

ANWENDUNG VON NACHTRÄGLICH MODIFIZIERTEM POLYVINYLALKOHOL ZUR HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTIKA

Von

J. BOZZAY, Á. DÁVID,* I. RUSZNÁK und L. TÖRÖK

Lehrstuhl für organisch-chemische Technologie, Technische Universität Budapest

(Eingegangen am 27. März 1980)

Einleitung

In den letzten Jahren nahm die Forschung nach oralen Pharmazeutika mit Langzeit-(retard) Wirkung einen starken Aufschwung. Die Ursache hierfür ist in den zahlreichen Vorteilen dieser Verarbeitungsform zu suchen [1, 2].

Mehrere Methoden zur Herstellung von Retard-Produkten sind bekannt; so kann die Retardwirkung

— auf physiologischem Weg (z. B. durch Lähmung des metabolisierenden Enzyms),

— auf physikalischem Weg (z. B. durch Verzögerung der Wirkstoffauslösung vermittels Anbringen eines Überzugs),

— auf chemischem Weg (z. B. durch chemische Umwandlung des Wirkstoffs zu einem sich langsamer eliminierenden Abkömmling) erzielt werden.

Durch die physikalische Retardierung wird im Wesentlichen die sich im gastrointestinalen Trakt abspielende Auflösung des Wirkstoffs beeinflusst.

Gemäß den in unserer früheren Arbeit [3] dargelegten grundsätzlichen Feststellungen kann eine gegebene Substanz mit durch pharmazeutisch-technologische Methoden nicht beeinflussbaren pharmakokinetischen Parametern nur dann ein Präparat mit gewünschter Wirkungsdauer ergeben, wenn die Geschwindigkeit des Freiwerdens (der Auslösung) des Wirkstoffs bemessen ist.

Die von uns erzielten Ergebnisse [3, 4] ließen die Forschung nach den Nutzungsmöglichkeiten weiterer, sich zur nachträglichen Modifizierung eignender, die Gesundheit nicht schädigender Makromoleküle als Einbettungs- bzw. Überzugstoff (Matrix) als begründet erscheinen.

Unser Interesse richtete sich auf den Polyvinylalkohol, einesteils, weil er als nicht-toxischer Polymer [5] in der pharmazeutischen Industrie ziemlich häufig verwendet wird, andernteils weil er durch verschiedene chemische Reaktionen relativ leicht modifiziert werden kann [6—12]. Im Verlauf unserer Versuche untersuchten wir die Wirkung der mit ein- und zweiwertigen Aldehyden

* Chinoin Pharmazeutische und Chemische Werke AG. Budapest

ablaufenden Reaktionen des Polyvinylalkohols an den zur pharmakotechnologischen Retardierung verwendeten, teils nach Überzug-, teils nach Einbettungsverfahren hergestellten Produkten.

Theoretischer Teil

Polyvinylalkohol (PVA) geht leicht in eine Reaktion mit Verbindungen, die eine Aldehydgruppe enthalten, ein z. B. mit Formaldehyd, wobei zwischen den benachbarten Hydroxylgruppen hauptsächlich sechsgliedrige intramolekulare Azetalinge entstehen. Die entstandenen Azetale (z. B. Polyvinylformal) sind in Wasser nicht löslich [6, 10, 11].

Das Freiwerden von Wirkstoffen aus der einen in gastrointestinalen Säften unlöslichen Kunststoffüberzug tragenden, festen Dosierungsform (z. B. Granulat, Tablette) hängt von der Löslichkeit der Substanz, der Größe und Zahl der Filmschichtporen, sowie von der Stärke der Membran ab. Das Freiwerden erfolgt durch Diffusion.

Bei Berücksichtigung des Ergebnisses der Formylierungsreaktion, sowie der das Freiwerden des Wirkstoffs beeinflussenden Faktoren schien die Vermutung begründet, daß in den mit unterschiedlich starkem Film überzogenen und während unterschiedlicher Dauer oder bei unterschiedlichen Temperaturen formylierten Präparaten die Wirkstoffabgabe sich unterschiedlich gestaltet. Die zwei oder mehr Aldehydgruppen enthaltenden organischen Verbindungen eignen sich zur Bildung von Quervernetzungen, d. h. zur Vernetzung von Polyvinylalkohol.

