[24] Paumgartner, G., Sauerbruch, T., Lancet II, 1117 (1991)
[25] Shaffer, E. A., J. Lithotripsy Stone Dis. **3,** 369 (1991)
[26] Pabst, G., Weber, W., Barkworth, M. F. et al., Pharm. Ztg. Wiss. **5,** 231 (1989)
[27] Pabst, G., Weber, W., Müller, M. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **40 (I),** 333 (1994)
[28] Wilson, C. G., Washington, N., Greaves, J. L. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **41 (II),** 1154 (1991)
[29] Clarke, G, M., Newton, J. M., Short, M. B., Int. J. Pharm. **114,** 1 (1995)
[30] Davis, S. S., Hardy, J. G., Fara, J. W., Gut **27,** 886 (1986)
[31] Clarke, M., Newton, J. M., Short, M. D., Int. J. Pharm. **100,** 81 (1993)
[32] Follonier, R., Doelker, E., S. T. P. Pharma Sci. **2,** 141 (1992)

Deutsche Fassung der Erstveröffentlichung in Arzneim.-Forsch./Drug Res. **46 (II),** 1120–1126 (1996).

Korrespondenz: Dr. Alexander von Nieciecki,
Klinge Pharma GmbH, Abteilung Pharmakokinetik & Biopharmazie, Postf. 80 10 63, D-81610 München

Herstellung und In-vitro-Charakterisierung einer neuen flüssigen Theophyllin-Retardarzneiform

Sachets mit Mikrokapseln zur Bereitung einer trinkfertigen Retardsuspension

Gerd Weiß[a], Fritz-Heini Klemm[a], Walter S. Fuchs[a], Fritz Stanislaus[a], Marco Zema[b] und Massimo Calanchi[b]

Klinge Pharma GmbH[a], München, und Eurand International S.p.A.[b], Mailand (Italien)

Zusammenfassung

Derzeit auf dem Markt befindliche Theophyllin(CAS 58-55-9)-Retardzubereitungen mit hohen Wirkstoffdosen (Hartgelatinekapseln, Tabletten) sind für bestimmte Patientengruppen wie ältere Personen und Kinder schwer einnehmbar, da die Arzneiformen relativ groß sind. Aus diesem Grund wurde eine leicht einnehmbare Retardsuspension basierend auf dem Liquitard®-Prinzip unter Verwendung von Theophyllin-Mikrokapseln entwickelt. In dieser Publikation wird die Herstellungstechnologie der neuartigen Arzneiform und deren In-vitro-Freisetzungsverhalten in Abhängigkeit von verschiedenen Einflußfaktoren beschrieben.
Zur Herstellung der Arzneiform werden die suspensionsbildenden Hilfsstoffe zunächst vorgranuliert und anschließend zusammen mit den Mikrokapseln in Sachets abgefüllt. Die Bereitung der Retardsuspension erfolgt unmittelbar vor der Einnahme durch den Patienten selbst. Die In-vitro-Freisetzung aus der Arzneiform wird weder durch die suspensionsbildenden Hilfsstoffe noch durch die Wirkstoffdosis beeinflußt. Dies ermöglicht die Fertigung von Sachets mit unterschiedlichen Wirkstoffstärken bei gleicher qualitativer Zusammensetzung. Die In-vitro-Freisetzung ist ferner unabhängig von pH-Wert, Osmolalität, Agitation sowie Zusatz oberflächenaktiver Stoffe und nativer Galle und entspricht somit neuesten EC-Richtlinien für orale Retardpräparate. Die In-vitro-Grenzen der Freisetzungsprüfung wurden anhand der Bioäquivalenz der an der unteren und oberen Spezifikationsgrenze liegenden Chargen verifiziert.

Summary

Manufacture and in vitro Characterization of a New Liquid Theophylline Sustained Release Dosage Form / Sachets with microcapsules for the preparation of a ready-to-use sustained release suspension

The administration of currently available theophylline (CAS 58-55-9) sustained release preparations with high drug doses (hard capsules, tablets) presents difficulties for certain patient groups as children and elderly, due to the large geometry of these dosage forms. Therefore, a suspension for easy administration based on the novel Liquitard® technology was developed using theophylline microcapsules. This paper describes the manufacturing procedure of the new dosage form and its in vitro release characteristics as a function of various parameters.

During manufacturing, the suspension-forming excipients are first granulated and then filled into sachets together with the microcapsules. The sustained release suspension is prepared by the patient himself immediately before administration. The in vitro release of theophylline from the dosage form is neither affected by the suspension-forming excipients nor by the drug amount. This allows for the manufacture of sachets with different drug strength maintaining the same qualitative composition. Furthermore, the in vitro release is independent of pH, osmolality, agitation and of the addition of surfactants and native bile to the dissolution medium. The new dosage form thus meets the current EC-guidelines for oral sustained release dosage forms. The in vitro limits of the dissolution testing were verified on the basis of the bioequivalence of the batches at the upper and lower specification limits.

Key words Antiasthmatics · Bronchoretard® Granulat · CAS 58-55-9 · Theophylline, in vitro release, microcapsules, sachets, sustained release

Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48 (I),** 604–612 (1998)

1. Einleitung

Zur Retardierung peroraler Arzneiformen stehen im besonderen zwei Prinzipien zur Verfügung [1]: Einerseits nicht zerfallende Single-unit-Arzneiformen (z. B. Tabletten) mit matrixkontrollierter Wirkstofffreisetzung, andererseits sogenannte Multiple-unit-Arzneiformen (z. B. Pellets in Hartgelatinekapseln). Letzere zerfallen nach der Einnahme in die retardierten Einzelbestandteile und geben den Wirkstoff meist diffusionskontrolliert frei. Während die multiple units wegen der homogeneren Verteilung im Magen-Darm-Trakt Vorteile gegenüber den Single-unit-Arzneiformen besitzen [2], ist beiden Retardierungsprinzipien der Nachteil gemeinsam, daß sie für bestimmte Patientengruppen schwer einnehmbar sind. Dies gilt im besonderen Fall von Theophyllin (CAS 58-55-9), wenn hohe Wirkstoffdosen verabreicht werden müssen und die Geometrie der Tabletten oder Hartgelatinekapseln größere Dimensionen annimmt.

