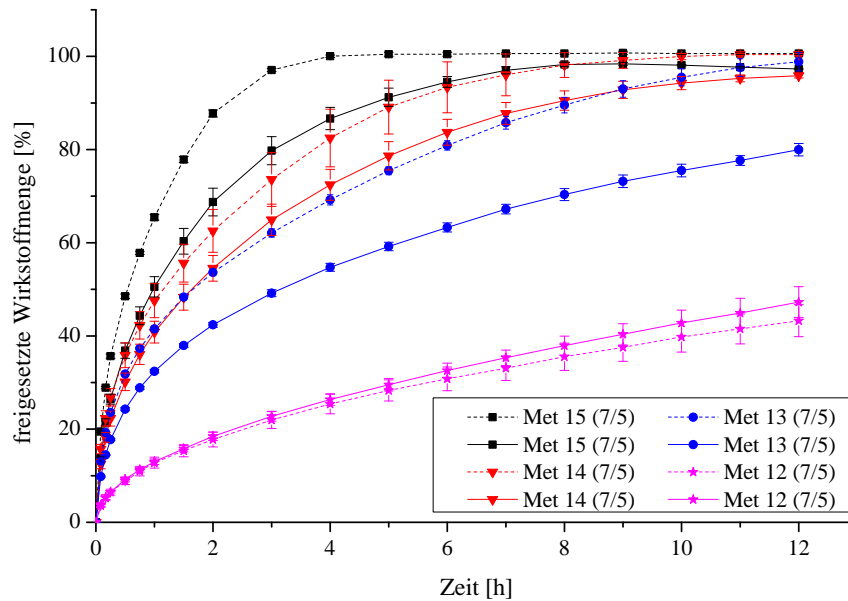
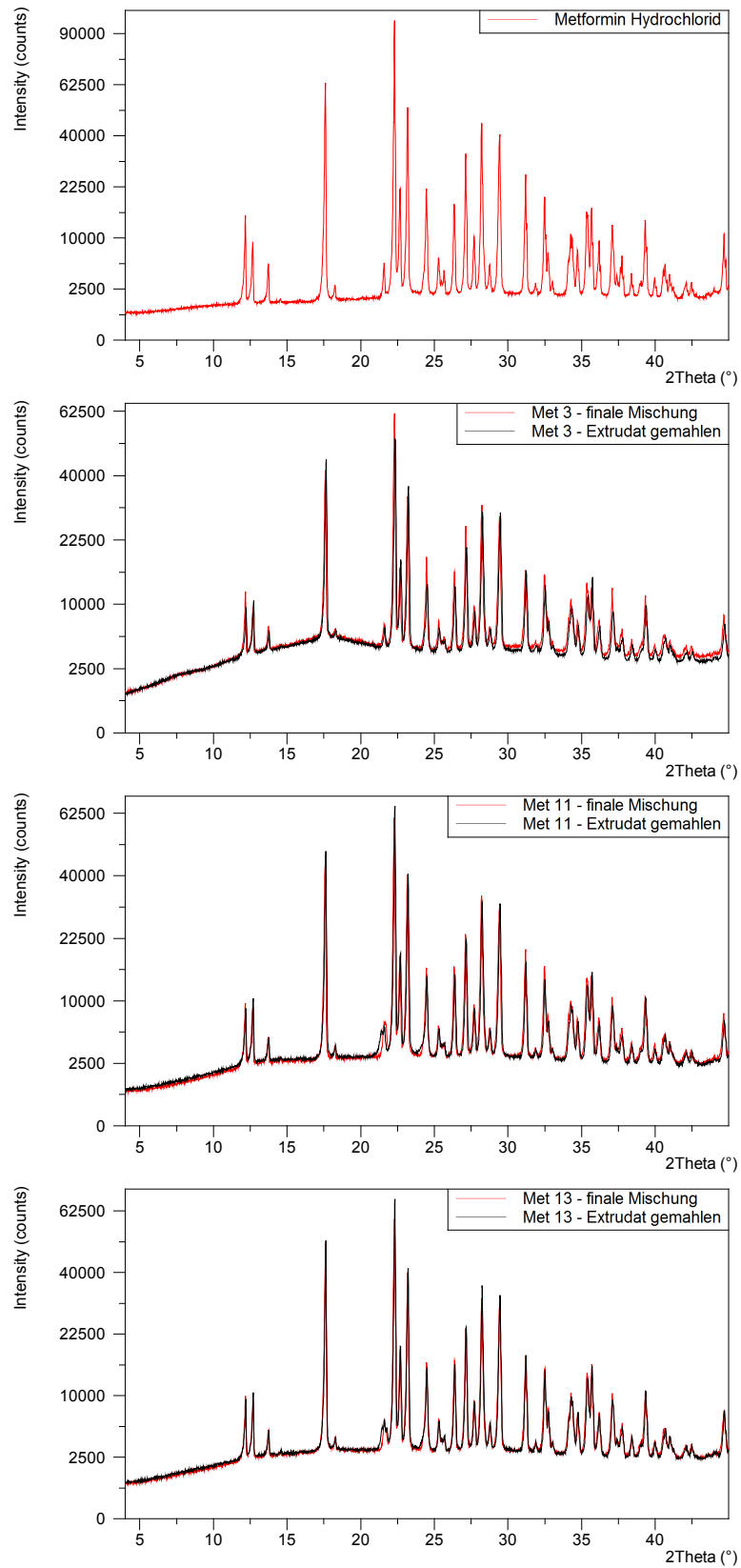


Abbildung 6.17.: Einfluss der Rührgeschwindigkeit auf Chargen mit 70 % Wirkstoffbeladung. 50 UpM (Durchgezogene Linien); 100 UpM (gestrichelte Linien). Der Anteil von EPO steigt von Charge Met 12 zu Met 15 an. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$

### 6.3. Röntgenstrukturanalyse

Scherung und erhöhte Temperaturen während der Extrusion können zu einem partiellen oder vollständigen Übergang des Wirkstoffs vom kristallinen in den amorphen Zustand führen. Häufig wird der Schmelzextrusionsprozess explizit für diesen Zweck verwendet, mit dem Ziel, die Löslichkeit des Wirkstoffs zu verbessern [Chuah et al., 2014; Zecevic et al., 2014]. Der amorphe Zustand ist energiereich und somit thermodynamisch instabil, sodass amorphe Wirkstoffe zur Rekristallisation neigen, um in den energetisch günstigeren kristallinen Zustand überzugehen [K. Kolter et al., 2012]. Zur Verhinderung der Rekristallisation und somit von Stabilitätsproblemen müssen Maßnahmen zur Kristallisationshemmung, wie zum Beispiel die Einbettung des Wirkstoffs in Polymere, eingesetzt werden. Die verwendeten Wirkstoffe (Metformin, Levodopa, Gabapentin) besitzen eine ausreichend hohe Löslichkeit, sodass eine Umwandlung in den amorphen Zustand nicht notwendig ist. Um starke Wechselwirkungen zwischen Polymer und Wirkstoff zu vermeiden soll die Umwandlung in den amorphen Zustand für die entwickelten Hohlzylinder bewusst verhindert werden, mit dem Ziel, eine Freisetzung des Wirkstoffs zu erhalten welche allein durch passive Diffusion gesteuert wird. Die Röntgen-Pulverdiffraktometrie

## 6. Formulierungsentwicklung und Charakterisierung schwimmender Arzneiformen



wird zur Bestimmung der Kristallinität verwendet. Eine detaillierte Beschreibung der Messbedingungen ist in Kapitel 9.3.8 aufgeführt. Die Extrudatproben werden vor der Röntgenuntersuchung wie in Kapitel 9.3.6 beschrieben in flüssigen Stickstoff eingefroren und anschließend gemahlen. Im folgenden sind exemplarisch die Diffraktogramme der Chargen Met 3 (MET/EuRS/EPO 50/25/25), Met 11 (MET/EuRS/EPO 69,5/27/0) und Met 13 (MET/EuRS/EPO 69,5/20,2/6,8) sowie das Diffraktogramm des reinen Wirkstoffs Metformin abgebildet. Zur Evaluierung von Veränderungen der Kristallinität vor und nach der Extrusion werden jeweils die Spektren der finalen Mischung und des gemahlenden Extrudates verglichen. Metformin zeigt ein typisches Diffraktogramm einer hoch kristallinen Substanz mit den entsprechenden Reflexen und der flach verlaufenden Basislinie. Die Spektren der Mischungen enthalten ebenfalls klare Reflexe des Metformins, sowie eine angehobene Basislinie (Halo). Das Halo wird durch den amorphen Anteil in der Mischung (Polymer) verursacht. Vergleicht man den Verlauf der Basislinie von Charge Met 3 mit 50 % Polymeranteil mit den Chargen Met 11 und 13, die jeweils nur 30 % Polymeranteil enthalten, ist erkennbar, dass das Halo für Met 3 stärker ausgeprägt ist. Die Methode kann folglich den amorphen Anteil des Systems abbilden. Für alle drei untersuchten Chargen kann kein Unterschied zwischen den Spektren der finalen Mischung und denen der gemahlenden Extrudate festgestellt werden. Der Verlauf der Basislinie sowie die Höhe der Reflexe ist Chargen intern jeweils identisch, sodass eine amorphe Umwandlung des kristallinen Wirkstoffs während der Herstellung nicht stattfindet. Darüber hinaus liegen die Reflexe vor und nach der Extrusion bei gleichen  $2\theta$  Werten, sodass auch eine polymorphe Umwandlung des Wirkstoffs ausgeschlossen wird. Identische Resultate werden für die hier nicht gezeigten Metformin Chargen erhalten. Die Ergebnisse belegen, dass sich während der Extrusion die kristalline Anordnung des Wirkstoffs und die damit verbundenen Eigenschaften nicht verändern.

#### **6.4. Verwendung weiterer Polymere**

Retardpolymere die eine pH-unabhängige Freisetzung besitzen sind aus galenischer Sicht sehr vorteilhaft, da sie robust die Wirkstofffreigabe steuern. Bedingt dadurch, dass sich die Polymere bei physiologischem pH-Wert nicht auflösen, werden diese unverändert mit dem Stuhl ausgeschieden. Dies ist bei einer Vielzahl von Retardpräparaten möglich und muss in der Fachinformation des Medikamentes vermerkt werden, da die Patienten entsprechend unterrichtet werden müssen, um Irritationen während der Behandlung vorzubeugen [Pfizer Inc, 2017]. In diesem Kapitel werden zwei verschiedene Polymere, die im physiologischen

Tabelle 6.5.: Übersicht der Metformin Chargen mit EuFS

Probennummer	Met [%]	EuFS [%]	EPO [%]	Sa [%]	Aerosil [%]	AD/ID [%]	Chargen ID
Met 19	69,5	10,7	16,3	3,0	0,5	7/5	171103_A
Met 20	69,5	13,5	13,5	3,0	0,5	7/5	171103_B
Met 21	69,5	16,2	10,8	3,0	0,5	7/5	180410_A
Met 22	69,5	18,9	8,1	3,0	0,5	7/5	180410_B
Met 23	69,5	20,0	7,0	3,0	0,5	7/5	171103_C

pH-Bereich löslich sind, evaluiert, mit dem Ziel die Kapseln nach erfolgreicher Freisetzung des Wirkstoffs aufzulösen. Eudragit FS 100 (EuFS) ist oberhalb pH 7 löslich und wird zur gezielten Freisetzung im Dickdarm verwendet [Zhang, 2016]. Diese Eigenschaft soll genutzt werden, um die Freisetzung im niedrigen pH-Bereich zu verzögern und die Arzneiform im hohen pH-Bereich aufzulösen, sodass kein Polymer unverändert ausgeschieden wird. Neben den geschilderten Freisetzungseigenschaften ist Eudragit FS 100 durch seine niedrige Glasübergangstemperatur bei etwa 50 °C gut für die Schmelzextrusion geeignet [Balogh et al., 2017]. Des Weiteren werden verschiedene wasserlösliche Polyethylenoxide (Polyoxe) evaluiert. Hierbei wird die Freisetzung sowie die Auflösungsgeschwindigkeit über das Molekulargewicht des Polymers gesteuert. In Tabelle 6.5 sind die Zusammensetzungen der in Abbildung 6.19 gezeigten Freisetzungen der EuFS Chargen aufgeführt. Wie bereits für EuRS beobachtet (vgl. 6.2) ist auch bei EuFS eine Mindestmenge des Polymers (~ 19%) notwendig, um eine ausreichende Retardierung zu erreichen. Die Freisetzungsgeschwindigkeit nimmt von Formulierung Met 19 zu 21 mit steigendem EuFS Anteil minimal ab. Eine deutliche Reduktion ist jedoch erst ab Formulierung Met 22 erkennbar. Mit weiterer Erhöhung der EuFS Menge nimmt die Retardierung des Systems überproportional zu. Die untersuchten Chargen werden nach der Freisetzung bei pH 1 für 2 Stunden in ein Phosphat-Puffer-Medium mit pH 7,4 überführt. Die Formulierungen lösen sich innerhalb dieser Zeit zum Großteil auf, teilweise sind noch ungelöste Stücke erkennbar. Unter Berücksichtigung der mittleren Colon Transitzeit von 25 Stunden, ist davon auszugehen, dass sich die Formulierungen unter physiologischen Bedingungen vollständig auflösen [Maurer et al., 2015]. Im Vergleich zu den Chargen mit EuRS als Polymer (vgl. Abbildung 6.4) lässt sich die Freisetzung mit EuFS nicht so präzise steuern. Die Ursache liegt in der Eigenschaft des EuFS im sauren pH-Bereich die Diffusion des Wirkstoffs fast vollständig zu unterdrücken. Dadurch nimmt bei Erhöhung des Mischungsanteils von EuFS die Freisetzung überproportional ab. Dies führt, wie in Abbildung 6.19 zu sehen, zur sprunghaften Abnahme der

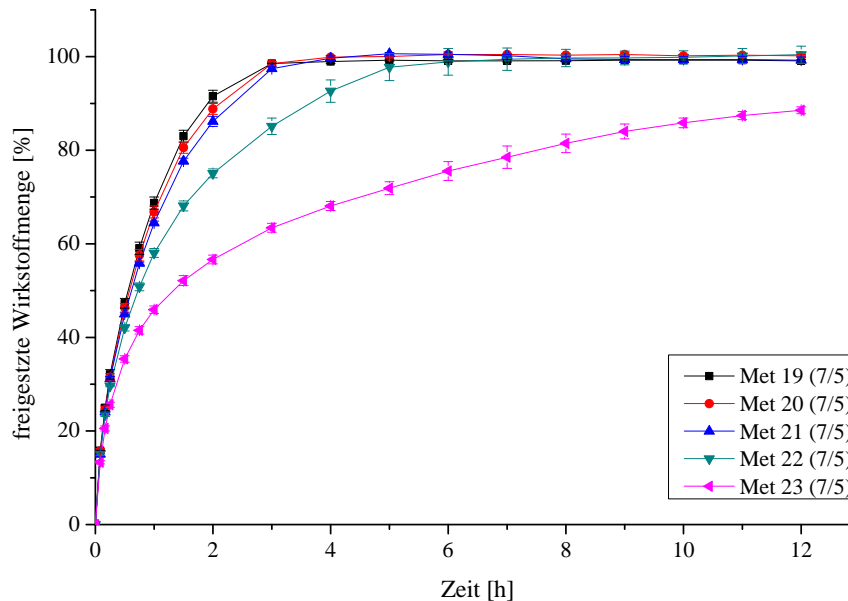


Abbildung 6.19.: Übersicht der Freisetzen von Metformin 70 % mit verschiedenen Mischungsverhältnissen EuFS zu EPO. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

Freisetzung. Dadurch kann die Freisetzungsrates nicht über einen so breiten Bereich variiert werden, wie es bei EuRS der Fall ist.

Die Verwendung hydrophiler Polyethylenoxide hat im Vergleich zu inerten Matrices wie EuRS und EuFS den Nachteil, dass sowohl die Freisetzung als auch die Schwimmdauer von der Auflösungsgeschwindigkeit der Polymere abhängig ist. Somit können beide Faktoren nicht individuell voneinander variiert werden. Diese Abhängigkeit muss während der Formulierungsentwicklung beachtet werden. Es werden Mischungen von Polyoxen mit Molekulargewichten im Bereich von 100.000 - 7.000.000 g/mol hergestellt. Die Extrusion ist aufgrund der teilweise sehr hohen Schmelzviskositäten schwierig bzw. nicht möglich. Temperaturen von bis zu 180 °C sind notwendig, um ein Fließen der Schmelze durch die Schlauchdüse zu ermöglichen. Trotzdem können für einigen Chargen keine homogenen Schlauchextrudate hergestellt werden. Die Nutzung von Wasser als temporärer Weichmacher (Flüssigdosierung) zur Senkung der Glasübergangstemperatur der Polyethylenoxide, ist eine Option zur Verbesserung des Extrusionsprozesses, welche innerhalb dieser Arbeit jedoch nicht weiter evaluiert wird. In Tabelle 6.6 sind die Zusammensetzungen der hergestellten Polyox Formulierungen aufgelistet. Die Freisetzungskurven der Chargen zeigen alle einen sehr ähnlichen Verlauf, wobei eine stärkere Retardierung bei höheren Moleku-

Tabelle 6.6.: Übersicht der Metformin Chargen mit Polyox

Probennummer	Met [%]	Polyox Molekulargewicht [g/mol]				AD/ID [%]	Chargen ID
		100k [%]	1 Mio. [%]	4 Mio. [%]	7 Mio. [%]		
Met 24	50,0	0	50,0	0	0	7/4	170911_A
Met 25	50,0	25,0	0	25,0	0	7/4	170911_B
Met 26	50,0	0	0	50,0	0	7/4	170911_C
Met 27 <sup>1</sup>	50,0	0	0	0	44,5	7/4	171106_A

<sup>1</sup>Die Mischung enthält 5 % PEG 1500 als Weichmacher und 0,5 % Aerosil

largewichten mit Fortschreiten der Zeit beobachtet wird (Abbildung 6.20). Dieser Effekt ist zu erwarten, da durch die höhere Kettenlänge ein dichteres Netzwerk innerhalb der Quellschicht ausgebildet wird und somit die Diffusion des Wirkstoffs aus der hydrophilen Matrix erschwert ist. Vergleicht man die Formulierungen Met 26 und 27, ist auffällig, dass Met 26 eine langsamere Freisetzung zeigt obwohl das verwendete Polymer ein niedrigeres Molekulargewicht besitzt. Der in Charge Met 27 enthaltene Weichmacher (PEG 1500) hat folglich einen starken Einfluss auf das Freisetzungsverhalten. Die untersuchten Chargen können ihre Schwimmfähigkeit nicht über den gesamten Zeitraum der Freisetzung aufrechterhalten. Die Zylinder von Met 24 und 25 sind bereits nach 6 Stunden so stark aufgequollen, dass die Kapseln zu Boden sinken. Für Met 26 und 27 wird eine Schwimmfähigkeit von 8 Stunden erreicht. Nach 12 Stunden ist lediglich eine gelartige Masse der Arzneiformen übrig. Ein Vergleich der Chargen Met 26 und Met 5 (vgl. Abbildung 6.2) macht deutlich, dass EuRS bei identischen Mischungsanteilen eine deutlich höhere Retardkapazität als die Polyethylenoxide aufweist. Met 5 setzt zum Zeitpunkt  $t = 8$  h etwa 20 % des Wirkstoffs frei, wohingegen Met 26 bereits 95 % Freisetzung zeigt. Die Diffusionsgeschwindigkeit aus hydrophilen Matrices ist unter anderem stark vom Molekulargewicht und der Löslichkeit des Wirkstoffs abhängig, wobei kleine, gut lösliche Moleküle die schnellste Diffusion aufweisen [Talukdar et al., 1996; Tahara et al., 1995; Bettini et al., 2001]. Mit einem niedrigen Molekulargewicht von 165,6 g/mol und einer sehr guten Löslichkeit von Metformin in 0,1 N HCl lässt sich demnach der große Unterschied zwischen den beiden Polymeren erklären. Das Erreichen von Profilen mit ausreichend verzögerter Wirkstofffreisetzung bei Erhöhung der Beladung auf 70 % bzw. 80 % ist basierend auf der geringen Retardkapazität der Polyoxe für Metformin nicht möglich. Berücksichtigt man die im Vergleich zu den EuRS Chargen niedrige Wirkstoffbeladung von 50 %, wird deutlich, dass reine Polyox Extrudate sowohl aufgrund der Schwierigkeiten während der Herstellung als auch aus



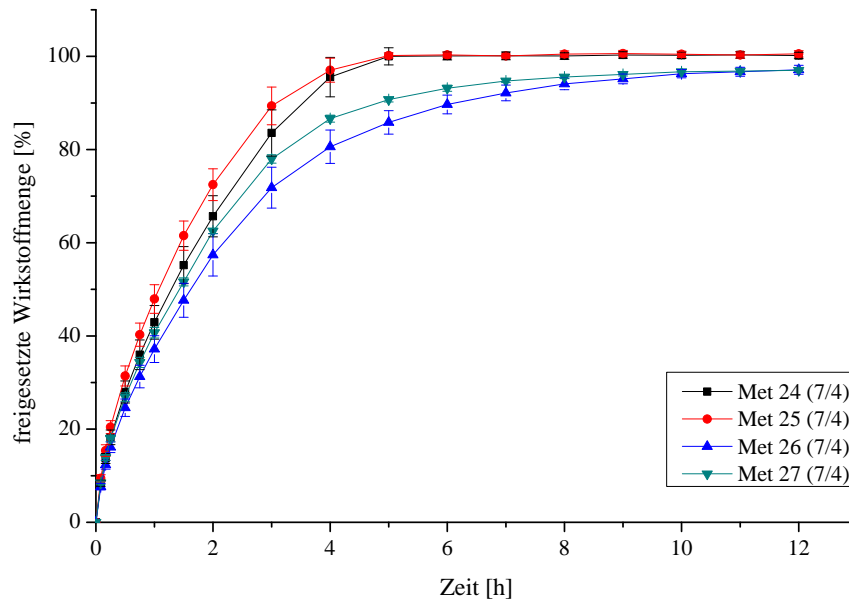


Abbildung 6.20.: Übersicht der Freisetzung von Metformin 50 % mit verschiedenen Polyox Mischungen. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

Sicht der Formulierungsentwicklung nicht an die hervorragenden Eigenschaften der EuRS Chargen herankommen.

Die untersuchten Polymere sind geeignet, um Formulierungen herzustellen, bei denen sich die Zylinderwand mit der Zeit vollständig auflöst. EuFS ermöglicht, aufgrund der guten Extrusionseigenschaften und der höheren Retardkapazität im Vergleich zum Polyox, eine bessere Flexibilität während der Formulierungsentwicklung.

## 6.5. Zusammenfassung

Anhand des Modellarzneistoffs Metformin wird ein Verfahren zur Herstellung schwimmender, hohler Arzneiformen auf Basis der Schlauchextrusion etabliert. Der Prozess besteht aus den drei Schritten: Extrudieren, Schneiden und Verschleifen. Die Herstellung der Extrudate erfolgt in einem Temperaturbereich von 130 °C bis 140 °C. Der Zusatz von Stearylalkohol als Weichmacher ermöglicht eine effektive Senkung des Drehmoments, sodass auch Formulierungen mit hoher Wirkstoffbeladung (> 70 %) bei moderatem Drehmoment (5 Nm bis 8 Nm) hergestellt werden können. Wirkstoffbeladungen von bis zu 80 % in Kombination mit einer retardierten Freisetzung über mehr als 12 Stunden werden realisiert,

ohne dabei einen *burst release* in den ersten Minuten zu beobachten. Die Möglichkeit selbst bei einer sehr hohen Wirkstoffbeladung die Freisetzung so variabel beeinflussen zu können, ermöglicht eine hohe Flexibilität im Hinblick auf die Formulierungsentwicklung. Es wird gezeigt, dass die scheinbare Dichte und die daraus resultierende Auftriebskraft der Arzneiform bereits vor der Herstellung auf Basis der Pulverdichte (Partikeldichte) mit hoher Genauigkeit vorausgesagt werden können. Die Vorhersagemethode wird genutzt, um die Prozessparameter, d.h. das Verhältnis von AD zu ID der Schlauchdüse, entsprechend anzupassen. Folglich kann der Prozess an die Pulvermischung angepasst werden, sodass die Schwimmfähigkeit der Arzneiform über das Herstellungsverfahren garantiert ist. Die Stärke der Zylinderwand sowie das Oberfläche/Masse Verhältnis der Arzneiform werden als geometrische Faktoren identifiziert, welche maßgeblich die Freisetzungseigenschaften beeinflussen. Da das AD/ID-Verhältnis sowohl Auswirkungen auf die Schwimmfähigkeit als auch auf die Freisetzung des Wirkstoffs hat, sollte die Bestimmung der beiden Durchmesser konsequenterweise als Inprozesskontrolle in den Extrusionsprozess integriert werden. Hierfür bestehen bereits kommerzielle Lösungen, welche kontaktlos die Parameter Durchmesser, Wanddicke, Konzentrität sowie Ovalität bestimmen können [Sikora AG, 2018].

Ein maßgeblicher Vorteil des entwickelten Ansatzes ist die Möglichkeit das Freisetzungsprofil zu ändern ohne dabei die Schwimmfähigkeit zu beeinträchtigen. Darüber hinaus ermöglicht die diffusionskontrollierte Freisetzung aus der inerten Matrix eine Änderung der Dosisstärke ohne dabei das Freisetzungsprofil zu ändern, solange die Geometrieverhältnisse des Hohlzylinders konstant bleiben. Zusammenfassend kann der entwickelte Ansatz durch seine hohe Flexibilität und die präzisen Vorhersagemöglichkeiten die Anzahl notwendiger Experimente zum Erreichen eines schwimmenden Systems mit gewünschter Freisetzungsrates reduzieren.

## **7. Übertragung der Ergebnisse auf Systeme mit dem Wirkstoff Levodopa mittels statistischer Versuchsplanung**

In den Machbarkeitsstudien mit Metformin konnte gezeigt werden, dass die Schwimmfähigkeit des Systems anhand der Partikeldichte der Pulvermischung berechnet und somit durch die Auswahl entsprechender Düsenparameter garantiert werden kann. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass bei einem konstantem Verhältnis von Oberfläche zu Masse der Arzneiform, die Zylinderdimensionen variiert werden können, ohne dabei die Freisetzungsgeschwindigkeit zu beeinflussen. Durch Änderung der Zusammensetzung der Zylinderwand kann dann präzise die gewünschte Freisetzungsrate eingestellt werden. Auf Basis dieser Ergebnisse, wird die Hypothese aufgestellt, dass nach der Berechnung und Festlegung der geometrischen Verhältnisse der alleinige Fokus in der Formulierungsentwicklung auf die Anpassung des Freisetzungsprofils durch Variation der Zylinderwandkomponenten gelegt werden kann. Zur Überprüfung dieser Annahme und gleichzeitiger Evaluierung des Einflusses der einzelnen Komponenten sowie der Effekte zwischen den Komponenten in Bezug auf das Freisetzungsverhalten wird ein statistischer Versuchsplan (Design of Experiments = DoE) für Levodopa entwickelt und durchgeführt. Zusätzlich wird untersucht, ob innerhalb des Versuchsraums (begrenzt von den Anteilen der Mischungskomponenten) auch Freisetzungsverläufe von nicht untersuchten Mischungen abgeschätzt werden können. Dieser Entwicklungsansatz, im Sinne des QbD Konzeptes, identifiziert systematisch Zusammenhänge um dadurch Versuchszahlen zu reduzieren.

Ein Mischungsversuchsplan mit den Komponenten Levodopa, Eudragit RS, Eudragit E, Stearylalkohol als Weichmacher und Aerosil als Fließregulierungsmittel wird erstellt (siehe Kapitel 9.3.10). Die Wirkstoffbeladung wird in Anlehnung an die Versuche mit Metformin im Bereich von 50 % bis 79,5 % variiert. Aufgrund der unterschiedlichen Anteilsbeschränkungen der Komponenten kann kein Simplex Design verwendet werden, da dieses nur bei identischen Grenzen Gültigkeit besitzt. Stattdessen wird ein I-optimales Design ausgewählt, da dieses im Vergleich zum D-optimalen Design eine höhere Präzision bei der Datenvor-

Tabelle 7.1.: Mischungsversuchsplan Levodopa inkl. Ergebnisse

Mischungsversuchsplan							Weibull Parameter	
Lauf	Typ	Levo	EuRS	EPO	Sa	Aerosil	d	k
1	Modell	50,00	0,05	44,50	4,95	0,50	1,542	0,305
2	Modell	50,00	0,50	44,50	4,50	0,50	1,576	0,315
3	Lack of Fit	79,50	18,00	0,00	2,00	0,50	0,617	39,200
4	Replikat	64,40	31,75	0,00	3,35	0,50	0,520	1621,660
5	Modell	68,52	21,50	6,67	2,82	0,50	0,621	53,092
6	Modell	50,28	44,50	0,25	4,48	0,50	0,385	11764,761
7	Lack of Fit	77,50	0,00	20,00	2,00	0,50	1,510	0,285
8	Modell	50,06	44,50	0,00	4,94	0,50	0,434	13083,751
9	Modell	64,40	0,00	31,75	3,35	0,50	1,503	0,294
10	Replikat	64,40	0,00	31,75	3,35	0,50	1,492	0,302
11	Modell	59,85	17,84	17,84	3,96	0,50	0,733	8,938
12	Lack of Fit	54,80	9,27	31,27	4,15	0,50	1,098	0,688
13	Replikat	50,00	22,39	22,39	4,73	0,50	0,846	5,162
14	Replikat	59,85	17,84	17,84	3,96	0,50	0,753	8,672
15	Lack of Fit	68,55	9,02	19,02	2,90	0,50	0,880	5,200
16	Modell	79,50	9,00	9,00	2,00	0,50	0,939	4,664
17	Modell	50,00	22,39	22,39	4,73	0,50	1,007	3,549
18	Modell	64,40	31,75	0,00	3,35	0,50	0,456	1769,657
19	Replikat	68,52	21,50	6,67	2,82	0,50	0,615	38,372
20	Lack of Fit	54,80	31,27	9,27	4,15	0,50	0,559	59,798

hersage aufweist [Goos et al., 2016]. Der Versuchsplan für die fünf Komponenten setzt sich aus aus 15 Modell, 5 Replikat und 5 Lack of fit Experimenten zusammen. Hierbei dienen die Modell und Lack of fit Versuche zur Bildung des statistischen Modells innerhalb des Versuchsraums, die Replikate werden zur Ermittlung der Versuchsstreuung benötigt. Die Freisetzungsprofile der einzelnen Chargen werden als Ergebnisparameter verwendet. Durch die Anpassung mittels Weibull-Funktion ist es möglich den gesamten Freisetzunggraphen allein durch die beiden Variablen  $k$  und  $d$  zu beschreiben. Der Parameter  $k$  als Maß für die Geschwindigkeit der Freisetzung und  $d$  als Formfaktor der den Verlauf der Kurve widerspiegelt. In Tabelle 7.1 sind die Mischungszusammensetzungen und die Ergebnisse der Kurvenanpassung mittels Weibull-Verteilungsfunktion aufgeführt. Die einzelnen Freisetzunggraphen inklusive der Kurvenanpassung nach Weibull sind in Kapitel A.3 der weiterführenden Daten zusammengefasst.

Um den Einfluss der Mischungskomponenten auf die Freisetzungen untersuchen zu können,

muss sichergestellt sein, dass die Versuchsbedingungen konstant bleiben. Das Verhältnis von Weichmacher zu Polymer (EuRS + EPO) in den Mischungen wird auf  $10 \pm 1$  % (m/m) gehalten. Die Extrusionsbedingungen unterscheiden sich lediglich in der Höhe der verwendeten Temperatur, welche zwischen  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  und  $140\text{ }^{\circ}\text{C}$  variiert. Eine Änderung der Extrusionstemperatur ist möglich, da diese keinen Einfluss auf die Freisetzungseigenschaften der Arzneiform hat. Die Schneckendrehzahl ( $100\text{ UpM}$ ) und die Förderrate des Dosierers ( $120\text{ g/h}$ ) werden für alle Versuche konstant gehalten. Die Geometrie des Zylinders besitzt, wie bei den Untersuchungen mit Metformin festgestellt, einen großen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffs, sodass alle Mischungen mit identischem AD/ID Verhältnis extrudiert werden. Zusätzlich muss eine ausreichend niedrige Dichte der Hohlzylinder gewährleistet sein, um eine direkte Schwimmfähigkeit zu garantieren. Deshalb werden von allen Chargen des Versuchsplans die Partikeldichten der Pulvermischung bestimmt. Anschließend werden die niedrigste (#2,  $1,2814\text{ g/cm}^3$ ) und höchste (#3,  $1,4317\text{ g/cm}^3$ ) Dichte dazu verwendet mögliche Düsenkombinationen zu berechnen (siehe Kapitel 5). Die Ergebnisse sind in Tabelle 7.2 aufgelistet. Die Hohlzylinder der Pulvermischung #3 (höchste Dichte) sind bei der Verwendung der 7/4 AD/ID Kombination nicht schwimmfähig. Sehr niedrige scheinbare Dichten werden für beide Chargen mit einem 7/6 Verhältnis erreicht, jedoch übersteigen die nötigen Zylinderlängen den festgelegten Grenzwert von  $25\text{ mm}$ . Ausreichend niedrige Dichten mit akzeptablen Zylinderlängen werden durch Implementierung der 7/5 AD/ID Kombination erzielt. Da alle übrigen Pulvermischung des Versuchsplans innerhalb der getesteten Grenzen liegen, sind die Schwimmfähigkeit sowie das Einhalten der maximalen Zylindermaße garantiert. Die Extrusionen werden folglich mit einem 7/5 Düsendurchmesser durchgeführt. Durch die elastische Rückdehnung des

Tabelle 7.2.: Mögliche Durchmesserkombinationen

AD/ID	Lauf	scheinbare Dichte [ $\text{g/cm}^3$ ]	Zylinderlänge [mm]
7/4	3	1,031	10,11
	2	0,896	18,06
7/5	3	0,757	13,98
	2	0,655	24,84
7/6	3	0,403	25,81
	2	0,352	45,86

Materials nach dem Austritt aus der Düsenöffnung kann es zu einer Strangaufweitung kommen, sodass zusätzlich die Außen- und Innendurchmesser der Extrudate nach dem

Erkalten gemessen werden [Tanner, 1970]. Die Mittelwerte berechnet aus den Einzelwerten aller 20 Chargen wurden mit  $4,608 \pm 0,136$  mm für den ID und  $6,891 \pm 0,025$  mm ( $\bar{x} \pm \text{Stabw}$ ) für den AD bestimmt. Beide Durchmesser weichen leicht von den durch die Düsengeometrie vorgegebenen Maßen ab. Die Streuung um den Mittelwert ist jedoch sehr gering, sodass der Einfluss der Geometrie auf das Freisetzungverhalten vernachlässigt werden kann.

## 7.1. Beschreibung und Beurteilung der statistischen Modelle

Im Folgenden werden die gewählten Modellparameter zur statistischen Beschreibung der experimentellen Daten dargestellt und die Güte des Modells beurteilt. Aerosil und Stearylalkohol wurden in der Auswertung des statistischen Versuchsplans nicht berücksichtigt, da diese in gleichen Anteilen in den zwanzig Mischungen enthalten sind. Dadurch ist der Einfluss auf den zu untersuchenden Parameter „Freisetzung“ in allen Mischungen identisch und kann vernachlässigt werden. Die Faktoren des Versuchsplans sind wie folgt aufgeteilt: A → Levodopa, B → Eudragit RS, C → Eudragit E.

### 7.1.1. Der Formfaktor d

Zur Durchführung einer Varianzanalyse (ANOVA) muss der Datensatz normalverteilt sein. Um dies zu überprüfen wird der *Normal plot of Residuals* verwendet. Dabei werden die Residuen der Messwerte gegen die theoretischen Perzentile einer Normalverteilung aufgetragen, sodass bei normalverteilten Daten eine Gerade resultiert. Die erhaltenen Werte (Abbildung 7.1 links) folgen dem Verlauf der Geraden, sodass der Datensatz als normalverteilt eingestuft wird. Eine Transformation der Daten, um diese in eine Normalverteilung zu überführen, ist somit nicht notwendig. Zur Beschreibung der experimentellen Daten wird ein quadratisches Modell ausgewählt und wie in Kapitel 9.3.10 beschrieben stufenweise um nicht signifikante Interaktionskoeffizienten reduziert, bis nur noch signifikante Interaktionen zuzüglich hierarchisch notwendiger Faktoren übrig bleiben. Die durchgeführte ANOVA deutet aufgrund des hohen F-Werts von 194,41 und des p-Werts kleiner 0,0001 auf ein signifikantes Modell hin (siehe Tabelle 7.3). Die Faktoren BC und ABC werden zum Erhalt einer hierarchischen Struktur, trotz nicht signifikanter p-Werte, im Modell berücksichtigt. Die angegebene *Lack of Fit* Kennzahl beschreibt die Streuung der Messdaten um das gebildete Modell. Mit einem p-Wert von 0,7396 weichen die Werte nicht signifikant voneinander ab. Die *Adeq Precision*, als Maß für das Verhältnis von Signal zu Rauschen, des Modells sollte größer 4 sein, um eine ausreichende Aussagekraft zu gewährleisten. Für

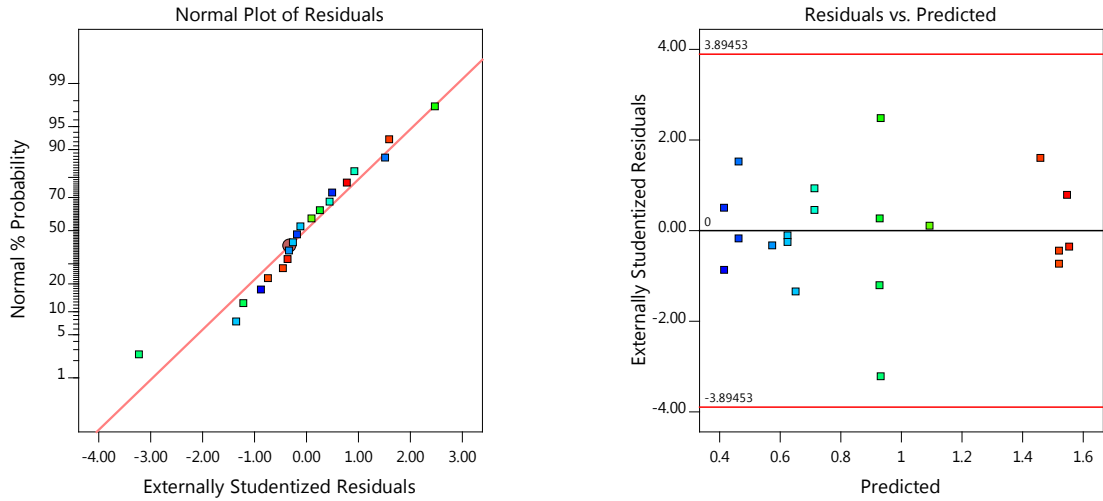


Abbildung 7.1.: Beurteilung der Normalverteilung mittels *Normal Plot* (links); Prüfung der Varianzverteilung mittels *Residuen vs. Predicted Plot* (rechts).

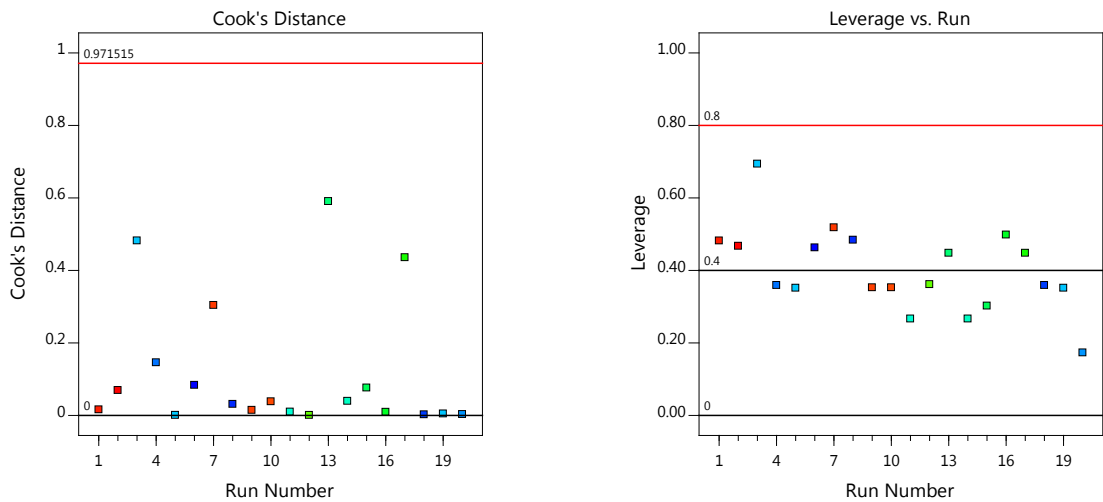


Abbildung 7.2.: Identifizierung von Ausreißern durch die graphische Darstellung der *Cook's Distance* (links) und des *Leverage* (rechts).

