

Entwicklung und Charakterisierung gastroretentiver Darreichungsformen

I n a u g u r a l d i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

vorgelegt von

Marco Neumann

geboren am 15.09.1985

in Rostock

Greifswald, 20. Mai 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Klaus Fesser

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Werner Weitschies

2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Henning Blume

Tag der Promotion: 23.09.2014

Jede Lösung eines Problems ist ein neues Problem.

Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Gastroretentive Arzneiformen	10
1.2 Neuartiges gastroretentives System im Projekt „Gastromax“	20
1.3 Zielstellung.....	25
2 Material und Methoden.....	27
2.1 Antrummodell.....	27
2.1.1 Modellentwicklung und Aufbau.....	27
2.1.2 Testkörper	29
2.1.3 Versuchsdurchführung.....	30
2.2 Gastroretentive Tabletten	33
2.2.1 Arzneistoffe und Hilfsstoffe.....	33
2.2.2 Herstellung der Arzneiformen	40
2.2.3 Freisetzungsforschungen	46
2.2.4 Quellungsversuche.....	49
2.2.5 Gastroretentives Potential im Antrummodell.....	50
2.2.6 Magnetische In vitro-Untersuchungen	50
2.2.7 In vivo-Untersuchungen.....	53
3 Ergebnisse.....	59
3.1 Antrummodell.....	59
3.2 Gastroretentive Tabletten	65
3.2.1 Standardfreisetzungstest.....	65
3.2.2 Stresstest.....	83

Inhaltsverzeichnis

3.2.3	Quellungsverhalten von Manteltabletten mit Kern.....	85
3.2.4	Verhalten von Manteltabletten im Antrummodell.....	88
3.2.5	Magnetische In vitro-Untersuchungen.....	90
3.2.6	Magnetic Marker Monitoring-Studie	93
4	Diskussion	105
4.1	Antrummodell.....	105
4.2	Gastroretentives System	111
5	Zusammenfassung	141
	Literaturverzeichnis.....	145
	Anhang.....	157

Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the Curve
BCS	Biopharmaceutics Classification System
BMI	Body Mass Index
DGM	Dynamic Gastric Model
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
HBS	Hydrodynamically Balanced System
HGS	Human Gastric Simulator
HLB	Hydrophilic-Lipophilic-Balance
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
H. pylori	Helicobacter pylori
IMMC	Interdigestive Migrating Myoelectric Complex
IR	Immediate release
Lactose-MH	Lactose-Monohydrat
MBR	Master Batch Record
MCC	Mikrokristalline Cellulose
ME	Magenentleerung
MRT	Magnetresonanztomographie
MMM	Magnetic Marker Monitoring
NaCl	Natriumchlorid
OROS	Orales Osmotisches System
PEG	Polyethylenglycol
PEO	Polyethylenoxid
PU	Polyurethan
PVA	Polyvinylalkohol
PVC	Polyvinylchlorid
QI	Quellungsindex
SR	Sustained release
SGFsp	Simulated Gastric Fluid sine pepsin
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
USP	United States Pharmacopeia
VE-Wasser	Vollentsalztes Wasser
WSR	Water-Soluble Resin

1 Einleitung

Nach einer 2012 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Übersichtsarbeit treten in Kliniken immer wieder Fälle mit Patienten auf, die versehentlich oder beabsichtigt Fremdkörper verschluckt haben [1]. Besonders häufig betroffen sind Kinder im Alter von 6 Monaten bis 6 Jahren. Bei Erwachsenen kann es jedoch ebenfalls zum Verschlucken von Fremdkörpern unterschiedlichster Art kommen. Häufig handelt es sich dabei um Hühnerknochen, Fischgräten und Zahnprothesen. Eine aktuelle Fallberichtsstudie aus China mit über 1000 Patienten offenbarte, dass an verschiedenen Stellen des Gastrointestinaltrakts (GI-Trakts) unter anderem Münzen, Feuerzeuge, Batterien, Schlüssel, Nägel oder Zahnbürsten entdeckt wurden [2]. In den meisten Fällen befanden sich die Fremdkörper in der Speiseröhre (53 %) oder dem Magen (41 %). In rund 2 % der Fälle gelangten die Fremdkörper sogar in den Dünndarm.

Die aus unverdaulichen Materialien bestehenden Bezoare sind ebenso dafür bekannt, lange Zeit im Magen zu verbleiben [3]. Beschrieben sind Phytobezoare aus pflanzlichen Bestandteilen und Lactobezoare aus geronnener Milch, die speziell bei Säuglingen auftreten können. Aus Haaren gebildete Trichobezoare werden hauptsächlich bei jungen Frauen beobachtet und sind häufig mit psychischen Krankheitsbildern wie dem Ausreißen der eigenen Haare (Trichotillomanie) oder dem Verschlucken dieser (Trichophagie) verbunden [4, 5]. Verknäuelte Trichobezoare erreichen typischerweise einen Durchmesser von bis zu 3 cm, jedoch sind ebenso extreme Ausdehnungen von bis zu 25 x 15 x 5 cm beschrieben [6]. In einigen Fällen kann der Bezoar sogar den gesamten Magen einnehmen und sich in den Dünndarm ausbreiten, was zu einer gastrointestinalen Obstruktion führt.

Die meisten verschluckten Fremdkörper passieren den menschlichen GI-Trakt ohne gesundheitliche Folgen. In etwa 20 % der Fälle ist jedoch eine endoskopische Entfernung des Körpers erforderlich, nur in 1 % der Fälle muss eine Operation durchgeführt werden. Die Autoren einer Leitlinie zum Umgang mit verschluckten Fremdkörpern sahen eine Objektlänge von > 6 cm und einen Durchmesser von > 2,5 cm als kritisch an, um nicht vom Magen in den Dünndarm entleert zu werden und diesen passieren zu können [7]. Es müssen demnach offensichtlich bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, die das Verbleiben eines Fremdkörpers speziell im Magen begünstigen. Doch welche Eigenschaften sollte ein Objekt angesichts dieser

klinischen Beobachtungen haben, damit es *beabsichtigt* im Magen verbleibt und nicht in den Dünndarm entleert wird? Und wie kann dieses Wissen bei der Entwicklung innovativer Arzneiformen helfen?

1.1 Gastroretentive Arzneiformen

Die meisten Arzneistoffe werden peroral appliziert, beispielsweise in Form einer Tablette. Das Schlucken ist in diesem Fall beabsichtigt, da die weitgehend unproblematische Einnahme einer Tablette und deren genaue Dosierbarkeit vom Patienten akzeptiert werden. Typischerweise zerfallen die Tabletten im Magen oder späteren Darmabschnitten, der enthaltene Wirkstoff wird gelöst und kann anschließend resorbiert werden. Jedoch erreichen zahlreiche, insbesondere neu entwickelte, Arzneistoffe infolge ihrer physikochemischen und/oder pharmakokinetischen Eigenschaften bei Einnahme einer Tablette nicht die für die Wirksamkeit des Arzneistoffs erforderliche Bioverfügbarkeit. Eine schlechte, eventuell pH-abhängige Wasserlöslichkeit des Arzneistoffs oder ein geringes Ausmaß der Resorption an der Dünndarmschleimhaut erweisen sich für die Entwicklung peroraler Arzneiformen mitunter als große Herausforderung. Des Weiteren werden einige Arzneistoffe nur in einem bestimmten Abschnitt des Dünndarms, dem sogenannten Absorptionsfenster, aufgenommen [8, 9]. Als Beispiele für solche Arzneistoffe mit grundverschiedenen Indikationen sind Metformin, Gabapentin, Levodopa, Ciprofloxacin, Aciclovir oder Furosemid zu nennen [10]. Aufgrund der meist geringen Bioverfügbarkeiten solcher Arzneistoffe sind die Patienten gezwungen, die Tabletten in hoher Dosierung und/oder mehrmals täglich einzunehmen. Die Adhärenz der Patienten zu ihrer Arzneimitteltherapie sinkt dementsprechend, sodass die Entwicklung innovativer Arzneiformen mit verbesserter Bioverfügbarkeit und erhöhter therapeutischer Effektivität sowie längeren Dosierungsintervallen einen Schwerpunkt in der pharmazeutischen Forschung der letzten Jahrzehnte darstellte [11, 12].

Die verzögerte Freigabe (sustained release, SR) des Wirkstoffs aus der Arzneiform kann im Vergleich zur schnellen Freisetzung (immediate release, IR) bereits einen Vorteil bringen. Allerdings ist eine Retardierung nicht bei allen Arzneistoffen zielführend. Arzneistoffe mit einem Absorptionsfenster im oberen Dünndarm profitieren aufgrund relativ kurzer Magen- und Dünndarmpassagezeiten fester, oraler Arzneiformen und aufgrund geringer Resorptionsraten in tieferen Darmabschnitten nur unwesentlich von einer Verlängerung und Verzögerung der Freisetzung. Aus diesem Grund rückten Arzneiformen in den Fokus des Interesses, die ihren Wirkstoff kontrolliert über einen längeren Zeitraum bereits im Magen

freigeben. Nach Entleerung des wirkstoffhaltigen Mageninhalts in den Dünndarm kann es anschließend zur kontinuierlichen Resorption kommen. Zur Realisierung dieses Ziels muss allerdings verhindert werden, dass die Arzneiform - ähnlich wie die meisten der eingangs beschriebenen verschluckten Fremdkörper - durch physiologische Prozesse aus dem Magen entleert wird. Aus dieser Überlegung heraus werden seit einigen Jahren gastroretentive Arzneiformen entwickelt, deren Charakteristikum im allgemeinen Sinne eine prolongierte Magenverweilzeit ist. Dies bietet insbesondere Vorteile für solche Wirkstoffe, die ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarm besitzen oder geringe Plasmahalbwertszeiten aufweisen. Zudem kann die Verwendung einer Formulierung mit verzögerter Magenentleerung für Arzneistoffe mit geringer Stabilität in tieferen Darmabschnitten oder schlechter Löslichkeit bei höheren intestinalen pH-Werten geeignet sein [13]. Darüber hinaus können lokal im Magen wirksame Arzneistoffe von einem zuverlässig längeren Aufenthalt direkt am Wirkort profitieren. Allerdings gibt es für diese Arzneistoffgruppe mit gewünschter lokaler Wirkung im Magen nur wenige Beispiele. So ist es verständlich, dass insbesondere Arzneistoffe zur Therapie der gastroösophagealen Refluxkrankheit oder solche, die im Rahmen einer *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Eradikationstherapie angewendet werden, vorzugsweise über eine lange Zeitspanne im Magen verbleiben sollen. Zur Behandlung der Refluxkrankheit kommen hauptsächlich Antazida wie Aluminium- oder Magnesiumoxid/-hydroxid zum Einsatz. Für eine *H. pylori*-Therapie scheint die kontinuierliche lokale Freigabe der antibiotischen Wirkstoffe (Clarithromycin, Metronidazol oder Amoxicillin) vorteilhaft zu sein [10].

Die gegenwärtig größte Herausforderung in der Entwicklung gastroretentiver Arzneiformen besteht darin, eine sichere und zugleich zuverlässige, möglichst über ein reproduzierbares Zeitintervall definierte Magenverweilzeit zu realisieren. Nicht zuletzt könnten Patienten in einer anspruchsvollen Arzneimitteltherapie mit engem Einnahmeschema von der Etablierung solcher gastroretentiver Arzneiformen profitieren. Für bestimmte Arzneistoffe ist die Verlängerung der Magenverweildauer mit einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit und Erweiterung des Dosierungsintervalls verbunden. Dadurch kann auch die Adhärenz der Patienten zu ihrer Arzneimitteltherapie verbessert werden [14].

Wesentlich für die Realisierung einer Gastroretention sind die Kenntnis und das Verständnis der Anatomie und Physiologie des Magens. Das meist wie ein J geformte Organ befindet sich im oberen Teil der Bauchhöhle zwischen der Speiseröhre (Ösophagus) und dem Zwölffingerdarm (Duodenum). Der Magen kann in vier anatomische Regionen gegliedert werden [15]: Direkt hinter dem terminalen Ösophagus befindet sich der Mageneingang

(Kardia). Etwas aufwärts liegt der Magengrund (Fundus), der überwiegend der Speicherung von Nahrung dient. Den größten Teil des Magens nimmt der Magenkörper (Korpus) ein, der die Verbindung vom Fundus zum distalen Abschnitt, dem Magenausgang (Antrum), bildet. Insbesondere im Antrum kommt es zur intensiven Durchmischung und Zerkleinerung des Mageninhalts, der anschließend über den Magenpförtner (Pylorus) in den Dünndarm entleert wird (Abbildung 1).

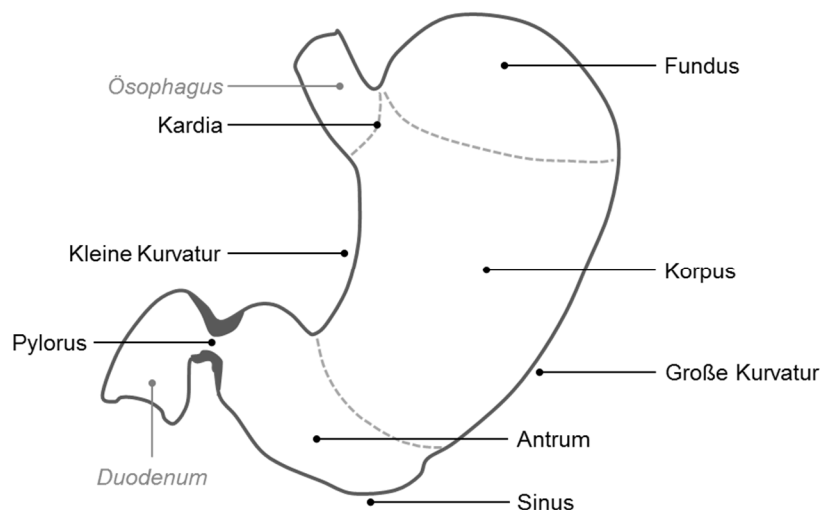


Abbildung 1. Anatomischer Aufbau des Magens.

Im Nüchternzustand ist der Magen, abgesehen von einer Luftblase von 50 - 300 mL im Fundus, weitestgehend kollabiert. Bei Aufnahme von flüssiger oder fester Nahrung dehnen sich die Magenwände, sodass ein Volumen von bis zu 1700 mL aufgenommen werden kann [16]. Das Antrum ist im gedehnten Zustand kegelförmig und im kontrahierten Zustand wie eine Röhre geformt [17]. Bei einem Durchmesser von 3 - 6 cm über eine Länge von etwa 8 cm kann das Antrum ein Volumen von maximal 180 mL aufnehmen [16, 18]. Die umgebenden Muskelschichten verdicken sich zum Pylorus hin und ermöglichen die Entwicklung starker mechanischer Kontraktionskräfte, die der Zerkleinerung von Nahrung dienen. Der Pylorus selbst ist ein Sphinkter aus glatter Muskulatur mit einem Durchmesser des Lumens von etwa 1 cm, wobei sich Längsfalten bis zu 3 cm in das distale Antrum ziehen [19].

Im nüchternen Magen sind lediglich geringe Flüssigkeitsmengen vorhanden. So ermittelten sowohl *Schiller et al.* als auch *Fidler et al.* mithilfe von Magnetresonanztomographie (MRT)-Aufnahmen nur 10 - 50 mL Flüssigkeit im nüchternen Zustand [20, 21]. Über einen Tag verteilt werden vom gesunden Menschen 2 - 3 L Magensaft durch im Wesentlichen drei Zelltypen gebildet. Die nur im Fundus und Korpus auftretenden Belegzellen (Parietalzellen) produzieren Salzsäure, die Becherzellen Hydrogencarbonat und Mucin (Schleim, Mucus) und

die Hauptzellen Pepsinogen, das nach Aktivierung zu Pepsin für die Proteinverdauung benötigt wird. Der pH-Wert des Magens ist bei gesunden Menschen hochvariabel. Nüchtern sind durch die von den Belegzellen gebildete Salzsäure stark saure Bedingungen im Bereich von $\text{pH } 1,1 \pm 0,15$ beschrieben. In einer aktuellen Studie von *Pedersen et al.*, in der bei einer Gastroskopie entnommene Aspirate untersucht wurden, wurde ein Nüchtern-pH von $2,5 \pm 1,4$ ermittelt. Nach Nahrungsaufnahme wird dagegen im Magen ein deutlich höherer pH-Wert erreicht. Beispielsweise lag dieser nach Einnahme einer Standardmahlzeit mit Kartoffelrösti und Hackfleisch (1000 kcal) im Mittel bei pH 5,5. Im Maximum wurden nach einer Studie von *Russell* und Co-Autoren mit identischer Mahlzeit sogar Werte bis pH 7,0 beobachtet. Anschließend fielen die pH-Werte allmählich innerhalb von 2 - 4 h wieder auf den Nüchtern-pH ab [22-25]. Bisher unveröffentlichte Daten einer aktuellen SmartPill®-Studie aus dem Arbeitskreis Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie der Universität Greifswald bestätigten diese Beobachtungen. Nach Aufnahme einer hochkalorischen Standardmahlzeit mit hohem Fettgehalt sank der gastrale pH-Wert innerhalb von durchschnittlich 3 h auf die Basiswerte von etwa pH 1 - 2 ab.

Hinsichtlich der Motilität gibt es im Magen zwei grundsätzlich verschiedene Muster. Im Nüchternzustand („fasted state“) wird eine zyklisch auftretende peristaltische Aktivität durch den „Interdigestive Migrating Myoelectric Complex“ (IMMC) koordiniert. Im oberen Drittel der großen Kurvatur (Abbildung 1) sorgt ein gastraler Schrittmacher für die Entwicklung von periodisch wiederkehrenden Kontraktionen, die sich in Richtung Pylorus ausbreiten. Der IMMC ist in vier Phasen untergliedert, die etwa alle 90 - 120 min wiederkehren [26, 27]: In der 1. Phase (40 - 60 min) treten nur selten leichte Kontraktionen auf. Die sich anschließende 2. Phase ist durch periodisch auftretende Aktionspotentiale und Kontraktionen im Korpus und Antrum gekennzeichnet, die etwa 30 - 45 min des Zyklus einnehmen. Sie kumulieren als sogenannte „Housekeeper waves“ in der kurzen 3. Phase, die nur 10 - 15 min andauert. In dieser Phase des IMMC können selbst große, unverdauliche Objekte und Partikel mit einer Größe jenseits des Pylorusdurchmessers durch starke Kontraktionswellen bei einem wirkenden Druck von bis zu 300 mbar am geöffneten Pylorus aus dem Magen entleert werden. Die sich anschließende 4. Phase dauert nur etwa 5 min und stellt den Übergang zur 1. Phase dar.

Eine Nahrungsaufnahme („fed state“) führt zur Unterbrechung des beschriebenen Nüchternmotilitätsmusters. Die postprandial auftretenden Kontraktionen sind vagal stimuliert und durch propulsive Wellen charakterisiert, die vom distalen Teil des Korpus zum Antrum ziehen. Die Auswertung einer MRT-Studie von *Marciani et al.* führte zur Beobachtung, dass es

etwa 1 min von der Bildung der Welle bis zur Ankunft am distalen Magen dauert [28]. Dabei propagierten die antralen Kontraktionswellen mit einer Frequenz von 3 min^{-1} und einer Geschwindigkeit von etwa 1,5 - 3 mm/s [29, 30]. Nahrungspartikel mit einer bestimmten Größe ($> 1 - 3 \text{ mm}$) werden im „fed“-Zustand gegen den dann nahezu geschlossenen Pylorus gedrückt und anschließend zurück ins Antrum geworfen. Dort werden sie durch die herrschenden Kräfte in der sogenannten „antralen Mühle“ zerkleinert. Die Magenentleerung von Flüssigkeiten erfolgt meist schneller als die Entleerung fester Nahrung. Letztere wird nach einer anfänglichen Lag-Phase, in der die Zerkleinerung und Verdünnung im Antrum stattfindet, gleichbleibend mit einer konstanten Rate aus dem Magen entleert [31]. Die Dauer bis zur Rückkehr der interdigestiven (nüchternen) Motilität ist dabei abhängig von der Zusammensetzung der aufgenommenen Nahrung und deren Kaloriengehalt. *Cecil et al.* ermittelten eine Entleerungsrate von etwa 3 kcal/min [32]. In einer aktuellen MRT-Studie von *Koziolek et al.* wurde nach einer Lag-Phase von 50 - 90 min eine Entleerung des Mageninhalts mit einer Rate von 1,7 mL/min nach Applikation eines standardisierten Frühstücks (etwa 1000 kcal) beobachtet. Sogar 6 h nach Einnahme des Frühstücks wurde bei nur einem der zwölf Probanden das initiale Magenvolumen wieder erreicht [33]. Je höher also der Kalorien- oder Fettgehalt der aufgenommenen Nahrung ist, desto stärker verzögert sich die Magenentleerung und desto später setzt der IMMC wieder ein. Unverdauliche Partikel wie nicht oder nur langsam zerfallende Tabletten können üblicherweise nur beim Auftreten einer „Housekeeper wave“ entleert werden. Abhängig davon, wann die Nüchternmotilität wieder einsetzt, verlängert sich so die Magenverweilzeit einer applizierten Tablette [34]. Eine weitere entscheidende Bedeutung in Bezug auf die Magenentleerung einer monolithischen Arzneiform hat deren Größe. Wie beschrieben, können flüssige Nahrungsbestandteile und Partikel mit einer Größe von bis zu 3 mm ohne vorherige Zerkleinerung über postprandiale Kontraktionen entleert werden. Bezüglich der Ausschlussgröße für eine Magenentleerung von nicht zerfallenden Arzneiformen im „fed“-Stadium existieren jedoch unterschiedliche Angaben in der Literatur. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass röntgenopake Partikel mit einer Größe von 7 mm nach Aufnahme einer standardisierten Mahlzeit (500 kcal) durch „fed“-Motilitätsmuster entleert wurden [35]. In einer weiteren Studie mit radioaktiv markierten Würfeln aus gekochter Hühnerleber wurde beobachtet, dass die Entleerung noch vor Wiedererreichen des Nüchternzustands auftrat und bei einer Kantenlänge der Würfel von 1 cm langsamer verlief als bei einer Kantenlänge von 0,3 cm [36]. *Khosla* und *Davis* ermittelten, dass Tabletten mit einem Durchmesser von 11 mm ebenfalls noch im postprandialen Zustand entleert wurden, während solche mit einem Durchmesser von 13 mm nach längerer

Magenverweilzeit als Bolus entleert wurden. Letztere Daten deuten darauf hin, dass die Magenentleerung hier in der 3. Phase des IMMC erfolgte [37, 38]. Im Zusammenhang damit könnte auch der von *Munk et al.* bestimmte mittlere Durchmesser des humanen offenen Pylorus von $12,8 \pm 0,7$ mm stehen [39]. Um mit möglichst großer Sicherheit nicht im „fed“-Zustand aus dem Magen entleert zu werden, müssen Objekte oder Arzneiformen mindestens diese Größe aufweisen, damit eine Entleerung frühestens mit Auftreten der ersten IMMC-Phase 3 erfolgt. Um zudem eine Entleerung im Nüchternzustand zu verhindern, wird eher ein Durchmesser von mindestens 15 mm oder größer als erforderlich angesehen [40].

Innerhalb der letzten Jahrzehnte haben sich in der Forschung auf dem Gebiet gastroretentiver Arzneiformen verschiedene Prinzipien zur Erzielung einer verlängerten Magenverweilzeit etabliert (Abbildung 2).

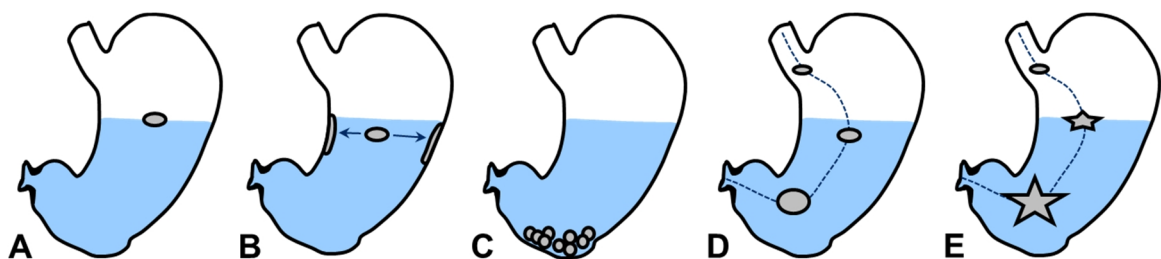


Abbildung 2. Schematische Darstellung gastroretentiver Prinzipien: Flotierende (schwimmende) Arzneiformen (A), mucoadhäsive Arzneiformen (B), Arzneiformen mit hoher Dichte (C), quellende Arzneiformen (D) und sich entfaltende Arzneiformen (E).

Grundsätzlich können die Prinzipien zur Erzielung einer Gastroretention in vier Hauptkategorien klassifiziert werden [41]: (1) Flotierende (schwimmende) Systeme, die auf dem Mageninhalt aufschwimmen sollen; (2) mucoadhäsive Systeme, die durch Anheftung an die Magenwände vor einer schnellen Entleerung in den Dünndarm bewahrt werden sollen; (3) Systeme mit hoher Dichte, die im Sinus sedimentieren und so nicht zum Pylorus gelangen sollen; und (4) expandierbare Systeme, die infolge einer Quellung oder Entfaltung eine Größe erreichen sollen, die ihre Entleerung über den geöffneten Pylorus verhindert.

Die meisten publizierten Forschungsarbeiten basieren auf dem Prinzip der Flotation (Abbildung 2A). Diese aufschwimmenden Arzneiformen müssen eine geringere Dichte als der Mageninhalt (etwa $1,004 \text{ g/cm}^3$) aufweisen [42, 43]. Eine weitere Voraussetzung und zugleich die Grenze für die Realisierung einer Gastroretention durch Schwimmen ist das Vorhandensein von Mageninhalt oder Nahrung. Um eine schwimmfähige Arzneiform zu erzeugen, werden drei hauptsächliche Methoden angewendet: Das „Hydrodynamically Balanced System“ (HBS™) beschreibt eine orale Arzneiform, wie zum Beispiel eine Kapsel

oder Tablette, die ein quellfähiges, gelbildendes Polymer enthält [44, 45]. Am häufigsten werden hierfür Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), weitere Celluloseether oder -ester, Alginat und Agar eingesetzt. Nach Integration in eine Gelatine kapsel zerfällt diese schnell im sauren Magensaft, sodass die sich anschließende Quellung des Polymers das Aufschwimmen der Arzneiform auf dem Mageninhalt ermöglichen soll. Eine zweite Möglichkeit zur Erzielung einer Gastroretention durch Aufschwimmen besteht im Einsatz von Carbonaten und Hydrogencarbonaten als Hilfsstoffe in einer Arzneiform. Bei Kontakt mit der Säure im Magen oder durch ebenfalls in der Arzneiform enthaltene saure Hilfsstoffe kommt es zur Bildung von Kohlenstoffdioxid und somit zu einer Verringerung der Dichte. Schließlich können insbesondere multipartikuläre Systeme mit eingeschlossener Luft oder leichten Pflanzenölen ebenfalls eine Methode für flotierende Arzneiformen darstellen. *Whitehead et al.* zeigten für eine flotierende multipartikuläre Arzneiform eine Magenentleerung nach durchschnittlich 5,5 h im Vergleich zu 1 h für ähnlich große Partikel, die keine Fähigkeit zum Aufschwimmen besaßen. Die Einnahme der Arzneiform erfolgte mit einem hochkalorischen Frühstück, um das Flotieren auf dem Mageninhalt zu erzielen [46]. Angesichts der beschriebenen geringen Flüssigkeitsmengen im Nüchternzustand, die zudem nicht homogen verteilt vorliegen, ist eine andauernde Gastroretention nach Rückkehr vom „fed“- in den „fasted“-Zustand nur schwer aufrechtzuerhalten. Es ist davon auszugehen, dass spätestens nach der Magenentleerung des Speisebreis eine potentiell gastroretentive Arzneiform durch die Nüchternmotilitätsmuster entleert wird.

Mucoadhäsive Arzneiformen bestehen aus Polymeren, die aufgrund von elektrostatischen Wechselwirkungen, *van-der-Waals*-Kräften oder durch Brückenbildung ein Kleben an den Mucusschichten der Magenwand ermöglichen sollen (Abbildung 2B). Zu den Polymeren, für die entsprechende Eigenschaften gezeigt wurden, zählen unter anderem HPMC, Polyacrylsäuren, Polyethylenglycol (PEG), Polycarbophil und Polymilchsäuren. Problematisch für eine zuverlässige Funktionsweise mucoadhäsiver Arzneiformen ist die hohe Mucussekretionsrate der Becherzellen von etwa 60 mL/h bis 200 mL/h nach Stimulation, die zu einer schnellen Erosion der an der Magenwand angeklebten Polymere führt [47, 48].

Arzneiformen, die aufgrund ihrer hohen Dichte eine lange Magenverweilzeit erzielen sollen, müssen entsprechend eine höhere Dichte als der Mageninhalt aufweisen. Es wird davon ausgegangen, dass Partikel mit hoher Dichte in den Falten des Antrums festgehalten werden und nicht über den Pylorus entleert werden können (Abbildung 2C). Zur Erzeugung einer höheren Dichte werden häufig Hilfsstoffe wie Bariumsulfat, Zinkoxid oder Titandioxid verwendet. Bisher wurden dabei überwiegend multipartikuläre Systeme zur Realisierung der

Gastroretention nach diesem Prinzip getestet. Nach Untersuchungen von *Clark et al.* zum Transit von Pellets unterschiedlicher Dichte durch den menschlichen GI-Trakt ist mindestens eine Dichte von $2,5 \text{ g/cm}^3$ erforderlich, um einen verlängerten Aufenthalt im Magen zu erreichen. Bei Applikation der Pellets im Nüchternzustand mit Orangensaft konnte jedoch nur eine Verzögerung der Magenentleerung um durchschnittlich 45 min gezeigt werden, wobei die Entleerungszeiten hochvariabel waren [49, 50]. Demnach gibt es bisher keine publizierten Daten zum zuverlässigen Erfolg dieses gastroretentiven Prinzips beim Menschen. Wichtige Ursachen dafür sind die starke Beeinflussung durch die Körperposition und die Motilitätsmuster des Magens. Spätestens beim Auftreten einer „Housekeeper wave“ werden die sedimentierten Partikel aus dem Magen entleert werden.

Expandierbare Systeme basieren auf der Annahme, dass eine Magenentleerung für Objekte verzögert wird, die größer als der Pylorusdurchmesser sind. Derartige Arzneiformen müssen allerdings initial noch klein genug sein, um komplikationslos geschluckt werden zu können. Anschließend sollen sie sich möglichst schnell im Magen entfalten oder quellen, um vor der Entleerung aus dem Magen bewahrt zu werden (Abbildung 2D/E). Gleichzeitig müssen sie nach Freigabe des Wirkstoffs durch Erosion oder Verdauung bioabbaubar sein. Auf diese Weise wird das Risiko einer Akkumulation im Magen oder eines Darmverschlusses möglichst ausgeschlossen. Sich entfaltende Systeme bestehen überwiegend aus bioabbaubaren Polymeren. Anfänglich sind sie meist in Hartgelatine kapseln in zusammengefaltetem Zustand verpackt, um das Schlucken zu ermöglichen. Nach Auflösung der Kapsel im Magen entfalten sich die Körper schnell zu einer Größe, die eine Entleerung durch den Pylorus unmöglich macht. *Caldwell et al.* entwickelten zahlreiche Objekte unterschiedlicher Form (Ring, Tetraeder, Kreuz, Kleeblatt) aus einer Mischung von Polyorthoestern und PEG [51]. Eine In vivo-Studie mit Beagles (10 kg) ergab eine Gastroretention der Ringe und der Tetraeder über mehr als 24 h. Die Prüfung der Tetraeder in größeren American Foxhounds (35 kg) offenbarte allerdings, dass bei 50 % der Hunde bereits nach 2 h eine Entleerung der Objekte aus dem Magen erfolgte. Die anschließende Humanstudie ergab eine Gastroretentionszeit von nur 3 h im Median bei Nüchternapplikation und 6,5 h nach Einnahme einer Standardmahlzeit [52-54]. *Klausner et al.* entwickelten eine sich entfaltende, starre Polymermembran (Accordion Pill™). Eine klinische Studie am Menschen mit Riboflavin als Modellarzneistoff ergab eine mittlere Gastroretentionszeit der bioabbaubaren Membran von 10,5 h, allerdings erfolgte die Einnahme der Accordion Pill™ mit einer Mahlzeit [10, 55].

Im Gegensatz dazu realisieren quellende Arzneiformen ihre Größenzunahme meist durch die Aufnahme von Wasser über osmotische Kräfte. Die häufig verwendeten hochquellbaren

Polymere wie beispielsweise HPMC, PEG oder Polyethylenoxid (PEO) benötigen jedoch meist eine Lag-Zeit vom Beginn der eigentlichen Größenzunahme bis zur Quellung auf eine Größe jenseits des Pylorusdurchmessers. Eine besonders schnelle und stabile Quellung sollen die von *Park et al.* entwickelten sogenannten superporösen Hydrogele ermöglichen. In getrocknetem Zustand weisen die Gele eine ausgeprägte poröse Struktur auf, die eine schnelle Wasseraufnahme durch Kapillarkräfte ermöglichen soll. Die Quellung der verwendeten Polyacrylamidgele wurde durch den Zusatz von Croscarmellose-Natrium zudem erheblich beschleunigt. Die in einer Hundestudie getesteten Hydrogele zeigten im „fed“-Studienarm eine Magenverweilzeit von über 24 h, hingegen wurde bei Nüchternapplikation nur eine Gastroretentionszeit von 2 - 3 h beobachtet [56].

Zahlreiche potentiell gastroretentive Systeme nutzen eine Kombination zweier beschriebener Prinzipien. So ist häufig eine Quellung mit dem Flotieren der Arzneiform assoziiert, wenn die gleichen Polymere verwendet werden. Durch den Einsatz von Polymeren in Matrixtabletten, die gleichzeitig mucoadhäsive Eigenschaften aufweisen, können auch diese Prinzipien kombiniert werden. Ein weiteres nicht in Abbildung 2 dargestelltes Prinzip zur Erzielung einer Gastroretention sind magnetische Systeme. Diese nutzen einen Magneten oder an die Arzneiform gekoppelte magnetische Partikel und halten sie mit einem externen Magneten im Magen [57]. Nachteilig sind die komplizierte Handhabung, die zur Nicht-Adhärenz eines Patienten führen kann und die unsichere Lokalisation der Tablette im Magen, wenn nicht simultan ein bildgebendes Verfahren angewendet wird.

Um die gastroretentiven Eigenschaften einer Arzneiform *in vitro* zu belegen, wurden überwiegend einfache Testverfahren entwickelt und angewendet [58]: Speziell zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit von flotierenden Arzneiformen wurden die Flotations-Lag-Zeit und die Gesamt-Flotationszeit als charakteristische Parameter etabliert. Erstere beschreibt die Zeit bis zum Beginn des Aufschwimmens, die beispielsweise durch Penetration von Wasser und die beginnende Gasbildung verzögert sein kann. Die Gesamt-Flotationszeit steht für die Dauer der Schwimmfähigkeit an der Oberfläche eines Testmediums. Als solches werden meist 0,1 N Salzsäure oder Simulated Gastric Fluid sine pepsin (SGFsp) pH 1,2 oder pH 1,8 eingesetzt, wobei der eigentliche Flotationsversuch in einem Becherglas oder in einer Blattrührerapparatur (USP-Apparatur 2) durchgeführt wird. Die variablen Magen-pH-Werte nach Nahrungsaufnahme werden im Rahmen der *In vitro*-Testungen häufig nicht berücksichtigt und nur selten werden Prüfungen in biorelevanten Freisetzungsmedien und -apparaturen durchgeführt. Die Ermittlung der wahren und scheinbaren Dichte sowie der Porosität einer Tablette sollen eine Abschätzung des Verhältnisses zur Dichte des Mageninhalts ermöglichen.

Somit kann die Funktionalität von gastroretentiven Systemen hoher oder niedriger Dichte geprüft werden. Zur Abschätzung des gastroretentiven Potentials von expandierbaren Systemen wird üblicherweise deren Quellungsprofil durch die Wasseraufnahmekinetik sowie die Erosion bestimmt.

Die genannten In vitro-Verfahren können die physiologischen Verhältnisse im Magen (beispielsweise pH-Wert, Füllungszustand, Motilität) nur unzureichend abbilden. Daher ist zur Beurteilung einer tatsächlichen Gastroretention und bei beabsichtigter Vermarktung einer neu entwickelten Arzneiform eine In vivo-Studie zwingend erforderlich. Dafür werden zunächst meist Tierversuche an Ratten oder Hunden durchgeführt, wobei letztere am häufigsten zur Testung von kontrolliert freisetzenden Systemen genutzt werden [59]. Insbesondere die Nüchternmotilitätsmuster beim Hund und Menschen sind hinsichtlich der IMMC-Frequenz und der Dauer einer „Housekeeper wave“ vergleichbar. Jedoch sind bei den gastralen Nüchtern-pH-Werten des Hundes zum Teil erhebliche Abweichungen zu erwarten. Die pH-Werte sind deutlich höher und liegen mit etwa pH 5,5 - 6,9 nahezu im neutralen Bereich. Zudem ist die Größe des geöffneten Pylorus beim Hund mit 2 - 7 mm deutlich geringer als beim Menschen [40]. Zur Ermittlung der Lokalisation und des Transits einer gastroretentiven Arzneiform im tierischen oder menschlichen GI-Trakt werden verschiedene bildgebende Verfahren eingesetzt [58, 60]: Am einfachsten und kostengünstigsten ist die Röntgenanalyse einer mit Bariumsulfat markierten Arzneiform im Körper. Die γ -Szintigraphie nutzt die radioaktive Markierung mit [^{111}In] Indium oder [$^{99\text{m}}\text{Tc}$] Technetium, sie ist in Deutschland jedoch bei gesunden Probanden aufgrund der Strahlenbelastung nicht mehr zugelassen. Eine Methode, die den Patienten keiner Strahlung aussetzt, ist das Magnetic Marker Monitoring (MMM)-Verfahren, bei dem die getestete Arzneiform als magnetischer Dipol markiert wird. Die Lokalisation einer Tablette kann somit durch geeignete biomagnetische Messsensoren bestimmt werden. Weitere zur Beurteilung der gastroretentiven Eigenschaften eingesetzte Methoden sind die Nutzung von Ultraschall sowie die Gastroskopie. Bei diesem endoskopischen Videoverfahren ist es erforderlich, dass dem Patienten wiederholt oder dauerhaft ein Endoskop bis in den Magen gelegt werden muss, was aufgrund der zu erwartenden langen Magenverweilzeiten für den Patienten unangenehm sein kann und darüber hinaus Einfluss auf die physiologischen Prozesse haben kann. Zunehmend wird auch die Auswertung von MRT-Aufnahmen zur Beurteilung des gastroretentiven Potentials einer neuen Arzneiform herangezogen [61].

Viele der zuvor in vitro oder im (Klein)Tierversuch vielversprechenden gastroretentiven Arzneiformen zeigten unter In vivo-Bedingungen im Menschen in Abwesenheit von Nahrung

nur mäßigen Erfolg. Dementsprechend haben bisher nur wenige als gastroretentiv betitelt Darreichungsformen den Weg von der Entwicklung bis zur Markteinführung gefunden. Als bekannte Beispiele sind zu nennen: Madopar® Depot (Levodopa/Benserazid) und Valrelease® (Diazepam) der Roche Pharma AG, Glumetza™ (Metformin), Proquin® XR (Ciprofloxacin) und Gralise® (Gabapentin) der Depomed Inc. sowie Liquid Gaviscon® (Aluminiumhydroxid/Magnesiumcarbonat) von GlaxoSmithKline. Eine aktuelle Zusammenfassung zu entwickelten Produkten gibt die Übersichtsarbeit von Pawar *et al.* [62]. Dominierende Prinzipien zur Erzielung der Gastroretention stellen derzeit das Flotieren und die Expansion durch Quellung einer Matrix sowie die Kombination beider Konzepte dar.

1.2 Neuartiges gastroretentives System im Projekt „Gastromax“

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Verbundprojekts „Gastromax“. Übergeordnetes Ziel dieses Projekts sollte die Entwicklung einer neuartigen festen, oralen Arzneiform sein, die eine zuverlässige Gastroretention über mehrere Stunden zeigt und innerhalb dieser Zeit den enthaltenen Wirkstoff kontinuierlich, kontrolliert und unbeeinflusst von den hochvariablen mechanischen Bedingungen im Magen freigibt. Als sogenannte Problemwirkstoffe mit dem gemeinsamen Charakteristikum eines Absorptionsfensters im oberen Dünndarm wurden Furosemid und Aciclovir ausgewählt, die sich in ihren sonstigen Eigenschaften zum Teil erheblich unterscheiden. Die wichtigsten physikochemischen, pharmakokinetischen und therapeutischen Charakteristika der beiden verwendeten Wirkstoffe sind in Tabelle 1 gegenübergestellt.

Tabelle 1. Zusammenfassung und Vergleich wichtiger Charakteristika von Furosemid und Aciclovir.

Eigenschaft	Furosemid	Aciclovir
Anwendungsgebiet	Diuretikum	Virustatikum
Übliche Einzeldosis	40 mg	200 - 400 mg (- 800 mg)
Löslichkeit (37 °C)	0,02 - 3,9 mg/mL (pH 1,2/pH 6,5)	17 - 2 mg/mL (pH 1,2/pH 6,8)
pK _s	3,8	pK _{S1} = 2,27, pK _{S2} = 9,25
LogP	2,2	-1,57
Permeabilität	niedrig	niedrig
BCS-Klassifizierung	Klasse IV	Klasse III (Klasse IV)
Absorption	aktiver Transport/parazellulärer Transport; Absorptionsfenster im oberen Dünndarm	passive Diffusion; Absorptionsfenster im oberen Dünndarm
Plasmahalbwertszeit	0,5 - 2 h	2 - 3 h
Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe	50 - 70 %	10 - 15 %

Furosemid findet eine breite therapeutische Anwendung als Diuretikum zur Behandlung von akuten und chronischen Ödemen sowie als Antihypertonikum. Es greift als sogenanntes Schleifendiuretikum am dicken Teil der aufsteigenden Henle-Schleife und dem fröhdistalen Tubulus der Niere an und inhibiert dort die Rückresorption von Na^+ -, Cl^- - und K^+ -Ionen. Folglich werden die Ausscheidung dieser Elektrolyte, aber auch die von Wasser gefördert. Die übliche Einzeldosis einer schnell freisetzenden Tablette liegt bei 40 mg Furosemid, aufgrund der linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung („High-ceiling-Diuretikum“) ist jedoch eine Gabe von bis zu 1,5 g Furosemid/Tag mit entsprechend einhergehender massiver Diurese möglich [63]. Infolge der geringen Plasmahalbwertszeit von 0,5 - 2 h weist Furosemid allerdings nur eine kurze Wirkungsdauer auf. Zum Absorptionsmechanismus von Furosemid liegen unterschiedliche Hypothesen vor. So vermuteten *Clear et al.* in ihrer Studie mit einer IntelliSite®-Kapsel einen parazellulären Transport von Furosemid [64]. Diesen fanden auch *Flanagan* und Co-Autoren bei ihren Versuchen mit Adenokarzinom (Caco-2)-Zellen. Allerdings sahen sie einen sättigbaren aktiven Transport des Furosemids als dominierenden Mechanismus an, wobei jedoch kein spezieller Transporter identifiziert werden konnte [65]. Weiterhin schlussfolgerten zahlreiche Autoren aus pharmakokinetischen Studien an Tieren und Menschen auf die Existenz einer regiospezifischen Absorption des Arzneistoffs. Am häufigsten wird dabei ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarm beschrieben [64, 66]. Die orale Bioverfügbarkeit von Furosemid wird im Mittel mit etwa 50 - 70 % angegeben, unterliegt aber starken inter- und intraindividuellen Schwankungen. Die Einordnung in das von *Amidon et al.* entwickelte Biopharmaceutics Classification System (BCS) [67] entsprechend der Löslichkeit und Permeabilität von Arzneistoffen führte zur Einordnung in die BCS-Klasse IV (schlecht löslich und schlecht permeabel) [68].

Aciclovir wird entsprechend der Leitlinie „Zoster und Zosterschmerzen“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft als Standardvirustatikum neben dem Prodrug Valaciclovir und den weiteren zugelassenen Virustatika Famciclovir und Brivudin eingesetzt [69]. Aciclovir findet breite Verwendung in der Therapie und Prophylaxe von Infektionen mit Herpesviren, insbesondere bei primären oder häufig rezidivierenden Genitalherpes-Infektionen (ausgelöst durch Herpes-simplex-Viren) und der Gürtelrose (ausgelöst durch Varizella-zoster-Viren). Dazu sind Tagesdosen von 4 x 200 mg bis hin zu 5 x 800 mg erforderlich [70]. Nach Penetration des Aciclovirs in die mit Herpesviren infizierten Zellen wird deren Replikation selektiv inhibiert. Infolge der Phosphorylierung zum Aciclovir-Triphosphat durch die virale Thymidinkinase kommt es zum Einbau in die Virus-DNA und folglich zu einem Abbruch der Kettenverknüpfung durch die virale DNA-Polymerase. Aus pharmakokinetischer Sicht weist

Aciclovir eine Plasmahalbwertszeit von etwa 2 - 3 h auf. Die Absorption erfolgt hauptsächlich durch langsame passive Diffusion durch intestinale Epithelzellen [71]. *Park et al.* konnten zudem ein Absorptionsfenster im Duodenum und oberen Jejunum mithilfe einer Rattenstudie nachweisen [72]. Die orale Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs ist mit 10 - 15 % folglich gering. Entsprechend der nach den Klassifizierungskriterien des BCS schlechten Permeabilität und guten Löslichkeit der 400 mg-Dosis wird Aciclovir in die Klasse III eingeordnet. Geht man dagegen von einer 800 mg-Dosis aus, so sind die Löslichkeitskriterien nicht mehr erfüllt und eine Einordnung in die BCS-Klasse IV (schlecht löslich und schlecht permeabel) ist die Folge [73].

Beim Vergleich der beiden im Projekt „Gastromax“ verwendeten Wirkstoffe sind insbesondere die unterschiedliche und jeweils pH-abhängige Löslichkeit sowie die stark abweichenden Standard-Dosierungen der vermarkteten IR-Formulierungen hervorzuheben (Tabelle 1). Beide Eigenschaften haben einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer Tablettenrezeptur für das neuartige gastroretentive System. Dieses sollte aus einem wirkstoffhaltigen Kern und einem den Kern umgebenden Mantel bestehen. Hinsichtlich der Arzneistofffreigabe wurde eine kontinuierliche Freisetzung aus dem Kern mit konstanter Rate angestrebt. Die Gastroretention selbst sollte möglichst allein durch den Mantel realisiert werden. Als vielversprechendes Prinzip zur Erzielung der Gastroretention wurde die Expansion durch Quellung der Arzneiform favorisiert.

Nach dem patentierten Konzept der quellfähigen Manteltablette von *Schiller & Seidlitz* sollte diese aus einer Kerntablette bestehen, die die Form eines Prismas mit dreieckiger Grundfläche aufweist [74]. Die Kerntablette sollte so in die umgebende Manteltablette eingebettet werden, dass sie von drei Seiten in direktem Kontakt zum Mantel und mit einer Seite in Kontakt mit dem Medium steht, das die Arzneiform umgibt (Abbildung 3A). Um ein Ausfallen des Wirkstoffs aus dem Kern in den Mantel zu verhindern, sollte die Kerntablette mit einem semipermeablen, nur für das Freisetzungsmedium durchlässigen Überzug versehen werden. Um nach erfolgter Quellung vor einer vorzeitigen Erosion durch die mechanischen Belastungen des Magens geschützt zu sein, sollte das gesamte gastroretentive System darüber hinaus von einem flexiblen Überzug umgeben sein (Abbildung 3B). Zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung aus der Kerntablette wurde eine Freigabeöffnung durch den Mantel- und Kernüberzug gestanzt.

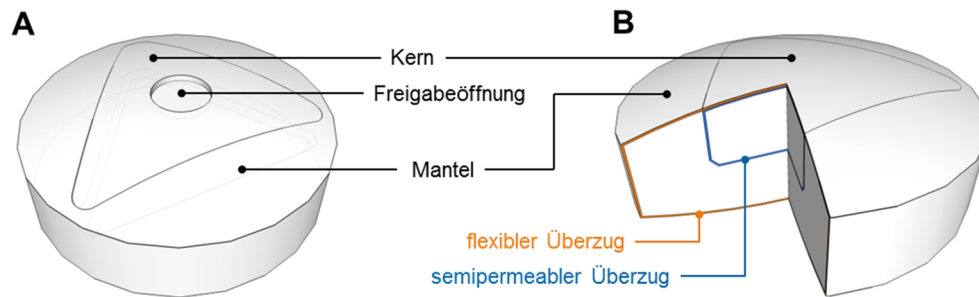


Abbildung 3. Schematische Darstellung des gastroretentiven Systems. In die Manteltablette eingebettete dreieckige Kerntablette mit Freigabeöffnung (A). Detailzeichnung der Tablette mit semipermeablem Überzug der Kerntablette und flexiblem Überzug der Manteltablette (B).

Zur ausführlichen Charakterisierung der geforderten Eigenschaften sollten umfangreiche In vitro-Testverfahren durchgeführt werden. Neben Standard-Freisetzungstests der Arzneibücher in für den Magen repräsentativen, einfachen Freisetzungsmitteln sollte im sogenannten Dissolution-Stresstester die Anfälligkeit gegenüber den mechanischen Belastungen des Magens getestet werden. Um das gastroretentive Potential des Systems zu prüfen, wurden ferner Quellungsstudien vorgenommen. Da, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, die Durchführung einer In vivo-Studie als essentiell für die Beurteilung einer gastroretentiven Arzneiform anzusehen ist, wurde eine MMM-Studie mit einem kleinen Probandenkollektiv geplant. Dazu sollte die Manteltablette mit Eisenoxid magnetisch markiert werden, um die genaue Lokalisation und den Transit durch den GI-Trakt verfolgen zu können. Die Studie sollte zweiarmig („fasted“ und „fed“ nach Einnahme einer hochkalorischen Standardmahlzeit) durchgeführt werden, um den Einfluss der Anwesenheit von Nahrung auf die Magenverweilzeit der gastroretentiven Arzneiform zu testen. Diese hatte sich, wie in Kapitel 1.1 beschrieben, bei vielen In vivo-Studien als kritisch für die Gastroretention erwiesen. Zudem sollten die pharmakokinetischen Parameter über die Aufnahme von Plasmaspiegeln bestimmt werden.

Als Prototyp wurde das gastroretentive System mit einer Furosemid-haltigen Kerntablette vom Projektpartner LTS Lohmann Therapie-Systeme AG entwickelt. Tabelle 2 gibt die Zusammensetzung des Kerns an, die als Ausgangspunkt für eine Übertragung auf den Backup-Kandidaten mit dem Virustatikum Aciclovir dienen sollte.

Tabelle 2. Rezeptur der Prototyp-Kerntablette mit Furosemid.

Bestandteil	Anteil (%)
Furosemid, mikronisiert	20,23
Gelucire® 50/13	27,66
PEO (Polyox™ WSR N-750)	5,07
PEO (Polyox™ WSR-303)	6,75
MCC (Vivapur® 200)	27
Natriumchlorid	6,75
Hochdisperses Silicumdioxid‡	1,87
Natriumstearyl fumarat‡	1,87
Talkum‡	2,8

‡ Bestandteile der äußeren Phase.

Da Kerntabletten mit einer durchschnittlichen Masse von 150 mg produziert werden sollten, betrug der Wirkstoffanteil etwa 20 %, um die angestrebte Beladung mit 30 mg Furosemid zu erreichen. Diese Wirkstoffbeladung lag beabsichtigt unterhalb der üblichen Dosis einer schnell freisetzenden Furosemid-Tablette (vergleiche Tabelle 1), da davon ausgegangen wurde, dass die erfolgreiche Verlängerung der Magenverweilzeit mit einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit einhergehen würde und somit eine Reduzierung der Wirkstoffmenge vorgenommen werden kann. Zur Herstellung der Kerntabletten wurde der Arzneistoff gemeinsam mit dem Lösungsvermittler Gelucire® 50/13 (Macrogolglycerolstearat), PEO, Mikrokristalliner Cellulose (MCC) als Bindemittel und Natriumchlorid als osmotisches Agens im Rahmen eines konventionellen Schmelzgranulierprozesses verarbeitet. Der eingesetzte Gelucire®-Typ besitzt mit seinem Hydrophilic-Lipophilic-Balance (HLB)-Wert von 13 sehr gute emulgierende Eigenschaften [75]. Durch den Einsatz eines High shear-Mixers konnte die Schmelztemperatur von 50 °C auf 39 °C gesenkt werden. Die Kombination zweier quellbarer PEO-Typen in der Rezeptur erwies sich als vorteilhaft, da die gewünschte kontinuierliche Wirkstofffreigabe mit konstanter Rate erzielt werden konnte. Es wurde ein niedrigmolekulares PEO (Polyox™ WSR N-750) im Verhältnis von 1 : 1,33 zu einem hochmolekularen PEO (Polyox™ WSR-303) eingesetzt. Aufgrund der speziellen Anforderungen an die industrielle Herstellung der Prototyp-Kerntabletten wurde ein vergleichsweise hoher Anteil (6,54 %) an äußerer Phase in der Tablettenrezeptur angewendet, um das Kleben und Deckeln der Tabletten am verwendeten Stempel zu verhindern.

1.3 Zielstellung

Das Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit war es, potentiell gastroretentive Objekte und Systeme zu entwickeln und diese in vitro und in vivo umfangreich zu charakterisieren. Ausgehend von der Fragestellung nach optimalen Eigenschaften eines Objekts zur Erzielung einer zuverlässigen Gastroretention sollte ein einfaches In vitro-Antrummodell entwickelt werden. Angestrebt wurde im Wesentlichen die Simulation der mechanischen Parameter des distalen Magenabschnitts und des Einflusses antraler Kontraktionswellen auf definierte Körper oder Arzneiformen. Dazu sollten verschiedene Testkörper mit unterschiedlichen Eigenschaften hinsichtlich des verwendeten Materials, der Form und der Elastizität auf ihr gastroretentives Potential im Antrummodell getestet werden. Aus diesen Beobachtungen sollten Anforderungen an geeignete gastroretentive Arzneiformen abgeleitet werden.

Der Hauptteil der Arbeit sollte sich im Rahmen des Verbundprojekts „Gastromax“ mit der Übertragung der Rezeptur für die Kerntablette vom Prototyp mit dem Wirkstoff Furosemid auf den Backup-Kandidaten Aciclovir beschäftigen. Zu berücksichtigen waren dabei die grundlegend unterschiedlichen Arzneistoffcharakteristika wie die pH-abhängige Löslichkeit und die verschiedenen Dosierungen. Das Ziel bei der Entwicklung des Backup-Kandidaten war eine möglichst pH-unabhängige, kontrollierte Freisetzung des Wirkstoffs Aciclovir aus dem gastroretentiven System, vorzugsweise über einen Zeitraum von 8 - 12 h. Zunächst sollten ausgehend von der Prototyp-Rezeptur, möglichst unter Übertragung des Herstellungsverfahrens, Kerntabletten entwickelt und auf ihr In vitro-Freisetzungverhalten untersucht werden. Tabletten mit vielversprechenden Freigabe-Charakteristika sollten anschließend in Manteltabletten integriert und ebenfalls auf ihr Freisetzung- und Quellungsverhalten sowie auf ihr gastroretentives Potential im entwickelten Antrummodell geprüft werden. Um den Einfluss der mechanischen Belastungen des Magens zu definieren, waren zudem biorelevante Freisetzungstests in einem Dissolution-Stresstester Gegenstand der Arbeit. Die erzielten Tablettenparameter sollten anschließend mit denen des Prototyps verglichen werden.

Zur Charakterisierung der Eignung des neuartigen Systems zur Gastroretention sollten ferner magnetisch markierte Manteltabletten mit Furosemid-haltigem Kern in vitro und in einer klinischen MMM-Studie bewertet werden. Die Studie sollte gemeinsam mit den Projektpartnern an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin durchgeführt werden. Abschließendes Ziel war die Auswertung der Daten zur Lokalisation der Tabletten im GI-Trakt der Probanden und der ermittelten pharmakokinetischen Parameter.

2 Material und Methoden

Sämtliche verwendeten Materialien und Geräte inklusive ihrer jeweiligen Bezugsquellen sind im Anhang tabellarisch aufgeführt (Tabelle A-1 und Tabelle A-2).

2.1 Antrummodell

2.1.1 Modellentwicklung und Aufbau

Um das gastroretentive Potential von Testkörpern aus verschiedenen Materialien und mit unterschiedlichen Formen und Elastizitäten zu untersuchen, wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit in Zusammenarbeit mit der Feinmechanischen Werkstatt der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald ein mechanisches Magenmodell entwickelt und gefertigt. Dieses sollte vor allem die starken Kontraktionswellen simulieren, welche hauptsächlich im menschlichen Antrum auftreten und bei der Entleerung größerer unverdaulicher Objekte eine wichtige Rolle spielen (Kapitel 1.1).

Der grundlegende Modellaufbau ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Im Wesentlichen besteht das Modell aus einer zentralen, vertikal ausgerichteten Polyvinylchlorid (PVC)-Platte, die über eine Gewindespindel zwischen zwei äußeren Begrenzungsplatten auf einer Bodenplatte waagrecht bewegt werden kann. Der Antrieb wird durch einen Schrittmotor gewährleistet, der zudem das Gleiten des Schlittens auf zwei seitlich angebrachten Führungsschienen ermöglicht. Sowohl die Mittel- als auch die Begrenzungsplatten wurden mit Bohrungen versehen, deren Mittelpunkte auf einer gemeinsamen Achse lagen. Das Antrum selbst wurde durch einen flexiblen, transparenten Silikonschlauch mit einem Durchmesser von 3,5 cm und einer Länge von etwa 40 cm simuliert. Dieser Schlauch wurde durch die Bohrung in der Mittelplatte geführt und mittels Stopfen an den äußeren beiden Bohrungen im Modell fixiert. Über die Stopfen konnte zudem ein Testmedium in den Schlauch gefüllt werden. Zur Herstellung des Schlauchs wurde ein 2-Komponenten-Silikon (*Proto Sil RTV 240*) verwendet. Durch wiederholtes Auftragen auf die Innenwand eines PVC-Zylinders und anschließendes 12-stündiges Trocknen konnte ein robuster, reißfester, aber trotzdem dehnbarer Schlauch erzeugt werden.

Weiterhin wurde in die Öffnung der zentralen Platte ein torusförmiger, aufblasbarer Silikonballon (Öffnungsdurchmesser etwa 2,5 cm) integriert (vergrößerter Ausschnitt in Abbildung 4). Durch Anlegen von Druckluft wurde eine Expansion des Torus-Ballons ausgelöst, somit dessen Öffnungsdurchmesser verringert und eine Okklusion des im Ring befindlichen Schlauchs verursacht. Über das ventilgesteuerte Anlegen variabler Drücke konnte durch die Ausdehnung des Ballons eine entsprechende Kraft auf im simulierten Antrum befindliche Objekte ausgeübt werden. Kombiniert mit der gleichzeitigen Bewegung des Schlittens über den Schlauch wurde eine fortschreitende Okklusion erzeugt. Zur Herstellung des Torus wurde zunächst ein Negativ aus Abformmasse gebildet. Weiterhin wurde ein etwa 3 cm langer Zylinder mit einem Durchmesser von 0,7 cm von außen an den Torus angefügt, um die spätere Druckluftzufuhr zu ermöglichen. Nach mehrmaligem Auftragen dünner Schichten eines weiteren 2-Komponenten-Silikons (*Alpa Sil EH*) und einer Trocknung bei Raumtemperatur unter kontinuierlicher Rotation wurde die Abformmasse aus der entstandenen Hülle entfernt.

