

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Nach aktuellen Schätzungen liegt der Grund für die Einstellung eines Entwicklungsprojektes in der pharmazeutischen Industrie zu 40 % an einer unzureichenden Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs, welche meist in einer zu geringen Wasserlöslichkeit begründet ist [1]. Der Anteil schwerlöslicher Substanzen an den durch chemische Synthese gewonnenen beträgt sogar bis zu 60 % [2]. Darüber hinaus sind viele dieser Wirkstoffe gleichzeitig in wäßrigen und in organischen Medien schwerlöslich, so daß traditionelle Formulierungsansätze wie Lösungsmittelgemische nicht zum Einsatz gebracht werden können.

Ein generelles Formulierungsprinzip zur Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Substanzen innerhalb der BCS class II-Substanzen ist die Mikronisierung. Aufgrund der sehr geringen Löslichkeit vieler Substanzen reicht eine klassische Mikronisierung jedoch oft nicht mehr aus, so daß man bereits eine Dimension weiter in einen noch kleineren Teilchengrößenbereich übergegangen ist, zur sogenannten Nanonisierung.

In der Regel werden die Arzneistoffnanokristalle durch den Herstellungsprozeß (z. B. Perlmühle, Hochdruckhomogenisator) als wäßrige Dispersion erhalten und müssen zur Anwendung am Menschen in eine „trockene“ Arzneiform überführt werden, d. h. in Tabletten oder Kapseln. In der Literatur finden sich viele Publikationen über die Herstellung der Nanosuspensionen, jedoch wenig über die Überführung der Suspensionen in ein trockenes Pulver zur Herstellung klassischer oraler Arzneiformen. Gerade dies ist jedoch ein sehr wichtiger Schritt zur letztendlichen Anwendung am Patienten. Es sollten Formulierungen erhalten werden, die sich schnell wieder redispersieren lassen und die Arzneistoffkristalle als feine Dispersion freigeben.

Ziel dieser Arbeit war es daher sogenannte „Compounds“, d.h. Pulver mit der Möglichkeit zur Abfüllung in Gelatine kapseln oder zur Herstellung von Tabletten mittels Direktkomprimierung, zu entwickeln. Unter Compounds im technologischen Sinne versteht man fließfähige Pulver aus einer reinen Hilfsstoffmischung oder einer Mischung Hilfsstoff-Arzneistoff. Da sich die Direktkomprimierung von polymerhaltigen Preßmassen zur Herstellung von Retard-Matrixtabletten aufgrund der ungünstigen Eigenschaften der Polymere (schlechte Fließfähigkeit, geringe Komprimierbarkeit) bislang oft als problematisch erwiesen hat, stand die Entwicklung von polymerhaltigen Compounds besonders im Fokus.

Für die Herstellung der Compounds sollten sowohl die Polymer- als auch die Wirkstoffkomponente in Form einer wäßrigen Suspension verwendet werden, um den Einsatz organischer Lösungsmittel zu vermeiden und die Herstellung zu vereinfachen. In den ersten Kapiteln der vorliegenden Arbeit wird daher zunächst auf die Herstellung der Wirkstoff-Nanosuspensionen eingegangen, im Anschluß werden die entsprechenden Polymer-Suspensionen behandelt und abschließend wird die eigentliche Compound-Herstellung unter Verwendung beider Komponenten beschrieben.

Bezüglich der Wirkstoff-Komponente wurden zunächst mit dem Arzneistoff Nifedipin durch Hochdruckhomogenisation Arzneistoffnanokristalle hergestellt. Mittels eines Rezepturscreenings wurde eine optimale Formulierung entwickelt, die anschließend auf ihre physikalische Langzeitstabilität getestet wurde. Insbesondere wurde auch der bisher wenig untersuchte Einfluß der Wirkstoffkonzentration auf die Qualität der erhaltenen Partikelgröße durch Herstellung hochkonzentrierter Nanosuspensionen bestimmt. Bislang wurde zur Homogenisation in der Regel relativ hoher Druck angewandt (1500 bar), in dieser Arbeit war auch ein Ziel, nach dem Einfluß niedriger Drücke zu schauen, da bei der Produktion unter diesen Bedingungen der Abrieb in der Produktionsanlage und damit die Produktkontamination sinkt. Zur Überführung in ein trockenes Pulver sollten auch Sprühtrocknungsversuche mit der reinen Nanosuspension durchgeführt werden.

In der Literatur wird oftmals die Herstellung von Nanosuspensionen mittels Hochdruckhomogenisation aus kristallinen Substanzen beschrieben, es wird jedoch postuliert, daß amorphe Ausgangsstoffe wesentlich besser zur Zerkleinerung geeignet seien als kristalline. Um eine primär amorphe Substanz zu untersuchen wurde medizinische Kohle als Modellarzneistoff eingesetzt. In der Funktion als Modellarzneistoff kann eine derartige Kohle-Nanosuspension auch Anwendung in der Diagnostik finden, ein positiver Nebeneffekt der vorliegenden Entwicklungsarbeit.

