



Doctoral Thesis

## Ueber die verzögerte Wirkstoff-Freigabe aus peroralen, festen Arzneiformen

**Author(s):**

Bechmann, Günter

**Publication Date:**

1964

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000267887> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Prom. Nr. 3531

# **Über die verzögerte Wirkstoff-Freigabe aus peroralen, festen Arzneiformen**

---

**Von der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN  
HOCHSCHULE IN ZÜRICH  
zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der  
Naturwissenschaften  
genehmigte  
PROMOTIONSARBEIT**

vorgelegt von  
**Günter Bechmann**  
Dipl. Apotheker  
Deutscher Staatsangehöriger

Referent: Herr Prof. Dr. P. Speiser  
Korreferent: Herr PD Dr. M. Soliva

---

Frankfurt am Main 1964  
Offsetdruck: Cl. Vogt

## 5. Zusammenfassung

Resorption, Biotransformation und Elimination eines Wirkstoffes im Organismus fordern zur Erhaltung eines konstanten Plasmaspiegels eine korrespondierende Wirkstoff-Freigabe aus der Arzneiform. Auf Grund theoretischer Überlegungen und praktischer Ergebnisse scheinen solchen Anforderungen die sog. "Gerüst Arzneiformen" zu genügen, welche den in einer unverdaulichen Substanz eingebetteten Wirkstoff mittels Diffusion verzögert an die Verdauungsflüssigkeiten abgeben.

Im ersten Teil haben wir an Hand verschiedener Tablettenbeispiele versucht, den Verlauf einer verzögerten Wirkstoff-Freigabe in vitro zu untersuchen. Dabei wurde gefunden, daß die nach dem Einbettungs-, Einhüllungs- und Gerüstverfahren hergestellten, klassischen Retard-Arzneiformen den Wirkstoff nach dem gleichen Prinzip verzögert an die Pufferlösung freigeben. Je nach der Herstellung und dem Formungsdruck wurden die Porenquerschnittsflächen verändert und die Lösungsgeschwindigkeit beeinflusst. Nur unter günstigen Voraussetzungen, scheint es, kann der Wirkstoff gleichmäßig und hinhaltend an die umgebende Flüssigkeit aus derartigen Diffusionstypen abgegeben und die Freigabe kinetisch nach bekannten Gesetzmäßigkeiten interpretiert werden.

Im zweiten Teil der Arbeit haben wir uns deshalb bemüht, neuartige Hilfsstoffe und Formungsmöglichkeiten zu finden. Diese neuen, festen Arzneiformen erlauben die Wirkstoff-Freigabe besser zu steuern und auf eine individuelle Dosierung einzugehen, ohne eine Mindestkonzentration des Pharmakon berücksichtigen zu müssen, wie es für die "Diffusionstypen" erforderlich ist. Wir konnten Kunststoffe finden, unter denen ein magensaftlösliches Epoxydharz und ein darmsaftlösliches Mischpolymerisat aus Polyvinylacetat mit 8% Crotonsäure hinsichtlich ihren Eigenschaften besonders hervortraten. Die Plaste ließen sich zu beliebiger Teilchengröße vermahlen, mit Wirk- und Hilfsstoffen homogen mischen und als Thermoplasten zu Arzneiformen spritzgießen. Die Variationsmöglichkeit in der Formulierung dieser neuartigen, thermoplastischen Spritzguß-Arzneiformen wird an einigen Beispielen gezeigt.

Voraussetzung für die Verwendung der Plaste ist die pharmakologische Unbedenklichkeit. Konstitution und Polymerisationsgrad der Epoxydverbindung wie des Mischpolymerisates lassen keinen Abbau in hochtoxische Bruchstücke in den Verdauungssäften des Körpers erwarten. Eingehende pharmakologische Untersuchungen sind noch im Gange.

Das Lösungsverhalten von Spritzgußformlingen aus Epoxydharz- und Misch-

polymerisat in künstlichen Verdauungssäften prüfen wir eingehend. Die von Parrott, Wurster und Higuchi (99) modifizierte Hixon-Crowell-Gleichung fanden wir für unsere thermoplastischen Arzneiformen bestätigt. Vergleichende Untersuchungen der in gleichen Zeitintervallen gravimetrisch ermittelten freigesetzten Harzmengen mit den titrimetrisch ermittelten, freigesetzten Pharmaka ergaben statistisch gesicherte Übereinstimmung. Ein homogen in einer Arzneiform inkorporierter Wirkstoff geht somit bei gleichmäßiger Auflösung des Formlings proportional zur gelösten Harzmenge in Lösung. Wir bestimmten deshalb später nur noch die Lösungsgeschwindigkeit der Harze. Abhängig vom Harztyp, der Zusammensetzung der Arzneiform, der Ionenstärke und dem Schleimgehalt des Lösungsmittels werden Lösungsgeschwindigkeiten erhalten, deren Konstante eine Voraussage über die abgegebene Wirkstoffmenge, die Restkonzentration in der Arzneiform zu irgend einer Zeit und über die Beendigung der Freigabe zuläßt. Das amingehärtete, vorzugsweise lineare Epoxydharz zeigte eine hohe Lösungsgeschwindigkeit in künstlichem Magensaft und ist für die Applikation einer Initialdosis geeignet. Das Polyvinylacetat-Crotonsäure-Mischpolymerisat mit reaktionsfähigen Carboxylgruppen besitzt magensaftresistente Eigenschaften und vermag sich in künstlichem Darmsaft hinreichend langsam aufzulösen. Durch geeignete Zusätze von Hilfsstoffen, wie von Natriumchlorid und D-Sorbit, läßt sich das Oberflächen/Volumen-Verhältnis des Formlings zu Gunsten der Oberfläche verschieben und die Lösungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen steuern. Der verzögernde Einfluß des Schleimzusatzes zu den künstlichen Verdauungssäften auf die Lösungsgeschwindigkeit beider Harztypen konnte gezeigt werden.

Die neu entwickelten Arzneiformen für die perorale Applikation besitzen ansprechenden Aspekt, 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. Orientierende Versuche lassen eine Formbeständigkeit in trockener Hitze bis 60°C erwarten. Unter extremen, tropischen Bedingungen nehmen die Tabletten zum Teil geringe Mengen Feuchtigkeit auf, ohne aber zu zerfallen oder die Form wesentlich zu verändern. Hohe Mengen an hygroskopischen Wirk- und Hilfsstoffen können allerdings die Tropenfestigkeit der unverpackten Arzneiformen vermindern. Diese Eigenschaften beider Kunststofftypen lassen wesentliche Vorteile in der Verpackung und Lagerung gegenüber herkömmlichen, peroralen Tabletten erwarten.

Mittels der beschriebenen, thermoplastischen Spritzgußarzneiformen ist es möglich, auf technologisch einfache Weise neuartige Arzneiformen für sofortige wie für verzögerte Wirkung herzustellen und das Problem einer gesteuerten Wirkstoff-Freigabe auf neue Weise anzugehen.