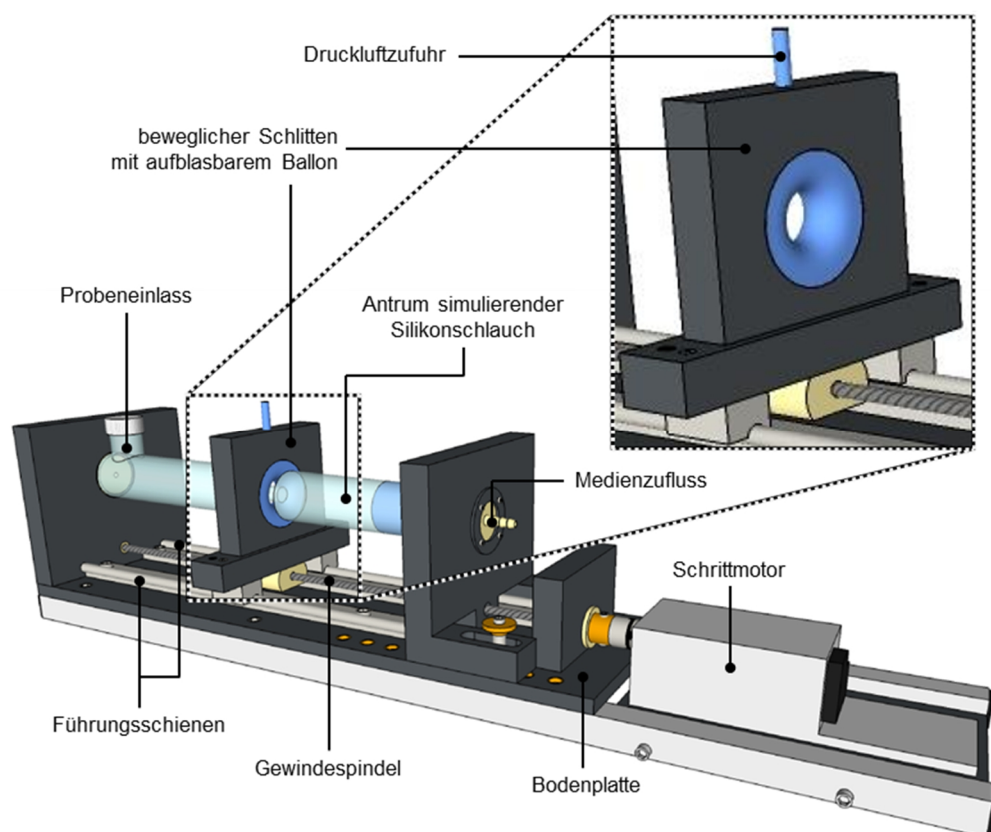


Abbildung 4. Schematische Darstellung des entwickelten mechanischen Antrummodells.

Auf gleiche Weise wurde zudem ein Pylorus simuliert. Ein Torus aus Abformmasse mit einem Außendurchmesser von 3,5 cm und einem Innendurchmesser von 2 cm wurde am Ende des Schlauchs vor der äußeren Begrenzungsplatte nahtlos integriert und mit *Alpa Sil EH* wie oben

beschrieben mehrfach beschichtet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Option nicht genutzt, jedoch sind Folgearbeiten hierzu auf der Basis weitergehender Projekte geplant.

Um die Adhäsion des torusförmigen Ballons am Schlauch zu vermindern, wurde Silikonöl als Gleitmittel auf der Außenseite des Silikonschlauchs verrieben. Ferner erlaubte ein Probeneinlass auf der vom Schrittmotor abgewandten Modellseite das Einführen von Testkörpern in den Silikonschlauch.

2.1.2 Testkörper

Um die Funktionalität und Eignung des Antrummodells zu prüfen, wurden verschiedene Testobjekte aus unterschiedlichen Materialien sowie mit verschiedenen Formen und Elastizitäten eingesetzt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Übersicht über die getesteten Körper und ausgewählte wichtige Eigenschaften.

Testkörper	Kugel 1	Kugel 2	Kugel 3	Zylinder 1	Zylinder 2	Bezoar
Material	Glas	PU-Schaum	PU-Schaum	PU-Schaum	Cryogel-Schaum	Haar
Durchmesser (cm)	2,4	1,5	2,5	3,0	2,0	3,5
Länge (cm)	-	-	-	4,0	5,3	-
Masse (g)	18,9	0,068	0,234	0,537	5,39	1,104

PU - Polyurethan.

Neben einer Glaskugel (Murmel) kamen zwei weitere aus Polyurethan (PU)-Schäumen geformte Kugeln unterschiedlicher Größe in der Prüfung zum Einsatz. Als Ausgangsmaterial wurden kommerziell erhältliche Haushaltsküchenschwämme verwendet. Exemplarisch wurde zudem der Vergleich zwischen einem zylinderförmigen Schaum aus PU und einem hochelastischen Cryogel-Schaum mit sehr glatter, reibungsverminderter Oberfläche herangezogen (Abbildung 5A). Eine Sonderstellung unter den getesteten Objekten nahm der Trichobezoar ein, für den aufgrund seiner verknäuelten Haar-Struktur und wegen der häufig beobachteten Gastroretention im menschlichen Magen (vergleiche Kapitel 1) ein besonders großes gastroretentives Potential erwartet wurde (Abbildung 5B).

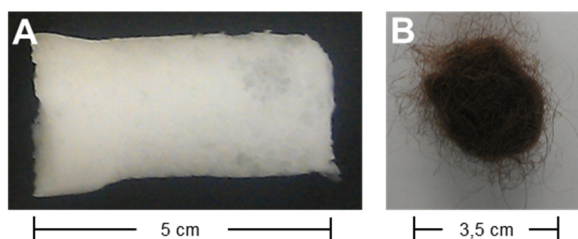


Abbildung 5. Fotos des hergestellten Polyvinylalkohol (PVA)-Cryogel-Schaums (A) und des Trichobezoars (B).

Cryogel-Schaum

Der Cryogel-Schaum wurde entsprechend der in Tabelle 4 gezeigten Zusammensetzung aus Polyvinylalkohol (PVA) entwickelt. Zunächst wurden alle Bestandteile mit Ausnahme des Eisessigs in einem kleinen zylindrischen Behälter (Durchmesser 3,5 cm, Höhe etwa 6,5 cm) vermischt. Anschließend wurde der Eisessig zu der resultierenden Suspension gegeben und sorgfältig gerührt. Der durch Gasentwicklung gebildete Schaum wurde nach Verschließen des Behälters bei einer Temperatur von -80 °C für etwa 90 min schockgefroren. Im Anschluss wurden insgesamt vier aufeinanderfolgende Einfrier- und langsame Auftauzyklen bei einer Temperatur von +4 °C durchgeführt, bis der stabilisierte Cryogel-Schaum für den Test im Antrummodell einsatzbereit war.

Tabelle 4. Zusammensetzung des Polyvinylalkohol (PVA)-Cryogel-Schaums.

Bestandteil	% (m/m)
PVA-Lösung 10 %	75,0
Croscarmellose-Natrium (Ac-Di-Sol®)	1,4
Natriumhydrogencarbonat	5,0
Poloxamer (Pluronic®-F-68)-Lösung 10 %	5,0
Eisessig	3,6
VE-Wasser	10,0

2.1.3 Versuchsdurchführung

Um unterschiedliche Umgebungsbedingungen nachzuahmen, wurden verschiedene Versuchsaufbauten angewendet. So wurden zwei Flüssigkeitsvolumina (80 mL und 150 mL) im Schlauch vorgelegt, um unterschiedliche Füllungsgrade des Antrums zu simulieren. Um der Variabilität der individuellen Magenanatomie und der Körperposition gerecht zu werden, wurden zudem verschiedene Winkel zwischen der Bodenplatte des Modells und dem Untergrund eingestellt (0°, 20° oder 40°, Abbildung 6). Während einer Versuchsreihe mit ein und demselben Testkörper bei konstantem Medienvolumen und Winkel wurde der am torusförmigen Ballon angelegte Druck stufenweise um 50 mbar von 50 mbar auf 500 mbar erhöht. Die Öffnung des Ventils am Manometer ermöglichte die Expansion des Ballons und damit verbunden die Okklusion des Schlauchs.

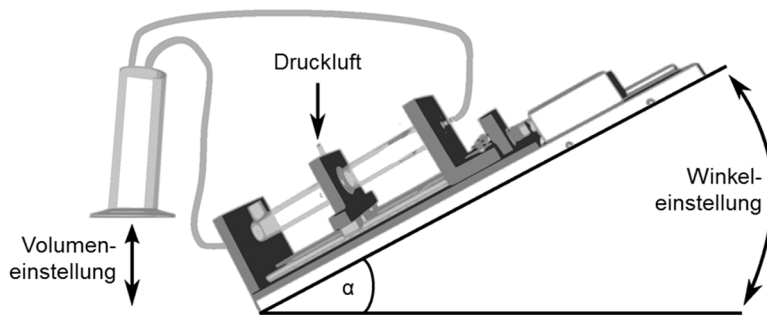


Abbildung 6. Vereinfachter Versuchsaufbau zur Prüfung der Testkörper. Die Einstellung des Volumens erfolgte über einen Messzylinder (80 mL oder 150 mL). Der Winkel der Bodenplatte wurde mit $\alpha = 0^\circ$, 20° oder 40° eingestellt.

Um in einem Vorversuch die maximale Okklusion des torusförmigen Ballons zu ermitteln, wurde der nach Expansion mit Druckluft resultierende Innendurchmesser ohne den Antrum simulierenden Schlauch mithilfe eines digitalen Messschiebers bestimmt. Als prozentuale Okklusion wurde dabei die Reduzierung des Durchmessers bezogen auf den initialen Durchmesser verstanden, wobei eine 100 %ige Okklusion den vollständigen Verschluss der Öffnung bedeutete [76]. Zur Durchführung des Okklusionstests wurde ebenfalls der Druck in Stufen von 50 mbar in einem Bereich von 50 mbar bis 400 mbar erhöht.

Vor Beginn eines Testlaufs zur Prüfung des gastroretentiven Potentials der Probekörper wurde der Schlauch zunächst mit wässrigem Medium gefüllt. Das Volumen von 80 mL oder 150 mL wurde über einen Messzylinder eingestellt (Abbildung 6). Um das Aneinanderkleben der inneren Wände zu verhindern, wurde 0,5 % Tween[®] 80 zur Reduzierung der Oberflächenspannung zugesetzt. Der jeweils zu testende Körper wurde über den Probeneinlass manuell an die Ausgangsposition im Schlauch verbracht. Diese befand sich im Abschnitt hinter der Wellensimulation und vor dem angenommenen Pylorus. Noch im Schlauch befindliche Restluft wurde manuell entfernt, sodass für beide untersuchten Volumina nur noch das Medium enthalten war.

Der eigentliche Testalgorithmus begann mit der computergesteuerten Öffnung des Druckluftventils und der darauffolgenden Expansion des Ballons. Anschließend wurde die Bewegung des Schlittens durch Aktivierung des Schrittmotors ausgelöst. Mit einer konstanten Geschwindigkeit von 3 mm/s bewegte sich die simulierte Welle über eine zuvor definierte Strecke von 15 cm in Richtung des gedachten Pylorus und wirkte damit auf das im Schlauch befindliche Objekt. Nach Erreichen des Endpunkts wurde im Algorithmus die Deflation des Ballons durch den Abbruch der Druckluftzufuhr veranlasst. Anschließend fuhr der Schlitten mit einer Geschwindigkeit von etwa 10 mm/s in die Ausgangsposition zurück, ohne dabei den Testkörper nennenswert zu beeinflussen. Nach Erreichen der Ausgangsposition konnte ein

weiterer Testlauf vorgenommen werden. Für jeden Probekörper wurden insgesamt drei solcher antralen Kontraktionswellen unter denselben Bedingungen in Bezug auf das Volumen, den Winkel der Bodenplatte und den jeweils angelegten Druck durchgeführt. Objekte, die durch die simulierte Kontraktionswelle aus dem Antrummodell entleert wurden, wurden als nicht gastroretentiv beurteilt. Dagegen wurden Probekörper, die der antralen Welle widerstehen konnten und durch die Öffnung der zentralen PVC-Platte zurück in Richtung des simulierten Antrums geworfen oder geschoben wurden, als potentiell gastroretentiv bewertet.

2.2 Gastroretentive Tabletten

2.2.1 Arzneistoffe und Hilfsstoffe

2.2.1.1 Arzneistoffe

Furosemid

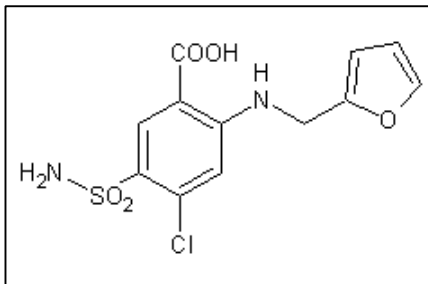


Abbildung 7. Strukturformel von Furosemid.

Furosemid (4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulfamoylbenzoessäure) ist ein weißes bis fast weißes, kristallines Pulver, das nach Definition des Arzneibuchs in Wasser praktisch unlöslich, in Aceton und verdünnten Alkalihydroxiden löslich ist [77]. Es zeigt aufgrund der Benzoessäureteilstruktur saure Eigenschaften ($pK_s = 3,8$).

Die Löslichkeit in Wasser bei 37 °C ist pH-abhängig und beträgt nach *Granero et al.* im stark Sauren (pH 1,2) nur etwa 0,02 mg/mL. Mit ansteigendem pH-Wert nimmt auch die Löslichkeit zu und erreicht bei pH 6,5 etwa 3,9 mg/mL [68]. Untersuchungen des Projektpartners LTS Lohmann Therapie-Systeme AG führten zu vergleichbaren Ergebnissen. So wurde in Simulated Gastric Fluid sine pepsin (SGFsp) pH 1,2 eine Löslichkeit des Arzneistoffs von 0,025 mg/mL ermittelt, in Acetatpuffer pH 4,5 waren es 0,12 mg/mL und in Phosphatpuffer pH 6,8 sogar > 0,5 mg/mL. Im Rahmen der Formulierung von wirkstoffhaltigen Kerntabletten im Projekt „Gastromax“ wurde Furosemid in mikronisierter Form eingesetzt, da die Lösungsgeschwindigkeit höher als beim Wirkstoff in nicht-mikronisierter Qualität war.

Aciclovir

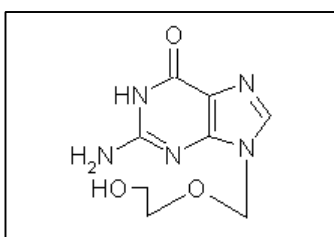


Abbildung 8. Strukturformel von Aciclovir.

Aciclovir (2-Amino-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-1,9-dihydro-6H-purin-6-on) liegt als weißes bis fast weißes kristallines Pulver vor. Seine Löslichkeitseigenschaften werden im Arzneibuch als schwer löslich in Wasser, sehr schwer löslich in Ethanol und löslich in Säuren oder Laugen charakterisiert [77]. Aufgrund der amphoteren Struktur ($pK_{s1} = 2,27$, $pK_{s2} = 9,25$) ist die Wasserlöslichkeit pH-abhängig. Die höchsten Sättigungslöslichkeiten liegen im Sauren (pH 2,3) bei etwa 3,6 mg/mL und im Basischen (pH 9) bei 3,5 mg/mL. Dagegen ist die Löslichkeit bei schwach sauren sowie neutralen pH-Werten mit etwa 2,3 mg/mL etwas geringer [78]. In der vorliegenden Arbeit wurde Aciclovir in einer mikronisierten Qualität mit einer vom Hersteller angegebenen durchschnittlichen Partikelgröße von 3,7 μm verwendet. Da

es im Vorratsgefäß zu Aggregationen von Partikeln kam, wurde das Pulver vor der Verwendung durch ein Sieb der Maschenweite 500 µm gegeben. Eigene Voruntersuchungen zur Löslichkeit des mikronisierten Aciclovirs in den verwendeten Freisetzungsmitteln bestätigten die publizierten Daten. So wurde in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 eine Löslichkeit von 2,3 - 2,4 mg/mL ermittelt, in SGFsp pH 1,2 lag sie sogar bei 17,5 mg/mL.

2.2.1.2 Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, sprühgetrocknet

Lactose (Milchzucker) ist ein natürliches, leicht wasserlösliches Disaccharid aus Galactose und Glucose. Am häufigsten verwendet wird das Stereoisomer α -Lactose-Monohydrat (Lactose-MH), das als weißes, geruchloses, kristallines Pulver vorliegt [79]. Dieses ist nicht hygroskopisch, aber trotz der vergleichsweise schlechten Tablettierbarkeit häufig als Füllstoff in Tablettenformulierungen zu finden. Zur Optimierung der Tablettierbarkeit wird der amorphe Anteil mittels Sprühtrocknung einer wässrigen Lactosesuspension erhöht. Aufgrund der daraus resultierenden verbesserten plastischen Verformbarkeit kann sprühgetrocknetes Lactose-MH sogar zur Direkttablettierung genutzt werden [80-82].

In der vorliegenden Arbeit wurde sprühgetrocknetes Lactose-MH als wasserlösliches Füll- und Bindemittel in den Kernrezepturen verwendet.

Mikrokristalline Cellulose (MCC, Vivapur®)

Mikrokristalline Cellulose (MCC) liegt als weißes, geruchloses, feines oder körniges Pulver vor, das in Wasser praktisch unlöslich ist. Die Herstellung erfolgt durch säurekatalysierte Partialhydrolyse überwiegend der amorphen Anteile von α -Cellulose [80]. Dieses natürliche Polysaccharid aus β -glykosidisch verknüpften Glucopyranoseeinheiten ist faserförmig aufgebaut und durch schlechte Fließeigenschaften gekennzeichnet. Durch die Hydrolyse zur mikrokristallinen Cellulose wird der Polymerisationsgrad von etwa 3000 - 10000 auf 200 - 300 reduziert. Daraus resultierend besitzt MCC einen höheren Kristallinitätsgrad (60 % - 80 %) und eine deutlich verbesserte plastische Verformbarkeit als Cellulose. Obwohl überwiegend harte Tabletten entstehen, sind die Zerfallseigenschaften durch einen Dochteffekt als vorteilhaft zu betrachten. Die nicht-toxische und für Menschen nicht-verdaubare MCC wird aufgrund ihrer sehr guten Fließ- und Tablettiereigenschaften hauptsächlich als Füllstoff in oralen Arzneistoffformulierungen verwendet [81].

In dieser Arbeit wurde MCC (Vivapur® 200) mit einer mittleren Partikelgröße von 250 µm und einer Schüttdichte von 0,31 - 0,37 g/cm³ als wasserunlösliches Bindemittel sowohl in den Kernrezepturen als auch als Füll- und Bindemittel im Mantelgranulat eingesetzt.

Zur Direkttablettierung von Placebotabletten wurde MCC des Typs PH-101 (Avicel®) mit einer mittleren Partikelgröße von 50 µm verwendet.

Polyethylenoxid (PEO, Polyox™)

Nach Definition des Arzneibuchs ist Polyethylenoxid (PEO) ein nichtionisches Homopolymer aus Ethylenoxid mit der Grundstruktur $H(OCH_2CH_2)_nOH$, wobei n für die durchschnittliche Anzahl der Oxyethylengruppen steht [83]. Es können bis zu 3 % Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel enthalten sein [84]. Polyethylenoxid liegt als weißes, frei fließendes Pulver mit schwachem, charakteristischem Geruch vor. Auf dem Markt sind zahlreiche Typen mit unterschiedlichen Molekulargewichten und Viskositätsprofilen erhältlich. Je höher dabei das Molekulargewicht ist, desto höher ist auch die Quellungs Kapazität der Polymertypen. Polyethylenoxide sind durch ihre gute Wasserlöslichkeit und die Fähigkeit zur pH-unabhängigen, schnellen Hydratation und Quellung mit anschließender Hydrogelbildung gekennzeichnet. Sie können einerseits als Bindemittel in direkttablettierten Formulierungen, hauptsächlich aber als Matrixbildner für Formulierungen mit modifizierter Freisetzung eingesetzt werden [85].

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Polyethylenoxidtypen der Firma *Colorcon* (Dartford, England) unterschiedlicher Molekülmassen und damit unterschiedlicher Viskositäten als quellende Polymere sowohl in den Kern- als auch in den Mantelrezepturen verwendet. Während Polyox™ WSR N-750 ein Molekulargewicht von etwa 300000 aufweist und die Viskosität einer 5 %igen wässrigen Lösung 600 - 1200 mPa·s beträgt, ist sowohl das Molekulargewicht von Polyox™ WSR-303 mit 7000000 als auch die Viskosität bereits einer 1 %igen wässrigen Lösung mit 7500 - 10000 mPa·s deutlich höher. Das Akronym „WSR“ (Water-Soluble Resin) verdeutlicht dabei eine der wichtigsten Charakteristika des Polymers.

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Methocel™)

Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose, HPMC) ist ein weißes bis cremeweißes, geruchloses, körniges Pulver und besteht aus teilweise O-methylierter und O-(2-hydroxypropylierter) Cellulose. HPMC ist in unterschiedlichen Substitutionsgraden mit verschiedenen Molekulargewichten und Viskositäten der meist 2 %igen wässrigen Lösungen erhältlich. Sie quillt bereits in kaltem Wasser und besitzt die Fähigkeit zur Bildung von

Hydrogelen und Quellmatrizes. Dabei erhöht sich die Gelierfähigkeit und Viskosität mit zunehmendem Molekulargewicht. HPMC wird vor allem als Hydrogelbildner und Matrixbildner in Tabletten, als Viskositätserhöher in flüssigen Zubereitungen, aber auch als wasserlöslicher Filmbildner verwendet [81, 84].

Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel™ K100M, Viskosität einer 2 %igen wässrigen Lösung 100000 mPa·s) wurde im Rahmen dieser Arbeit in der Mantelrezeptur als Quellstoff verwendet. Der Typ „K“ steht dabei für einen Veretherungsgrad der Cellulose von 19 - 25 % mit Methylgruppen und von 5 - 12 % mit Hydroxypropylgruppen.

Glyceroldibehenat (Compritol®)

Nach dem Europäischen Arzneibuch handelt es sich bei Glyceroldibehenat um eine Mischung aus Diacylglycerolen (Anteil 40 - 60 %) mit Mono- und Triacylglycerolen (Anteile jeweils 15 - 23 % und 21 - 35 %), die durch Veresterung von Glycerol mit Behensäure erzeugt werden [77]. Behensäure zählt dabei zu den langkettigen gesättigten Fettsäuren (C₂₂, n-Docosansäure). Unter dem Handelsnamen Compritol® 888 ATO der Firma Gattefossé ist Glyceroldibehenat auf dem Markt erhältlich. Es liegt als weißes, praktisch unlösliches Pulver mit schwachem, charakteristischem Geruch vor. Am häufigsten wird es in Konzentrationen von 0,5 - 4,0 % als Schmiermittel in Tablettenformulierungen eingesetzt. Es kann jedoch auch als Überzugsmaterial, Bindemittel und lipophile Komponente in einer Matrix-Tablettenformulierung mit veränderter Wirkstofffreisetzung verwendet werden [84].

Compritol® 888 ATO wurde in der vorliegenden Arbeit in einigen Kerntablettenformulierungen als freisetzungsteuernde Komponente eingesetzt. Dabei sollten insbesondere die eher lipophilen Eigenschaften eine kontrollierte Wirkstofffreigabe ermöglichen.

Natriumchlorid

Natriumchlorid (NaCl) ist ein natürlich vorkommendes Mineralsalz, das in Form weißer, kubischer Kristalle mit salzigem Geschmack vorliegt. Wegen seiner sehr guten Wasserlöslichkeit von etwa 36 g/100 mL bei einer Temperatur von 20 °C findet Natriumchlorid häufig in Injektions- und Lösungstabletten Anwendung als Füllmittel [81]. Es ist durch seine plastische Verformbarkeit direkt tablettierbar und wird in Tabletten mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung als Porenbildner oder osmotisch aktives Salz eingesetzt. In Konzentrationen von 5 - 20 % kann es auch als wasserlösliches Gleitmittel in Tablettenformulierungen genutzt werden [84].

In dieser Arbeit wurde Natriumchlorid als osmotisches Agens zur Beschleunigung der Wasseraufnahme in die Kern- und Manteltabletten und damit für eine schnellere Durchfeuchtung der Tabletten verwendet.

Organische Säuren: Fumarsäure, Weinsäure

Fumarsäure (trans-Butendisäure) und Weinsäure (2,3-Dihydroxybernsteinsäure) liegen jeweils als weiße, geruchlose, kristalline Pulver mit säuerlichem Geschmack vor. Sie unterscheiden sich nur unwesentlich in ihrem pK_{S1} -Wert, weisen aber eine grundlegend unterschiedliche Wasserlöslichkeit auf (Tabelle 5). Beide organischen Säuren sind als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen und werden vorwiegend als Säuerungsmittel oder Antioxidantien in der Lebensmittelindustrie eingesetzt (Zusatzstoffnummern E297 und E334). In pharmazeutischen Formulierungen findet man die Säuren überwiegend als Bestandteil von Brausetabletten. Speziell Weinsäure wird darüber hinaus häufig zur pH-Regulierung in Vaginaltabletten verwendet [84].

Tabelle 5. Vergleich der Säurestärken und Wasserlöslichkeiten der verwendeten organischen Säuren [84].

	Fumarsäure	Weinsäure
pK_S (25 °C)	3,0 / 4,5	2,9 / 4,2
Löslichkeit (mg/mL, 20 °C)	4,9	1330

Die beiden organischen Säuren wurden in der vorliegenden Arbeit zur pH-Regulierung innerhalb der Kerntabletten verwendet. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit bei vergleichbaren pK_{S1} -Werten sollte damit die Freisetzung des Wirkstoffs Aciclovir im schwach sauren und neutralen Milieu optimiert werden.

Magnesiumstearat und Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil®)

Magnesiumstearat ist das Salz der Stearinsäure, wobei die Arzneibücher auch geringe Anteile an Magnesiumpalmitat und -oleat zulassen [80]. Es handelt sich um ein weißes, feines, leichtes, sich fettig anführendes Pulver. Magnesiumstearat zählt zu den Metallseifen und ist aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften wasserunlöslich [79]. Die schichtartige Kristallstruktur ermöglicht die Bildung von feinen Filmen auf Pulverpartikeln und Granulatkörnern, sodass ein Gleiten der Schichten aufeinander ermöglicht wird. Folglich wird Magnesiumstearat neben Talkum als klassisches hydrophobes Schmier-, aber auch als Formentrennmittel mit einem Anteil von 0,25 - 1 % (- 5 %) in Tablettenrezepturen eingesetzt. Zu beachten ist dabei, dass ein höherer Anteil des lipophilen Stoffs negativen Einfluss auf die Zerfallszeit und die Tablettenhärte haben kann [81].

Hochdisperses Siliciumdioxid (Kolloidale Kieselsäure, Aerosil®) liegt als bläulich-weißes, flockenartiges, amorphes Pulver vor und zeigt ein großes Wasseraufnahmevermögen von bis zu 40 % [79]. Aerosil® verringert die interpartikulären Reibungen in Pulvern oder Granulaten. Ursache dafür ist die durch die kleine Teilchengröße bedingte große Oberfläche. Im Bereich der festen Arzneiformen wird Aerosil® gewöhnlich mit einem Anteil von 0,5 - 1 % als Fließregulierungsmittel und Antistatikum eingesetzt.

In dieser Arbeit wurde Magnesiumstearat in den Tablettenrezepturen als Gleit- und Schmiermittel zur Verbesserung der Tablettiereigenschaften und hochdisperses Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel zur Optimierung der Fließeigenschaften von Pulvermischungen und Granulaten verwendet.

Eisenoxid (Magnetit, Eisen(II,III)-oxid, Fe_3O_4 , E172)

Das schwarze Eisenoxid Magnetit liegt als stumpf metallisch glänzender Kristall mit einer Doppelgitterstruktur ($\text{Fe}^{3+}(\text{Fe}^{3+}\text{Fe}^{2+})\text{O}_4$, vereinfacht Fe_3O_4) vor und besitzt ausgeprägte ferrimagnetische Eigenschaften. In diesen Kristallen sind die magnetischen Momente der einzelnen Atome abwechselnd antiparallel ausgerichtet. Nach außen heben sich die unterschiedlichen Ausrichtungen jedoch auf, sodass kein Gesamtmagnetmoment auftritt. Bei Anlegen eines äußeren Magnetfelds kommt es zur parallelen Ausrichtung der Dipole, sodass nach außen eine bleibende Magnetisierung des Stoffs auftritt. Als nicht-toxischer Farbstoff findet das schwarze Eisenoxid mit der Zusatzstoffnummer E172 breite Anwendung in der Lebensmittelindustrie und Kosmetik. Da es in physiologischen Flüssigkeiten nicht löslich und im menschlichen Körper nicht resorbierbar ist, wird es als Farbpigment ebenso in der pharmazeutischen Industrie eingesetzt [86].

In der vorliegenden Arbeit wurde das schwarze Eisenoxid Fe_3O_4 zur Markierung von Kern- und Manteltabletten als magnetischer Dipol genutzt. Nach entsprechender Aufmagnetisierung wurde in vitro die Abnahme des magnetischen Moments bestimmt und in vivo das in den Manteltabletten verwendete Eisenoxid zur Lokalisation der Arzneiformen im menschlichen GI-Trakt verwendet.

Celluloseacetat

Acetylierte Cellulose (Celluloseacetat) liegt in Form eines weißen, geruchlosen Pulvers oder in Form von Pellets oder Flocken mit unterschiedlichen Acetylierungsgraden vor [81]. Die Herstellung erfolgt durch säurekatalysierte Acetylierung von Cellulose mittels Acetanhydrid. Als hydrophiles Polymer wird Celluloseacetat überwiegend als semipermeabler

Tablettenüberzug insbesondere für osmotische Systeme, aber auch als Filmüberzug zur kontrollierten Freisetzung oder Geschmacksmaskierung verwendet [84].

Celluloseacetat wurde in der vorliegenden Arbeit in Form von Pellets (Eastman™, Typ CA-320S NF/EP) mit einem Acetylgehalt von etwa 32 - 34,5 % in einer Aceton-Wasser-Mischung mit dem Weichmacher Polyethylenglycol als semipermeabler Kernüberzug eingesetzt. Im alternativ angewendeten Tauchverfahren wurde ein Celluloseacetatpulver (Eastman™, Typ CA-398-10) mit einem Acetylanteil von 39,8 % eingesetzt. Als Lösungsmittel diente eine Aceton-Isopropanol-Mischung unter Zusatz der Weichmacher Glyceroltriacetat (Triacetin) und Polyethylenglycol.

Polyvinylacetat-Dispersion 30 % (Kollicoat® SR 30 D)

Die Polyvinylacetat-Dispersion liegt als opake, weiß bis schwach gelbliche, leicht zähflüssige, wässrige Dispersion mit einer mittleren Molmasse von 450000 vor [77]. Sie besteht zu 27 % aus Polyvinylacetat und wurde mit 2,7 % Polyvinylpyrrolidon (Povidon) und 0,3 % Natriumlaurylsulfat stabilisiert. Polyvinylacetat ist löslich in Ethanol und Isopropanol, aber unlöslich in Wasser, Säuren und Laugen. Die Dispersion ist in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar und wird häufig in pharmazeutischen Formulierungen als flexibler, quellfähiger, wasserunlöslicher Überzug mit einer Dehnbarkeit von bis zu 100 % im Vergleich zur ursprünglichen Oberfläche genutzt. Da keine ionisierbaren Gruppen vorhanden sind, wirkt der wasserunlösliche Überzug pH-unabhängig. Die Mindestfilmbildungstemperatur beträgt 18 °C und kann durch den Zusatz von Weichmachern mit einem vom Hersteller empfohlenen Anteil von bis zu 10 % noch weiter herabgesetzt werden [87].

In dieser Arbeit wurde die 30 %ige Polyvinylacetat-Dispersion als flexibler, unlöslicher Überzug für die produzierten Manteltabletten verwendet. Als Weichmacher wurde Glyceroltriacetat (Triacetin) eingesetzt.

2.2.2 Herstellung der Arzneiformen

2.2.2.1 Kerntabletten und überzogene Kerntabletten

Es wurden zahlreiche Kernrezepturen in aufeinander aufbauenden Versuchsreihen angefertigt. Basis jeder Kernrezeptur war der Wirkstoff Aciclovir mit einem vergleichsweise hohen Anteil von 66,67 %, was bei einer angestrebten Kernmasse von 150 mg einer Wirkstoffmenge von 100 mg entsprach. Ausgehend von der Prototyp-Kernrezeptur mit Furosemid (Tabelle 2) wurden die beiden PEO-Typen im Verhältnis Polyox™ WSR N-750 : Polyox™ WSR-303 von 1 : 1,35 verarbeitet und zunächst Glyceroldibehenat (Compritol® 888 ATO) als lipophile Komponente verwendet. Durch den Zusatz von Natriumchlorid und Weinsäure sollte der Effekt auf die Wirkstofffreisetzung untersucht werden (Basisrezepturen). In Tabelle 6 ist eine Übersicht über den jeweiligen Untersuchungsgegenstand der einzelnen Versuchsreihen gegeben und die jeweils zugeordneten Rezepturen R1 - R20 aufgelistet.

Tabelle 6. Übersicht der Untersuchungsgegenstände einzelner Versuchsreihen und zugeordnete Rezepturen.

Untersuchungsgegenstand	Rezepturen		
Basisrezepturen	R1	R2	R3
Einfluss von wasserunlöslichen und wasserlöslichen Füllmitteln bei gleichem PEO-Gesamtanteil von 20 %	R4	R5	
Einfluss einer pH-Regulierung und eines osmotischen Gradienten durch organische Säuren und Natriumchlorid	R6	R7	R8
Einfluss variabler PEO-Gesamtanteile von 20, 16,5 und 13 %	nur Lactose-Monohydrat als weiterer Hilfsstoff R5	R9	R10
	nur Natriumchlorid als weiterer Hilfsstoff R11	R12	R13
Effekt der Kombination zweier PEO-Typen im Vergleich zur alleinigen Verwendung eines PEO-Typs	R13	R14	R15
Einfluss variabler Mischungen aus Lactose-Monohydrat und Natriumchlorid oder Weinsäure bei verschiedenen PEO-Gesamtanteilen	R16	R17	R18
	R19	R20	

Herstellung der Kernrezepturen

Die Formulierungen der Kerntabletten sind in Tabelle 7 zusammengestellt. Unter Berücksichtigung eines variablen PEO-Polymeranteils zwischen 25 % und 13 % sowie eines Schmiermittelanteils von 0,5 - 1 % konnten die verbleibenden freien Anteile für Binde- und Füllmittel und sonstige Hilfsstoffe genutzt werden.

Tabelle 7. Rezepturen der Kerntabletten.

Bestandteil (%)	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7
Aciclovir, mikronisiert	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67
PEO (Polyox™ WSR N-750)	10,63	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
PEO (Polyox™ WSR-303)	14,37	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5	11,5
MCC (Vivapur® 200)	-	-	-	12,33	-	-	-
Lactose-Monohydrat	-	-	-	-	12,33	6,33	6,33
Compritol® 888 ATO	7,83	7,83	7,83	-	-	-	-
Fumarsäure	-	-	-	-	-	6	-
Weinsäure	-	-	2,5	-	-	-	6
Natriumchlorid	-	5	2,5	-	-	-	-
Magnesiumstearat [†]	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1
Bestandteil (%)	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14
Aciclovir, mikronisiert	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67
PEO (Polyox™ WSR N-750)	8,5	7	5,5	8,5	7	5,5	13
PEO (Polyox™ WSR-303)	11,5	9,5	7,5	11,5	9,5	7,5	-
MCC (Vivapur® 200)	-	-	-	-	-	-	-
Lactose-Monohydrat	6,33	15,83	19,33	-	-	-	-
Compritol® 888 ATO	-	-	-	-	-	-	-
Fumarsäure	-	-	-	-	-	-	-
Weinsäure	-	-	-	-	-	-	-
Natriumchlorid	6	-	-	12,33	15,83	19,33	19,33
Magnesiumstearat [†]	1	1	1	1	1	1	1
Bestandteil (%)	R15	R16	R17	R18	R19	R20	
Aciclovir, mikronisiert	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	
PEO (Polyox™ WSR N-750)	-	7	5,5	5,5	7	5,5	
PEO (Polyox™ WSR-303)	13	9,5	7,5	7,5	9,5	7,5	
MCC (Vivapur® 200)	-	-	-	-	-	-	
Lactose-Monohydrat	-	11,83	13,33	9,665	11,83	13,33	
Compritol® 888 ATO	-	-	-	-	-	-	
Fumarsäure	-	-	-	-	-	-	
Weinsäure	-	-	-	-	4	6	
Natriumchlorid	19,33	4	6	9,665	-	-	
Magnesiumstearat [†]	1	1	1	1	1	1	

[†] Bestandteil der äußeren Phase.

Zunächst wurden mikronisiertes Aciclovir, Lactose-Monohydrat, Compritol® 888 ATO, Weinsäure und Natriumchlorid über ein Laborsieb mit einer Maschenweite von 500 µm gesiebt. Anschließend wurden die Bestandteile der inneren Phase einzeln abgewogen und in einem Weithalsglas mit Schraubdeckel manuell vermischt. Aufgrund des großen Wirkstoffanteils wurden die Polymere, Füllstoffe und sonstigen Hilfsstoffe zunächst vorgelegt

und anschließend der Wirkstoff in mehreren Portionen dazugewogen und nach jeder Zugabe durch leichtes Schwenken für mindestens 1 min vermischt. Im Anschluss daran wurde als äußere Phase (Schmiermittel) Magnesiumstearat über ein Laborsieb mit einer Maschenweite von 315 µm aufgesiebt, der gesamte Ansatz für etwa 30 sek weitergemischt und abschließend über ein Handsieb gegeben.

Herstellung der Kerntabletten

Aus den angefertigten Pulvermischungen wurden bikonvexe Kerntabletten mit dreieckiger Grundfläche mit einem Durchmesser des Hüllkreises von 8 mm auf einer Exzenterpresse (*EKO, Korsch Pressen GmbH, Berlin*) in manuellem Betrieb direkt verpresst. Dabei wurden die Maschineneinstellungen (Fülltiefe und Presskraft) so gewählt, dass Tabletten mit einer angestrebten Masse von etwa 150 mg und einer Bruchfestigkeit von 80 - 100 N resultierten. In einigen Fällen reichte die einstellbare Presskraft der verwendeten Exzenterpresse nicht aus, um Tabletten mit der angestrebten Masse und Bruchfestigkeit zu erzeugen. In diesen Fällen wurde die Fülltiefe und damit die Tablettenmasse soweit reduziert, dass bei maximaler Presskraft Kerntabletten mit der angestrebten Bruchfestigkeit hergestellt werden konnten. Um ein Deckeln der Tabletten und das Kleben der Pulvermischungen am Stempel zu verhindern, wurde dieser mittels Pinsel mit Magnesiumstearat bestrichen.

Überziehen der Kerne im Tauchverfahren und im Mini-Trommelcoater

Vorversuche des Projektpartners LTS Lohmann Therapie-Systeme AG ergaben, dass ein Überziehen der Furosemid-haltigen Prototyp-Kerntabletten mit einem semipermeablen, unlöslichen Überzug notwendig war, um ein Ausfallen des Wirkstoffs nach späterer Integration in den quellfähigen Mantel zu verhindern. Zur Bestätigung dieser Beobachtungen wurden auch mit nicht-überzogenen Aciclovir-Kernen Freisetzungsuntersuchungen durchgeführt. Die Kerne der Rezepturen R1 - R5 wurden sowohl nicht-überzogen als auch überzogen getestet. Im Falle der Rezeptur R2 wurden zudem nicht-überzogene Kerne in den Mantel integriert.

Als Mindestüberzugsmasse konnte vom Projektpartner eine Beladung von 8 mg Celluloseacetat pro Kern mit einer Masse von 150 mg ermittelt werden. Bei geringeren Mengen kam es vielfach zum Aufreißen des Überzugs an den Tablettenstegen. Größere Mengen hatten wenig Einfluss auf die Freisetzung des Arzneistoff-Polymer-Gemischs durch die später gestanzte Freigabeöffnung.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Überzugsmethoden angewendet. Soweit nichts anderes angegeben ist, wurden die Kerntabletten in einem Mini-Trommelcoater (*GMPC I, Glatt® AG, Pratteln*) mit dem semipermeablen Überzug aus Celluloseacetat versehen. Aufgrund der geringen Anzahl der manuell gepressten Kerntabletten pro Rezeptur wurden im Vorfeld zudem runde, bikonvexe Placebotabletten (Durchmesser 7 mm, Masse 125 mg) aus MCC (Typ Avicel® PH-101) ohne weitere Zusätze mit einer Exzenterpresse gepresst und zur Erhöhung der Tablettenmasse für den Mini-Trommelcoater genutzt. Vor dem Überziehen wurden sowohl die Kern- als auch die Placebotabletten zunächst entstaubt und in die Trommel des Mini-Coaters gegeben. Anschließend wurden die zu überziehenden Tabletten bei geringer Trommeldrehzahl im warmen Luftstrom (Luftmenge etwa 20 m³/h) bei einer eingestellten Zulufttemperatur von 50 °C vorgewärmt. Nach Erreichen der angestrebten Ablufttemperatur zwischen 30 °C und 35 °C wurde die Überzugslösung über einen Silikonschlauch mittels Schlauchquetschpumpe (*flocon 1003, Petro Gas Ausrüstungen Berlin GmbH*) zum Sprühkopf geführt. Bei konstant eingestellten Geräteparametern (Trommeldrehzahl 20 rpm, Luftmenge etwa 20 m³/h, Zulufttemperatur 50 °C, Ablufttemperatur zwischen 30 °C und 35 °C, Sprühdruck 1,2 bar, Breitstrahldruck 0,7 bar) wurden die Tabletten mit einer Sprührate von 2,0 - 4,5 g/min überzogen (eingestellte Sprühstufe 25 - 50 an der Schlauchquetschpumpe). Dabei wurden sämtliche Parameter kontinuierlich überwacht und gegebenenfalls nachjustiert. Anschließend wurden die Tabletten bei geringer Trommeldrehzahl und einer geringeren Zulufttemperatur von 35 °C für 1 h getrocknet und bei abgeschalteter Heizung für weitere 2 - 3 h abgekühlt. Durch abschließende Wägung der überzogenen Kerntabletten und Bildung der Differenzen zur Initialmasse wurde die endgültige Überzugsmenge bestimmt und dokumentiert.

Aus technischen Gründen wurde zum Auftragen des Überzugs teilweise auch ein manuelles Tauchverfahren eingesetzt. Dazu wurden die Kerntabletten auf die Spitzen von handelsüblichen Insulinspritzen gesteckt, in die Überzugslösung getaucht und anschließend im kalten Luftstrom eines Föns unter ständiger Rotation getrocknet. Nach einer Trocknungsphase von etwa 30 min bei Raumtemperatur wurde dieser Vorgang so oft wiederholt, bis die gewünschte Überzugsmenge aufgetragen war, in der Regel wurden dazu zehn Tauchzyklen benötigt. Über Nacht wurden die Tabletten im Exsikkator getrocknet. Alle im Tauchverfahren überzogenen Kernrezepturen sind im Ergebnisteil bzw. im Anhang entsprechend gekennzeichnet.

Einen Überblick über die Zusammensetzung der abhängig vom Verfahren angewendeten Überzugslösungen gibt Tabelle 8. Während für das Überziehen im Mini-Trommelcoater

Celluloseacetat in Form von Pellets (CA-320S) gelöst wurde, kam beim Tauchverfahren ein Celluloseacetatpulver (CA-398-10) zum Einsatz. In beiden Fällen wurde hauptsächlich Aceton als Lösungsmittel verwendet, zur Senkung der Mindestfilmbildungstemperatur wurden Weichmacher eingesetzt.

Tabelle 8. Zusammensetzung der Überzugslösungen für die Kerntabletten.

Bestandteil (%)	Mini-Coater	Tauchverfahren
Celluloseacetat CA-320S	4	-
Celluloseacetat CA-398-10	-	4,59
Polyethylenglycol 400	2	1,35
Triacetin	0,14	-
Isopropanol	9,39	-
VE-Wasser	-	10,02
Aceton	84,47	84,04

Zur Vorbereitung der Freisetzungsuntersuchungen aus überzogenen Kerntabletten wurde mit einem 2 mm-Stanzisen ein Loch auf einer der dreieckigen Kernseiten gestanzt. Im Falle der Integration eines überzogenen Kerns in eine quellfähige Manteltablette erfolgte kein Stanzen einer Freigabeöffnung, da dieses erst nach Auftragen des flexiblen Gesamtüberzugs vorgenommen wurde (siehe unten).

2.2.2.2 Manteltabletten mit Arzneistoffhaltigem Kern

Herstellung des Mantelgranulats

Die Entwicklung der Mantelrezeptur wurde im Wesentlichen vom Projektpartner LTS Lohmann Therapie-Systeme AG durchgeführt. Des Weiteren wurden nur solche Aciclovirhaltigen Kerntabletten in eine Manteltablette integriert, die eine vielversprechende Freisetzung des Wirkstoffs im In vitro-Freisetzungstest zeigten (Kapitel 2.2.3). Am Ende einer Optimierungsphase wurde die in Tabelle 9 gezeigte Zusammensetzung des Mantelgranulats ausgewählt.

Tabelle 9. Zusammensetzung des Mantelgranulats.

Bestandteil	Anteil (%)
HPMC (Methocel™ K100M)	5,05
PEO (Polyox™ WSR-303)	63,65
Natriumchlorid	29,44
Magnesiumstearat [‡]	0,26
Hochdisperses Siliciumdioxid [‡]	1,6

[‡] Bestandteile der äußeren Phase.

Aus den Bestandteilen der inneren Phase (HPMC, PEO und NaCl) wurde zunächst ein Klebstoffgranulat mit einer 20 %igen ethanolischen Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 30)-Lösung unter Nutzung eines automatischen Granulierers (*KitchenAID® KPM50, KitchenAID, St. Joseph*) angefertigt. Dazu wurde der entsprechende Anteil Polyvinylpyrrolidon auf einem Magnetrührer in Ethanol über einen Zeitraum von 60 min bei einer Rührgeschwindigkeit von 400 rpm gelöst. Anschließend wurde die vorgelegte Pulvermischung für 5 min mit der Klebstofflösung granuliert, das feuchte Granulat über ein Handsieb gegeben und für etwa 5 h bei einer Temperatur von 50 °C im Trockenschrank getrocknet. Als Inprozesskontrolle wurde die Restfeuchte des Granulats kontinuierlich geprüft. Nach etwa 2 h im Trockenschrank wurde das Granulat manuell aufgelockert. Das trockene Granulat wurde gemeinsam mit dem hochdispersen Siliciumdioxid als Fließregulierungsmittel durch eine Siebpresse (*AR 402, ERWEKA GmbH, Heusenstamm*) mit einem 500 µm-Sieb gegeben (Siebgeschwindigkeit 50 - 150 min⁻¹) und anschließend in einem Mischgefäß manuell vermischt. Magnesiumstearat als Schmiermittel wurde abschließend über ein Handsieb mit einer Maschenweite von 500 µm aufgesiebt und für etwa 3 min nochmals vermischt. Zur Charakterisierung des Granulats wurden das Schüttvolumen und die Korngrößenverteilung durch eine Siebanalyse bestimmt. Alle eingesetzten Mantelgranulate erfüllten dabei die im Laufe der Entwicklung festgesetzten Anforderungen.

Herstellung der Manteltabletten mit Kern

Zur manuellen Herstellung der Manteltabletten mit Kern wurde ein runder, bikonvexer Stempel mit einem Durchmesser von 11 mm verwendet. Zunächst wurde auf der Exzenterpresse (*EKO, Korsch Pressen GmbH, Berlin*) die Matrize vollständig mit Mantelgranulat gefüllt und anschließend mithilfe einer Pinzette eine Kerntablette mittig auf dem Mantelgranulat platziert. Durch Pressen wurden Manteltabletten mit einer angestrebten Masse von etwa 800 mg und einer Bruchfestigkeit von durchschnittlich 150 N produziert.

Überziehen der Manteltabletten mit Kern im Mini-Trommelcoater

Zum Schutz vor schneller Erosion sollten die Manteltabletten mit einem flexiblen Überzug aus Polyvinylacetat (Kollicoat® SR 30 D) versehen werden. Zwei eingesetzte Zusammensetzungen der Überzugsdispersionen sind in Tabelle 10 gezeigt. Das Polyvinylacetat lag selbst bereits in Form einer 30 %igen Dispersion vor und wurde entweder durch Zusatz von Wasser oder Aceton nochmals verdünnt. Als Weichmacher wurde Triethylcitrat verwendet. Angestrebt wurde eine Überzugsmenge von 6 mg pro Manteltablette,

die sich durch Voruntersuchungen des Projektpartners LTS Lohmann Therapie-Systeme AG als geeignet erwiesen hatte.

Tabelle 10. Zusammensetzungen der Überzugsdispersionen für die Manteltabletten mit Kern.

Bestandteil (%)	1 (wässrig)	2 (organisch)
Kollocoat® SR 30 D	50	25
Triethylcitrat	0,2	0,2
VE-Wasser	49,8	-
Aceton	-	79,8

Für das Überziehen wurde wiederum der Mini-Trommelcoater (*GMPC I, Glatt® AG, Pratteln*) verwendet. Zur Erhöhung der Tablettengesamtmasse wurden erneut runde, biplan facettierte Placebotabletten aus MCC (Typ Avicel® PH-101) mit einem Durchmesser von 10 mm, einer durchschnittlichen Masse von 170 mg und einer Bruchfestigkeit von 80 - 90 N verwendet. Nach erfolgter Entstaubung der Manteltabletten mit Kern wurden diese zunächst bei geringer Trommeldrehzahl und einer Zulufttemperatur von 40 °C vorgewärmt. Das eigentliche Sprühen erfolgte anschließend unter ständiger Überwachung und, falls notwendig, der Nachjustierung folgender konstanter Geräteparameter: Trommeldrehzahl 15 rpm, Luftmenge etwa 20 m³/h, Zulufttemperatur 40 °C, Ablufttemperatur 30 °C, Sprühdruk 1,0 bar, Breitstrahldruck 0,8 bar. Nach dem Auftragen des Überzugs mit einer Sprühdrate von etwa 1,5 g/min wurden die Tabletten bei niedriger Trommeldrehzahl und einer Zulufttemperatur von 30 °C getrocknet und abschließend für etwa 2 - 3 h bei abgeschalteter Heizung abgekühlt. Nach Lagerung im Exsikkator über Nacht wurden die Massen der überzogenen Tabletten ermittelt und die Differenz zur Initialmasse als Überzugsmenge bestimmt.

Zur Vorbereitung der Freisetzungstests wurde wiederum mit einem 2 mm Stanzeisen eine Freigabeöffnung auf der Kernseite der Manteltablette in den Überzug gestanzt. Dabei war zu beachten, dass beide Überzugsschichten auf dem Kern ausgestanzt wurden.

2.2.3 Freisetzungsuntersuchungen

2.2.3.1 Standard-Freisetzungstest

Für die Freisetzungstests wurden Blattrührerapparaturen (USP-Apparatur 2) mit 1000 mL Medium bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C verwendet. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 75 rpm festgesetzt. Soweit nichts anderes angegeben ist, wurden alle Freisetzungstests in drei verschiedenen repräsentativen einfachen Freisetzungsmitteln durchgeführt. Zur Simulation des nüchternen Magens wurde Simulated Gastric Fluid sine pepsin (SGFsp) mit

einem pH-Wert von 1,2 verwendet. Der gefüllte Magen wurde durch einen Acetatpuffer pH 4,5 simuliert, wogegen der außerdem verwendete Phosphatpuffer pH 6,8 die höchsten im Magen nach Nahrungsaufnahme auftretenden pH-Werte nachbilden sollte. Die genaue Zusammensetzung der Freisetzungsm Medien entsprechend der Arzneibücher ist im Anhang aufgelistet (Tabelle A-3). Mithilfe von Probenahmewinkeln und Polypropylen/Polyethylen-Spritzen wurden zu vordefinierten Zeitpunkten Proben mit einem Volumen von 5 mL entnommen. Zur Abtrennung von ungelösten partikulären Bestandteilen wurden die Proben gefiltert (*Poroplast Filterkerzen, Typ 112/5 µm, Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg*). Das entnommene Volumen wurde nicht ersetzt, was bei der Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmengen entsprechend berücksichtigt wurde. Mit Ausnahme weniger Variationen wurden folgende Probenahmezeitpunkte angewendet: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 h, 12 h sowie 24 h als Endwert. Nach Abschluss des Versuchs wurden die Proben bei einer Wellenlänge von 255 nm (pH 1,2) bzw. 250 nm (pH 4,5 und pH 6,8) mithilfe eines Lichtleitersystems unverdünnt UV-spektrophotometrisch gegen das reine Medium vermessen. Die entsprechenden Kalibrationsgeraden befinden sich im Anhang (Abbildungen A-1 bis A-3). Unter Berücksichtigung des entnommenen Volumens wurden die jeweils freigesetzten Wirkstoffmengen pro Zeiteinheit sowohl einzeln als auch gemittelt mit Standardabweichungen berechnet. Auf eine Prüfung hinsichtlich statistischer Signifikanz wurde aufgrund der üblicherweise angewendeten geringen Probenzahl von $n = 3$ für jeden pH-Wert verzichtet.

2.2.3.2 Stresstest

Der Dissolution-Stresstester wurde von Dr. Grzegorz Garbacz im Arbeitskreis Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie an der Universität Greifswald entwickelt. Diese Apparatur berücksichtigt insbesondere die mechanischen Faktoren, die auf eine Arzneiform während ihres Transports durch den GI-Trakt wirken. So können mit dem Stresstester Druckwellen des Magens mit einer Intensität von bis zu 300 mbar simuliert werden. Ebenso werden lange Phasen der Ruhe und kurzzeitige Transportereignisse der Arzneiform mit Geschwindigkeiten von bis zu 50 cm/s nachgebildet. Da eine Arzneiform im GI-Trakt nicht ständig von Flüssigkeiten umgeben ist, wird auch dieser Faktor berücksichtigt.

Der Stresstester besteht aus einer zentralen, von einem Schrittmotor betriebenen Achse mit sechs netzartigen Metall-Probekörbchen, die die zu testenden Arzneiformen aufnehmen (Abbildung 9). Physiologisch auftretende Druckereignisse im GI-Trakt können durch das Aufblasen und Entlüften von Ballons, die sich in der Probenkammer befinden, simuliert werden. Speziell entwickelte Testprogramme ahmen durch die Rotation der Körbchen an der

zentralen Achse und das gesteuerte Aufblasen und Entlüften der Ballons den gastrointestinalen Transport einer Arzneiform und dabei auftretende mechanische Druckbelastungen nach [88, 89].

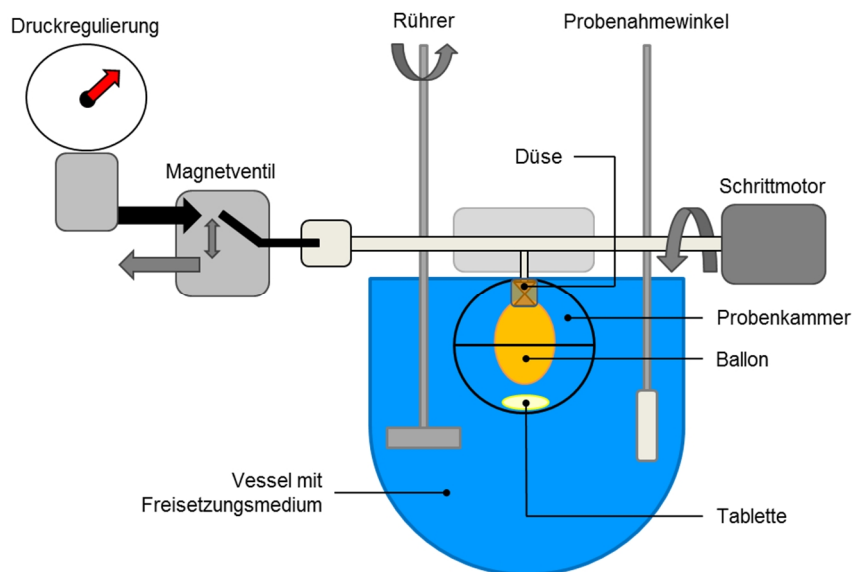


Abbildung 9. Schematischer Aufbau des Dissolution-Stresstesters (nach: *Garbacz & Klein* 2012 [90]).

Die Prüfung von Mantletabletten mit Aciclovir-haltigen Kerntabletten, die im Standardfreisetzungstest vielversprechende Freisetzungskarakteristika zeigten, erfolgte im Stresstester repräsentativ in Acetattampfer pH 4,5 bei zwei verschiedenen Druckszenarien. Im Szenario „low stress“ wurde zu vordefinierten Zeitpunkten ein maximaler Druck von etwa 150 mbar auf die Arzneiform ausgeübt. Dagegen wurde im zweiten, „high stress“-Szenario ein maximaler Druck von 300 mbar angelegt. In Abbildung 10 ist schematisch der Programmablauf für das Druckszenario „low stress“ gezeigt. Zunächst befand sich die Mantletablette für einen Zeitraum von 3 h in Ruhe, bevor erste, die antrale Region simulierende Druckwellen mit einer Intensität von 100 mbar auf sie wirkten. Der mechanische Stress wurde zudem noch verstärkt durch periodisch auftretende, langsame Rotationen der Körbchen. 4 h nach dem Versuchsstart erfolgte die erste Druckwelle mit 150 mbar (Programm „low stress“) oder 300 mbar (Programm „high stress“), wobei hier die Druckverhältnisse am oder in der Nähe des Pylorus simuliert wurden. Auf eine weitere Phase mit periodisch wiederkehrenden Rotationen folgte wiederum ein Zeitabschnitt ohne mechanische Belastung der Tabletten. Zwischen 8 h und 11 h wurden mehrere Stressphasen entsprechend des Schemas simuliert, an die sich erneut eine Phase der Ruhe anschloss. Nach 14 h wurde zunächst nochmals ein moderater Stress ausgeübt, gefolgt von zweistündlich wiederkehrenden Stressphasen im Wechsel mit fehlender mechanischer Belastung.

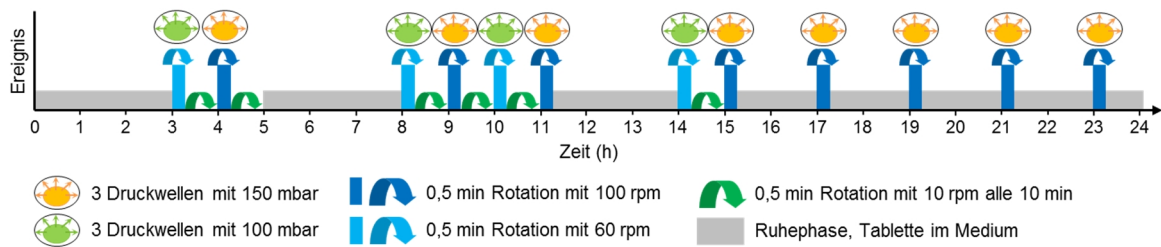


Abbildung 10. Programmschema des Dissolution-Stresstesters, beispielhaft für das Druckszenario „low stress“.

Die Vessels, in denen sich die jeweiligen Siebe mit der Arzneiform befanden, wurden mit 1160 mL Acetatpuffer pH 4,5 befüllt. Die Versuche wurden bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Umdrehungszahl der Blattrührer von 100 rpm durchgeführt. Vor dem Start eines Versuchslaufs wurden die Manteltabletten mit der Kernseite in Richtung Vesselboden in die Siebe gelegt. Über den Versuchszeitraum von 24 h wurden alle 10 min automatisch Proben gezogen und mittels Durchflussküvette (Schichtdicke 1 mm) bei einer Wellenlänge von 250 nm/450 nm vermessen. Das entnommene Volumen wurde anschließend durch neues Medium ersetzt.

Für den Vergleich mit Manteltabletten mit Furosemid-haltigem Kern wurden Ergebnisse des Stresstests der Klinikmustercharge mit identischer Mantelgranulat-Zusammensetzung wie bei den untersuchten Aciclovir-Tabletten herangezogen. Die Versuche mit den Furosemid-Tabletten wurden ebenfalls bei pH 4,5 (Acetatpuffer) und unter Nutzung derselben Programme durchgeführt.

