3 RESULTATE UND DISKUSSION

3.1 Wirkstoffeigenschaften und Zielstellung

Wie viele andere Wirkstoffe weist auch der untersuchte Arzneistoff SAG / ZK als Sulfatsalz einer schwachen Base [Abb. 5] ein pH-abhängiges Lösungsverhalten auf [Abb. 6]. Während in 0,1 N HCl noch 3,24 g/L Wirkstoff löslich sind, werden in Phosphatpuffer pH 4,5 0,24 g/L und in pH 6,8 nur noch 0,01 g/L gelöst. Somit ist der untersuchte Wirkstoff schwach löslich in 0,1 N HCl, sehr schwach löslich in pH 4,5 und praktisch unlöslich in pH 6,8 [Pharm. Eur. 5, USP XXIII, JP XII]. Des Weiteren besitzt der Wirkstoff eine kurze biologische Halbwertszeit von etwa 2,3 h. Die derzeitige Tagesdosis beträgt etwa 1,8 g.

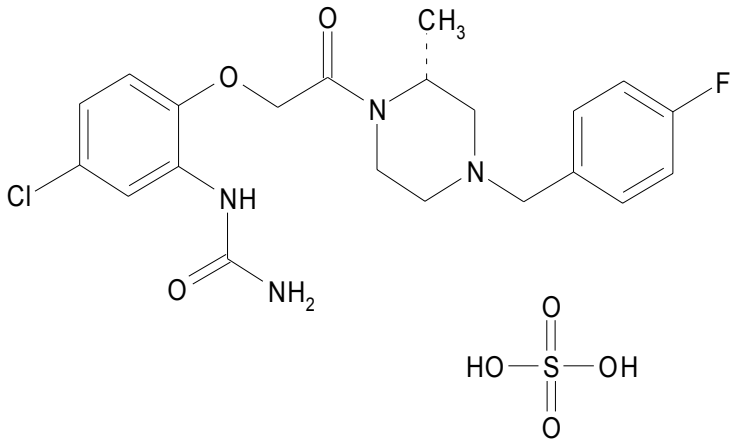


Abb. 5 Strukturformel des Sulfatsalzes des schwach basischen Arzneistoffs SAG / ZK.

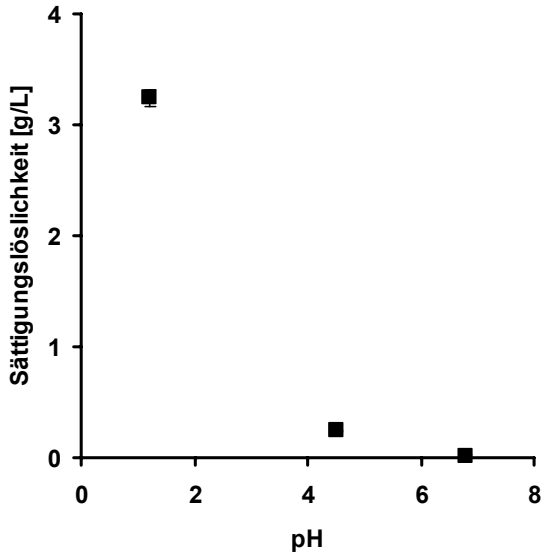


Abb. 6 Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs SAG / ZK in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Um bei der kurzen biologischen Halbwertszeit ($t_{1/2}$ ca. 2,3 h) gleichmäßige Plasmaspiegel nicht nur während des Tages sondern auch in der Nacht zu erreichen, wurde die Entwicklung einer kontrolliert freisetzenden Retardarzneiform angestrebt. Durch die Verlängerung der Wirkstofffreisetzung werden gleichzeitig auch die zeitlichen Abstände zwischen den Medikamenteneinnahmen verlängert, was eine zusätzliche Steigerung der Patientencompliance bewirkt [Bauer et al., 1999].

Wegen des pH-Gradienten entlang des Gastrointestinaltrakts (GIT) und der damit verbundenen stark unterschiedlichen Wirkstofflöslichkeit ergibt sich das Problem hoher Variabilitäten in der Wirkstofffreisetzung aus Retardarzneiformen und der daraus resultierenden Plasmaspiegel. Besonders Patienten mit einer ungenügenden Magensäureproduktion oder solche, die Protonenpumpenhemmer oder eine ähnliche Medikation erhalten, sind gefährdet, eine nicht ausreichende Menge Wirkstoff aufnehmen zu können [Vashi et al., 1988]. Dieser Umstand macht die Entwicklung einer pH-unabhängig freisetzenden Arzneiform notwendig.

Wegen der relativ hohen Tagesdosis (1,8 g) sollte der Wirkstoffanteil in der Formulierung relativ hoch sein, um das Volumen der resultierenden Arzneiform möglichst gering zu halten.

Ein weiterer Aspekt war die Entwicklung einer multipartikulären Arzneiform, weil diese viele Vorteile gegenüber monolithischen Arzneiformen besitzt. Erwähnt sei die relative Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, da die einzelnen Partikel der Arzneiform den Magen auch bei geschlossenem Sphinkter verlassen können und sich dann homogen im Gastrointestinaltrakt verteilen. Die inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel ist geringer. Das Risiko eines plötzlichen Freiwerdens der gesamten Arzneistoffmenge durch die Beschädigung der Arzneiform, ein so genanntes „dose dumping“ ist stark vermindert. Außerdem verringert sich das Irritationsrisiko durch schleimhautreizende Stoffe, da die lokal auftretenden Wirkstoffkonzentrationen geringer sind [Follonier et al., 1992; Bodmeier, 1996; Debunne et al., 2002].

Aus den vorgestellten Überlegungen ergab sich als Ziel der Arbeit die Entwicklung einer multipartikulären Pelletformulierung mit relativ hoher Wirkstoffbeladung (60 %), die den Arzneistoff retardiert (Wirkstofffreisetzung 60 % - 80 % nach 6 h) und pH-unabhängig freisetzt.

Eine relativ hohe Wirkstoffbeladung von 60 % wurde durch die Herstellung von Matrixpellets durch Extrusion / Sphäronisation realisiert. Um eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erreichen, wurden zwei Lösungsansätze verfolgt. Zum einen wurden organische Säuren in die Pelletkerne eingearbeitet, um den Mikro-pH-Wert im Inneren der Pellets zu senken und damit die Löslichkeit des Arzneistoffs auch im pH-ungünstigen Medium zu erhöhen. Zum anderen wurden Pellets mit Schichten aus unlöslichen Retardüberzügen und magensaftresistenten Überzügen versehen, welche die Permeabilität der Diffusionsbarriere konträr zur Wirkstofflöslichkeit einstellen sollten.

3.2 pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung durch pH-Modifizierer

Wie bereits in der Einleitung (Kapitel 1.6.1.) beschrieben, werden zur pH-unabhängigen Freisetzung schwach basischer Arzneistoffe oft pH-modifizierende Substanzen in die Formulierung eingearbeitet. Weit verbreitet sind Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) Matrixtabletten, denen entweder magensaftresistente (enteric) Polymere, wie zum Beispiel Eudragit® L [Takka et al., 2001] oder organische Säuren wie zum Beispiel Bernsteinsäure [Gohel et al., 2003] zugesetzt werden.

Magensaftresistente Polymere sind bei niedrigen pH-Werten, bei denen die Wirkstofflöslichkeit hoch ist, unlöslich und wirken als Teil der diffusionskontrollierenden Tablettenmatrix. Erhöht sich der äußere pH-Wert des Mediums und sinkt damit die Löslichkeit des Arzneistoffs, werden die magensaftresisten Polymere gelöst. Dies führt zur Erhöhung der Permeabilität der Polymermatrix und damit zu einer erhöhten Wirkstofffreisetzung. Auch wurde für HPMC-Matrixtabletten, die die magensaftresistenten Polymere Eudragit® L und Carbopol® 71G enthielten, eine Verminderung des Mikro-pH-Wertes im Inneren der Arzneiform gemessen, wodurch die Löslichkeit des wirksamen Agens in Medien mit ungünstigem pH-Wert verbessert werden konnte [Tartavati et al., 2004].

Der Zusatz von organischen Säuren zur Kernformulierung wurde ebenfalls in diversen Matrixtabletten und Minimatrixtabletten sowie einigen Pelletformulierungen mit dem Ziel vorgenommen, den Mikro-pH-Wert der Formulierung zu senken und dadurch die Löslichkeit des schwach basischen Arzneistoffs zu erhöhen [Streubel et al., 2000; Kranz et al., 2005; 2005a; Thoma et al., 1989; 1990]. Die pH-Wertsenkung im Inneren der Formulierungen konnte durch die Inkorporation von Indikatorsubstanzen, durch pH-Testpapier, durch Mikro-pH-Elektroden oder konfokale Lasermikroskopie nachgewiesen werden [Kranz et al., 2005; Kohri et al., 1991; Cope et al., 2002; Streubel et al., 2000].

3.2.1 pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus nicht überzogenen Matrixpellets

Matrixpellets, bestehend aus 60 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Wirkstoff und unterschiedlichen Anteilen organischer Säure und mikrokristalliner Zellulose (MCC), wurden erfolgreich mittels Extrusion und Sphäronisation hergestellt [Tab. 1], [Abb. 7 A]. Ziel der Säureaddition zum Pelletkern war die Senkung des pH-Werts innerhalb der Pellets. Eine gezielte Senkung des pH-Wertes innerhalb der Formulierung unabhängig vom äußeren pH-Wert des Mediums sollte die Löslichkeit des Wirkstoffs erhöhen und eine pH-unabhängige Freisetzung aus der Arzneiform bewirken [Thoma et al., 1990].

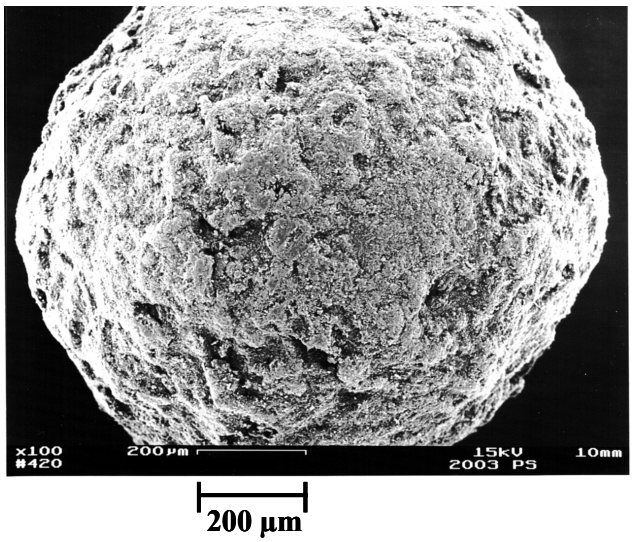
Als organische Säurekomponente wurde Fumarsäure verwendet. Fumarsäure besitzt eine relativ hohe Säurestärke ($pKa_1 = 3{,}03$; $pKa_2 = 4{,}36$), was eine ausreichende Senkung des pH-Wertes bewirken sollte. Die Säure ist nur schlecht wasserlöslich (4,9 g/L), was zu einer längeren Verweilzeit in der Formulierung und damit zu einer länger andauernden Senkung des Mikro-pH-Wertes führen sollte. Des Weiteren ist Fumarsäure bereits Bestandteil verschiedener auf dem Markt befindlicher Produkte, wie zum Beispiel Ebrantil®; Reactine® und Levocomp® Retard. In Lebensmitteln wird die gut verträgliche Säure als Säuerungs- und Konservierungsmittel (E297) eingesetzt. Mit Fumarsäure konnte schon eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus Matrixtabletten und Minimatrixtabletten erreicht werden [Kranz et al., 2005; 2005a; Varma et al., 2005; Streubel et al., 2000].

Tab. 1 Formulierungen fumarsäurehaltiger nicht überzogener Matrixpellets.

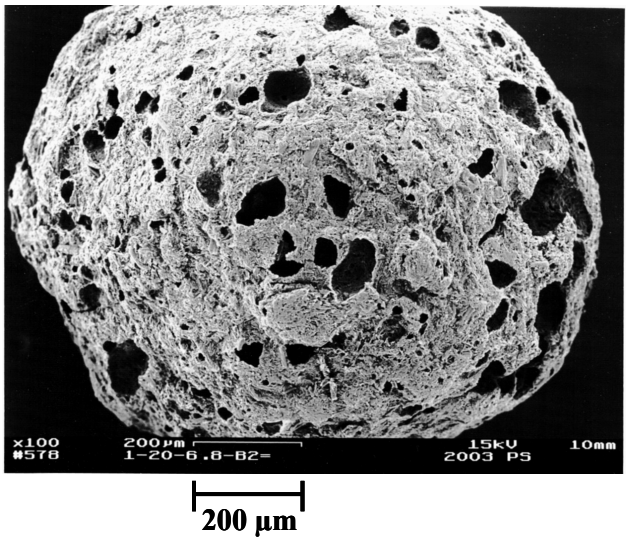
Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Fumarsäure [% m/m]*
1	60	40	0
2	60	30	10
3	60	25	15
4	60	20	20

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse

A



B



C

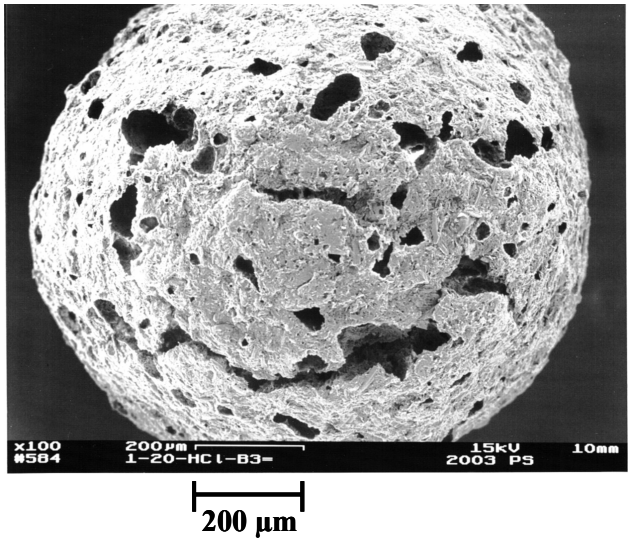


Abb. 7 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Matrixpelletoberflächen, (A) vor der Wirkstofffreisetzung und nach 10 h (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 und (C) in 0,1 N HCl.

Die Wirkstofffreisetzung wurde einerseits in 0,1 N Salzsäure (HCl), in der der Wirkstoff schwach löslich ist (3,24 g/L), und andererseits in Phosphatpuffer pH 6,8, in dem der Wirkstoff praktisch unlöslich ist (0,01 g/L), durchgeführt. Um während der Freisetzung im Puffermedium „Sink-Bedingungen“ zu erreichen, wurde dem Medium 5 % (m/V) Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin (HP-β-CD) zugesetzt. Der Zusatz von 5 % (m/V) HP-β-CD bewirkte eine Steigerung der Wirkstofflöslichkeit im Puffer pH 6,8 auf 2,4 g/L, was durch die Bildung von Einschlusskomplexen mit dem zyklischen Zucker begründet werden kann. Damit wurden „Sink-Bedingungen“ während des gesamten Freisetzungsversuches erreicht [Kranz et al., 2005]. Ein Zusatz von 5 % (m/V) HP-β-CD zu 0,1 N HCl hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Wirkstoffliberation, weshalb im Folgenden auf einen derartigen Zusatz zur 0,1 N Salzsäure verzichtet wurde.

Der Arzneistoff wurde aus Matrixpellets, bestehend aus 60 % Wirkstoff und 40 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) mikrokristalliner Zellulose, ohne Polymerüberzüge relativ schnell freigesetzt [Tab. 1, Formulierung 1], [Abb. 8]. Der Zusatz von Fumarsäure bewirkte, ausgenommen die Formulierung mit 20%igem (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil, kaum Veränderungen in der Wirkstoffabgabe in 0,1 N HCl. Steigende Anteile an Fumarsäure führten dagegen in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD zum Ansteigen der Freisetzung. Diese Steigerung der Wirkstofffreisetzung könnte durch eine pH-Wert Senkung innerhalb der Pellets hervorgerufen worden sein, wie sie für SAG / ZK-haltige Matrixtabletten beschrieben wurde [Kranz et al. 2005]. Die Matrixstruktur von Pellets mit einem Fumarsäureanteil von ≤ 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) blieb während des gesamten Freisetzungstests in beiden Medien bestehen [Abb. 7 B und Abb. 7 C] was eine, wenn auch geringe, Retardierung der Wirkstoffliberation zur Folge hatte. Auffällig ist die sehr schnelle und komplette Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 20%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil. In beiden Medien wurde der vollständige Zerfall der Matrixpellets schon zu Beginn der Freisetzung beobachtet. Ohne eine diffusionskontrollierende Matrix wurde der Wirkstoff deshalb schnell und ungehindert freigesetzt.

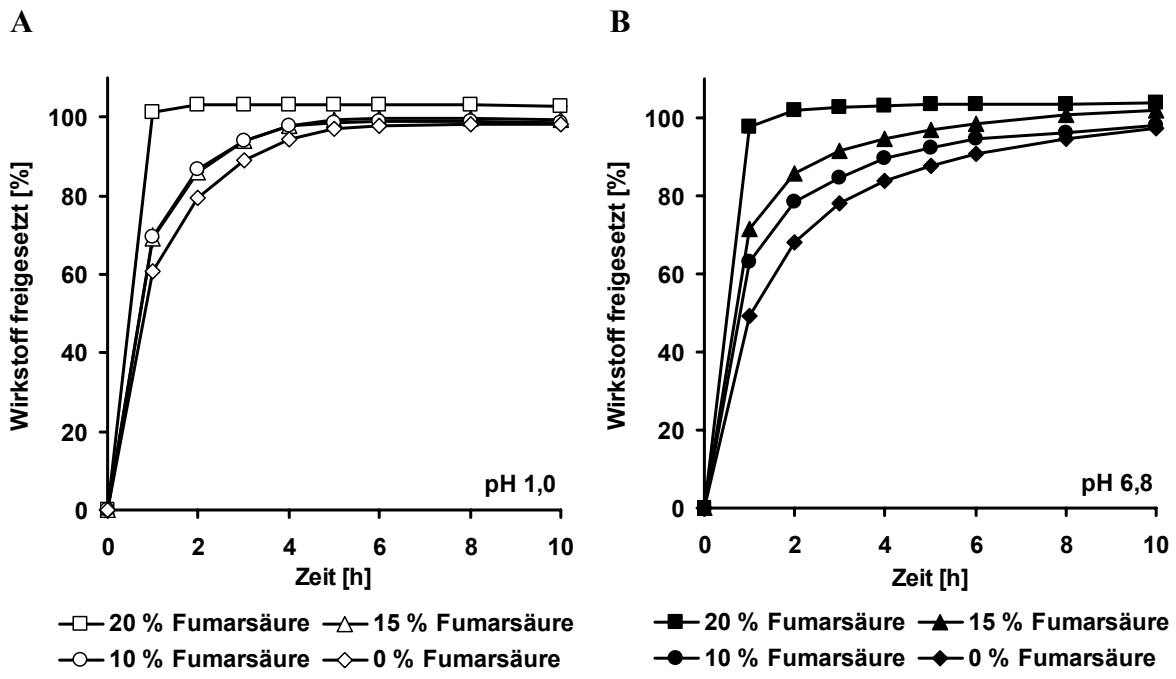


Abb. 8 Wirkstofffreisetzung aus nicht überzogenen Matrixpellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD.

Beim direkten Vergleich der Freisetzungsprofile der verschiedenen Formulierungen mit unterschiedlichem Fumarsäuregehalt in 0,1 N HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD wurde eine Annäherung der Freisetzungskurven proportional zum Fumarsäureanteil beobachtet [Abb. 9]. Die Wirkstofffreisetzung aus Formulierungen mit einem Fumarsäuregehalt von ≥ 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) war unabhängig vom pH-Wert des umgebenden Mediums. Allerdings wurde mit zunehmendem Fumarsäureanteil auch der Anteil löslicher Substanzen im Pelletkern erhöht und damit gleichzeitig der Anteil der diffusionshindernden MCC-Matrix verringert. Dies führte zu einer immer geringeren Retardierung der Wirkstofffreisetzung. Um eine ausgeprägtere Retardierung der Wirkstoffabgabe zu erreichen, können Pelletkerne mit einer diffusionskontrollierenden Polymerschicht überzogen werden [Husson et al., 1991]. Deshalb wurden nachfolgend die Matrixpelletkerne mit unlöslichen retardierenden Polymerüberzügen versehen.

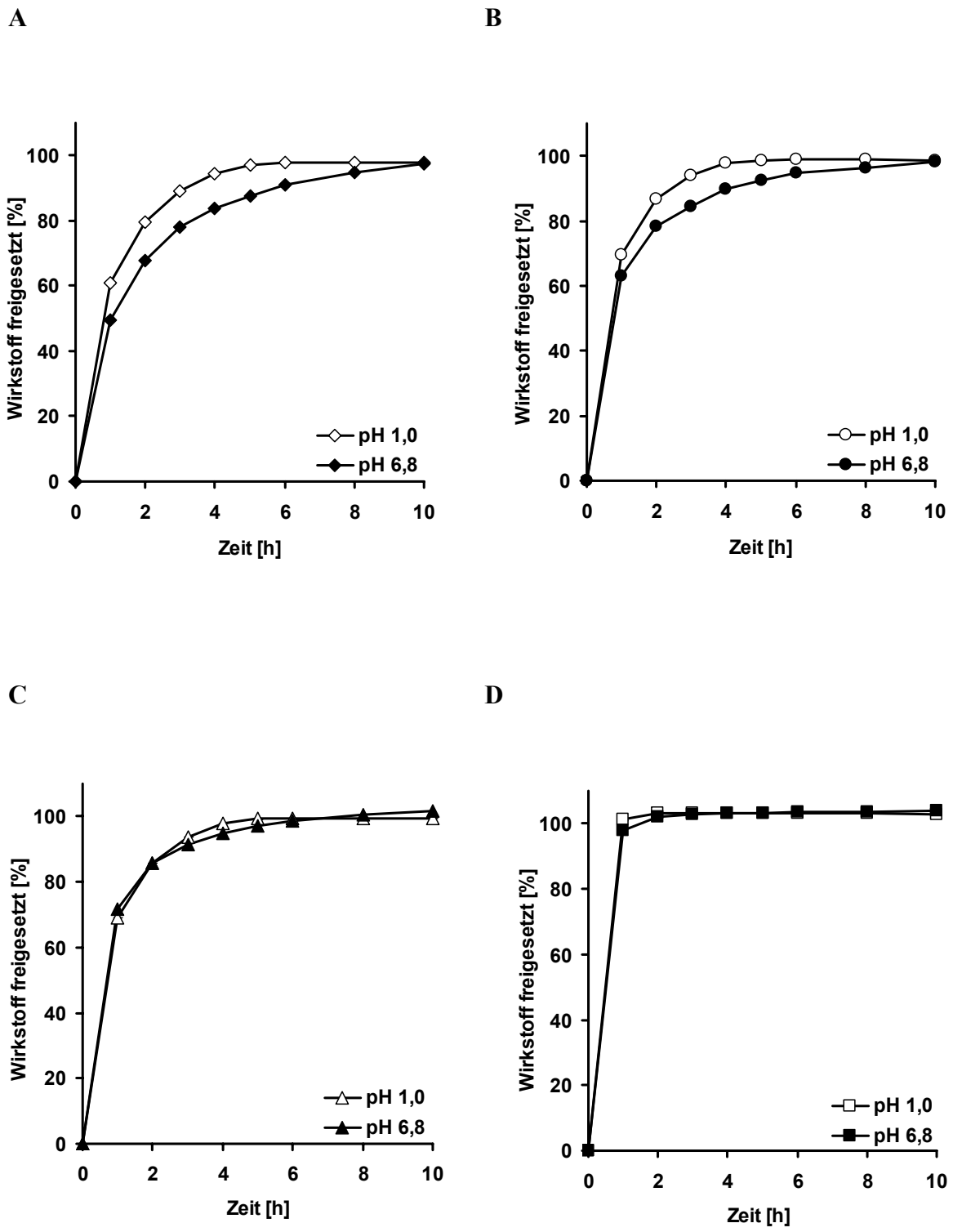


Abb. 9 Einfluss des pH-Wertes auf die Wirkstofffreisetzung aus Matrixpellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil (A) 0 %, (B) 10 %, (C) 15 %, (D) 20 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).

3.2.2 Wirkstofffreisetzung aus polymerüberzogenen Pellets

Um die Wirkstofffreisetzung aus Pellets zu retardieren und damit das gewünschte Freisetzungsprofil zu erreichen, können diese Pellets mit einem Polymerüberzug, der als Diffusionsbarriere wirkt, überzogen werden [Bauer et al., 1999].

Wässrige Polymerdispersionen werden heute wegen ihrer ökologischen und ökonomischen Vorteile häufig den organischen Polymerlösungen vorgezogen. So besteht bei der Verwendung organischer Polymerlösungen neben einer erhöhten Explosionsgefahr auch die Notwendigkeit zur Ableitung und Entsorgung der Lösungsmittel [Bindeschaedler et al., 1987].

Wässrige Dispersionen zeichnen sich durch eine geringe Viskosität bei hohem Feststoffgehalt aus. Üblicherweise werden kommerzielle Dispersionen mit einem 30%igen Feststoffanteil vertrieben. Sie werden vor dem Gebrauch auf etwa 15 % Feststoffanteil verdünnt. Die aufzuwendenden Prozesstemperaturen und Prozesszeiten sind wegen des hohen Feststoffanteils und der häufig geringeren Mindestfilmbildetemperaturen (MFT) ebenfalls geringer [Steuernagel et al., 1989].

Häufig werden wässrige Dispersionen aus Ethylcellulose (Aquacoat® ECD, Surelease®) oder Dispersionen auf Acrylatbasis (zum Beispiel Eudragit® NE 30 D) verwendet. Ethylcellulose weist eine relativ hohe MFT von 81 °C auf, was den Einsatz höherer Mengen Weichmacher erfordert und eine thermische Nachbehandlung (Curing) notwendig macht [Lippold et al., 1999]. Dagegen besitzt Eudragit® NE 30 D eine sehr niedrige MFT von 5 °C, was Überzüge aus diesem Material klebrig und oft den Einsatz von Antiklebemitteln notwendig macht. [Shao et al., 2002, Wesseling et al., 1999a].

In den nachfolgenden Untersuchungen wurde Kollicoat® SR 30D, eine wässrige Polymerdispersion aus Polyvinylacetat (PVAc), verwendet. Retardierende PVAc-Polymerüberzüge sind im gesamten Gastrointestinaltrakt unlöslich. Die kommerziell vertriebene Dispersion setzt sich folgendermaßen zusammen: 27,0 % PVAc, 2,5 % Polyvinylpyrrolidon (PVP) und 0,3 % Natriumlaurylsulfat (SDS) [BASF, 1999]. Das ungeladene Polymer weist neben seiner pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung auch den Vorteil einer niedrigen Mindestfilmbildetemperatur (18 °C) auf. Die Wirkstofffreisetzung wird durch Curingeffekte nicht beeinflusst [Dashevsky et al., 2005].

3.2.2.1 Einfluss des Porenbildneranteils

Nachdem die Wirkstofffreisetzung aus Matrixpellets ohne Polymerüberzug kaum retardiert war, wurden diese Matrixpellets mit einer Schicht aus im Gastrointestinaltrakt unlöslichen PVAc überzogen. Ein nur 5%iger (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Polymerauftrag bewirkte eine sehr starke Verzögerung der Wirkstofffreisetzung. Nach 10 Stunden wurden nur 10,2 % des Arzneistoffs freigesetzt [Abb. 10].

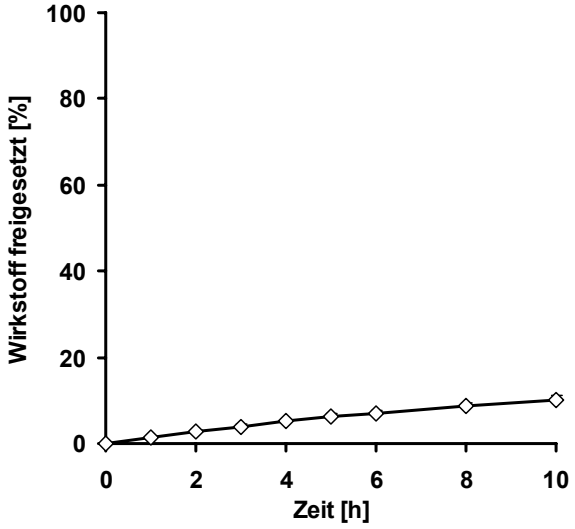


Abb. 10 Wirkstofffreisetzung aus einer mit 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Kollicoat® SR 30 D überzogenen Pelletformulierung, Tab. 2, Formulierung 5 in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD.

Tab. 2 Formulierungen mit unterschiedlichem Porenbildnergehalt im Coating.

Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Fumarsäure [% m/m]*	PVAc-Coating [% m/m]*	PVP [% m/m]**
5	60	30	10	5	2,5
6	60	30	10	5	10
7	60	30	10	5	20
8	60	30	10	5	30

*bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, **bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Da ein nur 5%iger (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Diffusionsüberzug eine derartig starke Freisetzungsretardierung verursachte, wurde zur Verbesserung der Freisetzung ein wasserlöslicher Porenbildner in die Polymerschicht eingearbeitet, um eine effektive Steigerung der Freisetzung zu erreichen. Als porenbildende wasserlösliche Substanzen werden meist hydrophile Polymere (z. B. PVP, HPMC) oder Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht (z. B. Zucker oder Zuckeralkohole) verwendet [Bodmeier et al., 1989; Muhammad et al., 1991]. Durch das Herauslösen der Porenbildner während des Kontakts der Arzneiform mit dem Medium entstehen mediumgefüllte Poren oder Tunnel aus untereinander verbunden Poren, welche die Permeabilität des Polymerfilms für den Wirkstoff erhöhen und so die Wirkstofffreisetzung steigern [Shivanand et al., 1998].

Um eventuelle Inkompatibilitäten des hydrophilen Porenbildners mit der Polymerdispersion zu vermeiden, wurde PVP als Porenbildner eingesetzt, da in der verwendeten wässrigen Dispersion Kollicoat® SR 30 D bereits ein 2,5%iger (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil vorhanden ist [BASF, 1999].

Ein PVP-Anteil von 10 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) als Porenbildner erhöhte die Freisetzung nicht. Die Anzahl der gebildeten Poren reichte noch nicht aus, um eine Erhöhung der Wirkstoffabgabe zu bewirken. Erst PVP-Anteile ≥ 20 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) bewirken eine Permeabilitätserhöhung, die geeignet war, die Wirkstofffreisetzung merklich zu erhöhen. Ein derartiger Porenbildnerschwellenwert für PVP-haltige Ethylzellulose-Überzüge wurde bereits von Verma beschrieben [Verma et al., 2003].

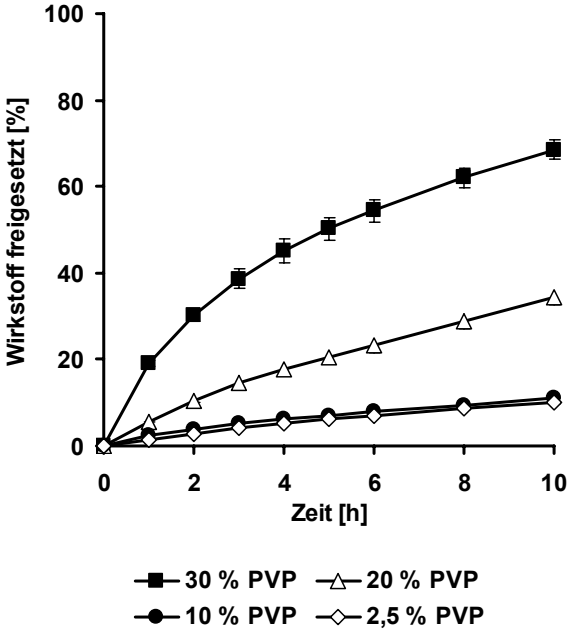


Abb. 11 Einfluss des Porenbildneranteils auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc-Coating, Tab. 2.

