

2835. 7 0 2 3

**Untersuchungen zur Redispergierbarkeit  
pharmazeutischer Suspensionen  
und zur Gleichförmigkeit der Dosierung**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)  
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
**Bonn**

vorgelegt von  
**MATTHIAS SCHWERDTFEGER**  
aus Ludwigshafen am Rhein

**BONN 2014**

<b>A.EINFÜHRUNG</b>	<b>1</b>
1. EINLEITUNG	1
2. ZIELSETZUNG	7
3. LITERATURÜBERSICHT	8
<b>B.THEORETISCHER TEIL</b>	<b>11</b>
1. SUSPENSIONEN	11
1.1. Einleitung	11
1.2. Applikation pharmazeutischer Suspensionen	13
1.2.1. Gebrauchsfertige Suspensionen	13
1.2.2. Suspension zur Rekonstitution	14
1.2.3. Suspensionen im Arzneibuch	15
1.2.4. Anforderungen an Suspensionen	16
1.3. Chemische Stabilität	18
1.4. Physikalische Stabilität disperser Systeme	19
1.4.1. DLVO-Theorie	19
1.4.2. Zetapotential	23
1.4.3. Partikelaggregation	24
1.4.4. Sedimentationsverhalten	25
1.4.5. Sedimenttypen	27
1.4.6. Sterische Stabilisierung	28
1.4.7. Partikelgrößenwachstum	29
1.4.8. Grenzflächenspannung	30
1.5. Formulierung von Suspensionen	32
1.5.1. Netzmittel	32
1.5.2. Flockungsmittel	33
1.5.3. Viskositätserhöhende Zusätze	35
1.5.4. Weitere Hilfsstoffe	37
1.5.5. Partikelgröße	38
1.5.6. Partikelform	38
1.6. Suspensionen zur Rekonstitution	39
2. MATHEMATISCHE BESCHREIBUNG DER SCHÜTTELVORGÄNGE	41
2.1. Einleitung	41

<b>2.2.</b>	<b>Zeitreihenanalyse</b>	<b>44</b>
2.2.1.	Zeitreihe	44
2.2.2.	Diskretisierung von Zeitreihen	45
2.2.3.	Korrelation	46
2.2.4.	Kovarianz	46
2.2.5.	Korrelations- und Kovarianzfunktion	47
<b>2.3.</b>	<b>Fourieranalyse</b>	<b>49</b>
2.3.1.	Fourierreihe	49
2.3.2.	Fourierintegral	52
2.3.3.	Faltungsintegral	52
2.3.4.	Diskrete Fourier-Transformation (DFT) und Abtasttheorem	53
2.3.5.	Schnelle Fourier-Transformation (FFT)	54
2.3.6.	Laplace-Transformation	55
<b>2.4.</b>	<b>Energie und Leistung schwingender Systeme</b>	<b>56</b>
2.4.1.	Betrachtung im Zeitbereich	56
2.4.2.	Energie- und Leistungsdichtespektrum	56
2.4.3.	Periodogramm-Methode	58
2.4.4.	Erwartungstreue und Konsistenz des Periodogramms	58
<b>2.5.</b>	<b>Schwingungen</b>	<b>60</b>
2.5.1.	Allgemeine Betrachtung harmonisch schwingender Systeme	60
2.5.2.	Die harmonische Schwingung	61
2.5.3.	Wegberechnung aus Beschleunigungswerten	63
2.5.4.	Die Schüttelbewegung im Gravitationsfeld der Erde	64
2.5.5.	Getriebene harmonische Oszillation der Schüttelbewegung	65

## **C.GERÄTE UND MATERIALIEN** **69**

<b>1.</b>	<b>COMPUTERGESTEUERTE SCHÜTTELMASCHINE</b>	<b>69</b>
1.1.	Einleitung	69
1.2.	Aufbau der computergesteuerten Schüttelmaschine	71
1.2.1.	DA / AD- Wandler	72
1.2.2.	Gleichstromverstärker	72
1.2.3.	Gleichstrommotor	72
1.2.4.	Schüttelmodul	73