Wie bereits erwähnt sollten die wirkstofffreien Compounds zur Direktverpressung aus einem wasserlöslichen Tablettierhilfsstoff, der gleichzeitig die gute Fließfähigkeit garantiert (z. B. Laktose), und wasserunlöslichen Polymerpartikeln, die das entsprechende Gerüst im Partikel bilden, bestehen. Je nach Verhältnis Laktose zu Polymerpartikeln werden rasch zerfallende oder langsam zerfallende Partikel mit verzögerter Freisetzung erhalten. In der Regel kommen dafür Polymerepartikel wie z. B. Eudragit® L 30D zum Einsatz. Zur Herstellung der Compounds wurden daher zunächst Ethylcellulosepartikel aus dem Handel eingesetzt (z. B. Aquacoat® EC D30). Im Rahmen dieser Arbeit sollte aber auch untersucht werden, in wie weit sich Polymernanopartikel zu Compounds verarbeiten lassen. Es wurden daher mittels Hochdruckhomogenisation Polymernanopartikel aus Ethylcellulose hergestellt. Weiterhin sollten diese Untersuchungen mit Ethylcellulose auch Aufschluß geben über die Zerkleinerungsfähigkeit des Polymermaterials im Gegensatz zum kristallinen Arzneistoff

Nifedipin und der amorphen Modells substanz medizinische Kohle. Parallel dazu wurde als weitere chemische Klasse Schellack als ein natürliches Harz auf seine Verarbeitbarkeit im Hochdruckhomogenisationsprozess zur Erzeugung von Nanopartikeln untersucht. Mögliche Einsatzgebiete wären hier Herstellung von magensaftresistenten Compounds, die sich erst im Darm auflösen und ggf. enthaltene Nanokristalle dort freigeben.

Der letzte Teil widmet sich dann der Herstellung sowohl von wirkstofffreien als auch von wirkstoffbeladenen Compounds unter partieller Verwendung von im Rahmen der Dissertation hergestellter Nanosuspension aus Nifedipin sowie diversen Polymerpartikeln in Kombination mit Laktose. Optimale Sprühparameter sollten ermittelt werden, die letztendlich zu Compounds führen, die eine gute Fließfähigkeit aufweisen und sich innerhalb weniger Minuten in Wasser redispergieren lassen.

1.2 Nanosuspensionen

1.2.1 Problematik schwerlöslicher Arzneistoffe

Ein Arzneistoff kann nur dann seine pharmakologische Wirkung entfalten, wenn er in gelöster Form an seinen Wirkort gelangt. Voraussetzung dafür sind eine ausreichende Sättigungslöslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit. Vor allem die neuentwickelten, hochpotenten Arzneistoffe der letzten Jahre zeigen jedoch eine schlechte Löslichkeit in physiologisch gut verträglichen Medien [3]. Die Resorption und damit auch die Bioverfügbarkeit dieser Substanzen sind dadurch sehr begrenzt.

Um ihre Eignung als Arzneistoffe besser beurteilen zu können, werden neue Wirkstoffkandidaten nach dem Biopharmaceutics Classification System (BCS) basierend auf ihrer Löslichkeit und Permeabilität in vier Klassen eingeteilt [4]:

Class 1: leicht löslich, gut permeabel

Class 2: schwer löslich, gut permeabel

Class 3: leicht löslich, schlecht permeabel

Class 4: schwer löslich, schlecht permeabel

Während die „Class 4“ - Kandidaten als nahezu nicht verwendbar gelten und daher kaum einen Eingang in klinische Studien finden, wird bei „Class 2“ - Verbindungen auf unterschiedlichsten Wegen versucht, den Nachteil der schlechten Löslichkeit auszuschalten. Chemisch sind Veränderungen wie die Synthese wasserlöslicher Derivate oder Prodrugs denkbar. Dies kommt jedoch bei weitem nicht für alle Moleküle in Frage. Pharmazeutisch-technologisch sind gängige Lösungsansätze wie die Solubilisation durch geeignete Tenside, die Verwendung von Lösungsmittelgemischen

oder der Einschluß in Cyclodextrine [5] zu nennen. Da jedoch der Anteil an Wirkstoffen mit einer unzureichenden Löslichkeit sowohl in wäßrigen als auch in organischen Lösungsmitteln steigt und auch unter toxikologischen Gesichtspunkten nicht alle Vehikel in Frage kommen, sind diesen Maßnahmen ebenfalls Grenzen gesetzt.

Auch der physikalische Ansatzpunkt über die Zerkleinerung des Wirkstoffes in den Mikrometerbereich ist bereits weit verbreitet. Oft kann die Bioverfügbarkeit jedoch nicht ausreichend gesteigert werden, für eine parenterale Anwendung ist außerdem zu beachten, daß bei einer Partikelgröße über ca. 5 µm mit Embolien zu rechnen ist. Eine Nanonisierung bringt daher viele Vorteile mit sich.

1.2.2 Sättigungslöslichkeit

Die Sättigungslöslichkeit (Löslichkeit) c_s ist definiert als die maximale Masse eines Stoffes, die bei einer bestimmten Temperatur von einer definierten Menge Lösungsmittel aufgenommen werden kann. Oberhalb der Sättigungslöslichkeit bildet der Feststoff einen Bodensatz, der mit dem gelösten Stoff im Gleichgewicht steht.

Wichtige Faktoren, welche die Löslichkeit beeinflussen sind die Temperatur, der pH-Wert des Lösungsmittels, der Ordnungszustand der Kristalle, die Partikelgröße und Partikelform sowie die Benetzung.

1.2.3 Lösungsgeschwindigkeit

Die Lösungsgeschwindigkeit ist definiert als die Geschwindigkeit, mit der ein Stoff bei einer bestimmten Temperatur in einem bestimmten Lösungsmittel in Lösung geht.

Ihr kommt besondere Bedeutung zu, da die Auflösung oft den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die Resorption darstellt, besonders, wenn es sich um schwer lösliche Arzneistoffe handelt.