Bei der Auswahl der für die anvisierte Patientengruppe (Kinder und ältere Patienten mit Schluck- beziehungsweise Einnahmeschwierigkeiten) am besten geeigneten Retardarzneiform fiel die Entscheidung deshalb auf eine Suspension. Diese Zubereitungsform gewährleistet eine leichte Einnehmbarkeit bei gleichzeitiger Nutzung der Multiple-unit-Vorteile. Um eine hohe Akzeptanz durch den Patienten (kein Fremdkörpergefühl im Mund) sowie eine ausreichende Suspensionsstabilität zu erreichen, müssen die Retardpartikel jedoch kleiner als bei anderen, zur peroralen Applikation vorgesehenen Multiple-unit-Arzneiformen sein. Dies macht den Einsatz einer Mikroverkapselungstechnologie zur Retardierung des Wirkstoffs notwendig [3, 4]. Weiterhin ist bei der Arzneiformung zu berücksichtigen, daß aufgrund der relativ guten und im physiologischen Bereich pH-unabhängigen Löslichkeit von Theophyllin (1,0–1,5 % m/v) [5] die Herstellung einer bereits trinkfertigen Suspension mit Retardmikrokapseln nicht möglich ist. Der Wirkstoff würde innerhalb kurzer Zeit nach industrieller Fertigung aus den Mikrokapseln permeieren und gelöst in der äußeren wässrigen Phase vorliegen. Dies hätte den Verlust der Retardierung zur Folge. Es mußte daher der Umweg über die in-situ Herstellung der Suspension, d. h. die Zubereitung der Suspension unmittelbar vor der Applikation durch den Patienten in Kauf genommen werden.

Gegenstand dieser Publikation ist es, die patentierte [6, 7] Herstellungstechnologie (Liquitard®[1]) der neuen flüssigen Retardarzneiform (Bronchoretard® Granulat[2]) zu beschreiben sowie den Einfluß verschiedener interner (Sachethilfsstoffe, Wirkstoffkonzentration) und externer Variablen (pH-Wert, Agitation, Osmolalität, Zusatz von Tensiden und nativer Galle) auf die In-vitro-Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform zu untersuchen.

2. Material und Methoden

2.1. Materialien

Als Wirkstoff wurde ein Theophyllin-Granulat mit einer Korngröße von 0,2–0,5 µm (Boehringer Ingelheim, Ingelheim) eingesetzt. Ethylcellulose mit einem Ethoxylge-

[1] Warenzeichen von Eurand Microencapsulation S.A., Mailand (Italien).
[2] Hersteller: Klinge Pharma GmbH, München.

halt von 48–49,5 % und einer Viskosität von 41–49 cps (mPa · s) in Toluol/Ethanol (80/20) diente als Retardpolymer (Ethocel® 45 STD; Dow Chemical Europe, Horgen, Schweiz). Polyethylen (Epolene® C-10, American Cyanamid Co., Wayne, NJ, USA) und Cyclohexan (E. Merck, Darmstadt) waren Hilfsstoffe für die Mikroverkapselung. Xanthan Gummi (Keltrol®, Kelco Company, San Diego, CA, USA) und Natrium-Dioctylsulfosuccinat (Docusate-Sodium; American Cyanamid Co.) wurden als Suspensionsstabilisator bzw. Netzmittel eingesetzt. Alle zur Mikrokapsel- und Sachetherstellung (Saccharose, Füllstoffe, Aromen) verwendeten Hilfsstoffe und Lösungsmittel hatten Arzneibuchqualität. Die zur Analytik benutzten Reagentien sowie die für die Freisetzungsuntersuchungen eingesetzten Tenside Tween® 80 (Atlas Chemie, Essen), Cetrimid (E. Merck), Natriumlaurylsulfat (Fluka AG, Neu-Ulm), Natriumdioctylsulfosuccinat (E. Merck), Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat® 606, Synthapharm, Mühlheim) und Gallensalze (Bile salts; Sigma-Aldrich Chemie, Deisenhofen) hatten p.A.- oder Reagentienqualität.

Folgende Fruchtsäfte beziehungsweise Tee wurden den Freisetzungsmedien zugegeben: Apfelsaft klar (Wolfra Kelterei GmbH, Erding), hohes C® ohne Fruchtfleisch (Eckes-Granini GmbH & Co. KG, Nieder-Olm), Fixbutte Hagebuttentee mit Hibiscus (Teekanne GmbH, Düsseldorf).

2.2. Herstellung der Mikrokapseln

Die Herstellung der Mikrokapseln beruht auf der temperaturabhängigen Phasenseparation von Ethylcellulose in Cyclohexan. Die Umhüllung der Wirkstoffpartikel wird durch gezielte Temperaturführung des Ansatzes – bestehend aus Wirkstoff, Ethylcellulose, Polyethylen und Cyclohexan – unter kontinuierlicher Agitation erreicht. Polyethylen dient als phasenseparationsfördernder und aggregationsmindernder Hilfsstoff, der nach Abschluß der Verkapselung mit kaltem Cyclohexan wieder quantitativ von der Oberfläche der Mikrokapseln abgewaschen wird. Eine nähere Beschreibung der Methode findet sich bei [8, 9].

Tab. 1: Versuchsbedingungen der Freisetzungsuntersuchungen.

Gerät:	Erweka DT-D6 (Erweka, Heusenstamm)
Volumen:	1000 ml
Temperatur:	37,0 °C (± 0,5 °C)
Apparatur:	Blattrührer nach DAB 1996
Umdrehungsgeschwindigkeit:	100 min^{-1} (± 1 min^{-1})
Freisetzungsmedium:	siehe Tab. 2

2.3. Rasterelektronenmikroskopie

Die Theophyllin-Granulate und -Mikrokapseln wurden mittels einer dünnen Silberschicht auf Aluminiumblökken fixiert. Nach Bedampfen der Partikel mit Gold (Sputter coater S 150, Edwards Kniese, Marburg) wurden die REM-Bilder an einem Stereoscan 250 MK3 Elektronenmikroskop (Cambridge Instruments, Cambridge, England) aufgenommen.

2.4. Gehaltsbestimmung von Theophyllin

Die Gehaltsbestimmung der Mikrokapseln (ohne Sachethilfsstoffe) erfolgte durch eine spektralphotometrische Quantifizierung bei 270 nm (Shimadsu UV2101 PC, Shimadsu, Duisburg) gegen einen Theophyllin-Standard. Bei Anwesenheit der Sachethilfsstoffe wurde die Gehaltsbestimmung durch HPL chromatographische Quantifizierung bei 275 nm gegen einen Theophyllin-Standard (SpectraSystem, bestehend aus den Modulen P1500, AS1000, UV1000 und ChromJet-Integrator, Thermo Separation Products, Darmstadt) vorgenommen.

