

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Matrizes mit retardierter Wirkstofffreigabe

### 1.1.1 Einführung

Unter *Retardarzneiformen* sind im weiteren Sinne alle Darreichungsformen zu verstehen, die durch eine modifizierte Wirkstofffreigabe zu einer verlängerten therapeutischen Wirkung mit verringerter Einnahmefrequenz führen. *Retardarzneiformen* im engeren Sinne sind zur oralen Einnahme bestimmt, wohingegen der Begriff *Depotarzneiformen* Arzneimittel zur parenteralen Anwendung meint. Das Arzneibuch unterscheidet in der Monographie der Arzneiformen die modifizierte Wirkstofffreigabe hinsichtlich ihres zeitlichen Ablaufs (Ph.Eur.5 2006). Bei der verzögerten Freigabe wird der Wirkstoff erst längere Zeit nach der Verabreichung der Dosis freigegeben (z.B. bei magensaftresistenten Arzneiformen), eine gestaffelte Freigabe findet man bei Arzneiformen, die den Wirkstoff pulsierend über einen längeren Zeitraum freigegeben (z.B. bei Schichttabletten). Die meisten Retardarzneiformen geben den Wirkstoff hinhaltend frei. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff kontinuierlich mit abnehmender Geschwindigkeit abgegeben wird. Spezielle Systeme ermöglichen eine gleichmäßig hinhaltende Freigabe, das heißt eine kontinuierliche Freisetzung mit gleich bleibender Geschwindigkeit.

Grundsätzlich kann zwischen monolithischen und multipartikulären Retardarzneiformen unterschieden werden. Der wesentliche Unterschied der beiden Typen liegt in der Größe und Anzahl der den Magen passierenden Einheiten, siehe Kapitel 1.1.2.6.

Eine Retardierung der Wirkstofffreisetzung wird meist durch das Überziehen der Arzneiform mit Filmen oder durch Einbettung des Wirkstoffs in eine Matrix erreicht, wobei die Arzneistofffreisetzung aus Matrizes mehrere Vorteile bietet. Zum einen besteht keine Gefahr der Überdosierung infolge von Beschädigung der Arzneiform. Andererseits ist die Herstellung von Matrixarzneiformen kostengünstig, da auf Prozessschritte wie Coating und Trocknung verzichtet werden kann. Charakteristisch für die Wirkstofffreisetzung aus Matrizes ist der so genannte Burst-Effekt, der durch an der Oberfläche befindliche Wirkstoffpartikel verursacht wird. Er kann als Initialdosis fungieren. Weiterhin haben Form, Größe, Struktur und Oberfläche einen maßgeblichen Einfluss auf die Freigabekinetik des eingebetteten Wirkstoffes.

### 1.1.2 Prinzipien der Matrixfreisetzung

Die Wirkstofffreisetzung aus Matrizes ist ein komplexer Prozess, der durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird. Es können folgende Szenarien unterschieden werden: 1) der Wirkstoff liegt vollständig gelöst oder überwiegend suspendiert vor, 2) der Wirkstoff ist physikalisch eingebettet oder chemisch gebunden, 3) die Matrix wird abgebaut oder bleibt erhalten, 4) die Matrix ist und bleibt porenfrei oder ist oder wird porenhaltig, 5) die Matrix ist inert oder quillt (Leuenberger 2002). Die Freisetzungskinetik unterscheidet sich je nach System und kann jeweils modellhaft beschrieben werden, wobei idealisierte Bedingungen (z.B. Sink-Bedingungen) angenommen werden.

