

Bedeutung physikalisch-chemischer Parameter für die Arzneiformulierung von

PROFESSOR HELMUT KALA

**Institut für Drog Technologie
der Pharmazeutische Fakultät
Martin Luther Universität, Halle/Saale, DDR**

Magnifizienzen, Spectabilitäten, meine sehr verehrten Damen, meine Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen!

Ich erlaube mir, die Entwicklung der Pharmazeutischen Technologie — vor allem für die Jüngeren im Auditorium für die vergangenen 30 Jahre — anhand meiner Person deutlich zu machen.

Meine Generation besaß am Ende des 2. Weltkrieges im Fachgebiet Galenik keine Hochschulausbildung. Die Kenntnisse der Galenik (so hieß die Pharmazeutische Technologie damals in Deutschland) resultierten aus dem damaligen obligatorischen zweijährigen Vorpraktikum.

Hier erlernte ich das defekturmäßige Herstellen von apothekenüblichen Arzneiformen. Der Vorpraktikant hörte, je nach der Qualität des die Ausbildung betreuenden Apothekers, vielleicht auch einmal etwas über physikalisch-chemische Prozesse bei der Arzneiformung.

Während der Hochschulausbildung gab es keine theoretische Vorlesung in diesem Fach. Einige kleine praktischen Übungen zu Inkompatibilitätsfragen waren alles, womit man auf diesem Gebiet der Galenik während des Studiums konfrontiert wurde.

Deshalb betrieb man das Gebiet empirisch.

Die Ausbildung erfuhr ab Mitte der 50-iger Jahre in der DDR eine grundlegende Veränderung.

Dieses Gebiet war seit dieser Zeit in Theorie und Praxis voll in den Ausbildungsgang der Pharmazeuten integriert, wobei zunächst immer noch die Herstellung der Arzneiformen im Apothekenmaßstab im Vordergrund stand.

Als Student war ich in den Vorlesungen von Prof. Dr. Dr. h. c. mult. Kurt Mothes fasziniert, der mich in den Fächern Pharmakognosie und Biochemie der Pflanzen durch seinen überzeugenden Vortragsstil begeisterte. So war es nicht verwunderlich, daß sich meine ersten wissenschaftlichen Arbeiten mit der Biosynthese der Kumarine in Solanaceen befaßten und von Kurt Mothes im Rahmen einer Dissertation betreut wurden.

Nach erfolgter Promotion erhielt ich einen Lehrauftrag für das Gebiet der organischen Arzneimittelanalyse.

Da ich immer der Auffassung war und auch heute noch bin, daß Lehre und Forschung eine Einheit zu bilden haben, änderte ich mein Forschungsgebiet.

Entsprechend meines Einsatzes in der Lehre bei der Ausbildung von Pharma-

ziestudenten, arbeitete ich nun an analytischen Fragestellungen zur Standardisierung von Arzneistoffen und Arzneiformen.

Diese Arbeiten haben z.T. Eingang in den allgemeinen Teil als auch in Monografien für das Arzneibuch der DDR gefunden.

Ich habilitierte mich mit einer Arbeit zu Standardisierungsfragen von quecksilberfreien Diuretica und von Sulfonamiden.

Ich war mit analytischen Methoden auf dem Gebiet der Arzneistoffe und der Arzneiformen bestens vertraut.

Durch meine Forschungsarbeiten habe ich damals z.B. die IR- und UV-Spektroskopie und die wasserfreie Titration für bestimmte Arzneistoffe und -formen nutzbar gemacht.

Bei der praktischen Ausbildung der Studenten hatte ich mich aber auch über Jahre in der Betreuung des galenischen Praktikums für das 5. und 6. Studienjahr betätigt.

So kam ich schließlich als gelernter Analytiker über die Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Arzneiformen-Standardisierung 1965 endgültig zur Pharmazeutischen Technologie.

In dieser Zeit verlagerte sich in immer stärkerem Maße die Herstellung der Arzneiformen in den halbindustriellen und in den industriellen Bereich.

Damit mußte sich das Fach endgültig von der oft auf Empirie beruhenden Herstellung der Arzneiformen im Apothekenmaßstab lösen.

Die Palette der Arzneizubereitungen wurde dabei gleichzeitig durch eine Reihe von modernen Arzneiformen bereichert und auch für die Zukunft sind nutzbringende, effektive Lösungen hier für dieses Gebiet zu erwarten.

