

Diss. ETH 6818

Verwendung von Polymeren zur Herstellung magensaftresistenter Weichgelatine kapseln

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

HANS-PETER STREBEL
geboren am 11. Januar 1949
von Beinwil Freiamt AG

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P. Speiser, Referent
Prof. Dr. X. Perlia, Korreferent

Juris Druck + Verlag Zürich
1981

ISBN 3 260 04892 8

Meiner lieben Frau Kathrin
und meinen beiden Kindern
Adrian und Matthias

Leer - Vide - Empty

Die vorliegende Arbeit wurde an der Galenischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der ETH Zürich ausgeführt. Sie stand unter der Leitung von

Herrn Prof. Dr. P. Speiser

Meinem Lehrer möchte ich für sein Interesse, seine Unterstützung und Hilfe bei der Planung, Auswertung und Interpretation der Versuche recht herzlich danken.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. R. Joshi für seine Anregungen und Diskussionsbeiträge.

Mein Dank gilt auch der Firma Capsugel AG, Basel, die diese Arbeit in grosszügiger Weise unterstützt hat.

Leer - Vide - Empty

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	10
2.	ALLGEMEINER TEIL	11
2.1.	Weichgelatinekapselformen als Arzneiformen	11
2.1.1.	Anwendungsmöglichkeiten von Weichgelatinekapselformen	11
2.1.2.	Herstellungsverfahren	14
2.1.3.	Prüfung von Weichgelatinekapselformen	17
2.1.4.	Inkompatibilitäten	17
2.2.	Gelatine	20
2.2.1.	Chemische Struktur der Gelatine	21
2.2.2.	Zusammensetzung der Aminosäuren in Kollagen und Gelatine	26
2.2.3.	Gewinnung von Gelatine	29
2.2.4.	Physikalisch chemische Eigenschaften der Gelatine	33
2.3.	Magensaftresistenz	38
2.3.1.	Physiologie des Magen-Darm-Traktes	38
2.3.2.	Chemische Modifikation der Gelatine	42
2.3.3.	Anwendung der Polymere für magensaftresistente Arzneiformen	47

3. EXPERIMENTELLER TEIL	51
3.1. Allgemeine Bemerkungen	51
3.2. Untersuchungen von Weichgelatine-Kapselmaterialien auf magensaftresistente Eigenschaften	53
3.2.1. Beschreibung verschiedener Arbeitsvorgänge	53
3.2.1.1. Herstellung der Polymer/Gelatine-Mischungen	53
3.2.1.2. Herstellung der Polymer/Gelatine-Plättchen	57
3.2.1.3. Trocknungsverlauf der Polymer/Gelatine-Mischungen	58
3.2.1.4. Entwicklung und Bau der Probezelle	61
3.2.1.5. Messungen der Magensaftresistenz mit der Probezelle	64
3.2.2. Einfluss des Polymergehaltes und der Schichtdicke der Plättchen auf die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS	64
3.2.3. Einfluss der Erhitzungszeit auf die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS	71
3.2.4. Zerfallszeit der Plättchen in verschiedenen künstlichen Verdauungssäften	76
3.3. Fliessverhalten der Polymer/Gelatine-Mischungen	78
3.3.1. Einfluss der Polymerkonzentration auf die Viskosität	79
3.3.2. Einfluss der Erhitzungszeit auf die Viskosität unterschiedlicher Polymer/Gelatine-Mischungen	84
3.4. Gehaltsbestimmung von CAP mittels Spektralphotometrie	91
3.5. Untersuchung der Interaktion zwischen Polymer und Gelatine mittels IR-Spektroskopie	97

4. DISKUSSION	102
5. ZUSAMMENFASSUNG	108
6. LITERATURVERZEICHNIS	110

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die perorale Applikation von Arzneimitteln ist heute eine der wichtigsten Verabreichungsarten. Durch die Arzneimittelforschung kann eine grosse spezifische Datenmenge, wie chemische Stabilität, Inkompatibilität und Resorptionsmechanismen abgerufen werden. Es ist deshalb die Aufgabe der Arzneimittel-Forschung die applizierten Wirkstoffe durch gezielte Freigabe am Ort der Resorption optimal bioverfügbar zu machen. Magensaftresistente Präparate, bekannt seit ca. zwei Jahrzehnten, leisten dazu einen wesentlichen Beitrag. Die verbreitetsten Techniken zur Herstellung magensaftresistenter Arzneiformen sind das Filmcoating mit Polymeren (Tabletten und Hartgelatine-kapseln), wie auch Cross Polymerisation der Kapselwand bei Hartgelatine-kapseln.

Diese bewährten Techniken sind zur Herstellung magensaft-resistenter Weichgelatine-kapseln nicht anwendbar, obwohl diese Arzneiform in der Arzneizubereitung immer häufiger eingesetzt wird. Das Ziel dieser Arbeit ist eine Kapsel-masse mit Gelatine und Polymer zu entwickeln, welche magensaftresistente Eigenschaften aufweist, ohne die geforderten Eigenschaften der Gelatine als Kapselwandmaterial zu verlieren. Durch chemische Modifikation der Gelatine mit einem Polymer oder durch rein physikalische Mischung der Gelatine mit einem Polymer wurde die Entwicklung der magensaftre-sistenten Weichgelatine-kapseln geplant.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Weichgelatine kapseln als Arzneiformen

Weichgelatine kapseln sind heute eine in grossem Umfang eingesetzte Darreichungsform für die verschiedensten Arzneimittel. Sie bieten bemerkenswerte Vorteile und sind für die perorale, rektale, vaginale und lokale Applikation sowie auch für Retard-Präparate einsetzbar.

2.1.1. Anwendungsmöglichkeiten von Weichgelatine kapseln

Perorale Depot-Weichgelatine kapseln

In den letzten Jahren haben Depot-Arzneimittel und insbesondere Arzneimittel zur peroralen Applikation mehr und mehr an Bedeutung gewonnen. Mit ihnen ist eine einfachere, sichere Medikation möglich, da der Patient nur noch eine oder höchstens zwei Einzeldosen pro Tag einnehmen muss. Darüber hinaus gewährleisten Depot-Präparate mit richtigem Aufbau oft gleichmässigere und damit therapiegerechtere Serumspiegel der betreffenden Arzneistoffe. Depot-Präparate in Weichgelatine kapseln, die mit flüssigem oder fliessfähigem Inhalt gefüllt sind, sind bis vor kurzer Zeit nicht bekannt gewesen. Durch eine neue spezielle Aufbereitungsmethode des Kapselinhaltes können jedoch jetzt auch in Weichgelatine kapseln Präparate mit kontrollierter Wirkstoff-Freigabe hergestellt werden.

Das Verfahren besteht darin, dass man die Wirkstoffe in einer Lösung aus Natur oder Kunstharzen in Polyglykolen löst oder suspendiert. Dieser Mischung können dann noch weitere Zusatzstoffe hinzugefügt werden, um eine Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung zu ermöglichen.

Sobald nun der Kapselinhalt mit dem Magensaft in Berührung kommt, entsteht aus dem zunächst noch mehr oder weniger fliessfähigen Kapselinhalt mit der Zeit ein mikroporöser schwammartiger Depotkörper, aus welchem der Arzneistoff herausdiffundiert oder ausgeschwemmt wird.

Am Beispiel eines codeinhaltigen Weichgelatine-Depotpräparates konnte gezeigt werden, dass nach der ersten Stunde etwa 40%, nach der dritten Stunde etwa 70% und nach der sechsten Stunde etwa 90% der Gesamt-Wirkstoffdosis freigesetzt waren. (1)

Die Freisetzung der Wirkstoffe erfolgt bei diesem Verfahren unabhängig von pH und Fermentstatus des Magen-Darm-Traktes.

Weitere Anwendungen

Weichgelatinecapseln werden im veterinärmedizinischen Bereich (Wurmmittel, Vitamine etc.), in der Lebensmittelindustrie (ätherische Oele), in der kosmetischen Industrie (Einzelportionen von Sonnenschutzölen usw.) und im technischen Bereich als Fleckenentfernungsmittel in Einzeldosen eingesetzt.

Rektalkapseln

Gelatine-Rektalkapseln sind eine neue Darreichungsform die sich in Handelspräparaten der verschiedensten Arzneimittel in Ländern mit gemässigtem wie mit tropischem Klima relativ gut bewährt hat. Neben den allgemeinen Vorteilen von Weichgelatinecapseln weisen Rektalkapseln noch weitere Vorzüge auf. Gelatine-Rektalkapseln geben ihre Wirkstoffe sehr rasch (5-7 Minuten nach Applikation) zur Resorption oder lokalen Wirkungsentfaltung frei (2,3).

Gelatine-Rektalkapseln sind tropfenfest bei gleichzeitig rascher, unverzögerter Freisetzung der Wirkstoffe (4). Wie Gelatinekapseln zur peroralen Applikation sind Rektalkapseln bei tropischen Temperaturen stabil. Voraussetzung ist stets eine feuchtigkeitsdichte Verpackung.

Vaginalkapseln

Da Weichgelatinekapseln ihren Inhalt in feuchtem Medium bei Körpertemperatur innerhalb weniger Minuten freisetzen (4-7 Minuten), stellen sie eine Darreichungsform auch für Vaginalpräparate dar. Die zu verkapselnden Wirkstoffe liegen als Lösung oder als Suspension vor, sodass eine sehr rasche und gleichmässige Verteilung des Kapselinhaltes in der Vagina möglich ist.

Augentropfen-Ampullen bzw. Salbenbehälter

Auch an lokal zu applizierende lipophile Arzneistoffe werden zunehmend strengere hygienische Anforderungen gestellt. Es darf keine über das vertretbare Mass hinausgehende mikrobiologische Kontamination der Präparate auftreten. Im Falle von am Auge anzuwendenden Salben bzw. Tropfen ist eine solche Möglichkeit durch Verwendung von Weichgelatine-Ampullen gegeben. In diese kann eine zur Applikation an einem oder an beiden Augen eben ausreichende Menge der Arzneizubereitung untergebracht werden. Auch hier gilt natürlich, dass wässrige Lösungen nicht einsetzbar sind. Es wird jedoch oftmals möglich sein, die entsprechende Zubereitung auf lipophiler Basis aufzubauen, was in praxi besonders im Falle von antibiotikahaltigen Arzneimitteln oft getan wird.

2.1.2. Herstellungsverfahren: (Rotary-Die-Process)

Bei diesem Verfahren werden aus einer dickflüssigen, geschmolzenen und bei ca. 70° C gehaltenen Gelatinemasse zwei endlose Gelatinebänder (A) von ungefähr 0,8 mm Bandstärke hergestellt und zwischen zwei gegeneinander rotierenden Formwalzen (B) und einem Füllkeil (C) hindurchgeführt. Die Formwalzen stanzen die beiden Hohlformen der Kapseln aus den beiden Gelatinebändern zunächst in Form zweier Plättchen aus. Dosierpumpen spritzen das Füllgut (F) (D) mit Hilfe des Füllkeils, der an der Spitze feine Düsen aufweist, zwischen diese beiden Stanzplättchen ein, deren Ränder gleichzeitig durch oberflächliche Anwärmung der Gelatinebänder hermetisch versiegelt werden. Die fertigen Kapseln gelangen dann automatisch in einen Infrarot-Trockner, wo sie in klimatisierter Luft von etwa 20% relativer Feuchtigkeit und 20° C getrocknet werden. Die Einstrahlung von Infrarotlicht beschleunigt die Entfernung des Wassers aus der Gelatinehülle, ohne jedoch zu einer starken Erwärmung der Kapselhülle oder des Kapselinhaltes zu führen, da die investierte Energie zur Verdampfung der Feuchtigkeit verwendet wird. Die Kapseln werden nach Verlassen des Infrarot-Trockners zur völligen Austrocknung der Feuchtigkeit auf Horden in Trockentunnels eingesetzt, wobei über die Kapseln wiederum ein klimatisierter Luftstrom geführt wird.

Die so hergestellten Kapseln werden nach dem Trocknen einer mehrfachen Inspektion unterzogen. Danach können sie mit Schriftzügen oder Schriftzeichen bedruckt werden. Vor dem Verpacken der Kapseln, welches im allgemeinen in standardisierte Kartons mit Polyäthylen-Innenbeuteln vorgenommen wird, werden nochmals mechanisch unregelmässig geformte Kapseln aussortiert. Nach dem Abzählen mit Zählwaagen sind die Kapseln versandbereit (5-10).

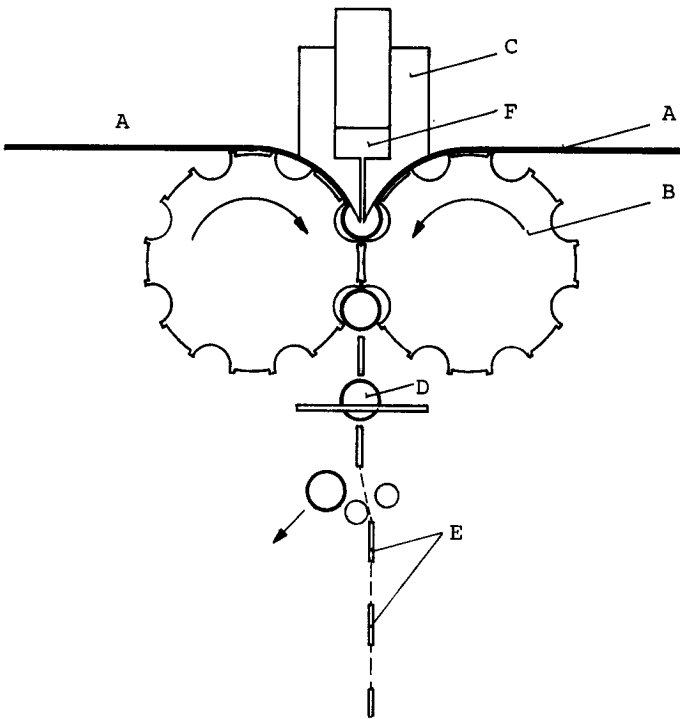


Abb. 1: Herstellungs- und Abfüllprinzip für Weichgelatinekapselfn

- A Gelatineband
- B Formwalzen
- C Füllkeil
- D fertige Kapseln
- E Gelatineband mit Stanzlöchern (Abfall)
- F Dosierpumpe

Kapselinhalt

Voraussetzung zur Abfüllung der zu verkapselnden lipophilen Mischung ist, dass sie entweder flüssig oder eine für die Abfüllmaschine ausreichende Fließfähigkeit aufweist. Dabei darf eine bestimmte Viskositätsgrenze nicht überschritten werden. Feste Wirkstoffe müssen vor der Verkapselung mit Hilfe von geeigneten Trägerflüssigkeiten in fließfähige Form übergeführt werden.

Genauigkeit der Dosierpumpe

Eines der hervorstechendsten Merkmale ist die hohe Dosiergenauigkeit von $\pm 1-2$ Vol.%. Sie ist damit unter den pharmazeutisch technologischen Herstellungsverfahren unerreicht. Diese hohe Dosiergenauigkeit ist von besonderer Bedeutung bei der Therapie mit hochwirksamen, niedrigdosierten Wirkstoffen und ist auch aus wirtschaftlichen Gründen bedeutsam.

Die Erzielung stets gleicher, rezepturgerechter Wirkstoffgehalte ist eine entscheidende Voraussetzung für die hohen Ansprüche, welche an die Kapseln gestellt werden.

Das Füllgut wird als ölige Lösung in Einstufenaufbereitung oder Wirkstoff/Oelsuspension unter Verwendung von Wirkstoffen möglichst gleicher Korngrösse hergestellt. Dadurch werden Inhomogenitäten und dadurch bedingte Gehaltsabweichungen vermieden, welche durch verschiedene Grössen der Wirkstoffteilchen und durch Mehrstufenverarbeitung (z.B. Pulvermischen-Granulieren-Tablettieren) auftreten können (11,12).

2.1.3. Prüfung von Weichgelatine kapseln

Die Prüfung von Weichgelatine kapseln erstreckt sich, abgesehen von der üblichen Rohstoffkontrolle und der Kontrolle der Wirkstoffgehalte im Fertigprodukt, vor allem auf die in den jeweiligen Pharmakopöen verlangten Kriterien, wie Zerfallsprüfungen, Kontrolle des Kapsel-Füllgewichtes, Kontrolle des Gesamtkapselgewichtes, Restfeuchtigkeitsgehalt der Gelatinehülle, visuelle Kontrolle, Lagerung und Verpackung.

2.1.4. Inkompatibilitäten

Die Eigenschaften der zur Kapselherstellung verwendeten Rohstoffe bedingen u.U. eine Reihe von Unverträglichkeiten, die bei der Entwicklung von Kapselpräparaten berücksichtigt werden müssen. Ebenso müssen eventuelle Inkompatibilitäten der zur Verkapselung gelangenden Wirkstoffe und Hilfsstoffe untereinander beachtet werden. Wegen der Vielzahl der in Kapseln abgefüllten Arzneimittel und -mischungen kann an dieser Stelle nur generell darauf hingewiesen werden.

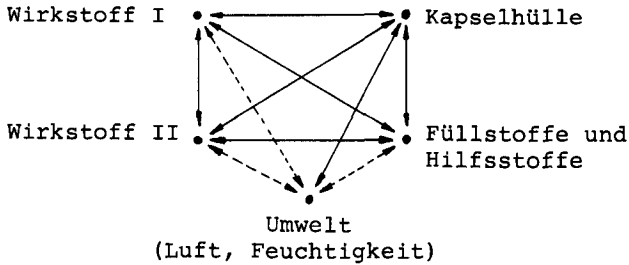


Abb. 2: Schema der möglichen Unverträglichkeiten mit
_____ Arzneikapseln
_____ bei Kapseln allg.
..... zusätzlich bei Steck- und Oblatenkapseln.

Als Beispiel von Unverträglichkeiten seien folgende aufgeführt:

Kapselhülle - Umwelt

Trockene Gelatine ist kaum hygroskopisch. Setzt man ihr aber Polyole und Wasser zu, wie dies vor allem bei weichen Gelatine-Kapseln zur Aufrechterhaltung der Elastizität erforderlich ist, so übernehmen die Polyole infolge ihrer Hygroskopizität die Regulierung des Feuchtigkeitsgehaltes.

Dieser Feuchtigkeitsgehalt ist verantwortlich für die Elastizität der Gelatine-Kapseln, wobei ein zu grosser Wasserverlust zu brüchigen nichtverwertbaren Arzneikapseln führen kann.

Kapselhülle - Inhalt

Unverträglich sind in erster Linie wässrige Lösungen, bzw. hydrophile Suspensionen von Arzneimitteln, wie auch Polyole

(Weichmacher) mit grossem Wassergehalt. Diese würden die Gelatinehülle auflösen bzw. durch sie hindurch diffundieren können. Ungeeignet sind aber auch mit Hilfe von niederen aliphatischen Alkoholen hergestellte Lösungen, da der Alkohol durch die Kapselhülle diffundiert, verdampft und somit die Kapsel zum Schrumpfen bringt.

Ungeeignet sind des weiteren alle diejenigen Stoffe, die auf sonstige Weise mit der Gelatine reagieren, wie z.B. Tannin und Eisen-III-Salze.

Gut anwendbar sind z.B. dagegen fette Oele, Paraffine, ätherische Oele, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff.

Ueber eine Diffussionserscheinung, die zwar nicht direkt als Unverträglichkeit bezeichnet werden kann, in speziellen Fällen aber doch Beachtung verdient, berichten Stainer und Lapière (13). In Gelatine kapseln für veterinärmedizinische Zwecke, (mit folgender Zusammensetzung) konnten sie maximal nur 25% der deklarierten Menge an Arsen trioxyd bzw. Arsen im Kapselinhalt nachweisen, die restlichen 75% waren in die Kapselwand diffundiert.

Arsentrioxyd	0,105
Magnesiumsulfat	3,3
1,8-Dioxyanthrachinon	2,0
Schwefelkohlenstoff	10,6
Rizinusöl	1,3

Normalerweise können solche Erscheinungen nicht als nachteilig bewertet werden, da die betreffenden Stoffe ja auch aus der Hülle zur Wirkung kommen, sofern sie in thermodynamisch aktivem Zustand vorliegen.

Wirkstoffe und Hilfsstoffe untereinander

Dieses Gebiet ist so umfangreich und verlangt grosse Kenntnisse der chemischen bzw. chemisch-physikalischen Eigenschaften der einzelnen Komponenten, dass hier im speziellen nicht darauf eingegangen werden kann.

In Bezug auf unverträgliche Wirkstoffkombinationen erzielt man bei weichen Gelatinekapseln einen günstigen Effekt, indem man eine ölige Suspension herstellt, in denen die unverträglichen Wirkstoffpartikel durch einen Oelfilm voneinander getrennt und somit gegen wechselseitige Beeinflussung weitgehend geschützt sind. Als Beispiel sei hier erwähnt die Multivitaminkombination in Kapselform, deren hervorragende Stabilität in ausgedehnten Haltbarkeitsprüfungen nachgewiesen werden konnte (14).

2.2. Gelatine

Eine der knappsten und dennoch treffendsten Definitionen gibt A. Veiss (15).

"Gelatins are a class of proteinaceous substances that have no existence in nature but are derived from the parent protein. Collagen, by any one of a number of procedures involving the destruction of the secondary structure of the collagen and, in most cases, some aspects of the primary and tertiary structures."

