

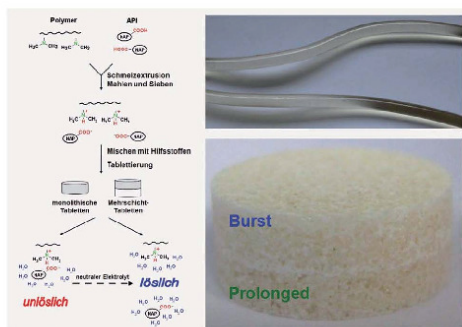


Christoph Kindermann (Autor)

Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung

Christoph Kindermann

Polyelektrolytkomplexe aus schwer löslichen Arzneistoffen und basischen Polymeren zur gezielten Arzneistofffreisetzung



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/139>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1. Einleitung

1.1. Verbesserung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe

Seit dem Ende des letzten Jahrtausends werden in der Entwicklung neuer, pharmazeutisch relevanter Wirkstoffe verstärkt automatisierte Methoden zum Auffinden neuer Leitstrukturen eingesetzt (Hüser 2006). Durch kombinatorische Chemie und Hochdurchsatz-Analysen (*high-throughput screenings*) werden Tausende von Molekülen synthetisiert und in Hinblick auf ihre Aktivität gegenüber Zielstrukturen untersucht. Im Vergleich zu den letzten Jahrzehnten weisen neuere Targets vermehrt lipophile Bindungsareale auf. Die dafür entwickelten Wirkstoffe verfügen daher über lipophile Eigenschaften und oftmals über höhere Molekulargewichte. Die resultierende verminderte Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser führt im Allgemeinen zu einer reduzierten pharmakologischen Wirkung, da die Moleküle gelöst am Ort der Absorption vorliegen müssen (Lipinski et al. 1997; Lipinski 2000). Das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS) (Tabelle 1) teilt Wirkstoffe anhand ihrer Löslichkeit und Permeabilität ein und ermöglicht so eine Abschätzung der Bioverfügbarkeit von Arzneistoffen (Amidon et al. 1995).

Tabelle 1: Übersicht über die 4 Klassen des Biopharmazeutischen Klassifizierungssystems

Klasse	Löslichkeit	Permeabilität
I	hoch	hoch
II	niedrig	hoch
III	hoch	niedrig
IV	niedrig	niedrig

Etwa 40% der mit den oben beschriebenen Verfahren entwickelten Wirkstoffe können den Klassen II und IV des BCS zugeordnet werden (Repka et al. 2008), d.h. sie sind durch eine schlechte Löslichkeit gekennzeichnet.

Neben der Löslichkeit und Permeabilität von Wirkstoffen, die in der Einteilung des BCS berücksichtigt sind, ist die Lösungsgeschwindigkeit für die Resorption von oral aufgenommenen Wirkstoffen und damit die Bioverfügbarkeit von großer Bedeutung. Die Lösungsgeschwindigkeit wird von der Arzneimittelzulassungsbehörde der USA (FDA – *Food and Drug Administration*) in bestimmten Zulassungsverfahren als Untersuchungskriterium eingefordert. Für Substanzen der BCS-Klasse I kann z.B. unter bestimmten Voraussetzungen ein *Biowaiver* beantragt werden (Gupta et al. 2006). Die FDA fordert dabei für unmittelbar freisetzende Arzneiformen zusätzlich u.a. eine schnelle Freisetzung (85% in 30 Minuten) (FDA 2000).

Leuner und Dressman (2000) teilen die Methoden zur Verbesserung der Löslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffen in zwei Gruppen ein – in physikalische und in chemische Ansätze (vgl. Abbildung 1).

