

Bachelor- / Studien- / Master- / Diplomarbeiten

Thema: Stabilisierung polymorpher pharmazeutischer Wirkstoffe

Eine der wichtigen Fragen in der pharmazeutischen Industrie ist die Herstellung und Stabilisierung von bestimmten Modifikationen (Polymorphie) pharmazeutischer Wirkstoffe. So weisen bis zu 45% aller pharmazeutischen Wirkstoffe Polymorphie, d.h. unterschiedliche Kristallstrukturen oder Modifikationen auf [Hilfiker 2006], die häufig unterschiedlich stark und im Extremfall sogar gegensätzlich wirksam sind. Verschiedene Modifikationen führen zu Unterschieden in der Schmelztemperatur zwischen der höchst- und tiefstschmelzenden Form von bis zu 50 K, zu einer um den Faktor 4,5 höheren Sättigungslöslichkeit und zu deutlichen Unterschieden im Auflösungsverhalten [Giron 2001].

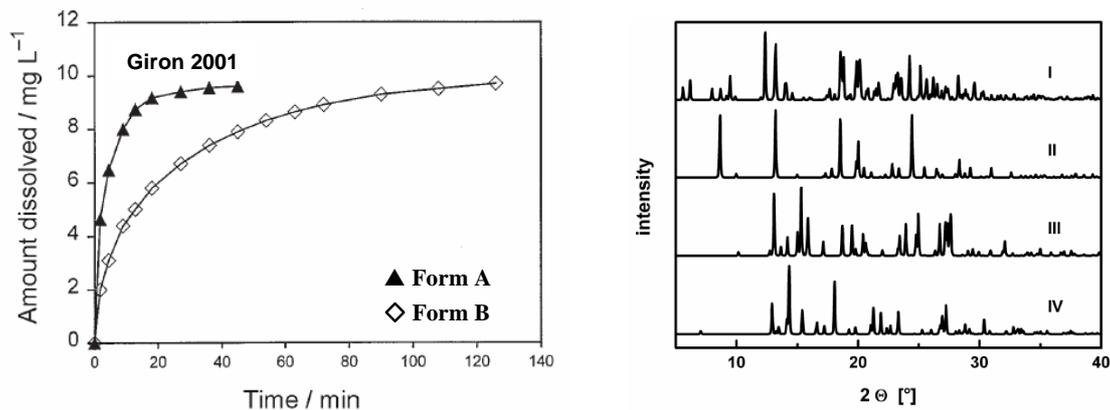


Abb.1: Links: Einfluss der polymorphen Form auf die Auflösungsgeschwindigkeit (Giron 2001); rechts: für verschiedene polymorphe Formen von Carbamazepin berechnete Pulverdiffraktogramme (Bolten 2011).

Zunehmendes Interesse finden seit einiger Zeit verschiedene neue, innovative Verfahren mit überkritischen Fluiden als Solvent und / oder Antisolvent zur Herstellung von organischen Mikro- oder Nanopartikeln für pharmazeutische Anwendungen [Türk 2009]. So konnte durch die parallele Auswertung von XRD- und DSC-Messungen nachgewiesen werden, dass die Kristallstruktur des mit dem GAS- und RESS-Verfahren (Gas Anti-Solvent, Rapid Expansion of Supercritical Solutions) mikronisierten polymorphen Wirkstoffes Carbamazepin, durch Variation des Lösungsmittels sowie der Expansionsbedingungen (p_0 und T_0) und somit der Abkühlrate, verändert werden kann [Moneghini 2003, Gosselin 2003, Bolten 2011].

Bisher sind nur für sehr wenige, einfache Substanzen z.B. Aspirin [Bond 2007, Hilfiker 2001] die Prozessparameter bekannt, die eine gezielte und reproduzierbare Herstellung der gewünschten Modifikation ermöglichen. Dagegen ist bisher weitgehend ungeklärt, wie durch die Variation von Druck, Temperatur und Lösungsmittel bzw. Zusatzstoff (Stabilisator und / oder Co-Solvent) die Kinetik der Struktur- und Phasenumwandlung, die Kristallstruktur und die Morphologie (amorph / kristallin / polymorph) gezielt beeinflusst werden kann bzw. wie die gewünschte Form stabilisiert wird. Für die Klärung dieser Fragestellungen ist u. a. ein verbessertes und tieferes Verständnis der Wechselwirkungen zwischen dem Wirkstoff und seiner Umgebung in der Zielformulierung (z.B. Polymerhülle oder stabilisierendes Lösungsmittel) notwendig.

