

1. Einleitung

1.1. Lipide in oralen Arzneiformulierungen

Unter dem Begriff Lipide werden eine Reihe organischer Substanzklassen zusammengefasst, deren Gemeinsamkeit ihre Unlöslichkeit in Wasser ist. Die für die Arzneiformulierung relevanten Vertreter dieser großen Gruppe sind Fettsäuren, natürliche Öle und Fette, halbsynthetische Mono-, Di- und Triglyceride, Wachse, Paraffine, halbsynthetische Polyethylenglykol (PEG)-Derivate von Glyceriden und Fettsäuren, Cholesterol und Phospholipide. Unter den Begriffen Fette und fette Öle werden feste und flüssige Glyceride geführt. Natürliche Fette sind variable Gemische aus Mono-, Di- und Triglyceriden verestert mit Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlängen. Synthetische Fette bieten den Vorteil einer genau definierten Zusammensetzung von unterschiedlichen Glyceriden bzw. eines hochreinen Glycerids verestert mit Fettsäuren nur einer Kettenlänge (Gibson 2007).

Die Bedeutung von Lipiden für die orale Arzneiformulierung hat in den letzten Jahren stark zugenommen seit man weiß, dass die Bioverfügbarkeit mancher Arzneistoffe durch die gleichzeitige Gabe von Lipiden gesteigert werden kann. Die Folgen sind eine erhöhte Sekretion von Gallensaft und exokrinen Pankreasenzymen, die Stimulation der lymphatischen Absorption, eine erhöhte Permeabilität der Darmwand und eine verlangsamte Metabolisierung (Chakraborty et al. 2009). Dies kann durch die gleichzeitige Einnahme eines Arzneimittels mit einer fetthaltigen Mahlzeit erreicht werden oder indem die Arzneiformulierung selbst Lipide enthält.

Doch nicht nur zur Steigerung der Bioverfügbarkeit werden Lipide in Arzneiformulierungen eingesetzt. Die Lipophilie einer lipidhaltigen Arzneiform führt in der Regel auch zu einer verlängerten Freigabe des eingesetzten Arzneistoffs aus dem Applikationssystem (Thomsen et al. 1994, Hamdani et al. 2002, Reitz und Kleinebudde 2007). Des Weiteren ist es möglich, bitteren Geschmack von Arzneistoffen, der zu Ablehnung einer Arzneiform vor allem durch Kinder und Tiere führen kann, in lipidhaltigen Formulierungen zu maskieren (Suzuki et al. 2003, Michalk et al. 2008, Krause et al, 2009).

Außerdem können empfindliche Arzneistoffe in Lipide verpackt und somit vor Feuchtigkeit und Zersetzung geschützt werden (Schulze und Winter 2009).

Die Bandbreite der flüssigen lipidhaltigen Arzneiformen erstreckt sich von einfachen Lösungen, Emulsionen und Suspensionen bis hin zu selbstemulgierenden Systemen, die nach Einnahme zusammen mit wässrigen gastrointestinalen Flüssigkeiten spontan Mikro- oder Nanoemulsionen bilden (Pouton 2000).

Im Bereich der festen Arzneiformen können Lipide zu Tabletten, Granulaten, Pellets, Mikro- oder Nanopartikeln verarbeitet werden. In der Regel kann dabei auf den Einsatz von Wasser oder anderen Lösungsmitteln verzichtet werden, stattdessen wird die plastische Verformbarkeit durch Erwärmen oder Schmelzen erreicht. Insbesondere das Schmelzen der Lipide während des Herstellungsprozesses kann allerdings zu Stabilitätsproblemen führen. Für Triglyceride beispielsweise sind drei Modifikationen bekannt: die thermodynamisch instabile α -Form, die metastabile β' -Form und die stabile β -Form. Die β -Modifikation weist den höchsten Schmelzpunkt auf, hat die am engsten gepackte Kristallstruktur und eine charakteristische Kristallform (Sato 2001). Wird ein Triglycerid während der Verarbeitung ganz oder teilweise geschmolzen, kann beim Erstarren die instabile α -Modifikation entstehen. Im Laufe der Lagerungszeit wandelt sich das Triglycerid in seine stabile Modifikation um und β -Kristalle wachsen auf der Oberfläche der Arzneiform. Diese filigranen Strukturen, die in der Literatur auch als Ausblühen bezeichnet werden (Hagemann 1988, Khan und Craig 2004), vergrößern drastisch die Oberfläche und führen zu einer deutlich verschlechterten Benetzung der Arzneiform (Sato 2001, Fang et al. 2007, Windbergs et al. 2009a und 2009b).

