

## 8 Herstellung von arzneistoffhaltigen Polymercompounds mittels Sprühtrocknung

Im vorherigen Kapitel konnte gezeigt werden, daß mit Hilfe von Laktose und einer Polymerdispersion Compounds erzeugt werden können, die im Hinblick auf Ihre Fließeigenschaften den Handelspräparaten zur Direkttablettierung vergleichbar sind. Zur Herstellung arzneistoffhaltiger Compounds gibt es zwei Möglichkeiten. Man könnte erstens einem wirkstofffreien Compound den Arzneistoff zumischen und diese Mischung verpressen. Diese Methode hat jedoch den Nachteil, daß es während des Tablettierens durch das Rütteln der Tablettenmaschine im Füllschuh zu Entmischungsvorgängen kommen kann.

Diese Gefahr besteht nicht, wenn der Arzneistoff schon bei der Herstellung des Compounds miteinbezogen wird und somit einen festen Bestandteil der Pulverpartikel darstellt. Es ist allerdings zu beachten, daß die Substanzen während der Sprühtrocknung in Wasser dispergiert vorliegen und kurzzeitig einer thermischen Belastung ausgesetzt sind, so daß die Methode nicht für alle Arzneistoffe angewandt werden kann.

Besonders von Vorteil wäre es, nanonisierte Arzneistoffe auf diese Weise in ein Trockenprodukt zu überführen und sich ihre besonderen Eigenschaften nach der Redispersierung wieder zu Nutze zu machen. In Kapitel 3.3 konnte gezeigt werden, daß eine Nanosuspension mit Nifedipin nach einer Sprühtrocknung und anschließender Redispersierung ihre Partikelgröße kaum verändert hatte. Diesen Effekt auch bei der Verarbeitung zu einem Compound zu erreichen, wäre ein großer Erfolg.

### 8.1 Herstellung mit Nanosuspensionen

Für die folgenden Versuche wurden drei Arzneistoffe ausgewählt, welche sich mittels Hochdruckhomogenisation in Nanosuspensionen überführen lassen, als da wären Azodicarbonamid, BIBW22 und Nifedipin. Als Compoundformulierung wurde die Rezeptur CAQ30 (70 % Laktose, 30 % Ethylcellulose) gewählt, wobei 10 % der Laktose durch den jeweiligen Arzneistoff ersetzt wurden. Dieser wurde der Stammdispersion in Form einer 10 %igen Nanosuspension zugefügt. Die genaue Zusammensetzung der Formulierung zeigt Tabelle 8-1.

Tabelle 8-1: Zusammensetzung der Compoundcharge mit unterschiedlichen Arzneistoffen [g].

Lactose	Nanosuspension (Arzneistoff)	Aquacoat ECD30 (Ethylcellulose)	Wasser
18,0	30,0 (3,0)	30,0 (9,0)	72,0

Die eingesetzten Nanosuspensionen wurden direkt vor der Sprühtrocknung hergestellt und mittels Laserdiffraktometrie vermessen. Abbildung 8-1 zeigt die Ergebnisse der Partikelgrößenmessung.

Die Herstellungsparameter für die anschließende Sprühtrocknung waren die gleichen wie schon oben beschrieben.

