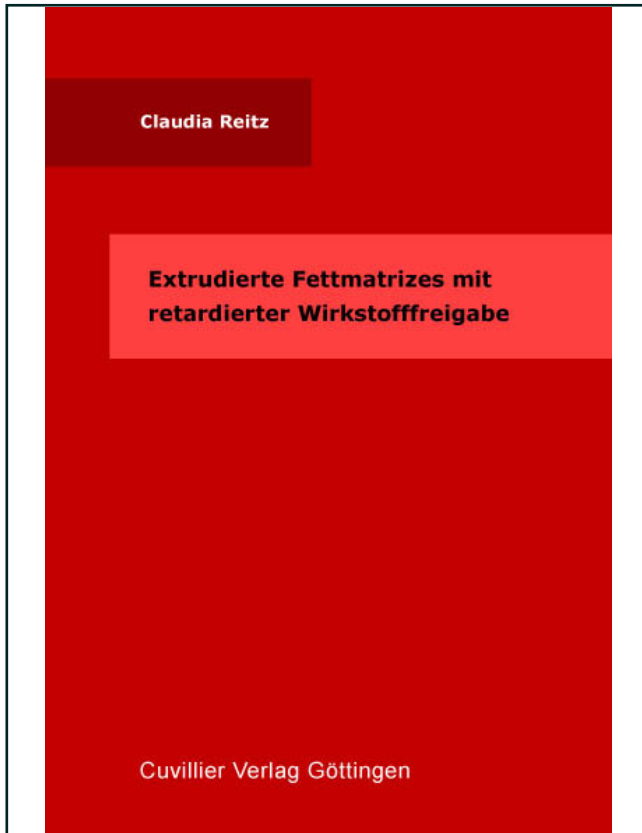




Claudia Reitz (Autor)

Extrudierte Fettmatrizes mit retardierter Wirkstofffreigabe



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1734>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	1
1.1 Matrices mit retardierter Wirkstofffreigabe.....	1
1.1.1 Einführung	1
1.1.2 Prinzipien der Matrixfreisetzung	1
1.1.2.1 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff vollständig gelöst: Freigabe diffusionskontrolliert	2
1.1.2.2 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff überwiegend suspendiert: Freigabe diffusionskontrolliert.....	2
1.1.2.3 Matrix quillt: Freigabe quellungskontrolliert.....	3
1.1.2.4 Matrix quillt: Freigabe relaxationskontrolliert.....	3
1.1.2.5 Matrix erodiert: Freigabe chemisch kontrolliert	4
1.1.2.6 Fettmatrix erodiert: Freigabe enzymatisch kontrolliert	5
1.1.2.7 Die Geometrie der Matrix beeinflusst die Matrixfreisetzung	6
1.1.3 Retardmatrices in multipartikulären Arzneiformen	7
1.1.4 Matrixbildner	8
1.1.4.1 Polymere	8
1.1.4.2 Lipide und Wachse.....	9
1.1.4.3 Weitere Hilfsstoffe.....	10
1.2 Fette und Öle	11
1.2.1 Überblick.....	11
1.2.2 Struktur-Eigenschaftsbeziehungen.....	11
1.2.3 Kristallinität und mechanische Eigenschaften	13
1.2.4 Alterung und Stabilität	15
1.2.5 Einsatz als pharmazeutische Hilfsstoffe	15
1.3 Herstellungsverfahren für Fettmatrices	17
1.3.1 Überblick.....	17
1.3.2 Thermische Verfahren.....	17
1.3.2.1 Gießverfahren.....	17
1.3.2.2 Sprüherstarrung.....	17
1.3.3 Mechanische Verfahren	18
1.3.3.1 Tablettierung	18
1.3.3.2 Walzenkompaktierung	18
1.3.4 Thermomechanische Verfahren	18

1.3.4.1 Schmelzgranulierung im Schnellmischer.....	18
1.3.4.2 Schmelzgranulierung in der Wirbelschicht.....	18
1.3.4.3 Schmelzextrusion.....	19
1.3.5 Pelletierung.....	20
1.3.6 Zusammenfassung.....	21
2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT	22
3 ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	23
3.1 Extrusion der Fette	23
3.1.1 Einführung und Zielsetzung.....	23
3.1.2 Extrusionsparameter.....	23
3.1.3 Vorversuche mit verschiedenen Fetten.....	26
3.1.4 Extrusion von Glyceroltrimyrystat (GTM) und Glycerolpalmitostearat (GPS).....	31
3.1.4.1 Einführung.....	31
3.1.4.2 Temperatur- und Druckentwicklung im Extruder.....	31
3.1.4.3 Extrusionsparameter reine Fette.....	32
3.1.4.4 Extrusionsparameter Fett/Theophyllin-Gemische.....	34
3.1.4.5 Vergleich verschiedener Prozessabschnitte.....	35
3.1.5 Zusammenfassung.....	36
3.2 Struktur und Aufbau der Fettextrudate.....	37
3.2.1 Einführung und Zielsetzung.....	37
3.2.2 Extrusion von vergrößerten Modell-Zylindern und –Bändern.....	37
3.2.3 Lokale Untersuchungen der Extrudate.....	37
3.2.3.1 Wirkstofffreisetzung.....	38
3.2.3.2 REM-Aufnahmen.....	40
3.2.3.3 DSC-Messungen.....	40
3.2.3.4 ATR-FTIR-Messungen.....	42
3.2.4 Einfluss der Extrusionsparameter auf die Strukturen der Extrudate.....	44
3.2.4.1 Optische Vorversuche.....	44
3.2.4.2 Extrusion von GTM und GPS bei verschiedenen Temperaturen.....	45
3.2.4.3 Porosität.....	46
3.2.4.4 Spezifische Oberfläche nach BET.....	47
3.2.4.5 Wirkstofffreisetzung.....	48
3.2.4.6 REM-Aufnahmen.....	50
3.2.5 Zusammenfassung.....	52

