

Überziehen von festen Arzneiformen mit natürlichen Filmbildnern und phthalatfreien Überzügen

Laufzeit 01.10.2001 - 29.02.2004

Forschungsstelle Freie Universität Berlin
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
Institut für Pharmazie
Abteilung Pharmazeutische Technologie
Kelchstrasse 31
12169 Berlin

Projektleitung Prof. Dr. Roland Bodmeier

Förderung Das IGF-Vorhaben 13058 N der Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V. (FAH), Bürgerstraße 12, 53173 Bonn wurde über die AiF im Rahmen des Programms zur Förderung der industriellen Gemeinschaftsforschung und -entwicklung (IGF) vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.



Problemstellung/Zielsetzung

1. Erarbeiten von Richtlinien für die Auswahl von Formulierungs- und Prozessparametern zum Überziehen fester Arzneiformen mit natürlichen Filmbildnern als Alternative zu synthetischen Überzugsmaterialien und zum klassischen Zuckerdragierv erfahren
2. Einsatz des Trockencoating-Verfahrens (Dry Coating Technology) mit mikronisierten Polymerpulvern als Alternative zu organischen und wässrigen Überzügen
3. Entwicklung von alternativen phthalatfreien Überzugsformulierungen unter Beibehaltung der bestehenden Produkteigenschaften (z.B. Freisetzung, Stabilität)

Ergebnisse

1. Coating mit natürlichen Filmbildnern:

1. Bei Zein handelt es sich um ein wasserunlösliches natürliches Polymer. Aus mit einer organischen Zein-Lösung überzogenen Pellets ergab sich bei pH 1,2 eine schnelle, bei pH 6,8 hingegen kontrollierte Wirkstofffreisetzung. Mit einem zusätzlichen Schellack-Überzug (Top-Coat) konnte eine kontrollierte Freisetzung in beiden Medien sowohl für

schwerlösliche (Theophyllin) als auch leichtlösliche (Chlorphenaminmaleat) Arzneistoffe erreicht werden.

2. Als Alternative zum Top-Coat -Verfahren wurden Zein-Schellack-Mischüberzüge zur retardierten Wirkstofffreisetzung untersucht. Für den Modellwirkstoff Theophyllin konnte bei einem Zein-Schellack-Verhältnis von 2:1 eine kontrollierte Freisetzung über den gesamten pH-Bereich innerhalb von 8 h erzielt werden.
3. Untersuchungen zur Lagerstabilität von Zein-Überzügen zeigten keine Veränderung in der Wirkstofffreisetzung über einen Zeitraum von drei Monaten unter Raumbedingungen und auch nicht nach zwei Monaten unter Stressbedingungen (40°C / 75% r.h.).
4. Eine stabile wässrige Dispersion von Zein mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 400 nm mit niedrigem Polymergehalt konnte hergestellt werden, die bei höheren Polymer-Konzentrationen Instabilität zeigte. Durch Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen konnte eine Stabilisierung bis zu einem Polymergehalt von ~10% erreicht werden. Erste Versuche zum Überziehen aus der wässrigen Dispersion wurden durchgeführt.
5. Verschiedene Methoden zur Herstellung eines redispergierbaren Zein-Pulvers wurden getestet: Vermahlen, Sprühtrocknen, Lyophilisieren. Die kleinsten Partikelgrößen wurden durch Sprühtrocknung erreicht. Beim Lyophilisieren wurde das Einfrieren als Ursache der Instabilität identifiziert. Der Einfluss verschiedener Zusätze zur Erhöhung der Stabilität wurde untersucht.
6. Das Potential von Zein-Überzügen zum Schutz feuchtigkeitsempfindlicher Arzneistoffe sowie zur Geschmacksüberdeckung wurde im Vergleich zum Standardpolymer HPMC untersucht. Zein zeigte vergleichbare Eigenschaften, die Hydrolyse von Acetylsalicylsäure zu vermindern, und war als geschmacksmaskierender Überzug besser als HPMC.
7. Schellack kann erfolgreich als magensaftresistentes Polymer zum Überziehen von festen Arzneiformen eingesetzt werden.
8. Beim organischem Überziehen ist die Zugabe von Weichmachern (z.B. TEC 5%) erforderlich.
9. Probleme mit dem Zerfall der Arzneiformen in alkalischem Milieu (simulierter Darmsaft) können durch Zugabe von Sorbinsäure gelöst werden.