Die Wirkstofffreisetzung aus den überzogenen Pellets folgt einer Higuchi-Kinetik. Das bedeutet, dass ein linearer Zusammenhang zwischen dem freigesetzten Wirkstoffanteil und der Quadratwurzel der Zeit besteht [Abb. 12]. Die Steigungen (Freisetzungskonstanten k) der Geraden von Formulierungen mit einem PVP-Anteil ≥ 10 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) ergeben einen linearen Zusammenhang zwischen dem Porenbildneranteil und der Freisetzungskonstanten k, wenn der Schwellenwert von 10 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP erreicht wurde. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur [Bodmeier et al., 1989].

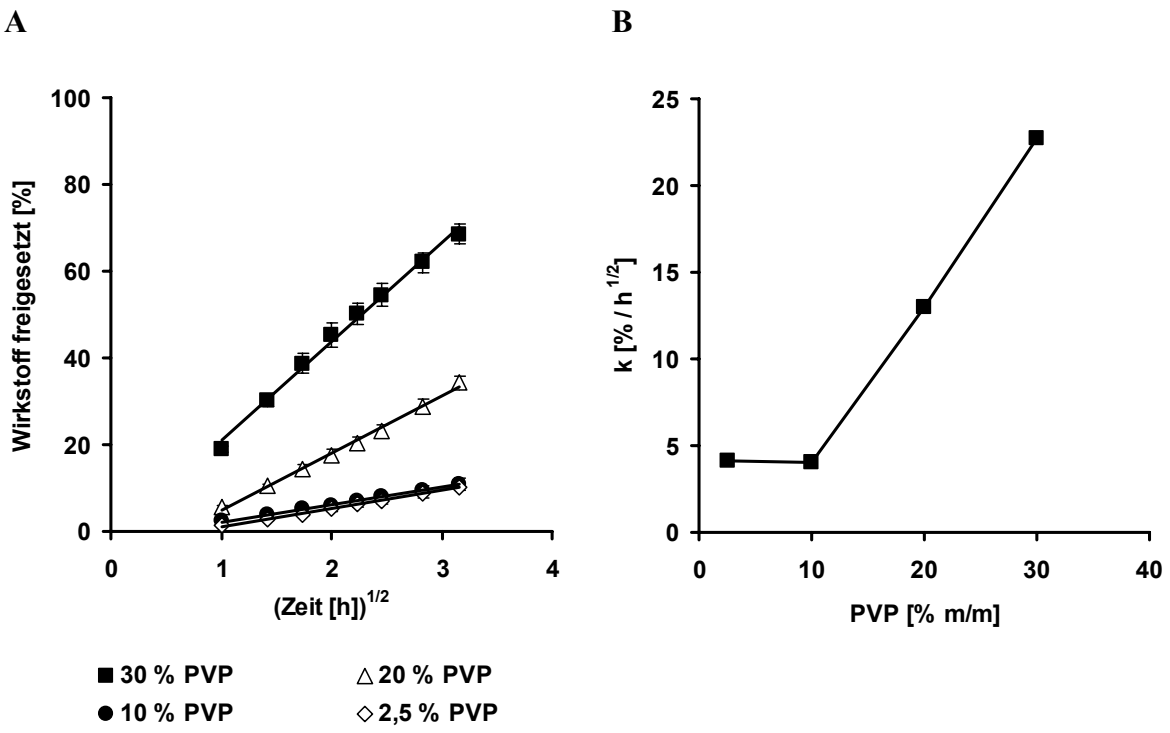


Abb. 12 Wirkstofffreisetzung als Funktion der Quadratwurzel der Zeit (A), Zusammenhang zwischen der Freisetzungskonstanten k und dem PVP-Anteil (B).

Durch elektronenmikroskopische Aufnahmen der Pelletoberflächen vor und nach der Exposition in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD konnte die Ausbildung von Poren im Polymerüberzug gezeigt werden [Abb. 13].

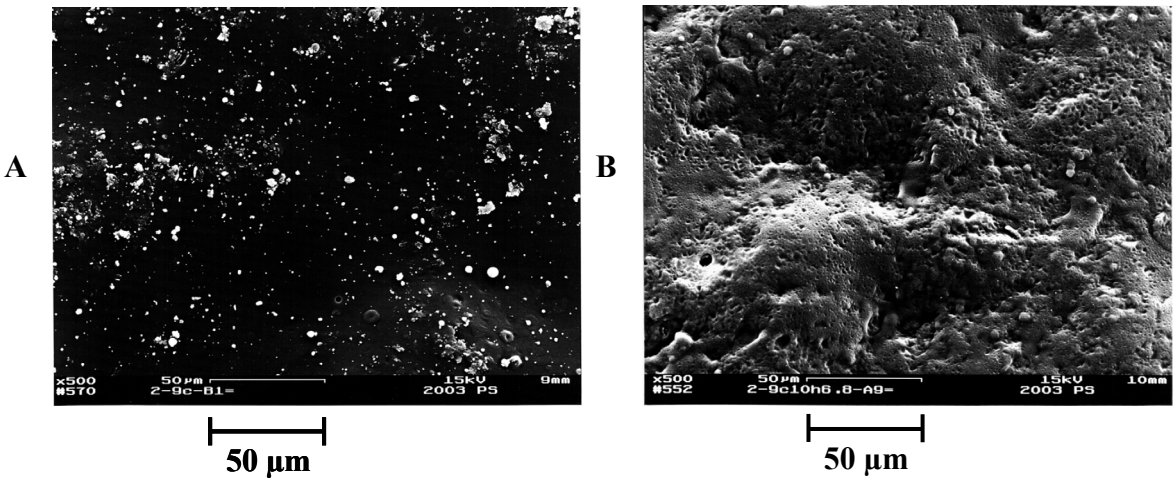


Abb. 13 Elektronenmikroskopische Aufnahme einer überzogenen Pelletoberfläche (A) vor der Wirkstofffreisetzung und (B) nach der Wirkstofffreisetzung in Puffer pH 6,8; Porenbildneranteil 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).

Die Permeabilität von Polymerüberzügen mit einem 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Porenbildneranteil erschien als günstig. Deshalb wurden diese Polymerüberzüge für weitere Untersuchungen verwendet.

3.2.2.2 Einfluss der Polymerüberzugsdicke auf die Wirkstofffreisetzung

Aus den vorherigen Versuchen ging der Polymerüberzug mit 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Porenbildner als zu bevorzugender Filmauftrag hervor. Des Weiteren wurden nun Variationen in der Polymerschichtdicke (Coatinglevel) vorgenommen. Untersucht wurde das Freisetzungsverhalten von überzogenen Pellets mit einem Coatinglevel von 2,5 %, 5 % und 8 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) [Tab. 3]. Wie zu erwarten war, sank die Wirkstofffreisetzung mit steigender Schichtdicke des Überzugs [Abb. 14].

Tab. 3 Formulierungen mit unterschiedlichem Coatinglevel.

Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Fumarsäure [% m/m]*	PVAc-Coating [% m/m]**
9	60	30	10	2,5
10	60	30	10	5
11	60	30	10	8

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse ** % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse inkl. 30 % PVP (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) als Porenbildner

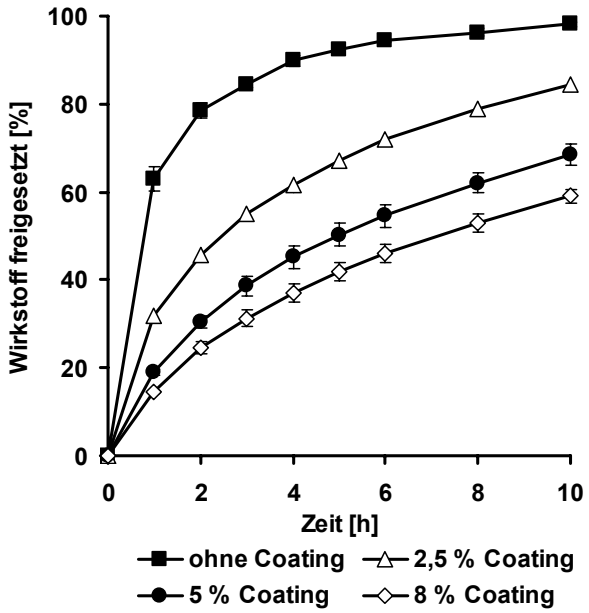
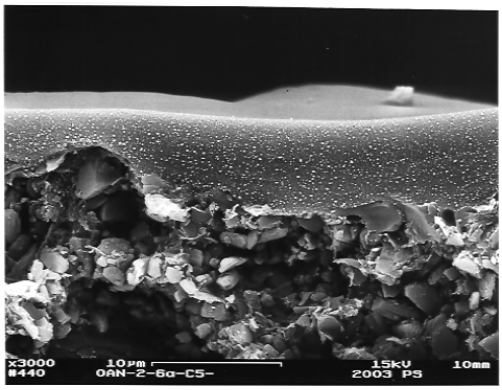


Abb. 14 Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Schichtdicke (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) der aufgetragenen Polymermembran, PVP-Anteil 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse), Kernformulierung Tab. 1, Formulierung 2.

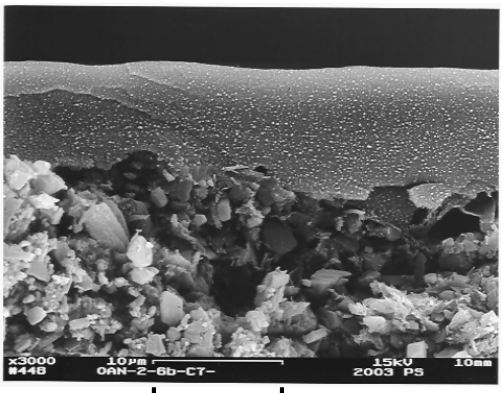
Rasterelektronische Aufnahmen zeigten eine durchschnittliche Schichtdicke von 1,9 µm, 2,7 µm und 3,3 µm bei einem Polymerauftrag von 2,5 %, 5 % und 8 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) [Abb. 15]. Erstaunlicherweise waren diese sehr dünnen Filme in der Lage, eine ausreichend starke Retardierung bei gleichzeitiger guter Reproduzierbarkeit der Wirkstoffliberation (wie bei wiederholten Freisetzungsversuchen gezeigt), zu bewirken.

A



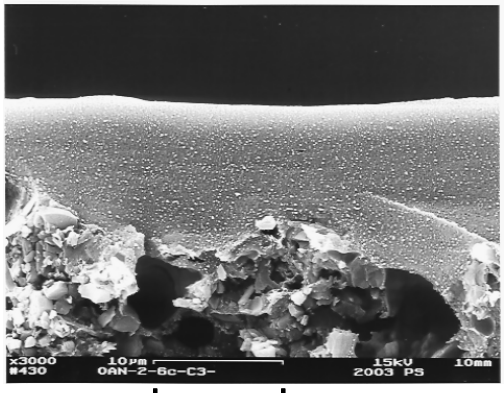
10 µm

B



10 µm

C



10 µm

Abb. 15 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten mit unterschiedlichen Polymerüberzugdicken (A) 2,5 %, (B) 5 % und (C) 8 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).

3.2.2.3 Einfluss von Weichmachern

Durch den Zusatz von Weichmachern zu wässrigen Polymerdispersionen soll die Mindestfilmbildetemperatur und die Glasübergangstemperatur gesenkt werden. Durch eine Senkung der Glasübergangstemperatur (T_g) und damit auch der Mindestfilmbildetemperatur (MFT) von Polymerfilmen aus wässrigen Dispersionen werden die Polymerpartikel weicher, was die Koaleszenz der Polymerpartikel und Interdiffusion der Polymerketten verbessert [Lecomte et al., 2004; Dashevsky et al., 2005; Bodmeier et al., 1992; 1997a]. Außerdem können durch Weichmacher die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Polymerfilme verbessert werden [Lippold et al., 1989].

Nachfolgend wurden die Eigenschaften freier Polymerfilme ohne den Zusatz von Weichmachern bzw. mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Zusatz des hydrophilen und wasserlöslichen Triethylcitrates (TEC) oder des hydrophoben wasserunlöslichen Acetyltributylcitrates (ATBC) bestimmt. Filme mit einem nur 5%igen Weichmacherzusatz zeigten schon eine merkliche Klebrigkeit, weshalb auf den Zusatz von höheren Weichmachermengen verzichtet wurde.

Aus der Literatur war eine Senkung der Mindestfilmbildetemperatur von reinen Kollicoat® SR 30 D-Filmen durch den Zusatz von 5 % TEC (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffgehalt) von 18 °C auf 8 °C bekannt [BASF, 1999]. Die Messung der Glasübergangstemperaturen von weichmacherhaltigen und weichmacherfreien Polymerfilmen ohne bzw. mit weiterem Zusatz des Porenbildners PVP ergab folgende Ergebnisse [Abb. 16]. Die Senkung der Glasübergangstemperatur durch einen 5%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Weichmacherzusatz in Filmen ohne weiteren Porenbildnerzusatz lag für beide Weichmacher bei etwa 3 °C. Dagegen wurde die Glasübergangstemperatur von Filmen mit einem 30%igen PVP-Anteil (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) durch 5 % ATBC (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) um etwa 5,5 °C und durch 5 % TEC (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) sogar um 8,4 °C gesenkt werden. Filme mit einem 30%igen PVP-Anteil wurden in die Untersuchungen aufgenommen, weil die Permeabilität der weichmacherfreien Überzüge eine ausreichende Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Pellets gezeigt hatte.

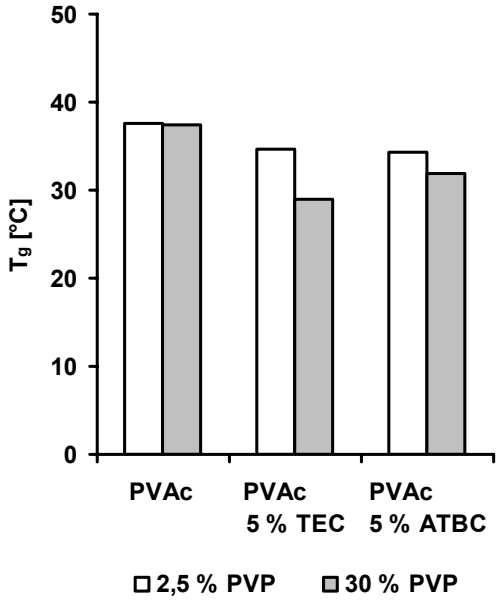


Abb. 16 Einfluss von Weichmachern und Porenbildner (PVP) auf die Glasübergangstemperatur (T_g) von PVAc-Filmen.

Die untersuchten Filmformulierungen wurden nun auf wirkstoffhaltige Matrixpellets aufgetragen, um anschließend den Einfluss der Weichmacher auf das Freisetzungsverhalten in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl zu beobachten [Tab. 4]. Auch bei überzogenen Pellets, deren Filmformulierung einen nur 5%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Weichmacherzusatz enthielt, wurde wieder eine erhöhte Klebrigkeit des Polymerüberzuges während der Produktion und bei der Lagerung festgestellt. Auf eine Erhöhung des Weichmacheranteils wurde deshalb auch hier verzichtet.

Tab. 4 Formulierungen mit verschiedenen Weichmachern im Coating

	Kern:			Coating:		
Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Fumarsäure [% m/m]*	Level [% m/m]*	Weichmacher [% m/m]**	PVP [% m/m]**
12	60	25	15	5	ohne	2,5
13	60	25	15	5	TEC	2,5
14	60	25	15	5	ATBC	2,5
15	60	25	15	5	ohne	30
16	60	25	15	5	TEC	30
17	60	25	15	5	ATBC	30

* bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, ** bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Aufgrund der sehr langsamen Wirkstofffreisetzung aus den weichmacherfreien und weichmacherhaltigen filmüberzogenen Pellets, die keinen weiteren PVP-Zusatz enthielten, waren keine Unterschiede in der Freisetzung sichtbar [Abb. 17].

Ein starker Einfluss von Weichmachern auf die Freisetzung aus Pellets mit einem porenbildnerhaltigen Überzug wurde beobachtet [Abb. 18]. Dabei war kein Unterschied zwischen Pellets, die das wasserlösliche TEC oder das wasserunlösliche ATBC enthielten, zu erkennen.

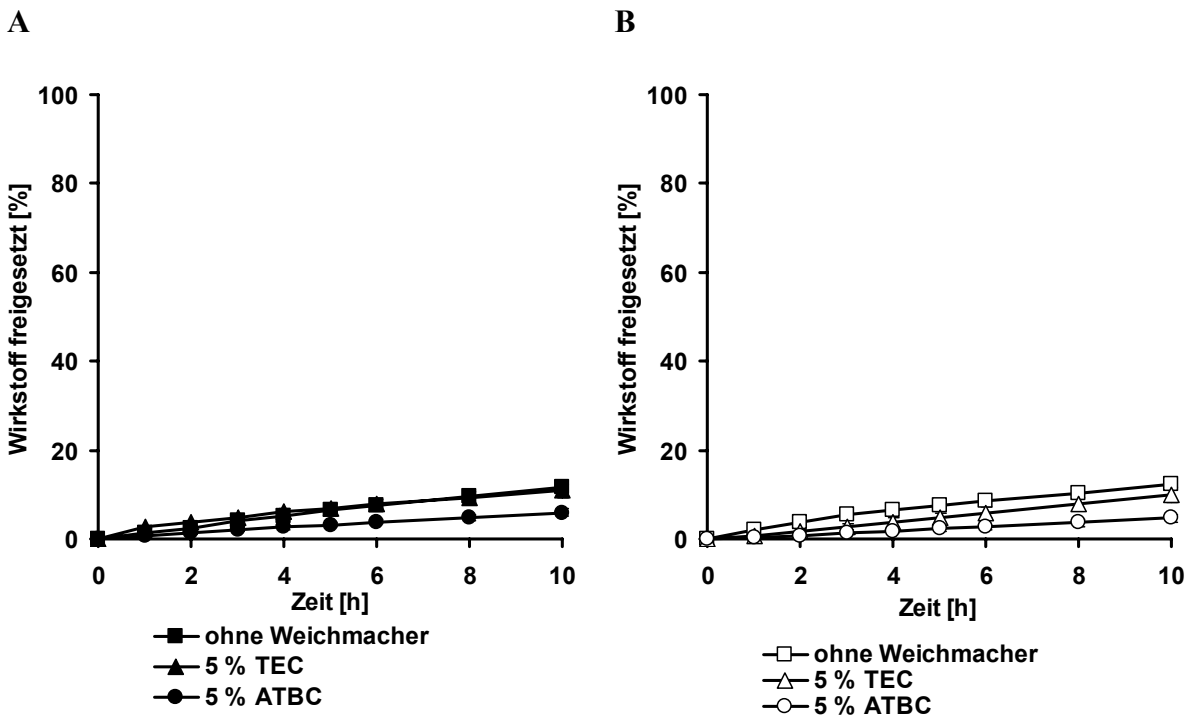


Abb. 17 Weichmachereinfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus PVAc-gecoateten Pellets ohne zusätzlichen PVP-Zusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).

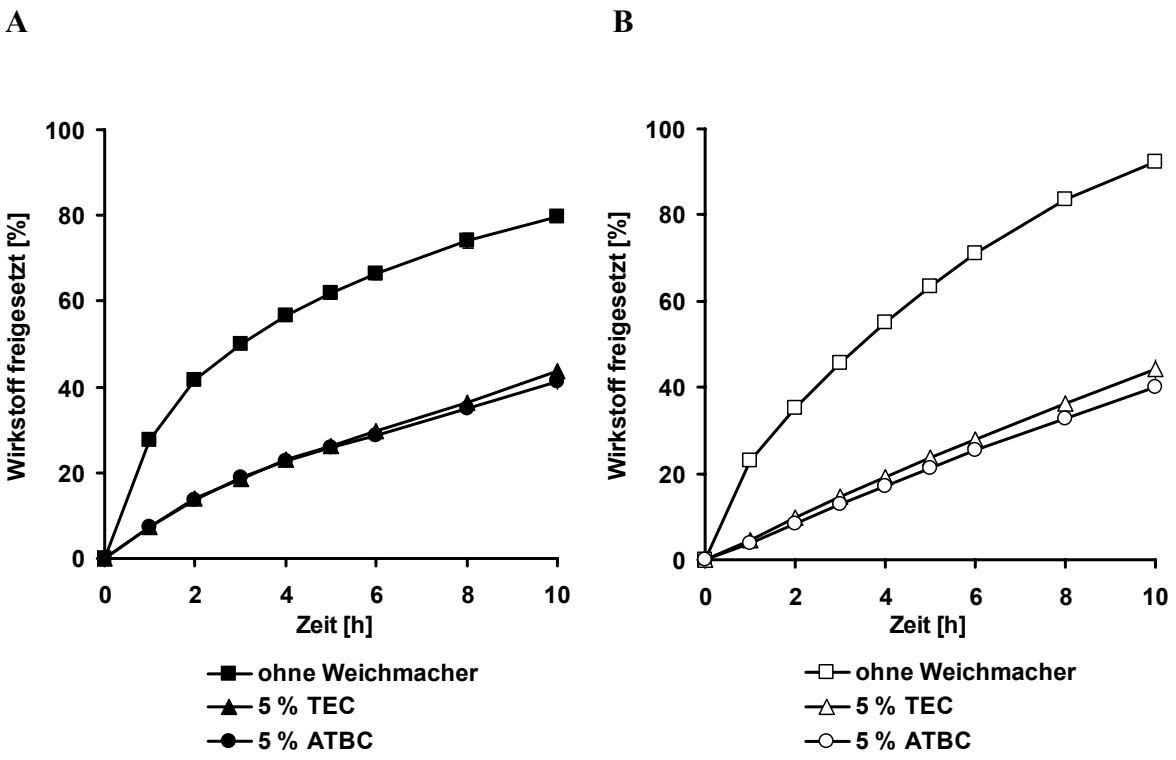


Abb. 18 Weichmachereinfluss auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets gecoated mit PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner ohne zusätzlichen PVP-Zusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse).

In der Literatur fanden sich verschiedene Aussagen zur Wirkung von Weichmachern auf die Wirkstofffreisetzung aus Arzneiformen, die mit wässrigen Polymerdispersionen überzogen wurden.

Die Propranololfreisetzung aus Pellets, die mit wässrigen PVAc-Dispersionen überzogen wurden, änderte sich nach dem Zusatz von 5 % bzw. 10 % TEC oder Polyethylenglycol (PG) nicht [Dashevsky et al., 2005]. Dagegen wurde eine Senkung der Diphenhydraminfreisetzung aus Pellets mit PVAc-Überzügen aus wässrigen Polymerdispersionen beobachtet, wenn diesen 2 % TEC oder Dibutylsebacetat (DBS) bzw. 7,5 % PG zugesetzt wurden [Shao et al., 2002].

Auch die Wirkstofffreisetzung aus Pellets, die mit Ethylzellulose (EC) überzogen wurden, verringerte sich durch steigende Anteile an Weichmachern [Hutchings et al., 1994]. Die Autoren begründeten die sinkende Wirkstofffreisetzung mit einer verstärkten Koaleszenz der Polymerpartikel. Saettone et al. (1995) fanden eine verringerte Freisetzung aus mit wässriger EC-Dispersion überzogenen Pellets, wenn der Weichmachergehalt erhöht wurde. Begründet wurde die Verringerung der Wirkstofffreisetzung mit einer Veränderung der Polymerpermeabilität, welche durch eine weitere Koaleszenz der Polymerpartikel bzw. die Änderung der Polymerhydrophilität oder einer Mischung aus beiden Effekten entstehen könnte.

Erwähnenswert sind noch die konträren Ergebnisse von Lippold et al. (1989). Eine Erhöhung der Permeabilität und damit der Wirkstofffreisetzung aus Pellets, die mit einer wässrigen EC-Dispersion überzogen wurden, wurde festgestellt, wenn diese mit steigenden Anteilen an DBS versehen wurden. Gleichzeitig machten die Autoren das Vorhandensein von Rissen in weichmacherfreien Polymerfilmen für deren sehr schnelle Wirkstofffreisetzung verantwortlich.

Da bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Polymeroberfläche keine Risse in den Polymerüberzügen von SAG / ZK-Pellets gefunden wurden, kann die schnellere Wirkstoffabgabe aus weichmacherfrei überzogenen Pellets nicht durch Defekte im Polymerüberzug begründet werden. Dagegen könnte die Senkung der Wirkstofffreisetzung nach der Zugabe geringer Mengen Weichmacher durch eine verstärkte Koaleszenz der Polymerpartikel bedingt sein, was eine dichteres Polymernetz und eine stärke Diffusionsbarriere bedeutet.

3.2.2.4 Einfluss des Curings auf die Wirkstoffabgabe

Die thermische und ggf. thermisch / feuchte Nachbehandlung polymerüberzogener Arzneiformen, das so genannte Curing, soll den Filmbildungsprozess komplettieren und Änderungen in der Wirkstofffreisetzung während der Lagerung verhindern bzw. verringern [Hamed et al., 2003]. Durch die thermische Nachbehandlung der überzogenen Arzneiform wird eine weitere Koaleszenz und Interdiffusion der Polymerpartikel und damit ein glatter homogener Film erzielt. Diese fortschreitende Koaleszenz kann über lange Zeiträume andauern und ist von Formulierungsfaktoren abhängig [Amighi et al., 1996]. Zusätzlich kann der Filmreifungs-

prozess durch erhöhte Feuchtigkeit der Luft während der thermischen Nachbehandlung unterstützt werden [Liu, et al., 2002]. Während von Dashevsky et al. (2005) kein Curingeffekt bei PVAc überzogenen Pellets gefunden wurde, was mit der geringen MFT reiner PVAc-Filme von 18 °C begründet wurde, beobachteten Shao et al. (2002) bei Pelletformulierungen, überzogen mit reinen PVAc bzw. weichmacherhaltigen PVAc-Filmen, in allen Fällen eine Abnahme der Wirkstofffreisetzung durch ein nachfolgendes Curing. Außerdem fanden die Autoren eine Abhängigkeit der Freisetzung von der Art des zugesetzten Weichmachers.

Die Wirkstoffabgabe aus überzogenen SAG / ZK-Pellets ohne thermische Nachbehandlung und nach 24-stündiger bzw. 48-stündiger thermischer Nachbehandlung bei 40 °C wurde untersucht [Abb. 19]. Die Wirkstofffreisetzung verringerte sich nach 24 Stunden thermischer Nachbehandlung um etwa 15 %. Eine Verlängerung des Curingprozesses auf 48 Stunden bewirkte keine weitere Verringerung der Wirkstoffabgabe. Deshalb wurde nachfolgend jeweils eine 24-stündige thermische Nachbehandlung bei 40 °C durchgeführt. Curing-temperaturen, die über der Glasübergangstemperatur liegen, können zu einer verstärkten Koaleszenz der Polymerpartikel führen, was indirekt durch die Abnahme der Polymer-schichtdicke während des Curings beobachtet wurde. Durch die thermische Nachbehandlung entstand möglicherweise ein dichter vernetzter Polymerfilm, der eine verringerte Wirkstoff-permeabilität besitzt.

Polymerüberzogene Pellets mit einer 24-stündigen thermischen Nachbehandlung bei 40 °C wurden nachfolgend verschiedenen Lagerbedingungen unterworfen, um die Stabilität der Wirkstofffreisetzung zu untersuchen.

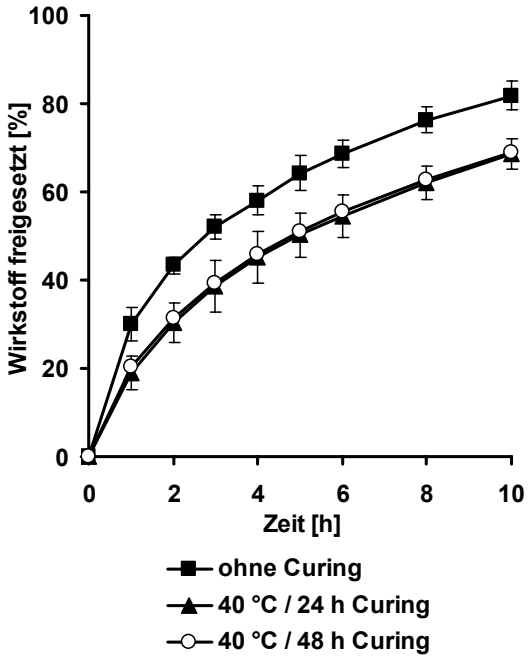


Abb. 19 Einfluss der Curingzeit auf die Wirkstofffreisetzung, Kernformulierung: Tab. 1, Formulierung 3, Coating 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP.

3.2.2.5 Einfluss der Lagerbedingungen

Pellets mit einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil und einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Polymerüberzug, der einen 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil enthielt, wurden nach der Herstellung einem 24-stündigen Curing unterzogen. Anschließend wurden, in Anlehnung an die ICH-Guidelines, die Pellets 3 bzw. 6 Monate bei 25 °C / 60 % relativer Feuchte und 30 °C / 70 % relativer Feuchte gelagert. Die Wirkstofffreisetzung war nach 3 Monaten Lagerung bei 25 °C / 60 % relativer Feuchte und 30 °C / 70 % relativer Feuchte um bis zu 15 % geringer als initial [Abb. 20].

Die Verringerung der Wirkstofffreisetzung kann zum einen mit einer weiteren Koaleszenz der Polymerpartikel und der damit verbundenen Verdichtung des Polymernetzes und andererseits

durch das beobachtete Verkleben der Pellets und der damit verminderten Gesamtoberfläche erklärt werden. Eine erhöhte Luftfeuchtigkeit führt zur Wasseraufnahme der Filme, in denen dieses Wasser als Weichmacher wirkt und die Mindestfilmbildetemperatur (MFT) senkt. Wie oben beschrieben folgt daraus eine leichtere Deformierbarkeit der Polymerpartikel und Mobilität der Polymerketten. Auch besteht die Möglichkeit, dass der Emulgator Natriumlaurylsulfat, der in der Polymerdispersion enthalten ist, während der Lagerung aus der Polymerschicht „herausgedrückt“ wurde, wie dies bei Guaphenisin-Pellets, die mit einer wässrigen Ethylzellulosedispersion überzogen wurden, mittels elektronenmikroskopischer Aufnahmen und analytischer Methoden nachgewiesen wurde [Lippold et al., 1999]. Mit dem Verlust des Emulgators wurde eine verringerte Wirkstoffabgabe begründet.

Während die Wirkstoffabgabe nach 6 Monaten bei 25 °C / 60 % relativer Feuchte im Vergleich zur Freisetzung nach 3-monatiger Lagerung bei 25 °C / 60 % relativer Feuchte unverändert blieb, stieg sie nach 6-monatiger Lagerung bei 30 °C / 70 % relativer Feuchte wieder an und erreichte fast das Niveau der Initialfreisetzung. Dies könnte durch die Diffusion von Wirkstoff in den Polymerüberzug verursacht worden sein, welche bei erhöhtem Wassergehalt und erhöhter Temperatur durch ein beweglicheres Polymer erfolgt sein könnte. Zur abschließenden Klärung dieses Phänomens sind weitere Untersuchungen nötig.

