

1 EINLEITUNG

1.1 Retardarzneiformen

Der gebräuchlichste Weg der Wirkstoffapplikation ist die perorale Wirkstoffzufuhr. Neben den kompakten Arzneiformen (single unit Arzneiformen) wie Tabletten und Dragees finden sich auch multipartikuläre Arzneiformen wie Pulver, Granulate und Pellets als weitere feste orale Darreichungsformen [Bauer et al., 1999a]. Die perorale Wirkstoffapplikation besitzt wegen ihrer einfachen Handhabung, ihrer Nichtinvasivität und der damit einhergehenden Schmerzfreiheit im Vergleich zu parenteralen Applikationsformen eine sehr gute Patientenakzeptanz.

Grundsätzlich lässt sich zwischen einer schnellen (IR, immediate release) und einer modifizierten Wirkstofffreisetzung unterscheiden. Da eine schnelle Wirkstoffabgabe von Wirkstoffen mit kurzer biologischer Halbwertszeit zu einem schnellen Aufbau und einem ebenso schnellen Abfallen der Plasmaspiegel führt, können größere Wirkstoffspiegelschwankungen entstehen. Bei zu geringen Wirkstoffspiegeln werden keine therapeutischen Effekte erreicht, wohingegen Plasmaspitzen in Abhängigkeit von der therapeutischen Breite des Arzneistoffs zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen führen können [Vergote et al., 2002]. Darreichungsformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung können den Arzneistoff verlängert (ER, extended release; sustained release), verzögert (DR, delayed release) oder pulsierend (RAR, repeated action release) freisetzen [Stricker, 2003; Pharm. Eur. 5].

Bei Retardarzneiformen (ER-Formulierungen) handelt es sich um Darreichungsformen, die den Wirkstoff mit dem Ziel einer verlängerten therapeutischen Wirkung über einen längeren Zeitraum freigeben [Bauer et al., 1999b]. Dadurch wird ein idealerweise konstanter Wirkstoffplasmaspiegel über einen längeren Zeitraum erreicht, wodurch zu hohe toxische Plasmaspiegel genauso wie zu niedrige unwirksame Plasmaspiegel verhindert werden können. Von besonderem Interesse ist dabei neben ausreichenden Plasmaspiegeln während der Nacht auch die Verlängerung der Dosierintervalle am Tag, was die Patientencompliance fördert. Auch können Arzneiformen mit magensaftresistenten Überzügen nützlich sein, um den Wirk-

stoff vor dem sauren Milieu des Magens oder aber die Magenschleimhaut vor besonders aggressiven Wirkstoffen zu schützen [Führer et al., 1998; Bauer et al., 1999c; De Brabander et al. 2000]. Bevorzugt modifiziert freisetzend formulierte Arzneistoffe sind solche, welche konstanter Plasmaspiegel bedürfen, deren biologische Halbwertszeit gering ist, die einen begrenzten Resorptionsbereich besitzen, die chronobiologischen Anforderungen genügen müssen und solche, die direkt am Wirkort freigesetzt werden sollen (drug targeting). Grundsätzlich können Wirkstoffe verzögert aus Matrices und überzogenen Arzneiformen freigesetzt werden [Lippold, 1991].

Man unterscheidet monolithische (single unit) und multipartikuläre (multiple unit) Arzneiformen. Zu den monolithischen Darreichungsformen gehören Tabletten und Kapseln, die funktionell überzogen sein können. Orale Arzneiformen, die aus einer Vielzahl diskreter Untereinheiten bestehen, wobei jede einzelne dieser Einheiten gewünschte Eigenschaften besitzt, aus deren Zusammenspiel eine spezielle Art der kontrollierten Freisetzung (CR) entsteht, nennt man dagegen multipartikuläre Arzneiform [Pharm. Eur. 5; Bodmeier, 1997]. Als diskrete Untereinheiten finden Granulate, Minitabletten, Mikropartikel und besonders Pellets, die in Kapseln oder Sachets abgefüllt oder zu Tabletten verpresst werden können, Verwendung [Vergote et al., 2002].

Die Formlinge zerfallen im Magen bzw. im Falle von magensaftresistent überzogenen Arzneiformen im Dünndarm in ihre Untereinheiten. Die Untereinheiten besitzen spezifische Freisetzungprofile. Viele biopharmazeutische und technologische Vorteile multipartikulärer kontrolliert freisetzender Arzneiformen machen multipartikuläre Arzneiformen zu einer zu bevorzugenden Alternative im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen.

Besonders Pellets, als kugelförmige Sonderform des Granulates, haben sich als funktionelle Untereinheit bewährt. Pellets besitzen eine Größe zwischen 0,2 mm und 2 mm und können damit, relativ unabhängig vom Füllzustand des Magens, den Pylorus auch bei geschlossenem Sphinkter passieren [Lehmann et al., 1993; Bauer et al., 1999; Clarke et al., 1993; Clarke et al., 1995]. Größere monolithische Arzneiformen dagegen verbleiben im gefüllten Magen. Im nüchternen Zustand durchläuft der Magen einige Reinigungsphasen, wobei in einer Phase durch Muskelkontraktionen (house keeper waves) auch unverdauliche gröbere Bestandteile entfernt werden. Dies macht deutlich, dass auch im nüchternen Zustand in Abhängigkeit von der gegenwärtigen Reinigungsphase große Schwankungen der Magentransitzeit von mono-

lithischen Darreichungsformen entstehen [Kleinebudde, 2003; Davis et al., 1984]. Durch multipartikuläre Arzneiformen kann sowohl die Kumulation von Arzneistoff im Magen vermieden als auch eine geringere inter- und intraindividuelle Plasmaspiegelschwankung erreicht werden [Bechgaard, 1982; Digenis, 1994; Martinez et al., 2001; De Brabander et al., 2003; Debunne et al., 2002]. Die Pellets spreiten über weite Teile des Darms, wo sie zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit und einer verringerten Irritation der Darmschleimhaut führen [Follonier et al., 1992; Debunne et al., 2004]. Die Gefahr eines plötzlichen Freiwerdens der gesamten Dosis durch Beschädigungen der Arzneiform (Dose Dumping) ist stark vermindert [Ghebre-Sellassie, 1989]. Unterschiedliche Dosen des Wirkstoffs können ohne Neuformulierung allein durch Variation der verabreichten Pelletmenge erreicht werden. Durch das Mischen von Pellets mit verschiedenen Freisetzungsmustern können beliebige Freisetzungsprofile erhalten werden. Die Mischung von Pellets aus verschiedenen Wirkstoffen ermöglicht die simultane Freisetzung auch von inkompatiblen Arzneistoffen [Dashevsky et al., 2005; Ghebre-Sellassie et al., 2002]. Auch können Tabletten oder Kapseln, die partikuläre Untereinheiten enthalten, vor der Einnahme geteilt oder in Wasser aufgelöst werden, was die Schluckbarkeit verbessert und die Compliance erhöht.

1.2 Pellets

1.2.1 Herstellung von Pelletkernen

Sehr beliebt als diskrete Untereinheiten von multipartikulären Darreichungsformen sind Pellets, nicht zuletzt wegen ihrer sphärischen Gestalt, ihres mittleren Durchmessers von 0,2 mm bis 2 mm und ihrer engen Korngrößenverteilung [Kleinebudde, 2003].

Nach ihrem makroskopischen Aufbau unterscheidet man homogene und heterogene Pellets. Während homogene Pellets einheitlich aus einer Wirkstoff-Hilfsstoff-Matrix aufgebaut sind zeichnen sich heterogene Pellets durch deutlich zu unterscheidende Kern- und mindestens einer Mantelregion aus. Homogene Pellets werden hauptsächlich durch Extrusion / Sphäronisation hergestellt. Heterogene Pellets entstehen durch das Beschichten (Layering) von Starterkernen mit Wirkstoff. Die Starterkerne (Nonpareil) bestehen meist aus Zucker (üblicherweise Saccharose) oder aus Zellulose bzw. aus Mischungen beider Komponenten.

Die Herstellung von Pellets erfolgt üblicherweise nach einer der nachfolgenden Methoden:

- Pulverlayering
- Lösungs- und Suspensionslayering
- Extrusion / Sphäronisation

1.2.1.1 Pulverlayering

Beim Pulverlayering erfolgt der sukzessive Auftrag von trockenen Wirkstoff- und oder Hilfstoffpulvern mit Hilfe von Binderlösungen auf vorgefertigte Starterkerne. Anfangs erfolgt die Bindung der Wirkstoffpartikel an den Starterkern bzw. an das wachsende Pellet durch Flüssigkeitsbrücken. Durch das Verdampfen der Flüssigkeit gehen die Flüssigkeitsbrücken in feste Brücken über. Diese bestehen aus der Bindersubstanz oder anderen, in der Flüssigkeit gelösten, Hilfsstoffen oder dem Wirkstoff. Der Pelletiervorgang wird solange fortgesetzt bis die gewünschte Pelletgröße erreicht wurde. Der simultane Auftrag von Binderlösung und Pulver auf die Kerne erfolgt in speziellen Geräten. Am häufigsten werden heute Zentrifugal-

Wirbelschicht-Granulatoren und Rotations-Granulatoren eingesetzt [Ghebre-Sellassie et al., 2002; Rashid et al., 2001; 2000; 1999; Korakianiti et al., 2000].