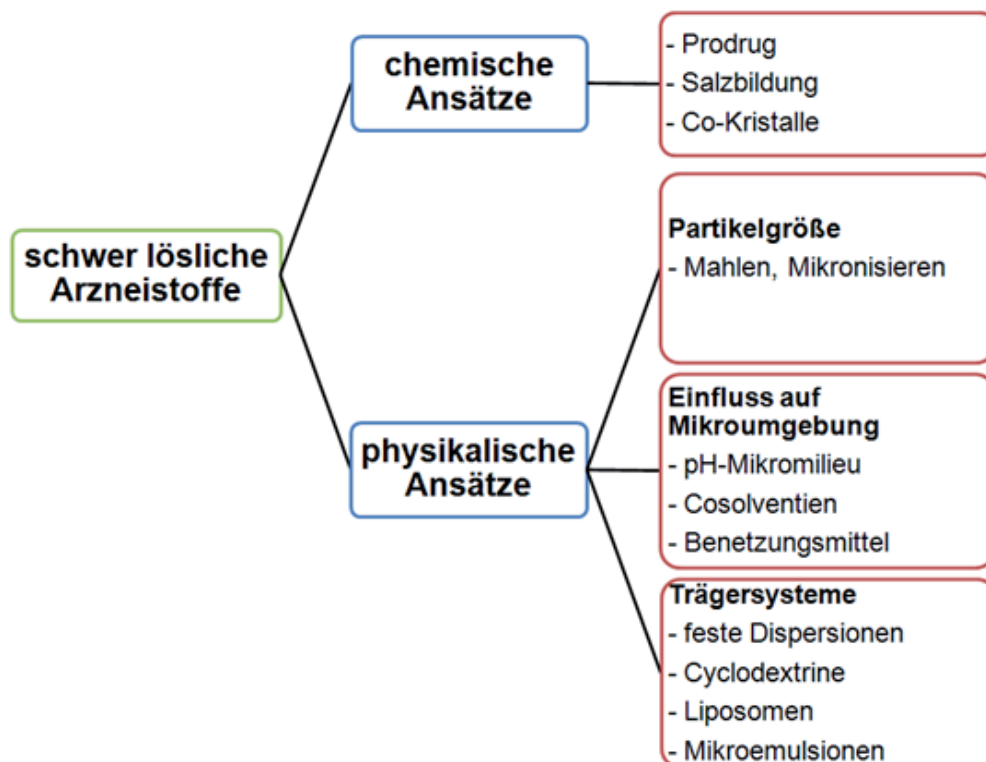


Abbildung 1: Möglichkeiten, die Löslichkeit/Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Substanzen zu erhöhen, modifiziert nach Leuner und Dressman (2000), Albers (2008) und Tiwari et al. (2009)

Die in Abbildung 1 dargestellten Ansätze lassen sich zu großen Teilen nur schwer hinsichtlich ihres Einflusses auf Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit differenzieren. Dennoch sollten die beiden Begriffe in ihrer Bedeutung deutlich voneinander abgegrenzt werden. Die Löslichkeit wird vereinfacht als eine Stoffkonstante bezeichnet, die die Sättigungskonzentration einer Substanz in einem Lösungsmittel bei festgelegter

Temperatur und festgelegtem Normaldruck charakterisiert (Voigt 2010). Der amorphe Zustand und metastabile Modifikationen sind durch eine erhöhte Löslichkeit gekennzeichnet, da sie geringere intermolekulare Bindungskräfte als die thermodynamisch stabilste Kristallmodifikation aufweisen. Übersteigt die Konzentration der Substanz in Lösung die Sättigungslöslichkeit der stabilsten Kristallmodifikation, spricht man von einer übersättigten Lösung. Dieser Zustand ist allerdings instabil, da bei Entstehung eines Kristallisationskeims die Konzentration in Lösung über die Zeit auf die Sättigungslöslichkeit der stabilsten Modifikation zurückfällt. Die Löslichkeit ist zusätzlich von der Partikelgröße abhängig, beschrieben in der Gleichung nach Ostwald (Gleichung 1). Je kleiner die Partikel sind, desto größer ist ihre Löslichkeit. Die Anwendbarkeit beschränkt sich allerdings auf kolloidale Systeme, die technologisch oftmals nur durch kostenintensive Verfahren zu erhalten sind.

$$\ln \frac{c_s}{c_{s0}} = \frac{2\gamma \cdot V}{r \cdot R \cdot T}$$

Gleichung 1: Ostwald-Gleichung: c_s/c_{s0} – Sättigungskonzentration der kleinen Partikel mit Radius r im Verhältnis zur Sättigungskonzentration von großen Partikeln; γ – Grenzflächenspannung; V – Molvolumen; R – allgemeine Gaskonstante; T – absolute Temperatur