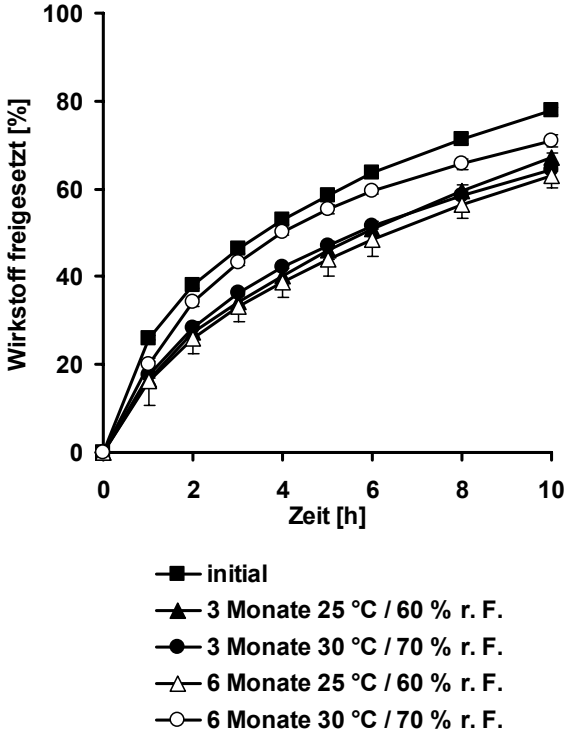


Abb. 20 Einfluss der Lagerungsbedingungen auf die Wirkstofffreisetzung.

Im Folgenden wurden Polymerfilme mit einem 30%igen PVP-Porenbildneranteil (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffgehalt) ohne Weichmacherzusatz verwendet. Die Pellets wurden 24 Stunden bei 40 °C thermisch nachbehandelt.

Pellets mit Weichmacherzusatz neigten bei der Herstellung und Lagerung stark zum Verkleben. Deshalb wurde bei nachfolgenden Versuchen auf einen Weichmacherzusatz verzichtet.

Die Pellets wurden 24 Stunden bei 40 °C thermisch nachbehandelt, da kein weiterer Curingeffekt nach 48-stündiger thermischer Nachbehandlung bei 40 °C erzielt wurde. Höhere Temperaturen wurden in Anbetracht der Thermolabilität des Wirkstoffs nicht verwendet.

Es ist zu bemerken, dass die Lagerstabilität noch optimiert werden muss.

3.2.2.6 Untersuchungen an freien Polymerfilmen

Zur genaueren Charakterisierung der bisher verwendeten Polymerüberzüge wurden weitere Untersuchungen an freien Polymerfilmen durchgeführt.

Die Bestimmung der Filmtrockenmasse freier Filme nach Exposition in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl zeigte für Filme ohne weiteren Porenbildnerzusatz eine erwartete geringe Gewichtsabnahme im Vergleich zur Filmmasse vor dem Mediumkontakt [Abb. 21]. Der geringe Gewichtsverlust korreliert sehr gut mit dem ca. 3%igen Anteil an wasserlöslichen Zusätzen (2,5 % PVP, 0,3 % SDS) in der Polymerdispersion [BASF, 1999]. Der etwas höhere Gewichtsverlust des TEC-haltigen Films lässt sich mit dem zumindest teilweisen Herauslösen des hydrophilen Weichmachers begründen [Bodmeier et al., 1992].

Filme mit einem PVP-Anteil von 30 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) zeigten einen deutlich stärkeren Masseverlust, der bei etwa 30 % - 37 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) lag, was etwa der herauslösbaren PVP-Masse und im Fall von TEC-haltigen Filmen der Summe der herauslösbaren PVP- und TEC-Masse entsprach. Für alle untersuchten Filme lässt sich sagen, dass nach nur 30 Minuten bereits eine nahezu vollständige Herauslösung der löslichen Bestandteile stattgefunden hat. Dies steht in sehr guter Übereinstimmung mit der Literatur [Wagner, 2002]. Das Herauslösen des Porenbildners wurde von den vorhandenen geringen Weichmachermengen nicht beeinflusst.

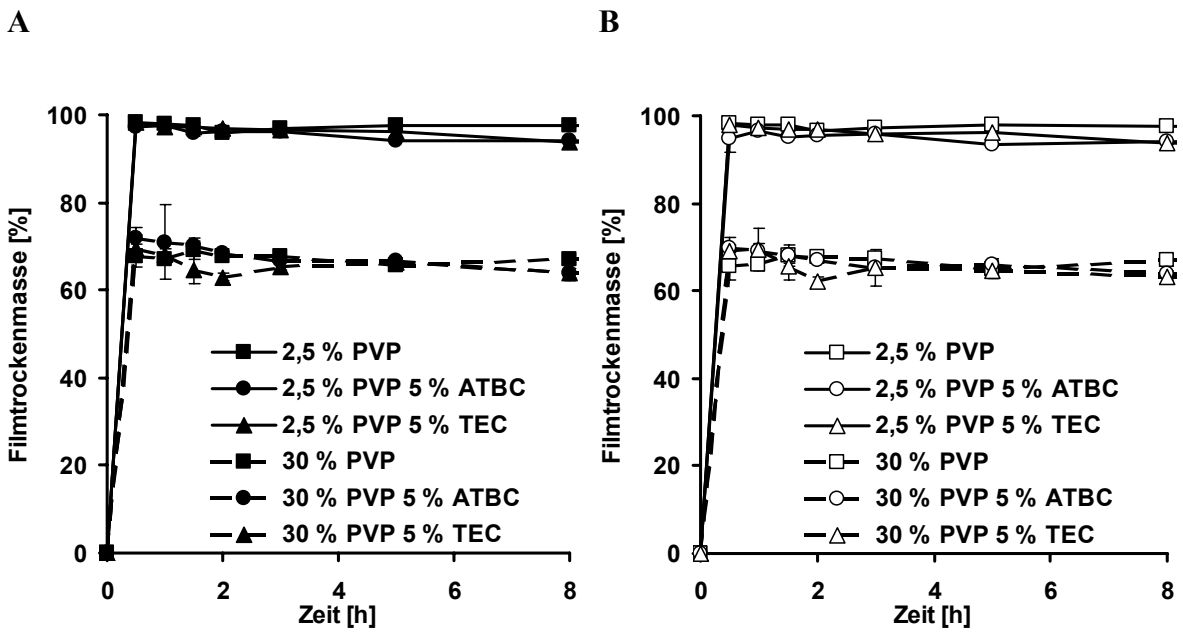


Abb. 21 Einfluss von Weichmacher und Porenbildneranteil auf die verbleibende PVAc-Filmtrockenmasse nach Exposition (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).

Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Porenbildung in allen Filmen etwa gleichzeitig abgeschlossen war. Differenzen in der Wirkstofffreisetzung aus weichmacherhaltigen und weichmacherfreien Filmen entstanden nicht wegen einer unterschiedlichen Porenbildungszeit. Vielmehr ist anzunehmen, dass eine verstärkte Interdiffusion der zur Ausbildung eines dichteren Polymernetzes geführt haben kann, was die Wirkstoffpermeabilität verringert haben könnte.

Quellversuche an weichmacherhaltigen und weichmacherfreien Filmen ohne weiteren Porenbildnerzusatz ergaben eine annähernd gleiche Wasseraufnahme [Abb. 22]. Das endgültig erreichte Niveau lag bei den weichmacherhaltigen untersuchten Filmen nur geringfügig über dem des weichmacherfreien Films. Da Weichmacher die Quellung von Polymerfilmen aufgrund einer erhöhten Polymerkettenmobilität bewirken können, könnte der geringe Unterschied durch den relativ geringen Weichmacheranteil bedingt sein. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Quellergebnissen in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl. Nach etwa 2 Stunden waren alle Filme vollständig

durchgequollen. Die Zeit zur vollständigen Hydratisierung der Pelletüberzüge dürfte bedeutend kürzer sein, wenn man bei einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Polymerüberzug von einer durchschnittlichen Schichtdicke von 2,7 µm ausgeht, wohingegen die untersuchten freien Filme eine Schichtdicke von ca. 100 µm aufwiesen.

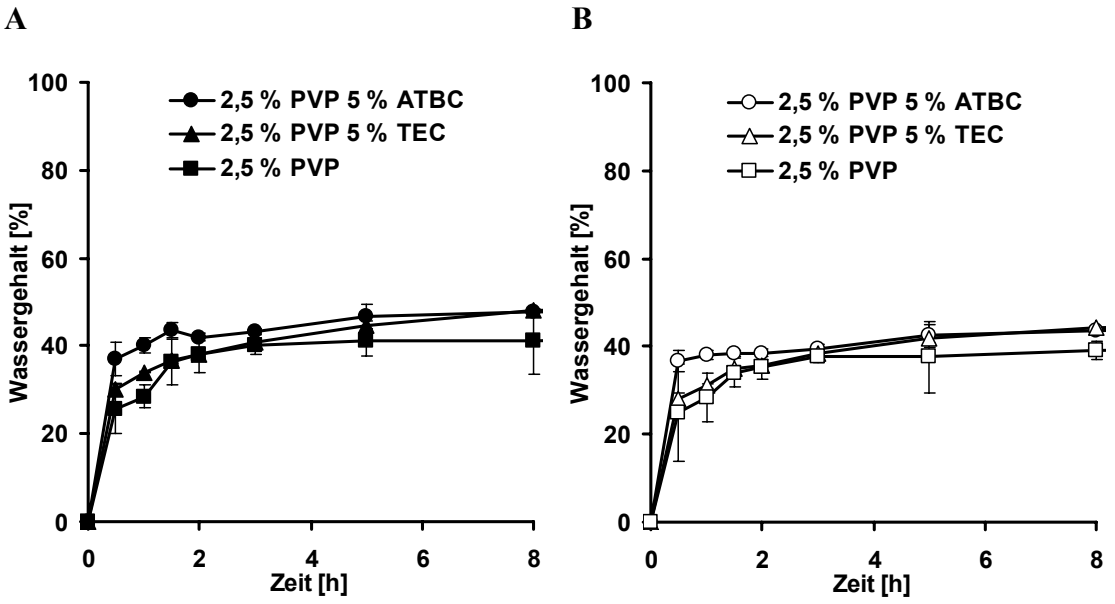


Abb. 22 Wasseraufnahme weichmacherhaltiger und weichmacherfreier PVAc-Filme ohne weiteren Porenbildnerzusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).

Beim Vergleich des Quellverhaltens freier Filme mit einem Porenbildneranteil von 30 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) zeigten Filme mit 5 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) Weichmacheranteil eine leicht höhere Wasseraufnahme als weichmacherfreie Filme. Begründet werden kann dies zum einen mit der oben beschriebenen verbesserten Wasseraufnahme durch die erhöhte Polymerkettenmobilität, andererseits wurde ein Schrumpfen der weichmacherfreien Filme beobachtet. So verkürzten sich Polymerfilmstücke von 4 cm Länge um 20 % bis 25 %. Die anderen untersuchten Filme zeigten dieses Verhalten nicht. Dieses Zusammenziehen des Polymerfilms könnte das bereits eingedrungene Wasser

herausdrücken bzw. das Eindringen weiteren Wassers verhindern. Ähnliche Schrumpfungserscheinungen wurden von Frohoff-Hülsmann et al. (1999) für porenbildnerhaltige EC-Filme beschrieben.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Filme mit einem Porenbildneranteil von 30 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) mit und ohne Weichmacherzusatz eine Wasseraufnahme zwischen 30 % und 40 % nach 8-stündiger Exposition in den wässrigen Medien aufwiesen. Leichte Unterschiede zwischen der Wasseraufnahme im Phosphatpuffermedium pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in der 0,1 N HCl wurden für ATBC-haltige Filme beobachtet. Zur Klärung dieses Phänomens sind weitere Untersuchungen nötig.

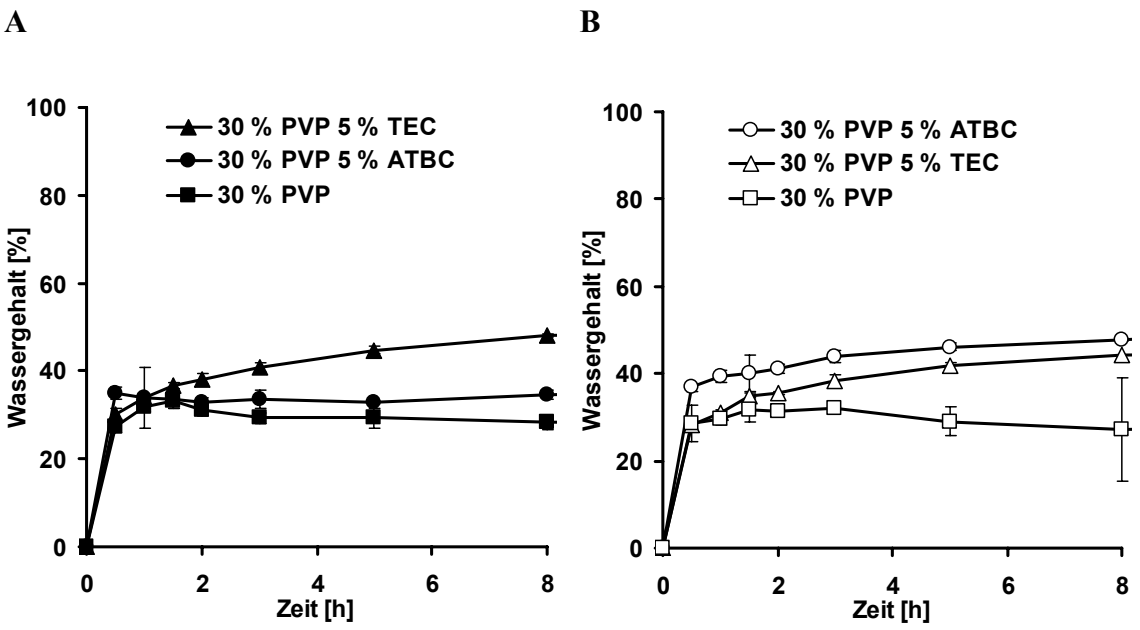


Abb. 23 Wasseraufnahme weichmacherhaltiger und weichmacherfreier PVAc-Filme mit 30 % PVP-Porenbildnerzusatz (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).

Zur weiteren Charakterisierung der Filme bot sich die Bestimmung ihrer mechanischen Eigenschaften, besonders der Reißfestigkeit (σ_b) und der Reißdehnung (ε_b), an [Kämpf, 1996]. Sinnvoll ist die Bestimmung dieser Eigenschaften nicht nur im trockenen Zustand, der

die Widerstandsfähigkeit der Filmüberzüge gegen mechanische Beanspruchung während der Abfüllung, der Tablettierung, der Lagerung oder des Transports beurteilen hilft. Ebenfalls von Interesse ist die Erhebung dieser Daten für Filme nach der Exposition in den verwendeten Freisetzungsmedien, da sich Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften feuchter Filme direkt auf das Freisetzungsverhalten auswirken können [Bodmeier et al., 1993; 1994].

Es werden folgende Materialeigenschaftskombinationen beschrieben, die ihren Ausdruck in charakteristischen Spannungs-Dehnungskurven finden: weich / elastisch, steif / spröde, steif / hart, weich / zäh und steif / zäh [Kämpfer, 1996].

Die Spannungs-Dehnungskurven aller untersuchten trockenen Filme zeigten den für steif / spröde Filme typischen Verlauf. Grundsätzlich bewirkte die Aufnahme von Wasser in die Filme den Übergang vom steif / spröden Verhalten hin zum weich / elastischen. Damit waren zum einen die Verringerung der Reißfestigkeit und zum anderen die Erhöhung der Reißdehnung (Elongation) verbunden [Abb. 24, Abb. 25]. Dies kann mit der weichmachenden Wirkung des Wassers begründet werden [Bodmeier et al., 1997].

Die Addition von PVP als Porenbildner zeigte keinen wesentlichen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften trockener Filme. Weichmacherfreie trockene Filme waren sehr zerbrechlich, weshalb sie sehr geringe Reißfestigkeiten aufwiesen. Dagegen führte der Zusatz der Weichmacher TEC oder ATBC zu einer Erhöhung der Festigkeit der Filme. Dies könnte durch eine verbesserte Interdiffusion der Polymerketten begründet sein. Deshalb wurden für weichmacherhaltige Filme höhere Reißfestigkeiten gemessen. Dabei hatte die Art des Weichmachers keinen Einfluss auf Reißfestigkeit der Filme.

Durch die Exposition der Filme in den wässrigen Medien (Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und 0,1 N HCl) wurden die Materialeigenschaften verändert, die Filme waren nun weich und elastisch, was sich in einer Senkung der Reißfestigkeit und einer starken Erhöhung der Reißdehnung ausdrückte. Dies traf für alle untersuchten Filme zu. Die resultierenden Reißdehnungen unterschieden sich nicht sehr stark. Das eingedrungene Wasser, das als Weichmacher wirkte, übertraf den Effekt der geringen Mengen an enthaltenem Weichmacher sehr stark. Gerade bei Filmen mit 30%igem (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffanteil) PVP-Anteil konnte kein Unterschied zwischen weichmacherfreien und weichmacherhaltigen Polymerfilmen gefunden werden.

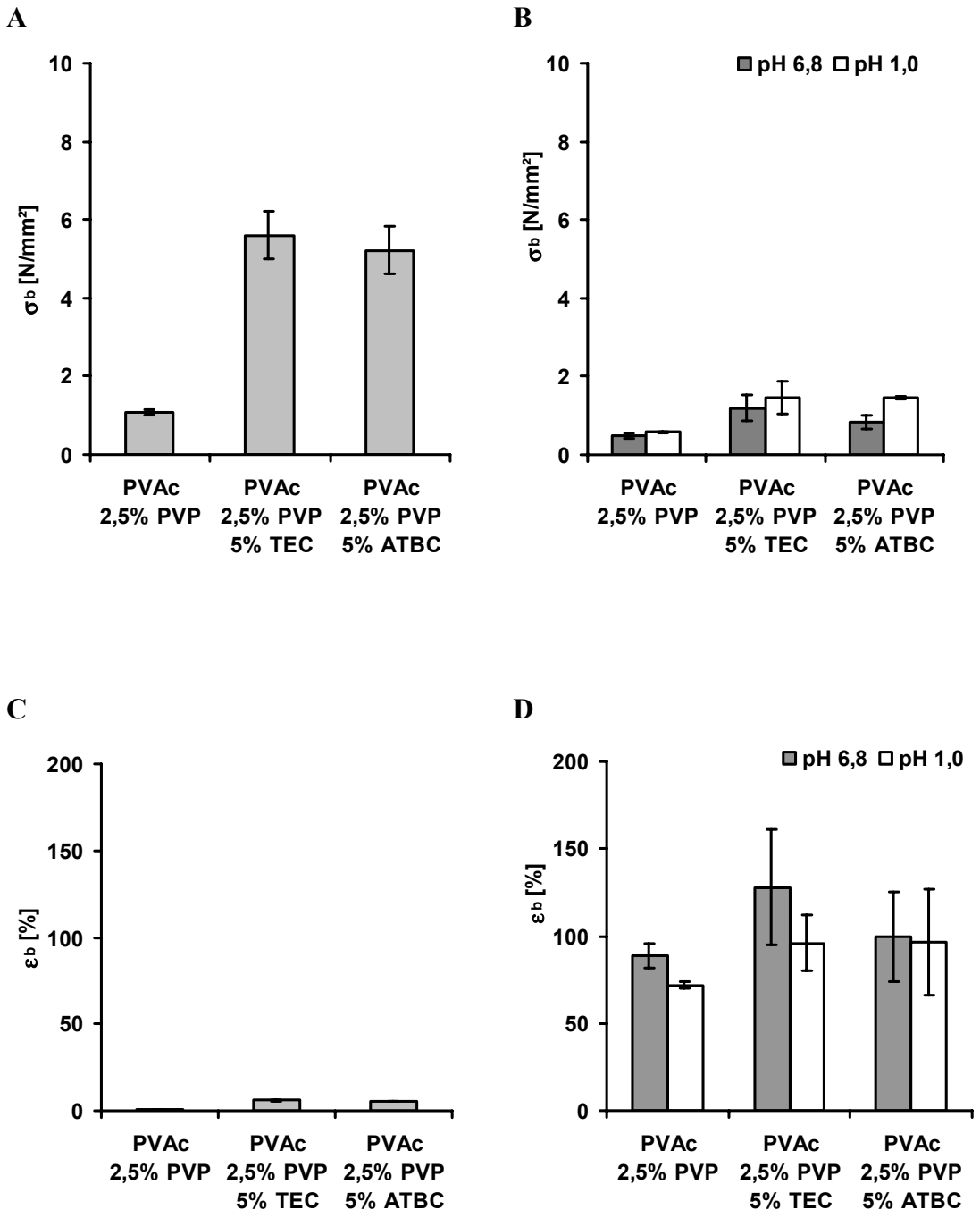


Abb. 24 Effekt des Weichmachers auf die Reißfestigkeit σ_b (A) im trockenen und (B) im feuchten Zustand sowie auf die Reißdehnung ε_b (C) im trockenen und (D) im feuchten Zustand, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).

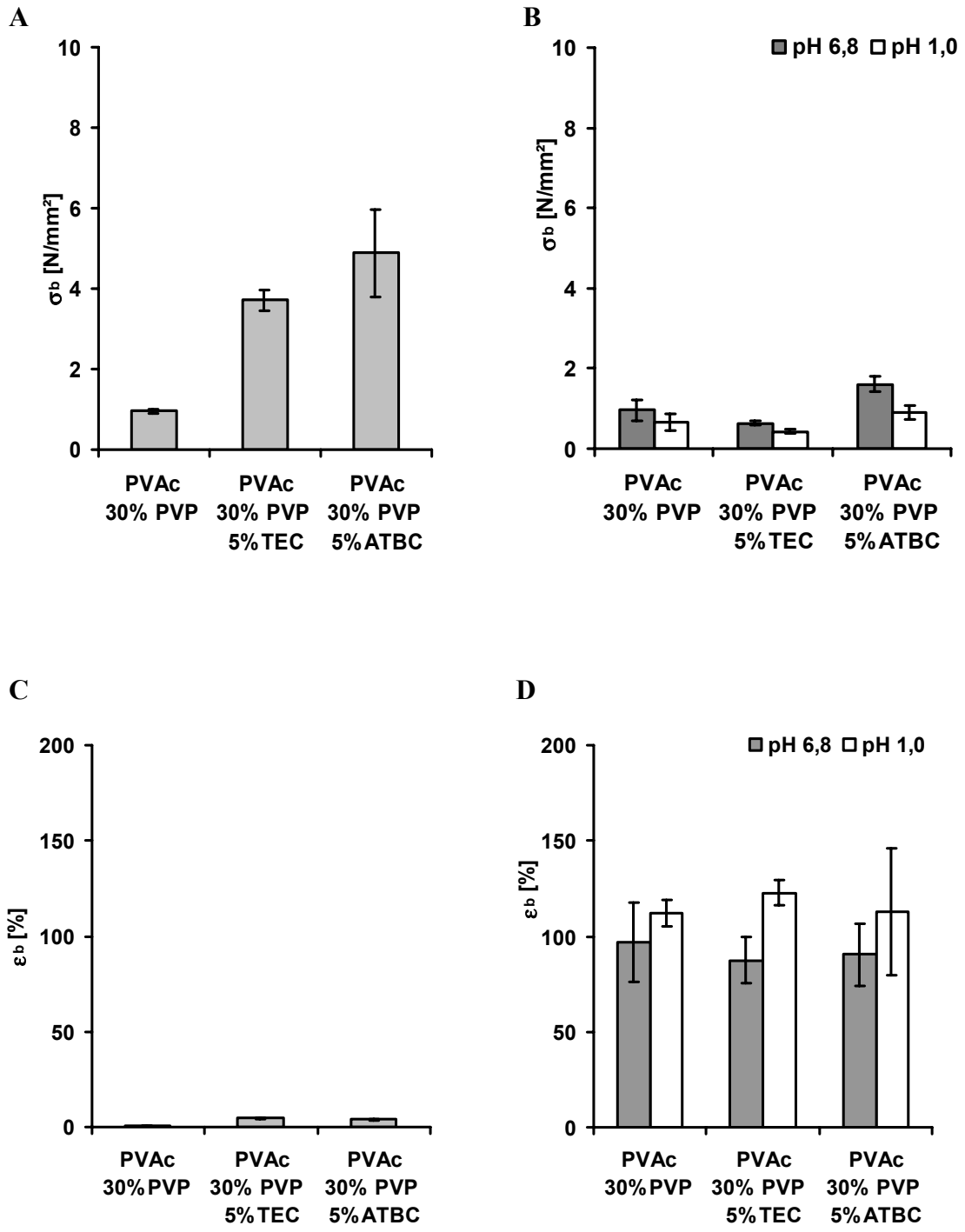


Abb. 25 Effekt des Porenbildners auf die Reißfestigkeit σ_b (A) im trockenen und (B) im feuchten Zustand sowie auf die Reißdehnung ε_b (C) im trockenen und (D) im feuchten Zustand, PVP- und Weichmacheranteil (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die mechanischen Eigenschaften durch den Einsatz von nur 5 % (% m/m bezogen auf die Filmtrockenmasse) Weichmacher unabhängig von dessen Wasserlöslichkeit kaum beeinflusst werden.

3.2.3 pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Pelletformulierungen

Die im vorangegangenen Kapitel entwickelten Polymerfilme aus PVAc mit einem 30 % (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffanteil) Porenbildneranteil aus PVP wurden mit einem Coatinglevel von 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) auf die Matrix-pellets aufgetragen.

3.2.3.1 Einfluss des Fumarsäurelevels auf die Wirkstoffliberation aus überzogenen Pellets

Wie erwartet, zeigen überzogene Pelletformulierungen mit einem Kern, bestehend aus Wirkstoff und 40 % MCC [Tab 5, Formulierung 18], eine starke pH-abhängige Arzneistoff-liberation [Abb. 26]. Die beobachtete pH-abhängige Freisetzung stimmt gut mit unterschiedlichen Sättigungslöslichkeiten des Wirkstoffs in den beiden Medien überein. Nach 10 Stunden wurden in 0,1 N HCl 88,8 % Arzneistoff freigesetzt, dagegen wurde in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD nur eine Freisetzung von 52,6 % erreicht.

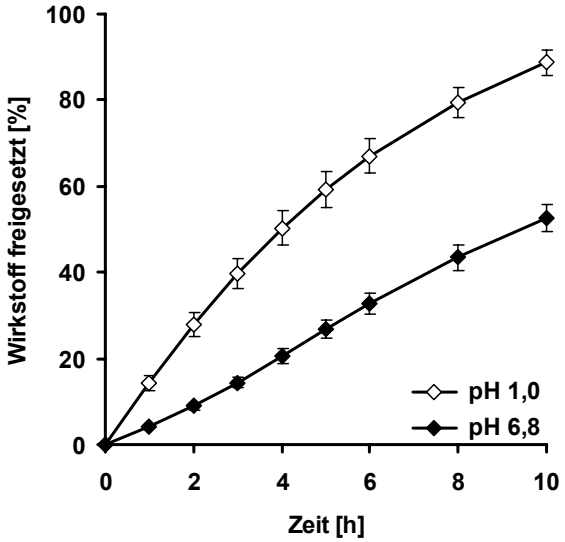


Abb. 26 pH-abhängige Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Pellets ohne Zusatz von pH-Modifikatoren, Tab. 5, Formulierung 18.

Nachfolgend wurde der Effekt unterschiedlicher Fumarsäureanteile an der Kernformulierung auf die Wirkstoffabgabe aus überzogenen Pellets untersucht.

Tab. 5 Formulierungen überzogener Pellets mit unterschiedlichem Fumarsäureanteil.

Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Fumarsäure [% m/m]*	PVAc-Coating [% m/m]**
18	60	40	0	5
19	60	30	10	5
20	60	25	15	5
21	60	20	20	5

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, **% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse inklusive 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner

Mit Ausnahme der Formulierung mit 20%igem (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil führte die Verwendung von Fumarsäure als Kernbestandteil zu keiner Steigerung der Wirkstofffreisetzung in 0,1N HCl [Abb. 27 A]. Im Phosphatpuffer

pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD allerdings stieg die Freisetzung des Arzneistoffs mit zunehmendem Fumarsäureanteil des Kerns an [Abb. 27 B]. Der beobachtete Anstieg der Wirkstofffreisetzung war proportional zum Säureanteil des Kerns. Nie et al. (2004) beschrieben sogar einen linearen Zusammenhang zwischen dem Zitronensäureanteil und der Freisetzung des Wirkstoffs Vinpocetin. Auffällig ist die sehr starke Zunahme der Freisetzung des Wirkstoffs SAG / ZK in 0,1 N HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD bei einem Fumarsäureanteil von 20 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse), die auch schon bei den nicht überzogenen Matrixpellets beobachtet wurde. Dieser Anstieg kann mit dem beobachteten Verlust des inneren Matrixzusammenhalts begründet werden. Pellets mit einem 20%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil verloren nach der Exposition in beiden wässrigen Medien und der anschließenden Trocknung im Gegensatz zu Pellets mit Fumarsäureanteilen ≤ 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) ihre sphärische Form, was mit dem Verlust der Matrixstruktur begründet werden kann.

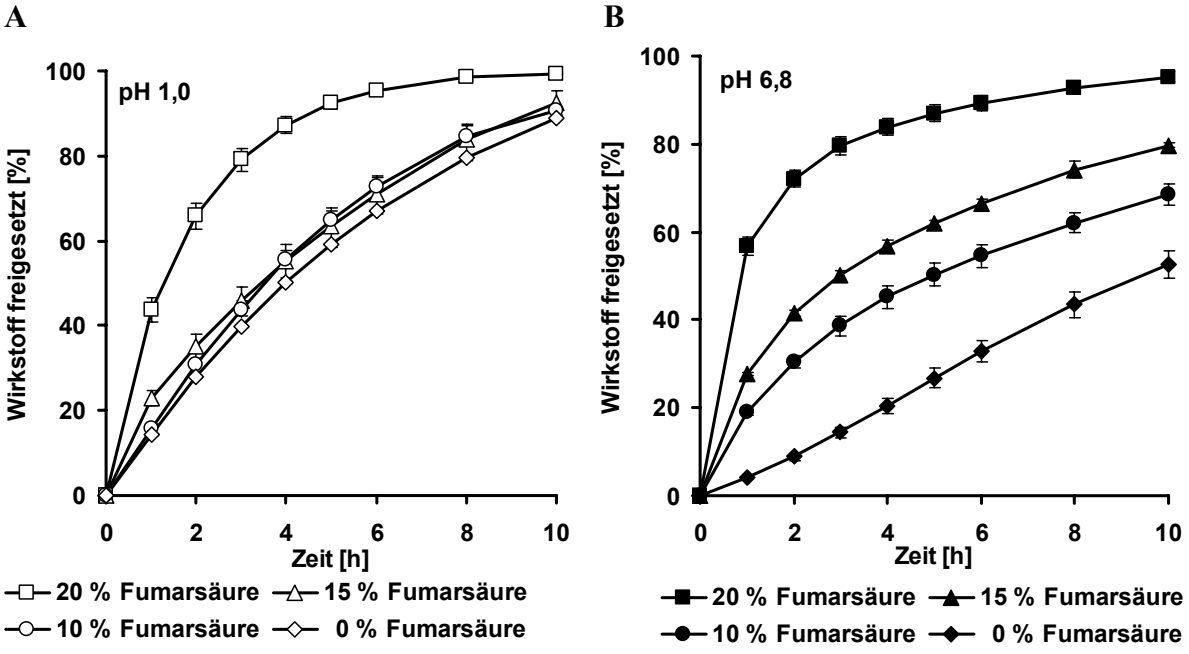


Abb. 27 Effekt des Fumarsäureanteils (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) an der Kernformulierung überzogener Pellets auf die Wirkstoffliberation, (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD.

