# Extrudierte feste Dispersionen zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

**Elena Reitz**

aus Viersen

Düsseldorf, Januar 2014

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
Korreferent: Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2014

Berichte aus der Pharmazie

**Elena Reitz**

# Extrudierte feste Dispersionen zur Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit und Bioverfügbarkeit

D 61 (Diss. Universität Düsseldorf)

Shaker Verlag
Aachen 2014

**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., 2014

Copyright Shaker Verlag 2014
Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8440-3295-6
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

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung ..... 1

1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer wasserlöslicher Arzneistoffe ..... 1

1.2. Feste Kristallsuspensionen ..... 3

1.3. Schmelzextrusion ..... 5

1.4. Verweilzeit in der Extrusion ..... 5

1.5. Tablettierung fester Dispersionen ..... 7

2. Ziele der Arbeit ..... 9

3. Ergebnisse und Diskussion ..... 10

3.1. Xylitol als Trägermaterial ..... 10

3.1.1. Einleitung ..... 10
3.1.2. Vergleich der Extrusionsprozesse mit Xylitol und Mannitol ..... 12
3.1.3. Charakterisierung arzneistoffhaltiger Extrudate ..... 13
3.1.4. Zusammenfassung ..... 16

3.2. Prozessverständnis durch Verweilzeitanalyse ..... 18

3.2.1. Einleitung ..... 18
3.2.2. Entwicklung eines Modells zur Beschreibung der Verweilzeitverteilung eines Schmelzextrusionsprozesses ..... 18
3.2.3. Abschätzung der Modellparameter ..... 21
3.2.4. Systematische Untersuchung der Einflüsse der Pulverdosierrate, der Schneckendrehzahl und der Schmelzviskosität auf die Verweilzeitverteilung ..... 23
3.2.5. Bedeutung der Ergebnisse für die Extrusion mit Xylitol ..... 32
3.2.6. Zusammenfassung ..... 33

3.3. Prozessoptimierung für die Verwendung von Xylitol ..... 35

3.3.1. Einleitung ..... 35
3.3.2. Verbesserung der Trägereigenschaften durch Mannitolzusatz ..... 36
3.3.3. Zusammenfassung ..... 39

3.4. Weiterentwicklung der Formulierung durch Tensidzusatz ..... 40

3.4.1. Einleitung ..... 40
3.4.2. Zusatz von Tensiden – Vorversuche ..... 40
3.4.3. Extrusion mit ausgewählten Tensiden ..... 42
3.4.4. Minimierung der Tensidkonzentration ..... 45
3.4.5. Erhöhung der Scherrate ..... 47
3.4.6. Rolle des hydrophilen Trägermaterials ..... 50
3.4.7. Erhöhung der Arzneistoffkonzentration ..... 51
3.4.8. Natriumlaurylsulfat in der festen Kristallsuspension ..... 51
3.4.9. Zusammenfassung ..... 58

3.5. Tablettierung fester Dispersionen ..... 59

3.5.1. Einleitung ..... 59
3.5.2. Entwicklung einer Tablettiermischung ..... 59

3.5.3. Tablettierung verschiedener glasartiger fester Lösungen im Vergleich (Soluplus®, Kollidon® VA 64 und Eudragit® EPO) ... 67
3.5.4. Zusammenfassung ... 71
3.6. Tablettierung fester Kristallsuspensionen ... 72
3.6.1. Einleitung ... 72
3.6.2. Tabletteneigenschaften ... 72
3.6.3. Arzneistofffreisetzung ... 73
3.6.4. Tabletten mit festen Kristallsuspensionen im Vergleich zu Tabletten mit festen Lösungen ... 74
3.6.5. Tabletten mit festen Kristallsuspensionen mit Griseofulvin ... 75
3.6.6. Zusammenfassung ... 77
3.7. Bioverfügbarkeitsstudie ... 78
3.7.1. Einleitung ... 78
3.7.2. Für die Studie verwendete Tabletten ... 78
3.7.3. In vivo Studie an Hunden ... 81
3.7.4. Zusammenfassung ... 85
4. Zusammenfassung ... 86
5. Summary ... 88
6. Experimenteller Teil ... 90
6.1. Materialien ... 90
6.2. Methoden ... 93
6.2.1. Herstellungsmethoden ... 93
6.2.2. Statistische Versuchsauswertung ... 97
6.2.3. Analytische Methoden ... 97
7. Anhang ... 107
8. Literaturverzeichnis ... 112
9. Veröffentlichungen ... 122
10. Danksagung ... 124