2.2.4 Quellungsversuche

Die Fähigkeit zur Flüssigkeitsaufnahme und das Ausmaß der Quellung sind insbesondere für expandierbare gastroretentive Darreichungsformen von großer Bedeutung (vergleiche Kapitel 1.1). Daher wurden Quellungsversuche mit den Manteltabletten durchgeführt, wobei wiederum die Blattrührerapparatur (USP-Apparatur 2) mit 500 mL Medium bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm eingesetzt wurde. Um den Einfluss des pH-Werts, des Fettgehalts und der Oberflächenspannung auf das Quellvermögen der Matrixtabletten zu beurteilen, wurden neben den drei standardmäßig eingesetzten Medien SGFsp pH 1,2, dem Acetatpuffer pH 4,5 und dem Phosphatpuffer pH 6,8 zudem Milch (Fettgehalt 3,5 %, eingestellt mit Salzsäure auf pH 4,5) und die Trinknahrung Ensure® Plus (Vanille 1,5 kcal/mL, *Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden*) verwendet.

Die zu untersuchenden Tabletten wurden initial gewogen, in die vortemperierten Medien verbracht und anschließend der Versuch gestartet. Zu vordefinierten Zeitpunkten (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12 und 24 h) wurden die Tabletten mit einem Löffel aus dem Medium entnommen, vorsichtig abgetupft und unmittelbar gewogen. Anschließend wurden die Tabletten wieder dem Versuchsmedium zugeführt.

Das Wasseraufnahmevermögen wurde als Quellungsindex (QI) unter Verwendung von Gleichung (1) berechnet:

$$QI = \frac{\text{Gewicht der gequollenen Tablette} - \text{Initialgewicht der Tablette}}{\text{Initialgewicht der Tablette}} \cdot 100 (\%) \quad (1)$$

Des Weiteren wurden die Dimensionen der Tablette durch Bestimmung des Durchmessers und der Höhe mit einem digitalen Messschieber ermittelt.

2.2.5 Gastroretentives Potential im Antrummodell

Die hergestellten Manteltabletten mit integrierten Aciclovir-haltigen Kernen wurden im neu entwickelten Antrummodell auf ihr gastroretentives Potential untersucht. Dazu wurden die Tabletten zunächst für 4 h in destilliertem Wasser vorgequollen, um einen entsprechend langen Aufenthalt im Magen nachzuahmen. Anschließend wurden die Tabletten analog zu der in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Versuchsdurchführung im Modell auf ihre Widerstandsfähigkeit gegenüber der simulierten antralen Welle getestet. Um die Entleerungstendenzen möglichst nicht durch die fortschreitende mechanische Beanspruchung der Tabletten zu beeinflussen, wurde nach Durchführung von jeweils einem Dreifachversuch bei zwei aufeinander folgenden Drücken eine neue, vorgequollene Manteltablette ins Modell verbracht und der Prüfung unterzogen.

2.2.6 Magnetische In vitro-Untersuchungen

In Vorbereitung der klinischen Studie wurden ausgewählte, vom Projektpartner entwickelte Prototyp-Tabletten mit und ohne Furosemid magnetisch markiert und in vitro in einer modifizierten Blattrührerapparatur, dem sogenannten magnetischen In vitro-Dissolutiontester, untersucht. Dazu wurden unterschiedliche Mengen des schwarzen Eisenoxids Magnetit (Fe_3O_4 , E172) entsprechend Tabelle 11 während der Herstellung entweder durch Vermischung mit den Kernbestandteilen oder in das verwendete Mantelgranulat vor der Tablettenpressung integriert.

Tabelle 11. Im magnetischen In vitro-Dissolutionstester untersuchte Tablettenchargen, enthaltene Mengen Eisenoxid (Fe_3O_4) je Tablette und geprüfte Parameter.

Charge	Menge Fe_3O_4 je Tablette	pH-Wert	Freisetzung	Magnetisches Moment
FUR01	5 mg (Kern)	4,5	x	x
Mantel01	5 mg (Mantel)	4,5	-	x
MBR 10-09-12	10 mg (Mantel)	1,2	x	x
		4,5	x	x
		6,8	x	x
Klinikmuster	10 mg (Mantel)	1,2	-	x
		4,5	x	x
		6,8	-	x

Aufmagnetisierung

Die mit definierter Eisenoxidmenge beladenen Kern- oder Manteltabletten wurden im homogenen Gradientenfeld zwischen den Polen zweier Permanentmagneten (magnetische Flussdichte etwa 1 T) für 10 min aufmagnetisiert. Dadurch richten sich die magnetischen Dipole des Eisenoxids parallel aus. Wegen der natürlichen magnetischen Remanenz des Eisenoxids blieb die Magnetisierung auch nach Entfernung der Tablette aus dem äußeren Magnetfeld erhalten. Das erzeugte magnetische Moment konnte mit einem Magnetsensor vermessen und seine Abnahme infolge von Quellung, Erosion oder Zerfall der Tablette verfolgt werden.

Magnetisches Messsystem

Zur Untersuchung des Abfalls des magnetischen Moments wurde eine im Arbeitskreis entwickelte modifizierte Blattrührerapparatur (USP-Apparatur 2) verwendet. Dabei wurden in direkter Nachbarschaft zum Blattrührer ein Referenz- und ein Messsensor in das Freisetzungsgefäß integriert (Abbildung 11, links). Die zur Bestimmung des Gesamtmoments der Tablette eingesetzten Magnetometer waren Fluxgate-Sensoren (*FL1-GRAD, Stefan Mayer Instruments, Dinslaken*). Deren Messprinzip beruht auf der vektorbasierten Detektion magnetischer Flussdichten nach Magnetisierung des ferromagnetischen Sensorkerns durch Anlegen einer Spannung an die Erregerspule. Wird eine äußere magnetische Flussdichte in der Umgebung des Sensors detektiert, zum Beispiel in Form einer aufmagnetisierten Tablette, resultiert ein asymmetrischer Spannungsverlauf, der mithilfe eines Oszilloskops über die Zeit graphisch dargestellt werden kann. Der Referenz- und der Messsensor waren als Gradiometer eingesetzt, das heißt als ein Paar von Magnetometern, deren Messwerte voneinander subtrahiert wurden und somit ein stabiles Messsignal lieferten [91]. Der Vorteil von Fluxgate-Magnetometern besteht im Wesentlichen darin, dass mit kleinen, einfachen Sensoren

magnetische Flussdichten mit hoher Auflösung bei gleichzeitig geringer Störanfälligkeit und ohne notwendige magnetische Abschirmung von der Umgebung gemessen werden können [92, 93]. Durch Verwendung wasserdichter und nichtmagnetischer Materialien wie Teflon und Messing war die Durchführung eines Versuchs unter gleichen Bedingungen wie bei den Standard-Freisetzungsgeräten möglich, da keine Beeinflussung der Messung durch die verwendeten Materialien vorlag. So wurden parallel zur Messung des magnetischen Moments der Tablette ebenfalls Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung durchgeführt. Über einen in den Deckel der Apparatur integrierten Probenahmekanal wurden mittels eines Schlauchs und über einen Spritzenfilter (0,2 µm) Proben entnommen.

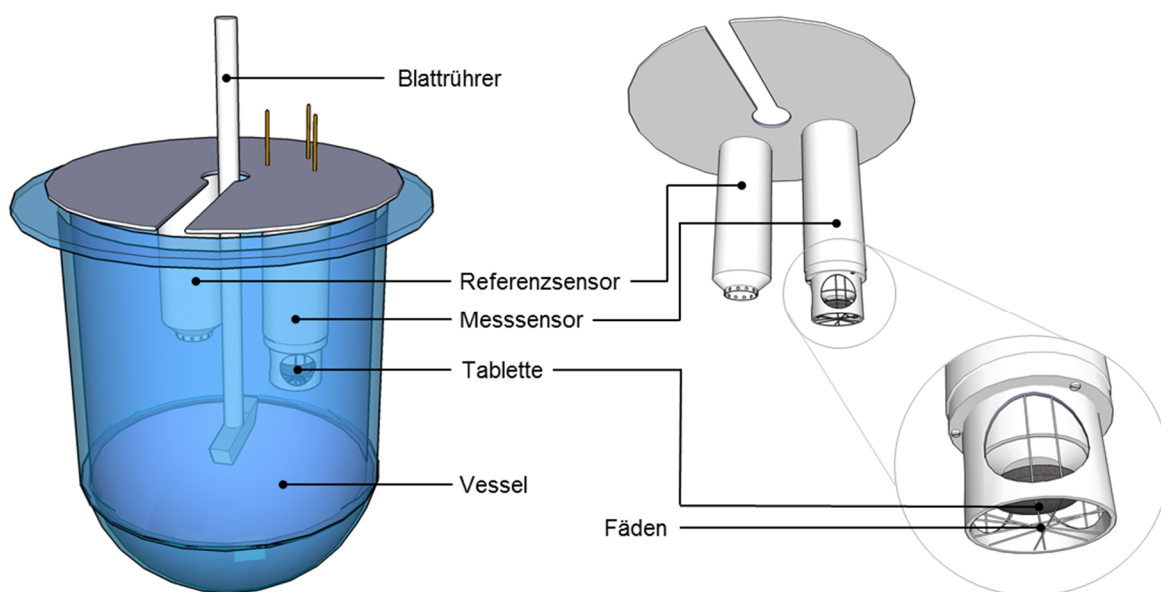


Abbildung 11. Schematische Darstellung der Gradiometer in einer modifizierten Blattrührerapparatur (links). Detaildarstellung der beiden Fluxgate-Sensoren und einer mit Fäden fixierten magnetisch markierten Tablette (rechts).

Versuchsdurchführung

Zu Beginn eines Versuchs wurde eine unmittelbar zuvor aufmagnetisierte Tablette mit der Freigabeöffnung des Kernüberzugs in Richtung Vesselboden manuell vor den Messsensor gebracht und mittels einer korbartigen Halterung und elastischer Fäden fixiert (Abbildung 11, rechts). Durch Verwendung der Fäden wurde eine weitgehend ungehinderte Ausdehnung infolge einer eventuellen Quellung der Tablette ermöglicht. Anschließend wurden die Sensoren in das noch nicht mit Medium gefüllte Vessel gesetzt und fixiert. Um die angestrebten Temperaturbedingungen möglichst einhalten zu können, wurde das leere Vessel bereits im auf $37 \pm 0,5 \text{ °C}$ vorgeheizten Wasserbad aufbewahrt und kurz vor Beginn der

Messung vortemperiertes Medium dazugegeben. Die eingesetzten Freisetzungsmethoden, Temperatur, Rührergeschwindigkeit und Probenahmezeitpunkte wurden analog zum Standard-Freisetzungstest (Kapitel 2.2.3.1) festgesetzt. Abweichend davon wurden jedoch nur 900 mL Medium verwendet, da durch die zusätzlich enthaltenen Magnetometer ein geringeres Flüssigkeitsvolumen im Vessel aufgenommen werden konnte. Eine Auffüllung des Mediums nach der Probeentnahme erfolgte wiederum nicht, wurde aber entsprechend bei der Berechnung der freigesetzten Wirkstoffmengen berücksichtigt.

Datenauswertung

Die Auslesung der Spannungsverläufe des Fluxgate-Gradiometers erfolgte mit einem Oszilloskop (*PicoScope® 4424, pico® Technology Ltd., St. Neots*), die Aufzeichnung am PC mit der entsprechenden Software (*PicoScope® 6, pico® Technology Ltd., St. Neots*). Da aufgrund der hohen Messfrequenz von 20 Hz eine große Datenmenge vorlag, wurden die gemessenen Flussdichten unter Nutzung eines Skriptfiles in der Software Axum (*Version 5.0C, MathSoft, Inc.*) gemittelt (Skriptfile im Anhang). Unter Berücksichtigung des Anfangs-(Maximal)werts und des Nullwerts wurde des Weiteren eine Normierung vorgenommen, sodass eine graphische Darstellung der normierten magnetischen Flussdichte B/B_0 über die Zeit resultierte.

2.2.7 In vivo-Untersuchungen

2.2.7.1 Magnetic Marker Monitoring (MMM)

Als Magnetic Marker Monitoring (MMM) wird ein nicht-invasives, hochauflösendes Bildgebungsverfahren bezeichnet, das der Lokalisation und Verfolgung von magnetisch markierten Darreichungsformen im GI-Trakt dient [86, 94]. Zur magnetischen Markierung kann für dieses Verfahren das ferrimagnetische Eisenoxid Magnetit (Fe_3O_4 , E172) genutzt werden, welches direkt in eine Arzneiform integriert werden kann, etwa durch Verarbeitung in einer Pulvermischung oder beim Granulieren. Durch Ausrichtung der einzelnen magnetischen Partikel in einem äußeren, durch einen Permanent- oder Elektromagneten erzeugten Magnetfeld können sowohl die Lokalisation der Arzneiform als auch die Orientierung und die Stärke seines Dipolfeldes bestimmt werden. Wie in Kapitel 2.2.6 beschrieben, kommt es infolge eines Zerfalls der Arzneiform oder durch Quellung und Erosion zur Relaxation der zuvor ausgerichteten Dipole, woraufhin das messbare magnetische Moment abnimmt.

Da das resultierende magnetische Dipolmoment solcher markierter Arzneiformen extrem gering ist (meist $<50 \mu\text{Am}^2$), sind die mit einem Magnetometer zu messenden Flussdichten

schon bei einer Sensorentfernung von 10 cm vom magnetischen Dipol im Bereich von 10^{-12} T angesiedelt. Derartig niedrige Magnetfelder, die um mehrere Zehnerpotenzen geringer als das Erdmagnetfeld ($5 \cdot 10^{-6}$ T) sind, können nur mit entsprechend sensitiven Magnetsensor-Systemen erfasst werden. In der im Rahmen des Projekts „Gastromax“ durchgeführten MMM-Studie wurde dazu das 83 SQUID-System (Superconducting Quantum Interference Device, supraleitende Quanteninterferometer) der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin eingesetzt. Durch die große Anzahl an kombinierten Sensoren ist eine wesentlich höhere Empfindlichkeit als bei den für die In vitro-Tests verwendeten Fluxgate-Sensoren gegeben. Mithilfe der SQUID-Sensoren ist eine zeitliche Auflösung im Bereich von Millisekunden in Kombination mit einer dreidimensionalen räumlichen Auflösung im Bereich von einigen Millimetern möglich [94]. Dazu sind die Sensoren flach angeordnet, sodass sie eine zu messende Fläche erfassen können. Das Prinzip der SQUIDs beruht darauf, dass periodisch auftretende Flussänderungen durch einen an zwei Stellen unterbrochenen supraleitenden Ring registriert werden können [93]. Aufgrund der hohen Störanfälligkeit durch das Hintergrundrauschen müssen die Messungen in speziellen, magnetisch abgeschirmten Räumen durchgeführt werden (Abbildung 12A). Supraleitende Eigenschaften des Sensormaterials treten erst bei entsprechender Kühlung der Sensoren mit Helium oder Stickstoff ein, was die enorme Größe des Magnetometers bedingt.

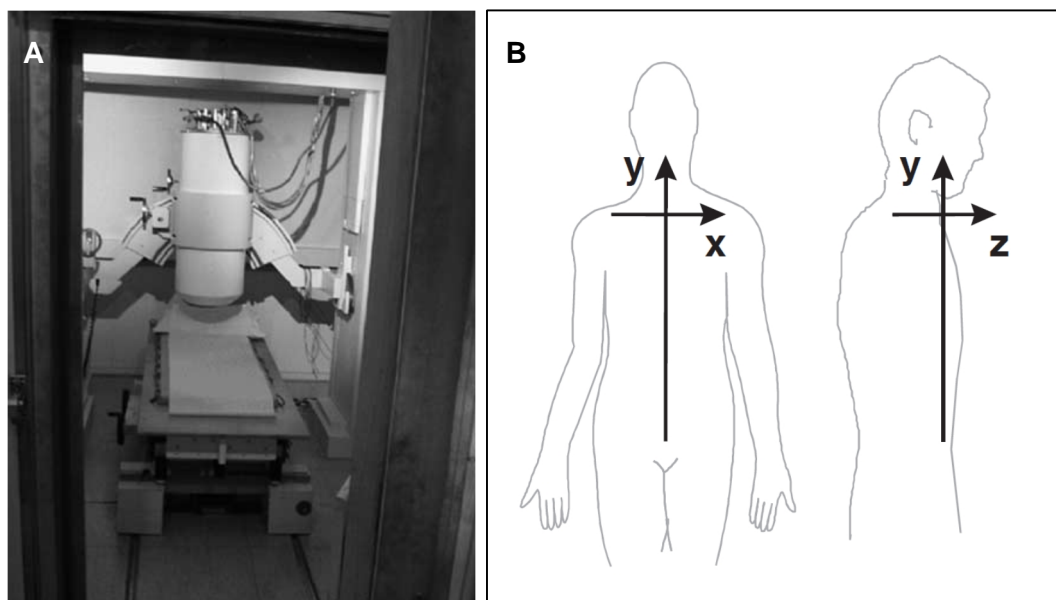


Abbildung 12. Magnetisch abgeschirmter Raum mit SQUID-Magnetometer und Probandenliege auf dem Gelände der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin (A) und Koordinatensystem als Bezugspunkt für die Lokalisation der magnetisch markierten Arzneiform (B). Aus: *Weitschies et al. 2005* [86].

Um einen Bezugspunkt für wiederholte Messungen zu haben, wird ein Koordinatensystem angewendet, das sich am Jugulum des Patienten orientiert und die x-y-z-Koordinaten bestimmt (Abbildung 12B).

Grundsätzlich kann das MMM mit pharmakokinetischen Messungen kombiniert werden und somit auch für In vitro-In vivo-Korrelationen genutzt werden, sofern ein Zusammenhang zwischen Wirkstofffreisetzung und Abnahme des magnetischen Moments gezeigt werden kann.

2.2.7.2 Studiendesign

Zur Untersuchung des Verhaltens der Manteltabletten mit Furosemid-Kerntabletten in vivo wurde eine monozentrische, randomisierte, zweiarmige Crossover-Studie durchgeführt. Die MMM-Studie wurde in Kooperation mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin, der SocraTec R&D GmbH und der LTS Lohmann Therapie-Systeme AG als Sponsor in Berlin durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten im Einklang mit der Deklaration von Helsinki und den ICH-GCP-Leitlinien (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice) sowie entsprechend der Anforderungen des Deutschen Arzneimittelgesetzes. Das Studienprotokoll wurde zuvor von der Ethikkommission des Landes Berlin bestätigt.

Zehn gesunde männliche kaukasische Probanden (Alter 18 - 55 Jahre, BMI 19 - 27 kg/m²) wurden nach einer Eingangsuntersuchung und ihrer schriftlich erteilten Einverständniserklärung durch zufällige Zuweisung einer Nummer randomisiert. Die Studie wurde mit zwei Studienarmen durchgeführt: eine magnetisch markierte Manteltablette mit 30 mg Furosemid im Kern (Klinikmustercharge) wurde entweder nüchtern („fasted“) oder nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt („fed“) appliziert. Im Rahmen eines Crossover-Designs wurde jedem der zehn Probanden eine Tablette in beiden Studienarmen bei ansonsten identischer Durchführung verabreicht. Die Auswaschphase dauerte mindestens sechs therapiefreie Tage zwischen beiden Applikationen. Die Probanden nahmen zwei Wochen vor und während der Studie keinen Alkohol und keine sonstigen Arzneimittel zu sich.

Am Abend vor der Messung wurden die Teilnehmer der Studie in der Probandenstation auf dem Gelände der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin stationär aufgenommen. Sie erhielten ein nicht-standardisiertes Abendessen (ca. 730 kcal), dessen Aufnahme bis spätestens 10 h vor der Applikation der Tablette beendet sein musste. In der sich anschließenden Nüchternphase über Nacht durften die Probanden kein Essen und keine

Getränke mit Ausnahme von stillem Wasser bis 1 h vor der Tablettenapplikation zu sich nehmen. Am Morgen des Studientages erhielten die Probanden im „fed“-Studienarm ein hochkalorisches Standardfrühstück mit hohem Fettgehalt. Es bestand aus zwei Scheiben Toast mit 10 g Butter, 30 g Schinkenspeck, etwa 120 g frittierten Kartoffeln, etwa 150 g Rührei mit 20 g Butter sowie 240 mL Vollmilch (3,5 % Fett). Dabei setzte sich der Gesamtkaloriengehalt von 943 kcal zu rund 150 kcal aus Proteinen, zu 250 kcal aus Kohlenhydraten und zu 543 kcal aus Fetten zusammen. Das Standardfrühstück musste vollständig innerhalb einer halben Stunde eingenommen werden.

Alle weiteren Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahmen sowie Messungen erfolgten dann in beiden Studienarmen identisch. Am Studientag wurden zunächst die mit 10 mg Eisenoxid im Mantel markierten Tabletten für mindestens 5 s durch einen Permanentmagneten (magnetische Feldstärke etwa 1 T) aufmagnetisiert. Zum Zeitpunkt 0 des Studientages nahmen die Probanden die Manteltablette mit 30 mg Furosemid im Kern zusammen mit 240 mL stillem Wasser in aufrechter Position ein. Abbildung 13 gibt einen schematischen Überblick über den gesamten Ablauf der Studie für einen Probanden in einem Studienarm.

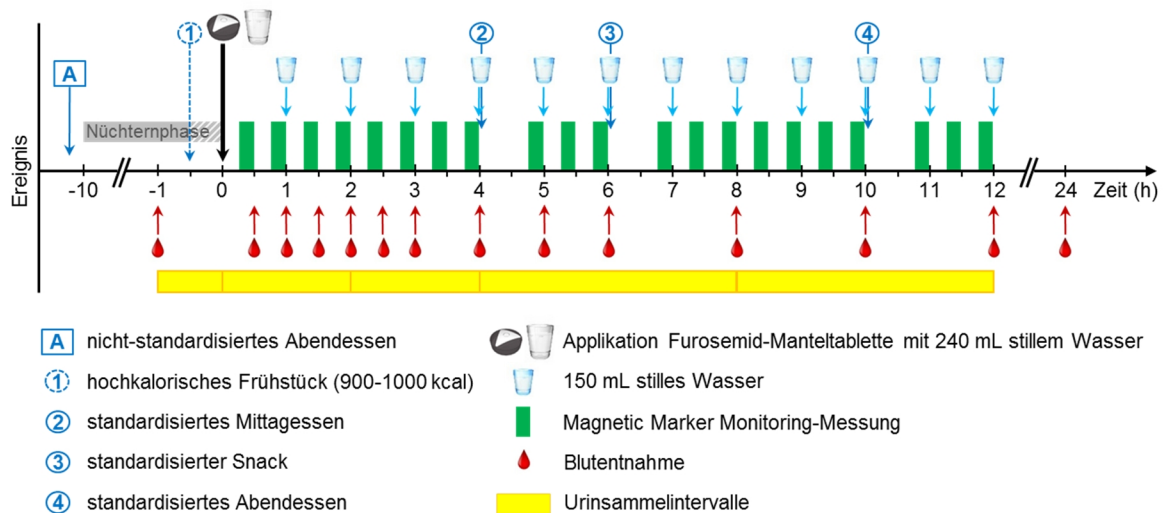


Abbildung 13. Schematische Darstellung des Studiendesigns. Gabe des hochkalorischen Frühstücks ① nur im „fed“-Studienarm.

Die MMM-Messungen begannen unmittelbar nach der Tablettenapplikation. Dabei erfolgte die Lokalisation der Tablette in liegender Position in einem magnetisch abgeschirmten Raum. Für jede Messung wurden die SQUID-Sensoren im Abstand von etwa 1 - 5 cm von der Bauchdecke des Probanden entfernt anhand der Referenzmarkierung auf dessen Körper ausgerichtet. Jedes Messintervall dauerte mindestens 10 min, gefolgt von einer maximal 20-minütigen Pause. Während der Pausen konnten sich die Probanden frei in den Räumen der

Probandenstation bewegen, waren aber dazu angehalten, nur zeitweilig zu sitzen. Die MMM-Messungen sollten bis mindestens 2 h nach beobachteter Magenentleerung, aber maximal bis 12 h nach Tablettenapplikation andauern. Sämtliche Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahmen während der Studie erfolgten standardisiert nach dem dargestellten Schema. Nach jeder Stunde wurden 150 mL stilles Wasser verabreicht, nach 4 h erhielten alle Probanden ein Mittagessen (Hühnerfrikassee und Vanillepudding, ca. 585 kcal), nach 6 h einen Snack (Toast mit Butter und Erdbeerkonfitüre sowie Milchreis, ca. 440 kcal) und nach 10 h ein Abendessen (Roggenmisch- und Vollkornbrot mit Quark, Wurst und Lachsschinken, ca. 530 kcal). Dabei mussten sämtliche Mahlzeiten vollständig aufgegessen werden. Für die Aufnahme der Mahlzeiten wurde eine Pause in den MMM-Messungen von einer halben Stunde eingeräumt. Während des gesamten Studientages wurden zu den vordefinierten Zeitpunkten (siehe Schema) Blutproben entnommen und der abgegebene Urin innerhalb von fünf Zeitintervallen gesammelt. Die Probanden wurden fortlaufend nach ihrem Allgemeinbefinden und eventuellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen befragt. Spätestens nach 12 h wurden die MMM-Messungen beendet. Je nach Gesundheitszustand konnten die Teilnehmer die Probandenstation verlassen oder wurden über Nacht weiter in der Station betreut. Am nächsten Morgen mussten sie nochmals für die 24 h-Blutproben und eine erneute Befragung zum Wohlbefinden zurückkehren.

2.2.7.3 Auswertung

Die gewonnenen MMM-Daten (Positionskoordinaten und Entwicklung des magnetischen Moments einer applizierten Tablette) wurden zunächst durch Mitarbeiter der SocraTec R&D GmbH mit im Biomagnetismus etablierten Programmen und Methoden aufbereitet [86, 95]. Teilweise mussten aufgrund der geringen magnetischen Restmomente Korrekturverfahren angewendet werden, um den Herzschlag und die Atemfrequenz der Studienteilnehmer herauszurechnen. Mithilfe der kommerziellen Software Axum (*MathSoft, Inc.*) wurden anschließend Plots der dreidimensionalen Bewegung der Tablette durch den Magen und teilweise durch den Darm in Form von xy-Diagrammen und zy-Diagrammen erstellt.

Anschließend wurde die Lokalisation der Tabletten unter Annahme einer normalen Anatomie und anhand typischer Bewegungsmuster bei der Magenentleerung fester, oraler Arzneiformen und beim Durchqueren des Duodenums bestimmt. Wichtigster Parameter für die Beurteilung der angestrebten gastroretentiven Eigenschaften der getesteten Darreichungsform war der Zeitpunkt der Magenentleerung (Einzeldaten für jeden Probanden, Mittelwert und Median). Falls die Magenentleerung nicht während einer Messequenz auftrat, sondern genau zwischen

zwei Magnetmessungen, so wurde der Mittelwert aus den Zeitpunkten zwischen dem Ende der letzten Messung im Magen und dem Beginn der nächsten Messung im Dünndarm herangezogen.

Extern wurden des Weiteren durch Auswertung der Blutproben wichtige pharmakokinetische Parameter bestimmt. Es wurden Plasmaspiegel von Furosemid erstellt sowie die AUC, c_{\max} und t_{\max} berechnet. Aus der Urinsammlung wurden die ausgeschiedenen Urinvolumina in den vier Sammelintervallen nach Tablettenapplikation (Abbildung 13) sowie insgesamt ermittelt und das Ausmaß der Natriumausscheidung bestimmt.

Abschließend sollte ein Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Magenentleerung oder der Lokalisation im Magen und den pharmakokinetischen Parametern geprüft werden. Anhand des Abfalls des magnetischen Moments sollte zudem ein Vergleich zwischen der Quellung im magnetischen In vitro-Dissolutionstester sowie der Quellung und Erosion in vivo gezogen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Antrummodell

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit gelang es, ein einfaches mechanisches Magenmodell zu entwickeln, das die Kontraktionswellen im Antrum mit möglichst physiologischer Geschwindigkeit und Frequenz simulieren kann. Abbildung 14 zeigt ein Foto des Modellaufbaus mit den wichtigsten Elementen des Antrummodells.

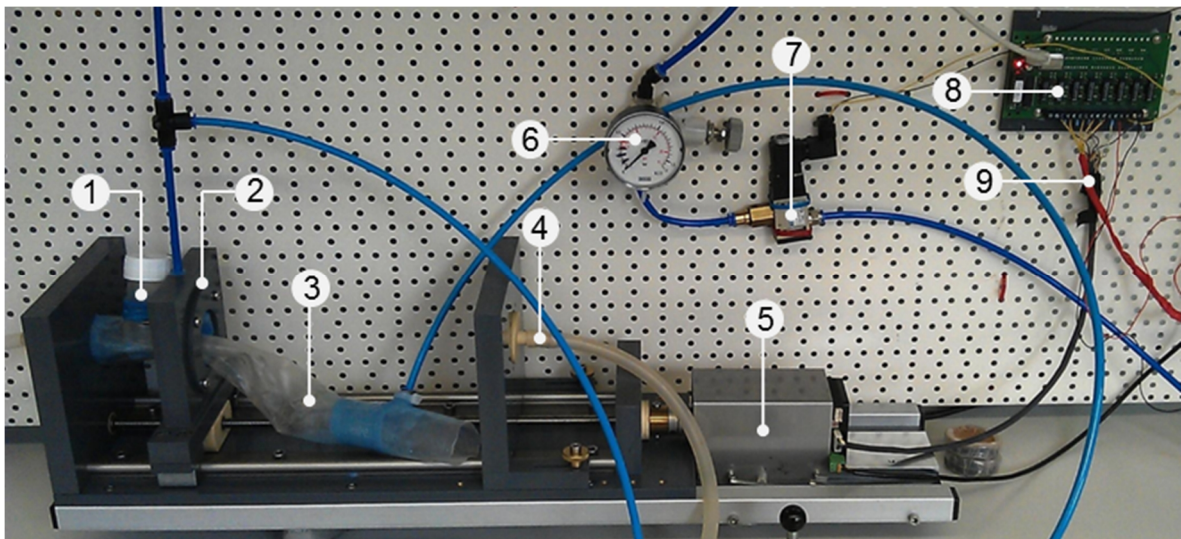


Abbildung 14. Foto des entwickelten Antrummodells im nicht gefüllten Zustand. (1) Probeneinlass, (2) beweglicher Schlitten mit aufblasbarem Ballon, (3) Antrum simulierender Silikonschlauch, (4) Medienzufluss, (5) Schrittmotor, (6) Manometer, (7) Druckventil, (8) Relaiskarte mit PC-Anschluss, (9) Verbindung der Relaiskarte mit dem Schrittmotor, Druckventil und dem Transformator zur Stromversorgung.

Durch einen entlang einer Gewindespindel beweglichen und von einem Schrittmotor angetriebenen Schlitten wurden Druckwellen mit einer Geschwindigkeit von 3 mm/s über eine Strecke von 15 cm simuliert. Um die Dehnbarkeit des Antrums nachzuahmen, wurden verschiedene 2-Komponentensilikone verwendet. Die transparenten Eigenschaften derselben ermöglichten eine optimale Beobachtung der im Schlauch befindlichen Testkörper. Durch die Programmierung computergestützter Algorithmen konnten die Testläufe zur Prüfung des gastroretentiven Potentials dieser Körper halbautomatisiert und anwenderfreundlich durchgeführt werden. Das Anlegen von Druckluft an den aufblasbaren, torusförmigen Ballon im Mittelteil des Modells führte zur Expansion desselben, die mit einer entsprechenden Verringerung seines Innendurchmessers verbunden war. Durch die stufenweise Steigerung des

angelegten Drucks von 50 mbar auf 500 mbar in Schritten von 50 mbar wurden verschiedene Druckereignisse auf die Testkörper im Schlauch ausgeübt, wie sie auch im menschlichen Antrum auftreten können. Das Ausmaß der so erzeugten Okklusion des Ballons ohne den darin befindlichen Antrum simulierenden Schlauch wurde mit einem digitalen Messschieber bestimmt. Die prozentuale Okklusion (vergleiche Kapitel 2.1.3) betrug bei einem angelegten Druck von 200 mbar etwa 30 %, 40 % bei 250 mbar, 50 % bei 300 mbar und 68 % bei einem angelegten Druck von 350 mbar. Eine komplette Okklusion (100 %) wurde ab einem Druck von 400 mbar beobachtet. Neben dem unterschiedlichen Ausmaß der Okklusion des Ballons wurden weitere Parameter im Versuchsaufbau verändert. So konnten durch Variation der Winkel zwischen Bodenplatte des Modells und Untergrund verschiedene Körperpositionen und Ausrichtungen des Magens simuliert werden. Dem unterschiedlichen Füllungsstatus des Antrums wurde durch Anwendung zweier Medienvolumina (80 mL und 150 mL) Rechnung getragen.

Im Antrummodell getestete Körper

Um den Einfluss der verschiedenen Bedingungen auf Objekte im Antrum zu untersuchen, wurden Testkörper mit unterschiedlichen Materialien, Formen und Elastizitäten verwendet. Im Fokus des Interesses stand die Abschätzung, welche Eigenschaften ein Körper idealerweise haben sollte, um ein möglichst hohes gastroretentives Potential zu besitzen. In Bezug auf das neue Antrummodell wurden die getesteten Objekte dann als potentiell gastroretentiv beurteilt, wenn sie durch die simulierte Kontraktionswelle hindurch zurück ins Antrum geworfen oder geschoben wurden. Im Gegensatz dazu lag eine „Entleerung“ des Testkörpers vor, wenn dieser während der gesamten Versuchszeit vor der Welle verblieb, in Richtung des Pylorus bewegt und abhängig vom Druck durch diesen ausgestoßen wurde.

Jede der folgenden Abbildungen zeigt das Ergebnis für einen Testkörper in jeweils drei Testläufen bei den zwei verschiedenen Medienvolumina (80 mL und 150 mL), den drei verschiedenen Winkeln des Modells ($\alpha = 0^\circ, 20^\circ, 40^\circ$) und den in Schritten von 50 mbar gesteigerten Drücken von 50 - 500 mbar. Eine schwarze Fläche steht dabei für die Entleerung des Objekts in einem Testlauf, eine leere Fläche symbolisiert dagegen den Verbleib des Testkörpers im Antrum und damit eine potentielle Gastroretention des Objekts unter den jeweiligen Versuchsbedingungen im Modell.

Der Vergleich zwischen der kleineren und der größeren PU-Schaumkugel zeigte, dass im Antrummodell bei 150 mL Medium für die größere Kugel mit einem Durchmesser von 2,5 cm bei angelegten Drücken von mehr als 300 mbar eine höhere Tendenz zur Entleerung vorlag

als bei der kleineren Kugel mit einem Durchmesser von 1,5 cm (Abbildung 15A/B). Je größer der Testkörper also war, desto eher wurde er unter diesen Bedingungen vor der Kontraktionswelle hergeschoben. Dagegen wurde beim geringeren Füllungsvolumen von 80 mL unabhängig von der Kugelgröße keine Entleerung beobachtet. Stattdessen umschlang der zu großen Teilen kollabierte Silikonschlauch die flexiblen PU-Schaumkugeln und beließ sie an deren Ausgangsposition. Die simulierte Welle wanderte somit bei allen Winkeln und variablen Drücken einfach über den Testkörper hinweg.

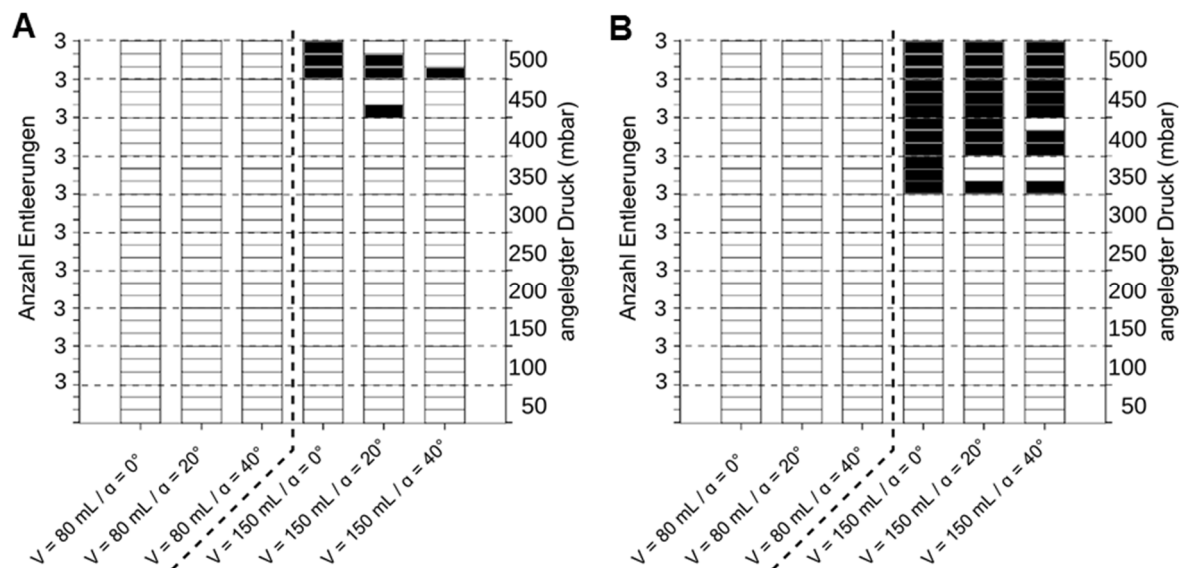


Abbildung 15. Vergleich der Entleerungstendenz (schwarze Flächen) durch das Antrummodell für die kleinere Polyurethan-Schaumkugel (A) und die größere Polyurethan-Schaumkugel (B). Die Daten wurden für jeweils drei Testläufe bei zwei Medienvolumina (80 mL und 150 mL) und drei verschiedenen Winkelausrichtungen der Bodenplatte ($\alpha = 0^\circ$, 20° und 40°) bei ansteigenden Drücken von 50 - 500 mbar erhoben.

Bei der Testung einer Glaskugel, die mit 2,5 cm denselben Durchmesser wie die größere PU-Schaumkugel hatte, wurde ein komplett unterschiedliches Verhalten beobachtet. Unter allen getesteten Bedingungen trat hier eine Entleerung des Objekts auf (Abbildung 16).

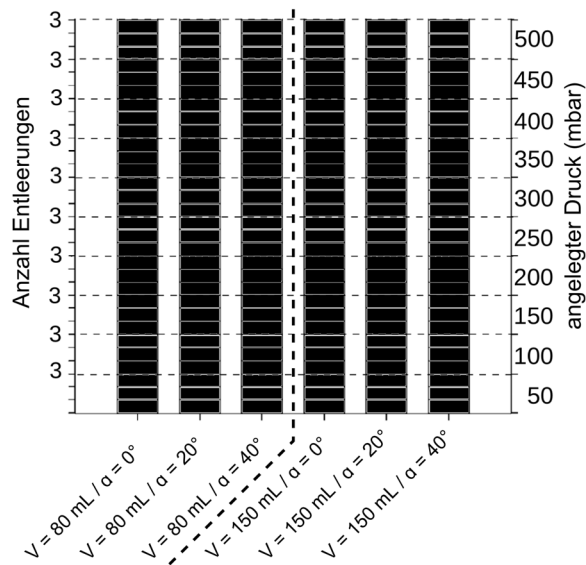


Abbildung 16. Entleerungstendenz (schwarze Flächen) durch das Antrummodell für die Glaskugel. Die Daten wurden für jeweils drei Testläufe bei zwei Mediovolumina (80 mL und 150 mL) und drei verschiedenen Winkelausrichtungen der Bodenplatte ($\alpha = 0^\circ$, 20° und 40°) bei ansteigenden Drücken von 50 - 500 mbar erhoben.

Zu beachten war jedoch, dass sich die Glaskugel in ihren weiteren Eigenschaften erheblich von den PU-Schäumen unterschied. Sie war nicht verformbar, hatte eine wesentlich höhere Masse und zudem eine glatte Oberflächenstruktur. Im Gegensatz dazu waren die PU-Schäume hochelastisch und wiesen eine poröse Struktur bei gleichzeitig knapp 100-fach geringerer Masse auf (vergleiche Tabelle 3).

Die Untersuchung des potentiell gastroretentiven Charakters eines Zylinders aus PU-Schaum zeigte ähnliche Ergebnisse wie für die getesteten Schaumkugeln. Bei 80 mL Medium wurde wiederum keine Entleerung beobachtet, die Welle wanderte erneut über den elastisch verformten Schaumzylinder hinweg. Bei einem Flüssigkeitsvolumen von 150 mL wurde jedoch eine vom Winkel des Modells abhängige Entleerungstendenz ab einem angelegten Druck von 250 mbar beobachtet (Abbildung 17A). Mit zunehmendem Winkel des Modells sank die Tendenz zur Entleerung des Zylinders aufgrund der höheren Hangabtriebskraft im mit Flüssigkeit gefüllten Schlauch. Somit konnte der PU-Schaum in die simulierte antrale Region des Schlauchs zurückgeworfen werden.

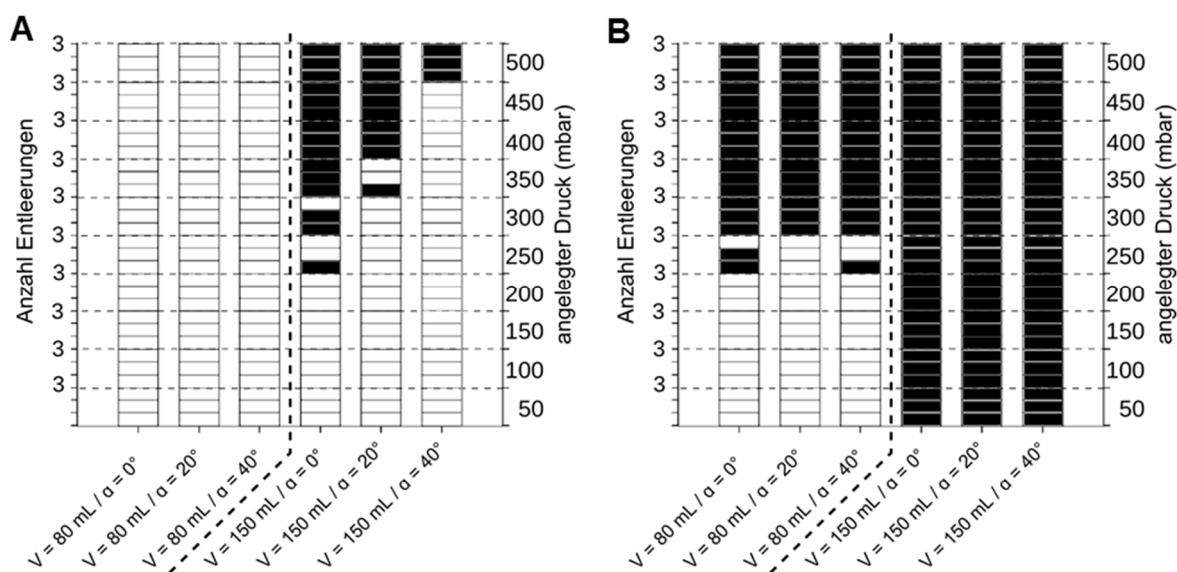


Abbildung 17. Vergleich der Entleerungstendenz (schwarze Flächen) durch das Antrummodell für den Polyurethan-Schaumzylinder (A) und den Cryogel-Schaumzylinder (B). Die Daten wurden für jeweils drei Testläufe bei zwei Medienvolumina (80 mL und 150 mL) und drei verschiedenen Winkelausrichtungen der Bodenplatte ($\alpha = 0^\circ, 20^\circ$ und 40°) bei ansteigenden Drücken von 50 - 500 mbar erhoben.

Der PVA-Cryogel-Schaumzylinder zeigte eine wesentlich höhere Entleerungstendenz als der Zylinder aus PU-Schaum. Bei einem Volumen von 150 mL trat unter allen angelegten Drücken eine Entleerung auf, bei einem im Schlauch simulierten Antrum-Füllungsvolumen von 80 mL jedoch erst oberhalb von etwa 250 mbar angelegtem Druck (Abbildung 17B). Die Tendenz zur Entleerung zeigte dabei keine Abhängigkeit vom Winkel des Modells.

Aus Abbildung 18 wird deutlich, dass für den getesteten Trichobezoar unter keinen Versuchsbedingungen eine Entleerung aus dem Antrummodell festgestellt werden konnte. Das Haar-Knäuel wurde in jedem individuellen Testlauf derartig flexibel und elastisch verformt, dass es unabhängig vom Medienvolumen, vom Winkel des Modells und bei allen angelegten Drücken im simulierten Antrum verblieb und somit das höchste gastroretentive Potential aller im neuen Modell getesteten Objekte besaß.

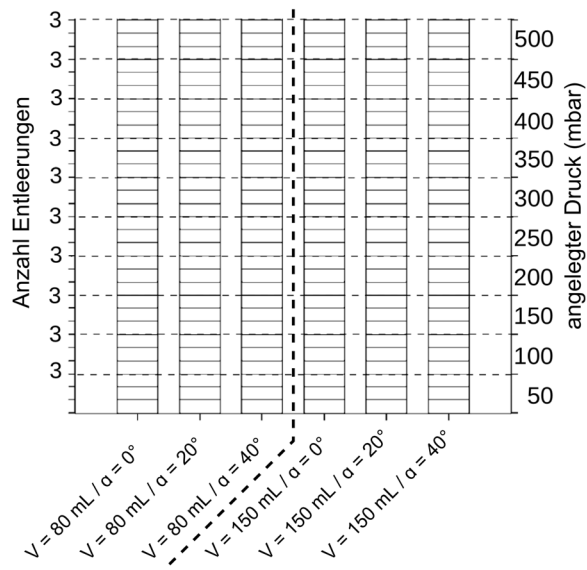


Abbildung 18. Entleerungstendenz (schwarze Flächen) durch das Antrummodell für den Trichobezoar. Die Daten wurden für jeweils drei Testläufe bei zwei Medienvolumina (80 mL und 150 mL) und drei verschiedenen Winkelausrichtungen der Bodenplatte ($\alpha = 0^\circ$, 20° und 40°) bei ansteigenden Drücken von 50 - 500 mbar erhoben.

3.2 Gastroretentive Tabletten

3.2.1 Standardfreisetzungstest

Basisrezepturen

Ausgangspunkt für die Versuchsreihen zur Entwicklung einer neuartigen gastroretentiven, oralen Arzneiform war die Prototyp-Rezeptur des Projektpartners LTS Lohmann Therapie-Systeme AG mit dem Diuretikum Furosemid als Wirkstoff in der Kerntablette. Es sollte zunächst versucht werden, die Bestandteile und das Herstellungsverfahren dieses Prototyps auf den Backup-Kandidaten Aciclovir zu übertragen. Da die Freisetzung aus dem gesamten gastroretentiven System im Wesentlichen durch die Kerntablette gesteuert werden und der umgebende Mantel durch seine Quellung primär die Gastroretention ermöglichen sollte, wurde der Fokus zunächst auf die Entwicklung von Kerntabletten gelegt. Angestrebt wurde eine möglichst pH-unabhängige Wirkstofffreigabe aus den Kernen mit konstanter Rate, die idealerweise vollständig über einen Zeitraum von 8 - 12 h erfolgen sollte. Ausgewählte Kerne, die eine vielversprechende Freisetzung im Standardfreisetzungstest zeigten, wurden anschließend in die gastroretentiven Manteltabletten integriert und ebenfalls auf ihr In vitro-Freisetzungverhalten hin untersucht. Im Anhang sind für alle entwickelten Rezepturen die erzielten Tablettenparameter dargestellt (Tabelle A-4 bis Tabelle A-9). Um die Konzeption aller Rezepturen mit dem Wirkstoff Aciclovir nachvollziehen zu können, sind den jeweiligen Ergebnisdarstellungen Übersichten zu den variablen Rezepturbestandteilen vorangestellt. Da der Anteil des Wirkstoffs Aciclovir mit 66,67 % und des Schmiermittels Magnesiumstearat mit 0,5 % bzw. 1 % bei allen Rezepturen konstant war, sind diese beiden Bestandteile jeweils nur in Bruchteilen dargestellt. Der Fokus in der Darstellung wurde deshalb auf den verbleibenden Hilfsstoffanteil von etwa 32 % gelegt.

Für die sogenannten Basisrezepturen mit Aciclovir wurde als wesentliche Komponente die Kombination eines hoch- und niedrigmolekularen Polyethylenoxids (PEOs) zur Bildung einer wasserlöslichen, quellenden Kernmatrix vom Prototyp übernommen. Das dort bewährte Verhältnis von Polyox™ WSR N-750 zu Polyox™ WSR-303 von 1 : 1,35 wurde ebenso beibehalten. Aufgrund des deutlich höheren Wirkstoffanteils von Aciclovir pro Kerntablette (66,67 % gegenüber etwa 20 % Furosemid) und des unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens waren jedoch grundsätzliche Veränderungen der weiteren Zusammensetzung erforderlich. Wegen der allgemein besseren Löslichkeit von Aciclovir im Vergleich zu Furosemid war der Einsatz des Löslichkeitsverbesserers Gelucire® nicht weiter notwendig. Für die

Basisrezepturen R1 - R3 wurde neben der Polyox™-Kombination mit Glyceroldibehinat (Compritol® 888 ATO) eine lipophile Komponente zur Steuerung der Freisetzung verwendet (Abbildung 19).

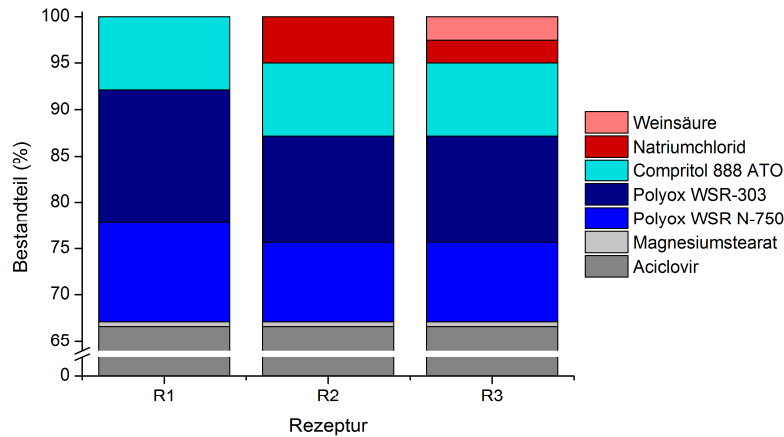


Abbildung 19. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Basisrezepturen R1 - R3.

Während der Polyox™-Gesamtanteil bei der Rezeptur R1 bei 25 % lag, wurde er für die Rezepturen R2 und R3 auf 20 % reduziert. Der Zusatz von 5 % Natriumchlorid (NaCl) sollte wie beim Prototyp in der Funktion als osmotisches Agens für eine bessere Durchfeuchtung der Kerntablette sorgen (R2). Die Rezeptur R3 war identisch mit R2 mit der Ausnahme, dass die Hälfte des NaCl durch Weinsäure, eine gut wasserlösliche organische Säure mit einem niedrigen pK_S -Wert, ersetzt wurde.

In Abbildung 20 sind die Freisetzungsprofile sowohl von nicht-überzogenen als auch überzogenen Kerntabletten der Basisrezepturen R1 - R3 exemplarisch für die Freisetzungsmedien mit pH 1,2 und pH 6,8 dargestellt.

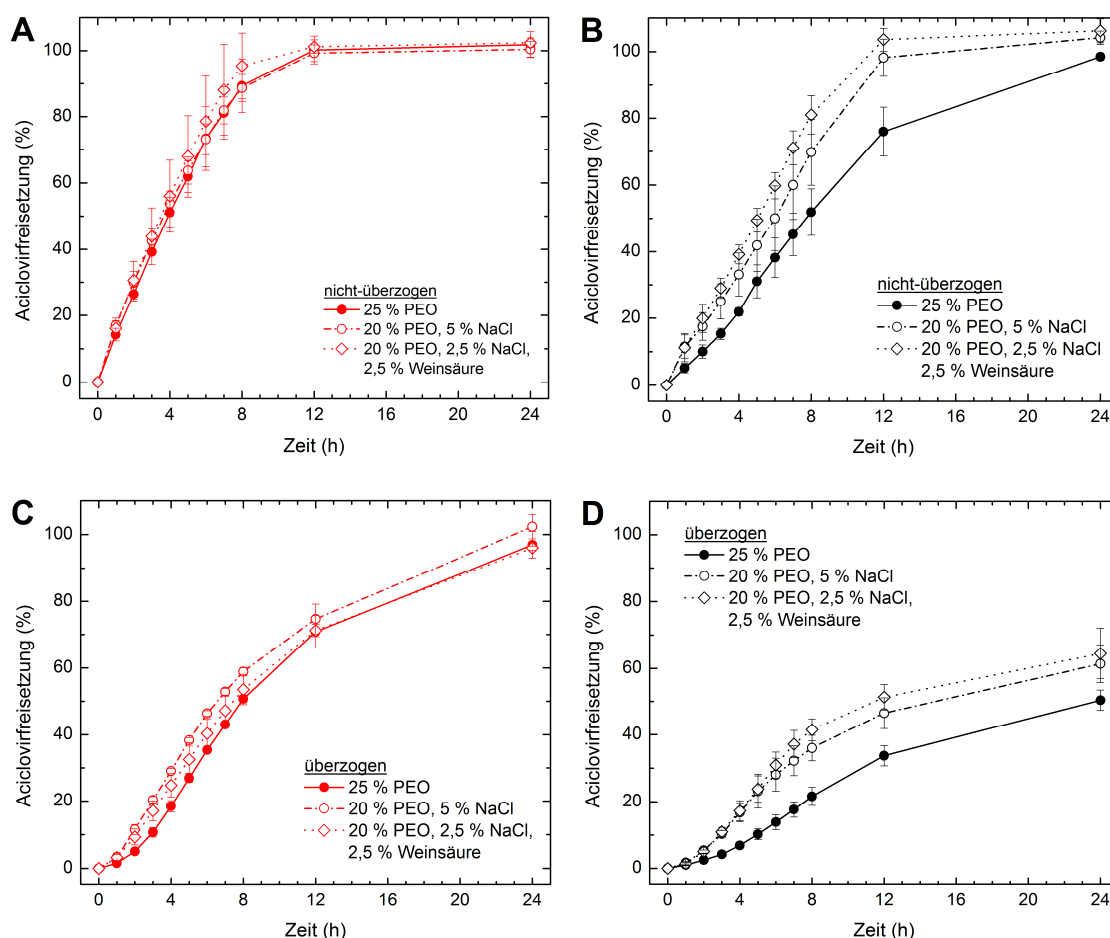


Abbildung 20. Freisetzungspromile von nicht-überzogenen Kerntabletten (A/B) und überzogenen Kerntabletten (C/D) der Formulierungen R1 (●), R2 (○) und R3 (◇) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (rot, links) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz, rechts) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Deutlich wird die typische, leicht pH-abhängige Freisetzung von Aciclovir mit besserer Freisetzung in stark saurem Milieu. So zeigten die nicht-überzogenen Tabletten in SGFsp pH 1,2 einen linearen Anstieg des Profils bis 8 h, die vollständige Wirkstofffreigabe wurde nach 12 h erreicht. Unterschiede zwischen den drei geprüften Rezepturen waren nicht auszumachen (Abbildung 20A). Bei überzogenen Kerntabletten dieser Rezepturen setzte die Freisetzung unter gleichen pH-Bedingungen dagegen verzögert ein und verlief in der Folge von 2 - 12 h kontinuierlich und nahezu linear. Die vollständige Freisetzung des Aciclovirs war hier erst nach 24 h erreicht (Abbildung 20C). Ein differenziertes Bild ergab sich für die Freisetzungstests im neutraleren Phosphatpuffer pH 6,8, wobei identische Tendenzen auch im Acetatpuffer pH 4,5 beobachtet wurden (Daten nicht dargestellt). Insgesamt verlief die Wirkstofffreigabe langsamer als in SGFsp pH 1,2. Bei den nicht-überzogenen Tabletten konnten der Zusatz von NaCl (R2) und die Kombination von NaCl und Weinsäure (R3) bei gleichzeitig verringertem PolyoxTM-Gesamtanteil die Freisetzung nach 8 h um etwa 30 %

gegenüber R1 mit Compritol® allein steigern (Abbildung 20B). Eine weitere Verzögerung der Wirkstoffliberation wurde bei der Untersuchung der überzogenen Tabletten in pH 6,8 beobachtet. Nach 8 h wurden aus den Kerntabletten der Rezeptur R1 nur 21,8 % Aciclovir freigesetzt. R2 und R3 zeigten zwar initial einen schnelleren Anstieg der Kurve, im Anschluss wurde zwischen etwa 6 h und 24 h zu allen Messzeitpunkten aber eine gleichbleibend höhere freigesetzte Menge um 15 % gegenüber R1 verzeichnet. Die 1:1-Kombination von NaCl und Weinsäure hatte im Mittel denselben Effekt auf das Freisetzungsprofil der überzogenen Tabletten. Jedoch wurde bei keiner Tablette eine vollständige Freisetzung erreicht (Abbildung 20D).

Um abschätzen zu können, welche Bedeutung das im Konzept des Projekts „Gastromax“ beschriebene Überziehen der Kerntabletten mit einem semipermeablen Celluloseacetat-Überzug hat (vergleiche Kapitel 1.2), wurden Manteltabletten sowohl mit nicht-überzogenen als auch mit überzogenen Kerntabletten der Rezeptur R2 hergestellt und geprüft. Das Stanzen der Freigabeöffnung erfolgte dabei entweder nur in den Mantelüberzug oder in beide übereinanderliegende Überzüge. Bei Integration von nicht-überzogenen Kernen wurde in allen drei Medien nur eine minimale Aciclovir-Freisetzung nach 12 h beobachtet (Abbildung 21).

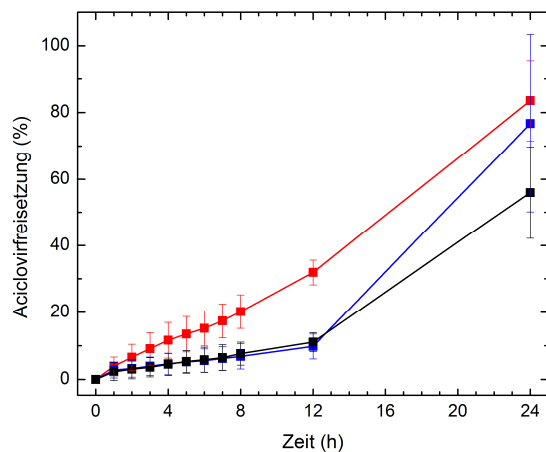


Abbildung 21. Freisetzungsprofil von Manteltabletten mit nicht-überzogenen Kerntabletten der Formulierung R2 in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (■), Acetatpuffer pH 4,5 (■) und Phosphatpuffer pH 6,8 (■) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Nach 12 h wurden in SGFsp pH 1,2 lediglich $31,9 \pm 3,7$ %, in Acetatpuffer pH 4,5 $9,8 \pm 5,1$ % und in Phosphatpuffer pH 6,8 $11,1 \pm 5,5$ % freigesetzt. Der Mantel quoll in allen Fällen über die Kerne, sodass der direkte Kontakt mit dem umgebenden Medium eingeschränkt war. Nach 24 h traten in allen Medien sehr große Schwankungen in den

freigesetzten Wirkstoffmengen auf. Bedingt durch die offensichtliche Erosion des Mantels erfolgte im Zeitintervall zwischen 12 h und 24 h eine deutlich gesteigerte Wirkstofffreisetzung. Aufgrund fehlender Daten in diesem Zeitraum ist der genaue Beginn des Anstiegs jedoch schwer auszumachen.

