

# Aufbau von Retardarzneimitteln

## Teilbarkeit und Sondengängigkeit von oralen Arzneiformen

Hartwig Steckel, Kiel und Alexandra Arzhavitina, Neuenburg am Rhein

Nach der Definition des Arzneimittelgesetzes sind Fertigarzneimittel industriell und in einer für den Endverbraucher vorgesehenen Verpackung produzierte Arzneimittel, die für die Lagerhaltung in der Apotheke und direkte Abgabe an den Patienten hergestellt werden [1]. Mit der Produktion und Qualitätskontrolle tragen die pharmazeutischen Unternehmer damit wesentlich zur Versorgungssicherheit der Bevölkerung und zur Arzneimittelsicherheit beim Umgang mit Arzneistoffen bei. Nicht immer ist jedoch die vom pharmazeutischen Unternehmer entwickelte und produzierte Stärke eines Fertigarzneimittels die therapeutisch benötigte. Dies trifft zum Beispiel bei medikamentösen Therapien mit einschleichender oder auch ausschleichender Dosierung zu. Manchmal ist auch nur die einfachere Schluckbarkeit der Arzneiform der Beweggrund für deren Teilung. In wieder anderen Fällen müssen Arzneimittel über Ernährungssonden appliziert werden. Häufig steht aber die kostengünstigere Therapie mit geteilten, höher dosierten Tabletten im Vordergrund. So beträgt der Apothekenverkaufspreis des  $\beta$ -Rezeptorenblockers Beloc® ZOK (N3) 26,69 Euro; Verordnung des entsprechend höher dosierten, dann zu teilenden Präparates (Beloc® ZOK forte) reduziert die Kosten auf ca. 15,50 Euro, die damit rund 40 Prozent niedriger liegen [aus 2].

Die Weiterverarbeitung der Fertigarzneimittel, sei es eine einfache Teilung der Tablette oder eine Zerkleinerung für die Sondenapplikation, führt dazu, dass der geprüfte und zugelassene Qualitätsstandard des Arzneimittels nicht mehr gegeben ist. Es obliegt der Verantwortung des Apothekers, aufgrund seines galenischen Fachwissens zu beurteilen, welche Manipulationen an einem zugelassenen Fertigarzneimittel erlaubt, pharmazeutisch vertretbar und durchführbar sind. Dabei sind sowohl die Art der Arzneiform, Wirkstoff- und Hilfsstoffeigenschaften sowie auch die Fähigkeiten des Patienten zu berücksichtigen [3]. Dieser Beitrag soll dem Apotheker helfen, die in der täglichen Apothekenpraxis von Patienten und Heilberuflern so oft gestellte Frage nach der Teilbarkeit und Weiterverarbeitung von Fertigarzneimitteln zu beantworten. Dabei werden gängige Retardprinzipien vorgestellt sowie die Möglichkeiten deren Teilung und Weiterverarbeitung anhand von Fallbeispielen diskutiert. In einem gesonderten Abschnitt wird die Sondenapplikation aller verfügbaren Arzneiformen besprochen.

### Aufbau von Retardformen

Die Entwicklung einer peroralen Retardformulierung für einen Wirkstoff verfolgt in der Regel eines der folgenden Ziele:

- Erreichen möglichst konstanter Plasmaspiegel,
- Vermeidung von Plasmaspiegelspitzen,
- Reduktion von Nebenwirkungen und Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Anpassung an chronopharmkologische Zyklen.

Gelingt es, durch galenische Maßnahmen die oben gesetzten biopharmazeutischen Ziele zu erreichen, wird in der Regel eine höhere Therapiesicherheit, eine bessere Patientenakzeptanz und Therapietreue (Compliance) erreicht, was langfristig eine Reduktion der Dauertherapiekosten durch weniger Arztbesuche und Klinikaufenthalte bedeutet. Gerade die beiden letztgenannten Aspekte werden in Preisdiskussionen gerne vergessen, da Retardformen in der Regel höhere Herstellungspreise verursachen und damit auch höhere Apothekenabgabepreise im Vergleich zur nicht retardierten Form erfordern.

Eine Retardierung der Wirkstofffreigabe kann entweder durch direktes Be- und Verarbeiten der Wirkstoffe mit Hilfsstoffen oder durch Prozesse erreicht werden oder, was in der Mehrzahl der Produkte umgesetzt wird, durch die Herstellung eines festen Formkörpers, der eine Freisetzungskontrolle übernimmt. Eine Übersicht der gebräuchlichen Hilfsstoffe zur Herstellung von festen oralen Formen mit modifizierter Wirkstofffreisetzung gibt Tabelle 1.

### Freisetzungskontrolle durch Partikelgröße

Die einfachste Kontrolle der Wirkstofffreisetzung ohne jegliche weitere galenische Maßnahmen kann über genaue Auswahl einer bestimmten Partikelgröße und damit Oberfläche der Wirkstoffkristalle erfolgen; die Grundlage dafür bildet die aus dem Fick'schen Diffusionsgesetz abgeleitete Noyes-Whitney-Gleichung (Gleichung 1) [4],

$$\frac{\Delta M}{\Delta t} = \frac{D \cdot A}{h} \cdot (C_s - C_t) \quad \text{Gleichung 1}$$

mit

$\frac{\Delta M}{\Delta t}$	pro Zeiteinheit freigesetzte Menge [mg/min]
D	Diffusionskoeffizient [cm <sup>2</sup> /s]
A	benetzbare Oberfläche des Feststoffes [cm <sup>2</sup> ]
h	Dicke der Diffusionschicht/Membran [cm]
$(C_s - C_t)$	Konzentrationsgefälle von der Feststoffoberfläche (gesättigte Lösung) zum umgebenden Medium [mg/cm <sup>3</sup> ]