Zur Untersuchung der Eigenschaften des nach der Einbettungsmethode darstellbaren Produkts wurde die Verwendung bifunktioneller Reaktanten (z. B. Dialdehyde) vorausgesetzt, und zwar solcher, die sich zur Ausbildung von Quervernetzung eignen, namentlich Glutaraldehyd oder Sukzinaldehyd. Unsere Berechnungen beziehen sich auf Glutaraldehyd.

Im Verlauf des Einbettungsprozesses geben wir dem PVA in bestimmtem Verhältnis Dialdehyd zu und lassen die Reaktion — nach unserer Voraussetzung — sich so abspielen, daß zwischen den freien Hydroxylgruppen der PVA-Moleküle soviel Kreuzbindungen (S) zustandekommen, wie bei Annahme einer restlosen Reagierung des zugegebenen Dialdehyds zu errechnen sind.

Zur Bildung einer Kreuzbindung ist eine doppelte Anzahl an Hydroxylfunktion (PVA) erforderlich, als an Aldehyd-Gruppen (Glutaraldehyd). Zieht man in Betracht, daß PVA aus Polyvinylazetat durch Hydrolyse entsteht und daß man PVA gewöhnlich mit dem Grad der Hydrolyse (H), dem prozentuellen Verhältnis der hydrolysierten Azetatgruppen charakterisiert, so ist einzusehen, daß — im Fall einer vollständigen Reaktion — die höchstmögliche Anzahl der Kreuzbindungen (S_{\max}) für ein gegebenes Produkt mit der Gleichung

$$S_{\max} = \frac{(H)}{2} \quad (1)$$

beschrieben werden kann. Das Molekulargewicht (M) des in unterschiedlichem Maß hydrolysierten PVA (von Polymerisationsgrad 100) ändert sich annähernd linear mit dem Grad der Hydrolyse (H), d. h.

$$M = 11\,200 - 52(H) \quad (2)$$

Von dem aufeinander bezogenen Verhältnis der Menge der Komponenten kann die Zahl der Kreuzbindungen S mit folgendem Zusammenhang angegeben werden (ein Polymer von Polymerisationsgrad 100 vorausgesetzt):

$$S = S_{\max} \cdot \frac{m_g}{m_{\text{PVA}}} \cdot \frac{11200 - 52(H)}{50(H)} \quad (3)$$

wo m_g = Einwaage an Glutaraldehyd

m_{PVA} = Einwaage an PVA bedeuten.

Die tatsächliche Zahl (S) der Kreuzbindungen in Prozenten der maximal möglichen Zahl (S_{\max}) ausgedrückt gibt nach der folgenden Gleichung den Grad der Vernetzung ($T\%$) an, und zwar bereits als einen vom Polymerisationsgrad unabhängigen Kennwert:

$$T\% = \frac{m_g}{m_{\text{PVA}}} \cdot \frac{2(11200 - 52(H))}{(H)} \quad (4)$$

Gleichung (4) eignet sich zur Berechnung der für die in unterschiedlichem Maß vernetzten Produkte notwendigen Komponentenproportionen bzw. Mengen.

Experimenteller Teil

In den Versuchen wurde als Wirkstoffmodell NO-SPA. HCl [13] verwendet.

Die überzogenen (dragierten) Präparate wurden in Form von Tabletten von durchschnittlich 700 mg Gesamtgewicht und 200 mg Wirkstoffgehalt untersucht. Die Tabletten wurden in einem Laboratoriums-Fluidisierapparat mit zu 98% hydrolysiertem Polyvinylalkohol überzogen. Die Menge des pro Tablette aufgetragenen PVA war 1, 2, 3, 4, 5, 8 und 12 mg (die berechnete Stärke des von 1 mg PVA gebildeten Films war 3 μm).

Die mit PVA filmdragierten Präparate wurden in der Apparatur gemäß Abb. 1 mit Formaldehyd in Gasphase formyliert.

In den Apparat wurden cca 20 g Paraformaldehyd eingewogen und das System mit Stickstoffgas durchspült.

Der Thermostat wurde auf 70° bzw. in anderen Fällen auf 90 °C, das Ölbad auf 105—120 °C erhitzt. Bei Erreichung der Reaktionstemperatur wurden 8 Tabletten in den Reaktor gelegt und während bestimmter Zeit (1—20 Minuten) formyliert.

