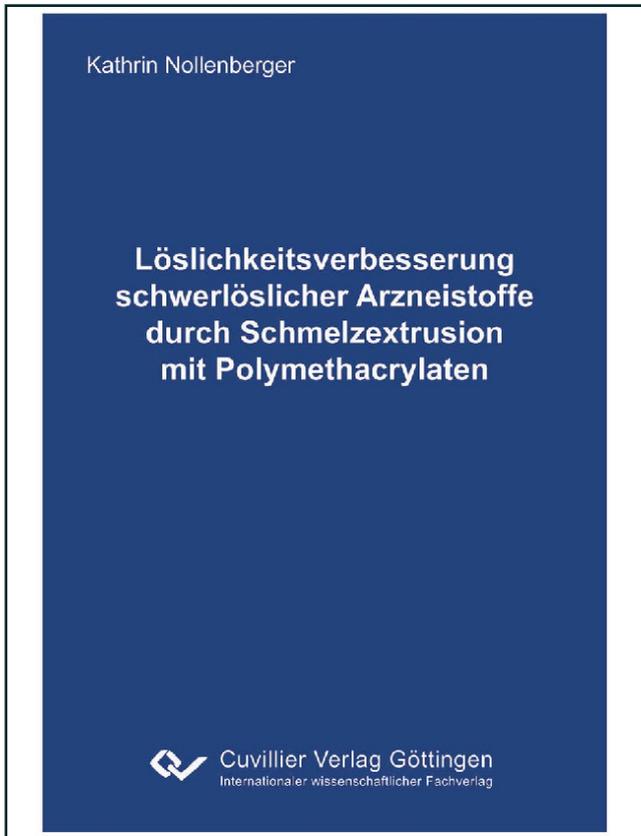




Kathrin Nollenberger (Autor)
**Löslichkeitsverbesserung schwerlöslicher
Arzneistoffe durch Schmelzextrusion mit
Polymethacrylaten**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/937>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen,
Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>

1 Einleitung

Die orale Wirkstoffadministration ist aufgrund der vergleichsweise günstigen Herstellung und der hohen Akzeptanz bei Patienten die bevorzugte Applikationsroute. Hier stellen die schwerlöslichen Arzneistoffe, wie unter anderem Griseofulvin, Digoxin und Phenytoin seit jeher Probleme für die pharmazeutische Industrie dar. Da seit der Einführung der kombinatorischen Chemie und dem High Throughput Screening in den 90er Jahren, die Zahl schwerlöslicher Arzneistoff stark angestiegen ist, ist diese Herausforderung stetig gewachsen. Zwar weisen viele neu identifizierte Arzneistoffmoleküle gute Rezeptorbindungseigenschaften auf, gleichzeitig wurden aber auch die Eigenschaften von neuen Arzneistoffmolekülen in Richtung höherer Molekulargewichte und steigender Lipophilie verändert, resultierend in einer schlechten Wasserlöslichkeit (Lipinski, Lombardo et al. 2001).

Die Fähigkeit, intestinale Membranen zu permeieren, die Löslichkeit und die Lösungsgeschwindigkeit sind die entscheidenden Faktoren für die orale Resorption. Diese bilden die Grundlage für das Biopharmazeutische Klassifizierungssystem (BCS), welches von Amidon et al (Amidon, Lennernas et al. 1995) entwickelt wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1 Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem

| Klasse | I | II | III | IV |
|---------------|------|---------|---------|---------|
| Löslichkeit | Hoch | Niedrig | Hoch | Niedrig |
| Permeabilität | Hoch | Hoch | Niedrig | Niedrig |

Die Einteilung nach der Löslichkeit basiert auf der höchsten Dosis einer schnellfreisetzenden Formulierung und auf dem Löslichkeitsprofil des Wirkstoffes in einem pH - Bereich von 1 bis 7,5. Die Löslichkeit gilt als hoch, wenn sich die höchste therapeutische Einzeldosis in ≤ 250 Milliliter (ml) Wasser auflöst. Das Volumen von 250ml bezieht sich auf die Verabreichung einer Dosis mit einem Glas Wasser. Die Permeabilität kann beispielweise an Caco-2-Zellkulturen getestet werden und wird als hoch permeabel eingestuft, wenn der Wirkstoff zu 90% absorbiert wird. Der

Nachweis der absorbierten Dosis kann über die Massenbilanz oder anhand eines Vergleiches mit einer intravenösen Applikation erbracht werden.