2. Dry Coating Technology

1. Die wichtigsten Vorteile der Dry Coating Technology sind: Verzicht auf organische Lösungsmittel, reduzierte Wassermengen und verkürzte Prozesszeiten.
2. Das Überziehen mit Polymerpulvern wurde erfolgreich mit mikronisierter Ethylcellulose, Schellack sowie Eudragit RS durchgeführt.
3. Prozeß- und Formulierungsparameter wurden optimiert. Eine kontrollierte Freisetzung kann bei einem Coating-Level von 15-20% mit Ethylcellulose und Eudragit RS und die Magensaftresistenz mit 25% Schellack erreicht werden.
4. Für eine komplette Filmbildung ist die Zugabe von 40-45% Weichmacher sowie Nachtempern notwendig.

3. Phthalatfreies Coating

1. Die Kompatibilität und Effizienz eines Weichmachers mit dem Überzugspolymer wurde mit Hilfe von Löslichkeitsparametern charakterisiert.
2. Aufgrund der in der Literatur vorhandenen Daten können Citrat-Ester und Öle (TEC, ATBC, TBC, ATEC, Oleum Ricini) als gute und Phthalat- und Sebacat-Ester (DBS, DBP, DEP, DMP) als schlechte Weichmacher für Ethylcellulose eingestuft werden.
3. Aus praktischer Sicht kann die Effizienz des Weichmachers durch die Reduzierung der Glasübergangstemperatur (T_g) und Verbesserung der mechanischen Eigenschaften (erhöhte Elongation und geringeres Elastizitäts-Modulus) gezeigt werden. Unter den

Weichmachern, welche die Tg und den Elastizitäts-Modulus am effektivsten reduzieren, befinden sich AMG, DBS, DEP und TEC.

4. Die Freisetzungen von Theophyllin (Modellarzneistoff) war beim Einsatz aller untersuchten (zugelassenen) Weichmacher innerhalb des Freisetzungsfensters der verwendeten phthalathaltigen Weichmachern (DEP und DBP) möglich, diese können damit problemlos ersetzt werden.
5. Beim Überziehen mit wässrigen Dispersionen wird die Filmbildung signifikant durch die Weichmacher beeinflusst. Auch hier zeigten TEC und ATBC die höchste Elongation neben dem phthalathaltigen DBP. Dementsprechend ist die Verfilmung beim Überziehen verbessert und die Arzneistofffreisetzung (Propranolol HCl) im Vergleich zu den Überzügen mit den anderen Weichmachern geringer. Der Einfluss von Citrat-Ester (TEC, ATEC, ATBC, TBC) auf die Freisetzung war vergleichbar mit DBP.

Projektbezogene Veröffentlichungen

Pearnchob, N.; Dashevsky, A.; Bodmeier, R.

Improvement in the disintegration of shellac-coated soft gelatin capsules in simulated intestinal fluid

Journal of Controlled Release (2004); 94: 313-321

Pearnchob, N.; Bodmeier, R.

Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique

International Journal of Pharmaceutics (2003); 268: 1-11

Pearnchob, N.; Bodmeier, R.

Dry powder coating with micronized Eudragit RS for extended drug release

Pharmaceutical Research (2003); 20: 1970-1976

Pearnchob, N.; Dashevsky, A.; Siepmann, J.; Bodmeier, R.

Effect of plasticizer and pore formers on physico-chemical properties of shellac

Poster auf der DPhG Tagung, 2002, Berlin, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2002, Suppl. 1, 118

Terebesi, I.; Bodmeier, R.

Extended drug release from Zein coated pellets: Effect of top-coatings on the protection against pepsin and on the drug release

Poster auf dem 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition, American Association of Pharmaceutical Scientists, 2003, Salt Lake City, USA, Vol. 5, Abstract W5166 (2003).

Terebesi, I.; Bodmeier, R.

Zein aqueous dispersions: methods of preparation and investigation of parameters affecting the particle size

Poster auf dem International Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology 2004, Nürnberg, 625 - 626