1.2.1.2 Lösungs- und Suspensionslayering

Beim Lösungs- oder Suspensionslayering wird der Wirkstoff in einer Binderflüssigkeit gelöst oder suspendiert. Der Flüssigkeit kann ein fester Binder zugesetzt werden, der für eine ausreichende Festigkeit der entstehenden Pellets sorgt. In der Wirbelschicht wird die flüssige Formulierung auf Starterkerne aufgesprüht. Treffen die Flüssigkeitstropfen auf die Oberfläche des Starterkerns, erfolgt die Spreitung der Flüssigkeitstropfen. Nach dem Verdunsten der flüssigen Phase kristallisieren die gelösten Bestandteile aus. Während der fortschreitenden Verdunstung der flüssigen Phase nähern sich die auskristallisierten bzw. die suspendierten Bestandteile durch Kapillarkräfte einander und dem Starterkern an. Bei diesem Vorgang entstehen feste Brücken zwischen den Partikeln. Das Verfahren der Lösungs- bzw. Suspensionslayerings wird gewöhnlich verwendet, wenn Pellets mit einer geringen Wirkstoffbeladung hergestellt werden sollen. Bewährt hat sich bei der Herstellung von Pellets mittels Lösungs- oder Suspensionslayerings die Verwendung von Wirbelschichtapparaturen, insbesondere von Wirbelschichtapparaten mit einem zylindrischen Einsatz im Zentrum der Expansionskammer (Wurster-Einsatz) [Ghebre-Sellassie et al., 2002; 1989a].

1.2.1.3 Extrusion / Sphäronisation

Durch Extrusion / Sphäronisation können Pellets mit einem Wirkstoffanteil von bis 95 % hergestellt werden. Beim Extrudieren können grundsätzlich zwei Verfahren unterschieden werden: Feucht- und Schmelzextrusion. Bei der Schmelzextrusion besteht der flüssige Anteil aus einer schmelzbaren Substanz. Die Extrusion erfolgt bei Temperaturen oberhalb der Schmelztemperatur. Die Verfestigung des Extrudates erfolgt dann durch Abkühlung [Kleinebudde, 2003; Hamdani et al., 2002]. Bei der Feuchtextrusion wird ein bei Raumtemperatur flüssiges Medium (meist Wasser) verwendet, das in einem abschließenden Trockenschritt wieder entfernt wird, um eine Verfestigung des Extrudates zu erzielen. Das

Pelletieren durch Extrusion / Sphäronisation ist ein Mehrschrittprozess. Die trockene Pulvermischung wird in 4 Teilschritten weiterverarbeitet:

- Granulation: Herstellen einer feuchten plastisch verformbaren Masse
- Extrusion: Verformung der plastischen Masse zu langen Strängen
- Sphäronisation: Brechen und Verrunden der Stränge zu sphärischen Pellets
- Trocknen: Entfernen der restlichen Granulierflüssigkeit

Granulation

Eine feuchte, plastisch verformbare Masse wird durch die Mischung der trockenen Pulvermischung mit einer Granulierflüssigkeit (meist Wasser) hergestellt. Dabei soll eine homogene Verteilung der flüssigen Phase innerhalb der Masse erreicht werden. Die Mischung erfolgt gewöhnlich im Planetenmischer, High-Shear-Mischer oder im kontinuierlichen Granulator [Vervaet et al., 1995; Gandhi et al., 1999; Ghebre-Sellassie et al., 2002].

Extrusion

Die feuchte Masse wird zu langen Strängen verformt. Dies kann mit einer Vielzahl von Extrudern geschehen. Am weitesten verbreitet sind der Schneckenextruder (Einschnecken- bzw. Zweischneckenextruder), der Sieb- oder der Lochmantelextruder, der Lochwalzenkompaktor und der Kolbenextruder.

Im Schneckenextruder wird die feuchte Masse mittels einer oder zweier Schnecken transportiert und abschließend durch ein axiales (am Ende des Zylinders) oder durch ein radiales (rechtwinklig zum Zylinder) befindliches Sieb gedrückt.

Im Sieb- bzw. Lochmantelextruder wird die feuchte Masse meist durch Gravitation transportiert und dann durch ein axiales (Siebextruder) oder durch ein radiales (Lochmantelextruder) Sieb gepresst.

Im Lochwalzenkompaktor rotieren zwei gegenläufige Räder, von denen mindestens eins perforiert ist. Die feuchte Masse wird zwischen die Räder gegeben. Das Extrudat wird innerhalb der Extrusionsräder gesammelt. Bei einer anderen Art von Rollkompaktor wird ein

perforierter Zylinder um eine oder mehrere Rollen bewegt, wobei das Material durch die Perforation nach außen gepresst wird.

Der Kolbenextruder wird hauptsächlich im Entwicklungsbereich verwendet, da gleichzeitig reologische Bestimmungen der feuchten Masse möglich sind. Im Kolbenextruder wird die feuchte Masse mit einem Kolben durch das Sieb gepresst [Vervaet et al., 1995; Gandhi et al., 1999; Ghebre-Sellassie et al., 2002].

Am Ende des Extrusionsschrittes werden meist strang- oder stäbchenförmige Formlinge erhalten, die anschließend verrundet werden.

Sphäronisation

Mit dem Extrudat werden rotierende Friktionsteller beladen. Die Oberfläche des Tellers besitzt meist ein Kreuzgitter- oder ein Radialmuster. Das strangförmige Extrudat wird auf dem Friktionsteller zuerst in kleinere Stäbchen zerbrochen und über mehrere Zwischenformen entstehen am Ende sphärische Partikel mit einer engen Teilchengrößenverteilung. Ist die Masse unterfeuchtet, wird ein höherer Feinanteil erhalten. Bei überfeuchteten Massen dagegen steigt der mittlere Durchmesser an. [Vervaet et al., 1995; Gandhi et al., 1999; Ghebre-Sellassie et al., 2002].

1.2.1.4 Andere Herstellmethoden

Neben den vorgestellten Pelletiermethoden gibt es eine Reihe weiterer Möglichkeiten, die hier nur kurz aufgezählt werden sollen: sphärische Agglomeration (balling), Sprühtrocknung und Sprüherstarrung sowie Kryopelletierung.

1.2.2 Überziehen von Pellets

Um die Wirkstofffreisetzung aus Pellets zu verzögern, werden diese häufig mit Diffusionsbarrieren aus Polymeren überzogen. Sehr gebräuchlich ist das Überziehen (Coaten) der Pellets in der Wirbelschicht, wo entweder organische Lösungen der Polymere oder wässrige Poly-

merdispersionen Verwendung finden. Eine weitere Möglichkeit, um retardierende Überzüge aufzubringen, ist das trockene Pulvercoaten.

1.2.2.1 Überziehen mit organischen Lösungen

Sehr leicht lassen sich Lösungen der Polymere in organischen Lösungsmitteln herstellen. Allerdings sind diese aus Gründen des Arbeitsschutzes und des Umweltschutzes nicht unbedenklich. Die meist leicht brennbaren und toxischen Lösungsmittel steigern die Explosionsgefahr während des Coatingprozesses und müssen zurück gewonnen und entsorgt werden. Auch die Prozesszeiten sind relativ lang, da wegen der hohen Viskosität der Lösungen nur relativ geringe Polymerkonzentrationen verwendet werden können [Bauer et al., 1999a].

Die Filmbildung aus organischen Lösungen verläuft relativ einfach. Aufgesprühte Lösungströpfchen fließen zu einem zusammenhängenden Flüssigkeitsfilm zusammen. Nach der Spreitung der Tröpfchen verdunstet das Lösungsmittel. Dabei entstehen immer stärker konzentrierte Sole. Die zu Beginn des Prozesses noch isoliert vorliegenden Polymerknäuel nähern sich immer weiter an und durchdringen sich schließlich. Es entstehen Gele, welche sich bei weiterer Trocknung zu Polymerfilmen verfestigen [Lecomte et al., 2004].

1.2.2.2 Überziehen mit wässrigen Polymerdispersionen

Heutzutage wird immer häufiger auf umweltfreundlichere wässrige Polymerdispersionen zurückgegriffen, die wegen ihrer niedrigen Viskosität auch bei hoher Polymerkonzentration kürzere Prozesszeiten ermöglichen [Fukumori, 1994, Hamed et al., 2003]. Hauptsächlich handelt es sich dabei um Acrylsäure-Methacrylsäureester-Copolymere und Zellulosederivate. Die Filmbildung aus Polymerdispersionen unterscheidet sich stark von der Filmbildung aus Polymerlösungen [Frohoff-Hülsmann et al., 1999a; Lecomte et al., 2004]. Die daraus resultierenden Unterschiede der physiko-chemischen Eigenschaften und der Mikrostruktur der erhaltenen Filme bewirken unterschiedliche Freisetzungsprofile [Wesseling et al., 1999].

Als Latex bezeichnet man kolloidale Polymerdispersionen in Wasser. Grundsätzlich werden wässrige Polymerdispersionen in echte Latices und Pseudolatices unterschieden, die jeweils durch ein anderes Herstellungsverfahren entstehen.

Echte Latices

Echte Latices werden durch Emulsionspolymerisation aus Monomeren erhalten. Dazu erfolgt zuerst die Emulgierung von Monomeren in Wasser. Durch den Zusatz von Initiatoren wird anschließend die Polymerisation gestartet. Die erhaltenen Latices bestehen meist aus sehr feinen Polymerpartikeln (mittlere Teilchengrößen < 200 nm), die eine enge Teilchengrößenverteilung und damit gute Filmbildereigenschaften aufweisen.

Pseudolatices

Pseudolatices werden durch das Emulgieren organischer Polymerlösungen in Wasser hergestellt. Durch Homogenisieren kann eine weitere Tröpfchengrößenreduktion erzielt werden. Im Anschluss erfolgt die Lösungsmittelverdunstung. Dieses Verfahren wird insbesondere zur Herstellung von Ethylzellulosedispersionen verwendet [Onions et al., 1986, Bauer et al., 1988].