Aus dieser Einteilung ergeben sich schon in frühen Wirkstoffentwicklungsphasen Konsequenzen für die galenische Entwicklung. Bei Wirkstoffen der Klasse I hat die Arzneiform keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit (solange sie eine ausreichend schnelle Wirkstofffreisetzung gewährleistet), sondern wird hauptsächlich durch die Magenentleerungszeit beeinflusst. Bei Klasse II Stoffen wird die Resorption durch die Wirkstoffauflösung kontrolliert, die durch geeignete galenische Formulierungen verbessert werden kann. Deshalb kann für diese Klasse eine in-vitro/in-vivo Korrelation der Freisetzung erwartet werden, vorausgesetzt es werden geeignete Freisetzungsmethoden und – medien gewählt. Bei Klasse III ist die Resorption im Allgemeinen unabhängig von der Wirkstofffreisetzung, wird aber durch die Permeabilität begrenzt. Hier hat die Arzneiform nur dann einen Einfluss, wenn so genannte Permeationenhancer wie beispielweise Chitosan verwendet werden. Bei Klasse IV kann die Arzneiform möglicherweise einen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit nehmen, da hier die Resorption sowohl durch die Freisetzung als auch durch die Permeabilität kontrolliert wird.

Wie wichtig Methoden zur Verbesserung der Löslichkeit und Auflösungsgeschwindigkeit sind, zeigt die Veröffentlichung von Benet et al (Benet, Wu et al. 2006). Demnach ist eine deutliche Zunahme der Moleküle mit einer schlechten Wasserlöslichkeit und hoher Permeabilität zu verzeichnen. Während 60% der auf dem Markt befindlichen Arzneistoffe eine gute Löslichkeit aufweisen (35% gehören in die BCS Klasse I und 25% in die BCS Klasse III) und 40% schlecht wasserlöslich sind (30% werden der BCS Klasse II zugeteilt, 10% der BCS Klasse IV), sind 90% der neuen Arzneistoffmoleküle schlecht wasserlöslich. Hiervon entfallen 70% auf die BCS Klasse II und 20% auf die BCS Klasse IV.

1.1 Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

Der Auflösung fester Wirkstoffe liegt das Gesetz von Noyes und Whitney (Noyes and Whitney 1897) zugrunde, welches durch Nernst und Brunner modifiziert wurde (Nernst and Brunner 1904) (Gleichung 1). dC/dt beschreibt die Freisetzungsrate, A die für die Auflösung vorhandene Oberfläche, V das zur Verfügung stehende

Volumen, D der Diffusionskoeffizient der Substanz und h die Dicke der Diffusionsschicht. C_s ist die Löslichkeit der Substanz im FreisetzungsmEDIUM und C die Konzentration zum Zeitpunkt t .

Gleichung 1

$$\frac{dC}{Dt} = \frac{AD (C_s - C)}{V \cdot h}$$

Anhand dieser Gleichung lassen sich die wichtigsten Faktoren, die die Auflösungs-geschwindigkeit beeinflussen ableiten. Die verfügbare Oberfläche für die Auflösung hängt wesentlich von der Partikelgröße und von der Benetzbarkeit der Partikel ab. Folglich kann durch Verkleinerung der Partikel oder durch Zusatz von Stoffen (beispielweise Tensiden), die die Benetzbarkeit erhöhen, die Auflösungs-geschwindigkeit verbessert werden. Die Verkleinerung der Diffusionsschicht, die Gewährleistung von Sink - Bedingungen und die Erhöhung der eigentlichen Löslichkeit des Wirkstoffes an sich, führen ebenfalls zu eine Erhöhung der Auflösungs-geschwindigkeit (Leuner and Dressman 2000). Die Verkleinerung der Diffusionsschicht (Hydrodynamik) ist in-vivo schwer zu beeinflussen und die Gewährleistung der Sink - Bedingungen hängt sowohl von der Permeabilität der Substanz durch die Membranen im Magen-Darm-Trakt ab, als auch von der Zusammensetzung der Magen-Darm-Säfte. Ein weiterer Weg, die Löslichkeit eines schlecht löslichen Arzneistoffes zu erhöhen, ist die Administration im postprandialen Zustand. Nach Einnahme einer Mahlzeit ist die Konzentration an Gallensalzen und Lecithin im Dünndarm höher als im nüchternen Zustand. Die Konzentration an Gallensalzen steigt auf 15mM, die Lecithinkonzentration auf 4mM im Vergleich zu 3mM bzw 0,75mM im nüchternen Zustand (Dressman and Reppas 2000). Gallensalze haben aufgrund ihrer amphiphilen Struktur tensidartige Eigenschaften und können so durch mizellare Solubilisierung die Löslichkeit einer Substanz erhöhen. Darüber hinaus können sie bei schlechter Benetzbarkeit einer Substanz die Kontaktfläche zum Medium erhöhen.