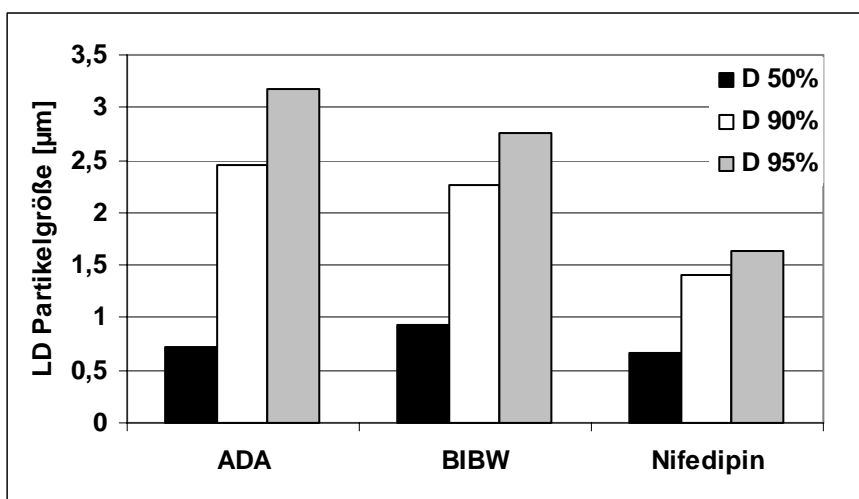


Abbildung 8-1: Partikelgrößen der verschiedenen Nanosuspensionen direkt nach der Herstellung gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Die resultierenden Pulver wurden wieder mit Hilfe des Pulvermoduls des Coulter LS230 mittels Laserdiffraktometrie vermessen. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in Abbildung 8-2 dargestellt

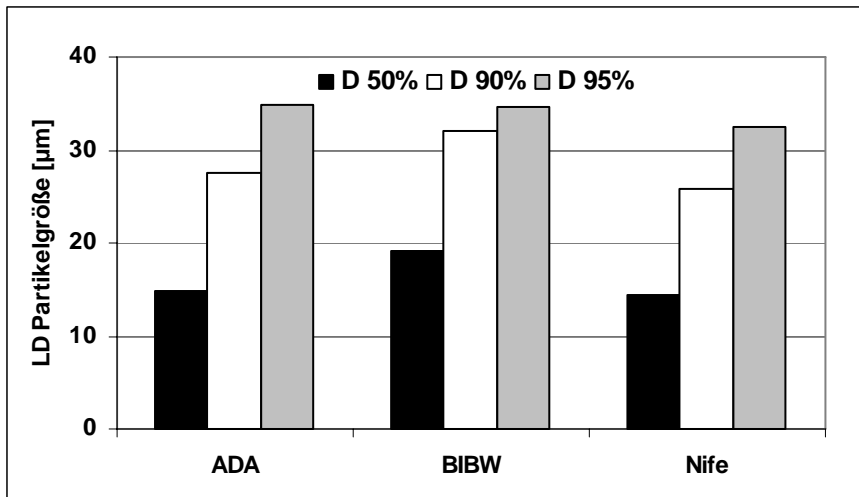


Abbildung 8-2: LD-Partikelgrößen der Polymercompounds hergestellt mit verschiedenen Arzneistoffen (10 %) und Aquacoat EC D30 (30 %) gemessen mittels Laserdiffraktometrie

Anhand der elektronenmikroskopische Aufnahme der Partikel mit ADA (Abbildung 8-3) kann man erkennen, daß es sich auch hier um kugelförmige Partikel handelt, deren Oberflächenstruktur, ähnlich denen der arzneistofffreien Compounds, völlig glatt ist. Es haben sich Hohlkugeln gebildet an deren Oberfläche sich vereinzelt kleine Erhebungen erkennen lassen, die sich aufgrund ihrer Größe auf die

