

Der Einfluss der Porosität auf die Freisetzungprofile pharmazeutischer Tabletten



Die Ausbringung von Arzneistoffen über feste Arzneiformen ist ein komplexer Vorgang mit vielen Unwägbarkeiten, welche deren therapeutischen Nutzen für den Patienten nachhaltig beeinflussen können.

Der Arzneistoff muss in der Tablette stabilisiert werden; darüber hinaus muss es auch innerhalb eines sehr kurzen Zeitraums nach der Verabreichung für eine Resorption verfügbar sein [1]. Die Formulierung und Entwicklung löslicher oraler Tabletten ist vielschichtig, und es müssen dabei mehrere Faktoren berücksichtigt werden:

- Zeit bis zur Freisetzung (sofortige Auflösung für eine rasche Freisetzung oder langsame/verzögerte Freisetzung)
- Erzielung der besten Bioverfügbarkeit für den arzneilich wirksamen Bestandteil
- Berücksichtigung der Stabilität des arzneilich wirksamen Bestandteils sowohl im Körper als auch während der Lagerung

Die Porosität ist eine der wichtigsten Eigenschaften tablettierter fester Arzneiformen, die Auswirkungen auf deren Wirksamkeit

hat. Durch die Untersuchung der Porosität kann der Hersteller Daten zu Folgendem erheben:

- Verformungseigenschaften während der Verdichtung
- Pharmakokinetik im Körper
- Haltbarkeit der tablettierte Arzneiform
- Feuchtigkeitsdurchdringung zur Förderung der Auflösung
- Bioverfügbarkeit des arzneilich wirksamen Bestandteils

Daneben können Messwerte zur Porosität auch ein guter Prädiktor für die Lösungsgeschwindigkeit sein. Dies ist so, da desto mehr Wasser oder Körperflüssigkeit (Magen) in der Lage sein wird, in die Tablette einzudringen, diese aufzulösen und so eine Freisetzung des Wirkstoffs zu ermöglichen, je poröser ein Präparat ist.

Die Porosität bietet eine Vorhersage, auf welche Weise Flüssigkeit in die Tablettenmatrix eindringt, und diese Vorhersage lässt sich auf dem Wege einer experimentellen Analyse der Penetration des Lösungsmittels validieren [2]. Selbstverständlich hängt die Lösungsgeschwindigkeit nicht allein von der Porosität ab; weitere Prädiktoren sind die Löslichkeit, die Oberfläche und die Partikelgröße. Neben der Durchführung von Tests zur Löslichkeit kann die Festlegung der Porosität, der Oberfläche und weiterer wichtiger Merkmale zu einer optimalen Lösungsgeschwindigkeit führen.

Rascher Zerfall

Das Hauptaugenmerk liegt bei festen Arzneiformen zur Verabreichung von Analgetika tendenziell eher auf einer sofortigen Freisetzung, da hier ein rascher Wirkeintritt gefordert ist. „Sofortig“ wird dabei definiert als Zerfall innerhalb eines gegebenen Zeitraums, in der Regel 2,5 Minuten, jedoch nicht länger als 10 Minuten [2,3].

Dies kann insbesondere dort wichtig sein, wo ein schneller Eintritt der Wirkung erforderlich ist, z. B. bei Schmerzmitteln, oder zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit eines schlecht löslichen arzneilich wirksamen Bestandteils, und zwar durch Erhöhung der Kontaktzeit mit Körperflüssigkeiten.

Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bedienen sich in der Regel hydrophiler und hygroskopischer Hilfsmittel, um den Zerfall zu begünstigen, indem die Aufnahme flüssiger Medien und somit eine Aufquellung der Tablette befördert wird. Um diese sofortige Wirkstofffreisetzung als Eigenschaft zu erzielen, werden Sprengmittel und so genannte Super-Sprengmittel (in geringeren Mengen von 2-5 % w/v) wie Croscarmellose-Natrium (CCS), Natriumstärkeglykolat oder Crospovidon benötigt [2].

Der Einfluss der Porosität

Die Porosität von Tabletten ist als Faktor weitaus wichtiger, als nur ein Prädiktor für die Lösung und den Übertritt von Lösungsmitteln zu sein. Im pharmazeutischen Sektor, in dem Quality by Design (QbD) mittlerweile ein äußerst wichtiges Gebiet bei der Fertigung und der Qualitätssicherung ist, ist die Porosität als kritisches Qualitätsattribut (CQA) sowohl für das Zerfalls- als auch für das Bioverfügbarkeitsverhalten wichtig [4]. Dies sind „Markstein“-Parameter, die nützliche Daten in Bezug auf die arzneilich wirksamen Bestandteile und auf die Hilfsstoffe liefern, um deren Verhalten in der Formulierung vorherzusagen.

Die physikalischen Eigenschaften von Granulaten und deren Porosität sind neben der Druckscherfestigkeit zweckdienliche Einflussgrößen für die Kompatibilität, die während des Fertigungsprozesses feinabgestimmt werden können, indem die Granulationsparameter variiert sowohl bei Pulverproben als auch Festproben. Möglich ist eine Auflösung des Intrusionsprofils von 0,1 µl, und die Software bietet zudem umfassende Berichtserstellungsoptionen.

Darüber hinaus weist dieses Gerät einen Schnellscanmodus und neue Datenreduktions- und Berichtserstellungskataloge auf, um zusätzliche Informationen zur Porengeometrie und zu den Flüssigkeitstransporteigenschaften bereitzustellen.

Literatur

1. Riippi M, Yliruusi J, Niskanen T, Kiesvaara J., Dependence between dissolution rate and porosity of compressed erythromycin acistrate tablets, Eur J Pharm Biopharm. 1998 Sep;46(2):169-75.
2. Jonsson H., Frenning G et al., Investigations of single microcrystalline cellulose-based granules subjected to confined triaxial compression, Powder Technology, Band 289, 01. Februar 2016
3. Cruaud O, Duchêne D, Puisieux F, Carstensen JT., Correlation between porosity and dissolution rate constants for disintegrating tablets, J Pharm Sci. 1980 May;69(5):607-8.
4. Samy Yassin, Daniel J. Goodwin, J. Axel Zeitler et al., The Disintegration Process in Microcrystalline Cellulose Based Tablets, Part 1: Influence of Temperature, Porosity and Superdisintegrants, Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 104, Heft 10, 2015
5. Gohel M, Jogani PD. 2005. A review of co-processed directly compressible excipients. J Pharm Pharm Sci 8(1):76-93.
6. Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, Danjo K. 1999. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by a direct compression method. Drug Dev Ind Pharm 25(5):571-581.
7. Strickland WA, Busse LW, Higuchi T. 1956. The physics of tablet compression XI. Determination of porosity of tablet granulations. J Am Pharm Assoc 45(7):482-486.
8. S. Wolfe, S. Pafiakis, D. Tang, S. Jennings, A. Abebe, Z. Gao, S. Varia, A. Narang, Effect of Tablet Pore Size Distribution on Dissolution upon Accelerated Storage Conditions, Bristol-Myers Squibb Company, American Association of Pharmaceutical Scientists 2013, Poster