Die native Muttersubstanz der Gelatine, das Kollagen, ist ein Skleroprotein (Gerüsteiweiss) von faseriger oder zumindest fibrillärer Struktur und als solches Bestandteil aller Bindegewebe. Das Kollagen macht rund 30% des gesamten Körper-eiweisses der Säugetiere (16) aus. Gelatine und Glutinleime

sind uneinheitliche Denaturierungs- und Abbauprodukte des Kollagens.

Gelatine und Tierleime, obwohl für ganz verschiedene Zwecke verwendet, lassen sich chemisch nicht scharf voneinander differenzieren. Beide haben den gleichen Ursprung und unterscheiden sich in der Regel nur im Abbau und Denaturierungsgrad. Gelatine wird schonender abgebaut und weist höhere Molekülteilchengewichte auf als Glutinleim. Der Uebergang der Eigenschaften ist jedoch fließend.

2.2.1. Chemische Struktur der Gelatine

Grundbegriffe

Bei der Beschreibung der verschiedenen Strukturbereiche eines Proteins verwendet man heute folgende allgemeingültige Bezeichnungen:

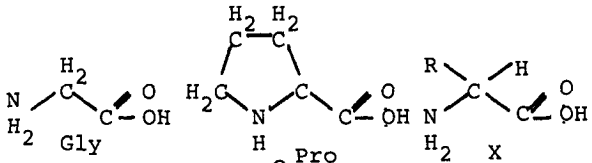
Unter Primärstruktur versteht man die Aminosäuresequenz d.h. die Reihenfolge der verschiedenen Aminosäuren in der oder den Peptidketten sowie die Lage allfälliger Querverbindungen zwischen Kettenteilen oder verschiedenen Ketten. Der Begriff umfasst somit Lage und Art aller kovalenten chemischen Bindungen, die Primärstruktur wird deshalb häufig auch chemische Struktur genannt.

Als Sekundärstruktur wird die räumliche Gestalt der einzelnen Peptidkette oder, bei komplizierter gebauten Proteinen, oft nur die Gestalt einzelner Segmente erfasst. Viele Proteine weisen darüber hinaus höhere Ordnungszustände auf. So sind z.B. beim Kollagen drei Peptidketten in der sog. Tertiärstruktur zu einem Makromolekül vereinigt. Bei diesen kompliziert gebauten Proteinen ist es zweckmässig, die Begriffe Sekundär- und Tertiärstruktur unter dem Gesamtbegriff Konformation zu vereinigen.

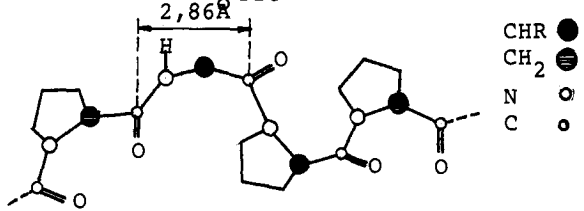
Noch höhere Ordnungszustände werden als Quartär-, Quintärstruktur etc. bezeichnet. So stellt bei Kollagen die Quartärstruktur die Art der Vereinigung der Kollagen-Makromoleküle zur Fibrille dar. Die Art der Verflechtung der Fibrillen zur Kollagenfaser kann als Quintärstruktur bezeichnet werden.

Im folgenden Schema (Abb. 3) seien diese Begriffe am Beispiel des Kollagens in ihrem Zusammenhang nochmals erläutert:

Freie Aminosäuren



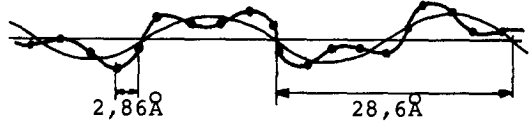
Peptidspirale,
Aminosäuresequenz
(Primärstruktur)
erkennbar.
Vergrößerung
87 000 000



Peptidspirale
(Punkt = Aminosäure)
Vergrößerung
17 500 000



Peptidschraube zur
Ueberschraube verdrillt
(Sekundärstruktur)
Vergrößerung
17 500 000



Dreikettenschraube
(Tertiärstruktur)
Vergrößerung
17 500 000



Kollagenfibrille
(Quarternärstruktur)
Vergrößerung
120 000

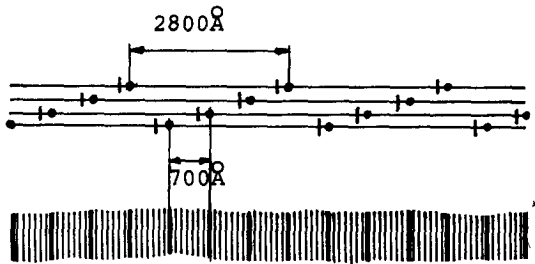


Abb. 3: Einordnung der Strukturbegriffe von Aminosäuren
(17)

Tabelle 1: Strukturbegriffe in Molekül und Molekülverband

Strukturbereich	Bezeichnung	Bei Kollagen Aussage über:
Molekül	Primärstruktur (chem. Strukt)	AS-Sequenz, Lage der kovalenten Bindungen
	Sekundärstruktur (Konformation)	räumliche Gestalt der Einzelkette
	Tertiärstruktur (Konformation)	räumliche Gestalt des gesamten Moleküls (Dreikettengebilde)
Assoziat Molekülverband Festkörper	Quartärstruktur	Aufbau und Gestalt der Fibrillen

Uebergang von Kollagen in Gelatine

Gelatine kann als wasserlösliches Produkt verschiedener Desorganisations- und Abbauvorgänge der wasserunlöslichen Kollagenfasern angesehen werden. Bei der Umwandlung wird das hochorganisierte, quasi-kristalline Kollagen mit seinem unendlichen Netzwerk von Tropokollageneinheiten in eine Dispersion von wasserlöslichen, mehr oder weniger unabhängigen Makromolekülen überführt.

Diese Ueberführung ist mit einem Zusammenbruch der gesamten Mikro- und Ueberstruktur sowie mit wesentlichen Konformationsänderungen der Peptidkette verbunden.

Verschiedene Autoren zeigen, dass in der Gelatine die Dreistranghelix des Kollagens unter Aufbrechen von Bindungen in Moleküle mit Knäuelstruktur übergegangen ist. Dieser Helix-Knäuelübergang scheint jedoch reversibel zu sein. In abgekühlten, gealterten Gelatinelösungen nähert sich nämlich die spezifische optische Drehung wieder dem Drehwert der Tripelhelix des Tropokollagens (15).

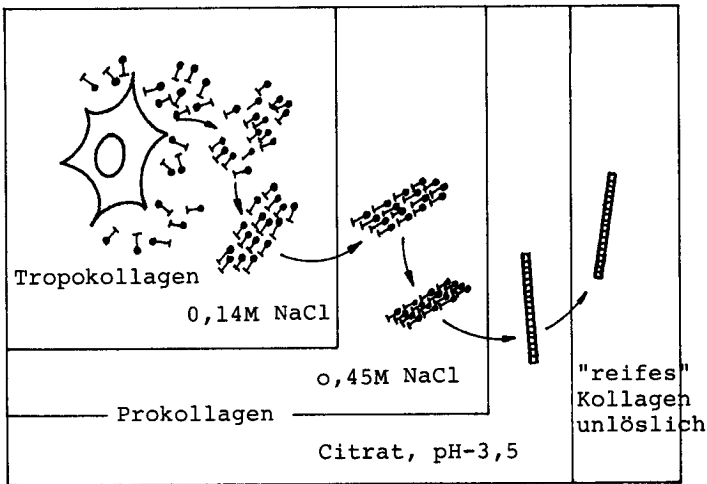


Abb. 4: Die Bildung der Kollagenfibrillen im Bindegewebe (18)

2.2.2. Zusammensetzung der Aminosäuren in Kollagen und Gelatine

Nach Reich (16) und Veiss (15) sind am Aufbau von Kollagen und Gelatine 19 Aminosäuren beteiligt. Die Gelatine weist eine sehr ähnliche AS-Zusammensetzung auf wie das Kollagen, aus dem die betreffende Gelatine gewonnen wurde. Quantitative Unterschiede sind durch die verschiedenen Techniken der Gewinnung zu erklären. Vergleichende quantitative AS-Analysen von verschiedenen Kollagenen und Gelatinen sind von Eastoe und Leach veröffentlicht worden (19).

Tabelle 2 zeigt die Zusammensetzung einiger Eiweisskörper. Die Unterschiede zwischen einem Kollagen und der daraus gewonnenen Gelatine sind so klein, dass sie kaum als signifikant angesehen werden können.

Auffallend ist die Abnahme des Amidgruppengehaltes bei alkalisch abgebauten Gelatinen. (Kolonnen 1/2 & 3/4) (Tabelle 3) Die sauer aufgebauten Gelatinen zeigen den Gehalt an Amidgruppen der entsprechenden Kollagene in (Kolonnen 6 und 7/8). (Tabelle 3) (19)

Wird die AS-Zusammensetzung von Kollagen und Gelatine mit derjenigen anderer Eiweisskörper verglichen, so können auffallende Unterschiede festgestellt werden.

- Der Gehalt an Hydroxyprolin und Hydroxylysin ist für Kollagen und Gelatine spezifisch. Die beiden Aminosäuren kommen sonst höchstens noch im Kasein vor.
- Der hohe Gehalt an Glycin ist bei andern Eiweissen mit Ausnahme von Elastin ohne Parallele.
- Charakteristisch für Kollagen und Gelatine sind ferner der hohe Prolingehalt, die Absenz von Cystin und Cystein und der niedrige Gehalt an aromatischen Aminosäuren bei völligem Fehlen von Tryptophan (15).

Tabelle 2: Aminosäurezusammensetzung verschiedener Eiweisskörper

AS	Kollagen bzw. Gelatine	Elastin	Fibrinogen	Keratin	Kasein
Gly	363	376	75	87	27
Pro	131	136	50	83	72
Hypro	107	9	-	-	12
Hyllys	7	-	-	-	-
Tyr	6	8	30	26	40
Try	-	-	16	9	10

Mengenangabe in Mol AS/1000 Mol AS (16)

Tabelle 3: Vergleichende Darstellung der AS-Zusammensetzung einiger Kollagene und Gelatinen (19)

Aminosäure	Rindschaut		Rindsknochen		Menschen- knochen Kollagen	Schweins- haut Gelatine	Hühnerknochen	
	Kollagen		Gelatine				Kollagen	Gelatine
	1	2	3	4				
Alanin	110	112	110	117	114	94	99	7
Glycin	335	333	314	335	319	371	333	333
Valin	20	20	21	22	24	21	19	20
Leucin	27	23	28	24	26	22	25	24
Isoleucin	13	12	12	11	13	10	14	11
Phenylalanin	13	12	16	14	14	12	14	18
Prolin	119	129	119	124	123	121	129	130
Serin	38	37	38	33	36	25	25	29
Threonin	18	17	20	18	18	17	20	19
Tyrosin	5	2	3	1	5	4	5	3
Methionin	6	6	5	4	5	5	7	6
Hydroxiprolin	93	98	101	93	100	91	97	99
Lysin	26	28	26	28	28	29	36	29
Hydroxylysin	7	6	6	4	4	-	7	10
Arginin	45	42	49	46	47	46	48	47
Histidin	4	5	6	4	6	4	4	4
Glutaminsäure	72	71	76	73	72	73	78	74
Asparaginsäure	49	46	50	47	47	47	48	48
Amidgruppen	44	8	42	16	41	41	44	40
$\Sigma / 10^5$ g	1056	1100	1072	1082	1063	1078	1057	1085

[Σ = Summe der AS-Reste]

Mengenangabe in Mol AS - Reste/ 1000 Mol AS

2.2.3. Gewinnung von Gelatine

Als Rohmaterial werden zur Gelatineherstellung Knochen verwendet, die vorwiegend aus Indien und Südamerika bezogen werden, oder Hautstücke, die aus den USA, Südamerika und England stammen. In Europa wird etwa 20-35% mehr Gelatine aus Knochen als aus Hautstücken hergestellt.

Werden zur Gelatinegewinnung Knochen als Ausgangsmaterial verwendet, so müssen sie, bevor man sie dem eigentlichen Gelatineherstellungsprozess unterwirft, zunächst zerkleinert und von ihren mineralischen Bestandteilen befreit werden (20).

Die Knochen werden zu diesem Zweck mit Säure, meist Salzsäure, mazeriert, um auf diesem Weg die Calciumphosphate und Carbonate herauszulösen. Zurück bleibt der organische Teil der Knochen, das glasig gequollene Ossein.

Der alkalische Aufschluss (Gelatine B)

Nach dem Herauslösen der mineralischen Bestandteile beginnt der alkalische Aufschluss des Osseins, das sog. Kalk- oder Aescherverfahren.

Bei den klassischen Aescherverfahren wird das Ossein bzw. das Hautmaterial mehrere Wochen lang in riesigen Becken mit Kalkmilch behandelt. Während des Aescherns werden sowohl die in der Sequenz stehenden Peptidbindungen als auch Quervernetzungen zwischen den einzelnen Polypeptidketten partiell aufgespalten. Die Aescherzeit dauert durchschnittlich 2-3 Monate und es ist zweckmässig, je nach Qualitätsanforderungen an die Gelatine, das aufzuschliessende Material ein oder mehrmals umzukälten. Die Aeschertemperatur wird im allgemeinen zwischen 5 und 15° C gehalten (21).

Neben der partiellen hydrolytischen Spaltung des Kollagens hat die Kalkung noch folgende Aufgaben zu erfüllen.

1. Herauslösen von Verunreinigungen, wie z.B. Kalkseife und ähnlichem.
2. Herauslösen von Fremdeiweiss, wie Albumin, Mucoide usw.
3. Entfärben des Kollagens.

Nach Beendigung des Kälkens wird die überschüssige Kalkmilch durch Auswaschen entfernt und Kalkreste durch Ansäuern beseitigt. Anschliessend wird die Säure vollständig ausgewaschen. Nach schwachem ansäuern beginnt die Hydrolyse des vorher kalk-alkalisch vorbereiteten Materials. Dieser Vorgang wird in der Praxis verkochen genannt. Die Lösungshydrolyse soll möglichst schonend durchgeführt werden. Es soll hierbei kein weiterer Abbau von Peptidstrukturen mehr stattfinden, sondern nur mehr eine Aufhebung von H-Brücken, welche die Kollagenhelixstruktur stabilisieren.

Das Verkochen beginnt bei 60°C, anschliessend wird die Temperatur von Extraktionsstufe zu Extraktionsstufe bis auf 90-100°C gesteigert.

Die Extrakte werden filtriert, im Vakuum bis zu einem bestimmten Gehalt eingeengt, in geeigneten Apparaturen durch Abkühlen zum Erstarren gebracht und auf Bandtrocknern mit getrockneter Luft von 40-50°C getrocknet.

Der saure Aufschluss (Gelatine A)

Das saure Aufschlussverfahren wird zur Herstellung von Gelatine eingesetzt, wenn das Ausgangsmaterial aus Schweinehäuten besteht. Dies hängt damit zusammen, dass sich Gelatine aufgrund des relativ geringeren Alters des Kollagens aus Schweinehäuten leichter extrahieren lässt als aus Rinderhäuten.

Die Vorteile dieses einstufigen Herstellungsverfahrens liegen auf der Hand. Da die langwierige Aescherung wegfällt, kann eine beträchtliche Menge an Betriebskapital eingespart werden. Es entstehen Gelatinesorten mit hoher Gallertfestigkeit und hoher Viskosität. Das pH, in dem Gelatinequalitäten mit guten physikalischen Eigenschaften gewonnen werden, ist jedoch sehr begrenzt.

Zusammenfassend kann die Ueberführung des Kollagens in Gelatine in drei Reaktionen unterteilt werden.

1. Kettenverkürzung durch Spaltung der Peptidbindungen.
2. Spaltung hauptvalenzmässiger Quervernetzungen
[z.B. Esterbindungen].
3. Auflösung der Schraubenstruktur des Kollagens
[hauptsächlich H-Brücken].

Die beiden ersten Reaktionen erfährt das Kollagen sowohl bei der Aescherung als auch bei Säureeinwirkung. Der Unterschied besteht in der Geschwindigkeit der Reaktionsabläufe. Unter Säureeinwirkung verlaufen beide Reaktionen gleich schnell, während bei der Kalkbehandlung viel mehr Quervernetzungen gelöst werden.

Die dritte Reaktion erfolgt bei der Extraktion mit warmem Wasser, d.h. beim Verkochen oder bei der thermischen Denaturierung der Kollagenhelix.

Da beim kalk-alkalischen Aufschluss mehr Querverbindungen gespalten werden, besteht die so gewonnene Gelatine vorwiegend aus verknäuelten einkettigen Peptidketten. Beim sauren Aufschluss, der hauptsächlich die in Sequenz stehenden Peptidbindungen löst, setzt sich die gewonnene Gelatine in der Regel aus seitlich verknüpften Aggregaten von Peptidbruchstücken zusammen, die dem Tropokollagen noch bis zu einem bestimmten Grad nahestehen.

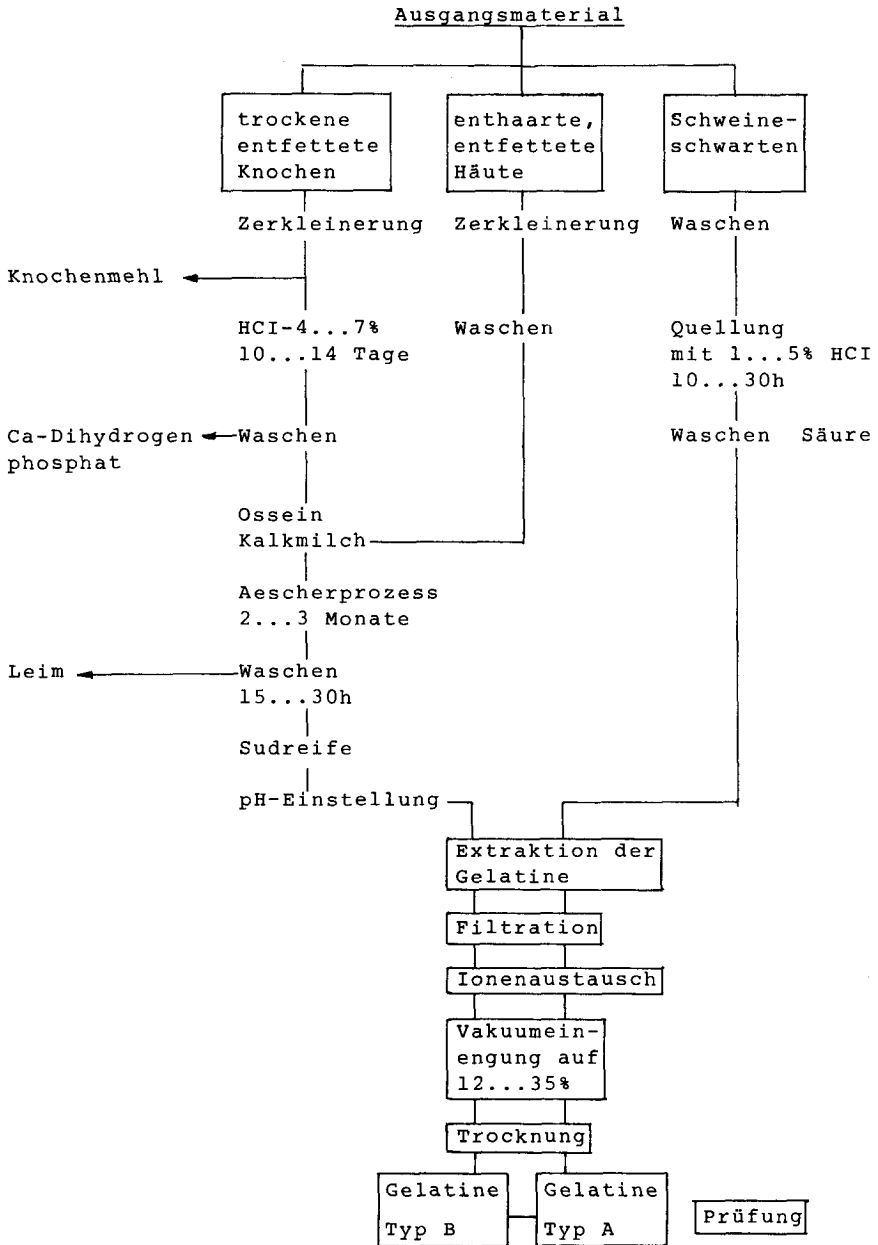


Abb. 5: Flussdiagramm des Ablaufs der Gelatinegewinnung (22).

2.2.4. Physikalisch chemische Eigenschaften der Gelatine

In ihrer ungeordneten Knäuelstruktur ähnelt eine Gelatine-lösung in vielen Beziehungen einer Lösung eines synthetischen, linearen Hochpolymeren. Es können deshalb einige physikalische Eigenschaften von Gelatine in Lösung mit der Theorie interpretiert werden, wie sie für die Behandlung synthetischer Polymere entwickelt wurde.

Da der Helix-Knäuelübergang bei der Umwandlung von Kollagen in Gelatine teilweise reversibel ist und zudem die polaren Gruppen innerhalb der Teilchen unregelmässig angeordnet sind, treten zusätzliche, für Gelatine in Lösungsform spezifische Erscheinungen auf, die nicht mit der allgemeinen Theorie der Hochpolymeren erklärt werden können. Beispiele sind die extremen zwischenmolekularen Kräfte oder die Gelbildung.