Durch Integration von überzogenen Kerntabletten der Rezeptur R2 in den Mantel wurde eine deutlich kontrolliertere Freisetzung erreicht. Nach einer Lag-Zeit von etwa 2 h begann die Wirkstofffreigabe, gefolgt von einer Phase kontinuierlicher, weitgehend pH-unabhängiger Aciclovir-Freisetzung bis etwa 12 h (Abbildung 22A). Im Vergleich dazu setzte die Freisetzung bei Manteltabletten mit überzogenen Kernen der Rezeptur R3 mit NaCl/Weinsäure noch später ein und verlief abgeflachter (Abbildung 22B). Insbesondere in Phosphatpuffer pH 6,8 war die freigesetzte Menge im Mittel zudem etwa 10 - 15 % geringer als bei den anderen beiden geprüften pH-Werten. Insgesamt wurde aus den Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten die vollständige Aciclovir-Liberation nicht erreicht. Die maximale Freisetzungsmenge lag bei rund 55 % in Acetat- und Phosphatpuffer und bei etwa 65 % in SGFsp.

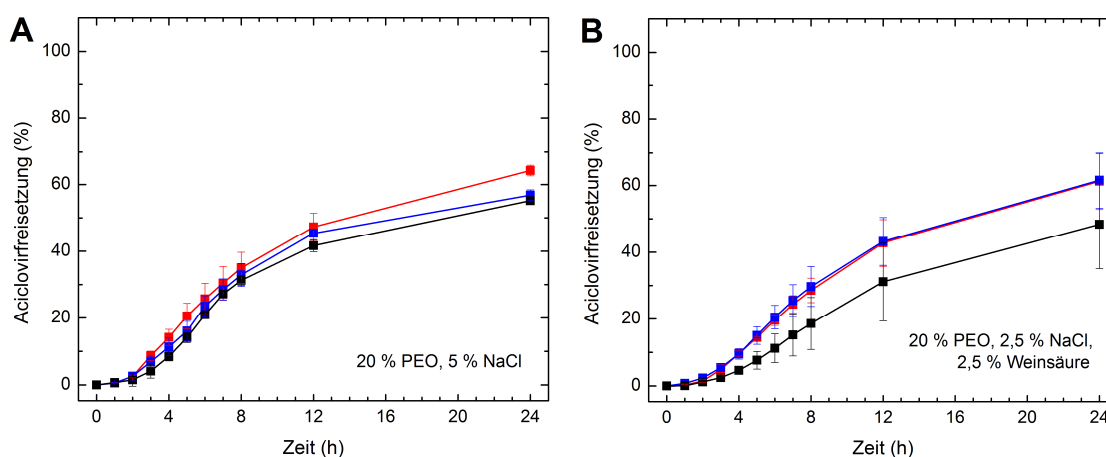


Abbildung 22. Freisetzungsprofil von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R2 (A) und R3 (B) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (■), Acetatpuffer pH 4,5 (■) und Phosphatpuffer pH 6,8 (■) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 3).

Anhand dieser Daten konnte die Beobachtung des Projektpartners bestätigt werden, dass ein Überziehen der Kerntabletten zwingend notwendig ist, um eine Behinderung der Wirkstofffreisetzung oder das Ausfallen des Wirkstoffs in den Mantel zu verhindern.

Einfluss von wasserunlöslichen und wasserlöslichen Füllmitteln im Kern

In der folgenden Versuchsreihe wurde kein Compritol® mehr verwendet, da es aufgrund seiner lipophilen Eigenschaften die Wirkstofffreisetzung möglicherweise abschwächte. Angestrebt wurde die Steigerung der Aciclovir-Freisetzung aus überzogenen Kerntabletten insbesondere innerhalb der ersten 8 h bei gleichzeitig möglichst pH-unabhängigem Profil. Dazu wurde der Polyox™-Gesamtanteil von 20 % mit dem Verhältnis aus den Rezepturen R2 und R3 übernommen. Der frei gewordene Hilfsstoffanteil wurde einerseits durch den schlecht wasserlöslichen Füllstoff Mikrokristalline Cellulose (MCC) und andererseits durch das wasserlösliche Füllmittel Lactose-Monohydrat (Lactose-MH) ersetzt (Rezepturen R4 und R5, Abbildung 23).

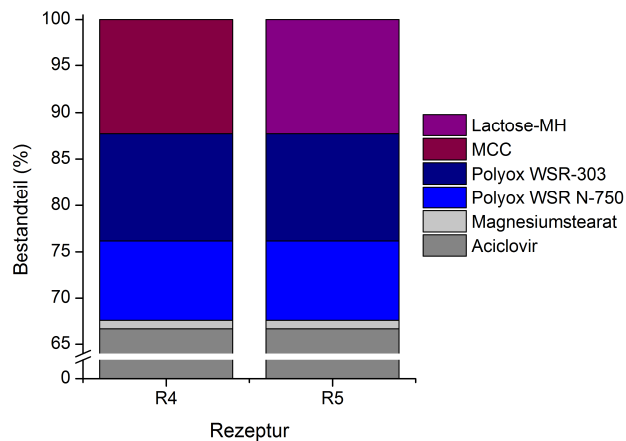


Abbildung 23. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Rezepturen R4 und R5.

Für beide untersuchten Füllmittel zeigte sich bei nicht-überzogenen Kerntabletten eine pH-abhängige Wirkstofffreisetzung mit den höchsten Werten in SGFsp pH 1,2 infolge der besseren und schnelleren Löslichkeit unter diesen Bedingungen. Nach dem raschen Anstieg der Freisetzung ohne initiale Lag-Zeit wurde Aciclovir mit linearem Verlauf innerhalb von 8 h vollständig liberiert. Die Freisetzung in pH 4,5 und pH 6,8 erreichte dagegen nach 8 h nur Werte zwischen 60 - 70 %. Die vollständige Aciclovir-Freigabe trat erst nach 12 h bzw. 24 h ein. Offensichtliche Einflüsse der Art des Füllstoffs konnten bei den nicht-überzogenen Kernen nicht beobachtet werden (Abbildung 24A).

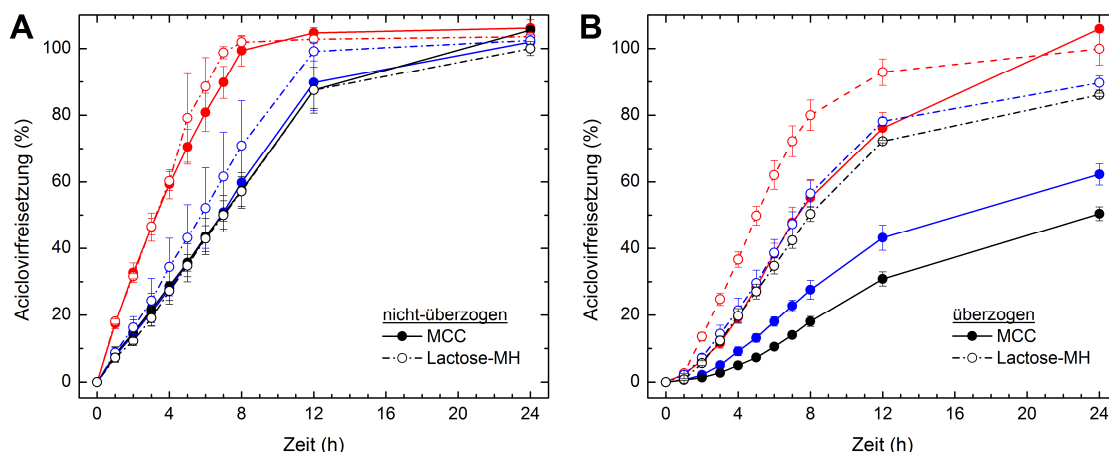


Abbildung 24. Freisetzungspromile von nicht-überzogenen Kerntabletten (A) und überzogenen Kerntabletten (B) der Formulierungen R4 (●) und R5 (○) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (rot), Acetatpuffer pH 4,5 (blau) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Dagegen wurden deutlich veränderte Profile bei der Freisetzungsprüfung überzogener Kerntabletten generiert. So lief die Wirkstofffreisetzung mit der wasserunlöslichen MCC im Kern im Vergleich zum verwendeten wasserlöslichen Lactose-MH wesentlich verzögert ab (Abbildung 24B). Bei Kernen der Rezeptur R4 mit MCC waren unabhängig vom pH-Wert nach 2 h erst 5 % Aciclovir freigesetzt. In SGFsp pH 1,2 folgte eine kontinuierliche Wirkstofffreigabe bis zu $76,1 \pm 4,7$ % nach 12 h. In Acetat- und Phosphatpuffer verlief das Profil dagegen abgeflacht, sodass nach 12 h nur etwa 30 % bzw. 40 % Aciclovir freigesetzt waren. Die überzogenen Kerntabletten der Rezeptur R5 mit Lactose-MH wiesen dagegen bereits etwa 30 min nach Versuchsbeginn aus der Öffnung herausgedrücktes Kernmaterial auf. Im Anschluss gab es ähnlich wie bei den nicht-überzogenen Kernen eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs bis zu 80 % in pH 1,2 nach 8 h. Für pH 4,5 und 6,8 konnte diese Marke erst nach 24 h erreicht werden. Sowohl bei Kernen der Rezeptur R4 als auch bei R5 waren die Ränder der gestanzten Freigabeöffnungen im Celluloseacetat-Überzug bei Betrachtung nach Versuchsende zum Teil stark aufgerissen (Abbildung 25).



Abbildung 25. Foto von überzogenen Kerntabletten der Formulierung R5 nach 24 h Freisetzung in der Blattrührerapparatur in SGFsp pH 1,2 (links), Acetatpuffer pH 4,5 (Mitte) und Phosphatpuffer pH 6,8 (rechts).

Die wesentlichen Unterschiede in den Freisetzungprofilen zwischen nicht-überzogenen und überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R4 und R5 bewiesen erneut die Bedeutung des Celluloseacetat-Überzugs für den Kern. Für alle folgenden Versuche sind daher nur noch Daten für überzogene Kerne dargestellt.

Einfluss der pH-Regulierung und eines osmotischen Gradienten

Als Konsequenz aus den Freisetzungprofilen von überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R4 und R5 fiel die Entscheidung für Lactose-MH als Füllstoff. Durch Addition weiterer Hilfsstoffe wurde angestrebt, die Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Kernen zu optimieren und zu beschleunigen. Als gut lösliche organische Säure mit einem pK_{S1} von 2,9 wurde zunächst 6 % Weinsäure zu Lasten des Lactose-MH-Anteils eingesetzt (Rezeptur R6). In gleicher Konzentration wurde Fumarsäure in Rezeptur R7 verwendet, die zwar einen identischen pK_{S1} -Wert aufweist (3,0), aber eine deutlich geringere Wasserlöslichkeit zeigt (4,9 mg/mL im Vergleich zu 1330 mg/mL bei Weinsäure). Damit sollte jeweils die Möglichkeit einer pH-Regulierung innerhalb der Kerntablette geprüft werden. Durch Ansäuerung des Tablettenkerns sollte ein Milieu mit verbesserten Freisetzungsbedingungen hinsichtlich des pH-Werts für den Wirkstoff Aciclovir geschaffen werden. Natriumchlorid (NaCl) als osmotisches Agens, ebenfalls in 6 %iger Konzentration eingesetzt, sollte wiederum der schnelleren Durchfeuchtung der Tabletten dienen (R8). Abbildung 26 gibt einen Überblick über die variablen Bestandteile dieser drei Rezepturen.

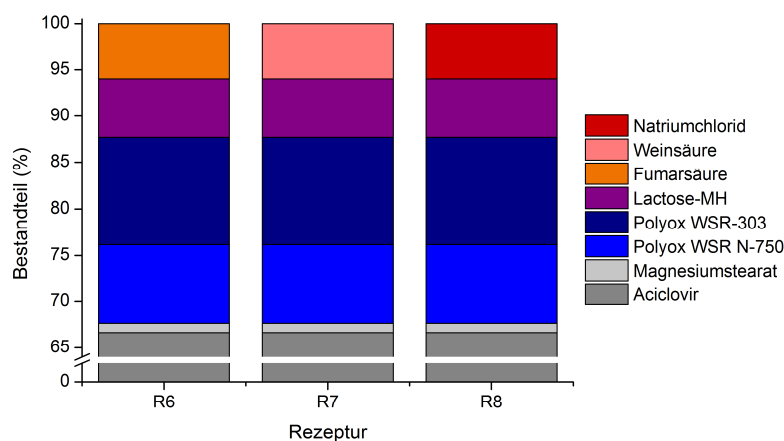


Abbildung 26. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Rezepturen R6 - R8.

Durch die initiale Beschleunigung der Freisetzung aufgrund des enthaltenen NaCl in Rezeptur R8 wurde eine Steigerung der Aciclovir-Freigabe nach 8 h in SGFsp pH 1,2 um etwa 10 % gegenüber R6 und R7 erreicht (Abbildung 27A). Insgesamt war die Steigerung um 5 % durch Addition von NaCl gegenüber R5 jedoch nur moderat. In Acetatpuffer pH 4,5 konnte

die Freisetzung der Kerntabletten im Vergleich zum alleinigen Lactose-MH (R5) um gut 10 % gesteigert werden (Abbildung 27B). Ein klarer Unterschied zwischen Weinsäure und Fumarsäure konnte unter diesen pH-Bedingungen nicht ausgemacht werden. Gleiche Tendenzen wurden auch für die Freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 beobachtet (Daten nicht dargestellt).

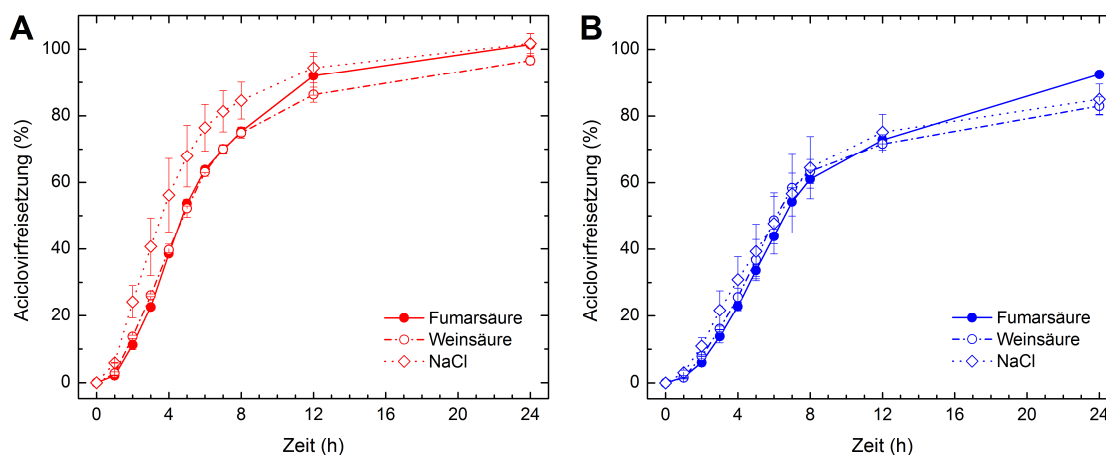


Abbildung 27. Freisetzungprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R6 (●), R7 (○) und R8 (◇) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (A, rot) und Acetatpuffer pH 4,5 (B, blau) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Einfluss variabler PEO-Gesamtanteile im Kern

Da die Wirkstofffreisetzung zudem wesentlich durch das Quellungsvermögen des PEO-Gemischs beeinflusst wird, wurde der Gesamtanteil an Polyox™ variiert. Gleichzeitig wurde das Verhältnis der beiden eingesetzten Typen zueinander beibehalten. Dementsprechend wurden neue Rezepturen mit Polyox™-Gesamtanteilen von 20 %, 16,5 % und 13 % hergestellt und der Einfluss dieser unterschiedlichen Mengen auf die Freisetzungprofile untersucht. Für die Rezepturenreihe R5/R9/R10 (Abbildung 28A) wurde jeweils neben dem Wirkstoff Aciclovir, der Polyox™-Mischung und dem Schmiermittel der gesamte verbleibende Rezepturanteil durch Lactose-MH ergänzt (folglich 12,33 %, 15,83 % und 19,33 %). Da sich NaCl als vorteilhaft für eine initiale Beschleunigung der Freisetzung erwiesen hatte, wurde in den Rezepturen R11/R12/R13 (Abbildung 28B) in identischer Weise der komplette Anteil durch NaCl ersetzt und kein weiterer klassischer Füllstoff verwendet.

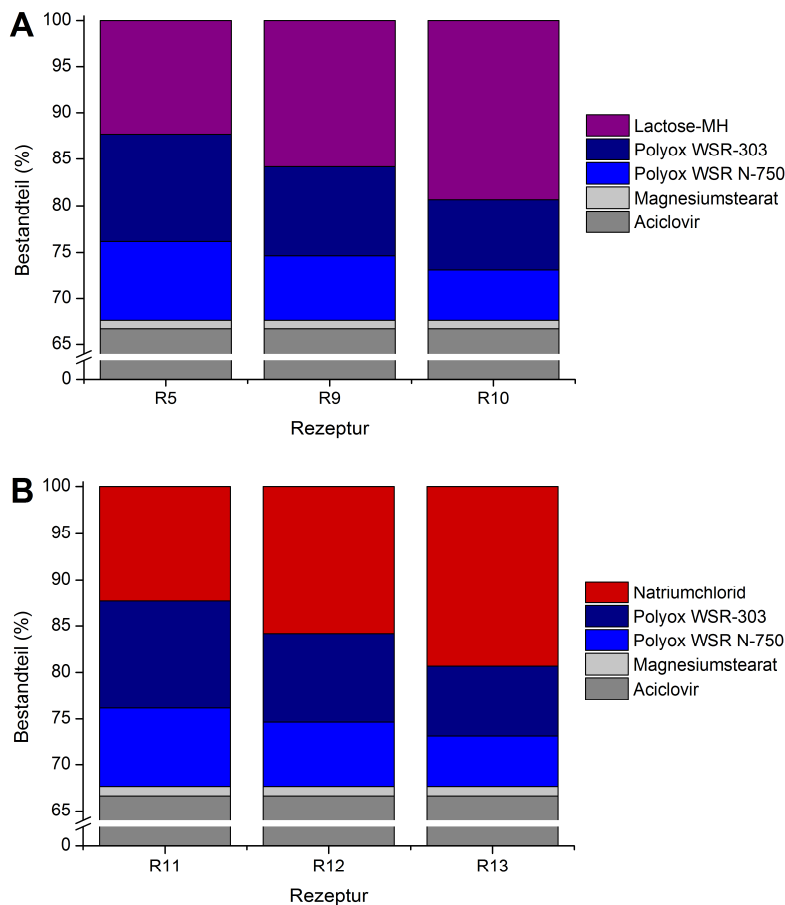


Abbildung 28. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Rezepturen R5, R9 und R10 (A) sowie der Rezepturen R11 - R13 (B).

In Abbildung 29 wird ein Überblick der Freisetzungsprofile beider Versuchsreihen mit nur Lactose-MH (R5/R9/R10, links) oder nur NaCl (R11/R12/R13, rechts) in den drei standardmäßig getesteten pH-Werten gegeben. Der kontinuierlich steigende Lactose-MH-Anteil bei gleichzeitig sinkendem PolyoxTM-Anteil hatte bei der Prüfung überzogener Kerntabletten in allen drei pH-Werten nur einen minimalen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung. Mit sinkendem Polymeranteil wurde nach 8 h jeweils eine Steigerung der freigesetzten Aciclovirmenge um maximal nur 10 % erreicht (Abbildung 29A/C/E). In allen pH-Werten wurden Lag-Zeiten von rund 1 h bis zum Beginn der kontinuierlichen Wirkstofffreisetzung beobachtet. Nach etwa 8 h kam es zu einer ersten Abflachung der Kurven in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8, die sich nach 12 h nochmals verstärkte. Nach 24 h wurde für alle drei Rezepturen eine maximal freigesetzte Aciclovirmenge von rund 90 % ermittelt, in SGFsp pH 1,2 wurde dagegen schon nach 12 h eine vollständige Wirkstofffreisetzung erreicht.

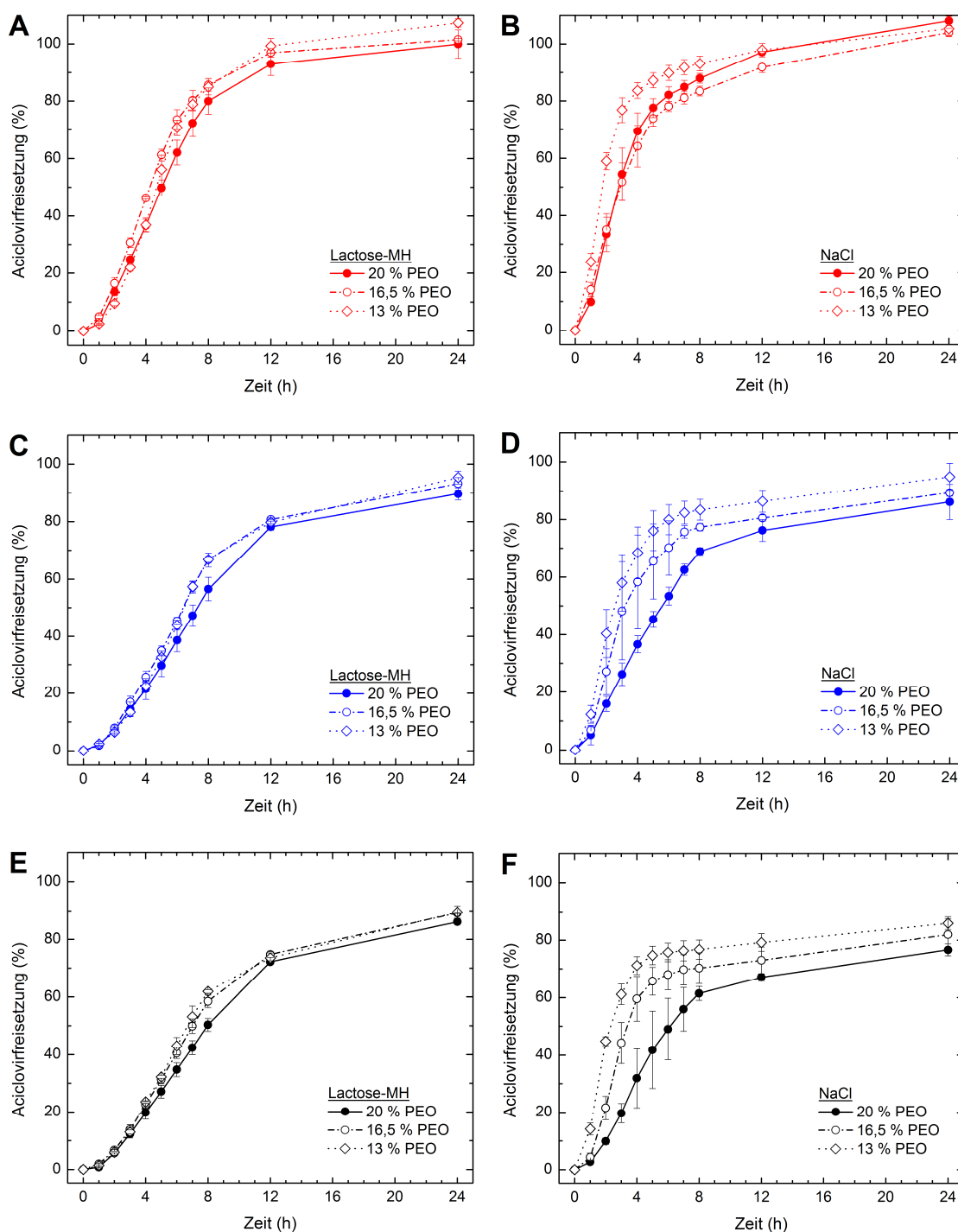


Abbildung 29. Freisetzungsprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R5 (●), R9 (○) und R10 (◇) (links) und überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R11 (●), R12 (○) und R13 (◇) (rechts) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (rot, oben), Acetatpuffer pH 4,5 (blau, Mitte) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz, unten) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Deutlichere Unterschiede zwischen den Profilen der drei Rezepturen wurden in der Versuchsreihe mit sinkendem Polyox-Gesamtanteil bei gleichzeitig steigenden NaCl-Anteilen beobachtet (Rezepturen R11/R12/R13). Je höher der NaCl-Anteil war, desto geringer war die

Lag-Zeit bis zum Einsetzen der kontinuierlichen Freisetzung (Abbildung 29B/D/F). Insbesondere beim höchsten NaCl-Anteil von 19,33 % war selbst in pH 4,5 und pH 6,8 überhaupt keine Lag-Zeit bei der Freisetzung aus den überzogenen Kerntabletten auszumachen. Exemplarisch kann die Steigerung der Wirkstofffreisetzung mit zunehmender NaCl-Menge in Acetatpuffer pH 4,5 verdeutlicht werden. So wurde eine 70 %ige Wirkstofffreisetzung mit Rezeptur R11 (12,33 % NaCl) nach 8 h, mit R12 (15,83 % NaCl) nach 6 h und mit R13 (19,33 % NaCl) bereits nach 4 h erreicht (Abbildung 29B). Auffällig war die vergleichsweise starke Abflachung der Profile nach 8 h, sodass insgesamt in pH 4,5 und pH 6,8 zum Teil geringere freigesetzte Mengen nach 24 h ermittelt wurden als bei Tabletten der Versuchsreihe R5/R9/R10 mit Lactose-MH. Die Standardabweichungen waren bei allen Rezepturen mit NaCl relativ groß. Je größer der NaCl-Anteil war, desto stärker rissen die Kernüberzüge an den Rändern der gestanzten Freigabeöffnungen ein.

Einfluss der alleinigen Verwendung eines PEO-Typs

Auf Basis der Rezeptur R13 mit vielversprechendem Freisetzungsprofil wurde in einer weiteren Versuchsreihe untersucht, welche Rolle die Kombination der beiden PolyoxTM-Typen spielt. Dazu wurden Rezepturen hergestellt, die anstelle des PolyoxTM-Gemischs die beiden Typen einzeln mit demselben Gesamtanteil von 13 % enthielten. In Rezeptur R14 wurde nur PolyoxTM WSR N-750 eingesetzt, in Rezeptur R15 wurde nur das deutlich höhermolekulare und in Lösung viskosere PolyoxTM WSR-303 verwendet. Zudem wurden wiederum in beiden Rezepturen 19,33 % NaCl verwendet, um den Vergleich mit R13 zu ermöglichen (Abbildung 30).

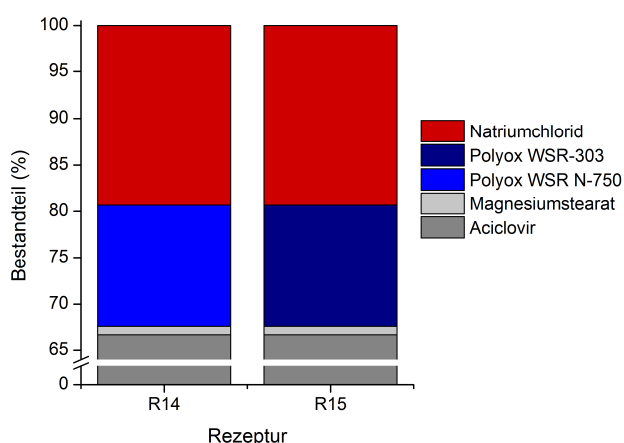


Abbildung 30. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Rezepturen R14 und R15.

Bei Betrachtung der Freisetzungsprofile aus überzogenen Kerntabletten der beiden Rezepturen wird deutlich, dass ein abweichendes Freisetzungsverhalten im Vergleich zu

Kernen mit der PolyoxTM-Kombination vorlag (Abbildung 31). Bei den Tabletten mit dem niedrigmolekularen PolyoxTM WSR N-750 kam es nicht zur Bildung von herausgedrücktem Kernmaterial und auch die Überzugsränder an den gestanzten Freigabeöffnungen blieben intakt. In SGFsp pH 1,2 wurde innerhalb von 7 h eine vollständige Wirkstofffreigabe erzielt. Initial stieg innerhalb der ersten 2 h die freigesetzte Aciclovirmenge auch in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 an, anschließend kam es jedoch zu einem erheblichen Abflachen der Freisetzungprofile mit annähernd linearer Freisetzung (Abbildung 31A).

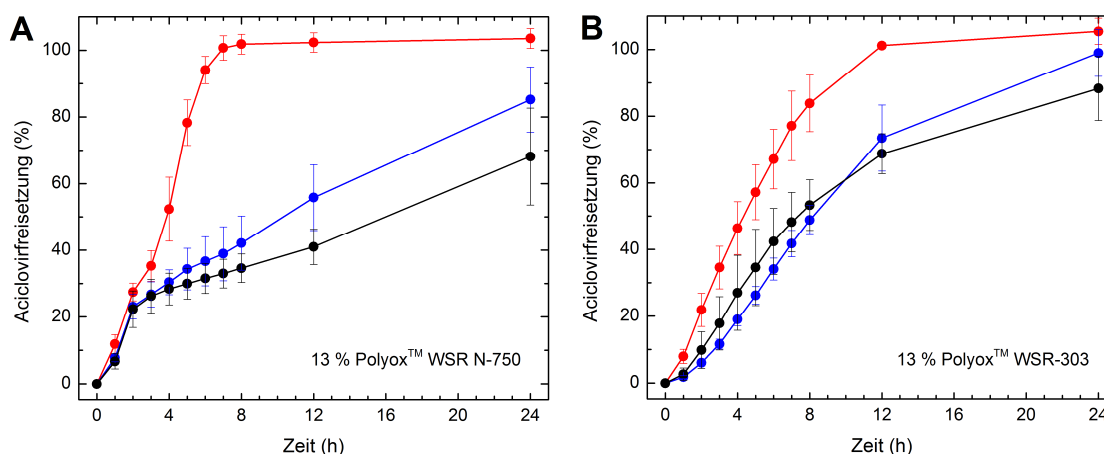


Abbildung 31. Freisetzungprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R14 (A) und R15 (B) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (●), Acetatpuffer pH 4,5 (●) und Phosphatpuffer pH 6,8 (●) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 3).

Unter alleiniger Verwendung des hochmolekularen Polymers (PolyoxTM WSR-303) wurde eine deutlich stärkere Quellung der Tabletten im Vergleich zur Rezeptur R14 beobachtet. Kernmaterial wurde aus der Freigabeöffnung herausgedrückt, häufig kam es jedoch zum Aufreißen der Ränder und zur massiven Ansammlung von gequollenem Polymer vor der Öffnung. Die Freisetzung des Aciclovirs verlief in allen pH-Werten langsamer als bei der PolyoxTM-Kombination (Abbildung 31B). Vor allem innerhalb der ersten Stunden gab es ebenfalls einen kontinuierlichen Anstieg der Wirkstofffreisetzung. Nach 8 h wurden aber erst Werte von 48,9 % (Acetatpuffer pH 4,5) und 53,3 % (Phosphatpuffer pH 6,8) Aciclovir-Freisetzung erreicht, die damit deutlich geringer waren als bei der Vergleichsrezeptur R13.

Somit wurde offensichtlich, dass die Kombination der beiden PolyoxTM-Typen vorteilhafter als die alleinige Verwendung eines Typs für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung war. Für die folgenden Rezepturen wurde daher wiederum die Mischung aus PolyoxTM WSR N-750 und PolyoxTM WSR-303 eingesetzt.

Einfluss variabler Mischungen aus Lactose-Monohydrat und Hilfsstoffen bei verschiedenen PEO-Gesamtanteilen

Ausgehend von den Rezepturen R7 und R8 mit einer Kombination von Lactose-MH und Weinsäure oder NaCl wurden weitere Rezepturen mit verringertem PolyoxTM-Gesamtanteil hergestellt, der sich nach Auswertung der Freisetzungsprofile von R12/R13 als vorteilhaft erwiesen hatte. Bei einem PolyoxTM-Anteil von 16,5 % wurden 4 % NaCl (Rezeptur R16) oder Weinsäure (R19) eingesetzt. Die weitere Verringerung auf 13 % Polymer ging mit einer Erhöhung des NaCl-/Weinsäureanteils auf 6 % einher (R17/R20). Der jeweils verbleibende Rezepturanteil von 11,83 % bzw. 13,33 % wurde mit Lactose-MH ergänzt. Mit Rezeptur R18 wurde zudem auch eine Mischung zu gleichen Teilen von jeweils knapp 10 % Lactose-MH und NaCl bei 13 % PolyoxTM-Gesamtanteil hergestellt (Abbildung 32).

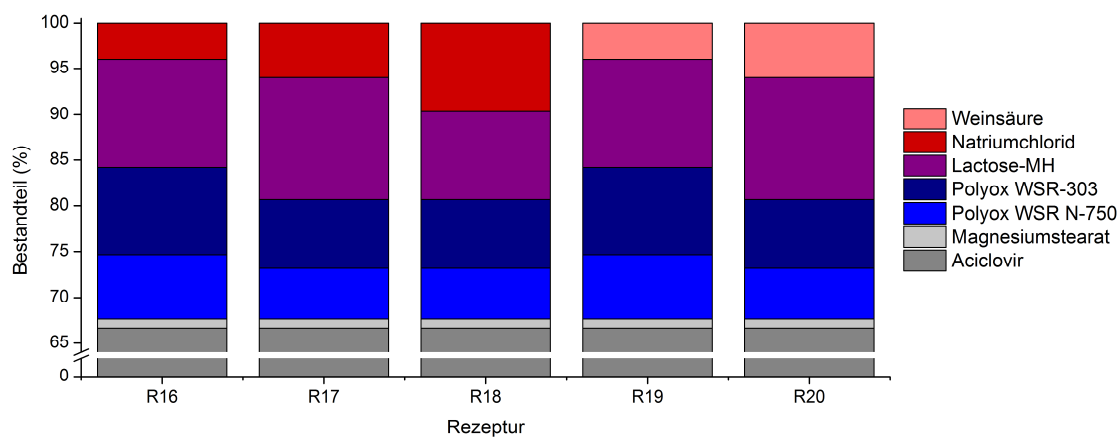


Abbildung 32. Prozentuale Zusammensetzung von Kerntabletten der Rezepturen R16 - R20.

Exemplarisch sind in Abbildung 33 die Freisetzungsprofile der Rezepturen mit NaCl/Lactose-MH in SGFsp pH 1,2 und Acetatpuffer pH 4,5 dargestellt. Im sauren Medium waren nur minimale Unterschiede zwischen den Freisetzungskurven auszumachen (Abbildung 33A). In Acetatpuffer pH 4,5 beschleunigte ein gesteigerter NaCl-Anteil (R16 < R17 < R18) die Freisetzung. Zudem konnte die initiale Lag-Zeit bis zum Beginn der Freisetzung verkürzt werden. Innerhalb von 8 h waren bei einem NaCl-Anteil von 4 % und 11,83 % Lactose-MH 66,8 % Aciclovir freigesetzt worden, mit 6 % NaCl und 13,33 % Lactose-MH waren es 80,2 % und mit jeweils 9,67 % NaCl und Lactose-MH wurden sogar 86,7 % Wirkstoff freigesetzt (Abbildung 33B). Ähnliche Tendenzen wurden auch im Phosphatpuffer pH 6,8 beobachtet (Daten nicht dargestellt). Insgesamt ist aber festzuhalten, dass die Freisetzung aus R18 im Vergleich zur Rezeptur R10 mit nur Lactose-MH (19,33 %) schneller und im Vergleich zu R13 mit nur NaCl (19,33 %) im Kern etwa gleich schnell verlief, jedoch mit geringeren Standardabweichungen und ohne starke Abflachung des Profils nach 8 h bzw. 12 h.

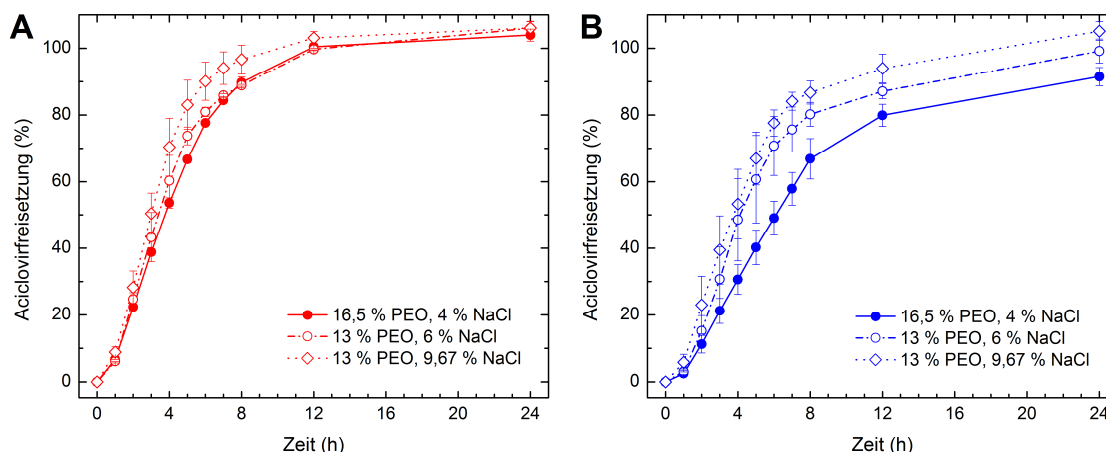


Abbildung 33. Freisetzungprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R16 (●), R17 (○) und R18 (◇) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (A, rot) und Acetatpuffer pH 4,5 (B, blau) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 3).

Für die Rezepturen mit Weinsäure wurde initial eine längere Lag-Zeit bis zum Einsetzen der Wirkstofffreisetzung beobachtet. Die Freisetzungprofile der beiden Rezepturen R19 und R20 unterschieden sich nicht, insgesamt war jeweils eine leicht pH-abhängige Freisetzung zu beobachten (Abbildung 34). Der geringere PolyoxTM-Gesamtanteil in R20 (13 % gegenüber 16,5 % in R19) hatte bei dem gleichzeitig um 2 % gesteigerten Weinsäureanteil keinen entscheidenden Einfluss auf das Freisetzungverhalten. Im Vergleich zu den identischen Rezepturen mit NaCl (R16/R17) ist innerhalb von 12 h eine um 5 - 10 % geringere Freisetzung in allen pH-Werten zu beobachten gewesen.

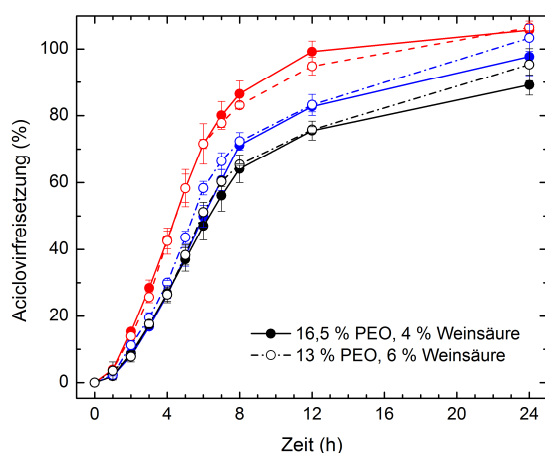


Abbildung 34. Freisetzungprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R19 (●) und R20 (○) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (rot), Acetatpuffer pH 4,5 (blau) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 3).

Manteltabletten

Unter Verwendung von überzogenen Kerntabletten, die im Standardfreisetzungstest ein vielversprechendes Profil zeigten, wurden potentiell gastroretentive Manteltabletten hergestellt und mit einem flexiblen Kollicoat® SR 30D-Überzug versehen. Letzterer war notwendig, um die Arzneiform nach erfolgter Quellung vor einer vorzeitigen Erosion durch mechanische Belastungen des Magens zu schützen. Die jeweils erzielten Parameter der mit Kernen der Rezepturen R11, R12, R13, R16, R17, R18 und R19 hergestellten Manteltabletten sind in den Tabellen im Anhang bei den jeweiligen Kerntabletten verzeichnet. Um Vergleiche und Einflüsse der im Kern enthaltenen Bestandteile untersuchen zu können, wurden wiederum drei Versuchsreihen angefertigt.

Mithilfe der Kerne R16 und R19 wurde bei einem Polyox™-Gesamtanteil von 16,5 % zunächst der Einfluss von NaCl im Vergleich zu Weinsäure geprüft. Beide Kernrezepturen enthielten 4 % des osmotischen Agens oder der organischen Säure bei einem Lactose-MH-Anteil von 11,83 %. Die Freisetzung aus den entsprechenden Manteltabletten verlief jeweils insgesamt pH-unabhängig. Für die Rezeptur mit NaCl im Kern (R16) wurde eine anfängliche Lag-Zeit bis zum Beginn der Freisetzung von etwa 1 - 2 h beobachtet (Abbildung 35A). Nach 8 h waren zwischen 39 % und 49 % Wirkstoff in den drei Medien freigesetzt. Nach 12 h wurden jeweils etwa weitere 15 % Aciclovir freigegeben. Eine vollständige Freisetzung konnte jedoch bei Versuchsende nur in SGFsp pH 1,2 erreicht werden, in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 waren es nach 24 h nur knapp 75 % bzw. 80 %.

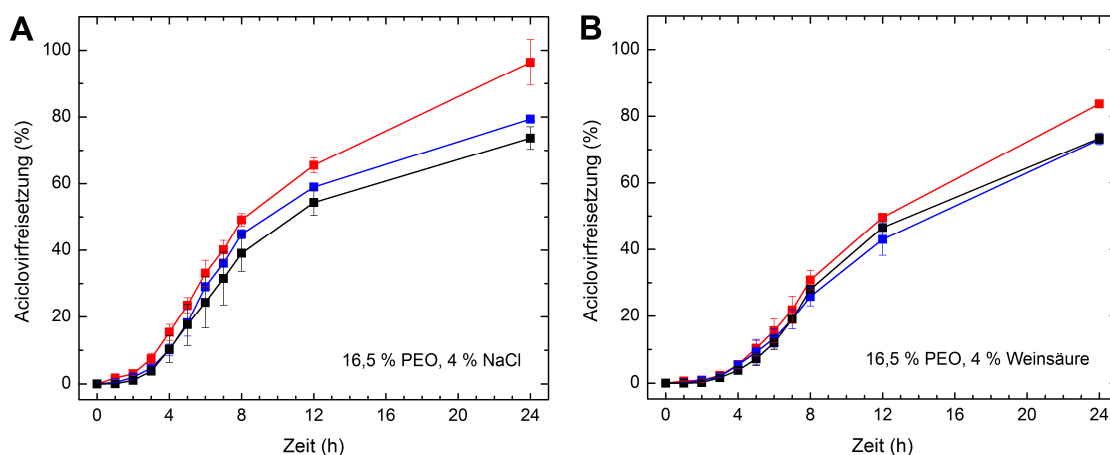


Abbildung 35. Freisetzungsprofil von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R16 (A) und R19 (B) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (■), Acetatpuffer pH 4,5 (■) und Phosphatpuffer pH 6,8 (■) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Für die Rezeptur mit Weinsäure wurde eine deutlich verlängerte Lag-Zeit von 3 - 4 h bis zum Einsetzen der Wirkstofffreigabe aus den Manteltabletten mit Kernen der Rezeptur R19 beobachtet (Abbildung 35B). Im Anschluss verlief der Anstieg der Freisetzungskurven langsamer als mit NaCl im Kern, nach 8 h waren erst 25 - 30 % Aciclovir freigesetzt. In SGFsp pH 1,2 konnte ebenso wie in Acetat- und Phosphatpuffer keine vollständige Freisetzung erzielt werden.

Überzogene Kerntabletten der Rezepturen R11/R12/R13, bei denen das Verhältnis von PEO und NaCl variierte, zeigten insbesondere in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 deutlich verschiedene Freisetzungprofile (vergleiche Abbildung 29D/F). Der gesteigerte NaCl-Anteil ($R11 < R12 < R13$) bei gleichzeitig verringertem PolyoxTM-Gesamtanteil führte zu einer Verkürzung der initialen Lag-Zeiten und insgesamt zu einer erheblich beschleunigten Wirkstofffreigabe. Ähnlich deutliche Effekte konnten in der Freisetzungsprüfung aus Manteltabletten mit überzogenen Kernen der betreffenden Rezepturen nicht gezeigt werden. Zwar war die Lag-Zeit bis zum Beginn des kontinuierlichen Wirkstoffanstiegs im Vergleich zur Rezeptur R16 bei allen drei untersuchten Rezepturen kürzer, aber sowohl in SGFsp pH 1,2 (Abbildung 36A) als auch in Phosphatpuffer pH 6,8 (Abbildung 36B) unterschieden sich die Profile der einzelnen Rezepturen nur geringfügig. Insgesamt als vielversprechend angesehen werden kann jedoch die Tatsache, dass nach 8 h etwa 60 % Aciclovir aus den Manteltabletten freigesetzt waren, nach 12 h sogar rund 70 %.

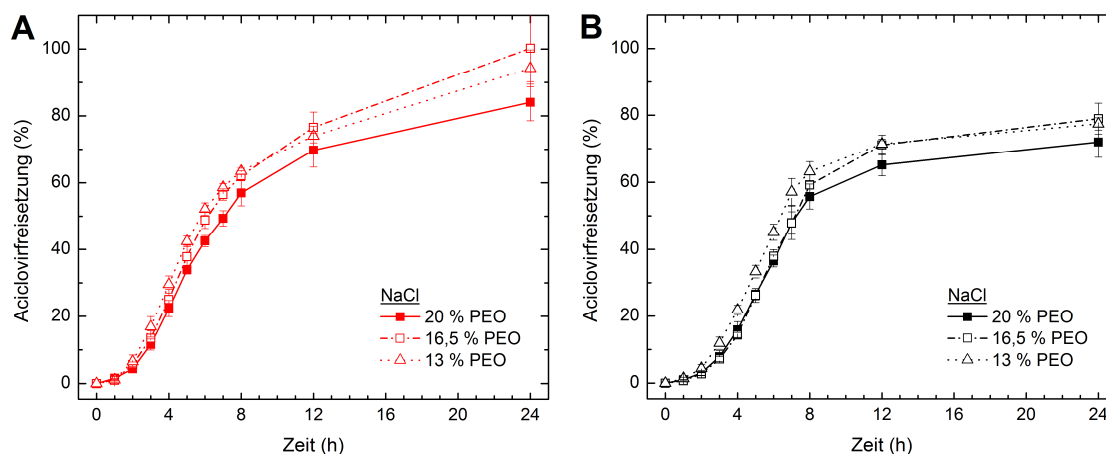


Abbildung 36. Freisetzungprofil von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R11 (■), R12 (□) und R13 (Δ) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (A, rot) und Phosphatpuffer pH 6,8 (B, schwarz) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Für alle drei Mantelrezepturen verlief die Freisetzung zumindest innerhalb der ersten 12 h pH-unabhängig, Unterschiede oder geringere Freisetzung in pH 4,5 oder pH 6,8 konnten nicht

beobachtet werden. Der verringerte PolyoxTM-Gesamtanteil bei gleichzeitig gesteigertem NaCl-Gehalt pro Kerntablette führte lediglich zu einem Anstieg der Wirkstofffreisetzung um maximal 10 % im Vergleich der Rezepturen R13 zu R11. Insgesamt wurde mit den Rezepturen R12 und R13 im sauren Milieu nach 24 h eine vollständige Freisetzung erreicht. In pH 6,8 erfolgte nach 8 h eine schon bei den Kerntabletten beobachtete Abflachung der Profile, sodass bei Versuchsende nach 24 h 80 % des Wirkstoffs freigegeben waren. Das Freisetzungsverhalten in Acetatpuffer pH 4,5 war identisch zu dem in Phosphatpuffer pH 6,8 (Daten nicht dargestellt).

Um den Einfluss der im Kern enthaltenen NaCl-Menge auf das Freisetzungsverhalten der Manteltabletten zu bestimmen, wurden Rezepturen mit gleichem PolyoxTM-Gesamtanteil von 13 % und unterschiedlichem NaCl/Lactose-MH-Verhältnis verglichen. Einerseits wurde dazu erneut die Rezeptur R13 mit nur NaCl (19,33 %) herangezogen, andererseits wurden Manteltabletten mit Kernen der Rezepturen R17 (6 % NaCl, 13,33 % Lactose-MH) und R18 (jeweils 9,67 % NaCl und Lactose-MH) produziert. Sowohl in SGFsp pH 1,2 als auch in Acetatpuffer pH 4,5 konnte eine Abhängigkeit der Freisetzung aus den Manteltabletten vom NaCl-Anteil gezeigt werden (Abbildung 37A/B). Mit zunehmendem Anteil an NaCl (R17 < R18 < R13) und gleichzeitig sinkendem Lactose-MH-Anteil konnte die Freisetzung beschleunigt werden. Beim Vergleich von R13 zu R17 wurde nach 8 h 18 % mehr Aciclovir in SGFsp pH 1,2 freigesetzt, in Acetatpuffer pH 4,5 war es sogar 22 % mehr Aciclovir. Zum Ende des Versuchs glichen sich die Kurven wieder an, sodass nach 24 h jeweils eine vollständige Freisetzung in pH 1,2 und eine etwa 80 - 90 %ige Freisetzung in pH 4,5 auftrat.

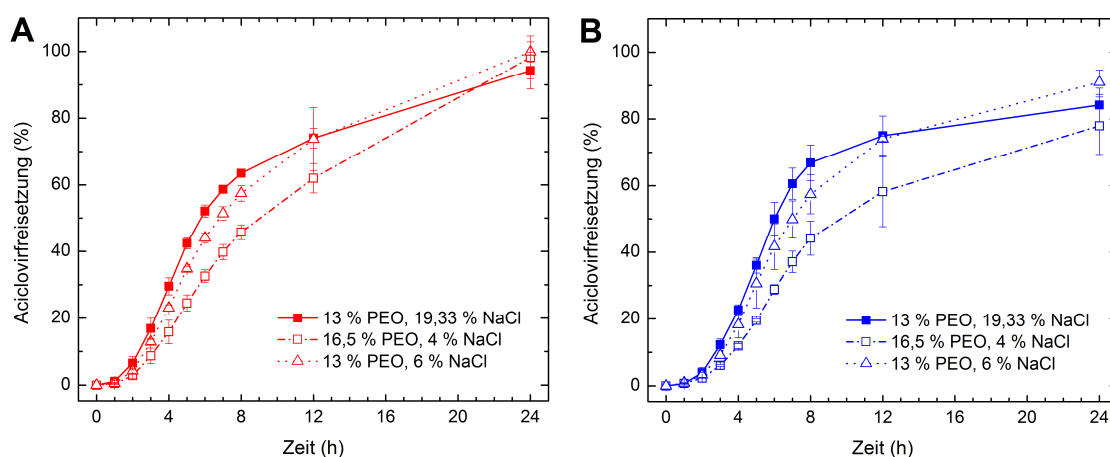


Abbildung 37. Freisetzungsprofil von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R13 (■), R17 (□) und R18 (△) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 (A, rot) und Acetatpuffer pH 4,5 (B, blau) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung (n = 3).

3.2.2 Stresstest

Da die potentiell gastroretentiven Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierung R13 die tendenziell besten Freisetzungseigenschaften im Standardfreisetzungstest zeigten, wurden diese dem Dissolution-Stresstest in Acetatpuffer pH 4,5 unterzogen. Ziel des Projekts „Gastromax“ war eine kontinuierliche, kontrollierte Wirkstoffabgabe aus dem gastroretentiven System, die zudem unabhängig von den hochvariablen Bedingungen im Magen erfolgen sollte. Der Dissolution-Stresstester ist in der Lage, die mechanischen Belastungen für eine Arzneiform durch den gastrointestinalen Transport und die dabei auftretenden Druckereignisse zu simulieren. Im Szenario „low stress“ wurde zu vordefinierten Zeitpunkten ein moderater Druck von maximal 150 mbar auf die Tabletten ausgeübt. Dagegen erreichten die simulierten Druckwellen durch das Aufblasen der Ballons im Szenario „high stress“ 300 mbar in der Spitze. Des Weiteren wurden mittels Rotation der Probekörbchen Bewegungen und Transportereignisse der Arzneiformen simuliert.

Innerhalb der ersten 3 h des Versuchs konnten nur minimal freigesetzte Mengen an Aciclovir detektiert werden. Das Programmschema des Stresstests sah nach dieser Zeit die erste Druckwelle vor, was anschließend zu einem schlagartigen Anstieg der Wirkstofffreisetzung führte (Abbildung 38). In beiden simulierten Stressszenarien kam es in der Folge zu einer kontinuierlichen Wirkstoffabgabe aus den Tabletten, wobei der Verlauf der Profile mehr oder weniger stufenartig war. Innerhalb einer untersuchten Manteltablettencharge waren relativ große Schwankungen von bis zu 35 % zum selben Zeitpunkt zu beobachten. Zudem war der stufenartige Anstieg der individuellen Freisetzungprofile unterschiedlich stark ausgeprägt. So zeigte beispielsweise eine Tablette im Szenario „low stress“ nach der ersten schlagartigen Wirkstoffabgabe nach etwa 3 h keine weiteren Stufen im Freisetzungsprofil (Abbildung 38A).

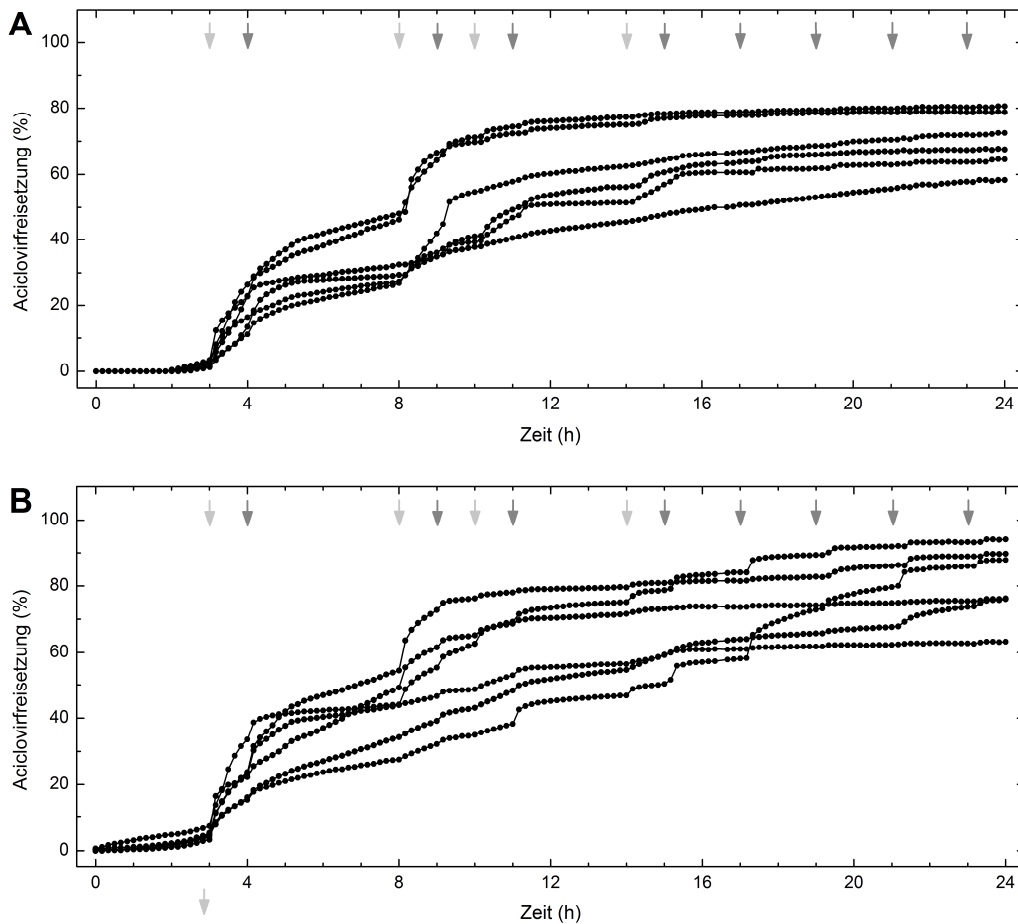


Abbildung 38. Freisetzungspromile von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Formulierung R13 in der Stresstestapparatur, Szenario „low stress“ (A) und Szenario „high stress“ (B), in 1160 mL Acetatpuffer pH 4,5 bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 100 rpm. Einzelwerte ($n = 6$). Die Pfeile symbolisieren die ausgeübten Druckwellen: niedrig (hellgrau, 100 mbar) und moderat/groß (dunkelgrau, (A) 150 mbar und (B) 300 mbar).

Ein stufenartiger Anstieg des Freisetzungspromiles trat meist unmittelbar nach einer simulierten Druckwelle und in einem Ausmaß von bis zu 20 % innerhalb von 1 h nach einem programmierten Druckereignis auf. Im Mittel wurde unter den Bedingungen des höheren maximalen Stresses mehr Aciclovir aus den Manteltabletten freigesetzt als bei der Simulation moderater Drücke. Nach 24 h wurden unter den „low stress“-Bedingungen nur $70,4 \pm 8,6$ % des in den Manteltabletten enthaltenen Aciclovirs freigesetzt, unter den „high stress“-Bedingungen waren es hingegen $81,2 \pm 11,5$ %.

3.2.3 Quellungsverhalten von Manteltabletten mit Kern

Das Prinzip zur Erzielung der Gastroretention sollte bei den im Projekt „Gastromax“ entwickelten Manteltabletten auf deren Expansion bis zu einer Größe jenseits des Pylorusdurchmessers beruhen (vergleiche Kapitel 1.2). Essentiell für die Beurteilung der gastroretentiven Eigenschaften ist daher das Quellungsprofil, das wesentlich durch die Wasseraufnahme und die Erosion der Manteltabletten bestimmt wird. Um das Wasseraufnahmevermögen in verschiedenen einfachen und komplexen Freisetzungsmedien zu untersuchen und zu beurteilen, wurde der Quellungsindex herangezogen. Dieser wird als prozentuale Massenzunahme der Tabletten im Verhältnis zu deren Initialgewicht ausgedrückt (vergleiche Kapitel 2.2.4).

In Abbildung 39 wird das Quellvermögen der Manteltabletten-Formulierung mit Aciclovir-haltigem Kern in den drei standardmäßig verwendeten Freisetzungsmedien sowie in Milch und Ensure® Plus dargestellt. Die Quellung verlief in allen Medien innerhalb der ersten 8 h linear und erreichte in Milch mit einem Quellungsindex von etwa 370 % zu diesem Zeitpunkt das Maximum. In den vier anderen Medien wurde der maximale Quellungsindex frühestens nach 12 h beobachtet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und wegen fehlender Daten ist im Bereich zwischen 12 h und 24 h der Verlauf des Quellungsindex nur mit einer unterbrochenen Linie dargestellt, da für die einfachen Medien das Maximum der Kurve auch später als nach 12 h Stunden liegen könnte.

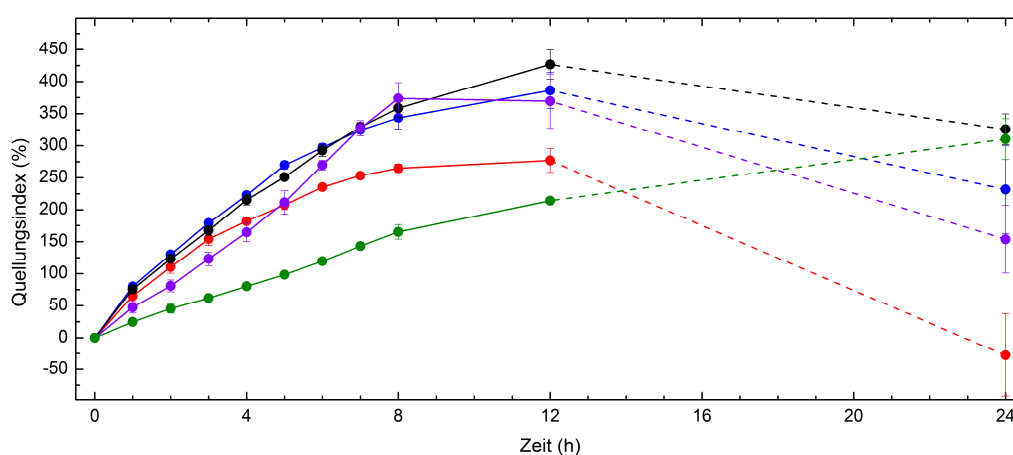


Abbildung 39. Quellungsindex der Manteltabletten mit Kerntabletten in der Blattrührerapparatur in 500 mL SGFsp pH 1,2 (●), Acetatpuffer pH 4,5 (●), Phosphatpuffer pH 6,8 (●), Milch mit einem Fettgehalt von 3,5 %, eingestellt auf pH 4,5 (●) und Ensure® Plus (●) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Das größte Wasseraufnahmevermögen der Manteltabletten konnte in Phosphatpuffer pH 6,8 und Acetatpuffer pH 4,5 mit Quellungsindizes von 425 % und 370 % nach 12 h beobachtet werden. Dabei quollen die Tabletten sowohl in die Breite als auch in die Höhe, was bei einem Durchmesser von bis zu 20 mm eine etwa doppelt so große Ausdehnung im Vergleich zum initialen Zustand bedeutete (Abbildung 40). Nach 12 h wiesen die Tabletten folglich eine komplett kugelige Form auf (Abbildung 41). In den Standardmedien sowie in Milch nahm zum Ende des Versuchs nach 24 h der Quellungsindex wieder ab, da schließlich die Erosion der Tabletten überwog.