Trotz dieser Vielzahl an Möglichkeiten ist die Löslichkeitsverbesserung durch geeignete galenische Formulierungen der favorisierte Weg, um eine ausreichende Auflösungs geschwindigkeit in-vivo zu gewährleisten.

Prinzipiell existieren zwei Ansätze, die Löslichkeit beziehungsweise die Lösungsgeschwindigkeit zu verbessern. Die erste Möglichkeit liegt in der chemischen Modifizierung des Wirkstoffmoleküls, beispielsweise durch Verwendung eines besserlöslichen Prodrugs oder durch die Herstellung besser löslicher Salze. Allerdings sind diese Methoden limitiert in ihrer Anwendung, da nicht für jeden Wirkstoff ein Prodrug existiert und die Salzbildung nur bei ionisierbaren Arzneistoffen möglich ist. Die zweite Möglichkeit ist die Verbesserung der Löslichkeit oder der Lösungsgeschwindigkeit durch geeignete galenische Formulierungen. Diese Methoden werden im folgenden Kapitel näher beschrieben.

1.2 Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe

1.2.1 Verringerung der Partikelgröße

Durch Verkleinerung der Partikelgröße wird nicht die Löslichkeit an sich erhöht, sondern durch die Vergrößerung der Arzneistoffoberfläche kommt es zu einer Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit. Der einfachste Weg, die Partikelgröße zu verkleinern, ist die Verwendung geeigneter Mühlen, wie beispielsweise Luftstrahl- oder Kolloidmühlen (Langer, 2003). Die Partikelgröße mikronisierter Arzneistoffe liegt zwischen 1 und 10µm. Für einige Wirkstoffe kann somit eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit und folglich auch der Resorption erreicht werden. Durch Vergrößerung der Oberfläche um das Vierfache wurde für Griseofulvin eine zweifache Erhöhung der Bioverfügbarkeit erreicht (Atkinson, Bedford et al. 1962). Für Felodipin konnte durch Verabreichung einer Suspension mit mikronisiertem Wirkstoff im Vergleich zu einer Suspension mit groben Partikeln eine zehnfache Erhöhung der Bioverfügbarkeit erreicht werden (Scholz, Abrahamsson et al. 2002), welche durch die Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit erklärbar ist. Wird nach der Mikronisierung keine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit beobachtet, liegt dies an der schlechten Benetzbarkeit der mikronisierten Wirkstoffe, hervorgerufen durch Luftumhüllung und Partikelkohäsion nach dem Mahlvorgang (Bauer, Frömming et al. 2006). In den letzten Jahren ist eine weitere Methode der Mikronisierung

hinzugekommen, die zu einer engeren Partikelgrößenverteilung führen soll und die Reproduzierbarkeit der einzelnen Chargen verbessern soll. Hierzu werden überkritische Flüssigkeiten verwendet. Durch „supercritical assisted atomization“ konnte, verglichen mit mikronisiertem Griseofulvin, hergestellt auf einer Luftstrahlmühle, eine Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit von Griseofulvin erreicht werden (Reverchon, Della Porta et al. 2004).

Durch weitere Verkleinerung der Partikelgröße im Nanometerbereich kann neben der Lösungsgeschwindigkeit auch die Sättigungslöslichkeit des Arzneistoffes beeinflusst werden. Die Herstellung von Nanopartikeln bzw. Nanosuspensionen kann auf verschiedene Arten erfolgen. Bei der Hochdruckhomogenisation wird der Arzneistoff in einer Tensidlösung mit Drücken von bis zu 1500bar mit einem Kolben-Spalt Homogenisator homogenisiert (Dissocubes[®]) (Muller, Jacobs et al. 2001). Die Herstellung einer Nanosuspension eines schwerlöslichen Arzneistoffes, ucb-35440-3, zusammen mit HPMC durch Hochdruckhomogenisierung und anschließender Entfernung des Wassers durch Gefriertrocknung resultierte in Nanokristallen, die zu einer erhöhten Auflösungsgeschwindigkeit im Vergleich zum ungemahlene Wirkstoff mit einer Partikelgröße von 140µm führten (Hecq, Deleers et al. 2006). Ein weiteres Verfahren ist die mehrtägige Vermahlung einer wässrigen, tensidhaltigen Wirkstoffsuspension in einer Perlmühle, mit Zirconiumoxidperlen als Mahlmedium (Nanocrystals[®]). Diese Methode wurde zu Herstellung einer Nanosuspension von Cilostazol genutzt, die nach anschließender Sprühtrocknung, verglichen mit dem mikronisierten Arzneistoff, keinen positiven Nahrungsmittelleffekt zeigte (Jinno, Kamada et al. 2006). Darüber hinaus können Nanopartikel durch Präzipitation/Kristallisation hergestellt werden. Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, und Nanopartikel durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels präzipitiert (Kesisoglou, Panmai et al. 2007).

