



Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-Systeme und deren Weiterverarbeitung zu Tabletten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Elisabeth Verena Lenz
aus Dachau

Düsseldorf, Juni 2016

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breikreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2016

Berichte aus der Pharmazie

Elisabeth Lenz

**Herstellung koamorpher Arzneistoff-Aminosäure-
Systeme und deren Weiterverarbeitung zu Tabletten**

D 61 (Diss. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2017

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2016

Copyright Shaker Verlag 2017

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-5025-7

ISSN 0945-0939

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen
Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9
Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Lenz, E., Löbmann, K., Rades, T., Knop, K., Kleinebudde, P. (2017). *Hot melt extrusion and spray drying of co-amorphous indomethacin-arginine with polymers*. Journal of Pharmaceutical Sciences 106: 302-312.

Lenz, E., Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015). *Solid-state properties and dissolution behaviour of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 96: 44-52.

Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Lenz, E., Bohr, A., Grohganz, H., Kleinebudde, P., Rades, T., Löbmann, K. (2016). *Preparation and characterization of spray-dried co-amorphous drug-amino acid salts*. Journal of Pharmacy and Pharmacology 68 (5): 615-624.

Lenz, E., Jensen, K.T., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015). *Polymorph formation during non-sink dissolution of co-amorphous indomethacin-arginine: spray dried powder vs. tablet formulation*. DPhG Jahrestagung, Düsseldorf, Deutschland.

Lenz, E., Jensen, K.T., Blaabjerg, L.I., Knop, K., Grohganz, H., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2015). *Solid-state properties and dissolution of tablets containing co-amorphous indomethacin-arginine*. 8th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Science, Kiel, Deutschland.

Lenz, E., Jensen, K.T., Löbmann, K., Rades, T., Kleinebudde, P. (2014). *Tableting of spray dried co-amorphous indomethacin-arginine*. AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, USA.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Bioverfügbarkeitsprobleme schwerlöslicher Arzneistoffe	1
1.2	Feste Dispersionen	2
1.3	Amorphe Systeme	3
1.4	Koamorphe Systeme	5
2	Ziele der Arbeit	10
3	Ergebnisse und Diskussion	11
3.1	Sprühgetrocknetes koamorphes Celecoxib-Arginin	11
3.1.1	Einleitung	11
3.1.2	Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials	12
3.1.3	Entwicklung einer Tablettenformulierung	17
3.1.4	Stabilitätsuntersuchungen	20
3.1.5	Zusammenfassung	22
3.2	Sprühgetrocknetes koamorphes Indometacin-Arginin	23
3.2.1	Einleitung	23
3.2.2	Charakterisierung des sprühgetrockneten Materials	24
3.2.3	Herstellung und Charakterisierung der Tabletten	28
3.2.4	Festphaseneigenschaften der Tabletten	31
3.2.5	<i>In vitro</i> -Freisetzungverhalten aus Pulvern und Tabletten	37
3.2.6	Polymorphismus während der Freisetzung unter non-Sinkbedingungen	46
3.2.7	Stabilitätsuntersuchungen	49
3.2.8	Zusammenfassung	52
3.3	Schmelzextrudierte koamorphe Formulierungen	54
3.3.1	Einleitung	54
3.3.2	Untersuchung von Polymeren zur Herstellung koamorpher Systeme	54
3.3.3	Herstellung mittels Schmelzextrusion	61
3.3.4	Charakterisierung des extrudierten Materials	70
3.3.5	Herstellung und Charakterisierung der Tabletten	79
3.3.6	Festphaseneigenschaften der Tabletten	81
3.3.7	<i>In vitro</i> -Freisetzungverhalten aus Pulvern und Tabletten	84
3.3.8	Stabilitätsuntersuchungen	93
3.3.9	Zusammenfassung	95
3.4	Zusammenfassender Vergleich der Herstellungsverfahren	97
4	Zusammenfassung	100

5	Summary	103
6	Experimenteller Teil.....	105
6.1	Materialien.....	105
6.2	Herstellungsmethoden	107
6.2.1	Sprühtrocknung	107
6.2.2	Schmelzextrusion	107
6.2.3	Lösungsmittelverdampfung.....	108
6.2.4	Herstellung von amorphem Celecoxib/Indometacin	109
6.2.5	Herstellung von α -Indometacin	109
6.2.6	Herstellung physikalischer Mischungen.....	109
6.2.7	Tablettierung	109
6.3	Analytische Methoden	110
6.3.1	Partikelgrößenverteilung	110
6.3.2	Heliumdichte	111
6.3.3	Tablettenporosität	111
6.3.4	Druckfestigkeit	111
6.3.5	Zerfallszeit.....	111
6.3.6	Gehaltsbestimmung/Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	112
6.3.7	Dynamische Wasserdampfsorption und -desorption	112
6.3.8	Karl-Fischer-Titration.....	112
6.3.9	Potentiometrische Messungen mittels Ammoniakelktrode.....	112
6.3.10	Dynamische Differenzkalorimetrie	113
6.3.11	Temperaturmodulierte dynamische Differenzkalorimetrie.....	114
6.3.12	Berechnung der theoretischen Glasübergangstemperatur.....	114
6.3.13	Röntgenpulverdiffraktometrie	114
6.3.14	Raman-Spektroskopie	115
6.3.15	Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie	115
6.3.16	Fotografie	115
6.3.17	Polarisationsmikroskopie und Heitzschmikroskopie	115
6.3.18	Rasterelektronenmikroskopie	116
6.3.19	Hochdruckflüssigkeitschromatographie	116
6.3.20	Löslichkeitsuntersuchungen	117
6.3.21	Freisetzungsuntersuchungen.....	118
6.3.22	Stabilitätsuntersuchungen	119
7	Anhang.....	120
8	Literaturverzeichnis.....	124
9	Danksagung.....	141