

# 9 Zusammenfassung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Herstellung von sogenannten „Compounds“ zur Direkttablettierung sowie die Herstellung und Charakterisierung der darin enthaltenen wäßrigen Arzneistoff- und Polymerdispersionen beschrieben. Prinzip der Compounds ist es dabei, die Vorteile eines nanopartikulären Wirkstoffes und eines retardierenden Polymers in Form eines direkt verpressbaren Pulvers für die orale Therapie problemlos zugänglich zu machen. Die Herstellung der Compounds sollte sich auf die beiden Schritte Hochdruckhomogenisation und Sprühtrocknung beschränken, um eine leichte und kostengünstige industrielle Fertigung im Großmaßstab zu ermöglichen.

Im ersten Schritt wurde die Herstellung der einzusetzenden Nanosuspensionen anhand verschiedener Modellarzneistoffe untersucht. Ausgewählt wurden hier Nifedipin als kristalliner Arzneistoff mit geringer Halbwertszeit für die orale Therapie, medizinische Kohle als amorphe Substanz mit möglicher diagnostischer Bedeutung und ADA als Beispiel für einen schwerlöslichen, zersetzungsgefährdeten Wirkstoff. Im besonderen Focus dieser Grundlagenuntersuchungen standen die folgenden Faktoren:

1. die Stabilität der entwickelten Formulierungen
2. die Ermittlung der Maximalkonzentration an Arzneistoff
3. der Zusammenhang zwischen Druck und Partikelgröße
4. die Eignung der Dispersionen zur Sprühtrocknung.

Auch sollte festgestellt werden, ob und wie sich die physikalischen Eigenschaften (kristallin / amorph) auf das Homogenisationsergebnis auswirken.

Bezüglich der Stabilität konnte durch Optimierung der eingesetzten Tenside nach umfangreichem Screening für jeden Arzneistoff eine Formulierung gefunden werden, die eine Weiterverarbeitung in einem angemessenen Zeitraum ermöglichte. Der Bestimmung des Zetapotentials der Partikel kam hierbei besondere Bedeutung zu. Vor allem für die entwickelte 10 %ige Nifedipin-Nanosuspension konnte eine Stabilität von bis zu 36 Monaten mit nur geringfügigem Partikelwachstum bei Lagerung unter 25°C erreicht werden.

Es bleibt jedoch festzuhalten, daß eine Stabilisierung über mehrere Monate ohne Aggregation und / oder Partikelwachstum nicht in jedem Fall möglich war. Dies stellt einen wesentlichen Nachteil vieler nanopartikulärer Dispersionen dar. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine problemlose Weiterverarbeitung für die Entwicklung von Fertigprodukten besonders von Vorteil.

In der Literatur konnte bislang nur die Verwendung von maximal 10 % Arzneistoff für die Herstellung von wäßrigen Nanopartikeldispersionen ermittelt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher untersucht, wie sich eine weitere Steigerung der Arzneistoffkonzentration auf die Partikelgröße auswirkt. Tatsächlich konnte die Herstellung

von bis zu 30 %igen Dispersionen mit dem Arzneistoff Nifedipin erstmalig realisiert werden. Die resultierende Partikelgröße nach 20 Homogenisationszyklen bei 1500 bar war im Vergleich zu einer 10 %igen Suspension nur geringfügig erhöht. Während einer Lagerung von 28 Tagen bei Raumtemperatur zeigten sich die hochkonzentrierten Suspensionen stabil. Bezüglich des labilen Arzneistoffes ADA mußte bei der Herstellung höherer Konzentration berücksichtigt werden, daß ein zu hoher Energieeintrag während der Homogenisation zur Zersetzung des Moleküls unter Gasbildung führt, wodurch die Zerkleinerungseffektivität abnahm. Bis zu einer Feststoffkonzentration von 20 % ließen sich die Suspensionen jedoch in akzeptabler Qualität unter ausschließlicher Verwendung eines sterischen Stabilisators herstellen. Die 20 %igen Suspensionen zeigten sich in Bezug auf ihre Lagerstabilität den geringer konzentrierten Chargen vergleichbar, da über einen Lagerzeitraum von 14 Tagen kein nennenswertes Partikelwachstum stattfand.

Als Standarddruck für die Herstellung von Nanosuspensionen mittels Hochdruckhomogenisation findet sich in der Literatur hauptsächlich der Einsatz von 10-20 Zyklen bei 1500 bar. Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, daß sich auch mit niedrigeren Drücken (z. B. mittels 10 Zyklen bei 150 bar) Nifedipin-Suspensionen erzeugen ließen, deren mittlere Partikelgröße im Bereich von einem Mikrometer liegt. Auch wenn es sich dabei streng genommen nicht mehr um Nanosuspensionen handelt, stellt dies für empfindliche Substanzen eine gute Herstellungsalternative dar. Die Untersuchungen ergaben auch, daß die Zerkleinerungseffektivität bei zunehmender Feststoffkonzentration ein Maximum aufweist und anschließend wieder abnimmt, weil sich die Partikel gegenseitig behindern und somit die Prallkräfte nicht mehr voll wirksam werden können.

