

5. Zusammenfassung

In Filmtabletten, die im Kern einen äußerst säureempfindlichen, als Alkalisalz basischen Wirkstoff enthalten und die mit magensaftresistentem Film überzogen sind, ergeben sich Inkompatibilitäten mit freien Carboxylgruppen in der Filmhülle. Diese Wechselwirkungen sollten untersucht werden.

Freie Säuregruppen im Polymer des Überzugs können beim Kontakt mit dem säureempfindlichen Wirkstoff dazu führen, daß einerseits der Wirkstoff im Laufe der Lagerung deutlich zersetzt wird und andererseits das Schutzvermögen des Überzugsmaterials gegenüber dem Magensaft durch Hydrolyse der Säuregruppen in Anwesenheit von basischem Wirkstoff vermindert wird.

Daraus resultiert die Frage, inwieweit eine Trennung des Kerns von magensaftresistentem Überzugsmaterial einen positiven Beitrag zur Erhöhung der Stabilität der Zubereitung leistet und ob der Effekt quantifizierbar ist.

Dieses Konzept ist offenbar bereits in Fertigarzneimitteln mit Wirkstoffen aus der Gruppe der Protonenpumpenhemmer realisiert worden.

Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat als Modellwirkstoff wurde mit Mannitol (Pearlitol® 60) als Tablettenhilfsstoff und einer wässrigen Povidonlösung in der Wirbelschicht granuliert. Das Granulat wurde unter Zusatz von Magnesiumstearat als Schmiermittel zu Kernen tablettiert, die mit Eudragit L 30 D-55 aus wässriger Dispersion als magensaftresistentem Material in einer Schichtdicke von etwa 50 µm überzogen wurden. Das Überziehen wurde in einem instrumentierten Aeromatic MP1- Pulver Coater unter eng kontrollierten Bedingungen durchgeführt.

Als Mittel zur Trennung wurde, unter Berücksichtigung der zu fordernden, kurzen Zerfallzeit der Filmtabletten in künstlichem Darmsaft, eine Zwischenschicht aus einem wasserlöslichem Polymer (HPMC 645) verwendet. Diese Zwischenschicht wurde in ihren Schichtdicken zwischen etwa 15 und 45 µm variiert.

Zunächst wurde ein geeignetes Verfahren für das Auftragen von Schichten aus HPMC und Eudragit L 30 D-55 auf die Tabletten entwickelt. REM-Aufnahmen der unter verschiedenen Bedingungen und Verfahrensvarianten erhaltenen Filmtabletten und die Prüfung auf Magensaftresistenz nach DAB dienten als Qualitätskriterien zur Optimierung. Außerdem konnte ein Auftragsverfahren verwendet werden, bei dem das Beschichten der Tabletten mit verschiedenen Polymeren unmittelbar nacheinander durchgeführt werden kann, ohne dabei gegenüber einem Auftragen mit größerem zeitlichen Abstand große Beeinträchtigung der Beschaffenheit der Filmoberfläche sowie des Zerfallsverhaltens im künstlichen Verdauungssaft zu verursachen.

Die Filmtabletten wurden mit folgenden Methoden untersucht:

- REM-Aufnahme zur Dickenbestimmung der Filme
- Bestimmung des Wassergehalts nach Karl-Fischer
- Prüfung auf Magensaftresistenz und mögliche Freigabe des Wirkstoffes nach 2 h Belastung in der Blattrührer-Apparatur nach DAB
- Röntgen-Photoelektronen-Spektroskopie (XPS)
- Visuelle Verfolgung der Farbveränderung der Filmtabletten
- HPLC zur Bestimmung der Änderung des Wirkstoffgehalts

Mittels REM-Aufnahmen wurden die Schichtdicken von HPMC- und Eudragit L 30 D-55 -Filmen gemessen. Die Grenzen zwischen dem Tablettenkern und dem HPMC-Film als Zwischenschicht, sowie zwischen dem HPMC-Film und dem Eudragit L 30 D-55-Film als magensaftresistente Außenschicht zeichnen sich deutlich voneinander ab, wodurch Messungen an REM-Aufnahmen ohne große Schwierigkeiten ausgeführt werden konnten. Bei HPMC-Filmen nahmen die Streuungen mit zunehmender Schichtdicke zu. Eudragit L 30 D-55 Filme erreichten die gewünschte Dicke von etwa 50 µm, wodurch ein Schutz gegenüber künstlichen Magensaft gewährleistet ist.