Außer bei Triglyceriden sind ähnliche Vorgänge auch bei anderen Lipiden beobachtet worden. Frisch erstarrte Diglyceride zeigten nach einigen Wochen eine Umkristallisation in stabile Modifikationen (Hamdani et al. 2003). Bei Arzneiformen, die mit geschmolzenen polyglykolisierten Glyceriden hergestellt wurden, sind teilweise deutlich beschleunigte, teilweise verlangsamte Freisetzungsraten nach Lagerung beobachtet worden (Choy et al. 2005, San Vicente et al. 2000). In vivo Untersuchungen mit gealterten Lipidmatrices kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Durch Dennis et al. (1990) und Khan und Craig (2004) wurde gezeigt, dass in vitro Unterschiede in der Freisetzung von frisch hergestellten und gelagerten Arzneiformen in vivo nicht signifikant waren. Bei der Untersuchung von Lipid-Suppositorien dagegen war in vivo die Bioverfügbarkeit der eingesetzten Arzneistoffe nach Lagerung der Suppositorien deutlich niedriger (Kanto 1975, Kahela et al. 1987).

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele beschrieben, wie Lipide durch Ausgießen geschmolzener Lipidmassen zu Arzneiformen verarbeitet werden können. Beispielsweise

wurden diese nach Dispergieren oder Lösen des Arzneistoffs aus einer beheizten Pipette auf eine kalte Oberfläche getropft (Pallagi et al. 2004) oder zu einem Stäbchen ausgegossen und nach dem Erhärten zu Pellets geschnitten (Pongjanyakul et al. 2004). Suzuki et al. (2003) gossen Lipidschmelzen in Tablettenformen, Jannin et al. (2006) in Kapselhüllen. Özdemir und Agabeyoglu (1990) drückten erweichte Lipidmassen im Cremeschmelzverfahren durch ein Sieb. Nachteile dieser Verfahren sind neben den genannten Stabilitätsproblemen eine schlechte Reproduzierbarkeit und die mangelnde Eignung für die Großproduktion.

Ein Verfahren, das ebenfalls mit geschmolzenen Lipidmassen arbeitet aber wesentlich reproduzierbarer durchführbar ist und sich auch für die Großproduktion eignet, ist die Sprüherstarrung. Dabei wird die Lipidschmelze fein versprüht und die Tröpfchen erhärten bei Raumtemperatur auf dem Fallweg (Erni et al. 1980, Appel et al. 2005, Cavallari et al. 2005). Die Pelletgröße ist dabei insofern limitiert, als größere Tröpfchen auf dem Fallweg nicht schnell genug aushärten. Geeignet sind nur Formulierungen mit relativ geringem Wirkstoffanteil, die sich gut versprühen lassen.

Des Weiteren lassen sich Pellets herstellen, indem aus einer geschmolzenen Lipidmasse, in der der Arzneistoff dispergiert ist, mit warmem Wasser und Tensid eine O/W-Emulsion hergestellt wird. Durch Zugabe von Eiswasser erstarren die Lipidteilchen zu Mikropellets (Adeyeye und Price 1991). Wird die warme Emulsion zuvor noch homogenisiert, erhält man feste Lipidpartikel im Nanomaßstab (Müller et al. 2000).

Als weiteres Verfahren zur Herstellung von Lipidformulierungen, das auch großtechnisch einsetzbar ist, bietet sich die Schmelzgranulierung (Thomsen et al. 1994, Evrard et al. 1999, Hamdani et al. 2002). In einem Intensivmischer werden durch Mischen und Scheren Granulate erhalten, deren Nachteil eine breite Teilchengrößenverteilung ist. Der Vorteil der Schmelzgranulierung gegenüber allen vorgenannten Verfahren ist, dass sie unterhalb des Schmelzbereichs der Lipide durchgeführt werden kann.

1.2. Der Lipidextrusionsprozess

Ein Verfahren, das die Verarbeitung von Lipiden unterhalb des Schmelzbereichs zu Granulaten und Pellets definierter Form und Größe ermöglicht, großtechnisch durchführbar ist und zahlreiche Variationsmöglichkeiten am Prozess erlaubt, ist die Extrusion.