Bei Kontakt mit einem Lösungsmittel bildet sich zunächst eine dünne Schicht aus Lösungsmittelmolekülen um den zu lösenden Feststoff, in der die Substanz in ihrer Sättigungskonzentration vorliegt. Im nächsten Schritt müssen die gelösten Moleküle aus dieser Schicht in das umgebende Medium gelangen. Dieser Diffusionsvorgang stellt, besonders bei schwerlöslichen Substanzen, den entscheidenden und somit auch geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Auflösung dar. Die Gleichung von Noyes und Whitney beschreibt diese diffusionskontrollierte Lösungsgeschwindigkeit:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DF}{h_D} \cdot (c_s - c_t)$$

dm/dt	Auflösungsgeschwindigkeit
D	Diffusionskoeffizient der zu lösenden Substanz im Lösungsmittel
F	Kontaktfläche zwischen Feststoff und Lösungsmittel
h_D	Dicke einer angenommenen Diffusionsschicht
c_s	Sättigungskonzentration der zu lösenden Substanz im Lösungsmittel
c_t	Konzentration der zu lösenden Substanz im Lösungsmittel zum Zeitpunkt t

Wenn c_t wesentlich kleiner ist als c_s (< 10 %), spricht man von Sink-Bedingungen. Das heißt, daß bei einem gut löslichen Stoff mit einer hohen Sättigungslöslichkeit die Lösungsgeschwindigkeit durch die bereits gelöste Menge kaum beeinflusst wird. Bei einer schwerlöslichen Substanz ist c_s jedoch sehr gering. Das führt dazu, daß die Differenz aus c_s und c_t schon nach kurzer Zeit sehr klein wird und dadurch die Lösungsgeschwindigkeit im Verlauf des Lösungsprozesses stark abnimmt.

1.2.4 Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit eines Stoffes ist definiert als das Ausmaß und die Geschwindigkeit, mit der ein Arzneistoff systemisch bzw. am Wirkort verfügbar ist.

Nur ein Arzneistoff, der gelöst vorliegt, kann überhaupt resorbiert werden. Daher sind die Löslichkeit und auch die Lösungsgeschwindigkeit eines Arzneistoffes wichtige Parameter für seine Bioverfügbarkeit. Weitere Faktoren sind die Bedingungen am Applikationsort wie beispielsweise der pH-Wert, die vorhandene Enzymaktivität oder auch die physiologischen Barrieren (Membranen), die der Arzneistoff zu überwinden hat.

Zur Charakterisierung der Bioverfügbarkeit werden meist drei Kenngrößen angegeben, nämlich die Fläche unter der Blutspiegelkurve (area under the curve, AUC), die maximale Plasmakonzentration (c_{max}) und die Zeit bis zum Erreichen von c_{max} (t_{max}).

1.2.5 Nanosuspensionen – ein Überblick

In den vergangenen 15 Jahren hat die Zahl der Veröffentlichungen auf dem Gebiet nanopartikulärer Formulierungen drastisch zugenommen, was die steigende Bedeutung dieser Systeme untermauert. Beispielhaft sei hier auf zwei Review-Artikel des Jahres 2004 verwiesen [6, 7].

Die vorangegangenen Kapitel zeigen, daß durch Absenkung der Partikelgröße eine Verbesserung der Lösungsgeschwindigkeit erreicht werden kann. Aber auch die Sät-

tigungslöslichkeit kann durch Nanonisierung gesteigert werden [8]. Biopharmazeutisch kann so ein Anstieg der Absorption und damit der Bioverfügbarkeit erreicht werden [9, 10]. Die Arbeitsgruppe Wu et al. konnte zusätzlich einen verringerten Nahrungsmittel-Effekt beobachten [11]. Auch ist es möglich, über Nanopartikel gezielt die Aufnahme von Arzneistoff in phagozytierende Zellen zu erreichen (drug targeting) wie von Kayser für die Aphidicolin-Aufnahme in die mit dem Parasiten *Leishmania* infizierten Macrophagen gezeigt werden konnte [9].

Die Absenkung der Partikelgröße in den Nanometerbereich kann prinzipiell durch Zerkleinerung oder Ausfällung erreicht werden. Im ersten Fall erhält man Nanosuspensionen; bei der auch v.h.p.-Methode (via humida paratum) genannten Ausfällung entstehen dagegen Hydrosole [12]. Als neuartige Fällungsmethode soll hier auch noch die sogenannte „evaporative precipitation into aqueous solution (EPAS)“ erwähnt werden [13], bei der die Verdampfung des erwärmten organischen Lösungsmittels durch Atomisierung sehr schnell erfolgt, wodurch die Partikel sehr fein auskristallisieren.

Die Arzneistoffpartikel einer Nanosuspension werden auch als Nanokristalle bezeichnet und haben einen mittleren Durchmesser von ca. 100 – 1000 nm. Während die Gasstrahlmühle alleine nicht zu einem derartig kleinen Ergebnis führt [14], kommen als Zerkleinerungsverfahren die Naßmahlung in einer Perlmühle und die Hochdruckhomogenisation von entsprechenden Suspensionen in einem Kolben-Spalt-Homogenisator oder einem Microfluidizer in Betracht.

Nanopartikel mittels Naßmahlung wurden insbesondere von der Arbeitsgruppe Liversidge untersucht [2, 15, 16]. Beschrieben wird u. a. die Herstellung von Nanosuspensionen verschiedener Antitumor-Substanzen [17], von Zink-Insulin Partikeln [18] oder auch von Fluoresceindiacetat (FDA)-Nanokristallen als Bestandteil von biologischen Markern für den Einsatz in Immunoassays [19]. Der Herstellungsprozeß dieser als NanoCrystals™ bezeichneten Partikel kann jedoch mehrere Tage dauern, was zu mikrobiologischer Kontamination führen kann. Auf die Verwendung von geeigneten Mahlpartikeln ist zu achten, um Abrieb zu vermeiden [20, 21]. Aus diesem Grund werden heutzutage eher entsprechend harte Polymere (hochgradig vernetztes Polystyren) und nicht mehr Glas oder Zirkoniumoxid verwendet [22].