### 1.1.2.1 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff vollständig gelöst: Freigabe diffusionskontrolliert

Für den Fall, dass in einer homogenen, nicht abbaubaren Matrix der Wirkstoff nicht suspendiert, sondern vollständig gelöst vorliegt, erfolgt die Freigabe infolge Diffusion durch die Matrix mit abnehmender Geschwindigkeit, und zwar in Abhängigkeit des kleiner werdenden Konzentrationsgradienten zwischen dem Inneren der Matrix und der Matrixumgebung. Das *2. Ficksche Gesetz* beschreibt die orts- und zeitabhängig Abnahme der Konzentration  $c_{(x,t)}$  (Gleichung 1).

$$\frac{\partial c(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial J(x)}{\partial x} = +D \frac{\partial^2 c(x)}{\partial x^2} \quad \text{Gleichung 1}$$

- $c$  = Konzentration Wirkstoff [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]
- $x$  = Wegkoordinate [ $\text{m}$ ]
- $t$  = Zeitpunkt [ $\text{s}$ ]
- $J$  = Mengenfluss [ $\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$ ]
- $D$  = Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2/\text{s}$ ]

### 1.1.2.2 Matrix nicht abbaubar, Wirkstoff überwiegend suspendiert: Freigabe diffusionskontrolliert

Die Matrix selbst stellt in diesem Fall eine Diffusionsbarriere dar. Während der Freisetzung gelangt Wasser in die Matrix wodurch der Wirkstoff gelöst wird. Die Freisetzung des gelösten Wirkstoffes durch die Matrix erfolgt rein diffusionskontrolliert.

Das *Quadratwurzelgesetz nach Higuchi* (Higuchi 1961; Higuchi 1963) beschreibt die Freigabekinetik (Gleichung 2).

$$Q = \sqrt{D \frac{\varepsilon}{\tau} (2 \cdot c_0 - \varepsilon \cdot c_s) c_s \cdot t} = k_H \cdot \sqrt{t} \quad \text{Gleichung 2}$$

- $Q$  = nach der Zeit  $t$  je Flächeneinheit freigesetzte Wirkstoffmenge [ $\text{mol}/\text{m}^2$ ]
- $D$  = Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2/\text{s}$ ]
- $\varepsilon$  = Porosität der Matrix
- $\tau$  = Tortuosität der Poren
- $c_0$  = Gesamt-Wirkstoffmenge in der Matrix [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]
- $c_s$  = Sättigungskonzentration des Wirkstoffs [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]
- $t$  = Zeit [ $\text{s}$ ]
- $k_H$  = systemabhängige Proportionalitätskonstante

Die Gleichung beschreibt die durch einen Konzentrationsgradienten getriebene Diffusion durch eine immer größer werdende Diffusionsbarriere. Sie ist unter der Annahme von Sink-Bedingungen und bei Vorhandensein eines konstanten Konzentrationsgradienten gültig. Bei Unterschreiten der Sättigungskonzentration  $c_s$  gehorcht die Freisetzung nicht mehr der Higuchi-Kinetik. Abweichungen von der Kinetik ergeben sich ebenfalls aus Veränderungen des

Diffusionskoeffizienten  $D$  bei Veränderungen der Matrix z.B. durch Quellung oder Erosion oder im Fall, dass die Lösung des Wirkstoffs den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Ebenfalls wird die Porenbildung in der Diffusionsschicht durch Herauslösen des Wirkstoffs bei der Gleichung vernachlässigt.

Das Vorhandensein bzw. die Anzahl von Poren und ihre Tortuosität beeinflussen den Freisetzungsgeschwindigkeitskoeffizienten  $k_H$ . Bei nicht porösen Matrices ist die Löslichkeit des Wirkstoffs im Matrixbildner von Bedeutung.

Da die Herstellungstechnologie der Matrix über Form, Oberfläche und Porosität maßgeblich entscheidet, hat sie einen wesentlichen Einfluss auf die Wirkstofffreigabe aus dem Matrixsystem.