Beim Vergleich der Freisetzungskurven in 0,1 N HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD zeigte sich mit steigendem Fumarsäuregehalt eine zunehmende Annäherung beider Kurven [Abb. 28]. Es ist anzunehmen, dass mit steigendem Fumarsäuregehalt des Kerns eine länger andauernde Senkung des pH-Wertes im Inneren des Pellets erreicht wurde, was die Löslichkeit des Wirkstoffs und damit die Freisetzung im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD erhöhte. Für Formulierungen mit 15 % und 20 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäure wurde ein annähernd identisches Freisetzungsverhalten in 0,1 N HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD beobachtet. Da die Formulierung mit einem Fumarsäureanteil von 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) dem gewünschten Freisetzungsprofil mit einer Wirkstofffreisetzung zwischen 60 % und 80 % nach 6 Stunden entsprach, wurden auf ihrer Grundlage weitere Versuche durchgeführt.

Im Folgenden wurde der Oberflächen-pH-Wert überzogener Pellets ohne bzw. mit 15%igem (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil in Abhängigkeit von der Verweilzeit im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD gemessen. Ziel dieser Untersuchung war die Überprüfung der Arbeitshypothese, nach der der pH-Wert innerhalb der Pellets und damit auch an der Grenzfläche zum umgebenden Medium durch die Fumarsäure gesenkt wurde. Durch die Senkung des pH-Wertes sollte eine verbesserte Löslichkeit des Arzneistoffs erreicht werden. Die Messungen des Oberflächen-pH-Wertes mit Hilfe von pH-Testpapier ergaben für die Formulierung ohne Fumarsäure von Beginn an Oberflächen-pH-Werte, die identisch mit dem pH-Wert des äußeren Mediums waren.

Im Gegensatz dazu blieb der Oberflächen-pH-Wert der fumarsäurehaltigen Formulierung während der ersten 4 Stunden der Exposition im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD niedrig (< pH 2), was die These bestätigte, dass der Fumarsäureanteil eine Erniedrigung des Pellet-pH-Wertes bewirkte. Mit dieser Methode konnten auch bei Kohri et al. (1991) Senkungen des Oberflächen-pH-Wertes während der Wirkstofffreisetzung aus Matrixtabletten, die Zitronensäure als pH-Modifizierer enthielten, nachgewiesen werden.

.

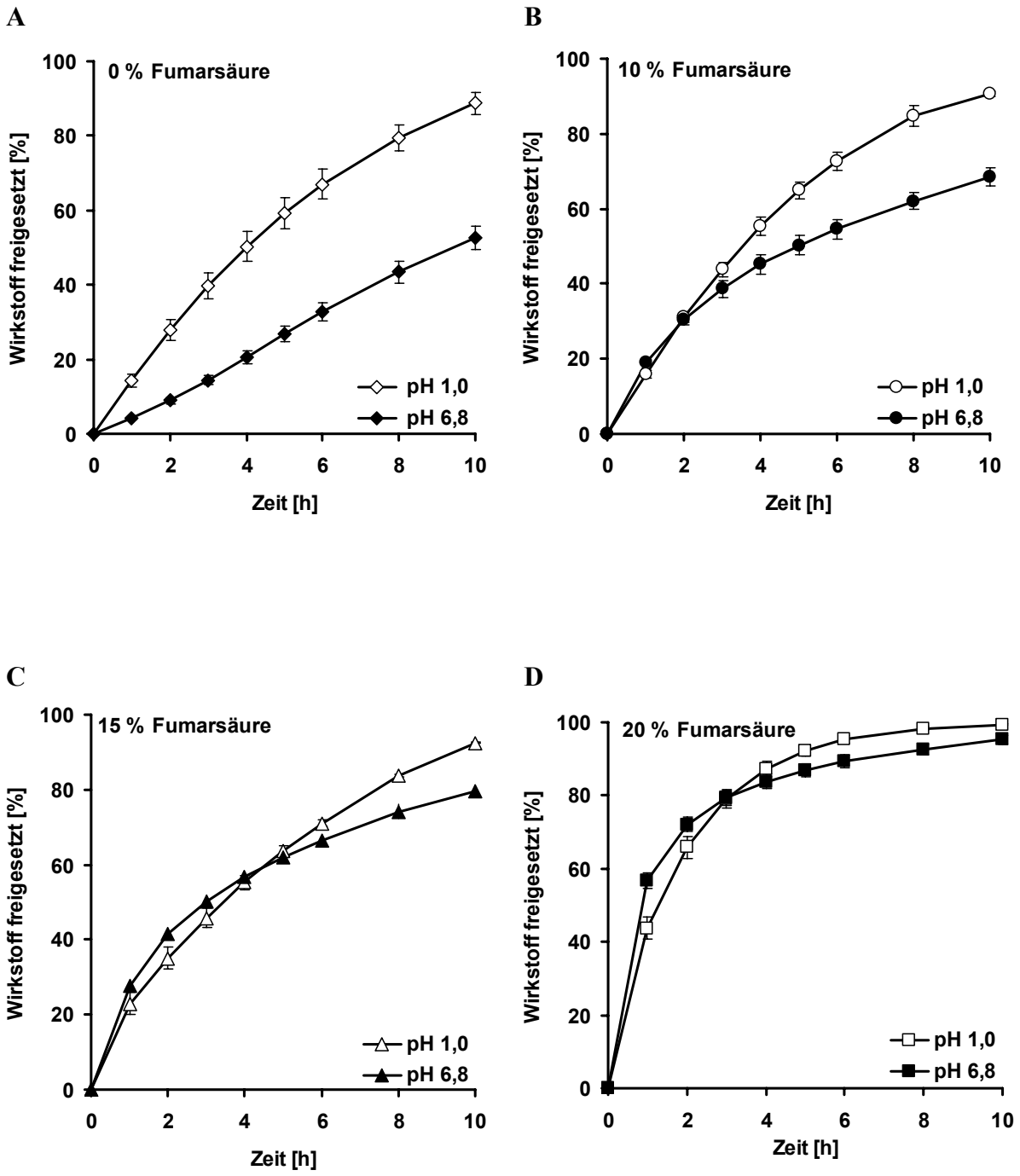
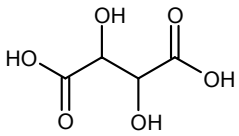
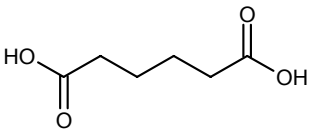
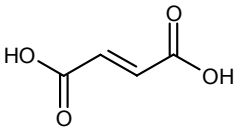


Abb. 28 Effekt des Fumarsäureanteils überzogener Pelletkerne auf die Arzneistoffliberation in verschiedenen Medien. Pelletkerne (A) ohne, (B) 10 %, (C) 15 % und (D) 20 % Fumarsäureanteil (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse), Tab. 5, Formulierungen 18 bis 21.

3.2.3.2 Einfluss weiterer organischer Säuren auf die Arzneistofffreisetzung

Nach der erfolgreichen Formulierung einer fumarsäurehaltigen, pH-unabhängig freisetzenden überzogenen Pelletformulierung wurde nun der Effekt weiterer organischer Säuren auf das Freisetzungsverhalten überzogener Pellets untersucht. Pellets mit einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Säureanteil wurden produziert und ihre Wirkstoff-freisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1N HCl gemessen. Als organischer Säureanteil wurden die leicht lösliche Weinsäure und die moderat lösliche Adipinsäure verwendet [Tab. 6, Tab. 7].

Tab. 6 Physikalische Eigenschaften der verwendeten organischen Säuren.

organische Säure	Strukturformel	Löslichkeit [g/l H_2O]*	pKa_1**	pKa_2**
Weinsäure		1390,0 (20 °C)	3,03	4,36
Adipinsäure		24,0 (25 °C)	4,43	5,41
Fumarsäure		4,9 (20 °C)	3,01	4,38

* Merck, 2001; ** Thoma et al., 1990

Auch die Addition von Weinsäure und Adipinsäure führte zu einer Erhöhung der Wirkstoff-freisetzung im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD [Abb. 29 A]. Beim Vergleich der Freisetzungsprofile lässt sich eine Reihung in Abhängigkeit zur Säurestärke feststellen [Tab. 6]: Fumarsäure ≥ Weinsäure > Adipinsäure. Ein leichter Anstieg der Freisetzung wurde auch in 0,1 N HCl beobachtet, wobei hier die Reihenfolge der Löslichkeit der Säuren entsprach: Weinsäure > Adipinsäure > Fumarsäure [Abb. 29 B].

Tab. 7 Formulierungen überzogener Pellets mit organischen Säuren bzw. Dulcitol.

Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Adipinsäure [% m/m]*	Weinsäure [% m/m]*	Dulcitol [% m/m]*	PVAc-Coating [% m/m]**
22	60	25	15	0	--	5
23	60	25	--	15	--	5
24	60	25	--	0	15	5

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, **% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse inklusive 30% (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner

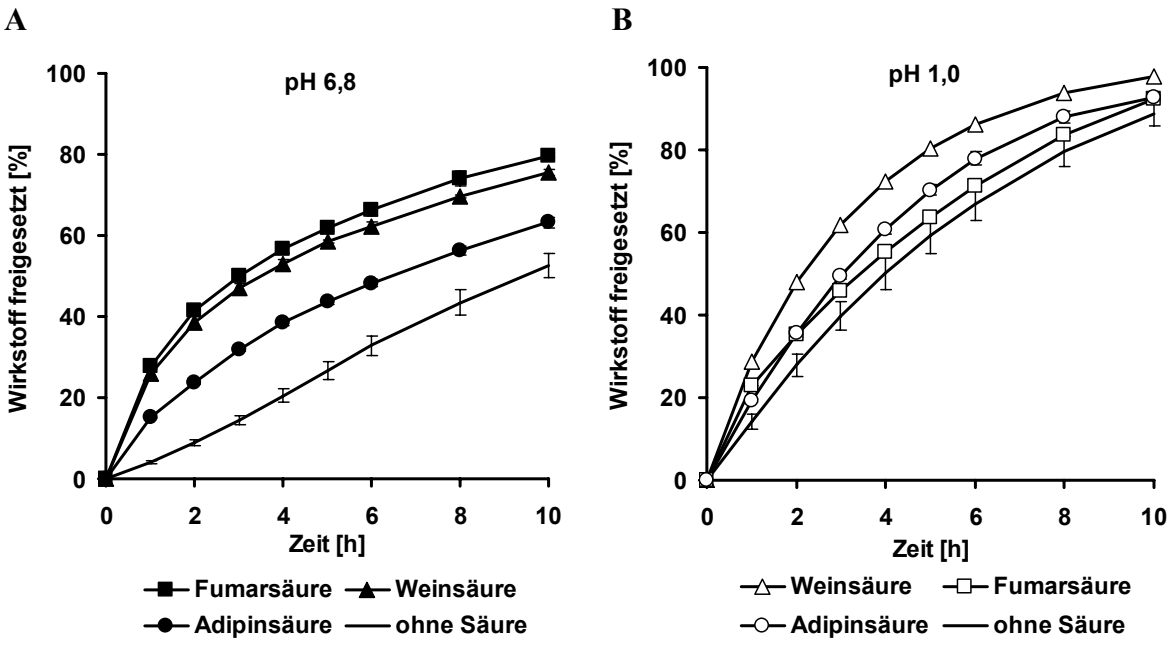


Abb. 29 Der Einfluss verschiedener organischer Säuren auf die Arzneistofffreisetzung aus überzogenen Pellets (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Tab. 5, Formulierungen 18 und 20; Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.

Mit einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Zusatz von Weinsäure bzw. Adipinsäure konnte keine Annäherung der Freisetzungsprofile in pH 6,8 und in pH 1,0 erreicht werden [Abb. 30]. Die Wirkstoffliberation blieb weiterhin pH-abhängig.

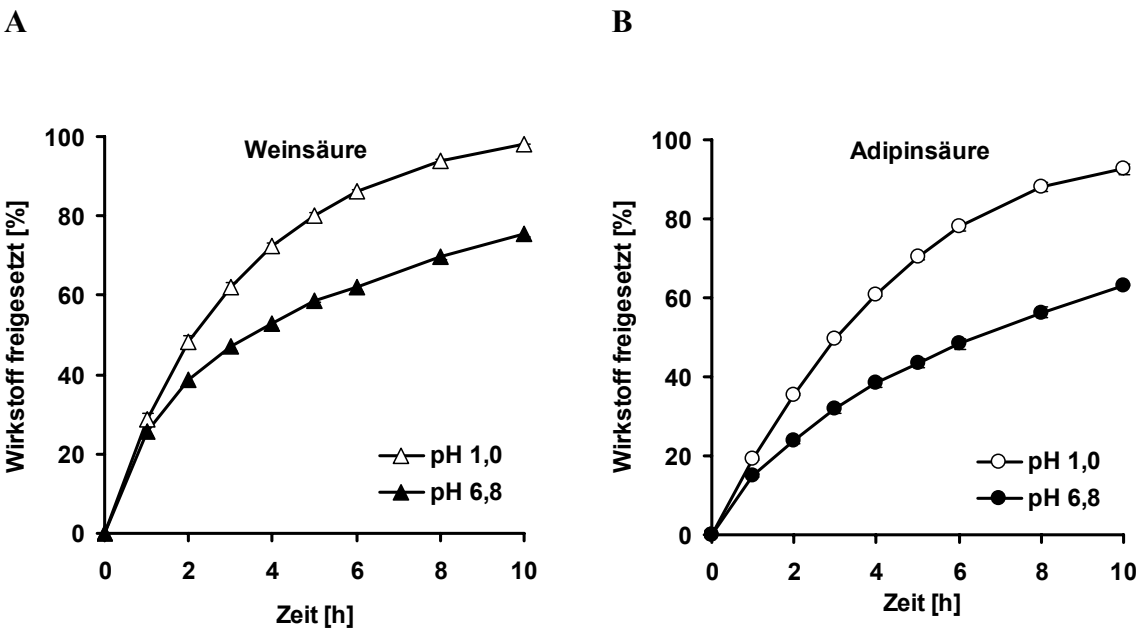


Abb. 30 Einfluss organischer Säuren auf das Freisetzungsverhalten in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl (A) Weinsäure, (B) Adipinsäure, Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.

Eine Senkung des pH-Wertes innerhalb der Pellets kann nur durch den Säureanteil, der nicht ins Medium abgegeben wurde, erreicht werden. Deshalb wurde nun der im Pellet verbleibende Anteil der organischen Säure bestimmt. Dies ist indirekt durch die Messung des freigesetzten Säureanteils möglich. Da für die Adipinsäurebestimmung keine vergleichbare Methode entwickelt werden konnte, wurde nur der im Pellet verbleibende Anteil der Weinsäure und der Fumarsäure bestimmt [Abb. 31].

Sowohl die Weinsäure als auch die Fumarsäure wurden unabhängig vom pH-Wert des äußeren Mediums freigesetzt. Eine vollständige Freisetzung der Weinsäure erfolgte bereits innerhalb der ersten Stunde. Schon zum Zeitpunkt der ersten Messung war keine Weinsäure mehr im Pelletkern enthalten. Damit ergibt sich gleichzeitig, dass nur innerhalb der ersten Stunde eine pH-Wertsenkung und damit eine Erhöhung der Wirkstofflöslichkeit durch noch vorhandene Weinsäure erfolgen konnte. Des Weiteren kann die leicht lösliche Säure aber auch als Porenbildner wirken, der die Permeabilität des Pelletkerns erhöht [Streubel et al., 2000]. Den größeren Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung dürfte im Fall der weinsäurehaltigen überzogenen Pellets deshalb die Erhöhung der Porosität der Pelletmatrix

durch die herausgelöste Säure haben. Hiermit ließe sich auch die schnellere Wirkstoffabgabe bei weiterhin bestehender pH-Abhängigkeit erklären. Im Gegensatz zur Weinsäure mit ihrer sehr hohen Löslichkeit wird die schlecht lösliche Fumarsäure langsamer aus der Arzneiform freigesetzt. Sie verbleibt im Umkehrschluss entsprechend länger in der Formulierung, wo sie, wie bereits mit dem pH-Testpapier bestätigt, zu einer Senkung des pH-Wertes und damit gleichzeitig zu einer Erhöhung der Löslichkeit des Arzneistoffs über mehrere Stunden führte.

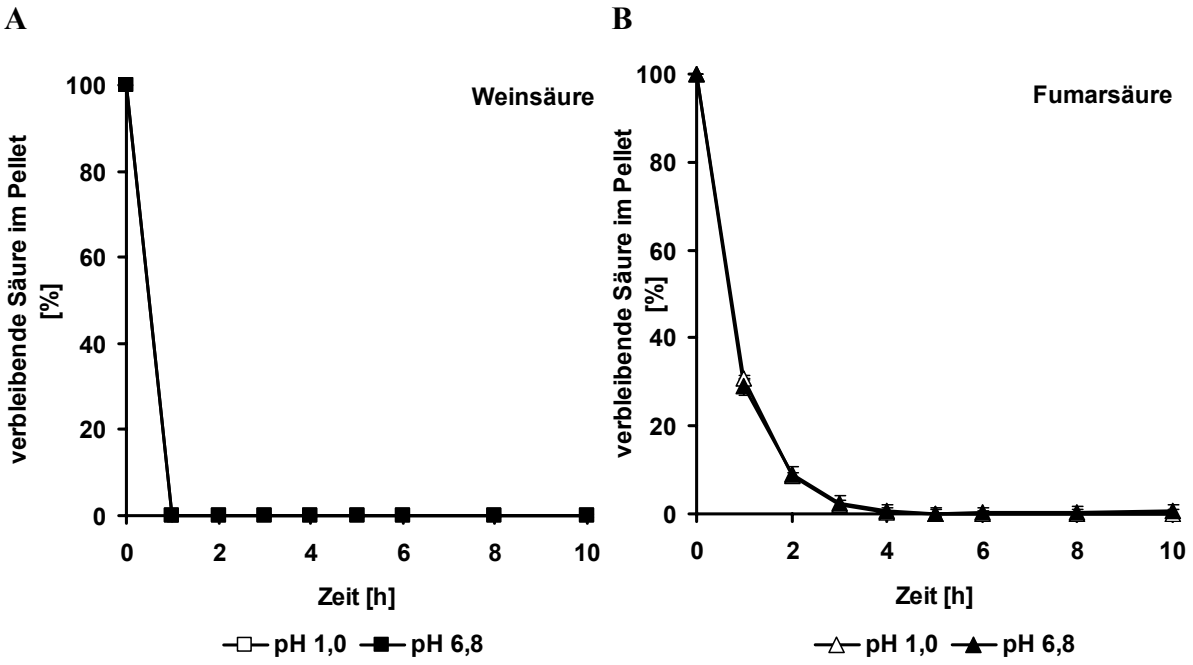


Abb. 31 Im Pellet verbleibender Säureanteil (A) Weinsäure, (B) Fumarsäure, Tab. 5, Formulierung 20 und Tab. 7, Formulierung 23.

3.2.3.3 Einfluss der steigenden Porosität auf die Arzneistoffliberation

Nachdem für die weinsäurehaltigen Pellets die steigende Porosität des Pelletkerns durch Herauslösung der Säure als hauptsächlicher die Freisetzung beeinflussender Faktor angenommen werden kann, sollte im Folgenden geklärt werden, welchen Einfluss die zunehmende Porosität auf die Arzneistofffreisetzung aus fumarsäurehaltigen überzogenen Pellets hat. Dazu wurde der Zuckeralkohol der Galaktose, namentlich Dulcitol, als Modellsubstanz verwendet [Tab. 7, Formulierung 24]. Dulcitol besitzt annähernd dieselbe Löslichkeit (ca. 5,6 g/L H_2O) wie Fumarsäure, gleichzeitig hat Dulcitol aber keine pH-modifizierenden Eigenschaften. Der Vergleich der Freisetzungsprofile von Formulierungen, die Fumarsäure oder Dulcitol enthielten, sollte den Einfluss der pH-Senkung gegenüber dem Einfluss der Porenbildung verdeutlichen [Abb. 32].

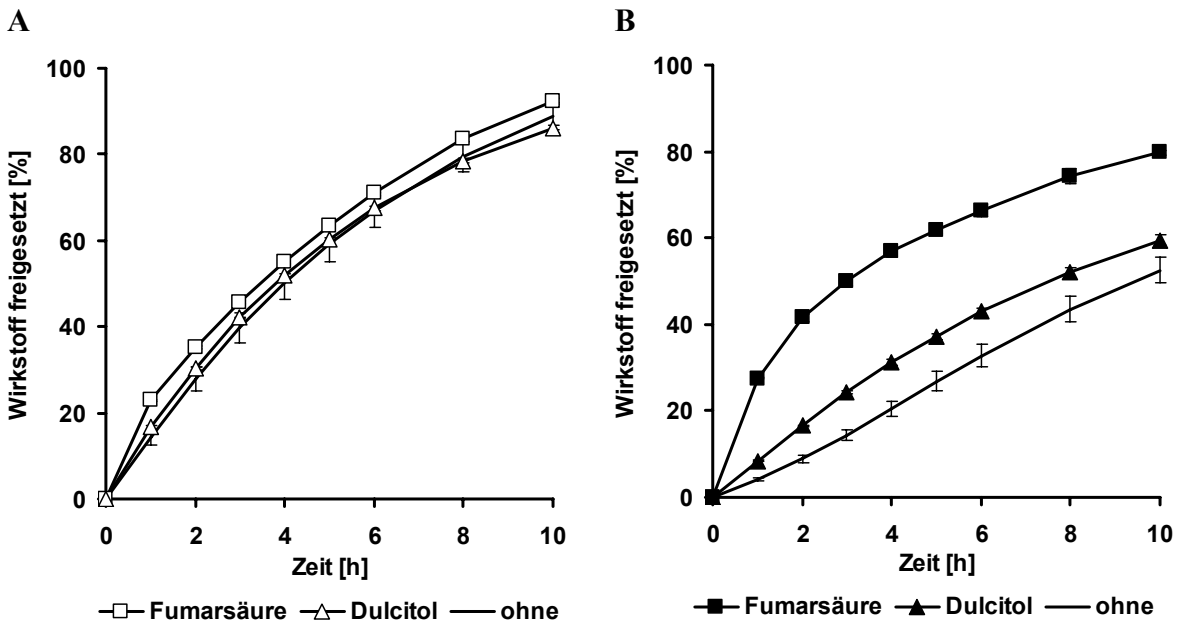


Abb. 32 Einfluss der pH-modifizierenden Fumarsäure und des nicht pH-modifizierenden Zuckeralkohols Dulcitol auf die Wirkstofffreisetzung (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD, Tab. 5, Formulierungen 18 und 20; Tab. 7, Formulierung 24.

Aufgrund der vergleichsweise guten Löslichkeit des Wirkstoffs in 0,1 N HCl wurden keine Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung von Formulierungen mit Fumarsäure im Kern, Formulierungen mit Dulcitol im Kern und Formulierungen ohne weitere pH-Wert-verändernden oder porositätsverändernden Zusätze im Kern bei der Freisetzung in 0,1 N HCl gefunden. Beim Vergleich der Freisetzungsprofile im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD wurde allerdings deutlich, dass sowohl eine steigende Porosität durch das Herauslösen löslicher Kernbestandteile als auch die Veränderung des pH-Wertes im Inneren des Pellets Auswirkungen auf die Arzneistofffreisetzung hatten.

Da Dulcitol nicht den pH-Wert im Inneren des Pelletkerns beeinflusst, kann die gefundene leichte Steigerung der Freisetzung gegenüber einer reinen Wirkstoff-MCC-Formulierung mit der gesteigerten Porosität der Formulierung, die durch das allmähliche Herauslösen des schlecht löslichen Dulcitols bedingt ist, begründet werden.

Vergleicht man nun die Steigerung der Wirkstofffreisetzung, die durch den Zusatz von Dulcitol erreicht wurde, mit der Steigerung, welche durch den Einsatz von Fumarsäure verursacht wurde, so wird ein sehr viel größerer Einfluss der Fumarsäure und damit ihrer pH-verändernden Eigenschaften sichtbar.

Es kann daraus geschlussfolgert werden, dass die Freisetzung im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD aus fumarsäurehaltigen überzogenen Pellets hauptsächlich durch die pH-modifizierende Wirkung der Fumarsäure und nur zu einem geringen Teil durch die gesteigerte Porosität während der Freisetzungsversuche beeinflusst wurde.

Die Wirkstoffabgabe aus dulcitolhaltigen überzogenen Pellets war, wie erwartet, pH-abhängig [Abb. 33].

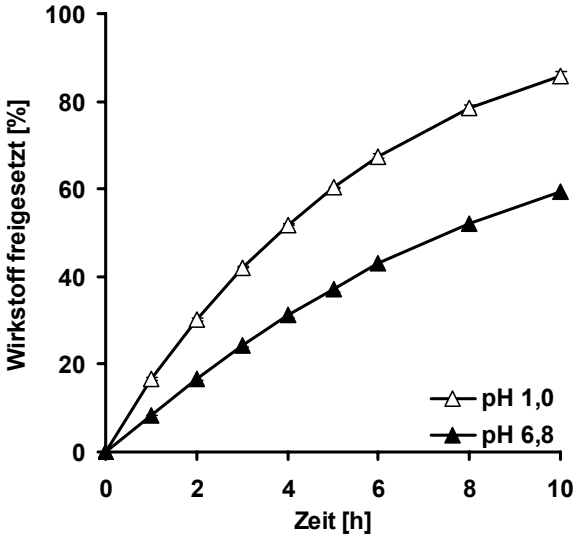


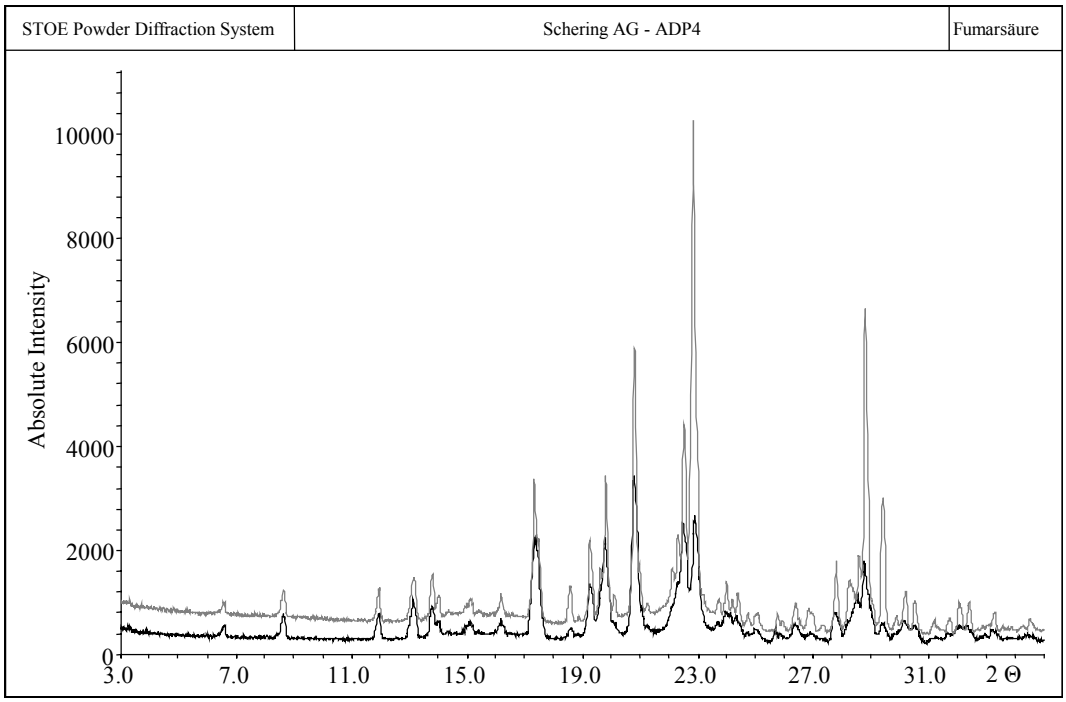
Abb. 33 Einfluss des pH-Wertes auf die Wirkstofffreisetzung aus überzogenen Wirkstoffpellets mit Dulcitol im Kern, Tab. 7, Formulierung 24.

3.2.3.4 Röntgendiffraktometrische Messungen

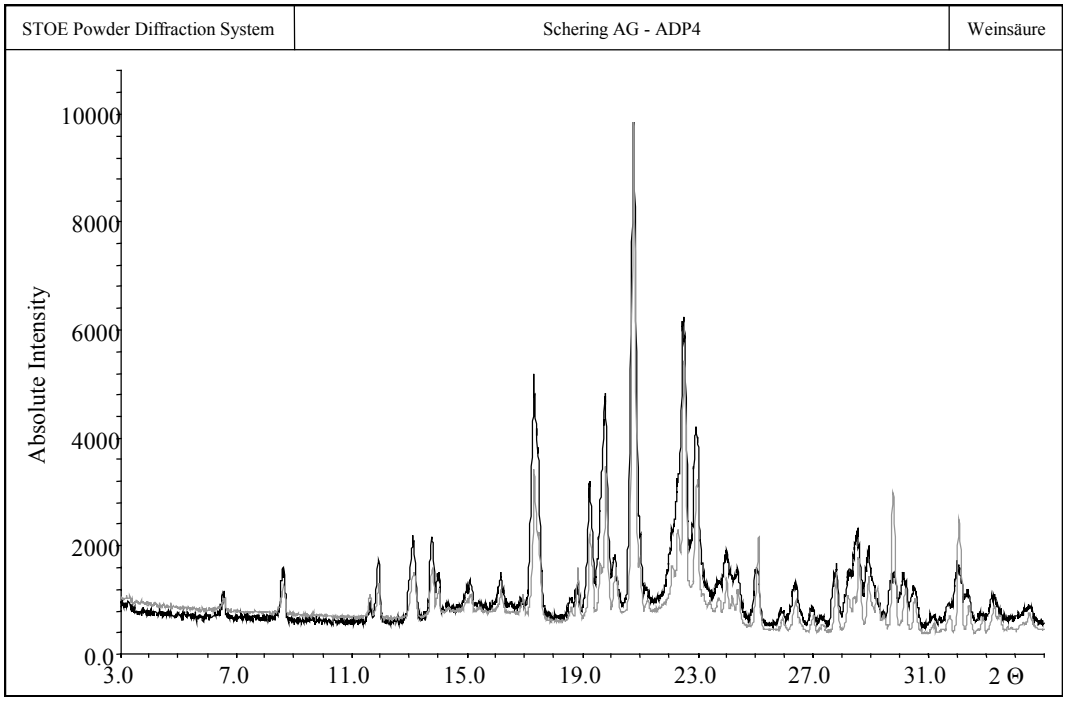
Das Freisetzungsverhalten aus Arzneiformen, die neben schwach basischen Arzneistoffen auch organische Säuren enthalten, kann neben der Senkung des inneren pH-Werts und der Erhöhung der Porosität während der Freisetzung auch durch die Änderung der Wirkstoffmodifikation oder durch Umsalzungsprozesse, die während der Herstellung stattgefunden haben, verändert werden [Thoma et al., 1989, 1990]. Röntgendiffraktometrische Messungen der einzelnen Komponenten, die in den säurehaltigen Pelletkernen enthalten waren, wurden durchgeführt. Anschließend wurden diese Diffraktogramme der einzelnen Komponenten überlagert. Das resultierende Diffraktogramm wurde jeweils mit dem Diffraktogramm nicht überzogener säurehaltiger Pelletkerne verglichen. Dabei wurde für alle säurehaltigen Formulierungen eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den überlagerten Diffraktogrammen der einzelnen Komponenten und dem Diffraktogramm der säurehaltigen Pellets gefunden [Abb. 34]. Deshalb kann davon ausgegangen werden, dass sich während der Herstellung weder Arzneistoffmodifikationen noch das Tartrat, Adipinat oder Fumarat des Wirkstoffs bildete.