Als DissoCubes™ werden jene Nanopartikel bezeichnet, die durch Hochdruckhomogenisation in einem Kolben-Spalt-Homogenisator über mehrere Zyklen bei bis zu 1500 bar hergestellt werden [23-25]. Im Wesentlichen bestehen diese Nanosuspensionen aus dem reinen Arzneistoff und dem Dispersionsmittel Wasser. Um einer wahrscheinlichen Aggregation der stark zerkleinerten Partikel vorzubeugen, werden jedoch geeignete Stabilisatoren zugesetzt [26]. Da die in dieser Dissertation untersuchten Nanosuspensionen mittels der DissoCubes™-Technologie produziert wur-

den, soll an dieser Stelle näher auf deren besondere Eigenschaften eingegangen werden, die Herstellung wird detailliert in Kapitel 2.1 beschrieben.

Als primäre Vorteile der DissoCubes™-Technologie sind vor allem die kurzen Verfahrenszeiten, die Möglichkeit zur großtechnischen Herstellung im kontinuierlichen Prozeß [27], die höhere Zerkleinerungseffektivität im Vergleich zu einem Microfluidizer und die geringe Gefahr einer mikrobiellen Kontamination [28] zu nennen. Der Abrieb durch den Homogenisationsprozeß wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht und ist zu vernachlässigen (s. Kapitel 2.1.4), die Reproduzierbarkeit der Herstellung ist in der Regel sehr gut [29]. Nähere röntgendiffraktometrische Untersuchungen durch Böhm und Grau konnten darüber hinaus zeigen, daß die zunächst kristallinen Partikel verschiedener Arzneistoffsuspensionen nach der Homogenisation amorphe Bereiche aufwiesen, wodurch die Lösungsgeschwindigkeit weiter gesteigert werden konnte [30, 31].

Auch die Stabilität eines Arzneistoffes kann in Form von Nanokristallen im Wäßrigen höher sein als die der gelösten Moleküle. Dies wurde von Tröster et al. für den Arzneistoff Paclitaxel [32] und von Möschwitzer et al. für Omeprazol gezeigt [33]. Dies kann unter anderem damit erklärt werden, daß die hydrolyse- oder oxidationsempfindlichen Molekülstrukturen zum großen Teil innerhalb des Kristalls geschützt vorliegen [6].

Aufgrund der geringen Partikelgröße sind Nanosuspensionen bei geeigneter Stabilisation (z. B. Lecithin, Poloxamer 188) zur intravenösen Applikation prädestiniert und wurden bereits erfolgreich eingesetzt. Die erforderliche Sterilisation konnte diesbezüglich mittels Autoklav oder Gammastrahlung ohne Veränderung der Partikelgröße von Peters erreicht werden [34, 35].

Neben der i.v. Applikation kommen jedoch auch weitere Applikationswege wie die Verneblung zwecks Inhalation, oder die Einarbeitung in Hydrogele in Frage [36, 37]. Während Jacobs et al. die Verneblung einer Budesonid DissoCubes™ Formulierung beschreibt, konnte Ostrander den Wirkstoff Beclomethasondipropionat in Form von NanoCrystals erfolgreich mittels Ultraschall-Vernebler einsetzen [38]. Jacobs und Kayser untersuchten darüber hinaus ausgiebig die mucoadhäsiven Eigenschaften entsprechender Formulierungen [36, 39]. Das Phänomen der Mucoadhäsion ist bei Nanopartikeln deutlich stärker ausgeprägt als z. B. bei Mikropartikeln und kann somit die Bioverfügbarkeit positiv beeinflussen [40].

Als Nanopure™ bezeichnet man eine den DissoCubes™ verwandte Technologie, bei der als Dispersionsmittel nicht Wasser sondern ein nicht-wäßriges oder Wasser-reduziertes Medium verwendet wird [41]. Vorteile wären hier bei Hydrolyse-

empfindlichen Wirkstoffen oder der Weiterverarbeitung (z. B. in Weichgelatinekap-
seln) zu verzeichnen.

Eine relativ neue Verwendung von Nanosuspensionen wurde erstmalig von Müller
und Schmidt für den Arzneistoff Amphotericin B beschrieben [42, 43]. Im Rahmen
der als SolEmuls™ bezeichneten Technologie werden Wirkstoffmoleküle über zuvor
hergestellte Nanosuspensionskristalle mittels erneuter Hochdruckhomogenisation in
die Lecithinschicht parenteraler Lipidemulsionen eingearbeitet und somit die Verfüg-
barkeit des Arzneistoffes sowie die Stabilität der Formulierung erhöht. Diese Techno-
logie konnte seitdem auch erfolgreich für andere Wirkstoffe wie Itraconazol und Car-
bamazepin [44, 45] eingesetzt werden.

Zur Erhöhung der Lagerstabilität der wäßrigen Nanosuspensionen wurden bereits
verschiedene Trocknungsverfahren untersucht. Es gelang hier sowohl durch Lyophi-
lisation als auch durch Sprühtrocknung Pulver herzustellen, die sich anschließend
leicht dispergieren ließen. Ein Anstieg der Partikelgröße war dabei nicht zu verzeich-
nen [30, 46].

1.3 Solid Polymer Nanopartikel (SPN)

1.3.1 Polymere als Filmbildner – ein Überblick

Polymerhaltige Formulierungen haben bereits seit geraumer Zeit einen festen Platz
als Filmbildner im Bereich der oralen Arzneiformen eingenommen und haben die
aufwendigeren Dragiersuspensionen weitestgehend abgelöst. Als Hauptvorteile sind
hier vor allem die kürzeren Herstellungszeiten, die Möglichkeit der Variation des
Freisetzungsprofils und die günstigere Haltbarkeit zu nennen.

Aufgrund der weitaus besseren Löslichkeit vieler Polymere in lipophilen Medien wur-
den zunächst häufig die entsprechenden organischen Lösungen eingesetzt, aus de-
nen nach Versprühen die festen Filmschichten durch Eindickung über einen Gel-
zustand entstehen [5]. Viele Gründe sprechen jedoch mittlerweile gegen den Einsatz
von organischen Lösungen. Hohe Kosten sowohl der Lösungsmittel an sich als auch
ihrer Rückgewinnung aus der Abluft, toxikologische Fragestellungen, ihre Brennbar-
keit, Explosivität und weitere Umweltgesichtspunkte haben die Pharmaindustrie wei-
testgehend dazu bewogen, ihre Coating-Prozesse auf wäßrige Formulierungen um-
zustellen.