2.5. In-vitro-Freisetzung

Die Freisetzungsuntersuchungen wurden, soweit nicht anders erwähnt, unter den in Tab. 1 genannten Standardbedingungen durchgeführt. Die Analytik aller Freisetzungsbestimmungen ohne Sachethilfsstoffe und ohne

Tab. 2: Charakterisierung der eingesetzten Freisetzungsmedien hinsichtlich pH-Wert, Zusammensetzung, osmotischer Druck und Oberflächenspannung.

pH-Wert	Zusammensetzung	Osmotischer Druck (mosm)	Oberflächenspannung (mN/m)
pH 1,2	0,08 mol/l HCl (+ 0 g NaCl/l)	149	72
	0,08 mol/l HCl (+ 2 g NaCl/l)	214	72
	0,08 mol/l HCl (+ 8 g NaCl/l)	413	72
	900 ml 0,08 mol/l HCl (+ 2 g NaCl/l)		
	+ 100 ml Apfelsaft	228	63
	+ 100 ml Orangensaft	219	44
	+ 100 ml Hagebuttentee	173	60
pH 5,0	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 5,5 g NaCl/l)	278	72
pH 6,8	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 4 g NaCl/l)		
	+ native Galle (0,1 mmol/l bez. auf Gesamtgallensäuren)	240	43
pH 7,5	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 0 g NaCl/l)	125	72
	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 5,5 g NaCl/l)	297	72
	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 8,5 g NaCl/l)	394	72
	0,05 mol/l KH_2PO_4-Puffer (+ 5,5 g NaCl/l)		
	+ 0,05 % (m/v) Tween 80	n.b.	40
	+ 0,05 % (m/v) Cetrimid	n.b.	39
	+ 0,05 % (m/v) Na-DOSS	n.b.	27
	+ 0,05 % (m/v) Na-Laurylsulfat	n.b.	27
	+ 0,05 % (m/v) HPMC	n.b.	45
	+ 0,42 % (m/v) Gallensalze	n.b.	45

Zusatz nativer Galle oder Fruchtsäften/Tee erfolgte durch eine spektralphotometrische on-line Diodenarraydetektion (Spektralphotometer HP8452A, Hewlett-Packard, Waldbrunn) bei einer Wellenlänge von 290 nm und einer Schichtdicke der Durchflußzelle von 1 mm. Mittels HP-Auswertungssoftware (89550A, Revision 03.01, Hewlett Packard, Waldbrunn) wurden die gemessenen Absorptionen zu den Meßzeitpunkten quantifiziert. Die Methodenvalidierung wurde über die Eichung des Meßsystems mittels Theophyllin-Standard und Regressionsrechnung der Eichgeraden ($r^2 > 0{,}999$) vorgenommen.

Für die Analytik der Freisetzungen aus den Sachetzubereitungen und nach Zusatz nativer Galle oder Fruchtsäften/Tee zu den Testmedien fand die unter Punkt 2.4 beschriebene HPL-chromatographische Methode Verwendung. Die Übereinstimmung der Richtigkeit der durch manuelle und automatische Probennahme und -analytik erhaltenen Werte wurde nach [10] bestätigt.

2.6. Charakterisierung der Freisetzungsmedien

Die Osmolalitäten und Grenzflächenspannungen der Freisetzungsmedien wurden an einem Halbmikro-Osmometer (Knauer KG, Berlin) beziehungsweise an einem Interfacial-Tensiometer K8600 (Krüss GmbH, Hamburg) bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in Tab. 2 dargestellt. Die pH-Werte wurden an einem 691 pH-Meter (Methrom, Filderstadt) mit einer Genauigkeit von ± 0,05 pH-Einheiten eingestellt.

2.7. Gewinnung nativer Galle

Die Gewinnung nativer Galle für die Freisetzungsuntersuchungen erfolgte mittels nasobilärer Sonden. Eine nähere Beschreibung der Methode ist bei [11] aufgeführt.

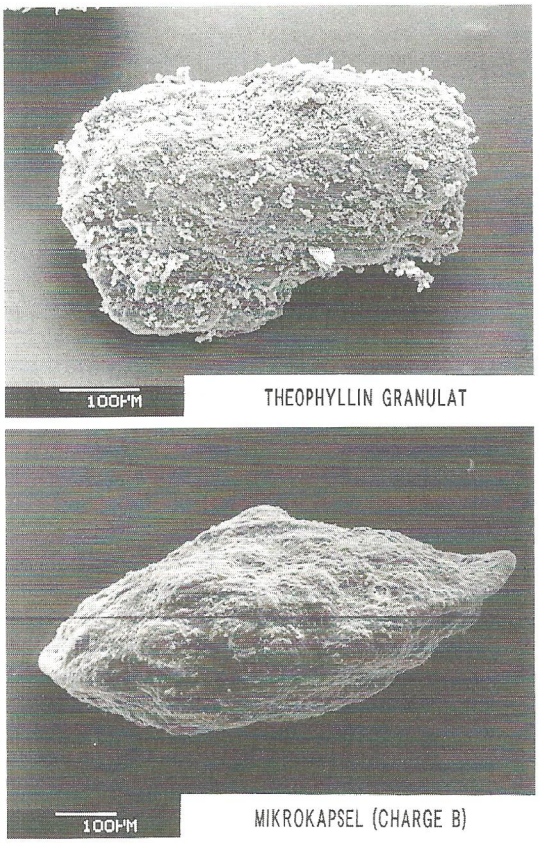

Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des unumhüllten Theophyllin-Granulats sowie der schwächer retardierten Mikrokapseln (Charge B).

3. Ergebnisse

3.1. Herstellung der Sachets mit Retard-Mikrokapseln

Die Schwerpunkte bei der Rezepturentwicklung waren neben der Retardierung des Wirkstoffs vor allem eine leichte Einrührbarkeit des Granulats in Wasser (gute Benetzbarkeit) und eine schnelle Suspensionsausbildung (langsame Sedimentation der retardierten Wirkstoffpartikel). Die Herstellung der Sachets gliedert sich demnach in drei wesentliche Abschnitte: Mikroverkapselung des Wirkstoffs, Hydrophilisierung der Mikrokapseln und Zumischen der suspensionsbildenden Hilfsstoffe.

Zur Retardierung des Wirkstoffgranulats wurde eine Mikroverkapselungsmethode eingesetzt, die auf der Koazervation/Phasenseparation von Ethylcellulose in Cyclohexan beruht [8, 9]. Durch Variation des Ansatzverhältnisses von Theophyllin-Granulat und Ethylcellulose wurden Mikrokapseln mit Wirkstoffgehalten von 86 % (Charge A) und 89 % (Charge B) hergestellt, deren Wirkstofffreisetzung an der unteren beziehungsweise oberen Grenze der Freisetzungsspezifikation liegt. Abb. 1 zeigt die homogene und dicke Polymerhülle der Mikrokapseln im Vergleich zum unverkapselten Theophyllin-Granulat. Weiterhin sind sogenannte Polarisationsfortsätze der Polymerhülle zu erkennen, die typisch für die verwendete Koazervationsmethode sind [12].

