



Abb. 4: Wirkstofffreisetzung aus Matrixtabletten: A) nicht-erodierende Matrix-/Gerüsttablette, B) erodierende Hydrogelmatrixtablette

Wirkstofffreisetzung aus nicht-erodierenden Matrices

Die Verarbeitung von zu retardierenden Wirkstoffen zu nicht zerfallenden, monolithischen Formkörpern erfolgt mit speziell dafür geeigneten Hilfsstoffen. So werden für die Herstellung von sog. »Gerüsttableten« oder »nicht-erodierenden Matrix-Tabletten« wasserunlösliche Polymere mit guter plastischer Verformbarkeit verwendet, da diese in der Regel durch einen Direkttablettierungsprozess verarbeitet werden. In der Liste der nicht wirksamen Bestandteile der Fach- und Patienteninformation sind dabei Polymere wie Ethylcellulose, quartärnäre Ammonium-Methacrylat-Copolymere zu finden, aber auch Stoffe wie Polyvinylchlorid (PVC) und Polyethylen (PE) sowie Fette und Wachse können als Matrixbildner eingesetzt werden. Die Einsatzmenge der genannten Hilfsstoffe ist dabei derart hoch, dass diese bei der Tablettierung ein zusammenhängendes Netzwerk innerhalb der Tablette ausbilden und somit »perkolieren« [10, 11]. Es wird dabei ein schwammartiges dreidimensionales Netzwerk geformt, durch den der Wirkstoff langsam durch Diffusion herausgelöst werden kann. Das wasserunlösliche Gerüst bleibt dabei erhalten und der Formling wird meist unverändert ausgeschieden, worüber Patienten entsprechend aufzuklären sind. Durch mit zunehmender Zeit größer werdende Diffusionswege (Abbildung 4A) verlangsamt sich die Wirkstofffreisetzung – eine Kinetik 1. Ordnung resultiert. Die durch Diffusionsvorgänge und den Aufbau des dreidimensionalen Netzwerkes beeinflusste Wirkstofffreisetzung wurde intensiv von Higuchi untersucht und in verschiedenen Gleichungen beschrieben [12, 13]; später von Korsmeyer und Peppas für erodierende und nicht erodierende Matrices vereinfacht (Gleichung 2) [14].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad \text{Gleichung 2}$$

mit

M_t freigesetzte Wirkstoffmenge zum Zeitpunkt t [mg]

M_∞ gesamt freigesetzte Wirkstoffmenge [mg]

k Freisetzungskonstante, die den Aufbau (Porosität, Löslichkeit, Quellung) der Tablette berücksichtigt [min^{-1}]

t Zeit [min]

n Freisetzungsexponent

Für die Wirkstofffreisetzung aus nicht erodierenden Matrixtabletten (Gerüsttabletten) ergibt sich eine Freisetzung, die ausschließlich diffusionskontrolliert ist. Die Matrix bleibt dabei unverändert. Der Freisetzungsexponent n nimmt die Größe von ≈ 0.5 an [14]; damit ergibt sich die so häufig zitierte Quadratwurzelbeziehung für derartige Retardtabletten: Beim Auftragen der freigesetzten Wirkstoffmenge über der Quadratwurzel der Zeit resultiert eine lineare Beziehung, aus dessen Steigung die Freisetzungskonstante k errechnet werden kann (Abbildung 4A).

Wirkstofffreisetzung aus erodierenden Matrices

Im Gegensatz zu den Gerüsttabletten wird das Netzwerk bei den Hydrogelmatrixtabletten aus einem wasserlöslichen Hydrokolloid gebildet, das bei Wasserkontakt von außen nach innen zu quellen beginnt und zunehmend eine viskose Gelschicht auf der Oberfläche ausbildet. Die Viskosität wird dabei so stark erhöht, dass die Diffusion des Wirkstoffes aus dem Tablettenkern kaum oder nur sehr stark verzögert stattfinden kann. Durch die Polymerhydratation und Gelbildung an der Oberfläche wird allerdings diese gequollene Schicht von der Oberfläche abgelöst und setzt damit zeitgleich den Wirkstoff frei – die Freigabe erfolgt also überwiegend über Erosion und nicht über Diffusion. Damit ergibt sich für den Freisetzungsexponenten n aus Gleichung 2, dass dieser einen Wert von ≈ 1 annimmt und sich damit wieder eine Kinetik 0. Ordnung ergibt (Abbildung 4B).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass bedingt durch Stoffeigenschaften (Löslichkeit, Wirkstoffanteil in der Tablette) und Polymereigenschaften (Molekulargewicht, Substitutionsgrad, Viskosität) auch Freisetzungsvläufe beobachtet werden können, bei denen der