Die Lösungsgeschwindigkeit lässt sich durch die Nernst-Brunner-Gleichung (Gleichung 2) mathematisch beschreiben, die die freigesetzte Menge an Feststoff pro Zeit in Abhängigkeit von der Konzentrationsdifferenz an der Partikeloberfläche zur umgebenden Lösung darstellt. Dabei geht eine Substanz umso schneller in Lösung, je größer relativ gesehen die Oberfläche der Partikel ist.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot A}{h \cdot V} (c_s - c_t)$$

Gleichung 2: Nernst-Brunner-Gleichung: dc/dt – Lösungsgeschwindigkeit; D – Diffusionskoeffizient der Substanz; A – Partikeloberfläche; $c_s - c_t$ – Konzentrationsdifferenz der Feststoffoberfläche (Sättigungslöslichkeit) zur umgebenden Lösung; h – Dicke der Diffusionsschicht; V – Volumen der Lösung

Chemische Ansätze zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe stellen z.B. die Bildung von löslichen Prodrugs und Salzen dar (Abbildung 1). Beide Methoden führen idealerweise neben der Erhöhung der Löslichkeit zu einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit am Resorptionsort.

Wie bei den Erläuterungen der Begriffe Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit erwähnt, kann die Partikelgröße einen Einfluss auf beide Faktoren besitzen. Das Mahlen bzw. Mikronisieren der Wirkstoffsubstanz führt entsprechend der Nernst-Brunner-Gleichung (Gleichung 2) zu einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit. Bei hinreichend kleinen Partikeln im kolloidalen Bereich kommt es gemäß der Ostwald-Gleichung (Gleichung 1) zusätzlich zu einer Löslichkeitserhöhung. Pulver mit Partikelgrößen im Mikrogramm-Bereich neigen allerdings zu verstärkter Agglomeration einhergehend mit einer reduzierten Oberfläche, so dass ein Optimum aus Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit eventuell nicht zu erreichen ist.

Bei vielen, insbesondere neuartigen Ansätzen, die die Löslichkeit und/oder Lösungsgeschwindigkeit schwer löslicher Arzneistoffe verbessern, wird die Mikroumgebung des Arzneistoffs beeinflusst. Müllertz et al. (2010) beschreiben in einem Übersichtsartikel die Zugabe von Lipiden und oberflächenaktiven Substanzen, die den Arzneistoff in Lösung bringen sollen (Gershanik und Benita 2000; Pouton und Porter 2008; Chakraborty et al. 2009). Im Gastrointestinaltrakt bilden sich idealerweise feine Emulsionströpfchen, in denen der gelöste Arzneistoff für die Absorption zur Verfügung steht. Die Modulation des pH-Wertes im Mikromilieu eines pH-abhängig schwerlöslichen Wirkstoffes ist eine nützliche Methode, durch in-situ Salzbildungen dessen Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit zu erhöhen (Badawy und Hussain 2007). Zahlreiche Patente aus dem letzten Jahrzehnt behandeln den Einfluss von pH-beeinflussenden Salzen auf die Löslichkeit von schwerlöslichen Wirkstoffsäuren oder -basen (Petereit et al. 2000; Brown 2004; Brickl et al. 2005; Pearnchob et al. 2008).

Eine weitere physikalische Methode, die zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe führt, ist der Einsatz geeigneter Trägersysteme. Dabei werden u.a. Cyclodextrine (Szejtli 1998; Challa et al. 2005) und Liposomen eingesetzt. Einer der vielversprechendsten Ansätze zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit ist die Verarbeitung schlecht wasserlöslicher Wirkstoffe mit Polymeren zu festen Dispersionen.

1.2. Feste Dispersionen

Chiou und Riegelman (1971) definierten feste Dispersionen als eine Verteilung von einem oder mehreren Wirkstoffen in einem inerten Trägermaterial oder einer Matrix im festen Zustand. Die Herstellung erfolgt durch Schmelzen, durch Abdampfen der in organischen Lösungsmitteln gelösten Substanzen oder durch eine Kombination von beiden Verfahren (vgl. Abschnitt 1.2). Chiou und Riegelman teilten feste Dispersionen in

sechs Kategorien ein (Tabelle 2). Die Abgrenzung basierte auf der Anzahl der Phasen sowie der molekularen Ordnung der beteiligten Substanzen. Das ursprüngliche Schema wurde durch zahlreiche Forschungsarbeiten im Laufe der Jahrzehnte erweitert und angepasst, u.a. von Leuner und Dressman (2000) und Thommes et al. (2011).