Neue Wirkstoffträger und Hilfsstoffe, neue Arbeitsverfahren und der damit verbundene ständige Fortschritt auf dem Sektor der Apparate-, Maschinen- und Automatentechnik sowie die kontinuierliche Verbesserung der Methoden und Geräte zur Prüfung der Arzneiformen gaben diesem pharmazeutischen Fachgebiet ein neues Profil.

Damit kam die Erkenntnis zum Tragen, daß ein Arzneistoff erst dann ein optimal wirkendes Arzneimittel werden kann, wenn er in geeigneter Weise zu einer Arzneiform verarbeitet wird. Gleichzeitig erschließen sich dadurch neue Möglichkeiten für bereits bekannte Arzneistoffe.

Dieser Prozeß beruht nicht zuletzt auf der umfassenden Einbeziehung mathematisch-physikalisch-chemischer Grundlagen über Arzneistoffe, Hilfsstoffe und industrielle Verfahren und deren mögliche Wechselbeziehungen und auf der Entwicklung der Biopharmazie. Alle die damit zusammenhängenden Fragen bezeichnen wir heute als den Komplex der Arzneiformulierung.

Aus diesen Gründen waren wir der Auffassung, daß der alte Name "Galenik" für dieses ehemals empirische Arbeitsgebiet nicht mehr zutreffend sei und führten dafür als Bezeichnung "Pharmazeutische Tehnologie" in der DDR ein.

Die Älteren von Ihnen werden sich erinnern, daß ich vor etwa 20 Jahren hier in Szeged einen Vortrag zu Fragen der Aufgaben der pharmazeutischen Technologie gehalten habe. Ich brachte damals meine Auffassung zum Ausdruck, daß abgesehen von der rein technischen und verfahrenstechnischen Seite das Arbeitsgebiet Pharmazeutische Technologie eine pharmazeutisch angewandte Physikalische Chemie zu sein habe.

Von dieser Auffassung bin ich nie abgewichen.

So bearbeitete ich von 1967 zusammen mit meinen Mitarbeitern des von mir geleiteten Wissenschaftsbereiches Pharmazeutische Technologie der Sektion Phar-

mazie der Martin-Luther-Universität Halle im Rahmen von Vertragsforschungsarbeiten mit der Pharmazeutischen Industrie der DDR Fragen der Arzneiformulierung für feste Peroralia und löste damit die vorher vorhandenen 18 Forschungsvertäge dieses Bereiches auf den unterschiedlichsten Gebieten der Arzneimittelforschung ab.

Konzentriert für die festen Peroralia wurden unter meiner Leitung seitdem Optimierungsfragen, neue Herstellungsverfahren, der Einsatz von neuen Hilfsstoffen auch hinsichtlich der Erzielung von protrahiert wirkenden Arzneiformen, Auflösungs- und Liberationsprobleme der Arzneistoffe aus der Arzneiform und andere physikalische und physikalisch-chemische Parameter als pharmazeutisch-technologisch interessante Parameter bearbeitet.

Für biopharmazeutisch relevante Aspekte bearbeiteten wir zahlreiche Freigabemodelle für in vitro-Untersuchungen.

Zur gleichen Zeit, also von 1967 an, gedieh eine fruchtbringende Kooperationsarbeit mit einer Arbeitsgruppe um KEDVESSY und SELMECZI des Pharmazeutisch-Technologischen Institutes der Medizinischen Universität Szeged, die sich in ihrer Intensität immer mehr verbesserte und die im letzten Jahrzehnt eine vertragliche Basis hatte.

Es sei mir an dieser Stelle erlaubt festzustellen, daß diese kollegiale Zusammenarbeit dazu beigetragen hat, zwischen dem Pharmazeutisch-Technologischen Institut der Medizinischen Universität Szeged und dem Wissenschaftsbereich Pharmazeutische Technologie der Sektion Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg einen echten wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch in Theorie und Praxis zu bewirken und was nach meiner Meinung wichtig ist: Es sind echte, nicht mehr trennbare persönliche Freundschaften zwischen den Kooperationspartnern entstanden, die weit über ein kollegiales Verhalten hinausgehen.

In der jüngsten Vergangenheit ist die Wirkungsintensität und — Dauer eines Arzneistoffes im wesentlichen Maße durch die Arzneiformen beeinflussbar geworden.

Immer stärker wird sowohl bei der Grundlagenforschung als auch bei der angewandten Forschung die Zusammenarbeit der Pharmazeuten mit anderen Naturwissenschaftlern, mit Medizinern und Technikern, insbesondere auch aus den Bereichen der pharmazeutischen Industrie, zunehmen.