### 1.1.2.3 Matrix quillt: Freigabe quellungskontrolliert

Hydrokolloidmatrices sind hydrophil und quellen unter Volumenzunahme zu einem Gel. Die Diffusion des gelösten Wirkstoffs erfolgt nach anfänglichem Burst allmählich langsamer durch die sich ausbildende gequollene Gelbarriere. Die Wirkstofffreigabe findet in diesem Stadium bei überwiegend suspendiert vorliegendem Wirkstoff nach dem *Quadratwurzelgesetz nach Higuchi* durch Diffusion statt (Gleichung 2). Bei Erosion der Hydrokolloidschicht wird die Freigabe zusätzlich gesteuert durch das Verhältnis zwischen Gelbildung und Erosion. Wandern Gel- und Erosionsfront mit gleicher Geschwindigkeit, bleibt die Diffusionsschicht annähernd konstant. Dies kann ebenfalls angenommen werden, wenn die Gelbildung deutlich langsamer als die Diffusion erfolgt. Die Freigabekinetik erfolgt nach dem *1. Fickschen Diffusionsgesetz* (Gleichung 3). Bei überwiegend suspendiertem Wirkstoff und vorhandener Sättigungskonzentration hinter der Gelbarriere wird dagegen eine Freigabe nullter Ordnung erreicht.

$$J = \frac{dM}{A \cdot dt} = -D \cdot \frac{dc}{dx} \quad \text{Gleichung 3}$$

$J$  = Mengenfluss [ $\text{mol}/\text{m}^2 \cdot \text{s}$ ]

$M$  = Menge Wirkstoff [ $\text{mol}$ ]

$A$  = Fläche [ $\text{m}^2$ ]

$t$  = Zeit [ $\text{s}$ ]

$D$  = Diffusionskoeffizient [ $\text{m}^2/\text{s}$ ]

$dc$  = Konzentrationsgradient Wirkstoff [ $\text{mol}/\text{m}^3$ ]

$dx$  = Diffusionsweg [ $\text{m}$ ]

### 1.1.2.4 Matrix quillt: Freigabe relaxationskontrolliert

Der Wirkstoff ist in einem gelbildenden glasartigen Polymer eingebettet. Da die Diffusion des Wirkstoffs nur durch die gequollene Matrix möglich ist, erfolgt diese relaxationskontrolliert in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Gelbildung. Die Wirkstofffreigabe findet nicht nach einer Diffusionskinetik statt.

### 1.1.2.5 Matrix erodiert: Freigabe chemisch kontrolliert

Die Freigabe des Wirkstoffs erfolgt durch die Erosion der Matrix. Diese kann durch einen Abbau oder das Ablösen von oberflächlichen Strukturen bedingt sein. Für eine konstante Wirkstofffreigabe ist eine konstante Oberfläche maßgeblich. Die Kinetik der durch Auflösung bedingten Erosion wird beschrieben durch die Gleichung von *Noyes-Whitney* (Gleichung 4).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A \cdot D (c_s - c_t)}{x} \quad \text{Gleichung 4}$$

- $m$  = Masse der in Lösung gehenden Substanz [kg]
- $t$  = Zeit [s]
- $A$  = Grenzfläche zwischen zu lösender Substanz und Lösungsmittel [ $m^2$ ]
- $D$  = Diffusionskoeffizient [ $m^2/s$ ]
- $c_s$  = Sättigungskonzentration des Wirkstoffs [ $kg/m^3$ ]
- $c_t$  = Konzentration zum Zeitpunkt  $t$  [ $kg/m^3$ ]
- $x$  = Dicke der angenommenen Diffusionsschicht [m]

Die Erosion ist demnach direkt proportional zur Grenzfläche zwischen Substanz und Lösungsmittel und dem Konzentrationsgefälle zum Zeitpunkt  $t$ . Änderungen der Grenzfläche über die Zeit werden in der Gleichung nicht berücksichtigt.

In der von *Hixson-Crowell* (Hixson und Crowell 1931) abgeleiteten Gleichung (Gleichung 5) wird hingegen die Lösungsgeschwindigkeit als Funktion der mit der Zeit kleiner werdenden Grenzfläche und dem Konzentrationsgefälle beschrieben. Hierbei wird die Änderung der spezifischen Oberfläche unter Annahme einer isometrischen Volumenänderung berechnet:  $A_{spez} = k \cdot M^{2/3}$ .

$$\sqrt[3]{M_0} - \sqrt[3]{M} = k_{HC} \cdot t = \frac{D \cdot c_s \cdot k}{x} \cdot t \quad \text{Gleichung 5}$$