3.3 Wirkstofffreisetzung	53
3.3.1 Einführung und Zielsetzung.....	53
3.3.2 Voruntersuchungen	54
3.3.2.1 Einfluss der Fettzusammensetzung.....	54
3.3.2.2 Einfluss der Wirkstoffbeladung	59
3.3.3 Einfluss der Extrusionsbedingungen.....	60
3.3.3.1 GTM und GPS mit 75% Theophyllin	60
3.3.3.2 GTM mit 50% Theophyllin	61
3.3.4 Extrudate, Granulate: Einfluss von Löslichkeit und Partikelgröße des Wirkstoffes	62
3.3.4.1 Einführung	62
3.3.4.2 Wirkstofffreisetzung Extrudate.....	63
3.3.4.3 Wirkstofffreisetzung Granulate.....	64
3.3.4.4 Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.....	65
3.3.4.5 Vergleich von Granulaten und Extrudaten.....	66
3.3.4.6 Schema von Extrudatoberflächen	68
3.3.5 Wirkstofffreisetzung in biorelevanten Medien	71
3.3.5.1 Einführung	71
3.3.5.2 Ergebnisse	73
3.3.6 Zusammenfassung.....	75
3.4 Der feste Zustand von Fetten und Fettextrudaten.....	76
3.4.1 Einführung und Zielsetzung.....	76
3.4.2 Stabilität der pulverförmigen Fette	77
3.4.3 Temperung der Fette	80
3.4.4 Extrusion der Fette	81
3.4.4.1 Wirkstofffreie Fettextrudate.....	81
3.4.4.2 Wirkstoffbeladene Fettextrudate.....	83
3.4.5 Schmelzverhalten von GTM und GPS in An- und Abwesenheit von suspendiertem Theophyllin	85
3.4.6 Der feste Zustand der Wirkstoffe.....	86
3.4.7 Stabilität der Fettextrudate	88
3.4.8 Stabilität der Wirkstofffreisetzung.....	90
3.4.9 Zusammenfassung.....	91
3.5 Rundung zu Pellets	93
3.5.1 Einleitung.....	93
3.5.2 Vorversuche	94

3.5.3 Rezeptur- und Prozessparameter.....	95
3.5.4 Rundungstemperatur	99
3.5.5 Der Rundungsprozess	102
3.5.6 Wirkstofffreisetzung	104
3.5.7 Zusammenfassung.....	106
4 ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT	108
5 EXPERIMENTELLER TEIL	111
5.1 Materialien.....	111
5.1.1 Fette.....	111
5.1.2 Arzneistoffe.....	112
5.1.3 Weitere Stoffe	112
5.2 Methoden der Herstellung und Verarbeitung.....	113
5.2.1 Sieben.....	113
5.2.2 Mischen.....	113
5.2.3 Extrudieren.....	113
5.2.4 Sphäronisieren.....	114
5.2.5 Mahlen	115
5.2.6 Klassieren.....	115
5.2.7 Tempern	116
5.2.8 Präparieren von Querschnitten.....	116
5.2.9 Einlagerung bei 40°C	116
5.3 Analytische Methoden	116
5.3.1 Differential scanning calorimetry (DSC).....	116
5.3.2 <i>In vitro</i> Wirkstofffreisetzungsuntersuchungen.....	117
5.3.2.1 USP Apparaturen 1 (<i>Drehkörbchen</i>) und 2 (<i>Blattrührer</i>).....	117
5.3.2.2 USP Apparatur 3 (<i>BioDis</i> [®])	118
5.3.3 Raster-Elektronenmikroskopie (REM)	119
5.3.4 Röntgendiffraktometrie	120
5.3.5 Bestimmung des Fest-Fett Anteils (SFC)	120
5.3.5.1 Nuclear magnetic resonance spektroskopie (NMR)	120
5.3.5.2 Differential scanning calorimetry (DSC).....	120
5.3.6 Helium-Pyknometer Dichte	121
5.3.7 Quecksilber-Porosimeter Dichte	121
5.3.8 Porosität	121

5.3.9 Gasadsorption	121
5.3.10 Laserlichtbeugung.....	122
5.3.11 Raman-Spektroskopie	122
5.3.12 Attenuated total reflection fourier transform infrared spectroscopy (ATR-FTIR)	122
5.3.13 High performance liquid chromatography (HPLC)	122
5.3.14 Kontaktwinkelmessungen	123
5.3.15 Bildanalyse.....	123
5.3.16 Mechanische Festigkeit.....	124
5.3.17 Kontaktlose Infrarot-Temperaturmessung	124
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	125