Vor jedem Tablettenwechsel ließen wir den Apparat einige Minuten leer laufen, damit der Reaktorraum erneut mit Formaldehydgas gesättigt werde.

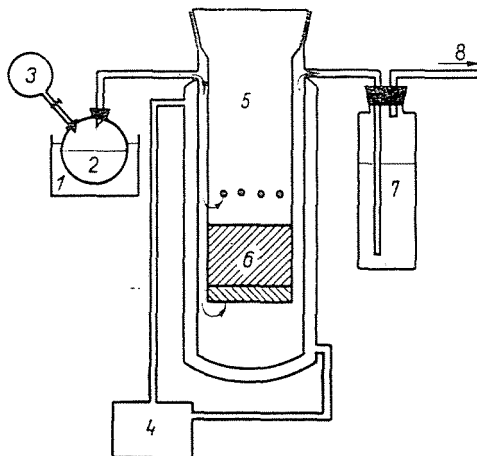


Abb. 1. Apparat zur Formylierung in der Gasphase. 1 Ölbad (105 °C); 2 Paraformaldehyd; 3 Stickstoffballon; 4 Thermostat (70 °C); 5 Heraushebbarer Reaktor mit porösem Sockel; 6 Platz der Tabletten; 7 Waschflasche; 8 Exhaustor

Vor der Formylierung wurden die Tabletten während 24 Stunden über einem 80%igen Glycerin-Wassergemisch im Exsikkator konditioniert.

Das Äußere der Tabletten wies im Verlauf der Formylierung keine sichtbare Veränderung auf.

Zwecks Qualifizierung bestimmten wir die Zerfalldauer (t) der Präparate und die Geschwindigkeitskonstante des Freiwerdens (der Auslösung) des Wirkstoffs gemäß Kinetik erster Ordnung (k_0 Stunde⁻¹).

Die Untersuchung der Zerfalldauer der behandelten und unbehandelten Tabletten wurde mit einem ERWEKA-Apparat, in 500 ml 0,1 n Salzsäure, bei 37 °C, vorgenommen.

Die Auslösung des Wirkstoffs erfolgte in einem mit 50/Min. Drehzahl gerührten, doppelwendigen Thermostatgefäß, in 100 ml destilliertem Wasser.

Um den Auslösungsvorgang verfolgen zu können, entnahmen wir der Lösung zu bestimmten Zeitpunkten 10,00 ml Proben und bestimmten mit Hitachi—Perkin-Elmer Spektrophotometer bei $\lambda = 354$ nm den NO-SPA. HCl Gehalt der Lösung. Nach der Probenentnahme wurde die Lösung mit destilliertem Wasser auf ein Volumen von 100 ml ergänzt und die Verdünnung als Leerprobe zur Korrektur berücksichtigt.

Die Meßwerte und die mit der Probenentnahme zusammenhängenden Zeitspannen t_n wurden zu einem Programm ausgearbeitet, das sich zur Datenverarbeitung eignete, nach diesem Programm wurde mit Hilfe des Rechners — eine Auslösung nach Kinetik erster Ordnung vorausgesetzt — die Geschwindigkeitskonstante (k_0) bestimmt.

Nach der Methode der kleinsten Quadrate und in Kenntnis der Löslichkeit M_{Az} des Pharmakons bestimmte der Rechner für die Auslösung eine optimale Geschwindigkeitskonstante erster Ordnung, mit der die aus experimentellen Wertpaaren sich ergebende Kurve so angegeben werden kann, daß der Durchschnitt der prozentuellen Abweichung zwischen den gemessenen und den berechneten Daten minimal sei.

Die Zerfalldauer der mit Polyvinylalkohol überzogenen Tabletten ist in Tab. 1 dargestellt. Die Zerfalldauer nimmt eindeutig mit der Stärke der Schicht zu.

Tabelle 1

Änderung der Zerfalldauer der mit Polyvinylalkohol überzogenen Tabletten in Funktion der Dicke des Überzugs

Durchschnittliche Menge d. Überzugs mg/Tabl.	Berechnete Dicke μm	Zerfalldauer Minuten
1	3	5,6
2	6	8,1
3	9	11,3
4	12	13,0
5	15	13,6

Die Wirkung der Formylierungsdauer auf die Wirkstoffabgabe von Tabletten identischer Qualität stellt Abb. 2 an Tabletten mit 8 bzw. 12 mg Hülle pro Tablette dar. Die Auslösungsgeschwindigkeitskonstante nimmt parallel zur Dauer der Formylierung ab, das für die Richtigkeit unserer im theoretischen Teil dargelegten Voraussetzungen spricht.