1.2.2 Verwendung solubilisierender Hilfsstoffe

Durch die Verwendung geeigneter Hilfsstoffe kann die Löslichkeit schwerlöslicher Wirkstoffe erhöht werden. Hierzu gehören pH - Modifizierer, wasserlösliche oder wasserunlösliche organische Lösungsmittel, Tenside, Cyclodextrine, mittel- und langkettige Triglyceride und Phospholipide (Strickley 2004).

pH-Modulation

Viele Wirkstoffe zeigen aufgrund ihrer Ionisierbarkeit eine pH-abhängige Löslichkeit. Bei der Verwendung schwacher Basen oder deren Salze, kann die Löslichkeit entlang des Gastrointestinaltrakts vor allem bei Eintritt in den Dünndarm zu einer Erniedrigung der Löslichkeit führen. Aber auch Hilfsstoffe, die sich pH - abhängig lösen, können hiervon betroffen sein und somit das Verhalten einer Formulierung beeinflussen. In diesem Zusammenhang stellt der anazide Magen ein weiteres Problem dar. Dieser tritt bei vielen Patienten in Folge des Alters, pathophysiologischen Zuständen (HIV Infektion, Leberzirrhosen) oder durch Komedikation mit H₂-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmern auf. Hier kann die Löslichkeit des Wirkstoffes herabgesetzt sein, aber auch die pH - abhängigen Löslichkeiten von Hilfsstoffen sollten in Betracht gezogen werden. Siepe et al (Siepe, Lueckel et al. 2006) erhöhten die Freisetzung der schwachen Base Dipyridamol signifikant durch Zusatz von Säuren. Für die Löslichkeitsverbesserung schwacher Säuren kann ebenfalls der Einsatz von pH - Modulatoren sinnvoll sein. York und Doherty (Doherty and York 1989) stellten feste Dispersionen mit Furosemid, einer schwachen Säure, her und untersuchten das Freisetzungverhalten. In hohen pH Werten fanden sie eine erhöhte Auflösungs geschwindigkeit im Vergleich zu kristallinem Furosemid, während bei niedrigen pH Werten, in Folge der Präzipitation, die Auflösungs geschwindigkeit reduziert war. Durch Zugabe eines Orthophosphat/Zitronensäure Puffersystems konnte die Auflösungs geschwindigkeit im Sauren merklich verbessert werden.

Cyclodextrine

Cyclodextrine und ihre Derivate sind ein weiteres Beispiel für die Lösungsvermittlung. Cyclodextrine sind aus Stärke gewonnene, cyclische Oligosaccharide, die aus 6 (α -Cyclodextrine), 7 (β -Cyclodextrine), 8 (γ -Cyclodextrine), 9 (δ -Cyclodextrine), 10 (ϵ -Cyclodextrine) oder mehr (α -1,4) - glykosidisch verbundenen Glucosemolekülen bestehen. Aufgrund der Sesselkonformation der Glucoseeinheiten besitzen sie eine konusförmige Struktur; die Hydroxylgruppen ragen nach außen, während die Methylengruppen und die Ethersauerstoffe der glykosidischen Bindung nach Innen ragen (Brewster and Loftsson 2007). Damit ist der Hohlraum relativ lipophil, während

die äußere Oberfläche hydrophil ist. Cyclodextrine können die Löslichkeit von schwerlöslichen Wirkstoffen erhöhen, indem sie nichtkovalente Einschlussverbindungen bilden, wenn diese Wirkstoffe eine angemessene Größe besitzen beziehungsweise ein Teil des Moleküls hineinpasst. Diese Komplexe dissoziieren sehr leicht in wässrigen Lösungen. Die Hydroxylgruppen bilden in wässriger Umgebung Wasserstoffbrücken mit den umgebenden Wassermolekülen aus, was zu einer Hydratationsschicht um das gelöste Cyclodextrinmolekül führt (Brewster and Loftsson 2007). Weltweit sind etwa 35 verschiedene Arzneistoffe als feste oder flüssige Cyclodextrinformulierungen auf dem Markt (Brewster and Loftsson 2007). Die festen Formulierungen mit Cyclodextrinen beinhalten entweder α -Cyclodextrine oder β -Cyclodextrine. Beispiele für Formulierungen sind Nimedex[®] (Novartis) Tabletten mit Nimesulid und β -Cyclodextrin, Voltaren[®] Augentropfen (Novartis) mit Diclofenac-Natrium und 2-Hydroxypropyl- γ -Cyclodextrin, Propulsid[®] (Janssen) Zäpfchen mit Cisapride und 2-Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin.