Vorherrschende Einflußfaktoren auf die Stabilität von Arzneimitteln bei der Lagerung sind die Temperatur und die Feuchte. Die Lagerung erfolgte bei Temperaturen von 25 °C und 40 °C sowie bei rel. Feuchten von 53, 57 und 80 % über eine Zeit von 180 Tagen.

Unter allen Lagerbedingungen hinsichtlich Temperatur und relativer Feuchte wurde für die Zwischenschicht die Glasübergangstemperatur für reine HPMC mit entsprechendem Wassergehalt nicht unterschritten. Allerdings ist zu vermuten, daß die Einwanderung des Wirkstoffsalzes, der Ionen und der Zersetzungsprodukte diese noch weiter gesenkt haben könnte.

Die hergestellten Filmtabletten wurden unter Kombinationen der verschiedenen klimatischen Bedingungen gelagert und untersucht. Der Wassergehalt zeigte bei niedriger Feuchte eine deutliche Zunahme nur am Anfang. Eine weitere Aufnahme von Wasser fällt in dem gesamten betrachteten Zeitraum gemäßigt aus. Eine Erhöhung der Lagertemperatur und die Anwesenheit der Zwischenschicht mit unterschiedlichen Dicken vermögen keine nennenswerte Veränderungen hervorzurufen. Anders ist es bei Lagerung unter höherer Feuchte. Die Menge des

aufgenommenen Wasser fiel deutlich höher aus. Sie nahm mit zunehmender Temperatur und Dicke der Isolierschicht zu.

Die Freigabe des Wirkstoffes in 0,1 n HCl-Prüflösung in der Prüfung auf Magensaftresistenz gilt als Hinweis darauf, in wieweit sich die Magensaftresistenz der Filmtabletten im Lauf der Lagerung verändert hatte. Hier wurden Ergebnisse gefunden, die mit der Änderung des Wassergehalts korrelieren. Dabei blieb die Eigenschaft „Magensaftresistenz“ unter niedriger Lagerfeuchte in dem Zeitraum stabil, während höhere Lagerfeuchte sich negativ auf sie auswirkte. Eine gleichzeitige Erhöhung der Temperatur verstärkte, eine zunehmende Dicke der Isolierschicht verminderte diesen Trend.

Bei höherer Feuchte, die mit höherer Wasseraufnahme der Zubereitungen verbunden ist, könnte mehr freies Wasser für das Lösen des Wirkstoffes zur Verfügung stehen, das eine Voraussetzung für die Wanderung der Substanz in Richtung des magensaftresistenten Überzuges schafft. Eine Wechselwirkung des basischen Wirkstoff-Salzes mit dem Überzug führte vermutlich durch Ionisation der Säuregruppen des Überzuges zu einer Veränderung der Eigenschaft Magensaftresistenz. Eine zunehmende Dicke der Isolierschicht verlängerte den Wanderungsweg und verzögerte damit den schnellen Kontakt.

Die oben erwähnte Befunde wurden unterstützt durch die Ergebnisse der Untersuchung der Wanderung des Wirkstoffes und von Zersetzungsprodukten durch die HPMC-Schicht mit Hilfe der XPS.

Bestimmbar waren nur die Elemente N, S, F und Na⁺ in der Oberfläche der HPMC-Schicht, die ein Durchdringen der Substanz, ihrer Ionen bzw. ihrer Zersetzungsprodukte signalisiert. Bei Lagerung unter hoher Lagerfeuchte wurden diese Elemente sehr schnell detektiert. Hier spielte die Lagerfeuchte wiederum eine dominierende Rolle, da genügend freies Wasser in der Zubereitung zur Verfügung steht. Eine Erhöhung der Temperatur verstärkte prinzipiell diesen Vorgang. Mit zunehmender Dicke der Zwischenschicht wurden die Elementen deutlich später detektiert, was auf eine Verzögerung der Wanderung deutet.