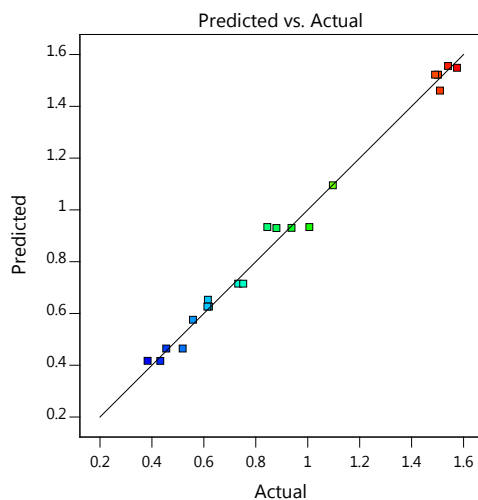


Abbildung 7.3.: Darstellung von Vorhersage vs. Messwerte des Formfaktors  $d$ .

das gebildete Modell kann ein gutes Signal zu Rauschen Verhältnis (37,0739) erreicht werden. Neben der Prüfung auf Normalverteilung und Güte der Modellanpassung ist es wichtig den verwendeten Datensatz auf Ausreißer zu untersuchen, da diese die Ergebnisse der Varianzanalyse maßgeblich beeinflussen. In Abbildung 7.2 ist neben der *Cook's Distance* (links) der *Leverage vs. Run Plot* (rechts) dargestellt. Beide Parameter bewerten über im Folgenden beschriebene unterschiedliche Herangehensweisen den Einfluss der einzelne Datenpunkt auf das Modell, sodass Ausreißer darüber identifiziert werden können. Durch Auslassen von einzelnen Messpunkten bei der Berechnung wird bei der *Cook's Distance* die Auswirkung auf das Regressionsmodell getestet [Cook, 1977]. Der Leverage (Hebel) gibt an wie stark das Modell vom einzelnen Datenpunkt beeinflusst wird. Versuch 3, 7, 13 und 17 zeigen im Vergleich zu den anderen Proben höhere *Cook's Distance* Werte, welche jedoch immer noch deutlich unterhalb des Grenzwertes von 0,97 liegen. Vergleicht man die Zusammensetzungen und die Prozessbedingungen der vier Chargen, ist kein Tendenz erkennbar, welche die erhöhten *Cook's Distance* Werte erklärt. Die Herstellung von Versuch 3 und 7 erfolgt bei 140 °C im Gegensatz dazu werden Versuch 13 bei 100 °C und 17 bei 105 °C hergestellt. Charge 13 und 17 besitzen eine identische Zusammensetzung (Levo 50 %, EuRS und EPO in gleichen Anteilen), dagegen unterscheiden sich Versuch 3 und 7 durch einen höheren Wirkstoffanteil und ein völlig anderes Polymerverhältnis. Betrachtet man die Ergebnisse der *Leverage* Analyse wird deutlich, dass der Einfluss der Versuche 7, 13 und 17 vergleichbar mit den anderen Messwerten ist. Versuch 3 erreicht mit etwa 0,7 den höchsten *Leverage* Wert, welcher jedoch unterhalb des Grenzwertes von 0,8 liegt. Auf



Tabelle 7.3.: ANOVA für das reduzierte quadratische Modell des Formfaktors  $d$ 

Source	Sum of Squares	df <sup>1</sup>	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	3,21	7	0,4588	194,41	< 0,0001	significant
Linear Mixture	2,93	2	1,4667	621,52	< 0,0001	
AB	0,01	1	0,0098	4,16	0,0642	
AC	0,01	1	0,0091	3,86	0,0730	
BC	0,00	1	0,0039	1,65	0,2228	
ABC	0,00	1	0,0015	0,65	0,4349	
ABC <sup>2</sup>	0,02	1	0,0179	7,59	0,0174	
<b>Residual</b>	0,03	12	0,0024			
Lack of Fit	0,01	7	0,0018	0,60	0,7396	not significant
Pure Error	0,02	5	0,0031			
<b>Cor Total Error</b>	3,24	19				

<sup>1</sup>degree of freedom

Basis der beiden Kennzahlen sind Ausreißer im vorliegenden Datensatz nicht erkennbar. Die zufällig verteilten Residuen in Abbildung 7.1 (*Residuals vs. Predicted*) bestätigen, dass kein Trend oder Ausreißer innerhalb des Datensatz vorhanden ist. Die Qualität der Modellvorhersage kann graphisch durch das Auftragen der vorhergesagten gegen die tatsächlichen Werte (Abbildung 7.3) beurteilt werden. Die Datenpunkte liegen mit guter Genauigkeit auf der 45° Linie, welche das Optimum der Übereinstimmung darstellt. Die Qualität der Vorhersage spiegelt sich ebenfalls in dem erhaltenen Korrelationskoeffizient von  $R^2 = 0,9705$  wieder. Auf Basis der statistischen Auswertung wird das Modell somit als signifikant angekommen. Das zur Darstellung der experimentellen Daten verwendete reduzierte quadratische Modell ist folglich dazu geeignet den aufgespannten Versuchsraum mit hoher Güte zu beschreiben.

### 7.1.2. Die Geschwindigkeitskonstante $k$

Der Datensatz der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  wird ebenfalls mittels *Normal plot of Residuals* auf das Vorliegen einer Normalverteilung überprüft. Abbildung 7.4 (links) zeigt den Datensatz ohne vorherige Transformation der Werte. Ein S-förmiger Verlauf ist deutlich erkennbar, wodurch die Werte stark von der Trendlinie abweichen. Die erhobenen Messwerte sind schlussfolgernd nicht normalverteilt. Das Transformieren von Daten wird in der Statistik häufig verwendet, um einen nicht normalverteilten Datensatz in eine Normalverteilung zu überführen. Es werden verschiedene Transformationsberechnungen auf den

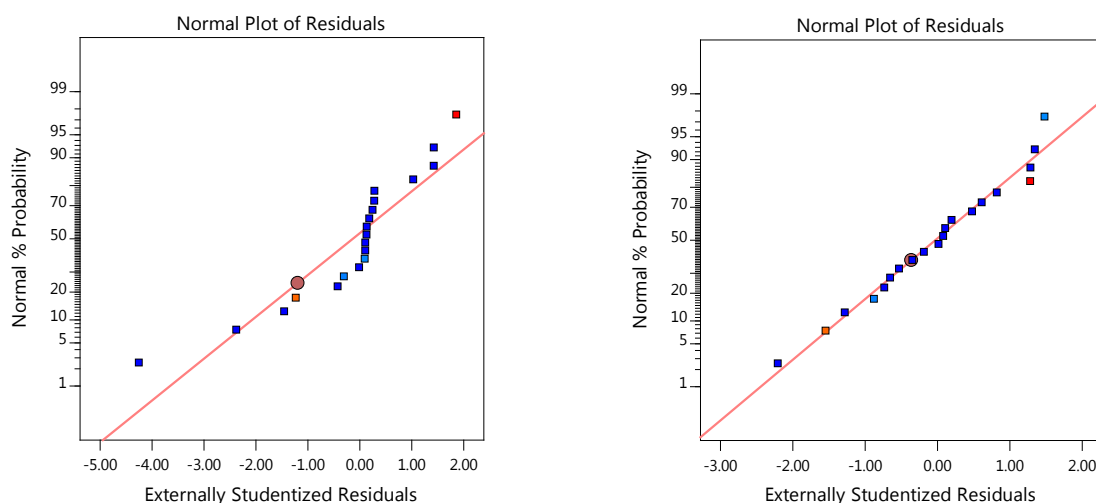


Abbildung 7.4.: Prüfung des Datensatzes auf Normalverteilung mittels *Normal Plot*. Ohne Transformation (links), nach Power Transformation (rechts).

vorliegenden Datensatz angewendet und anschließend die Verteilung durch den *Normal Plot* beurteilt. Das beste Ergebnisse wird mit einer Power Transformation ( $y' = y^{0,23}$ ) erreicht und ist in Abbildung 7.4 auf der rechten Seite dargestellt. Vergleicht man den Verlauf der Messwerte vor und nach der Transformation wird deutlich, dass die Messwerte nach der Transformation einer Normalverteilung folgen und somit für die weitere statistische Auswertung verwendet werden können. Für die Beschreibung der Geschwindigkeitskonstanten wird ebenfalls ein quadratisches Modell ausgewählt und reduziert. Die durchgeführte ANOVA deutet aufgrund es hohen F-Wertes (3143,20) und des niedrigen p-Wertes ( $< 0,0001$ ) auf ein signifikantes Modell hin (siehe Tabelle 7.4). Der nicht signifikante *Lack of fit* sowie die hohe *Adequate Precision* unterstreichen die Eignung des ausgewählten Modells. Die graphische Beurteilung der *Cook's Distance* sowie der *Leverage* (Graphen nicht abgebildet) geben keinen Hinweis auf Ausreißer innerhalb des Datensatzes. Die Auftragung der Residuen in Abbildung 7.5 (links) weist eine zufällige Anordnung ohne erkennbare Trends (z.B. Trichterform) auf. Dies bestätigt, das die verwendete Transformation für den Datensatz geeignet ist, da eine gleichmäßige Verteilung der Varianz über das Modell vorliegt. Betrachtet man die Auftragung der vorhergesagten gegen die gemessenen Werte (Abbildung 7.5 rechts) ist die hohe Übereinstimmung des statistischen Modells mit dem erhobenen Datensatz erkennbar. Ein Korrelationskoeffizienten von  $R^2 = 0,9987$  wird für die entsprechende Regressionsgerade erzielt. Auf Basis der statistischen Auswertung kann das Modell somit als signifikant angekommen werden.

Tabelle 7.4.: ANOVA für das reduzierte quadratische Modell der Konstanten  $k$

Source	Sum of Squares	df	Mean Square	F-value	p-value	
<b>Model</b>	119,92	9	13,3200	3143,20	< 0,0001	significant
Linear Mixture	91,57	2	45,7900	10800,69	< 0,0001	
AB	0,46	1	0,4610	108,74	< 0,0001	
AC	0,07	1	0,0698	16,47	0,0023	
BC	0,05	1	0,0492	11,60	0,0067	
ABC	0,04	1	0,0419	9,88	0,0104	
AB <sup>2</sup> C	2,39	1	2,3900	563,48	< 0,0001	
AC(A-C) <sup>2</sup>	0,09	1	0,0877	20,69	0,0011	
BC(B-C) <sup>2</sup>	0,52	1	0,5163	121,79	< 0,0001	
<b>Residual</b>	0,04	10	0,0042			
Lack of Fit	0,01	5	0,0026	0,43	0,8103	not significant
Pure Error	0,03	5	0,0059			
<b>Cor Total</b>	119,96	19				

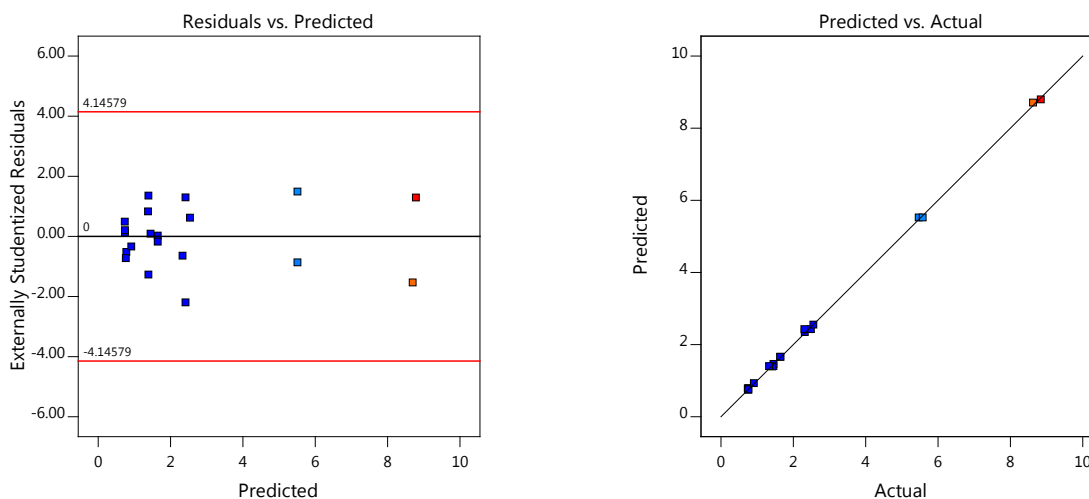


Abbildung 7.5.: Darstellung der Varianzverteilung (links); Gegenüberstellung von vorhergesagten und gemessenen Werten des Modells (rechts)

### 7.1.3. DoE basierte Vorhersage von Freisetzungsprofilen

In den vorangegangenen Abschnitten wurden statistische Modelle für den Formfaktor und die Geschwindigkeitskonstante der Weibull-Funktion ermittelt, sodass diese innerhalb des Versuchsraums mathematisch beschrieben werden können. Das angepasste Modell stellt den Zusammenhang zwischen den Anteilen der Mischungskomponenten (Levo, EuRS, EPO) und deren Auswirkung auf die beiden Faktoren  $d$  und  $k$  der Weibull-Funktion dar. Auf Basis des erstellten Modells können somit für beliebige Mischungsverhältnisse innerhalb des Versuchsraums die Parameter  $d$  und  $k$  berechnet und dadurch das Freisetzungsprofil abgeschätzt werden. Die verwendeten Modellgleichungen sind in den weiterführenden Daten (Kapitel A.4) angegeben. Zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit werden fünf verschiedene Rezepturen innerhalb des Versuchsraums ausgewählt und die beiden Parameter  $d$  und  $k$  berechnet. Die Zusammensetzungen der Kontrollchargen sind in Tabelle 7.5 aufgeführt. Über das Einsetzen der beiden Parameter in die Weibull-Funktion wird anschließend der

Tabelle 7.5.: Kontrollmischungen zur Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit

Kontrollmischungen					
Lauf	Levodopa	EuRS	EPO	Sa	Aerosil
K1	50,00	30,00	15,00	4,50	0,50
K2	50,00	20,00	25,00	4,50	0,50
K3	79,50	12,00	6,00	2,00	0,50
K4	79,50	6,00	12,00	2,00	0,50
K5	79,50	2,00	16,00	2,00	0,50

Verlauf der Freisetzungskurve bestimmt. Zusätzlich werden die Formulierungen hergestellt und die Freisetzung experimentell untersucht. Die Prozessparameter zur Herstellung der Kontrollchargen werden auf Basis der bereits durchgeführten Extrusionen des Versuchsplans festgelegt. Charge K1 und K2 können wie erwartet bei 100 °C hergestellt werden. Für die Extrusion der K3-5 Chargen, welche 80 % Wirkstoff enthalten, ist eine Temperatur von 140 °C notwendig. Abbildungen 7.6 bis 7.10 zeigen die Gegenüberstellung der gemessenen (rot) und der vorhergesagten (schwarz) Freisetzungsprofile. Für die vorhergesagten Werte ist jeweils der Mittelwert und das zugehörige 95 % Konfidenzintervall (gestrichelte Linien) angegeben. Zum Vergleich der vorhergesagten und experimentellen Daten sind der Ähnlichkeitsfaktor  $f_2$  (Kapitel 9.3.5.3) angegeben. Abbildungen 7.6 und 7.7 zeigen zwei Chargen mit 50 % Wirkstoffbeladung. Die Mittelwerte der gemessenen Daten liegen innerhalb des 95 % Konfidenzintervall (KI) der Vorhersage. Die berechneten  $f_2$ -Werte der Chargen sind

mit 86,58 für K1 und 64,49 für K2 oberhalb des Grenzwertes von 50, sodass die Freisetzungskurven der Vorhersage und der experimentellen Versuche als äquivalent angesehen werden. Drei Chargen mit jeweils 79,5 % Wirkstoffbeladung sind in den Abbildungen

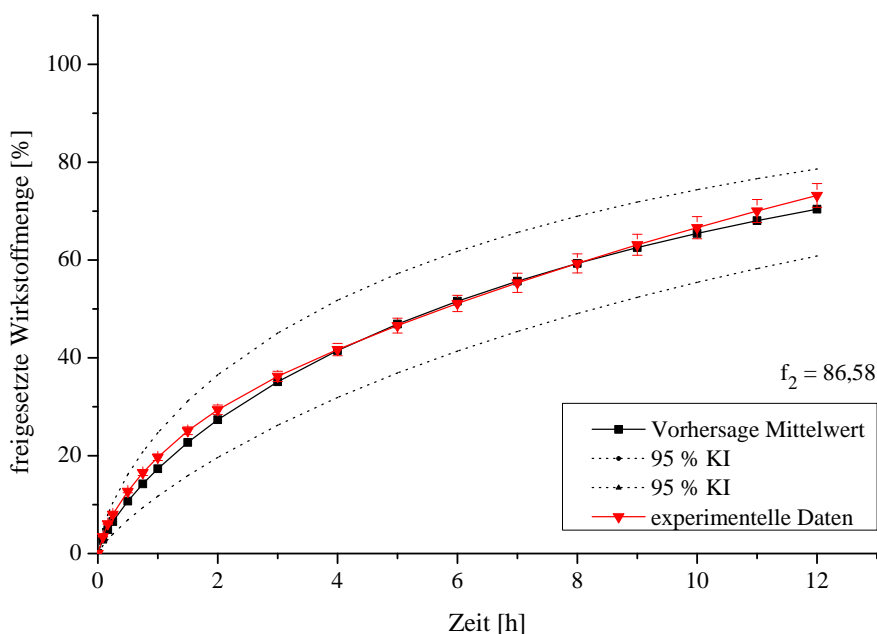


Abbildung 7.6.: Freisetzung der Charge K1 (Lev 50 %, EuRS 30 %, EPO 15 %).  
Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

7.8 bis 7.10 dargestellt. Mit steigendem Anteil von Eudragit E PO in der Mischung (K3  $\rightarrow$  K5) nimmt die Freisetzungsrates zu. Vor allem zwischen den Chargen K4 und K5 ist ein deutlicher Wechsel des Profils von einer retardierenden zu einer schnell freisetzenden Kinetik erkennbar. Die berechneten Profile können diese Tendenzen ebenfalls abbilden, jedoch liegen die experimentellen Kurven der Chargen mit 79,5 % Wirkstoffbeladungen nicht immer innerhalb des 95 % Konfidenzintervalls der Vorhersage. Sinkende  $f_2$ -Werte (71,60  $\rightarrow$  37,59) bei Reduzierung des EuRS Anteils in der Mischung weisen auf eine Abnahme der Übereinstimmung zwischen Vorhersage und den experimentellen Daten hin. Bei einem EuRS Anteil von 12 % (K3) kann der Freisetzungsverlauf mit guter Genauigkeit abgebildet werden ( $f_2 = 71,60$ ). Lediglich in den letzten 2 Stunden des Versuchszeitraums wird das 95 % KI nicht mehr eingehalten. Die gemessene Freisetzung der Formulierung K4 zeigt im Vergleich zum berechneten Profil einen deutlich flacheren Verlauf. Wie bereits für Metformin diskutiert, ist für die Ausbildung eines kohärenten Netzwerkes eine Mindestmenge des Retardpolymers erforderlich [Leuenberger et al., 1995]. Liegt die Menge

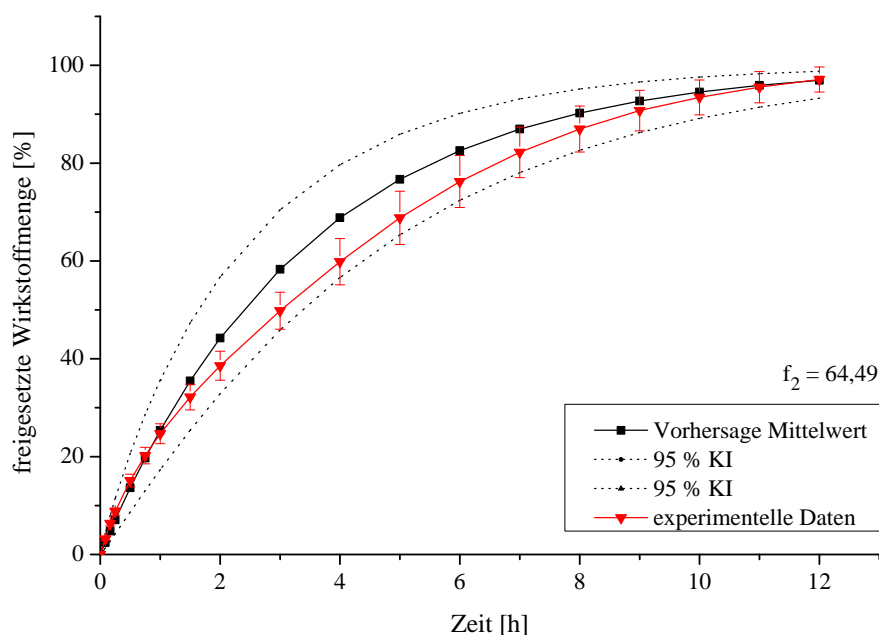


Abbildung 7.7.: Freisetzung der Charge K2 (Lev 50 %, EuRS 20 %, EPO 25 %).  
Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

des Polymers in der Mischung nahe an der Perkolationsgrenze, ist eine hohe Variabilität der Messwerte sowie eine sprunghafte Änderung der Freisetzungseigenschaften möglich. Bei einem EuRS Anteil von lediglich 6% in der Mischung ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass dieser Effekt auftritt. Stark schwankende oder sprunghaft ändernde Werte können durch das Modell nicht präzise abgebildet werden, sodass in den Randbereichen des Versuchsraums die Prognosegenauigkeit abnimmt. Diese These wird durch die Freisetzungen der K5 Charge zusätzlich bestätigt (Abbildung 7.10). Hierbei wird dem EuRS Anteil in der Mischung (2%) ein zu großer Stellenwert während der Berechnung eingeräumt, sodass eine langsamere Freisetzung prognostiziert wird als in den Experimenten nachgewiesen werden kann. Die berechneten  $f_2$ -Werte für K4 (47,50) und K5 (37,59) verdeutlichen die Abweichung der vorhergesagten von den experimentellen Daten. Mit 2% Mischungsanteil liegt EuRS unterhalb der Perkolationschwelle, sodass das Polymer keine retardierenden Eigenschaften ausüben kann. Daraus resultiert eine sehr schnelle Freisetzung des Wirkstoffs aus der Formulierung. Das Unterschreiten der Perkolationsgrenze und folglich des Verlustes der Retardeigenschaften des EuRS kann, aufgrund des fehlenden logischen Zusammenhangs zwischen der Menge des Polymers und dessen Effekt, durch das Modell nicht exakt wiedergegeben werden. Dennoch liegt der Großteil der experimentellen Daten der Charge

K5 innerhalb des Konfidenzintervalls der Vorhersage, sodass in Anbetracht der schnellen Freisetzung eine zufriedenstellende Genauigkeit erzielt wird. Der höhere Eudragit RS

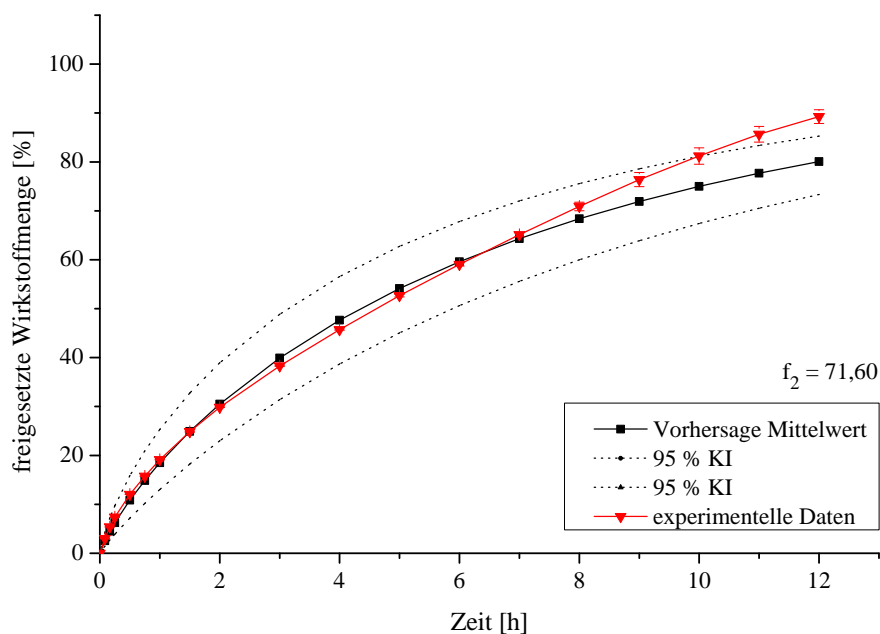


Abbildung 7.8.: Freisetzung der Charge K3 (Lev 79,5 %, EuRS 12 %, EPO 6 %).  
Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

Anteil in Mischung K1 führt, wie zu erwarten, zu einem deutlich flacheren Verlauf der Freisetzungskurve. Der Kinetik der K1 Formulierung wird durch die Vorhersage mit hoher Genauigkeit über den gesamten Versuchszeitraum nachgebildet. Lediglich zu Beginn und nach 10 h sind marginale Abweichungen vom Mittelwert erkennbar. Charge K2 zeigt im Vergleich zu K1 höhere Schwankungen in den Messwerten, was sich in den größeren Standardabweichungen des roten Graphen widerspiegelt (Abbildung 7.7).

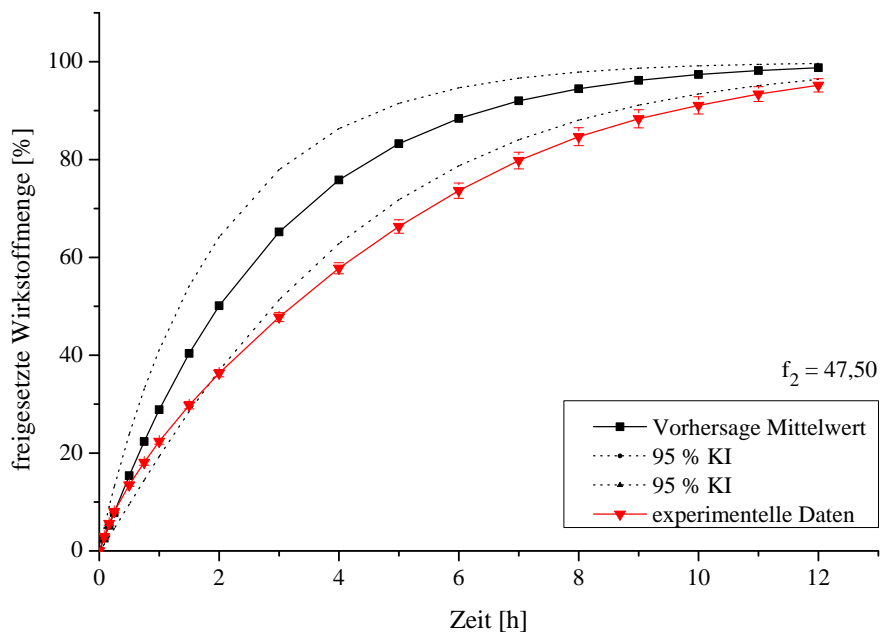


Abbildung 7.9.: Freisetzung der Charge K4 (Lev 79,5 %, EuRS 6 %, EPO 12 %).  
Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

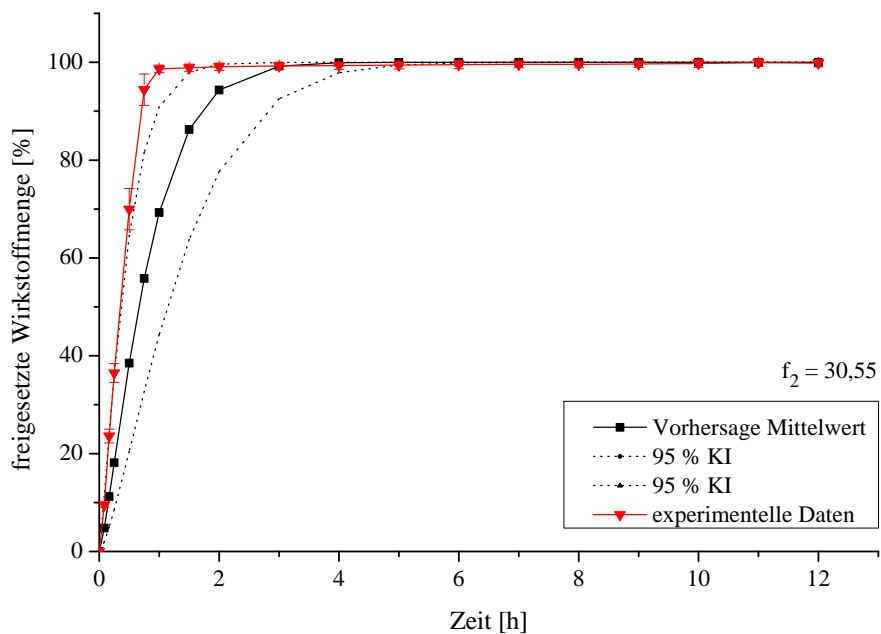


Abbildung 7.10.: Freisetzung der Charge K5 (Lev 79,5 %, EuRS 2 %, EPO 16 %).  
Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM



## 7.2. Prozessbedingungen

Die Mischungen des Versuchsplans werden in einem Bereich von 100 °C bis 140 °C verarbeitet, abhängig von der Polymerzusammensetzung und dem Wirkstoffanteil. Mit steigendem Wirkstoffanteil ist eine höhere Extrusionstemperatur notwendig. Mischungen mit 50 - 60 % Levodopa werden im Temperaturbereich von 100 °C bis 110 °C hergestellt. Bei einem Anteil von 60 - 70 % werden 110 °C bis 125 °C und oberhalb 70 % Levodopa werden 130 °C bis 140 °C benötigt. Die Anpassung der Extrusionstemperatur ist zum einen notwendig, um eine ausreichende Festigkeit des Extrudates zu gewährleisten und zum anderen um das maximale Drehmoment des Extruders nicht zu überschreiten. Zusätzlich wird Stearylalkohol als Weichmacher, im Verhältnis von  $10 \pm 1$  % (m/m) bezogen auf den Polymeranteil (EuRS + EPO), verwendet. Wie bereits in der Metformin Versuchsreihe beobachtet, ist dadurch die Extrusion der Chargen in einem moderaten Drehmomentbereich zwischen 4,4 Nm und 10,9 Nm durchführbar. Das niedrigste Drehmoment wird dabei mit Mischung #7 erreicht, welche aus 77,5 % und 20 % EPO besteht und bei 140 °C extrudiert wurde. Für die Chargen K5, K4, 16 und K3 kann mit steigendem EuRS Anteil (2 % → 12 %) in der Mischung, bei gleichbleibender Temperatur und Wirkstoffmenge, ein Anstieg des Drehmoments von 5,1 Nm auf 8,6 Nm festgestellt werden. Ein direkter Zusammenhang zwischen Wirkstoffanteil und Drehmoment ist nicht erkennbar.

## 7.3. Zusammenfassung

Mittels statistischer Versuchsplanung werden die mit Metformin erhobenen Ergebnisse auf den Wirkstoff Levodopa übertragen. Auf Basis der Berechnungen zur Bestimmung der finalen Hohlzylinderdichte (Kapitel 5) kann für die untersuchten Levodopa Chargen ein optimales AD/ID-Verhältnis während der Herstellung ausgewählt werden. Für die Berechnung werden von den Pulvermischungen die niedrigste und höchste Partikeldichte berücksichtigt, um den gesamten Dichtebereich der Chargen abzudecken. Alle Proben des Versuchsplans sowie der Kontrollchargen sind direkt schwimmfähig und behalten diese Eigenschaft über die Dauer der Wirkstofffreisetzung bei. Da alle Hohlzylinder mit identischer Geometrie extrudiert sind, wird ein Modell etabliert, welches den Zusammenhang zwischen den Mischungskomponenten und dem Freisetzungsverhalten beschreibt. Die Verwendung der Weibull-Verteilungsfunktion zur Parametrisierung der Freisetzungskinetik (siehe Kapitel 9.3.5.3) reduziert die Anzahl der Modellparameter auf den Formfaktor  $d$  und die Geschwindigkeitskonstante  $k$ . Für den untersuchten Versuchsraum kann ein mathematischer Zusammenhang zwischen den einzelnen Mischungskomponenten (Levodopa, EuRS,

E PO) und den Faktoren  $d$  und  $k$  der Weibull-Funktion ermittelt werden. Basierend darauf wird die Vorhersagegenauigkeit des Modells anhand von fünf Kontrollchargen evaluiert. Mischungen oberhalb der Perkolationschwelle des Retardpolymers werden mit hoher Präzision vorhergesagt. In den Randbereichen des Versuchsraums (geringe Anteile des Retardpolymers) sind Limitierungen der Vorhersagegenauigkeit vorhanden, die auf das unterschreiten der Perkolationschwelle zurückzuführen sind. Auch unterhalb der Perkolationsgrenze können jedoch die Tendenzen der Freisetzungverläufe durch das Modell abgebildet werden.

Die zu Beginn des Kapitels aufgestellte Hypothese, dass nach Festlegung der geometrischen Verhältnisse der alleinige Fokus, während der Entwicklung, auf der maßgeschneiderten Anpassung des Freisetzungsprofils gelegt werden kann, wird anhand der durchgeführten Versuche bestätigt. Darüber hinaus besteht durch den Ansatz der statistischen Versuchsplanung die Möglichkeit innerhalb des Versuchsraums zuverlässige Aussagen über das Freisetzungsverhalten unbekannter Mischungen zu treffen. Somit kann die Anzahl der notwendigen Experimente zum Erreichen des gewünschten Freisetzungsprofils reduziert werden.

## **8. Verarbeitung temperaturempfindlicher Arzneistoffe mittels Schlauchextrusion am Beispiel von Gabapentin**

In den bisherigen Kapiteln konnte anhand der beiden Wirkstoffe Metformin und Levodopa gezeigt werden, dass die Schlauchextrusion als Prozess zur Herstellung schwimmender Arzneiformen geeignet ist und eine hohe Flexibilität während der Entwicklung bietet. Dabei sind vor allem die Möglichkeit der präzisen Dichtevorhersage sowie der systematischen Entwicklung des Freisetzungsprofils hervorzuheben. Die beiden untersuchten Wirkstoffe haben gemeinsam, dass sie eine ausreichende Stabilität gegenüber thermischer oder mechanischer Beanspruchung aufweisen, sodass unter den verwendeten Extrusionsbedingungen (100 - 140 °C; 120 g/h; 100 UpM) keine Zersetzung stattfindet [Ledeti et al., 2018]. Andere Wirkstoffen können jedoch, zum Beispiel verursacht durch Temperatur und Scherkräfte, während der Schmelzextrusion einen Abbau erfahren. Die Gefahr eines möglichen Abbaus kann durch die Verwendung einer Schlauchdüse erhöht sein, da die Distanz bis zum Düsenaustritt gegenüber einer normalen Rundlochdüse verlängert ist, sodass das Material eine längere Zeit den Bedingungen im Extruder ausgesetzt wird. Die Anwendbarkeit des entwickelten Herstellungsprozesses auf mechanisch und temperaturempfindliche Wirkstoffe soll im folgenden exemplarisch an Gabapentin untersucht werden. Gabapentin wurde als Modellarzneistoff ausgewählt, da er zur Zersetzung neigt und zusätzlich ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarm besitzt (siehe Kapitel 3) und somit als Kandidat für eine gastroretentive Formulierung prädestiniert ist. Gabapentin kann in Abhängigkeit von den äußeren Einflüssen durch eine intramolekulare Zyklisierung zu einer Lactam-Struktur reagieren sowie die polymorphe Modifikation ändern [Zong et al., 2012]. In den Gabapentin Monographien der USP und des Europäischen Arzneibuchs wird das Lactam als einzige zu spezifizierende Verunreinigung aufgeführt und darf zu höchstens 0,4 % im Fertigarzneimittel enthalten sein.

Zur Identifizierung von prozessbezogenen Parametern, die einen Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs während der Extrusion haben können wird der Quality by Design

Ansatz verwendet. In der Literatur ist das QbD Konzept bereits für die Entwicklung verschiedenster Prozesse wie Extrusion [Patwardhan et al., 2015], Tablettierung [Tho and Bauer-Brandl, 2011] und Wirbelschichtgranulation [Djuris et al., 2013] eingesetzt worden. Der Ansatz wird in fünf aufeinander aufbauende Schritte unterteilt:

- Definition des angestrebten Produktprofils (TPP)
- Identifizierung kritischer Qualitätsattribute (CQA)
- Verknüpfung der CQA mit den Prozessparametern
- Durchführung eines statistischen Versuchsplans
- Entwicklung von Kontrollstrategien

Da der Fokus dieses Kapitels auf der Evaluierung der Verarbeitungsfähigkeit von Gabapentin mittels Schmelzextrusion liegt, werden ausschließlich die dafür wichtigen Schritte des QbD Ansatzes behandelt. Folglich wird auf die Definition des Produktprofils und die Entwicklung von Kontrollstrategien nicht weiter eingegangen.

Während den frühen Phasen der Formulierungsentwicklung sind die verfügbaren Arzneistoffmengen häufig limitiert und die Kosten meist sehr hoch, sodass simulationsunterstützte Entwicklungsansätze immer häufiger zum Einsatz kommen. Für den Extrusionsprozess bietet die Simulationssoftware Ludovic die Möglichkeit eine Vielzahl von Parametern wie zum Beispiel die mittlere Verweilzeit, die Verläufe von Druck und Temperatur der Schmelze sowie den jeweiligen Füllungsgrad des Extruders zu berechnen. Die gute Übereinstimmung von berechneten und experimentellen Daten wurde bereits in verschiedenen Veröffentlichungen belegt [Bochmann et al., 2018; Zecevic et al., 2018; Carneiro et al., 2000]. Die Software wird in dieser Arbeit im Rahmen des QbD Konzeptes verwendet mit dem Ziel, die Anzahl der experimentellen Versuche zu reduzieren ohne dabei die Aussagekraft der Versuchsreihe zu verringern.

### 8.1. Identifizierung kritischer Qualitätsattribute

Durch eine systematische Betrachtung (Literatur und/oder basierend auf Experimenten) sollen kritische Einflussgrößen identifiziert werden, die einen Effekt auf die festgelegten Ergebnisparameter besitzen. Für die Verarbeitung von Gabapentin soll zum einen die Herstellung von Hohlzylindern mit einem Lactam-Gehalt unterhalb der vorgegebenen Arzneibuchgrenzen erreicht werden. Zum anderen soll eine polymorphe Umwandlung während der Extrusion vermieden werden. Modifikation II ist aufgrund der höchsten



5,15 bis 6,21 gezeigt. Ober- und unterhalb dieses Spanne nimmt die Bildungsgeschwindigkeit des Lactams mit steigender Entfernung vom optimalen Bereich zu. Feuchtigkeit hat erstaunlicherweise einen stabilisierenden Einfluss und verzögert damit die Lactam-Bildung. Gemahlene Proben die unter Luftfeuchten ( $> 31\%$  RH) gelagert wurden zeigen eine signifikant langsamere Bildung des Lactams. Zong et al. [2011] postulieren hierfür den Mechanismus, dass durch die hohe Luftfeuchtigkeit eine Stabilisierung der Kristallgitterdefekte, die durch das Mahlen entstanden sind, stattfindet.