Für die nächsten beiden Prozeßschritte der Arzneiformung, die eine gute Benetzbarkeit des Pulvers und eine schnelle Suspensionsbildung zum Ziel haben, wurde die neuartige und patentierte Liquitard-Technologie verwendet [6, 7]. Die prinzipielle Vorgehensweise ist in Abb. 2 dargestellt. Zunächst werden die Mikrokapseln mit einem geeigneten Netzmittel (Docusate-Natrium) hydrophilisiert. Dies bewirkt eine höhere Wasseraffinität der Mikrokapseln, die sich ohne diesen speziellen Verfahrensschritt aufgrund der lipophilen Eigenschaften von Ethylcellulose nur schlecht in Wasser suspendieren lassen. Um die Lösungsgeschwindigkeit des Suspensionsstabilisators zu erhöhen und um gleichzeitig Verklumpungen zu vermeiden, wird

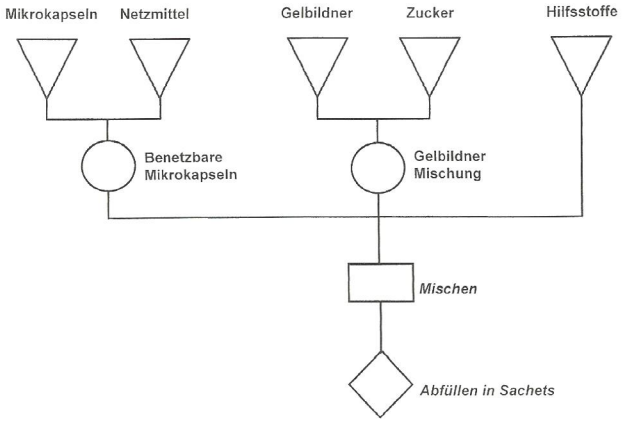

Abb. 2: Fließschema der Sachetherstellung mit den retardierten Mikrokapseln.

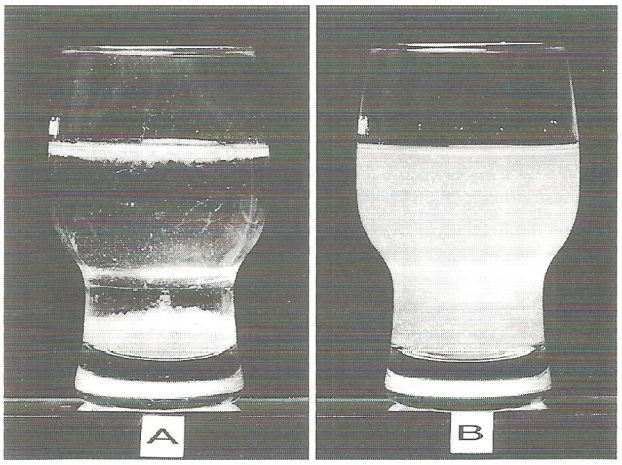

Abb. 3: Zubereitung der trinkfertigen Retardsuspension aus den Sachets: *(A)* Einstreuen des Sachetinhalts in ca. 100 ml Leitungswasser. *(B)* Trinkfertige Retardsuspension nach Umrühren (nach ca. 2 min).

der schnell quellende Gelbildner (Xanthan Gummi) auf Saccharosekristalle aufgesprüht. Die benetzbaren Mikrokapseln und die Gelbildnermischung werden schließlich mit den anderen Hilfsstoffen (Geschmackskorrigentien, Aromen, Füllstoffe) gemischt und in die Sachets abgefüllt. Zur Anwendung wird ein Sachet mit wahlweise 100–500 mg Theophyllin in circa 50–100 ml Wasser eingerührt. Nach mehrmaligem Umrühren entsteht durch das rasche Aufquellen des Polymers innerhalb von circa 2 min die trinkfertige Retardzubereitung mit den suspendierten Theophyllin-Mikrokapseln (Abb. 3).

3.2. In-vitro-Charakterisierung der Wirkstofffreisetzung

Das In-vitro-Freisetzungsverhalten der Arzneiform wurde, wie in der EG-Richtlinie „Quality of prolonged release oral dosage forms" gefordert [13], in Abhängigkeit von verschiedenen Versuchsbedingungen charakterisiert. Hierbei wurden sowohl der Einfluß der Sachethilfsstoffe und der Wirkstoffkonzentration als auch die Abhängigkeit von pH-Wert, Osmolalität, Agitation und Zusatz synthetischer oder nativer Tenside sowie Fruchtsäften und Tee zu den Testmedien untersucht.

3.2.1. Einfluß der Sachethilfsstoffe

Um den Einfluß der Sachethilfsstoffe auf die Theophyllinfreisetzung zu untersuchen, wurde die Freisetzung der benetzbaren Mikrokapseln und der fertigen Sachets verglichen. Hierfür wurden Mikrokapselchargen herangezogen, die in etwa an der unteren (Charge A) und oberen (Charge B) Grenze der Freisetzungsspezifikation liegen. Die erhaltenen Kurvenverläufe (Abb. 4) belegen, daß die verwendeten Sachethilfsstoffe die Wirkstofffreisetzung aus den Mikrokapseln nicht beeinflussen. Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 2 % (nach 4 h; Charge A) beziehungsweise 3 % (nach 4 h; Charge B).

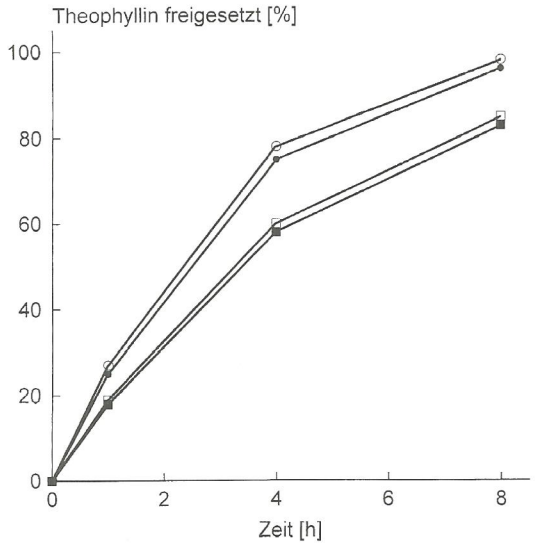

Abb. 4: Einfluß der Sachethilfsstoffe auf die Theophyllin-Freisetzung aus den stärker retardierten Mikrokapseln (Charge A) mit (■) und ohne (□) Sachethilfsstoffen sowie aus den schwächer retardierten Mikrokapseln (Charge B) mit (●) und ohne (○) Sachethilfsstoffen. Freisetzungsbedingungen: 100 Upm (Sachets: 30 s 200 dann 100 Upm), 500 ml, pH 1,2 (+ 2g NaCl/l und + 1 ml 0,01 mol/l Natrium-Dioctylsulfosuccinat). Einwaage entspr. 200 mg Theophyllin.