Damit wurden keine Änderungen der Löslichkeit des Wirkstoffs verursacht. Die Freisetzung war somit für weinsäurehaltige Formulierungen hauptsächlich porositätsgetrieben, wohingegen die Freisetzung aus fumarsäurehaltigen Formulierungen im Wesentlichen durch die Bildung eines niedrigen Mikro-pH-Wertes in den Pellets beeinflusst wurde.

A



B



C

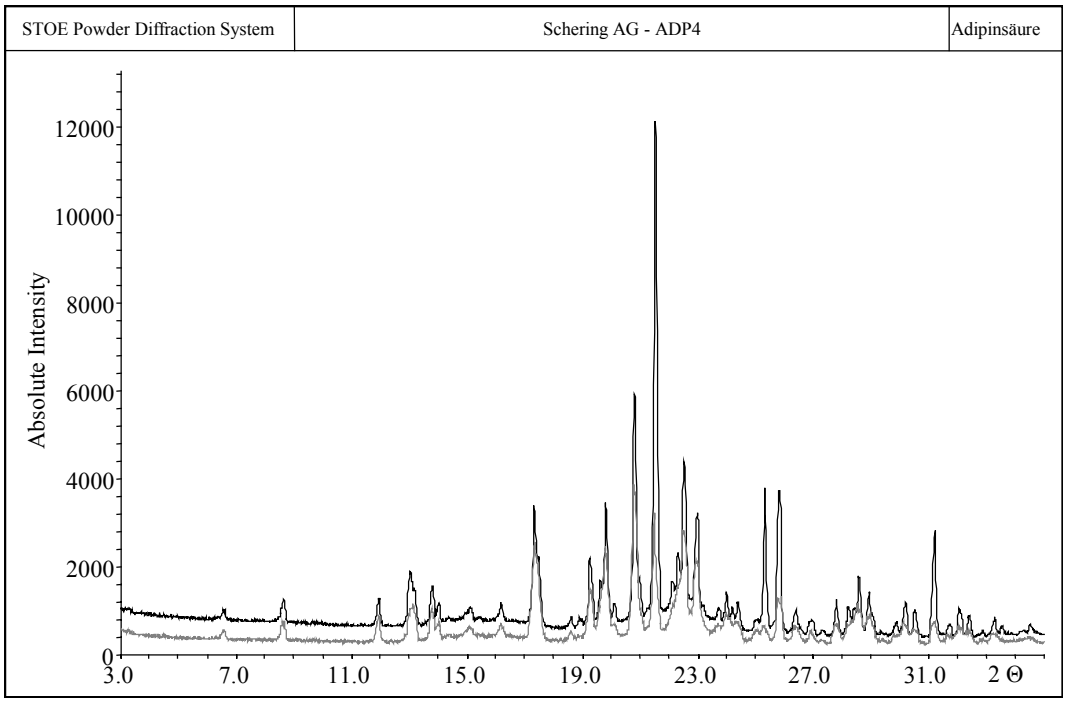


Abb. 34 Vergleich der überlagerten Diffraktogramme der einzelnen Komponenten (graue Linie) und der Diffraktogramme säurehaltiger Pelletkerne (schwarze Linie) (A) Fumarsäure, (B) Weinsäure, (C) Adipinsäure, Tab. 5, Formulierung 20; Tab. 7, Formulierungen 22 und 23.

3.3 pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung durch den Auftrag von Schichten aus retardierenden und magensaftresistenten Polymerüberzügen

Eine andere Möglichkeit, einen schwach basischen Arzneistoff unabhängig vom pH-Wert des Mediums freizusetzen, besteht in der gleichzeitigen Verwendung von retardierenden und magensaftresistenten Überzügen. Dabei können die Polymere als Mischung oder in separaten Schichten aufgetragen werden. Ziel dieser Polymerkombinationen ist das Einstellen einer Permeabilität des Überzugs konträr zur Löslichkeit des Wirkstoffs. Das bedeutet für einen schwach basischen Arzneistoff, dass ein magensaftresistenter Überzugsanteil Verwendung findet, der im niedrigen pH-Wert des Magens, wo die Löslichkeit des Wirkstoffs höher ist, als Teil der Diffusionsbarriere wirkt. Bei höheren pH-Werten löst sich der magensaftresistente Polymerbestandteil, was im Fall einer Polymermischung zur Ausbildung von Poren oder im Fall von separaten Schichten zur Verringerung der verbleibenden Schichtdicke führt. Damit wird die Permeabilität des Polymerüberzuges im Medium mit der geringeren Wirkstofflöslichkeit erhöht. Im Fall einer guten Balance beider Polymeranteile sollte eine Kompensation des Löslichkeitsunterschieds erreicht werden. Während Lecomte et al. (2003), mit Polymermischungen aus der retardierenden Ethylcellulose und dem magensaftresistenten Eudragit® L eine große Bandbreite an Freisetzungsprofilen in verschiedenen pH-Werten erzielten, gelang es Amighi et al. (1998) mittels Mischungen aus dem retardierenden Eudragit® NE 30 D und dem magensaftresistenten Eudragit® L 30 D eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erreichen. Mit Mischungen bzw. dem Auftrag separater Schichten von retardierendem Kollicoat® SR 30 D und magensaftresistentem Kollicoat® MAE 30 DP wurde Verapamil HCl pH-unabhängig freigesetzt [Dashevsky et al., 2004].

Nachfolgend wurde der Effekt separater Schichten des retardierenden Kollicoat® SR 30 D (PVAc) und des magensaftresistenten Kollicoat® MAE 30 DP (MAE) auf die Wirkstofffreisetzung aus SAG / ZK-Pellets untersucht.

3.3.1 Magensaftresistentes Subcoating / retardierendes Topcoating

Pelletkerne, bestehend aus 40 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) MCC und 60 % SAG / ZK [Tab. 1, Kernformulierung 1], wurden mit einer 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) Schicht aus magensaftresistentem Copolymer Kollicoat® MAE 30 DP (MAE) überzogen. Anschließend wurde eine zweite Schicht aus unlöslichem Polyvinylacetat Kollicoat® SR 30 D (PVAc) aufgetragen, welches wiederum 30 % (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffanteil) PVP als Porenbildner enthielt [Tab. 8].

Tab. 8 Formulierungen mit magensaftresistentem Subcoating und retardierendem Topcoating.

	Kern:		Subcoating:	Topcoating:	
Formulierung	SAG / ZK	MCC	MAE	PVAc	PVP
Nr.	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]**
25	60	40	2,5	2,5	30
26	60	40	2,5	5	30
27	60	40	2,5	2,5	40
28	60	40	2,5	5	40

*% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, **% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Die resultierenden Freisetzungskurven im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD zeigten eine proportionale Abhängigkeit der Wirkstoffabgabe von der Schichtdicke des retardierenden zweiten Überzuges [Abb. 35]. Im Gegensatz dazu wurde in 0,1 N HCl bei einem nur 2,5 % und 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) Topcoatingauftrag nach 10 Stunden nur jeweils etwa 8 % Wirkstoff freigesetzt.

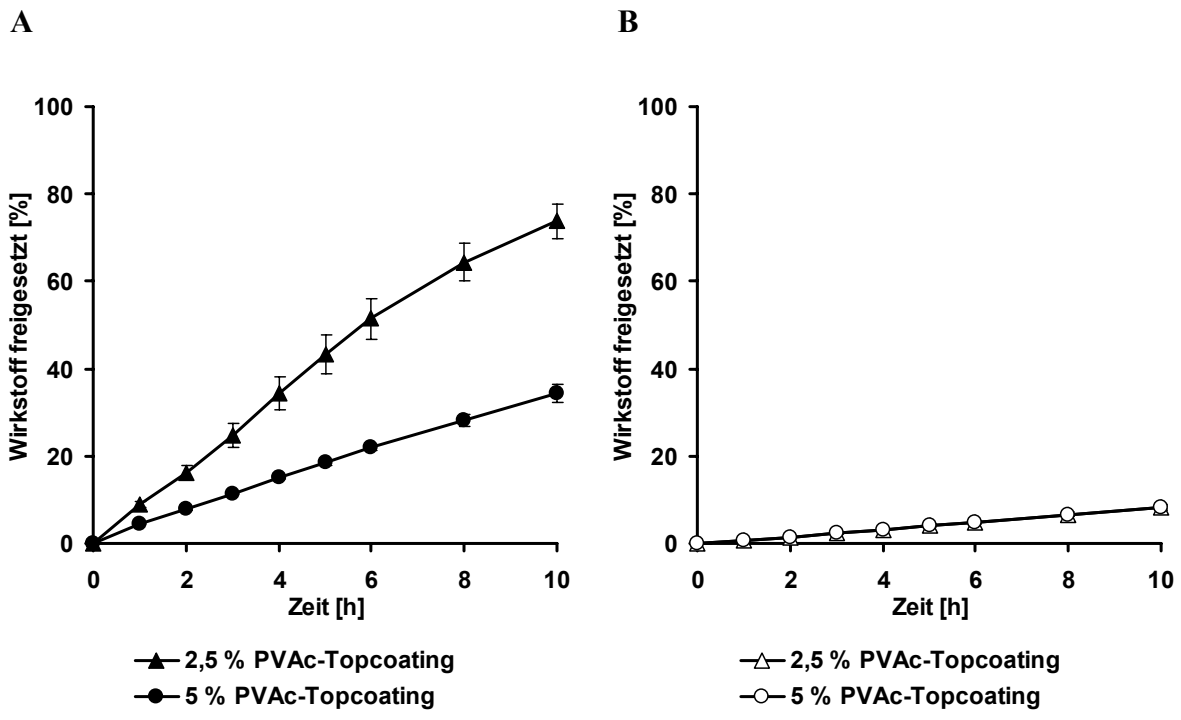


Abb. 35 Effekt eines PVAc-Topcoatings mit 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Subcoating (Tab. 8, Formulierungen 25 und 26 (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen wurden von Pelletquerschnitten nach der Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl und in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD angefertigt [Abb. 36]. Die zwei Schichten aus dem magensaftresistenten Subcoating und dem retardierenden Topcoating sind nach der Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl zu erkennen. Dagegen ist nach der Wirkstoffabgabe in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD keine zweite Schicht mehr sichtbar.

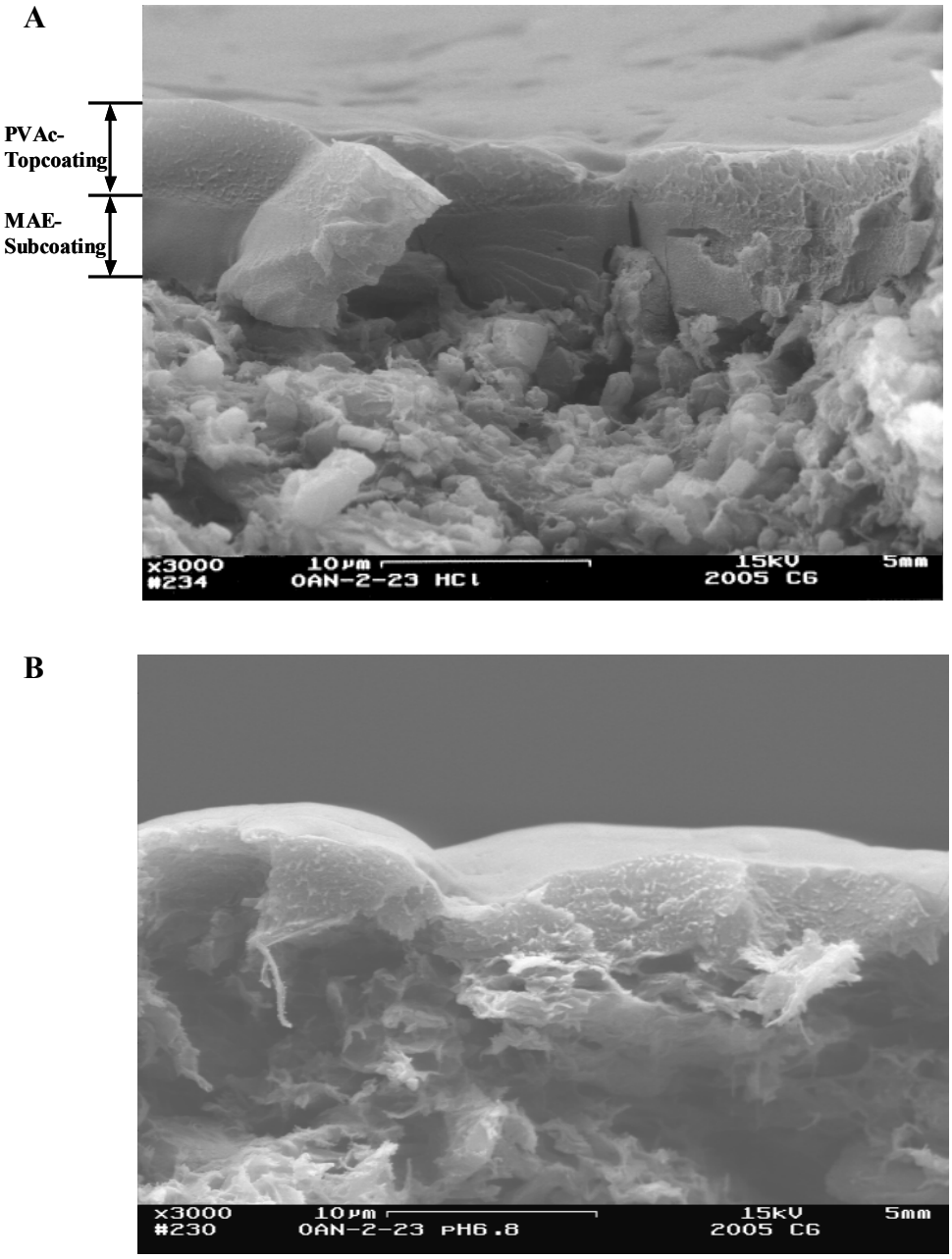


Abb. 36 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten nach 10-stündiger Exposition (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD.

Da die Wirkstofffreisetzung aus einfach magensaftresistent überzogenen Pellets in 0,1 N HCl bei einem Kollicoat® MAE 30 DP-Level von 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) ausreichend war, wurde zur Verbesserung der Wirkstofffreisetzung aus doppelt überzogenen Pellets der Porenbildneranteil der retardierenden äußeren Schicht erhöht.

Um die Durchlässigkeit des retardierenden Polymerfilms zu erhöhen, wurde im Folgenden ein 40%iger (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Zusatz als Porenbildner verwendet. Die Wirkstofffreisetzung konnte damit im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD erhöht werden [Abb. 37 A]. Die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl blieb dagegen sehr gering [Abb. 37 B]. Die Doppelschicht blieb für den Wirkstoff weiterhin relativ undurchdringbar. Es konnte auch mit einem 40%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Porenbildneranteil nur eine Überkompensation der unterschiedlichen Arzneistofflöslichkeit aber keine pH-unabhängige Freisetzung erreicht werden.

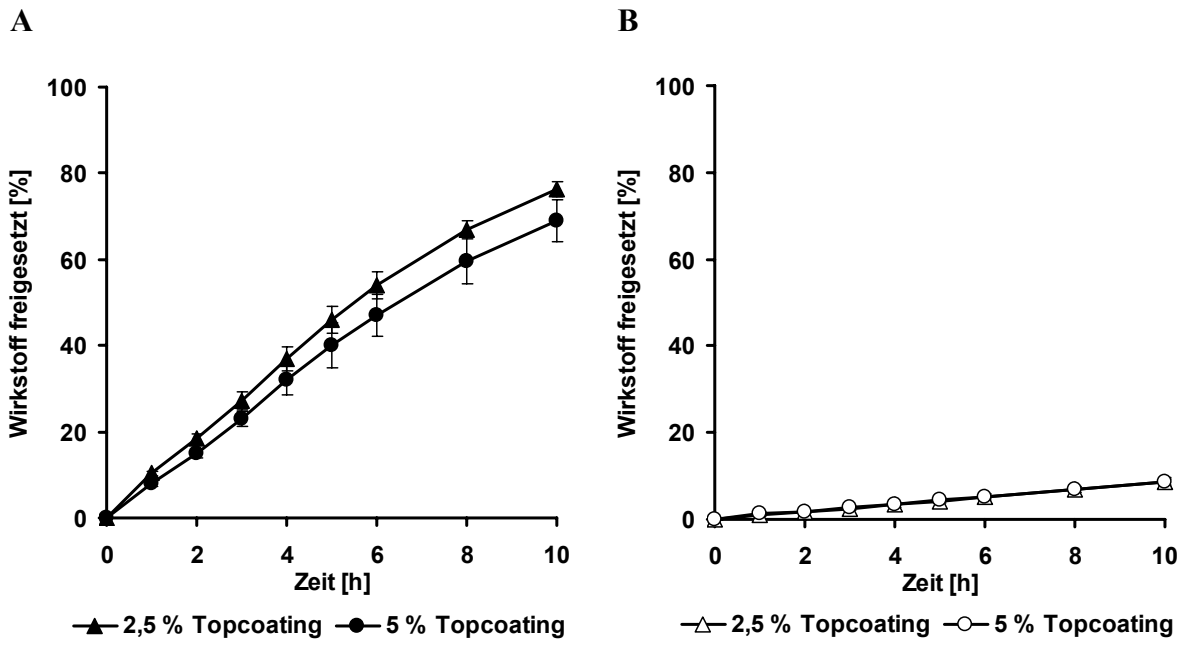


Abb. 37 Effekt eines PVAc-Topcoatings mit 40 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Subcoating (Tab. 8, Formulierungen 27 und 28) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

Da auch die Versuche mit einem 40%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) Porenbildneranteil keine Annäherung der Freisetzungskurven in beiden Medien zeigten, wurde nun eine andere Reihenfolge der Coatingschichten gewählt. Diesmal wurde das retardierende Coating als Subcoating verwendet und das magensaftresistente Coating als Topcoating.

3.3.2 Effekt eines retardierenden Subcoatings und eines magensaftresistenten Topcoatings auf die Wirkstofffreisetzung

In dieser Versuchsreihe wurde das retardierende Coating aus Polyvinylacetat (PVAc) mit einem Porenbildneranteil von mindestens 30 % (% m/m bezogen auf den Polymerfeststoffanteil) als kernnahes Subcoating verwendet. Das Coatinglevel des retardierenden Subcoatings betrug 2,5 % bzw. 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse). Das magensaftresistente Kollicoat® MAE 30 DP-Coating (MAE) wurde als abschließendes Topcoating aufgetragen [Tab. 9].

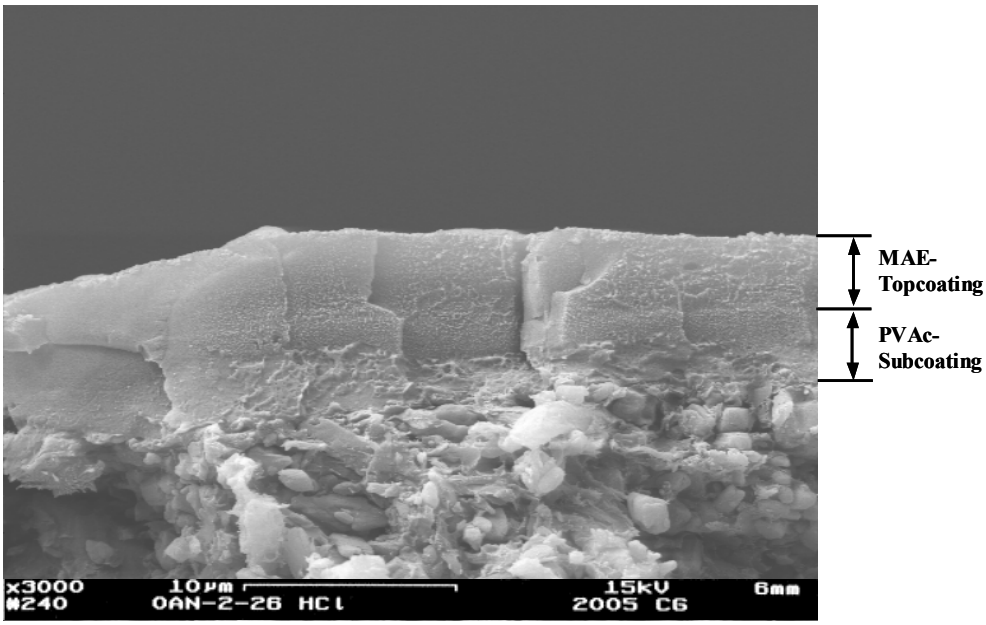
Tab. 9 Formulierungen mit retardierendem Subcoating und magensaftresistentem Topcoating.

	Kern:		Subcoating:		Topcoating:
Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	PVAc [% m/m]*	PVP [% m/m]**	MAE [% m/m]*
29	60	40	5	30	2,5
30	60	40	5	30	5
31	60	40	2,5	30	2,5
32	60	40	2,5	30	5
33	60	40	2,5	40	2,5
34	60	40	2,5	50	2,5

*% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, **% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten nach 10-stündiger Exposition in 0,1 N HCl zeigen deutlich die beiden Schichten aus retardierendem Subcoating und magensaftresistentem Topcoating [Abb. 38]. Dagegen ist bei Querschnitten von Pellets, die 10 Stunden lang dem Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD ausgesetzt waren, keine zweite Schicht mehr erkennbar, da das magensaftresistente Polymer im Puffer gelöst wurde.

A



B

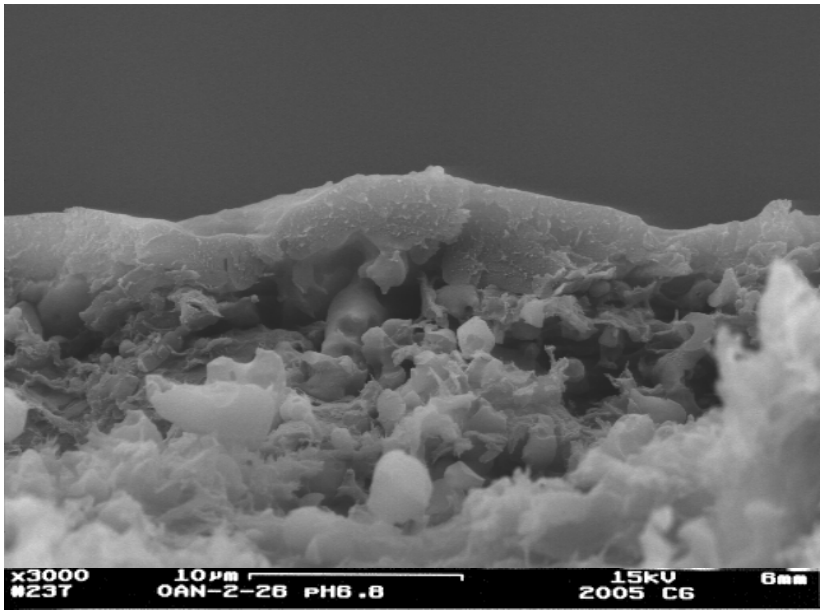


Abb. 38 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pelletquerschnitten nach 10-stündiger Exposition (A) in 0,1 N HCl und (B) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD.

Wie erwartet, hatte die Schichtdicke des magensaftresistenten Polymers (MAE-Topcoating) keinen Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD [Abb. 39]. Dagegen konnte eine direkte Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl von der Schichtdicke des magensaftresistenten Topcoatings beobachtet werden. Nach 10 Stunden wurde bei einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Topcoatingauftrag keine Wirkstofffreisetzung beobachtet, wohingegen zumindest 16,6 % des Wirkstoffs bei einem 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating freigesetzt wurden.

Um die Wirkstoffabgabe in beiden Medien zu erhöhen, wurde nun die Schichtdicke des retardierenden PVAc-Subcoatings auf 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) reduziert.

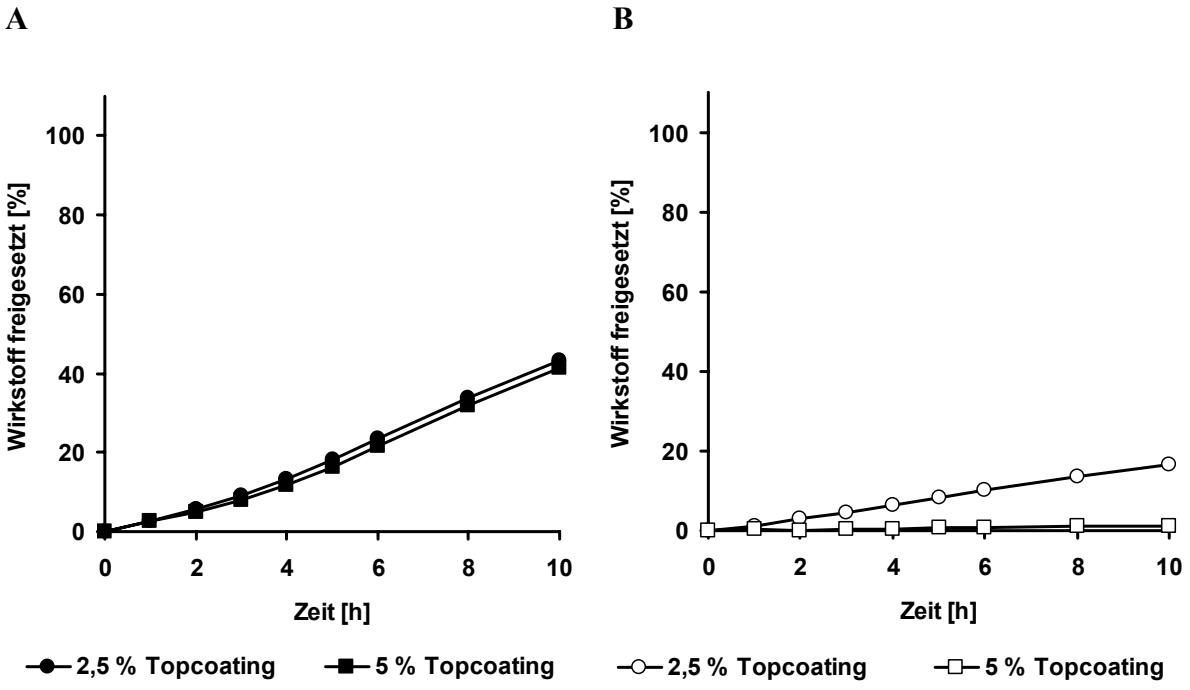


Abb. 39 Effekt des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) PVAc-Subcoating (Tab. 9, Formulierungen 29 und 30) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

Durch die Reduktion des retardierenden Subcoatings konnte die Wirkstoffabgabe im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD nicht erhöht werden [Abb. 40]. Dagegen wurde eine leichte Erhöhung der Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl beobachtet.

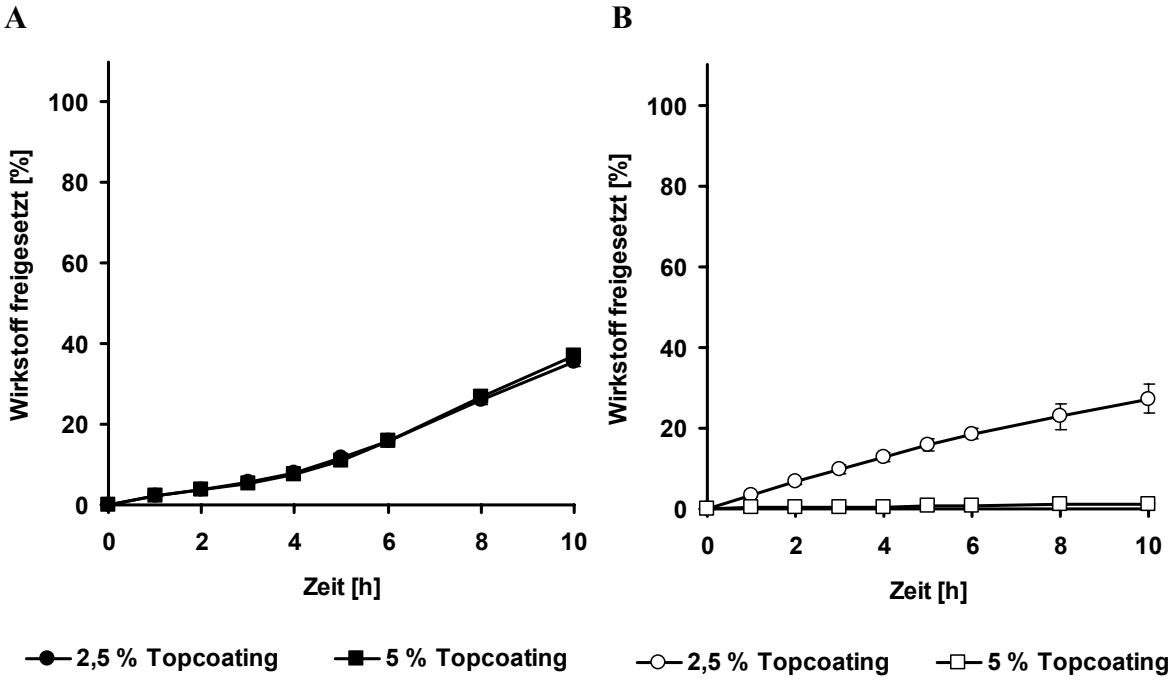


Abb. 40 Effekt des magensaftresistenten Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) retardierendem Subcoating (Tab. 9 Formulierungen 31 und 32) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

Beim direkten Vergleich der Freisetzungen in den beiden Medien kann für die Kombination aus einem 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) retardierenden Subcoating mit einem 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung festgestellt werden [Abb. 41]. Allerdings ist die erreichte Wirkstofffreisetzung von etwa 30 % nach 10 Stunden für eine retardierte orale Darreichungsform zu niedrig.

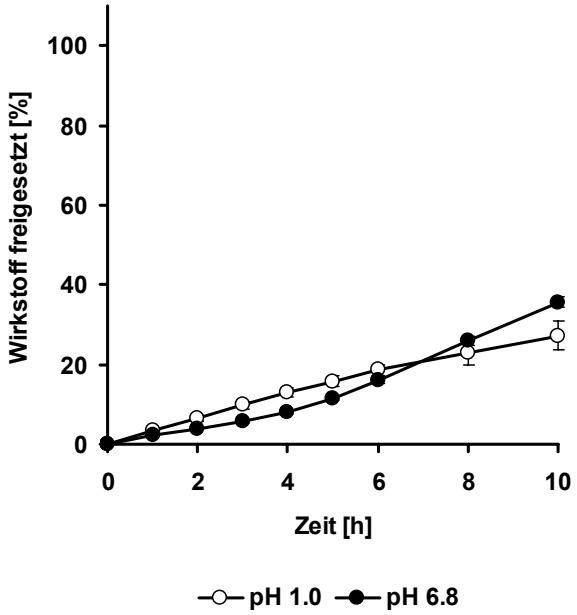


Abb. 41 pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung aus doppelt überzogenen Pelletformulierungen in verschiedenen Medien, Subcoating: 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) MAE (Tab. 9, Formulierung 31).

Um eine schnellere pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erreichen, wurde nun der Porenbildneranteil im retardierenden Subcoating zunächst auf 40 % und nachfolgend auf 50 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) erhöht [Tab. 9, Formulierungen 33 und 34]. Auf eine weitere Verringerung des magensaftresistenten Subcoatinglevels wurde bewusst verzichtet, da dann geringe Abweichungen in der Polymerauftragsmenge zu größeren Schwankungen in der Wirkstoffliberation führen würden und gleichzeitig die Gefahr von Filmbeschädigungen steigen würde [Thoma et al., 1991].