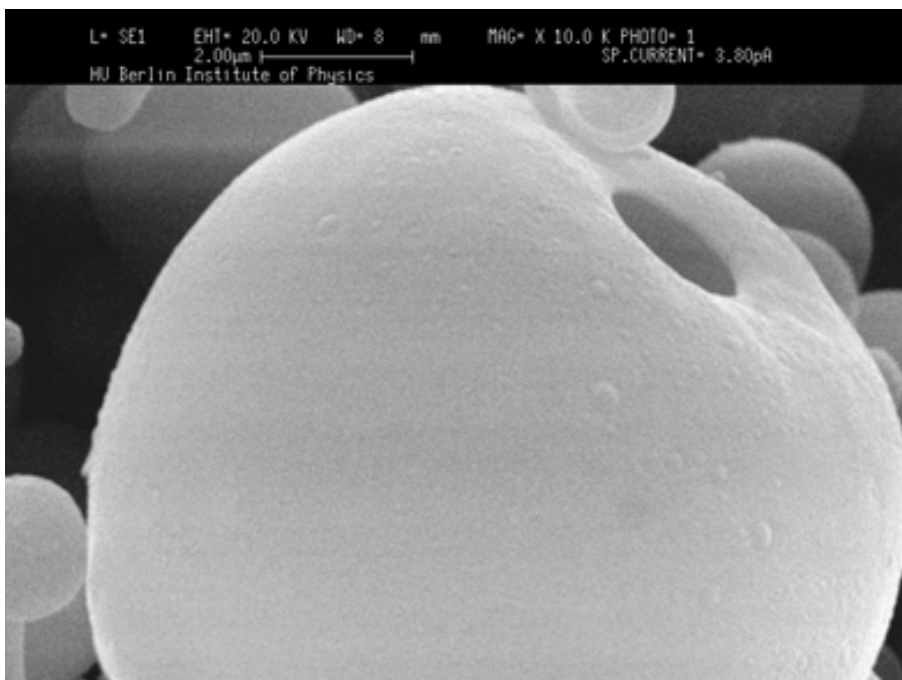


Abbildung 8-3: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit dem Arzneistoff ADA und einem Laktoseanteil von 60 % bei 10000facher Vergrößerung.

Polymerpartikel zurückführen lassen. Offensichtlich sind die ADA-Nanokristalle trotz ihrer erheblichen Größe von ca. 750 nm vollständig in die Partikelmatrix aus Laktose und Polymer inkorporiert.

Die Compoundpartikel mit Nifedipin (Abbildung 8-4) sind ebenfalls kugelförmig und besitzen eine glatte Oberflächenstruktur. Man kann allerdings bei einigen Partikeln rechts im Bild größere Erhebungen erkennen, die vermuten lassen, daß es sich hier um nicht vollständig eingeschlossene Nifedipinkristalle handelt, die jedoch trotzdem von einer kompletten Laktoseschicht bedeckt sind. Dies tritt aber nur vereinzelt auf und sollte daher keine Probleme verursachen.

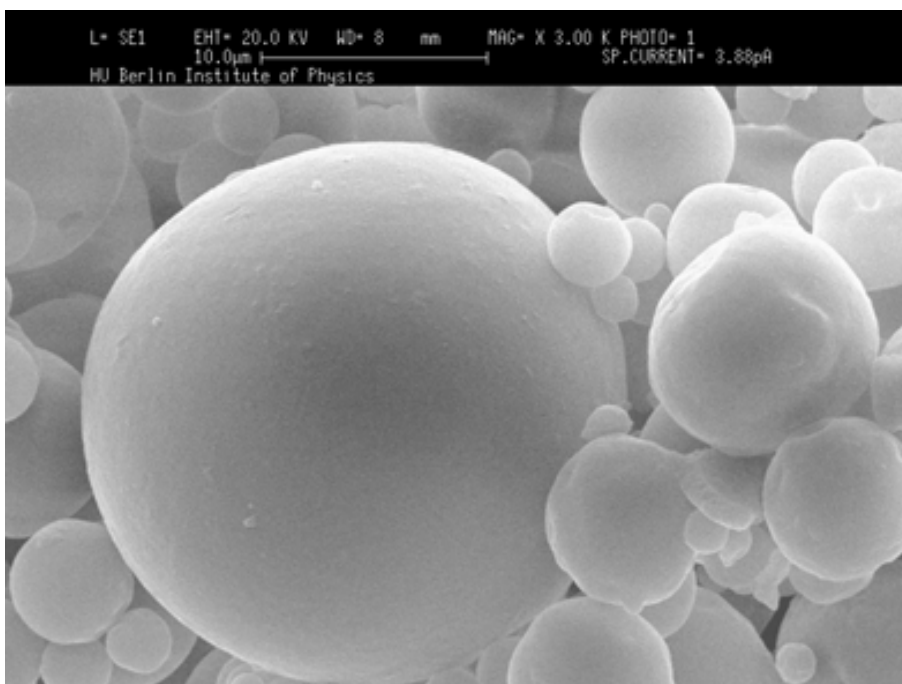


Abbildung 8-4: REM-Aufnahme von Compoundpartikeln mit dem Arzneistoff Nifedipin und einem Laktoseanteil von 60 % bei 3000facher Vergrößerung.