Tabelle 2: Einteilung der festen Dispersionen

	glasartige feste Lösung	Komplexe	feste Lösung	kristalline Suspension	glasartige Suspension	amorphe Präzipitate		Eutektikum
						kristalliner Träger	amorpher Träger	
Phasen	1	1	1	2	2	2	2	2
Wirkstoff	molekular verteilt	amorph oder kristallin	molekular verteilt	kristallin	kristallin	amorph	amorph	kristallin
Träger	amorph		kristallin	kristallin	amorph	kristallin	amorph	kristallin

Von besonderer Bedeutung sind einphasige amorphe Systeme zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit schwer löslicher Arzneistoffe, in denen der Wirkstoff molekular verteilt im amorphen Trägermaterial vorliegt. Diese als glasartige feste Lösungen bezeichneten Systeme beschrieb Forster et al. (2001c) mit Bezug auf Hancock und Zografi (1997) als Idealtyp einer festen Dispersion zur Löslichkeitsverbesserung. In diesem Fall hat ein amorpher Wirkstoff eine niedrigere thermodynamische Barriere bei der Freisetzung bei einer maximal reduzierten Partikelgröße. In glasartigen festen Lösungen liegt der Wirkstoff molekular verteilt vor. Dabei können Interaktionen mit dem Trägermaterial stattfinden, die aber nicht zu einer festen Anordnung der Moleküle führen. In diesem Punkt unterscheiden sich Komplexe von glasartigen festen Lösungen. Der Wirkstoff in einem einphasigen amorphen Komplex ist in seiner Verteilung im Trägermaterial an Kontaktpunkte des Polymers gebunden.

Ein gravierender Nachteil von einphasigen amorphen Systemen ist ihre thermodynamische Instabilität während der Lagerungszeit, wenn die Löslichkeit des Wirkstoffes im Träger durch die Formulierung überschritten wird. Der Wirkstoff ist lediglich durch die oftmals hohe Viskosität des Trägermaterials kinetisch stabilisiert. Bei längerer Lagerungszeit und erhöhten Temperaturen neigt der Wirkstoff daher zum Übergang in den thermodynamisch stabileren, kristallinen Zustand. Niedrigere Temperaturen führen zu einem Anstieg der Viskosität, erhöhen aber ebenfalls die Wahrscheinlichkeit der Nukleation. Um Rekristallisationsprozesse zu vermeiden, schlugen Hancock und Zografi (1997) vor, glasartige feste Lösungen 50°C unterhalb der

Glasübergangstemperatur des Systems zu lagern. Grundsätzlich ist von Wirkstoff-Polymer- (Qian et al. 2010) und Wirkstoff-Wirkstoff-Komplexen (Allesø et al. 2009) bekannt, dass ihre Lagerstabilität – entgegen üblicher Vorhersagemethoden – auf Grund von intermolekularen Wechselwirkungen erhöht sein kann.

Die Instabilität von amorphen Systemen kann sich nicht nur während der Lagerungszeit, sondern auch während der Freisetzung als nachteilig erweisen. Wie bereits beschrieben, zeigt die amorphe Form eines Wirkstoffes häufig eine erhöhte Löslichkeit. Geht ein molekulardisperser Wirkstoff mit der Lösungsgeschwindigkeit seines Trägermaterials in Lösung, können vielfach übersättigte Systeme entstehen (Kleinebudde 2011). Das umgebende wässrige Medium kann dabei durch seine weichmachende Wirkung zur raschen Rekristallisation des Wirkstoffs führen. Tritt die Bildung einer stabilen kristallinen Wirkstoffmodifikation bei einer oralen Arzneiform vor oder am Resorptionsort auf, wird die Bioverfügbarkeit herabgesetzt sein. Albers (2008) beschreibt verschiedene Mechanismen, die zu einer Unterdrückung des Übergangs in den thermodynamisch stabileren, kristallinen Zustand führen, u.a. den Einsatz von Substanzen, die mit dem amorphen Wirkstoff interagieren (*stabilizer*) und von Trockenmitteln (*moisture scavenger*).

Herstellungsmethoden fester Dispersionen mit Fokus auf den Schmelzmethoden

In ihrem Übersichtsartikel über die Verwendung von festen Dispersionen zur Verbesserung der Wirkstofflöslichkeit bei oraler Wirkstoffaufnahme fokussierten Leuner und Dressman (2000) insbesondere auf die Herstellungsmethoden fester Lösungen. Im Wesentlichen entsprechen die Methoden der oben genannten Definition von Chiou und Riegelmann.