Die Anwesenheit der Sachethilfsstoffe während der Freisetzungsbestimmung hat jedoch eine wesentlich aufwendigere Probennahme (manuell statt automatisch) und Analytik (HPLC statt UV-Diodenarray) zur Folge. Die weiteren Untersuchungen zur Charakterisierung der Wirkstofffreisetzung wurden deshalb ausschließlich an den benetzbaren Mikrokapseln durchgeführt. Hierfür wurden ausschließlich die stärker retardierten Mikrokapseln (Charge A) verwendet, da davon ausgegangen wurde, daß sich eventuelle Einflußfaktoren hier um so stärker auswirken.

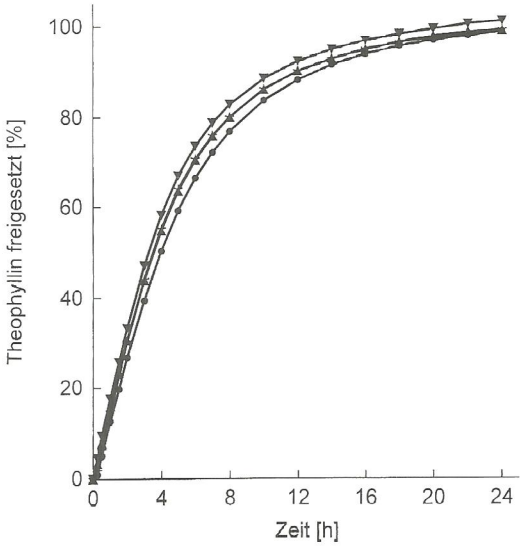

Abb. 5: Einfluß der Wirkstoffkonzentration auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): Einwaage entsprechend 100 mg (●), 200 mg (*), 300 mg (▲) und 500 mg (▼) Theophyllin wasserfrei. Freisetzungsbedingungen: 100 Upm, 1000 ml, pH 1,2 (+ 2 g NaCl/l).

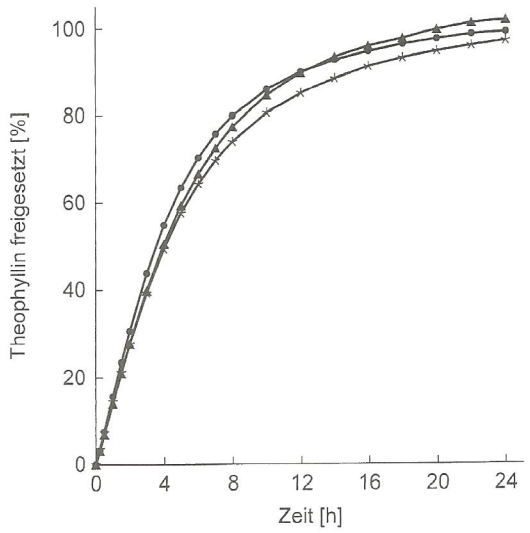

Abb. 6: Einfluß des pH-Wertes des Freisetzungsmediums auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): pH 1,2 (●), pH 5,0 (*) und pH 7,5 (▲). Freisetzungsbedingungen: 100 Upm, 1000 ml, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin; isotonische Medien mit 214–297 mosm.

3.2.2. Einfluß der Wirkstoffkonzentration

Der Einfluß unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen auf die In-vitro-Freisetzung von Theophyllin aus der Arzneiform ist in Abb. 5 dargestellt. Die nahezu identisch verlaufenden Kurven belegen, daß die Freisetzung im untersuchten Konzentrationsbereich (100, 200, 300 und 500 mg Theophyllin wasserfrei) unabhängig von der Wirkstoffdosis ist. Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 8 % (nach 5 h).

3.2.3. Einfluß der Freisetzungsbedingungen

3.2.3.1. pH-Wert

Die pH-Abhängigkeit der Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln wurde innerhalb des physiologischen Bereiches [13] bei pH 1,2, pH 5,0 und pH 7,5 untersucht. Die Freisetzung ist unter diesen Bedingungen unabhängig vom pH-Wert des Freisetzungsmediums (Abb. 6). Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 6 % (nach 6 h).

3.2.3.2. Osmolalität

Der Einfluß der Osmolalität des Testmediums auf die Freisetzungsgeschwindigkeit der Theophyllin-Mikrokapseln wurde an den extremen pH-Werten, pH 1,2 und pH 7,5 untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abb. 7a und 7b dargestellt. Im Bereich von ca. 100–400 mosm wird der Wirkstoff bei beiden pH-Werten unabhängig von der Osmolalität der Testmedien (Tab. 2) freigesetzt. Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 3 % bei pH 1,2 (nach 6 h) und 4 % bei pH 7,5 (nach 4 h).

3.2.3.3. Agitation

Die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln wurde weiterhin bei unterschiedlichen Agitationen in der Freisetzungsapparatur bestimmt. Hierbei wurden sowohl die Umdrehungsgeschwindigkeit (50, 100, 150 Upm; 2 min 200 Upm → 100 Upm) bei konstantem Volumen (1000 ml) als auch das Volumen (500 ml, 1000 ml) bei konstanter Umdrehungsgeschwindigkeit des Blattrührers (100 Upm) variiert. Die Agitationsverhältnisse haben unter den getesteten Bedingungen keinen Einfluß auf die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs (Abb. 8). Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 8 % (nach 4 h).

3.2.3.4. Tenside

Ein weiterer Prüfpunkt bestand im Zusatz von oberflächenaktiven Agentien zum Freisetzungsmedium, wobei ungeladene, kationische, anionische und polymere Tenside in einheitlicher Konzentra-

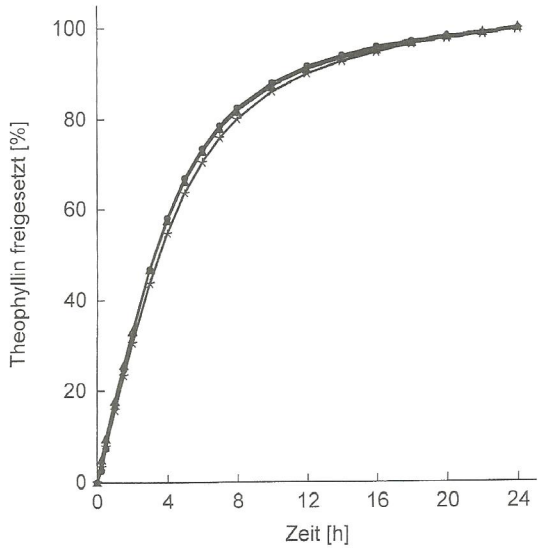

Abb. 7a: Einfluß der Osmolalität des Freisetzungsmediums bei pH 1,2 auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): 149 mosm (●), 214 mosm (*) und 413 mosm (▲). Freisetzungsbedingungen: 100 Upm, 1000 ml, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin.