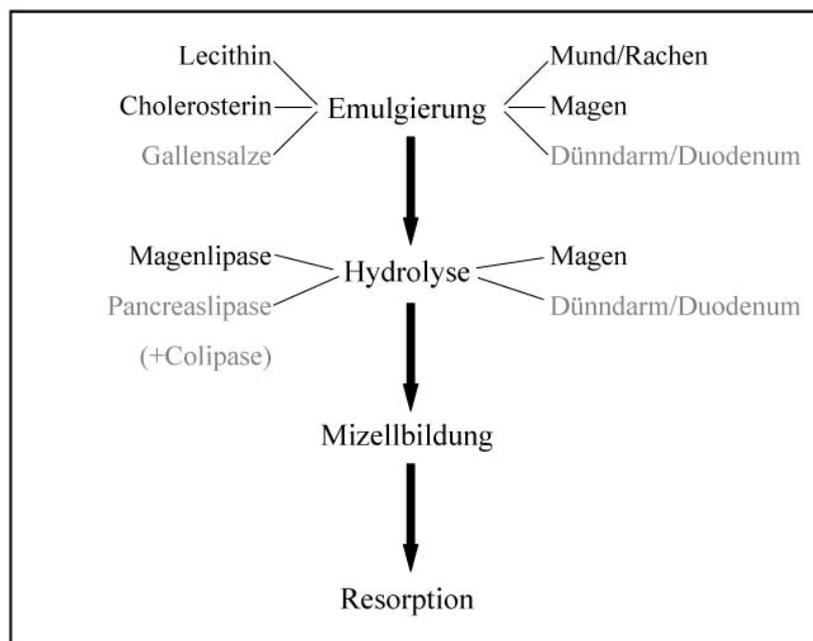
- $M_0$  = ungelöste Masse zur Zeit  $t=0$  [kg]
- $M$  = gelöste Masse zur Zeit  $t$  [kg]
- $K_{HC}$  = substanzspezifische Konstante [ $kg^{1/3}/s$ ]
- $t$  = Zeit [s]
- $D$  = Diffusionskoeffizient [ $m^2/s$ ]
- $c_s$  = Sättigungskonzentration [ $kg/m^3$ ]
- $k$  = Konstante [ $kg^{-2/3} m^2$ ]
- $x$  = Dicke der angenommenen Diffusionsschicht [m]

Bioabbaubare Systeme eignen sich insbesondere für die parenterale Anwendung. Bei der oralen Anwendung von Matrixarzneiformen ist eine gleichmäßige gastrointestinale Passage entscheidend, da der Erosionsprozess über die Veränderung der Diffusionsschicht auch von den hydrodynamischen Bedingungen und vom umgebenden Medium abhängig ist. Der Einsatz von erodierbaren Matrices in multipartikulären Arzneiformen erscheint aufgrund von gleichmäßigen

Magen-Darm-Passagen sinnvoll. Typische orale Arzneiformen sind die Lutschtablette und verdauliche Fettmatrizes.

### 1.1.2.6 Fettmatrix erodiert: Freigabe enzymatisch kontrolliert

Die Wirkstofffreigabe aus Fettmatrizes wird neben der Diffusion des Wirkstoffs durch die Matrix von weiteren Vorgängen, wie nachfolgend beschrieben, beeinflusst. Es kann in Abhängigkeit der Glyceridzusammensetzung zu einer Emulgierung des Fettes kommen. Weiterhin sind Fettmatrizes während der Magen-Darm-Passage der natürlichen, enzymatischen Fettspaltung ausgesetzt. Hierbei werden Triglyceride nach dem in Abbildung 1 dargestellten Schema emulgiert, hydrolysiert und resorbiert. Etwa 99% der eingenommenen Nahrungsfette werden auf diesem Wege verdaut und verwertet.



**Abbildung 1**

*Schritte der Verdauung von Triglyceriden während der Passage im Gastrointestinaltrakt*

Da der Großteil der Glyceride im Duodenum abgebaut wird, werden im Folgenden die physiologischen Bedingungen dieses Teilbereichs des Verdauungstraktes näher erläutert.