Aus der Sicht des Pharmazeutischen Technologen sind bei der Entwicklung einer Arzneiform im Hinblick auf die biologische Verfügbarkeit, auf die Verträglichkeit, auf die Stabilität, auf die kontrollierte Wirkstofffreigabe und auf die Reproduzierbarkeit, sechs Parameter für den jeweiligen Wirkstoff zu optimieren:

1. Applikationsart
2. chemische Form des Wirkstoffes
3. physikalischer Zustand des Wirkstoffes
4. Applikationsform
5. Grund- und Hilfsstoffe
6. Herstellungstechnologie

Bei der Entwicklung von festen peroralen Arzneiformen lassen sich nun prinzipiell 3 Phasen unterscheiden:

1. Präformulierung
2. Formulierung
3. Scaling up

Die optimale Entwicklung von peroralen Arzneiformen (Tabletten, Dragees, Kapseln) mit hoher Bioverfügbarkeit und kontrollierter Wirkstofffreigabe erfordert im Rahmen der Präformulierungsphase die Erarbeitung von physikalisch-chemischen Daten für die Wirksubstanz allein, evtl. auch in Kombination mit zu verwendenden Hilfsstoffen.

Zu diesen sogenannten Grundinformationen gehören Stabilitätsdaten, die chemische Arzneistoff-Hilfsstoff-Kompatibilität und die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes, wie da sind:

- Löslichkeit, initiale Auflösungsgeschwindigkeit, Auflösung von Wirkstoffpulvern (pH-Profil)
- Partikelgröße, -form, -oberfläche
- Polymorphie
- Benetzbarkeit
- Verarbeitungseigenschaften des Wirkstoffes (z.B. Verpreßbarkeit, Fließverhalten)
- pK_a -Wert
- Verteilungskoeffizient
- Permeationsverhalten

Bei schwerlöslichen Arzneistoffen sind besondere Untersuchungen hinsichtlich der Beeinflussung der Lösungseigenschaften durchzuführen und evtl. Möglichkeiten zur Verbesserung der Auflösungsgeschwindigkeit bzw. der Löslichkeit vorzuschlagen, und zwar besonders in den Fällen, wo die Auflösung des Arzneistoffes den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt im Prozeß der Liberation/Absorption bei festen Arzneiformen darstellt. In der Regel gilt dabei, daß bei Arzneistoffen mit einer Löslichkeit kleiner als 0,3% die Auflösungsgeschwindigkeit zum geschwindigkeitsbestimmenden Parameter für die Resorption und damit auch als Folge davon für die pharmakologische Wirkung wird.

Am Beispiel entsprechender pharmazeutischer Problemsubstanzen, bei deren pharmazeutisch-technologischer Formulierung Schwierigkeiten bezüglich ihrer pharmakologischen Gleichwertigkeit auftreten können und für die die FOOD and DRUG Administration (FDA) eine 193 Wirkstoffe enthaltende Liste veröffentlicht hat, untersuchten wir in Kooperation mit dem Pharmazeutisch-Technologischen Institut der Medizinischen Universität Szeged in den letzten Jahren die Möglichkeiten der Beeinflussung des physikalischen Zustandes ausgewählter Wirkstoffe, sowie deren Bedeutung für die Herstellung und die Wirkstofffreigabe aus festen Peroralia.

Diese Problemarzneistoffe sind durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

1. schlechte Wasserlöslichkeit
2. niedrige Dosierung
3. geringe therapeutische Breite
4. verminderte Freisetzung aus Komprimaten

Als Bedingung für die wissenschaftliche Bearbeitung der dargestellten Problematik waren aussagekräftige physikalisch-chemische Festkörperuntersuchungen notwendig, die in unserem Falle durch nationale und internationale Kooperation (Szeged) machbar waren, und für beide Partner eine Erweiterung der Arbeitsmöglichkeiten darstellten. Solche Untersuchungsmöglichkeiten waren im besonderen:

- Röntgendiffraktometrie
- thermoanalytische Verfahren
- Rasterelektronenmikroskopie

- IR- und UV-Spektroskopie
- in-vitro-Modelle
- Für die Verarbeitungseigenschaften nach dem z.B. Direkttablettierungsverfahren sind dann noch weiterhin geeignete instrumentierte Tablettenmaschinen für die Untersuchungen zur Physik der Tablettierung notwendig.

