

# Evaluierung von Carbonatpuffer für die Wirkstofffreisetzung aus Tabletten



**Margarida Loureiro Cunha**  
Bachelor-Thesis, Studienrichtung Pharmatechnologie

Auftraggeber: Prof. Dr. Georgios Imanidis

Expert: Dr. Michael Lanz

## Einleitung

Gemäss den Vorgaben der Europäischen Pharmakopöe erfolgt die Prüfung zur Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten nach einem festgelegten Verfahren. Hierbei werden die Tabletten zunächst für zwei Stunden in einer Lösung aus 0.1M HCl (Salzsäure) und anschliessend in einem Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 6.8 getestet. Allerdings wird der pH-Wert im Dünndarm des menschlichen Körpers durch einen Bicarbonatpuffer reguliert. In den letzten Jahren wurde die Möglichkeit diskutiert, Bicarbonatpuffer anstelle von Phosphatpuffer als Prüfmedium einzusetzen, um die Prüfung an die physiologischen Bedingungen anzupassen. Die Verwendung von Bicarbonatpuffer erfordert während der Prüfung eine kontinuierliche Zufuhr von CO<sub>2</sub>, um einen Anstieg des pH-Werts des Auflösungsmediums zu vermeiden. Die Bachelor-Arbeit untersuchte die Verwendung von Carbonatpuffer für die Wirkstofffreisetzung aus magensaftresistenten Filmtabletten und verglich sie mit dem standardisierten Phosphatpuffer, um mögliche Unterschiede in der Freisetzung festzustellen.

## Methoden

Für diese Zwecke wurden drei Wirkstoffe untersucht: Riboflavin, Coffein und 5-Aminosalicylsäure. Die zu untersuchenden Tabletten wurden mithilfe einer Exzenterpresse hergestellt. Danach wurden die Kerntabletten mit einem magensaftresistenten Polymer überzogen. In dieser Arbeit wurden zwei verschiedene enterische Überzüge verwendet: Acryl-EZE II, der sich bei einem pH-Wert von 4.5 auflöst, und Eudragit FS 30 D, der bei einem pH-Wert von 7.0 dissoziiert. Anschliessend wurde die Freisetzung der Filmtabletten sowohl in Carbonat- als auch in Phosphatpuffer in Triplikaten untersucht. Als Carbonatpuffer wurde der Krebs-Puffer verwendet. Dazu wurden zu bestimmten Zeitpunkten 5 ml Proben entnommen, zentrifugiert, und die Absorption wurde schliesslich mittels UV-Spektrometer gemessen.

## Resultate

Freisetzungskurven des Wirkstoffes Riboflavin (IR-Formulierung)