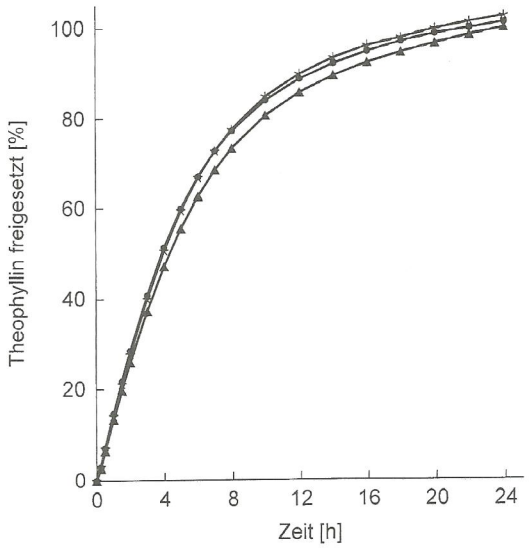

Abb. 7b: Einfluß der Osmolalität des Freisetzungsmediums bei pH 7,5 auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): 125 mosm (●), 297 mosm (*) und 394 mosm (▲). Freisetzungsbedingungen: 100 Upm, 1000 ml, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin.

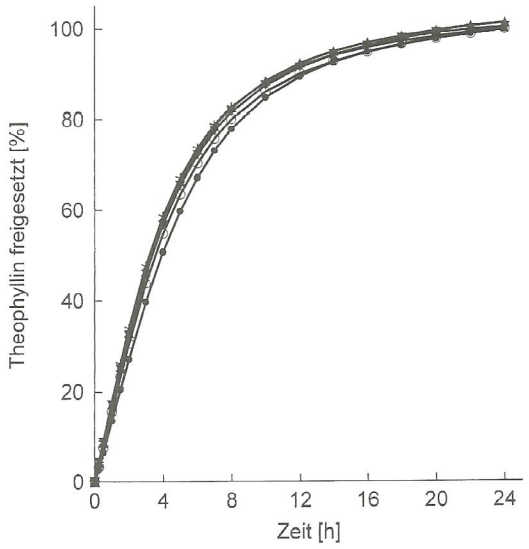

Abb. 8: Einfluß der Agitation auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): 50 Upm (●), 100 Upm (○), 150 Upm (▲), 2 min 200 dann 100 upm (*), 100 upm / 500 ml (▼). Freisetzungsbedingungen: 1000 ml soweit nicht anders genannt, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin, pH 1,2 (+ 2g NaCl/l).

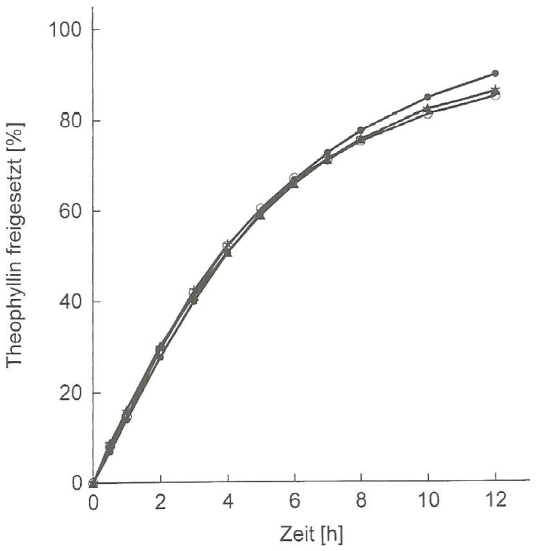

Abb. 10: Einfluß des Zusatzes nativer Galle auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): Ohne Zusatz (●), bzw. Zusatz nach 0 h (○), 2 h (▲) und 4 h (*). Freisetzungsbedingungen: 100 rpm, 1000 ml, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin, pH 6,8 (0,1 mmol/l bez. auf Gallensäuren).

tion (0,05 % m/v) zum Einsatz kamen. Hierzu wurden Tween® 80, Cetrimid, Natriumlaurylsulfat, Natrium-Dioctylsulfosuccinat sowie Hydroxypropylmethylcellulose verwendet. Weiterhin wurden synthetische Gallensalze (Gemisch aus Natriumcholeat und -desoxycholat) eingesetzt, wobei die Einwaage so gewählt wurde, daß vergleichbare Oberflächenspannungen der Medien resultierten (Tab. 2). Um ein homogenes Lösungsverhalten aller Tenside zu gewährleisten, erfolgte die Freisetzungsbestimmung einheitlich bei pH 7,5. Abb. 9 zeigt, daß die Freisetzungsgeschwindigkeit aus den Mikrokapseln durch den Zusatz der oberflächenaktiven Verbindungen nicht beeinflußt wird. Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 7 % (nach 5 h).

3.2.3.5. Zusatz nativer Galle

Die Wirkstofffreisetzung aus den Mikrokapseln wurde außerdem nach Zusatz körpereigener, die Oberflächenspannung herabsetzender Komponenten überprüft. In Anlehnung an die bei [11] vorgeschlagene Vorgehensweise wurde den Freisetzungsmedien nach unterschiedlichen Zeitpunkten (0, 2, 4 h) native Galle zugesetzt, wobei die Einwaage in der Art gewählt wurde, daß 0,1 mmol/l Lösungen

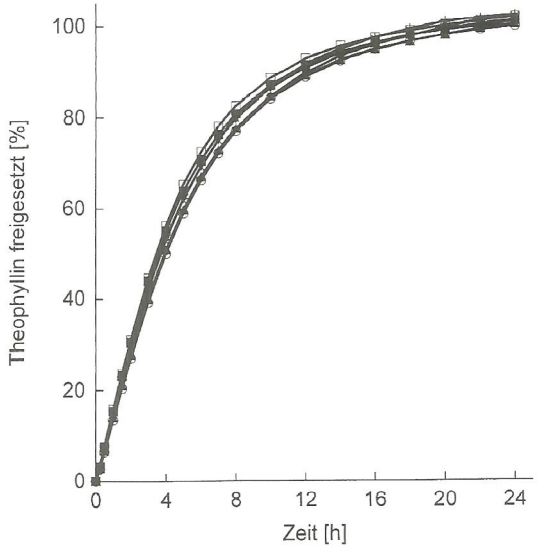

Abb. 9: Einfluß des Tensidzusatzes zum Freisetzungsmedium bei pH 7,5 auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): ohne Tensid (●), Tween 80 (○), Cetrimid (▲), Natrium-Dioctylsulfosuccinat (*), Natrium-Laurylsulfat (▼), HPMC (□), 0,42 % Gallensalze (■). Freisetzungsbedingungen: 100 Upm, 1000 ml, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin, pH 7,5 (+ 5,5g NaCl/l), Tensidzusatz jeweils 0,05 % soweit nicht anders erwähnt.