Emulgatoren

Emulgatoren sind oberflächenaktive Substanzen, die sich vor Erreichen der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) an der Oberfläche anreichern und damit die Oberflächenspannung des wässrigen Mediums senken. Dadurch kommt es während der Auflösung zu einer besseren Benetzbarkeit der Arzneistoffmoleküle und demnach zu einer Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeit. Wird die CMC überschritten, bilden sich Mizellen aus, die lipophile, wasserunlösliche Arzneistoffe ins Mizellinnere aufnehmen können. Dadurch werden sie kolloidal löslich, d.h. die gesamte Löslichkeit erhöht sich (Bauer, Frömmling et al. 2006).

Lipid-basierende Formulierungen

Die einfachste lipid-basierende Formulierung besteht aus dem Arzneistoff gelöst in einem weiteren Hilfsstoff, wie beispielsweise Polyethylenglycol oder mittelkettigen Glyceriden. Darüber hinaus gibt es komplexere Formulierungen, die selbstemulgierenden Arzneistoffsysteme (englisch: Self-(micro)emulsifying drug delivery systems, S(M)EDDS). Sie sind physikalisch stabil und bestehen in der Regel aus einem Öl, einem Emulgator, einem Coemulgator und dem solubilisierten Arzneistoff. Diese Formen bei Verdünnung mit einer wässrigen Phase spontan eine

Öl - in Wasser - Emulsion (Größe der Lipidtröpfchen ungefähr 100 Nanometer) oder eine „Mikroemulsion“ (<50nm). Der Arzneistoff wird idealerweise bis zum Erreichen des Resorptionsort im solubilisierten Zustand gehalten und dadurch die Resorption erhöht (Hauss 2007).

1.2.3 Veränderung der Kristallform

Eine kristalline Struktur kann gezielt verändert werden, um bestimmte physikalische oder chemische Eigenschaften zu erreichen (Blagden, de Matas et al. 2007). Dadurch kann idealerweise die Löslichkeit und die Auflösungsgeschwindigkeit beeinflusst werden.

Als Polymorphie wird die Eigenschaft von Verbindungen, bei gleicher chemischer Zusammensetzung in verschiedenen kristallinen Formen vorzukommen, bezeichnet. Die verschiedenen polymorphen Modifikationen unterscheiden sich in ihren physikochemischen Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Schmelzwärme, Stabilität, Dampfdruck und Löslichkeit (Vippagunta, Brittain et al. 2001). Werden Lösungsmittel in die Kristallstruktur der verschiedenen Modifikationen aufgenommen, spricht man von Pseudopolymorphie. Bei dem Lösungsmittel kann es sich um ein organisches Lösungsmittel (Solvate) oder um Wasser (Hydrate) handeln. Die Kristallformen unterscheiden sich in ihrem Energiegehalt. Die Form mit der geringsten freien Energie ist die stabilste Form, besitzt aber aufgrund ihrer geringen Energie auch eine niedrigere Löslichkeit als die Form(en) mit höherer Energie. Eine thermodynamisch weniger stabile Form besitzt demnach häufig eine bessere Wasserlöslichkeit und damit eine höhere Sättigungskonzentration, was sich in einer erhöhten Lösungsgeschwindigkeit und verbesserter Resorption zeigen kann (Bauer, Frömming et al. 2006). Verschiedene Modifikationen unterscheiden sich auch hinsichtlich ihrer chemischen Stabilität und ihren mechanischen Eigenschaften. So besitzt normalerweise die thermodynamisch stabilere Form, im Vergleich zur metastabilen Form, eine höhere chemische Stabilität (Singhal and Curatolo 2004). In Hinblick auf ihre mechanischen Eigenschaften gibt es unter anderem Unterschiede in der Verpressbarkeit, Härte und Elastizität. Außerdem zeigen sich Unterschiede in der Fließfähigkeit der Kristalle, bedingt durch ihre Form. So zeigen nadelförmige Kristalle schlechtere Fließeigenschaften als kubische Kristalle (Singhal and Curatolo 2004).