

## 4 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der Arbeit war die Entwicklung von Pelletformulierungen mit retardierter pH-unabhängiger Wirkstofffreisetzung für den schwach basischen Arzneistoff SAG / ZK. Dieser Arzneistoff besitzt nicht nur eine geringe biologische Halbwertszeit von ca. 2,3 h und eine relativ hohe Tagesdosis von ca. 1,8 g, sondern ist zusätzlich wegen seiner schwach basischen Natur pH-abhängig löslich. Um das Volumen der resultierenden Arzneiform möglichst gering zu halten, wurden Pellets mit einem 60%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Wirkstoffanteil durch Extrusion / Sphäronisation hergestellt. Eine Wirkstoffabgabe unabhängig vom pH-Wert des Freisetzungsmediums wurde durch die Anwendung zweier Lösungsansätze verwirklicht. Zum einen wurden organische Säuren als pH-Modifizierer der Pelletkernformulierung zugesetzt, um einen niedrigen pH-Wert im Inneren der Pellets zu erzeugen, wodurch die Wirkstofflöslichkeit im Medium mit geringerer Wirkstofflöslichkeit erhöht wird. Zum anderen wurden Schichten aus unlöslichem retardierenden Polymer und magensaftresistentem Polymer auf Pelletkerne aufgetragen, um die Permeabilität des Polymerüberzugs entgegengesetzt zur Wirkstofflöslichkeit einzustellen.

### **pH-Modifikatoren im Pelletkern**

Es wurden verschiedene organische Säuren in die Pelletkerne eingearbeitet, um einen niedrigen Mikro-pH-Wert im Inneren der Pellets zu erreichen und damit die Wirkstofflöslichkeit in Medien mit höheren pH-Werten zu erhöhen. Durch einen nur 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Fumarsäureanteil in nicht überzogenen Matrixpellets konnte eine pH-unabhängige, allerdings gering retardierte, Wirkstofffreisetzung erreicht werden. Nachdem die Matrixpellets mit einer geeigneten Polymerformulierung aus dem unlöslichen Polyvinylacetat (Kollicoat® SR 30 D) überzogen wurden, deren Permeabilität durch den Einsatz von Polyvinylpyrrolidon als wasserlöslichen Porenbildner erhöht wurde, konnte auch aus diesen fumarsäurehaltigen überzogenen Pellets eine pH-unabhängige Wirkstoffabgabe erzielt werden. Überzogene Pellets, die 15 % (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Weinsäure enthielten, zeigten dagegen weiterhin eine vom pH-Wert des Mediums abhängige Arzneistofffreisetzung. Begründet werden konnten die Unterschiede in der resultierenden Freisetzung durch das Vorhandensein zweier die Freisetzung beeinflussenden Mechanismen. Während die Wirkstofffreisetzung aus

fumarsäurehaltigen Formulierungen hauptsächlich durch die Senkung des Mikro-pH-Wertes innerhalb der Pellets verursacht wurde, konnte für die Weinsäure, die sehr schnell aus der Formulierung herausgelöst wurde, hauptsächlich die Erhöhung der Porosität des Pelletkerns als freisetzungsbeschleunigender Mechanismus festgestellt werden. Durch röntgendiffraktometrische Messungen säurehaltiger Pelletkerne und dem anschließenden Vergleich mit der grafischen Kombination von Diagrammen der einzelnen Kernbestandteile konnte die Bildung anderer Wirkstoffmodifikationen oder Umsalzen ausgeschlossen werden. Deshalb konnte davon ausgegangen werden, dass die Wirkstofflöslichkeit während des Pelletherstellprozesses nicht verändert wurde.

### **Schichten aus retardierendem und magensaftunlöslichem Polymer**

Im zweiten Teil der Arbeit wurde durch den Auftrag von Schichten aus retardierendem unlöslichem Polymer und magensaftresistentem Polymer die Permeabilität des Polymerüberzuges konträr zur Wirkstofflöslichkeit eingestellt.

Die Wirkstoffabgabe blieb bei der Kombination aus einer kernnahen magensaftresistenten Polymerschicht aus Methacrylsäure-Ethylacetat-Copolymer (Kollicoat<sup>®</sup> MAE 30 DP) und einer abschließenden retardierenden unlöslichen Polymerschicht aus Polyvinylacetat (Kollicoat<sup>®</sup> SR 30 D) pH-abhängig. Durch die Veränderung der Auftragsreihenfolge hin zu einer retardierenden unlöslichen kernnahen und einer magensaftresistenten äußeren Polymerschicht konnte eine pH-unabhängige Wirkstoffabgabe erreicht werden. Allerdings war das resultierende Niveau der Wirkstofffreisetzung für eine oral applizierbare retardierende Arzneiform zu gering.

Deshalb wurden in nachfolgenden Versuchsreihen osmotisch aktive Hilfsstoffe in die doppelt überzogenen Kernformulierungen eingearbeitet. Dadurch wurde die Wirkstoffabgabe in verschiedenen Medien erhöht. Die Reihenfolge der Wirkstofffreisetzung: Natriumchlorid > Kaliumchlorid > Saccharose > Mannitol stimmt sehr gut mit den osmotischen Drücken der gesättigten Lösungen dieser Hilfsstoffe überein. Sowohl die ionischen osmotisch aktiven Hilfsstoffe Natriumchlorid und Kaliumchlorid als auch die nicht-ionische Saccharose bewirkten bei einem 15%igen (% m/m bezogen auf die Pelletkerngesamtmasse) Anteil am Pelletkern eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung. Es konnte für Formulierungen mit osmotisch aktiven Zusätzen im Kern ein osmotisch getriebener Freisetzungsmechanismus festgestellt werden.

### **Finale Darreichungsform**

Doppelt überzogene Pellets wurden zu schnell zerfallenden Tabletten verpresst. Selbst Tabletten mit Bruchfestigkeiten über 180 N zerfielen innerhalb von 30 Sekunden in ihre Pelletuntereinheiten. Für Formulierungen mit einem Pelletanteil von 25 % und 50 % wurde auch nach dem Pressvorgang eine pH-unabhängige Wirkstoffabgabe beobachtet. Bei allen untersuchten multipartikulären Tabletten wurde allerdings ein Anstieg der Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu Pellets gefunden. Dagegen blieb die Arzneistoffabgabe aus Hartgelatine kapseln, die mit den doppelt überzogenen Pellets gefüllt wurden, im Vergleich zu Pellets unverändert.