Extrusion ist definiert als Anwendung von Druck auf eine Masse, bis diese durch Öffnungen definierter Größe fließt (Kleinebudde 1997a). Um das Fließen einer Masse zu erreichen, muss sie plastisch verformbar gemacht werden. Dies ist entweder durch Anteigen

mit einer Flüssigkeit, die hinterher wieder herausgetrocknet werden muss, oder bei thermoplastischen Materialien durch Erwärmen bzw. Schmelzen möglich.

Die einfachsten Arten von Extrudern sind Kolben- und Lochmantelextruder. Dabei wird mit Hilfe eines beweglichen Kolbens oder Kollers in einem Zylinder die zu extrudierende Masse durch eine oder mehrere Düsen am geschlossenen Zylinderende gepresst (Pinto und Silvério 2001, Newton et al. 2001). Vor der eigentlichen Extrusion ist eine separate Granulation der Masse erforderlich. Bei Schneckenextrudern hingegen wird die Masse mit Hilfe von einer oder zwei rotierenden Schnecken in einem Zylinder durch eine oder mehrere Düsen am Zylinderende gepresst. In einem gleichläufigen Zweischneckenextruder können sogar das Mischen der pulverförmigen Ausgangssubstanzen und das Anteigen mit Extrusionsflüssigkeit bzw. das Schmelzen und Kneten der Masse im Zylinder innerhalb eines Prozesses durchgeführt werden.

Bei der Lipidextrusion wird eine Mischung aus pulverförmigem Lipid und Arzneistoff in den Extruder dosiert und im Zylinder des Extruders auf 5-20°C unterhalb des Schmelzbereichs des Lipids erwärmt und dadurch erweicht. Der Arzneistoff liegt dispergiert in der Lipidmatrix vor. Durch die Bewegung der Schnecken wird die Lipidmasse in Richtung Düsenplatte transportiert und unter hohem Druck hindurch gepresst. Abbildung 1 zeigt schematisch den Aufbau eines Zweischneckenextruders für die Lipidextrusion.

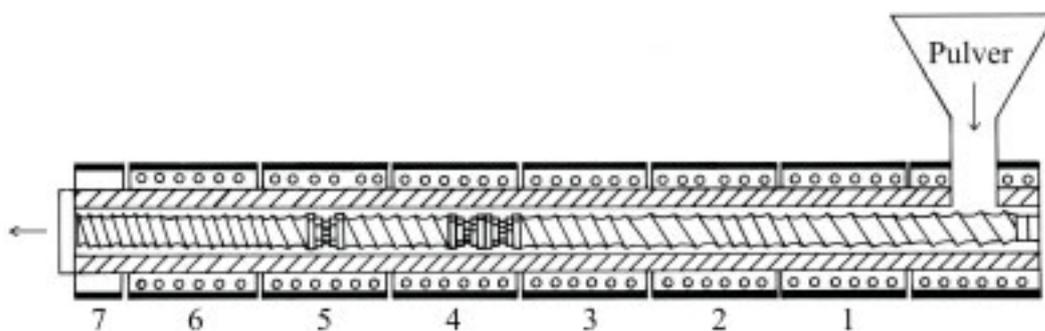


Abbildung 1. Zweischneckenextruder für die Lipidextrusion mit modularem Schnecken Aufbau und einzeln beheizbaren Zylinderelementen (1-7). Modifiziert nach Thommes (2006).

Das Verfahren bietet nicht nur den Vorteil der temperaturschonenden Verarbeitung, es ist auch gut reproduzierbar. Mischen, Erwärmen, Kneten, Druck aufbauen und in Form bringen wird in einen kontinuierlichen Prozess vereint. Mit Hilfe zahlreicher Variationsmöglichkeiten, wie des modularen Aufbaus der Schnecken (Thiele 2003), der ebenfalls modular einstellbaren Zylindertemperatur, Schneckendrehzahl, Dosierrate und nicht zuletzt der Geometrie der Düsen lässt sich der Prozess optimal auf das jeweilige Produkt abstimmen. Je nach Auswahl des Wirkstoffs, der Wirkstoffbeladung und der Art der verwendeten Lipide ist die Extrusion

auch bei Raumtemperatur durchführbar (Krause et al. 2009) und mit kleinen Düsendurchmessern ab 0,3 mm möglich (Michalk et al. 2008). Die erhaltenen Extrudate können durch Rundung zu Pellets weiterverarbeitet werden (Reitz und Kleinebudde 2009, Krause et al. 2009), die sich außerdem als Kerne zum Überziehen eignen (Breitkreutz et al. 2003).