Bezüglich der vierten Fragestellung konnte gezeigt werden, daß sich eine 10 %ige Nifedipin-Nanosuspension mittels Sprühtrocknung in ein trockenes Pulver überführen läßt. Die anschließende Redispergierung erfolgte problemlos und die resultierende Suspension zeigte in Bezug auf die Partikelgröße keine Veränderung gegenüber der Ausgangssuspension. Nifedipin erwies sich damit als besonders geeigneter Kandidat für die Herstellung von Compounds.

Zu Beginn der vorliegenden Arbeit war die Frage diskutiert worden, ob sich ein fester Kristall durch Prallkräfte und Kavitation eher zerstören läßt als ein amorphes und damit ungeordnetes Pulver oder umgekehrt. Die Untersuchungen an medizinischer Kohle im Vergleich zu ADA und Nifedipin ergaben, daß sich zumindest in diesem Fall eine amorphe Struktur als eher nachteilig erwies. Obwohl die erhaltenen Kohledispersionen anhand erster ESR-Messungen für den Einsatz in der Diagnostik geeignet erscheinen, ließ sich der mittlere Partikeldurchmesser selbst bei geringerer Konzentration nicht in den Nanometerbereich absenken.

Im zweiten Drittel der Arbeit wurde untersucht, in wie weit sich durch Hochdruckhomogenisation wäßrige Polymerdispersionen (SPN = Solid Polymer Nanoparticles) herstellen lassen, die sich hinsichtlich ihrer Partikelgröße und Stabilität für den Einsatz als retardierende Komponente in Compounds eignen. Zum Vergleich wurden handelsübliche Dispersionen wie z. B. Aquacoat<sup>®</sup> herangezogen.

Als Modellpolymere wurden Ethylcellulose und Schellack ausgewählt. Die Fragestellungen wurden analog denen der Nanosuspensionen festgelegt: die physikalische Stabilität, die Maximalkonzentration an Polymer und der Einfluß von Herstellungsparametern auf die Partikelgröße der Dispersionen wurden untersucht. Besondere Aufmerksamkeit wurde in Hinblick auf die abweichenden physikalischen Eigenschaften von Polymeren jedoch auf den Faktor Herstellungstemperatur gerichtet.

In Zusammenfassung der Ergebnisse bezüglich Ethylcellulose kann folgendes festgehalten werden: Im Rahmen eines ausgiebigen Rezepturscreenings gelang die Entwicklung einer Formulierung, die aufgrund ihrer Partikelgrößenverteilung zu einem Compound weiterverarbeitet werden kann. Als entscheidende Prozeßparameter für eine optimale Absenkung der Partikelgröße wurden der Homogenisationsdruck und die Zyklenzahl sowie die Auswahl geeigneter Stabilisatoren identifiziert. Der mittlere Partikeldurchmesser der Dispersion lag jedoch selbst nach 20 Zyklen bei ca. 1,5 µm, eine weitere Absenkung der Partikelgröße in den Bereich der handelsüblichen Polymerdispersionen (mittlerer Durchmesser bei Aquacoat<sup>®</sup> ca. 170 nm) gelang im Labormaßstab nicht. Die Herstellung oberhalb der Glasübergangstemperatur des Polymers war entgegen der ersten Untersuchungen von Müller und Specht im Rahmen der durchgeführten Experimente nicht von Vorteil, und auch die Homogenisation kurz über dem Gefrierpunkt ergab keine gesteigerte Zerkleinerungseffizienz.

Bezüglich der Langzeitstabilität konnte weder durch Optimierung der Formulierung noch des Verfahrens die Sedimentation der Partikel und das damit verbundene Caking verhindert werden. Da die Erhöhung der Zyklenzahl jedoch zu einer stetigen Abnahme der Partikelgröße führte, ist nicht auszuschließen, daß eine weitere Zerkleinerung der Partikel im kontinuierlichen Betrieb an größeren Homogenisatoren realisiert werden kann.

Zusätzlich konnten erstmalig wäßrige Ethylcellulosedispersionen mit einer Polymerkonzentration von bis zu 25 % hergestellt werden, deren Partikelgrößen ebenfalls im unteren Mikrometerbereich lagen. Diese Suspensionen erwiesen sich aufgrund ihrer hohen Viskosität als deutlich stabiler, so daß eine längere Lagerung der Konzentrate möglich erscheint.