Im Handel finden sich sowohl gebrauchsfertige wässrige Latexdispersionen z. B. die Polyacrylatdispersion Eudragit[®] NE 30 D oder die Polyvinylacetatdispersion Kollicoat[®] SR 30 D als auch wässrige Pseudolatexdispersionen z. B. die Ethylzellulosedispersionen Aquacoat[®] ECD und Surelease[®], die Zelluloseacetatphthalatdispersion Aquateric[®] oder die Polyacrylatdispersionen Eudragit[®] R 30 D und Eudragit[®] RS 30 D.

Wie oben erwähnt verläuft die Filmbildung aus wässriger Polymerdispersion nach einem anderen Prinzip als die Filmbildung aus Polymerlösungen [Abb. 1]. Zuerst lagern sich die Latexpartikel mit zunehmender Dispergiermittelverdunstung zu einer dichten Kugelpackung zusammen. Bei ausreichender Verformbarkeit der Polymerpartikel werden selbige deformiert und zu einer noch dichteren Partikelpackung zusammengelagert.

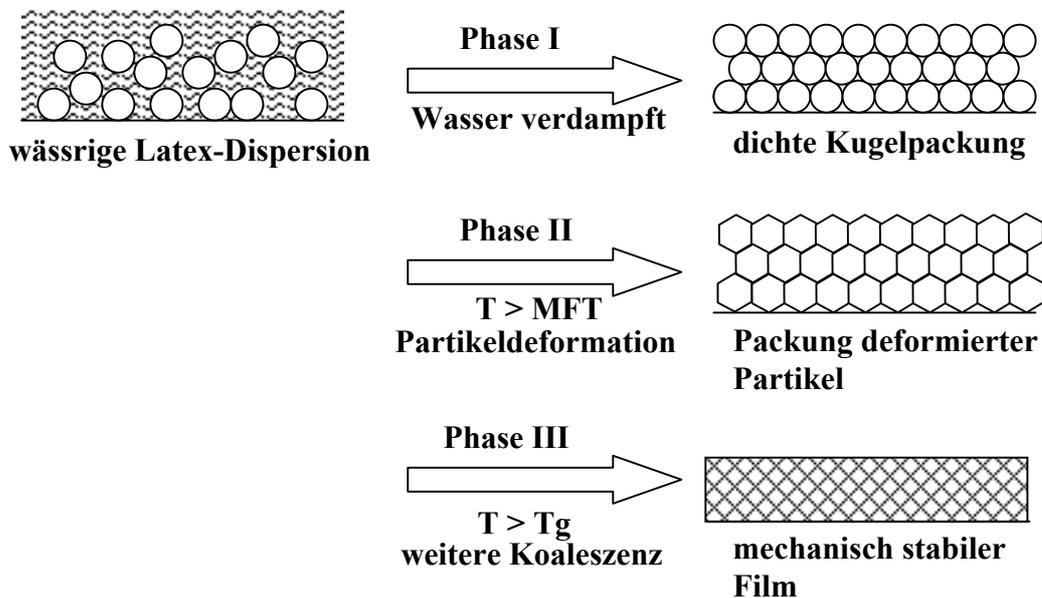


Abb. 1 Filmbildung aus wässriger Dispersion [nach Winnik et al., 1992].

Treibende Kraft für die Deformation und das anschließende Koaleszieren der Partikel zu einem zusammenhängenden, mechanisch stabilen Film ist zum einen der Gewinn an Oberflächenenergie und zum anderen der Kapillardruck, der während des Verdunstungsvorgangs zwischen den Polymerpartikeln entsteht und die größere Rolle bei der Verfilmung spielt. Der Kapillardruck beträgt nach Laplace (1):

$$P = \frac{2y}{r} \quad (1)$$

- P Kapillardruck
- y Grenzflächenspannung (Wasser gegen Luft)
- r Partikelradius

Aus der Gleichung lässt sich erkennen, dass kleinere Polymerpartikel größere Kapillardrücke bewirken und damit die Filmbildung feinteiliger Dispersionen begünstigt ist. Die physikalischen Eigenschaften von Latexfilmen lassen sich allerdings nicht allein mit der Kapillarkraft erklären. Um einen kohärenten Film zu erhalten, ist eine Interdiffusion von Polymerketten der Partikeloberflächen notwendig [Voyutskii, 1963, Vanderhoff, 1970; Onions, 1986; Winnik, 1992].

Zur erfolgreichen Filmbildung sind Temperaturen höher als die Mindestfilmbildetemperatur (MFT) nötig. Die MFT ist nach DIN 53787 diejenige Temperatur, oberhalb der eine Kunststoffdispersion beim Trocknen unter bestimmten Bedingungen einen rissfreien Film bildet.

1.2.2.3 Überziehen mit trockenen Pulvern (Pulvercoaten)

Das Coaten mit trockenen Polymerpulvern erfolgt ebenfalls in der Wirbelschicht. Dabei wird gleichzeitig mit dem trockenen Polymerpulver, das in den Wirbelschichtgranulator gefördert wird, über eine Düse die Weichmacher-Binder-Mischung auf die Pellets appliziert. Auch lipophile Wachse können auf diese Weise auf Pellets appliziert werden [Shimono et al., 2002]. Da die endgültige Filmbildung erst durch eine thermische Nachbehandlung erfolgt, werden hohe Mengen an Weichmacher benötigt [Obara et al., 1999; Pearnchob et al., 2003; 2003a]. Die Trockenfilmbildung wird nicht durch die weichmachende Wirkung einer wässrigen Phase, wie dies bei der Filmbildung aus wässrigen Polymerdispersionen der Fall ist, unterstützt. Auch entstehen keine Kapillarkräfte, die zur Koaleszenz der Partikel beitragen könnten. Deshalb ist es nötig, die Glasübergangstemperatur (T_g) des Filmbildners soweit zu senken, dass die Polymerpartikel schon bei Raumtemperatur sehr weich und deformierbar werden, damit anschließend eine Verfilmung durch Erhitzen stattfinden kann. Die erhaltenen Pellets zeigten eine gute Lagerstabilität bei Raumtemperatur [Pearnchob, 2003].

1.2.3 Zusatzstoffe in Polymerfilmen

In den meisten Fällen bestehen die Überzüge von Retardarzneiformen nicht allein aus dem Polymer. Weitere wichtige Zusatzstoffe sind Weichmacher, Porenbildner, Antiklebeittel

und Farbpigmente. Durch diese Zusatzstoffe werden die Filmeigenschaften und somit auch das Freisetzungverhalten aus überzogenen Arzneiformen stark beeinflusst.

1.2.3.1 Weichmacher

Als Weichmacher werden meist niedermolekulare hochsiedende Flüssigkeiten verwendet. Aber auch einige Polymere werden als Weichmacher eingesetzt. Werden die Weichmacher möglichst homogen im Filmbildner verteilt, bewirken sie eine Veränderung der physikalisch-mechanischen Eigenschaften der resultierenden Filme. Weichmacherhaltige Filme zeichnen sich durch eine bessere Flexibilität bei gleichzeitig reduzierter Sprödigkeit aus. Der zugesetzte Weichmacher lagert sich zwischen die Polymerketten, was deren Wechselwirkungen verringert. Daraus resultiert eine erhöhte Beweglichkeit der Polymerketten. Dies führt zu einer Senkung der MFT und der Glasübergangstemperatur (T_g). Die Glasübergangstemperatur ist diejenige Temperatur, oberhalb der die Viskosität des erwärmten Polymers sprunghaft abnimmt, was auf molekularer Ebene mit einer erhöhten Kettenbeweglichkeit verbunden ist. Die Glasübergangstemperatur wird üblicherweise mittels Differentialthermoanalyse (DSC, differential scanning calorimetry) bestimmt [Bauer et al., 1988; Riesen et al., 2003; 2003a].

Erst der Einsatz von hohen Weichmachermengen ermöglicht z. B. die Filmbildung nach dem Trockencoatingprozess. Da keine Kapillarkräfte oder die weichmachende Wirkung von Wasser die Koaleszenz der trockenen Polymerpartikel initialisieren können, werden hohe Mengen äußerer Weichmacher verwendet, die bei entsprechender thermischer Nachbehandlung die Filmbildung ermöglichen. Auch Ethylcellulose mit einer Glasübergangstemperatur von 95 °C lässt sich erst nach Addition von Weichmachern bei moderaten Temperaturen auftragen. Andererseits steigt die Klebrigkeit von weichmacherhaltigen Filmen an. Da Filme mit geringer Klebrigkeit wegen ihrer geringeren Tendenz zu Coatingdefekten eine bessere Handhabbarkeit beim Coatingprozess aufweisen, werden den klebrigen Filmformulierungen Antiklebemittel zugesetzt [Wesseling et al., 1999a; Nimkulrat et al., 2004]. Auch wurde die Migration von Weichmacher aus der Polymerhülle ins Innere der überzogenen Darreichungsform und sowie das Verdampfen von Weichmacheranteilen während der Curing- und Lagerprozesse beschrieben, was eine Änderung der Wirkstofffreisetzung aus den Arzneiformen zur Folge hatte [Thoma et al., 1999; Liu et al., 2002].

1.2.3.2 Porenbildner

Voraussetzung für die Diffusion von Wirkstoffen durch homogene Membranen ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in der Membran. Bei einer ausreichenden Polymerlöslichkeit des Wirkstoffs kann die Wirkstofffreisetzung durch die Variation der Polymerschichtdicke verändert werden.

Reicht die Löslichkeit des Wirkstoffs im Polymer allerdings nicht aus, werden hydrophile Porenbildner zur Permeabilitätssteigerung des Überzugs verwendet. Die wasserlöslichen Porenbildner werden durch das Medium herausgelöst, wobei Poren entstehen. Mit steigender Anzahl dieser Poren können sich diese verbinden und es entstehen Kanäle, durch die der Wirkstoff freigesetzt werden kann [Shivanand et al., 1998].