Polydispersität, Molekulargewicht

Die Uneinheitlichkeit des Ausgangsmaterials Kollagen und die komplexen Abbau- und Denaturierungsvorgänge bei der Ueberführung von Kollagen in Gelatine lassen erwarten, dass die fertigen Handelsprodukte molekular sehr uneinheitlich sind. Uneinheitlich sowohl nach Molekulargewicht, wie auch nach Molekulargestalt.

Bei der Gelatine sind innerhalb gewisser Grenzen Teilchen jeder Grösse zu erwarten, sie sind polymolekular.

Das angegebene Molekulargewicht für Gelatine stellt einen Mittelwert dar, wobei aber berücksichtigt werden muss, dass die Verteilung der Einzelmolekulargewichte nicht der Gauss'schen Verteilungskurve folgt.

Während in der Aminosäurezusammensetzung praktisch kein Unterschied zwischen Kollagen und Gelatine besteht, ist das Molekulargewicht von ca. 360'000 auf 70 - 110'000 reduziert.

Optische Drehung

In Gelatinelösungen über 35° C beträgt die spezifische Drehung nach Reich (16) nur -100 bis -150° gegenüber Kollagen -350°, und zwar ziemlich unabhängig von Molekulargewicht und Kettenlänge. Für die relativ hohen Drehwerte sind vor allem die stark prolinhaltigen Strukturelemente verantwortlich.

Spez. Drehwerte (α)_D^{20°} einzelner AS-Reste:

Glycin	0°
Prolin	-250°
Hydroxiprolin	-200°

Interessant ist die Temperaturabhängigkeit der optischen Drehung, die sog. Mutarotation. Sie äussert sich darin, dass bei Temperatur über 35° C die Drehung in einem weiten Konzentrationsbereich (1-7%) unabhängig von der Temperatur ist, dass jedoch beim Absinken der Temperatur unter 15° C die Drehwerte von -120° allmählich auf über -300° ansteigen. Diese Erscheinung wird darauf zurückgeführt, dass beim Abkühlen eine allmähliche Rückführung der Knäuel in eine Helixstruktur stattfindet.

Viskosität

Nach Newton wird der Viskositätskoeffizient als Tangentialkraft pro Flächeneinheit ausgedrückt, die aufgebracht werden muss, um in einer Flüssigkeit konstante Fliessgeschwindigkeit zu erzielen. Eine konstante Fliessgeschwindigkeit

wird aber nur dann erreicht, wenn die angelegte Schubspannung in der Flüssigkeit keine Strukturänderung bewirkt. (Quasi-viskosität)

Die Viskositätsbestimmung von Gelatine hat bei der Fabrikationskontrolle und der Qualitätsprüfung grosse Bedeutung. Gelatine wird in der Regel nicht nach mittlerem Molekulargewicht, sondern nach empirisch ermittelten Viskositätszahlen gehandelt, die Ermittlung erfolgt mit den sog. Bloomgrammen. Als Mass für ein Bloomgramm gilt die Kraft, die erforderlich ist um einen Ebonit-Stempel (Kunststoff) von 12,7 mm Durchmesser und ebener Unterfläche in eine bei 10⁰ C zubereitete Gallerte bestimmter Konzentration (6,66 Gewichts %) der zu prüfenden Gelatine 4mm tief einzudrücken (23), wobei zu achten ist, dass das Penetrometerprinzip keine absoluten oder Relativ-, sondern nur empirische Werte ergibt.

Gelierung

In der Praxis wird unter Gelierung die Erscheinung verstanden, dass eine makromolekulare Lösung genügender Konzentration (für Gelatine i.a. über 0,5%) unter dem Einfluss sinkender Temperatur zu einer mehr oder weniger formstabilen Masse erstarrt, die das Lösungsmittel eingeschlossen hält.

Bradbury und Martin (24) haben bei ihren Untersuchungen des Gelierungsphänomens drei aufeinanderfolgende Phasen erkannt:

1. Ausbildung einer Helixkonformation in einzelnen Kettensegmenten durch teilweise Umformung der Einzelkettenknäuel. Diese geordneten Bezirke scheinen ihren Ursprung in prolinreichen Abschnitten der Peptidkette zu haben.
2. Zusammenlagerung der geordneten Bezirke unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken.

3. Die Berührungspunkte werden bei genügender Konzentration und geringer Wärmebewegung immer zahlreicher. Gleichzeitig stellt sich in den mehrkettigen Aggregationszentren eine quasi-kristalline Ordnung ein. Das Lösungsmittel wird im dreidimensionalen Gelatinenetz immobilisiert.

Gelfestigkeit

Die Faktoren, die die Gelfestigkeit bestimmen, sind die folgenden:

- a) Gelatinetyp
- b) Kettenlänge bzw. Molekulargewichtsbereich
- c) Gelatinekonzentration
- d) Ionenstärke
- e) pH der Lösung

Bei Gelatinekonzentrationen über 1% werden alle andern Faktoren gegenüber dem Faktor c, der Konzentration, wenig bedeutsam. Zwischen 1 und 0,5% werden vor allem pH und Gelatinetyp wesentlich. Bei einer Konzentration unter 0,5% ist im allgemeinen keine Gelbildung mehr festzustellen.

Verschiedene Autoren konnten zeigen, dass für die Gelfestigkeit vor allem die Anzahl der geordneten Bezirke, die durch intermolekulare H-Brücken zusammengehalten werden, verantwortlich sind. Zusätze von H-Brücken sprengenden Substanzen, (Harnstoff) senken die Gelierfestigkeit wesentlich. Die funktionellen Gruppen in den Seitenketten sind nach Bello (25) von geringem Einfluss auf das Gelierverhalten. Der Autor zeigte, dass eine Blockierung dieser Gruppen (Veresterung der -COOH, Acetylierung der -NH₂ und OH-Gruppen) die Gelierfähigkeit kaum verändern. Eine Komplexierung der Peptid-NH-Gruppen mit Metallionen (z.B. Cu⁺⁺) unterdrückte dagegen die Gelierung vollständig. Damit wurde die ausschlaggebende Rolle der Peptidbindung bei der Ausbildung der gelstabilisierenden Wasserstoffbrücken gezeigt.

Gelatinelösung bei
höherer Temperatur



Abkühlung



Ausbildung geordneter
Bezirke in der
Einzelkette



Aggregation der
geordneten Bezirke



Einordnung der Bezirke
in ein dreidimensionales
Netzwerk

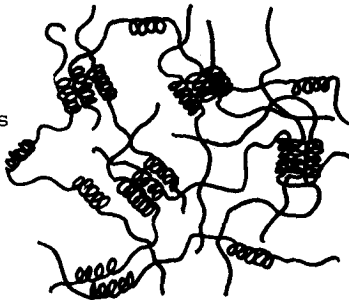
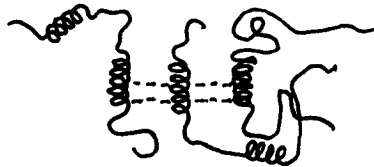
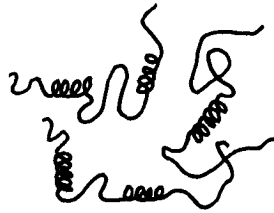
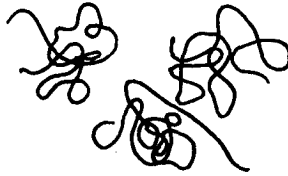


Abb. 6: Rückführung Knäuel - Helixstruktur

2.3. Magensaftresistenz

Die magensaftresistente Arzneiform nimmt in der galenischen Zubereitung einen sehr wichtigen Platz ein. Die Möglichkeit, den Magen vor dem Kontakt mit Substanzen, welche die Magenwand oder besser gesagt die Funktionalität der Magenzellen negativ beeinflussen, zu schützen, liess die Forschung auf diesem Gebiet schnell vorantreiben. Gleichzeitig ist es dank der magensaftresistenten Arzneiform möglich, Wirkstoffe, welche im Magen durch den Magensaft zerstört würden, trotzdem peroral zu applizieren.

Die Vermeidung der Interaktionen zwischen Wirkstoff und Magensaft einerseits und Wirkstoff und Magenwandzellen andererseits, darf die optimale Bioverfügbarkeit der Arzneiform natürlich nicht beeinflussen. Die Wirkstoff-Freigabe muss im Dünndarm sehr rasch stattfinden können. Die moderne galenische Zubereitung erlaubt es, diesen Anforderungen gerecht zu werden.

2.3.1. Physiologie des Magen-Darm-Traktes

Hauptaufgabe des Gastrointestinaltraktes ist die Ueberführung der aufgenommenen Nahrung in resorbierbare Bestandteile und deren Aufnahme in das Körperinnere. Diese Vorgänge werden durch mechanische Prozesse (Zerkleinerung, Durchmischung, Transport) eingeleitet. Die Ueberführung in resorbierbare Bestandteile wird von den Verdauungssäften beendet.

Die Aufgabe der Galenik wird es in diesem Problemkreis sein, eine Arzneiform so herzustellen, dass die Wirkstoffaufnahme optimal wird. Die in der Arzneiform enthaltenen Arzneimittel müssen möglichst rasch an ihren Resorptionsort gebracht werden, ohne dabei verändert zu werden, und ohne gleichzeitig andere empfindliche Resorptionsgebiete zu beeinflussen.

Für den Molekültransport durch die Membran des Magen-Darm-Traktes ist einerseits eine passive Diffusion oder andererseits ein aktives Transfersystem zu berücksichtigen.

Quantitativ gesehen steht die Diffusion durch die Lipidmatrix im Vordergrund bei der Stoffaufnahme in den Organismus, daher kommt, wie leicht einzusehen ist, der Lipidlöslichkeit der zu resorbierenden Substanz eine dominierende Rolle zu.

Der Magensaft wird in den Zellen der Magendrüsen in einer Menge von 2-3 Litern pro Tag gebildet. Die Magendrüsen weisen in den verschiedenen Abschnitten des Magens ein unterschiedliches histologisches Bild auf. Der eigentliche Verdauungssaft des Magens wird von den Drüsen des Fundus und Corpusbereichs sezerniert (Abb. 7). Diese enthalten als wichtigste Elemente die Hauptzellen, welche Pepsinogen und die Belegzellen, welche Salzsäure produzieren. Im nüchternen Zustand sezerniert der Magen nur eine geringe Menge von Saft (5-15 ml pro Stunde). Vor, während und nach der Nahrungsaufnahme werden jeweils ca. 600 - 1200 ml wasserhellen bis leicht opaleszierenden Saftes gebildet. Dieser Magensaft weist aufgrund seiner hohen Konzentration an Salzsäure eine stark saure Reaktion auf (pH 0,8 - 1,5) und ist nahezu isotonisch. An organischen Bestandteilen enthält er das eiweisspaltende Fermentgemisch Pepsin, Mucin (Magenschleim) u.a.

Die Salzsäure im Magensaft leitet die Ueberführung des als inaktive Vorstufe sezernierten Pepsinogens in Pepsin ein, die dann autokatalytisch fortschreitet. Gleichzeitig schafft HCl ein optimales ph für die Pepsinwirkung. Salzsäure denaturiert ausserdem Eiweisskörper, wodurch u.a. Bakterien getötet werden.

Während der intestinalen Phase kommt es anfänglich zu einer Steigerung und später zu einer Verminderung der Magensekre-

tion. Die Sekretionssteigerung wird durch den Uebertritt frisch aufgenommener, nicht saurer Nahrung ausgelöst. Tritt später saurer Chymus in das Duodenum über, so wird bei intra-duodenalem pH kleiner als 4 die Magensekretion gehemmt.

Geschwüre in Magen und Duodenum gehören zu den häufigsten und wegen der Blutungsgefahr gefährlichsten Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes.

Der Beeinflussung der Magen-Darmschleimhaut durch Medikamente kommt eine grosse Bedeutung zu, vor allem weil durch eine umfassende galenische Aufbereitung eines Arzneimittels gewisse Risiken vermindert, bzw. aufgehoben werden können. Für die Ursache des Duodenalgeschwürs spielt eine übermässige HCl-Sekretion eine entscheidende Rolle (26). Demgegenüber wird beim Magengeschwür zumeist eine verminderte Säuresekretion mit Atrophie der Schleimhaut beobachtet (27).

Im Dünndarm findet die Durchmischung des sauren Chymus mit den basischen Sekreten des Pankreas, der Leber und der Darmdrüsen statt. Durch die Enzyme des Pankreassaftes und der Darmepithelzellen wird unter Mitwirkung der Galle der Hauptteil der Verdauung bewerkstelligt. Mit dem Fortschreiten der Verdauung setzt gleichzeitig die Resorption ein.

Der Pankreassaft wird vom exokrinen Anteil dieses Organs in einer Menge von 1,5 - 2,0 Liter pro Tag gebildet. Der während der Verdauung gebildete Bauchspeichel ist dem Blutplasma isotonisch und weist ein von pH 8 - 8,5 auf. Dieses pH ist durch die hohe Konzentration an Bicarbonat bedingt, die beim Menschen bei maximaler Sekretion 125 mmol/Liter beträgt. Durch den Bicarbonatgehalt des Pankreassaftes, der Galle und des Darmsaftes, wird der pH-Wert des sauren Chymus im Dünndarm in Richtung Neutralpunkt bzw. in den schwach alkalischen Bereich verschoben. Hierdurch wird ein günstiges Milieu für die Pankreas-Enzyme geschaffen, deren Wirkungsoptimum bei pH 7-8 liegt.

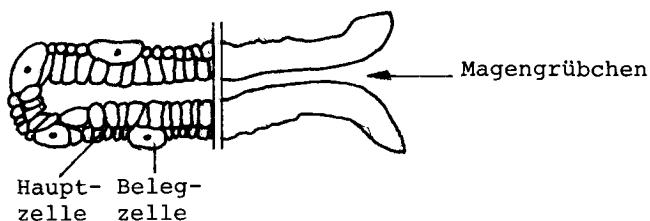


Abb. 7: Schematische Darstellung einer Magendrüse aus dem Korpusbereich (28)

Gallensekretion

Die Galle wird von den Leberzellen in die Gallenkapillaren sezerniert, welche durch Aussparungen aneinanderliegender Leberzellen bzw. Leberzellbälkchen gebildet werden.

Aus den Gallenkapillaren fließt sie über intra und extra-lobuläre Cholangiolen in grössere Gefässe der periportalen Felder, die sich über immer grössere Gänge im Bereich der Leberpforte zum Ductus hepaticus vereinigen.

Der Gallensaft fließt schliesslich in das Duodenum. Die Secretion läuft kontinuierlich während des ganzen Tages ab, wobei insgesamt ein Volumen von 0,5 - 1,0 Liter pro Tag gebildet wird. Sie hat eine goldgelbe Farbe, ein pH von 7,8 - 8,6 und ist nahezu blutisotonisch.

Abschliessend kann man zusammenfassen, dass für die Applikation von magensaftresistenten Kapseln die genügende Ansäuerung des Magens von grosser Bedeutung ist.

Die Tatsache, dass der nüchterne, gesunde Magen ein neutrales pH aufweist, würde dazu führen, dass die magensaftresistente Arzneiform, nüchtern eingenommen, im Magen schnell zerfallen würde.

Ideale Bedingungen für die Applikation wären demzufolge kurz vor, während oder nach dem Essen, dies nur in Bezug auf Magensaftresistenz.

Die pH-Verhältnisse vom Magen in den Dünndarm sind entsprechend den oben aufgeführten Angaben von stark sauer bis zu neutral und schwach basisch.

Der Vorteil bei der Einnahme der magensaftresistenten Arzneiform nach dem Essen, liegt beim Vorliegen einer gesicherten stark sauren Reaktion des Magensaftes, im Gegensatz zur Einnahme auf den nüchternen Magen, bei welchem das pH des Magensaftes bis auf pH 6 ansteigen kann.

2.3.2. Chemische Modifikation der Gelatine mit Vernetzungsmitteln

Modifikationen der Gelatine mit magensaftresistenten Eigenschaften können durch strukturelle Veränderungen der Gelatine mit Vernetzungsmitteln gemacht werden.

Wie alle Proteine bietet auch Gelatine mit den funktionellen Gruppen der Aminosäurereste und auch mit der Peptidgruppe selber vielfältige Ansatzpunkte für chemische Umsetzungen. Die Reaktionspartner können auf verschiedenartige Weise mit dem Gelatinemolekül in Wechselwirkung treten. Neben kovalenten und ionogenen Bindungen sind verschiedene Nebenvalenzbindungen möglich. So z.B. Wasserstoffbrücken oder Komplexbindungen wie beim Einbau von Chromsalzen in die Kollagenfaser (Gerbung). Verschiedene chemische Eigenschaften von Gelatine wurden in zahlreichen Uebersichtsarbeiten publiziert (29 - 34).

Bedeutungsvoll sind vor allem die kovalenten Querbindungen zwischen den Peptidketten, da solche Brückenbindungen die molekulare Gestalt grundlegend ändern und demzufolge auch die Eigenschaften wesentlich beeinflussen.

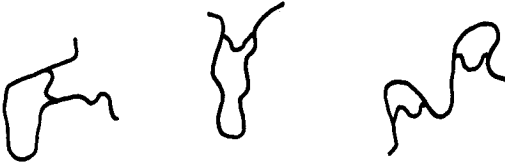


Abb. 8: Intrachenare Querbindungen



Abb. 9: Interchenare Querbindungen

In Abb. 8 werden Querbindungen innerhalb einer Peptidkette aufgezeigt. Das Molekulargewichtsmittel bleibt unverändert, die Konformationsfreiheit wird eingeschränkt, eine Streckung der Kette verunmöglicht.

In Abb. 9 werden Querbindungen zwischen zwei Peptidketten aufgezeigt. Das Molekulargewichtsmittel steigt, die Molekülgestalt ändert sich.

Neben den natürlichen Querverbindungen in Gelatine (cross-links) ist vor allem die künstliche Quervernetzung von Interesse.

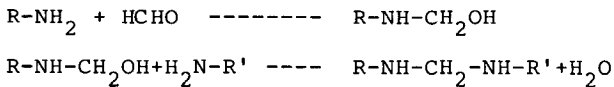
Durch Behandlung mit einer Anzahl meist bifunktionaler Reagenzien können in Gelatine zusätzliche Querbindungen eingeführt werden. Solche Reaktionen haben in der Technik grosse Bedeutung erlangt. So z.B. bei der Gerbung der Tierhäute, der Härtung von Gelatine in der photographischen Technik und auch bei der Modifizierung von Gelatine zur Herstellung von Plasmaexpandern.

Nach der Art der Quervernetzungen lassen sich zwei Gruppen unterscheiden.

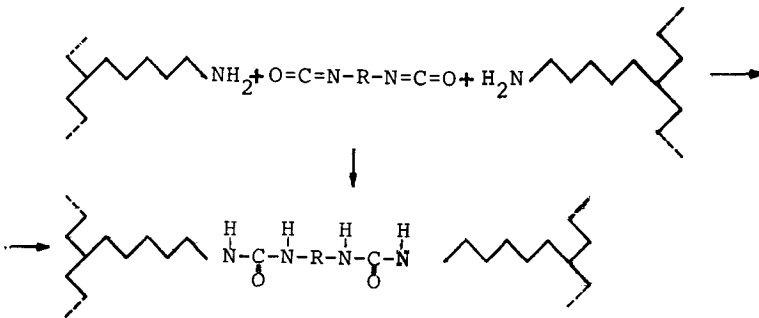
- a. Vernetzung unter Einführung von Fremdmolekülen als Brückenglieder.

Kondensation mit Aldehyden

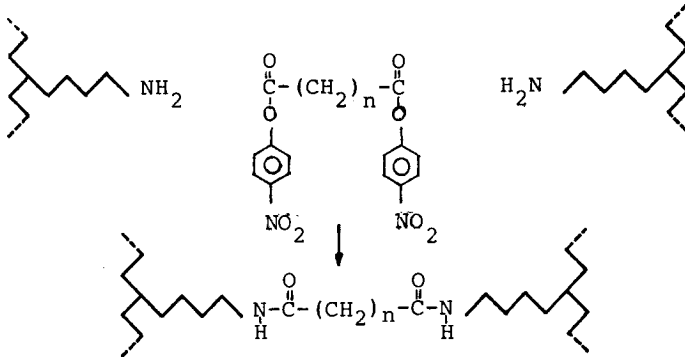
In Proteinen bewirkt Formaldehyd zwischen Amino, primären Amid- oder Guanidylgruppen Brückenbildung folgenden Typs:



Addition von Diisozyanaten (35)

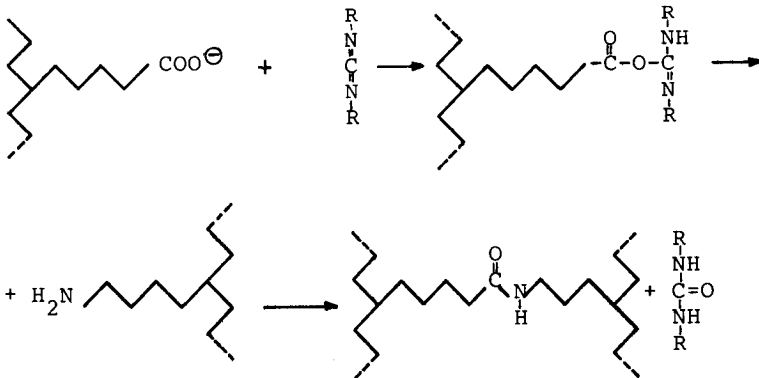


N-Acylierung mit Nitrophenylestern verschiedener Dicarbonsäuren (36)



- b. Direkte Vernetzung funktioneller Gruppen der Gelatine unter Einwirkung kondensierender Reagenzien.