Bezüglich Schellack konnten aufbauend auf den grundlegenden Untersuchungen von Specht [49, 59] weitere Erkenntnisse über den Herstellprozeß gewonnen werden. Durch Optimierung der Herstellungsparameter konnte die resultierende Partikelgröße bis in den Nanometerbereich reproduzierbar abgesenkt werden. Der

Durchmesser der Hauptpopulation (D 50 %) betrug dabei 520 nm und der D 99 % etwa einen Mikrometer. Der mit Hilfe der Photonenkorrelationsspektroskopie bestimmte mittlere Teilchendurchmesser lag bei 368 nm bei einem Polydispersitätsindex von 0,135. Durch Zusatz von Tensiden konnte das anfangs auftretende Problem des Cakings im Sediment soweit vermindert werden, daß sich am Ende eine Lagerstabilität von mindestens drei Monaten ergab.

Im letzten Drittel der Arbeit wurden nun per Sprühtrocknung zunächst wirkstofffreie Compounds hergestellt und hinsichtlich ihrer Größe, Beschaffenheit und Fließfähigkeit untersucht. Die Polymere wurden dabei in Form der wäßrigen Dispersionen (Marktprodukte und Eigenherstellung) eingesetzt, als Hilfsstoff diente Laktose, wobei das Verhältnis von Polymer zu Laktose über einen großen Bereich variiert wurde. Die erhaltenen Partikel zeigten stets eine kugelige Form und eine kontinuierliche, äußere Laktosephase, was für eine gute Verpreßbarkeit während der Direkttablettierung von großem Vorteil ist. Sie variierten jedoch hinsichtlich ihrer Partikelgröße und Oberflächenrauigkeit in Abhängigkeit von der Art des eingesetzten Polymers und dessen Masseanteils. Bei Einsatz von Aquacoat<sup>®</sup>, einer Ethylcellulose-Dispersion mit Partikeln um 170 nm, konnte der Anteil an Polymer im Partikel bis auf 80 % gesteigert werden. Während es bei geringen Polymer-Prozentgehalten noch zur Ausbildung von Laktosebrücken zwischen den Partikeln kam, wurden diese ab ca. 30 % Polymer nicht mehr beobachtet. Die Partikelgröße gemessen im Laserdiffraktometrie nahm daher mit steigendem Polymeranteil von ca. 21 µm auf ca. 8 µm ab. Bei hohen Polymerkonzentrationen zeichneten sich bei REM-Aufnahmen leichte, kreisförmige Wölbungen der Partikeloberfläche ab, die auf Grund ihrer Größe den Polymerpartikeln zugeordnet werden konnten. Auch bei Verwendung der deutlich größeren Ethylcellulose-Dispersionen aus Eigenherstellung konnten Compounds gewonnen werden, die jedoch eine deutlich unebenere Oberfläche aufwiesen.

Die Fließfähigkeit der verschiedenen Compounds wurde über den Fließwinkel definiert und konnte mit Hilfe eines leichten Aerosil-Zusatzes in einen für die Direkttablettierung gut geeigneten Bereich gebracht werden.

Schließlich konnten verschiedene Arzneistoffe, insbesondere Nifedipin, in Form der zuvor über Hochdruckhomogenisation hergestellten Nanosuspensionen in die Compoundpartikel eingearbeitet werden. Es wurde gezeigt, daß eine vollständige Integration der Wirkstoffkristalle in die Laktosematrix erfolgt. Auch das Fließverhalten der Compound-Rezepturen war demjenigen der wirkstofffreien vergleichbar.

Die entwickelten Compound-Formulierungen enthielten letztendlich alle wesentlichen Bestandteile der angestrebten peroralen Formulierungen (z.B. Matrixtabletten). Eine Entmischung der Komponenten während der Tablettierung kann folglich ausgeschlossen werden. Die Nanopartikel blieben während der Compound-Herstellung

erhalten. 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 Nanopartikelformulierung nach wie vor greifen.

Die im Rahmen dieser Arbeit erstmalig entwickelten Compounds stellen somit ein innovatives, partikuläres System zur einfachen Herstellung retardierender, oraler Arzneiformen dar.

Die Herstellung erfolgt unter vollständigem Verzicht auf organische Lösungsmittel allein mit Hilfe der Standardtechnologien Hochdruckhomogenisation und Sprühtrocknung. Die Verpressung von Tabletten aus Compounds und deren Freisetzungsprofile werden aufbauend auf den Grundlagen dieser Arbeit in der Arbeitsgruppe Müller zur Zeit weiterführend untersucht.