Durch die Erhöhung des Porenbildneranteils konnte die Wirkstoffabgabe in beiden Medien erhöht werden. Allerdings war die Erhöhung der Wirkstofffreisetzung im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD weniger stark ausgeprägt als in 0,1 N HCl. Daraus resultierten wieder Wirkstofffreisetzungen, die eine Abhängigkeit vom pH-Wert des Mediums aufwiesen [Abb. 42, Abb. 43].

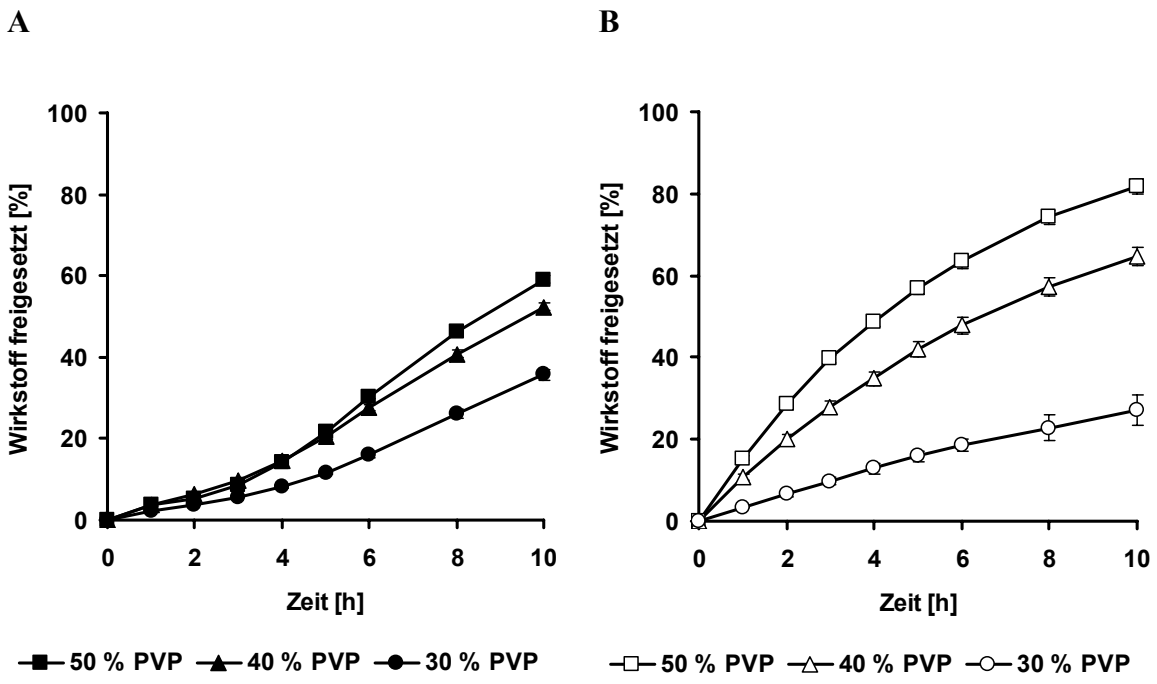


Abb. 42 Effekt des Porenbildneranteils im 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating (Tab. 9, Formulierungen 31, 33 und 34) (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

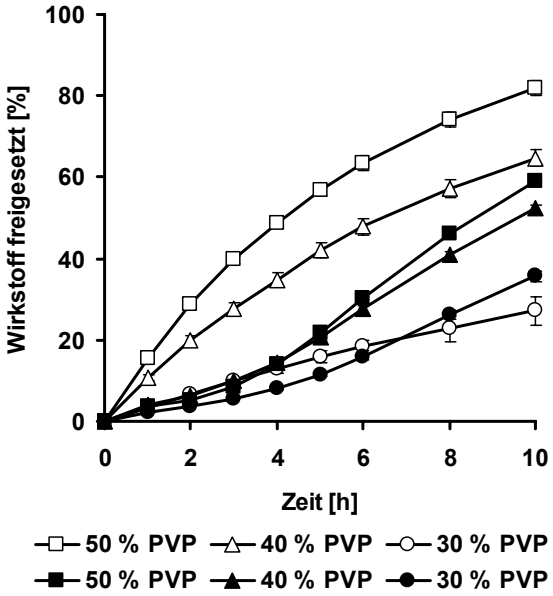


Abb. 43 Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus Formulierungen mit einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc-Subcoating, welches unterschiedliche Mengen PVP als Porenbildner enthielt und einem 2,5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) MAE-Topcoating in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) (Tab. 9, Formulierungen 31, 33 und 34).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es grundsätzlich möglich war, durch die Kombination eines retardierenden Subcoatings und eines magensaftresistenten Topcoatings eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erreichen. Aufgrund der geringen Löslichkeit des Wirkstoffs bei pH 6,8 resultierte allerdings nur eine sehr geringe Wirkstoffabgabe, die für orale Darreichungsformen nicht ausreichend ist.

3.3.3 Effekt osmotisch aktiver Substanzen auf die Arzneistoffliberation doppelt gelayerter Pelletformulierungen

Aus Pellets mit einer Polymerdoppelschicht aus einer kernnahen retardierenden Polyvinylacetatschicht aus Kollicoat® SR 30 D, welche Porenbildnerzusätze aus PVP enthielt, und einer abschließenden magensaftresistenten Polymerschicht aus Kollicoat® MAE 30 DP wurde eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung beobachtet. Aufgrund der geringen

Wirkstofflöslichkeit wurden aber nur ca. 30 % des Wirkstoffs innerhalb von 10 Stunden an das Medium abgegeben. Damit war die Wirkstofffreisetzung für eine orale Darreichungsform unzureichend. Veränderungen der Polymerüberzüge bewirkten eine Steigerung der Wirkstoff-freisetzung in beiden Medien, die resultierenden Arzneistoffabgaben zeigten allerdings ein pH-abhängiges Verhalten.

Deshalb wurde nachfolgend der Versuch unternommen, die Wirkstofffreisetzung aus doppel-schichtig überzogenen Pellets durch Veränderungen der Kernformulierung nicht nur zu erhöhen, sondern dabei auch pH-unabhängig zu erhalten.

Um die Wirkstoffliberation schlecht löslicher Arzneistoffe zu erhöhen, wurden beispielsweise Cyclodextrine eingesetzt. Während der Wirkstoff aus Formulierungen, die Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin enthielten, hauptsächlich durch Diffusion freigesetzt wurde, überwog bei Formulierungen, die Sulfobuthylether-β-Cyclodextrin enthielten, ein osmotisch getriebenes Freisetzungsverhalten [Okimoto et al., 1998; 1999; 1999a].

Auch die Verwendung von rein osmotisch aktiven Substanzen im Kern von Tabletten, die mit einer semipermeablen Polymerschicht überzogen sind, welche eine Freisetzungsöffnung enthält, kann die Wirkstofffreisetzung erhöhen [Theeuwes et al., 1983]. Durch den Zusatz einer osmotisch wirksamen Substanz (Osmagent) wird das Eindringen von wässrigem Medium in überzogene Formulierungen verstärkt. Im Inneren der überzogenen Formulierung bildet sich dann eine gesättigte Osmagenten- und Wirkstofflösung, die zum Aufbau eines hohen hydrostatischen Drucks im Inneren der überzogenen Formulierung führt, der das Herausdrücken der Lösung durch die Freisetzungsöffnung bewirkt [Theeuwes, 1975; Verma et al., 2002]. Schultz et al. (1997) beschrieben das Verhalten von Pellets, die im Kern NaCl enthielten und die mit einem unlöslichen Ethylzelluloseüberzug versehen wurden, in wässrigen Medien. Der hydrostatische Druck im Inneren von Pellets, der nach dem Eindringen des Wassers entstanden war, führte zu einer rapiden Dehnung des Überzugs, dabei entstanden Poren und Brüche im Polymerüberzug. Durch diese Poren und Brüche wurde der Arzneistoff dann freigesetzt. Da ein gewisser Zeitraum zur Wasseraufnahme und zum Aufbau des osmotischen Drucks benötigt wurde, erfolgte die Wirkstofffreisetzung nach einer zeitlichen Verzögerung (delayed release).

3.3.3.1 Effekt des Natriumchloridgehaltes auf die Wirkstofffreisetzung

Um eine Steigerung der Freisetzung von SAG / ZK in beiden Medien zu erreichen, wurden 7,5 % bzw. 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) des osmotisch aktiven Natriumchlorid (NaCl) in den Pelletkern eingearbeitet. Die Pelletkerne wurden mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating, und einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistentem Topcoating überzogen [Tab. 10]. Als retardierendes Subcoating wurde Polyvinylacetat (PVAc) mit einem 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil verwendet. Als Topcoating wurde das magensaftresistente Methacrylsäure-Ethylacetat-Copolymer Kollicoat® MAE DP (MAE) eingesetzt.

Tab. 10 Formulierungen doppelt überzogener Pellets mit verschiedenen NaCl-Anteilen.

	Kern:			Subcoating:		Topcoating:
Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	NaCl [% m/m]*	PVAc [% m/m]*	PVP [% m/m]**	MAE [% m/m]*
35	60	32,5	7,5	5	30	5
36	60	25	15	5	30	5

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, ** % m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Die Verwendung des osmotisch aktiven Natriumchlorids führte erwartungsgemäß in beiden Medien (Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und 0,1 N HCl) zu einer Erhöhung der Wirkstofffreisetzung [Abb. 44].

Die Wirkstoffabgabe in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD war direkt von der Menge des in den Pellets enthaltenen Natriumchlorids abhängig. Mit steigendem Natriumchloridanteil in der Pelletformulierung sollte auch der entstehende osmotische Druck im Inneren der Formulierung steigen, was wiederum zu einer erhöhten Wirkstoffabgabe führen sollte. Dies ist in guter Übereinstimmung mit der Literatur [Makhija et al., 2002]. Die Autoren beobachteten ebenfalls einen Anstieg der Freisetzungsraten, wenn der Osmagentanteil erhöht wurde.

Dagegen war die Arzneistofffreisetzung in 0,1 N HCl unabhängig vom Natriumchloridanteil des Kerns. Dies könnte wie folgt erklärt werden. In 0,1 N HCl wird das magensaftresistente Polymer nicht gelöst und bleibt weiterhin Bestandteil der Membran. Durch das Eindringen von wässrigem Medium und die Bildung einer Wirkstoff- und Natriumchloridlösung im Inneren des Pellets steigt der osmotische Druck im Pellet an. Da der magensaftresistente Polymerfilm keine Porenbildner enthält, kann die Lösung nicht durch Poren aus der Formulierung entweichen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen zeigen aber das Vorhandensein von Brüchen im Polymer nach der Freisetzung in 0,1 N HCl [Abb. 45]. Möglicherweise wurde das Polymer durch den osmotischen Druck im Inneren der Pellets soweit gedehnt, dass Risse entstanden. Ein solcher Prozess wurde bereits von Schultz et al. (1997) für Überzüge aus Ethylzellulose beschrieben. Anscheinend reichte der osmotische Druck, welcher durch einen 7,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Natriumchloridanteil im Kern erreicht wurde, bereits aus, um eine entsprechende Rissbildung im Polymerfilm zu verursachen. Dagegen wurde keine Rissbildung in Polymerüberzügen von Pelletformulierungen beobachtet, die kein Natriumchlorid im Kern enthielten. Zur genauen Klärung dieses Phänomens sind weitere Untersuchungen nötig.

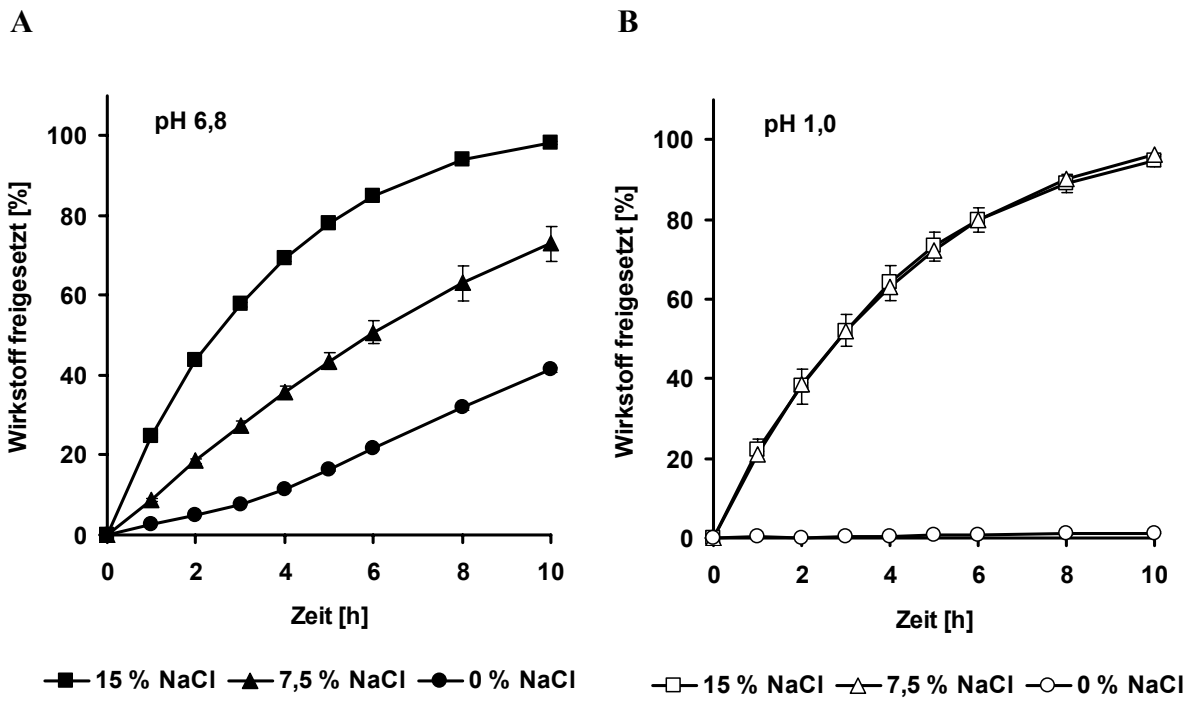


Abb. 44 Einfluss des NaCl-Anteils im Kern auf die Wirkstofffreisetzung aus Pelletformulierungen mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden PVAc-Subcoating und einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl (Tab. 9, Formulierung 30, Tab. 10, Formulierungen 35 und 36).

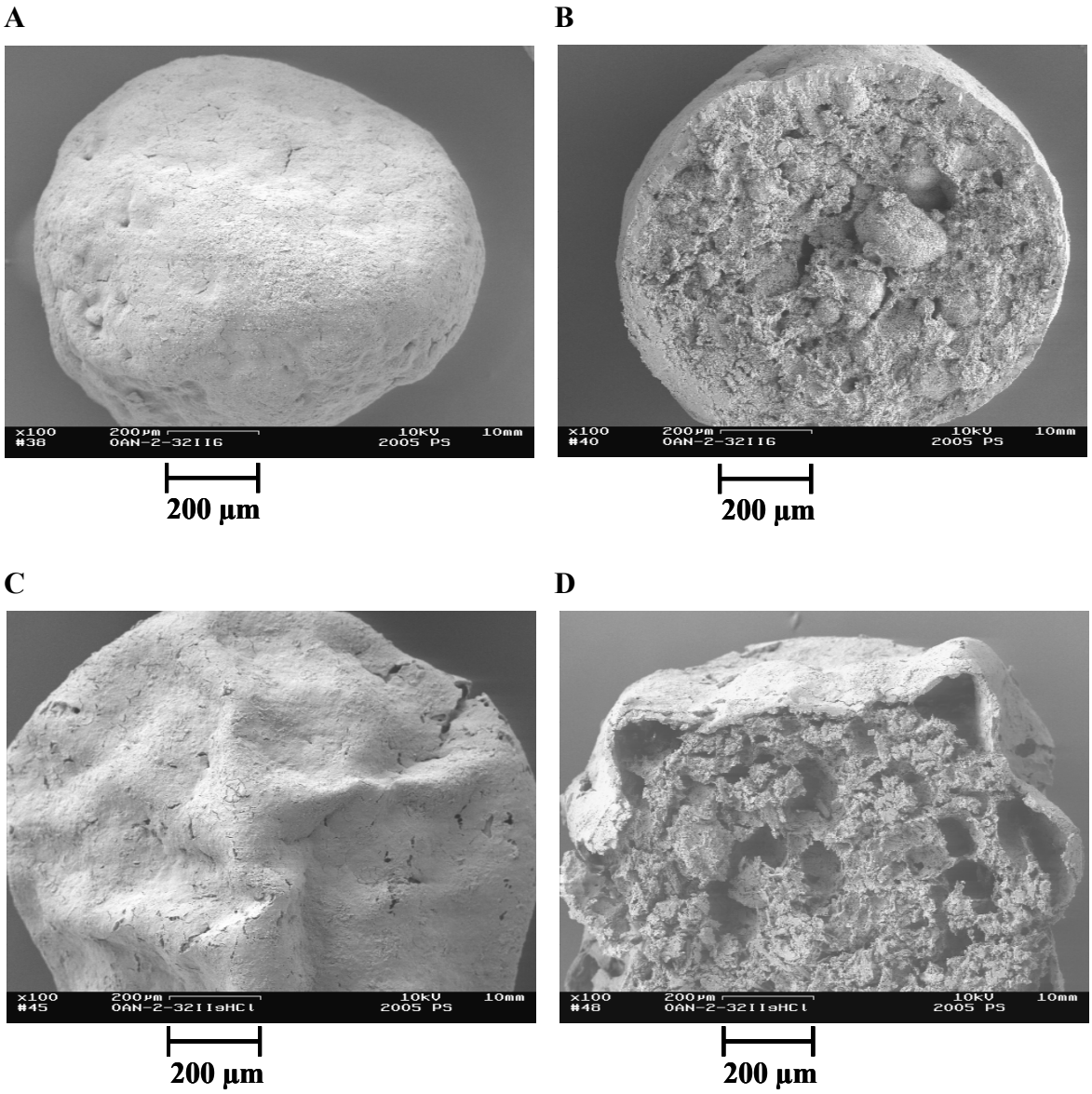


Abb. 45 Elektronenmikroskopische Aufnahmen der Oberfläche (A, C) und des Querschnitts (B, D) einer doppelt gelayerten Pelletformulierung mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) NaCl-Zusatz im Kern, vor (A, B) und nach (C, D) der Exposition in 0,1 N HCl.

3.3.3.2 Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf das Freisetzungsverhalten in verschiedenen Medien

Die Wirkstofffreisetzung konnte in beiden Medien durch den Einsatz von NaCl als Kernbestandteil stark erhöht werden. Das Ziel der nachfolgenden Versuchsreihe war das Erreichen einer pH-unabhängigen Arzneistoffabgabe durch die Variation der magensaftresistenten Topcoatingschichtdicke.

Für weitere Untersuchungen wurden Pellets mit einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) NaCl-Anteil verwendet. Auf diese wurde ein 5%iges (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierendes Subcoating aus Polyvinylacetat mit einem 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil aufgebracht [Tab. 11].

Tab. 11 Formulierungen doppelt überzogener NaCl-haltiger Pellets mit verschiedenen magensaftresistenten Topcoatingleveln.

	Kern:			Subcoating:		Topcoating:
Formulierung	SAG / ZK	MCC	NaCl	PVAc	PVP	MAE
Nr.	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]*	[% m/m]**	[% m/m]*
37	60	25	15	5	30	0
38	60	25	15	5	30	2,5
39	60	25	15	5	30	3
40	60	25	15	5	30	3,5
41	60	25	15	5	30	4

* % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, ** % m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse

Die Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD wurde durch das magensaftresistente Topcoating erwartungsgemäß nicht beeinflusst. Dagegen nahm die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl bei steigenden Schichtdicken des magensaftresistenten Überzugs erwartungsgemäß ab. Das magensaftresistente Polymer löst sich im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD schnell auf. Die Wirkstofffreisetzung wird somit im

Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD nur durch die Schichtdicke des unlöslichen retardierenden Polymers beeinflusst, die in allen Formulierungen gleich ist.

In 0,1 N HCl dagegen wird das magensaftresistente Polymer nicht gelöst. Steigende Schichtdicke des magensaftresistenten Polymers erhöht somit die Gesamtschichtdicke des Überzuges und bewirkt deshalb eine Senkung der resultierenden Wirkstoffabgabe.

Der direkte Vergleich der Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und 0,1 N HCl zeigte für Formulierungen ohne eine zweite magensaftresistente Schicht bzw. für Pellets mit einer 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Schicht eine pH-abhängige Wirkstofffreisetzung. Entsprechend der Löslichkeit des Wirkstoffs in den beiden Medien, wurde eine schnellere Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl als in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD beobachtet [Abb. 46]. Dagegen war die Wirkstofffreisetzung von Pellets mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating pH-unabhängig.

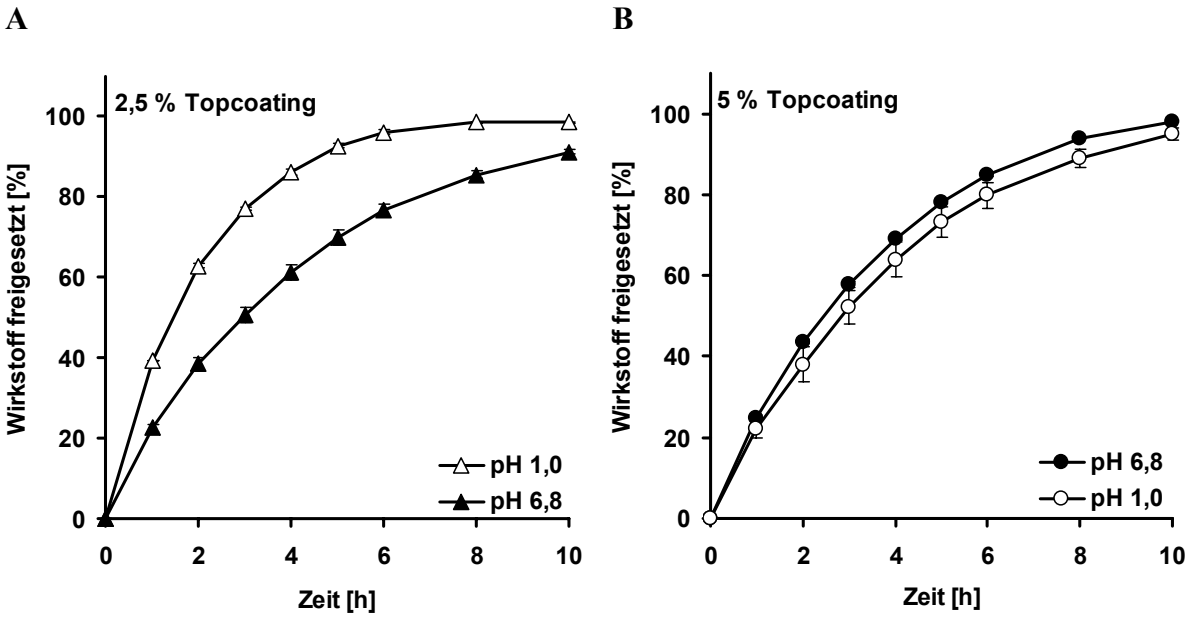


Abb. 46 Einfluss des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating beinhaltend 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP in verschiedenen Medien (Tab. 11, Formulierungen 37 und 38).

Auch Formulierungen mit einem 3%igen, 3,5%igen bzw. 4%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) zweiten Überzug aus magensaftresistentem Polymer zeigten eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung [Abb. 47].

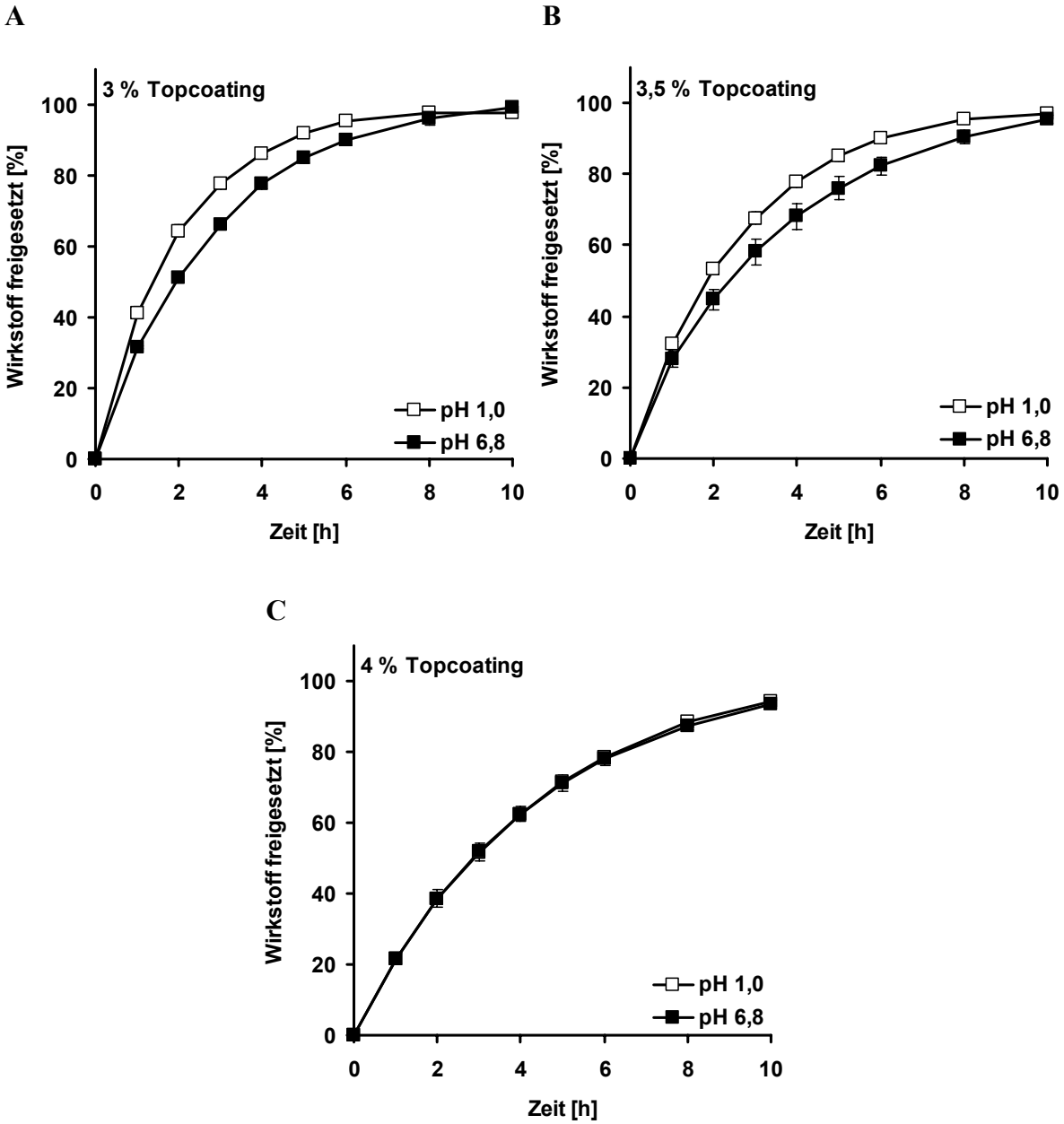


Abb. 47 Einfluss des MAE-Topcoatinglevels auf die Wirkstofffreisetzung aus Pellets mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Subcoating beinhaltend 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP in verschiedenen Medien (Tab. 11, Formulierungen 39, 40 und 41).

Die untersuchten Formulierungen lassen folgenden zusammenfassenden Schluss zu. Durch das Einarbeiten einer osmotisch aktiven Substanz kann die Wirkstofffreisetzung des schlecht löslichen Arzneistoffs SAG / ZK erhöht werden. Das Niveau der Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD wird durch den Osmagentanteil im Kern bestimmt. Durch die Variation der Schichtdicke des magensaftresistenten Topcoating kann eine pH-unabhängige Wirkstoffliberation eingestellt werden.

3.3.3.3 Effekt des osmotischen Drucks des Mediums auf die Wirkstoffliberation

Um die Hypothese einer hauptsächlich osmotisch getriebenen Wirkstofffreisetzung zu überprüfen, wurde die Pelletformulierung mit einem 4%igem (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating [Tab. 11, Formulierung 41] für weitere Untersuchungen verwendet.

Im Falle einer osmotisch getriebenen Freisetzung sollte der Wirkstoff bei Verringerung der osmotischen Druckdifferenz zwischen Pelletkern und umgebendem Medium langsamer aus der Formulierung freigesetzt werden [Ozturk et al., 1990; Zentner et al., 1985]. Eine Verringerung der osmotischen Druckdifferenz kann durch den Zusatz von osmotisch aktiven Agenzien zum Freisetzungsmedium erreicht werden [Verma et al., 2004].

Deshalb wurden für die folgenden Versuche unterschiedliche Osmolalitäten des Freisetzungsmediums durch den Zusatz von Natriumchlorid eingestellt.

Die Hypothese fand ihre Bestätigung in den erhaltenen Freisetzungsprofilen, die eine deutliche Abnahme der Wirkstofffreisetzung mit steigender Osmolalität des Mediums zeigten [Abb. 48]. Es wurde in beiden Medien ein linearer Zusammenhang zwischen der Osmolalität des Mediums und der Freisetzungskonstanten k festgestellt [Abb. 49].

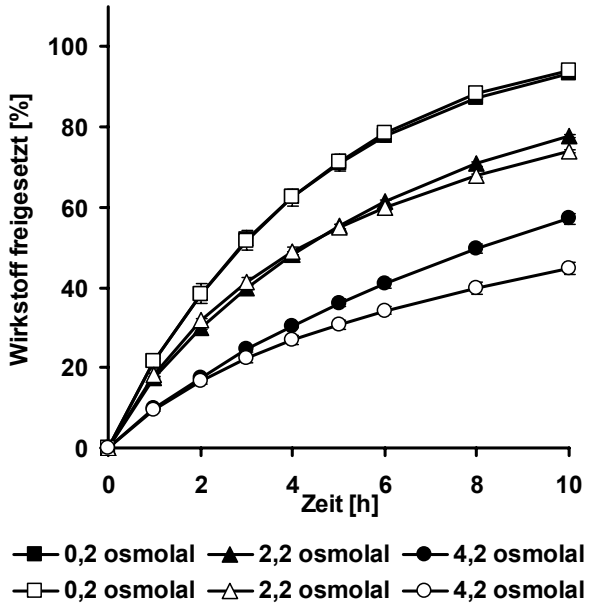


Abb. 48 Vergleich der Abhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von der Osmolalität verschiedener Medien, (gefüllte Zeichen) Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (ungefüllte Zeichen) 0,1 N HCl.

Die Wirkstofffreisetzung war in 0,2 und 2,2 osmolalen Medien pH-unabhängig. Bei einer Osmolalität des Mediums von 4,2 wurde eine etwas geringere Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl beobachtet. Vermutlich reichte die Druckdifferenz zwischen Kern und Medium nicht mehr aus, um eine ausreichende Dehnung und damit auch Perforation der äußeren magensaft-resistenten Schicht zu erreichen. Weitere Untersuchungen zur Klärung dieser Beobachtung sind notwendig.