Die Verarbeitung eines Arzneistoffs als Lipidextrudat führt immer zu einer verlängerten Freisetzung, die umso stärker ausgeprägt ist, je lipophiler der Arzneistoff selbst ist. Der Zusatz eines hydrophilen Polymers wie PEG wird genutzt, um die Freisetzung des Arzneistoffs aus einem Lipidextrudat wiederum zu beschleunigen, um ein maßgeschneidertes Freigabeprofil zu erhalten (Nakamichi et al. 1997, Herrmann et al. 2007, Windbergs et al. 2009c).

1.3. Verarbeitung nadelförmiger Arzneistoffe

Es ist seit langem bekannt, dass die Partikelform eines Pulvers Einfluss auf dessen Eigenschaften hat. So wird das Fließverhalten eines Pulvers umso besser, je runder die Partikel sind. Die Schüttdichte wird umso niedriger, je irregulärer die Form der Partikel ist. Besonders niedrige Schüttdichten und schlechte Fließeigenschaften zeigen Pulver mit langen nadelförmigen Partikeln (Jbilou et al. 1999, Garekani et al. 2001).

Auch der Einfluss der Partikelform eines Pulvers auf dessen Tablettierbarkeit ist schon häufig untersucht worden. Pulver mit nadelförmigen Partikeln führen durch ihre schlechten Fließeigenschaften nicht nur zu Problemen in der Dosiergenauigkeit, beim Verpressen bleibt das Pulver häufig an den Stempeln kleben oder es entstehen deckelnde Tabletten. In früheren Studien hat sich gezeigt, dass der Grund für die schlechte Tablettierbarkeit von Paracetamol, die sich als Deckeln und Spalten der Tabletten äußert, in dessen nadelartiger Partikelform zu suchen ist. Durch Verwendung einer Paracetamolqualität mit isometrisch geformten Partikeln, die durch Mahlung erhalten wurde, konnte die Kompaktierbarkeit deutlich verbessert werden (Wang und Zhang 1995, Kaerger et al. 2004). Auch Ibuprofen besteht aus nadelförmigen Kristallen und zeigt problematisches Tablettierverhalten, was durch Granulation oder Rekristallisation zu isometrischen Formen deutlich verbessert werden konnte (Jbilou et al. 1999, Rasenack und Müller 2002). Ferner konnte auch der nadelförmige Arzneistoff Celecoxib durch Umkristallisieren in Hinblick auf Fließeigenschaften und Kompaktierbarkeit verbessert werden (Banga et al. 2007).

Auf den Prozess der Mikroverkapselung wurde ebenso ein negativer Einfluss nadelförmiger Kristalle beschrieben. Die Umhüllung von Praziquantel ließ sich nicht quantitativ durchführen und es kam häufig zu Partikelagglomerationen. Mit durch Mahlung erhaltenem isometrisch geformten Praziquantel hingegen lief die Verkapselung problemlos (Mattern und Berger 2003).

Bezüglich des Extrusionsprozesses ist bisher nicht bekannt, ob nadelförmige Stoffe sich schlechter verarbeiten lassen als isometrische Partikel. Bei der Extrusion von nadelförmigen Apatitkristallen in der Glaskeramik-Forschung ist gezeigt worden, dass die Kristalle sich längs zur Extrusionsrichtung anordnen. Die Viskosität der Schmelze und der Grad der Orientierung der Kristalle hingen von der Temperatur im Extruderzylinder und den aufgewendeten Scherkräften ab. Die Autoren schlagen als Erklärung für die Anordnung einen Suspensionseffekt vor, bei dem die nadelförmigen Kristalle sich wie Fasern in einer Suspension verhalten (Yue et al. 1999).

