

Dissertation No. 4080

A CONTRIBUTION TO THE EXTRUDED DOSAGE FORMS

DISSERTATION

submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY
ZURICH

for the degree of
DOCTOR of NATURAL SCIENCES

Presented by
MOHAMED ADEL AHMED EL-EGAKEY
B. Pharm. & Pharm. Chem. Alexandria University

born March 20, 1940
Citizen of the U. A. R.

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. P. Speiser
P.-D. Dr. M. Soliva

Juris Druck + Verlag Zurich
1968

Zusammenfassung

Es wurden die präparativen Möglichkeiten zur Zubereitung von Gerüstärzneiformen untersucht, in denen die Wirkstoffe in ein thermoplastisches Polymerisat durch Extrusion eingebettet werden. Als Einbettungsmaterialien für die Initial- und die Depotdosisformulierung wählten wir magensaftlösliche Epoxyharze und darmsaftlösliche Mischpolymerisate aus Vinylacetat und Crotonsäure. Wir untersuchten die Lösungsgeschwindigkeit solcher Arzneiformen unter spezieller Berücksichtigung des Einflusses des pH-Wertes und der Ionenstärke von Pufferlösungen.

Eine Erhöhung des pH-Wertes der Pufferlösungen verursacht eine ausgesprochene Lösungsverzögerung der Epoxyharzformlinge.

Bei Vinylacetatmischpolymerisaten wird die Lösungsgeschwindigkeit durch Erhöhung des pH-Wertes und der Ionenstärke der neutralen oder alkalischen Puffer beträchtlich erhöht, wobei der Crotonsäuregehalt der Mischpolymerisate einen deutlichen Einfluss auf die Lösungsgeschwindigkeit ausübt.

Um die Wirkstofffreigabevorgänge dieser neuen Formlinge zu studieren, wurden mehrere Arzneistoffmodelle in verschiedene Polymerisatgerüste inkorporiert. Die Freigabe der Initialdosis aus Epoxyharzformlingen wurde in künstlichem Magensaft untersucht. Die verschiedenen Arzneistoffe beeinflussen die Freigabegeschwindigkeit in verschiedener Weise, abhängig von ihrer Reaktion, Löslichkeit und Konzentration in der Arzneiform. Bei Formlingen, die in Magensaft schwerlösliche saure Wirkstoffe enthalten, ist die Freigabezeit wesentlich länger als bei solchen, die magensaftlösliche basische, neutrale oder amphotere Arzneistoffe enthalten.

Die Freigabe der Unterhalts- bzw. Depotdosis erfolgt aus Formlingen mit einem Mischpolymerisatgerüst aus Vinylacetat und Crotonsäure in künstlichem Darmsaft.

Obwohl statistisch signifikante Unterschiede in der Freigabegeschwindigkeit zwischen den verschiedenen Wirkstoffmodellen bestehen, scheint der schwach saure, neutrale oder amphotere Charakter der Wirkstoffe die Freigabegeschwindigkeit nicht stark zu beeinflussen. Indessen bewirkt die Inkorporierung basischer Arzneistoffe eine deutliche Wirkung auf die Freigabegeschwindigkeit. Wasserlösliche Basen wie Codein und Amidopyrin bewirken eine Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit des Gerüsts, während Papaverin und sein Hydrochlorid die Freigabe verzögern. Dies mag auf einem "self coating effect" beruhen, indem ein dünner Film der schwer löslichen Base um den sich lösenden Formling gebildet wird, was die weitere Lösung behindert.

Die Möglichkeit von Inkompatibilitätsreaktionen zwischen Arzneistoff und Mischpolymerisaten wurde eingehend untersucht, wobei keine Komplexbildungstendenzen festgestellt werden konnten.

Durch die Zugabe wasserlöslicher oder schwer wasserlöslicher Stoffe kann eine Beschleunigung resp. eine Verzögerung der Freigabegeschwindigkeit erzielt werden, welche sich proportional zur Wirkstoffkonzentration in den Arzneiformen verhält.

Die Freigabevorgänge aus kombinierten Formlingen wurde nach der sog. "half change method" untersucht. Diese Kombinationen zeigen eine rasche Freigabe der Initialdosis, gefolgt von einer gleichmässigen Freigabe während 8 bis 9 Stunden, unabhängig von der aktuellen Depotkonzentration der Wirkstoffe.

Die Lagerung der Extrusionsformlinge bei Zimmertemperatur während 2 Jahren übt keinen signifikanten Einfluss auf Lösungsgeschwindigkeit aus.

Die neuen Arzneiformen für die perorale Applikation sind ausreichend elastisch und nicht porös. Ihre mechanische Festigkeit ist gross, die Oberflächen sind glatt, was sie gegen Abrieb, Rollverschleiss und für den Transport unempfindlich macht.

Mittels der beschriebenen thermoplastischen Extrusionsarzneiform ist es möglich, auf technologisch einfache Weise neuartige Arzneiformen für sofortige wie für die hinhaltende Wirkung herzustellen und somit das Problem einer gesteuerten Wirkstofffreigabe auf neue Weise anzugehen.