Um die Fließfähigkeit der arzneistoffhaltigen Compounds beurteilen zu können, wurde von allen drei Pulvern der Fließwinkel bestimmt. Anschließend wurde allen Compounds analog der Optimierung der Fließigenschaften der arzneistofffreien Pulver 0,5 % Aerosil 200 als Fließregulierungsmittel zugemischt und der Fließwinkel erneut bestimmt. Die Ergebnisse dieser Meßreihen zeigt Abbildung 8-5.

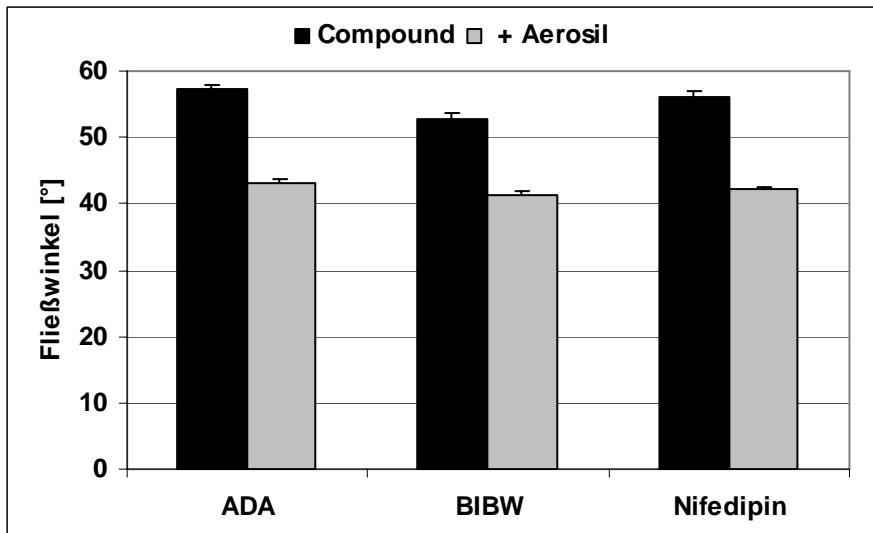


Abbildung 8-5: Fließwinkel der arzneistoffhaltigen Compounds mit und ohne Zusatz von Aerosil 200 als Fließregulierungsmittel.

Man erkennt bei dem BIBW22-Compound ohne Aerosilzusatz im Vergleich zu den anderen beiden arzneistoffhaltigen Pulvern ein etwas besseres Fließverhalten, das möglicherweise auf die deutlich größere Hauptpopulation der Partikel zurückzuführen ist. Nach der Fließoptimierung ist dieser Unterschied jedoch fast verschwunden. Es lassen sich also auch arzneistoffhaltige Compounds herstellen, die in ihren Eigenschaften den arzneistofffreien vergleichbar sind.

## 8.2 Redispergierung

Wie bisher gezeigt werden konnte, läßt sich aus Laktose und einer Polymerdispersion mittels Sprühtrocknung ein Compound herstellen, das in seinen Eigenschaften, den Anforderungen genügt. Darüber hinaus war es möglich auch arzneistoffhaltige Compounds nach dem gleichen Prinzip herzustellen, die sich in ihrer Partikelgröße und ihren Fließigenschaften von den arzneistofffreien Pulvern nicht unterscheiden. Eine weitere wichtige Fragestellung ist jedoch das Verhalten der Formulierungen nach der Redispergierung. Um das zu untersuchen, wurden zuerst jeweils 2,0 g der arzneistofffreien Pulver CAQ 30, 50 und 70 auf 8,0 g Wasser aufgestreut und durch mehrmaliges umschütteln dispergiert. Es bildeten sich milchige Dispersionen, in denen auch mit bloßem Auge noch Partikel auszumachen waren. Tabelle 8-2 zeigt die Meßergebnisse der drei unterschiedlichen Compoundchargen im Vergleich zu der

originalen Aquacoat ECD 30 Dispersion. Zwischen den Ethylcellulosepartikeln hat während der Sprühtrocknung eine starke Aggregation stattgefunden, die sich durch eine Redispergierung nicht wieder rückgängig machen läßt. Auch der Versuch die Pulver mit Hilfe eines Ultraschallbads zu redispergieren, führte zu keinen besseren Ergebnissen.