Die im Handel befindlichen Wirkstoff- und Hilfsstoffqualitäten aus unseren beiden Ländern dienen als Grundlage für die differenzierte Herstellung verschieden definierter Kristallmodifikationen von Wirkstoffen als auch röntgenamorpher Formen sowie von Feststoffdispersionen nach modernen technologischen Verfahren z.B. der Sprühtrocknung.

Diese Produkte wurden anschließend hinsichtlich ihrer physikalisch-chemischen und technologischen Eigenschaften untersucht und dem Tablettierprozeß unterworfen.

Da bekanntermaßen durch den Preßdruck und die gleichzeitige thermische Belastung Veränderungen des physikalischen Zustandes der verarbeiteten Produkte möglich erscheinen, war es wichtig, Modelluntersuchungen für diese Festkörperumwandlungen zu erarbeiten.

In der Formulierungsphase der Wirkstoffe zu Tabletten nach modernen Direktkompressionsverfahren charakterisieren wir schließlich die Anwendungsmöglichkeiten von Hilfsstoffen auf der Basis von mikrokristallinen Cellulosen. Diese wurden vor einigen Jahren als indifferente Füllmittel, Bindemittel und Sprengmittel von uns in Tablettenrezepturen eingeführt, besitzen aber -wie die durchgeführten experimentellen Arbeiten zeigen- unterschiedliche plastisch-elastische Eigenschaften und beeinflussen sowohl den Tablettierprozeß als auch die Tabletteneigenschaften und die Wirkstofffreigabe in starkem aber unterschiedlichem Maße.

Die Rezepturoptimierungen für verschiedene Problemwirkstoffe ergaben sowohl verallgemeinerungsfähige Aussagen zum "Know how" der Tablettenentwicklung, als auch die Notwendigkeit spezieller Untersuchungen in Abhängigkeit von physikalisch-chemischen Eigenschaften der verwendeten Wirk- und Hilfsstoffe.

Bei unserer Zusammenarbeit haben wir eine größere Zahl solcher Wirkstoffe mit polymorphen Eigenschaften pharmazeutisch-technologisch formuliert und mittels der genannten Methoden untersucht. Solche Unterfangen sind sehr aufwendig und lassen sich hier nur punktiert skizzieren.

Ich möchte das kurz einmal am Beispiel der Polymorphie des Antiepileptikums Carbamazepin demonstrieren.

Dazu ist z.B. die Herstellung unterschiedlicher polymorpher Formen und des Dihydrats notwendig, was durch Kristallisation, Temperung und Sublimation (siehe Schema 1) erfolgte.

Schema 1

Herstellungsmethoden für die Carbamazepin-Modifikationen I, II, III, IV, und für das Carbamazepin-Dihydrat

Die Charakterisierung der gewonnenen polymorphen Formen und des Dihydrates führten wir mit den im Schema 2 enthaltenen Methoden durch.

Kristallmodifikationen I, II, III, IV

Suspensionen in Lösungsmitteln

g/dl

1,0 g/dl	Toluen	jeweils in siedenden Wasserbad
2,0 g/dl	Ethylacetat	lösen, bei -18°C innerhalb von
3,0 g/dl	Aceton	30–40 min rekristallisieren.
5,0 g/dl	Ethanol (96% V:V)	Kristalle bei $60-65^{\circ}\text{C}$ vortrocknen
5,0 g/dl	Methanol.	Lösungsmittel
jeweils 100 ml		durch
		Vakuumentrocknung entfernen

Temperierung

Das Handelsprodukt des Carbamazepins wird in dünner Schicht auf Glasplatten 9 h im Trockenschrank bei 140°C erhitzt.

Sublimation

Das Handelsprodukt des Carbamazepins wird z.B. auf dem Heizblock des Boetius-Heiztischmikroskopes (Typ PHMK 78/1873, VEB Analytik, DDR-Dresden) einer Mikrosublimation 4 h bei einer Temperatur von 180°C unterworfen.

Dihydrat-Darstellung

Carbamazepin-Kristalle werden in Petrischalen in flacher Schicht bei 100%-iger relativer Luftfeuchte in einem Hygrostaten bei 20°C – aufbewahrt.