Als Porenbildner wird eine weite Palette von Hilfsstoffen verwendet. Häufig eingesetzt werden hydrophile Polymere z. B. Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC), Polyethylenglycol (PEG), Polyvinylpyrrolidon (PVP) [Bodmeier et al., 1989; Elchidana et al., 1999; Verma et al., 2003]. Aber auch niedermolekulare Zucker und Zuckeralkohole (zum Beispiel Mannitol, Saccharose, Laktose und Sorbitol) finden Verwendung [Shivanand et al., 1998; Bodmeier et al., 1990; Muhammad et al., 1991]. Auch leicht und pH-abhängig lösliche Salze (zum Beispiel Natriumchlorid, Kalziumcarbonat, Kalziumsulfat) und oberflächenaktive Substanzen (zum Beispiel Natriumlaurylsulfat und Nonoxynol 100) wurden eingesetzt [Lin et al., 2001; Elchidana et al., 1999]. Durch die Kombination von Pektin und Eudragit[®] RS bzw. Eudragit[®] RL / Eudragit[®] NE wurden Filmüberzüge gewonnen, aus denen Pektin verstärkt durch spezifische pektinolytische Enzyme herausgelöst wurde [Semde et al., 1998; 2000]. Ziel solcher Formulierungen war die zielgenaue Wirkstofffreisetzung im Kolon. Auch kann durch pH-abhängig lösliche Polymere, die als Porenbildner eingesetzt werden, eine gezielte pH-abhängige Permeabilität der Polymermembran erreicht werden [Lecomte et al., 2003].

1.2.3.3 Pigmente

Pigmente werden häufig als Färbemittel (Eisenoxide) und Opakisierungsmittel (Titandioxid) eingesetzt. Höhere Pigmentanteile im Polymerüberzug können sich negativ auf das Aussehen, die mechanischen Eigenschaften und Wirkstofffreisetzung auswirken. Dabei ist der Effekt, den Pigmente auf den Polymerüberzug haben, nicht allein von der Konzentration sondern auch von der Pigmentpartikelgröße und –form abhängig. Plättchenförmige Pigmente reduzieren grundsätzlich die Wirkstoffabgabe, da sich die Diffusionswege verlängern. Dieser Effekt ist deshalb bei gröberem Material stärker als bei feinerem ausgeprägt, wobei eine starke Abhängigkeit von der Art des Pigmentes besteht [Maul et al.; 1995].

1.2.3.4 Antiklebemittel

Antiklebemittelzusätze zu den Überzugsformulierungen sind oftmals notwendig, um das Zusammenkleben überzogener Arzneiformen während des Herstellprozesses, der Trocknung und der Lagerung zu verhindern. Traditionell wird Talkum als Antiklebemittel verwendet. Bis zu 200 % Talkum bezogen auf die trockene Polymermasse wurden in Eudragit[®] RL / RS 30D Überzüge eingebracht, die einen Weichmacheranteil von bis zu 30 % besaßen [Maejima et al., 2001]. Hohe Anteile suspendierter Pigmente können zum einen zur Verstopfung der Düse führen und neigen zum anderen stark zur Sedimentation, was ein ständiges Rühren während des Sprühvorgangs notwendig macht.

Neben Talkum wird auch Glycerolmonostearat (GMS) als Antiklebemittel verwendet. Da die Antiklebewirkung von GMS 10-fach höher als die von Talkum ist, können geringere Mengen verwendet werden. Außerdem kann es der Polymerdispersion als Emulsion zugesetzt werden, was die Sedimentationsprobleme verhindert [Wesseling et al., 1999a; Petereit et al., 1995].

Magnesiumstearat wurde als Antiklebemittel in Methylcelluloseüberzügen verwendet. Allerdings stieg die Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Granulen stark an [Wan et al.; 1993].

1.3 Wirkstofffreisetzung

1.3.1 Matrixkontrollierte Wirkstofffreisetzung

Matrixsysteme bestehen aus einer Matrix (Polymer, Fett oder Wachs), in der der Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert vorliegt. Natürlich kann neben ungelöstem Wirkstoff auch bis zur Sättigung gelöster Wirkstoff vorliegen. Die verwendeten Matrixmaterialien lösen sich während der Magen-Darm-Passage langsam auf oder werden enzymatisch abgebaut. Unlösliche Hilfsstoffmatrices werden dagegen mit dem Stuhl ausgeschieden.

Die Freisetzung aus Systemen mit unlöslicher Polymermatrix erfolgt durch Diffusion. Ist der Wirkstoff in der Matrix gelöst, so findet die Diffusion durch die Matrix statt. Liegt der Wirkstoff suspendiert in der Matrix vor, erfolgt die Diffusion des Wirkstoffs, der zuvor durch das eindringende wässrige Medium gelöst wurde, hauptsächlich durch Poren, die beim Herauslösen des Wirkstoffs und löslicher Hilfsstoffe entstehen. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt nach dem Higuchi-Quadratwurzelgesetz (2; 3) [Higuchi, 1963; Lippold, 1991; Leuenberger, 2002].

$$M_f = k \times A \times \sqrt{t} \quad (2)$$

$$M_f = A \times \sqrt{(D \times \varepsilon \times c_s / \tau) \times (2 \times c_0 - \varepsilon \times c_s) \times t} \quad (3)$$

M_f	freigegebene Arzneistoffmasse
k	Freigabegeschwindigkeitskonstante
A	Diffusionsoberfläche
D	Diffusionskoeffizient
ε	Porosität der Matrix
τ	Tortuosität (Windung der Poren)
c_0	Wirkstoffkonzentration in der Matrix
c_s	Sättigungskonzentration des Wirkstoffs
t	Zeit

Die Wirkstofffreisetzung aus quellbaren Matrices erfolgt entweder nach Fickscher Diffusion (Case-I-Transport) oder Case-II-Transport. Das Medium dringt dabei in die Matrix ein und löst an der Oberfläche befindlichen Wirkstoff schnell heraus, bevor die Ausbildung einer Gelbarriere durch die Gelbildung des Polymers erfolgt und damit die Wirkstoffabgabe verlangsamt wird. Die Wirkstoffliberation erfolgt damit im Rahmen einer Matrixdiffusion. Während der Magen-Darm-Passage findet dann meist zusätzlich noch Matrixerosion statt [Bauer et al., 1999].

Der Case-II-Transport findet bei Wirkstoffen statt, die in glasartige Polymere eingebettet sind. Das Medium penetriert langsam in das Polymer, das Polymer beginnt unter Ausbildung einer Phasengrenze zu quellen. Die Diffusion des Wirkstoffs ist nur im gequollenen Teil der Matrix möglich. Die Phasengrenze wandert nun mit konstanter Geschwindigkeit von der Matrixoberfläche ins Matrixinnere. Daraus resultiert eine gleich bleibende Wirkstoffabgabe [Bauer et al., 1999].

1.3.2 Membrankontrollierte Wirkstofffreisetzung

Um die Wirkstofffreisetzung besonders aus multipartikulären Arzneiformen (meist Pellets) genau zu steuern, werden diese Formulierungen oft mit Polymermembranen überzogen. Im Wesentlichen werden drei Freisetzungsmechanismen unterschieden [Ozturk et al., 1990]. Der Wirkstoff wird entweder durch die Diffusion durch unlösliche Membranen, durch die Diffusion durch wassergefüllte Poren oder aufgrund osmotischer Effekte freigesetzt [Abb. 2].

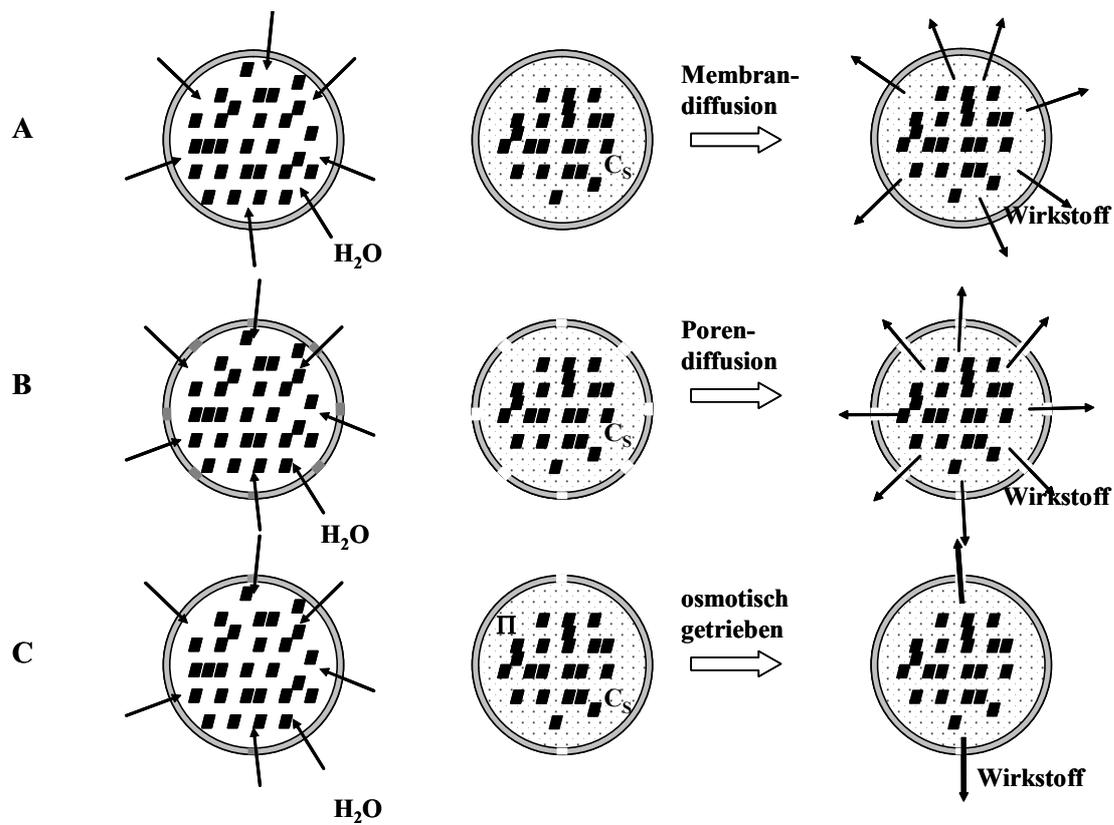


Abb. 2 Freisetzungsmechanismen aus überzogenen Darreichungsformen.

