

ENTWICKLUNG HOCHDOSIERTER PERORALER  
DEPOTARZNEIFORMEN FUER EXPLOSIVE WIRKSTOFFE  
DARGESTELLT AN ISOSORBIDDINITRAT  
ABHANDLUNG  
zur Erlangung des Titels eines  
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN  
der  
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt

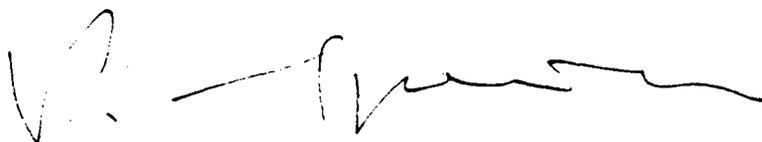
von

Klaus Peterseim  
approbierter Apotheker  
geb. am 24. Juli 1956  
Deutscher Staatsangehöriger

Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. P. Speiser, Referent  
Prof. Dr. M. Soliva, Korreferent

1984

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'K. Peterseim', written over a horizontal line.

## Z U S A M M E N F A S S U N G

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung von peroralen Depotarzneiformen für höhere Konzentrationen (über 30 %) von explosiven Salpetersäureestern. Als Modellsubstanz diente Isosorbiddinitrat (ISDN).

Aufgrund biopharmazeutischer Ueberlegungen wurde ein galenisches System in Form überzogener Pellets ausgewählt, die es erlauben, die Wirkstoffabgabe mit Hilfe einer Membran in einem weiten Bereich zu steuern. Versuche, aus pharmakokinetischen Arbeiten der Literatur mit Hilfe mathematischer Modelle ein Anforderungsprofil zu erstellen, aus dem die erforderliche Freisetzungskarakteristik und -geschwindigkeit abgeleitet werden kann, scheiterten an dem offensichtlich nichtlinearen Eliminationsverhalten der Substanz.

Zur Herstellung der Pellets wurde ein auf sicherheitstechnischen Ueberlegungen aufbauendes Marumerizerverfahren entwickelt, das zum Patent angemeldet wurde. Man geht dabei von einer 35 %igen Wirkstoff-Hilfsstoff-Mischung von mittlerer Gefährlichkeit (Gefahrgruppe B nach Unfallverhütungsvorschrift UVV) aus, die in den folgenden Verarbeitungsschritten weiter phlegmatisiert wird. Die hergestellten Pellets erwiesen sich in der standardisierten Sprengstoffprüfung gemäss UVV als unempfindlich und können in die - niedrigste - Gefahrgruppe C eingestuft werden. Damit brauchen für die weitere Verarbeitung keine speziellen Sicherheitsvorkehrungen getroffen zu werden.

Als Ueberzug wurde aus Gründen der Explosionssicherheit ein Filmüberzug aus wässriger Dispersion auf der Basis von Ethylcellulose (Aquacoat<sup>R</sup>) gewählt. Optimierungsversuche zur Ermittlung eines geeigneten Weichmachersystems zeigten, dass die besten mechanischen Eigenschaften bei solchen Filmen erhalten werden, deren Weichmacher mittlere Lipophilie/Hydrophilie-Eigenschaften besitzen, wie z. B. Triethylcitrat (Citroflex<sup>R</sup> 2). Da wasserlösliche Weichmacher jedoch in wässrigen Medien soweit herausgelöst werden, dass die Filme verhärten und brüchig werden, bietet sich als optimales System eine Kombination aus einem lipophilen und einem hydrophilen Weichmacher an. Als in diesem Sinne geeignet erwies sich eine Mischung aus Citroflex<sup>R</sup> A 4 (20 -

25 %) und Solketal<sup>R</sup> (20 - 30 %, bezogen auf den Feststoffanteil der Filmbildnerdispersion).

Die Durchlässigkeit der Filme wurde durch eine Messung der Wirkstofffreisetzung aus entsprechend überzogenen Pellets bestimmt. Versuche, durch Erhöhung des hydrophilen Anteils des Weichmachers eine Steigerung der Permeabilität zu erzielen, waren nicht erfolgreich. Wahrscheinlich als Folge einer vollständigeren Verfilmung nimmt sie sogar zunächst ab.