Die Wirkung der Modifizierungsreaktion auf das Freiwerden des Wirkstoffes aus der Polyvinylalkohol-Matrix wurde teils an gegossenen Tabletten, teils an nach dem Suspensionsverfahren hergestellten Mikrogranulaten beobachtet. Das Wirkstoffmodell war auch in diesem Fall NO-SPA. HCl, als Vernetzungsreaktant benutzten wir Glutaraldehyd. Der PVA war zu 88% hydrolysiertes Produkt.

Im Verlauf unserer Versuche haben wir gemäß Gl. 3 bzw. 4 Produkte hergestellt, die — mit unterschiedlichem Wirkstoffgehalt — nach unserer Annahme zu 20, 40, 60, 80 und 100% vernetzt waren.

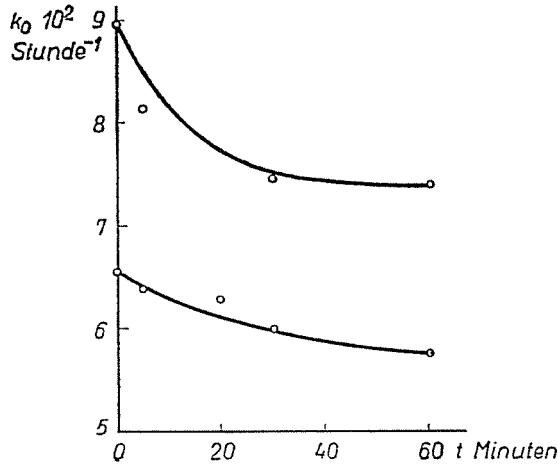


Abb. 2. Wirkung der Formylierungsdauer auf die Geschwindigkeitskonstante k_0 der Wirkstoffabgabe im Fall von Tabletten mit Polyvinylalkoholüberzug. Temperatur der Formylierung: 70 °C; Dicke des Überzugs mg/Tabl. 1/2 8/12

Im Fall gegossener Tabletten versetzten wir die 20%ige PVA-Lösung mit 25%iger Glutaraldehydlösung von berechneter Menge und dispergierten dann die berechnete Menge NO-SPA. HCl in der Lösung. Je nach dem brutto Wirkstoffgehalt war NO-SPA. HCl teils in gelöstem, teils in fein suspendiertem Zustand im System zugegen.

Die Suspension wurde in Plexiformen mit Silikon-Beschichtung gegossen und bis zur vollständigen Trocknung bzw. Vernetzung (≈ 12 Stunden) bei

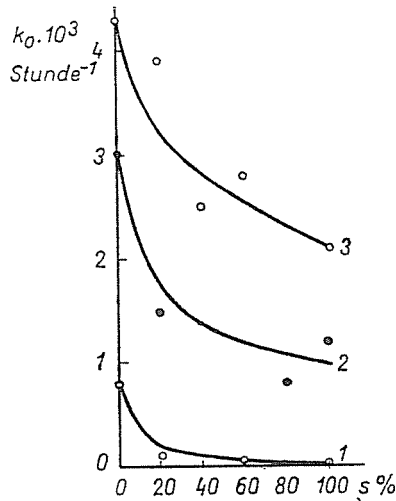


Abb. 3. Änderung der Geschwindigkeitskonstante k_0 der Wirkstoffabgabe aus gegossenen Tabletten in Funktion des berechneten Maßes (s %) der Vernetzung. Lösungsmittel: dest. Wasser; Temperatur: 37 °C; Umrühren: 50 Drehungen/Min. Wirkstoff: NO-SPA. HCl Wirkstoffgehalt: 1 20%; 2 60%; 3 80%