Die Arzneistoffabgabe durch homogene Membranen, die unlöslich im Medium sind, kann mit folgender Gleichung (4) beschrieben werden:

$$\frac{M_f}{t} = \frac{P \times A}{d} \times c_s \quad (4)$$

- M_f freigegebene Arzneistoffmasse
- t Zeit
- P Permeabilität des Polymerüberzugs
- A Diffusionsoberfläche
- c_s Sättigungskonzentration
- d Polymerschichtdicke

Das wässrige Medium dringt durch die Membran. Der Wirkstoff im Inneren der Formulierung wird gelöst. Ist eine ausreichende Menge Wirkstoff enthalten, so wird die Sättigungskonzentration erreicht. Anschließend diffundiert der Arzneistoff durch den Polymerüberzug. Liegen Sink-Bedingungen und eine gesättigte Lösung im Inneren der Polymerhülle vor, so erfolgt die Wirkstofffreisetzung also nach 0. Ordnung [Lippold et al., 1991].

Wenn dagegen das Reservoir erschöpft und im Inneren der Formulierung keine gesättigte Lösung mehr vorhanden ist, dann erfolgt die Freisetzung nach 1. Ordnung (5) [Leuenberger, 2002].

$$\frac{M_f}{t} = \frac{P \times A}{d} \times c_t \quad (5)$$

c_t Konzentration gelösten Wirkstoffs innerhalb der Formulierung

Aus porösen Membranen, die durch das Herauslösen wasserlöslicher Bestandteile (Porenbildner) entstanden sind, wird bei ausschließlicher Porendiffusion der Wirkstoff nach folgender Gleichung (6) freigesetzt:

$$\frac{M_f}{t} = K \times A \times c_s \quad (6)$$

M_f freigegebene Arzneistoffmasse
 t Zeit
 K Verteilungskoeffizient zwischen Poren- und Freisetzungsmedium
 A Diffusionsoberfläche (Porengesamtoberfläche)
 c_s Sättigungskonzentration

Bedingung für die Gültigkeit dieser Gleichung ist wieder ein ausreichender Wirkstoffgehalt innerhalb der Formulierung, durch den die Sättigungskonzentration erreicht wird und Sink-Bedingungen, die im Freisetzungsmedium vorliegen [Leuenberger, 2002].

Wenn die Membran für Wasser aber nicht für den Wirkstoff durchlässig ist, also semipermeabel ist, und eine oder einige Poren enthält, dann erfolgt eine osmotisch getriebene Wirkstoffabgabe. Die Gleichung (7) beschreibt diese Form der Freisetzung. Solange eine gesättigte Lösung im Inneren der Formulierung enthalten ist erfolgt eine Wirkstofffreisetzung nach 0. Ordnung [Leuenberger, 2002].

$$\frac{M_f}{t} = \frac{P_w \times \Pi}{d} \times c_s \quad (7)$$

- P_w Wasserpermeabilität der Polymermembran
- Π osmotischer Druck im Inneren der Formulierung
- d Polymerschichtdicke

Neben den vorgestellten Freisetzungsmechanismen, die immer als Idealzustände anzusehen sind und oftmals nebeneinander stattfinden, wurden in der Literatur viele Modelle, die die komplexen Freisetzungsvorgänge aus überzogenen Pelletformulierungen beschreiben, vorgestellt [Husson et al., 1991; Shao et al., 2002; Borquist et al., 2004]

1.4 Biopharmazeutische Bedingungen im Gastrointestinaltrakt

1.4.1 Transitzeiten

Oft wird zur Lokalisation von Arzneiformen im Körper die Gammazintigraphie verwendet, wobei radioaktive Isotope in Arzneiformen eingebaut oder deren nicht strahlende Isotope durch Neutronenstrahlung in Gammastrahlung emittierende Isotope umgewandelt werden [Digenis et al., 1991; Wilding et al., 2001; Castedal et al., 2000; Dobson et al., 2002]. Neuerdings besteht auch die Möglichkeit, durch magnetische Mikropartikel aus Eisenoxid Arzneiformen zu markieren. Als Magnetfeldsensoren werden spezielle Messfühler, so genannte SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Devices), eingesetzt, mit denen sehr schwache Magnetfelder detektiert werden können. Auf diese Weise ist es möglich, die Arzneiform im Gastrointestinaltrakt zu lokalisieren [Weitschies et al., 1999; 2001a; 2005; Hu et al., 2000].

1.4.1.1 Mund und Speiseröhre

Die Transitzeiten in Mund und Speiseröhre bewegen sich im Sekunden- bis Minutenbereich und sind damit insbesondere für Arzneiformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung in der Betrachtung vernachlässigbar [Bauer et al., 1988]. Voraussetzung ist die Einnahme der Arzneiform in aufgerichteter Position mit ausreichend Flüssigkeit [Gallo, 1996, Weitschies et al., 2005].

1.4.1.2 Magen

Anders verhält es sich mit der Magentransitzeit, die besonders für monolithische nicht zerfallende Arzneiformen stark variieren kann. Man unterscheidet grundsätzlich den nüchternen und den gefüllten Zustand des Magens.

Während des nüchternen Zustands findet eine als Interdigestive Migrating Motor Complex (IMMC) bezeichnete 4-phasige Abfolge von elektrisch stimulierten Muskelkontraktionen

statt, die sich in Richtung Dünndarm ausbreitet. Die Gesamtdauer dieser Abfolge beträgt durchschnittlich 2 Stunden, wobei die Dauer der einzelnen Phasen individuell variiert [Minami et al., 1984]. In Phase I, der Ruhephase, finden nur leichte Kontraktionen des Magens statt. Diese Phase macht mit einer Dauer von ca. 35 - 65 Minuten etwa 2/3 des gesamten Zyklus aus. Die anschließende Phase II ist durch unregelmäßige, unterschiedlich starke Kontraktionen gekennzeichnet, die zum Ende hin progressiv häufiger und heftiger werden. Die Dauer der Phase II beträgt etwa 25 - 60 Minuten. Die nachfolgende Phase III dauert nur 5 - 15 Minuten, die durch heftige Kontraktionen, die so genannten housekeeper waves, auftreten. Ergebnis dieser housekeeper waves ist die Entleerung unlöslicher größerer Objekte aus dem Magen [Tomomasa, 1999]. In der folgenden Phase IV klingen die Kontraktionen ab.

Da nichtzerfallende Arzneiformen, also insbesondere retardierte und magensaftresistent überzogene Arzneiformen, als unverdauliche größere Objekte aus dem nüchternen Magen nur während der späten Phase II und der Phase III entleert werden können, sind Transitzeiten, in Abhängigkeit der jeweiligen Phase zum Einnahmezeitpunkt, zwischen wenigen Minuten bis zu etwa 2 Stunden möglich [Dressmann et al., 1998].

Multipartikuläre Arzneiformen, die im Magen in ihre Untereinheiten zerfallen, zeigen häufig ähnliche Entleerungsmuster, allerdings werden sie zumeist schneller aus dem Magen entleert als größere Objekte [Weitschies, 2001]. Das Entleerungsverhalten ist bei Pellets stark davon abhängig, ob die Untereinheiten in der koapplizierten Flüssigkeit suspendiert werden und mit dieser dann den Magen verlassen [Dressmann et al., 1998]. Von einigen Autoren wurde auch eine Boluspassage bzw. eine Serie solcher Boluspassagen durch den Pylorus beschrieben [Devereux et al., 1990; Jonsson et al., 1983].

Nach der Nahrungsaufnahme wird eine grundlegend andere Magenmotorik beobachtet. Durch gerichtete Kontraktionen wird der Mageninhalt in Richtung Pylorus transportiert. Gleichzeitig erfolgt eine Zerkleinerung und Klassierung des Mageninhalts. Ausreichend zerkleinerte Bestandteile werden über den Pylorus in den Dünndarm entleert. Untereinheiten multipartikulärer Arzneiformen, die kleiner als etwa 2 mm groß sind, werden ebenfalls mit der Nahrung entleert. Dagegen verbleiben sehr große Objekte solange im Magen, bis sie aus dem nüchternen Magen im Verlauf der Phase III heraustransportiert werden [Stotzer et al., 2000]. Es wurden dementsprechend auch Unterschiede in der Magenpassagezeit zwischen multi-

partikulären und monolithischen Arzneiformen beobachtet, wobei erstere erwartungsgemäß den Magen schneller verließen [Abrahamsson et al., 1996].