Die Quellung der Tabletten in SGFsp pH 1,2 nimmt insofern innerhalb der standardmäßig verwendeten Freisetzungsmethoden eine Sonderstellung ein, als dass sich der Durchmesser der Tabletten bereits nach 8 h verringerte. Im weiteren Verlauf bis 24 h nahm der Durchmesser weiter drastisch ab und der Quellungsindex sank von 275 % im Maximum nach 12 h auf etwa 0 % im Mittel nach 24 h ab, was bedeutet, dass die Tabletten ihr Initialgewicht erreichten.

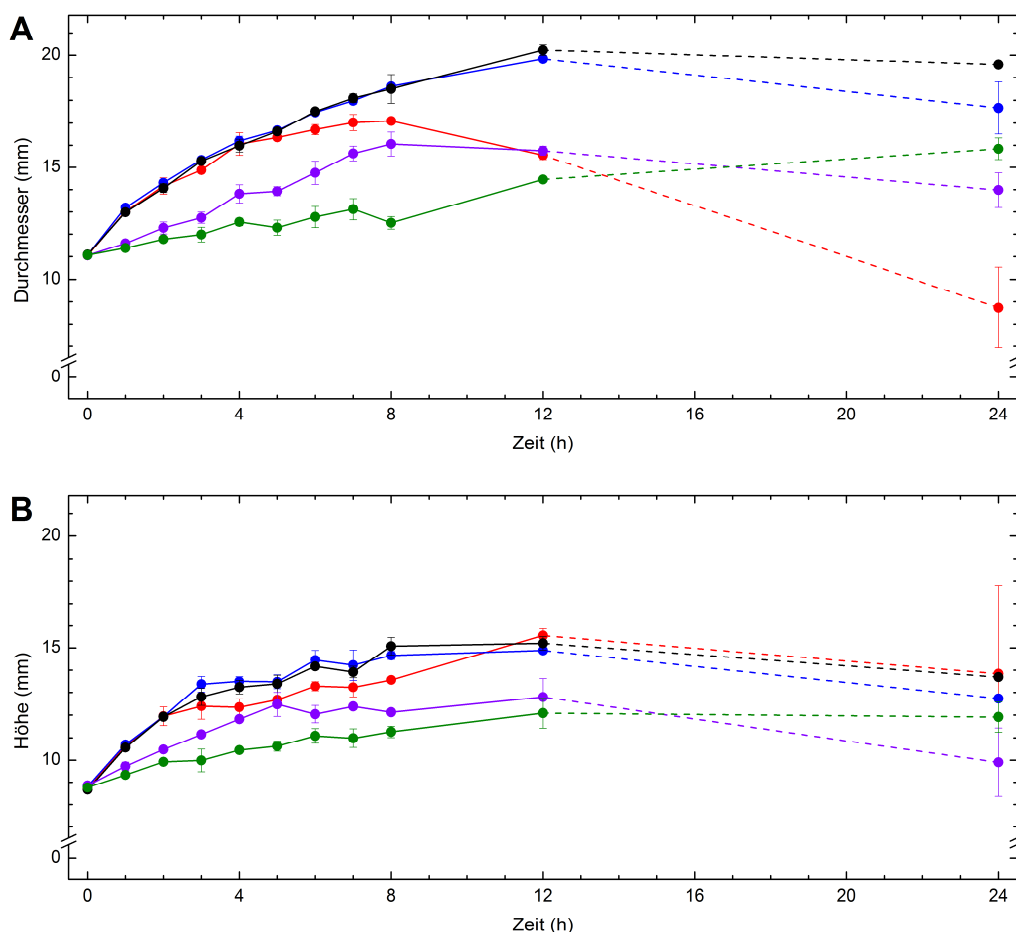


Abbildung 40. Durchmesser (A) und Höhe (B) der Manteltabletten mit Kerntabletten im Quellungsversuch in der Blattührerapparatur in 500 mL SGFsp pH 1,2 (●), Acetatpuffer pH 4,5 (●), Phosphatpuffer pH 6,8 (●), Milch mit einem Fettgehalt von 3,5 %, eingestellt auf pH 4,5 (●) und Ensure® Plus (●) bei einer Temperatur von $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Die in Milch mit einem pH-Wert von 4,5 getesteten Tabletten zeigten einen ähnlichen Verlauf des Quellungsindex wie die Tabletten im Acetatpuffer pH 4,5. Lediglich innerhalb der ersten 6 h quollen die Manteltabletten in der Milch verzögert, was sich in einem um 50 % verringerten Quellungsindex im Vergleich zum Acetatpuffer äußerte (Abbildung 39). Auffällig war, dass die Veränderungen des Tablettendurchmessers und der Höhe deutlich kleiner als beim Acetatpuffer waren (Abbildung 40).

In Ensure® Plus verlief die Quellung im Vergleich zu den einfachen Medien deutlich verzögert. 12 h nach Versuchsbeginn wurde lediglich ein Quellungsindex von etwa 215 % ermittelt (Abbildung 39). Die maximale Wasseraufnahme wurde für die in Ensure® Plus getesteten Tabletten erst nach 24 h beobachtet, wobei die Tabletten über die gesamte Zeit nur eine vergleichsweise geringe Ausdehnung in die Breite und Höhe erfuhren (Abbildung 40).

Die Fotos in Abbildung 41 geben einen Überblick über das Aussehen der gequollenen Manteltabletten in den fünf getesteten Medien nach 1, 4, 8, 12 und 24 h. Deutlich zu erkennen ist die Größenzunahme und Ausdehnung der Tabletten bis zum Zeitpunkt von 12 h. Nur die in Phosphatpuffer pH 6,8 und Ensure® Plus gequollenen Tabletten wiesen auch nach 24 h eine deutliche Volumenausdehnung auf, während in den anderen Medien eine Größenabnahme zu beobachten war. Bemerkenswert war, dass in allen Medien außer in SGFsp pH 1,2 die Kerne auch nach 24 h noch mit dem gequollenen Mantel verbunden waren. Nur im stark Sauren war infolge der erheblichen Erosion der Manteltablette eine Trennung der Kernhülle vom Mantel zu beobachten.

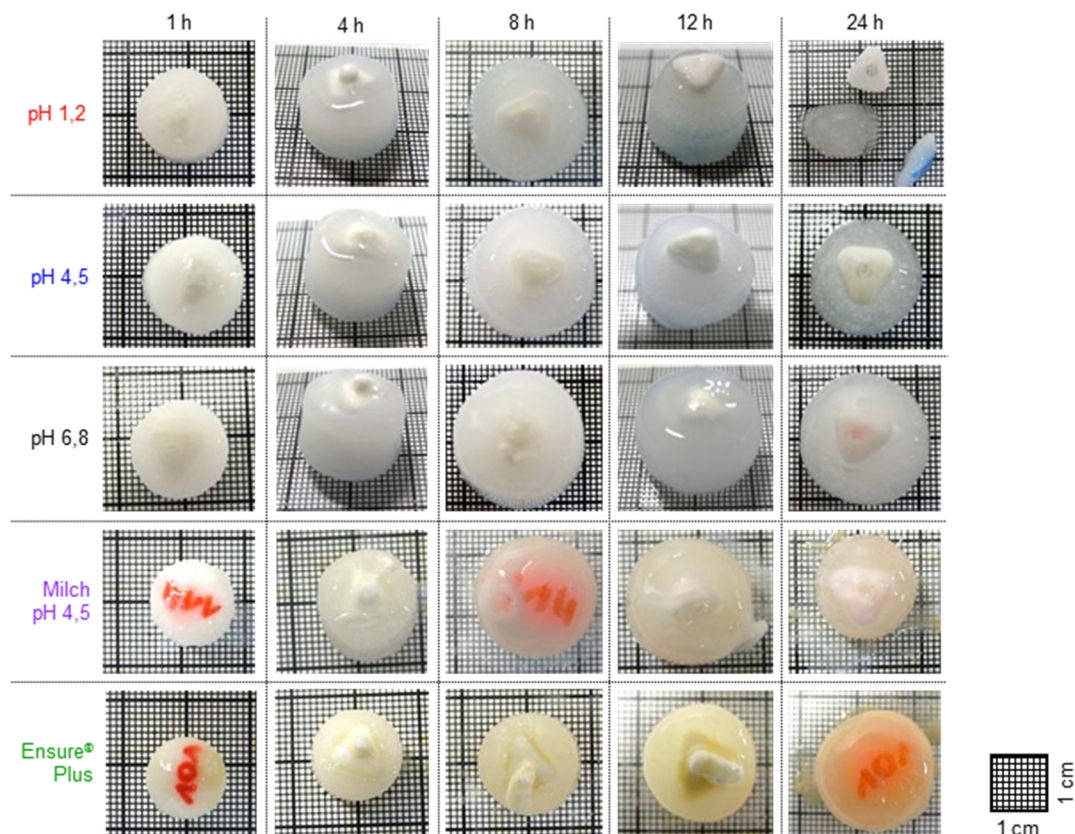


Abbildung 41. Fotos von je einer im Quellungsversuch untersuchten Manteltablette mit Kerntablette in 500 mL SGFsp pH 1,2, Acetatpuffer pH 4,5, Phosphatpuffer pH 6,8, Milch mit einem Fettgehalt von 3,5 %, eingestellt auf pH 4,5 und Ensure® Plus, jeweils zu den Zeitpunkten nach 1, 4, 8, 12 und 24 h. Die teilweise auf den Manteltabletten verzeichneten Zahlen dienen der internen Identifikation.

3.2.4 Verhalten von Manteltabletten im Antrummodell

Neben den in Kapitel 3.1 beschriebenen Objekten aus verschiedenen Materialien, Formen und Größen wurden zudem die potentiell gastroretentiven Manteltabletten im neu entwickelten Antrummodell untersucht. Nach vierstündiger Vorquellung wurden die Manteltabletten mit überzogenen Aciclovir-haltigen Kerntabletten über den Probeneinlass ins Modell verbracht und ihre Entleerungstendenz unter den variablen Bedingungen hinsichtlich des Medienvolumens, des Winkels der Bodenplatte und des angelegten Drucks an der antralen Wellensimulation bestimmt. In Abbildung 42 sind die erzielten Ergebnisse dargestellt.

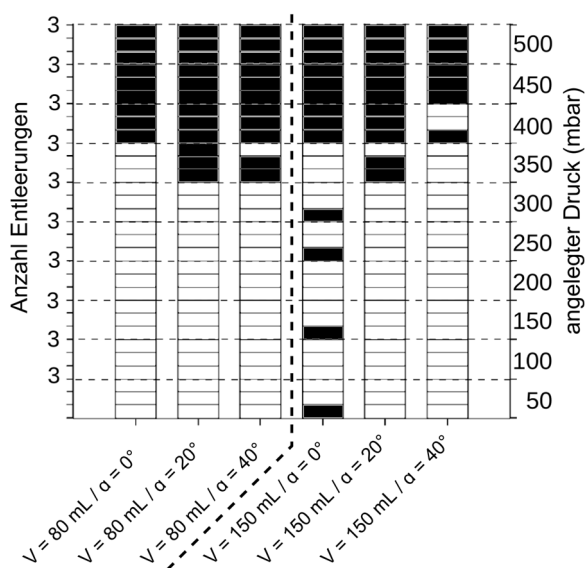


Abbildung 42. Entleerungstendenz (schwarze Flächen) durch das Antrummodell für Manteltabletten mit überzogenen Aciclovir-haltigen Kerntabletten. Die Daten wurden für jeweils drei Testläufe bei zwei Medienvolumina (80 mL und 150 mL) und drei verschiedenen Winkelausrichtungen der Bodenplatte ($\alpha = 0^\circ$, 20° und 40°) bei ansteigenden Drücken von 50 - 500 mbar erhoben.

Die nach 4 h moderat gequollenen Manteltabletten besaßen einen intakten Kollicoat® SR 30 D-Überzug und wiesen daher eine vergleichsweise raue, weniger glatte und reibungsverminderte Oberfläche auf. Mit Ausnahme des Füllungsvolumens von 150 mL und eines Winkels von 0° wurde für beide Volumina und alle Winkel bis zu einem angelegten Druck von 300 mbar keine Entleerung der Tabletten beobachtet. Diese wurden in den Schlauchfalten festgehalten und durch die Welle hindurchgezogen. Bei einem Volumen von 150 mL Testmedium und einem Winkel der Bodenplatte von 0° wurde hingegen bei Drücken von 50, 150, 250 und 300 mbar jeweils eine Tablettenentleerung aus dem Antrummodell detektiert. Der für eine Retention oder Entleerung der Manteltabletten kritische Druck lag generell bei 350 - 400 mbar. Unter diesen Versuchsbedingungen war die durch Expansion des torusförmigen Ballons erzielte prozentuale Okklusion der Welle so groß, dass die Tabletten nicht mehr hindurchgezogen werden konnten, sondern vor der Welle hergeschoben und entleert wurden. Bei einem Füllungsvolumen von 150 mL im Antrummodell war zudem eine leichte Winkelabhängigkeit der Entleerungstendenz zu beobachten. Mit zunehmendem Winkel des Modells wurden die Tabletten gegen die migrierende Wellenokklusion gedrückt. Folglich war die Tendenz zur Retention größer und eine Entleerung der Manteltablette in allen drei Testläufen erfolgte so bei dem höchsten eingestellten Winkel von 40° erst ab einem angelegten Druck von 450 mbar.

3.2.5 Magnetische In vitro-Untersuchungen

In Vorbereitung auf die klinische MMM-Studie mit Furosemid-haltigen Manteltabletten wurden ausgewählte, vom Projektpartner LTS Lohmann Therapie-Systeme AG entwickelte und magnetisch markierte Tabletten im magnetischen Dissolutionstester in vitro untersucht. Die magnetische Markierung war die Grundvoraussetzung, um die Lokalisation der gastroretentiven Tabletten im GI-Trakt verfolgen zu können. Dazu sollten zunächst einerseits der Abfall des magnetischen Moments der jeweils getesteten Kern- oder Manteltabletten und andererseits dessen mögliche Korrelation mit der Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten betrachtet werden.

Anfänglich wurden Furosemid-haltige Kerntabletten mit 5 mg Eisenoxid (Fe_3O_4) ohne Integration in eine Manteltablette markiert. Die In vitro-Untersuchung dieser Kerntabletten in Acetatpuffer pH 4,5 offenbarte einen schnellen Abfall des magnetischen Moments auf den Ausgangswert innerhalb von nur 4 h nach Versuchsbeginn. Die Wirkstofffreisetzung war dagegen vergleichbar mit der im Standard-Freisetzungsversuch, eine Korrelation zwischen Abfall des magnetischen Moments und der Furosemid-Freigabe lag dementsprechend nicht vor (Abbildung 43).

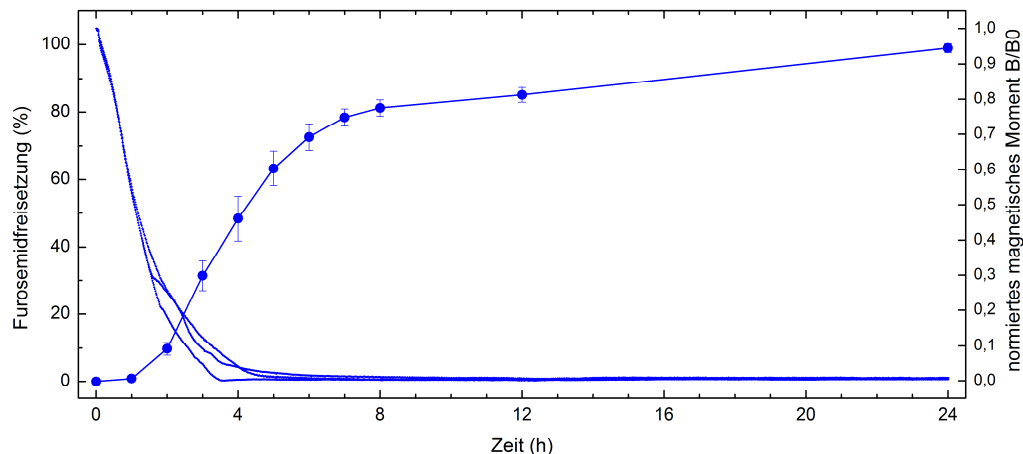


Abbildung 43. Freisetzungsprofil (●) und Abfall des normierten magnetischen Moments (—) von markierten Kerntabletten (5 mg Eisenoxid Fe_3O_4) der Formulierung FUR01 im magnetischen Dissolutionstester in 900 mL Acetatpuffer pH 4,5 bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$) bzw. Einzelwerte ($n = 3$).

Da die magnetische Markierung der Kerntablette für die Lokalisation der Arzneiform in der MMM-Studie nicht ausreichen würde, wurde alternativ dazu eine magnetische Markierung des quellfähigen Mantels untersucht. Das verwendete Eisenoxid wurde dazu direkt im Granulierprozess unter die Rezepturbestandteile des Mantels gemischt. Der Abfall des

magnetischen Moments erfolgte bei einer Markierung mit 5 mg Eisenoxid infolge der Quellung und Erosion des Mantels deutlich langsamer als bei der Markierung der Kerntabletten. Auch nach mehr als 12 h war noch ein magnetisches Restmoment der Tabletten zu messen (Abbildung 44).

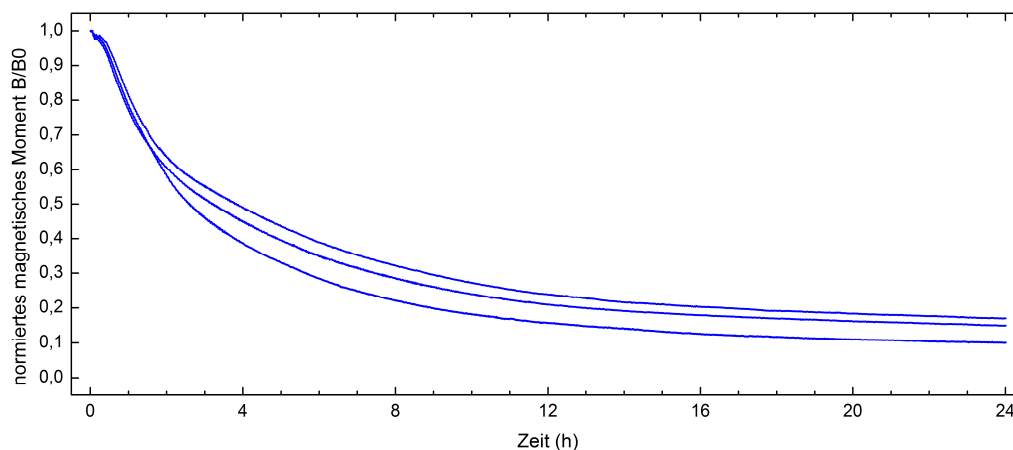


Abbildung 44. Abfall des normierten magnetischen Moments von markierten Manteltabletten (5 mg Eisenoxid Fe_3O_4) der Formulierung Mantel01 (ohne Kerntabletten) im magnetischen Dissolutionstester in 900 mL Acetatpuffer pH 4,5 bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Einzelwerte ($n = 3$).

Im Hinblick auf die Eignung für den Einsatz in der MMM-Studie war jedoch ein größeres Restmoment wünschenswert, um die Lokalisation *in vivo* auch zuverlässig im Falle einer Gastretention von mehr als 12 h zu ermöglichen. Dieser Forderung entsprechend wurden in den folgenden Untersuchungen 10 mg Eisenoxid in die Manteltabletten integriert.

Die *In vitro*-Prüfung der mit 10 mg Eisenoxid markierten Master Batch Record (MBR)-Charge 10-09-12 des Furosemid-Prototyps zeigte einen weitgehend pH-unabhängigen Abfall des magnetischen Moments. Trotz der erhöhten Eisenoxid-Menge war jedoch ebenso wie bei der zuvor untersuchten Manteltablettencharge mit 5 mg Eisenoxid nach 12 h nur noch ein Restmoment von rund 20 % des Ausgangswerts vorhanden (Abbildung 45). Die parallel durchgeführte Prüfung auf Wirkstofffreisetzung im magnetischen Dissolutionstester wies kaum Unterschiede zum Freisetzungsprofil im Standard-Freisetzungstest auf. Nach einer Lag-Zeit von etwa 2 h erfolgte die Furosemid-Freisetzung kontinuierlich bis 8 h nach Versuchsbeginn. In der Folge verlangsamte sich die Freisetzung und näherte sich dem beobachteten Maximum nach 24 h. Eine Korrelation zwischen der Wirkstofffreisetzung aus der Kerntablette und dem Abfall des magnetischen Moments für die markierte Manteltablette konnte wiederum nicht beobachtet werden.

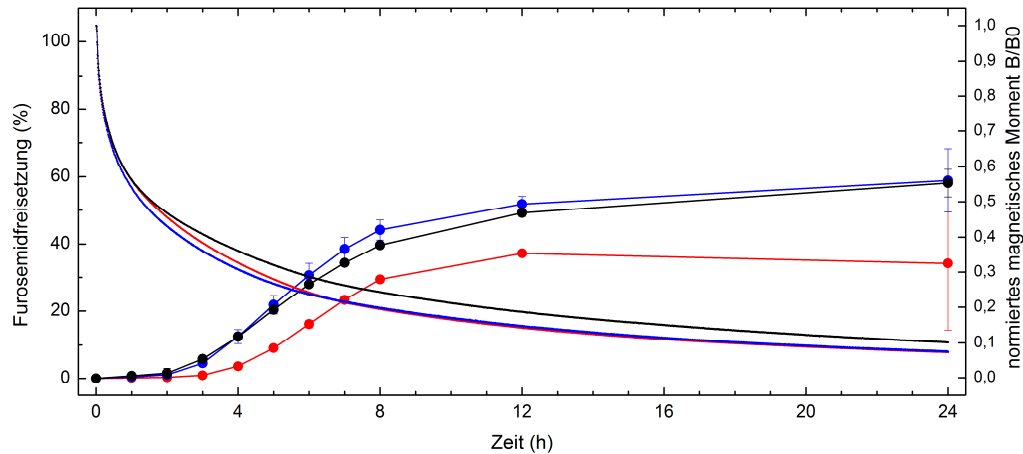


Abbildung 45. Freisetzungprofil (●/●/●) und Abfall des normierten magnetischen Moments (—/—/—) von markierten Manteltabletten (10 mg Eisenoxid Fe_3O_4) mit nichtmarkierten Kerntabletten der MBR-Charge 10-09-12 im magnetischen Dissolutionstester in 900 mL SGFsp pH 1,2 (rot), Acetatpuffer pH 4,5 (blau) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$) bzw. Mittelwerte ($n = 3$).

Auf Basis dieser Daten wurden für die magnetische Markierung der Klinikmustercharge 10 mg Eisenoxid verwendet. Die Wirkstofffreisetzung wurde exemplarisch nur in Acetatpuffer pH 4,5 bestimmt und wies erneut nur minimale Abweichungen zum Freisetzungprofil im Standard-Dissolutionstester auf. Aus Abbildung 46 wird jedoch ersichtlich, dass der Abfall des magnetischen Moments hier initial in allen drei getesteten pH-Werten schneller erfolgte als bei der MBR-Charge. So war 4 h nach Versuchsbeginn nur noch ein magnetisches Restmoment von etwa 30 % messbar. In der Folge wich insbesondere die Entwicklung des Moments in SGFsp pH 1,2 von den beiden anderen pH-Werten ab. Nach gut 16 h war das Ausgangsmoment erreicht und ein Restmoment nach Normierung nicht mehr zu ermitteln. Auch für in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 getestete Manteltabletten lag das Restmoment mit 10 % des Ausgangswerts im kritischen Bereich für eine sichere Lokalisation der Klinikmuster in der MMM-Studie.

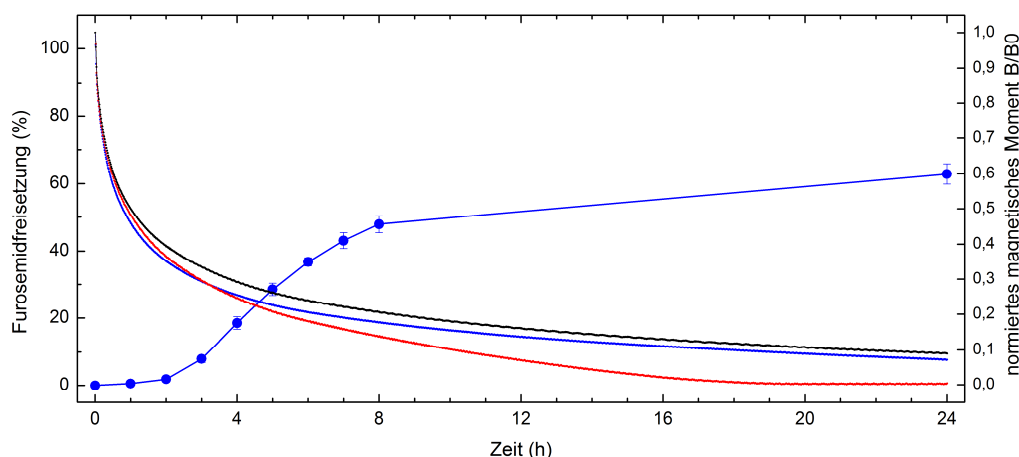


Abbildung 46. Freisetzungprofil (●) und Abfall des normierten magnetischen Moments (—/—/—) von markierten Manteltabletten (10 mg Eisenoxid Fe_3O_4) mit nichtmarkierten Kerntabletten der Klinikmustercharge im magnetischen Dissolutionstester in 900 mL SGFsp pH 1,2 (rot, nur magnetisches Moment), Acetatpuffer pH 4,5 (blau) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz, nur magnetisches Moment) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$) bzw. Mittelwerte ($n = 3$).

3.2.6 Magnetic Marker Monitoring-Studie

Um die Funktionalität der im Rahmen des Projekts „Gastromax“ entwickelten Manteltabletten mit Furosemid-haltigem Kern hinsichtlich einer zuverlässigen Gastroretention unter den hochvariablen Bedingungen des Magens zu prüfen, wurde eine MMM-Studie geplant. Die klinische Studie wurde zweiarstig mit einem „fasted“-Studienarm (Nüchternapplikation) und einem „fed“-Studienarm (Applikation nach Aufnahme eines Standardfrühstücks mit 960 kcal und hohem Fettgehalt) an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt in Berlin durchgeführt (vergleiche Kapitel 2.2.7.2). Als wichtigste Parameter zur Bewertung des gastroretentiven Potentials der Arzneiformen sollten vor allem die Verfolgung der markierten Tabletten im GI-Trakt, die Zeitpunkte der Magenentleerung und die Pharmakokinetik der Furosemid-Anflutung im Blutplasma herangezogen werden.

Tablettenlokalisationen und Magenentleerungszeiten

In Tabelle 12 sind die aus den MMM-Daten ermittelten individuellen Zeitpunkte der Magenentleerung für alle Probanden in beiden Studienarmen dargestellt. Im Mittel wurden die Furosemid-Manteltabletten nach Nüchternapplikation nach 38 ± 12 min aus dem Magen entleert. Bei sechs der zehn Probanden im „fasted“-Studienarm wurden die Magenentleerung und die sich anschließende charakteristische Duodenalpassage direkt innerhalb einer Messperiode beobachtet. Die Transitzeiten durch das Duodenum wurden hier mit 1,5 - 3,7 min ermittelt. Für einige Probanden wurde zudem eine Ankunft der Manteltabletten

im Colon beobachtet, die Eintrittszeiten betragen $3,5 \pm 1,1$ h ($n = 4$). Zu beachten ist, dass die MMM-Messungen bei einigen Probanden nach der beobachteten Magenentleerung nicht fortgesetzt wurden, da das Studienprotokoll dies nicht vorsah. Folglich konnte nicht bei allen Probanden der Coloneintritt ermittelt werden. Nach Auswertung der vorhandenen Daten kann davon ausgegangen werden, dass nach Nüchternapplikation keine Kumulation der Tabletten im Gastrointestinaltrakt auftrat.

Tabelle 12. Zeitpunkte der Magenentleerung (ME) in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt).

Proband	ME „fasted“ (min)	ME „fed“ (min)
1	37	> 748 ⁺
2	55	279
3	47	533
4	37	> 720 [#]
5	48	277
6	37	383
7	18	624
8	26	348
9	49	> 569 [#]
10	23	> 330 [#]
MW	38	481
SD	12	180
Median	37	458

+ Letzter Messzeitpunkt 748 min nach Tablettenapplikation. # Magnetisches Restmoment zu gering, um bei Messung in nächster Periode genaue Lokalisation im Magen oder Dünndarm vorzunehmen.

Im „fed“-Studienarm wurde eine deutlich verlängerte Magenverweilzeit beobachtet. So dauerte es durchschnittlich 481 ± 180 min (etwa 8 ± 3 h) bis zur Magenentleerung bei Applikation nach Einnahme des hochkalorischen Standardfrühstücks (Tabelle 12). Der angegebene Mittelwert und der Median wurden dabei unter Verwendung der jeweils letzten Messzeitpunkte im Magen für die Probanden 1, 4, 9 und 10 vorgenommen. Bei diesen Probanden war eine Lokalisation im Dünndarm nicht möglich, da entweder die maximal vorgesehene Anzahl an Messsequenzen erreicht war (Proband 1) oder das magnetische Restmoment zu gering war, um eine genaue Lokalisation im Magen oder Dünndarm vornehmen zu können (Probanden 4, 9 und 10).

Zudem wurde im „fed“-Studienarm für jeden Probanden die Lokalisation der Manteltablette während der Messperioden ermittelt. Teilweise erfolgten schnelle Bewegungen der Tabletten während einer Messsequenz, vereinzelt auch zwischen proximalen und distalen Bereichen des Magens. In Tabelle 13 sind daher die überwiegenden Lokalisationen der Tabletten im Fundus,

im Antrum oder im Dünndarm in den jeweils etwa 10 - 14 min dauernden Messperioden verzeichnet. In einigen Fällen traten aufgrund von technischen Problemen bei den empfindlichen MMM-Messungen fehlerhafte Lokalisationen oder unrealistische Werte des magnetischen Moments auf. Die betroffenen Messperioden wurden gelöscht und in der Tabelle entsprechend gekennzeichnet.

Tabelle 13. Übersicht der Tablettenlokalisationen im „fed“-Studienarm.

Mess- periode	Proband									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
2	F	F	F	A	F	F	F	A	A	A
3	F	F	F	F	F	A	F	A	A	A
4	F	F	F	F	F	A	A	A	A	A
5	F	F	F	F	A	A	A	A	F	A
6	F	F	F	F	F	A	A	A	F	F
7	F	F	F	F	F	A		A	F	A
8	F	A	F	F	F	A	A	A	F	F
9	A		F			A		A	F	A
10	A	DD	A	A	DD	A	A	A	A	A
11	A	DD	F	A	DD	A	A	ME	A	
12	A		F			DD	A		F	
13	F		F	F			F		F	
14	F		F	F			F		A	
15	F		A				F			
16	F			F			F		F	
17	F		DD						F	
18	F			F			F			
19	A			A			DD			
20	A			M			DD			
21	A			M						
21	A									

F - Fundus, A - Antrum, ME - Magenentleerung, DD - Dünndarm, M - Magen ohne genaue Lokalisation.
 ■ Messperiode fehlerhaft und gelöscht. ---- Einnahme einer standardisierten Mahlzeit nach Studienprotokoll.

In der ersten Messperiode befanden sich bei allen Probanden die nach dem Frühstück applizierten Manteltabletten ausnahmslos im Fundus. Im Anschluss bis zur Einnahme des Mittagessens (zwischen Messperiode 8 und 9) gab es ein differenziertes Lokalisationsmuster: (i) Die Manteltabletten waren für eine längere Zeit, meist etwa 4 - 5 h im Fundus lokalisiert (Probanden 1, 2, 3, 4 und 5). (ii) Nach dem ersten, kurzen Aufenthalt im Fundus wurde die Lage der Tabletten für mehrere Stunden im Antrum bestimmt (Probanden 6, 7 und 8). (iii) Über den gesamten Versuchszeitraum befanden sich die Tabletten abwechselnd im Fundus

oder im Antrum (Probanden 9 und 10). Vor allem im Bereich der 8. und 9. Messperiode (etwa 4 - 5 h nach Einnahme der Tabletten sowie vor und nach Einnahme des Mittagessens) waren die Tabletten überwiegend im Antrum lokalisiert. Gleichzeitig traten hier auch die größten Messschwierigkeiten auf, was zu fehlerhaften bzw. gelöschten Sequenzen führte. Nach der nächsten Nahrungsaufnahme (Snack, 6 h nach Tablettenapplikation) kam es in Messperiode 12 wiederum zu Problemen bei der Erfassung des magnetischen Moments der Tabletten. Wurden die Tabletten vor der Nahrungsaufnahme noch im Antrum beobachtet, so befanden sie sich anschließend meist wieder im Fundus (Probanden 1, 3, 4, 7 und 9). In Bezug auf die Magenentleerung konnte nicht bei allen Probanden vor der Messung im Dünndarm zuvor auch eine Lokalisation im Antrum beobachtet werden. Lediglich bei einem Probanden war die Magenentleerung direkt innerhalb einer Messperiode zu erkennen (Proband 8). Die Nahrungsaufnahmen laut Studienprotokoll 4 h, 6 h und 10 h nach Einnahme der Tabletten erzeugten eine Pause in der Abfolge der Messperioden (zwischen Messperiode 8 und 9, 11 und 12 sowie 18 und 19, gestrichelte Linie in Tabelle 13). Ein Zusammenhang zwischen der Nahrungszufuhr und der Lokalisation der Tabletten oder deren Magenentleerung lässt sich daher nur schwer beurteilen.

Abbildung 47 zeigt exemplarisch für einen Probanden im „fed“-Studienarm die aus den Daten berechneten Diagramme zur Lokalisation der Tablette in Magen und Dünndarm. Dargestellt sind einerseits die Frontalansicht des Körpers in der xy-Ebene und andererseits die Sagittal- (Seiten)ansicht in der zy-Ebene vom Rücken zum Bauch des Probanden. Jeder Kreis symbolisiert dabei die Position der Tablette in Abständen von 40 ms während der Messperioden mit den angegebenen Zeitintervallen.

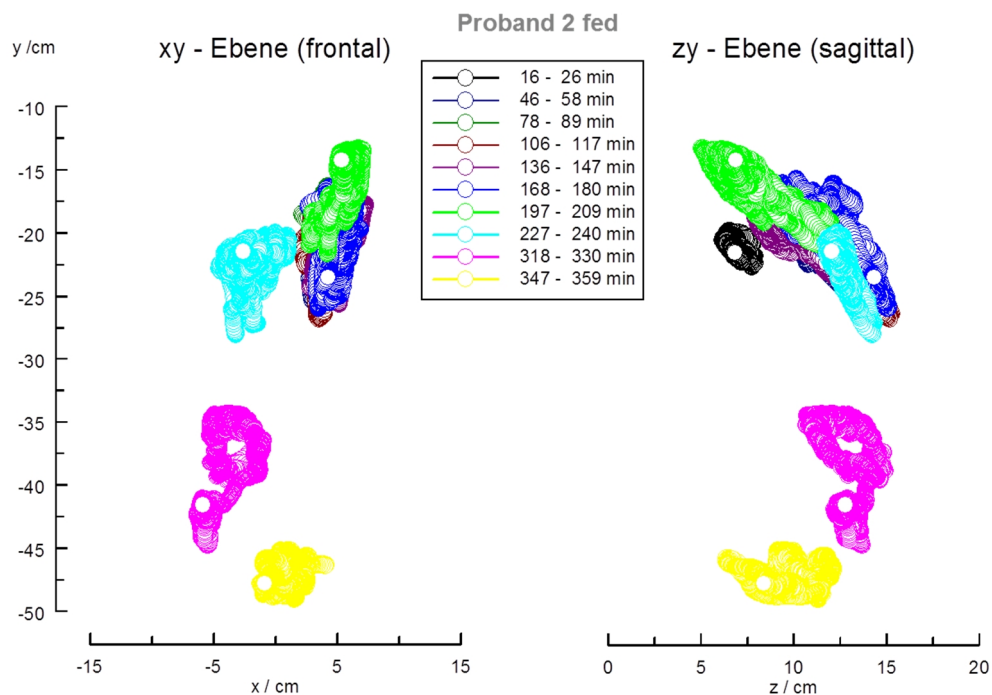


Abbildung 47. Lokalisation einer Furosemid-Manteltablette am Beispiel von Proband 2 im „fed“-Studienarm in der Frontalansicht (xy-Ebene) und in der Sagittal-(Seiten)ansicht (zy-Ebene), detektiert mittels MMM. Jeder Kreis repräsentiert dabei die Lokalisation der Tablette in Abständen von 40 ms während der zehn aufgenommenen Messsequenzen.

Bis zum Messzeitpunkt 209 min war die Tablette überwiegend im Fundus lokalisiert. In der folgenden Messperiode (227 - 240 min, hellblau) befand sich die Tablette dagegen im Antrum, was insbesondere aus der nach links verschobenen Position in der Frontalansicht erkennbar wird. Die 9. Messperiode war leider fehlerhaft und wurde gelöscht. Ab dem Zeitpunkt der nächsten MMM-Messung (318 - 330 min, pink) befand sich die Tablette dann im Dünndarm, da in y-Richtung eine deutliche Verschiebung nach kaudal beobachtet wurde.

Entwicklung des magnetischen Moments der Tabletten

Insbesondere mit voranschreitender Versuchsdauer und aufgrund der Abnahme des magnetischen Moments der markierten Tabletten infolge der Quellung und Erosion im Magen sank das Restmoment in den Bereich der Bestimmungsgrenze für eine sichere Lokalisation. So konnte für die Probanden 1, 4, 9 und 10 im „fed“-Studienarm aufgrund des zu geringen magnetischen Restmoments in späteren Messperioden keine genaue Lokalisation im Magen und ebenso nicht im Dünndarm vorgenommen werden. Aus diesem Grund wurde keine Magenentleerung beobachtet, obwohl laut Studienprotokoll noch weitere MMM-Messungen bis zur Entleerung der Manteltabletten durchgeführt werden sollten.

In Abbildung 48 ist der Abfall des magnetischen Moments der Manteltabletten für alle zehn Probanden des „fed“-Studienarms in Prozent bezogen auf das Ausgangsmoment gezeigt.

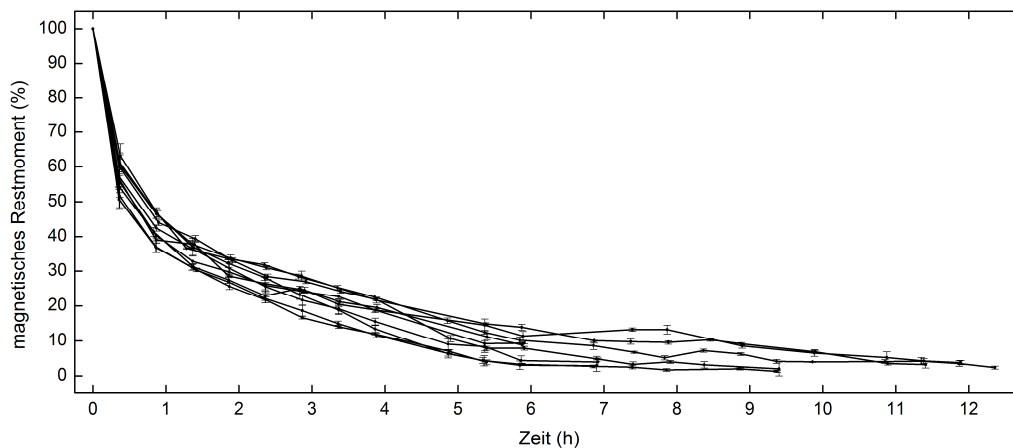


Abbildung 48. Individueller prozentualer Abfall des magnetischen Moments der markierten Manteltabletten (10 mg Eisenoxid Fe_3O_4) mit nichtmarkierten Kerntabletten im „fed“-Studienarm ($n = 10$). Für jede Messperiode ist ein Mittelwert \pm Standardabweichung aus allen magnetischen Momenten über das jeweilige Zeitintervall dargestellt.

Insbesondere initial fiel das magnetische Moment der Manteltabletten rapide ab. Innerhalb von 1 h war höchstens noch ein Restmoment von 50 % zu messen. 4 h nach Versuchsbeginn war im Mittel nur noch ein magnetisches Restmoment von $17,6 \pm 4,2\%$ vorhanden und bereits nach $5,4 \pm 1,3$ h fiel das Moment unter 10 % des Ausgangswerts.

Pharmakokinetische Parameter

Die Plasmaspiegel der Probanden im Nüchternarm der MMM-Studie sind in Abbildung 49 dargestellt. Es wird deutlich, dass bei Nüchternapplikation der Manteltabletten mit 30 mg Furosemid im Kern nur geringe Mengen Wirkstoff im Blutplasma auftraten. Nach einer mehr oder weniger kurzen Lag-Zeit wurde ein Anfluten des Wirkstoffs beobachtet. Für die meisten Probanden lag diese Lag-Zeit im Bereich von 0,5 - 2 h, bei Proband 7 konnte jedoch überhaupt nur ein Messwert oberhalb der Quantifizierungsgrenze 8 h nach Tablettenapplikation ermittelt werden. Nach Durchschreiten des Maximums im Median nach 2 h sank der Furosemid-Plasmaspiegel wieder ab, um zwischen 3 h (Proband 3) und 10 h (Proband 1) wieder unter die Quantifizierungsgrenze zu fallen. Angesichts der frühen Magenentleerungszeiten der Tabletten von 38 ± 12 min im „fasted“-Studienarm traten diese niedrigen Plasmaspiegel erwartungsgemäß auf.

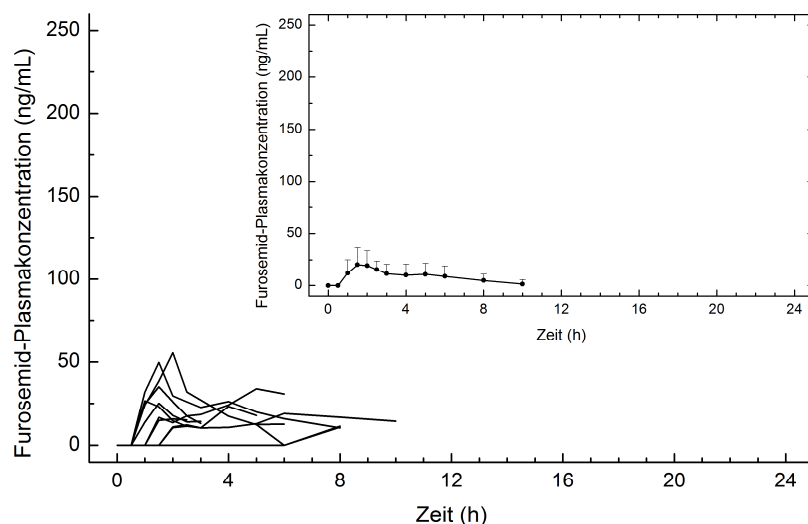


Abbildung 49. Individuelle Furosemid-Plasmaspiegel im „fasted“-Studienarm nach Nüchternapplikation der Manteltabletten mit 30 mg Furosemid im Kern (n = 10). Im eingefügten Diagramm ist der Mittelwert + Standardabweichung dargestellt. Messwerte nach Abbruch der Profile befanden sich unterhalb der Quantifizierungsgrenze von 10 ng/mL Furosemid.

Ein differenziertes Bild zeigte sich im „fed“-Studienarm. In Abbildung 50 wird die Entwicklung der Plasmaspiegel für die Probanden 1 - 8 und in Abbildung 51 für die Probanden 9 und 10 dargestellt. Zusätzlich zu den individualisierten Kurven sind die abgeschätzten Lokalisationen der markierten Manteltabletten verzeichnet. Maßgeblich dafür war wie schon in Tabelle 13 der überwiegende Aufenthaltsort einer Tablette in den jeweils etwa 10 - 14 min dauernden Messperioden. Um die Übersichtlichkeit der Diagramme zu wahren, wurden hier die fehlerhaften und gelöschten Sequenzen jedoch nicht gekennzeichnet. Die Markierung des Bereichs einer Lokalisation im Fundus oder im Antrum wurde so gemittelt, dass auch bei einer Messpause und während einer gelöschten Periode die Lokalisation je zur Hälfte in der vorherigen und der nachfolgenden Periode angenommen wurde. Soweit sie bestimmt wurden, sind auch die Zeitpunkte der Magenentleerung (ME) oder das Messende verzeichnet.

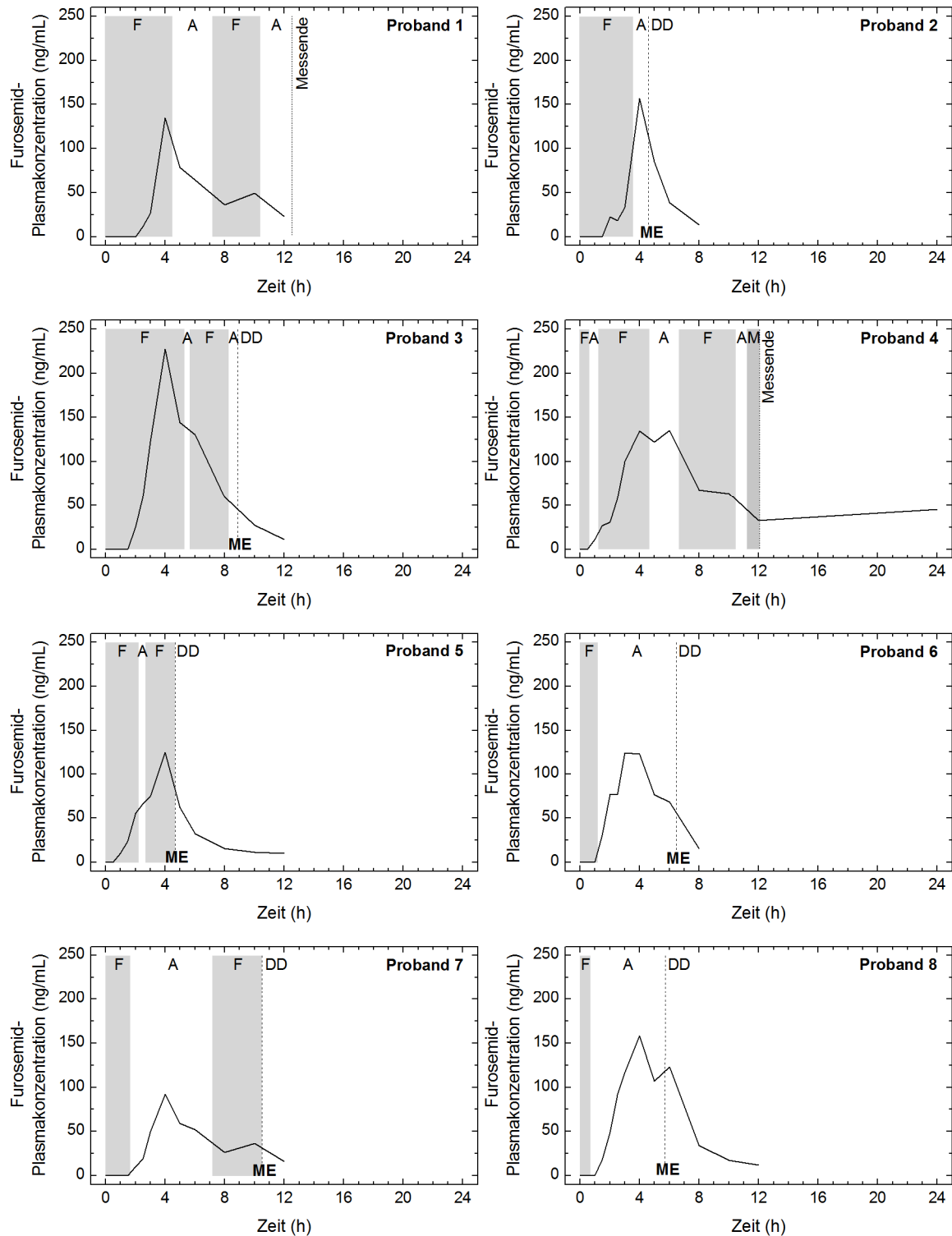


Abbildung 50. Individuelle Furosemid-Plasmaspiegel der Probanden 1 - 8 im „fed“-Studienarm nach Applikation der Manteltabletten mit 30 mg Furosemid im Kern nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt. Messwerte nach Abbruch der Profile befanden sich unterhalb der Quantifizierungsgrenze von 10 ng/mL Furosemid. Zusätzlich ist die abgeschätzte, überwiegende Lokalisation der Tabletten während der MMM-Messperioden gekennzeichnet. F - Fundus, A - Antrum, ME - Magenentleerung, DD - Dünndarm, M - Magen ohne genaue Lokalisation.

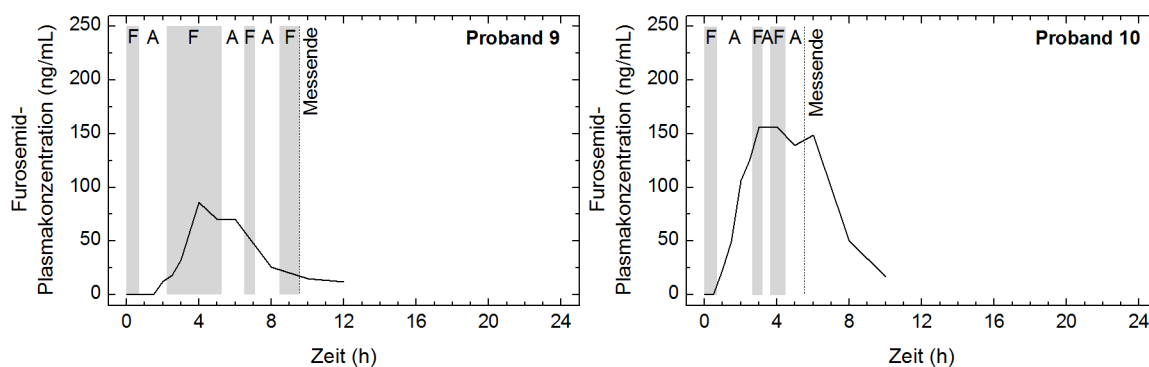


Abbildung 51. Individuelle Furosemid-Plasmaspiegel der Probanden 9 und 10 im „fed“-Studienarm nach Applikation der Manteltabletten mit 30 mg Furosemid im Kern nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt. Messwerte nach Abbruch der Profile befanden sich unterhalb der Quantifizierungsgrenze von 10 ng/mL Furosemid. Zusätzlich ist die abgeschätzte, überwiegende Lokalisation der Tabletten während der MMM-Messperioden gekennzeichnet. F - Fundus, A - Antrum.

Im „fed“-Studienarm kam es ebenfalls nach einer Lag-Zeit von 0,5 - 2 h zum Anstieg der Furosemid-Plasmaspiegel. Im Vergleich zum Nüchternarm war dieser Anstieg deutlicher ausgeprägt und erreichte das Maximum im Konzentrationsbereich zwischen minimal 86,3 ng/mL (Proband 9) und maximal 227,3 ng/mL (Proband 4). Je länger sich die Tabletten dabei initial überwiegend im Fundus befanden, desto später erfolgte die Wirkstoffanflutung im Blutplasma. In der Folge traten klar ausgeprägte Peaks bei $t_{\max} = 4$ h sowie teilweise auch Doppelpeaks nach 4 h und 6 h auf, die bei den Probanden 4, 8, 9 und 10 mit überwiegend später Magenentleerung besonders ausgeprägt waren. Bei den weiteren Probanden konnte ein klarer zweiter Peak nicht beobachtet werden. Allerdings kam es zu einer deutlichen Abschwächung des Abfalls in der Peakflanke (Probanden 3, 6 und 7).

Bei den Probanden 1, 4 und 7 wurde zudem ein weiterer kleiner Peak 10 h nach der Tablettenapplikation beobachtet, wobei zu diesem Zeitpunkt bei allen drei Probanden noch keine Magenentleerung der Tabletten aufgetreten war. Bei den Probanden mit einer vergleichsweise frühen Magenentleerung wurde dagegen nach Erreichen des c_{\max} nach 4 h ein kontinuierlicher Abfall des Plasmaprofils registriert (Probanden 2 und 5). Hinsichtlich der Lokalisation innerhalb des Magens konnte neben der beschriebenen, für die Wirkstoffanflutung offenbar entscheidenden initialen Verweildauer im Fundus kein weiterer Zusammenhang zwischen dem überwiegenden Aufenthaltsort der Tablette und den Plasmaspiegeln gefunden werden.

Insgesamt sind die Plasmaprofile als sehr inhomogen zu beurteilen. Trotz langer Magenverweildauer konnte außer bei Proband 10 keine Ausbildung eines Wirkstoffplateaus gezeigt werden und auch bei diesem gab es nur über 3 h relativ konstante Plasmaspiegel. Lediglich bei einem Probanden wurden auch in der 24 h-Blutprobe noch relevante

Wirkstoffmengen vermessen, bei allen anderen Probanden lag die Furosemidkonzentration bereits unterhalb der Quantifizierungsgrenze.

Tabelle 14 fasst die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter der Studie zusammen. Im Studienarm mit Nahrung betrug die $AUC_{0-24\text{ h}}$ $708,0 \pm 304$ ng/mL. Damit war sie etwa 8-fach höher als die $AUC_{0-24\text{ h}}$ im Nüchternarm ($89,2 \pm 55,8$ ng/mL). In beiden Studienarmen gab es starke interindividuelle Schwankungen hinsichtlich AUC und C_{max} , was an den großen Standardabweichungen deutlich wird. Im „fed“ Studienarm lag t_{max} sowohl im Mittelwert als auch im Median bei 4 h. Dagegen vermittelt der Mittelwert im „fasted“-Studienarm mit 3,3 h ein verzerrtes Bild durch Ausreißer bei Proband 1 (6 h) und Proband 7 (8 h). Zu beachten ist, dass für die beiden genannten Probanden nur sehr geringe Furosemid-Plasmaspiegel ermittelt wurden und sich eine Peakermittlung unter Festlegung von t_{max} und C_{max} als schwierig erwies. Hier ist der Median mit $t_{\text{max}} = 2$ h aussagekräftiger, was auch aus dem mittleren Plasmaspiegel in Abbildung 49 ersichtlich wird.

Tabelle 14. Pharmakokinetische Parameter in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt).

Proband	„fasted“			„fed“		
	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)
1	132,4	18,9	6	669,1	134,5	4
2	175,3	49,6	1,5	372,4	156,8	4
3	37,6	26,5	1	955,0	227,3	4
4	45,7	25,1	1,5	1361,7	135,3	6
5	92,3	35,1	1,5	494,7	124,5	4
6	141,6	33,9	5	517,0	123,7	3
7	21,4	10,7	8	519,3	91,8	4
8	38,6	15,6	2	801,8	158,3	4
9	147,2	55,5	2	468,1	86,3	4
10	55,5	23,1	4	921,1	156,7	4
MW	89,2	29,4	3,3	708,0	139,5	4,1
SD	55,8	14,4	2,4	304,0	39,8	0,7
Median	75,8	25,8	2	594,2	134,9	4

Im Rahmen der klinischen Studie wurden außerdem die Urinausscheidungen der Probanden in vier Intervallen gesammelt und die darin enthaltenen Mengen an Na^+ -Ionen ermittelt. Untersucht werden sollte damit, ob durch eine prolongierte Magenverweilzeit der Tabletten mit dem Diuretikum Furosemid eine gesteigerte Diurese und Na^+ -Ausscheidung belegt werden kann. Im Mittel wurde im „fed“-Studienarm über das gesamte Intervall von 0 - 12 h nur 5 % mehr Urin ausgeschieden als im „fasted“-Studienarm (Tabelle 15). Hierbei ist zu

berücksichtigen, dass kein Vergleich mit Placebo vorliegt, sondern ebenfalls Furosemid-haltige Tabletten lediglich in abweichendem Applikationsschema (nüchtern vs. mit Nahrung) verabreicht wurden. Eine Betrachtung der einzelnen Sammelintervalle ergab uneinheitliche Tendenzen. So wurden im Intervall von 0 - 2 h 40 % weniger, im Intervall von 2 - 4 h und 4 - 8 h 14 % bzw. 29 % mehr und im Intervall von 8 - 12 h wiederum 2 % weniger Urin im Vergleich „fed“ zu „fasted“ gesammelt (detaillierte Darstellung der Ergebnisse im Anhang, Tabelle A-10 und Tabelle A-11).

Tabelle 15. Urinvolumina und ausgeschiedene Na⁺-Mengen in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt). Kumuliert von 0 - 12 h (n = 10).

Proband	„fasted“		„fed“	
	Urinvolumen (mL)	Na ⁺ (mmol)	Urinvolumen (mL)	Na ⁺ (mmol)
1	3250	319,7	3050	272,2
2	2000	166,3	2700	263,6
3	2950	251,5	3250	293,3
4	2350	149,5	2020	213,7
5	2300	134,6	2350	160,6
6	3000	150,2	2740	248,3
7	1870	131,2	1400	194,1
8	2025	158,2	2300	187,2
9	2550	113,4	3010	262,0
10	2320	150,8	3000	287,0
MW	2462	172,5	2582	238,2
SD	468	63,5	568	46,0
Median	2335	150,5	2720	255,2

Im Hinblick auf die berechneten Na⁺-Mengen zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den Urinvolumina. Im Studienarm mit Nahrung wurden 38 % mehr Na⁺-Ionen im Vergleich zum Nüchternarm ermittelt (238,2 ± 46,0 mmol gegenüber 172,5 ± 63,5 mmol). Insbesondere aus dem Sammelurin in den Intervallen 2 - 4 h und 4 - 8 h wurden sogar jeweils über 75 % mehr Na⁺-Ionen im „fed“-Studienarm ausgeschieden als im „fasted“-Studienarm.

Insgesamt zeigten die Urinvolumina und Na⁺-Ausscheidungen jedoch trotz der deutlich variierenden Plasmaspiegel, der 8-fach höheren AUC und der erheblich verlängerten Magenverweilzeit im Studienarm mit Nahrung gegenüber der Nüchtereinnahme keine klaren Tendenzen hinsichtlich einer gesteigerten Diurese und einer vermehrten Na⁺-Ausscheidung.