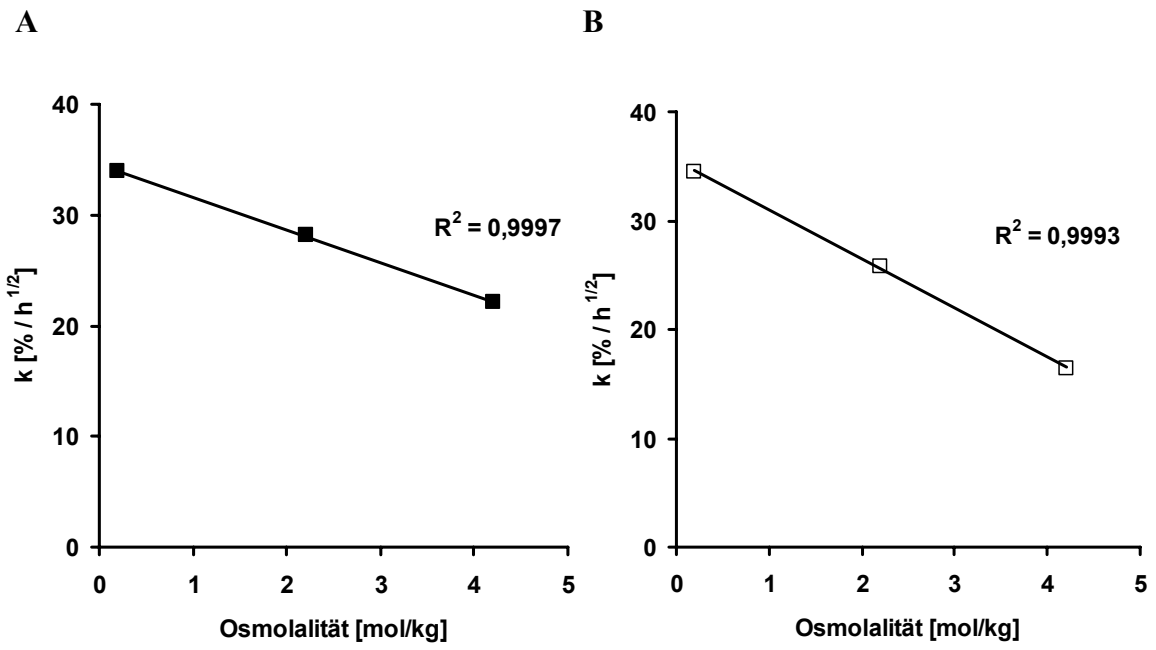


Abb. 49 Abhängigkeit der Freisetzungskonstanten k von der Osmolalität des Mediums (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl.

3.3.3.4 Einfluss ionischer und nicht-ionischer osmotisch aktiver Kernzusätze auf die Wirkstofffreisetzung

Da eine osmotisch getriebene Wirkstofffreisetzung aus doppelt gelayerten Pelletformulierungen mit NaCl im Kern nachgewiesen werden konnte, wurden nun andere osmotisch wirkende Agenzien getestet.

Die verwendeten Osmagentien sollten keine pH-modifizierenden Eigenschaften besitzen, da diese die Löslichkeit des Wirkstoffes [Thoma et al., 1990] oder aber die Löslichkeit des magensaftresistenten Überzugs beeinflussen könnte [Nykänen et al., 2001; Krogars et al., 2000]. Der Einsatz von basischen Salzen kann die Löslichkeit des Wirkstoffes verringern aber gleichzeitig zu einer verfrühten Auflösung der magensaftresistenten Polymerschicht führen. Andererseits bewirkt das Einbringen saurer Komponenten eine verzögerte Auflösung des magensaftresistenten Überzuges, was zur gezielten Wirkstofffreisetzung im Kolon ausgenutzt wird [Nykänen et al., 1999].

Aus der Gruppe der ionischen osmotisch aktiven Agenzien wurde deshalb das neutrale Kaliumchlorid gewählt. Auch die nicht-ionische Osmagentien Saccharose und Mannitol wurden getestet [Tab. 12].

Die Grundlage für alle nachfolgend untersuchten Formulierungen waren Pelletkerne mit einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Osmagentanteil, die mit einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Polyvinylacetatfilm überzogen wurden, der 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner enthielt. Durch die Variation des magensaftresistenten Topcoatings sollte eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung erreicht werden.

Tab. 12 Formulierungen doppelt überzogener Pellets mit verschiedenen ionischen und nicht-ionischen osmotisch aktiven Agenzien.

	Kern:				Subcoating:	Topcoating:
Formulierung Nr.	SAG / ZK [% m/m]*	MCC [% m/m]*	Osmagent [% m/m]*	Osmagent	PVAc [% m/m]**	MAE [% m/m]*
42	60	25	15	KCl	5	2,5
43	60	25	15	KCl	5	5
44	60	25	15	S	5	0
45	60	25	15	S	5	2,5
46	60	25	15	S	5	5
47	60	25	15	M	5	0
48	60	25	15	M	5	2,5
49	60	25	15	M	5	5

S = Saccharose, M = Mannitol, * % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse, ** % m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse inklusive 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP als Porenbildner

Auch der Zusatz von 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Kaliumchlorid zur Kernformulierung konnte die Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu Formulierungen ohne osmotisch wirksames Agens im Kern deutlich in beiden Medien erhöhen [Abb. 50].

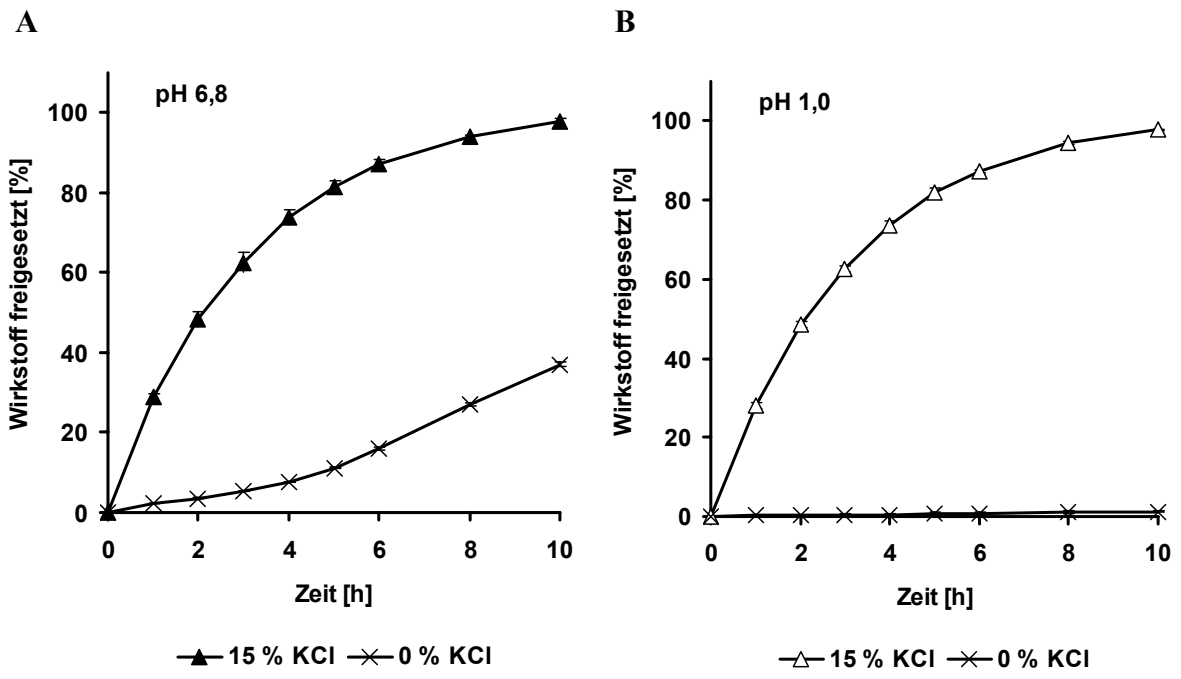


Abb. 50 KCl-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 42).

Durch das Aufbringen eines 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoatings konnte ein Überlappen der Freisetzungskurven in beiden Medien und damit eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung erzielt werden [Abb. 51]. Deutlich ist zu erkennen, dass der Auftrag einer 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkern-gesamtmasse) Schicht aus magensaftresistentem Polymer zu einer Überkompensation der Löslichkeitsunterschiede des Wirkstoffs in beiden Medien führt. Daraus resultiert eine schnellere Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD. Es konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des ionischen NaCl auch auf das ebenfalls ionische KCl übertragbar sind. Es war mit beiden Salzen möglich, den Wirkstoff pH-unabhängig aus der Pelletformulierung freizusetzen.

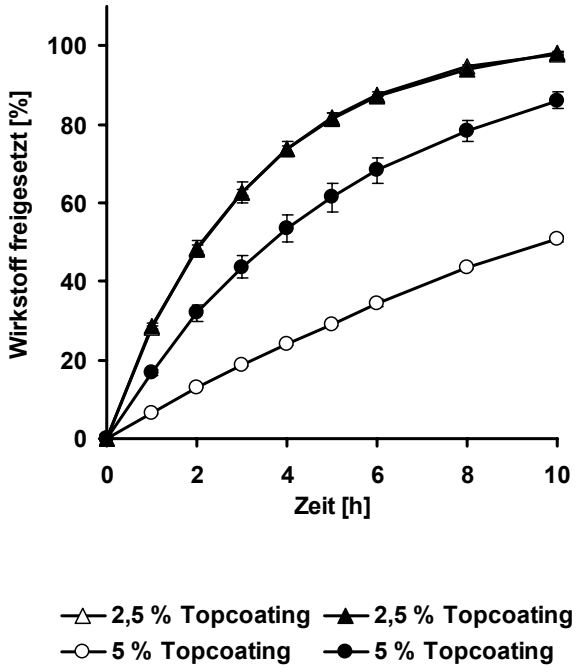


Abb. 51 Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) KCl (Tab. 12, Formulierungen 42 und 43).

Anschließend wurden nicht-ionische Verbindungen in den Pelletkern eingearbeitet. Auch Formulierungen mit 15 % Saccharoseanteil (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) im Kern zeigten eine im Gegensatz zu Formulierungen ohne Osmagent gesteigerte Wirkstofffreisetzung in beiden Medien [Abb.52].

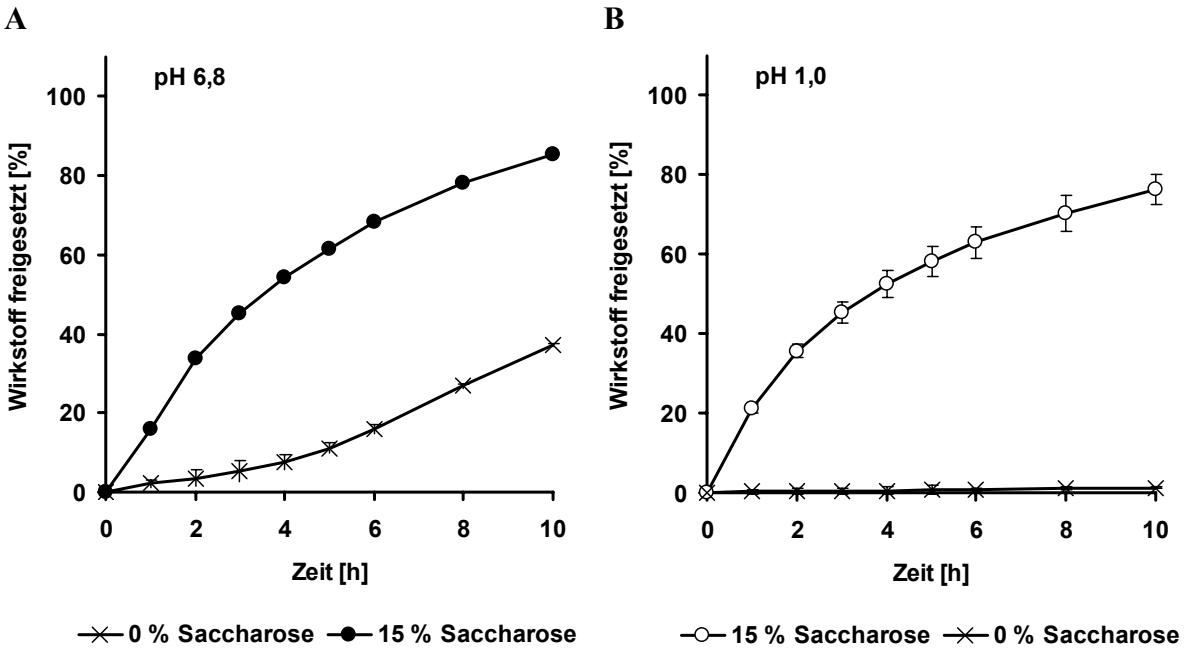


Abb. 52 Saccharose-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 45).

Beim Auftragen verschiedener Topcoatinglevel des magensaftresistenten Polymers konnte bei einem 2,5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) Topcoatinglevel ebenfalls ein weitestgehendes Überlappen der Freisetzungsprofile in beiden Medien erzielt werden. Der Auftrag von 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) magensaftresistentem Topcoating dagegen führt zu einer Überkompensation der Löslichkeitsunterschiede des Wirkstoffs in den beiden Medien und somit zu einer schnelleren Arzneistoffliberation im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD verglichen mit der langsameren Freisetzung in 0,1 N HCl. Auch die Addition der nicht-ionischen Saccharose führte zu einer pH-unabhängigen Wirkstofffreisetzung.

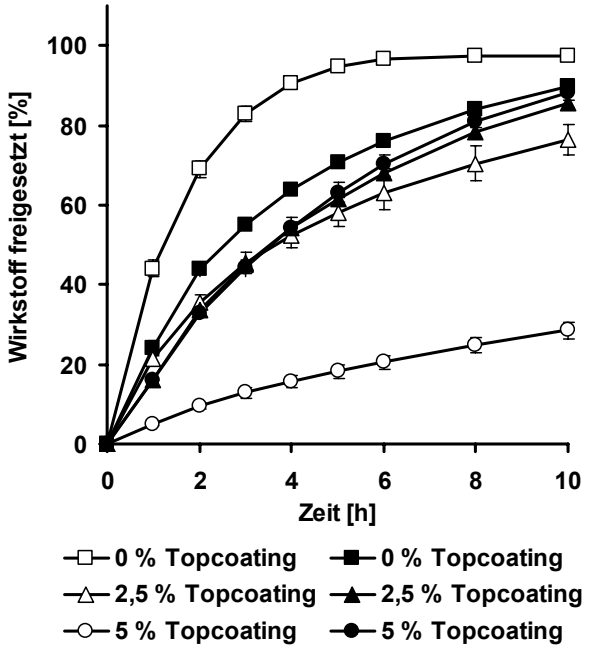


Abb. 53 Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Saccharose (Tab. 12, Formulierungen 44, 45 und 46).

Als weiteres nicht-ionisches osmotisch aktives Agens wurde schließlich Mannitol in die Pelletkerne eingearbeitet. Die Wirkstofffreisetzung konnte auch durch Mannitol in beiden Medien erhöht werden [Abb. 54]. Allerdings war die Steigerung der Arzneistoffliberation im Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD gering. Weder ein 2,5%iger noch ein 5%iger (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Topcoatingauftrag von magensaftresistentem Polymer war in der Lage, die unterschiedlichen Wirkstofflöslichkeiten in beiden Medien zu kompensieren [Abb. 55]. Eine weitere Erhöhung des Topcoatinglevels schien nicht sinnvoll, da die Wirkstofffreisetzung im Puffermedium zu gering war. Es wurden in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD nach 10 Stunden nur ca. 45 % des Wirkstoffs freigesetzt.

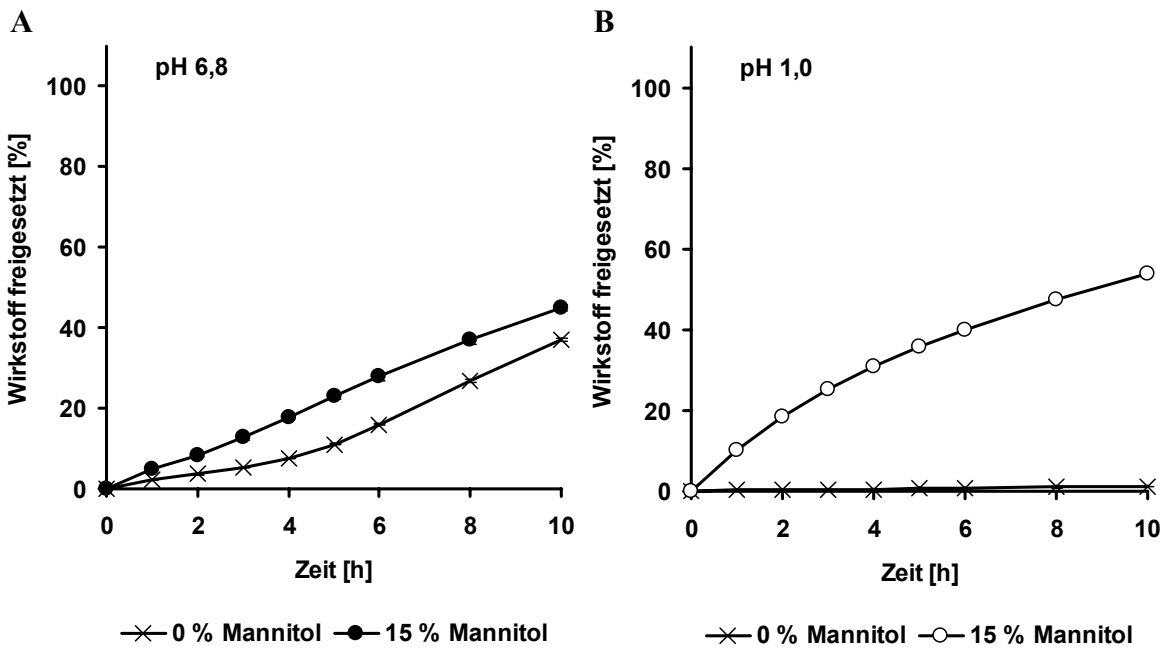


Abb. 54 Mannitol-Einfluss auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Topcoating: 2,5 % MAE (Tab. 9, Formulierung 29, Tab. 12, Formulierung 48).

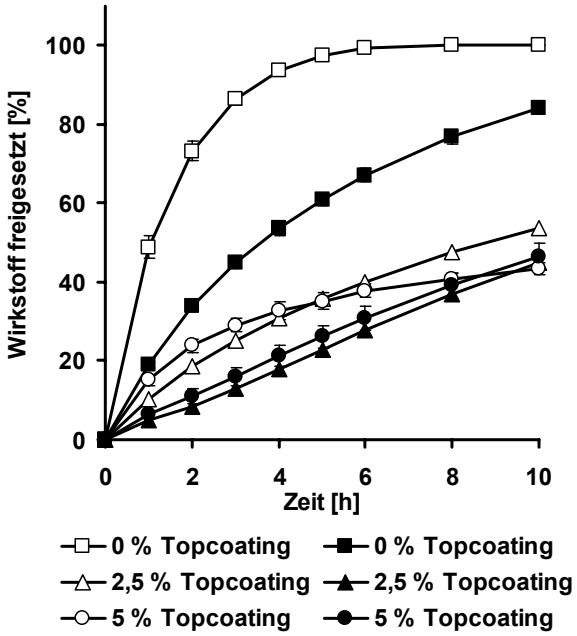


Abb. 55 Effekt verschiedener magensaftresistenter Topcoatinglevel auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen), Subcoating: 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP, Kern mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Mannitol (Tab. 12, Formulierungen 47, 48 und 49).

Die Freisetzungsprofile von Pelletformulierungen mit ionischen und nicht-ionischen Osmagentien in der Kernformulierung ergeben folgende Reihenfolge: NaCl > KCl > Saccharose > Mannitol [Abb. 56]. Die gefundene Reihenfolge stimmt sehr gut mit den osmotischen Drücken der gesättigten Lösungen der eingesetzten Osmagentien überein [Tab. 13].

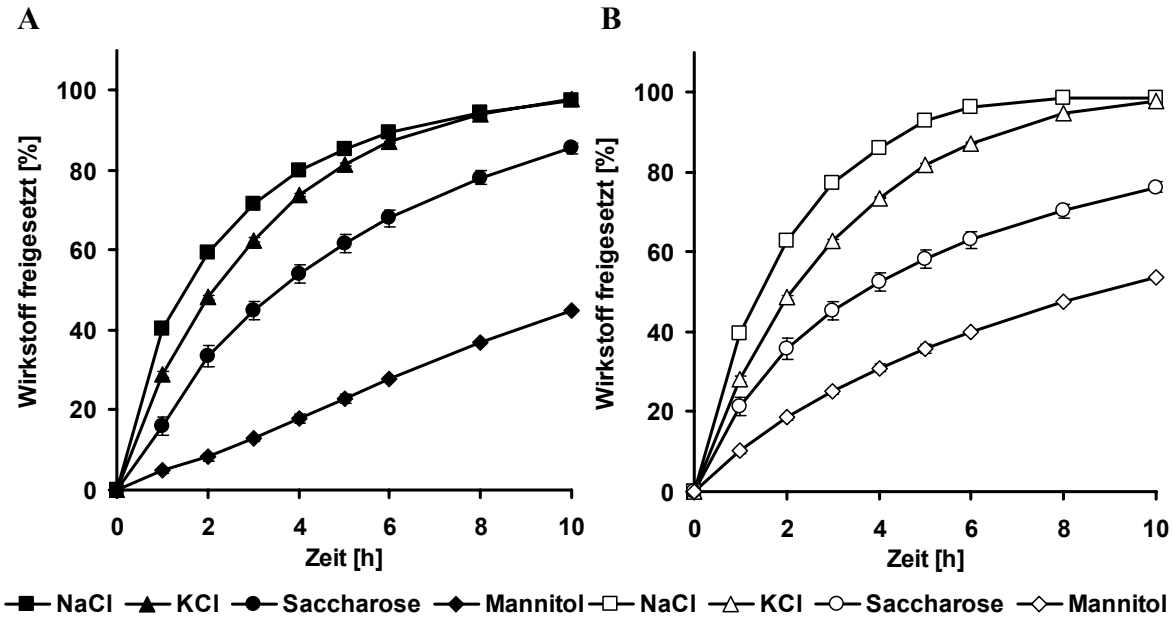


Abb. 56 Einfluss verschiedener Osmagentien auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1N HCl aus Formulierungen mit einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Subcoating aus PVAc inkl. 30 % (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP und einem 5 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Topcoating aus magensaftresistentem MAE, Kern: Osmagentanteil 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse).

Tab. 13 Osmotischer Druck gesättigter Osmagentlösungen.

osmotisches Agens	osmotischer Druck der gesättigten Lösung [atm]*
Natriumchlorid	365
Kaliumchlorid	245
Saccharose	150
Mannitol	38

*Verma et al., 2000

Wie zu erwarten, waren ionische osmotisch aktive Substanzen effektiver in der Erhöhung der Wirkstofffreisetzung aus doppelt gecoateten Pelletformulierungen als nicht-ionische osmotisch aktive Substanzen. Der osmotische Druck, als kolligative Eigenschaft, ist nicht von

der Art aber von der Anzahl gelöster Teilchen pro Volumen abhängig. Da jeweils ein Anteil von 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) an osmotisch aktivem Zusatz verwendet wurde, wurden damit höhere Stoffmengen an ionischen Osmagentien in die Kerne eingebracht. Gleichzeitig dissoziieren ionische Osmagentien in osmotisch aktive Ionen, was in der untenstehenden Gleichung (14) als die Anzahl der osmotisch wirksamen Teilchen (i) einfließt. Damit wird im Fall von NaCl und KCl eine Verdopplung der Osmolalität erreicht.

$$\Pi = i \times m \times R \times T \qquad (14)$$

Π	osmotischer Druck
i	Anzahl osmotisch wirksamer Teilchen
m	Molalität
R	allgemeine Gaskonstante
T	absolute Temperatur

Dennoch kann auch mit nicht-ionischen Zusätzen wie Saccharose eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Mannitol konnte bei einem Anteil von 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletgesamtmasse) am Kern keine ausreichende Wirkstofffreisetzung bewirken, hierzu wäre eine Erhöhung des Mannitolgehalts notwendig.

3.3.3.5 Stabilität doppelt gelayerter Formulierung mit Osmagent im Kern

Nach 6-monatiger Lagerung bei Raumtemperatur wurde die Wirkstoffabgabe aus einer Pelletformulierung mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Natriumchloridanteil und einer Polymerdoppelschicht, bestehend aus einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Topcoating, welches einen 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil enthielt und einem 4%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating, bestimmt [Tab. 11, Formulierung 41].

Die Wirkstofffreisetzung nahm in diesem Zeitraum gering zu [Abb. 56]. Eventuell kam es zur Migration des Wirkstoffs in den Polymerfilm. Um die Lagerstabilität der Formulierung genauer bewerten zu können, sind allerdings weitere Untersuchungen nach der Lagerung bei erhöhten Temperaturen und erhöhter Luftfeuchtigkeit notwendig.

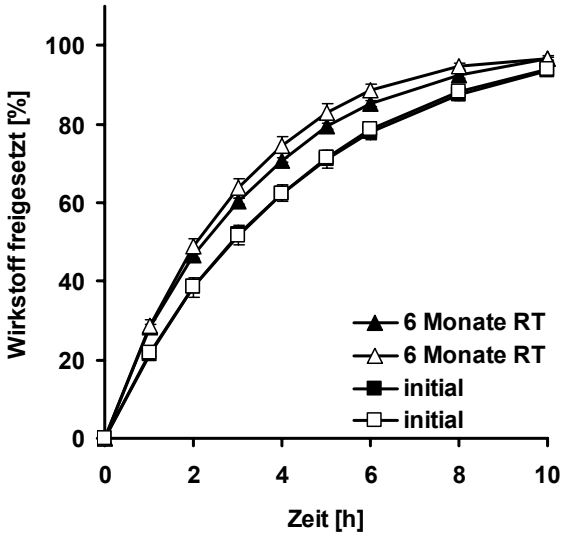


Abb. 57 Einfluss der Lagerung bei Raumtemperatur auf die Wirkstofffreisetzung in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen) und Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen) [Tab. 11, Formulierung 41].

3.4 Tablettierung doppelt überzogener Pellets

Die finale Pelletarzneiform sollte einfach und möglichst kostengünstig herzustellen sein. Des Weiteren soll der multipartikuläre Charakter der Pelletformulierung erhalten und die Wirkstofffreisetzung unverändert bleiben. Angestrebt wird außerdem eine gute Patientencompliance.

Zur finalen Formulierung von pellethaltigen Arzneiformen gibt es verschiedene Möglichkeiten. Eine beliebte und weit verbreitete Möglichkeit besteht in der Verkapselung der Pellets in Hartgelatinekapseln. Um große Volumina zu verpacken, werden allerdings sehr große Kapseln benötigt. Die Wirkstofffreisetzung wird durch die Verkapselung kaum beeinflusst.

Eine in der letzten Zeit sehr beliebte Form der Endverpackung stellt das Sachet dar, bei dem entsprechende Pelletmengen in Aluminiumlaminatschläuchen verschweißt werden. Diese Art der Verpackung ist zeit- und kostengünstig, wird aber gerade von älteren Patienten schwerer angenommen.

Eine weit akzeptierte und sowohl kostengünstige wie auch schnell zu produzierende finale Arzneiform stellt die multipartikuläre Tablette dar. Dazu werden Pellets zu einer Tablette verpresst, die nach dem Kontakt mit dem Medium schnell in ihre Pelletuntereinheiten zerfällt. In Tabletten können größere Mengen an Pellets verpresst werden. Auch werden selbst größere Tabletten vom Patienten eher akzeptiert als große Kapseln. Allerdings stellt der Pressvorgang eine starke Belastung gerade für polymerüberzogene Pellets dar.

Wegen der ausgeprägten Akzeptanz von Tabletten wurden die Pellets nun in Tablettenform überführt. Dabei wurde der Einfluss von Pelletanteil und Presskraft auf den Abrieb und die Bruchfestigkeit und Zerfallszeit der Tabletten beobachtet. Ebenso wurde indirekt das Ausmaß der Beschädigung der Pellets während der Tablettierung durch den Vergleich der Wirkstofffreisetzung beurteilt.

Zu Tabletten verpresst wurde eine Pelletformulierung mit 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Natriumchloridanteil und einer Polymerdoppelschicht bestehend aus einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Topcoating, welches einen 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil enthielt

und einem 4%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating [Tab. 11, Formulierung 41].

Es wurden Tabletten mit Pelletanteilen von 25 %, 50 %, 75 % und 90 % (% m/m bezogen auf das Tablettengewicht) hergestellt [Tab. 14]. Neben den Pellets bestand die innere Phase der Tablettenmischung aus mikrokristalliner Zellulose (MCC) als Füllstoff und quervernetztem Polyvinylpyrrolidon (PVP-CL), welches als Sprengmittel den schnellen Zerfall der Tablette in ihre multipartikulären Pelletuntereinheiten bewirken sollte. Als äußere Phase wurde das Gleit- und Schmiermittel Magnesiumstearat aufgezogen, um die Fließfähigkeit der Mischung zu erhöhen und das Verkleben mit dem Presswerkzeug zu verhindern.

Tab. 14 Formulierungen von 600 mg-Tabletten mit verschiedenen Pelletanteilen.

Formulierung Nr.	Pelletanteil [% m/m]*	PVP-CL [% m/m]*	Magnesiumstearat [% m/m]*	MCC [% m/m]*
50	25	4	0,25	70,75
51	50	4	0,25	45,75
52	75	4	0,25	20,75
53	90	4	0,25	5,75

* % m/m bezogen auf die Tablettenmasse

3.4.1 Einfluss verschiedener Presskräfte auf die Tabletteneigenschaften

Es wurde der Einfluss der Presskraft auf die mechanischen Eigenschaften, wie Bruchfestigkeit, Abrieb und Zerfallszeit der erzeugten Tabletten bestimmt. Bei der untersuchten Formulierung handelte es sich um Tabletten mit 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil [Tab 14, Formulierung 51].

Erwartungsgemäß nahm die Bruchfestigkeit der Tabletten mit zunehmender Presskraft zu [Abb. 58], was in guter Übereinstimmung mit der Literatur steht [Beckert et al., 1996; Sawicki et al., 2005]. Mit steigender Presskraft und damit auch steigender Tablettenbruchfestigkeit konnte eine Abnahme des Abriebs festgestellt werden [Abb. 59]. Auch diese

Ergebnisse entsprachen den Erwartungen und wurden ebenfalls von anderen Autoren beobachtet [Debunne et al., 2004].

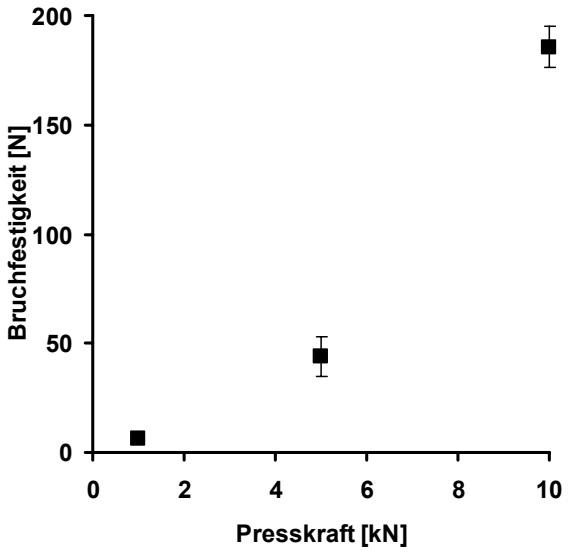


Abb. 58 Abhängigkeit der Bruchfestigkeit von der Presskraft, Pelletanteil: 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).

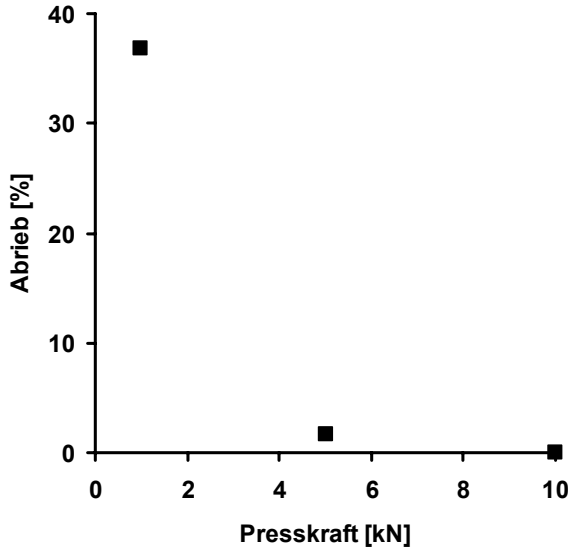


Abb. 59 Effekt der Presskraft auf den Abrieb, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).