Filme mit Weichmacheranteilen von über 20 % und ausreichender Dicke zeigten über 8 Stunden eine maximale Freisetzungsrates von etwa 70 %, die Charakteristik ist dabei eher 1. als 0. Ordnung.

Eine charakteristische Charge wurde in einer in vivo-Untersuchung mit einem Handelspräparat verglichen. Die geringere in vitro-Freisetzung (67.6 gegenüber 76.1 % über 8 Stunden) der Testformulierung äusserte sich in einem geringeren Ausmass der Bioverfügbarkeit (62 : 100), das wahrscheinlich aufgrund der nichtlinearen Eliminationskinetik unterproportional ist. Aus dem Vergleich der in vitro-Freisetzung und der gemessenen Plasmaspiegelverläufe lässt sich in etwa abschätzen, dass eine optimale Formulierung eine Freisetzungskarakteristik von annähernd 0. Ordnung mit möglichst vollständiger Depotentleerung über 8 Stunden zeigen sollte.

Durch Einbau von feinverteiltem Calciumcarbonat in die Filme konnte in 0.1 N Salzsäure eine ungefähr lineare Freisetzung erreicht werden, der Nachteil des Systems liegt in seiner pH-Abhängigkeit.

Im Ergebnis konnten die Anforderungen an eine optimale Arzneiform definiert und ein Weg zu ihrer Realisierung aufgezeigt werden. Hinsichtlich des Trägers wurde das Entwicklungsziel erreicht, ein in jeder Hinsicht befriedigender Filmüberzug konnte auf der Basis des gewählten Filmbildners nicht gefunden werden. Möglichkeiten zur Optimierung werden diskutiert.

S U M M A R Y

The aim of the present study was the development of an oral sustained release dosage form for high concentrations (above 30 %) of explosive nitric acid esters. Isosorbide dinitrate was chosen as the model substance.

In order to control the release rate of ISDN, coated beads (pellets) which are able to govern the drug release over a wide range were chosen as the drug delivery system. Since ISDN exhibits a non-linear pharmacokinetic behaviour, attempts to achieve a particular in-vitro release pattern were to no avail.

The beads were produced by means of a modified Marumerizer<sup>R</sup>-procedure which allowed safe working-conditions (patent pending). Starting from an ISDN excipient-mixture (35 %), which was classified with the medium-range explosives (group B of the German norms for explosives), the manufactured pellets were much less sensitive to explosion and could be classified in the lowest danger-group (C) for which no special safety-precautions are prescribed.

The pellets were coated with an aqueous dispersion of ethylcellulose (Aquacoat<sup>R</sup>), since the use of organic solvents presents the possibility of explosion, toxicity etc. Various mixtures for the film-coating procedure were tested. The best films were obtained by using plasticizers having both hydrophilic and lipophilic properties. Since water soluble plasticizers are partly dissolved out of the films in aqueous media, leading to a brittle structure, a mixture of Citroflex<sup>R</sup> A 4 (20 - 25 %) and Solketal<sup>R</sup> (20 - 30 %), hydrophilic and lipophilic respectively, was used.

The permeability of the films was tested by determining the release rate of ISDN from coated pellets. Attempts to increase the permeability by use of higher amounts of hydrophilic plasticizers were unsuccessful, possibly due to a more complete film-formation. Films containing more than 20 % of plasticizer, and having a reasonable thickness, yielded 70 % release within 8 hours, thereby indicating a first order release pattern rather than zero order.

The in-vitro release of a typical formulation was compared to that of a commercial product, yielding 67.6 % and 76.1 % at the end of 8 hours respectively. In-vivo comparison of the two formulations indicated only 62 % relative bioavailability for the test-formulation, although the extent of in-vitro release was about 90 % of the commercial product. This result can be due to the nonlinear elimination properties of the active principle.

Comparison of the in-vitro release curves and the plasma concentration-time curves indicate that an optimal formulation should deliver the drug completely within 8 hours and this should be possible with a zero-order release rate.

An apparent zero order release pattern was observed when Calcium carbonate was dispersed in the films. The release, however, is pH-dependent due to the differential solubility of  $\text{CaCO}_3$  in different media.

The requirements for the formulation of an optimal drug delivery system were defined. It was not possible to formulate an overall satisfactory coating, but the carrier can be regarded as satisfactory. Possibilities for optimization have been discussed.