1.4. Elektrostatik in der pharmazeutischen Produktion

Wenn sich zwei aus unterschiedlichen Materialien bestehende Körper berühren, kommt es zu Ladungsübertragung, das heißt, der eine Körper lädt sich positiv, der andere negativ auf. Ursache hierfür ist die unterschiedliche Fähigkeit der Materialien, Elektronen aufzunehmen bzw. festzuhalten. Werden die beiden Körper getrennt und ist mindestens einer der beiden ein Isolator, kann ein elektrisches Feld zwischen den beiden Körpern entstehen. Dieser Vorgang wird elektrostatische Aufladung genannt und kann, abhängig vom Abstand der beiden Körper zueinander, als Spannung in Volt gemessen werden. Sind beide Körper gute Leiter, fließen die Ladungen bei der Trennung der Körper ab, und es kommt zu keiner Aufladung. Folglich ist die Aufladung auch umso stärker, je schneller die beiden Körper voneinander getrennt werden. Ob ein Material ein Isolator oder ein Leiter ist, hängt von seinem spezifischen Widerstand ab, wobei Materialien mit Widerständen unterhalb $10^5 \Omega\text{m}$ bzw. von 10^5 - $10^{12} \Omega\text{m}$ als Leiter bzw. Halbleiter anzusehen sind, während Isolatoren einen Widerstand größer als $10^{12} \Omega\text{m}$ besitzen (Bailey 1984, Jonassen 1998).

In der pharmazeutischen Produktion kommen Pulver und feste Arzneiformen häufig mit metallischen Oberflächen in Kontakt. Da es sich bei vielen pharmazeutisch verwendeten Stoffen, insbesondere bei Lipiden, um Isolatoren handelt und die Produkte in der Regel sehr schnell über metallische Oberflächen gleiten, kommt es dabei regelmäßig zu elektrostatischen Aufladungen. Die Folgen sind Fliegen und Anhaftungen von Pulvern beim Mahlen, Sieben,

Mischen und Transportieren, Dosierungenauigkeiten, Wägefehler oder sogar Funkenflug, sowie Schwierigkeiten bei Transport, Abteilung und Verpackung der fertigen Produkte. Die Homogenität beim Mischen von Pulvern kann negativ durch elektrostatische Ladungen beeinflusst werden, wenn diese unkontrolliert auftreten. Auf der anderen Seite ist aber auch elektrostatisch unterstütztes Mischen möglich, wenn die zu mischenden Materialien gegensätzlich geladen sind (Pu et al. 2009). Die Funktionalität von Pulverinhalatoren, in denen Pulver mit Metall- oder Kunststoffoberflächen in Kontakt kommen, wird von elektrostatischer Aufladung negativ beeinflusst, die Folge können Dosierungenauigkeiten und Ablagerung der inhalierten Dosis im Mund sein (Murtomaa et al. 2004).

Probleme mit elektrostatischer Ladung treten in der Regel nicht bei relativen Luftfeuchtigkeiten über 60% auf. Die Ursache ist ein Feuchtfilm auf allen Oberflächen und Partikeln, der es Ladungen ermöglicht abzufließen (Jonassen 1998). Allerdings ist es mit hohem technischen und finanziellen Aufwand verbunden, bei so hohen Luftfeuchtigkeiten zu arbeiten. Ein technisch weniger aufwendiges Verfahren, elektrostatische Ladungen zu beseitigen, ist die Verwendung von Ionisierern, die über oder neben dem Produkt platziert werden. Ein Ionisierer erzeugt Ionen in der Luft, die in der Lage sind, entgegengesetzte Ladungen auf Produkt und Oberflächen zu neutralisieren (Jonassen 1998).

Ganz ohne technischen Aufwand ist es möglich, einer Formulierung von Anfang an so genannte Antistatika zuzusetzen. Das sind Substanzen mit amphiphiler oder hydrophiler Struktur, die in der Lage sind, einen Feuchtfilm auf der Oberfläche von Partikeln zu binden. Bei sehr niedriger Luftfeuchtigkeit sind diese Antistatika allerdings nicht wirksam (Grossman 1993). PEG beispielsweise wird als hydrophiles Polymer schon seit den siebziger Jahren als Antistatikum in der Kunststoffproduktion eingesetzt (Ishicawa et al. 1975, Kuang et al. 2008). Als Bindemittel für die Schmelzgranulierung hat sich PEG als vorteilhaft gegenüber Lipiden erwiesen, da es aufgrund seines niedrigen elektrischen Widerstandes nicht zu elektrostatischer Aufladung neigt (Eliassen et al. 1999).

Die Entstehung von elektrostatischer Ladung durch Reibung, als schnelle Abfolge von Kontakt und Trennung zweier Materialien, wird Triboelektrifizierung genannt (griech. *tribos* = Reibung). Bei Extrusionsprozessen tritt Reibung der Extrusionsmasse an den Düseninnenflächen auf. In früheren Studien ist gezeigt worden, dass die Triboelektrifizierung bei der Extrusion von Polyethylen mit steigender Temperatur und mit der Geschwindigkeit der Masse in der Düse stärker wird (Pérez-Trejo et al. 2004).