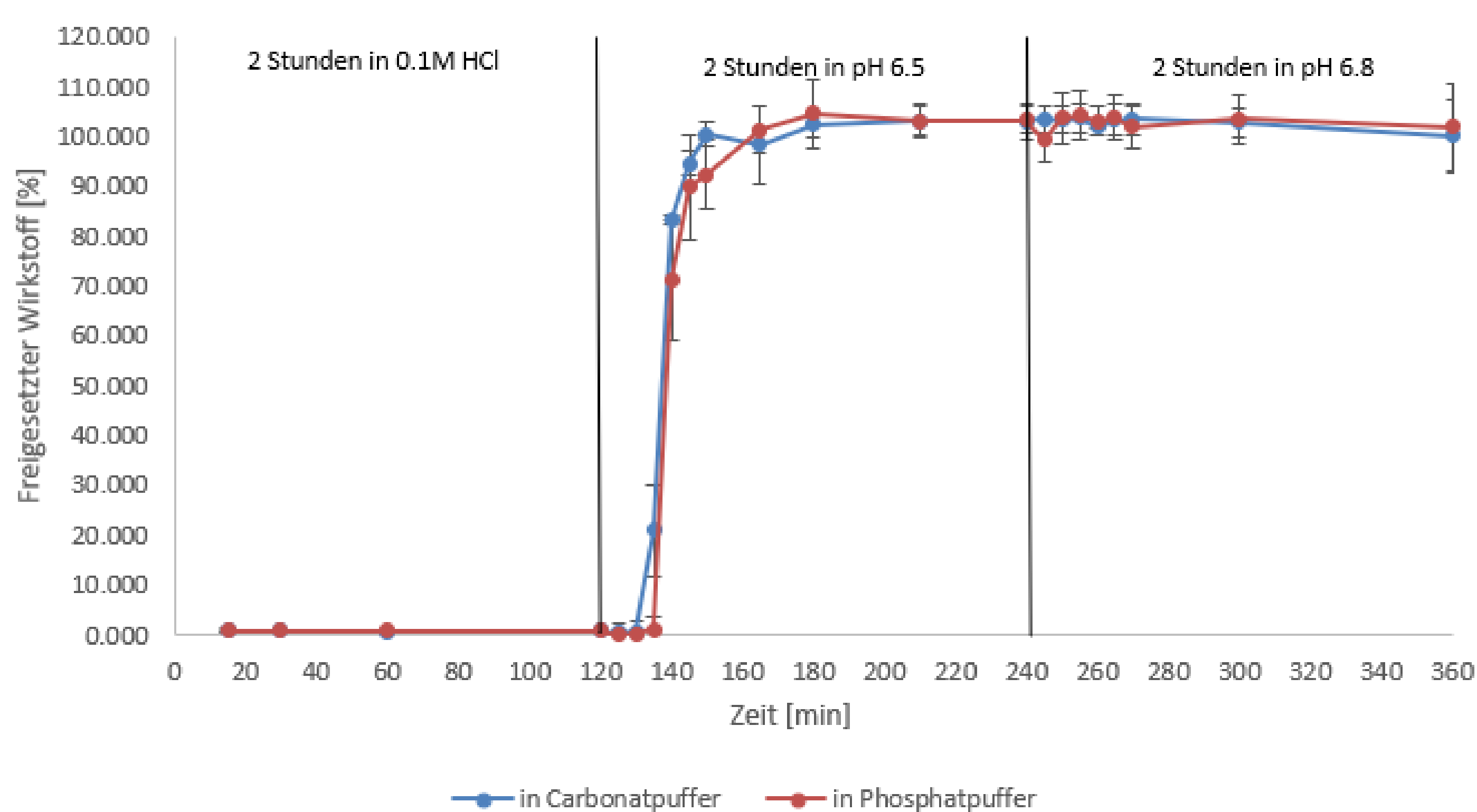


Abbildung 1 zeigt die Freisetzung des Wirkstoffes Riboflavin, wobei die Tabletten mit Acryl-EZE II überzogen waren. In diesem Fall wurde die IR-Formulierung für Immediate Release (beschleunigte Freisetzung) aus dem Englischen untersucht. Die blaue Kurve repräsentiert die Freisetzung im Carbonatpuffer, während die rote Kurve die Freisetzung im Phosphatpuffer darstellt. Die Freisetzung wurde über einen Zeitraum von sechs Stunden verfolgt (zwei Stunden in 0.1 M HCl, zwei Stunden bei pH 6.5 und zwei Stunden bei pH 6.8).

Abbildung 1 zeigt, dass beide Puffer ähnliche Freisetzungprofile aufweisen. Nach sechs Stunden wurden im Carbonatpuffer 100.25 % und im Phosphatpuffer 101.91 % des Riboflavins freigesetzt.

Freisetzungskurven des Wirkstoffes 5-ASA (CR-Formulierung)