4 Diskussion

4.1 Antrummodell

Die beabsichtigte Verlängerung der Verweilzeit eines Objekts im Magen ist an bestimmte Voraussetzungen geknüpft. Ein Körper, der zuverlässig im Magen zurückgehalten werden soll, muss den physiologischen Entleerungsprozessen grundsätzlich widerstehen können. Die periodisch auftretenden Kontraktionen der Magenwand erzeugen hohe Drücke, die mit einer Okklusion des Antrums assoziiert sind [96]. Die Eigenschaften des Objekts müssen dementsprechend so gewählt werden, dass es durch die zahlreichen wechselnden Kontraktionen und Relaxationen im Bereich des distalen Antrums und des Pylorus nicht aus dem Magen entleert wird. Vielmehr ist eine möglichst lange Verweildauer in proximalen Abschnitten anzustreben, da dort die intensiven Kontraktionen nicht auftreten [97]. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit gelang es, ein einfaches Antrummodell zu entwickeln, das die mechanischen Parameter des distalen Magens und den Einfluss der starken Kontraktionswellen auf ein zu untersuchendes Objekt *in vitro* simulieren kann. Durch den Einsatz eines Schrittmotors wurden antrale Wellen mit einer physiologischen Frequenz von 3 min^{-1} und einer Geschwindigkeit von 3 mm/s erzeugt. Zudem wurden die Ausdehnung und der Füllungszustand des Modells an die physiologischen Gegebenheiten im menschlichen Antrum angepasst. Mithilfe eines Silikonschlauchs (Durchmesser $3,5 \text{ cm}$) konnte dabei eine ausreichende Flexibilität und Verformbarkeit erreicht werden. Die Erzeugung eines Drucks und einer Okklusion im simulierten Antrum wurde durch die Expansion eines torusförmigen Ballons realisiert. Die im Modell erzeugte prozentuale Okklusion lag bei den relevanten angelegten Drücken von 300 bzw. 350 mbar bei 50 bzw. 68% . In einer MRT-Studie von *Kwiatek et al.* konnte gezeigt werden, dass die prozentuale Okklusion des Antrums nach Aufnahme einer Glucose-Lösung *in vivo* nicht über 70% liegt [76]. Eine weitere Studie, die ebenfalls auf der Auswertung von MRT-Aufnahmen basierte, offenbarte bei 76 Probanden eine prozentuale Okklusion im „fed“-Zustand von $58 \pm 14 \%$ [28]. Die mit dem hier vorgestellten Modell experimentell ermittelten prozentualen Okklusionen von 100% bei angelegten Drücken oberhalb von 400 mbar sind ein theoretischer Wert, da die Messungen ohne den im torusförmigen Ballon befindlichen Schlauch aufgenommen wurden. Im vollständigen Antrummodell konnte eine maximale Okklusion von etwa 70% erreicht

werden, da der zusammengefaltete Schlauch und der hydrostatische Druck der Testflüssigkeit eine höhere prozentuale Okklusion verhinderten. Das entwickelte Antrummodell ist somit in der Lage, die variablen Okklusionen über physiologische Bereiche abzubilden.

Zur Testung von Objekten im Modell wurden zwei Flüssigkeitsvolumina eingesetzt, allerdings konnten konstruktionsbedingt die im nüchternen Magen vorherrschenden extrem geringen Flüssigkeitsmengen von nur 10 - 50 mL nicht nachgeahmt werden [20, 21]. Wegen der Tendenz zum Aneinanderkleben der Silikonwände wurde ein minimales Flüssigkeitsvolumen von 80 mL verwendet. Der Zusatz von 0,5 % einer Tween[®]-80-Lösung sollte die Oberflächenspannung herabsetzen und damit einerseits das Kleben vermindern und andererseits eine Angleichung an die physiologische Oberflächenspannung im nüchternen Magen ermöglichen. Letztere wird mit etwa 34 - 46 mN/m angegeben und liegt somit unterhalb der Oberflächenspannung von Wasser (etwa 72 mN/m) [98, 99]. Eine 0,5 %ige Tween[®]-Lösung erzeugt eine vergleichbare Oberflächenspannung von etwa 28 - 36 mN/m [100, 101]. Das größere im Antrummodell eingesetzte Flüssigkeitsvolumen von 150 mL sollte eine vollständige Füllung des Antrums simulieren, wie sie beispielsweise postprandial im Magen auftreten kann. Bisher unberücksichtigt blieben in diesem Zusammenhang die Anwesenheit von Nahrungspartikeln und die damit einhergehenden veränderten Viskositäten. In den ersten Versuchen zur Prüfung des Verhaltens von verschiedenen Objekten im Antrummodell wurden zudem weder physiologische Temperaturen noch die hochvariablen pH-Werte im Magen berücksichtigt. Angesichts der untersuchten Objekteigenschaften ist ein Einfluss der höheren Körpertemperatur auf die beobachteten Ergebnisse allerdings unwahrscheinlich. Insbesondere stark saure pH-Werte könnten jedoch die getesteten Körper in ihrer Stabilität beeinflussen. Dagegen ist das verwendete Silikon wohl auch bei Flüssigkeiten mit niedrigerem pH-Wert einsetzbar, da es als nicht pH-sensitiv gilt [102].

Die Implementierung dieser und weiterer Parameter ist in Bezug auf eine Optimierung des entwickelten Modells anzustreben. Die realisierten Parameter des Antrummodells wurden gezielt abstrahiert, um den vorrangigen Einfluss der mechanischen Kontraktionswellen im Antrum losgelöst von anderen Einflussfaktoren wie dynamischen pH-Werten, Enzymen oder gleichzeitig zugeführter Nahrung zu simulieren. Andere entwickelte Magenmodelle sind dagegen wesentlich komplexer, lassen dafür aber keine Beurteilung des Einflusses einzelner Parameter auf die Magenverweilzeit eines Objekts zu. Beispielsweise besteht das „Dynamic Gastric Model“ (DGM) im Wesentlichen aus einem simulierten Fundus, einem Antrum in Form eines Kolbens in einem Rohr und einem den Pylorus simulierenden Ventil. Im Bereich des Fundus werden leichte Kontraktionen und Durchmischungen der ins Modell applizierten

Nahrung durch den hydrostatischen Druck eines umgebenden Wasserbads nachgeahmt. Durch Bewegung des Kolbens wird eine mechanische Zerkleinerung der Nahrung im Antrum simuliert, in dem der Inhalt durch einen Ring gezogen wird. Des Weiteren können im DGM durch Zugabe von Säure oder Enzymen annähernd physiologische Verhältnisse hinsichtlich der Zusammensetzung des Mageninhalts erzeugt werden. Über das Ventil wird die Entleerung der prozessierten Nahrung ins Duodenum simuliert [103-105]. Der von *Kong & Singh* beschriebene „Human Gastric Simulator“ (HGS) dagegen besteht aus einer mit Latex ausgekleideten Kammer, in die ebenfalls Nahrung eingebracht werden kann. Kontraktionswellen werden in physiologischer Geschwindigkeit und Frequenz durch äußerlich auf Bändern laufende Rollen simuliert. Als „Pylorus“ wird ein Netzbeutel mit einer Maschenweite von 1,5 mm verwendet, der nur die Entleerung von Partikeln mit entsprechender maximaler Größe erlaubt [106]. Das dynamische Magenmodell „TIM-1“ wiederum besteht aus vier miteinander verbundenen Kompartimenten aus Glas, die der Simulation des Magens und der drei Abschnitte des Dünndarms dienen. Jedes Kompartiment besitzt zusätzlich eine flexible innere Wand, die den Inhalt umschließt. Zwischen der flexiblen Innenwand und der starren, äußeren Glaswand befindet sich Wasser, wodurch einerseits die Temperatur kontrolliert wird und andererseits über das Anlegen eines Wasserdrucks die Durchmischung und Zerkleinerung des Inhalts erfolgt [107, 108].

Alle genannten Magenmodelle wurden mit der Zielsetzung konstruiert, die realen und komplexen Vorgänge der Durchmischung von Nahrungspartikeln im Magen, deren Magenentleerung sowie die Verdauungsvorgänge zu simulieren. DGM und TIM-1 wurden zudem für Freisetzungstests von Wirkstoffen aus verschiedenen Arzneiformen genutzt [109]. Bisher liegen jedoch keine publizierten Berichte zur Anwendung der komplexen Modelle für eine Testung des gastroretentiven Potentials von Objekten oder Arzneiformen vor. Somit ist durch den Einsatz des neu entwickelten Antrummodells erstmalig eine Abschätzung idealer Eigenschaften von Körpern zur Erzielung einer potentiellen Gastroretention möglich.

Das Modell berücksichtigt dabei nicht das Zusammenspiel zwischen antralen Kontraktionen und der Öffnung des Pylorus. Nach Auswertung zahlreicher Studien zum Zusammenhang zwischen der Motilität des Antrums, des Pylorus und des Duodenums kann davon ausgegangen werden, dass der Pylorus bei gesunden Menschen im Nüchternzustand überwiegend geöffnet ist und nicht die Rolle eines dauerhaft kontrahierten und damit geschlossenen Sphinkters übernimmt. Insbesondere um den Reflux aus dem Dünndarm in den Magen zu verhindern, kommt es jedoch zu eher unregelmäßigen Schließungen des Pylorus, die meist mit einer duodenalen Kontraktion einhergehen. Zudem gibt es deutliche

Hinweise darauf, dass die Relaxation/Öffnung des Pylorus meist mit dem Ablauf einer antralen Kontraktionswelle assoziiert ist [110-113]. Wie in Kapitel 1.1 beschrieben, wird im Nüchternzustand ein großes, unverdauliches Objekt im Rahmen einer „Housekeeper wave“ durch den geöffneten Pylorus aus dem Magen entleert. Trifft das Objekt dagegen auf den gerade geschlossenen Pylorus, wird es ins Antrum zurückgeworfen (Retropulsion). Demnach kann es nur zur Entleerung des Objekts kommen, wenn sein Transport durch antrale Kontraktionswellen und die Öffnung des Pylorus in der 3. Phase des IMMC aufeinandertreffen. Nach unserem Verständnis ist die Simulation dieses Zusammenspiels zur Abschätzung des gastroretentiven Potentials eines Objekts nicht zwingend erforderlich. Vielmehr gehen wir davon aus, dass der Transport durch die antrale Welle selbst der kritische Vorgang für das Erreichen einer Magenentleerung oder einer Gastroretention ist. Wird der Transport des Objekts durch die Welle zum Pylorus verhindert, so ist dessen Öffnungszustand bei der Ankunft der Welle irrelevant. Daher ging es in den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit im Wesentlichen um die Simulation der antralen Welle und den damit verbundenen Transport von potentiell gastroretentiven Objekten zum geöffneten Pylorus.

Hypothetisch wurde angenommen, dass Objekte mit einer glatten, reibungsverminderten Oberfläche eher die Chance haben, durch die simulierte Welle hindurchzugleiten und zurück ins Antrum geworfen zu werden. Zudem ist bekannt, dass größere Objekte eine höhere Tendenz zeigen, länger im Magen verweilen zu können als kleinere, was beim Prinzip der expandierbaren Systeme zur Erzielung einer Gastroretention ausgenutzt wird (vergleiche Kapitel 1.1). Entgegen dieser Erwartungen wurde jedoch bei Verwendung des Antrummodells ein gegenteiliger Trend beobachtet. Je größer das Objekt bei gleicher Form war, desto eher wurde es entleert (vergleiche Abbildung 15). Als Ursache dafür kann das ungünstige Verhältnis zwischen Objektgröße und Okklusionsdurchmesser der Wellensimulation gesehen werden. So wurde die größere PU-Schaumkugel bei hohen Drücken und kleinerem Okklusionsdurchmesser eher vor der Welle hergeschoben und entleert als die kleinere Kugel. Dagegen wurde für diese und generell im simulierten Füllungszustand mit nur 80 mL Medium für alle PU-Schäume keine Entleerung der Objekte beobachtet. Der teilweise kollabierte Schlauch schmiegte sich in diesen Fällen um das komprimierbare Objekt, glitt darüber hinweg und beließ es in der Ausgangsposition, weshalb keine Entleerung auftrat. Je stärker dabei die Faltung des Schlauchs, beispielsweise infolge des geringen Flüssigkeitsvolumens, war, desto eher wurde der Testkörper in den Falten eingeklemmt und durch die Wellensimulation zurück ins Antrum gezogen.

Ebenso konnte die ursprüngliche Hypothese, dass ein Objekt mit reibungsverminderter Oberfläche durch die Welle zurück ins Antrum gezogen werden könnte, nicht bestätigt werden. Im Gegenteil trat die Entleerung aus dem Modell gerade wegen der glatten Oberfläche eines Objekts besonders häufig auf. Als Beispiele können die Ergebnisse der Prüfung der Glaskugel und des PVA-Cryogel-Schaumzylinders herangezogen werden. Die nicht verformbare und vergleichsweise schwere Glaskugel wies aufgrund ihrer glatten Oberfläche eine geringe Gleit- und Rollreibung zum umgebenden Schlauch auf, sodass sie folglich relativ leicht in Bewegung gebracht werden konnte. Aufgrund ihres Durchmessers, ihrer hohen Dichte und der fehlenden Komprimierbarkeit wurde sie bei allen angelegten Drücken vor der Welle hergeschoben und entleert (vergleiche Abbildung 16). Die geringe Haft- und Gleitreibung zwischen dem PVA-Cryogel-Schaum und der Schlauchwand des Antrummodells war auch die Ursache für die häufige Entleerung des Schaums (vergleiche Abbildung 17). Obwohl der hergestellte und geprüfte PVA-Schaumzylinder mit einem Durchmesser von 2 cm kein hohes gastroretentives Potential im Antrummodell zeigte, ist der Cryogel-Schaum an sich als vielversprechend zu beurteilen. Die Anwendung von wiederholten Einfrier- und Auftauzyklen auf PVA-Lösungen führt zur physikalischen Quervernetzung der Monomerketten durch Wasserstoffbrücken und damit verbundener Gelbildung [114]. Je häufiger dabei ein solcher Zyklus ausgeführt wird, desto stabiler wird das gebildete Gel [115]. Als Hauptvorteile eines PVA-Cryogels sind dessen hohe Elastizität und die Biokompatibilität zu bewerten. Dabei wurde Natriumhydrogencarbonat zur Gasbildung eingesetzt, was zu einer hochporösen Struktur des Gelschaums mit Lufteinschlüssen führte. Als Stabilisator des Gels wurde wie bei den superporösen Hydrogelen von *Chen et al.* Croscarmellose-Natrium eingesetzt [56, 116]. Ein großer Vorteil der porösen Struktur ist zudem die deutlich schnellere Quellung aufgrund eines Kapillareffekts gegenüber konventionellen Hydrogelen. Die Herstellung eines Cryogel-Schaums entsprechend hoher Komprimierbarkeit bei gleichzeitig größerem Durchmesser als der getestete Zylinder könnte ein aussichtsreiches Konzept zur Erzielung einer Gastroretention darstellen, welches bei zukünftigen Versuchen im Antrummodell geprüft werden kann.

Besonders vielversprechend waren die Beobachtungen zum Verhalten eines Trichobezoars im Antrummodell. Aus zahlreichen In vivo-Fallberichten wird deutlich, dass es sich bei Bezoaren um die einzigen bekannten Objekte handelt, die über sehr lange Zeiträume im Magen verweilen können (vergleiche Kapitel 1). Der postulierte Mechanismus für die Bildung eines Trichobezoars ist dessen Größenzunahme infolge des andauernden Verschluckens von Haaren bei gleichzeitig kontinuierlichem Einschluss von Mucus und Luft. Im Antrummodell

kam es bei keiner der angewendeten Bedingungen zur Entleerung des getesteten Trichobezoars, der mit einem Durchmesser von etwa 3,5 cm eine realistische Größe aufwies [117]. Es wird angenommen, dass Trichobezoare zu weich und verformbar sind, um in vivo für die antrale Peristaltik greifbar und transportierbar zu sein [118]. Dies konnte durch die In vitro-Versuche im Antrummodell bestätigt werden, wobei wiederum die Komprimierbarkeit des Objekts von herausragender Bedeutung war. Der Trichobezoar wurde unter den stufenweise gesteigerten Drücken leicht bis stark komprimiert, sodass die simulierte antrale Kontraktionswelle stets über den Bezoar lief und diesen in seiner Ausgangsposition im Antrum zurückließ. Im Hinblick auf möglicherweise ideale Eigenschaften für gastroretentive Objekte könnte die fädige Struktur eines Trichobezoars als Vorbild genutzt werden. Beispielsweise könnten fadenförmige, bioabbaubare Polymere derartig verknäuelte werden, dass sie durch Lufteinschlüsse eine sehr hohe elastische Verformbarkeit aufweisen und somit für die Motilitätsmuster des IMMC unempfindlich wären. Zudem wäre eine Beladung der Fäden mit Arzneistoffen ebenso wie eine fädige Ummantelung einer monolithischen Arzneiform im Sinne eines gastroretentiven Prinzips denkbar.

Das im Rahmen dieser Promotionsarbeit entwickelte In vitro-Antrummodell konnte genutzt werden, um physiologisch relevante, mechanische Parameter des distalen Magenabschnitts zu simulieren. Trotz der bei einer Dreifachbestimmung vergleichsweise geringen Anzahl an Wiederholungen für jede der variablen Bedingungen konnten Tendenzen zur Entleerung oder Retention getesteter Objekte aus verschiedenen Materialien und Formen im Modell erkannt werden. In Bezug auf die Eignung bei Anwendung von physiologisch auftretenden niedrigen Flüssigkeitsvolumina im simulierten Antrum stieß das Modell jedoch an seine Grenzen. Die Faltenbildung des Silikonschlauchs beeinflusste das gastroretentive Potential der Testkörper erheblich, spiegelte aber nicht die Anatomie der Magenwand im Antrum wider. Insbesondere die Beobachtungen zum Verhalten eines Trichobezoars im Antrummodell eröffnen jedoch neue Perspektiven für potentiell gastroretentive Arzneiformen. Ideal für eine zuverlässige Gastroretention könnten demnach hochelastisch verformbare Objekte sein, die wie Bezoare zahlreiche Lufteinschlüsse aufweisen. Deren fädige, verknäuelte Struktur scheint dabei von großem Vorteil zu sein und könnte als Vorbild für die Entwicklung innovativer Materialien und Herstellungsmethoden für gastroretentive Objekte und Arzneiformen dienen.

4.2 Gastroretentives System

Wesentliches Ziel auf dem Weg zur Entwicklung und Charakterisierung eines neuartigen gastroretentiven Systems im Rahmen dieser Arbeit war die Übertragung der Rezeptur der Prototyp-Kerntablette mit dem Wirkstoff Furosemid auf das Virustatikum Aciclovir. Aufgrund der beschriebenen unterschiedlichen Arzneistoffeigenschaften hinsichtlich der Löslichkeit und der Dosis pro Tablette waren jedoch grundsätzliche Anpassungen in der Tablettenzusammensetzung nötig (vergleiche Kapitel 1.2). Es gelang, Kerntabletten mit einem deutlich höheren Wirkstoffanteil von 66,67 % Aciclovir gegenüber 20 % Furosemid herzustellen, wobei folglich nur noch ein geringer Anteil von etwa 32 % für sonstige Hilfsstoffe zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung verwendet werden konnte. Zunächst wurden in mehreren Versuchsreihen Kerntabletten ohne Integration in den Mantel hergestellt und *in vitro* getestet, da entsprechend der Konzeption der Arzneiform der umgebende Mantel vor allem die Gastroretention ermöglichen, jedoch nicht die Wirkstofffreisetzung steuern sollte. Angestrebt war eine Wirkstofffreigabe mit konstanter Rate aus dem Kern, die möglichst pH-unabhängig und vollständig innerhalb von 8 - 12 h verlaufen sollte.

Für die sogenannten Basisrezepturen wurde die Kombination eines hoch- und niedrigmolekularen PEO-Gemischs vom Prototyp übernommen (vergleiche Tabelle 2 und Rezepturen R1 - R3 in Tabelle 7). Entsprechend der dort aufgelisteten Zusammensetzung basierten die Rezepturen auf der Kombination des PEO-Typs Polyox™ WSR N-750 mit einem Molekulargewicht von 300000 und des Typs Polyox™ WSR-303 mit einem Molekulargewicht von 7000000 in einem Verhältnis von 1 : 1,35. Polyethylenoxide sind vor allem durch eine schnelle Hydratation und ausgeprägte Quellung gekennzeichnet, die ihre in den letzten Jahren zunehmende Anwendung in Matrixformulierungen rechtfertigt [119, 120]. Als Matrixbildner können sie zur Kontrolle der Wirkstofffreisetzung aus oralen Arzneiformen eingesetzt werden, wobei der Kontrollmechanismus vor allem vom Molekulargewicht des Polymers, der Löslichkeit des Arzneistoffs und der Wirkstoffbeladung je Arzneiform abhängt [121]. So wird mit zunehmendem Molekulargewicht des PEOs eine stärkere Hydratation und Quellung beobachtet. Zudem sind die durch Quellung hochmolekularer PEOs gebildeten Hydrogele stabiler und weniger anfällig für eine frühe Erosion als diejenigen aus niedrigmolekularen PEOs [122, 123]. Die Wirkstofffreisetzung ist initial vor allem durch die Quellung des Polymers kontrolliert, im Verlauf dominieren dagegen die Diffusion des Wirkstoffs durch die entstandene Gelschicht sowie die Matrixerosion die Steuerung der Freisetzung. Weiterhin führt die geringe Wasserlöslichkeit eines Wirkstoffs zu einer

verminderten Freisetzung aus PEO-Matrixtabletten [124]. So ist für schlecht wasserlösliche Arzneistoffe die Erosion der Matrix der geschwindigkeitsbestimmende Faktor für die Wirkstofffreisetzung, wogegen die Liberation gut wasserlöslicher Arzneistoffe durch Diffusion bestimmt wird. Insbesondere bei Überlagerung der beiden Mechanismen kann eine Freisetzungskinetik 0. Ordnung resultieren [125]. Weiterhin ist bei schlecht wasserlöslichen Arzneistoffen mit einer Lag-Zeit bis zum Einsetzen der Wirkstoffliberation aus einer Matrixtablette zu rechnen, da die zur langsamen Auflösung des Wirkstoffs benötigte Zeit zusätzlich zur Hydratationszeit und zur Diffusionszeit durch die Gelbarriere beansprucht wird. Demnach ist die in vielen Versuchen beobachtete Lag-Zeit bis zum Beginn der Freigabe des schwer löslichen Aciclovirs auf diesen Umstand zurückzuführen. Da die Löslichkeit von Aciclovir pH-abhängig mit geringerer Löslichkeit in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 gegenüber der Löslichkeit in SGFsp pH 1,2 war, wurde in diesen beiden Freisetzungsmitteln bei zahlreichen Rezepturen entsprechend eine Lag-Zeit von 1 - 2 h ermittelt.

Für zunächst nicht-überzogene Kerntabletten der Basisrezepturen wurde eine weitgehend lineare Freisetzung nach Kinetik 0. Ordnung in allen Testmedien beobachtet, was auf das Vorliegen von Diffusions- und Erosionsprozessen in der Polymermatrix hindeutete. Aus den mit einem Celluloseacetat-Überzug versehenen Tabletten mit Freigabeöffnung war die Freisetzung dagegen verlangsamt und zeigte einen eher sigmoidalen Verlauf (vergleiche Abbildung 20). Bei den überzogenen Kerntabletten gab es eine zusätzliche Diffusionsbarriere durch den semipermeablen Überzug, die zunächst die Durchfeuchtung der PEO-Matrix und später die Wirkstofffreigabe durch Diffusion oder Erosion verzögerte. Letztere konnte nur durch die gestanzte runde Freigabeöffnung erfolgen, deren Durchmesser von 2 mm sich in Vorversuchen als geeignet erwiesen hatte. Trotz der beobachteten Verzögerung der Freisetzung gegenüber nicht-überzogenen Kerntabletten konnte durch verschiedene Untersuchungen die Notwendigkeit zum Überziehen der wirkstoffhaltigen Kerne belegt werden. Die Konzeption des gesamten gastroretentiven Systems sah schließlich die Einbettung der Kerntablette in den quellfähigen Mantel vor. Die Integration von nicht-überzogenen Kernen der Basisrezeptur R2 in die Manteltabletten führte dabei zu einer erheblich verzögerten Freisetzung innerhalb der ersten 12 h (vergleiche Abbildung 21). Ursache dafür war mit hoher Wahrscheinlichkeit die Liberation von Wirkstoff in den Mantel. Zudem war zu beobachten, dass der Kern regelrecht in den gequollenen Mantel einsank und damit die zu überwindende Diffusionsstrecke innerhalb der hochviskosen Hydrogelschicht des Mantels aus HPMC und PEO erheblich größer war. In früheren Untersuchungen des

Projektpartners LTS wurden identische Beobachtungen und Freisetzungsprofile für Kerntabletten erzielt, die in einen Quellkörper aus Natriumalginat eingebettet waren. Durch Bestimmung des Wirkstoffgehalts im Mantel nach Versuchsende konnte ein nahezu quantitatives Ausfallen des Arzneistoffs in der den Kern umgebenden Gelschicht nachgewiesen werden [126]. Obwohl bei alleiniger Betrachtung der Freisetzung aus den Kerntabletten das Überziehen dieser die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung wie beschrieben abschwächte, konnte die Aciclovir-Freisetzung aus Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R2 und R3 gegenüber Manteltabletten mit nicht-überzogenen Kernen gesteigert werden (vergleiche Abbildung 22). Das Ausmaß und die Kontrolle der Wirkstofffreigabe zu diesem Zeitpunkt der Rezepturkonzeption konnte jedoch noch nicht alle gewünschten Parameter erreichen, denn die Freisetzung war zwar weitgehend pH-unabhängig, setzte jedoch mit einer Lag-Zeit von etwa 2 h ein und verlief unvollständig.

Im Vergleich zum Kerntabletten-Prototyp mit dem Wirkstoff Furosemid war es möglich, die Tabletten der Basisrezepturen und in der Folge alle weiteren Formulierungen in einem Direkttablettierungsverfahren auf einer Exzenterpresse herzustellen. Auf die zeit- und kostenintensive Herstellung der Kerntabletten im Schmelzgranulierungsprozess konnte verzichtet werden, da aufgrund der besseren Arzneistofflöslichkeit gegenüber Furosemid der Einsatz des Lösungsvermittlers Gelucire® bei den Aciclovir-haltigen Kerntabletten nicht notwendig war. Die angestrebte pH-Unabhängigkeit der Freisetzung aus den Kernen (ohne Einbettung in den Mantel) konnte mit den überzogenen Tabletten der Basisrezepturen jedoch noch nicht erreicht werden. Dieses Ergebnis war wiederum auf die pH-abhängig schlechtere Löslichkeit des Aciclovirs in Medien mit schwach sauren bis neutralen pH-Werten und die entsprechend langsamere Wirkstofffreigabe aus der PEO-Matrix zurückzuführen. Zudem verlief die Wirkstoffliberation aus den Kernen in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 über einen Zeitraum von 24 h nicht vollständig, sodass in den folgenden Versuchsreihen eine Beschleunigung der Freisetzung aus überzogenen Kernen erzielt werden sollte.

Die Kombination des hydrophilen PEO-Gemischs mit dem lipophilen Matrixbildner Compritol® 888 ATO in den Basisrezepturen kann als nicht vorteilhaft bewertet werden, da Glyceroldibehenat praktisch unlöslich in Wasser ist und die Freisetzung daher sogar verlangsamt wurde. Durch *Kim* ist hingegen beschrieben, dass die Ergänzung wasserlöslicher Hilfsstoffe zu PEO-Matrizes die Wirkstofffreisetzung aus diesen beschleunigen kann [121]. Als Mechanismus wird eine schnellere Hydratation der Polymere infolge eines osmotischen Effekts angenommen, die letztlich zu einem Verdünnungseffekt in der viskosen Hydrogelschicht führt, aber auch eine schnellere Erosion der Matrix fördert [122]. Im Zuge

der Weiterentwicklung der Kerntablettenrezepturen wurde zur Prüfung dieses Sachverhalts mit MCC (Rezeptur R4) ein wasserunlösliches und mit Lactose-MH (R5) ein wasserlösliches Füllmittel in den Kern integriert (vergleiche Abbildung 23). Die Freisetzung aus den überzogenen Kerntabletten mit dem wasserlöslichen Lactose-MH verlief dabei schneller als aus den Kernen mit MCC und zudem linear im Bereich von etwa 1 - 12 h. Da bereits nach rund 30 min Kernmaterial über die Freigabeöffnung aus den Kernen herausgedrückt wurde, kann tatsächlich von einem hohen osmotischen Potential und einer schnellen Hydratation der PEO-Matrix ausgegangen werden. Die ermittelte gesamte freigesetzte Aciclovirmenge aus überzogenen Kerntabletten mit der wasserunlöslichen MCC unterschied sich nur minimal im Vergleich zu den Kernen der Basisrezepturen mit dem ebenfalls wasserunlöslichen, lipophilen Compritol®. Der für MCC beschriebene Dochteffekt, der eine schnelle Durchfeuchtung von Tabletten durch Kapillarkräfte erzeugen kann, kam in der hier getesteten Rezeptur nicht zum Tragen [82].

Aufgrund des guten osmotischen Effekts von Lactose-MH wurde der Füllstoff bevorzugt für weitere Rezepturen verwendet. Eine Steigerung des Anteils an Lactose-MH im Verhältnis zum Polyox™-Gemisch in den Kernen hatte keinen deutlichen Einfluss auf die Freisetzungsprofile von Aciclovir. So führte eine Erhöhung des Lactose-MH-Anteils an der Gesamtrezeptur von 12,33 % (R5) auf 19,33 % (R10) bei gleichzeitig entsprechend gesenktem Polyox™-Gesamtanteil von 20 % auf 13 % nur zu einer Steigerung der freigesetzten Wirkstoffmenge um etwa 10 % nach 8 h und zu keinem Unterschied nach 24 h (vergleiche Abbildung 29A/C/E). Die Wirkstofffreisetzung wurde demnach vor allem durch die Quellungs- und Erosionseigenschaften der PEO-Matrix gesteuert.

Insbesondere für schwach basische Arzneistoffe mit schlechter Wasserlöslichkeit bei höheren pH-Werten ist eine Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung durch Absenkung des pH-Werts innerhalb der Tabletten, beispielsweise durch Ergänzung organischer Säuren, beschrieben. So zeigten *Varma* und Co-Autoren, dass die Verwendung von 5 bzw. 10 % Fumarsäure die Freisetzung von Oxybutinin-Hydrochlorid aus HPMC-Matrixtabletten in Phosphatpuffer pH 6,8 an das erzielte Freisetzungsprofil in pH 1,2 angleichen konnte [127]. *Streubel et al.* wiesen mithilfe von Methylorange eine über etwa 8 h andauernde pH-Absenkung in HPMC-Matrizes nach Addition verschiedener organischer Säuren nach, was zu einer pH-unabhängigen Freisetzung von Verapamil führte [128]. Aufgrund dieser Erfahrungen wurden in den Rezepturen R6 und R7 die beiden starken organischen Säuren Fumarsäure und Weinsäure in einer Konzentration von 6 % zusätzlich zum osmotisch wirkenden, wasserlöslichen Lactose-MH eingesetzt. Ziel war die Angleichung der zuvor beobachteten

pH-abhängigen Freisetzung des amphoteren Aciclovirs aus den überzogenen Kerntabletten, die mit einer besseren Löslichkeit in sauren pH-Werten einhergeht. Neben einer zuverlässigen Gastoretention sollte die neu entwickelte Arzneiform eine pH-unabhängige, kontrollierte Wirkstofffreigabe aufweisen, um in den von pH 1 - 7 schwankenden Bedingungen im Magen kontinuierlich den enthaltenen Arzneistoff liberieren zu können. Durch *Siepe et al.* wurde vermutet, dass die besser wasserlösliche Weinsäure den pH-Wert innerhalb der Tablette initial schnell senken kann, wogegen die schlechter wasserlösliche Fumarsäure (vergleiche Tabelle 5) den pH-Wert zwar langsamer absenkt, aber diesen niedrigen Wert über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten kann [129]. Die erzielten Freisetzungprofile aus Kerntabletten der Rezepturen R6 und R7 wiesen jedoch entgegen dieser Erwartungen noch immer einen pH-abhängigen Verlauf mit etwa 20 % mehr freigesetztem Wirkstoff in SGFsp pH 1,2 im Vergleich zu Acetatpuffer pH 4,5 auf (vergleiche Abbildung 27). Zudem konnte kein entscheidender Unterschied im Einfluss von Fumarsäure und Weinsäure ausgemacht werden. Möglicherweise ist dies auf einen mit 6 % zu geringen Anteil der organischen Säuren zurückzuführen. Da im Vergleich zur Rezeptur R5 mit nur Lactose-MH ohne Säurezusatz ebenfalls kein deutlicher Vorteil der Rezepturen R6 und R7 offensichtlich wurde, sollte im nächsten Optimierungsschritt der Einfluss von NaCl als osmotisches Agens untersucht werden.

Die Kontrolle der Wirkstofffreisetzung aus Arzneiformen durch osmotischen Druck wurde erstmals durch *Felix Theeuwes* in seiner Arbeit über die elementare osmotische Pumpe beschrieben. Deren Konzept gründet sich auf die Verwendung osmotisch aktiver Stoffe und die kontrollierte Wasseraufnahme durch eine semipermeable Membran. Über ein in die Membran eingebrachtes Loch wird die Freisetzung des suspendierten oder gelösten Wirkstoffs gesteuert [130, 131]. Zur Erzeugung des osmotischen Drucks werden häufig Salze wie Natrium- oder Kaliumchlorid verwendet, die infolge ihrer guten Löslichkeit und Porenbildung eine schnelle Hydratation einer quellbaren Matrix gewährleisten [132]. In Anlehnung an ein solches Orales Osmotisches System (OROS) wurde auch das Konzept der Kerntabletten im neuen gastoretentiven System des Projekts „Gastromax“ entwickelt. Der semipermeable Celluloseacetat-Überzug des Kerns sollte die Wirkstofffreisetzung kontrollieren. Abweichend von einem „echten“ OROS wurde jedoch eine mit 2 mm deutlich größere Freigabeöffnung in den Überzug eingebracht. In der Prototyp-Kernrezeptur wurden 6,75 % NaCl verwendet, um einen osmotischen Druck zur schnellen Hydratation der Hydrogelmatrix des Kerns zu erzeugen. Sowohl in der Aciclovir-Basisrezeptur R2 als auch in der modifizierten Rezeptur R8 wurde dieses Konzept aufgenommen und der Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus dem

Backup-Kandidaten untersucht. Unter den Basisrezepturen zeigte diejenige Kernformulierung mit einem NaCl-Anteil von 5 % bereits vielversprechende Eigenschaften. Durch die anschließend durchgeführte Optimierung der Zusammensetzung im Sinne der Streichung von Compritol® und Ergänzung des wasserlöslichen Füllmittels Lactose-MH konnte die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten der Rezeptur R8 mit 6 % NaCl um über 25 % nach 8 h in Acetatpuffer pH 4,5 gegenüber R2 gesteigert werden (vergleiche Abbildung 20 und Abbildung 27). Der Mechanismus der Beschleunigung der Wirkstofffreisetzung durch NaCl beruhte dabei im Wesentlichen auf einer initialen Erhöhung des osmotischen Drucks. Letzterer wurde vor allem innerhalb der ersten 2 - 3 h aufrechterhalten und diente damit insbesondere der schnellen Durchfeuchtung der PEO-Kernmatrix. Bestätigt werden konnte diese Hypothese durch die Bestimmung der Chlorid-Freisetzung aus überzogenen Kerntabletten mithilfe einer Ionen-selektiven Elektrode (Daten nicht dargestellt). Die Chlorid-Freigabe aus den untersuchten Kernen war nach maximal 3 h vollständig abgeschlossen, wogegen aus dem ebenfalls untersuchten Fertigarzneimittel Adalat® OROS 60 mg (Wirkstoff Nifedipin) auch nach 24 h keine vollständige (Natrium)Chlorid-Freigabe erfolgt war [133]. Demnach wird im Vergleich zu diesem zugelassenen OROS das NaCl im neuen potentiell gastroretentiven System im Wesentlichen zur oben beschriebenen Hydratation der Hydrogelmatrix und Beschleunigung des Beginns der Wirkstofffreisetzung benötigt, jedoch nicht zur dauerhaften Aufrechterhaltung eines osmotischen Gefälles.

In weiteren Versuchen konnte gezeigt werden, dass die Steigerung des NaCl-Anteils an der Gesamtrezeptur bei gleichzeitiger Abwesenheit von Lactose-MH und stufenweise verringertem Polyox™-Anteil zu einer weiteren Beschleunigung der Aciclovir-Freisetzung aus überzogenen Kerntabletten führte (vergleiche Abbildung 29B/D/F). Zudem wurde die Lag-Zeit bis zum Beginn der Wirkstofffreigabe mit ansteigendem NaCl-Gehalt von 12,33 % über 15,83 % auf 19,33 % (R11/R12/R13) so weit verringert, dass sogar in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 überhaupt keine Lag-Zeit mehr beobachtet wurde. Insgesamt konnten bei einem Polyox™-Gesamtanteil von 13 % und 19,33 % NaCl in Rezeptur R13 bereits nach 5 h etwa 80 % der enthaltenen Aciclovir-Menge freigesetzt werden. Je größer der NaCl-Anteil in den Rezepturen war, desto stärker wurde die Hydratation der PEO-Matrix beschleunigt und somit eine rasche diffusions- und erosionsgesteuerte Wirkstofffreigabe ermöglicht.

Die Rezeptur R13 mit einem NaCl-Anteil von 19,33 % und einem Gesamtanteil des Gemischs aus Polyox™ WSR N-750 und Polyox™ WSR-303 von 13 % war zudem Ausgangspunkt, um die Bedeutung der angewendeten Kombination eines niedrig- und eines hochmolekularen

PEOs zu untersuchen. Zum Vergleich wurden daher Tabletten nur mit dem niedrigmolekularen Polyox™ WSR N-750 (R14) oder nur mit dem hochmolekularen Polyox™ WSR-303 (R15) bei ansonsten identischen Bestandteilen hergestellt (vergleiche Abbildung 30). Die exemplarisch für Acetatpuffer pH 4,5 dargestellten Freisetzungprofile aus überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R13 - R15 unterschieden sich deutlich voneinander (Abbildung 52).

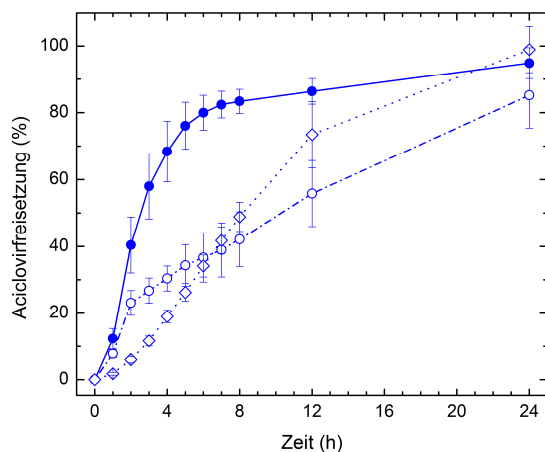


Abbildung 52. Freisetzungprofil von überzogenen Kerntabletten der Formulierungen R13 (●), R14 (○) und R15 (◇) in der Blattrührerapparatur in 1000 mL Acetatpuffer pH 4,5 (blau) bei einer Temperatur von $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Mittelwerte \pm Standardabweichung ($n = 3$).

Bei alleiniger Verwendung des niedrigmolekularen PEOs (R14) wurde ein schneller Beginn der Aciclovir-Freisetzung ohne relevante Lag-Zeit bis etwa 2 h beobachtet. Im Anschluss daran wurde jedoch kein Herausdrücken von Kernmaterial aus der Freigabeöffnung infolge einer Quellung des Polymers beobachtet, sodass gleichzeitig eine deutliche Abflachung des Freisetzungprofils auftrat. In einer Studie von *Todd et al.* erfolgte die Hydratation der Matrix eines niedrigmolekularen PEOs initial zwar ebenso schnell wie bei Verwendung eines hochmolekularen PEO-Typs, allerdings wurden nach Erreichen der vollständigen Polymerketten-Entwerrung die Auflösung und Erosion der Matrix zu den dominierenden Prozessen, sodass die Wirkstofffreisetzung verlangsamt wurde [120]. Aufgrund der oben bereits beschriebenen geringeren Hydratation und Quellfähigkeit des niedrigmolekularen Polyox™ WSR N-750 setzte frühzeitig die erosionskontrollierte und somit verlangsamte Freisetzung ein. Bei Verwendung des hochmolekularen PEOs (R15) erfolgte die Quellung einerseits deutlich langsamer, andererseits wesentlich kontinuierlicher über nahezu 24 h, sodass die Wirkstofffreigabe quellungs- und diffusionskontrolliert erfolgte. Die Kombination beider hydrophiler Polymere hatte jedoch den größten Effekt auf die Wirkstofffreisetzung in Verbindung mit dem herausragenden osmotischen Effekt des NaCl (R13). Folglich konnten innerhalb von 4 h ohne Lag-Zeit etwa 80 % des in den Kernen enthaltenen Aciclovirs

freigesetzt werden. *Apicella et al.* ermittelten, dass die Arzneistofffreisetzung aus Matrices mit einer Mischung aus Polyethylenoxiden mit Molekulargewichten von 600000 und 4000000 vor allem von der Quellung des hochmolekularen PEOs dominiert wird [134]. In einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Beimischung geringer Anteile bis 30 % eines niedrigmolekularen PEOs zu einem hochmolekularen keinen wesentlichen Einfluss auf das Quellungsverhalten der Matrix hatte, sondern dieses ebenfalls durch den hochmolekularen PEO-Typ in der Mischung bestimmt wurde [135]. In der vorliegenden Arbeit konnten durch Kombination der verwendeten Polyethylenoxide im Verhältnis 1 : 1,35 die Vorteile beider Typen zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung ausgenutzt werden. Die initial schnelle Hydratation wurde durch das niedrigmolekulare Polyox™ WSR N-750 bewirkt, welches im Anschluss nach etwa 2 h bereits Erosionsprozesse der Matrix ermöglichte. Durch das gleichzeitig verwendete hochmolekulare Polyox™ WSR-303 wurde eine andauernde, intensive Quellung erzeugt. Die Überlagerung der Erosions- und Quellungs-/Diffusionssteuerung konnte eine Wirkstofffreigabe nach einer annähernden Kinetik 0. Ordnung im relevanten Zeitabschnitt generieren.

Neben der Verwendung großer Anteile des osmotisch wirksamen, wasserlöslichen Natriumchlorids (Rezepturen R11 - R13) erwies sich erneut die Kombination von Lactose-MH und NaCl in den Rezepturen R16 - R18 mit im Vergleich zu R8 (PEO-Anteil 20 %) verringertem Polyox™-Gesamtanteil als erfolgreich (vergleiche Abbildung 32). Es ist davon auszugehen, dass die vielversprechenden Freisetzungprofile mit nahezu linearer Kinetik im Bereich von 1 - 8 h auf den positiven Effekt der Kombination beider wasserlöslicher osmotisch aktiver Substanzen zurückzuführen war. Beim Vergleich der Rezepturen R13 und R18 mit identischem Polyox™-Gesamtanteil von 13 % und einem sonstigen Hilfsstoff-Anteil von 19,33 % fiel auf, dass die alleinige Verwendung von 19,33 % NaCl gegenüber einer 1:1-Mischung aus NaCl und Lactose-MH praktisch identische Freisetzungprofile ergab. Die Kombination von Lactose-MH und Weinsäure in den Rezepturen R19 und R20 führte zu leicht schlechteren Profilen mit etwa 70 % Wirkstofffreisetzung nach 8 h in Acetatpuffer pH 4,5, allerdings wurde auch eine Lag-Zeit von 1 h bis zum Beginn der Wirkstofffreisetzung beobachtet, die durch den zu geringen osmotischen Effekt der Weinsäure zu begründen ist (vergleiche Abbildung 34).

In Tabelle 16 ist ein zusammenfassender Überblick über die wichtigsten Parameter der Aciclovir-Freisetzung aus den vorgestellten überzogenen Kerntabletten im Standard-Freisetzungstest in den Freisetzungsmitteln mit pH 1,2 und pH 4,5 dargestellt.

Tabelle 16. Überblick charakteristischer Freisetzungparameter von überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R1 - R20 nach Testung in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 und Acetatpuffer pH 4,5. Prozentuale Freisetzung (F) nach 8, 12 und 24 h, Zeitpunkt der 50 %igen Freisetzung ($F_{50\%}$) und Lag-Zeit bis zum Einsetzen der Wirkstofffreisetzung (Freisetzungsmenge < 3 %, $F_{<3\%}$). Mittelwerte (n = 3). Hervorgehoben sind auffällig positive (□) und negative (□) Parameter.

Rez.	SGFsp pH 1,2					Acetatpuffer pH 4,5				
	F_{8h} (%)	F_{12h} (%)	F_{24h} (%)	$F_{50\%}$ (h)	$F_{<3\%}$ (h)	F_{8h} (%)	F_{12h} (%)	F_{24h} (%)	$F_{50\%}$ (h)	$F_{<3\%}$ (h)
R1	50,7	70,8	96,9	8	1	26,6	41,7	58,5	24	2
R2	58,9	74,7	102,3	7	-	37,0	51,0	70,4	12	1
R3	53,5	71,2	96,0	8	-	37,6	53,0	70,0	12	1
R4	55,2	76,1	105,9	8	1	27,6	42,3	62,2	24	2
R5	80,0	92,9	99,9	5	1	56,5	78,2	89,7	8	1
R6	75,3	92,0	101,4	5	1	61,0	72,8	92,4	7	1
R7	74,9	86,3	96,6	5	1	63,3	71,6	83,0	7	1
R8	84,5	94,4	101,7	4	1	64,5	75,2	85,0	7	-
R9	85,6	96,9	101,5	5	-	66,7	80,7	93,2	7	1
R10	84,9	99,3	107,3	5	-	66,8	79,7	95,4	7	1
R11	87,9	97,1	109,1	3	-	68,9	76,2	86,2	6	-
R12	83,4	91,8	104,0	3	-	77,3	80,6	89,4	4	-
R13	93,1	97,9	105,3	2	-	83,4	86,4	94,9	3	-
R14	101,8	102,3	103,5	4	-	42,1	55,8	85,2	12	-
R15	83,8	101,2	105,4	5	-	48,9	73,4	99,0	12	1
R16	89,8	100,4	103,9	4	-	66,8	79,9	91,5	7	1
R17	88,9	99,7	106,0	4	-	80,2	87,1	99,1	5	-
R18	96,6	103,1	106,1	3	-	86,7	94,0	105,1	4	-
R19	86,5	99,2	105,7	5	-	71,2	82,8	97,7	6	1
R20	83,1	94,9	106,5	5	-	72,3	83,2	103,4	6	1

Die anfänglich beobachteten Lag-Zeiten von etwa 1 - 2 h bis zum Einsetzen der Wirkstofffreisetzung aus den Kerntabletten konnten durch den Zusatz wasserlöslicher, osmotisch wirksamer Hilfsstoffe wie Lactose-MH und NaCl weitgehend zurückgedrängt werden (vergleiche beispielsweise Rezepturen R11 - R13 und R17/R18 gegenüber R1 - R8). Während in SGFsp pH 1,2 eine vollständige Wirkstofffreisetzung häufig nach 8 h oder 12 h erreicht wurde, konnte wegen der geringeren Löslichkeit von Aciclovir in Medien mit schwach saurem pH-Wert nur mit ausgewählten Rezepturen eine vollständige Freisetzung nach 24 h in Acetatpuffer pH 4,5 erreicht werden. Das angestrebte Ziel einer pH-unabhängigen, möglichst vollständigen Wirkstofffreigabe aus den Kernen innerhalb von 8 - 12 h konnte demnach nicht realisiert werden. Insbesondere in Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 (Daten in Tabelle 16 nicht dargestellt) konnte jedoch zumindest eine 80 %ige Aciclovir-Freigabe nach

8 - 12 h erzielt werden (vergleiche Rezepturen R9 - R13 und R16 - R20). In diesen Rezepturen erwies sich insbesondere NaCl als essentiell für eine kontrollierte Wirkstofffreigabe mit fehlender oder nur kurzer Lag-Zeit.

Zur Verwirklichung des gastroretentiven Systems war die Integration der überzogenen Kerntabletten mit optimierten Freisetzungseigenschaften in die quellfähigen Manteltabletten nötig. Dazu wurden die in Tabelle 16 als vielversprechend gekennzeichneten überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R11 - R13 sowie R17 und R18 verwendet. Um den Einfluss einer möglichen pH-Absenkung im Tablettenkern durch Weinsäure zu untersuchen, wurden zudem die Kerne der Rezepturen R16 und R19 in Manteltabletten eingebettet und auf ihr Freisetzungsverhalten im Standard-Freisetzungstest untersucht. Tabelle 17 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die erzielten Freisetzungparameter der gastroretentiven Manteltabletten.

Tabelle 17. Überblick charakteristischer Freisetzungparameter von Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten der Rezepturen R11 - R13 und R16 - R19 nach Testung in der Blattrührerapparatur in 1000 mL SGFsp pH 1,2 und Acetatpuffer pH 4,5. Prozentuale Freisetzung (F) nach 8, 12 und 24 h, Zeitpunkt der 50 %igen Freisetzung (F_{50 %}) und Lag-Zeit bis zum Einsetzen der Wirkstofffreisetzung (Freisetzungsmenge < 3 %, F_{< 3 %}). Mittelwerte (n = 3). Hervorgehoben sind auffällig positive (□) und negative (□) Parameter.

Rez.	SGFsp pH 1,2					Acetatpuffer pH 4,5				
	F _{8 h} (%)	F _{12 h} (%)	F _{24 h} (%)	F _{50 %} (h)	F _{< 3 %} (h)	F _{8 h} (%)	F _{12 h} (%)	F _{24 h} (%)	F _{50 %} (h)	F _{< 3 %} (h)
R11	57,0	69,7	84,0	8	1	56,6	67,3	76,8	7	1
R12	62,1	76,6	100,3	7	1	56,5	69,1	76,3	7	1
R13	63,5	74,0	94,3	6	1	66,8	75,0	84,2	6	1
R16	49,1	65,5	96,4	12	2	44,9	59,0	79,3	12	2
R17	45,8	62,0	98,2	12	2	44,2	58,2	77,9	12	2
R18	57,4	73,7	99,9	7	1	57,4	74,0	91,0	7	1
R19	30,8	49,6	83,7	12	3	25,9	43,0	73,0	24	3

Grundsätzlich wurde bei den untersuchten Manteltabletten mit integrierten, überzogenen Kerntabletten eine eher pH-unabhängige Freisetzung beobachtet (vergleiche Abbildung 35 und Abbildung 36). Bei alleiniger Betrachtung der Freisetzungsprofile aus Kerntabletten waren beispielsweise bei den Rezepturen R11 - R13 (steigender NaCl-Anteil bei gleichzeitig sinkendem PolyoxTM-Gesamtanteil) noch deutliche pH-Abhängigkeiten und Unterschiede zwischen den Formulierungen erkennbar. Nach Integration dieser Kerne in den Mantel kam es zur weitgehenden Angleichung der Profile, sowohl hinsichtlich der unterschiedlichen getesteten pH-Werte als auch hinsichtlich der verschiedenen Rezepturen. Die Ursache dafür war im grundlegenden Aufbau des gastroretentiven Systems zu sehen. Die Kerntabletten

waren nach Einbettung in den Mantel aus HPMC und PEO auf drei Seiten von der Mantelmatrix umgeben und standen nur mit einer dreieckigen Kernfläche über den semipermeablen Celluloseacetat-Überzug und die Freigabeöffnung in direktem Kontakt zum umgebenden FreisetzungsmEDIUM (vergleiche Abbildung 3). Wie bereits beschrieben, nimmt die Hydratation und beginnende Quellung einer Polymermatrix, in diesem Fall aus den hydrophilen, hochmolekularen Matrixbildnern Methocel™ K100M (HPMC) und Polyox™ WSR-303, eine entsprechende Zeit in Anspruch. Die Hydratation der PEO-Matrix in den im Mantel integrierten Kernen wird daher im Vergleich zur allseitig vom FreisetzungsmEDIUM umgebenen alleinigen Kerntablette deutlich verzögert, weil die Quellungsfront im Mantel langsamer voranschreitet und überhaupt erst spät die Kerntablette erreichen kann [136]. Folglich waren die beobachteten Lag-Zeiten bis zum Beginn der Aciclovir-Freisetzung aus den Manteltabletten mit mindestens 1 - 2 h größer als bei den Kerntabletten. Der bereits hohe Anteil des osmotisch wirkenden Natriumchlorids mit knapp 30 % an der Mantelrezeptur reichte offenbar nicht aus, um den Beginn der Wirkstofffreisetzung aus dem gastroretentiven System derart zu beschleunigen, dass keine Lag-Zeit mehr auftrat. Eine weitere Modifikation der Mantelrezeptur war nach Untersuchungen des Projektpartners LTS Lohmann Therapie-Systeme AG jedoch nicht Erfolg versprechend, weil eine mögliche Beschleunigung der Hydratation zu Lasten der Quellfähigkeit der Manteltablette ging und damit das gastroretentive, durch Expansion gesteuerte Potential des Systems gefährdete.

Um größere Unterschiede in den Freisetzungprofilen der Manteltabletten zu sehen, waren die Variationen beispielsweise der NaCl-Anteile in den Rezepturen R11 - R13 vermutlich noch immer zu klein. Die freisetzungsteuernde Hydratation und Quellung des Mantels nivellierte die Unterschiede im Freisetzungsprofil der Kerne, die durch Variation der Tablettenzusammensetzung erzielt werden konnten. Lediglich der Ersatz eines hohen NaCl-Anteils von 19,33 % (R13) durch eine Kombination von Lactose-MH und 6 bzw. 9,665 % NaCl (R17/R18) führte zu unterschiedlichen Freisetzungprofilen der getesteten Manteltabletten (vergleiche Abbildung 37). Dennoch konnte mit diesen Rezepturen erneut eine weitgehend pH-unabhängige Freisetzung erzielt werden. Die Kombination von Lactose-MH und 6 % Weinsäure zur Erzeugung eines sauren pH-Werts im Inneren der Kerntablette verzögerte die Aciclovir-Freigabe aus den Manteltabletten erheblich. Aufgrund des fehlenden osmotischen Effekts war eine Lag-Zeit bis zum Beginn der Freisetzung von 3 - 4 h zu beobachten. Die Freisetzung verlief ähnlich wie bei den anderen beschriebenen Formulierungen ohnehin weitgehend pH-unabhängig, sodass die negativen Auswirkungen der

Weinsäure auf das Freisetzungsprofil aus Manteltableten überwogen (vergleiche Abbildung 35B).

Insgesamt konnte im Vergleich zur Prototyp-Kerntablette mit dem Wirkstoff Furosemid eine etwas schnellere und vollständigere Freisetzung aus ausgewählten Manteltableten mit Aciclovir-haltigen Kernen erzielt werden. Allerdings wurden identische Lag-Zeiten von mindestens 1 - 2 h bis zum Einsetzen der Aciclovir- bzw. Furosemid-Freigabe detektiert, die auf die Konzeption des gastroretentiven Systems, bestehend aus einer in einen Mantel eingebetteten Kerntablette, zurückzuführen waren. Um die Ziele dieser Promotionsarbeit zu verwirklichen, wurden vorteilhafte Bestandteile der Rezepturzusammensetzung des Prototyps, wie beispielsweise die Mischung zweier PEO-Typen, übernommen und weitere ergänzt. Unter Modifikation der Herstellungsmethode hin zu einer ökonomischeren Direkttablettierung konnte ein aussichtsreicher Backup-Kandidat entwickelt werden.

Im Stresstest wurde sowohl für die untersuchten Manteltableten mit Aciclovir-haltiger Kerntablette der Formulierung R13 als auch für die Klinikmustercharge des Prototyps mit dem Wirkstoff Furosemid eine leichte Druckanfälligkeit beobachtet (Abbildung 53). In den jeweiligen Freisetzungskurven trat nach der ersten moderaten Drucksimulation nach 3 h ein stufenartiger Anstieg der Wirkstofffreisetzung auf. Ebenso führten die folgenden Druckereignisse nach 8, 10, 14, 17, 19, 21 und 23 h jeweils zu mehr oder weniger deutlichen Stufen im Freisetzungsprofil beider Wirkstoffe.

Bei der Entwicklung der neuartigen potentiell gastroretentiven Arzneiform im Projekt „Gastromax“ wurde als Zielparamester eine Unempfindlichkeit der Tabletten gegenüber den mechanischen Belastungen des Magens definiert, die somit nicht vollumfänglich erzielt werden konnte. Durch die Verzögerung der Magenentleerung infolge gastroretentiver Prinzipien wird eine Arzneiform häufiger den Beanspruchungen ausgesetzt, da sie über einen längeren Zeitraum widerstandsfähig gegenüber den wechselnden Motilitätsmustern des postprandialen und interdigestiven Zustands sein muss (vergleiche Kapitel 1.1). Frühere Studien im Dissolution-Stresstester mit anderen Arzneiformen offenbarten ebenso Sprünge in den Freisetzungsprofilen, die zum Teil jedoch erheblich größere Ausmaße hatten. *Garbacz et al.* konnten insbesondere für Arzneiformen mit Diclofenac-Natrium sogar ein Dose-Dumping, die schlagartige Freisetzung großer Teile des enthaltenen Wirkstoffs, nachweisen [88, 137]. Bei der Prüfung von Quetiapin-SR-Formulierungen wurde nach Drucksimulation im Dissolution-Stresstester ebenfalls eine schlagartige Freisetzung von mindestens 40 % des enthaltenen Arzneistoffs beobachtet [138].

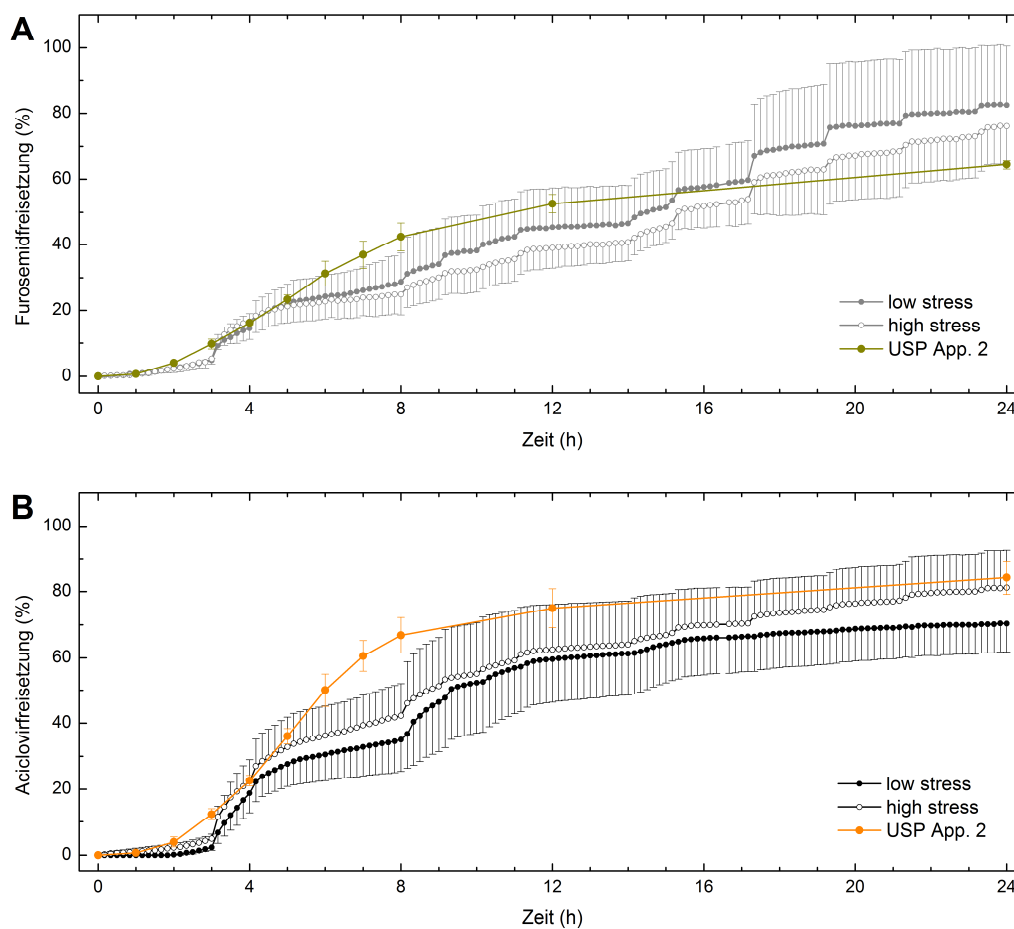


Abbildung 53. Freisetzungsp Profile von Manteltabletten mit überzogenen Furosemid-Kerntabletten der Klinikmustercharge (A) und Freisetzungsp Profile von Manteltabletten mit überzogenen Aciclovir-Kerntabletten der Formulierung R13 (B), jeweils in der Stresstestapparatur, Szenarien „low stress“ (●/●) und „high stress“ (○/○) und in der Blattrührerapparatur (●/●) in 1160 mL (Stresstest) bzw. 1000 mL (Blattrührer) Acetatpuffer pH 4,5 bei einer Temperatur von $37\text{ °C} \pm 0,5\text{ °C}$ und einer Rührgeschwindigkeit von 100 rpm (Stresstest) bzw. 75 rpm (Blattrührer). Mittelwerte \pm Standardabweichung (Stresstest: $n = 6$, Blattrührer: $n = 3$). Daten der Furosemid-Tabletten mit Genehmigung vom Projektpartner LTS Lohmann Therapie-Systeme AG.