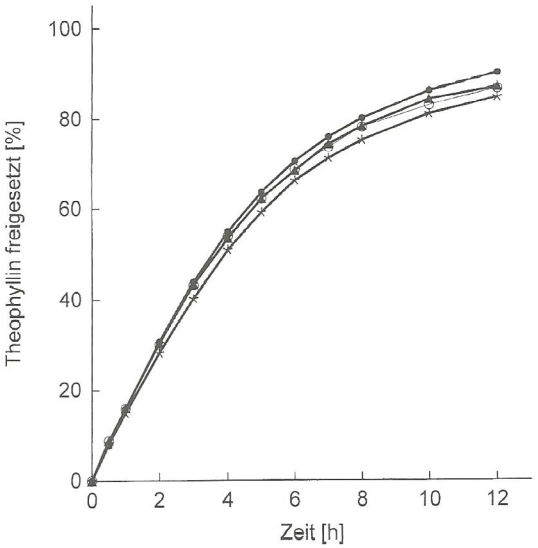

Abb. 11: Einfluß des Zusatzes von Fruchtsäften und Tee auf die Theophyllin-Freisetzung aus den Mikrokapseln (Charge A): Ohne Zusatz (●), bzw. Zusatz von Apfelsaft (○), Orangensaft (▲) und Hagebuttentee (*). Freisetzungsbedingungen: 100 rpm, 900 ml pH 1,2 + 100 ml Fruchtsaft oder Tee, Einwaage entspr. 300 mg Theophyllin.

(bezogen auf die Gesamtgallensäuren) resultierten (Tab. 2). Wegen der Korngröße der Mikrokapseln (Basket-Apparatur nicht anwendbar) und der pH-Unabhängigkeit der Wirkstofffreisetzung wurde abweichend von [11] auf einen pH-Wechsel der Testmedien verzichtet. Die Anwesenheit der nativen Gallenbestandteile hat unter den getesteten Bedingungen keinen Einfluß auf die Wirkstofffreisetzung aus den Mikrokapseln (Abb. 10). Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 5 % (nach 12 h).

3.2.3.6. Zusatz von Fruchtsäften und Tee

Die Theophyllin-Freisetzung wurde weiterhin nach Zusatz von 100 ml Fruchtsaft beziehungsweise Tee zu den Testmedien untersucht. Apfelsaft, Orangensaft und Hagebuttentee beeinflussen die Wirkstofffreigabe unter den genannten Bedingungen nicht (Abb. 11). Die absolute Abweichung der Freisetzung an einem Entnahmezeitpunkt beträgt maximal 6 % (nach 10 h).

4. Diskussion

Die Mikroverkapselung des Wirkstoffes und die Anwendung der neuartigen Liquitard-Technologie ermöglichen es, eine flüssige und leicht einnehmbare Multiple-unit-Retardarzneiform von Theophyllin herzustellen, die sich insbesondere für Kinder und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten eignet. Die Wahl der „Arzneiform Sachet" und die Verwendung indifferenter Hilfsstoffe zur In-situ-Bereitung der trinkfertigen Suspension bewirken, daß die In-vitro-Freisetzungsprofile der Mikrokapseln und der fertigen Arzneiform identisch sind. Für Tabs oder Tabletten beschriebene Effekte, wie die partielle Zerstörung der Mikrokapseln während des Preßvorgangs oder die Ausbildung nicht mehr zerfallender Matrixtabletten [14–17], werden hierdurch umgangen. Da das Freisetzungsverhalten der Arzneiform unabhängig von der Wirkstoff- beziehungsweise Mikrokapseleinwaage ist, können Sachets mit Wirkstoffdosen von 100–500 mg bei sonst gleicher qualitativer Zusammensetzung hergestellt werden.

Durch Variation der Versuchsbedingungen wurde die Unabhängigkeit der In-vitro-Wirkstofffreisetzung von pH-Wert, Osmolalität und Agitation der Testmedien bewiesen. Hiermit sind zum einen Anforderungen verschiedenster Guidelines und Empfehlungen erfüllt [10, 18–20], zum anderen ist aber auch gewährleistet, daß Bronchoretard® Granulat nicht nur in Wasser, sondern zum Beispiel auch in Fruchtsaft oder in auf Raumtemperatur abgekühltem Tee suspendiert eingenommen werden kann. Die ausgeprägte Robustheit der neuen Arzneiform im Freisetzungsverhalten kann einerseits mit der pH-unabhängigen Löslichkeit von Theophyllin im physiologischen Bereich [5] und andererseits mit der Verwendung von Ethylcellulose als Retardpolymer erklärt werden. Dieser nichtionische und nur bedingt quellbare Filmbildner gewährleistet eine diffusionskontrollierte Wirkstofffreisetzung, die weitestgehend unabhängig von äußeren Einflüssen ist [21–23].

Die Hydrophilisierung der Mikrokapseln hat neben der guten Benetzbarkeit und einfachen Einrührbarkeit der Pulvermischung in Wasser auch die Unabhängigkeit der Wirkstofffreisetzung von Tensidzusätzen zur Folge. Weder ungeladene, noch kationische oder anionische Tenside beeinflussen die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den Mikrokapseln. Dies gilt auch für den Zusatz von polymeren, oberflächenaktiven Verbindungen wie Hydroxypropylmethylcellulose, die den körpereigenen Mucinkomponenten besonders nahe kommen [24]. Weiterhin wird die Robustheit der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform auch nach Zusatz synthetischer Gallensalze und nativer Galle zu den Testmedien belegt. Auch bei dieser, besonders zur Simulation der physiologischen Bedingungen geeigneten Methodik [11], bleibt die Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs aus den Mikrokapseln unbeeinflußt.

In-vitro-Freisetzungsuntersuchungen besitzen jedoch eine eingeschränkte Aussagekraft bezüglich der In-vivo-Charakteristika. Die trinkfertige Retardsuspension wurde deshalb in Pharmakokinetikstudien hinsichtlich der für die Retardierung wichtigen Kenngrößen AUC, C_{max}, t_{max}, PTF (peak-trough fluctuation) und Plateauzeit (t75 %C_{max}) charakterisiert [25]. Die beiden in dieser Publikation beschriebenen Mikrokapsel- beziehungsweise Sachetchargen, die in etwa an der unteren und oberen Grenze der In-vitro-Freisetzungsspezifikation liegen, verhielten sich hierbei bioäquivalent hinsichtlich AUC, C_{max} und t_{max}. Hiermit wird der aktuellen EG-Guideline „Quality of prolonged release oral dosage forms" Rechnung getragen [13], die In-vivo-Daten zur Festlegung der In-vitro-Freisetzungsgrenzen fordert. Für beide Sachetchargen wurden darüber hinaus bei asymmetrischer Mehrfachdosierung PTF-Werte kleiner 70 % und Plateauzeiten größer 13 h ermittelt, wodurch die gute Retardierung des Wirkstoffes auch in vivo belegt wird.