Diese Methode zeigte bei dem als Modell verwendeten Wirkstoff mit seinen komplizierten, zum Teil unbekanntem Zersetzungsmechanismen, ihre Grenzen auf. In den meisten Fällen konnten keine Angaben gemacht werden, ob es sich bei der Detektion der Elemente N, S, F um solche aus dem intakten Molekül des Wirkstoffes oder seiner Zersetzungsprodukte handelte. Die Meßmethode an sich ist aber durch ihr einfaches Meßprinzip gut geeignet, um das Wanderungsverhalten von Stoffen durch eine Barriere zu untersuchen.

Durch visuelle Prüfung der Filmtabletten ließen sich farbliche Veränderungen bei allen Lagerbedingungen feststellen. Die Intensität der Veränderungen hängt von den Lagerbedingungen ab, von der Lagerdauer und den Dicken der verwendeten Zwischenschicht; die Färbung geht von gelblich bis hin zu schwarzem Aussehen. Unter niedriger Lagerfeuchte veränderte sich die Farbe am langsamsten und wenig intensiv. Bei etwa gleicher Feuchte, aber höherer Temperatur war der Effekt intensiver. Am stärksten und intensivsten erleiden die Filmtabletten Verfärbungen bei hoher relativer Feuchte. Die Zersetzung des Wirkstoffes fand offenbar nicht nur durch Wechselwirkung des Wirkstoffes mit dem magensaftresistenten Überzug, sondern auch im Kern statt.

Die Bestimmung des Gehaltes an Wirkstoffmodell im Laufe der Lagerung ergab deutliche Unterschiede in der Abnahme zwischen Filmtabletten, die unter milden Bedingungen und die unter erhöhter Belastung gelagert worden waren, nämlich weniger als 10 % gegenüber 25 bis 40 %. Nennenswert dabei ist die Feststellung, daß die zunehmende Dicke der Isolierschicht mit erhöhter Abnahme des Gehaltes einhergeht.

Abschließend ist zu bemerken, daß das Verwenden von einem wasserlöslichen Polymer (hier HPMC) für die Zwischenschicht der im Rahmen dieser Dissertation verwendeten Rezeptur für Filmtabletten bei Lagerung unter strenger klimatischer Bedingung, d.h. hoher Feuchte und Temperatur, ungeeignet zu sein scheint.

6. Summary

Incompatibilities are to be foreseen for filmcoated tablets, the core of which contains a very acid labile drug in form of a basic alkali salt, and the coat of which has to be resistant against gastric juices to avoid drug degradation.

Such interactions will be investigated.

On the one hand, the free carboxyl groups of the coating polymer will upon contact with drug molecules lead to degradation. On the other hand, alkali salts of these acidic groups will be formed and the protection from gastric juices will be diminished or even lost.

This problem leads to the question whether an additional layer of neutral polymer separating the coat from the core will have a stabilizing effect, and whether this effect can be quantified.

This concept apparently was already realized in principle for drugs on the market, which contain proton pump inhibitors.

A polymeric material suitable to form a separating layer should not prolong the disintegration of the core, once the dosage form has reached the small intestine. Therefore, a hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC 645) was chosen.

From Pantoprazol Sodium sesquihydrate as a model drug, granulated in a fluidized bed with mannitol (Pearlitol 60™) using an aqueous solution of povidone, cores were tableted by direct compression, using magnesium stearate as lubricant. These cores were coated either directly, or after coating with HPMC 645 in graded thicknesses from 15 to 45 µm, with Eudragit L 30D-55 in aqueous dispersion to form a gastric resistant coat of about 50 µm thickness as the outermost layer. The coating processes were performed in an instrumented Aeromatic MP1 Powder Coater under closely controlled conditions.