Im Rahmen von **Bachelor- / Studienarbeiten** sollen durch eine detaillierte Darstellung des Stands des Wissens folgende vier Fragestellungen bearbeitet werden:

- Einfluss des Phasenverhaltens (Löslichkeit in überkritischen Fluiden und oder in organischen Lösungsmitteln)
- Einfluss des Co-Solvents (fest / flüssig / gasförmig)
- Einfluss der Prozessart (überkritischer Solvent- / Antisolventprozess), Prozessbedingungen (i. d. R. Druck, Temperatur) und Prozessführung (z. B. Abkühlrate)
- Einfluss von biokompatiblen Stabilisatoren

auf die Kristallstruktur, die Morphologie (amorph / kristallin / polymorph) und die Bioverfügbarkeit (Dissolutions- und Resorptionsverhalten) von pharmazeutischen Wirkstoffen bzw. biokompatibler Polymere. Dies beinhaltet auch eine kritische Auswahl der hierfür benötigten Charakterisierungs- und Analysemethoden.

Basierend auf den Ergebnissen der o. g. Arbeiten oder **als Erweiterung** für **Master- / Diplomarbeiten** soll dann die Festlegung auf einen möglichen Prozess (Solvent / Antisolvent) und die Einengung eines relevanten Prozessfensters (Druck- und Temperaturbereich, Lösungsmittel, Wirkstoff-, Co-Solvent-, Stabilisatorkonzentration) erfolgen sowie experimentell verifiziert werden. Darauf aufbauend sollen dann gesicherte Methoden für die Prozessführung entwickelt werden, um die gewünschte Produktqualität und -stabilität zu garantieren.

Voraussetzung für Bachelor- / Studienarbeiten:

Fähigkeit zum selbstständigen und interdisziplinären Arbeiten, sehr gute Kenntnisse in Chemischer Thermodynamik und Physikalischer Chemie.

Voraussetzung für Master- / Diplomarbeiten:

Siehe oben, zusätzlich Teilnahme an der Vorlesung „Überkritische Fluide und deren Anwendung“ und / oder „Thermodynamik der Phasengleichgewichte“ und / oder „Angewandte Molekulare Thermodynamik“.

Für weitere Auskünfte steht Ihnen Herr Prof. Dr.-Ing. M. Türk gerne zur Verfügung.

Literatur:

- Bolten, D.; Türk, M.: Micronisation of carbamazepine by rapid expansion of supercritical solution (RESS), J. Supercrit. Fluids (2011), doi: 10.1016/j.supflu.2011.06.014
- Bond, A. D.; Boese, R.; Desiraju, G. R.: On the polymorphism of aspirin, Angew. Chem. Int. Edit. 46 (2007) 615-617
- Giron, D.: Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques, J. Therm. Anal. Calorim. 64 (2001), 37-60
- Gosselin, P.; Lacasse, F.-X.; Preda, M.; Thibert, R.; Clas, S.-D.; McMullen, J. N.: Physico-chemical evaluation of carbamazepine microparticles produced by the rapid expansion of supercritical solutions and by spray-drying, Pharm. Dev. Technol. 8 (2003) 11-20
- Hilfiker, R.; von Raumer, M.; Geoffroy, A.; Blatter, F.; Haesslin, H.-W.: Bioperformance improvement: small particles and optimal polymorphs, Chimia 55 (2001), S. 699-703
- Hilfiker, R. (Hrsg.): Polymorphism in the pharmaceutical industry, Weinheim: Wiley-VCH (2006), ISBN 3-527-31146-7
- Moneghini, M.; Kicic, I.; Voinovich, D.; Perissutti, B.; Alessi, P.; Cortesi, A.; Princivale, F.; Solinas, D.: Study of the solid state of carbamazepine after processing with gas anti-solvent technique, Eur. J. Pharm. Biopharm. 56 (2003) 281-289
- Türk, M.: Manufacture of submicron drug particles with enhanced dissolution behaviour by rapid expansion processes, J. Supercrit. Fluids 47 (2009), 537-545