Eine deutliche Empfindlichkeit von Arzneiformen gegenüber mechanischen Belastungen, die insbesondere im Antrum und am Pylorus im Rahmen des IMMC auftreten können, kann zu hoch variablen Blutplasmaspiegeln, verbunden mit nicht kontrollierbarem Therapieerfolg oder entsprechenden Nebenwirkungen für den Patienten führen. Ein derartiges Dose-Dumping war jedoch trotz der beschriebenen Sprünge im Freisetzungsp Profile bei der Testung der neu entwickelten gastroretentiven Arzneiformen mit Furosemid und Aciclovir unter den simulierten mechanischen Bedingungen des Dissolution-Stresstesters nicht zu beobachten. Die Empfindlichkeit der Tabletten gegenüber mechanischen Belastungen wurde stattdessen als moderat eingeschätzt, sodass für die klinische Studie keine unerwünschten, schlagartigen Wirkstofffreisetzungen zu befürchten waren.

Hervorzuheben ist des Weiteren die im Vergleich zur Blattrührerapparatur geringere freigesetzte Wirkstoffmenge im Dissolution-Stresstester (Abbildung 53). Unter beiden Versuchsbedingungen war zunächst die bereits beschriebene Lag-Zeit zu beobachten, die aus dem prinzipiellen Aufbau der Tablette resultierte. In der Blattrührerapparatur setzte nach dieser Lag-Zeit eine kontinuierliche Wirkstofffreisetzung bis zum Zeitpunkt von 8 h ein, während im Stresstest die stufenartige Freisetzung durch die erste Stressphase ausgelöst wurde. In der Folge war das Freigabeverhalten aus den einzelnen getesteten Tabletten im Stresstest in erheblichem Maße abhängig von der ursprünglichen Positionierung der Tablette zum Metallnetz oder Ballon. Mit Auftreten der ersten Druckphase wurde die Tablette entweder an die Maschen des Netzes oder an die obere Teflonscheibe gepresst. Der zur Druckausübung aufgeblasene Ballon dehnte sich in beiden Stressszenarien so weit aus, dass er das gesamte Volumen des Probekörbchens ausfüllte und die darin befindliche Tablette aufgrund der hohen Viskosität und Adhäsionskraft der enthaltenen hydrophilen Polymere über den gesamten Versuchszeitraum dort festklebte. Insbesondere bei der vorliegenden Arzneiform mit einer Kerntablette, die aufgrund der gestanzten Freigabeöffnung den enthaltenen Wirkstoff nur in eine Richtung freigeben konnte, ist der Versuchsaufbau daher als kritisch zu beurteilen. Möglicherweise ist aufgrund der geschilderten Beobachtungen die Aussagekraft des Stresstests für derartige Matrixsysteme mit speziellem Aufbau begrenzt.

Die Bedingungen des Standard-Freisetzungstests können die Wirkstofffreigabe ebenso negativ beeinflusst und verfälscht haben. Mit zunehmender Versuchsdauer und voranschreitender Erosion der Mantelmatrix verloren die Tabletten an Gewicht, was zum Flotieren führte. In der Folge kam es nach etwa 4 - 6 h erstmals zu Berührungen zwischen dem Blattrührer und den Tabletten. Durch diese Berührungen und die scharfen Metallkanten des Rührers wurde der flexible äußere Kollicoat®-Überzug spröder und die Wirkstofffreisetzung könnte infolge der stärkeren Erosion beschleunigt worden sein. Spätestens nach etwa 12 h war ein vollständiges Flotieren der Tabletten erreicht, sodass zudem ein unvollständiger Kontakt mit dem Freisetzungsmittel die Wirkstofffreisetzung beeinflusste. Hinsichtlich der Frage, welcher der beiden Freisetzungstests die Situation in vivo speziell für die entwickelte Arzneiform besser abbilden kann, sind daher sowohl Vor- als auch Nachteile für beide Systeme erkennbar geworden. Zweifelsfrei werden die mechanischen Bedingungen wie Druckeinfluss, Bewegung und Flüssigkeitskontakt im Stresstest biorelevanter nachgestellt. Eine Adhäsion ähnlich wie am Probekörbchen im Stresstester, ist jedoch im Magen nicht zu erwarten. Vielmehr ist davon auszugehen, dass insbesondere im Zustand nach Nahrungsaufnahme die herausgedrückten

Matrixbestandteile mit eingeschlossenem Wirkstoff durch Nahrungspartikel abgetragen werden können.

Eine schnelle, möglichst ausgeprägte Quellung ist essentiell für eine Arzneiform, deren gastroretentives Prinzip auf der Expansion auf eine Größe jenseits des Pylorusdurchmessers basiert [40]. Die in den verwendeten einfachen Freisetzungsmitteln sowie Milch und Ensure® Plus aufgenommenen Quellungsprofile der Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten unterschieden sich deutlich voneinander (Abbildung 39). Der Quellungsindex (QI) erreichte bei den einfachen Freisetzungsmitteln Acetatpuffer pH 4,5 und Phosphatpuffer pH 6,8 sein Maximum bei etwa 350 - 400 % nach etwa 12 h, was einer Größenzunahme um das 1,5- bis 2-fache des ursprünglichen Durchmessers und der Höhe entsprach (vergleiche Abbildung 40). In SGFsp pH 1,2 verlief die Quellung insgesamt langsamer und erreichte einen maximalen QI von 275 %. Anschließend kam es zu einer starken Erosion der Tabletten, verbunden mit der deutlichen Abnahme des Tablettengewichts. Da als hauptsächlicher Matrixbestandteil eine hochmolekulare HPMC (Typ Methocel™ K100M) verwendet wurde, resultierte grundsätzlich eine starke Hydratation des Polymergerüsts (siehe oben). Erklärungen in der Literatur zur Ursache für die beobachteten Unterschiede zwischen dem stark sauren Medium SGFsp und den beiden Medien mit höheren pH-Werten sind widersprüchlich. *Maderuelo et al.* machten eine mögliche Depolarisation der HPMC-Matrix bei verschiedenen pH-Werten für eine verminderte Viskosität und Stabilität der Gele verantwortlich [139]. *Conti* und Co-Autoren sahen zwar eine etwas verlangsamte Freisetzung von Diltiazem-Hydrochlorid aus HPMC-Matrixtabletten (Typ K15M) in pH 1,2 im Vergleich zu pH 4,5 und pH 6,8, allerdings beurteilten sie die Quellung als weitgehend pH-unabhängig [140, 141]. Die beobachteten abweichenden Wasseraufnahmeprofile von HPMC-Tabletten in verschiedenen Testmedien wurden durch *Kavanagh et al.* mit der unterschiedlichen Ionenstärke dieser erklärt, da eine pH-abhängige Quellung aufgrund des nichtionischen Charakters der HPMC ausgeschlossen wurde. So verlangsamte sich mit höherer Ionenstärke des Mediums die Hydratation der Matrix, da der Entzug der Wassermoleküle infolge einer Konkurrenz zwischen Anionen des Mediums zur Polymerhydratation entstanden sein könnte [142]. In einer Studie von *Mitchell et al.* wurde bei vergleichsweise sehr hohen Ionenstärken des Mediums sogar ein Zerfall der untersuchten HPMC-Matrixtabletten beobachtet [143]. Die Ionenstärke des verwendeten Mediums SGFsp pH 1,2 lag mit etwa 0,11 mol/L über der Ionenstärke des Acetat- und Phosphatpuffers (rund 0,02 mol/L bzw. 0,05 mol/L), sodass hierin eine der Ursachen für die beobachtete verzögerte Quellung und beschleunigte Erosion der Tabletten in SGFsp pH 1,2 gesehen werden kann.

Milch und die kalorische Trinknahrung Ensure® Plus werden in In vitro-Studien häufig zur Simulation des „fed“-Zustands genutzt [144]. In Milch mit einem Fettgehalt von 3,5 % verlief die Wasseraufnahme der potentiell gastroretentiven HPMC/PEO-Matrixtabletten innerhalb der ersten 8 h ähnlich schnell wie bei den einfachen Medien, jedoch war die Ausdehnung der Tabletten in Breite und Höhe deutlich abgeschwächt. Langsamere Quellungen oder Wirkstofffreisetzungen aus Matrixtabletten wurden vielfach bei einer Testung in Milch beobachtet. Als Ursache wird überwiegend die Bildung eines lipophilen Films auf der Tablettenoberfläche gesehen, der eine schnellere Hydratation des Gels behindert [145, 146]. Im Vergleich zu In vivo-Bedingungen ist zu berücksichtigen, dass es infolge der höheren Scherbelastung im gefüllten Magen zu einer Abtragung dieses lipophilen Films kommen kann und die Quellung ohne die beschriebene Verzögerung ablaufen könnte. Die Quellung der Manteltabletten in der kalorischen Trinknahrung Ensure® Plus verlief insgesamt wesentlich langsamer als in allen anderen getesteten Medien, dafür aber linear über den Versuchszeitraum von 24 h. Folglich war nach 4 h erst ein QI von etwa 75 % und nach 8 h von rund 150 % erreicht. Ensure® Plus weist einen Energiegehalt von 300 kcal/200 mL auf und ist aus 40,4 g Kohlenhydraten, 12,5 g Proteinen, 8,4 g Fetten, 155 g Wasser sowie verschiedenen Vitaminen und Mineralstoffen zusammengesetzt [147]. *Abrahamsson et al.* beobachteten in einer vergleichbaren Trinknahrung einen deutlich verlangsamten Zerfall von IR-Tabletten, den sie auf die Bildung eines Proteinfilms auf der Tablettenoberfläche zurückführten. Dieser behinderte wiederum die Penetration von Wasser in die Matrix und verminderte zugleich die Erosion von ebenfalls geprüften HPMC-Matrixtabletten [148, 149]. Durch *Franek et al.* ist ebenso die Bildung einer lipophilen Barriere um die Oberfläche von HPMC-Matrixtabletten beschrieben. In der Folge sahen die Autoren eine verminderte Hydratation, die langsamere Quellung und eine verzögerte Erosion als Konsequenz dieser Filmbildung [150]. Die Beschreibung eines orange-braunen Films auf den Tablettenoberflächen korreliert mit den eigenen Beobachtungen im Rahmen der Quellungsversuche mit den gastroretentiven Manteltabletten (vergleiche Abbildung 41).

Mit einem QI von etwa 350 % in einfachen Medien bzw. rund 200 % nach 8- bis 12-stündiger Quellung in Milch oder Ensure® Plus war für das untersuchte System von einem ausreichenden Ausmaß der Größenzunahme für eine Gastroretention auszugehen. In der Literatur sind vergleichbare Quellungsindizes, überwiegend im Bereich bis maximal 200 - 250 %, beschrieben, ausdrücklich auch in Bezug auf potentiell gastroretentive Arzneiformen [120, 151-153]. Dabei wird in den meisten Fällen das Quellungsverhalten einer expandierbaren gastroretentiven Arzneiform nur in Wasser oder 0,1 M Salzsäure und nicht

über einen breiten pH-Bereich bestimmt, dem die Arzneiform insbesondere im Magen nach Nahrungsaufnahme ausgesetzt ist. In einem Patent der Firma Depomed Inc., die mit Glumetza™ und Gralise® zwei als gastroretentiv beworbene Präparate auf dem amerikanischen Markt platziert hat, wird eine Größenzunahme der Arzneiform um mindestens 20 % innerhalb von 30 min und mindestens 90 % innerhalb von 8 h gefordert. In der Darstellung eines Quellungsprofils im gleichen Patent wird ein maximaler QI von etwa 150 % nach 8 h für eine entwickelte Arzneiform gezeigt, die auf einem hydrophilen Polymergemisch aus HPMC und PEO basiert [154].

Die Testung der hergestellten Manteltabletten im neu entwickelten Antrummodell stellte einen ergänzenden Versuch im Hinblick auf das mögliche gastroretentive Verhalten in der klinischen Studie dar. In diesem Sinne kann die In vitro-Untersuchung des gastroretentiven Potentials als durchaus relevant betrachtet werden, da die entwickelten Manteltabletten den In vivo-Druckbelastungen im Antrum der Probanden widerstehen sollten. Das Antrummodell wurde entwickelt, um im Wesentlichen die maximalen Belastungen nachzuahmen, die im Rahmen der physiologischen „Housekeeper waves“ im Nüchternzustand auftreten können. In Bezug auf die Tendenz zur Retention oder Entleerung aus dem Antrummodell lagen die kritischen Drücke, abhängig vom jeweils angewendeten Füllungszustand und Winkel, bei etwa 350 mbar. Entscheidend war dabei der nach 4-stündiger Vorquellung intakte Mantelüberzug, der den Tabletten eine weniger glatte und wenig reibungsverminderte Oberfläche verschaffte, sodass sie in den Falten des Schlauchs festgehalten, durch die simulierte Kontraktionswelle hindurchgezogen und nicht aus dem Modell entleert wurden. Die eingangs der Diskussion als ideal für eine potentielle Gastroretention beschriebene Eigenschaft der sehr guten, hochelastischen Verformbarkeit konnten die vorgequollenen Manteltabletten jedoch nicht erfüllen. Sie wiesen zwar eine begrenzte Elastizität auf, waren jedoch noch relativ hart und hatten die vollständige Expansion noch nicht erreicht. Folglich wurden sie bei am Ballon angelegten Drücken oberhalb von 300 mbar und einer großen prozentualen Okklusion von etwa 70 % vor der simulierten antralen Welle hergeschoben und entleert. Die im Projekt „Gastromax“ entwickelten Arzneiformen besaßen dennoch ein vielversprechendes gastroretentives Potential. Dagegen muss dieses Potential im Vergleich zum beschriebenen Trichobezoar als eher gering im Hinblick auf die In vitro-Charakterisierung im mechanischen Antrummodell bezeichnet werden.

Wichtige Voraussetzung für die Bestimmung der Lokalisation und des Transits der Manteltabletten durch den GI-Trakt in vivo war deren magnetische Markierung [86]. Idealerweise sollte eine Korrelation zwischen der Wirkstofffreisetzung aus den Tabletten und

dem Abfall des magnetischen Moments erreicht werden, um aus der mittels MMM gemessenen Entwicklung des Moments Rückschlüsse auf die Wirkstoffliberation in vivo ziehen zu können. Der Abfall des magnetischen Moments ist dabei maßgeblich mit der Quellung und Erosion der markierten Tabletten verbunden, da mit deren Voranschreiten die Relaxation der zuvor ausgerichteten Dipole in der Tablette erfolgte [155]. Je schneller und umfangreicher die Quellung der Manteltabletten verläuft, desto rascher fällt das magnetische Moment der markierten Tabletten ab.

Die direkte Markierung der wirkstoffhaltigen Kerntabletten des gastroretentiven Systems mit 5 mg Eisenoxid war nicht zielführend, da das magnetische Moment bereits im In vitro-Test mit dem modifizierten magnetischen Dissolutionstester innerhalb von wenigen Stunden auf den Initialwert abfiel (Abbildung 43). Die Freisetzung des Wirkstoffs Furosemid aus den getesteten Tabletten wurde jedoch in diesem wie in allen folgenden Versuchen weder durch die magnetische Markierung mit Eisenoxid noch durch die Verwendung des modifizierten magnetischen Dissolutionstesters beeinflusst. Es war folglich notwendig, anstelle der Kerntabletten den quellbaren Mantel des gastroretentiven Systems magnetisch zu markieren, um ein ausreichendes Moment zur Verfolgung der Lokalisation der Manteltabletten im MMM-Verfahren zu erzeugen. Da eine Markierung mit 5 mg Eisenoxid pro Manteltablette kein ausreichendes magnetisches Restmoment bei einer Versuchsdauer von mehr als 12 h lieferte (vergleiche Abbildung 44), wurden in der MBR-Charge 10-09-12 und der Klinikmustercharge 10 mg Eisenoxid zur Markierung verwendet. Eine zuverlässige Lokalisation im MMM ist bei Restmomenten oberhalb von 10 % möglich, die mit der MBR-Charge auch über 24 h erreicht werden konnten. Der Abfall des magnetischen Moments infolge von Quellung und Erosion der Manteltabletten verlief dabei weitgehend pH-unabhängig, obwohl das Quellungsprofil in den drei getesteten einfachen Freisetzungsmedien Unterschiede aufwies (vergleiche Abbildung 39). Initial erfolgte der Abfall des Moments zwar relativ schnell aufgrund der Zeit zwischen Penetration von Wasser und beginnender Gelbildung in der Matrix, dennoch wurde das magnetische Restmoment über 24 h als ausreichend für die klinische Studie bewertet. Die Untersuchung des Abfalls des normierten magnetischen Moments in vitro für die produzierte Klinikmustercharge mit dem Prototyp-Wirkstoff Furosemid offenbarte jedoch einen leicht beschleunigten Abfall des Moments, der zudem insofern pH-abhängig verlief, dass in SGFsp pH 1,2 nach gut 16 h das Ausgangsmoment erreicht war. Mögliche Ursachen für diese Beobachtung sind in der veränderten großtechnischen Herstellung der Klinikmustercharge und einem möglicherweise dünneren Kollicoat®-Überzug bei den Klinikmustern zu sehen.

Entgegen der vor der Studiendurchführung getroffenen Annahme, dass die Quellung der Manteltabletten insbesondere unter den In vivo-Bedingungen nach Nahrungsaufnahme aufgrund der beschriebenen lipophilen Filmbildung auf den Manteltabletten langsamer als in vitro verlaufen sollte, wurde ein sehr schneller Abfall des magnetischen Restmoments in der MMM-Studie beobachtet. In Abbildung 54 ist der Abfall der magnetischen Momente im „fasted“- und „fed“-Studienarm der Studie dem Abfall in vitro bei Testung in den drei Standardfreisetzungsmedien gegenübergestellt.

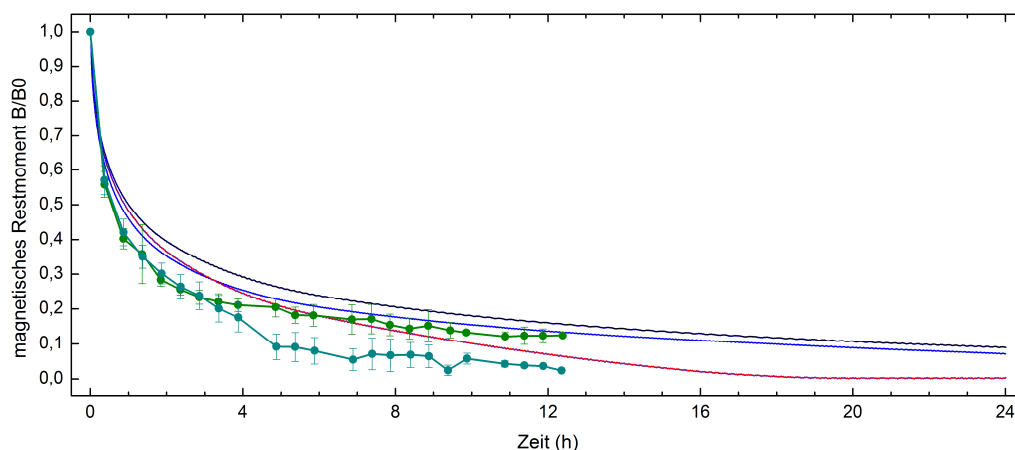


Abbildung 54. Abfall des (normierten) magnetischen Restmoments (—/—/—) von markierten Manteltabletten (10 mg Eisenoxid Fe_3O_4) mit nichtmarkierten Kerntabletten der Klinikmustercharge im magnetischen Dissolutiontester in 900 mL SGFsp pH 1,2 (rot), Acetatpuffer pH 4,5 (blau) und Phosphatpuffer pH 6,8 (schwarz) bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5$ °C und einer Rührgeschwindigkeit von 75 rpm. Zusätzlich ist der gemittelte Abfall des magnetischen Restmoments der markierten Manteltabletten im „fasted“ (●)- und „fed“ (●)-Studienarm der MMM-Studie verzeichnet. In vitro-Daten: Mittelwerte ($n = 3$). In vivo-Daten: Für jede Messperiode ist ein Mittelwert \pm Standardabweichung aus allen magnetischen Momenten über das jeweilige gemittelte Zeitintervall dargestellt ($n = 10$).

Der schnellere Abfall in vivo ist mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen, dass die Quellung der Manteltabletten in vivo anders verlief als im magnetischen Dissolutiontester oder die Erosion der Tabletten durch die mechanischen Belastungen im Magen eine dominanter Rolle für die Entwicklung des magnetischen Restmoments spielte als im In vitro-Test. Es ist zudem davon auszugehen, dass der flexible, schützende Kollicoat®-Überzug in vivo innerhalb kurzer Zeit abgelöst wurde und damit eine schnellere Erosion der Polymermatrix einsetzen konnte. Allerdings waren innerhalb der ersten 3 h keine Unterschiede in der Entwicklung des magnetischen Moments zwischen den beiden Studienarmen festzustellen, obwohl die Manteltabletten nach Nüchternapplikation zu diesem Zeitpunkt längst aus dem Magen entleert gewesen waren und nicht mehr den dort auftretenden hohen Drücken ausgesetzt sein konnten. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Fixierung der expandierenden Manteltabletten im magnetischen Dissolutiontester ihr

Quellungsverhalten und damit die Entwicklung des magnetischen Moments beeinflusst haben könnte. Wie in Abbildung 11 dargestellt, wurde eine zu prüfende Manteltablette in direktem Kontakt zum Messsensor mittels elastischer Fäden in einer Art Körbchen festgehalten, da sich die Position der Tablette nicht ändern durfte, um kontinuierlich den Gradienten der magnetischen Flussdichten zwischen Mess- und Referenzsensor bestimmen zu können. Folglich wurde die Tablette nicht allseitig vom Testmedium umschlossen, sodass die Quellung methodenbedingt langsamer verlief als *in vivo*. Die Beobachtung einer durch die Fixierung der Tablette am Messsensor unbeeinflussten Wirkstofffreisetzung aus dem gastroretentiven System widerspricht dieser Hypothese insofern nicht, als dass die Größenzunahme der Manteltablette und die Furosemid-Freigabe aus der integrierten Kerntablette unabhängig voneinander verliefen (siehe oben). Lediglich der im weiteren Verlauf ab etwa 4 h offensichtliche stärkere Abfall des magnetischen Moments im „fed“-Studienarm im Vergleich zum „fasted“-Studienarm kann auf eine deutliche Erosion der in mehreren Fällen noch im Magen befindlichen Tabletten zurückgeführt werden. Zu beachten ist zudem, dass für die letzten gemittelten Datenpunkte in Abbildung 54 weniger individuelle Messungen herangezogen worden sind, da das Studienprotokoll den Abbruch der MMM-Messungen erzwang, sobald die Tabletten für mindestens 2 h im Dünndarm lokalisiert wurden, die vorgesehene Messdauer von 12 h erreicht wurde oder das magnetische Restmoment für eine genaue Lokalisation der Tablette zu gering war. Möglicherweise wurde der beobachtete stärkere Abfall des magnetischen Moments im „fed“-Studienarm nach etwa 4 h durch die Einnahme des Mittagessens getriggert, weil die Matrixerosion durch neue Nahrungspartikel vorangeschritten sein könnte.

Die klinische Studie zur Beurteilung des gastroretentiven Potentials der entwickelten Manteltabletten mit spitzem, wirkstoffhaltigem Kern offenbarte eine deutliche Abhängigkeit der erzielten Magenverweilzeiten vom Füllungszustand des Magens. In Abbildung 55 sind die aus den MMM-Lokalisationsdaten ermittelten Magenentleerungszeiten der Manteltabletten graphisch zusammengefasst.

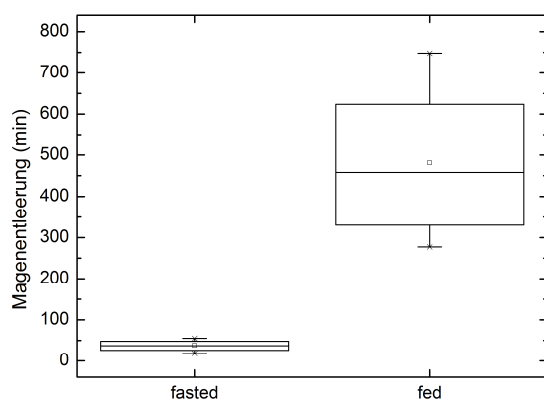


Abbildung 55. Vergleich der Zeitpunkte der Magenentleerung in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt). Boxplot-Darstellung mit Maximum und Minimum (*), Intervall zwischen 25 %- und 75 %-Quantil (Box), Median (—) und Mittelwert (\square), $n = 10$.

Die mittlere Magenentleerungszeit von 38 min nach Nüchternapplikation bei einem Minimum und Maximum von 18 min bzw. 55 min deutet darauf hin, dass die Manteltabletten der interdigestiven Motilität des Magens nicht standhalten konnten. Vermutlich war die einsetzende Quellung und Größenzunahme des Mantels zu langsam, um die Entleerung durch den geöffneten Pylorus im Rahmen einer „Housekeeper wave“ zu verhindern. Kritisch zu beurteilen ist die Festlegung des Messabbruchs im Studienprotokoll etwa 2 h nachdem die Manteltabletten den Dünndarm erreichten. Damit war es leider nicht für alle Probanden - insbesondere nach Nüchternapplikation - möglich, die Lokalisation der quellenden Matrixtablette im gesamten Dünndarm zu bestimmen und durch den Nachweis einer vollständigen ungehinderten Dünndarmpassage das potentielle Auftreten einer Akkumulation unter Mehrfachapplikation mit dem daraus resultierenden Risiko eines Darmverschlusses ausschließen zu können. Die Auswertung der Lokalisationsdaten der Probanden 2, 4, 5 und 6, bei denen der Transit der Tabletten trotzdem über längere Zeitabschnitte im Dünndarm und Colon verfolgt wurde, ergab jedoch keine Hinweise auf die Fixierung an einem Ort, die einen Darmverschluss hätte erzeugen können. Bei den über längere Zeitabschnitte beobachteten Probanden 2 und 5 war im Nüchternstudienarm zudem der gastrokolische Reflex (gastrocolonic response) zu beobachten. Dieser ist durch eine erhöhte Motilität des Colons als Reaktion auf eine Nahrungszufuhr charakterisiert [156, 157]. Der Übertritt aus dem terminalen Ileum im Bereich der Ileocoecalklappe ins Colon trat bei diesen Probanden direkt nach der Einnahme des Mittagessens nach 4 h auf. Price und Co-Autoren beobachteten den Coloneintritt radioaktiv markierter Tabletten innerhalb von 10 - 15 min nach Beginn der Einnahme einer Mahlzeit mit 1000 kcal [158]. Bei den beiden anderen Probanden 3 und 4 im „fasted“-Studienarm, bei denen die MMM-Messungen ebenfalls über mehrere Stunden

fortgesetzt wurden, trat der Übertritt ins Colon dagegen bereits nach 3 h auf, also unabhängig von der Nahrungszufuhr.

Die Tablettenapplikation nach Einnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt führte zu einer deutlich verlängerten Magenverweilzeit. Im Mittel wurden die im Projekt entwickelten Manteltabletten der Klinikmustercharge nach 481 ± 180 min entleert, sodass in diesem Sinne eine Gastroretentionszeit von 8 ± 3 h erzielt wurde. Dabei konnte nicht für alle Probanden für die Bestimmung dieser Zeit eine Ankunft der Manteltabletten im Dünndarm zu Grunde gelegt werden, da bei einem Probanden nach dem vorgesehenen Messende nach 12 h noch keine Magenentleerung aufgetreten war und bei drei weiteren Probanden das magnetische Restmoment so gering war, dass eine zuverlässige Lokalisation aus den MMM-Daten nicht mehr möglich war. Für die genannten Probanden mussten daher die Zeitpunkte der letzten Lokalisation im Magen für die statistische Auswertung der Entleerungszeiten im „fed“-Studienarm herangezogen werden. In Bezug auf diese erzwungene Modifikation der Auswertungsmethodik ist von einer Unterschätzung der mittleren Magenentleerungszeiten auszugehen.

Hinsichtlich der individuellen Tablettenlokalisierung im proximalen oder distalen Magen - insbesondere innerhalb der ersten 4 h bis zur Einnahme des Mittagessens - wurden im „fed“-Studienarm verschiedene Muster erkannt, die auch in früheren MMM-Studien beschrieben wurden [159-161]. Bei 50 % der Probanden wurde ein überwiegender Aufenthalt der Tabletten im Fundus ermittelt, drei Probanden wiesen dagegen eine andauernde Lokalisation der Manteltabletten im Antrum auf. Bei zwei Probanden ist eine Beurteilung der überwiegenden Lokalisation nicht möglich gewesen, da die Tabletten sich abwechselnd im proximalen und distalen Magen befanden (vergleiche Tabelle 13).

Bei mehreren Probanden wurde die Magenentleerung im „fed“-Studienarm im Bereich der MMM-Messungen vor und nach einer Nahrungsaufnahme beobachtet (rund um den Zeitpunkt des Mittagessens bei den Probanden 2 und 5, im Bereich der Einnahme des Snacks bei Proband 6 und um den Zeitpunkt des Abendessens bei Proband 7). Vor der Entleerung der Tabletten aus dem Magen wurde dabei in der letzten MMM-Messesequenz häufig eine Lokalisation im Antrum ermittelt, wo die stärksten Kräfte während der postprandialen Motilität wirken (vergleiche Kapitel 1.1). Für die standardisierte Nahrungsaufnahme laut Studienprotokoll wurden die MMM-Messintervalle jeweils für eine knappe Stunde unterbrochen, sodass der Zusammenhang zwischen Lokalisation der Tabletten unmittelbar

vor deren Entleerung und dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme insgesamt nur als tendenziell zu beurteilen ist.

Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass bis zum Zeitpunkt der Tablettenentleerung aus dem Magen unter den „fed“-Bedingungen noch keine vollständige Entleerung der aufgenommenen Nahrung stattgefunden hatte. Nach Untersuchungen von *Koziolek et al.* dauerte es mindestens 6 h, um nach Einnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks (1000 kcal) wieder einen „leeren“ Magen und somit die Nüchternmotilität zu erreichen [33]. Durch *Ewe et al.* ist zudem beschrieben, dass sich bei wiederholter Einnahme von Mahlzeiten und Snacks nach Applikation einer nicht-zerfallenden Tablette deren Magenentleerung immer weiter verzögert, weil das Erreichen des interdigestiven Zustands hinausgezögert wird [162]. Aufgrund der engen Zeitintervalle zwischen der erneuten Einnahme von kalorischer Nahrung in der MMM-Studie (nach 4 h Mittagessen, nach 6 h Snack und nach 10 h Abendessen) ist die in mehreren Fällen beobachtete Entleerung der Manteltabletten nach rund 4,5 h (Probanden 2 und 5) oder etwa 6 h (Probanden 6 und 8) als unerwartet früh zu beurteilen. Dies deutet einmal mehr auf ein möglicherweise zu geringes Ausmaß der Tablettenexpansion, die beschriebene verstärkte Erosion der Tabletten oder eine generell zu hohe Angreifbarkeit der Tabletten für die postprandialen, antralen Kontraktionswellen hin.

Die Nüchternapplikation der Manteltabletten führte zu extrem geringen Furosemid-Plasmaspiegeln, was auf die frühe Magenentleerung der Tabletten nach 38 ± 12 min zurückzuführen war (vergleiche Abbildung 49). Zahlreiche Messwerte lagen unterhalb der Quantifizierungsgrenze von 10 ng/mL. Da für Furosemid ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarmabschnitt beschrieben wird (vergleiche Kapitel 1.2), war nach der schnellen Dünndarmpassage der Tabletten nicht mit einem größeren Ausmaß der Furosemid-Anflutung im Blutplasma zu rechnen. Die eingangs beschriebenen kurzen duodenalen Transitzeiten sowie die beobachteten frühen Coloneintritte der markierten Tabletten unterstreichen die Hypothese des erwarteten Plasmaspiegelverlaufs, da nach Durchschreiten des Resorptionsfensters der Wirkstoff für eine weitere Resorption und ein entsprechendes Anfluten im Blutplasma nicht mehr zur Verfügung stand. Im „fed“-Studienarm wurden dagegen Plasmaprofile bestimmt, die durch eine Anflutung des Furosemids mit einer Lag-Zeit von etwa 0,5 - 2 h gekennzeichnet waren und interindividuell inhomogene Verläufe aufwiesen. Vielfach wurden deutliche Spitzenkonzentrationen von Furosemid bei $t_{\max} = 4$ h beobachtet, wobei bei mehreren Probanden zusätzliche Peaks nach 6 h oder 10 h detektiert wurden. Auffällig war in diesem Zusammenhang, dass die Blutproben mit diesen später vermessenen

Spitzenkonzentrationen meist unmittelbar vor der Einnahme einer Mahlzeit (Mittagessen, Snack oder Abendessen) entnommen wurden.

Der Vergleich der $AUC_{0-24\text{h}}$ im „fed“- gegenüber dem „fasted“-Studienarm ergab eine durchschnittlich 8-fach höhere AUC bei Tablettenapplikation nach Einnahme des hochkalorischen Standardfrühstücks (Abbildung 56). Die längere Magenverweilzeit der Manteltabletten eröffnete damit eine größere Chance zur Resorption des kontinuierlich aus den integrierten Kerntabletten freigesetzten Furosemids im Bereich des intestinalen Absorptionsfensters.

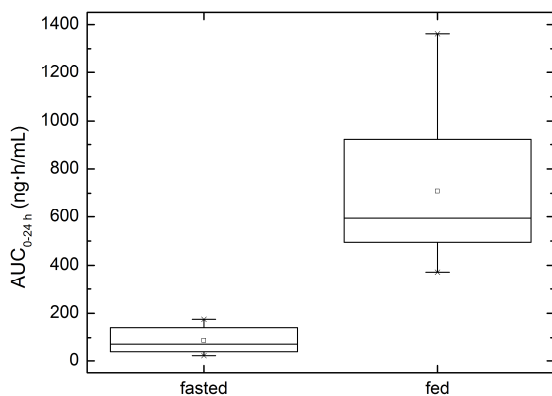


Abbildung 56. Vergleich der $AUC_{0-24\text{h}}$ in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt). Boxplot-Darstellung mit Maximum und Minimum (*), Intervall zwischen 25 %- und 75 %-Quantil (Box), Median (—) und Mittelwert (□), $n = 10$.

Hinsichtlich der ausgeschiedenen Urinvolumina und der Na^+ -Ausscheidung im Vergleich zwischen „fasted“- und „fed“-Applikation der Furosemid-haltigen Manteltabletten konnten keine entscheidenden Unterschiede gefunden werden (Abbildung 57).

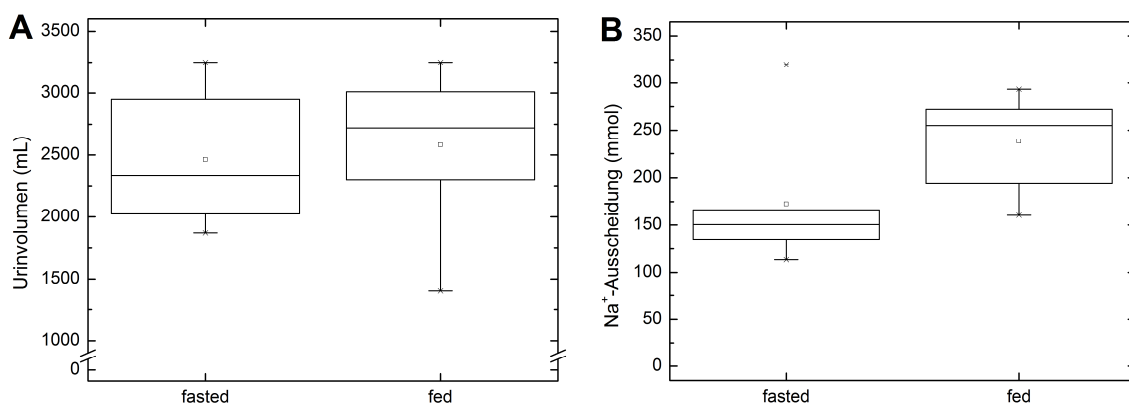


Abbildung 57. Vergleich der kumulierten Urinvolumina (A) und der ausgeschiedenen Na^+ -Mengen (B) in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt). Boxplot-Darstellung mit Maximum und Minimum (*), Intervall zwischen 25 %- und 75 %-Quantil (Box), Median (—) und Mittelwert (□), $n = 10$.

Die im Studienarm mit Nahrung freigesetzte Menge Furosemid war insgesamt offenbar zu gering, um einen quantitativ belegbaren Effekt auf das ausgeschiedene Urinvolumen zu ergeben.

In einer Studie von *Klausner et al.*, die ebenfalls mit einem Furosemid-haltigen gastroretentiven, sich entfaltenden System durchgeführt wurde, konnte eine verlängerte Absorption infolge der prolongierten Magenentleerung beobachtet werden. Das System bestand aus einer zunächst in einer Kapsel zusammengefalteten, mehrschichtigen, wirkstoffhaltigen Matrix, die von starren Polymerstreifen umgeben war. Nach Entfaltung des Polymergerüsts im Magen wurde nach Einnahme der Kapsel mit Nahrung (Sandwich mit 325 kcal) und weiteren Mahlzeiten 5, 8 und 12 h nach Applikation des Systems eine Gastroretention von mindestens 5 h bei 9 von 14 Probanden mithilfe einer Röntgenuntersuchung festgestellt. Die c_{\max} war im Vergleich zu einer IR-Formulierung gleicher Dosierung geringer und bei späterem t_{\max} (4,3 h gegenüber 1,9 h im IR-Studienarm). Des Weiteren konnte keine Korrelation zwischen natriuretischem Effekt und Furosemid-Exkretion nach 24 h gefunden werden [55, 163]. Nicht publiziert wurden Daten zu den individuellen Magenentleerungszeiten und Plasmaspiegeln. Zudem fehlt ein Vergleich mit einer SR-Formulierung, die möglicherweise ebenfalls eine „Gastroretention“ mit coadministrierter Nahrung zeigen würde.

Im Zuge der Auswertung der Lokalisationsdaten und der Plasmaspiegel konnte ein Zusammenhang zwischen der Aufenthaltszeit der Manteltabletten im Fundus und der Wirkstoffanflutung im Blutplasma gefunden werden, der bereits in früheren MMM-Studien gezeigt wurde. Je länger die Tabletten im proximalen Magen lokalisiert waren, desto später trat der Wirkstoff im Plasma auf (vergleiche Abbildung 50 und Abbildung 51). Identische Effekte wurden in zwei Studien mit Felodipin-haltigen, HPMC-basierten Matrixtabletten und Augmentin® XR-Tabletten (Wirkstoffe Amoxicillin und Clavulansäure) für die Tablettenapplikation nach Aufnahme eines jeweils standardisierten Frühstücks beschrieben. Als Ursache für die spätere Wirkstoffanflutung bei langer Aufenthaltszeit im proximalen Magen wurde die schlechte Durchmischung im Fundus gesehen, dessen vorrangige Funktion lediglich die Speicherung von Nahrung ist [159, 161].

Bereits in zwei älteren Studien aus den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde das in der MMM-Studie beobachtete Phänomen der Doppelpeaks beschrieben [164, 165]. In einem Fall traten diese ebenso wie in der aktuellen Furosemid-Studie unmittelbar vor der laut Studienprotokoll erfolgten Nahrungsaufnahme auf. Als Ursache für die mehrfachen Peaks im Plasmaprofil wurde eine biliäre Exkretion von bis zu 6 - 12 % der ursprünglichen Furosemid-

Dosis in den Dünndarm angesehen. Über diesen enterohepatischen Kreislauf wird eine Reabsorption des Wirkstoffs ermöglicht, die in einer erneuten, kurzfristigen Wirkstoffanflutung und einem weiteren Peak im Plasmaprofil detektiert werden kann [166]. Das Auftreten der Mehrfachpeaks in der MMM-Studie unmittelbar vor der terminierten Einnahme der standardisierten Mahlzeiten kann mit einer Gallenentleerung in der kephalen Phase der Nahrungsaufnahme erklärt werden [167]. Vermutlich wurde die biliäre Exkretion durch den Anblick oder den Geruch des zubereiteten Essens ausgelöst [168].

Die beobachteten Plasmaprofile im „fed“-Studienarm der MMM-Studie waren durch scharfe Peaks und eine fehlende Plateaubildung gekennzeichnet, die entweder auf eine diskontinuierliche Wirkstofffreigabe aus den Manteltabletten im Magen oder eine entsprechend nicht konstante Resorption am Absorptionsfenster im oberen Dünndarm hindeutete. Als Ursache für den vergleichsweise schnellen Abfall der Plasmaspiegel nach Erreichen der maximalen Konzentration (c_{max}) ist der Einfluss der coadministrierten Nahrung (Food-Effekt) auf die Pharmakokinetik zu diskutieren. Wirkt sich die Einnahme von Nahrung nachteilig auf die Absorption oder Bioverfügbarkeit eines Arzneistoffs aus, so wird von einem negativen Food-Effekt gesprochen. Durch *McCrinkle* sowie *Beermann & Midskov* wurde in zwei voneinander unabhängigen Studien mit Furosemid-haltigen IR-Tabletten ein negativer Food-Effekt beschrieben. In beiden Fällen wurde durch die Einnahme der Tabletten mit einem hochkalorischen Frühstück die Plasmaspiegelkonzentration signifikant im Vergleich zur Nüchternapplikation gesenkt, was auf die Verzögerung der Magenentleerung mit Nahrung und eine behinderte Liberation des Wirkstoffs in Gegenwart der Nahrung zurückgeführt wurde [169, 170]. Aus der Auswertung von MRT-Aufnahmen im Rahmen einer Studie des Instituts für Pharmazie der Universität Greifswald ist abzuleiten, dass sich der Dünndarm nach Einnahme einer kalorischen Mahlzeit, deren ausreichender Zerkleinerung im Antrum und Entleerung über den Pylorus, langsam in Richtung des terminalen Ileums mit Nahrungsbrei füllt. Ein kontinuierlich im Magen aus einer gastroretentiven Arzneiform freigesetzter Wirkstoff wird somit entweder gelöst oder suspendiert mit dem Speisebrei ins Duodenum entleert. Abhängig von dessen Löslichkeit oder Verteilung im gleichzeitig entleerten Nahrungsbrei und seinen Diffusions- und Permeabilitätseigenschaften wird möglicherweise die vollständige Resorption der bereitgestellten Arzneistoffmenge verhindert. In diesem Zusammenhang ist zu vermuten, dass insbesondere schlecht lösliche oder schlecht permeable Arzneistoffe mit einem Absorptionsfenster im oberen Dünndarm bevorzugt einen negativen Food-Effekt aufweisen könnten. So wurde für den zweiten, im Rahmen dieser Promotionsarbeit untersuchten Wirkstoff Aciclovir in einer Studie mit einer Suspension ein

negativer Food-Effekt nach Applikation mit einem leichten oder hochkalorischen Frühstück beschrieben. Dieser wurde im Wesentlichen wiederum auf die verzögerte Magenentleerung bei höherem Kaloriengehalt und das größere Nahrungsvolumen mit entsprechend verringertem Kontakt gelöster Wirkstoffanteile mit der Schleimhaut zurückgeführt [171].

Entscheidend für die Bewertung ist die Klärung der Frage, wodurch ein beobachteter Food-Effekt für einen bestimmten Arzneistoff bedingt ist. Als Ursachen können sowohl die physikochemischen Eigenschaften des Arzneistoffs (beispielsweise seine Löslichkeit in unterschiedlichen Medien), seine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter (Permeabilität, sättigbarer Transport über Influx- und/oder Effluxtransporter) als auch das Volumen, der Kaloriengehalt und die Zusammensetzung der coadministrierten Nahrung herangezogen werden. So ist davon auszugehen, dass ein gut löslicher, gut permeabler Arzneistoff der BCS-Klasse I einen geringeren negativen Food-Effekt als ein schlecht löslicher und schlecht permeabler Wirkstoff der Klasse IV aufweist. Des Weiteren können eine Verzögerung der Magenentleerung oder die langsame Diffusion des Arzneistoffs durch die physikalische Nahrungsbarriere zum Ort der Resorption eine Rolle für das Ausmaß seines Food-Effekts spielen [172, 173]. Insgesamt ist der Einfluss eines Food-Effekts für Arzneistoffe mit Absorptionsfenster bei Anwendung einer gastroretentiven Arzneiform aufgrund der längeren Magenverweildauer mit gleichzeitig kontinuierlicher Wirkstofffreigabe als geringer im Vergleich zu einer konventionellen Retardarzneiform anzusehen. Letztere wird, sobald sie aus dem Magen entleert wurde, am Absorptionsfenster vorbei transportiert, sodass der in tieferen Darmabschnitten eventuell noch liberierte Wirkstoff nicht mehr für eine Resorption zur Verfügung steht. Selbstverständlich wären die erzielten Plasmaspiegel bei einer im Nüchternzustand gastroretentiven Arzneiform größer als im „fed“-Zustand, noch dazu für einen Arzneistoff mit Absorptionsfenster. Dennoch wäre die Voraussetzung dafür die Realisierung einer zuverlässigen, reproduzierbaren Gastroretention unter dem Einfluss der Nüchternmotilität, die bisher durch kein bekanntes System erreicht werden konnte.

Letztlich bleibt - insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse der klinischen MMM-Studie, aber auch aus dem Antrummodell - die zentrale Frage, ob eine Gastroretention im Nüchternzustand überhaupt möglich ist, und wenn ja, auf welchem Prinzip sie idealerweise begründet sein sollte. Grundsätzlich versprechen gastroretentive Arzneiformen durch die prolongierte und kontinuierliche Freisetzung im Magen eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen, insbesondere wenn diese ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarm aufweisen. Durch die gleichzeitig kontrollierte Wirkstofffreisetzung sollen Plasmaspitzen

vermieden werden und der Plasmaspiegel länger im therapeutischen Bereich aufrechterhalten werden [174].

Insbesondere durch die Firma Depomed Inc. wurde in den letzten Jahren die Vermarktung von als gastroretentiv deklarierten Arzneimitteln vorangetrieben. Mit Glumetza™ (Metformin), Proquin® XR (Ciprofloxacin) und Gralise® (Gabapentin) sind mittlerweile drei Präparate im amerikanischen Markt eingeführt worden, die auf dem Prinzip der Expansion hydrophiler Matrices aus HPMC und PEO basieren. Nach einer Studie von *Schwartz et al.* beruht die verlängerte Magenverweilzeit der Glumetza™-Tabletten von etwa 8 - 12 h auf der Größenzunahme der Matrixtabletten in Verbindung mit ihrer Applikation mit Nahrung [175]. Abgesehen von der Vermeidung von Plasmaspitzen und einer möglicherweise verringerten Einnahmefrequenz von einer zweimal täglichen zu einer einmal täglichen Dosis, können keine entscheidenden Vorteile gegenüber den verwendeten IR-Formulierungen mit gleicher Wirkstoffbeladung pro Tablette gesehen werden.

Auch das erst seit 2011 zugelassene Präparat Gralise® weist die Empfehlung der Einnahme mit einer Mahlzeit auf, um die Gastroretention zu ermöglichen. Der enthaltene antiepileptische Wirkstoff Gabapentin wird über einen sättigbaren Aufnahmetransporter regioselektiv im oberen Dünndarm absorbiert. Durch die Anwendung als gastroretentive Arzneiform konnten im Vergleich zu einer IR-Formulierung Schwankungen des Plasmaspiegels und die Einnahmeintervalle verringert werden. Die Quellung der Matrixtablette soll eine Expansion auf das 3 - 4-fache der initialen Tablettengröße und somit eine Magenverweilzeit von 8 - 9 h ermöglichen, wobei die Wirkstofffreisetzung diffusionsgesteuert verläuft [176-178]. Leider existieren keine publizierten Daten zum Nachweis der tatsächlichen Gastroretention, insbesondere durch Anwendung eines bildgebenden Verfahrens wie Szintigraphie, MRT oder MMM. In einer Vergleichsstudie mit einem „fasted“- und einem „fed“-Studienarm (standardisiertes Frühstück mit 1000 kcal) wurde ein deutlich verminderter Plasmaspiegel nach Nüchternapplikation gegenüber der Applikation mit Nahrung beobachtet, was auf eine frühe Magenentleerung unter den Nüchternbedingungen schließen lässt [179].

Grundsätzlich bleibt festzuhalten, dass eine „echte“ Gastroretention unabhängig von einer gleichzeitigen Nahrungsaufnahme schwer realisierbar ist. Das eingangs beschriebene versehentliche oder beabsichtigte Verschlucken von Fremdkörpern führt nur in 20 % der Fälle zu einer Gastroretention der Objekte, unter anderem in Abhängigkeit von ihrer Größe, Form und der Oberflächenbeschaffenheit. Die dort beschriebenen Objekte - abgesehen von den

bezüglich ihrer Komprimierbarkeit vielversprechenden Bezoaren - können eher nicht als Vorbild für die Entwicklung gastroretentiver Arzneiformen verwendet werden, da sie bereits beim Verschlucken eine zu große Ausdehnung besitzen. *Waterman* weist in einer aktuellen kritischen Übersichtsarbeit zu Recht darauf hin, dass bereits konventionelle, nicht zerfallende Tabletten ausreichender Größe mit Nahrung appliziert eine bedeutsame Gastroretention aufweisen können. Er fordert weiterhin, dass zwingend Humanstudien durchzuführen sind, um das tatsächliche gastroretentive Potential eines Systems beurteilen zu können. Als Vergleich sollten anstelle der häufig administrierten IR-Tabletten kontrolliert freisetzende SR-Formulierungen mit möglichst gleicher Freisetzungskinetik wie die zu testenden gastroretentiven Arzneiformen herangezogen werden [180]. Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt bleibt somit die Verwirklichung eines „echten“ gastroretentiven Systems mit einer sicheren, verlängerten Magenverweilzeit noch immer eine der größten Herausforderungen in der Entwicklung innovativer Arzneiformen.

5 Zusammenfassung

Die Verlängerung des Aufenthalts einer Arzneiform im Magen kann enorme Vorteile insbesondere für Arzneistoffe mit einem Absorptionsfenster im oberen Dünndarm oder schlechter Bioverfügbarkeit bieten. Bei gleichzeitig kontrollierter Freisetzung und Anflutung des Wirkstoffs können Plasmaspitzen und Fluktuationen der Arzneistoffkonzentration im Blutplasma vermieden werden. In den letzten Jahrzehnten rückten deshalb gastroretentive Arzneiformen mit prolongierter Magenverweildauer in den Fokus der Forschung.

Ziel der Arbeit war die Entwicklung und Charakterisierung potentiell gastroretentiver Objekte *in vitro* und *in vivo*. Der Hauptteil der vorliegenden Promotionsarbeit beschäftigte sich mit der Entwicklung einer neuartigen Arzneiform, die unbeeinflusst von den mechanischen Bedingungen des Magens bei postprandialer Gabe eine zuverlässige Gastroretention über mehrere Stunden zeigen und den Wirkstoff kontrolliert im Magen freigegeben sollte. Das System bestand aus einer wirkstoffhaltigen Kerntablette und einem den Kern umgebenden, quellenden Mantel, wobei die Wirkstofffreigabe überwiegend durch den Kern gesteuert und die angestrebte Gastroretention durch Expansion des Mantels erzielt werden sollte. Ziel der Arbeit war die Übertragung der Rezeptur einer als Prototyp entwickelten Kerntablette mit dem Wirkstoff Furosemid auf das Virustatikum Aciclovir. Beide Arzneistoffe sind durch ein Absorptionsfenster im oberen Dünndarm, geringe bzw. stark schwankende Bioverfügbarkeiten und kurze Plasmahalbwertszeiten charakterisiert. Aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften hinsichtlich der Löslichkeit und Dosierung war jedoch eine grundlegende Modifikation der Rezeptur und des Herstellungsverfahrens notwendig.

Die Kombination des bereits für den Prototyp verwendeten Gemischs aus einem hoch- und niedrigmolekularen Polyethylenoxid erwies sich als geeignet für die Kontrolle der Aciclovir-Freisetzung aus dem Kern und gegenüber dem alleinigen Einsatz eines Polymertyps überlegen. Wegen der zur Hydratation und anschließenden Quellung benötigten Zeit wurde anfänglich eine Lag-Zeit bis zum Beginn der Wirkstofffreisetzung beobachtet. Zudem verliefen die Freisetzungsprofile pH-abhängig mit schnellerer Liberation des Wirkstoffs in Medien mit stark saurem pH-Wert aufgrund der dort besseren Löslichkeit des Aciclovirs. Durch Ergänzung wasserlöslicher, osmotischer Hilfsstoffe wie Lactose-Monohydrat und Natriumchlorid konnte die Wirkstofffreisetzung aus den Kernen beschleunigt und die Lag-

Zeit eliminiert werden. Das Überziehen der Kerne mit einem semipermeablen Überzug erwies sich des Weiteren als essentiell, um die Ausfällung des Wirkstoffs im umgebenden Mantel zu verhindern. Nach Integration der optimierten Kerntabletten in die quellfähigen Manteltabletten zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Untersuchung der überzogenen Kerne eine verzögerte Wirkstofffreisetzung mit Lag-Zeiten von 1 - 2 h. Allerdings verlief die Aciclovir-Freigabe aus den Manteltabletten weitgehend pH-unabhängig und insbesondere für die getesteten Rezepturen mit hohem Natriumchlorid-Anteil mit akzeptablem Ausmaß. Quellungsstudien mit den entwickelten potentiell gastroretentiven Manteltabletten ergaben eine schnelle, ausgeprägte Größenzunahme auf die etwa 1,5-fache bis 2-fache Initialgröße nach 8 h bei Testung in einfachen Freisetzungsmidien. In biorelevanten Medien wie Milch und der Trinknahrung Ensure® Plus zeigte sich eine verzögerte Quellung, die jedoch vergleichbar mit publizierten Quellungsdaten gastroretentiver Systeme war und als ausreichend für den Einsatz in vivo angesehen wurde. Im Dissolution-Stresstester, der die variablen mechanischen Belastungen des Magens simulieren sollte, wurde eine leichte Druckempfindlichkeit der Arzneiformen registriert. Der stufenartige Anstieg der Freisetzungsprofile war jedoch moderat und offenbarte nicht die Gefahr eines Dose-Dumpings.

Zur Prüfung des tatsächlichen gastroretentiven Potentials der entwickelten Manteltabletten mit dem Wirkstoff Furosemid wurde eine Magnetic Marker Monitoring (MMM)-Studie durchgeführt. Das MMM basiert auf der magnetischen Markierung einer Arzneiform und der Bestimmung ihrer Lokalisation im Gastrointestinaltrakt mittels empfindlicher Sensoren. Während die Markierung der Kerntabletten mit Eisenoxid keine Korrelation zwischen Abfall des magnetischen Moments und der Wirkstofffreisetzung in vitro ergab, ermöglichte die Markierung des umgebenden Mantels die Verfolgung des Moments in vitro und stellte eine wichtige Voraussetzung für die Prüfung des gastroretentiven Potentials in vivo dar.

Nach Nüchterneinnahme wurden die Manteltabletten mit Furosemid-haltigem Kern innerhalb von 38 ± 12 min aus dem Magen der Probanden durch die auftretenden „Housekeeper waves“ entleert. Bei Applikation der Manteltabletten nach Einnahme einer hochkalorischen, standardisierten Mahlzeit konnte eine durchschnittliche Gastroretentionszeit von 8 ± 3 h erzielt werden. Die AUC_{0-24h} konnte im Studienarm mit Nahrung im Vergleich zur Nüchterneinnahme von 89 ± 56 ng/mL auf 708 ± 304 ng/mL gesteigert werden. Die verlängerte Magenverweilzeit hatte jedoch keinen quantitativen Einfluss auf die ausgeschiedenen Urinvolumina und Na^+ -Mengen gegenüber der Nüchternapplikation.

Weiterhin wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein neuartiges mechanisches Antrummodell entwickelt, mit dem der Einfluss antraler Kontraktionswellen auf die Tendenz zur Entleerung von Objekten untersucht wurde. Große, starre Objekte wie eine Glaskugel wurden aufgrund ihrer geringen Reibung vor der Welle hergeschoben und aus dem Modell entleert. Die zunächst als vorteilhaft erachtete reibungsverminderte Oberfläche eines Cryogel-Schaums erhöhte ebenfalls die Tendenz zur Entleerung aus dem Modell. Die Prüfung von Polyurethanschäumen unterschiedlicher Form und Größe führte zu uneinheitlichen Entleerungstendenzen, wobei insbesondere die Faltung des Silikonschlauchs das Festhalten der Schwämme und daraus folgend die Retention im Modell verursachte. Vielversprechend war die unter allen variablen Testbedingungen beobachtete Gastroretention eines Trichobezoars. Die Testung der entwickelten gastroretentiven Manteltabletten im neu entwickelten Antrummodell ergab, dass diese erst bei großer Okklusion des das Antrum simulierenden Schlauchs aus dem Modell entleert wurden.

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist es bislang nicht gelungen, Arzneiformen zu entwickeln, die eine nachweisliche Gastroretention beim Menschen in Abwesenheit von Nahrung zeigen. Auch die neu entwickelte Manteltablette mit integriertem Kern konnte nur im Studienarm mit Nahrung eine mittlere Gastroretentionszeit von 8 h generieren. Demnach bleibt die Entwicklung potentiell gastroretentiver Arzneiformen eine große Herausforderung, wobei nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit die Charakteristik eines Bezoars als vielversprechendes Vorbild dienen könnte.

Literaturverzeichnis

- [1] P. Ambe, S.A. Weber, M. Schauer, W.T. Knoefel, Verschluckte Fremdkörper bei Erwachsenen, *Dtsch Ärztebl Int*, 109 (2012) 869-875.
- [2] Z.-S. Li, Z.-X. Sun, D.-W. Zou, G.-M. Xu, R.-P. Wu, Z. Liao, Endoscopic management of foreign bodies in the upper-GI tract: experience with 1088 cases in China, *Gastrointest Endosc*, 64 (2006) 485-492.
- [3] G. Gayer, I. Petrovitch, R.B. Jeffrey, Foreign objects encountered in the abdominal cavity at CT, *Radiographics*, 31 (2011) 409-428.
- [4] M.J. O'Sullivan, G. McGreal, J.G. Walsh, H.P. Redmond, Trichobezoar, *J R Soc Med*, 94 (2001) 68-70.
- [5] T. Santos, M. Nuno, A. Joao, V. Carla, M. Goncalo, N. Joana, Trichophagia and Trichobezoar: Case Report, *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 8 (2012) 43-45.
- [6] R.R. Gorter, C.M.F. Kneepkens, E.C.J.L. Mattens, D.C. Aronson, H.A. Heij, Management of trichobezoar: case report and literature review, *Pediatr Surg Int*, 26 (2010) 457-463.
- [7] S.O. Ikenberry, T.L. Jue, M.A. Anderson, V. Appalaneni, S. Banerjee, T. Ben-Menachem, G.A. Decker, R.D. Fanelli, L.R. Fisher, N. Fukami, Management of ingested foreign bodies and food impactions, *Gastrointest Endosc*, 73 (2011) 1085-1091.
- [8] N. Rouge, P. Buri, E. Doelker, Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery, *Int J Pharm*, 136 (1996) 117-139.
- [9] S.S. Davis, Formulation strategies for absorption windows, *Drug Discov Today*, 10 (2005) 249-257.
- [10] L. Kagan, A. Hoffman, Systems for region selective drug delivery in the gastrointestinal tract: biopharmaceutical considerations, *Expert Opin Drug Deliv*, 5 (2008) 681-692.
- [11] R. Garg, G. Gupta, Progress in controlled gastroretentive delivery systems, *Trop J Pharm Res*, 7 (2008) 1055-1066.
- [12] M. Dehghan, F. Kha, Gastroretentive drug delivery systems: a patent perspective, *Int J Health Res*, 2 (2009).
- [13] M.D. Coffin, M.D. Burke, Controlling Release by Gastroretention, in: *Controlled Release in Oral Drug Delivery*, Springer, New York, 2011, pp. 361-383.
- [14] A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies, *Curr Opin Pharmacol*, 6 (2006) 501-508.
- [15] R.E. Glasgow, M.D. Rollins, Stomach and Duodenum. In: *Surgery*, Springer, New York, 2008.
- [16] M.J. Ferrua, R.P. Singh, Modeling the Fluid Dynamics in a Human Stomach to Gain Insight of Food Digestion, *J Food Sci*, 75 (2010) R151-R162.
- [17] K. Schulze, Imaging and modelling of digestion in the stomach and the duodenum, *Neurogastroenterol Motil*, 18 (2006) 172-183.