1.4.1.3 Dünndarm

Nach dem Verlassen des Magens gelangt die Arzneiform in den Dünndarm, der sich in folgende Abschnitte unterteilen lässt: Duodenum (Zwölffingerdarm), Jejunum (Leerdarm) und Ileum (Krummdarm). Die Dünndarmpassagezeiten sind weniger variabel als die Magenpassagezeiten. Unterschiede in der Dünndarmpassagezeit hängen oftmals mit unterschiedlichen Untersuchungs- und Auswertemethoden zusammen [Gollub et al., 2000; Bennink et al., 1999; Maurer et al., 1995]. Es werden mittlere Passagezeiten von 3 bis 4 Stunden als realistisch angenommen [Follonier et al., 1992; Weitschies, 2001; Malagelada et al., 1984]. Der Transport durch den Dünndarm besteht aus einer komplexen Abfolge von Ruhe- und Durchmischungsphasen. Im Gegensatz zum Magen werden im Dünndarm kaum Unterschiede zwischen der Art der Arzneiform (Flüssigkeit, Pellet, Tablette) oder dem Stadium der Nahrungsaufnahme (nüchtern, nach der Nahrungsaufnahme) beobachtet [Dressmann et al., 1998; Davis et al., 1986; Wilson et al., 1989].

1.4.1.4 Dickdarm

Während die Dünndarmpassage in einem relativ engen Zeitrahmen verläuft, findet man im Kolon (Dickdarm) Transitzeiten, die von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen reichen [Dressmann et al., 1998]. War die Speisebreibewegung bis hierhin relativ gerichtet, so findet man im Dickdarm auch Rückwärtsbewegungen. Charakteristisch sind kurze Phasen der Bewegung gefolgt von langen Ruhephasen [Follonier et al., 1992]. Beim Kolontransport spielt die Größe der Arzneiform kaum eine Rolle [Wilson et al., 1989]. Die finale Absorption von Flüssigkeit findet im distalen Teil des Kolons statt, wo der Stuhl geformt wird. Deshalb ist für eine mögliche Arzneistoffresorption vor allem der proximale und transversale Teil des Kolons interessant [Dressmann et al., 1998]. Außerdem wurden diverse Arzneiformen zur lokalen Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und Kolitis Ulcerosa, entwickelt. Diese Arzneiformen mit gezielter Wirkstofffreisetzung im Kolon (colon

targeting) sind entweder zeit- oder pH-gesteuerte Systeme [Gupta et al., 2000; Ishibashi et al., 1998].

1.4.2 pH-Gradient

Nicht nur die Transitzeit durch die einzelnen Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (GIT) hat einen Einfluss auf die Arzneistoffresorption, von besonderer Bedeutung ist auch der pH-Gradient entlang des GIT, welcher durch die Absonderung diverser Sekrete beeinflusst wird. Auf die Wirkstofffreisetzung und Resorption aus retardierten Arzneiformen haben pH-Wert, Menge und Zusammensetzung der abgesonderten Sekrete einen großen Einfluss. Eventuell vorhandener Speisebrei besitzt eine puffernde Wirkung [Bauer et al., 1988a]. Auch hat die Zusammensetzung und Menge an zugeführter Nahrung, genauso wie der Verabreichungszeitpunkt und die körperliche Aktivität, einen Einfluss auf die Verweilzeiten und den entstehenden pH-Wert. Der pH-Wert innerhalb des GIT kann mit so genannten Heidelberger Kapseln gemessen werden [Dressmann et al., 1990].

1.4.2.1 Magen

Der pH-Wert des nüchternen Magens liegt bei gesunden jungen Probanden zwischen pH 1 und pH 3. Vereinzelt kommen auch Werte von $> \text{pH } 3$ (10 %) und $> \text{pH } 4$ (6 %) vor [Dressmann et al., 1990]. Aber auch Werte von $> \text{pH } 6$ wurden gefunden. Diese sehr hohen Werte werden hauptsächlich bei zwei Probandengruppen erreicht. Zum einen bei Patienten, die mit Protonenpumpenhemmern therapiert werden und zum anderen bei älteren Probanden (> 65 Jahre), von denen etwa 15 – 20 % in Nordamerika und Europa an Hypo- bzw. Achlorhydrie leiden [Dressmann et al., 1998].

Abhängig von der Zusammensetzung und Menge der Nahrung steigt der postprandiale pH-Wert auf bis $> \text{pH } 6$ an [Follonier et al., 1992; Bauer et al., 1999b]. Der Magen-pH-Wert sinkt anschließend in Abhängigkeit von der magensaftstimulierenden Kapazität der Nahrung und der Magenpassagezeit wieder auf die pH-Werte des nüchternen Magens ab.

1.4.2.2 Dünndarm und Dickdarm

Die pH-Werte des Dünndarms sind höher als die des Magens, dies wird durch die neutralisierende Wirkung des Pankreassaftes erreicht. Progressiv steigt der Dünndarm-pH-Wert vom Duodenum zum Ileum hin an. Es werden Werte von etwa pH 5 bis pH 8 im mit 100 m² bis 200 m² größten Resorptionsabschnitt erreicht [Dressmann et al., 1998; Follonier et al., 1992].

Im Kolon sinkt der pH-Wert um etwa eine pH-Einheit im Vergleich zum distalen Teil des Ileums und um 2 - 3 pH-Einheiten im Vergleich zum transversalen Ileum ab [Dressmann et al., 1998; Follonier et al., 1992]

1.5 Wirkstofflösungsgeschwindigkeit

Die Wirkstofflösungsgeschwindigkeit wird durch die Noyes-Withney Gleichung (8) beschrieben:

$$\frac{dM_f}{dt} = \frac{D \times A}{h} \times (c_s - c_t) \quad (8)$$

M_f	freigesetzte Arzneistoffmasse
t	Zeit
D	Diffusionskoeffizient
A	Feststoffoberfläche
h	Diffusionsschichtdicke
c_s	Sättigungskonzentration
c_t	Konzentration zur Zeit t

Die dieser Gleichung zugrunde liegende Theorie geht von einer unbewegten Diffusionsschicht über der Feststoffoberfläche aus [Abb. 3]. Durch diese Diffusionsschicht müssen gelöste Anteile hindurch diffundieren. In dieser Diffusionsschicht liegt ein Konzentrationsgefälle vor, während in der durchmischten Phase eine einheitliche Konzentration c_t besteht. Der Konzentrationsgradient in der Diffusionsschicht ist konstant und entspricht dem Quotienten $(c_s - c_t) / h$.

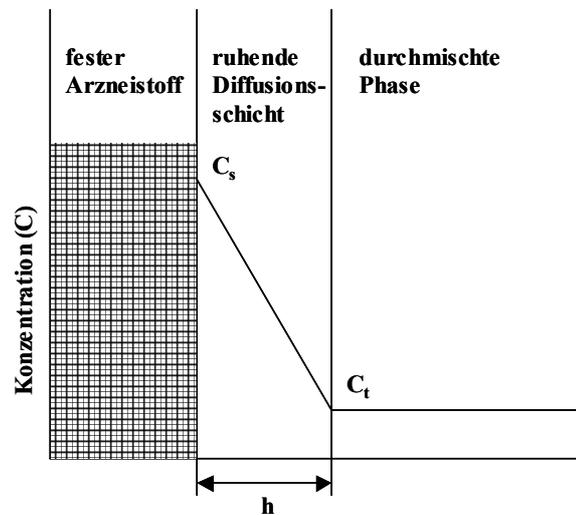


Abb. 3 Schichtenmodell der Auflösung fester Arzneistoffe nach Leuenberger, 2002.

Da die Lösungsgeschwindigkeit von der Sättigungskonzentration abhängig ist, können alle Faktoren, die die Sättigungskonzentration ändern, auch die Lösungsgeschwindigkeit verändern. Die Sättigungskonzentration schwacher Protolyte ist mit der Säuren- bzw. Basenkonstante verknüpft. Die Sättigungskonzentration schwacher Säuren lässt sich wie folgt darstellen (9) [Leuenberger, 2002].

$$c_s = c_o + \frac{K_a \times c_o}{[H^+]} \quad (9)$$

$$\frac{dM_f}{dt} = \frac{D \times A}{h} \times \left(c_o + \frac{K_a \times c_o}{[H^+]} - c_t \right) \quad (10)$$

$$\frac{dM_f}{dt} = \frac{D \times A}{h} \times \left(c_o + \frac{[H^+] \times c_o}{K_a} - c_t \right) \quad (11)$$

c_s	Sättigungskonzentration
c_o	Löslichkeit des undissoziierten Anteils
K_a	Säurekonstante
M_f	freigesetzte Arzneistoffmasse
t	Zeit
D	Diffusionskoeffizient
A	Feststoffoberfläche
h	Diffusionsschichtdicke

Beim Einsetzen der Gleichung (9) in die Gleichung (8) ergibt sich für schwache Säuren Gleichung (10) und analog dazu für schwache Basen Gleichung (11). Aus diesen Gleichungen wird sichtbar, dass schwache Säuren bei niedrigen pH-Werten geringere Sättigungskonzentrationen und damit auch geringere Lösungsgeschwindigkeiten aufweisen. Bei schwachen Basen dagegen steigt die Sättigungskonzentration bei niedrigen pH-Werten an und somit auch Lösungsgeschwindigkeit in Medien mit niedrigen pH-Werten.

1.6 pH-unabhängige Freisetzung schwacher Basen

Viele Arzneistoffe sind schwache Basen oder deren Salze. Sie zeigen eine pH-abhängige Löslichkeit. Bei niedrigen pH-Werten sind sie besser löslich, wohingegen höhere pH-Werte oft eine drastische Senkung der Löslichkeit des Arzneistoffs bewirken. Die Wirkstofffreisetzung aus Retardarzneiformen ist damit im besonderen Maß von der Löslichkeit des Wirkstoffs in den unterschiedlichen umgebenden Medien abhängig. Dabei stellt der pH-Gradient entlang des Gastrointestinaltrakts (GIT) eine besondere Herausforderung dar. Die Wirkstofffreisetzung im nüchternen Magen gesunder Patienten erfolgt schneller als bei hypo- oder antaziden Patienten, deren Magen-pH-Wert durchaus über 6 liegen kann. Von weiterer Bedeutung ist der pH-Bereich von 5 - 8, der im Dünndarm erreicht wird. Hier nimmt die Löslichkeit schwacher Basen oder deren Salze stark ab. Aber gerade im Dünndarm werden Arzneistoffe hauptsächlich resorbiert. Deshalb sind große inter- und intraindividuelle Schwankungen der Wirkstoffabgabe in Abhängigkeit des vorherrschenden Medien-pH-Wertes und der jeweiligen Passagezeit zu erwarten.