Aus der Literatur war bekannt, dass nicht überzogene wie auch überzogene Pellets während der des Pressvorgangs von einer multipartikulären Arzneiform, durch die Fusion der Pellets selbst oder ihrer Überzüge, in eine monolithische Arzneiform überführt werden können [Santos et al., 2005; Lopez-Rodriguez et al., 1993]. Deshalb wurden die Zerfallszeiten der Tabletten bestimmt.

Alle beobachteten Tablettenformulierungen zerfielen während des Zerfallstests in ihre Pelletuntereinheiten. Es fand also keine Fusion der Pellets während der Tablettierung statt, was zur Erhaltung der multipartikulären Eigenschaften der Arzneiform führte. Wie erwartet, stieg die Zerfallszeit mit zunehmender Presskraft und der daraus resultierenden steigenden Bruchfestigkeit an [Abb. 60]. Erfreulicherweise zeigten alle Tabletten sehr kurze Zerfallszeiten. Auch Tabletten, die mit einer Presskraft von 10 kN hergestellt wurden und eine Bruchfestigkeit von 185,5 N aufwiesen, zerfielen in weniger als 30 Sekunden in ihre Pelletuntereinheiten.

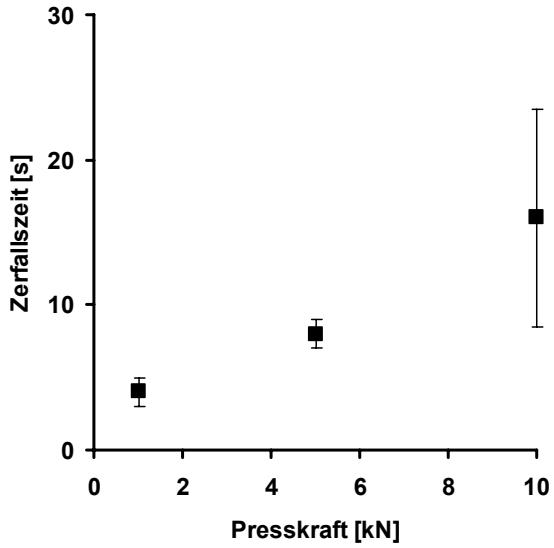


Abb. 60 Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Presskraft, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).

Von besonderer Bedeutung bei der Tablettierung von überzogenen Pellets ist die Widerstandsfähigkeit der Polymerüberzüge gegenüber der Verpressung [Bodmeier, 1997]. Der Einfluss der Presskraft auf das Filmcoating kann indirekt durch den Vergleich der Wirkstofffreisetzung aus unverpressten überzogenen Pellets und den mit verschiedener Presskraft hergestellten Tabletten gemessen werden [Dashevsky et al., 2004a]. In Abhängigkeit vom verwendeten Polymer und der aufgetragenen Schichtdicke sind sowohl Formulierungen bekannt, deren Wirkstofffreisetzung abhängig vom aufgewandten Pressdruck waren als auch Formulierungen, deren Wirkstofffreisetzung unabhängig von der Presskraft war [Dashevsky et al., 2004a; Beckert et al., 1996]. Das Verpressen SAG / ZK-haltiger Pellets zu multipartikuläre Tabletten mit einem Pelletanteil von 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) bewirkte grundsätzlich einen Anstieg der Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl im Vergleich zu nicht verpressten Pellets [Abb. 61]. Es wurden keine Freisetzungsunterschiede zwischen multipartikulären Tabletten, die mit 1 kN, 5 kN bzw. 10 kN Presskraft hergestellt wurden, gefunden.

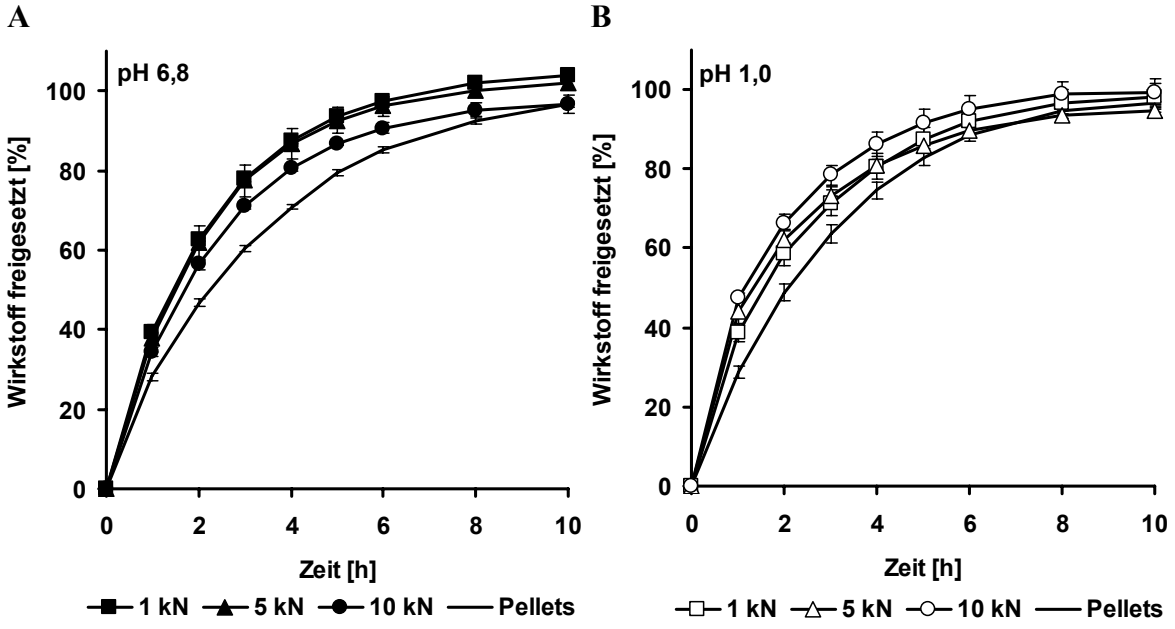


Abb. 61 Einfluss der Presskraft auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).

Die Steigerung der Wirkstofffreisetzung hatte allerdings keinen Einfluss auf das pH-unabhänge Freisetzungsverhalten der Pellets [Abb. 62].

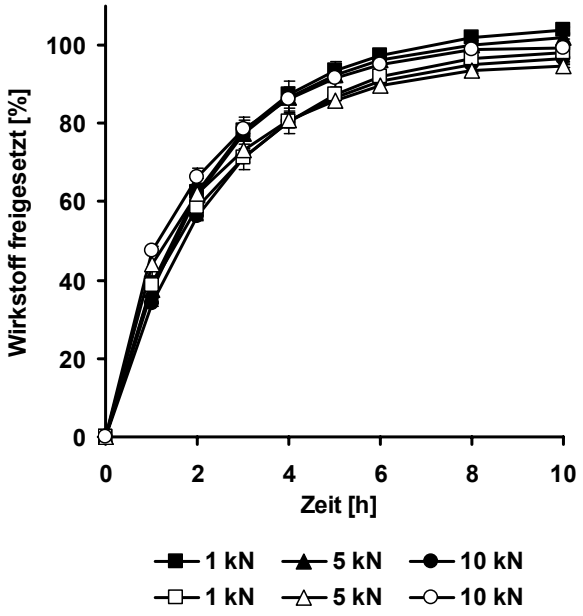


Abb. 62 Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit von der Presskraft in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen) und 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen), Pelletanteil 50 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse).

3.4.2 Einfluss des Pelletanteils auf die Tabletteneigenschaften

Ein wichtiger Parameter bei der Verpressung von Pellets zu Tabletten ist der Pelletanteil an der Tablettenmasse [Beckert et al., 1996; El-Mahdi et al, 2000]. Um den Einfluss des Pelletanteils auf die mechanischen Eigenschaften und das Freisetzungsverhalten aus solchen Tabletten zu beobachten, wurden Tabletten mit einem Pelletanteil von 25 %, 50 %, 75 % und 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) hergestellt [Tab. 14].

Die Bruchfestigkeit der Tabletten stieg mit zunehmender Presskraft an [Abb. 63]. Der Vergleich der Bruchfestigkeit von Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil zeigt, dass mit

steigendem Pelletanteil die Bruchfestigkeit abnimmt. Dies kann mit dem geringeren Anteil an matrixbildender mikrokristalliner Zellulose begründet werden, die für den Zusammenhalt der Tablettenmatrix ausschlaggebend ist.

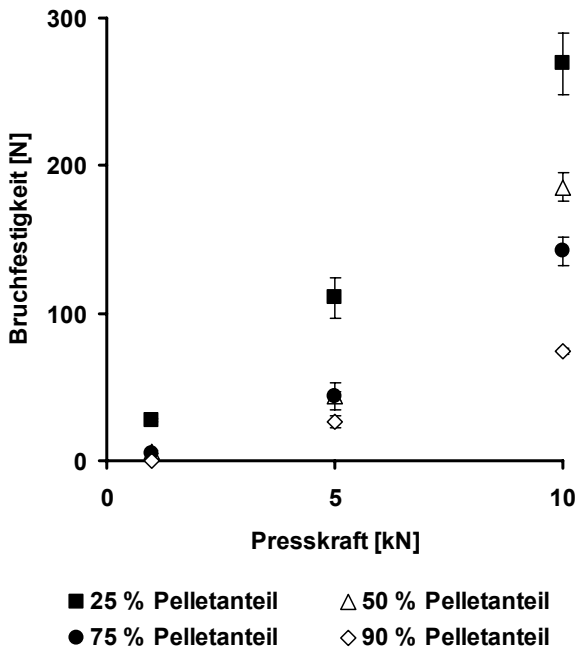


Abb. 63 Einfluss des Pelletanteils und der Presskraft auf die Bruchfestigkeit von Tabletten.

Anschließend wurde der Abrieb von Tabletten mit unterschiedlichen Pelletanteilen bestimmt. Die untersuchten Tabletten wurden mit einer Presskraft von 5 kN hergestellt.

Es wurde ein tendenzieller Anstieg des Abriebs mit steigendem Pellettanteil gefunden. Während Tablettenformulierungen mit einem Pelletanteil von 25 % und 75 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) einen Abrieb nicht größer als 1 % aufwiesen und damit den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs entsprachen, zeigte die Tablettenformulierung mit einem 50%igen (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil einen Abrieb von 1,6 %. Tabletten mit einem Pelletanteil von 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) zeigten einen sehr starken Abrieb von 4,5 % [Abb. 64]. Um die Arzneibuchanforderung von

Abrieben unter 1 % zu erfüllen, sollte die Presskraft erhöht werden. So wurde z. B. ein Abrieb von 0,01 % bei Tabletten mit 50%igem (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil gefunden, wenn diese mit 10 kN verpresst wurden [Abb. 59].

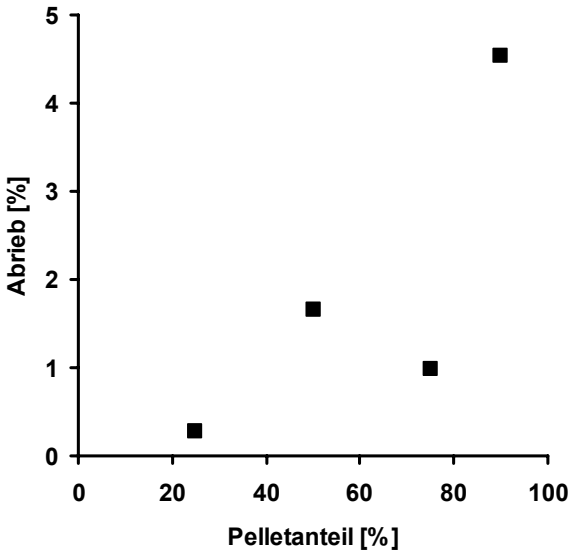


Abb. 64 Einfluss des Pelletanteils in Tabletten auf den Abrieb, Presskraft 5 kN.

Mit steigendem Pelletanteil sank nicht nur die Bruchfestigkeit bei gleichzeitiger Steigerung des Abriebs. Es konnte ebenfalls eine Abnahme der Zerfallszeit beobachtet werden [Abb. 65]. Ein Anstieg des Pelletanteils und der damit verbundene sinkende Anteil mikrokristalliner Zellulose bewirkte einen schwächeren Zusammenhalt der Tablette, was seinen Ausdruck auch in abnehmenden Zerfallszeiten fand. Alle untersuchten Tablettenformulierungen wiesen sehr geringe Zerfallszeiten (< 40 Sekunden) auf. Damit erfüllten alle untersuchten Formulierungen die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs, in dem ein Zerfall innerhalb von 15 Minuten verlangt wird.

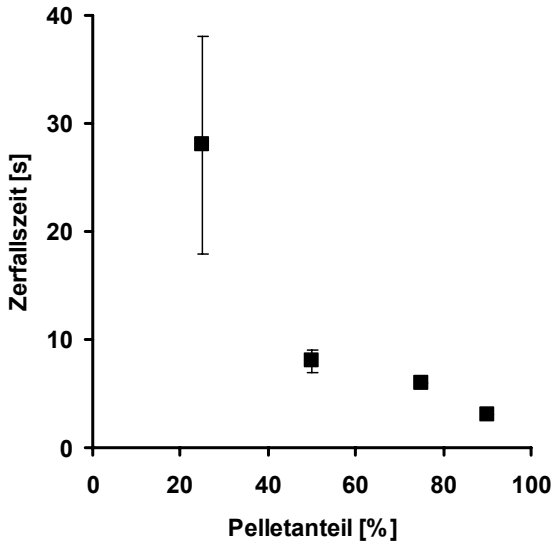


Abb. 65 Einfluss des Pelletanteils auf die Zerfallszeit der Tabletten, Presskraft 5 kN.

Grundsätzlich war die Freisetzung des Arzneistoffs in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und in 0,1 N HCl bei allen beobachteten Tablettenformulierungen im Vergleich zu nicht verpressten Pellets erhöht. Dies kann mit der Bildung von Frakturen im Polymerüberzug durch die Deformation der Pellets begründet werden.

Bei Wirkstofffreisetzungen aus Tabletten mit unterschiedlichem Pelletanteil wurde in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD kein Unterschied zwischen den Freisetzungsraten von Formulierungen mit 25%igem, 50%igem und 75%igem (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil festgestellt. Dagegen zeigten Tablettenformulierungen mit einem 90%igen (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil eine schnellere Wirkstoffliberation als die übrigen Tablettenformulierungen [Abb. 66 A].

Bei Wirkstofffreisetzungen in 0,1 N HCl wurde kein Unterschied zwischen den Freisetzungsraten von Tablettenformulierungen mit 25%igem und 50%igem (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil [Abb. 66 B] gefunden. Tablettenformulierungen mit einem Pelletanteil von 75 % oder 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) wiesen eine deutliche Erhöhung der Wirkstoffliberation auf. Dies entspricht den Aussagen von

Becker et al. (1989) und Lehmann et al. (1993), die einen Hilfsstoffanteil von 10 % bis 50 % bzw. von 20 % bis 50 % als notwendig fanden, um die Pelletzwischenräume zu füllen. Mit steigendem Hilfsstoffanteil wird die Beanspruchung der Lackhüllen während des Tablettierens verringert und gleichzeitig eine bessere Tablettenhärte erreicht.

Elektronenmikroskopische Aufnahmen verdeutlichen, dass bei einem steigenden Pelletanteil die Abstände zwischen den Pellets verringert wurden. Waren bei geringerem Pelletanteil die Pellets einzeln und durch den höheren Hilfsstoffanteil isoliert von einander, kamen mit zunehmendem Pelletanteil mehr Pellets mit den Stempelflächen bzw. gegenseitig in Berührung. Gleichzeitig ist ein Anstieg der Deformation und der Rissbildung in den Polymerfilmen der Pellets zu erkennen [Abb. 68]. Auch Beckert et al. (1996) benannten einen sinkenden Hilfsstoffanteil als Ursache für eine verstärkte Fraktur der Lackhülle in Folge gesteigerter Pelletdeformation.

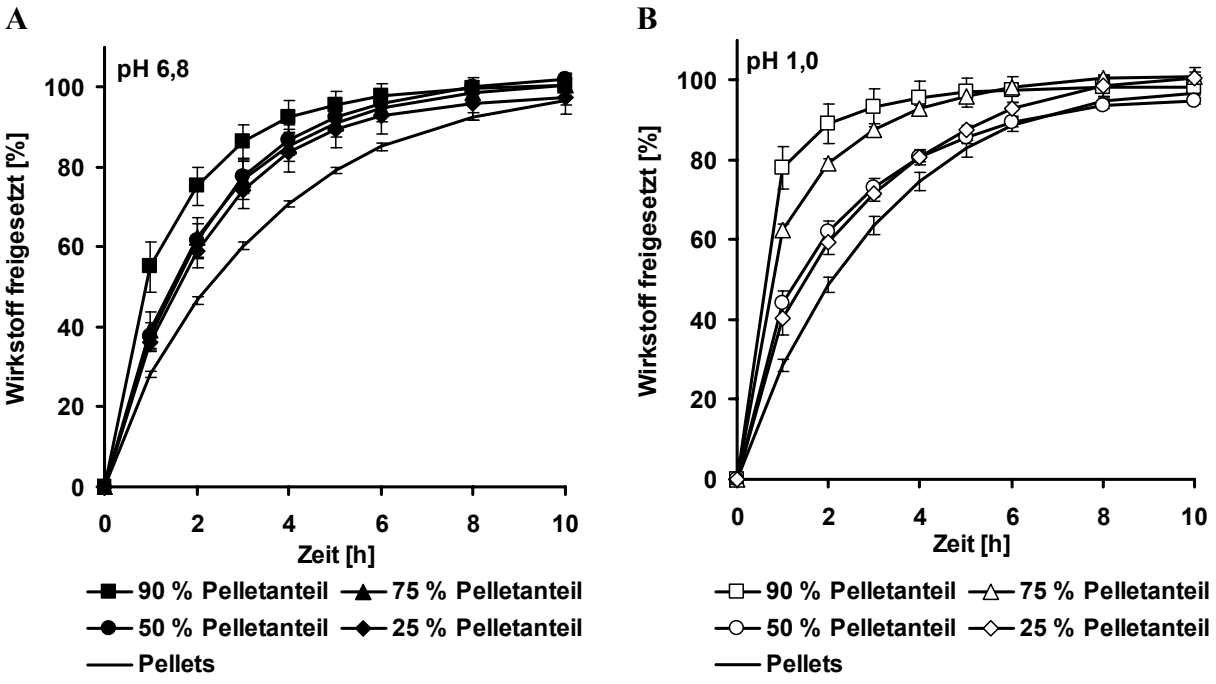


Abb. 66 Einfluss des Pelletanteils auf die Wirkstofffreisetzung (A) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD und (B) in 0,1 N HCl, Presskraft 5 kN.

Verstärkte Frakturen der äußeren magensaftresistenten Schicht wirkten sich erwartungsgemäß nicht auf die Wirkstofffreisetzung in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD aus. Da diese Schicht aber wesentlich für die Retardierung der Wirkstoffabgabe in 0,1 N HCl ist, wurde durch Frakturen in dieser Schicht die Freisetzung in 0,1 N HCl erhöht. Formulierungen mit einem 75%igen bzw. 90%igen (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil zeigten deshalb wieder ein pH-abhängiges Freisetzungsverhalten [Abb. 67].

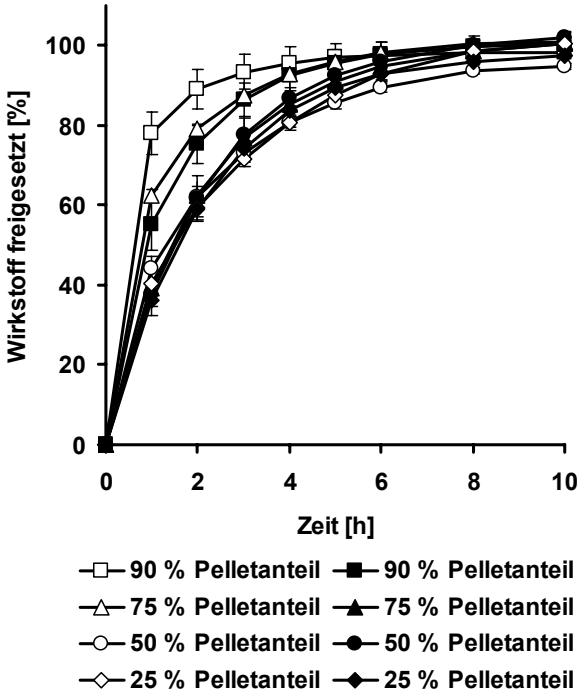
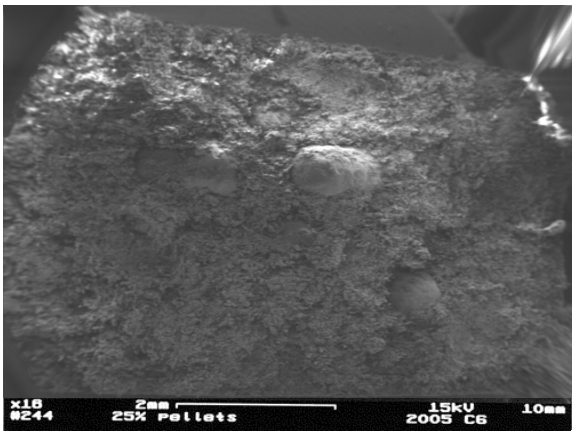
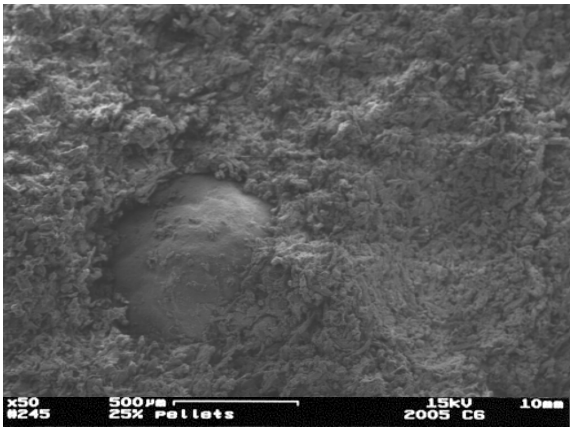


Abb. 67 Wirkstofffreisetzung in Abhängigkeit des Pelletanteils (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen), Presskraft 5 kN.

A

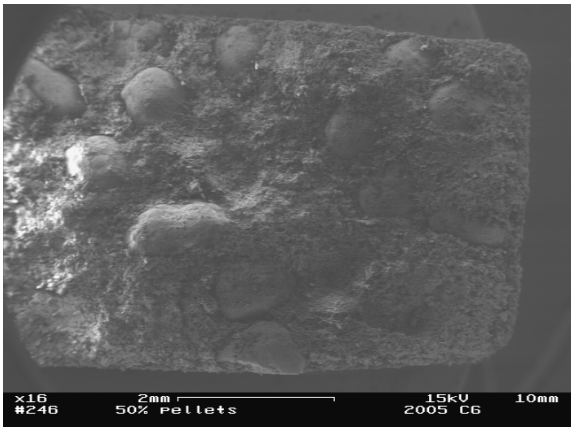


2 mm

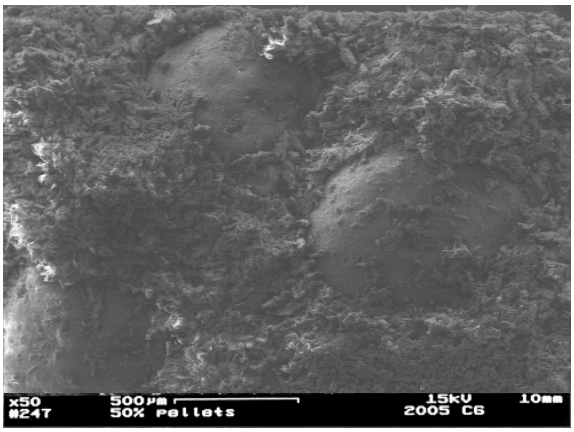


500 µm

B

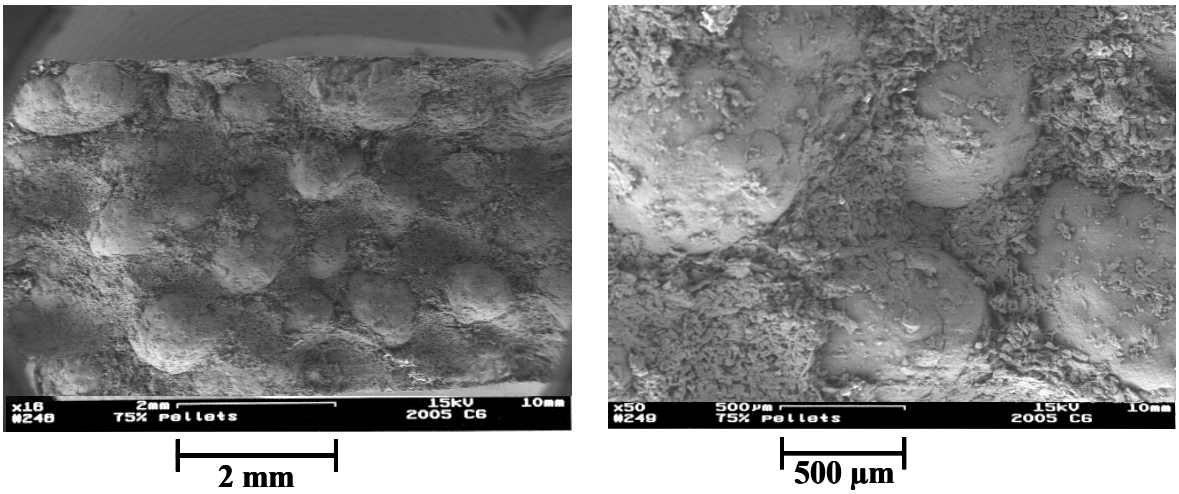


2 mm



500 µm

C



D

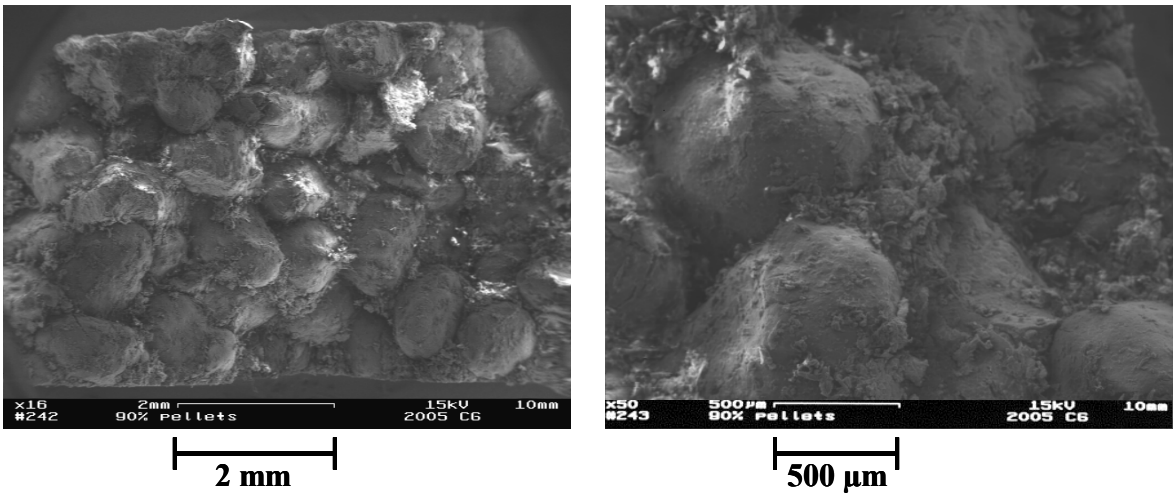


Abb. 68 Elektronenmikroskopische Aufnahmen von Bruchflächen von Tabletten mit (A) 25 %, (B) 50 %, (C) 75 % und (D) 90 % (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Verpressen von doppelschichtig überzogenen Pellets möglich ist. Es wurde allerdings bei allen untersuchten Tablettenformulierungen ein Anstieg in der Wirkstofffreisetzung beobachtet. Der Einsatz von Weichmachern in den Polymerüberzügen könnte dieses verhindern. Weitere Untersuchungen wären diesbezüglich notwendig.

3.4.3 Finale Darreichungsformen

Abschließend soll nun die Wirkstofffreisetzung aus Pellets, die z. B. den Inhalt eines Sachets darstellen, mit der Wirkstofffreisetzung aus Hartgelatinekapseln und der Wirkstofffreisetzung aus multipartikulären Tabletten verglichen werden.

Dazu wurde eine Pelletformulierung mit 15%igem (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Natriumchloridanteil und einer Polymerdoppelschicht, bestehend aus einem 5%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) retardierenden Topcoating, welches einen 30%igen (% m/m bezogen auf die Polymerfeststoffmasse) PVP-Anteil enthielt und einem 4%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) magensaftresistenten Topcoating, verwendet [Tab. 11, Formulierung 41].

Die Tablettenformulierung enthielt einen 50%igen (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil [Tab. 14, Formulierung 51].

Vergleicht man die Freisetzung aus Pellets mit der Freisetzung aus Tabletten oder Kapseln ergibt sich erwartungsgemäß kein Unterschied in der Wirkstofffreisetzung aus Pellets und Kapseln. Eine beschleunigte und dennoch pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung wurde aus Tabletten mit einem 50%igen (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil beobachtet.

Daraus kann geschlussfolgert werden, dass sowohl die Verpackung in Sachets und in Kapseln als finale Arzneiform geeignet scheint. Dagegen sind Modifikationen an den Polymerüberzügen notwendig, um einen Anstieg der Wirkstofffreisetzung aus Tabletten zu verhindern.

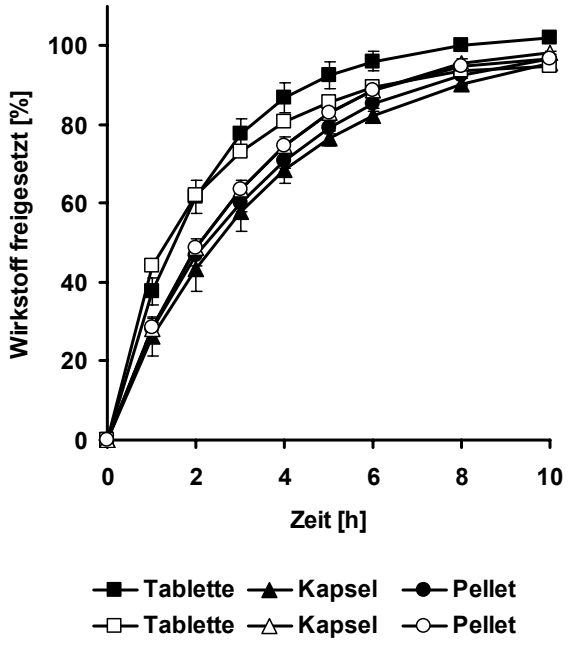


Abb. 69 Wirkstofffreisetzung aus Pellets, Kapseln und Tabletten mit 50% (% m/m bezogen auf die Tablettenmasse) Pelletanteil in Phosphatpuffer pH 6,8 inkl. 5 % (m/V) HP-β-CD (gefüllte Zeichen) und in 0,1 N HCl (ungefüllte Zeichen).