Tabelle 8-2: Partikelgrößen verschieden konzentrierter Ethylcellulosecompounds nach der Redispergierung gemessen mittels Laserdiffraktometrie [µm].

	Aquacoat	CAQ 30	CAQ 50	CAQ 70
D 50 %	0,180	5,973	8,205	5,753
D 90 %	0,397	15,083	19,227	13,343
D 95 %	0,497	21,463	24,360	18,760

Als nächstes wurde versucht, die arzneistoffhaltigen Chargen zu redispergieren. Dazu wurden ebenfalls 2,0 g Pulver auf 8,0 g Wasser aufgestreut und mehrfach kräftig umgeschüttelt und anschließend mittels Laserdiffraktometrie vermessen. Abbildung 8-6 zeigt die Ergebnisse dieser Messungen. Auch hier haben sich milchige Suspensionen gebildet, in denen mit bloßem Auge Aggregate erkennbar waren.

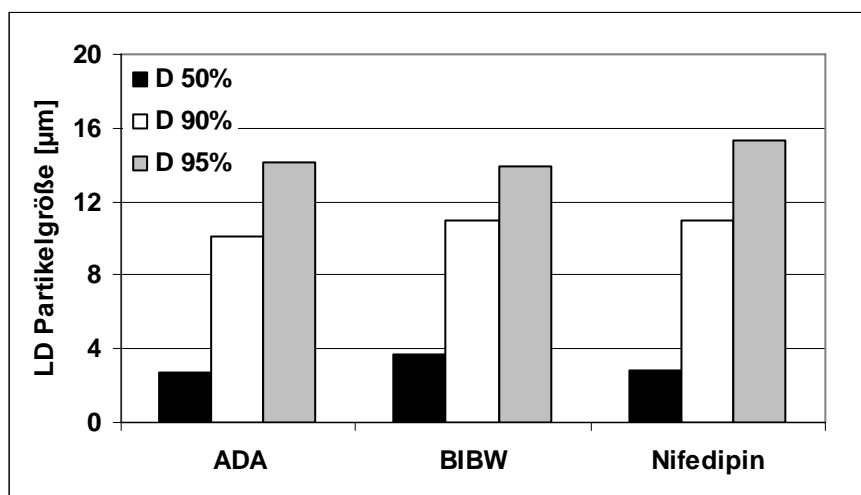


Abbildung 8-6: Partikelgrößen verschiedener arzneistoffhaltiger Ethylcellulosecompounds nach der Redispergierung, gemessen mittels Laserdiffraktometrie [µm].

Die schon zuvor festgestellte Aggregation der Ethylcellulosepartikel hat nicht in allen Fällen auch die Nanosuspension in Mitleidenschaft gezogen. Sieht man sich beispielsweise die Verteilungskurve der Partikelgrößen des Nifedipincompounds an, so fällt auf, daß es sich hier um zwei verschiedenen Teilchenpopulationen handelt (Abbildung 8-7). Vergleicht man die Verteilungskurve zum einen mit der Kurve der Nifedipin-Nanosuspension vor der Herstellung des Compounds und mit der des aggregierten Ethylcellulosecompounds, so kann man erkennen, daß nach der Redispergierung zwar die Ethylcellulosepartikel aggregiert sind, die Nifedipinnanopartikel aber von der Aggregation nicht betroffen sind. Genauso verhält es sich bei dem redispergierten Compound mit ADA. Auch hier liegen die Arzneistoffnanopartikel neben den Polymeraggregaten in einer separaten Population vor.