1.3.	Funktionsweise der computergesteuerten Schüttelmaschine	74
1.3.1.	Funktionsprinzip	74
1.3.2.	Steuerdatei	75
1.4.	Kalibrierung	77
1.4.1.	Ausgangsspannung des DA/AD- Wandlers	77
1.4.2.	Tachometer	78
1.4.3.	Geschwindigkeitsbestimmung	78
1.5.	Vorhersage der Bewegung des Laufwagens	82
1.5.1.	Frequenz	82
1.5.2.	Geschwindigkeit	82
1.5.3.	Beschleunigung	83
1.5.4.	Weg	83
1.5.5.	Intensität	83
1.6.	Simulationsbereich	85
1.6.1.	Grenzen einzelner Bauteile	85
1.6.2.	Simulationsbereich für harmonische Sinusschwingungen	86
1.6.3.	Grenzen bei der Simulation nicht harmonischer Schwingungen	88
1.6.4.	Startposition	89
1.7.	Spektrum realisierbarer Schüttelprofiltypen	90
1.7.1.	Theoretische Betrachtung der Modellschwingungen	90
1.7.2.	Experimentelle Bestimmung der Schüttelprofile	94
1.8.	Leistungsgrenze der computergesteuerten Schüttelmaschine	98
1.8.1.	Maximale Frequenz	98
1.8.2.	Massenträgheit	101
1.9.	Zusammenfassung	105
2.	GERÄTE ZUR AUFNAHME VON BESCHLEUNIGUNGS-ZEIT-KURVEN	106
2.1.	Beschleunigungssensor	106
2.2.	Messung von Beschleunigungs-Zeit-Kurven	107
2.3.	Kalibrierung des Beschleunigungssensors	108
3.	AMOXICILLIN-TROCKENSÄFTE	112
3.1.	Eigenschaften und Anwendung von Amoxicillin	112
3.2.	Handelspräparate	115
3.3.	Charakterisierung der Handelspräparate	119
3.3.1.	Geräte	120

3.3.2. Ergebnisse	130
<b>4. SONSTIGE GERÄTE</b>	<b>140</b>
4.1. HPLC-System	140
4.2. Probenteiler	142
4.3. Geräteliste	143
<b>D.EXPERIMENTELLER TEIL UND ERGEBNISSE</b>	<b>145</b>
<b>D.I.UNTERSUCHUNG DES SCHÜTTELVERHALTENS DER ANWENDER</b>	<b>147</b>
1. EXPERIMENTELLER TEIL	147
1.1. Einleitung	147
1.2. Datenerfassung	148
1.2.1. Durchführung der Studie	148
1.2.2. Aufbereitung der erfassten Daten	148
1.3. Auswertung der Studie	152
1.3.1. Klassifizierung der Beschleunigungsprofile	152
1.3.2. Kenngrößen des Schüttelvorgangs	155
1.3.3. Statistische Auswertung	157
2. ERGEBNISSE	160
2.1. Probanden	160
2.2. Beobachtete Schüttelprofile	162
2.3. Klassifizierung der beobachteten Schüttelprofile	166
2.4. Statistische Bewertung der beobachteten Schüttelprofile	168
2.4.1. Deskriptive Statistik	168
2.4.2. Verteilungen	170
2.4.3. Varianzanalyse	171
2.4.4. Korrelationsanalyse	175
2.5. Zusammenfassung	178
<b>D.II.VERGLEICH DER BEOBACHTUNGEN MIT DEM SIMULATIONSBEREICH DER</b>	
<b>    SCHÜTTELMASCHINE</b>	<b>181</b>
<b>D.III.UMSETZUNG DER BEOBACHTETEN SCHÜTTELPROFILE AUF DER SCHÜTTELMASCHINE</b>	
	<b>183</b>
1. UMSETZUNG DER BEOBACHTETEN SCHÜTTELPROFILE DURCH INTEGRATION	183
1.1. Einleitung	183