Es gibt drei intestinale Lipasen, von denen nur die Coenzym-abhängige Pancreaslipase für die Triglyceridspaltung von Bedeutung ist. Das Coenzym vermittelt bei Anwesenheit von Gallensalzen die Bindung der Lipase an die Lipid-Oberfläche (Chapus et al. 1988). Hierdurch wird die Glyceridspaltung erst ermöglicht. Lipase und Colipase werden neben weiteren Enzymen als Inhaltsstoffe des Pancreatins aus dem Pancreas in das Duodenum ausgeschieden. Dies geschieht stoßweise nach Stimulation durch die Nahrungsaufnahme. Im nüchternen Zustand sind die Enzymkonzentrationen gering, wobei für die Lipaseaktivität Werte zwischen 100-400U/ml (Keller und Layer 2005) ermittelt wurden. Weiterhin nimmt die Enzymaktivität über den Fortgang der Dünndarm-Passage fortlaufend ab, in nüchternem Zustand erreichen nur etwa 8% der Lipase den

mittleren Dünndarmabschnitt, das Jejunum (Layer et al. 1986), im gefüllten Zustand erreichen etwa 20-25% den oberen Dickdarmabschnitt.

Für eine effektive Enzymspaltung ist eine vorherige Emulgierung der Glyceride entscheidend. Diese wird beeinflusst von der spezifischen Oberfläche des Substrates und damit auch von seinem Aggregatzustand. Hierbei stellen die in der Pharmazeutischen Technologie eingesetzten Fette für Retardarzneiformen einen Sonderfall im Vergleich zu Nahrungsfetten dar, da sie über einen Schmelzbereich von deutlich über 37°C verfügen. Dementsprechend ist eine Emulgierung von Fettmatrizes nur an der Grenzfläche zum Medium möglich. Poren und niedrigschmelzende oder hydrophile Bestandteile in der Matrix führen durch eine Erhöhung der Grenzflächen zwischen Fettmatrix und Medium zu einer erleichterten Emulgierung und damit zu einer Steigerung des enzymatischen Abbaus.

Die enzymatische Spaltung der Fette ist abhängig von der chemischen Struktur der Glyceride, d.h. insbesondere von der Kettenlänge der Fettsäuren. Je länger die Fettsäurekette ist, desto langsamer wird das Glycerid gespalten (Doelker und Doelker 1982; Ponomareff-Baumann et al. 1968). Weiterhin ist der enzymatische Abbau von Fetten von der Kristallinität der Glyceride abhängig. Beim Zusatz von Substanzen, welche die Kristallisation von Glyceroltrimyrstat (GTM) verzögerten, wurde dieses verstärkt enzymatisch gespalten (Olbrich et al. 2002).

#### 1.1.2.7 Die Geometrie der Matrix beeinflusst die Matrixfreisetzung

Die Geometrie der Matrix hat ebenfalls einen Einfluss auf die Freisetzungskinetik. Die Gleichung nach *Korsmeyer und Peppas* (Korsmeyer et al. 1983; Peppas 1985) berücksichtigt diese Abhängigkeit für kugelförmige und zylinderförmige Matrizes und für die Freisetzung aus Flächen (Gleichung 6). Die semi-empirische Beziehung beschreibt Freisetzungskinetiken, die als Grenzen die Ficksche Diffusion und die Freisetzung nach nullter Ordnung haben.

$$\frac{M_t}{M_{ges}} = k_{KP} \cdot t^n + b \quad \text{Gleichung 6}$$

- $M_t$  = freigesetzter Wirkstoff zum Zeitpunkt  $t$  [kg]
- $M_{ges}$  = insgesamt freigesetzte Wirkstoffmenge [kg]
- $k_{KP}$  = Freisetzungsgeschwindigkeitskonstante [1/s]
- $t$  = Zeit [s]
- $n$  = Freisetzungsexponent
- $b$  = Korrekturfaktor

Der Freisetzungsexponent  $n$  und der Korrekturfaktor  $b$  sind von der Geometrie und der Art der Matrixfreisetzung abhängig (Lindner et al. 1996). In Tabelle 1 sind einige Beispiele für gängige Freisetzungsexponenten dargestellt.