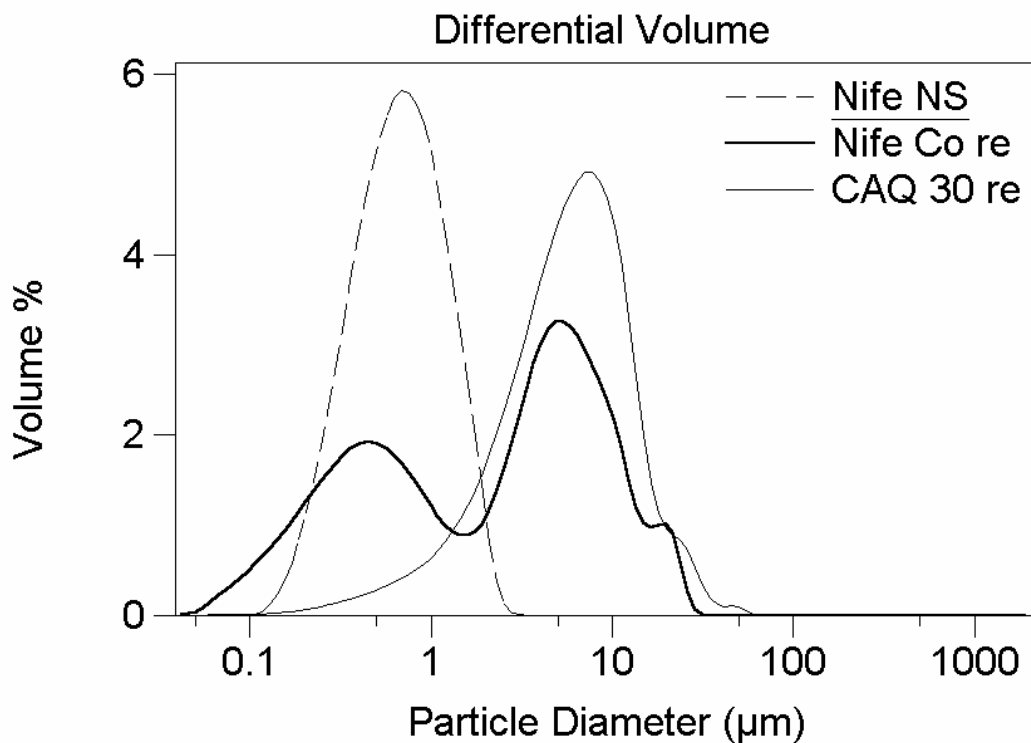


Abbildung 8-7: Partikelgrößenverteilungskurven des redispergierten Nifedipincompounds (Nife Co re), des redispergierten arzneistofffreien Ethylcellulosecompounds (CAQ 30 re), und der Nifedipin Nanosuspension (Nife NS), gemessen mittels Laserdiffraktometrie.

Abbildung 8-8 zeigt die Verteilungskurven der Partikelgrößen der BIBW22-Compound Charge nach der Redispersierung sowie die der ursprüngliche Nanosuspension und die redispersierte Charge CAQ 30. Es entsteht der Eindruck, daß hier sowohl die Ethylcellulose als auch die Nanosuspension aggregiert sind. Man kann jedoch aus der Breite des Peaks schließen, daß der Arzneistoff und das Polymer keine einheitliche Population bilden, sondern, daß auch hier zwei Partikelpopulationen nebeneinander vorliegen. Diese liegen möglicherweise so dicht beieinander, daß das Laserdiffraktometer nicht in der Lage ist dies als bimodale Verteilung aufzulösen. Das würde bedeuten, daß die BIBW22-Partikel durch die Verarbeitung zu einem Compound zwar ein leichtes Partikelwachstum erfahren haben, jedoch nach der Redispersierung ebenfalls als eigenständige, nicht aggregierte Population vorliegen.