Es wurden verschiedene Ansätze zur Verbesserung der Arzneistofffreisetzung bei Dünndarm-pH-Werten oder gar eine pH-unabhängige Wirkstoffliberation schwach basischer Arzneistoffe aus retardierten Arzneiformen verfolgt. Im Wesentlichen werden Modifikationen des Arzneiformkerns oder des retardierenden Überzugs vorgenommen.

1.6.1 Kernmodifikationen

1.6.1.1 Magensaftresistente Polymere

Um die Freisetzung des Wirkstoffs bei höheren pH-Werten (5 - 8) zu erhöhen, können verschiedene Polymere, die unlöslich im Magensaft sind, in den Kern eingebracht werden. Ziel dieser Hilfsstoffe ist eine Permeabilitätserhöhung im Medium mit der geringeren Wirkstofflöslichkeit. Die magensaftresistenten Polymere bilden bei niedrigen pH-Werten, bei denen der Wirkstoff die bessere Löslichkeit besitzt, einen Teil der Matrix. Dagegen werden sie bei höheren pH-Werten gelöst und können, zumindest teilweise, aus der Arzneiform hinaus diffundieren. Dadurch werden die Porosität und damit auch die Permeabilität der Arzneiform

erhöht. Auch besteht die Möglichkeit, dass durch die Polymere der pH-Wert innerhalb der Matrix, durch Ausbildung eines niedrigeren Mikro-pH-Wertes, gesenkt wird, was eine Verbesserung der Wirkstofflöslichkeit bewirkt.

Dimitrov et al. (1999) konnten die Wirkstofffreisetzung aus Polyethylenmatrices in künstlichem Darmsaft durch die Inkorporation von magensaftunlöslichen Polymeren (Eudragit[®] L; Eudispers hv und Carbopol[®] 934) erhöhen. Eine Senkung des Mikro-pH-Wertes in HPMC-Matrix-Tabletten wurde nach dem Zusatz des magensaftresistenten Polymers Eudragit[®] L 100-55 gemessen. Diese Senkung des Mikro-pH-Wertes bewirkte eine Beschleunigung der Arzneistofffreisetzung bei pH 6,8 [Tatavartiet al., 2004]. Takka et al. (2001) untersuchten den Einfluss verschiedener anionischer Polymere (Eudragit[®] L 100-55, Eudragit[®] S und Natriumcarboxymethylzellulose) auf die Wirkstofffreisetzung aus Hydroxypropylmethylzellulose (HPMC)-Matrixtabletten. Eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung des pH-abhängig löslichen Wirkstoffs erreichten sie durch Zusatz von Eudragit[®] L 100 55 zu HPMC-Matrixtabletten. Eine pH-unabhängige Arzneistofffreisetzung wurde aus hydrophilen HPMC / Natriumalginat-Matrixtabletten erzielt. Bei niedrigen pH-Werten bildet sich aus dem protonierten Alginat ein Gel, was die Erosion der Matrix verlangsamt. Bei höheren pH-Werten löst sich das Natriumalginat und erleichtert damit die Erosion [Timmins et al., 1997].

1.6.1.2 Organische Säuren

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung von organischen Säuren als pH-Modifikatoren im Kern. Werden die Säuren gelöst, wird ein niedrigerer Mikro-pH-Wert in der Arzneiformulierung gebildet, was die Wirkstofflöslichkeit verbessert. Die Arzneistofffreisetzung wird dadurch unabhängiger vom pH-Wert des wässrigen Mediums.

Die Senkung des Mikro-pH-Wertes innerhalb von HPMC-Matrixtabletten bzw. Polyvinylacetat-Matrixtabletten, die Fumarsäure als pH-Modifizierer enthielten, wurde mittels inkorporiertem Indikator (Methylrot) nachgewiesen [Streubel et al., 2000; Kranz et al., 2005a]. Auch in Pellets konnte eine säurebedingte Senkung des Mikro-pH-Wertes durch die

Messung mit einer Mikro-pH-Elektrode bzw. durch Konfokale Laser Scan Mikroskopie gezeigt werden [Cope et al., 2002].

Durch den Einsatz von Fumarsäure in Matrixtabletten bzw. Minimatrixtabletten aus verschiedenen Polymeren (HPMC, Carbopol[®], Xanthangummi und Polyvinylacetat) konnte eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung von Salzen schwach basischer Arzneistoffe erreicht werden [Streubel et al., 2000; Varma et al., 2005; Kranz et al., 2005; 2005a].

Nie et al. (2004) fanden einen direkt proportionalen linearen Zusammenhang zwischen dem Zitronensäureanteil in HPMC-Matrixtabletten und der Wirkstofffreisetzung.

Der Einsatz von Zitronensäure in einer überzogenen zylindrischen PVP-Matrixtablette senkte den Oberflächen-pH-Wert der Formulierung, aus der der Arzneistoff dann unabhängig vom pH-Wert des Mediums freigesetzt wurde [Kohri et al., 1991].

Durch die Addition von organischen Säuren (Bernsteinsäure, Weinsäure und Zitronensäure) zu Matrixtabletten aus Bienenwachs, Celluloseacetat und Mannitol konnte die Arzneistofffreisetzung in Medien mit einem pH-Wert von 7,4 gesteigert werden. Eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung wurde für diese Formulierungen unter Verwendung des "Half-Change-Test" gefunden [Gabr et al., 1992].

Mit Hilfe von Bersteinsäure- / Kaliumdihydrogenphosphat-Mischungen konnte aus Matrixtabletten, bestehend aus Eudragit[®] RL PO und Eudragit[®] RS PO, die Freisetzung des Wirkstoffs unabhängig vom pH-Wert erzielt werden [Gohel et al., 2003].

Neben vielen Matrixtablettenformulierungen wurden auch einige Pelletformulierungen entwickelt. Aus retardierend überzogenen Pellets wurde der Wirkstoff durch den Zusatz eines ≥ 5 -fachen Bernsteinsäureüberschusses pH-unabhängig freigesetzt [Thoma et al., 1989; 1998]. Zur Verbesserung der Wirkstofffreisetzung sehr schwach basischer Arzneistoffe reichte allerdings die Säurestärke der Bernsteinsäure nicht mehr aus. Aus Pellets mit einem Säurekristallkern aus Weinsäure oder Zitronensäure dagegen konnte eine Arzneistoffabgabe unabhängig vom pH-Wert erzielt werden [Thoma et al., 1991]. Das Prinzip eines retardierend überzogenen Säurekristallkerns, der mit Wirkstoff beladen und mit einem zweiten abschließenden retardierenden Polymerüberzug versehen ist, wurde für sehr gut lösliche organische Säuren entwickelt, um deren Diffusion aus der Arzneiform zu verlangsamen und

gleichzeitig die Periode eines gesenkten pH-Werts zu verlängern [Venkatesh, 1998; Thoma et al., 1989].

1.6.2 Modifikationen des Diffusionsüberzugs

Ein anderer Ansatz, die Wirkstofffreisetzung vom pH-Wert des wässrigen Mediums unabhängig zu machen, ist das Verwenden von magensaftresistenten Polymeren als Bestandteil der Diffusionsbarriere. Dabei besteht grundsätzlich die Möglichkeit, das magensaftresistente Polymer mit einem retardierenden unlöslichen Polymer zu mischen oder aber Schichten der beiden Polymere aufzutragen.

Bei niedrigen pH-Werten, bei denen eine höhere Wirkstofflöslichkeit besteht, ist das magensaftresistente Polymer unlöslich und wirkt als Teil der Diffusionsbarriere. Eine Steigerung des Medien-pH-Werts bewirkt die Lösung des magensaftresistenten Polymers, dass nun zumindest teilweise aus dem Polymerüberzug herausgelöst wird. Daraus resultiert meist eine Erhöhung der Permeabilität des Polymerüberzuges und damit eine Verbesserung der Arzneistofffreisetzung im Medium mit der geringeren Wirkstofflöslichkeit.

Durch Mischungen aus wasserunlöslicher Ethylzellulose (EC) und magensaftresistenten Polymeren (Hydroxypropylmethylzelluloseacetatsuccinat (HPMCAS) bzw. Methacrylsäureethylacrylat-Copolymer (Eudragit[®] L)), wurden verschiedenste Freisetzungprofile bei unterschiedlichen pH-Werten erzielt [Lecomte et al., 2003; 2004a]. Von besonderer Bedeutung für die resultierende Filmstruktur und die Eigenschaften des gebildeten Polymerüberzuges scheint dabei die Partikelgröße des magensaftresistenten Polymers zu sein [Siepmann et al., 2005]. Die Freisetzungprofile werden des Weiteren auch von der Art der verwendeten Überzugstechnik (wässrige Dispersion oder organische Lösung) wesentlich beeinflusst [Lecomte et al., 2004].