Eine Möglichkeit, feste Dispersionen herzustellen, ist das *solvent-evaporation*-Verfahren, das erstmals von Tachibana und Nakamura beschrieben wurde (1965). Dabei müssen sich Wirkstoff und Trägermaterial hinreichend im Lösungsmittel lösen, damit durch Temperaturerhöhung und/oder Druckerniedrigung eine feste Dispersion nach Abdampfen gebildet werden kann. Alternativ kann das Lösungsmittel durch Sprühtrocknung (Lo und Law 1996) oder Lyophilisation (Betageri und Makarla 1995) entfernt werden.

Den Vorteilen, prinzipiell auf den Einsatz hoher Temperaturen verzichten und hitzeempfindliche Polymere und Wirkstoffe für die Herstellung von festen Dispersionen zur Verfügung stellen zu können, stehen einige gravierende Nachteile gegenüber. Damit Dispersionen mit schneller Auflösungskinetik resultieren, werden als Matrixbildner

hydrophile Polymere gewählt. Als limitierend gestaltet sich dabei häufig, ein geeignetes Lösungsmittel zu finden, in dem beide Substanzen löslich sind. Lösungsansätze sind z.B. ein von Fernandez et al. (1992) beschriebenes Verfahren zur Herstellung einer festen Dispersion aus Piroxicam und PEG 4000. Der Wirkstoff wurde in Chloroform gelöst und dann mit einer Schmelze von PEG 4000 verarbeitet. Aufgrund von ökonomischen und ökologischen Gründen (Leuner und Dressman 2000) wird die Lösungsmittelverdampfung nur noch selten eingesetzt. Das teure, diskontinuierliche Entfernen der Lösungsmittel führt zu toxikologischen und ökologischen Bedenken. Weiterhin ist der Einfluss von Lösungsmittelrückständen auf festen Dispersionen unzureichend untersucht (Serajuddin 1999).

Eine Schmelzmethode wurde erstmals von Sekiguchi und Obi (1961) verwendet. Eine eutektische Mischung aus Sulfathiazol und u.a. Harnstoff wurde durch Schmelzen und forciertes Abkühlen der Schmelze hergestellt und als mikrokristalline Suspension bezeichnet. Die in anderen Industriebereichen schon lange zuvor bekannte Schmelzextrusion wurde zuerst durch Speiser (1966) und Hüttenrauch (1974) auf die pharmazeutischen Industrie übertragen. Als Extrusion wird nach Kleinebudde das Fließen einer plastisch verformbaren Masse durch eine Öffnung definierter Größe unter Anwendung von Druck bezeichnet (1997). Bei der Schmelzextrusion wird die Masse dabei in einem heizbaren Zylinder geschmolzen und in ein Produkt einheitlicher Beschaffenheit überführt (Echte 1993). Bei der Herstellung von Arzneimitteln findet die Schmelzextrusion breite Anwendung in der pharmazeutischen Industrie (Breitenbach 2002; Crowley et al. 2007; Repka et al. 2007; Repka et al. 2008; Andrews 2009). McGinity et al. (2006) stellen in einer Enzyklopädie die zahlreichen Vorteile der Schmelzextrusion vor. Der Hauptvorteil gegenüber der Lösungsmittelverdampfung ist der Verzicht auf organische Lösungsmittel und Wasser, deren Entfernung zeit- und kostenintensiv ist. Weiterhin handelt es sich um ein kontinuierliches und effizientes Verfahren. Breitenbach (2002) hob die Bedeutung dieser Art der Extrusion in der Herstellung von festen Dispersionen in seinem Übersichtsartikel über die Rolle der Schmelzextrusion bei der Arzneiformenentwicklung hervor. Die Substanzen sind den hohen Temperaturen nur kurze Zeit ausgesetzt, so dass auch hitzeempfindliche Wirkstoffe verarbeitet werden können. Durch Zusatz weiterer Additive (Repka et al. 1999; Verreck et al. 2006) und Anpassung des Extrusionsprozesses über u.a. Pulverdosierrate, Düsenplattendurchmesser, Schneckenkonfiguration und Schneckengeschwindigkeit kann die resultierende Prozesstemperatur beeinflusst werden.