- [18] D. Liao, H. Gregersen, T. Hausken, O.H. Gilja, M. Mundt, G. Kassab, Analysis of surface geometry of the human stomach using real-time 3-D ultrasonography in vivo, *Neurogastroenterol Motil*, 16 (2004) 315-325.
- [19] D. Ramkumar, K. Schulze, The pylorus, *Neurogastroenterol Motil*, 17 (2005) 22-30.
- [20] C. Schiller, C.P. Fröhlich, T. Giessmann, W. Siegmund, H. Mönnikes, N. Hosten, W. Weitschies, Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging, *Aliment Pharmacol Ther*, 22 (2005) 971-979.
- [21] J. Fidler, A.E. Bharucha, M. Camilleri, J. Camp, D. Burton, R. Grimm, S.J. Riederer, R.A. Robb, A.R. Zinsmeister, Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans, *Neurogastroenterol Motil*, 21 (2009) 42-51.
- [22] J.B. Dressman, R.R. Berardi, L.C. Dermentzoglou, T.L. Russell, S.P. Schmaltz, J.L. Barnett, K.M. Jarvenpaa, Upper Gastrointestinal (GI) pH in young, Healthy Men and Women, *Pharm Res*, 7 (1990) 756-761.
- [23] C.Y. Lui, G.L. Amidon, R.R. Berardi, D. Fleisher, C. Youngberg, J.B. Dressman, Comparison of gastrointestinal pH in dogs and humans: implications on the use of the beagle dog as a model for oral absorption in humans, *J Pharm Sci*, 75 (1986) 271-274.
- [24] T.L. Russell, R.R. Berardi, J.L. Barnett, L.C. Dermentzoglou, K.M. Jarvenpaa, S.P. Schmaltz, J.B. Dressman, Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, North American men and women, *Pharm Res*, 10 (1993) 187-196.
- [25] P.B. Pedersen, P. Vilmann, D. Bar-Shalom, A. Müllertz, S. Baldursdottir, Characterization of fasted human gastric fluid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities, *Eur J Pharm Biopharm*, 85 (2013) 958-965.
- [26] T. Takahashi, Mechanism of interdigestive migrating motor complex, *J Neurogastroenterol Motil*, 18 (2012) 246-257.
- [27] D. Cassily, S. Kantor, L.C. Knight, A.H. Maurer, R.S. Fisher, J. Semler, H.P. Parkman, Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy, *Neurogastroenterol Motil*, 20 (2008) 311-319.
- [28] L. Marciani, P. Young, J. Wright, R.J. Moore, N. Coleman, P.A. Gowland, R.C. Spiller, Antral motility measurements by magnetic resonance imaging, *Neurogastroenterol Motil*, 13 (2001) 511-518.
- [29] K. Jones, M. Edelbroek, M. Horowitz, W. Sun, J. Dent, J. Roelofs, T. Muecke, L. Akkermans, Evaluation of antral motility in humans using manometry and scintigraphy, *Gut*, 37 (1995) 643-648.
- [30] P. Kunz, G.R. Crelier, W. Schwizer, J. Borovicka, C. Kreiss, M. Fried, P. Boesiger, Gastric emptying and motility: assessment with MR imaging--preliminary observations, *Radiology*, 207 (1998) 33-40.
- [31] J. Siegel, J. Urbain, L. Adler, N. Charkes, A. Maurer, B. Krevsky, L. Knight, R. Fisher, L. Malmud, Biphasic nature of gastric emptying, *Gut*, 29 (1988) 85-89.
- [32] J. Cecil, J. Francis, N. Read, Comparison of the effects of a high-fat and high-carbohydrate soup delivered orally and intragastrically on gastric emptying, appetite, and eating behaviour, *Physiol Behav*, 67 (1999) 299-306.

- [33] M. Koziolok, M. Grimm, G. Garbacz, J.-P. Kühn, W. Weitschies, Intragastric volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI, *Mol Pharm*, submitted (2014).
- [34] A.J. Coupe, S.S. Davis, D.F. Evans, I.R. Wilding, Correlation of the Gastric Emptying of Nondisintegrating Tablets with Gastrointestinal Motility, *Pharm Res*, 8 (1991) 1281-1285.
- [35] P. Stotzer, H. Abrahamsson, Human postprandial gastric emptying of indigestible solids can occur unrelated to antral phase III, *Neurogastroenterol Motil*, 12 (2000) 415-420.
- [36] S. Holt, J. Reid, T. Taylor, P. Tothill, R. Heading, Gastric emptying of solids in man, *Gut*, 23 (1982) 292-296.
- [37] R. Khosla, L.C. Feely, S.S. Davis, Gastrointestinal transit of non-disintegrating tablets in fed subjects, *Int J Pharm*, 53 (1989) 107-117.
- [38] J. Timmermans, A.J. Moes, The Cutoff Size for Gastric Emptying of Dosage Forms, *J Pharm Sci*, 82 (1993) 854.
- [39] J. Munk, R. Gannaway, M. Hoare, A. Johnson, Direct measurement of pyloric diameter and tone in man and their response to cholecystikinin, in: *Gastrointestinal Motility in Health and Disease*, Springer, 1978, pp. 349-359.
- [40] E.A. Klausner, E. Lavy, M. Friedman, A. Hoffman, Expandable gastroretentive dosage forms, *J Control Release*, 90 (2003) 143-162.
- [41] A. Streubel, J. Siepmann, R. Bodmeier, Gastroretentive drug delivery systems, *Expert Opin Drug Deliv*, 3 (2006) 217-233.
- [42] S. Arora, J. Ali, A. Ahuja, R.K. Khar, S. Baboota, Floating drug delivery systems: a review, *AAPS PharmSciTech*, 6 (2005) E372-E390.
- [43] B.N. Singh, K.H. Kim, Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention, *J Control Release*, 63 (2000) 235-259.
- [44] P. Sheth, J. Tossounian, The hydrodynamically balanced system (HBS™): A novel drug delivery system for oral use, *Drug Dev Ind Pharm*, 10 (1984) 313-339.
- [45] W. Erni, K. Held, The hydrodynamically balanced system: a novel principle of controlled drug release, *Eur Neurol*, 27 (1987) 21-27.
- [46] L. Whitehead, J. Fell, J. Collett, H. Sharma, A.-M. Smith, Floating dosage forms: an in vivo study demonstrating prolonged gastric retention, *J Control Release*, 55 (1998) 3-12.
- [47] A.A. Deshpande, C.T. Rhodes, N.H. Shah, A.W. Mallick, Controlled-Release Drug Delivery Systems for Prolonged Gastric Residence: An Overview, *Drug Dev Ind Pharm*, 22 (1996) 531-539.
- [48] C.H.M. Versanvoort, E. van de Kamp, C.J.M. Rompelberg, Development and applicability of an in vitro digestion model in assessing the bioaccessibility of contaminants from food, RIVM project report 320102002/2004, (2004).
- [49] G. Clarke, J. Newton, M. Short, Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, *Int J Pharm*, 100 (1993) 81-92.
- [50] G. Clarke, J. Newton, M. Short, Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density, *Int J Pharm*, 114 (1995) 1-11.
- [51] L.J. Caldwell, C.R. Gardner, R.C. Cargill, Drug delivery device which can be retained in the stomach for a controlled period of time, in, US Patent 4735804, 1988.

- [52] R. Cargill, L.J. Caldwell, K. Engle, J.A. Fix, P.A. Porter, C.R. Gardner, Controlled Gastric Emptying. 1. Effects of Physical Properties on Gastric Residence Times of Nondisintegrating Geometric Shapes in Beagle Dogs, *Pharm Res*, 5 (1988) 533-536.
- [53] R. Cargill, K. Engle, C.R. Gardner, P.A. Porter, R.V. Sparer, J.A. Fix, Controlled Gastric Emptying. II. In Vitro Erosion and Gastric Residence Times of an Erodible Device in Beagle Dogs, *Pharm Res*, 6 (1989) 506-509.
- [54] J.A. Fix, R. Cargill, K. Engle, Controlled Gastric Emptying. III. Gastric Residence Time of a Nondisintegrating Geometric Shape in Human Volunteers, *Pharm Res*, 10 (1993) 1087-1089.
- [55] E.A. Klausner, E. Lavy, D. Stepensky, M. Friedman, A. Hoffman, Novel Gastroretentive Dosage Forms: Evaluation of Gastroretentivity and Its Effect on Riboflavin Absorption in Dogs, *Pharm Res*, 19 (2002) 1516-1523.
- [56] J. Chen, W.E. Blevins, H. Park, K. Park, Gastric retention properties of superporous hydrogel composites, *J Control Release*, 64 (2000) 39-51.
- [57] R. Gröning, M. Berntgen, M. Georgarakis, Acyclovir serum concentrations following peroral administration of magnetic depot tablets and the influence of extracorporeal magnets to control gastrointestinal transit, *Eur J Pharm Biopharm*, 46 (1998) 285-291.
- [58] D.C. Parikh, A.F. Amin, In vitro and in vivo techniques to assess the performance of gastro-retentive drug delivery systems: a review, *Expert Opin Drug Deliv*, 5 (2008) 951-965.
- [59] T.T. Kararli, Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals, *Biopharm Drug Dispos*, 16 (1995) 351-380.
- [60] W. Weitschies, C.G. Wilson, In vivo imaging of drug delivery systems in the gastrointestinal tract, *Int J Pharm*, 417 (2011) 216-226.
- [61] W. Schwizer, A. Steingoetter, M. Fox, Magnetic resonance imaging for the assessment of gastrointestinal function, *Scand J Gastroenterol*, 41 (2006) 1245-1260.
- [62] V.K. Pawar, S. Kansal, S. Asthana, M.K. Chourasia, Industrial perspective of gastroretentive drug delivery systems: Physicochemical, biopharmaceutical, technological and regulatory consideration, *Expert Opin Drug Deliv*, 9 (2012) 551-565.
- [63] E. Mutschler, G. Geisslinger, H.K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Korting, *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2008.
- [64] N.J. Clear, A. Milton, M. Humphrey, B.T. Henry, M. Wulff, D.J. Nichols, R.J. Anziano, I. Wilding, Evaluation of the Intelisite capsule to deliver theophylline and frusemide tablets to the small intestine and colon, *Eur J Pharm Sci*, 13 (2001) 375-384.
- [65] S.D. Flanagan, L.H. Takahashi, X. Liu, L.Z. Benet, Contributions of saturable active secretion, passive transcellular, and paracellular diffusion to the overall transport of furosemide across adenocarcinoma (Caco-2) cells, *J Pharm Sci*, 91 (2002) 1169-1177.
- [66] V.S. Chungi, L.W. Dittert, R.B. Smith, Gastrointestinal sites of furosemide absorption in rats, *Int J Pharm*, 4 (1979) 27-38.
- [67] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm Res*, 12 (1995) 413-420.

- [68] G. Granero, M. Longhi, M. Mora, H. Junginger, K. Midha, V. Shah, S. Stavchansky, J. Dressman, D. Barends, Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Furosemide, *J Pharm Sci*, 99 (2010) 2544-2556.
- [69] Leitlinie Zoster und Zosterschmerzen, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Düsseldorf, 2005.
- [70] Fachinformation Aciclovir-CT 200 mg/400 mg/800 mg Tabletten, AbZ-Pharma GmbH, Ulm, 2013.
- [71] R.L.A. De Vruueh, P.L. Smith, C.-P. Lee, Transport of L-valine-acyclovir via the oligopeptide transporter in the human intestinal cell line, Caco-2, *J Pharmacol Exp Ther*, 286 (1998) 1166-1170.
- [72] G.-B. Park, Z. Shao, A.K. Mitra, Acyclovir permeation enhancement across intestinal and nasal mucosae by bile salt-acylcarnitine mixed micelles, *Pharm Res*, 9 (1992) 1262-1267.
- [73] J. Arnal, I. Gonzalez-Alvarez, M. Bermejo, G.L. Amidon, H.E. Junginger, S. Kopp, K.K. Midha, V.P. Shah, S. Stavchansky, J.B. Dressman, Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir, *J Pharm Sci*, 97 (2008) 5061-5073.
- [74] C. Schiller, K. Seidlitz, Quellfähige Manteltablette, in, Patent DE 10 2011 051 653, 2013.
- [75] D. Wehrung, W.J. Geldenhuys, M.O. Oyewumi, Effects of gelucire content on stability, macrophage interaction and blood circulation of nanoparticles engineered from nanoemulsions, *Colloids Surf B Biointerfaces*, 94 (2012) 259-265.
- [76] M.A. Kwiatek, A. Steingoetter, A. Pal, D. Menne, J.G. Brasseur, G.S. Hebbard, P. Boesiger, M. Thumshirn, M. Fried, W. Schwizer, Quantification of Distal Antral Contractile Motility in Healthy Human Stomach with Magnetic Resonance Imaging, *J Magn Reson Imaging*, 24 (2006) 1101-1109.
- [77] European Pharmacopoeia, 7th edition, supplement 7.8, Council of Europe (Ed.), Strasbourg, 2013.
- [78] A.H. Shojaei, B. Berner, X. Li, Transbuccal Delivery of Acyclovir: I. In Vitro Determination of Routes of Buccal Transport, *Pharm Res*, 15 (1998) 1182-1188.
- [79] K.H. Bauer, K.-H. Frömming, C. Führer, Pharmazeutische Technologie. Mit Einführung in die Biopharmazie, 9. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2012.
- [80] R. Voigt, Pharmazeutische Technologie. Für Studium und Beruf, 10. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 2006.
- [81] A. Bauer-Brandl, W.A. Ritschel, Die Tablette. Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung, 3. Aufl., Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2012.
- [82] M. Jivraj, L.G. Martini, C.M. Thomson, An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm Sci Technol Today*, 3 (2000) 58-63.
- [83] USP36-NF31. The United States Pharmacopeia, The United States Pharmacopeial Convention Inc., 2013.
- [84] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th ed., Pharmaceutical Press, London, 2006.
- [85] The Dow Chemical Company, Polyox Water-Soluble Resins, in: Technical Information Sheet, Midland, USA, 2002, pp. 1-24.
- [86] W. Weitschies, O. Kosch, H. Mönnikes, L. Trahms, Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination

of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms, *Adv Drug Deliv Rev*, 57 (2005) 1210-1222.

[87] BASF, Kollicoat SR 30 D Poly(Vinyl Acetate) Dispersion 30 Per Cent Ph. Eur., in: Technical Information Sheet, BASF, Ludwigshafen, 2010, pp. 1-12.

[88] G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, 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, *Eur J Pharm Biopharm*, 70 (2008) 421-428.

[89] G. Garbacz, B. Golke, R.-S. Wedemeyer, M. Axell, E. Söderlind, B. Abrahamsson, W. Weitschies, Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses, *Eur J Pharm Sci*, 38 (2009) 147-155.

[90] G. Garbacz, S. Klein, Dissolution testing of oral modified-release dosage forms, *J Pharm Pharmacol*, 64 (2012) 944-968.

[91] P. Ripka, Advances in fluxgate sensors, *Senso Actuators A Phys*, 106 (2003) 8-14.

[92] F. Primdahl, The fluxgate magnetometer, *J Phys E*, 12 (1979) 241-253.

[93] A. Edelstein, Advances in magnetometry, *J Phys Condens Matter*, 19 (2007) 165217.

[94] W. Weitschies, H. Blume, H. Mönnikes, Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract, *Eur J Pharm Biopharm*, 74 (2010) 93-101.

[95] W. Weitschies, R. Kötitz, D. Cordini, L. Trahms, High-Resolution Monitoring of the Gastrointestinal Transit of a Magnetically Marked Capsule, *J Pharm Sci*, 86 (1997) 1218-1222.

[96] K. Hveem, W. Sun, G. Hebbard, M. Horowitz, S. Doran, J. Dent, Relationship between ultrasonically detected phasic antral contractions and antral pressure, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 3 (2005) 203.

[97] J. Desipio, F.K. Friedenber, A. Korimilli, J.E. Richter, H.P. Parkman, R.S. Fisher, High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region, *Neurogastroenterol Motil*, 19 (2007) 188-195.

[98] B.L. Pedersen, A. Müllertz, H. Brøndsted, H.G. Kristensen, A comparison of the solubility of danazol in human and simulated gastrointestinal fluids, *Pharm Res*, 17 (2000) 891-894.

[99] L. Kalantzi, K. Goumas, V. Kalioras, B. Abrahamsson, J.B. Dressman, C. Reppas, Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies, *Pharm Res*, 23 (2006) 165-176.

[100] K. Hückstädt, Entwicklung und Charakterisierung von pharmazeutischen Mikroemulsionen, Dissertation,, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 2005.

[101] S.H. Kim, E.J. Lim, S.O. Lee, J.D. Lee, T.H. Lee, Purification and characterization of biosurfactants from *Nocardia* sp., *Biotechnol Appl Biochem*, 31 (2000) 249-253.

[102] M. Thust, M.J. Schöning, S. Frohnhoff, R. Arens-Fischer, P. Kordos, H. Lüth, Porous silicon as a substrate material for potentiometric biosensors, *Meas Sci Technol*, 7 (1996) 26-29.

[103] M. Vardakou, A. Mercuri, S.A. Barker, D.Q.M. Craig, R.M. Faulks, M.S.J. Wickham, Achieving Antral Grinding Forces in Biorelevant In Vitro Models: Comparing the USP Dissolution Apparatus II and the Dynamic Gastric Model with Human In Vivo Data, *AAPS PharmSciTech*, 12 (2011) 620-626.

- [104] A. Mercuri, A. Passalacqua, M.S. Wickham, R.M. Faulks, D.Q. Craig, S.A. Barker, The effect of composition and gastric conditions on the self-emulsification process of ibuprofen-loaded self-emulsifying drug delivery systems: a microscopic and dynamic gastric model study, *Pharm Res*, 28 (2011) 1540-1551.
- [105] M. Vardakou, A. Mercuri, T. Naylor, D. Rizzo, J. Butler, P. Connolly, M. Wickham, R. Faulks, Predicting the human in vivo performance of different oral capsule shell types using a novel in vitro dynamic gastric model, *Int J Pharm*, 419 (2011) 192-199.
- [106] F. Kong, R.P. Singh, A Human Gastric Simulator (HGS) to Study Food Digestion in Human Stomach, *J Food Sci*, 75 (2010) E627-E635.
- [107] M. Minekus, P. Marteau, R. Havenaar, Multicompartmental dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine, *Altern Lab Anim*, 23 (1995) 197-209.
- [108] M. Verwei, K. Arkbage, R. Havenaar, H. van den Berg, C. Witthöft, G. Schaafsma, Folic Acid and 5-Methyltetrahydrofolate in Fortified Milk Are Bioaccessible as Determined in a Dynamic In Vitro Gastrointestinal Model, *J Nutr*, 133 (2003) 2377-2383.
- [109] M. Koziolok, G. Garbacz, M. Neumann, W. Weitschies, Simulating the Postprandial Stomach: Biorelevant Test Methods for the Estimation of Intra-gastric Drug Dissolution, *Mol Pharm*, 10 (2013) 2211-2221.
- [110] K. Toyota, Pyloric opening and closure evaluated by means of strain gauge force transducers, *J Smooth Muscle Res*, 34 (1998) 13-22.
- [111] G. Tougas, M. Anvari, J. Dent, S. Somers, D. Richards, G. Stevenson, Relation of pyloric motility to pyloric opening and closure in healthy subjects, *Gut*, 33 (1992) 466-471.
- [112] I. Eyre-Brook, R. Smallwood, G. Linhardt II, A. Johnson, Timing of pyloric closure in man, *Dig Dis Sci*, 28 (1983) 1106-1115.
- [113] C. White, V. Poxon, J. Alexander-Williams, A study of motility of normal human gastro-duodenal region, *Dig Dis Sci*, 26 (1981) 609-617.
- [114] V.I. Lozinsky, F.M. Plieva, Poly(vinyl alcohol) cryogels employed as matrices for cell immobilization. 3. Overview of recent research and developments, *Enzyme Microb Technol*, 23 (1998) 227-242.
- [115] N.R. Peppas, S.R. Stauffer, Reinforced uncrosslinked poly (vinyl alcohol) gels produced by cyclic freezing-thawing processes: a short review, *J Control Release*, 16 (1991) 305-310.
- [116] J. Chen, K. Park, Synthesis and characterization of superporous hydrogel composites, *J Control Release*, 65 (2000) 73-82.
- [117] C. Mihai, B. Mihai, V. Drug, C.C. Prelipcean, Letter to the Editor: Gastric bezoars – diagnostic and therapeutic challenges, *J Gastrointest Liver Dis*, 22 (2012) 109-112.
- [118] S. Mewa Kinoo, B. Singh, Gastric Trichobezoar: An Enduring Intrigue, *Case Rep Gastrointest Med*, 2012 (2012).
- [119] L. Ma, L. Deng, J. Chen, Applications of poly (ethylene oxide) in controlled release tablet systems: a review, *Drug Dev Ind Pharm*, (2013) 1-7.
- [120] P.G. Todd, J. L'Hote-Gaston, M. Sheick, Comparison of Swelling, Erosion, and Gel Strength of Polyethylene Oxide and Hypromellose, in: Poster presented at 2008 annual meeting and exposition of AAPS, Atlanta, Georgia, 2008.
- [121] C.-J. Kim, Effects of drug solubility, drug loading, and polymer molecular weight on drug release from Polyox® tablets, *Drug Dev Ind Pharm*, 24 (1998) 645-651.

- [122] L. Maggi, L. Segale, M. Torre, E. Ochoa Machiste, U. Conte, Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study, *Biomaterials*, 23 (2002) 1113-1119.
- [123] A. Körner, A. Larsson, Å. Andersson, L. Piculell, Swelling and polymer erosion for poly (ethylene oxide) tablets of different molecular weights polydispersities, *J Pharm Sci*, 99 (2010) 1225-1238.
- [124] D. Palmer, M. Levina, T.P. Farrell, A. Rajabi-Siahboomi, The Influence of Polymer Concentration on Release of Poorly Soluble Drugs from Polyethylene Oxide Extended Release Matrices, in: Poster presented at 2010 Annual Meeting and Exposition of AAPS, Colorcon, New Orleans, LA/USA, 2010.
- [125] P. Colombo, R. Bettini, G. Massimo, P.L. Catellani, P. Santi, N.A. Peppas, Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets, *J Pharm Sci*, 84 (1995) 991-997.
- [126] C. Saß, Entwicklung einer Manteltablette mit spitzem Kern, Diplomarbeit, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, 2010.
- [127] M.V. Varma, A.M. Kaushal, S. Garg, Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices, *J Control Release*, 103 (2005) 499-510.
- [128] A. Streubel, J. Siepmann, A. Dashevsky, R. Bodmeier, pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and-soluble matrix tablets, *J Control Release*, 67 (2000) 101-110.
- [129] S. Siepe, W. Herrmann, H.-H. Borchert, B. Lueckel, A. Kramer, A. Ries, R. Gurny, Microenvironmental pH and microviscosity inside pH-controlled matrix tablets: an EPR imaging study, *J Control Release*, 112 (2006) 72-78.
- [130] F. Theeuwes, Elementary osmotic pump, *J Pharm Sci*, 64 (1975) 1987-1991.
- [131] V. Malaterre, J. Ogorka, N. Loggia, R. Gurny, Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use, *Eur J Pharm Biopharm*, 73 (2009) 311-323.
- [132] M. Gonzalez-Rodriguez, M. Fernández-Hervás, I. Caraballo, A. Rabasco, Design and evaluation of a new central core matrix tablet, *Int J Pharm*, 146 (1997) 175-180.
- [133] T. Schneider, Untersuchung der osmotischen Aktivität an ausgewählten Matrixsystemen mittels Chlorid-selektiver Elektrode, Wahlpflichtarbeit, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, 2013.
- [134] A. Apicella, B. Cappello, M. Del Nobile, M. La Rotonda, G. Mensitieri, L. Nicolais, Poly (ethylene oxide)(PEO) and different molecular weight PEO blends monolithic devices for drug release, *Biomaterials*, 14 (1993) 83-90.
- [135] A. Körner, A. Larsson, L. Piculell, B. Wittgren, Molecular information on the dissolution of polydisperse polymers: mixtures of long and short poly (ethylene oxide), *J Phys Chem B*, 109 (2005) 11530-11537.
- [136] K. Sung, P.R. Nixon, J.W. Skoug, T.R. Ju, P. Gao, E. Topp, M. Patel, Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets, *Int J Pharm*, 142 (1996) 53-60.

- [137] G. Garbacz, W. Weitschies, Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions, *Drug Dev Ind Pharm*, 36 (2010) 518-530.
- [138] G. Garbacz, A. Kandzi, M. Koziolok, J. Mazgalski, W. Weitschies, Release Characteristics of Quetiapine Fumarate Extended Release Tablets Under Biorelevant Stress Test Conditions, *AAPS PharmSciTech*, 15 (2014) 230-236.
- [139] C. Maderuelo, A. Zarzuelo, J.M. Lanao, Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices, *J Control Release*, 154 (2011) 2-19.
- [140] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC: 1. Dissolution performance characterization, *Int J Pharm*, 333 (2007) 136-142.
- [141] S. Conti, L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, Matrices containing NaCMC and HPMC: 2. Swelling and release mechanism study, *Int J Pharm*, 333 (2007) 143-151.
- [142] N. Kavanagh, O.I. Corrigan, Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices—influence of agitation rate and dissolution medium composition, *Int J Pharm*, 279 (2004) 141-152.
- [143] K. Mitchell, J.L. Ford, D.J. Armstrong, P.N. Elliott, C. Rostron, J.E. Hogan, The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets, *Int J Pharm*, 66 (1990) 233-242.
- [144] E. Jantratid, N. Janssen, C. Reppas, J.B. Dressman, Dissolution media simulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update, *Pharm Res*, 25 (2008) 1663-1676.
- [145] H.D. Williams, K.P. Nott, D.A. Barrett, R. Ward, I.J. Hardy, C.D. Melia, Drug release from HPMC matrices in milk and fat-rich emulsions, *J Pharm Sci*, 100 (2011) 4823-4835.
- [146] P. Macheras, M. Koupparis, C. Tsaprounis, Drug dissolution studies in milk using the automated flow injection serial dynamic dialysis technique, *Int J Pharm*, 33 (1986) 125-136.
- [147] S. Klein, J.B. Dressman, J. Butler, J.M. Hempenstall, C. Reppas, Media to simulate the postprandial stomach I. Matching the physicochemical characteristics of standard breakfasts, *J Pharm Pharmacol*, 56 (2004) 605-610.
- [148] B. Abrahamsson, T. Albery, A. Eriksson, I. Gustafsson, M. Sjöberg, Food effects on tablet disintegration, *Eur J Pharm Sci*, 22 (2004) 165-172.
- [149] B. Abrahamsson, K. Roos, J. Sjögren, Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets, *Drug Dev Ind Pharm*, 25 (1999) 765-771.
- [150] F. Franek, P. Holm, F. Larsen, B. Steffansen, Interaction between fed gastric media (Ensure Plus®) and different hypromellose based caffeine controlled release tablets: Comparison and mechanistic study of caffeine release in fed and fasted media versus water using the USP dissolution apparatus 3, *Int J Pharm*, 461 (2014) 419-426.
- [151] M.D. Chavanpatil, P. Jain, S. Chaudhari, R. Shear, P.R. Vavia, Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin, *Int J Pharm*, 316 (2006) 86-92.
- [152] S.R. Desai, B.D. Rohera, Formulation, in vitro evaluation and study of variables on tri-layered gastro-retentive delivery system of diltiazem HCl, *Drug Dev Ind Pharm*, (2013).

- [153] T.-O. Oh, J.-Y. Kim, J.-M. Ha, S.-C. Chi, Y.-S. Rhee, C.-W. Park, E.-S. Park, Preparation of highly porous gastroretentive metformin tablets using a sublimation method, *Eur J Pharm Biopharm*, 83 (2013) 460-467.
- [154] G. Gusler, B. Berner, M. Chau, A. Padua, Optimal polymer mixtures for gastric retentive tablets, in, US Patent 6723340, 2004.
- [155] W. Weitschies, V. Hartmann, R. Grützmann, J. Breitzkreutz, Determination of the disintegration behavior of magnetically marked tablets, *Eur J Pharm Biopharm*, 52 (2001) 221-226.
- [156] A. Deiteren, M. Camilleri, D. Burton, S. McKinzie, A. Rao, A.R. Zinsmeister, Effect of meal ingestion on ileocolonic and colonic transit in health and irritable bowel syndrome, *Dig Dis Sci*, 55 (2010) 384-391.
- [157] D. Adkin, S. Davis, R. Sparrow, I. Wilding, Colonic transit of different sized tablets in healthy subjects, *J Control Release*, 23 (1993) 147-156.
- [158] J.M. Price, S.S. Davis, R.A. Sparrow, I.R. Wilding, The effect of meal composition on the gastrocolonic response: implications for drug delivery to the colon, *Pharm Res*, 10 (1993) 722-726.
- [159] W. Weitschies, R.-S. Wedemeyer, O. Kosch, K. Fach, S. Nagel, E. Söderlind, L. Trahms, B. Abrahamsson, H. Mönnikes, Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions, *J Control Release*, 108 (2005) 375-385.
- [160] R.-S. Wedemeyer, Anwendungen der magnetischen Markierung hydroxypropylmethylcellulosebasierender Retardtabletten zur Aufklärung ihres Verhaltens in vivo, Dissertation, Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald, 2007.
- [161] W. Weitschies, C. Friedrich, R.-S. Wedemeyer, M. Schmidtman, O. Kosch, M. Kinzig, L. Trahms, F. Sörgel, W. Siegmund, S. Horkovics-Kovats, F. Schwarz, J. Raneburger, H. Mönnikes, Bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid from extended release tablets depends on intragastric tablet deposition and gastric emptying, *Eur J Pharm Biopharm*, 70 (2008) 641-648.
- [162] K. Ewe, A.G. Press, S. Bollen, I. Schuhn, Gastric emptying of indigestible tablets in relation to composition and time of ingestion of meals studied by metal detector, *Dig Dis Sci*, 36 (1991) 146-152.
- [163] E.A. Klausner, E. Lavy, D. Stepensky, E. Cserepes, M. Barta, M. Friedman, A. Hoffman, Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics following gastroretentive dosage form administration to healthy volunteers, *J Clin Pharmacol*, 43 (2003) 711-720.
- [164] D.E. Smith, E.T. Lin, L.Z. Benet, Absorption and disposition of furosemide in healthy volunteers, measured with a metabolite-specific assay, *Drug Metab Dispos*, 8 (1980) 337-342.
- [165] E.S. Waller, S.F. Hamilton, J.W. Massarella, M.A. Sharanevych, R.V. Smith, G.J. Yakatan, J.T. Doluisio, Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males, *J Pharm Sci*, 71 (1982) 1105-1108.
- [166] R.E. Cutler, A.D. Blair, Clinical pharmacokinetics of frusemide, *Clin Pharmacokinet*, 4 (1979) 279-296.
- [167] L. Marciani, E. Cox, C. Hoad, J. Totman, C. Costigan, G. Singh, V. Shepherd, L. Chalkley, M. Robinson, R. Ison, Effects of various food ingredients on gall bladder emptying, *Eur J Clin Nutr*, 67 (2013) 1182-1187.

- [168] P.A. Smeets, A. Erkner, C. De Graaf, Cephalic phase responses and appetite, *Nutr Rev*, 68 (2010) 643-655.
- [169] J. McCrindle, T. Li Kam Wa, W. Barron, L. Prescott, Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man, *Br J Clin Pharmacol*, 42 (1996) 743-746.
- [170] B. Beermann, C. Midskov, Reduced bioavailability and effect of furosemide given with food, *Eur J Clin Pharmacol*, 29 (1986) 725-727.
- [171] C.G. Wilson, N. Washington, J.G. Hardy, S.W. Bond, The influence of food on the absorption of acyclovir: a pharmacokinetic and scintigraphic assessment, *Int J Pharm*, 38 (1987) 221-225.
- [172] K.A. Lentz, Current methods for predicting human food effect, *AAPS J*, 10 (2008) 282-288.
- [173] O. Lacombe, J. Woodley, C. Solleux, J.-M. Delbos, C. Boursier-Neyret, G. Houin, Localisation of drug permeability along the rat small intestine, using markers of the paracellular, transcellular and some transporter routes, *Eur J Pharm Sci*, 23 (2004) 385-391.
- [174] A. Hoffman, D. Stepensky, E. Lavy, S. Eyal, E. Klausner, M. Friedman, Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of gastroretentive dosage forms, *Int J Pharm*, 277 (2004) 141-153.
- [175] S.L. Schwartz, J.F. Wu, B. Berner, Metformin extended release for the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Expert Opin Pharmacother*, 7 (2006) 803-809.
- [176] T. Gordi, E. Hou, S. Kasichayanula, B. Berner, Pharmacokinetics of gabapentin after a single day and at steady state following the administration of gastric-retentive-extended-release and immediate-release tablets: a randomized, open-label, multiple-dose, three-way crossover, exploratory study in healthy subjects, *Clin Ther*, 30 (2008) 909-916.
- [177] C. Chen, C.-H.S. Han, M. Sweeney, V.E. Cowles, Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of a once-daily gastroretentive dosage form of gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia, *J Pharm Sci*, 102 (2013) 1155-1164.
- [178] C. Chen, V. E Cowles, M. Sweeney, The intestinal absorption mechanism of gabapentin makes it appropriate for gastroretentive delivery, *Curr Clin Pharmacol*, 8 (2013) 67-72.
- [179] C. Chen, V.E. Cowles, E. Hou, Pharmacokinetics of Gabapentin in a Novel Gastric-Retentive Extended-Release Formulation: Comparison With an Immediate-Release Formulation and Effect of Dose Escalation and Food, *J Clin Pharmacol*, 51 (2011) 346-358.
- [180] K.C. Waterman, A Critical Review of Gastric Retentive Controlled Drug Delivery, *Pharm Dev Technol*, 12 (2007) 1-10.

Anhang

Geräteverzeichnis

Tabelle A-1. Typbezeichnung und Bezugsquelle.

Gerät	Typbezeichnung	Bezugsquelle
Bruchfestigkeitstester	TBH 30	ERWEKA GmbH, Heusenstamm
Dissolutionstester (USP-Apparatur 2)	Pharma-Test DT 70	Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg
	ERWEKA DT-D6	ERWEKA GmbH, Heusenstamm
	ERWEKA DT 80	ERWEKA GmbH, Heusenstamm
Exzenter-Tablettenpresse	EK0	KORSCH Pressen GmbH, Berlin
Fluxgate-Gradiometer	FL1-GRAD	Stefan Mayer Instruments, Dinslaken
Granuliermaschine	KitchenAID® KPM50	KitchenAID, St. Joseph, USA
Lichtleitermesssystem	041.202-UVS, 1 mm	Hellma GmbH & Co. KG, Müllheim
	Multiplex, 5 mm	Agilent Technologies Deutschland GmbH, Böblingen
Magnetrührer	MR Hei-Tec	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach
	RCT basic	IKA®-Werke GmbH & Co. KG, Staufen
Multimeter	PeakTech 4010	PeakTech Prüf- und Messtechnik GmbH, Ahrensburg
Oszilloskop	PicoScope® 4424	pico® Technology Ltd., St. Neots, England
pH-Meter		Mettler-Toledo AG, Scherzenbach
Restfeuchtebestimmer	MB35 Halogen	Ohaus Corporation, Pine Brook, USA
Schlauchquetschpumpe	flocon 1003	Petro Gas Ausrüstungen Berlin GmbH
Siebmaschine	AS 200 control	Retsch GmbH, Haan
Siebpresse	AR 402	ERWEKA GmbH, Heusenstamm
UV-Spektrophotometer	Cary® 50	Varian Inc., Mulgrave, Australien
Stresstester	Anlage 1	ERWEKA GmbH, Heusenstamm
Trockenschrank	FDL 115	Binder GmbH, Tuttlingen
Trommelcoater	GMPC I	Glatt® AG, Pratteln, Schweiz
Waagen	LE 324S/LE 2202S	Sartorius AG, Göttingen

Materialverzeichnis

Tabelle A-2. Bezeichnung und Bezugsquelle.

Material (Typbezeichnung)	Bezugsquelle
Entwicklung einer gastroretentiven Aciclovir-haltigen Tablette	
Aceton	Merck KGaA, Darmstadt
Aciclovir, mikronisiert	Fidia Farmaceutici S.p.A., Cassino d'Alberi, Italien
Celluloseacetat (CA-320S NF/EP, CA-398-10)	Eastman™ Chemical Company, Kingsport, USA
Eisenoxid (Sicovit® Black 80 E172)	Rockwood Italia S.P.A., Turin, Italien
Essigsäure 100 %	Merck KGaA, Darmstadt
Ethanol	Merck KGaA, Darmstadt
Filterkerzen (Poroplast Typ 112/5 µm)	Pharma Test Apparatebau GmbH, Hainburg
Fumarsäure	Merck Schuchardt OHG, Hohenbrunn
Glyceroldibehenat (Compritol® 888 ATO)	Gattefossé, Saint-Priest, Frankreich
Glyceroltriacetat (Triacetin)	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Hochdisperses Siliciumdioxid (Aerosil® 200 Pharma)	Merck KGaA, Darmstadt Evonik Industries AG, Hanau
Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel™ K100M, Methocel™ K4M)	Colorcon, Dartford, England
Isopropanol	Merck KGaA, Darmstadt
Kaliumdihydrogenphosphat	Th. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen
α-Lactose-Monohydrat, sprühgetrocknet	DMV International bv, Veghel, Niederlande
Magnesiumstearat	AppliChem GmbH, Darmstadt
Mikrokristalline Cellulose (Vivapur® 200) (Avicel PH-101)	JRS Pharma GmbH & Co. KG, Rosenberg FMC BioPolymer, Philadelphia, USA
Natriumacetat-Trihydrat	Merck KGaA, Darmstadt
Natriumchlorid	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel Th. Geyer GmbH & Co. KG, Renningen
Natriumhydroxid (Ph. Eur. Pellets)	VWR International, Leuven, Belgien
Polyvinylacetat-Dispersion 30 % (Kollicoat® SR 30D)	BASF SE, Ludwigshafen
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon® 30)	BASF SE, Ludwigshafen
Polyethylenglycol (PEG) 400	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel
Polyethylenoxid (Polyox™ WSR-303, Polyox™ WSR N-750)	Colorcon, Dartford, England
Salzsäure konz.	Merck KGaA, Darmstadt
Weinsäure	Fagron GmbH & Co. KG, Barsbüttel

Tabelle A-2 (Fortsetzung). Bezeichnung und Bezugsquelle.

Material (Typbezeichnung)	Bezugsquelle
Entwicklung eines mechanischen Antrummodells	
Abformmasse	Stylex GmbH, Nordhorn
Croscarmellose-Natrium (Ac-Di-Sol®)	FMC BioPoloymer UK Ltd., Girvan, Schottland
Essigsäure 100 %	Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe
Glycerol 85 %	Sigma Aldrich Co., St. Louis, USA
2-Komponenten-Silikon (Alpa Sil EH, Komponente A)	Alpina technische Produkte GmbH, Geretsried
2-Komponenten-Silikon (Alpa Sil EH Härte, Komponente B)	CHT R. Beitlich GmbH, Tübingen
2-Komponenten-Silikon (Proto Sil RTV 240, Komponente A und B)	Altropol Kunststoff GmbH, Stockelsdorf
Natriumhydrogencarbonat	Sigma Aldrich Co., St. Louis, USA
Poloxamer (Pluronic® F-68)	Sigma Aldrich Co., St. Louis, USA
Polyoxyethylen-(20)-sorbitanmonooleat (Tween® 80)	Sigma Aldrich Co., St. Louis, USA
Polyvinylalkohol ($M_r = 145000$)	Merck KGaA, Darmstadt

Kalibrationen

Aciclovir

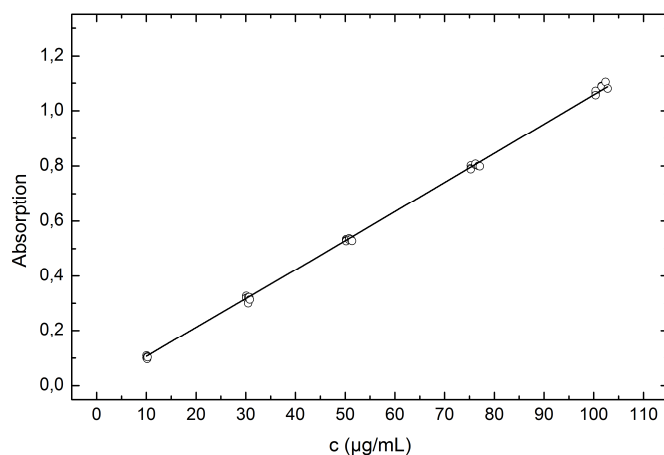


Abbildung A-1. Kalibrationsgerade für Aciclovir in SGFsp pH 1,2, Einzelwerte ($n = 7$). Geradengleichung: $y = 0,0106 x$, $R^2 = 0,9993$.

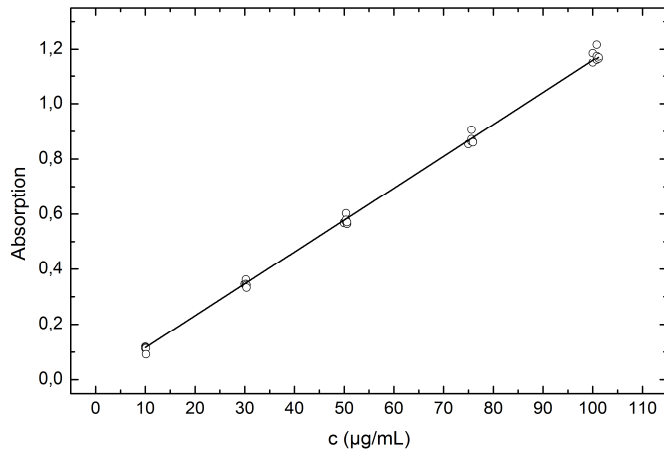


Abbildung A-2. Kalibrationsgerade für Aciclovir in Acetatpuffer pH 4,5, Einzelwerte (n = 7).
Geradengleichung: $y = 0,0116 x$, $R^2 = 0,9983$.

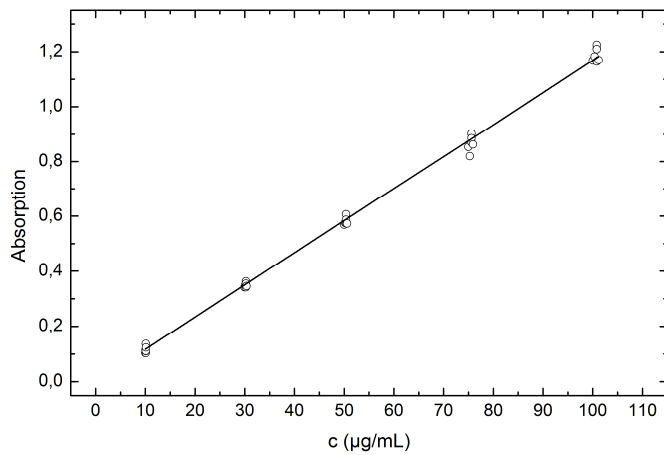


Abbildung A-3. Kalibrationsgerade für Aciclovir in Phosphatpuffer pH 6,8, Einzelwerte (n = 7).
Geradengleichung: $y = 0,0117 x$, $R^2 = 0,9974$.

Furosemid

Die Kalibrationsdaten für den Wirkstoff Furosemid wurden vom Projektpartner LTS Lohmann Therapie-Systeme AG erhoben. Im Folgenden sind daher nur die ermittelten und für Berechnungen notwendigen Geradengleichungen mit entsprechendem Bestimmtheitsmaß angegeben (Gleichung A-1 bis A-3).

$$\text{SGFsp pH 1,2:} \quad y = 58,054 x \text{ (Mittelwert aus } n = 5, R^2 = 0,9998) \quad (\text{A-1})$$

$$\text{Acetatpuffer pH 4,5:} \quad y = 63,103 x \text{ (Mittelwert aus } n = 9, R^2 = 1) \quad (\text{A-2})$$

$$\text{Phosphatpuffer pH 6,8:} \quad y = 64,019 x \text{ (Mittelwert aus } n = 6, R^2 = 1) \quad (\text{A-3})$$

Freisetzungsmedien

In Tabelle A-3 ist die Zusammensetzung der Medien aufgelistet, die für die Freisetzungs- und Quellungsversuche verwendet wurden.

Tabelle A-3. Zusammensetzung der verwendeten Freisetzungsmedien [83].

Medium	Zusammensetzung	
Simulated Gastric Fluid sine pepsin (SGFsp) pH 1,2 USP	Natriumchlorid	10,0 g
	1 N Salzsäure	400 mL
	Aqua dest.	zu 5000 mL
Acetatpuffer pH 4,5 USP	Natriumacetat-Trihydrat	14,95 g
	2 N Essigsäure	70 mL
	Aqua dest.	zu 5000 mL
Phosphatpuffer pH 6,8 USP	Kaliumdihydrogenphosphat	34,0 g
	1 N Natriumhydroxid-Lösung	112 mL
	Aqua dest.	zu 5000 mL

Skriptfile zur Mittelwertberechnung der magnetischen Flussdichten

```
//*****
// program for calculating the mean value of a minute
// for a high frequency measurement dataset
// S.N., version 13.09.11

// input: data colums ...
// read from the last clicked axd-file

// input paramter:
// frequency of data acquisition,
// frequency of output data points,
// output file name

// output in a new file: data colums ...
//*****

// *** declarations ***
float freq1, freq2, local_sum;
string filename;
long i, j, index, number, nges, noutput;
floatcol tmean, Bmean;

// *** input parameters ***
freq1 = 20.0; // frequency of data acquisition [Hz]
freq2 = 1.0; // frequency of output data points [points per minute]
filename = "XXX"; // output file name

// *** calculations ***

number = trunc(freq1 / freq2 * 60.0); // number of data points in interval
```

```

nges = length(Time_sec); // total number of data points
noutput = trunc(nges/number); // number of output data points

for(i=1, index=1; index<=noutput; i+=number, index++)
  {
    local_sum = 0;
    for(j=0;j<number;j++)
      local_sum += Time_sec[i+j];
    tmean[index] = local_sum / number / 60.0;

    local_sum = 0;
    for(j=0;j<number;j++)
      local_sum += Ch_C_V[i+j];
    Bmean[index] = local_sum / number;
  }

// *** write to output file ***

DeleteCol (1..2);
// DeleteCol (9..100);
RenameDS NewName= *filename;

//*** end of programm *****

```

Tablettenparameter

Entsprechend der Gliederung in Kapitel 3.2.1 sind im Folgenden die erzielten Tablettenparameter für die hergestellten Kern- und Manteltabletten dargestellt (Tabelle A-4 bis Tabelle A-9). Bei den Kerntabletten wurde eine Masse von durchschnittlich 150 mg bei einer Bruchfestigkeit von 80 - 100 N angestrebt. Wenn aus technischen Gründen die Presskraft nicht ausreichte, um diese Bruchfestigkeiten zu erzeugen, wurde die Tablettenmasse entsprechend herabgesetzt. Bei der Herstellung von Manteltabletten sollten Massen von idealerweise 800 mg bei einer Bruchfestigkeit von 150 N erzeugt werden (vergleiche Kapitel 2.2.2.2).

Tabelle A-4. Überblick über die erzielten Massen von Kern- und Manteltabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Basisrezepturen R1 - R3.

Rezeptur	R1	R2	R3
Ø Masse Kerntabletten (mg)	150,5 ± 2,4	148,5 ± 3,4	146,7 ± 2,0
Ø Überzugsmenge Kern (mg) [§]	10,4 ± 0,3	12,3 ± 0,4	12,8 ± 0,6
Ø Masse Manteltabletten (mg)		857,6 ± 5,3 ^a	815,9 ± 17,2
		811,1 ± 8,2 ^b	
Ø Überzugsmenge Mantel (mg) [†]		16,0 ± 0,8 ^a	15,6 ± 1,1
		15,9 ± 0,8 ^b	

[§] Celluloseacetat-Überzug im Tauchverfahren, [†] wässriger Kollicoat® SR 30 D-Überzug. ^a Manteltabletten mit nicht-überzogenen Kerntabletten, ^b Manteltabletten mit überzogenen Kerntabletten.

Tabelle A-5. Überblick über die erzielten Massen von Kerntabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Rezepturen R4 und R5.

Rezeptur	R4	R5
Ø Masse Kerntabletten (mg)	129,1 ± 1,2	117,9 ± 1,8
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	9,1 ± 0,6	8,3 ± 0,4

Tabelle A-6. Überblick über die erzielten Massen von Kerntabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Rezepturen R6 - R8.

Rezeptur	R6	R7	R8
Ø Masse Kerntabletten (mg)	124,7 ± 1,2	126,4 ± 0,7	134,1 ± 1,2
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	8,4 ± 0,5	8,5 ± 0,2	9,4 ± 0,5

Tabelle A-7. Überblick über die erzielten Massen von Kern- und Manteltabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Rezepturen R9 - R13.

Rezeptur	R9	R10	
Ø Masse Kerntabletten (mg)	116,8 ± 1,1	143,0 ± 2,9	
Ø Überzugsmenge Mantel (mg)	7,9 ± 1,6	10,6 ± 0,4	
Rezeptur	R11	R12	R13
Ø Masse Kerntabletten (mg)	152,4 ± 4,4	156,2 ± 4,2	151,5 ± 4,2
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	10,6 ± 0,4	10,7 ± 1,0	10,9 ± 0,4
Ø Masse Manteltabletten (mg)	805,6 ± 3,5	816,5 ± 3,6	817,0 ± 4,2
Ø Überzugsmenge Mantel (mg) †	5,9 ± 0,7	6,5 ± 0,7	6,5 ± 0,7

† organischer Kollicoat® SR 30 D-Überzug.

Tabelle A-8. Überblick über die erzielten Massen von Kerntabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Rezepturen R14 und R15.

Rezeptur	R14	R15
Ø Masse Kerntabletten (mg)	150,3 ± 4,9	149,5 ± 5,0
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	9,0 ± 0,4	8,9 ± 0,4

Tabelle A-9. Überblick über die erzielten Massen von Kern- und Manteltabletten sowie die aufgetragenen Überzugsmengen der Rezepturen R16 - R20.

Rezeptur	R16	R17	R18
Ø Masse Kerntabletten (mg)	123,0 ± 1,0	145,1 ± 3,0	144,7 ± 2,9
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	8,6 ± 0,4	10,8 ± 0,4	8,9 ± 0,4
Ø Masse Manteltabletten (mg)	822,8 ± 5,6	812,8 ± 4,4	816,4 ± 6,6
Ø Überzugsmenge Mantel (mg)	13,4 ± 0,6 †	6,7 ± 0,6 †	6,4 ± 0,7 †
Rezeptur	R19	R20	
Ø Masse Kerntabletten (mg)	127,1 ± 1,1	150,5 ± 3,0	
Ø Überzugsmenge Kern (mg)	8,5 ± 1,5	10,9 ± 0,4	
Ø Masse Manteltabletten (mg)	814,3 ± 14,2	-	
Ø Überzugsmenge Mantel (mg)	13,7 ± 2,1 †	-	

† wässriger oder † organischer Kollicoat® SR 30 D-Überzug.

Detailergebnisse MMM-Studie

Ergänzend zur Auflistung der kumulierten Urinvolumina und ausgeschiedenen Na⁺-Mengen im Ergebnisteil (Tabelle 15) sind in Tabelle A-10 und Tabelle A-11 die Rohdaten für die vier Sammelintervalle von 0 - 2 h, 2 - 4 h, 4 - 8 h und 8 - 12 h verzeichnet.

Tabelle A-10. Individuelle Urinvolumina pro Sammelintervall in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt).

Proband	„fasted“ Urinvolumina (mL)				„fed“ Urinvolumina (mL)			
	0 - 2 h	2 - 4 h	4 - 8 h	8 - 12 h	0 - 2 h	2 - 4 h	4 - 8 h	8 - 12 h
1	600	650	900	1100	300	600	1100	1050
2	250	450	600	700	250	450	1250	750
3	450	550	800	1150	300	850	1100	1000
4	200	500	850	800	70	250	800	900
5	300	400	650	950	200	600	800	750
6	700	500	700	1100	190	600	850	1100
7	70	250	1100	450	100	200	500	600
8	100	275	700	950	150	300	1000	850
9	600	550	750	650	260	850	1100	800
10	420	700	400	800	400	800	1100	700
MW	369	483	745	865	222	550	960	850
SD	220	145	188	226	100	244	221	162
Median	360	500	725	875	225	600	1050	825

Tabelle A-11. Individuelle ausgeschiedene Na⁺-Mengen pro Sammelintervall in den Studienarmen „fasted“ (Nüchternapplikation) und „fed“ (Applikation nach Aufnahme eines hochkalorischen Standardfrühstücks mit hohem Fettgehalt).

Proband	„fasted“				„fed“			
	Na ⁺ (mmol)				Na ⁺ (mmol)			
	0 - 2 h	2 - 4 h	4 - 8 h	8 - 12 h	0 - 2 h	2 - 4 h	4 - 8 h	8 - 12 h
1	36,6	60,5	97,2	125,4	40,5	49,2	86,9	95,6
2	41	33,3	44,4	47,6	41,0	51,8	113,8	57,0
3	31,5	38,5	76,8	104,7	31,5	81,6	112,2	68,0
4	22,4	26,5	51,0	49,6	12,0	44,0	99,2	58,5
5	20,4	24,0	33,2	57,0	20,0	38,4	51,2	51,0
6	21,7	23,5	43,4	61,6	27,7	63,0	87,6	77,0
7	8,7	24,5	44,0	54,0	9,7	31,8	86,0	66,6
8	16,2	26,7	49,7	65,6	24,6	41,1	73,0	48,5
9	16,2	18,7	32,3	46,2	28,3	72,3	99,0	62,4
10	27,3	39,9	50,0	33,6	36,8	82,4	118,8	49,0
MW	24,2	31,6	52,2	64,5	26,5	55,6	92,8	63,4
SD	10,0	12,2	20,0	28,5	11,1	18,2	20,6	14,5
Median	22,1	26,6	47,1	55,5	26,5	50,5	93,3	60,5

Veröffentlichungen

Neumann M, Schneider F, Koziolok M, Garbacz G, Weitschies W. A novel antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. In preparation for submission.

Koziolok M, Görke K, Neumann M, Garbacz G, Weitschies W. Development of a bio-relevant dissolution test device simulating mechanical aspects present in the fed stomach. *Eur J Pharm Sci* 57 2013, pp. 250-256.

Koziolok M, Garbacz G, Neumann M, Weitschies W. Simulating the Postprandial Stomach: Physiological Considerations for Dissolution and Release Testing. *Mol Pharm* 10(5) 2013, pp. 1610-1622.

Koziolok M, Garbacz G, Neumann M, Weitschies W. Simulating the Postprandial Stomach: Biorelevant Test Methods for the Estimation of Intragastric Drug Dissolution. *Mol Pharm* 10(6) 2013, pp. 2211-2221.

Vorträge und Poster

Neumann M, Schneider F, Weitschies W. Estimating the gastroretentive potential of objects by application of a new in vitro antrum model. Poster session presented at: German Pharmaceutical Society (DPhG) Annual Conference; 2013 Oct 9th -11th; Freiburg. Awarded with the poster prize of the Lesmüller-Stiftung.

Neumann M, Weitschies W. Development of an expandable gastroretentive dosage form for pH independent release of a slightly soluble drug. Poster session presented at: American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting and Exposition; 2012 Oct 14th-18th; Chicago/IL, USA.

Neumann M, Schneider F, Weitschies W. Challenges in Developing Gastroretentive Dosage Forms. Academic lecture at: German Pharmaceutical Society (DPhG) Annual Conference; 2012 Oct 11th-13th; Greifswald.

Neumann M, Schiller C, Seidlitz K, Weitschies W. Formulation and in vitro evaluation of a swellable controlled delivery oral dosage form based on acyclovir. Poster session presented on the occasion of the opening of the Center for Drug Absorption and Transport (C_DAT); 2011 Nov 24th-25th; Greifswald.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Werner Weitschies, der mir als mein Doktorvater die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht hat. Seine Auswahl des Themas hat meine Sinne auf dem Forschungsgebiet der Gastretention geschärft und mich ermutigt, viele Dinge kritisch zu hinterfragen. Seine auch in arbeitsintensiven Zeiten stets offene Tür und die motivierenden Worte haben mich entscheidend vorangebracht und diese Arbeit gedeihen lassen.

Bedanken möchte ich mich ebenso bei Dr. Christiane Schiller, Dr. Ulrike Hanke und Knut Seidlitz aus dem LTS-Labor in Greifswald für die alltägliche Laborzusammenarbeit, die konstruktiven Fachgespräche und den immer wieder neuen Input für die nächsten Versuche. Ganz besonderer Dank gilt Dr. Ulrike Hanke, die durch Ihren Wechsel an die Projektleiterposition das Projekt „Gastromax“ und meinen Arbeitsplatz aufrechterhalten hat.

Ein großes Dankeschön geht an Dr. Grzegorz Garbacz, Mirko Koziolok und alle heutigen und ehemaligen Mitarbeiter der Physiolution GmbH. Dr. Grzegorz Garbacz hat mich durch zahlreiche kritische wie konstruktive Anmerkungen auf neue Wege gelenkt und breites neues Wissen vermittelt. Es ist in Worten kaum auszudrücken, wofür ich mich bei Mirko Koziolok bedanken kann. Danke für über acht Jahre gemeinsames Studieren, Lernen und WG-Wohnen, für seine Freundschaft, die Unterstützung in allen Fragen der wissenschaftlichen Arbeit, seine Ausdauer und seine Gelassenheit gegenüber den Dingen, die mich beunruhigen.

Für den schnellen und fachlich kompetenten Bau des Antrummodells bedanke ich mich ganz herzlich bei Gerhard Schulz und den Mitarbeitern der Feinmechanischen Werkstatt der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Meinen Diplomanden Felix Schneider, Claudia Heimhardt und Anne Herrmann sowie meinen Wahlpflichtstudenten Felix Schneider und Tasja Schneider möchte ich für die zahlreichen praktischen Arbeiten danken, die das Entstehen dieser Dissertation mit möglich gemacht haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem beim gesamten Arbeitskreis Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie für viele gemeinsame Stunden der Praktikumsbetreuung, Seminarbesprechungen sowie Kaffee- und Grillrunden. Sie haben es geschafft, mich immer neu zu motivieren und die Herausforderung Promotion anzunehmen und durchzustehen.

Insbesondere Mirko Koziolk, Felix Schneider, Lisa Wilde und Christian Loch soll an dieser Stelle für ihr freundschaftliches Engagement gedankt sein.

Meinen Kollegen der Knieper-, Baltic- und Warmbad-Apotheke in Stralsund danke ich für ihre Geduld und ihr Verständnis für die stets unregelmäßigen Arbeitszeiten. Ich hoffe, ich konnte immer dann helfen, wenn ich gebraucht wurde.

Schließlich danke ich meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere Jens, dass sie es mit mir und meinen Stimmungsschwankungen ausgehalten haben. Oft mussten sie zurückstecken, weil das Labor oder die Praktikumsbetreuung vorgingen. Sie haben mir in den letzten Jahren jedoch immer die nötige Kraft und Motivation gegeben, mich durch die Promotion zu kämpfen.

Beim Bundesministerium für Bildung und Forschung möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Projekts „Gastromax“ (FKZ 13N11368-70) ganz herzlich bedanken. Allen beteiligten Projektpartnern danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit.