

---

# Inhalt

1. Einleitung .....	1
1.1. Lipide in oralen Arzneiformulierungen .....	1
1.2. Der Lipidextrusionsprozess.....	3
1.3. Verarbeitung nadelförmiger Arzneistoffe.....	5
1.4. Elektrostatik in der pharmazeutischen Produktion .....	6
1.5. Formulierungen mit Praziquantel.....	8
1.6. Freisetzung.....	9
2. Ziele der Arbeit.....	11
3. Ergebnisse und Diskussion.....	13
3.1. Extrusion mit Praziquantel.....	13
3.1.1. Einleitung .....	13
3.1.2. Der Prozess.....	13
3.1.3. Rezeptur.....	14
3.1.4. Düsen.....	16
3.1.5. Schneckenkonfiguration.....	17
3.1.6. Weitere Parameter .....	18
3.1.7. Zusammenfassung .....	19
3.2. Einfluss der Partikelform auf die Extrusion.....	19
3.2.1. Einleitung .....	19
3.2.2. Extrusion mit nadelförmigen Arzneistoffen.....	20
3.2.3. Herstellung isometrischer Formen durch Mahlung.....	21
3.2.4. Extrusion mit gemahlene Arzneistoffen.....	22
3.2.5. Zusammenfassung .....	28
3.3. Elektrostatik .....	28
3.3.1. Einleitung .....	28
3.3.2. Elektrostatische Aufladung während der Extrusion.....	29
3.3.3. Einfluss der Luftfeuchtigkeit.....	31
3.3.4. PEG als Antistatikum .....	32
3.3.5. Zusammenfassung .....	36
3.4. Die Grenzen des Extrusionsprozesses.....	36
3.4.1. Einleitung .....	36
3.4.2. Kleine Düsendurchmesser .....	37
3.4.3. Hohe Arzneistoffbeladung .....	40

---

3.4.4. Der kontinuierliche Extrusionsprozess.....	43
3.4.5. Zweischnellenextrusion im Entwicklungsmaßstab.....	47
3.4.6. Zusammenfassung .....	48
3.5. Einfluss verschiedener Lipide auf das Freisetzungsverhalten von Praziquantel .....	49
3.5.1. Einleitung .....	49
3.5.2. Freisetzung .....	49
3.5.3. Stabilität.....	55
3.5.4. Zusammenfassung .....	61
3.6. PEG als Porenbildner .....	62
3.6.1. Einleitung .....	62
3.6.2. Freisetzung .....	62
3.6.3. Stabilität.....	65
3.6.4. Palatabilitätsstudie an Katzen.....	70
3.6.5. Zusammenfassung .....	72
3.7. Freisetzung in biorelevanten Medien.....	72
3.7.1. Einleitung .....	72
3.7.2. Freisetzung und Stabilität.....	73
3.7.3. Enzymatische Zersetzung der Lipide .....	77
3.7.4. Einfluss von oberflächenaktiven Substanzen auf die Freisetzung .....	81
3.7.5. Zusammenfassung .....	83
4. Zusammenfassung .....	85
5. Summary.....	87
6. Experimenteller Teil.....	89
6.1. Materialien .....	89
6.2. Herstellungsmethoden.....	91
6.2.1. Mahlen der Arzneistoffe.....	91
6.2.2. Mischen .....	92
6.2.3. Extrudieren .....	92
6.2.4. Zerkleinern der Extrudate.....	94
6.2.5. Elektrostatische Messungen .....	95
6.3. Freisetzungsmethoden.....	95
6.3.1. Freisetzung in Salzsäure.....	95
6.3.2. Freisetzung in biorelevantem Medium.....	96
6.3.3. Ähnlichkeitsfaktoren ( $f_2$ -Werte).....	97
6.3.4. Lipolyse-Titration in biorelevantem Medium .....	98
6.4. Analytische Methoden .....	98
6.4.1. Bildanalyse .....	98
6.4.2. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	99
6.4.3. Kontaktwinkel .....	99
6.4.4. Mikroskopie.....	99

---

6.4.5. Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	100
6.4.6. Stabilitätsuntersuchungen.....	100
7. Literatur .....	101
8. Danksagung .....	111