Schema 2

Methoden zur Charakterisierung der nach Schema 2 hergestellten Produkte

Die Beschreibungen der nach dem Schema 1 gewonnenen Modifikationen und des Dihydrates sind in Schema 3 enthalten

Thermoanalyse

- Meßsystem: Differential-Scanning-Calorimeter vom Typ DSC 2 Perkin-Elmer Corp. USA-Norwalk
- DTA-Apparatur: Netzsch-Modell 404 B (Netzsch-Gerätebau GmbH, D-Selb)
- Heiztisch-mikroskopie-Apparatur: Boetius-Heiztischmikroskop (Typ PHMK 75/1873, VEB Analytik, DDR-Dresden)

IR-Spektroskopie

- Meßsystem: Beckman IR 12 Infrared Spectrophotometer (Beckman Instruments, USA-Fullerton, CA) Specord 78 IR (VEB Carl-Zeiss-Jena, DDR-Jena)
- KBr-Technik: 2–3 mg Carbamazepin / 250–300 mg KBr werden mit einer Preßkraft von 100 kN zu einer Tablette verpreßt
- Nujol-Technik: 10 mg Carbamazepin werden in 2 Tropfen Nujol suspendiert. Messung mit Hilfe von NaCl-Prismen

Röntgendiffraktometrie

- Philips – Vertikalgoniometer PW 1050/25 (Philips, NL-Eindhoven)
- Hochspannungsgenerator Müller Mikro 1011 Cu $K\alpha$ -Strahlung, Ni-Filter, 40 KV, 30 mA, Zählrohrbewegung $1^{\circ} \text{ min}^{-1}$
($= 2\theta$)
- Horizontalgoniometer HZG 4 (Kombinat Carl Zeiss VEB Präzisionsmechanik, DDR-Freiberg)

- Hochspannungsgenerator TUR M 62 (VEB Transformatoren- und Röntgenwerk, DDR-Dresden)
Cu K α -Strahlung, Ni-Filter, 34 KV, 32 mA, Zählrohrbewegung 0,5° min⁻¹
(=2 Θ)

Lösungskalorimetrie

Meßsystem: Isoperiboles Kalorimeter LKB 8700-1
Precisions Calorimetry System for Reaction and Solution Calorimetry
(LKB Produkter AB, S-Stokholm-Bromma 1)

Dichtebestimmung

0,4000 g Carbamazepin-Modifikation werden in die Matrize einer hydraulischen Presse gefüllt, der Oberstempel $\varnothing 13$ mm eingesetzt, die Substanzsäule 60 s evakuiert, dann ein Preßdruck von 737 MPa angelegt und 3 min der Druck gehalten.

Wägung nach Entnahme der Tablette ohne Beschädigung.

Berechnung des Volumens, man erhält die Dichte nach

$$\rho = m/v$$

ρ = Dichte (kg \times m⁻³)

m = Masse des Preßlings in kg

V = Volumen des Preßlings in m³

Die Überprüfung des Verfahrens erfolgte gegen bekannte Dichten (NaCl, Phenobarbital, Sulfathiazol)

Rasterelektronenmikroskopie

nach Kohle- und Goldbedampfung werden am JSM / 35C Scanning Electron Microscope (Jeol – Co.Ltd, J-Tokyo) / REM-Aufnahmen angefertigt.

Schema 3

Beschreibung der nach Schema 1 hergestellten Produkte

Modifikation I

Gewinnung durch:

Umkristallisation aus Ethanol (96% V:V)

Temperung 9h bei 140°C

Sublimation 4 h bei 180°C auf dem Boetius-Heizblock

Schmelzpunkt: 190,5°C

Schmelzenthalpie $\Delta H_F = 24,2$ KJ \times mol⁻¹

Modifikation II

Gewinnung durch:

Umkristallisation aus Toluol

Schmelzpunkt 188,4°C

Schmelzenthalpie $\Delta H_F = 19,0$ KJ \times mol⁻¹

Entsprechend der Schmelzwärmerregel nach BURGER (1) verhalten sich die Modifikationen monotrop.

Modifikation III

Gewinnung durch:

Handelsprodukt

Umkristallisation aus Aceton

Die DSC-Kurve weist im Bereich 162 bis 172°C das Signal einer endotherm verlaufenden Phasenumwandlung der Modifikation III (Raumtemperaturform) in Form I (Hochtemperaturform) auf, die jedoch von Schmelzerscheinungen nicht umgewandelter Form III bei 1976°C begleitet war. (siehe Abb. 1)

Die Umwandlung ist von der Heizrate abhängig.

Bei einer Aufheizung $\leq 5 \text{ K} \times \text{min}^{-1}$ erfolgt eine vollständige

Umwandlung von III in I.

Umwandlungsenthalpie $\Delta H_0 = +2,6 \text{ KJ} \times \text{mol}^{-1}$

Die Form I und III zeigen enantiotropes Verhalten (Umwandlungswärmeregulierung).