In Form einer einfachen wäßrigen Lösung können allerdings nur einige wenige Polymere, zum Beispiel einige Cellulose-Derivate wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), eingesetzt werden. Eine weitere Möglichkeit ist, über eine Salzbildung von Polymeren bestimmter chemischer Struktur mit entsprechenden Gegenionen eine Wasserlöslichkeit gezielt zu erzeugen. Dieses Verfahren wurde erstmals von Stafford für Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP) und Ammoniumhydroxid beschrieben [47]. Ein ähnliches Prinzip konnte dann auch zur Erzeugung von Schellacklösungen umgesetzt werden [48, 49]. Der Überschuß an eingesetztem Ammoniumcarbonat wird hier während der Herstellung und des Coating-Prozesses bei hohen Temperaturen in Form von CO_2 und NH_3 wieder entfernt. Grundsätzlich zu beachten ist bei der Salzbildung, daß die Filme durch die Überführung der Polymere in lösliche Ionen zunächst ihre ursprünglich protektiven Eigenschaften, die ja gerade auf Wasserunlöslichkeit beruhen, verlieren und diese erst nach Einbringen in saure Medien, wie zum Beispiel den Magensaft, durch Reptonierung der Säurefunktion wiedererlangen. Intra- und interindividuelle Schwankungen der Wirkstoff-Freisetzung bei Variation des Magen-pHs sind somit zu erwarten.

Für einen Großteil der relevanten Polymere kann jedoch grundsätzlich keine Wasserlöslichkeit erzielt werden. Daher müssen diese mit geeigneten Hilfsstoffen (Netzmitteln, Emulgatoren) in Wasser dispergiert werden. Je nach Herstellungsmethode unterscheidet man dabei Latex- oder Pseudolatex-Dispersionen. Die Filmbildung aus solchen Dispersionen weicht prinzipiell von der Filmbildung aus Lösungen ab. Bei Verdunsten des Wassers kommt es zu einer zunehmenden Annäherung der kugelförmigen Partikel bis hin zur dichtesten Kugelpackung. Bei weiterer Verdunstung muß es anschließend zu einer Partikeldeformation kommen, um eine Koaleszenz zu erreichen [50, 51]. Die endgültige Ausbildung eines Filmes ist schließlich damit verbunden, daß die freibeweglichen Polymerkettenenden die Partikelgrenzen durch Diffusion überwinden.

Die Deformation als Grundvoraussetzung für die Koaleszenz der Partikel ist jedoch nur dann möglich, wenn diese noch entsprechend weich und fließfähig sind. Ein Parameter, der ein Polymer hinsichtlich seiner „Weichheit“ charakterisiert, ist die Mindestfilmbildungstemperatur (MFT). Sie ist definiert als die minimale Temperatur, bei der Filmbildnerpartikel noch eine so hinreichende Fließfähigkeit besitzen, daß durch Koaleszenz ein kontinuierlicher und klarer Film entstehen kann [5, 52]. Die MFT hängt mit dem Bereich der Glasübergangstemperatur (T_g) zusammen, der bei amorphen Polymeren den Übergang zwischen elastischem und festem, glasartigen Zustand beschreibt.

Liegt die MFT einer Polymerdispersion deutlich über der Coating-Temperatur müssen in der Regel Weichmacher zugesetzt werden [53]. Diese senken die MFT der

Polymerdispersion ab und gewährleisten damit eine bessere Flexibilität und Koaleszenz der dispergierten Partikel. Darüber hinaus wird die Haftfähigkeit der entstandenen Filme verbessert [54]. Neben den sogenannten inneren Weichmachern, die bereits mit den Monomeren polymerisiert werden, spielen vor allem die nachträglich zuzusetzenden äußeren Weichmacher eine große Rolle. Aufgrund ihrer chemischen Struktur und ihrer Affinität zu den Molekülketten des Polymers sind sie in der Lage, deren intermolekulare Kohäsionskräfte abzuschwächen. Chemisch handelt es sich häufig um hochsiedende organische Solventien wie veresterte Phthalate, Citrate, Sebacate oder Glyceride (siehe auch Kapitel 2.4.3).

Die Herstellung wäßriger Polymerdispersionen kann prinzipiell auf chemischem und physikalischem Weg erfolgen.

In die erste Kategorie fällt die sogenannte Emulsionspolymerisation, bei der die mit Hilfe von Emulgatoren in Form von Mizellen oder Tröpfchen im Wasser dispergierten Monomere durch Polymerisationsinitiatoren zu Polymerpartikeln umgesetzt werden. Es entstehen meist kugelförmige Latexpartikel zwischen 0,01 und 1 µm Größe. Die erforderliche Menge an Emulgatoren liegt meist unter 1 %. Als Nachteile sind jedoch die Empfindlichkeit dieser als echte Latices bezeichneten Dispersionen gegenüber höheren Lagertemperaturen sowie die Problematik der toxischen Restmonomere zu nennen, die selbst durch abschließende Wasserdampfdestillation nicht vollkommen entfernt werden können.

Der physikalische Weg zur Herstellung von kolloidalen Latexdispersionen ist zwar deutlich einfacher, dabei kamen jedoch bisher meist organische Lösungsmittel und eine höhere Tensidkonzentration zum Einsatz. Als ein Standardverfahren sei hier die Phaseninversion beschrieben. In eine organische Polymerlösung wird dabei so lange eine wäßrige Tensidlösung gegeben, bis die zunächst entstehende W/O-Emulsion in eine O/W-Emulsion umschlägt. Durch Abdampfen des organischen Lösungsmittels kann daraus eine Pseudolatexdispersion gewonnen werden.