Neben der Zyklisierung des GBP kann es außerdem zu polymorphen Umwandlungen in Abhängigkeit von den Umgebungsbedingungen kommen. In Abbildung 8.2 sind die Röntgendiffraktogramme der einzelnen Modifikationen dargestellt. Modifikation II ist die

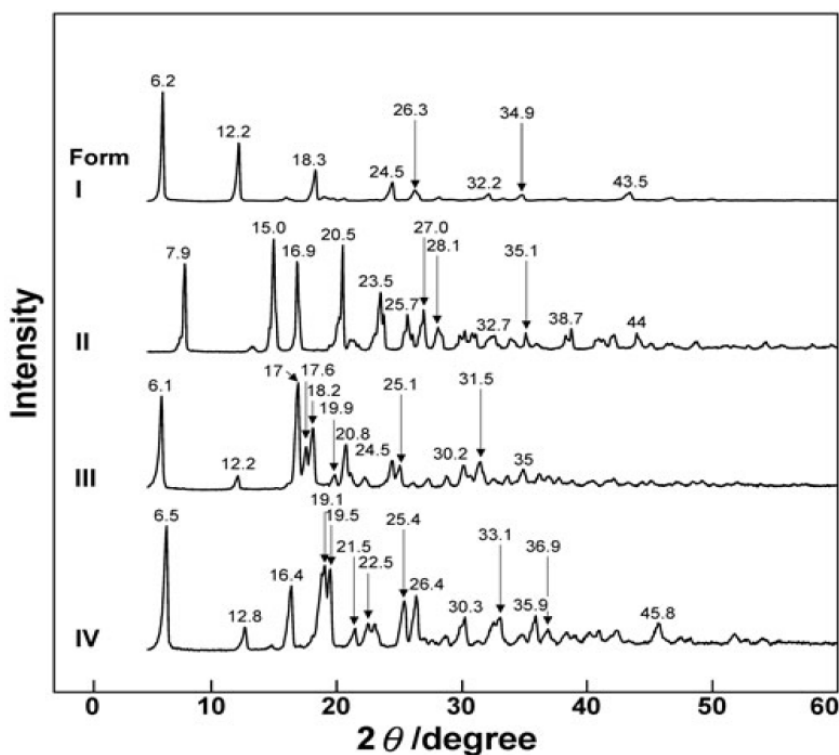


Abbildung 8.2.: Röntgendiffraktogramme der vier GBP Polymorphe [Hsu et al., 2010]

stabile und kommerziell verfügbare Form, welche auch in dieser Arbeit verwendet wird. Bei Modifikation I handelt es sich um ein Hydrat, Form II und IV hingegen liegen als Anhydrate vor [Braga et al., 2008; Reece and Levendis, 2008]. Die Bedingungen für die Umwandlung der verschiedenen Modifikationen ineinander wurden bereits von verschiedenen Forschungsgruppen intensiv untersucht. Im Folgenden sind die dabei identifizierten Einflüsse aufgeführt. Für die vorliegende Fragestellung wird nur betrachtet ob eine Umwandlung

von Modifikation II stattgefunden hat ohne zu berücksichtigen welche Modifikation dabei entstanden ist.

- Temperatur [Braga et al., 2008; Hsu et al., 2010; Lin et al., 2010]
- kinetische Energie [Lin et al., 2010; Zong et al., 2012, 2011; Kittikunakorn et al., 2019b]
- Feuchtigkeit [Braga et al., 2008]

Während der Schmelzextrusion ist der Wirkstoff erhöhten Temperaturen und Scherkräften ausgesetzt, welche durch das beheizbare Gehäuse und die rotierenden Schnecken in das zu extrudierende Gut eingebracht werden [Repka et al., 2013]. Da sowohl die Temperatur als auch der Einfluss kinetischer Energie als Auslöser für die Entstehung des Lactams und für die Umwandlung der Modifikation II in der Literatur beschrieben sind, werden diese Einflussfaktoren als kritische Qualitätsattribute identifiziert. Der Einfluss von Feuchte und pH-Wert kann bei dem angewendeten Schmelzextrusionsprozess vernachlässigt werden, da dieser wasserfrei durchgeführt wird. Aus diesem Grund wird der Einfluss der beiden Faktoren auf die Stabilität des Wirkstoffs während der Extrusion als nicht kritisch eingestuft. Da sowohl die Höhe als auch die Dauer der Belastung durch Temperatur und kinetischer Energie einen Einfluss haben, werden diese Parameter ebenfalls berücksichtigt.

## 8.2. Verknüpfung der CQA mit den Prozessparametern

Zur Ermittlung der Prozessparameter, die einen Einfluss auf die identifizierten CQA besitzen, wird ein Ursache-Wirkungs-Diagramm (Ishikawa-Diagramm) erstellt. In diesem werden graphisch die Abhängigkeiten der Problemursachen von den einzelnen Prozessfaktoren dargestellt [Ishikawa, 1985]. Das Ishikawa-Diagramm zählt zu den Risikoanalyseverfahren und ist besonders gut dafür geeignet komplexe Prozesse systematisch zu evaluieren. Neben den bereits ermittelten CQA werden bei Prozessanalysen die Material- und Geräteeigenschaften mit in das Ishikawa-Diagramm aufgenommen, da diese einen Einfluss auf das Endprodukt haben. In Abbildung 8.3 sind die Verknüpfungen der CQA's mit den Prozessparametern für die Schmelzextrusion von Gabapentin dargestellt. Auf die abgebildeten Zusammenhänge wird nicht näher eingegangen, da diese in der Literatur allgemein bekannt sind [Evans et al., 2018; Patwardhan et al., 2015; Patil et al., 2015; Thiry et al., 2015; Zhang et al., 2015; Rauwendaal, 2014; Repka et al., 2013]. Stattdessen werden im folgenden die Auswahl der Prozessparameter, welche für die Verwendung im experimentellen Teil des QbD Konzeptes (statistischer Versuchsplan) in Frage kommen, diskutiert.

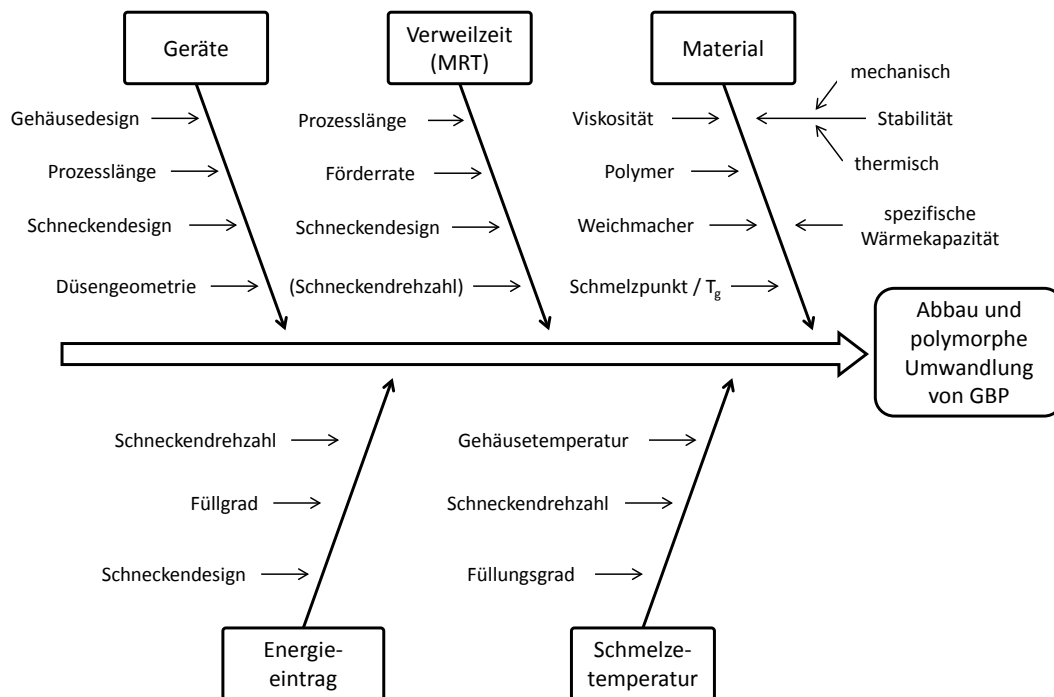


Abbildung 8.3.: Ursache-Wirkungs-Diagramm für den Abbau und die polymorphe Umwandlung von Gabapentin

Das Gehäusedesign, die Prozesslänge und die Düsengeometrie gehören zu den Faktoren, die durch die Ausstattung des Extruders vorgegeben sind. Es handelt sich dabei um schwer veränderbare Parameter, da ein Wechsel mit der Anschaffung neuer Bauteile verbunden ist. Da die Versuche des statistischen Versuchsplans mit der gleichen Extruderausstattung durchgeführt werden, ist der Einfluss der Bauteile auf die Stabilität des Wirkstoffs immer identisch, sodass diese hier vernachlässigt werden. Für den Fall das der Prozess auf einen anderen Extruder übertragen werden soll, müssen die Gerätefaktoren allerdings beachtet werden [Rauwendaal, 1987; Covas and Gaspar-Cunha, 2009]. Die Schneckenkonfiguration hingegen ist durch eine modulare Bauweise variierbar, sodass eine Anpassung der einzelnen Schneckensegmente an die Materialeigenschaften erfolgen kann. Für die durchgeführte Prozessoptimierung wird diese Option jedoch nicht berücksichtigt.



Der Extrusionsprozess wird über über die drei folgenden variablen Parameter gesteuert:

- Schneckendrehzahl [UpM]
- Temperaturprofil des Gehäuses [°C]
- Förderrate des Dosierers [kg/h]

Betrachtet man die Zusammenhänge im Ischikawa-Diagramm wird deutlich, dass die drei Steuerparameter sowohl einen Einfluss auf den Energieeintrag (SME), die Verweilzeit als auch auf die Schmelztemperatur besitzen [K. Kolter et al., 2012]. Da die Schneckendrehzahl, das Temperaturprofil und die Förderrate variable Einflussgrößen darstellen und multidimensional in die Stabilität des Wirkstoffs während der Herstellung involviert sind, müssen diese im statistischen Versuchsplan berücksichtigt werden. Neben den reinen Prozessfaktoren haben die eingesetzten Materialien eine große Relevanz. Die Eigenschaften der Materialien (Hilfsstoffe und Wirkstoffe) bestimmen maßgeblichen die notwendigen Extrusionsbedingungen und können dadurch die Stabilität des Wirkstoffs während der Herstellung stark beeinflussen. Als wichtige Eigenschaften sind dabei die Glasübergangstemperatur und Schmelzviskosität des Polymers sowie der Schmelzpunkt des Wirkstoffs zu nennen. Aufgrund dessen müssen die Materialeigenschaften ebenfalls im statistischen Versuchsplan berücksichtigt werden.

### **8.3. Charakterisierung der temperaturinduzierten Lactam Bildung**

Um einen sinnvollen Temperaturbereich für die Extrusionen des Versuchsplans auszuwählen, wird ein Temperaturscreening mittels Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK) durchgeführt. Für das Screening wird eine quantitative Auswertemethode durch Integration der Schmelzpeaks entwickelt, sodass die Anteile von GBP und GBP-L in der Proben bestimmt werden können. Die Probe wird dazu in der DDK auf eine bestimmte Temperatur aufgeheizt (140 - 170 °C) und bei dieser für einen gewissen Zeitraum (5 - 25 min) gehalten, anschließend wird die Peakfläche in der zweiten Aufheizkurve analysiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 8.4 zusammengefasst. Bei einer Haltedauer von 5 min wurde bei Temperaturen von 140 °C und 150 °C kein Abbau des Wirkstoffs festgestellt. Im Thermogramm der beiden Proben (Abbildung 8.5; rote und schwarze Linie) ist jeweils nur der Schmelzpeak von GBP mit einem Onset von 169 °C erkennbar. Durch die Verlängerung der Haltedauer von 5 auf 10 min bei 150 °C wurden bereits 10 % des Wirkstoffs in das Lactam umgewandelt.

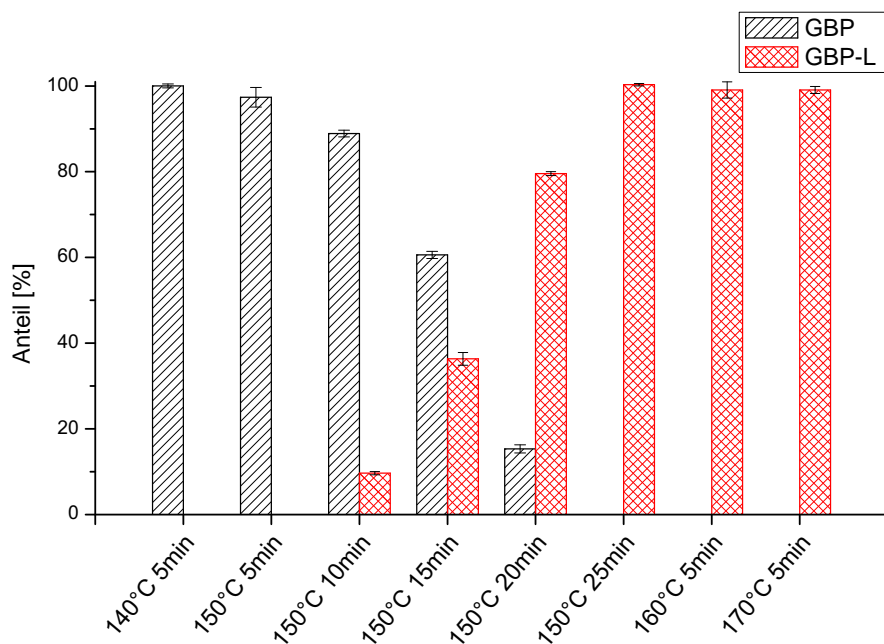


Abbildung 8.4.: Quantitative DDK Analyse von getemperten GBP Proben.

Im Thermogramm der Probe ist ein zusätzlicher Schmelzpeak bei 89 °C erkennbar und der Onset des GBP Peaks ist leicht zu tieferen Temperaturen verschoben. Mit einer Verlängerung der Zeit steigt der Abbau des Wirkstoff rapide an, sodass bei 150 °C und 25 min ausschließlich das Lactam im DDK Thermogramm detektiert wird. Noch ausgeprägter ist der Abbau des Wirkstoffs bei einer weiteren Erhöhung der Temperatur um lediglich 5 °C auf 160 °C. In diesen Proben kann bereits nach einer Haltedauer von 5 min kein GBP mehr in der Probe nachgewiesen werden. Die in der Literatur beschriebene temperaturinduzierte Zyklisierung des Wirkstoffs wird anhand der vorliegenden Ergebnissen bestätigt. Das Einsetzen des Abbaus bereits 20 °C unterhalb des Schmelzpunktes von GBP sowie der rapide Anstieg der Abbaugeschwindigkeit bei Verlängerung der Haltedauer oder minimaler Erhöhung der Temperatur sind ein unerwartetes Ergebnis. Um die Wahrscheinlichkeit der Lactam Bildung während der Extrusion zu minimieren, ist eine Schmelzetemperatur unterhalb von 150 °C anzustreben. Hierbei ist vor allem auch der Energieeintrag hervorgerufen durch Reibung zu beachten. Bei der Einwirkung von Scherkräften (Rotation der Extruderschnecken) auf das Material führt dies zu Reibung an den Gehäusewänden und zu plastischer Verformung. Darüber hinaus kommt es im Polymer, aufgrund der meist großen Kettenlänge, zur Reibung zwischen den einzelnen Polymerketten (innere Reibung). Die geleistete Arbeit zwischen den benachbarten Schichten wird dabei in Wärme umgewandelt

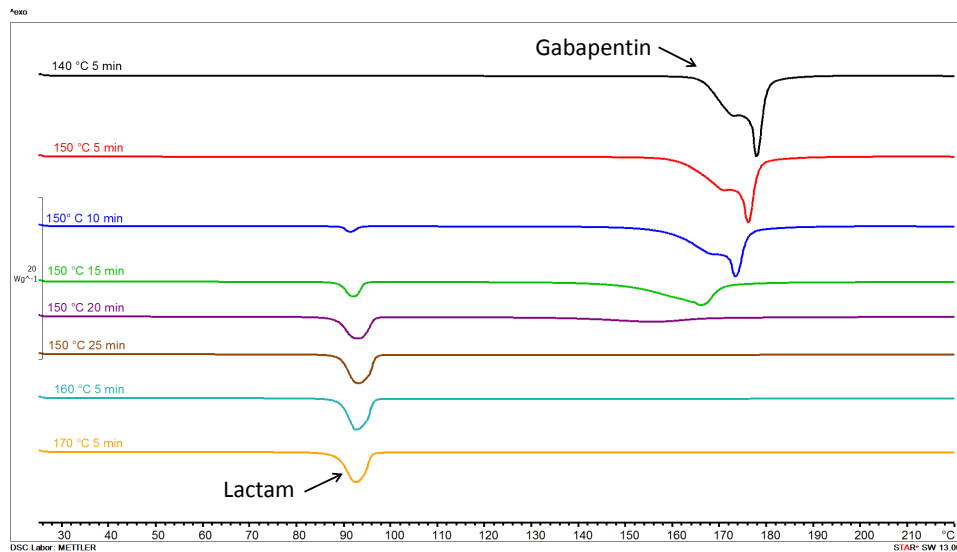


Abbildung 8.5.: DDK Thermogramme der getemperten GBP Proben

[Kohlgrüber and Bierdel, 2008]. Die Temperatur der Schmelze hängt somit nicht nur vom beheizbaren Gehäuse des Extruders ab, sondern auch vom Wärmeenergieeintrag verursacht durch die Rotation der Extruderschnecken und die innere Reibung des Polymers. Das durchgeführte DDK basierte Temperaturscreening liefert wertvolle Informationen über den Temperaturbereich und die Geschwindigkeit des GBP Abbau, sodass der folgende Versuchsplan entsprechend angepasst wird.

## 8.4. Statistischer Versuchsplan zur Herstellung von GBP mittels Schmelzextrusion

Unter Verwendung der Software Design Expert 11 wird ein Central Composite Design (CCD) mit insgesamt zwanzig Modellpunkten erstellt. Die Extrusionen werden mit einer 2 mm Rundlochdüse anstelle einer Schlauchdüse durchgeführt, da dadurch der notwendige Materialverbrauch stark reduziert werden kann. Die Simulationssoftware Ludovic wird anschließend verwendet, um die für die Rundlochdüse identifizierten optimalen Prozessbedingungen auf die Schlauchdüse zu übertragen. Die Qualität des Prozesstransfers wird experimentell überprüft und bewertet. Eine Mischung aus 30 % Gabapentin, 63 % Eudragit RS und 7 % Stearylalkohol wird für alle Extrusionsversuche verwendet. Detaillierte Informationen zur Festlegung der Bereiche des Versuchsplans, der Auswahl des

statistischen Modells und zu den Methoden der experimentellen Versuche sind im Kapitel 9.3.10.2 (Material und Methoden) aufgeführt. In Tabelle 8.1 sind die erhobenen Daten aus den Versuchen und Simulationen zusammengefasst. Um die simulierten Daten für die Erstellung des statistischen Modells nutzen zu können, wird die Plausibilität der Simulation durch den Vergleich von berechneten mit gemessenen Werten verifiziert. Die Ergebnisse dazu werden im folgenden Abschnitt erläutert.

Tabelle 8.1.: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den durchgeführten Extrusionen (Extr.) und Simulationen (Simul.).

Varierte Prozessparameter				Ergebnisse aus den Extrusionsversuchen					
Lauf	Drehzahl [UpM]	Temp. [°C]	Durchsatz [g/h]	SMEC [kWh/t]		Produkttemp. [°C]		MRT [s]	GBP-L [%]
				Extr.	Simul.	Extr.	Simul.	Simul.	
1	125	115	98,1	158	127	125,4	126,1	301,8	4,00
2	200	130	60,0	96	165	140,4	140,5	477,3	32,33
3	125	115	150,0	100	101	124,1	125,8	202,5	3,21
4	50	130	60,0	27	61	140,4	132,2	505,6	31,86
5	125	106	150,0	152	120	116,7	120,3	202,6	1,45
6	125	115	150,0	100	101	124,0	125,8	202,5	3,09
7	125	115	201,9	75	89	125,6	125,5	154,2	2,67
8	200	100	60,0	517	318	110,2	111,4	477,9	3,31
9	125	115	150,0	89	101	124,2	125,8	202,5	3,22
10	200	100	240,0	171	124	111,9	124,0	126,6	1,29
11	125	115	150,0	89	101	123,7	125,8	202,5	3,18
12	125	115	150,0	105	101	125,4	125,8	202,5	2,97
13	125	115	150,0	90	101	125,7	125,8	202,5	2,76
14	125	124	150,0	52	85	135,9	131,8	202,4	7,74
15	200	130	240,0	48	80	141,1	140,4	126,5	9,43
16	50	130	240,0	33	47	140,3	132,0	153,6	9,59
17	50	100	60,0	178	139	107,5	108,3	506,5	1,15
18	168	115	150,0	125	118	124,4	129,3	198,7	3,52
19	82	115	150,0	74	82	123,6	122,1	210,2	2,54
20	50	100	240,0	84	75	108,4	107,3	148,6	0,34

#### 8.4.1. Bewertung der Ludovic Simulationen

Die Software wird genutzt, um die mittleren Verweilzeiten des zu extrudierenden Gutes im Extruder abzuschätzen. Für die Stabilität thermolabiler Wirkstoffe ist dies ein sehr wichtiger Parameter, da er eine Aussage über die Dauer der thermischen Belastung ermöglicht. Die experimentelle Bestimmung der mittleren Verweilzeit (MRT), zum Beispiel durch den Zusatz eines Farbstoffs mit anschließender Auswertung der Farbintensität über

die Zeit (ExtruVis), ist einfach durchführbar jedoch mit hohem Materialverbrauch verbunden. Lange Laufzeiten des Extruders und Auswaschphasen zwischen den Versuchen sind dafür die Hauptursachen. Durch die Berechnung der MRT besteht die Möglichkeit den Materialverbrauch deutlich zu minimieren. Zur Beurteilung, ob die Simulation die realen Bedingungen des Extruders widerspiegelt, werden der spezifischer mechanischer Energieverbrauch (SMEC), als Maß für den Energieeintrag in das Produkt, und die Temperatur der Schmelze im Düsenkopf, verwendet. Abbildung 8.6 zeigt die Gegenüberstellung der SMEC Daten. Die simulierten Werte zeigen, mit Ausnahme von Lauf 2 und 8, eine

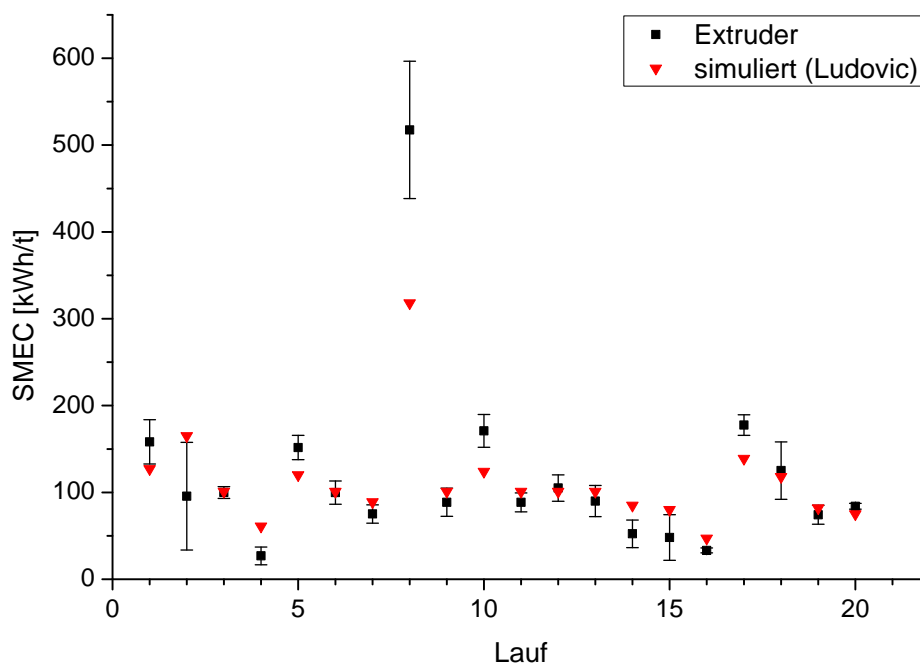


Abbildung 8.6.: Vergleich der gemessenen und simulierten Werte der SMEC. Die Stabwurde aus den gesamten Werten des Herstellungsprozesses berechnet.

hohe Übereinstimmung mit den gemessenen Daten. Häufig liegt die Vorhersage innerhalb der Standardabweichung der experimentellen Messwerte. Für alle Versuche kann die Simulation steigende und fallende Tendenzen der SMEC des Extruders abbilden. Die großen Standardabweichungen der Versuche 2 und 8, sowie die hohe Abweichung der simulierten von den gemessenen Werten, ist in der Drehmomentsmessung des Extruders begründet. Das Drehmoment wird bei dem verwendeten 12 mm ThreeTec Extruder nach Angaben des Herstellers über die Stromaufnahme des Getriebes bestimmt. Durch zwischengeschaltete Übersetzungen kommt es jedoch zu Getriebeverlusten und zusätzlich zu

einem Kopplungsverlust am Bajonettverschluss zur Aufnahme der Extruderschnecken. Der daraus resultierende Messfehler nimmt mit steigender Schneckendrehzahl zu. Versuche 2 und 8 werden mit maximaler Schneckendrehzahl und minimaler Förderrate (unterfüttert) durchgeführt. Bedingt durch den geringen Füllgrad, ist der Einfluss auf das Drehmoment verursacht durch die Scherung der Schmelze (Rotation der Extruderschnecken) sehr gering, sodass der Messfehler durch den Energieverlust bei der Drehmomentsmessung stark ins Gewicht fällt. Vergleicht man Versuche 8 und 10, welche sich nur durch die Förderrate unterscheiden, ist deutlich erkennbar, dass bei einem steigenden Einfluss der Scherung auf das Drehmoment die Werte von Simulation und Extrusion deutlich besser korrelieren. Der gleiche Effekt ist bei einer Reduktion der Schneckendrehzahl (Versuch 2 vs. 16) zu beobachten, da dadurch der Betrag des Messfehlers abnimmt. Die simulierten SMEC Werte der Versuche 2 und 8 spiegeln dadurch im vorliegen Beispiel wahrscheinlicher die tatsächliche Situation im Extruder wieder als die experimentell erhobenen Daten. In Abbildung 8.7 sind die simulierten und mittels faseroptischen Sensor bestimmten Temperaturen der Schmelze in der Extruderdüse dargestellt. Auch hier werden die experimentellen Daten mit guter Genauigkeit durch die berechneten Werte abgebildet. Die simulierten Daten folgen den steigenden und fallenden Trends der gemessenen Werte. Betrachtet man

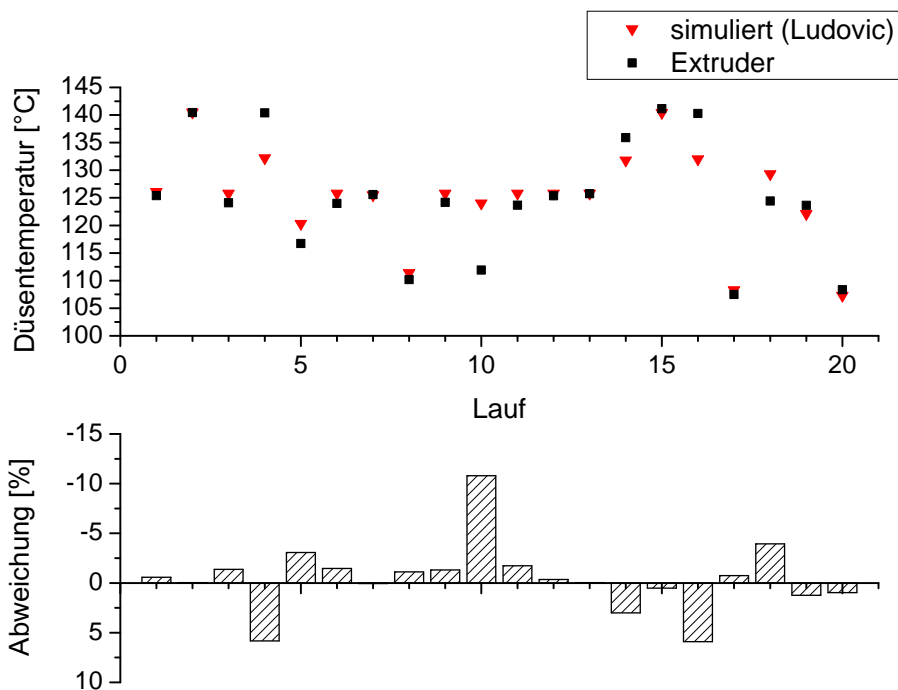


Abbildung 8.7.: Vergleich der gemessenen und simulierten Temperaturen der Schmelze sowie eine Darstellung der relativen Abweichung der Werte voneinander.

die relativen Abweichungen der Ergebnisse wird deutlich, dass die Temperaturen für nahezu alle Versuche mit einem Fehler kleiner 5 % durch die Simulation berechnet werden können. Extrusion Nummer 10 zeigt mit etwa 10 % die höchste Abweichung der Versuchsreihe. Die Charge wurde bei 100 °C mit maximaler Förderrate und maximaler Schneckendrehzahl extrudiert, woraus ein hohes Drehmoment resultiert. Eine hohe Schneckendrehzahl bei niedriger Temperatur führt in der Ludovic Berechnung zu einem Anstieg der Düsentemperatur, da vermehrt Wärmenergie frei wird verursacht durch die starke Scherung der viskosen Schmelze. Im vorliegenden Fall hat Ludovic den Einfluss der Scherung deutlich überschätzt, sodass die Temperatur der Schmelze zu hoch berechnet wird.

Es kann gezeigt werden, dass die simulierten Werte der SMEC und der Produkttemperatur den realen Bedingungen im Extruder mit guter Genauigkeit entsprechen. Für Versuche in denen die Werte nicht exakt übereinstimmen, werden zumindest die Tendenzen der Messwerte abgebildet. Die Übereinstimmung der experimentellen und simulierten Daten verdeutlicht, dass die Eingabeparameter, auf denen die Simulation beruht, korrekt ausgewählt wurden. Demzufolge können die Werte für die MRT ebenfalls als valide angesehen und entsprechend für die Erstellung des statistischen Modells verwendet werden.

#### **8.4.2. Ergebnisse des CCD für die Extrusion von GBP**

Die Vorgehensweise zur Auswertung der experimentellen Daten und der Erstellung der statistischen Modelle erfolgt analog zu den Studien mit Levodopa und ist in Kapitel 9.3.10 beschrieben. Der Zusammenhang zwischen den variierten Faktoren und den resultierenden Effekten auf die betrachteten Messgrößen wird im folgenden genauer beleuchtet.

##### **SMEC**

In Abbildung 8.8 sind zwei Konturdiagramme dargestellt, die den Effekt der untersuchten Prozessparameter Schneckendrehzahl, Gehäusetemperatur und Durchsatz auf den spezifischen mechanischen Energieverbrauch darstellen. Die linke Grafik gibt die Zusammenhänge bei einem Durchsatz von 60 g/h, die rechte Grafik bei 240 g/h wieder. Der SMEC, als Maß für den Energiebetrag der über Scherung durch die Rotation der Schnecken ins Material eingetragen wird, ist stark vom Drehmoment des Extruders abhängig (Gleichung 9.7, Kapitel 9.3.10.2). Durch die Erhöhung der Gehäusetemperatur sinkt die Viskosität der Schmelze, sodass weniger Energie notwendig ist um die Extruderschnecken anzutreiben. Dies führt zu einem kleineren Drehmoment und dementsprechend zu einem geringeren SMEC. Im Gegensatz dazu ist bei einer Erhöhung der Schneckendrehzahl ein deutlicher Anstieg des SMEC zu beobachten. Durch die höhere Schneckendrehzahl wird mehr Energie in das

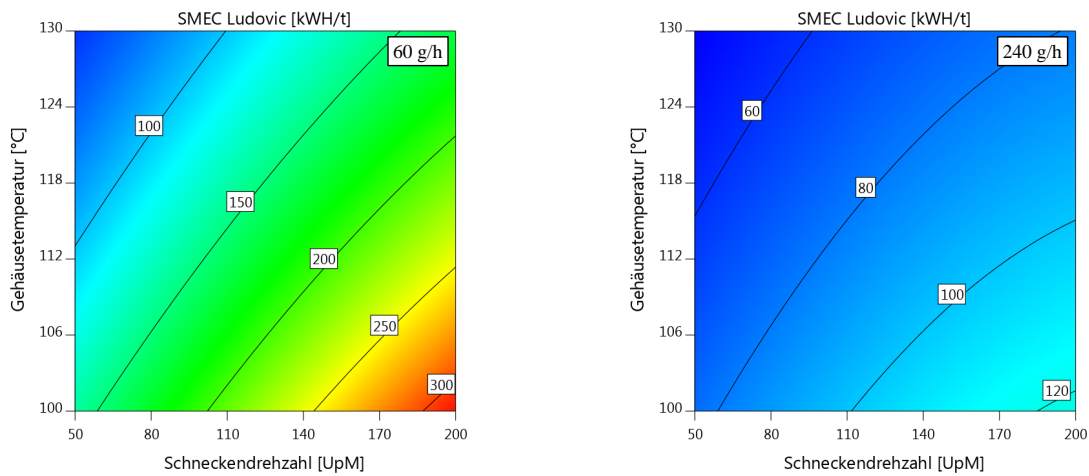


Abbildung 8.8.: Einfluss der untersuchten variablen Parameter auf die SMEC bei unterschiedlichem Durchsatz (links: 60 g/h; rechts: 240 g/h).

Material eingetragen, sodass ein höheres Drehmoment zum Antrieb der Schnecke notwendig ist. Entsprechend sind höhere Werte für den SMEC zu beobachten [Kohlgrüber and Bierdel, 2008]. Vergleich man die SMEC-Werte des linken und rechten Kontourdiagramms wird deutlich, dass der Durchsatz den entscheidenden Effekt auf die Höhe des Energieeintrags besitzt. Der Energieeintrag kann durch Steigerung der Fördermenge auf 240 g/h, zum Beispiel bei einer Temperatur von 100 °C und einer Drehzahl von 170 UpM, mehr als halbiert werden. Die starke Abnahme des spezifischen Energieeintrags (SMEC) durch eine Erhöhung der Fördermenge ist darin begründet, dass bei gleicher Rotationsgeschwindigkeit der Schnecken der identische Energiebetrag auf eine größere Materialmenge verteilt wird und dadurch die Energiemenge pro Gramm des Materials sinkt [Maniruzzaman, 2015]. Jeder der drei untersuchten Prozessparameter hat einen Einfluss auf den Energieeintrag der in das Material durch die Extruderschnecken eingebracht wird, wobei die stärksten Effekte bei Änderung der Förderrate beobachtet werden. Der höchste SMEC-Wert (318 kWh/t) wird bei hoher Drehzahl, niedriger Temperatur und geringer Förderrate ermittelt. Bei niedriger Drehzahl, hoher Temperatur und hoher Förderrate wird hingegen der kleinste SMEC-Wert gemessen. Im Hinblick auf die Stabilität von Gabapentin, unter Einfluss von mechanische Energie, liegt das Optimum bei niedrigen SMEC-Werten, da dort der mechanische Energieeintrag am geringsten ist. Dies bedeutet jedoch gleichzeitig, dass der Wirkstoff einer hohen Temperatur ausgesetzt ist, sodass eine temperaturabhängige Zersetzung stattfinden kann. Somit muss evaluiert werden, welcher der beiden Faktoren (Temperatur oder Scherung) den stärkeren Effekt auf den Abbau des Wirkstoffs besitzt.



## MRT

Die Vorversuche mittels DDK lassen eine deutliche Abhängigkeit zwischen dem GBP Abbau und der Dauer der thermischen Belastung erkennen. Die mittlere Verweilzeit (MRT), als Maß für die durchschnittliche Zeit die das Material vom Eintritt bis zum Austritt aus dem Extruder benötigt, ist somit eine wichtige Kenngröße. In Abbildung 8.9 ist die Abhängigkeit der Verweildauer vom Durchsatz und der Schneckendrehzahl bei 100 °C und 130 °C dargestellt. Wie zu erwarten hat eine Änderung der Temperatur keine Auswirkungen

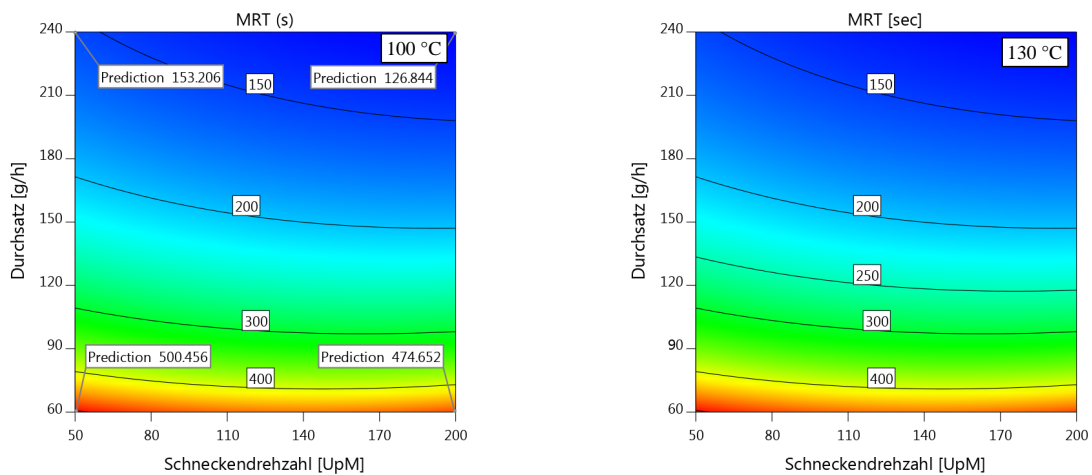


Abbildung 8.9.: Einfluss der untersuchten variablen Parameter auf die MRT bei unterschiedlichen Temperaturen (links: 100 °C; rechts: 130 °C).

auf die Verweildauer des Materials im Extruder. Somit muss diese als Einflussfaktor auf die MRT nicht berücksichtigt werden. Betrachtet man die Verweilzeiten der vier Eckpunkte, fällt auf, dass mit Änderung der Schneckendrehzahl von 50 auf 200 UpM die MRT in beiden Fällen um den gleichen Betrag (ca. 30 s) reduziert wird. Bei einem Durchsatz größer 150 g/h führt eine Erhöhung der Schneckendrehzahl über den gesamten Versuchsraum zu einer Verkürzung der MRT, erkennbar durch die stetig nach rechts abfallenden Konturlinien. Unterhalb von 150 g/h flachen die Konturlinien mit steigender Schneckendrehzahl ab und steigen teilweise leicht an (hohe Drehzahl + niedrigen Durchsatz). Die Auswirkungen der Schneckendrehzahl auf die MRT sind somit abhängig vom Durchsatz. Durch die Änderung der Schneckendrehzahl bei 240 g/h wird eine Reduktion der Verweilzeit um insgesamt 17 % erreicht. Im Gegensatz dazu beträgt diese bei 60 g/h nur noch etwa 5 %. Der ausgeprägteste Unterschied in den Verweilzeiten kann durch die Variation des Durchsatzes erreicht werden. Die beiden Größen hängen dabei umgekehrt proportionale voneinander

ab. [Repka et al., 2013]. Eine Verkürzung der Verweilzeit von insgesamt 350 Sekunden wird durch eine Erhöhung des Durchsatzes von 60 auf 240 g/h erreicht. Die kürzeste MRT mit 126 Sekunden wird bei maximaler Drehzahl und maximalem Durchsatz erzielt. Da die Temperatur keinen Effekt auf die Verweilzeit zeigt, kann durch die Anpassung von Durchsatz und Drehzahl die MRT unabhängig vom Temperaturprofil des Extruders beeinflusst werden.

Die identifizierten Verbindungen zwischen den Messgrößen SMEC und MRT und den drei variierten Parameter Temperatur, Drehzahl und Durchsatz stimmen mit den in der Literatur bekannten Zusammenhängen überein. Dies bestätigt zum einen, dass die durchgeführten Simulationen die realen Bedingungen im Extruder wiedergeben und zum anderen, dass die ausgewählten statistischen Modelle die experimentellen Daten sinnvoll beschreiben.

### **Stabilität von Gabapentin**

Durch die bisherigen Auswertungen wird deutlich, dass die Variation einer Prozesseinstellung direkte Auswirkungen auf mehrere Prozessgrößen haben kann. Im Hinblick auf die Stabilität des Wirkstoffs ist dies zu beachten, da zum Beispiel die Verminderung der Gehäusetemperatur, entgegen der Erwartung, zu einer vermehrten Zersetzung eines temperaturempfindlichen Wirkstoffes führen kann. Zu Beginn führt die Temperatursenkung zu einer Erhöhung der Schmelzviskosität. Vor allem in den Knetelementen wird dadurch mehr Reibungsenergie durch Scherung in das Material eingetragen, sodass hohe lokale Temperaturen entstehen, wodurch die Viskosität der Schmelze wieder absinkt [K. Kolter et al., 2012]. Im folgenden wird das Ausmaß der einzelnen Prozessfaktoren auf den Abbau des Wirkstoffs, sowie die Wechselwirkungen der Faktoren untereinander näher betrachtet. In Abbildung 8.10 ist der Zusammenhang zwischen Durchsatz, Gehäusetemperatur und GBP-L Menge in einem Response Surface Modell dargestellt. Die vorliegenden Ergebnisse der Extrusionsversuche bestätigen, die bereits in den DDK Versuchen gezeigte Abhängigkeit der Wirkstoffstabilität von der Temperatur. Bei gleichbleibendem Durchsatz ist ein deutlicher Anstieg der Lactammenge mit Zunahme der Gehäusetemperatur im Diagramm erkennbar. Die Temperaturschwelle, bei der die Lactambildung einsetzt, ist in der Extrusion jedoch etwa 50 °C niedriger im Vergleich zu den mittels DDK bestimmten Ergebnissen. Diese Beobachtung zeigt, dass der Eintrag von Energie durch Scherung (SMEC) während der Extrusion maßgeblich an der Zersetzung des Wirkstoffs beteiligt ist. Das Ausmaß der temperaturinduzierten Lactambildung ist eng mit dem Durchsatz verknüpft. Führt eine Temperaturerhöhung um 30 °C bei einer Förderrate von 60 g/h noch zu einer Zersetzung

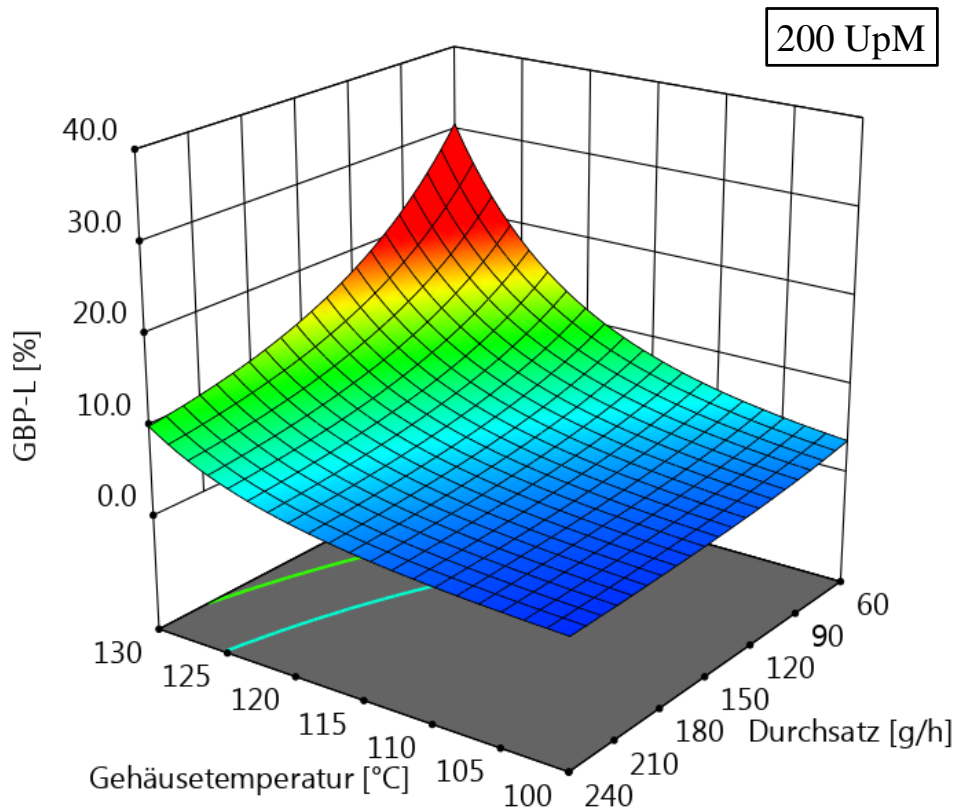


Abbildung 8.10.: Response Surface Diagramm der Effekte von Durchsatz und Gehäusetemperatur auf die Bildung von GBP-L bei einer Schneckendrehzahl von 200 UpM.

von 32 % des Wirkstoffs werden bei 240 g/h nur noch 9,4 % zum Lactam umgewandelt. Dies ist im Diagramm anhand des abfallenden Verlaufs der Ergebnisfläche von niedrigen zu hohen Förderraten erkennbar. Die merklichen Stabilitätsunterschiede des Wirkstoffs lassen sich unter Einbeziehung der mittleren Verweildauer des Materials im Extruder, welche mit steigendem Durchsatz abnimmt (Abbildung 8.9) erklären. Das Material benötigt bei der niedrigsten Förderrate etwa 8 Minuten für das Passieren der Verfahrensstrecke. Demgegenüber sind bei maximaler Förderrate nur 2,1 Minuten dafür notwendig. Der Wirkstoff ist bei niedrigem Durchsatz demzufolge viel länger den Temperaturen im Extruder ausgesetzt, woraus eine vermehrte Zersetzung des Wirkstoffs resultiert. Der Abbau des Wirkstoffs in

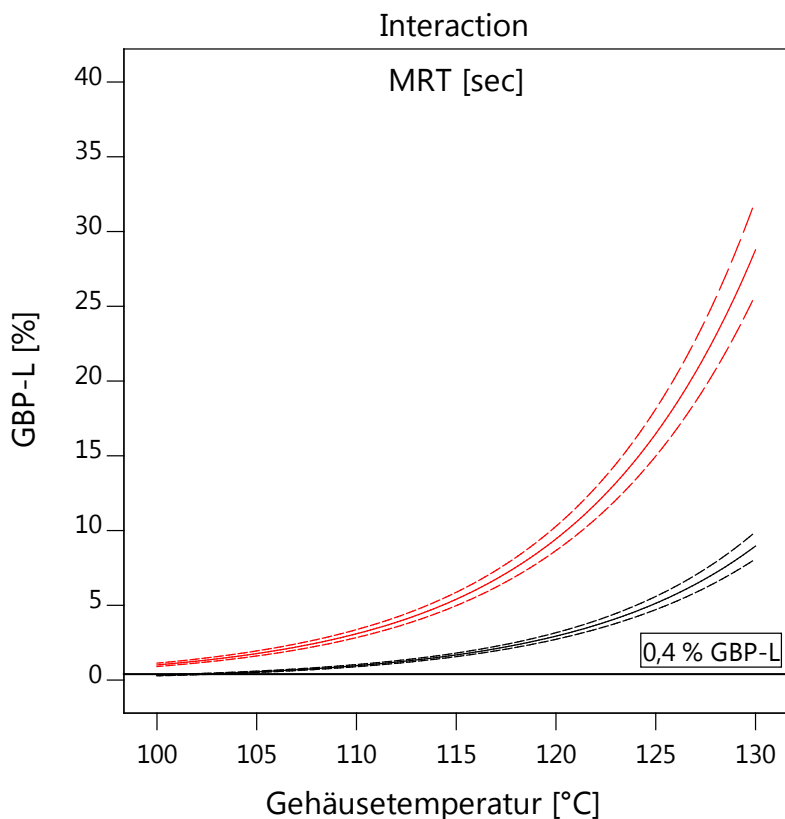


Abbildung 8.11.: Zusammenhang zwischen MRT, Temperatur und GBP-L Menge bei einer Schneckendrehzahl von 50 UpM. Rot = 505 s MRT, schwarz = 150 s MRT (Mittelwert und 95 % Kofindenzintervall)

Abhängigkeit von der Zeit wurde bereits in den DDK Versuchen beobachtet (Abbildung 8.4) und kann nun auch für die Extrusion festgestellt werden. In Abbildung 8.11 ist der Zusammenhang zwischen MRT, Temperatur und GBP-L Menge dargestellt. Bei einer MRT von 505 Sekunden (rote Linien) steigt die detektierte Lactammenge mit Erhöhung der Temperatur exponentiell an. Eine weitere Temperatursteigerung führt vermutlich zu einer vollständigen Umsetzung des Gabapentin. Bei kürzeren Verweilzeiten (schwarze Linien, 150 s) verläuft die Kurve wesentlich flacher, sodass bei 130 °C im Vergleich zur roten Kurve etwa 70 % weniger Lactam gebildet wird. Mit sinkender Verfahrenstemperatur nähern sich die Graphen immer weiter an, sodass bei 100 °C nur noch geringe Unterschiede in der Lactambildung erkennbar sind. Für die Stabilität von Gabapentin ist schlussfolgernd sowohl die Höhe der Temperatur, vor allem aber die Dauer der Belastung, von essentieller Bedeutung. Vor allem bei hohen Temperaturen kann durch die Steigerung der Fördermenge die Lactambildung stark gesenkt werden. Auf Basis der Ergebnisse ist die Wahl einer mög-

lichst niedrigen Temperatur in Kombination mit einem hohen Durchsatz empfehlenswert, um eine Umwandlung des Wirkstoffs zu vermeiden. Der limitierende Faktor hierbei ist das Drehmoment des Extruders, da zum einen eine Senkung der Temperatur die Viskosität der Schmelze erhöht und zum anderen durch Steigerung der Förderrate mehr Material im Extruder vorhanden ist, sodass mehr Energie zum Antreiben der Schnecken erforderlich ist. Die Auswahl des einen Parameters muss daher immer in Abhängigkeit des zweiten betrachtet werden.

Neben dem thermischen Energieeintrag besitzt der mechanische Eintrag (SMEC) einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilität von GBP, was in den bisherigen Betrachtungen noch nicht berücksichtigt wurde. In Abbildung 8.12 ist der Effekt der Kombination von Schneckendrehzahl und Durchsatz auf die Bildung von GBP-L exemplarisch bei 110 °C gezeigt. Bei konstantem Durchsatz steigt die GBP-L Menge mit höherer Schneckendreh-

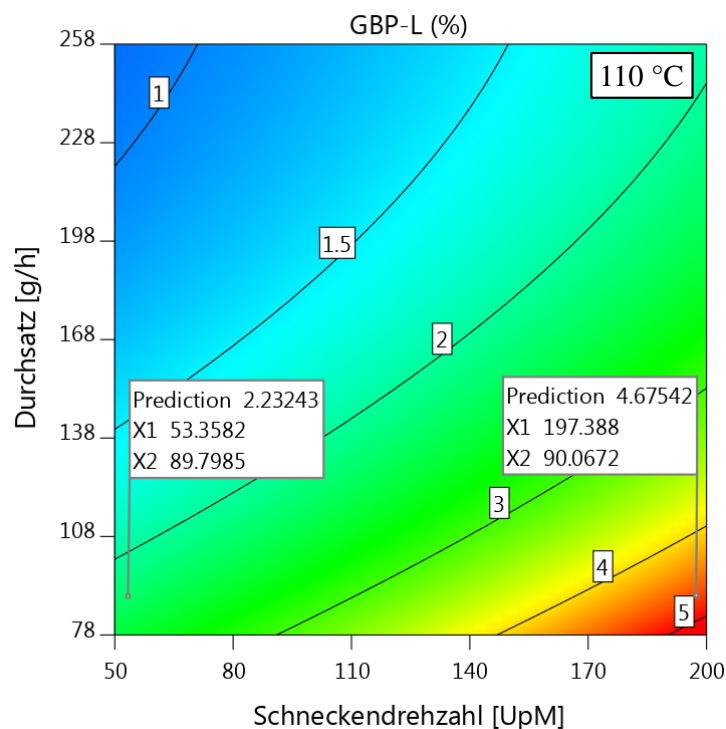


Abbildung 8.12.: Einfluss der Kombination von Schneckendrehzahl und Durchsatz auf die Bildung von GBP-L bei 110 °C (X1: Schneckendrehzahl; X2: Durchsatz).

zahl an. Im dargestellten Beispiel führt die Änderung der Drehzahl von 50 auf 200 UpM (Steigerung des SMEC) bei einem Durchsatz von 90 g/h zu einer Erhöhung der GBP-L Menge von 2,1 % auf 4,6 %. Die diagonal verlaufenden Kontourlinien des Diagramms wei-

sen darauf hin, dass diese Tendenz auf den gesamten dargestellten Versuchsraum zutrifft. Der höhere Energieeintrag, durch die schnellere Rotation der Schnecken, hat demnach einen negativen Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs während der Extrusion. Die in der Literatur beschriebene Umwandlung von GBP induziert durch kinetische Energie (Vermahlung) findet demnach auch im Extruder, hier ausgelöst durch die Scherkräfte der rotierenden Schnecken, statt [Zong et al., 2012]. Eine Erhöhung der Fördermenge führt bei gleichbleibender Schneckendrehzahl zu einer Verringerung des SMEC (siehe Gleichung 9.7), sodass eine geringere Menge GBP-L gebildet wird. Das Stabilitätsoptimum von GBP, in Bezug auf Abbau durch Scherung, liegt daher bei einem niedrigen SMEC, demzufolge bei maximalem Durchsatz und minimaler Schneckendrehzahl (Abbildung 8.12 linke obere Ecke). Ein Zunahme der Fördermenge hat folglich, sowohl in Kombination mit der Temperatur als auch mit dem SMEC, einen positiven Effekt auf die Stabilität des Wirkstoffs. Vergleicht man die Höhe des Abbaus bezogen auf die einzelnen Prozessfaktoren wird deutlich, dass die Stabilität des Wirkstoffs stark von der Temperatur und dem Durchsatz abhängig ist, wohingegen der mechanische Energieeintrag (SMEC) eine untergeordnete Rolle spielt. Um der Arzneibuchanforderung mit einem maximalen Lactamgehalt von 0,4% zu entsprechen, ist eine optimale Kombination aus niedriger Temperatur, kurzer Verweilzeit und geringem mechanischen Energieeintrag notwendig. Im Versuchsplan wird dies bei 50 UpM, 100 °C und 240 g/h mit einer Lactammenge von 0,34% erreicht. Eine lactamfreie Extrusion ist innerhalb des untersuchten Versuchsraums nicht möglich. Kittikunakorn et al. [2019b] haben den Einfluss der Schneckenkonfiguration auf den Abbau von GBP untersucht und herausgefunden, dass bei der Verwendung eines 60° Knetelements im Vergleich zu einem 30° Knetelement die Lactammenge sowie die Umwandlung von Form II zu IV beim 60° Element signifikant erhöht ist. Die in dieser Arbeit verwendete Schneckenkonfiguration mit insgesamt vier Knetelementen kann als Worst-Case-Szenario im Hinblick auf die Stabilität von Gabapentin angesehen werden. Der Austausch der Knetzonen gegen Mix- oder Fördererelemente würde zu einer Senkung der Scherkräfte und somit zu niedrigeren lokalen Temperaturen und einem geringeren mechanischem Energieeintrag führen [Rauwendaal, 2014]. Basierend auf den Ergebnissen des Versuchsplans ist schlussfolgernd eine Verringerung der Lactammenge möglich, sodass Werte unterhalb von 0,34% erreicht werden können. Die Variation der Extruderschnecke wird in der vorliegenden Arbeit nicht weiterführend untersucht.

Neben der Vermeidung einer Zersetzung des Wirkstoffs ist ein weiteres Ziel des QbD Konzeptes die polymorphe Änderung zu verhindern. Um dies zu überprüfen werden die Extrudate des Versuchsplans auf ihre Modifikation mittels Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD)

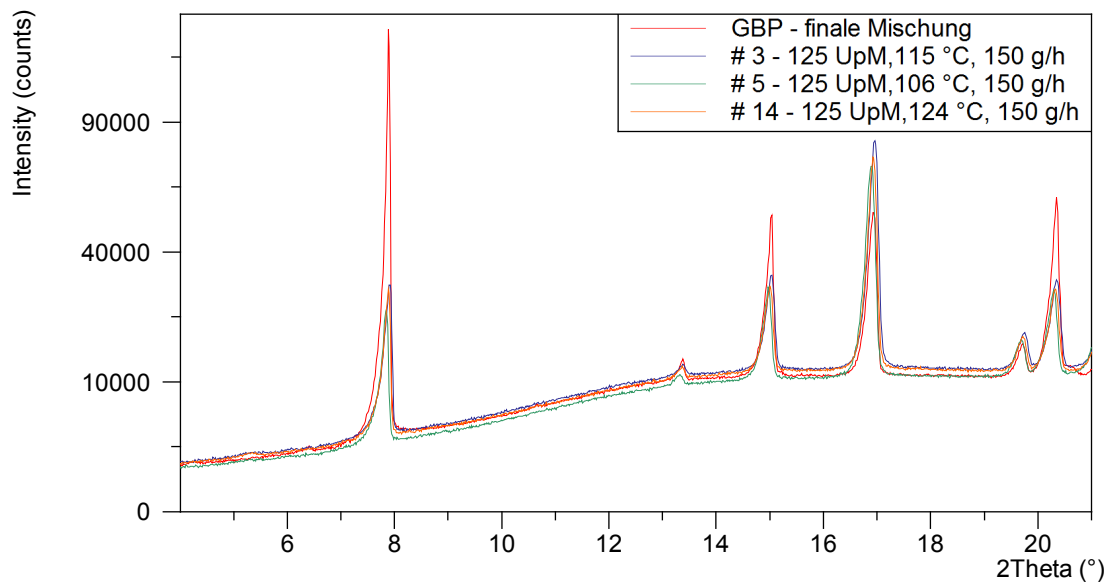


Abbildung 8.13.: Überprüfung der polymorphen Modifikation der Extrudate 3, 5 und 14.

untersucht. Im Folgenden wird eine Auswahl der Diffraktogramme diskutiert. Zur besseren Beurteilung möglicher Umwandlungen sind die Abbildungen auf einen Winkelbereich von  $4^\circ$  bis  $21^\circ$   $2\theta$  beschränkt, da dort die charakteristischen Peaks der einzelnen Polymorphe lokalisiert sind. Abbildung 8.13 zeigt die Diffraktogramme der Chargen 3, 5 und 14, welche sich lediglich in der Extrusionstemperatur unterscheiden. Die Herstellung der Charge 5 erfolgt bei  $106^\circ\text{C}$ , Nr. 3 bei  $115^\circ\text{C}$  und Nr. 14 bei  $124^\circ\text{C}$ . Trotz der unterschiedlichen Prozesstemperaturen ist kein Unterschied in der Modifikation zwischen den Extrudaten und der Pulvermischung vor der Extrusion festzustellen, somit hat keine polymorphe Umwandlung während der Extrusion stattgefunden. Im Gegensatz dazu sind in Abbildung 8.14 bei Temperaturen von  $130^\circ\text{C}$  Veränderungen im Diffraktogramm bei  $2\theta$ -Werten von  $8,2^\circ$  und  $18,8^\circ$  der Charge 4 erkennbar (blaue Linie). Die hohe Temperatur in Kombination mit einer geringen Förderrate (lange Verweilzeit) haben somit zu Veränderungen in der Kristallstruktur geführt. Der charakteristische Peak der Form II bei  $7,9^\circ$  ist immer noch vorhanden, sodass vom einem Mischspektrum auszugehen ist. Durch den Anstieg der Fördermenge auf  $240\text{ g/h}$  (Charge 16, grüne Linie) und der dadurch verkürzten Verweilzeit, wird die polymorphe Umwandlung vollständig verhindert. Der Einfluss des SMEC auf die polymorphe Umwandlung wird beim Vergleich der Abbildungen 8.14 und 8.15 deutlich. Die gezeigten Chargen der beiden Abbildungen unterscheiden sich lediglich in der verwendeten Drehzahl der Extruderschnecken während der Herstellung und somit durch den erfahrenen mechanischen Energieeintrag. In beiden Fällen führt die

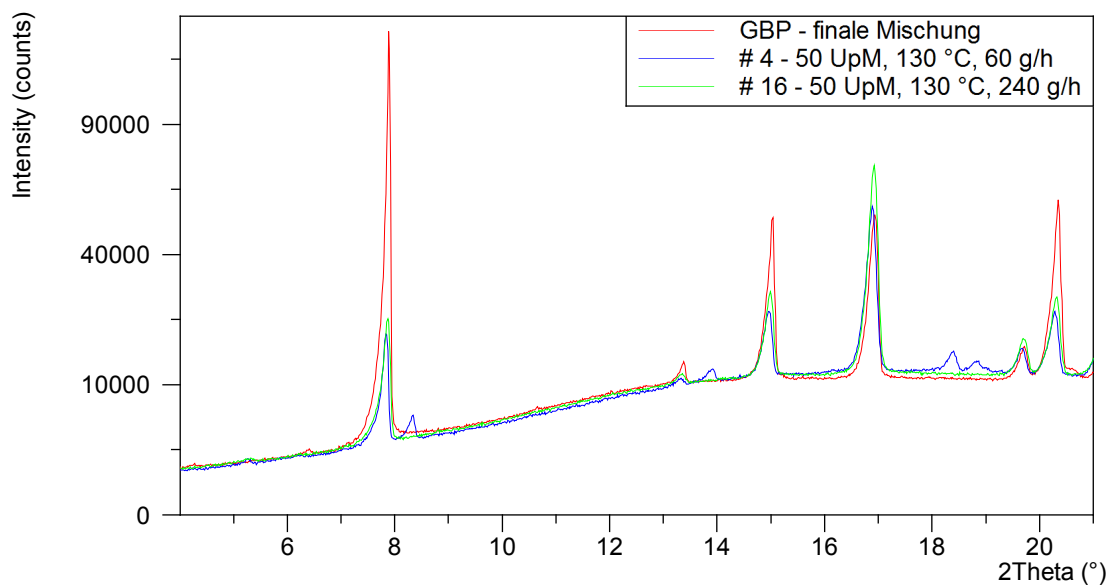


Abbildung 8.14.: XRPD Graphen der Chargen 4 und 16 hergestellt bei 130 °C mit 50 UpM und variierendem Durchsatz.

Erhöhung der Drehzahl auf 200 UpM zu einer Änderung des Diffraktogramms. Hierbei sind vor allem die entstandenen Peaks bei  $6,2^\circ$ ,  $16,2^\circ$  und der Bereich von  $18^\circ$  bis  $19,5^\circ$  zu nennen, da diese sich stark vom Spektrum der Pulvermischung unterscheiden. Die Lage der Peaks deutet auf die Entstehung von Form III als auch Form IV hin (vgl. Abb. 8.2), eine exakte Identifizierung allein auf Basis des vorliegenden Diffraktogramms jedoch ist nicht möglich. Es handelt sich wieder um ein Mischspektrum, da auch der für Form II spezifischen Peaks bei  $7,9^\circ$  vorhanden ist.

Die neu entstandenen Peaks der Extrudate, hergestellt mit einer Förderrate von 60 g/h (blaue Linie), besitzen im Vergleich zu den Extrudaten bei 240 g/h (grüne Linie) höhere Intensitäten (Abbildung 8.15). Dies kann, wie bereits für die 50 UpM Chargen beschrieben, auf die unterschiedlichen Verweilzeiten und SMEC-Werte zurückgeführt werden. Im Gegensatz zu den 50 UpM Chargen kann die Steigerung der Förderrate die polymorphe Umwandlung zwar reduzieren jedoch nicht vollständig verhindern. Bei allen untersuchten Proben des Versuchsplans weisen nur die dargestellten Chargen bei  $130^\circ\text{C}$  eine polymorphe Änderung der Kristallstruktur auf. Alle anderen Diffraktogramme zeigen keine auffälligen Veränderungen (Daten nicht gezeigt).

Der bereits für die Zersetzung festgestellte Zusammenhang zwischen den Prozessparametern und der Stabilität des Wirkstoffs kann basierend auf den XRPD Analysen der Extrudate auch im Hinblick auf den polymorphen Zustand bestätigt werden. Hohe Temperaturen



und Drehzahlen begünstigen die polymorphe Umwandlung des Wirkstoffs. Durch die Verkürzung der MRT und Senkung des SMEC mithilfe der Förderrate, kann den beiden destabilisierenden Parametern entgegengewirkt werden. Eine polymorphe Änderung des Wirkstoffs setzt im Gegensatz zum Abbau, erst bei erheblich höheren Temperaturen und vor allem in Kombination mit intensivem mechanischen Energieeintrag ein. Über den Anteil der Umwandlung kann hier keine Aussage getroffen werden, da die XRPD Messungen ausschließlich qualitativ durchgeführt werden.

Die systematische Herangehensweise des QbD Konzeptes wird verwendet, um das Zusammenspiel der Prozessparameter Temperatur, Drehzahl und Durchsatz im Hinblick auf die Stabilität von Gabapentin zu verstehen und dadurch innerhalb des Versuchsraums die optimalen Bedingungen für die Herstellung auswählen zu können. Im vorliegenden Fall

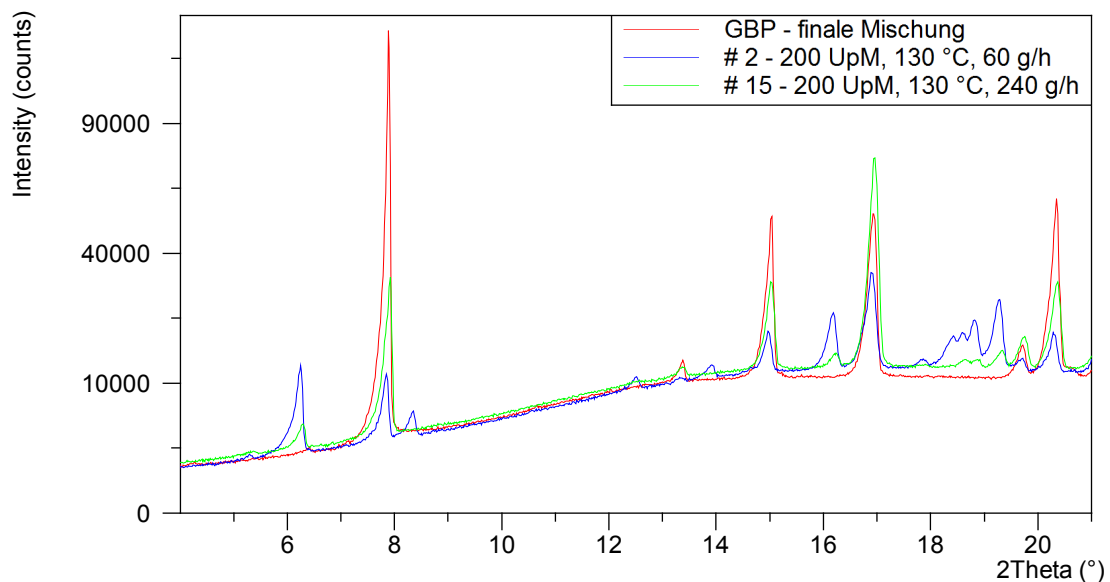


Abbildung 8.15.: XRPD Graphen der Chargen 2 und 15 stellt bei 130°C mit 200 UpM und variierendem Durchsatz.

kann unter Verwendung von 100 °C, 50 UpM und 240 g/h ein Extrudat hergestellt werden, welches keine polymorphen Änderungen aufweist und den Grenzen des Arzneibuchs in Bezug auf die maximal erlaubte Lactammenge entspricht. Der statistische Versuchsplan in Kombination mit der materialsparenden 2 mm Rundlochdüse ermöglicht die Herstellung der gesamte Versuchsreihe mit weniger als 500 g Wirkstoff. Basierend auf den Erkenntnissen des Versuchsplans erfolgt der mittels Ludovic unterstützte Prozesstransfer von der Rundlochdüse auf die zur Herstellung der Hohlzylinder benötigte Schlauchdüse.

### 8.4.3. Simulationsgestützter Prozesstransfer für Gabapentin

Verursacht durch den grundlegend verschiedenen geometrischen Aufbau der Schlauch- und Rundlochdüse kann unter anderem das Temperaturprofil und die Verweilzeit innerhalb des Extruders große Unterschiede aufweisen [Michaeli and Dombrowski, 2003]. Die bereits durchgeführten Untersuchungen zeigen eine starke Abhängigkeit der Wirkstoffstabilität von den gewählten Prozessparametern. Dementsprechend ist es wichtig, die Änderungen der Prozessparameter während des Transfers zu überprüfen und gegebenenfalls Anpassungen vorzunehmen. Zur Minimierung der Versuchsanzahl und des Materialverbrauchs für den Transfer, werden die Auswirkungen des Düsenwechsels mithilfe der Ludovic Software evaluiert. Dafür wird die Schlauchdüse innerhalb der Software erstellt und die Extrusion, auf Basis der innerhalb des statistischen Versuchsplans identifizierten optimalen Bedingungen (100 °C, 50 UpM und 240 g/h), simuliert. Für die Berechnungen wird eine 7/5 AD/ID Kombination der Schlauchdüse gewählt. Durch die Verwendung der Schlauchdüse verlängert sich die MRT um 17 % von 148,3s auf 173,6s. Die Berechnungen bestätigen die Annahme, dass die Düsengeometrie einen starken Einfluss auf die Verweildauer des Materials im Extruder hat. Der im Vergleich zur Rundlochdüse längere Weg durch den Schlauchdüsenkopf, bedingt durch die rechtwinklige Umlenkung des Materials von der horizontalen in die vertikale Richtung, ist eine mögliche Ursache für die gestiegene Verweilzeit. Der SMEC ändert sich nur geringfügig beim Wechsel auf die Schlauchdüse. Ein leichter Anstieg von 74 kWh/t auf 82 kWh/t wird dabei von der Software berechnet. Die Temperaturprofile der beiden simulierten Extrusionen, aufgetragen gegen die Verweilzeit, sind in Abbildung 8.16 dargestellt. Die Verläufe der beiden Profile unterscheiden sich im Bereich von 0 s bis 145 s kaum voneinander. Bei 148 s findet der Austritt der Schmelze aus der Rundlochdüse statt (rote Linie), sodass ab diesem Zeitpunkt die Abkühlung des Extrudates einsetzt. Im Gegensatz dazu befindet sich das Material bei der Schlauchdüse (blaue Linie) immer noch innerhalb des Düsenkopfes. Bis zum Verlassen der Düse bei 173 s ist ein Temperaturanstieg der Schmelze um fast 10 °C zu beobachten. Durch Reibung und Scherung entstehende Wärmeenergie wird demnach von der Schmelze beim Weg durch den Düsenkanal aufgenommen.

Die Temperaturprofile der beiden Prozesse unterscheiden sich allein im Bereich des Düsenkopfes und weisen über die restliche Verfahrensstrecke fast identische Verweilzeiten und Temperaturen auf. Die Steigerung der MRT durch die Verwendung der Schlauchdüse ist schlussfolgernd ausschließlich auf den verlängerten Weg innerhalb der Düse zurückzuführen. Unter Einbeziehung der Erkenntnisse aus dem Versuchsplan für Gabapentin, ist bei einer Verlängerung der Verweilzeit in Kombination mit der Erhöhung der Temperatur damit

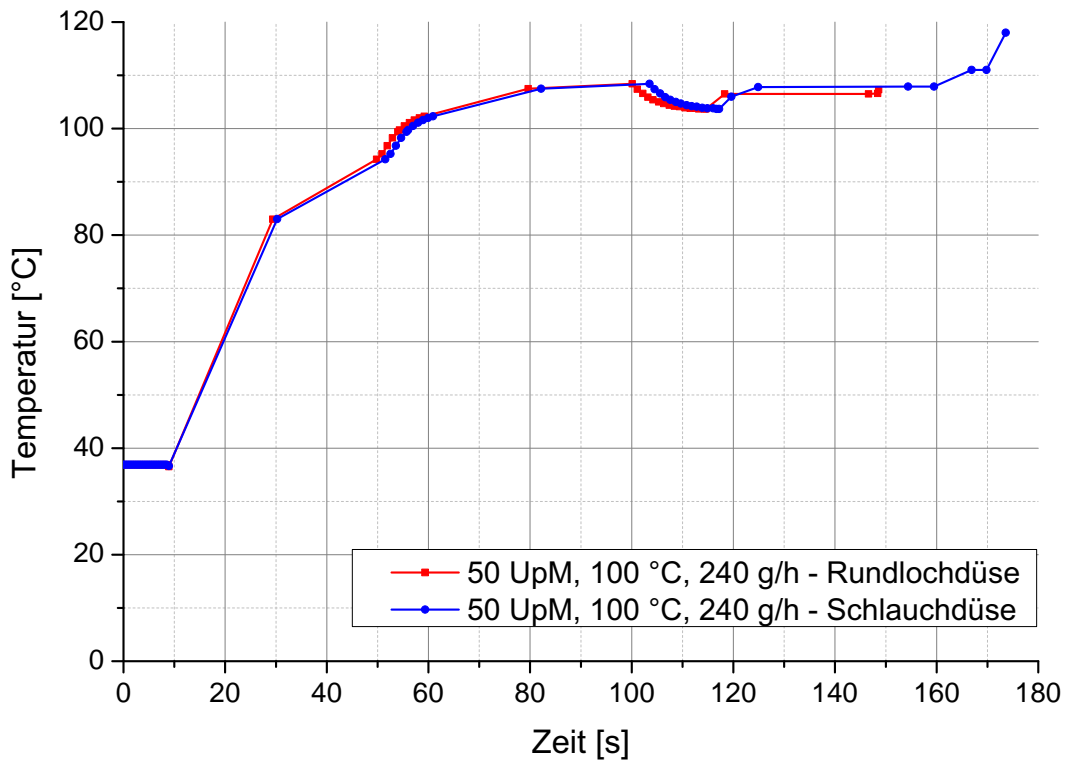


Abbildung 8.16.: Temperaturprofile der simulierten Extrusionen mit Rundlochdüse (rot) und Schlauchdüse (blau) bei 50 UpM, 100 °C und 240 g/h.

zu rechnen, dass vermehrt das Lactam während der Extrusion gebildet wird. Daraus ergibt sich, dass ein erfolgreicher Transfer auf die Schlauchdüse nicht ohne Anpassung der Prozessparameter möglich ist. Die Versuche zur Stabilität von GBP haben gezeigt, dass die Erhöhung der Förderrate ein effektives Instrument zur Reduzierung der Lactambildung darstellt. Dies wird zum einen, durch die Verkürzung der MRT und somit Senkung der Temperaturbelastung (Abb. 8.11), zum anderen durch die Verringerung des mechanischen Energieeintrags (Abb. 8.12) erreicht. Eine Senkung der Temperatur wäre ebenfalls denkbar, ist jedoch aufgrund eines zu hohen Drehmoments während der Extrusion der verwendeten Mischungszusammensetzung nicht realisierbar. Ein höherer Weichmacheranteil in der Mischung kann eine weitere Temperatursenkung ermöglichen, wird jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht.

Es werden Simulationen in Ludovic durchgeführt, bei denen die Förderrate in 10 g/h Schritten erhöht wird, bis die Verweilzeit der Schlauchdüse mit der der Rundlochdüse konvergiert. Zur Überprüfung der Simulation und Beurteilung des Düsentransfers werden zwei Extrudate, eins mit den Einstellungen vor der Anpassung und das andere nach

der Optimierung der Förderrate, hergestellt und der Gehalt von GBP-L bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.2 zusammengefasst. Beim Transfer von der Rundlochdüse auf die Schlauchdüse ohne vorherige Anpassung der Parameter wird ein Anstieg der Lactammenge festgestellt. Mit 0,71 % entspricht das Extrudat der Schlauchdüse nicht mehr

Tabelle 8.2.: Zusammenfassung der Ergebnisse des Transfers von der Rundlochdüse auf die Schlauchdüse

Parameter	Rundlochdüse (Ø2mm)	Schlauchdüse (7/5)	Schlauchdüse (7/5) optimiert
Schneckendrehzahl [UpM]	50	50	50
Gehäusetemperatur [°C]	100	100	100
Durchsatz [g/h]	240	240	300
SMEC [kWh/t] (simuliert)	74	82	79
MRT [s] (simuliert)	148,6	173,6	147,5
GBP-L [%]	0,34	0,71	0,38

den Anforderungen des Arzneibuchs. Anhand der Software wurde bereits im Vorfeld eine Verlängerung der Verweilzeit sowie ein Anstieg der Temperatur innerhalb der Schlauchdüse simuliert. Berücksichtigt man den stark temperaturabhängigen Abbau von Gabapentin, ist eine vermehrte Bildung des Lactams somit zu erwarten. Dies bestätigt erneut, dass die mittels Ludovic simulierten Kennzahlen dafür geeignet sind die realen Bedienungen im Extruder wiederzugeben. Schlussfolgernd kann der Transfer auf die Schlauchdüse, wie bereits vermutet, nicht ohne Anpassung der Herstellungsbedingungen erfolgen. Um die Verweilzeit der Schlauchdüse auf das Niveau der Rundlochdüse anzugleichen, muss der Durchsatz auf 300 g/h erhöht werden. Betrachtet man die SMEC-Werte der drei Chargen, so kann durch die Anpassung der Fördermenge der Energieeintrag von 82 kWh/t auf 79 kWh/t gesenkt werden, entspricht jedoch nicht ganz dem Wert der Rundlochdüse. Das mit den optimierten Prozessbedingungen hergestellte Extrudat enthält 0,38 % GBP-L und entspricht somit wieder den Grenzen des Arzneibuchs. In Abbildung 8.17 sind die Temperaturprofile der drei Chargen gegenübergestellt. Die rote und blaue Kurve sind bereits aus Abbildung 8.16 bekannt. Der Temperaturverlauf der optimierten Schlauchdüse (schwarz) weist eine deutliche Verschiebung nach rechts, hin zu früheren Zeiten, auf. Die Erhöhung der Förderrate führt zu einer schnelleren Passage des Materials durch den Extruder, ohne dabei das Temperaturprofil zu verändern. Bei der Verwendung von 300 g/h anstatt 240 g/h wird der Wirkstoff circa 30 Sekunden kürzer der Temperaturbelastung innerhalb des Extruders ausgesetzt, sodass weniger Zeit für die Umwandlung von GBP

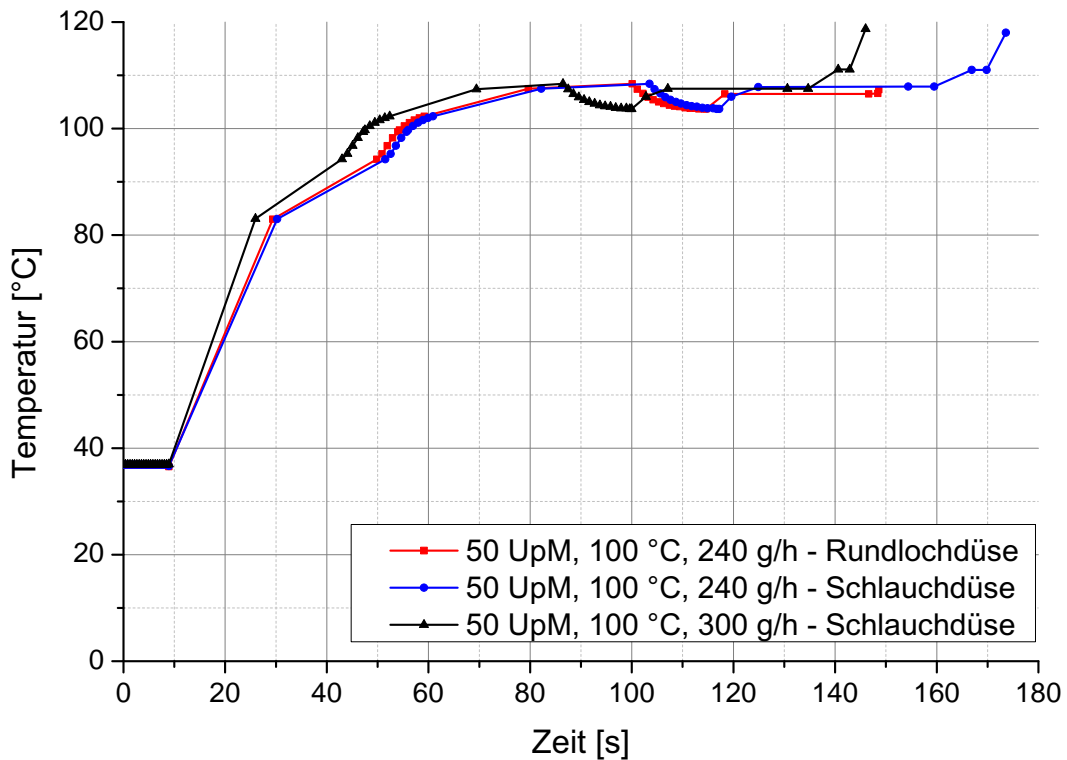


Abbildung 8.17.: Temperaturprofile der simulierten Extrusionen mit Rundlochdüse (rot), Schlauchdüse 240 g/h (blau) und optimierter Schlauchdüse 300 g/h (schwarz).

zu GBP-L zur Verfügung steht. Entsprechend werden nur 0,38 % des Lactams bei einem Durchsatz von 300 g/h im Gegensatz zu 0,71 % bei 240 g/h detektiert. Vergleicht man die Profile der Rundlochdüse (rot) mit der optimierten Schlauchdüse (schwarz), so ist die Gesamtdauer der Temperaturbelastung mit 147,5 Sekunden identisch. Die Temperaturen im Bereich der Düse weichen jedoch um etwa 10 °C voneinander ab, sodass eine vermehrte Degradierung des Wirkstoffs bei Benutzung der Schlauchdüse zu erwarten ist. Bedingt durch die angepasste Förderrate, durchläuft das Material den Verfahrensteil bis zum Erreichen der Schlauchdüse schneller, sodass die thermische Mehrbelastung innerhalb des Düsenkopfes damit nahezu ausgeglichen werden kann. Wie bereits im vorherigen Kapitel angesprochen, weist die verwendete Extruderschnecke viele Knetsegmente auf, sodass die entstandene Lactammenge als Worst-Case-Szenario angesehen werden kann. Durch einen Wechsel auf Mix- oder Förderelemente besteht die Möglichkeit die Lactammenge weiter zu reduzieren [Kittikunakorn et al., 2019b]. Den Durchsatz weiter zu erhöhen und dadurch sowohl die SMEC als auch die Verweilzeit zu reduzieren ist eine weitere Alternative zur

Verringerung der Lactammenge. Mit 300 g/h wird von Ludovic ein Füllgrad von 80 % innerhalb des dritten (60 °) und vierten (90 °) Knetelements berechnet, sodass noch Raum für eine weitere Erhöhung des Durchsatzes besteht. Der maximale Füllgrad innerhalb der Knetblöcke drei und vier wird bei 650 g/h erreicht. Die MRT wird dadurch, bei gleichbleibendem Temperaturprofil, auf 87,5 s verkürzt, sodass die Belastung des Wirkstoffs abnimmt und entsprechend ein geringerer Abbau zu erwarten ist.

Die experimentellen Versuche bestätigen die auf Basis der Simulationen aufgestellten Annahmen. Die mit Hilfe von Ludovic durchgeführten Berechnungen bilden eine optimale Grundlage, um die Vorgänge im Extruder abzuschätzen und basierend darauf Entscheidungen für die Prozessanpassung vorzunehmen. Durch die simulationsbasierte Optimierung der Förderrate wird der Herstellungsprozess von einer Rundlochdüse auf eine Schlauchdüse transferiert, ohne das hierfür eine große Anzahl von Versuchen notwendig ist. Nach erfolgreichem Transfer würde im anschließenden Entwicklungsprozess die Durchführung eines Versuchsplans zur systematischen Formulierungsfindung, wie bereits für den Wirkstoff Levodopa gezeigt (Kapitel 7), folgen. Diese Versuchsreihen werden in der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet.

### 8.5. Zusammenfassung

Am Beispiel von Gabapentin, als temperaturempfindlicher Wirkstoff, wird die Herstellbarkeit von schlauchförmigen Extrudaten über das Verfahren der Schmelzextrusion untersucht. Im Rahmen des Quality by Design Ansatzes werden zunächst mit Hilfe eines Ursache-Wirkungs-Diagramms die kritischen Qualitätsattribute mit den Prozessparameter verknüpft. Darauf folgt die Erstellung eines statistischen Versuchsplans mit den drei variablen Parametern Schneckendrehzahl, Gehäusetemperatur und Förderrate. Als Ergebnisgrößen werden der mechanische Energieeintrag (SMEC), die MRT, die Lactammenge sowie der polymorphe Zustand des Wirkstoffs untersucht. Durch die Berechnung des SMEC und der MRT mit Hilfe der Simulationssoftware Ludovic sind geringe Versuchszahlen sowie ein minimaler Wirkstoff- und Hilfsstoffverbrauch möglich.

Für die Umwandlung von Gabapentin zum Gabapentin-Lactam wird eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit festgestellt. Hierbei sind sowohl die Höhe der Temperatur als auch die Dauer der thermischen Belastung von essentieller Relevanz im Hinblick auf das Ausmaß der Zersetzung. Die Umwandlung zum Lactam wird darüber hinaus durch den Eintrag von mechanischer Energie (SMEC) begünstigt, welche im Vergleich zur Temperatur jedoch eine untergeordnete Rolle besitzt. Über die Fördermenge kann die Stabilität des Wirkstoffs

hingegen positiv beeinflusst werden. Eine Erhöhung der Fördermenge führt zu einer Verkürzung der Verweilzeit ( $\downarrow$  thermischen Belastung) und zum anderen zu einer Senkung des SMEC ( $\downarrow$  kin. Energieeintrag), sodass über den gesamten Versuchsraum eine Reduktion der Lactammenge mit steigendem Durchsatz beobachtet wird. Die geringste Menge an GBP-L (0,34 %) wird bei der Verwendung der Rundlochdüse in Kombination mit 50 UpM, 100 °C und 240 g/h erzielt. Der anschließende Transfer auf die Schlauchdüse findet vollständig simulationsbasiert statt. Dabei werden die unterschiedlichen Verweilzeiten, verursacht durch die verschiedenen Geometrien der Düsen, im voraus berechnet und die Herstellungsbedingungen entsprechend angepasst. Die Berechnungen können durch experimentelle Versuche bestätigt werden, sodass der Prozesstransfer erfolgreich abgeschlossen wird. Durch die Verwendung der QbD Ansatzes in Verbindung mit der Simulationssoftware werden die Faktoren mit Auswirkung auf die Stabilität systematisch evaluiert. Die Verarbeitung von Gabapentin mittels Schmelzextrusion unter Einhaltung der Arzneibuchgrenzen ist dadurch möglich.

## 9. Material und Methoden

### 9.1. Verwendete Materialien

Tabelle 9.1.: Übersicht der verwendeten Materialien

Material Name	Chargen Bezeichnung	Hersteller / Lieferant
Metformin Hydrochlorid	MSB-5720810	Wanbury Limited
Gabapentin	14A89A2265	Zach System S.p.A
Levodopa	20170615	Swapnroop Drugs & Pharmaceu- ticals
Aerosil 200 Pharma	157103116	Evonik Industries AG
Eudragit E PO	G161138620	Evonik Industries AG
Eudragit FS 100	19939/12	Evonik Industries AG
Eudragit RS PO	G160431543	Evonik Industries AG
Natriumdihydrogen- phosphat anhydrat	0806C015	VWR International GmbH
Natriumhydroxid	SZBF2850V	Sigma-Aldrich Chemie GmbH
Dinatriumhydrogen- phosphat anhydrat	102494C	VWR International GmbH
Phosphorsäure 85 %	12B280522	VWR International GmbH
Polyox W301 NF	DT418587	Colorcon GmbH
Polyox W303 NF	DTR468804	Colorcon GmbH
Polyox WSR N-10 NF	WP417250	Colorcon GmbH
Polyox WSR N-12K NF	DT432654	Colorcon GmbH
Polysorbat 80	11347908	Caesar & Loretz GmbH
Salzsäure 37 %	16L234012	VWR International GmbH
Stearylalkohol	46238835	Carl Roth GmbH + Co. KG
Trifluoressigsäure	C01Y523	Alfa Aesar GmbH & Co KG
Vinnapas B17 spezial	1308219	Wacker Chemie AG
Zitronensäure wasserfrei	16208611	Caesar & Loretz GmbH



## 9.2. Herstellung schwimmender Hohlzylinder

### 9.2.1. Zusammenfassung der Extrudatherstellung

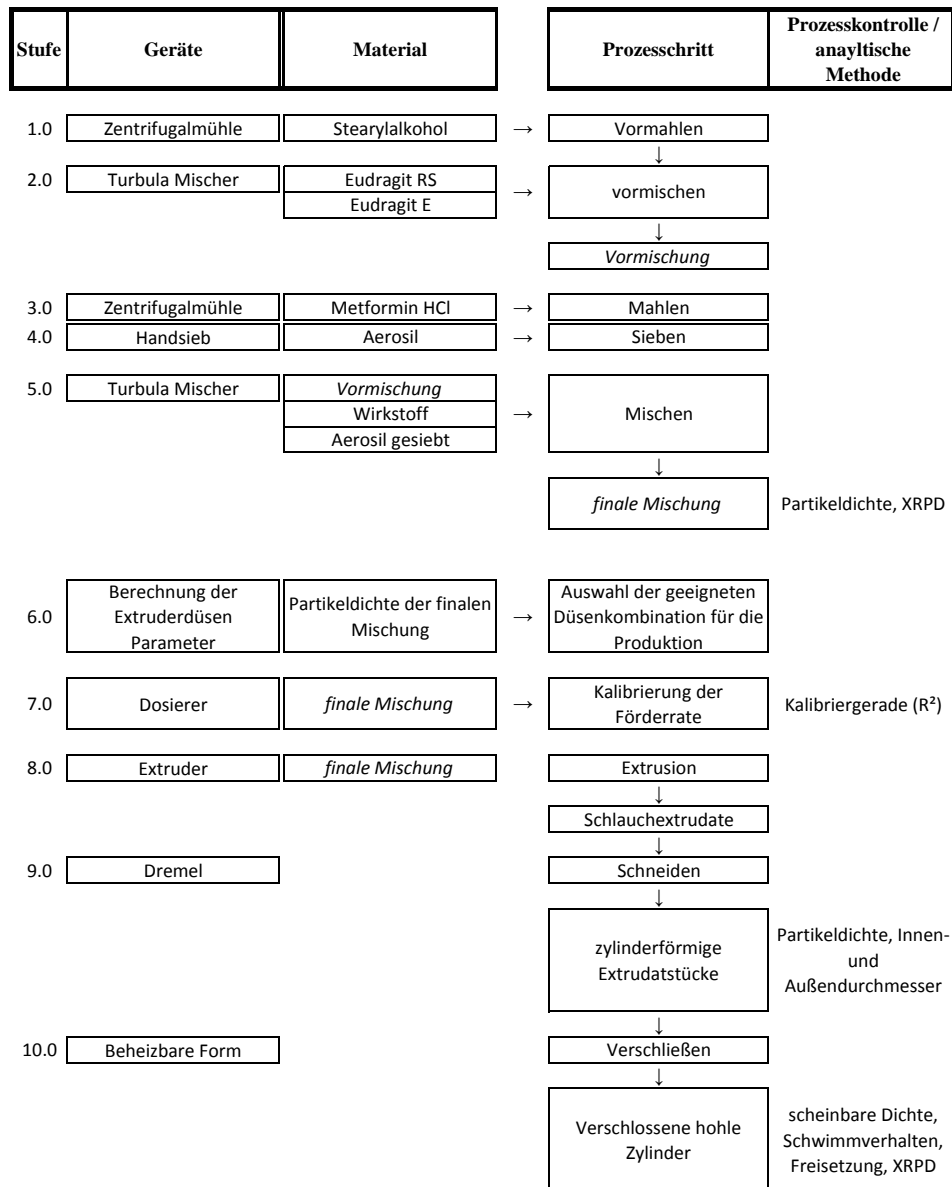


Abbildung 9.1.: Flussdiagramm der Extrudatherstellung inklusive analytischer Prüfungen

Tabelle 9.2.: Übersicht der Prozessschritte und -bedingungen während der Herstellung

Nr.	Prozess	Prozessbeschreibung	Prozessparameter
1.0	Vormahlen	Stearylalkohol-Pellets werden schockgefroren und gemahlen.	Rotationsgeschwindigkeit: 1 Sieb: 500 $\mu\text{m}$
2.0	Vormischen	Eudragit RS und E werden mit dem bereits gemahlten Stearylalkohol in einem Turbula Mischer vermischt. $\rightarrow$ <i>Vormischung</i>	Zeit: 5:00 min Umdrehungen: 50 UpM 540 ml Behälter
3.0	Mahlen	Metformin wird in einer Zentrifugalmühle gemahlen.	Rotationsgeschwindigkeit: 1 Sieb: 500 $\mu\text{m}$
4.0	Sieben	Aerosil wird mit einem Handsieb klassiert.	Maschenweite: 250 $\mu\text{m}$
5.0	Mischen	<i>Vormischung</i> , Wirkstoff und Aerosil werden im Turbulamischer homogenisiert. $\rightarrow$ <i>Finale Mischung</i>	Zeit: 10:00 min Umdrehungen: 50 UpM 540 ml Behälter
6.0	Auswahl der Düsenzusammensetzung	Basierend auf der gemessenen wahren Dichte der <i>finalen Mischung</i> werden die Düsenparameter berechnet, um eine scheinbare Dichte der Arzneiform kleiner $1\text{ g/cm}^3$ sicherzustellen.	
7.0	Kalibrierung der Förder-rate	Um eine konstante Fördermenge zu gewährleisten, wird der volumetrische Dosierer für jede Mischung neu kalibriert.	5 Punkt Kalibrierung; 2 min für jeden Zeitpunkt
8.0	Extrusion	Die <i>finale Mischung</i> wird in einen 12 mm Extruder gefördert. Durch die erhöhte Temperatur und Scherung wird das Pulver aufgeschmolzen und durch eine Schlauchdüse gepresst.	Durchsatz: 120 g/h Umdrehungen: 100 UpM Stützdruck: 0,1 bar Temperaturprofil: abhängig von der Schmelzviskosität
9.0	Schneiden	Das Extrudat wird in kleine Zylinder geschnitten. Die Wirkstoffbeladung und die gewünschten Dosis bestimmen die Schnittlänge.	
10.0	Verschließen	Die offenen Enden der Zylinder werden in eine beheizte Form gepresst und dabei verschlossen.	Temperatur: 110 $^{\circ}\text{C}$ bis 170 $^{\circ}\text{C}$

Die Wirkstoffe Levodopa und Gabapentin werden vor der Extrusion nicht gemahlen, da die Substanzen keine Tendenz zur Agglomeration zeigen. Dementsprechend entfällt der Prozessschritt 3 aus Abbildung 9.1 für die beiden Wirkstoffe.

### 9.2.2. Geräte- und Verfahrensbeschreibung

Bei dem verwendeten Extruder ZE 12 der Firma Three Tec handelt es sich um einen gleichläufigen Zweischnckenextruder mit einem Schneckendurchmesser (D) von 12 mm. Das Längen- zu Durchmesser Verhältnis (L/D) beträgt 25/1, somit ist die aktive Verfahrensstrecke 300 mm lang. Die Extruderschncken sind modular konfigurierbar, wobei in

Tabelle 9.3.: Übersicht der verwendeten Geräte

Name	Prozess	Hersteller
Turbula Mischer Typ 2A	Mischen	Willy A. Bachofen AG Maschinenfabrik, Nidderau, Deutschland
Zentrifugalmühle	Mahlen	Retsch GmbH, Haan, Deutschland
Handsieb	Sieben	WEPA Apothekenbedarf GmbH und Co KG, Hilscheid, Deutschland
volumetrischer Dosierer ZE 9	Pulver Förderung	Three-Tec GmbH, Seen, Schweiz
Extruder ZE 12 L/D: 25/1	Extrusion	Three-Tec GmbH, Seen, Schweiz
Dremel Minimot 40/E	Schneiden	Proxxon S.A., Wecker, Luxemburg
beheizbare Form	Verschließen	selbst konstruiert

dieser Arbeit ausschließlich die in Abbildung 9.2 aufgeführte Konfiguration verwendet wird. Die Eigenschaften der einzelnen Schneckenelemente sind in Tabelle 9.4 aufgeführt. Vor den beiden Knetzonen werden jeweils Fördererlemente mit hoher Steigung verwendet, um einen hohen Füllgrad innerhalb der Knetblöcke zu erreichen. Die Knetzonen dienen zum einen zum Aufschmelzen des Pulvers durch erhöhte Scherung und zum anderen zur feinen Verteilung des Wirkstoffs innerhalb der Polymermatrix [Kohlgrüber and Bierdel, 2008].

Tabelle 9.4.: Eigenschaften der Schneckenelemente

Fördererlement	Länge 107 mm, Steigung 18 mm
Fördererlement	Länge 18 mm, Steigung 12 mm
Knetblock	Länge 18 mm, Winkel 30°
Knetblock	Länge 18 mm, Winkel 60°
Fördererlement	Länge 18 mm, Steigung 12 mm
Fördererlement	Länge 18 mm, Steigung 9 mm
Knetblock	Länge 18 mm, Winkel 60°
Knetblock	Länge 18 mm, Winkel 90°
Fördererlement	Länge 66 mm, Steigung 12 mm

Der Extruder (Abbildung 9.3) besitzt fünf Heizzonen, die individuell bis zu einer maximalen Temperatur von 230 °C eingestellt werden können. Jede Zone verfügt außerdem über eine Druckluftkühlung, die bei Bedarf manuell angesteuert werden kann. Der Bereich des Pulvereinzugs wird mittels Wasserkühlung temperiert, um ein Verstopfen der Pulverzufuhr durch frühzeitiges Schmelzen der Pulvermischung zu verhindern. Die Extruderschnecken

rotieren mit bis zu 300 UpM bei einem maximalen Drehmoment von 15 Nm [ThreeTec GmbH, 2018]. Die entwickelte Schlauchdüse ist ebenfalls beheizbar, sodass insgesamt ein sechs Zonen Temperaturprofil während der Produktion möglich ist. Das Extrudat wird innerhalb der Schlauchdüse durch eine nach unten ausgerichtete Windung umgeleitet und verlässt im  $90^\circ$  Winkel zur Prozessrichtung die Düse. Durch die senkrechte Anordnung wird ein Kollabieren des Schlauches, verursacht durch die eigene Gewichtskraft des Extrudates, minimiert. Zusätzlich liegt an der Bohrung der Düsen spitze ein Stützdruck von 0,1 bar an, welcher das Extrudat beim Verlassen der Düse durchströmt und dadurch zusätzlich das Kollabieren des Schlauches verhindert. Abhängig von der Festigkeit des Extrudates nach Düsenaustritt, wird eine zusätzliche externe Kühlung (Ventilator) angebracht, um ein zügiges Abkühlen auf Raumtemperatur zu gewährleisten. Abbildung 9.1 und Tabelle 9.2 geben detaillierte Informationen über den Ablauf der Herstellung und die verwendeten Geräteparameter. Im folgenden werden ergänzende Informationen aufgeführt. Die Chargengröße variiert zwischen 50 g und 100 g abhängig davon, ob bereits Prozessparameter für die zu extrudierende Mischung bekannt sind oder die Parameter während der Herstellung evaluiert werden müssen. Bei einem Durchsatz von 120 g/h ergeben sich Versuchszeiten von 25 bis 50 Minuten pro Charge. Vor dem Ziehen von Versuchsproben wird eine Vorlaufphase von fünf bis zehn Minuten abgewartet, sodass sich der Extruder im Gleichgewicht befindet. Das Drehmoment des Extruders wird zur Beurteilung des Gleichgewichtszustandes verwendet. Bei direkt hintereinander produzierten Chargen verhindert eine in den Prozess integrierte Auswaschphase das Verschleppen von z.B. Wirkstoffrückständen in den Folgeprozess. Eine detaillierte Auflistung aller produzierten Chargen und der zugehörigen Prozessbedingungen (u.a. Temperaturprofil, Drehzahl, Durchsatz) sind unter den weiterführenden Daten im Kapitel A.2 aufgeführt. Das Schneiden der Extrudate erfolgt nach dem Abkühlen der Schläuche auf Raumtemperatur. Die Zylinder werden, bis auf die Versuche der Dosissteigerung in Kapitel 6.1.5, auf eine Zieldosis von 300 mg geschnitten. Die Schnittlänge der Zylinder variiert im Bereich von 11 mm bis 23 mm abhängig von der Wirkstoffbeladung.

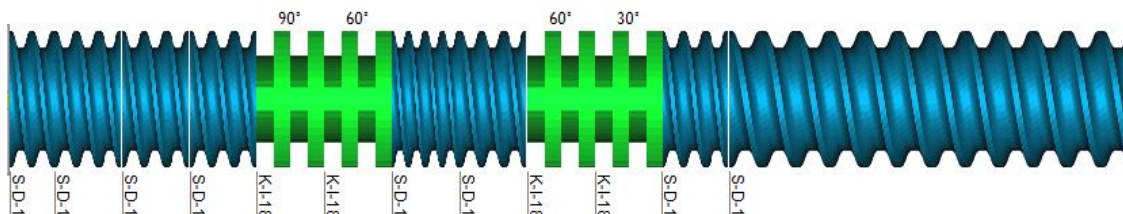


Abbildung 9.2.: Konfiguration der modularen Extruderschnecke (Prozessrichtung v.r.n.l.)

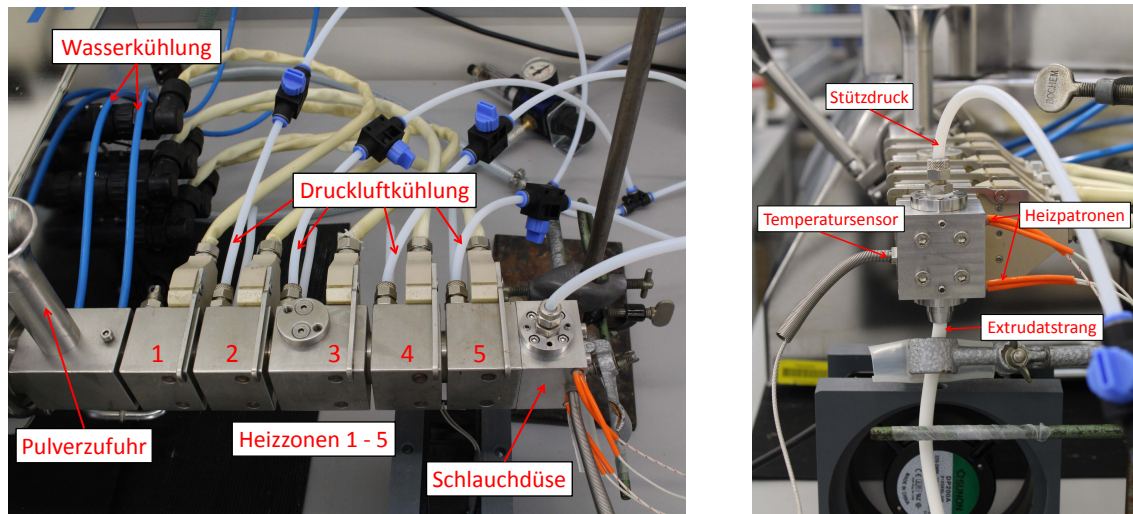


Abbildung 9.3.: Aufbau des Extruders ZE 12; (links) Seitenansicht der gesamten Verfahrensstrecke, (rechts) Frontansicht der Schlauchdüse

Im Anschluss werden die Hohlzylinder durch Erwärmen der Schnittflächen und Pressen in ein Formteil (Kapitel 4.2.3) verschlossen.

## 9.3. Analytik

### 9.3.1. Dichtebestimmung

In der vorliegenden Arbeit werden zwei Methoden zur Dichtebestimmung verwendet. Pulverproben und offene Extrudate werden zur Bestimmung der Partikeldichte im Heliumpyknometer untersucht. Zur Einschätzung der Schwimmfähigkeit verschlossener Extrudate wird die scheinbare Dichte des Systems als Parameter verwendet. Das Heliumpyknometer kann für diese Bestimmung nicht genutzt werden, da Helium-Moleküle durch winzige Kanäle in den Hohlraum verschlossener Extrudate eindringen und dadurch kein Dichtunterschied zwischen offenen und verschlossenen Extrudaten bestimmt werden kann. Deshalb wird zur Analyse verschlossener Extrudate (scheinbare Dichte) das GeoPyk 1360 eingesetzt.

#### Partikeldichte ( $\rho_0$ )

Die Partikeldichte wird mit Hilfe des AccuPyc 1330 Heliumpyknometers (Micromeritics GmbH, Norcross, USA;  $n=1$ ) bestimmt. Das inerte Gas (Helium) kann bis auf Hohlporen jegliche Poren erfassen und erreicht dadurch die bestmögliche Annäherung an die wahre

Dichte [Viana, 2002]. Die Probe wird in den Probenraum eingefüllt, sodass 60 % - 80 % des Volumens ausgefüllt ist. Vor jeder Messung wird der Probenraum in 20 Zyklen mit Helium gespült. Anschließend werden bis zu 25 Messzyklen durchgeführt bis eine Standardabweichung  $< 0,001\%$  von fünf aufeinander folgenden Einzelmessungen erreicht wird. Messungen werden mit einem Fülldruck von  $136,86 \text{ kPa} \cdot \text{g}$  und einer Equilibrierungszeit von  $0,0345 \text{ kPa} \cdot \text{g}/\text{min}$  durchgeführt.

### **Scheinbare Dichte ( $\rho_s$ )**

Die Messung der scheinbaren Dichte erfolgt über die Bestimmung des Verdrängungsvolumens der Probe mittels GeoPyc 1360 (Micromeritics GmbH, Norcross, USA;  $n=3$ ). Das frei fließende Pulver Dry Flo (Micromeritics GmbH, Norcross, USA) wird als Medium verwendet. Dieses dringt, im Gegensatz zum Helium, nicht in kleine Poren ein, sodass durch dieses Verfahren die scheinbare Dichte analysiert werden kann. Jede Messung besteht aus einer Blindwertbestimmung mit drei anschließenden Messzyklen. Zum Erreichen eines Probenvolumens  $> 10 \%$  wird ein Glaszylinder mit einem Durchmesser von  $12,7 \text{ mm}$  benutzt. Die Komprimierung des Pulverbettes erfolgt mit einer Kraft von  $28,0 \text{ N}$ . Die Standardeinstellungen des  $12,7 \text{ mm}$  Zylinders für den Nullpunkt ( $45,5427 \text{ mm}$ ) und den Umrechnungsfaktor ( $0,1284 \text{ cm}^3/\text{mm}$ ) werden angewendet.

### **9.3.2. Durchmesserbestimmung mittels Bildanalyse**

Die exakte Ermittlung des Innen- und Außendurchmessers hat in dieser Arbeit einen großen Stellenwert, da die Berechnungen zur Vorhersage der scheinbaren Dichte und Schwimmfähigkeit der verschlossenen Extrudate auf diesen Werten basieren. Zur reproduzierbaren und genauen Bestimmung der Innen- und Außenmaße wird ein Bildanalyseverfahren mit Makro-gestützter Auswertung entwickelt.

### **Versuchsaufbau**

Bilder zu Durchmesserbestimmung werden mit einer Canon EOS 700D Spiegelreflex Kamera und einem EF-S 18-55 mm STM Objektiv aufgenommen. Zur Sicherstellung des gleichen Arbeitsabstands wird die Kamera an einem Stativ fixiert. Alle Aufnahmen werden mit einer Brennweite von  $55 \text{ mm}$  und im Zeitautomatik Modus durchgeführt. In Abhängigkeit von den vorliegenden Lichtverhältnissen werden Blende und ISO-Wert ausgewählt. Als Maßstab wird eine Millimeterskala auf jedem Bild verwendet.

### Probenvorbereitung

Mit Hilfe eines Proxxon-Drehmel werden dünne Scheiben ( $n=4$ ) von den Schlauchextrudaten abgeschnitten. Dabei ist eine möglichst geringe Scheibendicke ( $< 2\text{ mm}$ ), sowie eine gerade Schnittfläche für die spätere Auswertung von großer Bedeutung. Eine zu große Dicke oder ein schräger Schnitt führen zu einer nicht perfekt senkrechten Ausrichtung der Scheibe zur Kamera. Dadurch werden, wie in Abbildung 9.4 dargestellt, Teile der Innen- und Außenfläche des Zylindermantels für die Kamera sichtbar, sodass die Auswertung der Durchmesser verfälscht wird.

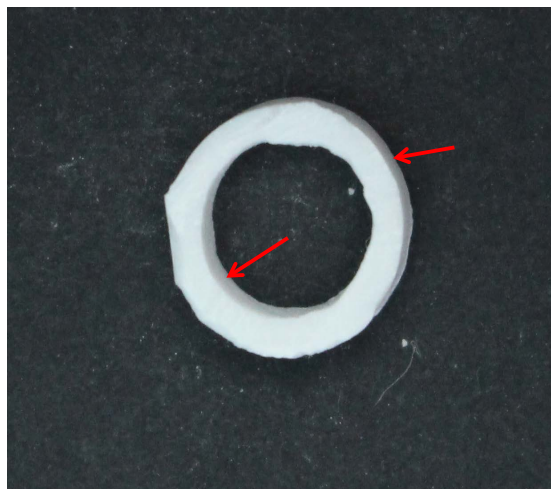


Abbildung 9.4.: Beispiel einer nicht optimal geschnittenen Scheibe für die Durchmesserbestimmung. Pfeile markieren die zusätzlichen Flächen

### Auswertung

Die quelloffene Software NIH ImageJ [Schindelin et al., 2012; Schneider et al., 2012] wird eingesetzt, um die Hohlraumfläche und die Gesamtfläche des Extrudates zu evaluieren. Als Maßstab wird eine Millimeterskala mit jedem Bild aufgenommen, bei der 1522 Pixel, bei dem verwendeten Arbeitsabstand, einer Länge von 20 mm entsprechen. Die gleichbleibende Auswertung der Aufnahmen wird durch die Verwendung eines Makros für ImageJ gewährleistet. Abbildung 9.5 zeigt den Prozessablauf der Bildverarbeitung. Zuerst wird die Hohlraumfläche bestimmt (Mitte), anschließend wird die Hohlraumfläche gefüllt (rechts), um dann die Gesamtfläche der Scheibe zu bestimmen. Die gesamten Daten werden in einer

TXT-Datei abgespeichert.

$$d = 2 * \sqrt{\frac{A}{\pi}} \quad (9.1)$$

Unter der Annahme einer perfekten Kreisform wird mittels der Gleichung 9.1 über die Hohlraumfläche der ID und über die Gesamtfläche der AD bestimmt. Der vollständige

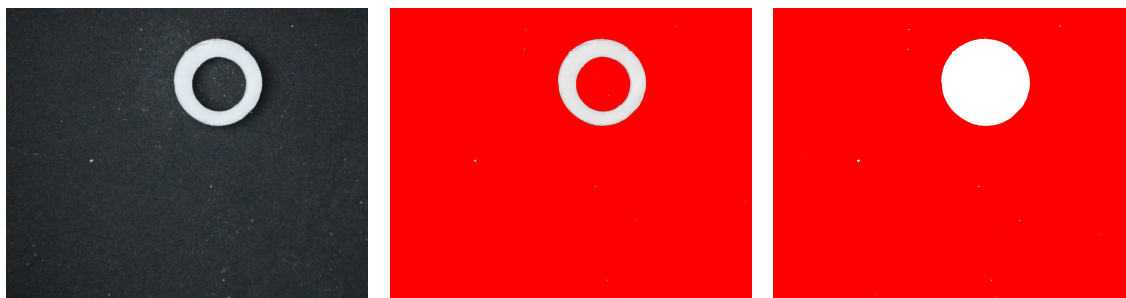


Abbildung 9.5.: Prozessablauf der ImageJ Bildverarbeitung.

Ausschnitt des Originalbildes, Bestimmung der Hohlraumfläche, gefüllte Fläche zur Bestimmung der Gesamtfläche (v.l.n.r.)

Quellcode des ImageJ Makros ist im Kapitel A.1 der weiterführenden Daten angegeben.

### 9.3.3. Hochleistungsflüssigchromatographie

Die Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) wird zur quantitative Analyse von Gabapentin Proben verwendet. Dies ist zum einen aufgrund des sehr niedrigen Absorptionsmaximums bei 208 nm notwendig, zum anderen absorbieren Gabapentin und das zyklische Verunreinigungs- bzw. Abbauprodukt Gabapentin-Lactam bei der gleichen Wellenlänge. Um beide Substanzen quantitativ analysieren zu können ist folglich eine vorherige Trennung notwendig.

#### Methode

Eine Waters Alliance HPLC 2695 verbunden mit einem Waters 996 Photodiodenarray Detektor (Milford, MA, USA) werden zum Vermessen der Proben eingesetzt. Die chromatographische Trennung erfolgt durch eine auf 40 °C temperierte 150 mm x 4,6 mm Biphenylsäule (Kinetex 5 µm Biphenyl 100 Å, Phenomenex). Die mobile Phase, bestehend aus Phosphatpuffer pH 1,8/Acetonitril/Trifluoressigsäure im 81,9/18/0,1-Verhältnis, wird mit einer Flussrate von 1,1 ml/min verwendet. Die Detektion von GBP und GBP-L findet bei 210 nm statt. Das Injektionsvolumen variiert im Bereich von 10 µl bis 30 µl in Abhängigkeit von der zu erwartenden Konzentration des Analyten. Zur Überprüfung des



Systems werden vor einer Probenreihe routinemäßig jeweils zwei Gabapentin (1,0 mg/ml; 0,5 mg/ml) und Gabapentin-Lactam Standards (0,1 mg/ml; 0,05 mg/ml) in Dreifachinjektion vermessen. Die Retentionszeit von Gabapentin liegt bei  $2,38 \pm 0,20$  min, die von Gabapentin-Lactam bei  $8,93 \pm 0,25$  min.

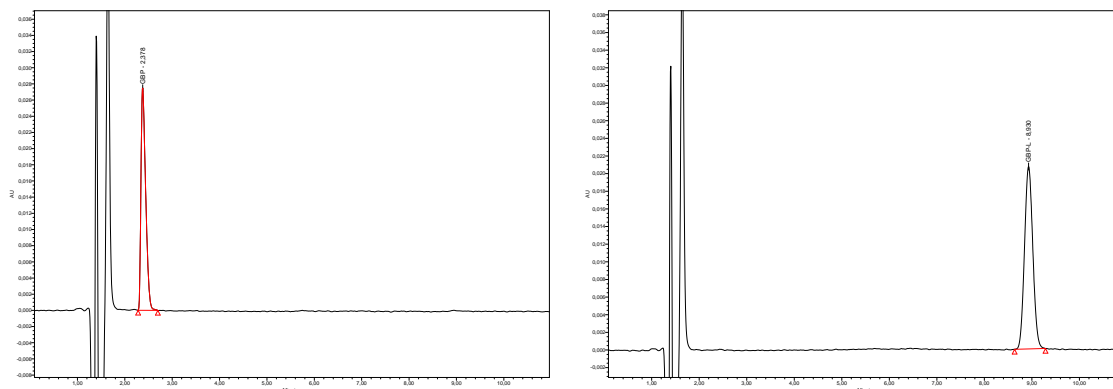


Abbildung 9.6.: Standardinjektion von Gabapentin 1 mg/ml (links) und Gabapentin-Lactam 0,1 mg/ml (rechts)

### Probenvorbereitung

Flüssige GBP und GBP-L Proben werden standardmäßig durch einen  $0,22 \mu\text{m}$  Polyethersulfon Filter filtriert. Ein Milliliter der gefilterten Probe wird in ein 1,5 ml HPLC-Vial (Braunglas) pipettiert. Anschließend werden  $150 \mu\text{l}$  einer 250 mM Phosphatlösung (1 N Natronlauge/Natriumdihydrogenphosphat 250 mM 66,7/33,3) zum Anheben des pH-Wertes auf das Niveau der mobilen Phase zugesetzt. Die Lösung wird für 30 Sekunden auf einem Vortexmischer homogenisiert.

### Kalibrierung

Erstellung drei unabhängiger Kalibrierreihen nach folgendem Schema:

- Herstellung einer Stammlösung der Konzentration 1,0 mg/ml in 0,1 N Salzsäure (HCl).
- Für GBP-L die Stammlösung nochmals 1/10 verdünnen.
- Herstellung einer Verdünnungsreihe mit mindestens 6 Punkten
- Dreifachbestimmung jeder Verdünnung; Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung

- Vereinen der Werte aus drei Kalibrierreihen und Durchführung einer linearen Regression in Origin
- Berechnung von Bestimmungsgrenze (LOD) und Quantifizierungsgrenze (LOQ)

Um eine ausreichend genaue Bestimmungs- und Quantifizierungsgrenze zu erreichen erfolgt die Kalibrierung von GBP, aufgrund seiner niedrigen UV-Absorption, für Injektionsvolumina von 10  $\mu\text{l}$  bis 30  $\mu\text{l}$ . GBP-L hingegen weist eine hohe UV-Absorption auf, sodass eine Kalibrierung mit 10  $\mu\text{l}$  bereits eine geeignete Genauigkeit ermöglicht. LOD und LOQ werden anhand der Standardabweichung des y-Achsenabschnittes und der Steigung der Kalibriergeraden nach ICH-Guideline Q2 (R1) berechnet [ICH, 2005]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9.5 zusammengefasst.

Tabelle 9.5.: Ergebnisse der HPLC Kalibrierung

Parameter	Gabapentin	Gabapentin-Lactam	Einheit
Steigung	31811,06927	412693,3549	AU/mg
Y-Achsenabschnitt	-26,45781	1546,10655	AU
Stabw Y-Achsenabschnitt	469,67781	621,9754	
Korrelationskoeffizient $R^2$	0,9996	0,9999	
Linearitätsbereich	15,0 - 4743	10,3 - 1029	$\mu\text{g/ml}$
LOD	8,343	0,852	$\mu\text{g/ml}$
LOQ	25,283	2,581	$\mu\text{g/ml}$

### 9.3.4. UV/VIS-Spektrophotometrie

Die quantitative Analyse von Metformin und Levodopa erfolgt mittels 8454 UV-Vis-Spektrophotometer (Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland) unter Verwendung von 1,0 mm Durchflussküvetten. Vor jeder Probenmessung wird eine Blindmessung des entsprechenden Lösemittels (meist 0,1 N HCl) durchgeführt, welches dann von den Probenspektren subtrahiert wird. Bei Verwendung mehrerer Küvetten werden „Zero-Cells“ Spektren aufgenommen, um geringfügige optische Unterschiede der Messküvetten zu korrigieren [Agilent Technologies, 2003]. Zur quantitativen Auswertung der beiden Wirkstoffe wird die erste Ableitung des Absorptionsspektrums benutzt. Dies hat zum einen den Vorteil, dass Basislinienverschiebungen z.B. durch Lichtstreuung rechnerisch korrigiert

werden. Zum anderen besteht die Möglichkeit überlappende Effekte, wie eine Absorption von Hilfsstoff und Wirkstoff bei ähnlicher Wellenlänge, durch die Ableitung auftrennen zu können [Grant and Bhattacharyya, 1985]. Die Auswertung von Metformin erfolgt bei 245 nm und von Levodopa bei 290 nm.

### Kalibrierung

Erstellung drei unabhängiger Kalibrierreihen für den jeweiligen Wirkstoff nach folgendem Schema:

- Herstellung einer Stammlösung in 0,1 N HCL der Konzentration 1,5 mg/ml für Metformin und 1,0 mg/ml für Levodopa
- Herstellung einer Verdünnungsreihe mit mindestens 6 Punkten
- Dreifachbestimmung jeder Verdünnung; Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung
- Vereinen der Werte aus drei Kalibrierreihen und Durchführung einer linearen Regression in Origin
- Berechnung von LOD und LOQ

Tabelle 9.6.: Ergebnisse der UV-Vis Kalibrierung

Parameter	Metformin 245 nm	Levodopa 290 nm	Einheit
Steigung	-3,99E-02	-1,49E-01	Abs/mg
Y-Achsenabschnitt	-4,98E-05	-4,05E-04	Abs
Stabw Y-Achsenabschnitt	6,27E-05	2,26E-04	
Korrelationskoeffizient $R^2$	0,9998	0,9999	
Linearitätsbereich	15,0 - 1539	10,1 - 1013	$\mu\text{g/ml}$
LOD	5,190	5,000	$\mu\text{g/ml}$
LOQ	15,727	15,151	$\mu\text{g/ml}$

### 9.3.5. Freisetzungsuntersuchungen

Die Untersuchung des Freisetzungsverhaltens der hergestellten Extrudate erfolgt nach europäischem Arzneibuch (9.0; Monographie 2.9.3 „Wirkstofffreisetzung aus festen Arz-

neiformen“) in der Drehk6orbchen-Apparatur (AT7smart; Sotax AG, Allschwil, Schweiz). F6ur alle Versuche wird ein Freisetzungsvolumen von 500 ml temperiert auf  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  benutzt. Die Reduktion des Volumens von standardm6a6ig 900 ml auf 500 ml basiert auf ver6offentlichten Untersuchungen zu den physiologischen Bedingungen im Magen. Kwiatek et al. [2009] haben herausgefunden, dass selbst nach der Nahrungsaufnahme von 800 ml ein maximales Volumen von  $664 \pm 34$  ml im Magen vorliegt, da ein Teil der Nahrung direkt in den D6unn darm 6ubergeht. Im n6uchternen Zustand reduziert sich die Fl6ussigkeitsmenge auf 18 ml bis 54 ml [Steingoetter et al., 2006]. Das verwendete Volumen von 500 ml wird deshalb als mittleres Magenvolumen angenommen. Abbildung 9.7 zeigt die Freisetzung schwimmender Hohlzylinder in 500 ml 0,1 N HCl unter Verwendung der Blattr6uhrer-Methode. Die Arzneiform schwimmt direkt um den Schaft des R6uhrers herum. Problematisch ist dabei die direkte N6ahe der Arzneiform zum Probenzugpunkt (graues Netz). Bei nicht ausreichend schneller Durchmischung des Mediums besteht die Gefahr beim Probenzug eine nicht repr6asentative Probe zu ziehen. Im vorliegenden Fall sind falsch zu hohe Werte zu erwarten. Das United States Pharmacopeia empfiehlt im Kapitel *<711> Dissolution* bei schwimmenden Arzneiformen einen Metalldraht oder Sinker als Gewicht zu verwenden, sodass die Arzneiform auf dem Boden des Glasgef6a6es gehalten wird. W6ahrend der Freisetzungsversuche sollte auch die Schwimmf6ahigkeit der Arzneiform beurteilt werden, was bei der Verwendung eines Metalldrahts oder Sinkers jedoch nicht m6oglich ist. Dementsprechend wurde die Drehk6orbchen-Methode verwendet, da hierbei das direkte Schwimmen am Probenzugpunkt verhindert wird, innerhalb der Drehkorbs die Schwimmf6ahigkeit aber beurteilt werden kann. Wenn nicht anders angegeben, werden 0,1 N Salzs6aure pH 1,0 und eine Rotationsgeschwindigkeit der Drehk6orbchen von 50 UpM als Standardbedingungen verwendet. Lediglich die Versuche zur Testung der pH-Sensitivit6at (Kapitel 6.2.1) und des Einflusses der R6uhrgeschwindigkeit (Kapitel 6.2.2) erfolgen unter anderen Bedingungen. F6ur jede Charge wird aus  $n = 3$  Versuchen der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Die angegebene freigesetzte Wirkstoffmenge in % ist auf die Masse des Arzneistoffs in der Formulierung bezogen (w/w). Abh6angig vom Wirkstoff erfolgt die Quantifizierung der Freisetzungsp6oben 6uber UV/Vis-Spektrophotometrie oder HPLC. Die untersuchten Wirkstoffe Metformin, Levodopa und Gabapentin besitzen eine L6oslichkeit von mehr als 10 mg/ml in 0,1 N HCl, sodass f6ur alle Freisetzungsversuche sink-Bedingungen gelten [Ph. Eur., 2017; O’Neil, 2006]. Metformin weist dar6uber hinaus auch im pH-Bereich von 1 - 6 eine hohe L6oslichkeit auf, sodass auch bei den Versuchen zur Betrachtung der pH-Sensitivit6at der Formulierungen (Kapitel 6.2.1) sink-Bedingungen gegeben sind. [Desai et al., 2014].

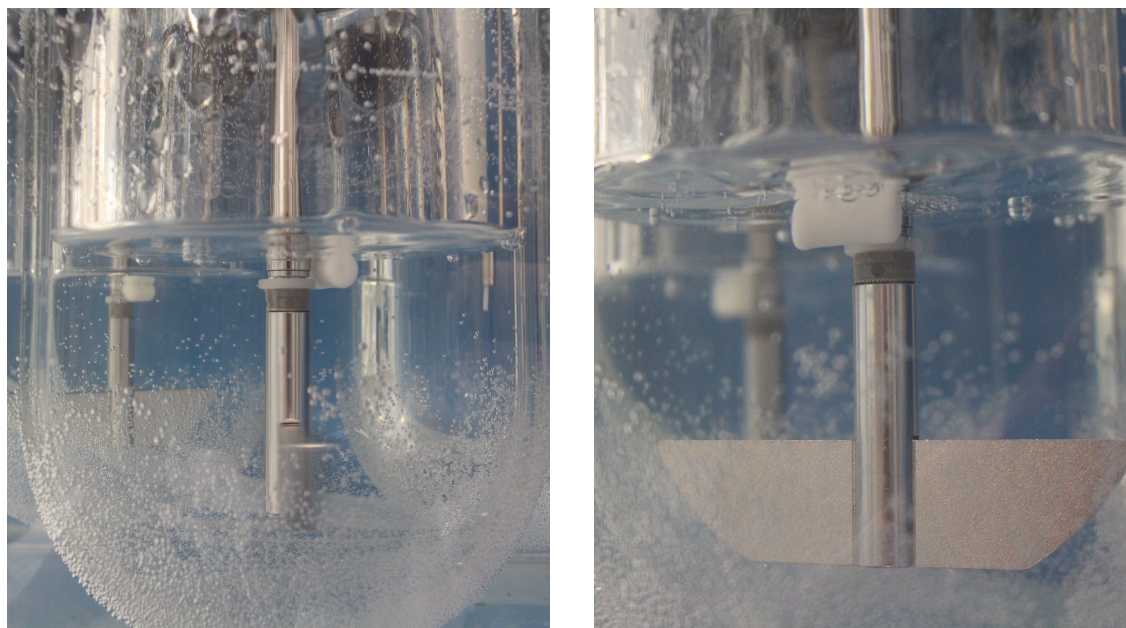


Abbildung 9.7.: Freisetzungsversuche schwimmender Hohlzylinder in 500 ml 0,1 N HCl mit der Blattrührer-Methode

#### 9.3.5.1. UV/VIS-Spektrophotometrie

Metformin und Levodopa werden über eine online UV-Vis-Messung quantifiziert. Dazu ist die Freisetzungsapparatur AT7smart über ein Schlauchsystem mit einer Hubkolbenpumpe CY7 (Sotax AG, Allschwil, Schweiz) und einem mit Durchflussküvetten ausgestattetem Agilent 8454 Spektrophotometer zu einem geschlossenen Kreislauf verbunden. Der Probenzug erfolgt zu 18 Zeitpunkten: 5 min; 10 min; 15 min; 30 min; 45 min; 1 h; 1,5 h; 2 h; danach stündlich bis zum 12 h Endwert. Um einen vollständigen Austausch der Probenflüssigkeit vom vorherigen Probenzug innerhalb der Schläuche und Küvetten zu gewährleisten, wird vor jedem neuen Probenzug das System 90 Sekunden mit 20 ml/min des Freisetzungsmediums durchspült. Inline Glasfaserfilter (Whatman GF/D) sind im Schlauchsystem integriert, um ein Verstopfen der Schläuche oder der Küvetten durch Partikel zu verhindern. Die Quantifizierung der Proben erfolgt wie in Kapitel 9.3.4 beschrieben.

#### 9.3.5.2. Hochleistungsflüssigchromatographie

Freisetzungsprouben der Gabapentin Formulierungen werden mit Hilfe des Autosamplers 850 DS (Agilent Technologies GmbH, Waldbronn, Deutschland) aus dem Freisetzungsmedium gezogen. In Tabelle 9.7 sind die genauen Einstellungen des Probenzugprogramms aufgeführt.

Nach erfolgtem Probenzug werden die Proben wie in Kapitel 9.3.3 erläutert aufgearbeitet und anschließend analysiert. Der Probenzug erfolgt zu 11 Zeitpunkten: 5 min; 15 min; 30 min; 45 min; 1,5 h; 2,5 h; 4 h; danach alle zwei Stunden bis zum 12 h Endwert.

Tabelle 9.7.: Probenzugprogramm des Autosamplers 850DS

Parameter	Einstellung	Bedeutung
Probenvolumen	1,5 ml	Volumen, das als Probe abgefüllt wird
Abfallvolumen	0,5 ml	Probenvolumen, das vor dem Probenzug verworfen wird; vermeidet Verschleppungen durch die Abfüllnadeln
Austauschvolumen	2 ml	Volumen 0,1 N HCl, das dem Freisetzungsgefäß zugesetzt wird ( Probenvolumen + Abfallvolumen)
Spülvolumen	15 ml	Volumen, das vor dem Probenzug durch das Schlauchsystem gepumpt wird
Reinigungsvolumen	15 ml	Luftvolumen, mit dem die Schläuche nach dem Probenzug entleert werden

### 9.3.5.3. Mathematische Beschreibung der Freisetzung

#### Anpassung nichtlinearer Funktionen nach Weibull

Kosmidis et al. [2003a,b] konnten zeigen, dass mit der ursprünglich zur Beschreibung statistischer Verteilungen entwickelten Weibull-Funktion auch Freisetzungsglyphen abgebildet werden können. Maus et al. konnten darüber hinaus eine Abhängigkeit des Formfaktors  $d$  vom Verhältnis von Oberfläche zu Volumen der Arzneiform feststellen [Maus, 2007]. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb die Weibull-Funktion zur Beschreibung der Freisetzungskurven verwendet [Weibull, 1951].

$$C_t = C_0 \left( 1 - e^{-\left(\frac{t}{k}\right)^d} \right) \quad (9.2)$$

$C_t$  Konzentration des Wirkstoffs in Lösung zum Zeitpunkt  $t$ ,  $C_0$  = maximale Konzentration bei vollständiger Wirkstoff Auflösung,  $k$  = Geschwindigkeitskonstante,  $d$  = Formfaktor der Freisetzungskurve

Zur Berechnung des Formfaktors  $d$  und der Geschwindigkeitskonstanten  $k$  wird mit Hilfe der Software Origin PRO 8 G (OriginLab, Northampton, USA) die Weibull-Funktion an die Freisetzungsglyphen angepasst. Zur nichtlinearen Anpassung berechnet Origin unter

Verwendung des Levenberg-Marquardt-Algorithmus die Abweichungsquadrate. Dieser Prozess wird iterativ durchgeführt. Anschließend wird von zwei aufeinanderfolgenden Iterationen die Differenz der reduzierten  $\chi^2$ -Werte gebildet mit dem Ziel das absolute Minimum zu finden. Die Berechnungen werden unter der Annahme, dass zeitabhängig aus jeder Arzneiform der gesamte Wirkstoff freigesetzt werden kann, durchgeführt ( $\rightarrow C_0 = 100\%$ ).

### Bestimmung der Freisetzungskinetik

Der Freisetzungsmechanismus der Extrudate wird unter Verwendung der von Korsmeyer und Peppas entwickelten Gleichung [Korsmeyer et al., 1983] bestimmt:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k * t^n \quad (9.3)$$

$M_t$  freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt  $t$ ,  $M_\infty =$  insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge,  $k =$  Geschwindigkeitskonstante,  $n =$  Freisetzungsexponent

Der Exponent  $n$  der Gleichung beschreibt den Verlauf der Freisetzungskurve und kann deshalb zur Charakterisierung des vorliegenden Freisetzungsmechanismus benutzt werden. Der Freisetzungsexponent wurde von Ritger und Peppas [Ritger and Peppas, 1987] dem entsprechenden Mechanismus in Abhängigkeit von der Geometrie der Arzneiform zugeordnet (siehe Tabelle 9.8). Zur Bestimmung von  $n$  und  $k$  wird die kumulative freigesetzte Wirkstoffmenge gegen die Zeit aufgetragen und die Korsmeyer-Peppas Gleichung mit Hilfe der Software Origin PRO 8G an die Freisetzungskurve angepasst. Die Kurvenanpassung erfolgt nur für den Bereich von  $\frac{M_t}{M_\infty} \leq 0,6$ , da die Gleichung oberhalb dieser Grenze für inerte Matrices keine Gültigkeit besitzt [Korsmeyer et al., 1983].

Tabelle 9.8.: Freisetzungsmechanismus für nicht quellbare retardierte Systeme

Freisetzungsexponent n			
Dünne Filme	Zylindrische Geometrie	Kugelförmige Geometrie	Freisetzungsmechanismus
0,50	0,45	0,43	Fick'sche Diffusion
$0,50 < n < 1,00$	$0,45 < n < 1,00$	$0,43 < n < 1,00$	Anormaler Transport
1,00	1,00	1,00	Kinetik 0. Ordnung

### Unterschiedlichkeits- und Ähnlichkeitsfaktor

Zum Vergleich von Freisetzungsgraphen werden die von der FDA vorgeschlagene Berechnung des Unterschiedlichkeitsfaktors  $f_1$  und des Ähnlichkeitsfaktors  $f_2$  verwendet [FDA, 1997]. Der  $f_1$ -Wert stellt die prozentuale Abweichung zwischen zwei Kurven dar und ist ein Maß für den relativen Fehler zwischen den Freisetzungsgraphen.

$$f_1 = \left( \frac{\sum_{t=t_1}^{t_n} |R_t - T_t|}{\sum_{t=t_1}^{t_n} R_t} \right) * 100 \quad (9.4)$$

$R_t$  = zum Zeitpunkt  $t$  prozentuale freigesetzte Wirkstoffmenge der Referenz,  $T_t$  = prozentuale freigesetzte Wirkstoffmenge der Testcharge zum Zeitpunkt  $t$ ,  $n$  Anzahl der Probenzeitpunkte

Der  $f_2$ -Wert wird durch eine logarithmische, reziproke Quadratwurzeltransformation von der Summe des quadratischen Fehlers erhalten und stellt ein Maß für die Ähnlichkeit zweier Kurven dar.

$$f_2 = 50 * \log_{10} \left( \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=t_1}^{t_n} (R_t - T_t)^2}{n}}} \right) \quad (9.5)$$

$R_t$  = zum Zeitpunkt  $t$  prozentuale freigesetzte Wirkstoffmenge der Referenz,  $T_t$  = prozentuale freigesetzte Wirkstoffmenge der Testcharge zum Zeitpunkt  $t$ ,  $n$  Anzahl der Probenzeitpunkte

Zwei Freisetzungsgraphen gelten als identisch, wenn  $f_1 \leq 15$  und  $f_2 \geq 50$  sind. Die Übereinstimmung ist umso besser je näher der  $f_1$ -Wert gegen Null strebt und je enger der  $f_2$ -Wert an 100 liegt. Bei der Berechnung ist, wie in der FDA-Guideline beschrieben, maximal ein Wert oberhalb von 85 % Wirkstofffreisetzung zugelassen und zudem darauf zu achten, dass die Messwerte der zu vergleichenden Kurven identische Zeitpunkte aufweisen [Diaz et al., 2016; Shah et al., 1998].

#### 9.3.6. Kaltmahlung von Extrudaten

Eine schonenden Zerkleinerung der Extrudate ermöglicht das Verfahren der Kaltmahlung. Dabei werden die Extrudate in flüssigem Stickstoff für etwa 60 Sekunden schockgefroren und anschließend zügig in einer Mikroschlagmühle (Typ: DFH 48, Culatti AG, Zürich, Schweiz) mit einem 500  $\mu\text{m}$  Siebeinsatz bei mittlerer Drehzahl (max. 6000 UpM) zerkleinert. Das Verfahren der Kaltmahlung hat zum einen den Vorteil, dass ein Verkleben und Verschmelzen des Mahlguts, durch überschreiten der Glasübergangstemperatur des Polymers, reduziert



wird. Zum anderen werden Temperaturspitzen durch Scherkräfte und Reibung verringert, sodass auch wärmeempfindliche Wirkstoffe mit diesem Verfahren zerkleinert werden können.

### 9.3.7. Bestimmung der Auftriebskraft

Abbildung 9.8 zeigt den optimierten Versuchsaufbau zur quantitativen Bestimmung der Auftriebskraft, basierend auf der von Timmermanns beschriebenen Apparatur [Timmermanns and Moës, 1990]. Ein Metallkorb ist über eine Gewindestange direkt mit der Wägezelle einer Extend ED224S Analysenwaage (Sartorius AG, Göttingen, Deutschland) verbunden. Dadurch kann das resultierende Gewicht in vertikaler Richtung, im Gegensatz zu Systemen die auf dem Prinzip der Balkenwaage funktionieren, ohne vorherige Kalibrierung gemessen werden [Vo et al., 2016b]. Die Berechnung der Auftriebskraft erfolgt auf Basis des archimedischen Prinzips (siehe Gleichung 5.8, Kapitel 5.2). Die resultierende Kraft ( $F_{res}$ ) ist dabei gleich der Vektordifferenz von Auftriebskraft ( $F_{Auf}$ ) und Gravitationskraft ( $F_{Grav}$ ). Ist der Wert der resultierenden Kraft positiv ( $F_{Auf} > F_{Grav}$ ) schwimmt

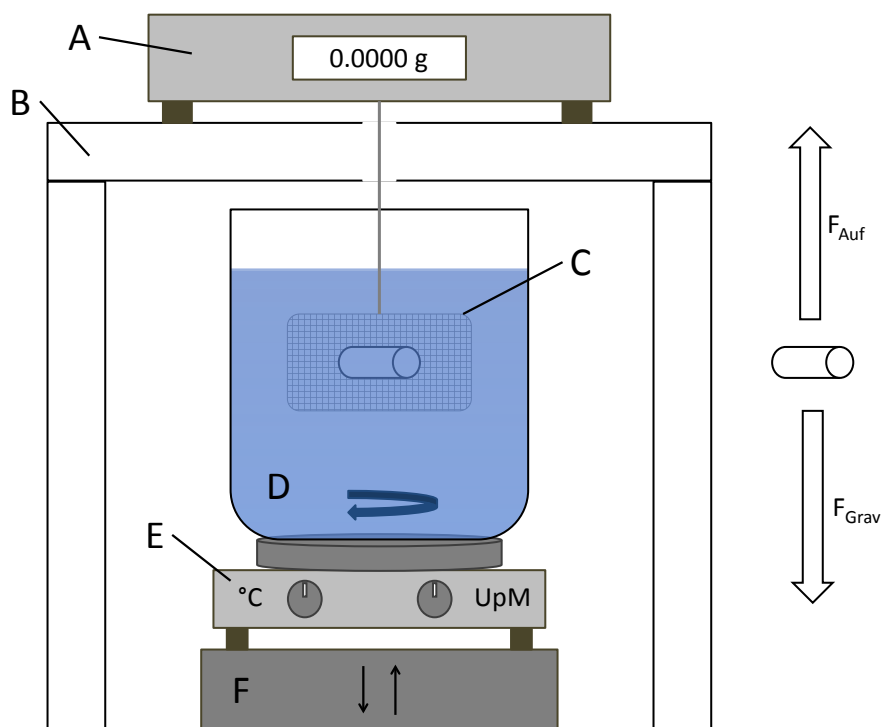


Abbildung 9.8.: Schematische Darstellung des Messsystems:

(A) Analysenwaage, (B) Tisch mit runder Aussparung, (C) Metallkorb, (D) Glasgefäß, (E) beheizbare Magnetrührplatte, (F) Hebevorrichtung

der Körper im Medium auf. Um die Vergleichbarkeit zwischen Hohlkörpern mit unterschiedlicher Wirkstoffbeladung zu gewährleisten, wird die Auftriebskraft auf die Masse des entsprechenden Hohlkörpers normiert. Ein Körper gilt als "schwimmend", sobald eine Kraft größer Null [mN/g] erreicht wird. Die Analysenwaage ist per RS-232 Kabel mit dem Computer verbunden und die Messdaten werden durch eine selbst programmierte Labview basierte Software aufgezeichnet. Messpunkte werden in 5 Minuten Intervallen über einen Zeitraum von 12 Stunden erhoben. Die Messungen werden in 500 ml auf  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$  temperierter 0,1 N Salzsäure mit 0,05 % Tween 80 Zusatz durchgeführt. Das Medium wird kontinuierlich gerührt, um vergleichbare Bedingungen zu denen der Freisetzungsversuche (Kapitel 9.3.5) zu gewährleisten. Zur Vermeidung von anhaftenden Luftblasen am einge-

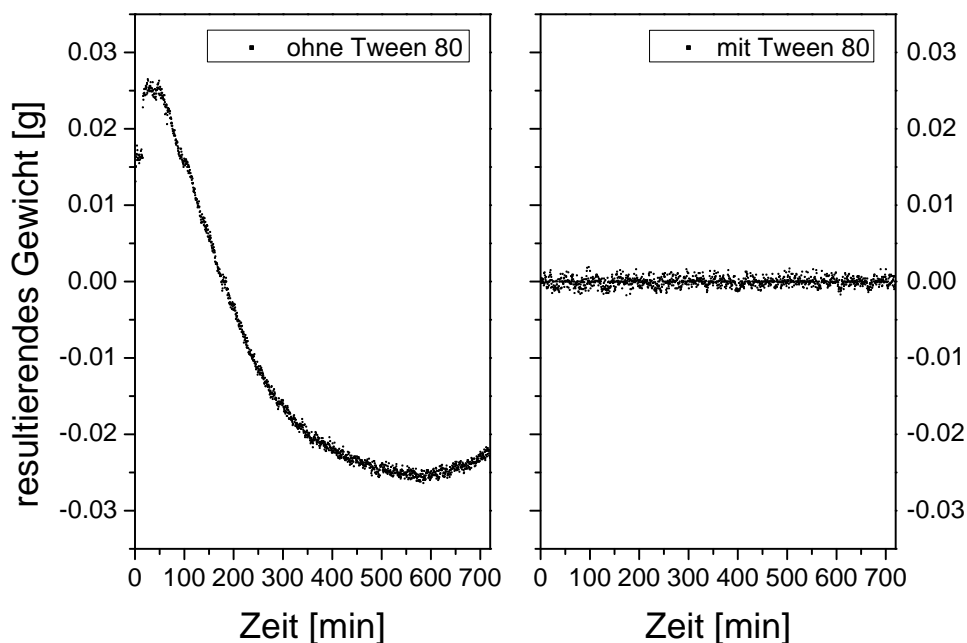


Abbildung 9.9.: Auftrieb des Metallkorbs über 12 Stunden:  
ohne Tween 80 Zusatz (links); mit Tween 80 Zusatz (rechts)

tauchten Metallkorb, welche zu einer abfallenden beziehungsweise schwankenden Basislinie führen, wird das Medium 15 Minuten auf einem Ultraschallbad entgast und anschließend 0,05 % Tween 80 zugesetzt. In Abbildung 9.9 sind vergleichende Auftriebsmessungen über 12 Stunden des leeren Metallkorbs in entgaster 0,1 N HCl ohne (links) und mit (rechts) 0,05 % Tween 80 Zusatz dargestellt. Eine alleinige Entgasung im Ultraschallbad führt

zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis, da sich zahlreiche Luftblasen am Metallkorb angelagert haben. Der Effekt der Anlagerung ist anhand der abfallende Basislinie (linke Abbildung) deutlich erkennbar. Durch den Zusatz von 0,05 % Tween 80 kann hingegen über den gesamten Messzeitraum eine ruhige Basislinie erreicht werden.

### 9.3.8. Röntgenpulverdiffraktometrie (XRPD)

Während des Extrusionsprozesses kann es unter anderem durch die Einwirkung von Temperatur und Scherung zu Veränderungen in der Kristallstruktur und/oder des kristallinen Anteils des Wirkstoffs kommen. Diese Veränderungen werden anhand der Röntgenpulverdiffraktometrie mit einem X'Pert MRD Pro ((PANalytical, Almelo, Niederlande) in Reflektion bei 45 kV / 40 mA und einer Cu K $\alpha$ 1 ( $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ) Strahlung untersucht. In Tabelle 9.9 sind die verwendeten Messparameter aufgeführt. Zur Analyse von Extrudaten mittels XRPD müssen diese vorher gemahlen werden. Um Einflüsse auf die Kristallinität durch den Mahlprozess zu verhindern, werden die Extrudate kaltgemahlen (Kapitel 9.3.6). Vergleichende Messungen vor und nach der Kaltmahlung zeigen keine Veränderungen im Diffraktogramm. Die Auswertung der Diffraktogramme erfolgt in X'Pert High Score Plus (PANalytical, Almelo, Niederlande).

Tabelle 9.9.: XRPD Einstellungen

Maske	15 mm
Divergenzschlitz	automatisch
bestrahlte Länge	12 mm
Probenrotation	1/s
Messbereich	4 - 45° 2 $\theta$
Messstufe	0,0167° 2 $\theta$

### 9.3.9. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen

Verwendet wird ein SU3500 Rasterelektronenmikroskop (REM) (Hitachi High Technologies Europe GmbH; Krefeld, Deutschland) mit SE-Detektor. Die Messungen werden im Hochvakuum ( $< 10^{-3}$  mbar) mit einer Beschleunigungsspannung von 10 kV durchgeführt.

#### Probenvorbereitung

Die Probenstücke werden mit doppelseitigem Klebeband auf dem Probenhalter befestigt und ein Streifen Leitsilber aufgebracht, der einen optimaler Kontakt zwischen Probenhalter

und Probe ermöglicht. Anschließend wird die Probe für 2 x 2 Minuten bei 1,2kV und 37mA unter Argon mit einer Goldschicht überzogen (Polaron SC 7640 Sputter Coater, Quorum Technologies Ltd., UK).

### Freisetzungspuben

Proben, die nach der Freisetzung analysiert werden, müssen gesondert aufgearbeitet werden, um die während der Freisetzung entstandene Porenstruktur zu erhalten. Direkt nach Beendigung des Freisetzungsversuchs werden die Extrudate für 5 Minuten in flüssigem Stickstoff schockgefroren und anschließend zügig in einen Gefriertrockner (Lyovac GT2, STERIS, Hürth, Deutschland) überführt. Nach 48 Stunden Trocknung werden die Extrudate wie oben beschrieben mit Gold überzogen.

#### 9.3.10. Statistische Versuchsplanung (DoE)

Die Erstellung und Auswertung der statistischen Versuchspläne erfolgt mit der Software Design Expert 11 (Stat-Ease Inc. Minneapolis, USA). Abbildung 9.10 zeigt den schematischen Ablauf der Datenanalyse und Modelloptimierung. Nach Eingabe der experimentellen Daten schlägt die Software mögliche Modelle (z.B. linear, kubisch, quadratisch) mit Angabe der berechneten Regressionswerte und des Lack of fit (Maß für die Streuung der Daten um das gebildete Modell) des entsprechenden Modells vor. Anhand dieser Kennzahlen wird ein Modell ausgewählt und anschließend eine Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Für jeden gewählten Interaktionskoeffizient (z.B. AB, BC, ABC) des Modells berechnet die Software einen F- und p-Wert, sowie entsprechende Werte für das gesamte Modell. Anschließend wird das Modell stufenweise um nicht signifikante Interaktionskoeffizienten reduziert, beginnend mit dem höchsten p-Wert. P-Werte oberhalb 0,05 gelten als nicht signifikant. Dieser Optimierungsprozess wird wiederholt bis nur noch signifikante Interaktionen zuzüglich der hierarchisch notwendigen Faktoren übrig bleiben. Eine Überprüfung des reduzierten Modells hinsichtlich Ausreißer, Verteilung der Residuen und der Vorhersagegenauigkeit findet im Anschluss statt. Bei positiver Beurteilung wird das Modell für die Beschreibung der experimentellen Daten verwendet. Genaue Erläuterungen der mathematischen Vorgänge sind im Stat-Ease Softwarehandbuch und der Fachliteratur dargestellt [Anderson et al., 2017; Montgomery, 2001].

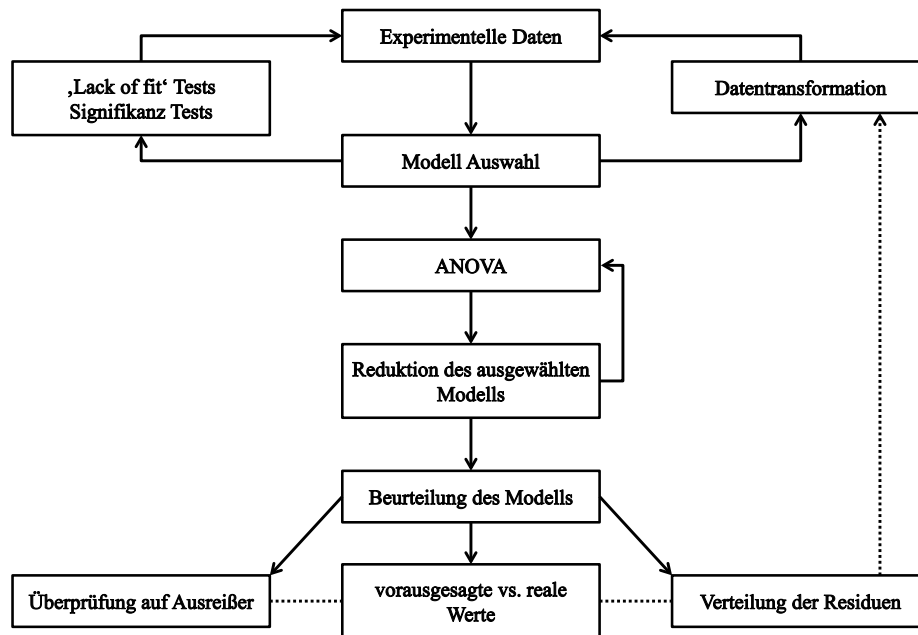


Abbildung 9.10.: Schema der Datenanalyse adaptiert von Brown and Hammond [2003].

### 9.3.10.1. Levodopa - Mischungsversuchsplan

Die Einflüsse der Mischungskomponenten auf die Freisetzung von Levodopa werden anhand eines Mischungsversuchsplans untersucht. Die betrachteten Formulierungen enthalten neben Levodopa die Polymere Eudragit RS und Eudragit E, den Weichmacher Stearylalkohol und das Fließregulierungsmittel Aerosil. In Tabelle 9.10 sind die für den Versuchsplan festgelegten Anteilsmengen der Substanzen aufgeführt. Die obere Grenze der Wirkstoffbeladung von knapp 80 % wurde in Vortests untersucht und ist durch das maximale mögliche Drehmoment des Extruders bedingt. Das Verhältnis von Weichmacher zu Polymer (EuRS + EPO) in den Mischungen wird konstant auf  $10 \pm 1$  % (m/m) gehalten. Aufgrund der unterschiedlichen Anteilbeschränkungen der Komponenten kann kein Simplex Design verwendet werden, da dieses nur bei identischen Grenzen Gültigkeit besitzt. Stattdessen wird ein I-optimales Design ausgewählt, da dieses im Vergleich zum D-optimalen Design eine höhere Präzision bei der Datenvorhersage aufweist [Goos et al., 2016]. Für die fünf Komponenten wird ein Plan mit insgesamt 20 Experimenten erstellt (Tabelle 9.11), welcher sich aus 15 Modell, 5 Replikat und 5 Lack of fit Versuchen zusammensetzt.

Die Mischungen werden wie in Kapitel 9.2 beschrieben mit einem 7/5 AD/ID Durchmesser-

Tabelle 9.10.: DoE Levodopa - Mischungsbeschränkungen

<b>Komponente</b>	<b>Anteil [%]</b>
Levodopa	50 - 79,5
Eudragit RS	0 - 44,5
Eudragit E	0 - 44,5
Stearylalkohol	2 - 4,95
Aerosil	0,5

verhältnis, einer Schneckendrehzahl von 100 UpM und einer Förderrate des Dosierers von 120 g/min extrudiert. Die genauen Herstellungsparameter sind im Anhang (A.2) aufgeführt. Anschließend werden die Extrudatschläuche in kleine Zylinder mit einer Masse von jeweils 300 mg geschnitten und verschlossen. Die erhaltenen Hohlzylinder werden nach der in Kapitel 9.3.5 dargestellten Methode über einen Zeitraum von 12 Stunden freigesetzt. Die erhobenen Freisetzungsdaten werden nun für eine Modellanpassung mit Hilfe der Design Expert Software verwendet. Problematisch ist dabei, dass für jeden Probenzugzeitpunkt ein eigenes Modell erstellt werden muss, sodass insgesamt achtzehn statistische Modelle zur Beschreibung des Datensatzes notwendig sind. Für Metformin konnte bereits gezeigt werden, dass man die Weibull-Verteilungsfunktion zur Beschreibung der Freisetzungskurven verwenden kann. Deshalb wird auch für Levodopa die Weibull-Funktion (Kapitel 9.3.5.3) zu Anpassung der Freisetzungsglyphen genutzt, mit dem Ziel die Modellanzahl für die Auswertung des Versuchsplans zu reduzieren. Durch die Anpassung mittels Weibull-Funktion ist es möglich einen Freisetzungsglyphen allein durch die beiden Variablen  $k$  und  $d$  zu beschreiben. Der Parameter  $k$  als Maß für die Geschwindigkeit der Freisetzung und  $d$  als Formfaktor der den Verlauf der Kurve widerspiegelt. Dadurch verringert sich die Anzahl der notwendigen Modelle zur Beschreibung des Datensatzes von achtzehn auf zwei, sodass daraus ein deutlich vereinfachtes statistisches Modell für die Datenvorhersage resultiert. Anhand der erhaltenen Modelle des Versuchsplans werden Freisetzungskurven verschiedener Mischungen vorhergesagt und die Güte der Vorhersage durch Herstellung und Freisetzung entsprechender Mischungen untersucht und bewertet.

### 9.3.10.2. Gabapentin - Central Composite Design

Zur Untersuchung der Einflüsse verschiedener Prozessparameter auf die Bildung von Gabapentin-Lactam während der Schmelzextrusion wird ein voll faktorielles CCD ausgewählt. Der Fokus des statistischen Versuchsplans liegt auf der Evaluierung geeigneter

Tabelle 9.11.: I-optimaler Versuchsplan für Levodopa

Lauf	Modellpunkt	Levodopa [%]	EuRS [%]	EPO [%]	Sa [%]	Aerosil [%]
1	Modell	50,00	0,05	44,50	4,95	0,50
2	Modell	50,00	0,50	44,50	4,50	0,50
3	Lack of Fit	79,50	18,00	0,00	2,00	0,50
4	Replikat	64,40	31,75	0,00	3,35	0,50
5	Modell	68,52	21,50	6,67	2,82	0,50
6	Modell	50,28	44,50	0,25	4,48	0,50
7	Lack of Fit	77,50	0,00	20,00	2,00	0,50
8	Modell	50,06	44,50	0,00	4,94	0,50
9	Modell	64,40	0,00	31,75	3,35	0,50
10	Replikat	64,40	0,00	31,75	3,35	0,50
11	Modell	59,85	17,84	17,84	3,96	0,50
12	Lack of Fit	54,80	9,27	31,27	4,15	0,50
13	Replikat	50,00	22,39	22,39	4,73	0,50
14	Replikat	59,85	17,84	17,84	3,96	0,50
15	Lack of Fit	68,55	9,02	19,02	2,90	0,50
16	Modell	79,50	9,00	9,00	2,00	0,50
17	Modell	50,00	22,39	22,39	4,73	0,50
18	Modell	64,40	31,75	0,00	3,35	0,50
19	Replikat	68,52	21,50	6,67	2,82	0,50
20	Lack of Fit	54,80	31,27	9,27	4,15	0,50

Prozessparameter, sodass nur eine Formulierung, bestehend aus 30 % Gabapentin, 63 % Eudragit RS und 7 % Stearylalkohol, für die gesamte Versuchsreihe verwendet wird. Durch die Beimischung des Weichmachers (Stearylalkohol) kann die Glasübergangstemperatur des Polymers von 65 °C auf 36,9 °C gesenkt werden, sodass eine Verarbeitung der Pulvermischung im angestrebten Temperaturbereich (100 - 130 °C) möglich ist. Die Temperaturangaben beziehen sich hierbei auf die Heizzonen drei bis fünf. Die erste Zone wird für alle Versuche auf 45 °C, die zweite Zone auf 80 °C temperiert. Die betrachteten Prozessparameter mit Angabe des untersuchten Bereiches sind in Tabelle 9.12 aufgeführt. Die Festlegung der Bereichsgrenzen basiert auf vorangegangenen Extrusionen, bei denen die Verarbeitungsfähigkeit, in Bezug auf das maximal mögliche Drehmoment des Extruders (15 Nm), untersucht wurde. Bei voll faktoriellen Modellen werden häufig Sternpunkte außerhalb des Versuchsraums verwendet, wodurch die Abschätzung der Flächenkrümmung des Modells verbessert wird [Montgomery, 2001]. Für das vorliegende Modell ist dies nicht

Tabelle 9.12.: DoE Gabapentin - Faktoren und Bereiche

<b>Faktor</b>	<b>untersuchter Bereich</b>
Schneckendrehzahl	50 - 200 [UpM]
Temperatur	100 - 130 [°C]
Durchsatz	1,0 - 4,0 [g/min]

möglich, da die Ecken des Versuchsraum die Grenzen der Herstellbarkeit repräsentieren, sodass Sternpunkte außerhalb dieses Versuchsraums durch überschreiten des Extruderdrehmoments nicht realisierbar sind. Infolgedessen wird ein Face Centered CCD ausgewählt, bei dem die Sternpunkte in den Versuchsraum hinein verlagert sind, sodass immer noch eine Variation der Faktoren auf fünf Stufen stattfindet und damit eine optimale Beschreibung des Versuchsraums erhalten bleibt [Siebertz et al., 2010]. Der Abstand der Sternpunkte zum Zentralen Punkt des Versuchsraums wird mit folgender Formel bestimmt [Anderson and Whitcomb, 2017]:

$$\alpha = \frac{\sqrt{k}}{k} \quad (9.6)$$

Setzt man für die Variable  $k$  die Anzahl der Faktoren des Modells ein erhält man im vorliegenden Fall für  $\alpha$  einen Wert von 0,577. Daraus ergibt sich ein statistischer Versuchsplan mit insgesamt 20 Experimenten, welcher in Tabelle 9.13 aufgeführt ist.

Kinetische Energie (Scherung) wird in der Extrusion durch die Rotation der Schnecken in das Material eingebracht. Das Ausmaß der Scherkräfte kann nicht direkt bestimmt werden, sondern wird über das Drehmoment gemessen, welches notwendig ist um die Extruderschnecken anzutreiben. Die Kenngröße zur Beschreibung des Energieeintrags durch die Extruderschnecken ist der spezifische mechanische Energieverbrauch (SMEC), welcher nach folgender Formel berechnet wird.

$$SMEC = \frac{2\pi * n * \tau}{\dot{m}} \quad (9.7)$$

$n =$  Schneckendrehzahl [UpM],  $\tau =$  Drehmoment [kWh],  $\dot{m} =$  Durchsatz [kg/h]

Vor dem Einsetzen der gemessenen Drehmomente in die SMEC-Gleichung muss das Leerdrehmoment des Extruders, bei entsprechender Temperatur und Drehzahl, subtrahiert werden. Die resultierenden SMEC Werte sind folglich um den Energiebetrag zum reinen Antreiben der Extruderschnecken bereinigt. Die SMEC wird innerhalb dieser Arbeit pro



Tabelle 9.13.: Face Centered CCD für Gabapentin

Lauf	Modellpunkt	Drehzahl [UpM]	Temperatur [°C]	Durchsatz [g/h]
1	Axial	125	115	96
2	Factorial	200	130	60
3	Center	125	115	150
4	Factorial	50	130	60
5	Axial	125	106	150
6	Center	125	115	150
7	Axial	125	115	204
8	Factorial	200	100	60
9	Center	125	115	150
10	Factorial	200	100	240
11	Center	125	115	150
12	Center	125	115	150
13	Center	125	115	150
14	Axial	125	124	150
15	Factorial	200	130	240
16	Factorial	50	130	240
17	Factorial	50	100	60
18	Axial	168	115	150
19	Axial	82	115	150
20	Factorial	50	100	240

Extruderschaft angegeben.

Die Konfiguration der Extruderschnecke kann einen starken Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs haben, da abhängig vom Typ des Schneckensegments unterschiedliche Scherkräfte wirken. Kittikunakorn et al. [2019b] beschreiben, dass bereits bei der Verwendung von 60° Knetelementen die Lactam-Menge deutlich ansteigt. Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Extruderschnecke (Abbildung 9.2 Material & Methoden) stellt mit einem 30°, zwei 60° und einem 90° Knetelement somit bereits eine Herausforderung für die Stabilität des Wirkstoffs dar und wird deshalb im Versuchsplan nicht variiert. Die Extrusionen werden mit einer 2 mm Rundlochdüse durchgeführt, instrumentiert mit einem faseroptischen Temperatur- und Drucksensor Typ EDS-Mini-CPS (FOS Messtechnik GmbH, Schacht-Audorf, Deutschland).

Zur Bestimmung der entstandenen GBP-L Menge werden die Extrudate wie in Kapitel 9.3.6 beschrieben zerkleinert und anschließend 200 mg des gemahlenden Extrudates in einen 50,0 ml Messkolben überführt. Nach dem Auffüllen mit 0,1 N HCl wird für 24 Stunden

mit einem Magnetrührer mit 990 UpM gerührt und anschließend die Probe wie in Kapitel 9.3.3 beschrieben per HPLC vermessen.

### Rheologische Messungen

Zur Viskositätsmessung der Polymerschmelze wird ein Haake Mars III Rheometer (Thermo Scientific, Karlsruhe, Deutschland) mit Platte-Platte Geometrie ( $\text{\O}20$  mm) verwendet. Alle Proben werden in Dreifachbestimmung mit einer Spaltbreite von 1,4 mm vermessen. Frequenzverläufe, mit einer Frequenzänderung von 10 bis 0,1 Hz, werden im Temperaturbereich von  $90^\circ\text{C}$  bis  $130^\circ\text{C}$  (ansteigend in  $10^\circ\text{C}$  Schritten) mit einer Amplitude von 5 % durchgeführt. Vor jedem Frequenzverlauf wird die Probe bei gleichbleibenden Bedingungen auf dem Rheometer über die Zeit beobachtet. Wenn keine Veränderungen in den rheologischen Parametern mehr entstehen, gilt die Probe als homogen und es kann mit dem Frequenzverlauf begonnen werden. Die erhaltenen Daten der Frequenzverläufe bei unterschiedlichen Temperaturen werden anhand des van Gorp-Palmen Plots auf thermorheologische Einfachheit, d.h. alle Hauptprozesse in der Schmelze besitzen die gleiche Temperaturabhängigkeit, überprüft und anschließend mittels Zeit-Temperatur-Verschiebung (TTS) zu einer Masterkurve ineinander verschoben [Van Gorp, M and J. Palmen, 1998]. Zur Bestimmung der notwendigen Parameter für die Simulation in Ludovic (u.a. Nullviskosität  $\eta_0$ , Relaxationszeit  $\lambda$ , Konstanten  $n$  und  $a$ ) werden die erhaltenen Viskositätsdaten aus der Masterkurve mit Hilfe der Carreau-Yasuda Gleichung (9.8) beschrieben [Carreau, 1972; Yasuda, Kenji, 1979; van Krevelen, 2009]. Die Viskosität zu unendlich hoher Scherrate ( $\eta_\infty$ ) in der Carreau-Yasuda Gleichung wird als 0 angesehen und daher nicht in der Ludovic Software für die Simulation berücksichtigt. Durch die Carreau-Yasuda Gleichung kann die Viskosität bei konstanter Temperatur zu anderen Schergeschwindigkeiten extrapoliert werden.

$$\eta = \eta_\infty + (\eta_0 - \eta_\infty) * [1 + (\lambda\dot{\gamma})^a]^{(n-1)/a} \quad (9.8)$$

$\eta_\infty$  = unendliche Viskosität [Pas],  $\eta_0$  = Nullviskosität [Pas],  $\lambda$  = Relaxationszeit [s],  $\dot{\gamma}$  = Schergeschwindigkeit [ $\text{s}^{-1}$ ],  $a$  = Yasuda Konstante,  $n$  = Power law Index

Während der Zeit-Temperatur-Verschiebung werden Verschiebungsfaktoren  $a_T$  für jede Temperatur im Frequenzverlauf ermittelt, welche dann mittels Williams-Landel-Ferry (WLF) Gleichung (9.9) angepasst werden [Williams et al., 1955; Doolittle, 1951].

$$\log(a_T) = \frac{-C_1(T - T_0)}{C_2 + (T - T_0)} \quad (9.9)$$

$C_1 = \text{Konstante}$ ,  $C_2 = \text{Konstante}$ ,  $T = \text{gewünschte Temperatur } [^\circ\text{C}]$ ,  $T_0 = \text{Referenztemperatur } [^\circ\text{C}]$

Auf Basis der WLF Daten kann nun die Temperaturabhängigkeit von  $\lambda$  und  $\eta_0$  beschrieben werden.

$$a_T = \frac{\eta_T}{\eta_0} \quad (9.10)$$

$$a_T = \frac{\lambda_T}{\lambda_0} \quad (9.11)$$

*Index T = extrapolierte Temperatur, Index 0 = Referenztemperatur*

Zusammenfassend ermöglichen die Carreau-Yasuda und die WLF-Gleichung eine Extrapolation der gemessenen Viskosität zu anderen Schergeschwindigkeiten und Temperaturen.

### Simulationssoftware Ludovic

Die Simulation des Strömungsverhaltens der Polymerschmelze im Extruder erfolgt mit Hilfe der Software Ludovic V6.1.0 PharmaEdition (Sciences Computers Consultants, Saint Etienne, Frankreich) [Vergnes et al., 1998]. Diese verwendet zur Berechnung einen eindimensionalen Ansatz, mit der Annahme, dass der Schmelzvorgang direkt ab dem ersten verdichtendem Schneckenelement (z.B. Knet- oder Mixsegment) einsetzt. Die Software führt, beginnend an der Extruderdüse, eine iterative Simulation des Prozesses durch [Sciences Computers Consultants, 2014]. Eine Vielzahl von Parametern wie zum Beispiel

Tabelle 9.14.: Produkteigenschaften zur Simulation in Ludovic

	<b>Feste Phase</b>	<b>Flüssige Phase</b>
Wärmekapazität [J/(Kg * °C)]:	1080	1624
Pulverdichte [Kg/m <sup>3</sup> ]:	1167	1123
Wärmeleitfähigkeit [W/(m * K)]:	0.18	0.18
Glasübergangstemperatur [°C]:	36,9	

die mittlere Verweilzeit (MRT), Druck, Temperaturverlauf und Viskosität der Schmelze sowie der Energieeintrag können von der Software berechnet werden. Neben den geometrischen Gegebenheiten des Extruders, der Schnecken und der Düse müssen verschiedene Materialeigenschaften wie Dichte, Wärmekapazität und Viskosität des zu extrudierenden

Materials bekannt sein, um die Simulation durchführen zu können. In Tabelle 9.14 sind die thermischen Eigenschaften der festen und flüssigen Phase aufgeführt, welche die Basis der Simulationen bilden. Diese bleiben für alle Simulationen identisch, da die Zusammensetzung der Pulvermischung nicht variiert wird. Um die Präzision der Simulation zu erhöhen, wird die Viskositätskurve verwendet, bei der die Messtemperatur der Extrusionstemperatur am nächsten ist. Dies ist notwendig, da sich diese Eigenschaften der Schmelze in Abhängigkeit von Temperatur und Scherung verändern. Eine Auflistung der eingesetzten Kennzahlen ist in Tabelle 9.15 dargestellt.

Tabelle 9.15.: Ergebnisse der Carreau-Yasuda und WLF Anpassungen basierend auf den Oszillationsmessungen unter Verwendung von TTS

<b>T</b> [°C]	<b>Carreau-Yasuda Anpassung</b>				<b>WLF Anpassung</b>	
	$\eta_0$ [Pa·s]	$\lambda$ [s]	<b>n</b>	<b>a</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>
90	249300,013	5,28179	0,3629	0,48532	8,93009	145,4398
100	65282,9031	1,51071	0,37405	0,49717	8,18256	152,09477
110	20823,7662	0,49303	0,37694	0,50056	6,9787	150,40043
120	7144,06117	0,17192	0,37896	0,50295	7,73185	181,21602
130	2571,76171	0,06303	0,38123	0,50618	8,68184	215,74023
140	941,62268	0,02329	0,38234	0,50785	9,82742	253,74564

### 9.3.11. Dynamische Differenzkalorimetrie (DDK)

Verwendet wird eine Mettler Toledo DSC 2 (Gießen, Deutschland), ausgestattet mit einem automatischen Probenwechsler und flüssig Stickstoff Kühlung. Der Probenraum wird bei allen Messungen mit trockenem Stickstoff (Flussrate: 30 ml/min) durchspült. Das System wird regelmäßig mittels Indium und Zink Standard kalibriert. Zur Analyse von Glasübergangstemperatur und Schmelzpunkt werden etwa 10 mg der Probe in einen 40  $\mu$ l Aluminium Tiegel eingewogen und mit einem gelochten Deckel verschlossen. Die Auswertung der Temperaturkurven erfolgt mit Hilfe der STARe Software (Version 13.0) der Firma Mettler Toledo.

#### Bestimmung der Glasübergangstemperatur (T<sub>g</sub>)

Das Messprogramm zur Bestimmung der T<sub>g</sub> wird so gewählt, dass Start- und Endtemperatur mindestens 50 °C oberhalb und unterhalb der T<sub>g</sub> liegen. Die Proben werden mit Heiz- und Kühlraten von 10 °C/min vermessen. Ein Glasübergang ist durch eine stufenförmige

Auslenkung des Wärmestromsignals in endotherme Richtung erkennbar, welche durch die Änderung der spezifischen Wärmekapazität der Probe verursacht wird. Die Auswertung der Glasübergangstemperaturen erfolgt nach ISO-11357-2 als mittlere Stufenhöhe ( $1/2 \Delta C_p$ ) zwischen zwei Extrapolationsgeraden.

### **Bestimmung der Wärmekapazität ( $C_p$ )**

Eingabeparameter für die Simulation des Extrusionsprozesses mittels Ludovic Software sind unter anderem die Wärmekapazität des Wirkstoffs und des Extrudates. Die Bestimmung der  $C_p$  erfolgt gegen einen Saphir Standard unter Verwendung der temperaturmodellierten DSC-Methode TOPEM, wodurch es möglich ist das reversible und irreversible Messsignal voneinander zu trennen. Eine Heizrate von  $2^\circ\text{C}/\text{min}$  mit einer Pulshöhe von  $1^\circ\text{C}$  und einer Pulsbreite von 30 s wird für die Messungen verwendet.

### **Quantitative Auswertung von Schmelzpeaks**

Die quantitative DSC Analyse wird nur für den Wirkstoff Gabapentin durchgeführt, da sich dieser zum Beispiel durch Einwirkung von Hitze zum zyklischen Gabapentin-Lactam umwandelt. Gabapentin weist einen Schmelzpeak bei  $171^\circ\text{C}$  auf wohingegen das Lactam bereits bei  $90^\circ\text{C}$  schmilzt, sodass beide Substanzen parallel detektiert werden können. Die Aufnahme der DSC Thermogramme ( $n=3$ ) erfolgt mit Heiz- und Kühlraten von  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  in einem Temperaturbereich von  $25^\circ\text{C}$  bis  $220^\circ\text{C}$ . Die Fläche der detektierten Peaks, welche ein Maß für die benötigte Wärmemenge zum Schmelzen der Substanz darstellt, wird durch Integration bestimmt. Für beide Substanzen werden Kalibriergeraden (AUC vs. molare Masse) im Bereich von 2 mg bis 10 mg Probenmenge erstellt und im Anschluss über lineare Regression die molare Schmelzenthalpie (entspricht der Steigung der Geraden) bestimmt. Diese gibt die Energiemenge an, welche notwendig ist, um ein Mol der entsprechenden Substanz zu schmelzen. Mit  $67,0\text{ kJ}/\text{mol}$  besitzt GBP eine höhere molare Schmelzenthalpie als GBP-L mit  $19,4\text{ kJ}/\text{mol}$ . Bei der Vermessung unbekannter Probenzusammensetzungen kann über die Division der Peakfläche durch die molaren Schmelzenthalpie der Anteil der Substanz in der Mischung bestimmt werden.

## 10. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung direkt schwimmfähiger gastroretentiver Arzneiformen auf Basis extrudierter Hohlzylinder dargestellt. Mittels Extrusion wird ein schlauchförmiges Extrudat produziert, dessen Schlauchwand aus einem oder mehreren Polymeren besteht, in die der kristalline Wirkstoff fein verteilt eingebettet ist. Der Schlauch wird anschließend in kleine Zylinder geschnitten, welche dann unter Einwirkung von Hitze an beiden Enden verschlossen werden. So entstehen Zylinder die aufgrund ihres Hohlraums eine niedrigere Dichte als die Magenflüssigkeit besitzen und somit in der Flüssigkeit aufschwimmen. Die direkte Schwimmfähigkeit der Hohlkörper wird über die Kontrolle des Verhältnisses von Hohlraum zu Zylinderwand erreicht. Die Implementierung eines modularen Schlauchdüsenkopfes ermöglicht die individuelle Anpassung des Verhältnisses von Außendurchmesser (AD) zu Innendurchmesser (ID) an die Dichte der zu extrudierenden Pulvermischung. Zur Auswahl der geeigneten Düsenkombination wird ein mathematisches Modell etabliert, das basierend auf der Partikeldichte der Pulvermischung, die optimale Kombination von AD zu ID berechnet. Dadurch wird eine ausreichend niedrige Dichte erreicht, um den notwendigen Auftrieb der Arzneiform zu gewährleisten. Folglich kann die Schwimmfähigkeit der Arzneiform über das Herstellungsverfahren garantiert werden. Die experimentellen Daten bestätigen eine hohe Präzision der vorhergesagten Arzneiformdichten. Es wird außerdem gezeigt, dass die Schwimmfähigkeit des Systems allein von der geometrischen Form des Hohlzylinders abhängt, wodurch die Polymerzusammensetzung in der Zylinderwand und folglich die Freisetzungsrates des Wirkstoffs variiert werden kann, ohne damit die gastroretentiven Eigenschaften des Systems zu verändern. Der Einfluss der Zylinderwandgeometrie auf die Wirkstofffreisetzung wird anhand des Modellarzneistoffs Metformin untersucht. Die Stärke der Zylinderwand sowie das Oberfläche zu Masse Verhältnis der Arzneiform werden als Faktoren identifiziert, welche maßgeblich die Geschwindigkeit der Freisetzung beeinflussen. Basierend darauf wird dargestellt, dass eine Änderung der Dosisstärke ( $\rightarrow$  Zylinderlänge und -durchmesser) möglich ist, ohne dabei das Freisetzungsprofil zu beeinträchtigen, solange die Geometrieverhältnisse des Hohlzylinders konstant bleiben. Die Freisetzung des

---

Wirkstoffs sowie die Dosis der Arzneiform anpassen zu können ohne dabei die gastroretentiven Eigenschaften zu verändern, bietet eine hohe Flexibilität während der Entwicklung und kann die notwendigen Versuchszahlen zur Evaluierung der optimalen Formulierung deutlich reduzieren.

Die Polymermatrix der Zylinderwand ist durch das angewendete Schmelzextrusionsverfahrens nahezu porenfrei. Daraus resultiert eine hohe Retardkapazität, sodass unter Verwendung von Eudragit RS Wirkstoffbeladungen von bis zu 80% mit einer retardierten Freisetzung über 12 Stunden realisiert werden, ohne das Auftreten eines *burst release* zu beobachten. Darüber hinaus werden hydrophile Polyethylenoxide sowie das pH-abhängige Polymer Eudragit FS 100 verwendet, um Formulierungen zu entwickeln, die nach Freisetzung des Wirkstoffs ihre Zylinderwand vollständig auflösen. Polyethylenoxid Formulierungen weisen eine deutlich niedrigere Retardkapazität auf, sind jedoch in der Lage die Zylinderwand aufzulösen. Arzneiformen bestehend aus Eudragit FS 100 lösen sich oberhalb pH 7 auf und sind aufgrund ihrer guten Extrusionseigenschaften sowie einer höheren Retardkapazität den Polyethylenoxid Formulierungen überlegen.

Basierend auf den Ergebnissen mit Metformin wird ein statistischer Mischungsversuchsplan mit dem Wirkstoff Levodopa und den Polymeren Eudragit RS und E erstellt. Es wird untersucht, ob nach Festlegung der geometrischen Verhältnisse, der gesamte Fokus auf die Anpassung des Freisetzungsprofils durch Variation der Zylinderwandkomponenten gelegt werden kann. Die hergestellten Formulierungen sind direkt schwimmfähig, wodurch die präzise Vorhersage der Arzneiformdichte basierend auf dem entwickelten Modell bestätigt wird. Die Freisetzungsprofile von Levodopa werden mit Hilfe der Weibull Verteilungsfunktion angepasst und parametrisiert. Es wird gezeigt, dass ein mathematischer Zusammenhang (statistisches Modell) zwischen den einzelnen Mischungskomponenten und den Faktoren  $d$  und  $k$  der Weibull-Funktion besteht. Innerhalb des Versuchsraums kann dadurch, für Mischungen oberhalb der Perkolationschwelle von Eudragit RS, eine zuverlässige Vorhersage über das Freisetzungsverhalten von Levodopa getroffen werden. Durch die genaue Vorhersage der Arzneiformdichte ist es somit möglich den Fokus während der Entwicklung auf die Anpassung der Wirkstofffreisetzung zu legen.

Im letzten Teil dieser Arbeit wird die Anwendbarkeit der Schlauchextrusion für die Verarbeitung von temperaturempfindlichen Arzneistoffen am Beispiel von Gabapentin (GBP) untersucht. Der *Quality by Design* Ansatz wird verwendet, um stabilitätsbeeinflussende Faktoren systematisch zu evaluieren. Der mechanische Energieeintrag (SMEC), die Verweilzeit (MRT) und die Temperatur werden als Parameter mit einem Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs identifiziert. Im Anschluss werden mit Hilfe eines statistischen

Versuchsplans die optimalen Prozessbedingungen zur Extrusion von GBP evaluiert. Zur Berechnung des SMEC und der MRT wird die Simulationssoftware Ludovic eingesetzt, was die notwendige Versuchsanzahl sowie den Wirkstoff- und Hilfsstoffverbrauch reduziert. Zusätzlich wird der Prozesstransfer von einer Rundlochdüse auf eine Schlauchdüse simulationsbasiert durchgeführt, indem die unterschiedlichen Verweilzeiten der Düsen berechnet und die entsprechenden Prozessbedingungen darauf angepasst werden. Experimentelle Versuche bestätigen, dass die Berechnungen die realen Versuchsbedingungen widerspiegeln. Gabapentin kann dadurch unter Einhaltung der Arzneibuchgrenzen mittels Schmelzextrusion verarbeitet werden.

Zusammenfassend ermöglicht das untersuchte Schlauchextrusionsverfahren eine außerordentlich hohe Flexibilität während der Formulierungsentwicklung. Die Flexibilität basiert maßgeblich auf der Eigenschaft die Wirkstoff-Polymer Mischung in der Zylinderwand variieren zu können, ohne dabei die Schwimmfähigkeit zu beeinflussen. Das Freisetzungsprofil kann dadurch präzise an die spezifischen Therapieanforderungen (z.B. Dosierungsschema) und die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffs (z.B. Halbwertszeit) angepasst werden. In Kombination mit der Möglichkeit die Schwimmfähigkeit zu berechnen und durch Anpassung der Düsengeometrien zu garantieren, reduziert das neue Herstellungsverfahren den experimentellen Aufwand während der Formulierungsentwicklung. Auf Grundlage der hohen Retardkapazität können auch Formulierungen für hoch dosierte Arzneistoffe mit ausreichender Retardierung hergestellt werden. Durch die Flexibilität, die präzisen Vorhersagemöglichkeiten und das einfache Herstellungsverfahren stellt die Schlauchextrusion eine innovative Option zur zeitoptimierten und kostenreduzierten Entwicklung schwimmender gastroretentiver Arzneiformen dar.

Im Hinblick auf die Fortführung dieser Arbeit gibt es vor allem in Bezug auf die Automatisierung des Herstellungsverfahrens Potential zur Weiterentwicklung. Das Verhältnis von AD zu ID wurde als kritischer Parameter mit einem Einfluss sowohl auf die Freisetzung als auch auf die Schwimmfähigkeit identifiziert. Konsequenterweise ist die Implementierung einer Inprozesskontrolle zur online Überwachung der beiden Durchmesser sinnvoll. Es bestehen bereits kommerziell verfügbare Lösungen zur simultanen, kontaktlosen Bestimmung von Durchmesser, Wanddicke, Konzentrität sowie Ovalität des Schlauches, die vor allem in der Kabelindustrie Anwendung finden [Sikora AG, 2018]. Die Extrudate wurden von Hand mittels Drehmel in kleine Zylinder geschnitten und anschließend die offenen Enden mit Hilfe eines beheizbaren Formteils verschlossen. Zur Optimierung des Schneidevorgangs ist die Verwendung einer Abzieheinheit mit anschließender Schneidevorrichtung denkbar.



---

Hier bietet sich zum Beispiel ein Orbitalschneider [DCM GmbH, 2012] an, da dieser beim Schnitt den Hohlraum des Schlauches nicht verschließt. Dadurch wird ein Aufblähen des Schlauches, verursacht durch den anliegenden Stützdruck, vermieden. Durch Anpassung der Abziehbandgeschwindigkeit kann der Durchmesser des Schlauches verringert ( $\uparrow$  Geschw.) oder erhöht ( $\downarrow$  Geschw.) werden. Eine regeltechnische Kopplung der Durchmesserkontrolle und der Abzieheinheit ist möglich, sodass die Geschwindigkeit des Bandes abhängig vom gemessenen Durchmesser automatisch angepasst wird. Zum automatischen Verschießen der Hohlzylinder konnten keine bereits verfügbaren Systeme gefunden werden. Hier muss somit eine maßgeschneiderte Lösung entwickelt werden. Eine beheizbare Pressform durch die der geschnittene Hohlzylinder gleichzeitig an beiden Enden verschlossen wird, ist eine Möglichkeit.

Die Betrachtung weiterer Herstellervfahren zur Produktion der entwickelten Hohlzylinder stellt eine weitere interessante Fortführung dieser Arbeit dar. Als mögliche alternative Techniken sind vor allem der 3D-Druck sowie der Spritzguss zu nennen. Durch diese Verfahren wäre eine direkte Herstellung der verschlossenen Arzneiform möglich, sodass sowohl das Scheiden als auch das Verschließen der Hohlzylinder als separate Arbeitsschritte eingespart werden könnten.

# A. Weiterführende Daten

## A.1. ImageJ Makro zur Durchmesser Auswertung

In ImageJ wurde die Funktion der Batchverarbeitung verwendet, sodass eine Vielzahl von aufgenommenen Bildern automatisch nacheinander bearbeitet werden konnte. Hohlraum- und Gesamtfläche werden durch das Makro in einer TXT-Datei abgespeichert und die Datei neu benannt. Die TXT-Dateien wurden anschließend in Excel importiert und die Berechnung der entsprechenden Durchmesser durchgeführt. Im folgenden ist der Quellcode des verwendeten Makros angegeben.

---

```
run("Set Scale...", "distance=1522 known=20 unit=mm");
makeRectangle(1158, 1080, 2880, 2328);
run("Crop");
run("8-bit");
setAutoThreshold("Default");
//run("Threshold...");
title = getTitle()
saveAs("Jpeg", "D:\\Promotion\\01_DISS\\18_ImageJ_Verarbeitung
\\02_Ergebnisse\\" +title +"Ausgewertet");
run("Analyze Particles...", "size=5-70 circularity=0.30-1.00 display");
setAutoThreshold("Default dark");
//setThreshold(130, 255);
run("Convert to Mask");
run("Fill Holes");
run("Analyze Particles...", "size=5-70 circularity=0.30-1.00 display");
saveAs("text", "D:\\Promotion\\01_DISS\\18_ImageJ_Verarbeitung
\\02_Ergebnisse\\" +title +"_Durchmesser");
run("Clear Results");
run("Close All");
```

---

## A.2. Extrusionsparameter

ID	Levo [%]	EuRS [%]	EPO [%]	Sa [%]	Aero- sil [%]	AD/ID [mm]	Temp. Heizzonen [°C]					Düse [°C]	Zufuhr [g/h]	[UpM]	[Nm]
							90	100	100	100	100				
1	50	0,05	44,5	4,95	0,5	7/5	90	100	100	100	100	100	120	100	9,8
2	50	0,5	44,5	4,5	0,5	7/5	90	100	100	100	100	100	120	100	9,0
3	79,5	18	0	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	8,9
4	64,4	31,75	0	3,35	0,5	7/5	115	125	125	125	125	125	120	100	9,2
5	68,52	21,5	6,67	2,82	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	7,2
6	50,28	44,5	0,25	4,48	0,5	7/5	100	110	110	110	110	110	120	100	9,8
7	77,5	0	20	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	4,4
8	50,06	44,5	0	4,94	0,5	7/5	100	110	110	110	110	110	120	100	9,2
10	64,4	0	31,75	3,35	0,5	7/5	100	110	110	110	110	110	120	100	7,7
11	59,85	17,84	17,84	3,96	0,5	7/5	105	115	115	115	115	115	120	100	7,0
12	54,8	9,27	31,27	4,15	0,5	7/5	95	105	105	105	105	105	120	100	8,9
13	50	22,39	22,39	4,73	0,5	7/5	90	100	100	100	100	100	120	100	8,6
14	59,85	17,84	17,84	3,96	0,5	7/5	105	115	115	115	115	115	120	100	7,1
15	68,55	9,02	19,02	2,9	0,5	7/5	105	115	115	115	115	115	120	100	8,4
16	79,5	9	9	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	8,2
17	50	22,39	22,39	4,73	0,5	7/5	95	105	105	105	105	105	120	100	9,4
18	64,4	31,75	0	3,35	0,5	7/5	115	125	125	125	125	125	120	100	10,9
19	68,52	21,5	6,67	2,82	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	7,2
20	54,8	31,27	9,27	4,15	0,5	7/5	100	110	110	110	110	110	120	100	8,8
K1	50	30	15	4,50	0,5	7/5	90	100	100	100	100	100	120	100	10,9
K2	50	20	25	4,50	0,5	7/5	90	100	100	100	100	100	120	100	8,6
K3	79,5	12	6	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	8,4
K4	79,5	6	12	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	5,6
K5	79,5	2	16	2,00	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	5,1

Chargen ID	Probennummer	Met [%]	EuRS [%]	EPO [%]	Sa [%]	Aero-sil [%]	AD/ID [mm]	Temp. Heizzonen [°C]					Düse [°C]	Zufuhr [g/h]	Drehzahl [UpM]	Drehmoment [Nm]
								125	130	135	135	130				
170404_A	Met 1	50	0	50	0	0	7/4	125	130	135	135	130	130	120	100	7,1
170404_B	Met 2	50	12,5	37,5	0	0	7/4	125	130	130	130	130	130	120	100	9,0
170404_C	Met 3	50	25	25	0	0	7/4	125	130	130	130	130	130	120	100	10,8
170404_D	Met 4	50	37,5	12,5	0	0	7/4	125	135	135	135	135	130	120	100	11,9
170404_E	Met 5	50	50	0	0	0	7/4	130	140	140	140	140	135	120	100	13,2
170502_A	Met 6	50	27,5	22,5	0	0	7/4	125	135	135	135	135	130	120	100	9,8
170502_B	Met 7	50	30	20	0	0	7/4	125	135	135	135	135	130	120	100	10,8
170502_C	Met 8	50	32,5	17,5	0	0	7/4	125	135	135	135	135	130	120	100	11,2
170502_D	Met 9	50	35	15	0	0	7/4	125	135	135	135	135	130	120	100	12,4
170503_B	Met 10	60	40	0	0	0	7/4	130	140	140	140	140	135	120	100	14
170517_D	Met 11	69,5	27	0	3	0,5	7/4	120	130	130	130	130	130	120	100	6,2
170607_A	Met 13	69,5	20,2	6,8	3	0,5	7/3 - 9/6	120	130	130	130	130	130	120	100	4,7 - 5,2
170607_B	Met 14	69,5	13,5	13,5	3	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	5,5
170607_C	Met 18	79,5	18	0	2	0,5	7/5	130	140	140	140	140	140	120	100	6,3
170710_B	Met 16	69,5	6,8	20,2	3	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	4,9
170710_C	Met 15	69,5	10,8	16,2	3	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	5
170830_A	Met 17	50	35	15	0	0	7/3 - 9/6	125	135	135	135	135	130	120	100	10,8 - 12,5
170906_C	Met 12	69,5	27	0	3	0,5	7/5	120	130	130	130	130	130	120	100	7,8

## A.3. Freisetzungen DoE Levodopa

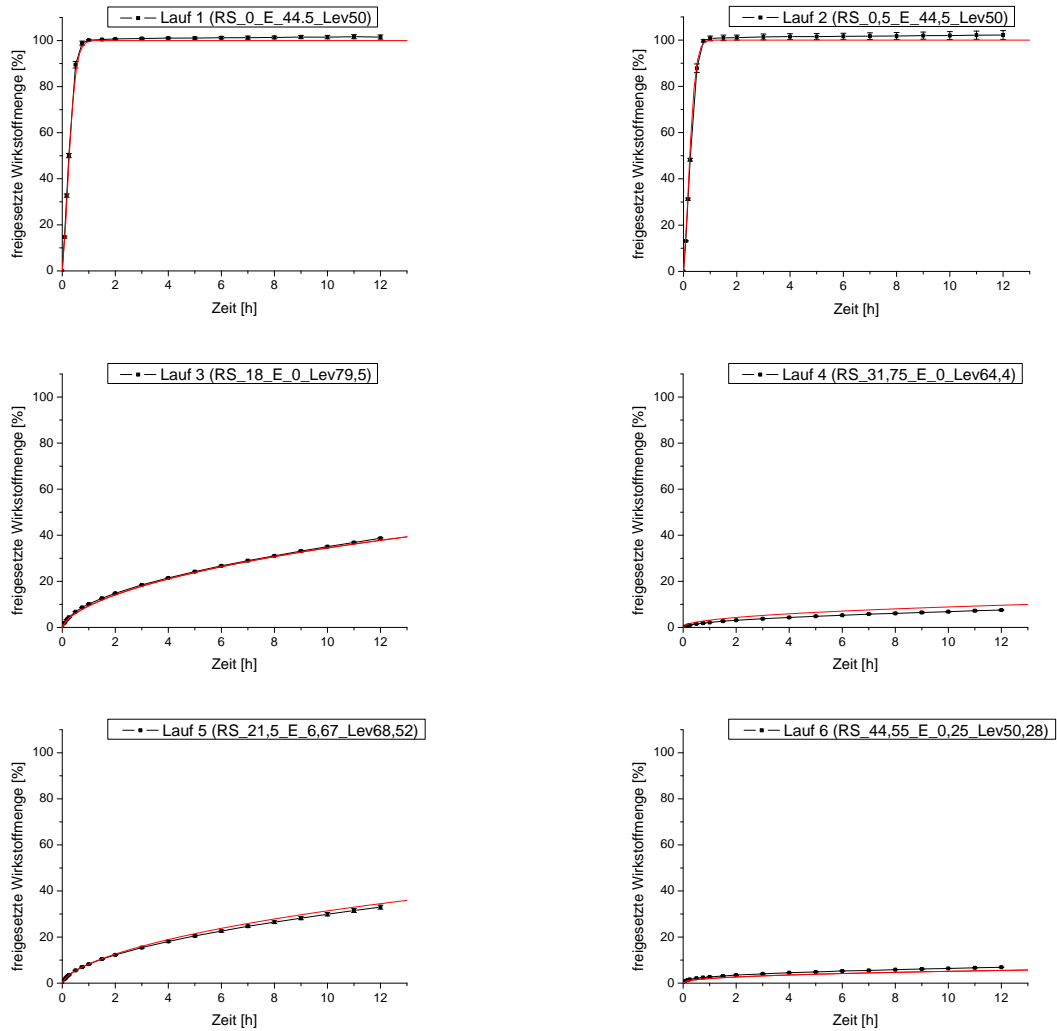


Abbildung A.1.: Freisetzung der einzelnen Chargen des statistischen Versuchsplans mit dem Wirkstoff Levodopa. Schwarze Linien stellen die experimentellen Daten dar, rote Linien zeigen die mittels Weibull Verteilungsfunktion berechnete Anpassung der experimentellen Daten. Apparat 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

## A. Weiterführende Daten

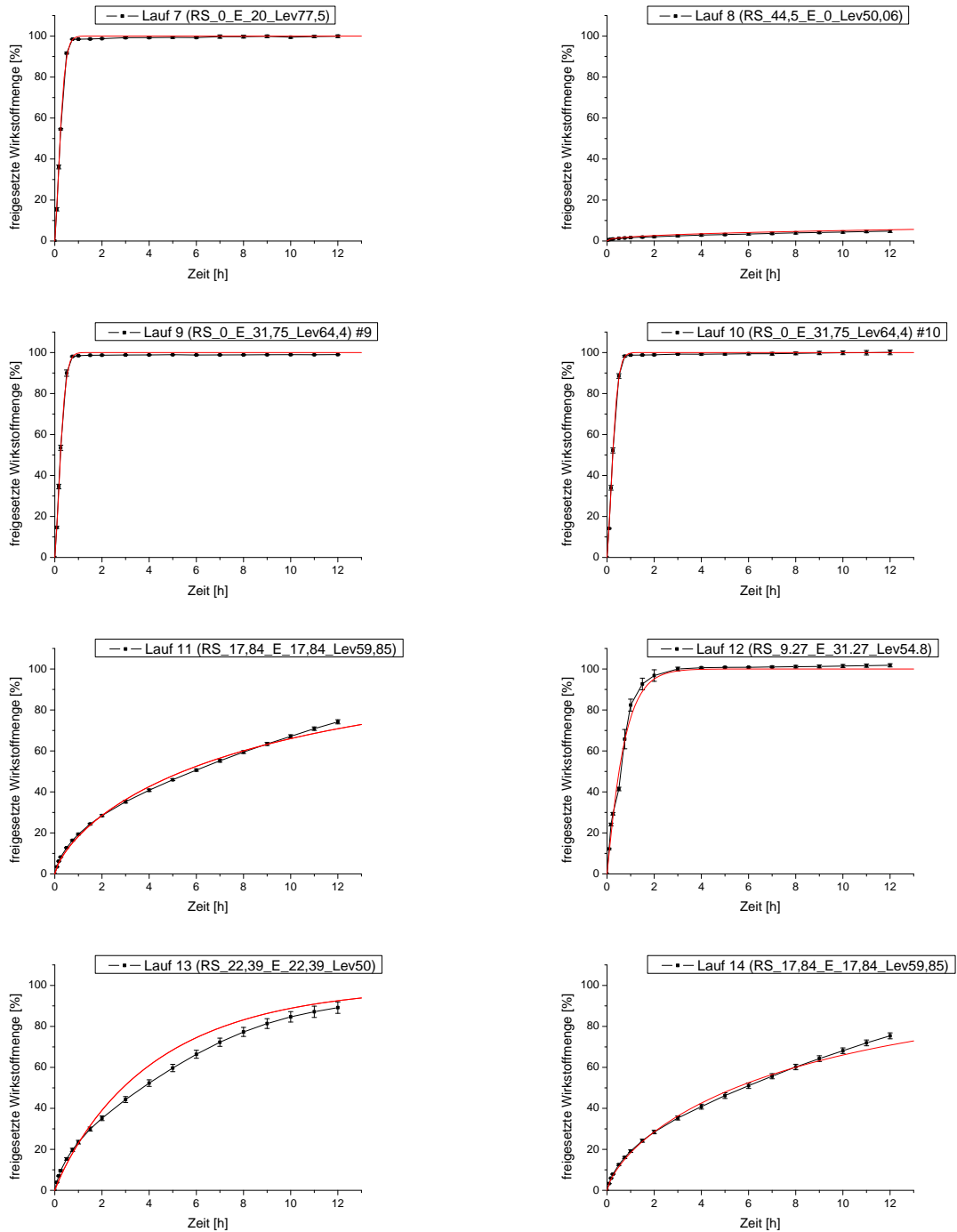


Abbildung A.2.: Freisetzung der einzelnen Chargen des statistischen Versuchsplans mit dem Wirkstoff Levodopa. Schwarze Linien stellen die experimentellen Daten dar, rote Linien zeigen die mittels Weibull Verteilungsfunktion berechnete Anpassung der experimentellen Daten. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , 50 UpM

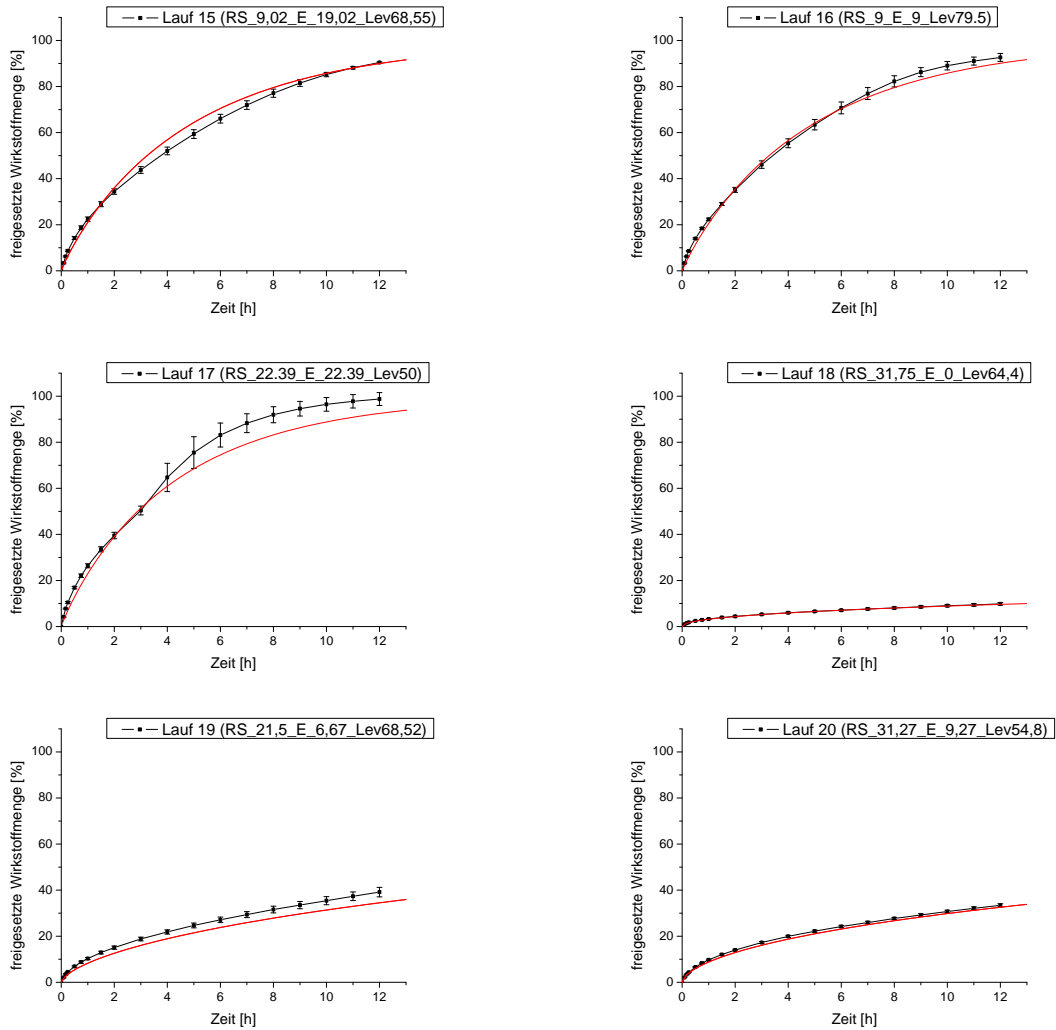


Abbildung A.3.: Freisetzung der einzelnen Chargen des statistischen Versuchsplans mit dem Wirkstoff Levodopa. Schwarze Linien stellen die experimentellen Daten dar, rote Linien zeigen die mittels Weibull Verteilungsfunktion berechnete Anpassung der experimentellen Daten. Apparatur 1 (Eur. Ph.), 500 ml 0,1 N HCl,  $37 \pm 0,5$  °C, 50 UpM

## A.4. Modellgleichung DoE Levodopa

Die Anteile der Mischungskomponenten Levo, EuRS und EPO werden in die Gleichung eingesetzt und die Parameter  $d$  und  $k$  der Weibull-Funktion berechnet.

Tabelle A.1.: Formeln zur Modellbeschreibung

$d$ =	$(k)^{2,23}$ =
+0,010862 * Levo	-0,005993034 * Levo
+0,011108 * RS	+0,419762698 * RS
-0,008339 * E	+0,087309888 * E
-0,000294 * Levo * RS	-0,003347917 * Levo * RS
+0,000607 * Levo * E	-0,001025303 * Levo * E
+0,008109 * RS * E	-0,004432601 * RS * E
-0,000010 * Levo * RS * E	+6,64198E-05 * Levo * RS * E
-1,52684E-08 * Levo * E * (Levo-E)	-6,46915E-06 * Levo * RS <sup>2</sup> * E
-7,63421E-07 * RS * E * (RS-E)	+1,81726E-07 * Levo * E * (Levo-E) <sup>2</sup>
-7,78690E-07 * Levo <sup>2</sup> * RS * E	-4,35195E-06 * RS * E * (RS-E) <sup>2</sup>
-7,78690E-07 * Levo * RS <sup>2</sup> * E	
-3,81711E-06 * Levo * RS * E <sup>2</sup>	



## C. Literaturverzeichnis

- Agilent Technologies. Agilent ChemStation für UV-Vis-Spektroskopie - Benutzerhandbuch, 2003.
- J. Ali, S. Arora, A. Ahuja, A. K. Babbar, R. K. Sharma, R. K. Khar, and S. Baboota. Formulation and development of hydrodynamically balanced system for metformin: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 67(1):196–201, Aug. 2007. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2006.12.015.
- M. J. Anderson and P. J. Whitcomb. *RSM Simplified: Optimizing Processes Using Response Surface Methods for Design of Experiments*. Taylor & Francis, Boca Raton, second edition edition, 2017. ISBN 978-1-4987-4598-7.
- M. J. Anderson, Whitcomb, Patrick J., Bezener, Martin A., and Kraber, Shari L. *Handbook for Experimenters*. Stat-Ease, Inc, 2017.
- R. Awasthi and G. T. Kulkarni. Decades of research in drug targeting to the upper gastrointestinal tract using gastroretention technologies: Where do we stand? *Drug Delivery*, 23(2):378–394, Feb. 2016. ISSN 1071-7544, 1521-0464. doi: 10.3109/10717544.2014.936535.
- A. Balogh, B. Farkas, A. Domokos, A. Farkas, B. Démuth, E. Borbás, B. Nagy, G. Marosi, and Z. K. Nagy. Controlled-release solid dispersions of Eudragit® FS 100 and poorly soluble spironolactone prepared by electrospinning and melt extrusion. *European Polymer Journal*, 95:406–417, Oct. 2017. ISSN 00143057. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2017.08.032.
- S. Bandari, C. Eaga, A. Thadishetty, and M. Yamsani. Formulation and evaluation of multiple tablets as a biphasic gastroretentive floating drug delivery system for fenoverine. *Acta Pharmaceutica*, 60(1), Jan. 2010. ISSN 1846-9558, 1330-0075. doi: 10.2478/v10007-010-0001-3.
- P. Bardonnet, V. Faivre, W. Pugh, J. Piffaretti, and F. Falson. Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori. *Journal of Controlled Release*, 111(1-2):1–18, Mar. 2006. ISSN 01683659. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.10.031.
- S. R. Bareggi, M. R. Tata, A. Guizzaro, R. Pirola, A. Parisi, and C. G. Monza. Daily fluctuation of plasma levels with conventional and controlled-release carbamazepine: Correlation with adverse effects. *International Clinical Psychopharmacology*, 9(1):9–16, 1994. ISSN 0268-1315.
- L. Z. Benet. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of furosemide in man: A review. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 7(1):1–27, Feb. 1979. ISSN 0090-466X. doi: 10.1007/BF01059438.
- R. Bettini, P. Catellani, P. Santi, G. Massimo, N. Peppas, and P. Colombo. Translocation of drug particles in HPMC matrix gel layer: Effect of drug solubility and influence on release rate. *Journal of Controlled Release*, 70(3):383–391, Feb. 2001. ISSN 01683659. doi: 10.1016/S0168-3659(00)00366-7.
- J. R. Bianchine, L. R. Calimlim, J. P. Morgan, C. A. Dujuvne, and L. Lasagna. METABOLISM AND ABSORPTION OF 1-3,4 DIHYDROXYPHENYLALANINE IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 179(1 Drug Metaboli): 126–139, July 1971. ISSN 0077-8923, 1749-6632. doi: 10.1111/j.1749-6632.1971.tb46895.x.