Modifikation IV

Gewinnung durch:

Umkristallisation aus Ethylacetat

Die DSC-Kurve dieser Modifikation zeigt im Temperaturbereich von ca. 130 bis 148°C eine exotherme Phasenumwandlung in die Modifikation I an (siehe Abb. 1).

Umwandlungsenthalpie $\Delta H_0 = 1,6 \text{ KJ} \times \text{mol}^{-1}$

Das Auftreten des exothermen Umwandlungspeaks zeigt Monotropie zwischen Modifikationen IV und I.

Dihydrat des Carbamazepins

Beim Aufheizen in der Thermoanalyse registriert man im Temperaturintervall von ca. 50 bis 80°C einen breiten Desolvationspeak (Abb. 1, Kurve D).

Gravimetrisch läßt sich ein Gewichtsverlust von 13% bestimmen, das beweist das Vorliegen des Dihydrates.

Für die Kristallmodifikationen und für das Dihydrat stimmen die Ergebnisse des DSC und der DTA überein

Die Abb. 1 enthält die DSC-Kurven der polymorphen Formen und des Dihydrates des Carbamazepins.

Wir haben natürlich zur Charakterisierung der Modifikationen auch die anderen von mir hier genannten physikalisch-chemischen Methoden benutzt. Im Rahmen des Vortrages sind sie aus Zeitgründen nicht zu demonstrieren, für Interessenten sei die entsprechende Literatur (2, 3) genannt.

Um den Einfluß verschiedener bei pharmazeutisch-technologischen Arbeiten wirkender Kräfte auf bestimmte Kristallgitter zu untersuchen, unterwarfen wir z.B. die Carbamazepin Modifikationen I, II, III unterschiedlichen Preßkräften bei der Direkttablettierung.

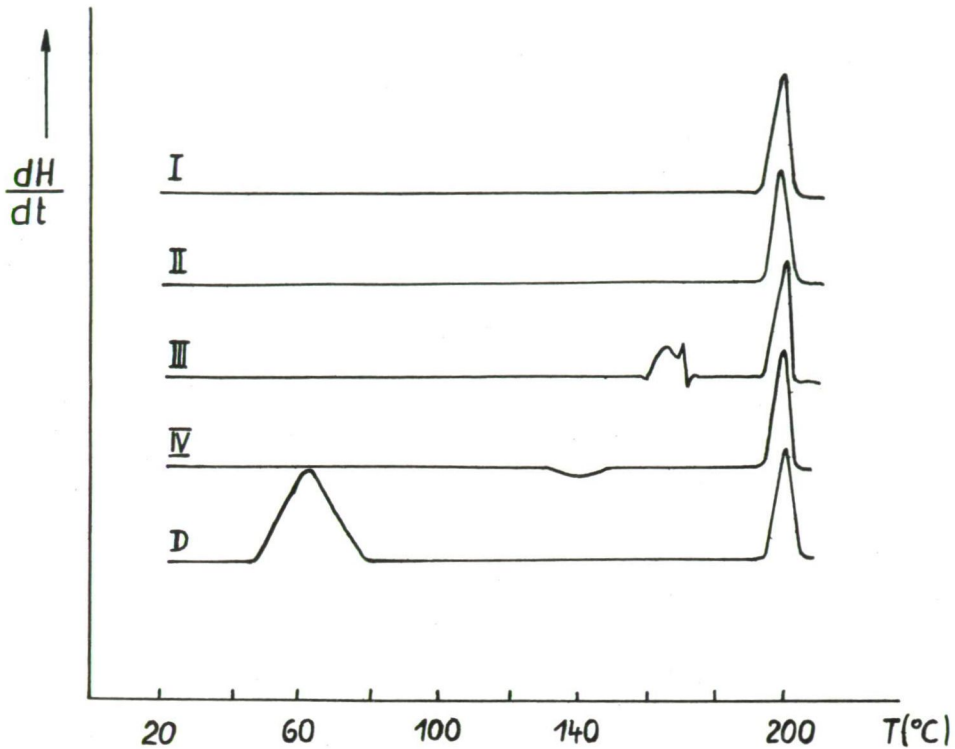
Das kristallografische Verhalten untersuchten wir für die resultierenden Preßlinge mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie, der IR-Spektroskopie und der Differential-Scanning-Kalorimetrie. (2)

Die Kristallgitter der untersuchten Modifikationen weisen gegenüber den Preßkräften eine unterschiedliche Stabilität auf, was in der Analogie zur Krafteinwirkung durch Mahlungversuche des Carbamazepins steht.