5. Literatur

[1] Lippold, B., Oral Controlled Release Products – Therapeutic and Biopharmaceutic assessment, Paperback APV Band 22, S. 39, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1990)

[2] Stanislaus, F., Huber, H. J., Controlled Drug Delivery, Paperback APV Band 17, S. 56, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1987)

[3] Sparks, R. E., Enzyclopedia of Chemical Technology, Band 15, 3. Aufl., S. 470, John Wiley & Sons, New York (1981)

[4] Luzzi, L. A., J. Pharm. Sci. **59,** 1367 (1970)

[5] Knop, K., Eur. J. Pharm. Sci. **4,** 293 (1996)

[6] Calanchi, M., Testa, E., Bongiovanni, G. et al., Proc. 15th Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat., Basel/Schweiz, S. 376 (1988)

[7] Calanchi, M., Gentilini, L., Marconi, M., EP 0222856 (1990)

[8] Powell, T. C., US Patent 3,623,997 (1971)

[9] Bakan, J. A., Powell, T. C., Proc. 8th Intern. Symp. Contr. Rel. Bioact. Mat., Fort Lauderdale/USA, S. 158 (1981)

[10] Skoug, J. W., Halstead, G. W., Theis, D. L. et al., Pharm. Technol. **20,** 58 (1996)

[11] Fuchs, W. S., Jakobs, R., Grunenberg, P. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **48 (I),** 552 (1998)
[12] Merkle, H. P., Zur Mikroverkapselung fester Arzneistoffe mittels Koazervation, Dissertation, Zürich (1972)
[13] European Commission CPMP working party on quality of medicinal products III/3172/91-EN Final, Brüssel (1992)
[14] Tirkkonen, S., Paronen, P., Int. J. Pharm. **92,** 55 (1993)
[15] Singh, J., Robinson, D. H., Drug Dev. Ind. Pharm. **14,** 545 (1988)
[16] Lin, S. Y., Chang, H. N., Wang, S. R. et al., Curr. Ther. Res. **42,** 564 (1987)
[17] Parab, P. V., Oh, C. K., Ritschel, W. A., Drug Dev. Ind. Pharm. **13,** 449 (1987)
[18] Pharmeuropa **8,** 386 (1996)
[19] Sievert, M., Bioäquivalenzbewertung retardierter Theophyllin-Fertigarzneimittel, H. Blume, J. Krämer (Hrsg.), S. 27, Govi Verlag, Frankfurt (1990)
[20] Dietrich, R., Brausse, R., Bautz, A. et al., Arzneim.-Forsch./Drug Res. **38(II),** 1220 (1988)
[21] Derbin, G. M., Palsson, P. O., Mansfield, J. F. et al., Pharm. Technol. **20,** 70 (1996)
[22] Dressman, J. B., Derbin, G. M., Ismailos, G. et al., J. Contr. Rel. **36,** 251 (1995)
[23] Porter, S. C., Drug Dev. Ind. Pharm. **15,** 1495 (1989)
[24] Ohm, A., Untersuchungen zur Benetzung und Lösungsgeschwindigkeit von Arzneistoffpartikeln, S. 117, Dissertation, Düsseldorf (1984)
[25] Fuchs, W. S., Weiß, G., von Nieciecki, A. et al., Int. J. Clin. Pharm. Ther. **34,** 558 (1996)

Korrespondenz: Dr. Gerd Weiß, Klinge Pharma GmbH, Abteilung Arzneiformenentwicklung, Postf. 80 10 63, D-81610 München

Pharmakokinetik einer neuen flüssigen Theophyllin-Retardarzneiform

Mikrokapseln als Sachet

Walter Stefan Fuchs[a], Gerd Weiß[a], Alexander von Nieciecki[a], Arnim Laicher[a], Susanne Gay[a], Günther Pabst[b] und Margarete Müller[b]

Klinge Pharma GmbH[a], München, und L.A.B. GmbH & Co.[b], Neu-Ulm

Zusammenfassung

Speziell für Ältere und Kinder wurde eine neuartige Theophyllin (CAS 58-55-9)-Retardformulierung entwickelt. In Wasser suspendierte Mikrokapseln erwiesen sich dabei als geeignete Arzneiform für Patienten mit Schluckbeschwerden. Die Pharmakokinetik zweier Chargen an der unteren (T1) und oberen (T2) In-vitro-Freisetzungsspezifikationsgrenze der neuentwickelten Arzneiform wurden in dieser Studie mit einer konventionellen Pelletformulierung verglichen. Zu diesem Zweck wurde eine Dreifach-crossover-Studie mit einer asymmetrischen Mehrfachdosierung mit 400 mg Theophyllin abends und 200 mg Theophyllin morgens gewählt. Die für die Therapie des Asthma bronchiale notwendigen flachen und sicheren Plasmaspiegelverläufe mit einem hohen und langanhaltenden Theophyllin-Wirkspiegelplateau wurden mit der neuen Arzneiform erreicht. Die vom Dosierungsschema unabhängigen Plateauzeiten reichten von 16,4 h (T1) bis 13,8 h (T2) und deckten damit einen Großteil des 24-stündigen Dosierungsintervalles ab. Maximale Spiegel von 9,6 µg/ml und 10,0 µg/ml wurden 6,6 h und 6,1 h nach der abendlichen Dosierung gemessen und garantieren damit optimale Spiegel zum Zeitpunkt der Asthmasymptomatik zwischen 2 und 6 Uhr morgens. Der nächtliche Konzentrationsüberschuß von 15,5 % (T1) und 17,9 % (T2) ist ebenfalls Garant dafür, daß das asymmetrische Dosierungsschema die Chronopathologie des Asthma bronchiale optimal berücksichtigt.
Zusätzlich konnte Bioäquivalenz der Chargen an der unteren und oberen In-vitro-Spezifikationsgrenze im Vergleich zu sich selbst und zur Referenzformulierung hinsichtlich Ausmaß (AUC_{ss}) und Geschwindigkeit ($C_{max\ ss}$) der Resorption belegt werden. Damit sind nicht nur Wirksamkeit und Sicherheit, sondern auch die In-vitro-Spezifikationsgrenzen der neuen Theophyllin-Retardarzneiform gemäß aktueller EC-Richtlinien belegt.