

Felix Ecker: Entwicklung schmelzextrudierter Arzneiformen auf Basis von Ether- und Ester-Derivaten der Cellulose. 2001

Die Herstellung von Arzneiformen mittels Schmelzextrusion ist ein relativ neues Verfahren. Dabei wird der Wirkstoff durch Aufschmelzen in eine Polymermatrix mit dem Ziel eingebettet, feste Lösungen zu erhalten, sodaß auch schlecht lösliche Wirkstoffe bioverfügbar gemacht werden. Die Eigenschaften der Extrudate bestimmen maßgeblich die Freisetzungseigenschaften der Darreichungsform. Nur wenige Polymere, wie z. B. Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglycol und Hydroxypropylcellulose, weisen die dafür geforderten Eigenschaften auf. Auf Cellulosebasis stand bisher nur Hydroxypropylcellulose als thermoplastisches, physiologisch unbedenkliches und in den Pharmakopöen monographiertes Polymer zur Verfügung. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, neue thermoplastische und physiologisch unbedenkliche Polymere auf Cellulosebasis zu synthetisieren und auf ihre Eignung zur Bildung von festen Lösungen mit schwerlöslichen Arzneistoffen zu untersuchen. Diese neuen Polymere erhöhen die Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche Entwicklung von schwerlöslichen Arzneistoffen. Da die Hydroxypropylcellulose die geforderten Eigenschaften alle aufweist, wurde sie durch Veresterung mit Milchsäure und Hydroxyessigsäure zu erwartungsgemäß physiologisch unbedenklichen Derivaten modifiziert. Außerdem wurde Hydroxyethylhydroxypropylcellulose, ein Mischether der Cellulose, synthetisiert und untersucht. Diese neuen Polymere liegen nur in kleinen Mengen vor. Deshalb mußten entsprechend kleinschalige Methoden entwickelt werden, um diese neuen HPC-Derivate auf Schmelzextrudierbarkeit und ihr thermisches Verhalten untersuchen und Muster für Freisetzungsversuche zur Verfügung stellen zu können. Die Differentialkalorimetrie (DSC) zeigte bereits mit einer Probengröße von ca. 10 mg, ob sich durch Erhitzen amorphe Produkte herstellen lassen. Mittels eines Meßkneters ließen sich Vorhersagen über die zu erwartenden Fließigenschaften des Produktes und dessen Verhalten in einem Extruder treffen. Mit einem Kapillarrheometer konnten mit 10 bis 15 g Substanz die rheologischen Daten der Produktmischung bestimmt und Extrudate hergestellt werden, deren Freisetzungseigenschaften direkt überprüfbar waren. Es stellte sich heraus, daß

- * die Hydroxypropylcelluloseester der Milchsäure und der Hydroxyessigsäure und
- * die Mischether der Cellulose (Hydroxyethylhydroxypropylcellulose)

mit Hilfe der Schmelzextrusion mit den Modellarzneistoffen Nifedipin, Nimodipin und Bay 13-9952 zu festen Lösungen verarbeitet werden können, die zu stark übersättigten Lösungen führen. Als besonders geeignet erwiesen sich dabei HPC-Lactate und -Glycolide mit einem Substitutionsgrad MSEster von kleiner als eins, da sonst der Flockpunkt des Polymeren unter 37 °C liegt und das Polymer somit in physiologischen Medien aus der Lösung ausfällt. Wurden HPC-Ester als Matrixbildner eingesetzt, so konnten mit Extrudaten mit Nifedipin als Wirkstoff dreifach übersättigte Lösungen erhalten werden. Noch stärker übersättigte Lösungen wurden mit Nimodipin und Bay 13-9952 erhalten. HEHPC mit einem Gesamt-Substitutionsgrad niedriger als 5,5 war ebenfalls geeignet. Der Flockpunkt dieser Derivate lag über 40 °C. Bei höheren Gesamt-Substitutionsgraden war das Polymer bereits bei Raumtemperatur stark plastisch, so daß eine problemlose Weiterverarbeitung nicht mehr möglich war. Auch diesmal wurden mit Nifedipin und Nimodipin drei- bis fünffach übersättigte Lösungen erhalten. Dies ist bisher aus der Literatur nicht bekannt und konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden.

Melt extrusion is a comparatively new process in pharmaceutical technology. In this process, the drug is embedded in a polymer matrix in order to achieve a solid solution. It is a method to improve the bioavailability of even sparingly soluble drugs. The extrudates' drug release characteristics are determined by their properties. Only a few polymers like polyvinylpyrrolidone, polyethylenglycole and hydroxypropyl cellulose show the required behaviour. The only polymer based on cellulose, which is extrudable in the molten state, physiologically acceptable and described in the pharmacopeias is hydroxypropyl cellulose. In this dissertation, the synthesis and characterization of new thermoplastic

and physiologically acceptable esters of hydroxypropyl cellulose is described, and their ability to form solid solutions with sparingly soluble drugs is examined. Through this strategy it might be more feasible to be able to develop products with sparingly soluble drugs. Since hydroxypropyl cellulose exhibits these required properties, it was modified by esterification with lactic acid and glycolic acid. The new polymers are expected to be nontoxic. Additionally, hydroxyethylhydroxypropyl cellulose, a mixed ether, was also produced and tested. Only small amounts of these new polymers are obtained, so a new small scale method for testing melt extrudability and thermal behaviour had to be developed. This method also had to provide samples for tests on drug release. The differential scanning calorimetry (DSC) is capable of determining if it is possible to produce amorphous products through melting using not more than 10 mg of substance. With the help of a measuring mixer predictions can be made regarding the expected flow properties of the product and its behaviour in the extruder. The rheological properties of product mixtures and extrudates, whose release properties can be directly evaluated, are determined with a capillary rheometer using 10 to 15 g of product. It could be demonstrated that solid solutions of the model active ingredients Nifedipine, Nimodipine and Bay 13-9952 could be prepared through melt extrusion with the following polymers:

- * hydroxypropylcelluloseesters of lactic acid and glycolic acid ($MS_{ester} < 1$)
- * mixed ethers of cellulose (hydroxyethylhydroxypropyl cellulose; $MS_{total} < 5,5$).

The cloud-point of these polymers was higher than 37 °C. The extrudates obtained led to three to five times oversaturated solutions upon release. This has not yet been reported in the literature and could be shown for the first time in this thesis.