Die Modifikation II ist gegenüber mechanischer Belastung (Mahlung, Tablettierung) instabil, die Modifikation I wandelt sich nur unter forcierten Arbeitsbedingungen um. In beiden Fällen entsteht aber die mit 1340 kg/m^3 die größte Dichte besitzende Modifikation III.

Abbildung 1

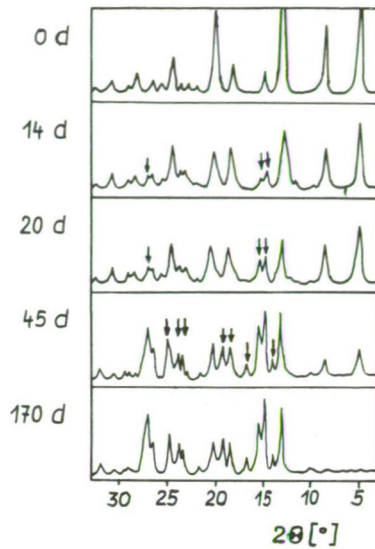
DSC-Kurven der Carbamazepin-Modifikationen und des Dihydrates Heizrate
 10 K min⁻¹



Dagegen wird bei den von uns gewählten Versuchsbedingungen (Kompression 20, 50, 100 kN) das Kristallgitter der Modifikation III nicht soweit verändert, daß sie in eine andere Modifikation übergeht. (3)

Bei der Preßkrafteinwirkung unter genormten Bedingungen auf die Kristalle der Modifikation II trat eine preßkraftinduzierte Modifikationsumwandlung auf, die die schon früher von uns getroffene Feststellung, daß unter dem Einfluß der Preßkraft eine Modifikationsumwandlung polymorpher Arzneistoffe nur initiiert wird, erneut unterstreicht (s. Abb.2). (4)

Abbildung 2
 Röntgenbeugungsdiagramme für die mit 100 kN verpreßte Carbamazepin-Modifikation II in Abhängigkeit von der Lagerungsdauer Pulveraufnahmen



Die Umwandlung ist dabei von der Größe der angewandten Preßkraft abhängig, wobei nach unserer Auffassung in Relation zur Preßkraft eine Defektsituation im Kristallgitter der Ausgangsmodifikation auftritt.

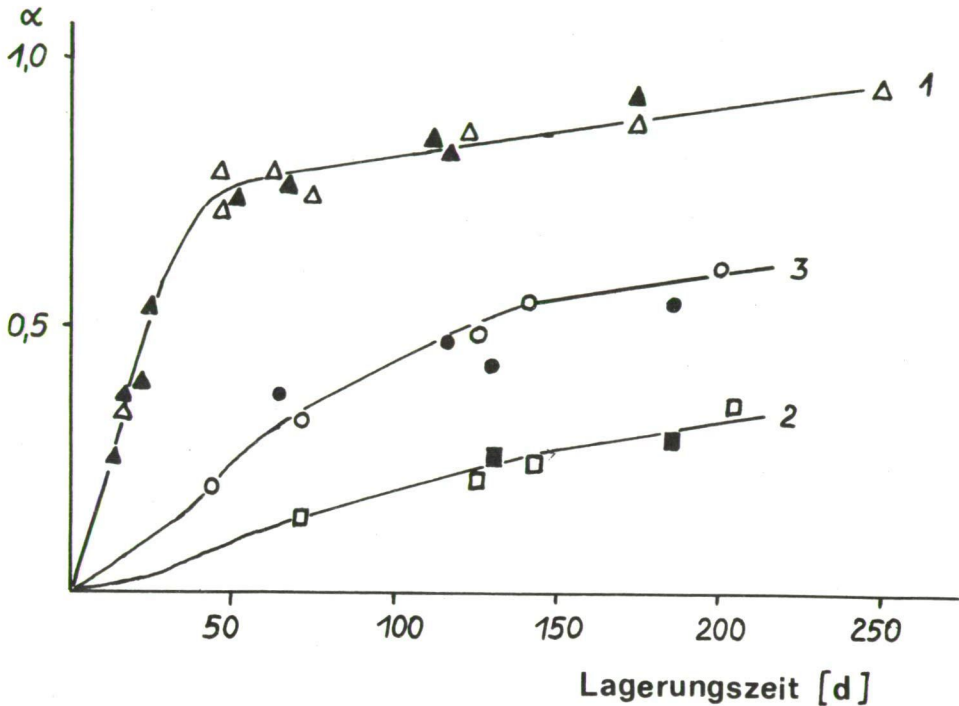
Mit der Erhöhung des Preßdruckes nehmen die Gitterstörungen zu, so daß die mit 100 kN verpreßten Proben über eine größere Anzahl von Keimbildungsstellen im Vergleich mit den 20 und 50 kN verpreßten Proben verfügen, woraus dann die von uns beobachteten Umwandlungsgeschwindigkeiten in die bei Raumtemperatur stabile Modifikation III resultieren (s. Abb.3).