Für einen pH-abhängig löslichen Wirkstoff konnte mit Hilfe eines Mischüberzuges aus dem magensaftresistenten Eudragit[®] L 30 D-55 und dem wasserunlöslichen Eudragit[®] NE 30 D eine pH-unabhängige Wirkstoffabgabe in einem weiten pH-Bereich (1 - 7) erreicht werden [Amighi et al., 1998]. Dashevsky et al. (2004) verwendeten das unlösliche Polyvinylacetat (Kollicoat[®] SR 30 D) und das magensaftresistente Methacrylsäureethylacrylat-Copolymer

(Kollicoat[®] MAE 30 DP), um einen pH-abhängig löslichen Wirkstoff pH-unabhängig aus retardierten Pellets freizusetzen. Dabei gelang es sowohl mit Mischungen der beiden Polymere, die wegen ihrer Inkompatibilität über zwei getrennte Düsen aufgesprüht wurden, als auch mit dem schichtweisen Auftrag der Polymere, den Wirkstoff unabhängig vom pH-Wert des Mediums freizusetzen.

1.7 Finale Arzneiform

Nach der Formulierung multipartikulärer Arzneiformen, die die gewünschte Wirkstofffreisetzung zeigen, müssen die Untereinheiten in geeignete Einzeldosen überführt werden. Als finale Arzneiform für multipartikuläre Dosiereinheiten eignen sich die Abfüllung der Untereinheiten in Tütchen (Sachets) bzw. in Hartgelatinekapselformeln. Weiterhin besteht die Möglichkeit des Verpressens der Untereinheiten zu schnell zerfallenden Tabletten [Abb. 4].



Abb. 4 Möglichkeiten zur Herstellung finaler Arzneiformen aus multipartikulären Dosiereinheiten.

1.7.1 Kapselfüllung

Sehr häufig werden Pellets oder Granulate mit retardierter Wirkstoffabgabe in Hartgelatinekapselformeln abgefüllt. Diese Technik ist nicht nur bei Arzneimitteln, wie zum Beispiel Inderal[®], Surgam[®] oder Losec MUPS[®] sondern auch bei den Nahrungsergänzungsmitteln (CeTeBe[®]) weit verbreitet. Die Hartgelatinekapselformel löst sich im Magensaft relativ schnell auf und setzt dann die unveränderten Pelletuntereinheiten frei.

Die Dosiergenauigkeit ist besonders vom Fließverhalten der Pellets abhängig, welches durch die Rauheit der Oberfläche, elektrostatische Aufladungserscheinungen und vor allem durch die Pelletform beeinflusst wird. Häufig werden bei gecoateten Pellets Aufladungserscheinungen beobachtet, die zur Bildung von Agglomeraten und Brücken führen können, welche im schlimmsten Fall den Füllmechanismus blockieren. Der Einsatz von Schmiermitteln kann dieses Problem beheben. Durch den Zusatz von 1 % Talkum als Schmiermittel zu ethylzelluloseüberzogenen und elektrostatisch geladenen Pellets konnte die elektrostatisch bedingte Maschinenblockade verhindert werden [Chopra et al., 2002].

Die Partikelform ist ein weiterer wichtiger Aspekt bei der Hartkapselbefüllung. Um eine gleichmäßige Befüllung der Kapseln zu erhalten, sind keine ideal sphärischen Pellets nötig. Verhältnisse von bis zu 1,2 des größten Durchmessers zum senkrecht dazu gelagerten Durchmesser (aspect ratio) werden als Schwellenwert für gut reproduzierbare Kapselbefüllungen beschrieben [Podczec et al., 1999; Rowe et al., 2005; Chopra et al., 2002]. Die mechanische Belastung der Pellets während des Füllvorgangs ist relativ gering, so dass die Wirkstofffreisetzung aus den Untereinheiten nach der Auflösung der Hartgelatine kapsel kaum verändert wird.

1.7.2 Tablettierung von Pellets

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung einer finalen Arzneiform aus Pellets stellt die Tablettierung dar. Die erzeugten Tabletten sollen nach der Applikation schnell in die möglichst unversehrten Pelletuntereinheiten zerfallen. So wird aus der zuerst monolithischen Arzneiform, die für den Patienten leicht zu handhaben ist, wieder eine multipartikuläre Form, deren vielseitige Vorteile bereits besprochen wurden.

Der Hauptmechanismus bei der Kompaktierung unüberzogener Pellets ist die Deformation [Johansson et al. 1995; 1996; 1998]. Weiterhin wird eine Verdichtung besonders bei porösem Ausgangsmaterial als weiterer Mechanismus angenommen. Fragmentation der Pellets, das heißt das Zerbrechen der Pellets zu kleineren Aggregaten, wurde zu einem sehr geringen Teil beobachtet. Die Bruchkanten von Tabletten aus sehr porösen und moderat porösen Pellets unterschieden sich zwar, die Bruchfläche verpresster poröser Pellets verlief durch die Pellets

hindurch wohingegen die Tabletten aus moderat porösen Pellets um die Pellets herum brachen. Beim Rückgewinnen der Pellets zeigt sich aber, dass auch die stark porösen Pellets ihre Größe kaum verändert hatten und so gut wie keine Fragmentation stattgefunden hatte. Eine höhere Porosität der Pellets bewirkte allerdings eine stärkere Verdichtung und damit auch eine höhere Bruchfestigkeit der resultierenden Tabletten [Nicklasson et al., 1999; Johansson et al. 1995]. Nicht nur die Porosität der Pellets sondern auch die Elastizität der bei der Pelletierung verwendeten Hilfsstoffe spielt beim Verpressen von Pellets eine Rolle. Die meisten Pellets bestehen aus mikrokristalliner Zellulose (MCC). MCC ist ein relativ stark deformierbares Material [Schwartz et al., 1994]. Die Verwendung von härteren Zusatzstoffen wie Dicalciumdihydrogenphosphat (DCP) als Pelletbestandteil resultiert in Pellets, die einer geringeren Verdichtung während des Verpressens unterliegen und gleichzeitig eine geschlossener Porenstruktur aufweisen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Pellets härter als reine MCC-Pellets sind und beim Verpressen eine andere Art der Deformation erfahren [Nicklasson et al., 1999a]. Reine MCC-Pellets unterliegen demnach einer stärkeren Bulkdeformation während DCP / MCC-Pellets eine ausgeprägtere Oberflächendeformation erfahren. Durch das Verpressen von Pellets mit einem Xanthangummianteil von 16 % wurden Tabletten aus kohärenten Pellets erhalten [Santos et al., 2005]. In Abhängigkeit vom verwendeten Arzneistoff zerfielen die Tabletten erst nach 3-stündiger Verweilzeit im Medium oder aber blieben über den Beobachtungszeitraum von 24 Stunden als monolithische Arzneiformen erhalten, die im Vergleich zu den einzelnen Pellets vor dem Komprimieren eine stark verlangsamte Wirkstoffabgabe zeigten.

Eine besondere Herausforderung stellt das Tablettieren von überzogenen Pellets dar. Die Arzneistofffreisetzung aus solchen Formulierungen wird durch den Überzug (Coating) bestimmt. Das verwendete Coating muss der aufgewendeten Presskraft standhalten wobei es auch deformiert werden darf. Es sollte allerdings nicht reißen, da dadurch die retardierte Wirkstofffreisetzung verloren gehen würde [Bodmeier, 1997]. Auch für magensaftresistent überzogene Formulierungen ist die Unversehrtheit der Polymerhülle essentiell für das Bestehen der Arzneibuchanforderungen für magensaftresistent überzogene Arzneiformen [Beckert et al., 1996]. Die Flexibilität der oftmals spröden Polymerüberzüge konnte in Abhängigkeit von der Art und Menge an verwendetem Weichmachern erhöht werden [Sawicki et al., 2005, Darshevsky et al., 2004; Felton et al., 1997]. Eine Erhöhung der

Coatingdicke bewirkt auch eine Verbesserung der Widerstandskraft der Polymerhüllen gegen die Bildung von Frakturen [Wagner et al., 2000; Beckert et al., 1996].

Ein direkter Kontakt der Pelletpolymerhüllen sollte durch den Zusatz von Hilfsstoffen verhindert werden, die gleichzeitig als eine Art dämpfender Zusatz wirken [Bodmeier et al., 1997]. Torrado et al. (1994) untersuchten verschiedene Hilfsstoffe auf ihren Schutzeffekt, welcher im Wesentlichen auf der Energieabsorption durch die Hilfsstoffmatrix während des Pressvorgangs beruht. Als besonders geeignete Hilfsstoffe stellten sie Polyethylenglycol (PEG) und mikrokristalline Zellulose (MCC) heraus, wohingegen die schlechter deformierbaren Materialien wie Laktose und Dikalziumphosphat weniger geeignet waren. Von besonderer Bedeutung beim Kompaktieren überzogener Pellets ist nicht nur die Art, sondern auch der Anteil an verwendetem Hilfsstoff in der Tablette. Nur ein ausreichend hoher Hilfsstoffanteil ist in der Lage, die Zwischenräume zwischen den Pellets zu füllen und damit die Beanspruchung der Lackhüllen während des Kompaktierens zu mildern. In unterschiedlichen Studien wurden Hilfsstoffanteile von 10 % bis 50 % bzw. von 20 % bis 50 % als wichtige Grenzwerte gefunden, um eine ausreichende Schutzwirkung bei gleichzeitig guter Tablettenbruchfestigkeit zu erzielen [Becker, 1989; Lehmann et al., 1993]. Neben pulverförmigen Hilfsstoffen wurden auch Pellets aus unterschiedlichen Materialien als Dämpfer verwendet. Während die Wirkstofffreisetzung nach dem Zusatz von MCC-Pellets und PEG-Pellets weiter erhöht blieb, führte die Verwendung von weichen Wachspellets aus Paraffinwachs und wachsartiger Maltodextrose als Dämpferpellets zur Verringerung der Wirkstofffreisetzung durch die Bildung einer nicht zerfallenden Matrix [Vergote et al., 2002]. Durch den Einsatz von Paraffin-Stärke-Pellets wurde eine im Vergleich zu den freien Pellets unveränderte Arzneistoffabgabe erreicht.