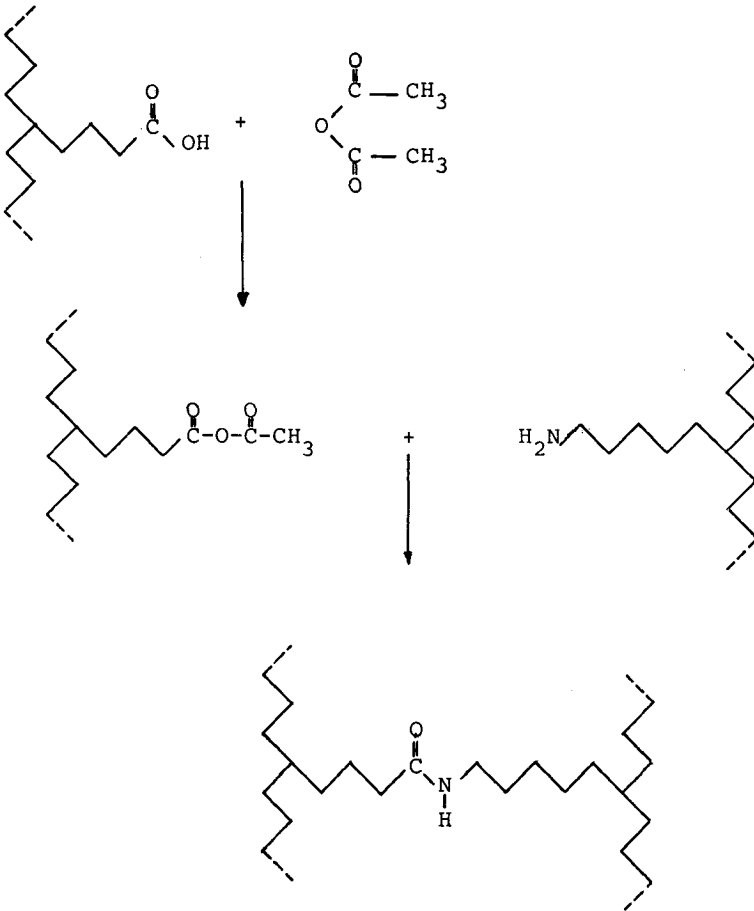
Kondensation mit Carbodiimiden (37)



Kondensation mit Essigsäureanhydrid (38)

Reaktion des Essigsäureanhydrides mit Carboxylgruppen in Seitenketten unter Bildung eines gemischten Anhydrides.

Reaktion dieses gemischten Anhydrides mit Aminogruppen in benachbarten Seitenketten.



2.3.3. Anwendung der Polymere für magensaftresistente Arzneiformen

Modifikationen der Gelatine als Baustein magensaftresistenter Arzneikapseln können durch rein physikalische Mischungen mit einem Polymer untersucht werden. Die Entwicklung in der pharmazeutischen Verfahrenstechnik der letzten Jahre beschränkte sich darauf, Gelatinekapseln durch spezielle Filmüberzüge magensaftresistent zu machen. Dieses Verfahren hat vielfach die früher übliche Härtung der Gelatine durch Formaldehyd verdrängt. Die Problematik dieser Technik ist besonders bei Weichgelatinekapseln gross, da der Kern nicht wie bei Dragées hart, sondern durch Veränderung der Luftfeuchtigkeit elastischer bzw. grösser oder kleiner werden kann.

Diese hygroskopen Eigenschaften werden vor allem durch den relativ hohen Gehalt an Weichmachern induziert. Die verwendeten Ueberzüge sind halb- oder vollsynthetische Polymere, die sich durch das Vorhandensein einer mehr oder weniger grossen Zahl von Carboxylgruppen auszeichnen. Die Auflösung der Filme erfolgt durch Ionisation der Carboxylgruppen im schwach sauren bis neutralen Milieu des oberen Dünndarms und wird durch folgende Parameter beeinflusst.

1. Eigenlöslichkeit des polymeren Grundgerüsts.
2. Dissoziationskonstanten der Carboxylgruppen.
3. Anzahl der Carboxylgruppen.
4. Aktueller Ionisationsgrad.

Im industriellen Masstab werden heute im wesentlichen die ersten zwei (a & b) durch das chemische Grundgerüst verschiedenen Substanzgruppen verwendet.

- a) Acrylharz-Lacke
- b) Cellulose-Phthalsäure-Ester-Derivate
- c) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat

a) Acrylharzlacke

Magensaftresistente Acrylharzlacke sind anionische Polymerisate aus Methacrylsäure und Methacrylsäureestern (Eudragit[®] L,S) sowie aus Methacrylsäure und Acrylsäureestern (MPM[®] -05). Durch Variation des Gehalts an Methacrylsäure erhält man Produkte, die sich bei unterschiedlichen pH-Werten lösen. So löst sich Eudragit[®] L, mit einem Methacrylsäuregehalt von 50%, bei pH-Werten über 6, Eudragit[®] S, dessen Methacrylsäuregehalt 30% beträgt, bei pH-Werten über 7 (39) und MPM[®] -05, Methacrylsäuregehalt 42,5-55%, löst sich bei pH-Werten über 5 (40).

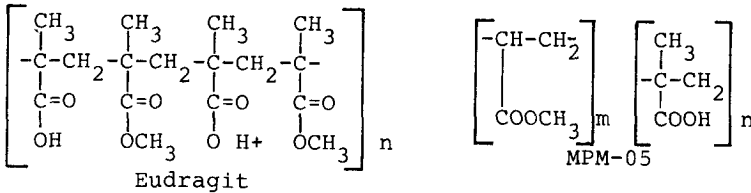


Abb. 10: Acrylharze (Eudragit, MPM-05)

b) Celluloseacetatphthalat (CAP)[®]

CAP[®] aus der Reihe der Cellulosephthalatester ist ein vielfach verwendeter Filmüberzug, der bei Tabletten, aber auch bei Gelatine kapseln zur Anwendung gekommen ist (41) (42) (43). CAP ist ein gemischter Partialester der Cellulose, der aus Cellulose triacetat nach partieller Hydrolyse durch Umsetzung mit Phthalsäureanhydrid gewonnen wird.

Die Hydrolyse tritt an leicht angreifbaren Stellen des Cellulose triacetat-Moleküls ein. In diese stereo-chemisch labilen Positionen tritt der Phthalatrest und ist somit sehr hydrolyseanfällig. (44)

Verschiedene Arzneibücher (USP XIX, JP VIII, PH Helv. VI,) lassen deshalb den Gehalt an freier Säure, berechnet Phthalsäure, bestimmen.

CAP[®] löst sich in Pufferlösungen ab pH 5,7 - 5,8 (45) Durch die Hydrolyse nimmt jedoch der potentielle Ionisationsgrad (Anzahl der Carboxylgruppen) und somit die Löslichkeit bei diesen pH-Werten ab.

CAP[®] wird in Kombination mit Weichmachern verwendet, da die Substanz wegen ihres Mangels an hydrophilen Substituenten sehr spröde ist.

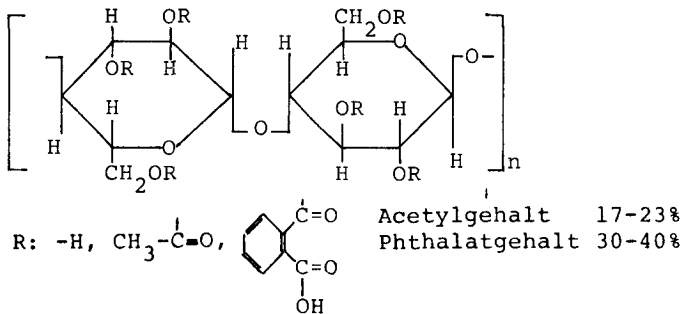


Abb. 11: Celluloseacetatphthalat (CAP)[®]

c) Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)[®]

HPMCP[®] ist ein neuentwickeltes Produkt aus der Reihe der Cellulose-Phthalsäure-Ester, das durch Veresterung von 2-Hydroxypropylmethylcellulose mit Phthalsäureanhydrid gewonnen wird. Durch Veraetherung an der Cellulose mit Methyl- und 2-Hydroxypropylgruppen entsteht ein stabiles Grundgerüst. Somit neigt HPMCP[®] nicht zu hydrolytischem Abbau.

HPMCP[®] liegt in mehreren durch ihren Substitutionsgrad zu unterscheidenden Varietäten vor, z.B.

HP-50	Methoxylgehalt	20-25 %
	2-Hydroxypropylgehalt	8-12 %
	Phthalatgehalt	20-27 %

HP-55	Methoxygehalt	18-22 %
	2-Hydroxypropylgehalt	6-10 %
	Phthalatgehalt	27-35 %

HP-50 löst sich bei pH-Werten über 5,0,

HP-55 bei pH-Werten über 5,5 (46)

Der Zusatz von Weichmachern ist meist nicht notwendig, da HPMCP aufgrund seiner hydrophilen Substituenten die nötige Eigenplastizität besitzt.

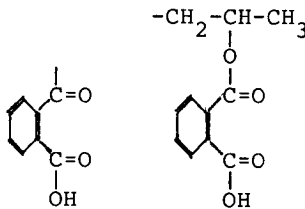
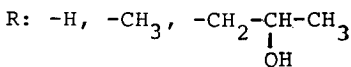
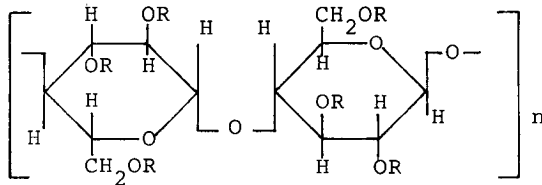


Abb. 12: Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP)[®]

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Allgemeine Bemerkungen

<u>CAP:</u>	Celluloseacetatphthalat chemisch rein Dr. Bender und Hobein AG, Zürich
<u>Gelatine:</u>	Gelatine Typ B Soft Ossein/Skin Capsugel AG, Basel
<u>Glycerin:</u>	Glycerin Ph. Helv. VI, 85%
<u>Ammoniak:</u>	Ammoniak-Lösung, 25%ig
<u>Probezelle:</u>	Um den in vivo Verhältnissen einer Kap- selwand möglichst gerecht zu werden, musste dafür eine Probezelle neu ent- wickelt werden. (Kapitel 3.2.1.4.)
<u>Kugelfallvisko- simeter:</u>	Modell Haake B/BH Nr. 74 080
<u>Ultrathermostat:</u>	Haake NBS Bender und Hobein AG, Zürich
<u>Viskosimeter:</u>	Epprecht Rheomat 15
<u>Zerfallsapparatur:</u>	Eigenbau
<u>IR-Spektrophoto- meter:</u>	Perkin Elmer 257
<u>UV-Spektrophoto- meter:</u>	Perkin Elmer 550 UV-VIS

Magensaftresistenz: Zeitintervall vom Kontakt der Polymer-Gelatine-Plättchen mit künstlichem Magensaft RS, bzw. künstlichem Darmsaft bis zum Durchbruch.

3.2. Untersuchungen von Weichgelatine-Kapselmaterialien auf magensaftresistente Eigenschaften

Die Forderung, eine magensaftresistente Weichgelatine-Kapsel herzustellen, ohne eine bisher übliche Nachbehandlung mittels Formaldehyd usw. notwendig zu machen, bedurfte einer grundlegenden Veränderung der Gelatinemasse als Baustein für die Kapselwand. Gleichzeitig mussten die Eigenschaften der Gelatine für die Weiterverarbeitung erhalten bleiben. Die Vorversuche mit CAP[®] und HPMCP[®] zeigten Vorteile von CAP[®] bei der Herstellungstechnik der Kapselmasse, sodass in erster Linie die Versuchsreihen mit CAP[®] durchgeführt wurden.

3.2.1. Beschreibung verschiedener Arbeitsvorgänge

Die Produktion von Weichgelatine-Kapseln wird heute nur grossindustriell durchgeführt. Zur Untersuchung und Weiterentwicklung von Kapselmaterialien mussten Arbeitsvorschriften und Apparaturen festgelegt bzw. gebaut werden, damit auch im Labor Versuchsreihen unter gleichen Bedingungen getestet werden konnten.

3.2.1.1. Herstellung der Polymer/Gelatine-Mischungen

In einem Erlenmeyerkolben wurde das Polymer gemäss Vorschrift eingewogen (Tabelle 4). Die entsprechende Menge Wasser und Glycerin wurden beigelegt, gut geschüttelt, die angegebene Menge Ammoniak zugetropft, (Salzbildung) nochmals gut gemischt und bei Zimmertemperatur von 25^o C bis zur vollständigen Lösung des Polymers stehengelassen (ca. 12h). Nach Beifügung der vorgeschriebenen Menge Gela-

tine B wurde das Gemisch mit einem Glasstab kräftig gerührt bis die Quellung der Gelatine eine gummiartige Masse ergab. Die Masse wurde anschliessend in ein thermostatisiertes Wasserbad von 90° C gestellt, bis sich eine homogene, fliessfähige Polymer/Gelatine-Mischung gebildet hatte (ca. 20 Min.).

Da die geschmolzene Polymer/Gelatine-Mischung einen sehr hohen Luftblasenanteil aufwies, musste versucht werden diese Luftblasen zu entfernen. Mittels Filtration durch 8-fach hydrophile Gaze in einem Wärmeschrank (Abb. 13), resultierte ein luftblasenfreies Filtrat, welches für alle weiteren Untersuchungen als Ausgangsmaterial diente ¹.

¹ Bei der industriellen Produktion von Weichgelatine-Kapseln wird die Luftblasenfreiheit durch den Einsatz von Vakuum erreicht. Dieses Vorgehen war im Labor mit kleinen Mengen nicht realisierbar wegen starker Schäumung und zu grossem Wasserverlust.

Tabelle 4: Verschiedene Polymer/Gelatine Test-Mischungen

	M ₀ [g]	M ₁ [g]	M ₂ [g]	M ₃ [g]	M ₄ [g]	M ₅ [g]
Gelatine B	45,0	41,8	39,24	37,96	35,4	-
Glycerin	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0
Aqua dest.	52,0	50,4	48,9	48,1	47,2	48,1
Ammoniak 25 %	-	1,6	3,1	3,9	4,8	3,9
CAP	-	3,2	5,76	7,04	9,6	7,04
CAP [%] ¹	-	5,0	9,0	11,0	15,0	-

Die Test-Mischung M₀ entspricht einer Zusammensetzung, welche bei der industriellen Produktion von Weichgelatine-Kapseln Verwendung findet.

¹ Der prozentuale Anteil von CAP errechnet sich nur aus dem Verhältnis von Polymer in Gelatine und Glycerin. Diese Berechnung wurde gewählt, weil das Wasser bei der Trocknung verloren geht.

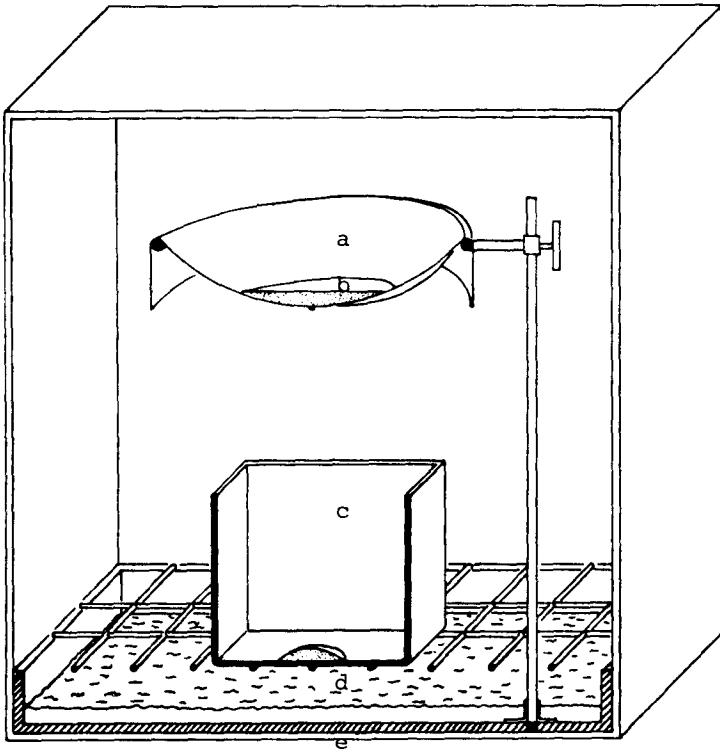


Abb. 13: Wärmeschrank für die Filtration der Polymer/
Gelatine-Mischungen

- a: 8-fach Hydrophile Gaze,
- b: Polymer/Gelatine-Mischung,
- c: Auffanggefäß für luftblasenfreies Filtrat,
- d: Wasserbehälter,
- e: Wärmeschrank eingestellt auf $85^{\circ} \pm 5^{\circ}$ C.

Aus der Abb. 13 ist die innere Konstruktion des Wärmeschran-
kes ersichtlich. Die verwendete hydrophile Gaze musste jeweils

kurz vor der Filtration mit heissem Wasser getränkt und sofort ausgewunden werden, damit der Wassergehalt der Polymer/Gelatine-Mischungen nicht durch Aufsaugen durch die Gaze verändert wurde. Das Wasserbecken im Wärmeschrank war notwendig, damit das Filtrat unmittelbar beim Herausfließen aus der Gaze durch Eintrocknen (rel. F.) nicht verzögert oder gar verunmöglicht wurde. Die Temperatur von 85° C war für die Aufrechterhaltung der Fließfähigkeit der Polymer/Gelatine-Mischung unumgänglich.

3.2.1.2. Herstellung der Polymer/Gelatine-Plättchen

Die filtrierte Polymer/Gelatine-Mischung wurde auf eine heisse Glasplatte (85° C) gegossen. Auf diese Glasplatte wurde an jeder Ecke eine gleich dicke (1,00 mm, 1,25 mm, 1,5 mm)¹ Unterlagsscheibe gelegt, eine zweite heisse Glasplatte (85° C) daraufgepresst, bis die beiden Glasplatten mit den vier Unterlagsscheiben in Kontakt waren. Die obere Platte wurde mit einem Gewichtsstein (2 kg) beschwert, während rund 2-3 Stunden bei Zimmertemperatur abgekühlt, und anschliessend konnten die beiden Glasplatten vorsichtig voneinander getrennt werden, sodass eine einheitliche Polymer/Gelatine-Platte von bestimmter Plattendicke resultierte. Mit einem Rundstecheisen wurden runde Standard-Polymer/Gelatine-Plättchen (Durchmesser 2 cm) herausgestanzt. Der Durchmesser der Plättchen entspricht dem benötigten Durchmesser der Probezelle (Abb. 17).

¹ Die Schichtdicke der Kapselwand kann bei den heutigen Abfüllmaschinen für Weichgelatine-Kapseln wohl verstellt werden, jedoch bestehen nur sehr limitierte Schichtdickenbereiche. Je nach verwendeter Formwalze sind Schichtdicken von 1,00 wie auch von 1,25 mm realisierbar.

Die so hergestellten Plättchen wurden während 14 Tagen in einem Klimaschrank konstanten Bedingungen ausgesetzt¹. Damit keine Krümmung der Plättchen durch einseitiges Trocknen entstehen konnte, wurden diese Plättchen täglich gewendet. Die Aufbewahrung im Klimaschrank erfolgte auf einer Glasplatte.

3.2.1.3. Trocknungsverlauf der Polymer/Gelatine-Plättchen

Um die Bedingungen im Klimaschrank zu standardisieren, wurden Temperatur und relative Feuchtigkeit laufend aufgezeichnet. Mittels eines geeichten Haarhygrometers und Thermometers war es möglich, den Klimaschrank nach 2-tägigem Betrieb auf ein konstantes Klima einzustellen. Wie aus Abb. 14 und Abb. 15 ersichtlich, sind die klimatischen Verhältnisse recht stabil.

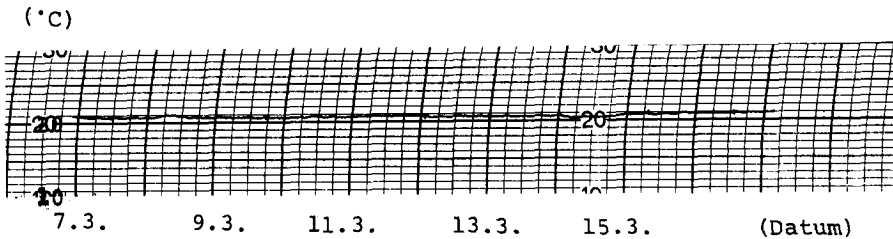


Abb. 14: Temperaturverlauf über einen Zeitraum von 9 Tagen
gemessen in Fison's Klimaschrank

¹ Anlehnend an das Produktionsverfahren für Weichgelatine-kapseln wurde ein Klima von $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$ und $15 \pm 1\%$ relativer Feuchtigkeit gewährleistet.