1.2.	Vier zufällig ausgewählte Schüttelprofile	184
1.3.	Analyse der ausgewählten Schüttelprofile	187
1.3.1.	Statistische Methode	187
1.3.2.	Ergebnisse	189
1.4.	Wegberechnung durch numerische Integration	194
1.4.1.	Beispiel 1	195
1.4.2.	Beispiel 2	198
1.4.3.	Beispiel 3	200
1.4.4.	Beispiel 4	203
1.5.	Umsetzung auf der Schüttelmaschine	205
1.6.	Zusammenfassung der bisherigen Ergebnisse	208
1.7.	Diskussion	209
1.7.1.	Biomechanik des menschlichen Arms	209
1.7.2.	Die Aufnahme der Schüttelprofile im Schwerfeld der Erde	210
1.7.3.	Drehung des Sensors aus seiner sensitiven Achse	210
1.7.4.	Erläuterung der Problematik mit Hilfe eines Modells	211
1.7.5.	Diskussion der Ergebnisse	212
1.7.6.	Fazit und Lösungsvorschlag	213
2.	MODELLBILDUNGSANSATZ	215
2.1.1.	Randbedingungen	215
2.1.2.	Vorüberlegung	216
2.1.3.	Modellbildung	219
2.1.4.	Modelle der vier ausgewählten Schüttelprofile	221
2.1.5.	Ergebnisse	222
2.1.6.	Zusammenfassung und Diskussion	227
2.1.7.	Vorschlag eines normierten Beschleunigungsprofils zur Untersuchung der Redispersierbarkeit von Suspensionszubereitungen	227
3.	ERGEBNISSE	230
3.1.	Einleitung	230
3.2.	Das normierte Beschleunigungsprofil	231
3.2.1.	Periodische harmonische Schwingungen	231
3.2.2.	Ein- und Ausschwing-Phase	232
3.2.3.	Das normierte Beschleunigungsprofil	233
3.3.	Die Steuerdatei	234

3.3.1. Aufbau der Steuerdatei	234
3.3.2. Einstellung der Schüttelintensität	235
3.4. Das simulierte normierte Beschleunigungsprofil	236
3.4.1. Wegberechnung	237
3.4.2. Übereinstimmung mit dem normierten Beschleunigungsprofil	238
3.5. Zusammenfassung und Diskussion	239

**D.IV.UNTERSUCHUNG DER REDISPERGIERUNG VON AMOXICILLIN-TROCKENSÄFTEN 241**

1. EXPERIMENTELLER TEIL	241
1.1. Einleitung und Zielsetzung	241
1.2. Versuchsplanung	242
1.2.1. Auswahl der Handelspräparate	242
1.2.2. Faktorenversuchsplan	242
1.3. Einstellung der computergesteuerten Schüttelmaschine	244
1.4. Methode	246
1.4.1. Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension	246
1.4.2. Probenentnahme und -aufbereitung	247
1.4.3. Gehaltsbestimmung	247
1.4.4. Gleichförmigkeit der Masse	248
1.5. Validierung	249
1.5.1. Geräte	249
1.5.2. HPLC-System	249
1.5.3. Genauigkeit der Methode	252
2. ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DER REDISPERGIERBARKEIT VON HANDELSPRÄPARATEN	253
2.1. Ergebnisse der Gehaltsbestimmung	253
2.2. Gleichförmigkeit der Masse	255
2.3. Gleichförmigkeit des Gehaltes	256
2.4. Statistische Bewertung	257
2.5. Zusammenfassung und Diskussion	259

**E.DISKUSSION UND AUSBLICK 261**

1. SCHÜTTELAPPARATUREN	262
2. BEOBACHTUNG DES SCHÜTTELVORGANGS	263

---

3.	DARSTELLUNG DER VOM MENSCHEN AUSGEFÜHRTEN SCHÜTTELBEWEGUNG AUF DER LINEAREINHEIT DER SCHÜTTELMASCHINE	265
4.	REDISPERGIERUNG	267
<b>F.ZUSAMMENFASSUNG</b>		<b>271</b>
<b>G.ANHANG</b>		<b>273</b>
1.	KALIBRIERUNG DER COMPUTERGESTEUERTE SCHÜTTELMASCHINE	273
2.	SCHÜTTELWINKEL	274
3.	ABWEICHUNG VON DER EINDIMENSIONALEN BEWEGUNG	275
<b>H.LITERATURVERZEICHNIS</b>		<b>277</b>
<b>I.SYMBOLS UND ABKÜRZUNGEN</b>		<b>289</b>
1.	LATEINISCHE SYMBOLE	289
2.	GRIECHISCHE SYMBOLE	293
3.	ABKÜRZUNGEN	294