Neben den beschriebenen Standardmethoden lassen sich wäßrige Polymerdispersionen auch auf weiteren Wegen herstellen, die jedoch eher im Bereich der Polymermikropartikel-Herstellung und oft unter Einschluß von Arzneistoffen Verwendung finden. Zu nennen sind hier u. a. das „Solvent evaporation“-Verfahren, die Phasenseparation oder Koazervation, die Sprühtrocknung oder das ASES-Verfahren (Aerosol Solvent Extraction System). Die Herstellung mittels Nanopräzipitation wird von Thioune et al. beschrieben [55].

Da sich die vorliegende Arbeit jedoch nicht mit dem Einschluß von Wirkstoffen in Polymerpartikel beschäftigt, soll an dieser Stelle nicht näher auf diese Verfahren eingegangen werden. Es soll nur angemerkt werden, daß bei fast allen Methoden nicht auf

organische Lösungsmittel verzichtet werden kann und die Herstellung teils sehr zeit- und kostenaufwendig erfolgt (s. auch Kapitel 1.4.1).

Da die Langzeitstabilisierung von wäßrigen Polymerdispersionen sich häufig als problematisch erweist, sind kommerziell auch pulverförmige Zubereitungen mit einem mittleren Partikeldurchmesser von wenigen Mikrometern erhältlich. Diese können bei Bedarf in Wasser dispergiert werden. Zu beachten ist hier, daß die Partikelgröße einen kritischen Parameter für die Filmbildung darstellt. Die MFT der größeren, mikronisierten Polymerdispersionen ist daher höher als die der kolloidalen Dispersionen, so daß unter Umständen die Weichmacherkonzentration angehoben werden muß.

Als neueste Coating-Alternative sei an dieser Stelle noch auf die sogenannten „dry powder coatings“ hingewiesen, die unter Umwelt- und ökonomischen Gesichtspunkten ebenfalls eine interessante Alternative darstellen können [56-58]. Da für die Herstellung der in dieser Arbeit untersuchten Compounds jedoch wäßrige Polymerdispersionen zum Einsatz kommen sollen, werden sie hier nicht weiter behandelt.

1.3.2 SPN als wäßriges Alternativsystem

Unter „Solid Polymer Nanoparticles“ (SPN) sind solche Polymerpartikel zu verstehen, die durch Hochdruckhomogenisation der wäßrigen Dispersionen gewonnen werden können. Erstmalig wurden sie von Specht und Müller 1995 beschrieben [59, 60]. Im Gegensatz zu vielen der im vorangegangenen Kapitel umrissenen Systeme bieten sie zahlreiche Vorteile:

- Die Herstellung erfolgt ohne den Einsatz organischer Lösungsmittel.
- Der Herstellungsprozeß mittels Hochdruckhomogenisation ist bereits seit geraumer Zeit zur Herstellung von Emulsionen oder Lipidnanopartikeln bekannt und ist einfach, schnell, mit guter Ausbeute und in großem Maßstab durchführbar.
- Es werden direkt die Polymere eingesetzt, d. h. im Unterschied zu den über Emulsionspolymerisation erhaltenen Dispersionen sind keine toxischen Monomere enthalten.
- Es können sowohl arzneistofffreie als auch wirkstoffhaltige Partikel erzeugt werden.
- Die Dispersionen können durch Trocknung in Mikro- oder Nanopartikel überführt und anschließend für unterschiedliche Applikationswege aufbereitet werden.

Bei der Herstellung der entsprechenden Suspensionen macht man sich die physikalische Eigenschaft der Polymere zu Nutze, bei der Glasübergangstemperatur (T_g) vom festen glasartigen in den elastischen Zustand überzugehen. Oberhalb der T_g verhält sich das Polymer wie eine viskose Flüssigkeit und kann somit leicht homogenisiert werden. Nach Abkühlung erhält man feste Partikel in entsprechender Größe. Zu beachten ist, daß die Art der Erweichung und die dafür benötigten Temperaturen stark vom Kristallinitätsgrad der verwendeten Polymere abhängen. Bei amorphen oder teilkristallinen Polymeren werden verschiedene Zwischenzustände durchlaufen, zum Beispiel unterscheidet man bei Polystyrol fünf Viskoelastizitätsbereiche, die Molekülbewegung nimmt dabei langsam zu. Bei kristallinen Polymeren steigt die Beweglichkeit bei einer definierten Temperatur dagegen sprunghaft an [61], darunter sind es im Allgemeinen harte und spröde Festkörper. Für die Herstellung von SPN sind diese Gesichtspunkte zu berücksichtigen (siehe auch Kapitel 2.1.3).

Specht verwendete für seine Untersuchungen verschiedenartige Polymere wie Ethylcellulose, Polylaktide / -glykolide oder auch das natürliche Harz Schellack. Die Herstellungsmethode wird von ihm als Latex-Methode bezeichnet. Er ging davon aus, daß eine erfolgreiche Zerteilung der Polymere tatsächlich nur oberhalb der T_g erfolgen kann. Daher setzte er den Polymeren mit einer T_g oberhalb des Siedepunktes von Wasser entsprechend hohe Mengen an Weichmachern wie Diethylphthalat zu. Erwähnt werden soll an dieser Stelle jedoch auch die prinzipielle Möglichkeit, solche Polymere nach Erhöhung der Siedetemperatur des wäßrigen Mediums durch Zugabe von Salzen zu verarbeiten.

In Zusammenhang mit der Herstellung von Nanosuspensionen stellte sich nun jedoch die Frage, ob nicht analog der Zerteilung von Arzneistoffkristallen eine Zerteilung von Polymeren auch dann möglich ist, wenn sie weit unterhalb ihrer T_g in hartem Zustand vorliegen. Entsprechende Versuche unter Kühlung des Homogenisators wurden daher in der vorliegenden Arbeit mit Ethylcellulose durchgeführt (siehe Kapitel 5), weil diese eine T_g oberhalb der Siedetemperatur des Wassers aufweist (121°C) und somit eine Erweichung bisher nicht ohne höheren Weichmacherzusatz erreicht werden konnte.