1.3. Polyelektrolytkomplexe

Als Untergruppe der festen Dispersionen hob Breitenbach (2002) die Herstellung von Komplexen als interessantes wissenschaftliches Gebiet der kommenden Zeit hervor. Entgegengesetzt geladene Polyelektrolyte, die auf Grund von elektrostatischen Interaktionen aneinander gebunden sind (Hess et al. 2006), werden als Polyelektrolytkomplexe definiert (Michaels 1965; Dautzenberg und Karibyants 1999).

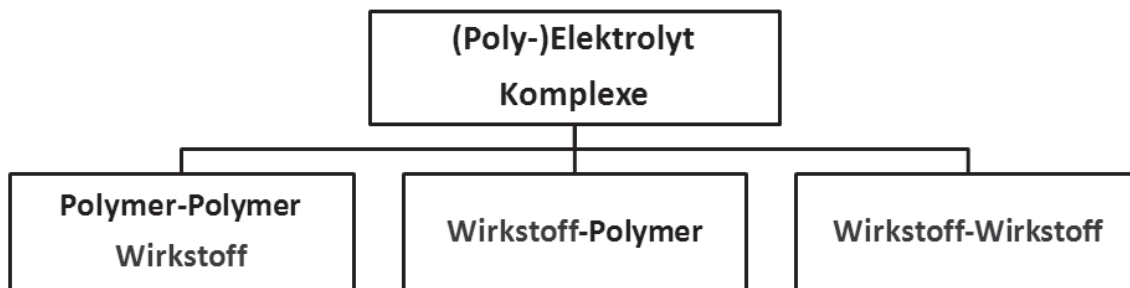


Abbildung 2: Vorschlag einer erweiterten Einteilung von entgegengesetzt geladenen Assoziaten

Interpolyelektrolytkomplexe (*interpolyelectrolyte complexes* – IPEC), bestehend aus entgegengesetzt geladenen Polymeren, wurden von Gallardo et al. (2008) und Moustafine et al. (2008) als viel versprechende Trägersysteme für orale Arzneiformen beschrieben. Dieses Konzept wurde für gezielt im Kolon wirkende orale Arzneiformen untersucht (Moustafine et al. 2009). Guaifenesin wurde in Mikrokapseln bestehend aus Natriumalginat und Chitosan eingebettet und das Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit vom pH-Wert und eingesetztem Chitosan analysiert (Lee et al. 1997). Als weiterer Ansatz wurde die Ibuprofen-Wirkstofffreisetzung aus aPMMA/ κ -Carrageenan-Komplexen durch Einsatz verschiedener Polymer-Verhältnisse modifiziert (Prado et al. 2008).

Die von Lankalapalli et al. (2009) gewählte Definition von Polyelektrolytkomplexen beschreibt diese allgemeiner als Assoziationskomplexe zwischen entgegengesetzt geladenen Molekülen. Dieser Definition wurden auch Wirkstoff-Polymer-Komplexe zugeordnet (vgl. Abbildung 2), die in unterschiedlichen Arzneiformen für verschiedene Anwendungen eingesetzt wurden. Jimenez-Kairuz et al. (2004) verbesserten die hydrolytische Stabilität von Procain als basischen Wirkstoff durch Komplexbildung mit sauren Polyacrylaten. In ähnlicher Weise konnte die schnelle Diffusion von sauren Proteinen aus Hydrogelsystemen durch Komplexbildung mit entgegengesetzt geladenen basischen Substanzen verhindert werden (Park et al. 2010). DNA-Komplexe mit kationischen Polymeren wie Chitosan dienten als nicht-virale Vektoren für die

Gentherapie und orale Impfungen (Garnett 1999). Die Geschmacksmaskierung von ionischen Substanzen starker Bitterkeit wurde durch Formulierung mit entgegengesetzt geladenen Polymethacrylaten (EUDRAGIT® E oder L) erzielt (Vincze et al. 1992; Petereit et al. 2000; Petereit et al. 2003).