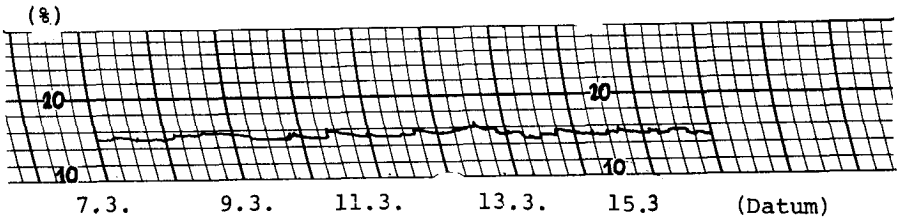


Abb. 15: Relative Luftfeuchtigkeit über einen Zeitraum von 9 Tagen, gemessen in Fison's Klimaschrank

Tabelle 5: Bestimmung des Wasserverlustes eines 1,25 mm dicken Polymer/Gelatine-Plättchens in Abhängigkeit der Trocknungszeit bei konstantem Klima (Abb. 14 und Abb. 15)

Einwaage G [g] zur Zeit t [h]	Mischungen					
	M ₀			M ₃		
	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	x ₆
G t ₀	0,58275	0,57722	0,60186	0,76110	0,78177	0,80110
G t ₂	0,45010	0,44784	0,46925	0,61093	0,63276	0,64826
G t ₄	0,31745	0,31845	0,33664	0,46075	0,48375	0,49541
G t ₈	0,30945	0,30653	0,31953	0,43667	0,45345	0,46331
G t ₂₂	0,30760	0,30473	0,31773	0,41345	0,42765	0,43721
G t ₄₉	0,30753	0,30466	0,31772	0,40464	0,41729	0,42674
G t ₉₈	0,30754	0,30463	0,31775	0,40157	0,41245	0,42273

G t₀: Einwaage nach der Herstellung der Plättchen

G t_n: Gewicht der Plättchen, verschiedener Proben x, nach Trocknungszeit n

Tabelle 6: Bestimmung des prozentualen Restwassergehaltes in Abhängigkeit der Trocknungszeit

Restwassergehalt [%] zur Zeit t_n [h]	Mischungen					
	M_0			M_3		
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6
$G t_0$	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
$G t_2$	51,82	52,55	53,36	58,23	59,65	59,61
$G t_4$	3,63	5,10	6,72	16,46	19,30	19,22
$G t_8$	0,72	0,73	0,70	9,76	11,10	10,74
$G t_{22}$	0,05	0,07	--	3,31	4,11	3,84
$G t_{49}$	0,03	0,05	--	0,86	1,31	1,08
$G t_{98}$	0,03	0,03	--	--	0,01	0,02

Der Wassergehalt von 100% errechnet sich aus der Standard-Mischung M_0 . 100% Wasser entsprechen 47,24% der Einwaage zur Zeit t_0 .

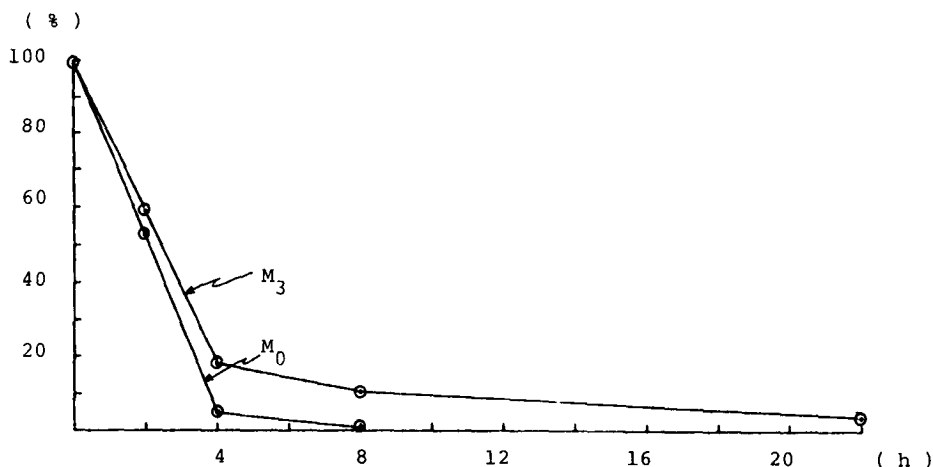


Abb. 16: Restwassergehalt der Polymer/Gelatine-Plättchen
in Abhängigkeit der Trocknungszeit

3.2.1.4. Entwicklung und Bau der Probezelle

In den Arzneibüchern werden für die Zerfallsprüfungen von Gelatine-Kapseln geeignete Geräte aufgeführt. Da bei unseren Versuchsreihen eine Kapselherstellung auf den Produktionsmaschinen der Industrie unmöglich war (kleine Chargen, voll ausgelastete Maschinen) musste versucht werden, eine Messmethode zu entwickeln, welche den in vivo Bedingungen der Kapseln möglichst gerecht wurde. In Abb. 17 können die wesentlichsten Teile der selbst entwickelten Probezelle entnommen werden. Nach umfangreichen Vorversuchen und Abänderungen dieser Probezelle war es möglich, die Polymer/Gelatine-Plättchen reproduzierbaren Bedingungen auszusetzen. Die Probezelle wurde weitgehend auf einer Drehbank hergestellt. Die verwendeten Baumaterialien waren für die Teile e und l Teflon, das Gestänge c Aluminium und die Lochplatte g Polyester.

Durch den Einsatz dieser Probezelle war die Forderung nach einseitiger Benetzung der Polymer/Gelatine-Plättchen mit künstlichem Verdauungssaft erfüllt. Um bei der vertikalen Bewegung der Probe-Zelle im Verdauungssaft ein Vorbeiströmen der entsprechenden Lösung zu gewährleisten, wurden im Unterteil 1 der Probezelle verschiedene Flüssigkeitsschleusen gebohrt. Ebenfalls verhinderten diese Flüssigkeitsschleusen, dass sich Luftblasen ansammelten und der Kontakt von Verdauungssaft zu Plättchen unterbrochen würde. Durch die beiden gegeneinander elektrisch isolierten Leiter c und d war der Durchbruch des Verdauungssaftes sofort am Ampèremeter ablesbar und in eine zeitliche Abhängigkeit zu setzen. Der innere Gegendruck (in der Kapsel durch Füllung gewährleistet) wurde durch die Polyesterplatte g simuliert. Ohne Polyesterplatte bog sich das Polymer/Gelatine-Plättchen in Folge des Flüssigkeitsdruckes nach innen durch und schloss beim Berühren der Leiter c und d den Stromkreis, bevor der Magensaft durchgetreten war.

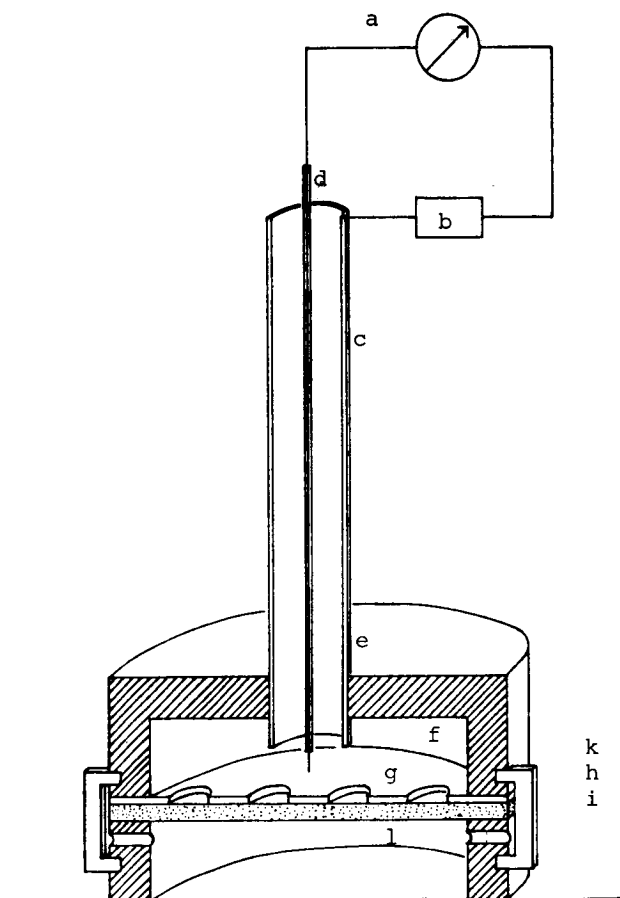


Abb. 17: Probezelle zur Ermittlung der magensaftresistenten Eigenschaften der Polymer/Gelatine-Plättchen

a: Ampèremeter, bzw. Schreiber, b: Batterie 2 V,
c: Gestänge aus Aluminium, d: elektrisch-
leitender Draht gegen c isoliert, e: Probezelle
Oberteil (Teflon) f: Zellenhohlraum, g: Polyester-
platte stark durchlöchert, h: Polymer/Gelatine-
Plättchen, i: Flüssigkeitsschleusen (Bohrungen im
Unterteil, k: Befestigung von Unter- und Oberteil
(Gummiband), l: Unterteil der Probezelle (Teflon)

3.2.1.5. Messungen der Magensaftresistenz mit der Probezelle

Die getrockneten Polymer/Gelatine-Plättchen (Trocknungszeit 14 Tage) wurden für die Zerfallsmessungen in künstlichen Verdauungssäften zwischen die Teile f und g der Probezelle geklemmt. Die beiden Teile wurden mit einem Gummiband k aneinander befestigt. Damit zwischen dem Oberteil der Zelle und der Polyesterplatte, wie auch zwischen der Polyesterplatte und dem oberen Teil der Polymer/Gelatine-Plättchen keine Flüssigkeit eindringen konnte, wurden diese Teile eingefettet. Nachdem die Zelle in künstlichem Magensaft von 37° C eingetaucht war, wurde sie mit einem Erweka-Gerät in vertikaler Richtung mit einer Frequenz von 11 Bewegungen pro Minute getestet. Der Durchbruch des künstlichen Verdauungssaftes konnte am Ampèremeter a oder an einem angeschlossenen Schreiber als Funktion der Zeit sehr gut und genau abgelesen werden.

3.2.2. Einfluss des Polymergehaltes und der Schichtdicke der Plättchen auf die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS

Die vorliegende Arbeit versuchte, die Kapselwandmaterialien ausgehend von der Gelatine in Kombination mit einem Polymer zu modifizieren. Durch Veränderung des Polymergehaltes sollten Mischungen gefunden werden, welche den gestellten magensaftresistenten, wie auch physikalischen Eigenschaften (Brüchigkeit, Verarbeitungsfähigkeit auf der Maschine usw.) entsprechen. Die Schichtdicke konnte nur in einem kleinen Bereich verändert werden, da die Produktionsmaschinen Schichtdicken von über 1,5 mm nicht mehr verarbeiten können.

Die Resultate sind in Tabelle 7-9 und Abb. 18 und 19 angegeben.

Tabelle 7: Zerfallszeiten im künstlichen Magensaft RS bei einer Plättchen-Schichtdicke von 1,00 mm verschiedener Mischungen. *

Mischungen	Zt [Min]					\bar{Zt} [Min]
	x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	
M ₀	13	14	11	14	12	12,8
M ₁	18	15	12	17	15	15,4
M ₂	14	16	15	13	16	14,8
M ₃	15	14	13	14	14	14,0
M ₄	26	25	20	27	27	25,0

* Erhitzungszeit 25 Min.

Zt: Zerfallszeiten, gemessen mit der Probezelle

x_n : Versuch x, Anzahl n

Tabelle 8: Zerfallszeiten im künstlichen Magensaft RS
bei einer Plättchen-Schichtdicke von 1,25 mm
verschiedener Mischungen *.

Mischungen	Zt [Min.]					\bar{Zt} [Min.]
	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	
M ₀	17	16	16	17	16	16,4
M ₁	13	14	12	15	13	13,4
M ₂	26	27	25	26	26	26,0
M ₃	41	45	43	42	46	43,4
M ₄	58	60	54	55	56	56,6

* Erhitzungszeit 25 Min.

Zt: Zerfallszeiten, gemessen mit der Probezelle

x_n: Versuch x, Anzahl n

Tabelle 9: Zerfallszeiten im künstlichen Magensaft RS
bei einer Plättchen-Schichtdicke von 1,5 mm
verschiedener Mischungen *.

Mischungen	Zt [Min.]					\bar{Zt} [Min.]
	x ₁	x ₂	x ₃	x ₄	x ₅	
M ₀	16	18	17	17	17	17,0
M ₁	15	16	16	18	15	16,0
M ₂	25	25	25	23	25	24,6
M ₃	48	50	52	50	50	50,0
M ₄	70	73	72	71	72	71,6

* Erhitzungszeit 25 Min.

Zt: Zerfallszeiten, gemessen mit der Probezelle

x_n: Versuch x, Anzahl n

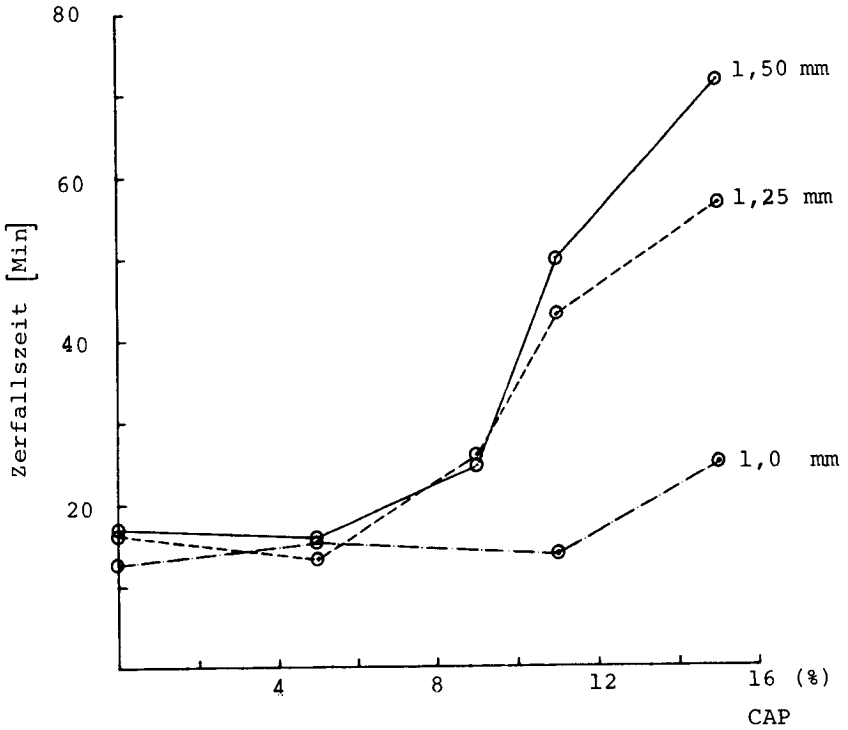


Abb. 18: Einfluss des Polymergehaltes (M_0 - M_4 ; Tabelle 4) auf die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS bei verschieden dicken Plättchen.

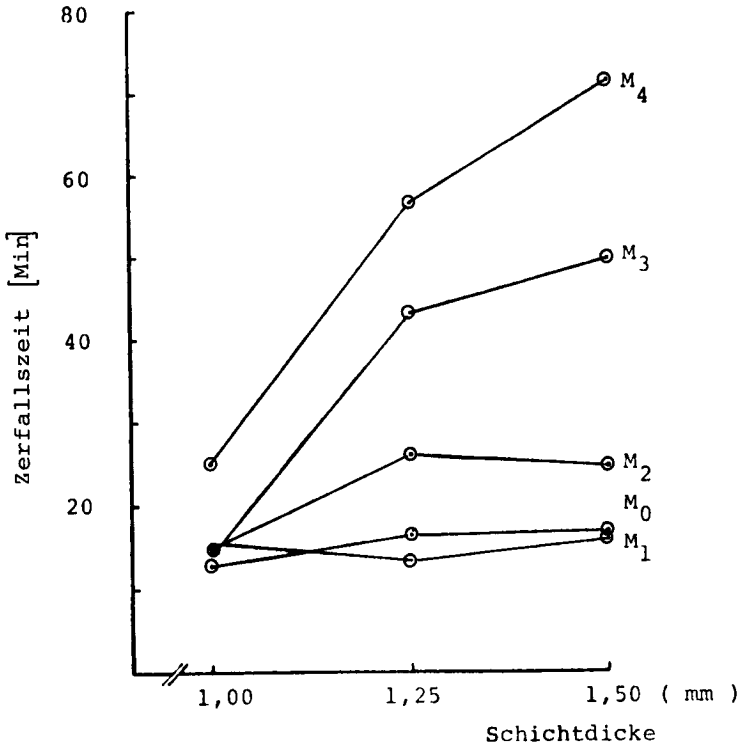


Abb. 19: Einfluss der Schichtdicke auf die Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS verschiedener Mischungen (M₀-M₄; Tabelle 4)

Diskussion

Die mittleren Zerfallszeiten (Z_t) im künstlichen Magensaft RS weisen auf eine Abhängigkeit zur Schichtdicke, wie auch zur Polymerkonzentration hin. Die Zerfallszeit ist jedoch weder linear zur Schichtdicke noch zur Polymerkonzentration. In Abb. 19 kann man erkennen, dass mit steigender Polymerkonzentration die Linearität als Funktion der Schichtdicke zunimmt. Betrachtet man das Verhalten der Polymer/Gelatine-Plättchen im künstlichen Magensaft, sieht man deutlich die Einwirkung der Magensäure, indem die Polymer/Gelatine-Plättchen weiss werden. Obwohl das Eindringvermögen des Magensaftes nur etwa 1/3 der Plättchendicke ausmacht, scheint eine Mindestdicke aus Festigkeitsgründen unumgänglich zu sein. Die Zerfallszeit in Abb. 18 zeigt einen deutlichen Anstieg zwischen 9 und 11% CAP-Konzentration. Bei Werten über 11% verflacht sich die Kurve wieder. Wie der Einfluss der Schichtdicke und der Polymerkonzentration auf die gemessenen Zerfallszeiten zeigt, scheint eine bestimmte Anordnung der Polymermoleküle in einem zweidimensionalen Netz notwendig zu sein. Gleichzeitig darf man annehmen, dass das Polymer mit der Gelatine irgendwelche Verbindungen eingehen muss, denn eine Erhöhung der Polymerkonzentration gibt nicht zwangsläufig eine bessere Magensaftresistenz. Das Abflachen der Kurve in Abb. 18 bei 15% CAP könnte einerseits darauf hinweisen, dass das Polymer eventuell mit mehreren Gelatine-molekülen komplexe Verbindungen eingeht, oder aber, dass zuviel Polymer das mechanische Gerüst zwischen den Gelatine-molekülen stört. Die Versuche zeigen aber deutlich, dass die Entwicklung einer magensaftresistenten Kapsel auf diesem Wege erfolgreich sein sollte.

3.2.3. Einfluss der Erhitzungszeit der Polymer/Gelatine-Lösung auf die Zerfallszeit der Plättchen im künstlichen Magensaft RS

Zur Herstellung der Gelatinemasse mit oder ohne Polymer ist die thermische Beanspruchung unumgänglich. Beim eventuellen Vorliegen einer Komplexbildung zwischen Polymer und Gelatine, wie auch wegen der Thermolabilität von CAP und Gelatine mussten die magensaftresistenten Eigenschaften in Abhängigkeit zur Erhitzungszeit untersucht werden.

Tabelle 10: Magensaftresistenz in Abhängigkeit der thermischen Belastungszeit bei 90° C in künstlichem Magensaft RS der Mischung M₄ bei einer Schichtdicke von 1,25mm.

Erhitzungszeit [Min]	Zt [Min]			$\bar{z}t$ [Min]
	x ₁	x ₂	x ₃	
30	70	65	70	68,33
60	>180	>180	>180	>180
120	80	75	80	78,33
240	30	35	35	33,33

Zt: Zerfallszeit, gemessen mit der Probezelle

x_n: Probe x, Anzahl Versuche n

Tabelle 11: Magensaftresistenz in Abhängigkeit der thermischen Belastungszeit bei 90° C in künstlichem Magensaft RS der Mischung M₀ bei einer Schichtdicke von 1,25 mm.

Erhitzungs- zeit [Min]	Zt [Min]			\bar{z}_t [Min]
	x ₁	x ₂	x ₃	
30	7	15	13	11,67
60	8	12	9	9,67
120	10	12	12	11,33
240	11	13	12	12,0

Zt: Zerfallszeit, gemessen mit der Probezelle

x_n: Probe x, Anzahl Versuche n

Bei der industriellen Produktion sind diese gewählten thermischen Beanspruchungen nicht realisierbar, d.h. der Zeitbedarf für die Aufarbeitung der Kapselmasse dauert wegen des grossen Volumens viel länger. Die Grossindustrie braucht für die Aufarbeitung der Gelatine eine thermische Belastung von 70° C während 3 Stunden und anschliessend eine Belastung von 60° C während 24 Stunden. In Tabelle 12 kann man identische Eigenschaften bezüglich Magensaftresistenz der Mischung M₄ erkennen wie in Tabelle 10 bei einer Erhitzungszeit von 60 Minuten.