Die grundsätzliche Eignung von wäßrigen SPN-Dispersionen zur Filmbildung konnte von Specht et al bereits belegt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es nun, aufbauend auf diesen ersten Untersuchungen weitere Informationen über den Einfluß der verschiedenen Herstellparameter, der eingesetzten Hilfsmittel, des Kristallinitätsgrades der Polymere und über die Stabilität der Dispersionen zu erhalten. Besondere Aufmerksamkeit wurde dabei der Frage gewidmet, ob SPN-Dispersionen zur Herstellung von Compounds geeignet sind. Als Modell-Polymere wurden Ethylcellulose mit hoher T_g und Schellack als natürliches, hauptsächlich amorphes Harz mit einem Erweichungsbereich von $65\text{-}85^\circ$ ausgewählt.

1.3.3 Weitere Einsatzmöglichkeiten der SPN-Technologie

Neben ihrer Verwendbarkeit zur Herstellung von wässrigen Coating-Dispersionen ist die SPN-Technologie auch für die Herstellung wirkstoffhaltiger Nano- und Mikropartikel geeignet. In Abhängigkeit von seinen physikalischen Eigenschaften kann die Einarbeitung des Arzneistoffes dabei auf unterschiedlichen Wegen erfolgen [59]:

- Schmelzeinbettungsverfahren: Thermostabilere Arzneistoffe werden in dem geschmolzenen Polymer dispergiert oder gelöst. Nach Erkalten wird die Mischung zerkleinert und anschließend nach Dispergieren in Wasser mit den entsprechenden Hilfsstoffen erneut erwärmt und homogenisiert. Das Verfahren wurde unter anderem für die Herstellung Diclofenac-haltiger Polylaktid-Mikropartikel eingesetzt.
- Thermolabilere Wirkstoffe werden mit dem Polymer in einem geeigneten Lösungsmittelgemisch gelöst, das Gemisch wird abgedampft, mit der festen Lösung / Dispersion wird anschließend analog Schmelzeinbettungsverfahren.
- Hydrophile Arzneistoffe können in der Dispersion gelöst werden, nach deren Sprüh- oder Gefriertrocknung können die Arzneistoffe an die Oberfläche adsorbieren.

Wie für viele andere Nano- und Mikropartikelformulierungen beschrieben, ist es auch bei SPN-Partikeln grundsätzlich denkbar, die Oberfläche durch Adsorption zum Beispiel von Blockcopolymeren, Proteinen und Glucoproteinen zu modifizieren oder das Polymer mit Antikörpern zu koppeln, um eine gezielte Arzneimittelapplikation im Sinn eines drug targetings zu ermöglichen.

1.4 Compounds

1.4.1 Charakterisierung und Abgrenzung von verwandten Systemen

Ein essentieller Schritt für die letztendliche Anwendung einer Nanosuspension in der Therapie ist die Möglichkeit, diese in ein trockenes Pulver zur Herstellung klassischer oraler Arzneiformen zu überführen. Die Beschaffenheit des Pulvers sollte dabei eine schnelle Redispergierung der Arzneistoffkristalle gewährleisten.

Ein Hauptziel der Arbeit war daher die Entwicklung so genannter Compounds, fließfähiger, schnell auflösbarer Pulver zur späteren Abfüllung in Gelatine kapseln oder auch zur Herstellung von Tabletten mittels Direktkomprimierung.

Wirkstofffreie Compounds bestehen im Wesentlichen aus einem wasserlöslichen Hilfsstoff wie Laktose, der auch eine gute Fließfähigkeit bedingen soll, und einem

wasserunlöslichen Polymer. Die Eigenschaften der polymeren Phase (u. a. Benetzbarkeit, Quellbarkeit, Löslichkeit, Kristallinität) sowie das Verhältnis der beiden Komponenten bestimmen bei arzneistoffhaltigen Formulierungen das Freisetzungsverhalten.

Selbstverständlich ist die Herstellung von polymerhaltigen Nano- und Mikropartikeln im Rahmen sogenannter „Controlled Release“-Zubereitungen weit verbreitet und stellt an sich keine Neuerung dar. Um die Besonderheit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Compounds deutlich zu machen, sollen die üblichen partikulären Systeme und Herstellungsvarianten im Folgenden kurz beschrieben werden.

Grundsätzlich lassen sich polymerhaltige Partikel in Matrixsysteme (z. B. Microsphäruhlen) und Reservoirsysteme (z. B. Mikrokapseln) unterteilen. Im ersten Fall ist der Arzneistoff in einer homogenen oder heterogenen Polymermatrix gelöst oder dispergiert. Die Freisetzung wird im Wesentlichen durch die Löslichkeit und / oder Quellbarkeit des Polymers gesteuert. Bei den Reservoirsystemen wird ein Arzneistoffkern mit einem Polymer überzogen [62]. Die Freisetzung der Arzneistoffmoleküle erfolgt dann entweder diffusionskontrolliert oder nach Auflösung der Polymermembran.

Viele Beispiele dieser Partikelformen sind in der Literatur beschrieben und haben zum Teil bereits Marktreife erlangt, genannt seien hier die LHRH-Analoga enthaltenen, bioabbaubaren Mikropartikel-Formulierungen Enantone[®] Depot und Decapeptyl[®] Depot.