The properties of the coats with respect to evenness and thickness were examined by SEM and by testing for gastric resistance according to the DAB 10. The different coats were easily differentiated by SEM. The variance in thickness of the HPMC films increased with their thickness.

The results served as a basis for optimization of the conditions for the coating process. When the gastric-juice resistant coat was applied directly after coating with HPMC, the performance of the outer coat was essentially unchanged as compared to a longer storing time of the cores coated with the separating layer before proceeding with the second coating.

Film tablets with graded layers of HPMC, and the products with an additional layer of the polyacrylate were examined by the following analytical methods:

- SEM for determining the thicknesses of the respective coats,

- water content by Karl Fischer titration,
- gastric juice resistance and release of drug after 2 hours in the paddle/ beaker method according to the DAB 10,
- X- ray photoelectron spectroscopy (XPS),
- visual inspection for the development of colour, and
- content of parent drug by an HPLC separation with UV detection.

The various products were exposed to climatic stress by storing in open pans at all combinations of 25 and 40 °C and of 53, 57, and 80 % relative humidity (r.h.) over saturated salt solutions.

Analyses by the methods listed above were performed at various time over a period of 180 days.

The glass transition temperatures, T_g , of the separating layers of HPMC were higher than the storage temperatures under all storage conditions with respect to temperature and humidity. However, a further depression of T_g by migrating ions of the drug compound and by degradation products has to be suspected.

At low r.h., the content of water increased markedly only in the beginning. Neither an increase in temperature, nor the presence of a separating layer within the range of thicknesses studied, did significantly affect the uptake of water.

At high r.h., much more water was absorbed, and the amount increased with temperature and with thickness of the separating layer.

The change in amount of drug released into 0.1 N HCl during the test for resistance to artificial gastric juice correlated with the change in water content: At low r.h., this property remained unchanged, while at high r.h. this quality was diminished. At both high r.h. and the higher temperature, this effect was further enhanced, while an increase in thickness of the separating layer showed a trend towards higher stability.

It is supposed, that at high r.h., more free water was available for dissolving the model drug, which would promote the diffusion of drug molecules to the outer film. Probably, an interaction of the basic salt of the drug with the carboxylgroups of the polymer ionized the latter followed by a loss in gastric resistance. An increase in thickness of the separating layer increased the distance to be covered by diffusion and retarded this effect.

These results were supported by the observation of the diffusion of drug molecules and/or products of degradation through the HPMC layers of tablets coated only with this layer by the XPS method. Only the elements N, S, F, and Na were determinable by this method in the outermost layer of the respective film coat. When film tablets were exposed to high r.h., these elements appeared in

the outer region very fast. An additional increase in temperature enhanced this effect, while an increase in thickness of the polymer layer lead to detection only at later times, which points to a retarding effect on this diffusion.

Since the model drug degrades to a number of products with chemical structures, which in part are still unknown, this analytical method exposed ist limited value: The detection of the elements N, S, and F does not allow to differentiate between the parent compound, ions, and its degradation products. However, this method in principle is well suited to investigate the permeation of a compound through a barrier.

Visual inspection revealed decolouration with film tablets stored at anyone of the conditions chosen. While the colour changes from yellowis- white to yellow, brown and finaly black, the intensity of the colour depended on the condition, and duration of storage, and on the thickness of the separating layer.

At low r.h., little discolouring was detected, which, however, increased with temperature. Tzhe effects were most marked at high r.h. and temperature. Obviously, the discolouring reactions not only took place within the coating layers, but also within the core of the tablets.

The quantitative determination of the content of parent drug in the film tablets during the time of storage indicated lower losses at milder conditions (less than 10 %), but high losses at higher stresses (about 25 to 40 %). It is important to note, that the degree of degradation increased with an increase in thickness of the separating layer.

Evidently, a water soluble polymer like HPMC does not seem not suitable as a separating layer between the core and the gastric juice- resistant outer layer for the sensitive system investigated here at high climatic stress conditions.