Tabelle 12: Magensaftresistenz in Abhängigkeit der thermischen Belastung von 70° C (3h) und anschliessend 60° C (24h) in künstlichem Magensaft RS der Mischung M₄ bei einer Schichtdicke von 1,25 mm.

	x_1	x_2	x_3
Zerfallszeit [Min]	>180	>180	>180

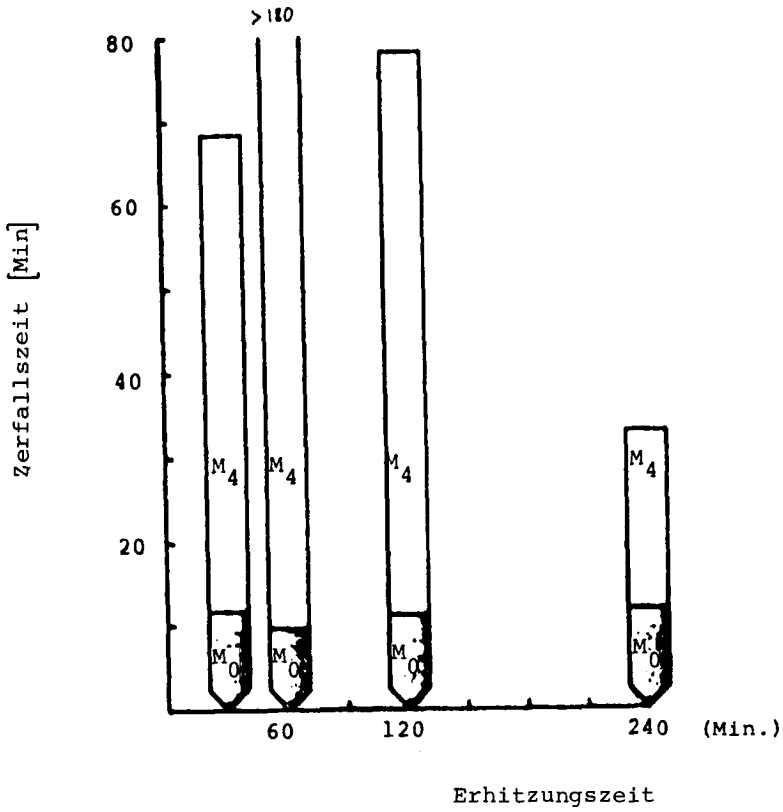


Abb. 20: Zerfallszeit der Polymer/Gelatine-Plättchen (Kapitel 3.2.1.5) im künstlichen Magensaft RS bei $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$ in Abhängigkeit der Erhitzungszeit bei konstanter Schichtdicke (1,25 mm) der Mischungen M_4 und M_0

Diskussion

Die thermische Beanspruchung der Gelatine in der Mischung M_0 zeigt keine wesentlichen Veränderungen im Verhalten gegenüber künstlichem Magensaft. Hingegen kann bei der Polymer/Gelatine-Mischung M_4 eine Beziehung der Erhitzungszeit zur Magensaftresistenz aufgezeigt werden. Die optimale Erhitzungszeit der Polymer/Gelatine-Mischung liegt bei ca. 1 Stunde, wobei längere wie auch kürzere Erhitzungszeit zu deutlichen Wertverlusten führen. Betrachtet man die Tatsache, dass eine thermische Beanspruchung von 3 Stunden bei 70°C und anschliessend 24 Stunden bei 60°C (Tabelle 12) dieselben Zerfallswerte ergibt wie 60 Minuten bei 90°C und dass 240 Minuten bei 90°C sehr schlechte Werte ergeben (Tabelle 10), kann eine Interaktion von CAP Polymer- mit Gelatinemolekülen vermutet werden, welche bei 90°C innerhalb einer Stunde aufgebaut wird. Durch längeres Kochen bei 90°C werden eventuell diese Gelatine/Polymer-Komplexe abgebaut, was einen Abfall der magensaftresistenten Eigenschaften zur Folge haben müsste. Steigt die Temperatur hingegen nicht über 60°C , scheint diese Interaktion der beteiligten Moleküle stabiler zu sein.

3.2.4. Zerfallszeit der Plättchen in verschiedenen künstlichen Verdauungssäften

Wird eine Arzneiform als magensaftresistent bezeichnet, muss gleichzeitig eine ausreichende Darmlöslichkeit gefordert werden, um eine optimale Bioverfügbarkeit zu erhalten. Um den physiologischen Verhältnissen im Magen-Darm-Trakt gerecht zu werden, wurden die Plättchen mit der Probezelle immer vor dem Versuch in künstlichen Darmsaft, 1/2 Stunden in künstlichen Magensaft RS getaucht und mit dem Erweka-Gerät bewegt.

Da die magensaftresistenten Arzneiformen, gemäss Anwendungsvorschrift, immer nach dem Essen eingenommen werden, darf mit einer Mindestverweildauer von 1/2 Stunden im Magen gerechnet werden.

Tabelle 13: Zerfallszeit der Polymer/Gelatine-Plättchen
(Kapitel 3.2.1.5) in verschiedenen künstlichen Verdauungssäften bei $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C in Abhängigkeit der Erhitzungszeit bei konstanter Schichtdicke (1,25 mm) der Mischung M_4 . Vorbehandlung 1/2 Stunden Magensaft RS.

Erhitzungszeit [Min]	Zt [Min]							
	Darmsaft S_1			$\bar{z}t$	Darmsaft S_2			$\bar{z}t$
	x_1	x_2	x_3		x_5	x_6	x_7	
30	10	12	13	11,67	15	18	20	17,67
60	5	2	4	3,67	15	15	18	16,0
120	7	5	8	6,67	12	13	10	11,67
240*	-	-	-		-	-	-	

S_1 : Künstlicher Darmsaft ohne Enzym Ph.Helv.VI pH 7,4

S_2 : Künstlicher Darmsaft ohne Enzym Ph.Helv.VI pH 4,2

*2 Die Werte für die Erhitzungszeit von 240 Minuten waren nicht durchführbar, weil die Probe im Magensaft bereits zerfallen war.

Diskussion

Wie aus der Tabelle 13 ersichtlich ist, entsprechen zwar die Zerfallszeiten im künstlichen Darmsaft den gestellten Forderungen an magensaftresistente Weichgelatine kapseln, jedoch besteht kein Zusammenhang zwischen der Erhitzungszeit und den Zerfallswerten.

3.3. Fliessverhalten der Polymer/Gelatine-Mischungen

Das Fliessverhalten von Gelatine ist für die Fabrikation von Weichgelatine kapseln von grosser Bedeutung, müssen doch die zur Fabrikation bestimmten Mischungen ein genau definiertes Fliessverhalten aufweisen, damit auf der Rotationsmaschine einwandfrei gearbeitet werden kann. Ebenfalls spielt das Fliessverhalten der Gelatine für den Handel eine bedeutende Rolle, werden doch Qualitätsmerkmale ebenfalls mit der Bestimmung der Viskosität ermittelt, welche in direktem Zusammenhang zum Erstarrungspunkt und zur Erstarrungszeit der Gelatine stehen. In unseren Versuchen war es von Interesse, das Verhalten der Gelatine gegenüber der Einwirkung eines Polymer zu untersuchen. Gehen wir von der Annahme aus, dass das Polymer mit Gelatine eine chemische Bindung bzw. intermolekulare Interaktion eingeht, müsste dieses Phänomen sich ebenfalls in der Viskositätsveränderung zeigen.

Die exakte Bestimmung der rheologischen Eigenschaften eines bestimmten Systems hängt zum grossen Teil von der Wahl geeigneter Messmethoden ab. Die Messtemperatur wie auch die Verdünnung der Probe mit Wasser wurde in Anlehnung an die Arbeitsvorschriften der Industrie festgelegt.

Das Vorliegen idealviskoser Lösungen (bestimmt mit Epprecht Rheomat) erlaubte die weiteren Untersuchungen mit dem Kugelfall-Viskosimeter von Haake durchzuführen. Damit war es möglich, einmal hergestellte Versuchslösungen hermetisch zu verschliessen, um den Wasserverlust der Probe bei längerdauernden Messungen auszuschliessen.

3.3.1. Einfluss der Polymerkonzentration auf die Viskosität

Das Fliessverhalten der Polymer/Gelatine-Mischungen, welches durch Faktoren wie physikalische Struktur der Moleküle (Kettenlänge, Seitenketten) und intermolekulare Kräfte (H-Brücken) beeinflusst werden kann, wurde mittels Rotationsviskosimetrie untersucht.

Die Resultate sind in Tabelle 14 und 15 bzw. Abb. 21 wiedergegeben.

Tabelle 14: Bestimmung des Korrelationskoeffizienten r zwischen D und \mathcal{T} (Skalenteilen) verschiedener Polymer/Gelatine-Mischungen bei $40^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$

D [sec^{-1}]	\mathcal{T} [ST]				
	M_0	M_1	M_2	M_3	M_4
11,16	5,0	7,4	8,2	10,0	9,7
14,99	6,7	9,8	10,8	13,0	12,8
19,72	8,8	12,8	14,4	17,1	16,9
26,32	11,9	17,1	19,2	22,7	22,4
34,72	15,9	22,3	25,1	29,9	29,3
50,04	23,0	31,9	36,0	42,9	42,2
67,18	30,6	42,6	48,4	57,6	56,5
88,41	39,2	56,1	63,7	75,1	74,1
117,9	51,9	74,2	83,9	99,9	98,4
155,6	67,8				
Linearer Korrel.-Koeffizient	0,9995	1,000	1,000	1,0000	1,0000
a	-1,233	-0,785	-0,232	-0,585	-0,554
b	2,2944	1,5956	1,3924	1,1929	1,2020

ST: Skalenteile

D: Geschwindigkeitsgefälle

\mathcal{T} : Schubspannung in Skalenteilen

Lineare Korrelation der Gleichung $y = a + bx$

Das rheologische Verhalten der untersuchten Proben zeigt ein sehr schwach pseudoplastisches Verhalten. (Tabelle 14) Dies lässt sich sehr schnell aus der linearen Regressionsgleichung ablesen, ist doch der Wert a der Gleichung $y = a + bx$ bei allen Proben schwach negativ, d.h. die errechnete Gerade schneidet die y -Achse knapp unter dem Schnittpunkt mit der x -Achse.

Der Korrelationskoeffizient von 1,0000 bzw. 0,9995 zeigt eindeutig, dass sich die Proben idealviskos verhalten.

Die Aufarbeitung der Polymer/Gelatine-Mischungen für die Viskositätsmessungen basierte auf dem standardisierten Herstellungsvorgang (Kapitel 3.2.1.1.). Diese Basis-Mischung wurde mit Wasser verdünnt, ¹ in das entsprechende Messgerät eingefüllt, bei 40° C während 15 Minuten thermostatisiert, um dann die notwendigen Messungen durchzuführen.

1 Das Verhältnis Mischung zu Wasser 46:54

Tabelle 15: Einfluss der Polymerkonzentration auf die Viskosität¹ verschiedener Polymer/Gelatine-Mischungen bei $40^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{ C}$

D [sec ⁻¹]	CAP [%]	η [cP]				
		0	5	9	11	15
11,16		87,9	130,0	144,1	175,8	170,5
14,99		87,7	128,3	141,3	170,1	167,5
19,72		87,5	127,3	143,2	170,1	168,1
26,32		88,7	127,5	143,1	169,2	167,0
34,72		89,8	126,0	141,8	168,9	165,6
50,04		90,2	125,0	141,1	168,2	165,4
67,18		89,3	124,4	141,3	168,2	165,0
88,41		87,0	124,5	141,4	166,7	164,5
117,90		86,3	123,4	139,6	166,2	163,7
155,60		85,5				
$\bar{\eta}$ [cP]		87,9	126,3	141,9	169,3	166,4
Standardabweichung s		$\pm 1,52$	$\pm 2,16$	$\pm 1,36$	$\pm 2,79$	$\pm 2,11$

¹ Die Erhitzungszeit für die Aufarbeitung der Mischung war 45 Minuten bei 90° C .

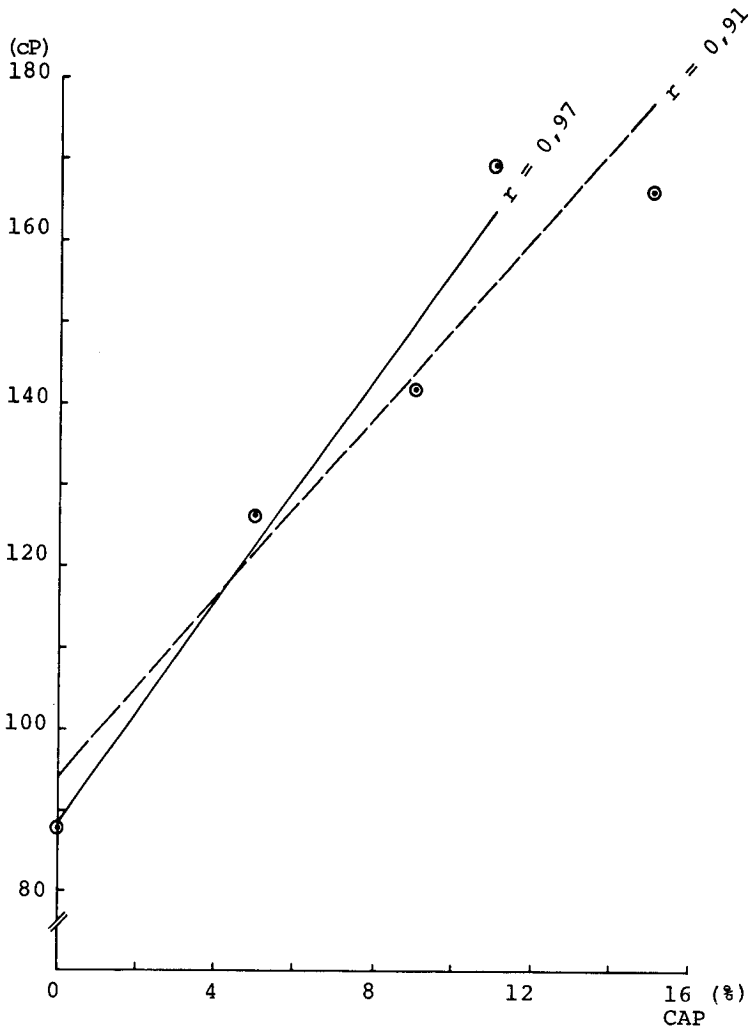


Abb. 21: Viskosität als Funktion der Polymerkonzentration gemessen bei $40^{\circ} \pm 0,5^{\circ} \text{C}$.

- Regressionsgerade aller 5 Messpunkte
- Regressionsgerade ohne Messpunkt 15%

Diskussion

Wie in Abb. 21 deutlich zu erkennen ist, besteht eine deutliche Abhängigkeit der Viskosität zur Polymer-Konzentration. Da der Viskositätsunterschied zwischen 11 und 15% Polymerkonzentration keine wesentliche Veränderung der Viskosität mehr zeigt, darf der Messpunkt 15% Polymerkonzentration ausgeschlossen werden. Der Korrelationskoeffizient r von 0,91 für den gesamten Messbereich (Abb. 21) zeigt einen deutlichen Abfall gegenüber dem Korrelationskoeffizienten r von 0,97 für den Messbereich 0 bis 11% Polymerkonzentration. Vergleicht man dieses Phänomen mit der Abb. 18, wird die Optimierung der Polymerkonzentration in der Mischung um 11% angesetzt werden müssen. Der deutliche Anstieg der Viskosität bei Zugabe des Polymers weist eindeutig auf eine Interaktion von Gelatine mit Polymermolekülen hin, erreicht man doch eine Verdoppelung der Viskosität durch Zugabe von 11% Polymer.

3.3.2. Einfluss der Erhitzungszeit auf die Viskosität unterschiedlicher Polymer/Gelatine-Mischungen

Die Versuche in Kapitel 3.2.3. haben eine deutliche Abhängigkeit der Zerfallszeit im künstlichen Magensaft RS bei variablen thermischen Belastungszeiten gezeigt.

Geht man von der Annahme aus, dass eine Interaktion zwischen Polymer und Gelatine vorliegt, muss dies ebenfalls einen Einfluss auf die Viskosität zeigen. In der Folge wurden Viskositätszahlen in Abhängigkeit der Erhitzungszeit untersucht.

Die Aufarbeitung der Polymer/Gelatine-Mischungen für die Viskositätsmessungen basierte auf dem standardisierten

Herstellungsvorgang (Kapitel 3.2.1.1.). Diese Basis-Mischung wurde analog dem Verfahren in Kapitel 3.3.1. weiterverbreitet und die Viskosität mittels Kugelfallviskosimeter gemessen.

Tabelle 16: Einfluss der Erhitzungszeit bei 90° C auf die Viskosität der Mischung M_0^* , bestimmt mit dem Kugelfallviskosimeter

Erhitzungszeit [Min.]	D^{40} [g/cm ³]	Ft [Sek]	η [cP]	$\bar{\eta}$ [cP]
30	1,06	20,0	74,33	74,33
		20,0	74,33	
		20,0	74,33	
45	1,065	23,0	85,42	85,42
		23,0	85,42	
		23,0	85,42	
60	1,065	21,2	78,73	78,85
		21,1	78,36	
		21,4	79,47	
75	1,055	14,9	55,41	55,29
		14,8	55,04	
		14,9	55,42	
90	1,065	17,4	64,62	64,80
		17,45	64,80	
		17,5	64,99	
240	1,065	14,4	53,48	54,34
		14,6	53,48	
		14,9	55,33	

D^{40} : Dichte bei 40° C

Ft : Fallzeit

* : Verdünnungsverhältniss von Mischung zu Wasser 46 : 54

Tabelle 17: Einfluss der Erhitzungszeit bei 90° C
auf die Viskosität der Mischung M₃^{*},
bestimmt mit dem Kugelfallviskosimeter

Erhitzungszeit [Min.]	D ⁴⁰ [g/cm ³]	Ft [Sek]	η [cP]	$\bar{\eta}$ [cP]
30	1,06	55,5	206,26	206,63
		55,7	207,00	
		55,6	206,63	
45	1,06	49,9	185,44	185,38
		49,85	185,26	
		49,9	185,44	
60	1,06	38,0	141,22	141,34
		38,1	141,59	
		38,0	141,22	
75	1,06	42,3	157,20	156,46
			156,09	
			156,09	
90	1,06	39,8	147,91	147,79
		39,8	147,91	
		39,7	147,54	
240	1,06	26,1	97,00	97,25
		26,2	97,37	
		26,2	97,37	

D⁴⁰ : Dichte bei 40° C

Ft : Fallzeit

* : Verdünnungsverhältniss von Mischung zu Wasser 46 : 54

Tabelle 18: Einfluss der Erhitzungszeit bei 90° C
auf die Viskosität der Mischung M₄^{*},
bestimmt mit dem Kugelfallviskosimeter

Erhitzungszeit [Min.]	D ⁴⁰ [g/cm ³]	Ft [Sek]	η [cP]	$\bar{\eta}$ [cP]
30	1,065	62,0	230,25	229,76
		61,8	229,51	
		61,8	229,51	
45	1,065	46,3	171,94	171,94
		46,2	171,57	
		46,3	171,94	
60	1,065	44,9	166,75	166,87
		44,9	166,75	
		45,0	167,12	
75	1,065	38,1	141,49	141,06
		37,85	140,56	
		38,0	141,12	
90	1,065	42,75	158,76	158,64
		42,75	158,76	
		42,65	158,39	
240	1,065	25,1	93,21	93,09
		25,05	93,03	
		25,05	93,03	

D⁴⁰ : Dichte bei 40° C

Ft : Fallzeit

* : Verdünnungsverhältniss von Mischung zu Wasser 46 : 54

Tabelle 19: Einfluss der Erhitzungszeit bei 90° C
auf die Viskosität der Mischung M₅^{*},
bestimmt mit dem Kugelfallviskosimeter

Erhitzungszeit [Min.]	D ⁴⁰ [g/cm ³]	Ft [Sek]	η [cP]	$\bar{\eta}$ [cP]
30	1,035	24,0	13,09	13,09
		24,0	13,09	
		24,0	13,09	
45	1,035	27,9	15,22	15,13
		27,8	15,16	
		27,55	15,02	
60	1,033	28,9	15,77	15,80
		29,0	15,82	
		29,0	15,82	
90	1,035	32,7	17,83	17,88
		33,0	18,00	
		32,7	17,83	
240	1,03	32,3	17,63	17,27
		31,6	17,25	
		31,0	16,92	