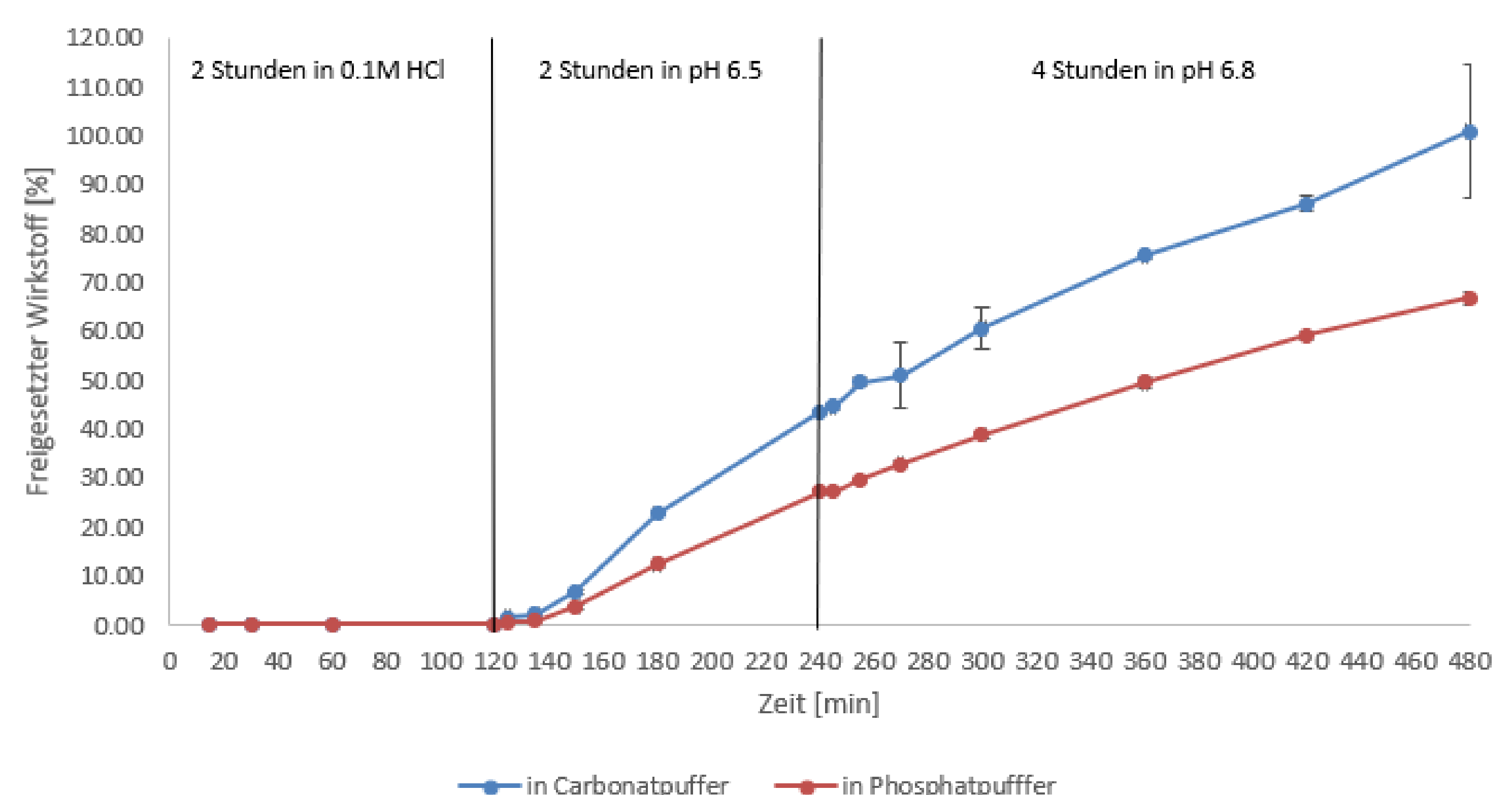


Abbildung 2 zeigt die Freisetzung des Wirkstoffes 5-Aminosalicylsäure, wobei die Tabletten mit Acryl-EZE II überzogen waren. In diesem Fall wurde die CR-Formulierung für Controlled Release (kontrollierte Freisetzung) aus dem Englischen untersucht. Die blaue Kurve repräsentiert die Freisetzung im Carbonatpuffer, während die rote Kurve die Freisetzung im Phosphatpuffer darstellt. Die Freisetzung wurde über einen Zeitraum von acht Stunden verfolgt (zwei Stunden in 0.1 M HCl, zwei Stunden bei pH 6.5 und vier Stunden bei pH 6.8).

Aus dieser Abbildung lässt sich erkennen, dass der Carbonatpuffer im Vergleich zum Phosphatpuffer die Freisetzung beschleunigte. Nach acht Stunden wurden im Carbonatpuffer 101.00 % und im Phosphatpuffer 66.94 % des Wirkstoffes freigesetzt.

## Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse machen es schwierig, eindeutig zu schlussfolgern, welches Puffersystem für zukünftige Freisetzungsversuche am besten geeignet ist. Obwohl eine Beschleunigung der Freisetzungsrates durch den Phosphatpuffer erwartet wurde, zeigten die Filmtabletten mit Acryl-EZE II-Überzug in beiden Formulierungen, IR- und CR-Formulierung, eine höhere Freisetzung im Carbonatpuffer. Der Carbonatpuffer ähnelt den Eigenschaften der luminalen Flüssigkeit des menschlichen Dünndarms besser und simuliert in vivo-Bedingungen genauer, erfordert jedoch eine kontinuierliche CO<sub>2</sub>-Zufuhr, was zu Herausforderungen bei der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse führen kann. Die grösste Diskrepanz zwischen den Puffern liegt in ihrer Pufferkapazität und Konzentration. Zukünftige Untersuchungen könnten die Entwicklung und Prüfung eines Phosphatpuffers mit einer Konzentration und Pufferkapazität, die dem physiologischen Bicarbonatpuffer entsprechen, erforschen, falls der Krebs-Bicarbonat-Puffer weiterhin unzureichende Reproduzierbarkeit aufweist. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes beeinflussen den pH-Wert an der Oberfläche der sich auflösenden Filmtablette. Um die Arzneimittelaufösung in einem Puffersystem genau vorherzusagen, müssen sowohl die Eigenschaften des Arzneimittels als auch des Puffers sorgfältig berücksichtigt werden, einschliesslich der Reaktionsraten.