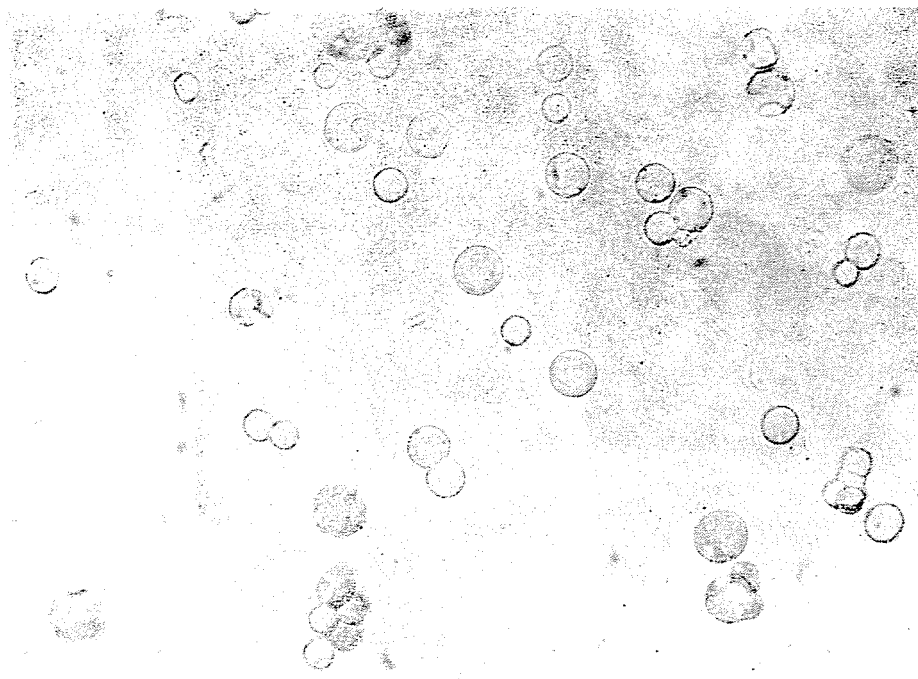


Abb. 4. Suspensiongranulate (Tausendfache Vergrößerung)

70 °C gehalten. (Es muß bemerkt werden, daß wir die während des Trocknungsprozesses in der Form entstandenen Lücken mit der Suspension nachfüllen.)

Die Gestaltung der Auslösekonstanten des Pharmakons stellt Abb. 3 in Funktion des Vernetzungsgrades der Matrix bzw. des Wirkstoffgehaltes dar. Es ist daraus zu ersehen, daß die Zunahme des Vernetzungsgrades das Freiwerden des Wirkstoffes erheblich verlangsamt. Im Fall eines identischen Vernetzungsgrades geht die Auslösung aus Präparaten mit höherem Wirkstoffgehalt schneller vor sich.

Die Mikrogranulate wurden mit einem Verfahren hergestellt, das sich auf bei den gegossenen Tabletten angewandten Prinzipien gründet. Im Verlauf der Herstellung wird nicht bloß die Oberflächengrenzschicht der Mikrokapsel (Kapselwand) sondern die gesamte Einbettungsmatrix vernetzt, u. zw. in einem von der Menge des dosierten Reaktanten abhängendem Maß.

Die Mikrogranulate wurden in einer w/ö Emulsion hergestellt, aus einer wässrigen inneren Phase, die berechnete Mengen von Glutaraldehydlösung, NO-SPA. HCl und PVA enthielt. Die Menge der inneren Phase betrug auf das trockene vernetzte Produkt berechnet 17–30 g. In der zur Erreichung von Grad S (Grad der Vernetzung) erforderlichen Glutaraldehydlösung wurde die

berechnete Menge von NO-SPA. HCl dispergiert und sie mit dem erforderlichen PVA-Menge, in Form einer 20%igen wässrigen Lösung versetzt. Die innere Phase wurde homogenisiert. Als äußere Phase dienten 200 ml flüssiges Paraffin ($\rho \approx 0,8 \text{ g/cm}^3$) bzw. Silikonöl, mit 0,5% Tween 65 Emulgator, in Wasserbad auf ungefähr 80°C erhitzt. Die innere Phase wurde unter intensivem Umrühren der flüssigen äusseren Phase zugegeben und als w/ö Emulsion dispergiert. Die Vernetzung hat sich unter dauerndem Umrühren in 2 Stunden