Abbildung 3

Preßdruckinduzierte Phasenumwandlung für die mit 20 kN (2), 50 kN (3) und 100 kN (1) komprimierte Carbamazepin-Modifikation II in die Form III in Abhängigkeit von der

Lagerungsdauer bei Raumtemperatur, durch DSC (offene Symbole) und mittels Röntgendiffraktometrie (gefüllte Symbole) ermittelt.

α = Umwandlungsgrad



Aus den genannten Gründen sind nach unserer Auffassung Aussagen über das Ausmaß von Modifikationsumwandlungen nur dann sinnvoll, wenn gleichzeitig der Untersuchungszeitpunkt eine Berücksichtigung findet.

Aus der phänomenologischen Darstellung einer Phasenumwandlung, z.B. durch die Darstellung von zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommener Röntgendiffraktogramme, kann der Umwandlungsgrad bestenfalls abgeschätzt werden. Aussagen zum zeitlichen Verlauf der Kinetik sind nur durch eine kontinuierliche Messung der Umwandlungsrate mit Hilfe geeigneter Methoden möglich.

Sind nun die hier von mir angerissenen Probleme durch die Grundlagenforschung gelöst und nach Rezepturoptimierung, die man heute mittels mathematischer Methoden (z.B. mit dem 2^3 Design) durchführt, wird die Arzneiform hergestellt und die in vitro-Liberation des Wirkstoffes aus der Arzneiform festgestellt.

Mit der Prüfung der Lösungsgeschwindigkeit ist dann die Entwicklungsarbeit abgeschlossen, die Prüfung sollte in Zukunft bei allen festen Arzneiformen in der

Formulierungsphase als Routineprüfung nach einer offizinellen Methode durchgeführt werden. Sie schließt sowohl die klinischen Versuchspräparate als auch die künftige Handelsform ein und stellt in immer stärkerem Maße die Grundlage für eine künftige in vitro/in vivo Korrelation dar.

Die Kenntnisse von Zusammenhängen zwischen in vitro-Daten und entsprechenden in vivo-Befunden wird in Zukunft ein immer wesentlicheres Hilfsmittel für den Pharmazeutischen Technologen hinsichtlich der Rezepturoptimierung werden, da jede Entwicklungsarbeit immer stärker von einer bestimmten Zielrichtung der Arzneistoffliberation ausgeht.

So kann es sinnvoll sein, einen Wirkstoff möglichst schnell in Lösung zu bringen, wie es für die große Zahl der Problemwirkstoffe gilt, um die Bioverfügbarkeit zu verbessern.

Umgekehrt ist für Substanzen mit mehr oder weniger schneller Elimination anzustreben, die Freisetzung zu verzögern, um dadurch länger anhaltende Blutspiegel zu erzielen oder die Nebenwirkung von Wirkstoffen zurückzudrängen.

In der Phase der Scaling up erfolgt schließlich die Überführung des Herstellungsverfahrens einer Arzneiform vom Labormaßstab in den Produktionsmaßstab.

Auf der Grundlage der gesammelten Erfahrungen während der durchlaufenden Präformulierungs- und Formulierungsphase sollten die wichtigsten Eigenschaften des Endproduktes nicht oder nur wenig verändert werden, um die biologische Verfügbarkeit und damit die therapeutische Wirksamkeit des Präparates zu sichern.

Daher ergeben sich insbesondere bei nicht homogenen Arzneiformen, dazu gehören auch die Tabletten, besondere Probleme bei der endgültigen Aufstellung der Fabrikationsvorschrift.

Literatur

1. Bürger, A. und R. Ramberger *Mikrochim. Acta* II, 259 (1979)
2. Kala, H., U. Haack, U. Wenzel, G. Zessin und P. Pollandt *Pharmazie* 42 (8) 524 (1987)
3. Kala, H., U. Haack, P. Pollandt und G. Brezesinski *Acta pharm. Technol.* 32 (2) 72 (1986)
4. Kala, H., J. Traue, U. Haack, H. Moldenhauer, G. Kedvessy und B. Selmeczi *ibid.* 37, 674 (1982)