

Diss. ETH Nr. 7191

FORMULIERUNGSPROBLEME AUSGEWAHLTER ARZNEIFORMEN
MIT β -ACETYLDIGOXIN

A B H A N D L U N G

zur Erlangung der Titels eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von
BIRGITT KATHARINA PETRA RENZ-SCHÄRLÄ
Apothekerin, Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg
geboren am 21. November 1956
Deutsche Staatsangehörige und
von Therwil (Kt. Basel-Land) und Basel

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P.P. Speiser, Referent
Prof. Dr. M. Soliva, Korreferent

1983

Copyright by Frau B. Renz-Scharla

Nachdem aus der Literatur eine Wechselwirkung zwischen dem Herzglykosid β -Acetyldigoxin und Kalium- und Magnesium-D,L-aspartat beschrieben und in vorangegangenen Experimenten die Isomerisierung von β - zu α -Acetyldigoxin bestätigt worden war, sollte für diese Kombination eine optimale, wirksame und stabile perorale Arzneiform gefunden werden.

Als Arzneiform für diese neue Formulierung wurden überzogene Tabletten mit der Dosierung 0,1 mg β -Acetyldigoxin und je 350,0 mg Kalium- und Magnesium-D,L-aspartat gewählt. Da keine Angaben mit detaillierten und quantitativen Untersuchungen über Ursachen oder Vermeidung dieser Instabilitätsreaktion vorlagen, wurden viele Methoden zur Evaluierung

- ausreichender Stabilisierung und
- guter Freigabe untersucht.

Der Wirkstoff β -Acetyldigoxin wurde zunächst in seinen physiko-chemischen und polymorphen Eigenschaften charakterisiert. Nach Abklärung möglicher Wechselwirkungen zwischen β -Acetyldigoxin und den Aspartaten sowie üblichen Tablettierhilfsstoffen sowohl in Lösung als auch in Pulvermischung konnten die Ergebnisse auf die Tablettenrezepturen übertragen werden. Die Verarbeitung von β -Acetyldigoxin geschah nach folgenden Verfahren: Solvent Deposition, Copräzipitation aus Lösung, Sprüheinbettung, Mikroverkapselung und Glycerideinbettung. Nach Erarbeitung einer pressfähigen Grundrezeptur mit den Aspartaten wurden Tabletten hergestellt. Alle hergestellten Tablettenchargen wurden bei 5 Temperaturen auf Stabilität geprüft und reaktionskinetisch untersucht. Stabile Formulierungen wurden auf ihre Freigabe geprüft.

Als Ergebnis können 2 Möglichkeiten zur chemischen Stabilisierung angeboten werden:

- Einbettung von β -Acetyldigoxin in Glycerintrilaurat
- Sprüheinbettung in Polyvinylpyrrolidon (VA 64).

Die Wirkstofffreigabe in vitro ist im ersten Fall mit ausreichend, im zweiten mit sehr gut zu beurteilen. Die Tablettenrezeptur selber ist noch nicht endgültig optimiert (physikalische Stabilität der Tabletten, Ueberziehen der Tabletten, Scaling up). Neben der chemischen Stabilität (Isomerisierung, Hydrolyse) spielen 2 Hauptfaktoren für eine optimale Kombination β -Acetyl-

digoxin mit Kalium- und Magnesium-D,L-aspartat eine wesentliche Rolle:

- schwankende Wirkstoffqualität
- physikalische Stabilität der Tabletten (Nachhärtung).

Während das Problem der chemischen Stabilität unter den angegebenen Bedingungen gelöst werden konnte, werden Wege aufgezeigt, den Wirkstoff unterschiedlicher Prävenienz zu normieren sowie die physikalische Stabilität zu verbessern. Damit sind die Grundlagen zu einer optimalen, stabilen peroralen Arzneiform geschaffen.

Formulation Problems with Special Reference to β -acetyldigoxin

Summary

It was known from the literature and from prior experiments that interaction between β -acetyldigoxin and potassium- and magnesium-D,L-aspartate, and isomerism from β -acetyldigoxin to α -acetyldigoxin easily take place. The ensuing problem was to get the most suitable, stable, oral dosage form of β -acetyldigoxin in this combination.

Coated tablets were chosen for this oral dosage form containing 0,1 mg β -acetyldigoxin and 350,0 mg each of potassium- and magnesium-D,L-aspartate. Since there were no details or quantitative results published about the reasons for the isomerism and its prevention, many methods were tested for the evaluation of:

- sufficient stability and
- good release.

At first, β -acetyldigoxin was characterised in its physico-chemical and polymorphic properties. The possible interactions between the β -acetyldigoxin and the aspartates and the usual auxiliary materials had to be investigated in solution and in powder mixtures. After interpretation of the results, tablets were pressed under identical conditions.

The following methods were used to modify β -acetyldigoxin: solvent deposition, co-precipitation from solution, spray embedding, micro-encapsulation and fat embedding. The stability of each tablet batch was tested at five temperatures and the reaction kinetics were investigated. The dissolution characteristics of the stable formulations were also tested.

As a result, two possibilities for increasing the stability of the formulation are available:

- embedding in glyceryltrilaurate
- spray embedding in polyvinylpyrrolidone (VA 64).

The 'in-vitro' release is adequate in the first and excellent in the second.

Further work will be required on the preparation of tablets (scaling-up, physical-stability, coating). In addition to chemical stability (isomerism, hydrolysis), there are two main factors influencing an optimal combination of β -acetyldigoxin and potassium- and magnesium-D,L-aspartate:

- variable drug quality
- physical stability of tablets (hardening).

In addition to the solution of chemical stability, methods for the standardisation of the drug and improvement of the physical stability of the tablets are given.

The basis for an optimal, stable, oral dosage form is accomplished.