Die Kombination von anionischen und kationischen, kleinen (Wirkstoff-)Molekülen (*small molecules*) im amorphen Zustand wird bisher nicht als Elektrolytkomplex bezeichnet. Yamamura et al. (2000) untersuchten durch Lösemittelabdampfung hergestellte Präzipitate aus Cimetidin und Naproxen. Die Amorphisierung der beiden Substanzen wurde dabei durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ermöglicht. Die Forschergruppe revidierte zwei Jahre später dieses Prinzip und bezeichnete auf Basis von FT-IR- und NMR-Messungen die Interaktion aus beiden Substanzen als Salz. Allesø et al. (2009) stellten durch gemeinsames Mahlen von Cimetidin und Naproxen amorphe Systeme her, die sich durch erhöhte Lösungsgeschwindigkeiten und gute Stabilität des amorphen Zustandes auszeichneten. Im Rahmen dieser Arbeit werden diese amorphen Wirkstoff-Wirkstoff-Systeme erstmals als Elektrolytkomplexe im Kontext der (Poly-)Elektrolytkomplexe eingeordnet (Abbildung 2). Sie sollen durch ihre Amorphizität von den Salzen abgegrenzt werden.

1.4. Gezielte Freisetzung von Wirkstoffen durch Elektrolyteinflüsse

Elektrolyte sind für die gezielte Freisetzung von Wirkstoffen aus Arzneiformen von großer Bedeutung. Für orale Arzneiformen spielen die im Mund- und Rachenraum sowie im Magen- und Darmsystem befindlichen Ionen eine übergeordnete Rolle in der Modifizierung des Freisetzungsprofils von Wirkstoffen und damit bei der Beeinflussung ihrer Bioverfügbarkeit.

Viele der üblichen magensaftresistenten Überzugspolymere besitzen saure Gruppen (z.B. Carboxylate). Durch den sauren pH-Wert des Magens liegen diese überwiegend nicht-ionisch und ungelöst vor, ermöglichen aber durch ihr Auflösen im Milieu des Darmes eine verzögerte Wirkstofffreisetzung. In analoger Weise führen basische Polymerverbindungen (z.B. Aminogruppen) zu einem Schutz der Arzneiform im Mundmilieu, werden aber im Magen vollständig gelöst.

Von geringer Bedeutung sind bisher Arzneiformen, bei denen Elektrolyte innerhalb der Arzneiform mit dem Ziel einer Freisetzungsmoifizierung eingesetzt werden. Die

Arzneiformen werden im Folgenden basierend auf ihren Mechanismen in osmotische, pH-abhängige und sonstige Systeme eingeteilt. Das klassische Beispiel einer Arzneiform, die durch hohe Elektrolytkonzentrationen und daraus resultierenden osmotischen Druck funktioniert, stellen *Push-pull*-Systeme dar. Durch eine semipermeable Membran dringt Wasser in die Arzneiform. Der Zweischichttablettenkern enthält dabei einen osmotisch aktiven Hilfsstoff (z.B. Natriumchlorid). Der osmotische Druck bewirkt, dass der im anderen Teil der Arzneiform befindliche Wirkstoff durch eine Austrittsöffnung mit nahezu konstanter Geschwindigkeit „gedrückt“ (Malaterre et al. 2009) wird.

Der Einsatz von pH-beeinflussenden Salzen zur Veränderung des Mikromilieus von pH-abhängig schwer löslichen Wirkstoffsäuren bzw. -basen wurde bereits bei den Ansätzen zur Erhöhung der Löslichkeit/Lösungsgeschwindigkeit erwähnt.

Natriumchlorid wird in der Herstellung fester Arzneiformen als Porenbildner eingesetzt. Güreş und Kleinebudde (2011) entwickelten z.B. Extrudate, deren Freisetzungsverhalten durch ein rasches Auflösen des in der Formulierung enthaltenen Natriumchlorids beeinflusst wurde.

In der Literatur beschrieben ist der Einfluss von Elektrolyten auf die Stabilität von Polyelektrolytkomplexen und die Wirkstofffreisetzung aus diesen. Jimenez-Kairuz et al. (2002; 2003) diskutierten einen drastischen Freisetzungsanstieg aus Carbomer-Lidocain- und Carbomer-Metoclopramid-Hydrogelen durch Zugabe von NaCl. Durch unterschiedliche Ionenstärken konnte die Wirkstofffreisetzung aus geschmacksmaskierten entgegengesetzt geladenen Verbindungen kontrolliert werden (Vincze et al. 1992; Petereit et al. 2003; Petereit et al. 2004).