Der Korrekturfaktor  $b$  wird bei Freisetzungskurven mit anfänglich von der Kinetik abweichender Wirkstofffreigabe eingesetzt. Diese kann durch eine verstärkte Freigabe (so genannter Burst-Effekt) oder eine verzögerte Freigabe (so genannte Lag-time) bedingt sein.

**Tabelle 1***Abhängigkeit des Freisetzungsexponenten  $n$  von der Geometrie der Matrix*

Freisetzungsexponent $n$			Freisetzungskinetik
Kugel	Zylinder	Fläche	
0,43	0,45	0,5	Wurzel t-Kinetik
$0,43 \leq n \leq 0,85$	$0,45 \leq n \leq 0,89$	$0,5 \leq n \leq 1$	anomaler Transport
0,85	0,89	1	Kinetik nullter Ordnung

### 1.1.3 Retardmatrizes in multipartikulären Arzneiformen

Die gängigsten festen oralen Arzneiformen auf Basis von Retardmatrizes sind Tabletten, Pellets und Granulate. Man unterteilt sie in monolithische und multipartikuläre Arzneiformen. Monolithische Arzneiformen bleiben als einzelne Einheiten erhalten, während die Wirkstofffreisetzung bei multipartikulären Arzneiformen aus mehreren Untereinheiten erfolgt, in die der ursprüngliche Formling im Magen zerfällt oder die bereits als loses Gemisch eingenommen werden.

Die Vorteile beim Einsatz von multipartikulären Arzneiformen liegen im Besonderen darin, dass sie leicht vermischt und als Kombinationspräparate verabreicht werden können. Dies betrifft häufig Mischungen von Partikeln, die den Wirkstoff unterschiedlich freigeben oder die Substanzen enthalten, die unverträglich sind und auf diese Weise gemeinsam verabreicht werden können. Individuelle Dosierungen können über das Mischen mit Placebos eingestellt werden. Weiterhin konnten biopharmazeutische Vorteile aufgeführt werden. Es wurde gezeigt, dass die Magenpassagezeiten von multipartikulären Arzneiformen weniger stark vom Füllzustand des Magens abhängen (Follonier und Doelker 1992). Dies führt bezüglich der Wirkstofffreigabe zu geringeren intra- und interindividuellen Streuungen. Das Risiko lokaler Irritationen scheint geringer und das Versagen der Arzneistofffreisetzung vermeidbar zu sein. Somit stellen multipartikuläre Arzneiformen vor allem sichere und für den pharmazeutischen Markt attraktive Darreichungsformen dar, die das Potenzial besitzen, Einnahmefrequenzen und die Anzahl der einzunehmenden Einheiten deutlich zu reduzieren. Aufgrund der individuellen Dosierung und der leichten Schluckbarkeit eignen sich multipartikuläre Arzneiformen insbesondere für den Einsatz in der Pädiatrie und Geriatrie.

Die Untereinheiten multipartikulärer Arzneiformen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung bestehen häufig aus Pellets oder Granulaten. Pellets stellen eine Sonderform der Granulate dar, da sie bezüglich ihrer Form und Größe konkreter beschrieben werden. Sie sind annähernd isometrisch, meist kugelförmig und sie haben Durchmesser von 0,2mm bis 2mm mit enger Teilchengrößenverteilung (Kleinebudde 1997). Pellets eignen sich besonders zur Verabreichung in Kapseln, da sich runde Partikel mit höherer Dosiergenauigkeit abfüllen lassen (Chopra et al. 2002), ihre Form und Größe lassen sich reproduzierbar herstellen und sie haben im Verhältnis zu ihrer Größe eine geringe spezifische Oberfläche. Die Herstellung von Pellets ist im Vergleich zu der Herstellung von Granulaten deutlich aufwändiger und anspruchsvoller.