Zur Herstellung dieser partikulären Zubereitungen werden mehrere Verfahren beschrieben, von denen drei in der industriellen Praxis Bedeutung gewonnen haben:

- „Solvent evaporation“ oder „in liquid drying method“
- Sprühtrocknung
- Koazervation

Bei allen drei Verfahren werden in der Regel organische Lösungsmittel eingesetzt, die nach der Herstellung oft unter großem Aufwand wieder aus der Formulierung entfernt werden müssen. Ein geringer Gehalt an Restlösemittel ist jedoch nicht zu umgehen und konnte bei den im Markt befindlichen Produkten nur dadurch gerechtfertigt werden, daß durch die kontrollierte Freisetzung aus der Matrix der täglich maximal tolerierte Wert nicht überschritten wird.

Andere patentierte Verfahren beschreiben unter anderem die Gewinnung von Partikeln unter Durchführung einer Extraktion in überkritischen Gasen [63] oder einer azeotropen Destillation [64], die Herstellung ist hier jedoch mit einem hohen Kosten- und Zeitaufwand verbunden.

Alle diese genannten Verfahren führen zu Zubereitungen, die den Wirkstoff in molekulardisperser bzw. partikulärer Form in der polymeren Phase eingebettet oder von

dieser umhüllt aufweisen. Dadurch enthält die Außenphase der Partikel größtenteils Polymer, wodurch die pharmazeutischen Eigenschaften, die für eine eventuelle Weiterverarbeitung von Bedeutung sind, festgelegt werden.

Als ein besonders erstrebenswertes Endprodukt ist die Arzneiform Tabletten anzusehen, da diese aufgrund ihrer vielfältigen Vorteile die größte Verbreitung erlangt hat. Tabletten können in großer Menge, mit hoher Dosiergenauigkeit kostengünstig produziert werden, sie sind einfach zu handhaben und einzunehmen und weisen in der Regel eine gute Lager- und Transportfähigkeit auf.

Soll die Freisetzung eines Arzneistoffes aus Tabletten nun mit Hilfe von polymerhaltigen Partikeln gesteuert werden, sind prinzipiell zwei Wege vorstellbar: Die Partikel werden in intakter Form in eine Hilfsstoffmatrix integriert [65] oder aber bei der Verpressung mit dem Ziel der Agglomeration zerstört [66]. Im ersten Fall dient die Tablette nur als Träger für die sogenannten „Multiparticulates“, welche nach schnellem Zerfall der Tablette freigesetzt werden sollen.

Die Herstellung dieser Tablettenform ist jedoch recht aufwendig. Eine Zerstörung der Partikel bei der Verpressung, insbesondere im Fall von Reservoir-Systemen muß ausgeschlossen werden. Ein Zusatz weiterer Hilfsstoffe zur Einbettung der Partikel ist nötig, eine Entmischung der Preßmasse ist daher ein weiteres Risiko. Wird zur Erhöhung der Fließfähigkeit und zur Verhinderung einer Entmischung der Komponenten zunächst eine Feuchtgranulierung durchgeführt, ist zu beachten, daß auch hier die Unversehrtheit der Partikel und des Wirkstoffs gefährdet sein können, und die höheren Temperaturen während des notwendigen Trocknungsverfahrens für thermolabilere Wirkstoffe ungeeignet sind.

Weiterhin sind diese Verfahren aufgrund der verschiedenen Einzelschritte und hierbei benötigten Geräte mit relativ hohem Zeitaufwand verbunden und somit kostenintensiv. Auch bei der Herstellung von Matrixtabletten mit geplanter Zerstörung der eingesetzten Partikel sowie bei der Direkttablettierung von Stoffmischungen mit polymeren Bestandteilen ist zu beachten, daß Polymere in der Regel ein schlechtes Fließverhalten, sowie durch überwiegend elastische Verformung ein ungenügendes Komprimierungsverhalten zeigen. Dies hat zur Folge, daß ein zufrieden stellender Retardeffekt durch die begrenzte Beimischung von Polymeren zur Tablettiermasse unter Umständen nicht erreicht wird.

Ziel der Entwicklung der hier beschriebenen Compounds war es nun, eine pulverförmige Zubereitung zu erzeugen, die eine Hilfsstoff- und / oder eine Wirkstoffphase und eine polymere Phase aufweist, gut fließfähig ist, eine ausreichende Retardierung der Wirkstofffreisetzung gewährleistet und mittels Direkttablettierung zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet werden kann. Erreicht werden kann dies durch die besondere Beschaffenheit der Compoundpartikel, die im Unterschied zu den zuvor be-

schriebenen Matrix- und Reservoirsystemen eine kohärente Hilfs- und/oder Wirkstoffphase und eine inkohärente Polymerphase aufweisen. Die polymere Phase sollte dabei frei von Wirk- oder Hilfsstoffen sein und in möglichst hohem Prozentanteil vorliegen können.

Die Herstellung erfolgt, indem die Phasen der Formulierung in einer Flüssigkeit suspendiert und / oder gelöst werden, wobei die polymere Phase in der Flüssigkeit nicht löslich ist. Da die hier eingesetzten Polymere wasserunlöslich sind, kann dies als Dispersionsmittel verwendet und auf organische Lösungsmittel verzichtet werden. Die erhaltene Suspension wird anschließend in einem Sprüh-, Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet.

Zur Herstellung sollten sich insbesondere die bereits beschriebenen wäßrigen Arzneistoff- und Polymersuspensionen im Nano- und Mikrometerbereich eignen, die nach Zusatz des oder der wasserlöslichen Hilfsstoffe, durch einfache Vermischung in die zu versprühende Suspension überführt werden können.

Da die Polymerphase innerhalb der Partikel inkohärent vorliegt, sollte die Fließfähigkeit der Compounds in erster Linie durch den Hilfsstoff z. B. Laktose bestimmt werden können. Durch Variation der eingesetzten Hilfsstoffe und Polymere und deren Verhältnis zueinander sollte es möglich sein, ein Compound zu erhalten, das ohne Zusatz von weiteren Hilfsstoffen und damit ohne Entmischungsgefahr der Direkttablettierung zugeführt werden kann.