D⁴⁰ : Dichte bei 40° C

Ft : Fallzeit

* : Verdünnungsverhältniss von Mischung zu Wasser 46 : 54

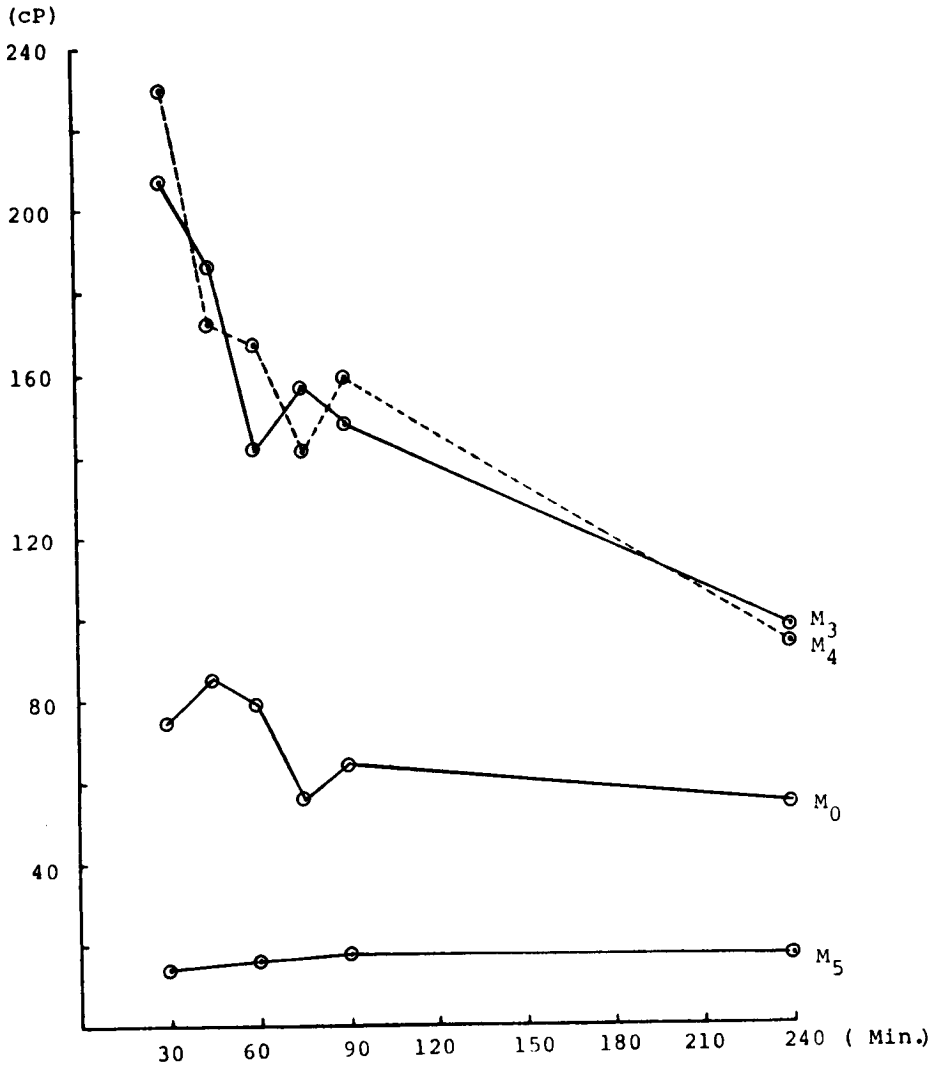


Abb. 22: Einfluss der Erhitzungszeit bei 90° C auf die Viskosität verschiedener Polymer/Gelatine-Mischungen

Tabelle 20: Exponentielle Regressionsrechnung
 der Gleichung $y = ax^b$ verschiedener
 Polymer/Gelatine Mischungen.
 Viskosität als Funktion der Erhitzungszeit

	M_0	M_3	M_4
a	79,26	201,67	214,13
b	$-1,7291 \cdot 10^{-3}$	$-3,1657 \cdot 10^{-3}$	$-3,6089 \cdot 10^{-3}$
r	0,49	0,86	0,86
a_1	113,48	241,40	295,76
b_1	-0,01	-0,01	$-1,024 \cdot 10^{-2}$
r_1	1,00	0,99	0,91

Die Werte für a_1 , b_1 , r_1 berechnen sich für die verschiedenen Mischungen aus folgenden x - Werten (Erhitzungszeit)

M_0 : x / 45 , 60 , 90 Min.

M_3 : x / 30 , 45 , 75 , 90 Min.

M_4 : x / 30 , 45 , 75 Min.

Diskussion

Mit zunehmender Erhitzungszeit fällt die Viskosität der untersuchten Mischungen sehr stark. Das Vorliegen einer exponentiellen Abnahme der Viskosität kann mit ausgewählten Messpunkten gezeigt werden. Die Schwankungen der Kurve über den gesamten Messbereich können apparativ oder in der Komplexität der Interaktion zwischen Polymer und Gelatine begründet sein. Der starke Anstieg der Viskosität

nach 30 Min. Erhitzungszeit bei gleichzeitigem Fehlen einer ausreichenden Magensaftresistenz (Abb. 20) könnte auf eine Interaktion mehrerer Gelatinemoleküle mit einem Polymermolekül hinweisen. Durch fortgesetztes Erhitzen werden diese Bindungen eventuell zum Teil wieder zerstört, was sich im Abfall der Viskosität und in der Zunahme der magensaftresistenten Eigenschaften zeigen lässt. Ein Viskositätsabfall könnte auch durch das Zerstören der Gelatinemoleküle in kleinere Einheiten erklärt werden. Betrachtet man jedoch die Kurve der Mischung M_0 und M_5 , kann deutlich gemacht werden, dass der Viskositätsabfall in Funktion der Erhitzungszeit nicht so intensiv wie im Gemisch Polymer/Gelatine erfolgt. Die Polymermischung M_5 zeigt diesbezüglich überhaupt keinen Abfall der Viskosität.

3.4. Gehaltsbestimmung von CAP mittels Spektral- photometrie

Wird der Produktionsvorgang für Weichgelatine kapseln als Grundlage für die Herstellung von magensaftresistenten Kapseln angenommen, musste sichergestellt werden, dass innerhalb einer Charge die Verteilung von CAP gleichmäßig vorlag. Bestimmt darf man in Betracht ziehen, dass die Durchmischung der Polymer/Gelatine-Mischungen mit geeigneten Rührwerken noch wesentlich besser realisiert werden kann. Als Grundlage für die folgenden Untersuchungen diene das standardisierte Herstellungsverfahren, welches in Kapitel 3.2.1.1. beschrieben ist.

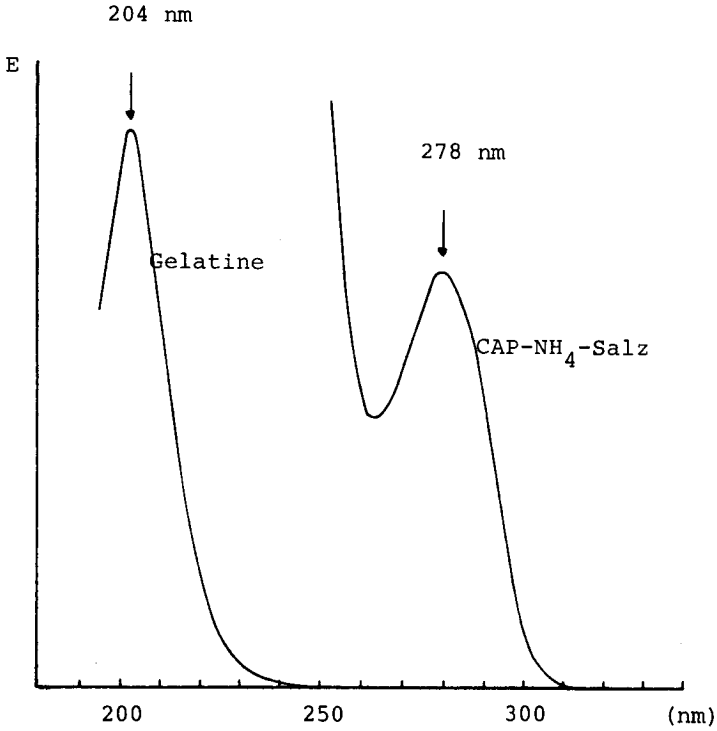


Abb. 23: UV-Absorption von Celluloseacetatphthalat
und Gelatine in Wasser gelöst. (0,5 g ad 100,0 ml)
Die Maxima der beiden Substanzen liegen in wäss-
riger Lösung bei 278 nm (CAP) und 204 nm (Gela-
tine)

Tabelle 21: Bestimmung der spezifischen Extinktion
(E 1%/1 cm) des Polymers CAP-NH₄.

Stammlösung S ml in H ₂ O ad x ml	Polymergehalt g/100 ml	E 278	E 1%/1cm	\bar{E} 1%/1cm
2,00 100	0,010002	0,306	30,593	
4,00 100	0,020004	0,613	30,589	
5,00 100	0,025005	0,764	30,554	
10,00 1000	0,005001	0,153	30,594	
20,00 1000	0,010002	0,309	30,894	30,645

S: Die Stammlösung entspricht 0,5001 g gefriergetrockneten CAP-NH₄-Salzes gelöst in Wasser ad 100,00 ml.

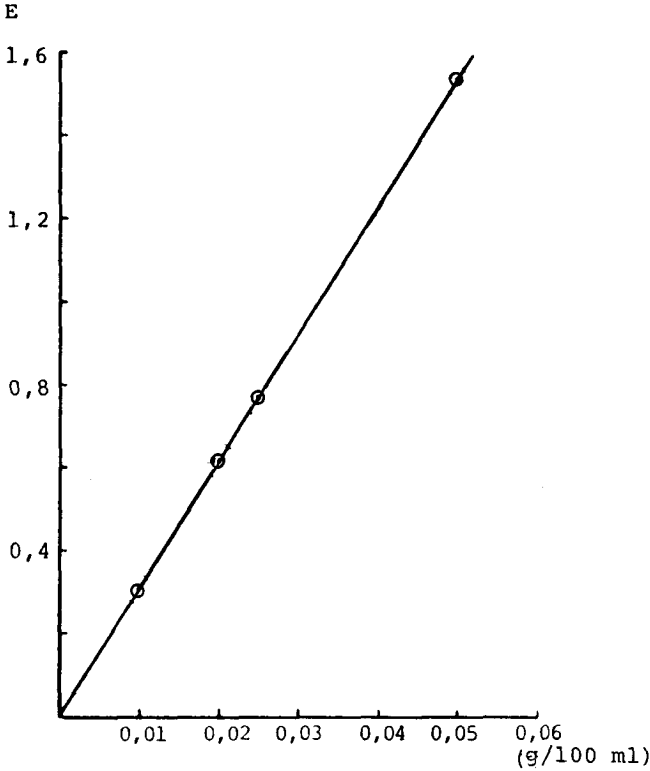


Abb. 24: Spektrometrische Bestimmung einer Verdünnungsreihe von CAP-NH₄-Salz gemessen bei 278 nm

Die lineare Regressionsgleichung mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,999977 ergibt für a: 0,008518 und b: 30,9397, errechnet aus den Werten der Tabelle 21.

Wie aus der Abb.23 ersichtlich ist, liegen die Maxima von Gelatine und Polymer weit auseinander. Es sollte demzufolge möglich sein, den Polymergehalt in der Mischung Polymer/Gelatine mittels UV-Spektralphotometrie zu bestimmen. In Abb. 25 ist der Verlauf des Spektrums im UV-Bereich verschiedener Proben aufgezeigt.

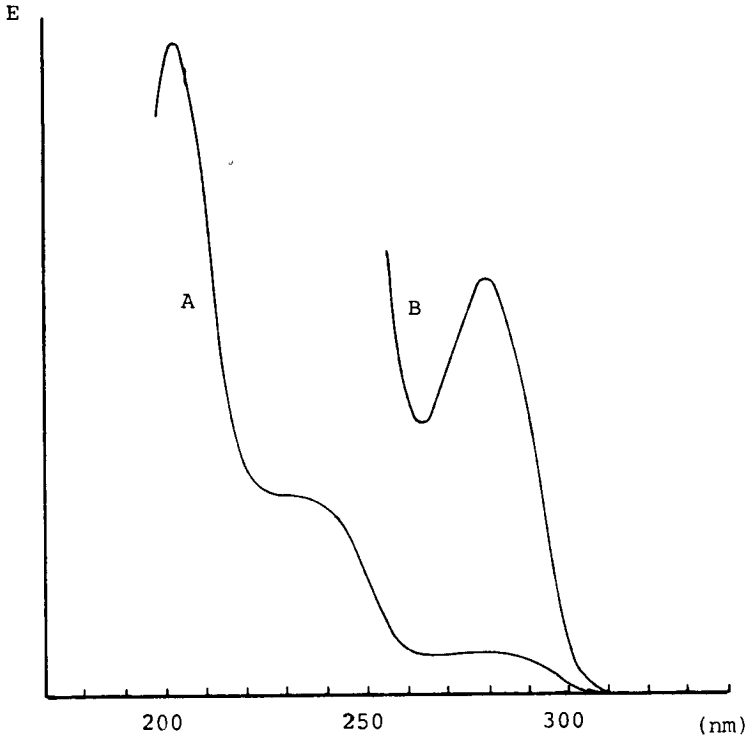


Abb. 25: UV-Absorption von Polymer und Gelatine nach 1-stündiger Erhitzungszeit der Mischung M_4 bei 90° C.

A: Polymer/Gelatine-Mischung

B: Identisch Probe A, jedoch im Bereich bis 250 nm verstärkt.

Tabelle 22: Bestimmung der Polymerkonzentration in Polymer/Gelatine-Plättchen verschiedener Chargen der Mischung M₄

Aus den getrockneten Polymer/Gelatine-Plättchen wurden pro Charge vier ca. gleich grosse Teile genau gewogen, in 100,00 ml Wasser gelöst, im Verhältnis von 1:2 verdünnt und bei 278 nm gemessen.

Charge	Einwaage [g]	E 278	P [g/100 ml]	P / Plättchen [%]	\bar{P} [%]
1	0,5289	1,237	0,0805	15,22	14,33
	0,5001	1,156	0,0752	15,03	
	0,4993	0,999	0,0651	13,03	
	0,5119	1,104	0,0719	14,04	
2	0,4981	1,166	0,0759	15,23	14,36
	0,5192	1,210	0,0787	15,15	
	0,4768	0,954	0,0622	13,04	
	0,5213	1,124	0,0732	14,04	
3	0,5136	1,108	0,0721	14,03	14,03
	0,4997	0,923	0,0602	12,04	
	0,5012	1,158	0,0754	15,04	
	0,5235	1,210	0,0787	15,03	

P: Polymergehalt

Diskussion

Die Bestimmung der Polymerkonzentration mittels UV-Spektralphotometrie lässt sich sehr gut durchführen. Die gemessenen Absorptionen weisen innerhalb einer Charge gewisse Schwankungen auf, welche deutlich machen, dass der Produktionsvorgang für die Herstellung der Polymer/Gelatine - Mischungen streng standardisiert werden muss. Betrachtet man die Zerfallszeiten im künstlichen Magensaft RS in Abhängigkeit der Polymerkonzentration (Abb. 18) wird die Forderung einer homogenen Polymer/Gelatine - Mischung klar aufgezeigt. Das Mischen der Proben mit dem Glasstab ermöglicht es noch nicht, den gestellten Forderungen gerecht zu werden.

Der Sollwert in % der Polymerkonzentration der Mischung M_4 beträgt 15,3 %. Gemäss Tabelle 4 wäre dieser Wert nur 15,0 %; es ist jedoch anzunehmen, dass nach 14-tägiger Trocknungszeit der Wassergehalt von Glycerin ebenfalls teilweise verdunstet.

3.5. Untersuchung der Interaktion zwischen Polymer (CAP) und Gelatine mittels IR-Spektroskopie

Bei IR-Spektren ist der Fingerprintbereich für die gesamte Molekülstruktur sehr charakteristisch, dies bedeutet, dass beim Vorliegen einer Interaktion zwischen CAP (untersuchtes Polymer) und Gelatine, induziert durch thermische Beanspruchung, ein Unterschied im Fingerprintbereich gegenüber einer rein physikalischen Mischung der beiden Komponenten aufgezeigt werden kann.

Um eine homogene Verteilung der Proben in KBr-Plättchen zu erreichen, wurden die einzelnen Komponenten bzw. ihre Mischungen mit oder ohne thermischer Belastung in Wasser gelöst und gefriergetrocknet. Die genau gewogenen Mengen dieser Proben wurden zusammen mit KBr nochmals in Wasser gelöst, erneut gefriergetrocknet, anschliessend unter vermindertem Druck getrocknet, dann wurden Plättchen für die IR-Messungen gepresst.

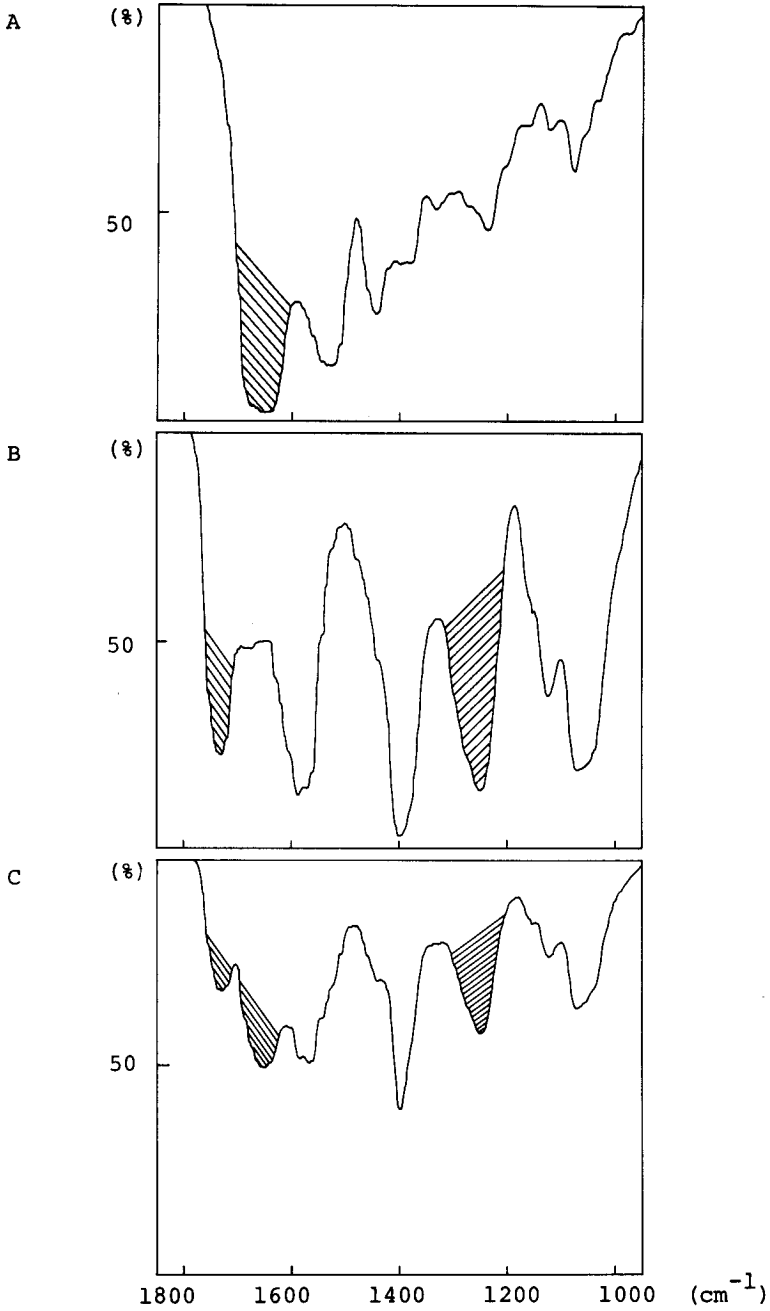


Abb. 26: A - Gelatine B, gefriergetrocknet
B - Celluloseacetatphthalat gefriergetrocknet
C - Gelatine B und Celluloseacetatphthalat gemischt und gefriergetrocknet

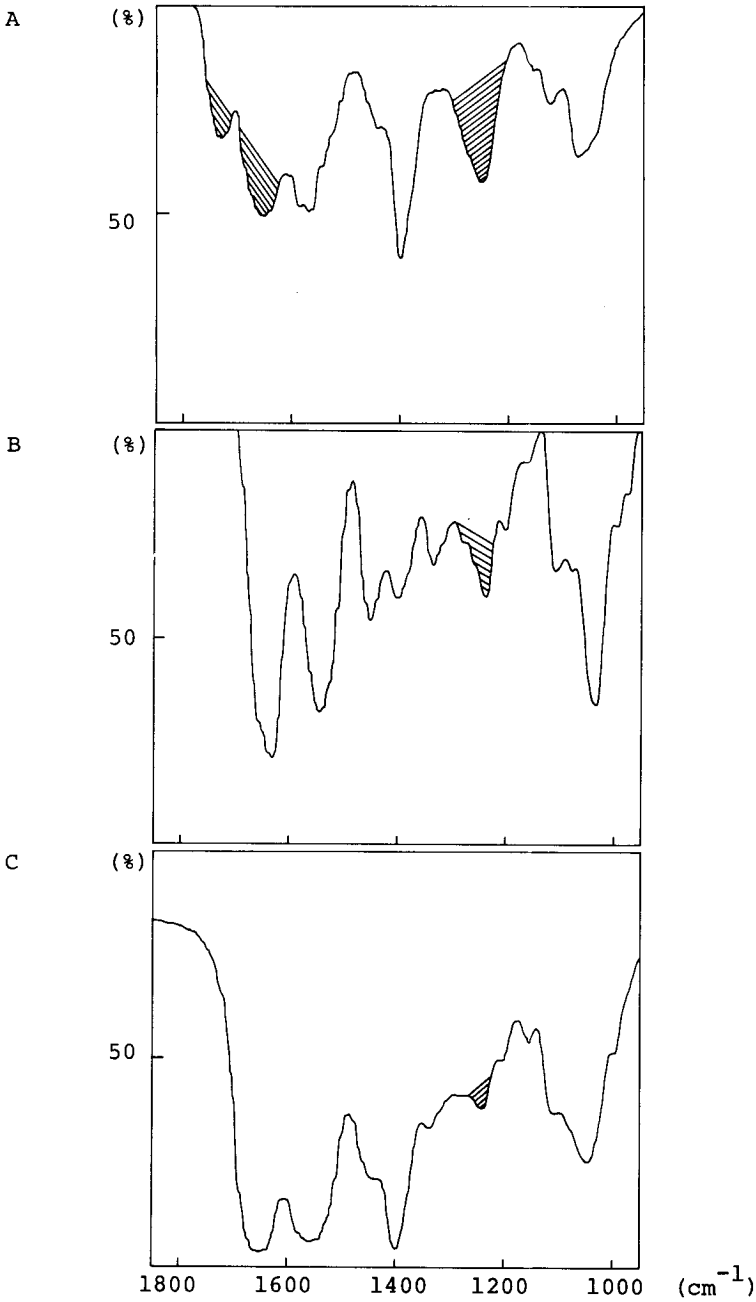


Abb. 27: A - Gelatine B und Celluloseacetatphthalat gemischt und gefriergetrocknet
B - Mischung M₃, Erhitzungszeit 20 Min. bei 90°C
C - Mischung M₃, Erhitzungszeit 120 Min. bei 90°C

Wie aus der Abb. 26 Bild A & B ersichtlich ist, sind in dem Bereich von $1800-1000\text{ cm}^{-1}$ interessante Absorptionen bei den Spektren von CAP und Gelatine zu beobachten.