- E. S. Bochmann, K. E. Steffens, A. Gryczke, and K. G. Wagner. Numerical simulation of hot-melt extrusion processes for amorphous solid dispersions using model-based melt viscosity. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 124:34–42, Mar. 2018. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.12.001.
- Bockbrader, H.N. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Drugs of Today*, 31:613–619, 1995.
- D. Braga, F. Grepioni, L. Maini, K. Rubini, M. Polito, R. Brescello, L. Cotarca, M. T. Duarte, V. André, and M. F. M. Piedade. Polymorphic gabapentin: Thermal behaviour, reactivity and interconversion of forms in solution and solid-state. *New Journal of Chemistry*, 32(10):1788, 2008. ISSN 1144-0546, 1369-9261. doi: 10.1039/b809662g.
- J. Breitenbach. Melt extrusion: From process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54(2):107–117, 2002.
- A. Brown and J. Hammond. Flavour Control in Small-Scale Beer Fermentations. *Food and Bioprocesses Processing*, 81(1):40–49, Mar. 2003. ISSN 09603085. doi: 10.1205/096030803765208652.
- S. M. R. Camargo, R. N. Vuille-dit-Bille, L. Mariotta, T. Ramadan, K. Huggel, D. Singer, O. Gotze, and F. Verrey. The Molecular Mechanism of Intestinal Levodopa Absorption and Its Possible Implications for the Treatment of Parkinson’s Disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 351(1):114–123, Aug. 2014. ISSN 1521-0103. doi: 10.1124/jpet.114.216317.
- A. J. Carlson. CONTRIBUTIONS TO THE PHYSIOLOGY OF THE STOMACH XXV. A Note on the Chemistry of Normal Human Gastric Juice. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 38(2):248–268, Aug. 1915. ISSN 0002-9513. doi: 10.1152/ajplegacy.1915.38.2.248.
- O. S. Carneiro, J. A. Covas, and B. Vergnes. Experimental and theoretical study of twin-screw extrusion of polypropylene. *Journal of Applied Polymer Science*, 78(7):1419–1430, Nov. 2000. ISSN 0021-8995, 1097-4628. doi: 10.1002/1097-4628(20001114)78:7<1419::AID-APP130>3.0.CO;2-B.
- P. J. Carreau. Rheological Equations from Molecular Network Theories. *Transactions of the Society of Rheology*, 16(1):99–127, Mar. 1972. ISSN 0038-0032. doi: 10.1122/1.549276.
- D. Cassilly, S. Kantor, L. C. Knight, A. H. Maurer, R. S. Fisher, J. Semler, and H. P. Parkman. Gastric emptying of a non-digestible solid: Assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy: Gastric emptying of a non-digestible capsule. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(4):311–319, Jan. 2008. ISSN 13501925. doi: 10.1111/j.1365-2982.2007.01061.x.
- M. D. Chavanpatil, P. Jain, S. Chaudhari, R. Shear, and P. R. Vavia. Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *International Journal of Pharmaceutics*, 316(1-2):86–92, June 2006. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.02.038.
- C. Chen, V. E. Cowles, and M. Sweeney. The intestinal absorption mechanism of gabapentin makes it appropriate for gastroretentive delivery. *Current Clinical Pharmacology*, 8(Copyright (C) 2014 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.):67–72, 2013. ISSN 1574-8847. doi: 10.2174/1574884711308010009.
- A. M. Chuah, B. Jacob, Z. Jie, S. Ramesh, S. Mandal, J. K. Puthan, P. Deshpande, V. V. Vaidyanathan, R. W. Gelling, G. Patel, T. Das, and S. Shreeram. Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin. *Food Chemistry*, 156:227–233, Aug. 2014. ISSN 03088146. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.01.108.

- M. Contin and P. Martinelli. Pharmacokinetics of levodopa. *Journal of Neurology*, 257(S2):253–261, Nov. 2010. ISSN 0340-5354, 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-010-5728-8.
- R. D. Cook. Detection of Influential Observation in Linear Regression. *Technometrics*, 19(1):15–18, Feb. 1977. ISSN 0040-1706, 1537-2723. doi: 10.1080/00401706.1977.10489493.
- A. J. Coupe, S. S. Davis, D. F. Evans, and I. R. Wilding. Correlation of the gastric emptying of nondisintegrating tablets with gastrointestinal motility. *Pharmaceutical Research*, 8(10):1281–1285, Oct. 1991. ISSN 0724-8741.
- J. A. Covas and A. Gaspar-Cunha. Extrusion Scale-up: An Optimization-based Methodology. *International Polymer Processing*, 24(1):67–82, Mar. 2009. ISSN 0930-777X, 2195-8602. doi: 10.3139/217.2200.
- M. J. Davies, D. A. D’Alessio, J. Fradkin, W. N. Kernan, C. Mathieu, G. Mingrone, P. Rossing, A. Tsapas, D. J. Wexler, and J. B. Buse. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41(12):2669–2701, Dec. 2018. ISSN 0149-5992, 1935-5548. doi: 10.2337/dci18-0033.
- DCM GmbH. Orbital Schneider, Feb. 2012.
- G. Derosa, A. D’Angelo, D. Romano, and P. Maffioli. Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 11:1481–1488, May 2017. ISSN 1177-8881. doi: 10.2147/DDDT.S131670.
- D. Desai, B. Wong, Y. Huang, Q. Ye, D. Tang, H. Guo, M. Huang, and P. Timmins. Surfactant-Mediated Dissolution of Metformin Hydrochloride Tablets: Wetting Effects Versus Ion Pairs Diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(3):920–926, Mar. 2014. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.23852.
- D. A. Diaz, S. T. Colgan, C. S. Langer, N. T. Bandi, M. D. Likar, and L. Van Alstine. Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations? *The AAPS Journal*, 18(1):15–22, Jan. 2016. ISSN 1550-7416. doi: 10.1208/s12248-015-9830-9.
- J. Djuris, D. Medarevic, M. Krstic, Z. Djuric, and S. Ibric. Application of Quality by Design Concepts in the Development of Fluidized Bed Granulation and Tableting Processes. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(6):1869–1882, June 2013. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.23530.
- A. K. Doolittle. Studies in Newtonian Flow. II. The Dependence of the Viscosity of Liquids on Free-Space. *Journal of Applied Physics*, 22(12):1471–1475, Dec. 1951. ISSN 0021-8979, 1089-7550. doi: 10.1063/1.1699894.
- D. Douroumis, editor. *Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*. Advances in Pharmaceutical Technology. Wiley, Hoboken, NJ, 2012. ISBN 978-0-470-71118-7.
- J. B. Dressman, R. R. Berardi, L. C. Dermentzoglou, T. L. Russell, S. P. Schmaltz, J. L. Barnett, and K. M. Jarvenpaa. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharmaceutical Research*, 7(7):756–761, July 1990. ISSN 0724-8741.
- F. Eisenächer, G. Garbacz, and K. Mäder. Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3):778–786, Nov. 2014a. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.07.009.

- F. Eisenächer, G. Garbacz, and K. Mäder. Physiological relevant in vitro evaluation of polymer coats for gastroretentive floating tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(3):778–786, Nov. 2014b. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.07.009.
- S. A. El-Zahaby, A. A. Kassem, and A. H. El-Kamel. Formulation and in vitro evaluation of size expanding gastro-retentive systems of levofloxacin hemihydrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 464(1-2):10–18, Apr. 2014. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.01.024.
- W. Erni and K. Held. The Hydrodynamically Balanced System: A Novel Principle of Controlled Drug Release. *European Neurology*, 27(1):21–27, 1987. ISSN 0014-3022, 1421-9913. doi: 10.1159/000116171.
- R. C. Evans, S. O. Kyeremateng, L. Asmus, M. Degenhardt, J. Rosenberg, and K. G. Wagner. Development and Performance of a Highly Sensitive Model Formulation Based on Torasemide to Enhance Hot-Melt Extrusion Process Understanding and Process Development. *AAPS PharmSciTech*, 19(4):1592–1605, May 2018. ISSN 1530-9932. doi: 10.1208/s12249-018-0970-y.
- FDA. Dissolution testing of immediate release dosage forms. Guidance for Industry., 1997. (Letzter Zugriff: 03.11.2018).
- FDA. Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules. Guidance for Industry, 2015. (Letzter Zugriff: 03.11.2018).
- J. Fidler, a. e. bharucha, m. camilleri, j. camp, d. burton, r. grimm, s. j. riederer, r. a. robb, and a. r. zinsmeister. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. *Neurogastroenterology & Motility*, 21(1):42–51, Jan. 2009. ISSN 13501925, 13652982. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01194.x.
- Y. Fu and W. J. Kao. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 7(4):429–444, Apr. 2010. ISSN 1742-5247, 1744-7593. doi: 10.1517/17425241003602259.
- M. Fukuda, N. A. Peppas, and J. W. McGinity. Floating hot-melt extruded tablets for gastroretentive controlled drug release system. *Journal of Controlled Release*, 115(2):121–129, Oct. 2006. ISSN 01683659. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.07.018.
- G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C. G. Wilson, W. Siegmund, and W. Weitschies. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70(2):421–428, Oct. 2008. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.05.029.
- B. E. Gidal, J. DeCerce, H. N. Bockbrader, J. Gonzalez, S. Kruger, M. E. Pitterle, P. Rutecki, and R. E. Ramsay. Gabapentin bioavailability: Effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy research*, 31(2):91–99, 1998.
- P. Goos, B. Jones, and U. Syafitri. I-Optimal Design of Mixture Experiments. *Journal of the American Statistical Association*, 111(514):899–911, Apr. 2016. ISSN 0162-1459, 1537-274X. doi: 10.1080/01621459.2015.1136632.
- G. G. Graham, J. Punt, M. Arora, R. O. Day, M. P. Doogue, J. K. Duong, T. J. Furlong, J. R. Greenfield, L. C. Greenup, C. M. Kirkpatrick, J. E. Ray, P. Timmins, and K. M. Williams. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet*, page 18, 2011.

- A. Grant and P. K. Bhattacharyya. Application of derivative spectroscopy to the determination of chromatographic peak purity. *Journal of Chromatography A*, 347:219–235, Jan. 1985. ISSN 00219673. doi: 10.1016/S0021-9673(01)95488-3.
- M. Grimm, M. Koziolok, J.-P. Kühn, and W. Weitschies. Interindividual and intraindividual variability of fasted state gastric fluid volume and gastric emptying of water. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127:309–317, June 2018. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.03.002.
- G. Gusler, J. Gorsline, G. Levy, S. Z. Zhang, I. E. Weston, D. Naret, and B. Berner. Pharmacokinetics of Metformin Gastric-Retentive Tablets in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41(6):655–661, June 2001. ISSN 00912700. doi: 10.1177/00912700122010546.
- Y. Hattori and M. Otsuka. NIR spectroscopic study of the dissolution process in pharmaceutical tablets. *Vibrational Spectroscopy*, 57(2):275–281, Nov. 2011. ISSN 09242031. doi: 10.1016/j.vibspec.2011.09.003.
- T. Higuchi. Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52:1145–1149, Dec. 1963. ISSN 0022-3549. doi: 10.1002/jps.2600521210.
- A. Holwerda, K. Lenaerts, J. Bierau, and L. van Loon. Body Position Modulates Gastric Emptying and Affects the Post-Prandial Rise in Plasma Amino Acid Concentrations Following Protein Ingestion in Humans. *Nutrients*, 8(4):221, Apr. 2016. ISSN 2072-6643. doi: 10.3390/nu8040221.
- C.-H. Hsu and S.-Y. Lin. Rapid examination of the kinetic process of intramolecular lactamization of gabapentin using DSC–FTIR. *Thermochimica Acta*, 486(1-2):5–10, Mar. 2009. ISSN 00406031. doi: 10.1016/j.tca.2008.12.008.
- C.-H. Hsu, W.-T. Ke, and S.-Y. Lin. Progressive steps of polymorphic transformation of gabapentin polymorphs studied by hot-stage FTIR microspectroscopy. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 13(1):67–77, 2010.
- ICH. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1) - Guideline, 2005.
- ICH. Pharmaceutical Development Q8(R2) - Guideline (Version 4), 2009.
- Y. Imai, I. Kobayashi, S. Ishida, T. Ishikawa, M. Buist, and T. Yamaguchi. Antral recirculation in the stomach during gastric mixing. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 304(5):G536–G542, Mar. 2013. ISSN 0193-1857, 1522-1547. doi: 10.1152/ajpgi.00350.2012.
- K. Ishikawa. *What is total quality control? The Japanese way*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1985. ISBN 978-0-13-952433-2.
- I. Jiménez-Martínez, T. Quirino-Barreda, and L. Villafuerte-Robles. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 362(1-2):37–43, Oct. 2008. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.05.040.
- K. Kolter, M. Karl, and A. Gryczke. *Hot Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers*. BASF, Ludwigshafen, 2012. ISBN 978-3-00-039415-7.
- L. Kagan, N. Lapidot, M. Afargan, D. Kirmayer, E. Moor, Y. Mardor, M. Friedman, and A. Hoffman. Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans. *Journal of Controlled Release*, 113(3):208–215, July 2006. ISSN 01683659. doi: 10.1016/j.jconrel.2006.03.022.

- N. Kittikunakorn, J. J. Koleng, T. Listro, C. Calvin Sun, and F. Zhang. Effects of thermal binders on chemical stabilities and tableability of gabapentin granules prepared by twin-screw melt granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 559:37–47, Mar. 2019a. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.014.
- N. Kittikunakorn, C. C. Sun, and F. Zhang. Effect of screw profile and processing conditions on physical transformation and chemical degradation of gabapentin during twin-screw melt granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 131:243–253, Apr. 2019b. ISSN 09280987. doi: 10.1016/j.ejps.2019.02.024.
- E. A. Klausner, S. Eyal, E. Lavy, M. Friedman, and A. Hoffman. Novel levodopa gastroretentive dosage form: In-vivo evaluation in dogs. *Journal of Controlled Release*, 88(1):117–126, Feb. 2003a. ISSN 01683659. doi: 10.1016/S0168-3659(02)00487-X.
- E. A. Klausner, E. Lavy, M. Friedman, and A. Hoffman. Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of controlled release*, 90(2):143–162, 2003b.
- E. A. Klausner, E. Lavy, D. Stepensky, E. Cserepes, M. Barta, M. Friedman, and A. Hoffman. Furosemide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics following Gastroretentive Dosage Form Administration to Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43(7):711–720, July 2003c. ISSN 00912700. doi: 10.1177/0091270003254575.
- K. Kohlgrüber and M. Bierdel, editors. *Co-Rotating Twin-Screw Extruder: Fundamentals, Technology, and Applications*. Hanser, Munich, 2008. ISBN 978-3-446-41372-6 978-1-56990-422-0. OCLC: 253906274.
- R. W. Kormsmeier, R. Gurny, E. Doelker, P. Buri, and N. A. Peppas. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1):25–35, May 1983. ISSN 03785173. doi: 10.1016/0378-5173(83)90064-9.
- K. Kosmidis, P. Argyrakis, and P. Macheras. Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices. *The Journal of Chemical Physics*, 119(12):6373–6377, Sept. 2003a. ISSN 0021-9606, 1089-7690. doi: 10.1063/1.1603731.
- K. Kosmidis, P. Argyrakis, and P. Macheras. A reappraisal of drug release laws using Monte Carlo simulations: The prevalence of the Weibull function. *Pharmaceutical Research*, 20(7):988–995, July 2003b. ISSN 0724-8741. doi: 10.1023/a:1024497920145.
- M. Koziolok, M. Grimm, F. Schneider, P. Jedamzik, M. Sager, J.-P. Kühn, W. Siegmund, and W. Weitschies. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101:75–88, June 2016. ISSN 0169409X. doi: 10.1016/j.addr.2016.03.009.
- M. A. Kwiatek, D. Menne, A. Steingoetter, O. Goetze, Z. Forras-Kaufman, E. Kaufman, H. Fruehauf, P. Boesiger, M. Fried, W. Schwizer, and M. R. Fox. Effect of meal volume and calorie load on postprandial gastric function and emptying: Studies under physiological conditions by combined fiber-optic pressure measurement and MRI. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 297(5):G894–G901, Nov. 2009. ISSN 0193-1857, 1522-1547. doi: 10.1152/ajpgi.00117.2009.
- B. Laulicht, A. Tripathi, V. Schlageter, P. Kucera, and E. Mathiowitz. Understanding gastric forces calculated from high-resolution pill tracking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(18):8201–8206, May 2010. ISSN 0027-8424, 1091-6490. doi: 10.1073/pnas.1002292107.

- A. Ledeti, T. Olariu, A. Caunii, G. Vlase, D. Circioban, B. Baul, I. Ledeti, T. Vlase, and M. Murariu. Evaluation of thermal stability and kinetic of degradation for levodopa in non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 131(2):1881–1888, Feb. 2018. ISSN 1388-6150, 1588-2926. doi: 10.1007/s10973-017-6671-z.
- A. R. Lee, S. Y. Kwon, D. H. Choi, and E. S. Park. Quality by Design (QbD) approach to optimize the formulation of a bilayer combination tablet (Telmiduo®) manufactured via high shear wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics*, 534(1-2):144–158, Dec. 2017. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.004.
- M. Lemieux, P. Gosselin, and M. A. Mateescu. Carboxymethyl starch mucoadhesive microspheres as gastroretentive dosage form. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2):497–508, Dec. 2015. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.027.
- H. Lennernas, D. Nilsson, S. Aquilonius, O. Ahrenstedt, L. Knutson, and L. Paalzow. The effect of L-leucine on the absorption of levodopa, studied by regional jejunal perfusion in man. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 35(3):243–250, Mar. 1993. ISSN 03065251. doi: 10.1111/j.1365-2125.1993.tb05691.x.
- H. Leuenberger, J. Bonny, and M. Kolb. Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 115(2):217–224, Mar. 1995. ISSN 03785173. doi: 10.1016/0378-5173(94)00266-8.
- J. Levy, R. A. Cobas, and M. B. Gomes. Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2(1), Dec. 2010. ISSN 1758-5996. doi: 10.1186/1758-5996-2-16.
- Q. Li, X. Guan, M. Cui, Z. Zhu, K. Chen, H. Wen, D. Jia, J. Hou, W. Xu, X. Yang, and W. Pan. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *International Journal of Pharmaceutics*, 535(1-2):325–332, Jan. 2018. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.10.037.
- S.-Y. Lin, C.-H. Hsu, and W.-T. Ke. Solid-state transformation of different gabapentin polymorphs upon milling and co-milling. *International Journal of Pharmaceutics*, 396(1-2):83–90, Aug. 2010. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2010.06.014.
- C. M. Lopes, C. Bettencourt, A. Rossi, F. Buttini, and P. Barata. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 510(1):144–158, Aug. 2016. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.016.
- E. Losi, R. Bettini, P. Santi, F. Sonvico, G. Colombo, K. Lofthus, P. Colombo, and N. A. Peppas. Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 111(1-2):212–218, Mar. 2006. ISSN 01683659. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.12.006.
- M. Maniruzzaman, editor. *Practical Guide to Hot-Melt Extrusion: Continuous Manufacturing and Scale-Up*. Smithers Rapra Technology Ltd, Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, 2015. ISBN 978-1-910242-65-0 978-1-910242-11-7 978-1-910242-12-4. OCLC: 931963951.
- P. H. Marathe, Y. Wen, J. Norton, D. S. Greene, R. H. Barbhuiya, and I. R. Wilding. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption: Metformin absorption with altered gastrointestinal transit. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50(4): 325–332, Dec. 2001. ISSN 03065251, 13652125. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00264.x.

- J. M. Maurer, R. C. A. Schellekens, H. M. van Rieke, C. Wanke, V. Jordanov, F. Stellaard, K. D. Wutzke, G. Dijkstra, M. van der Zee, H. J. Woerdenbag, H. W. Frijlink, and J. G. W. Kosterink. Gastrointestinal pH and Transit Time Profiling in Healthy Volunteers Using the IntelliCap System Confirms Ileo-Colonic Release of ColoPulse Tablets. *PLOS ONE*, 10(7):e0129076, July 2015. ISSN 1932-6203. doi: 10.1371/journal.pone.0129076.
- M. Maus. *Computer Unterstützte Arzneiformenentwicklung Am Beispiel Schmelzextrudierter Matrix-Retardpellets Auf Basis Eines Kationischen Polymethacrylats*. PhD thesis, Eberhard Karls Universität, Tübingen, 2007.
- N. Mazer, E. Abisch, J.-C. Gfeller, R. Laplanche, P. Bauerfeind, M. Cucala, M. Lukachich, and A. Blum. Intra-gastric Behavior and Absorption Kinetics of a Normal and “Floating” Modified-Release Capsule of Isradipine under Fasted and Fed Conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(8):647–657, Aug. 1988. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.2600770802.
- M. J. McLean. Gabapentin. *Epilepsia*, 36(s2):S73–S86, Feb. 1995. ISSN 0013-9580, 1528-1167. doi: 10.1111/j.1528-1157.1995.tb06001.x.
- L. Meka, B. Kesavan, V. N. Kalamata, C. M. Eaga, S. Bandari, V. Vobalaboina, and M. R. Yamsani. Design and evaluation of polymeric coated minitables as multiple unit gastroretentive floating drug delivery systems for furosemide. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(6):2122–2132, June 2009. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.21562.
- W. Michaeli and U. Dombrowski. *Extrusion Dies for Plastics and Rubber: Design and Engineering Computations*. Hanser, München, 3., rev. ed edition, 2003. ISBN 978-3-446-22561-9. OCLC: 249673553.
- F. Mohr and R. Steffen. Physiology of Gastrointestinal Motility. In *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*, pages 39–49.e2. Elsevier, 2011. ISBN 978-1-4377-0774-8. doi: 10.1016/B978-1-4377-0774-8.10005-3.
- P. Mojaverian, R. K. Ferguson, P. H. Vlasses, M. L. Rocci, A. Oren, J. A. Fix, L. J. Caldwell, and C. Gardner. Estimation of gastric residence time of the heidelberg capsule in humans: Effect of varying food composition. *Gastroenterology*, 89(2):392–397, Aug. 1985. ISSN 00165085. doi: 10.1016/0016-5085(85)90342-7.
- D. C. Montgomery. *Design and Analysis of Experiments*. John Wiley, New York, 5th ed edition, 2001. ISBN 978-0-471-31649-7.
- D. M. Mudie, G. L. Amidon, and G. E. Amidon. Physiological Parameters for Oral Delivery and *in Vitro* Testing. *Molecular Pharmaceutics*, 7(5):1388–1405, Oct. 2010. ISSN 1543-8384, 1543-8392. doi: 10.1021/mp100149j.
- M. Murata. Pharmacokinetics of L-dopa: Special reference to food and aging. *Journal of Neurology*, 253(S3):iii47–iii52, Aug. 2006. ISSN 0340-5354, 1432-1459. doi: 10.1007/s00415-006-3009-3.
- N. C. Ngwuluka, Y. E. Choonara, G. Modi, L. C. du Toit, P. Kumar, V. M. K. Ndesendo, and V. Pillay. Design of an Interpolyelectrolyte Gastroretentive Matrix for the Site-Specific Zero-Order Delivery of Levodopa in Parkinson’s Disease. *AAPS PharmSciTech*, 14(2):605–619, June 2013. ISSN 1530-9932. doi: 10.1208/s12249-013-9945-1.
- A. A. Noyes and W. R. Whitney. The rate of solution of solid substances in their own solutions. *Journal of the American Chemical Society*, 19(12):930–934, Dec. 1897. ISSN 0002-7863, 1520-5126. doi: 10.1021/ja02086a003.



- T.-O. Oh, J.-Y. Kim, J.-M. Ha, S.-C. Chi, Y.-S. Rhee, C.-W. Park, and E.-S. Park. Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83(3):460–467, Apr. 2013. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2012.11.009.
- M. J. O’Neil, editor. *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. Merck, Whitehouse Station, N.J, 14th ed edition, 2006. ISBN 978-0-911910-00-1.
- H. Patil, R. V. Tiwari, and M. A. Repka. Hot-Melt Extrusion: From Theory to Application in Pharmaceutical Formulation. *AAPS PharmSciTech*, July 2015. ISSN 1530-9932. doi: 10.1208/s12249-015-0360-7.
- S. Patil and G. S. Talele. Gastroretentive mucoadhesive tablet of lafutidine for controlled release and enhanced bioavailability. *Drug Delivery*, 22(3):312–319, Apr. 2015. ISSN 1071-7544, 1521-0464. doi: 10.3109/10717544.2013.877099.
- K. Patwardhan, F. Asgarzadeh, T. Dassinger, J. Albers, and M. A. Repka. A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes: QbD approach for melt extrusion. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(5): 673–684, May 2015. ISSN 00223573. doi: 10.1111/jphp.12370.
- L. I. Persson, E. Ben-Menachem, E. Bengtsson, and E. Heinonen. Differences in side effects between a conventional carbamazepine preparation and a slow-release preparation of carbamazepine. *Epilepsy Research*, 6(2):134–140, July 1990. ISSN 09201211. doi: 10.1016/0920-1211(90)90088-D.
- Pfizer Inc. Fachinformation - Cardular PP 4 mg, Retardtablette, 2017. (Letzter Zugriff: 03.11.2018).
- Ph. Eur. *Europäisches Arzneibuch 9. Ausgabe*. Europäisches Arzneibuch. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2017. ISBN 978-3-7692-6641-2.
- W. R. Proctor, D. L. Bourdet, and D. R. Thakker. Mechanisms Underlying Saturable Intestinal Absorption of Metformin. *Drug Metabolism and Disposition*, 36(8):1650–1658, May 2008. ISSN 0090-9556. doi: 10.1124/dmd.107.020180.
- P. Rajinikanth, J. Balasubramaniam, and B. Mishra. Development and evaluation of a novel floating in situ gelling system of amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmaceutics*, 335(1-2):114–122, Apr. 2007. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.11.008.
- C. Rauwendaal. Scale-up of single screw extruders. *Polymer Engineering and Science*, 27(14): 1059–1068, Aug. 1987. ISSN 0032-3888, 1548-2634. doi: 10.1002/pen.760271406.
- C. Rauwendaal. *Polymer Extrusion*. Hanser Publications ; Hanser Publication, Munich : Cincinnati, 5th edition edition, 2014. ISBN 978-1-56990-516-6.
- H. A. Reece and D. C. Levendis. Polymorphs of gabapentin. *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications*, 64(3):o105–o108, Mar. 2008. ISSN 0108-2701. doi: 10.1107/S0108270107066279.
- M. A. Repka, S. K. Battu, S. B. Upadhye, S. Thumma, M. M. Crowley, F. Zhang, C. Martin, and J. W. McGinity. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part II. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(10):1043–1057, Jan. 2007. ISSN 0363-9045, 1520-5762. doi: 10.1080/03639040701525627.
- M. A. Repka, N. Langley, and J. DiNunzio, editors. *Melt Extrusion*, volume 9 of *AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. Springer New York, New York, NY, 2013. ISBN 978-1-4614-8431-8 978-1-4614-8432-5.

- P. L. Ritger and N. A. Peppas. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 5(1):23–36, June 1987. ISSN 01683659. doi: 10.1016/0168-3659(87)90034-4.
- T. L. Russell, R. R. Berardi, J. L. Barnett, L. C. Dermentzoglou, K. M. Jarvenpaa, S. P. Schmaltz, and J. B. Dressman. Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, North American men and women. *Pharmaceutical Research*, 10(2):187–196, Feb. 1993. ISSN 0724-8741.
- K. Sasahara, T. Nitani, T. Habara, T. Morioka, and E. Nakajima. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa III: Influence of dose on pharmacokinetic behavior of levodopa in dogs and parkinsonian patients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69(12):1374–1378, Dec. 1980. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.2600691205.
- A. J. Scheen. Clinical Pharmacokinetics of Metformin. *Clinical Pharmacokinetics*, 30(5):359–371, May 1996. ISSN 0312-5963. doi: 10.2165/00003088-199630050-00003.
- J. Schindelin, I. Arganda-Carreras, E. Frise, V. Kaynig, M. Longair, T. Pietzsch, S. Preibisch, C. Rueden, S. Saalfeld, B. Schmid, J.-Y. Tinevez, D. J. White, V. Hartenstein, K. Eliceiri, P. Tomancak, and A. Cardona. Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. *Nature Methods*, 9(7):676–682, July 2012. ISSN 1548-7091, 1548-7105. doi: 10.1038/nmeth.2019.
- C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*, 9(7):671–675, July 2012. ISSN 1548-7091, 1548-7105. doi: 10.1038/nmeth.2089.
- F. Schneider, M. Grimm, M. Koziolok, C. Modeß, A. Dokter, T. Roustom, W. Siegmund, and W. Weitschies. Resolving the physiological conditions in bioavailability and bioequivalence studies: Comparison of fasted and fed state. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 108:214–219, Nov. 2016. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.09.009.
- U. Schwabe, D. Paffrath, W.-D. Ludwig, and J. Klauber. *Arzneiverordnungs-Report 2018*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018. ISBN 978-3-662-57386-0. OCLC: 1055041476.
- Sciences Computers Consultants. Ludovic User’s Manual : Volume 1 v5.5, 2014.
- V. P. Shah, Y. Tsong, P. Sathe, and J.-P. Liu. In Vitro Dissolution Profile Comparison—Statistics and Analysis of the Similarity Factor, f2. *Pharmaceutical Research*, 15(6):889–896, June 1998. ISSN 1573-904X. doi: 10.1023/A:1011976615750.
- K. Siebertz, D. van Bebber, and T. Hochkirchen. *Statistische Versuchsplanung: Design of Experiments (DoE)*. VDI-[Buch]. Springer, Berlin, 2010. ISBN 978-3-642-05492-1 978-3-642-05493-8. OCLC: 845650435.
- Sikora AG. X-RAY 6000 / X-RAY 6000 PRO (Produktinformation). <https://sikora.net>, Oct. 2018. (Letzter Zugriff: 03.11.2018).
- A. Steingoetter, M. Fox, R. Treier, D. Weishaupt, B. Marincek, P. Boesiger, M. Fried, and W. Schwizer. Effects of posture on the physiology of gastric emptying: A magnetic resonance imaging study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(10):1155–1164, Jan. 2006. ISSN 0036-5521, 1502-7708. doi: 10.1080/00365520600610451.
- C. M. Stevenson, J. Kim, and D. Fleisher. Colonic Absorption of Antiepileptic Agents. *Epilepsia*, 38(1):63–67, Jan. 1997a. ISSN 0013-9580, 1528-1167. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb01078.x.
- C. M. Stevenson, L. L. Radulovic, H. N. Bockbrader, and D. Fleisher. Contrasting Nutrient Effects on the Plasma Levels of an Amino Acid-Like Antiepileptic Agent from Jejunal Administration in Dogs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(8):953–957, Aug. 1997b. ISSN 00223549. doi: 10.1021/js9603360.

- S. Sungthongjeen, P. Sriamornsak, and S. Puttipatkhachorn. Design and evaluation of floating multi-layer coated tablets based on gas formation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69(1):255–263, May 2008. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2007.09.013.
- M. I. Tadros. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 74(2):332–339, Feb. 2010. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.11.010.
- K. Tahara, K. Yamamoto, and T. Nishihata. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *Journal of Controlled Release*, 35(1):59–66, July 1995. ISSN 01683659. doi: 10.1016/0168-3659(95)00021-Y.
- M. M. Talukdar, A. Michoel, P. Rombaut, and R. Kinget. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *International Journal of Pharmaceutics*, 129(1-2):233–241, Mar. 1996. ISSN 03785173. doi: 10.1016/0378-5173(95)04355-1.
- R. I. Tanner. A theory of die-swell. *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics*, 8(12):2067–2078, Dec. 1970. ISSN 04492978, 15429377. doi: 10.1002/pol.1970.160081203.
- J. Thiry, F. Krier, and B. Evrard. A review of pharmaceutical extrusion: Critical process parameters and scaling-up. *International Journal of Pharmaceutics*, 479(1):227–240, Feb. 2015. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.036.
- I. Tho and A. Bauer-Brandl. Quality by design (QbD) approaches for the compression step of tableting. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(12):1631–1644, Dec. 2011. ISSN 1742-5247, 1744-7593. doi: 10.1517/17425247.2011.633506.
- ThreeTec GmbH. Produkt Spezifikation Zweiwellen-Extruder 5-16 mm. <https://www.three-tec.ch>, 2018. (Letzter Zugriff: 03.11.2018).
- J. Timmermans and A. Moës. How well do floating dosage forms float? *International Journal of Pharmaceutics*, 62(2-3):207–216, July 1990. ISSN 03785173. doi: 10.1016/0378-5173(90)90234-U.
- Tripathi, Thapa, Maharjan, and Jeong. Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 11(4):193, Apr. 2019. ISSN 1999-4923. doi: 10.3390/pharmaceutics11040193.
- G. Tucker, C. Casey, P. Phillips, H. Connor, J. Ward, and H. Woods. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 12(2):235–246, Aug. 1981. ISSN 03065251. doi: 10.1111/j.1365-2125.1981.tb01206.x.
- J. Van Den Abeele, J. Rubbens, J. Brouwers, and P. Augustijns. The dynamic gastric environment and its impact on drug and formulation behaviour. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96:207–231, Jan. 2017. ISSN 09280987. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.060.
- Van Gorp, M and J. Palmen. Time-temperature superposition for polymeric blends. *The Society of Rheology Newsletter*, 1998.
- D. W. van Krevelen. *Properties of Polymers: Their Correlation with Chemical Structure: Their Numerical Estimation and Prediction from Additive Group Contributions*. Elsevier, Amsterdam, 4th, completely rev. ed edition, 2009. ISBN 978-0-08-054819-7.

- B. Vergnes, G. D. Valle, and L. Delamare. A global computer software for polymer flows in corotating twin screw extruders. *Polymer Engineering & Science*, 38(11):1781–1792, Nov. 1998. ISSN 0032-3888, 1548-2634. doi: 10.1002/pen.10348.
- M. Viana. About pycnometric density measurements. *Talanta*, 57(3):583–593, May 2002. ISSN 00399140. doi: 10.1016/S0039-9140(02)00058-9.
- A. Q. Vo, X. Feng, J. T. Morott, M. B. Pimparade, R. V. Tiwari, F. Zhang, and M. A. Repka. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 98:108–121, Jan. 2016a. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.11.015.
- A. Q. Vo, X. Feng, J. T. Morott, M. B. Pimparade, R. V. Tiwari, F. Zhang, and M. A. Repka. A novel floating controlled release drug delivery system prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 98:108–121, Jan. 2016b. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.11.015.
- A. Q. Vo, X. Feng, M. Pimparade, X. Ye, D. W. Kim, S. T. Martin, and M. A. Repka. Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102:71–84, May 2017. ISSN 09280987. doi: 10.1016/j.ejps.2017.02.040.
- W. Weibull. A Statistical Distribution Function of Wide Applicability. *Journal of Applied Mechanics*, 18::293–297, 1951.
- J. W. Wheless and S. J. Phelps. A Clinician’s Guide to Oral Extended-Release Drug Delivery Systems in Epilepsy. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 23(4):277–292, July 2018. ISSN 1551-6776. doi: 10.5863/1551-6776-23.4.277.
- L. Whitehead, J. Fell, J. Collett, H. Sharma, and A.-M. Smith. Floating dosage forms: An in vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release*, 55(1):3–12, Oct. 1998. ISSN 01683659. doi: 10.1016/S0168-3659(97)00266-6.
- M. L. Williams, R. F. Landel, and J. D. Ferry. The Temperature Dependence of Relaxation Mechanisms in Amorphous Polymers and Other Glass-forming Liquids. *Journal of the American Chemical Society*, 77(14):3701–3707, July 1955. ISSN 0002-7863, 1520-5126. doi: 10.1021/ja01619a008.
- C. G. Wilson and P. J. Crowley, editors. *Controlled Release in Oral Drug Delivery*. Advances in Delivery Science and Technology. Springer, New York, 2011. ISBN 978-1-4614-1003-4 978-1-4614-1004-1. OCLC: ocn733249559.
- Yasuda, Kenji. *Investigation of the Analogies between Viscometric and Linear Viscoelastic Properties of Polystyrene Fluids*. PhD thesis, Massachusetts Inst. of Technology, Cambridge, 1979.
- L. Yin, C. Qin, K. Chen, C. Zhu, H. Cao, J. Zhou, W. He, and Q. Zhang. Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 452(1-2):241–248, Aug. 2013. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.011.
- L. X. Yu. Pharmaceutical Quality by Design: Product and Process Development, Understanding, and Control. *Pharmaceutical Research*, 25(4):781–791, Apr. 2008. ISSN 0724-8741, 1573-904X. doi: 10.1007/s11095-007-9511-1.
- E. Zambon, R. Giovanetti, L. Cotarca, and L. Pasquato. Mechanistic investigation on 2-aza-spiro[4,5]decan-3-one formation from 1-(aminomethyl)cyclohexylacetic acid (gabapentin). *Tetrahedron*, 64(28):6739–6743, July 2008. ISSN 00404020. doi: 10.1016/j.tet.2008.05.010.

- D. E. Zecevic, R. Meier, R. Daniels, and K.-G. Wagner. Site specific solubility improvement using solid dispersions of HPMC-AS/HPC SSL – Mixtures. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 87(2):264–270, July 2014. ISSN 09396411. doi: 10.1016/j.ejpb.2014.03.018.
- D. E. Zecevic, R. C. Evans, K. Paulsen, and K. G. Wagner. From benchtop to pilot scale—experimental study and computational assessment of a hot-melt extrusion scale-up of a solid dispersion of dipyridamole and copovidone. *International Journal of Pharmaceutics*, 537(1-2):132–139, Feb. 2018. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.12.033.
- B. Zhang, Y. Zhang, J. Dreisoerner, and Y. Wei. The effects of screw configuration on the screw fill degree and special mechanical energy in twin-screw extruder for high-moisture texturised defatted soybean meal. *Journal of Food Engineering*, 157:77–83, July 2015. ISSN 02608774. doi: 10.1016/j.jfoodeng.2015.02.019.
- C. Zhang, M. Xu, X. Tao, J. Tang, Z. Liu, Y. Zhang, X. Lin, H. He, and X. Tang. A floating multiparticulate system for ofloxacin based on a multilayer structure: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 430(1-2):141–150, July 2012. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.013.
- C. Zhang, J. Tang, D. Liu, X. Li, L. Cheng, and X. Tang. Design and evaluation of an innovative floating and bioadhesive multiparticulate drug delivery system based on hollow structure. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1-2):41–55, Apr. 2016. ISSN 03785173. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.02.045.
- F. Zhang. Melt-Extruded Eudragit® FS-Based Granules for Colonic Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 17(1):56–67, Feb. 2016. ISSN 1530-9932. doi: 10.1208/s12249-015-0357-2.
- Z. Zong, S. D. Desai, A. M. Kaushal, D. H. Barich, H.-S. Huang, E. J. Munson, R. Suryanarayanan, and L. E. Kirsch. The Stabilizing Effect of Moisture on the Solid-State Degradation of Gabapentin. *AAPS PharmSciTech*, 12(3):924–931, Sept. 2011. ISSN 1530-9932. doi: 10.1208/s12249-011-9652-8.
- Z. Zong, J. Qiu, R. Tinmanee, and L. E. Kirsch. Kinetic model for solid-state degradation of gabapentin. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(6):2123–2133, June 2012. ISSN 00223549. doi: 10.1002/jps.23115.
- E. Zour, S. Lodhi, R. Nesbitt, S. Silbering, and P. Chaturvedi. Stability Studies of Gabapentin in Aqueous Solutions. *Pharmaceutical Research*, 9(5):595–600, May 1992. ISSN 0724-8741. doi: 10.1023/A:1015833622943.