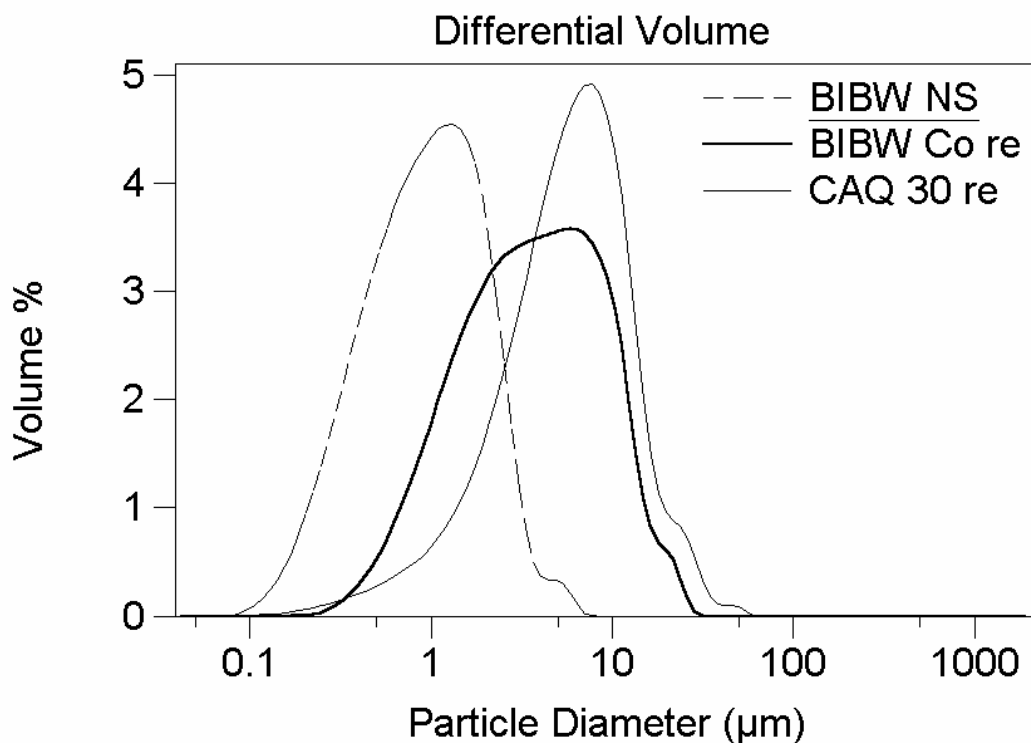


Abbildung 8-8: Partikelgrößenverteilungskurven des redispersierten BIBW22-compounds (BIBW Co re), des redispersierten arzneistofffreien Ethylcellulosecompounds (CAQ 30 re), und der BIBW22 Nanosuspension (BIBW NS), gemessen mittels Laserdiffraktometrie



### 8.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Anhand mehrerer Modellarzneistoffe wurde die Herstellung von wirkstoffhaltigen Compounds untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß bei Verwendung der zuvor entwickelten Wirkstoff-Nanosuspensionen eine vollständige Integration der Kristalle in die kugelförmigen Compoundpartikel erfolgt. Auch das Fließverhalten der Compoundrezepturen war demjenigen der wirkstofffreien vergleichbar.

Die entwickelten Compound-Formulierungen enthielten alle wesentlichen Bestandteile der angestrebten Matrixtabletten, eine Entmischung der Komponenten kann somit während der Tablettierung ausgeschlossen werden. Wie durch REM-Aufnahmen gezeigt werden konnte, wird die äußere und kohärente Phase der Partikel von dem Tablettierhilfsstoff Laktose gebildet, die anderen Komponenten (Polymer, Arzneistoff) sind in der Matrix eingebettet, wobei die Nanopartikel in ihrer Struktur erhalten bleiben. Bei zwei der untersuchten Arzneistoffe konnte nach Redispergierung der Compounds annähernd die gleiche Partikelgrößenverteilung für die Wirkstoffkristalle gemessen werden wie in der ursprünglichen Nanosuspension, so daß die Vorteile der Nanopartikel Formulierung nach der Applikation der finalen Formulierung weiter greifen können. Der dritte Arzneistoff lag sehr wahrscheinlich ebenfalls in Form von Nanokristallen ohne Aggregation vor, was jedoch mit dem Laserdiffraktometer nicht nachweisbar war (fehlende Fähigkeit zur Auflösung bimodaler Verteilungen bei zu eng beieinanderliegenden Partikelgrößen).