Bei den Spektren von CAP absorbieren die Carbonylfrequenzen bei ca. 1730 cm^{-1} , die C - O - C-Frequenzen vom Ester bei 1250 cm^{-1} . Ebenfalls findet man starke Absorptionen bei 1580 und 1400 cm^{-1} .

Bei den Gelatinespektren absorbieren die Amidcarbonylfrequenzen bei 1655 cm^{-1} .

Mischt man die beiden Komponenten Gelatine und Polymer, ohne jedoch zu erhitzen, wiedergibt das Spektrum alle oben erwähnten Absorptionen von CAP und Gelatine. (Abb. 26 Bild C) Wird die Mischung M_3 (Abb. 27 Bild B & C) erhitzt (90° C), verschwindet die Carbonylfrequenz bei 1730 cm^{-1} wie auch die C - O - C - Frequenz bei 1250 cm^{-1} in Abhängigkeit der Erhitzungszeit. Aus diesen Betrachtungen kann das Vorhandensein einer Interaktion zwischen Polymer und Gelatine erhärtet werden.

4. DISKUSSION

Durch physikochemische bzw. chemische Modifikation der Gelatine mit einem Polymer konnte eine magensaftresistente Kapselmasse für Weichgelatine kapseln entwickelt werden.

Die in Frage kommenden hochmolekulargewichtigen Polymere (CAP und HPMCP) sind im Gegensatz zur hydrophilen Gelatine lipophil. Die Herstellung einer Polymer/Gelatine-Lösung kann einerseits durch die Verwendung eines Lösungsmittels bzw. eines Lösungsmittelgemisches, in welchem die beiden Komponenten (Polymer und Gelatine) löslich sind, realisiert werden. Andererseits besteht die Möglichkeit der Salzbildung der Polymere, wodurch die beiden Komponenten in Wasser löslich werden. Das Auffinden eines geeigneten Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, erwies sich als sehr schwierig. Daher wurde das Polymer in Dichlormethan gelöst und mit der in Wasser gequollenen Gelatine zusammen mit Glycerin vermischt. Das Dichlormethan wurde am Rotationsverdampfer abgedampft, um anschliessend durch Erhitzung eine Lösung zu erhalten. Die Lösung war opaleszent, die Plättchen wiesen magensaftresistente Eigenschaften auf, jedoch war der Durchbruch des künstlichen Magensaftes, bedingt durch die nicht homogene Verteilung des Polymers, unabweidbar. Die Salzbildung der Polymere mit Kaliumhydroxid bzw. Natriumhydroxid wurde zwar in anderem Zusammenhang beschrieben bzw. patentiert, jedoch kommt dies nach unserer Meinung für die beiden Polymere CAP und HPMCP nicht in Frage, weil die Hydrolyse der Acetyl- und Phtalylgruppen in CAP bzw. die Phtalylgruppen in HPMCP sehr schnell eintritt. Deshalb wurde verdünnte Ammoniaklösung als Salzbildner gewählt. Die Ueberführung eines wasserunlöslichen Polymeres in ein

wasserlösliches Ammoniumsalz kann durch thermische Belastung der Polymer/Ammoniak-Mischung in kurzer Zeit realisiert werden, wobei jedoch eine partielle Hydrolyse stattfindet. Die Ammoniumsalzbildung des Polymers mit verdünnter Ammoniaklösung ist bei Zimmertemperatur bei vergrößerter Zeitkomponente ohne die nachteilige partielle Hydrolyse durchführbar.

Die in Wasser gequollene Gelatine wurde zusammen mit der Polymer/Ammonium-Lösung und Glycerin einer kurzen thermischen Belastung ausgesetzt. Das Resultat war eine homogene, fließfähige Lösung, aus welcher Plättchen mit guten magensaftresistenten Eigenschaften hergestellt werden konnten.

Die Entwicklung dieser magensaftresistenten Kapselmasse für Weichgelatine kapseln erfolgte ausschliesslich im Labormassstab, da keine Produktionsmaschine für die Optimierung der Kapselmasse als Ausgangsmaterial industriell hergestellter Weichgelatine kapseln zur Verfügung gestellt werden konnte.

Die Herstellungstechnik im Labormassstab bestimmte die Wahl von CAP als Polymer.

Wie die Versuche im experimentellen Teil aufzeigen, wird die Aufarbeitung einer magensaftresistenten Kapselmasse durch verschiedene Parameter (Erhitzungszeit, Schichtdicke und Polymerkonzentration) entscheidend beeinflusst. Die IR-Spektroskopie wie auch die Abhängigkeit der magensaftresistenten Eigenschaften zur Erhitzungszeit weisen auf eine Interaktion zwischen CAP und Gelatine hin.

Die Darstellung der Resultate im dreidimensionalen Raum, erlauben die Zusammenhänge der Variablen klarer aufzuzeichnen und gleichzeitig die Aussagen der Versuche zu erhärten. In Abb. 28 bis 30 sind verschiedene interessante Regressions-ebenen dargestellt.

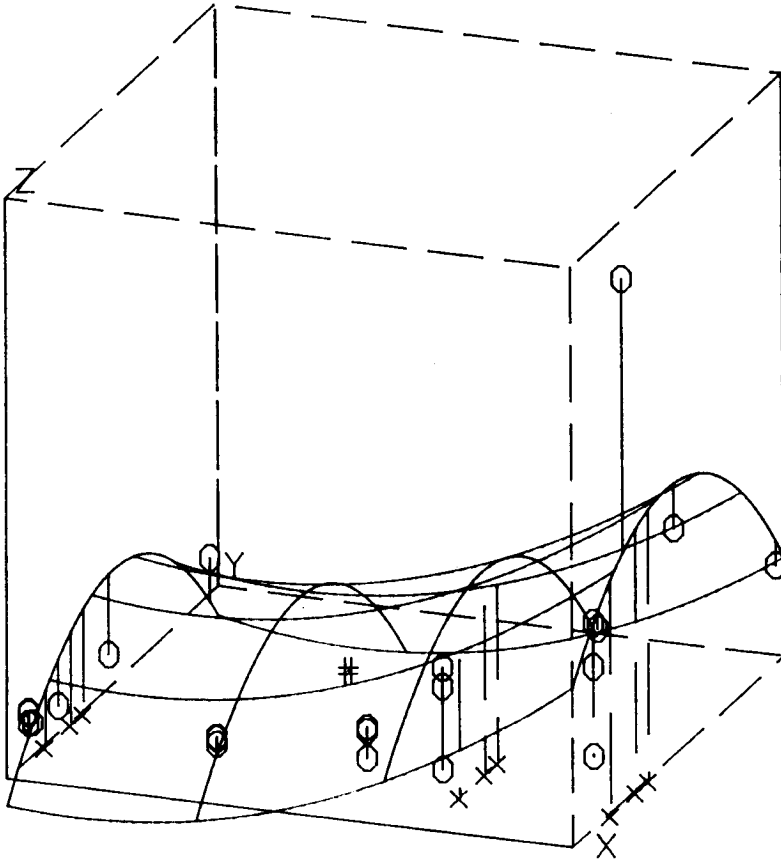


Abb. 28: Regressionsebene der Zerfallszeit Z im künstlichen Magensaft RS als Funktion der Polymer-Konzentration X und der Erhitzungszeit Y von 90° C.

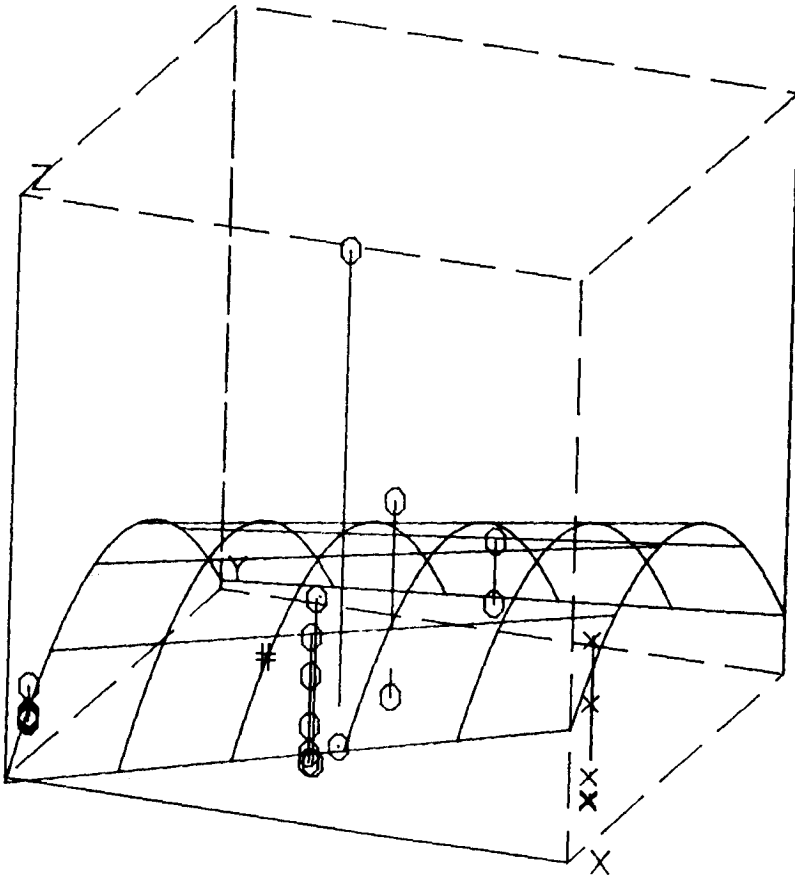


Abb. 29: Regressionsebene der Zerfallszeit Z im künstlichen Magensaft RS als Funktion der Schichtdicke X und der Erhitzungszeit Y von 90° C.

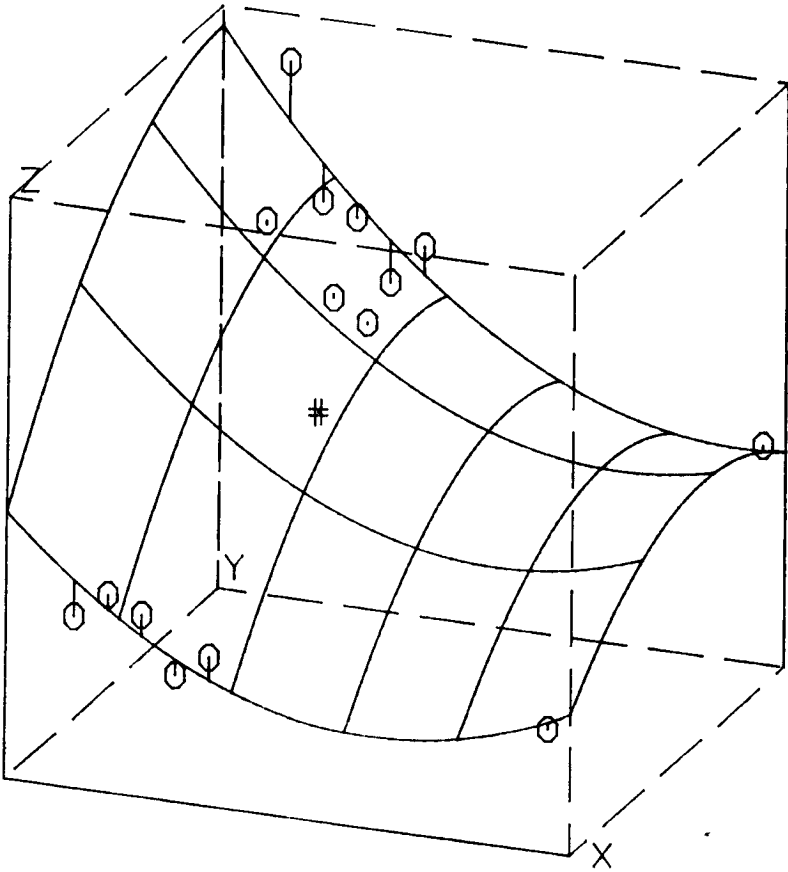


Abb. 30: Regressionsebene der Viskosität Z als Funktion der Erhitzungszeit X von 90° C und der Polymerkonzentration Y .

Die Abb. 28 zeigt einerseits, dass mit zunehmender Polymerkonzentration die magensaftresistenten Eigenschaften verbessert werden und andererseits, dass die Erhitzungszeit eine entscheidende Variable für eine optimale Zerfallszeit darstellt. In Abb. 29 kann zusätzlich die Abhängigkeit der Schichtdicke der Polymer/Gelatine-Plättchen aufgezeigt werden. Die Abb. 30 zeigt, dass bei hoher Polymerkonzentration mit zunehmender Erhitzungszeit die Viskosität der Proben stark abnimmt, während bei niedriger Polymerkonzentration die Viskosität mit zunehmender Erhitzungszeit wenig verändert wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, magensaft-resistente Weichgelatinekapselformen herzustellen mit Hilfe von Kombinationen mit Polymeren.

Es wurden Polymere in physikalischen Mischungen wie auch Polymere als Salz in Verbindung mit Gelatine untersucht. Als Polymer wurde CAP gewählt. Ausführlich untersucht wurden mögliche Interaktionen zwischen CAP und Gelatine, sowie das Verhalten der Proben in künstlichem Magensaft RS als Funktion der Polymerkonzentration, der Erhitzungszeit wie auch der Schichtdicke.

SUMMARY

The present work deals with the preparation of enteric soft gelatine capsules. Different formulations with polymer cellulose-acetylphthalate (CAP) and gelatine in combination were examined for enteric characteristics. A significant high enteric property of these combinations was observed, which was found to be dependent on the heating-time at 90° C during the preparations of the solutions. An interaction between CAP and gelatine molecules was considered to be the responsible factor. This probability of the above mentioned interaction could be supported by studying the different combinations with help of IR-spectroscopy. Furthermore the efforts have been made to correlate the CAP concentrations, heating-periods, viscosities and the capsule wall thickness with the enteric properties.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Widmann A., Eiden F., Tenczer J., *Arzneim.-Forsch.* 47 (1970)
- (2) Hennig W., *Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 86, 251 (1957)
- (3) Wellauer J., Del Buono M., Ory A.M., Steiger K., *Pharm. Acta Helv.*, 35, 619 (1960)
- (4) Neuwald F., Ackad P., *Dtsch. Apoth.-Z.*, 105, 1245 (1965)
- (5) Brass H., *Pharmaz. Ind.*, 16, 421 (1954)
- (6) Kipphan K., *Chemie Ingenieur Technik*, 24, 299 (1952)
- (7) Baum E., *Chem.-Z.*, 76, 847 (1952)
- (8) Geist G., *Pharmaz.-Z.*, 99, 1123 (1954)
- (9) Hinterwaldner R., *Präparative Pharmazie*, 4, 54 (1968)
- (10) Widmann A., *Export-Markt K* 7, 39 (1959)
- (11) Tawashi R., Speiser P., *Pharmac. Acta Helv.*, 39, 734 (1964)
- (12) Schulte K., Henke G., Herpel D., *Arch.d. Pharmazie*, 300, 899 (1967)
- (13) Stainier und Lapière, *Pharm. Acta Helv.*, 33, 578 (1960)
- (14) Nilou K., u.a., *Arch.Pharm. org. Chem.*, 57, 332, (1950)
- (15) Veiss A., "The Macromolecular Chemistry of Gelatin", Academic Press, New York, (1964)
- (16) Reich G., "Kollagen", Verlag Th. Steinkopff, Dresden, (1966)
- (17) Kühn K., *das Leder*, 13, 73 (1962)
- (18) Buddecke E., *Angew. Chemie*, 72 (18), 663-677 (1960)
- (19) Eastoe J.E., aLeach A.A., "Recent Advances in Gelatin and Glue Research", 173, Stainsby Pergamon Press, London, (1958)

- (20) Marks E.M., "Gelatin", Kirk-Othmer Encyclopedia of Chem. Technol. 2nd Ed., Vol. 10, 499-509, John Wiley & Sons, Inc. (1966)
- (21) Ward A.G., Courts A., "The Science and Technology of Gelatin", 310, Academic Press, New York (1977)
- (22) Hagers Handb. der pharm. Praxis, Band VII B, 213 (1977)
- (23) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe A.P.V. (Gelatine) (1974)
- (24) Bradbury E.M., Martin C., Proc. Roy. Soc., A 214, 183 (1952)
- (25) Bello J., Bello H.R., Vinograd J.R., Biochim. biophys. acta 57, 214 & 222 (1962)
- (26) Blum A.L., Neue Wege in der Ulcusbehandlung, Schweiz. med. Wschr., 103, 385 (1972)
- (27) Bonvils S., Clinics in Gastroenterology, Vol. 3, Endocrine Secreting Tumors of the G.I. Tract., London-Philadelphia-Toronto: Saunders, (1974)
- (28) Schmidt R.F. & Thews G., Physiologie des Menschen, 589, (1977)
- (29) Putmann F.W., "The Protein" (H. Neurath and K. Baily, eds) Vol. I B, Chapter 10, Academic Press, New York (1953)
- (30) Olcott H.S., Fraenkel C.H., Chem. Revs. 41, 151 (1947)
- (31) Harriot R.M., Adv. in Prot. Chem., 3, 169 (1947)
- (32) Whietfield R.E., Wasley W.L., "The Chemical Reactions of Polymers" (E.M. Fettes, ed.) Vol 19, 367-500 Interscience Publishers, London, (1964)
- (33) Gustavson K.H., "the Chemistry and Reactivity of Collagen", 227-259, Academic Press, New York (1956)
- (34) Hirs C.H.W. "Methods in Enzymology", (C.H.W. Hirs, ed.), Vol. 2, Sect. 8, 481-711, Academic Press, London (1967)
- (35) Eitel K., Leder 4, 234 (1953)

- (36) Zahn H., Schade F., Siegmann E., Leder 14, 299 (1963)
- (37) Sheehan J.C., Hlavka J.J., J.Am. chem. Soc. 79, 4528 (1957)
- (38) Bello J., Bello H.P., Biochem. biophys. acta 69, 562 (1963)
- (39) Katalog Pharmazeutischer Hilfsstoffe, Basel, (Eudragit) (1974)
- (40) Firmenprospekt der Ranabe Seiyaku Co. Ltd. über MPM-05, Osaka (1971)
- (41) Veröffentlichung der Scherrer GmbH, Eberbach (1975)
- (42) Cordes G., Pharm. Ind. 31, 328 (1969)
- (43) Ritschel W.A., Angewandte Biopharmazie, 400 (1973)

LEBENS LAUF

- 11.1.1949 Geboren in Muri AG als Sohn von Josef
 Strebel, Apotheker, und Rosa E., geb.
 Käppeli
 Heimatort: Beinwil / Freiamt AG
- 1956 - 1961 Primarschule in Muri AG
- 1961 - 1965 Bezirksschule in Muri AG
- 1965 - 1968 Kantonsschule in Aarau
 Abschluss mit Matura Typ C
- 1968 - 1970 Naturwissenschaftliche Semester
 an der ETH Zürich
- 20.3.1970 Naturwissenschaftliche Prüfung
- 1970 - 1971 Praktikum bei Dr. J. Buchs, Pharmacie
 du mortier d'or, Genf
- 7.10.1971 Assistentenprüfung in Genf
- 1971 - 1974 Fachwissenschaftliche Semester am
 Pharmazeutischen Institut der ETH Zürich
- 11.6.1974 Eidg. Staatsexamen für Apotheker
- Juli 1974 -
Ende 1977 Experimentelle Arbeiten am Pharmazeutischen
 Institut der ETH Zürich an der vorliegenden
 Promotionsarbeit unter der Leitung von
 Herrn Prof. Dr. P. Speiser.
- 1.1.1978 Uebernahme der elterlichen Apotheke
 in Muri AG