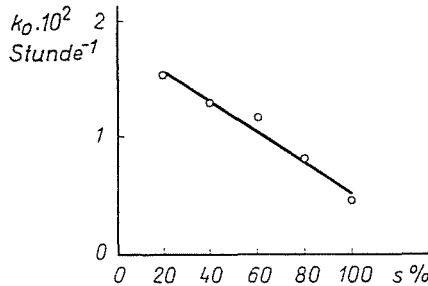


Abb. 5. Änderung der Geschwindigkeitskonstante k_0 von mittels Suspensionsverfahren hergestellten Mikrogranulaten in Funktion des berechneten Vernetzungsmasses (s %). Lösungsmittel: dest. Wasser; Temperatur: 37°C ; Umrührung: 50 Drehungen/Min. Wirkstoff: NO-SPA. HCl, 20%

vollzogen. Das Produkt wurde durch einen Faltenfilter filtriert, mit n-Hexan gewaschen, und unter einer Infrarot-Lampe getrocknet. Nach dem Trocknen wurden die Teilchen durch Waschen mit der alkoholischen Lösung des geeigneten Emulgators voneinander getrennt. Nach Durchspülen mit alkoholischer Lösung und Trocknen erhielt man feine Teilchen (Abb. 4).

Die Geschwindigkeit der Wirkstoffabgabe der Mikrogranulat wurde mit dem Durchschnittsgewicht der gegossenen Tabletten entsprechenden Mengen untersucht. Der Bildungstrend der Geschwindigkeitskonstante k_0 war gleich wie an gegossenen Tabletten (Abb. 5).

Zusammenfassung

Durch eine gewisse, nachträglich durchgeführte chemische Modifizierung von Polyvinylalkohol wurde versucht ein Produkt herzustellen, aus dem Wirkstoff mit bemessener Geschwindigkeit frei wird.

Die in diesen Untersuchungen erhaltenen experimentellen Ergebnisse bestätigten die theoretischen Überlegungen. Es wurde festgestellt, daß die Formylierung in der Gasphase von mit Polyvinylalkohol überzogenen (filmdragierten) festen Präparaten (Tabletten) ein Produkt ergibt, aus dem der Wirkstoff unter in vitro-Bedingungen von der Dicke des Überzugs, von der Dauer (Temperatur) der Formylierung abhängig in das Lösungsmittel gelangt [14].

In weiteren Versuchen wurden aus in die Lösung von Polyvinylalkohol und zweiwertigem Aldehyd suspensierter bemessener Menge des Wirkstoffs durch Vernetzungsreaktion Tabletten von Einbettungstyp, bzw. nach der Suspensionsmethode Mikrogranulate hergestellt.

Es wurde festgestellt, daß die Geschwindigkeit der Freisetzung der als Modell dienenden Substanz aus den Präparaten hauptsächlich vom Vernetzungsgrad und der Konzentration des Wirkstoffs abhängt [15].

Literatur

1. TAKÁCS, Gy.: Korszerű gyógyszerkészítés (Zeitgemäße Herstellung von Pharmazeutika). MKE, Budapest, 1967
2. RITSCHEL, W. A.: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H. Stuttgart, 1973
3. BÉKEFI, E.—BOZZAY, J.—DÁVID, Á.—Soós, R.: Acta Pharmaceutica Hung. **45**, 225 (1975)
4. Ungarisches Patent 169.024
5. LEFAUX, M. R.: Műanyagok kémiaja és toxikológiája (Chemie und Toxikologie von Kunststoffen). Műszaki Könyvkiadó Budapest, 1970
6. PROTCHARD, J. G.: Polyvinyl Alcohol Basic Properties and Uses. London, 1970. MacDonald
7. SHARKEY, W. H. (to Du Pont); U.S. Pat. 2,434,179. 1948. C.A. 42.2614. 1948
8. VOSS, A.—STARCK, W. (IG Farben); Ger. Pat. 606.440. 1931
9. TSUDA, M.: J. Polym. Sci. B. **1**, 215 (1963)
10. FINCH (Editor): Polyvinyl Alcohol, Properties and Applications. J. Wiley, 1973
11. Encyclopedia of Polymer Science and Technology. Vol. 14.
12. TARAKANOVA: Schurnal prikladnoi Chimii **41**, 10 (1968)
13. NO-SPA. HCl Prospekt, Chinoin
14. Ung. Patentanmeldung BU-945/1979
15. Ung. Patentanmeldung BU-946/1979

Dr. József BOZZAY

Prof. Dr. István RUSZNÁK } H-1521 Budapest

Frau dr. László TÖRÖK }

Dr. Ágoston DÁVID } Chinoin Pharmacochemical Works, Budapest, IV. Tó
u. 1/5. Hungary