

1. Definition

Gemäß eines Definitionsentwurfs der IUPAC umfasst der Begriff Polymermikropartikel (engl.: polymer microparticle) alle Polymerpartikel, ungeachtet ihrer Gestalt, deren Äquivalentdurchmesser im Größenordnungsbereich von 0,1 bis 100 μm liegt. Dabei bezieht sich der Unterbegriff „Polymermikrosphäre“ (engl.: polymer microsphere) auf sphärisch geformte Polymermikropartikel, während der Ausdruck „Polymermikrokapsel“ (engl.: polymer microcapsule) solche Partikel beschreibt, bei denen eine äußere Polymerschicht einen flüssigen, gasförmigen oder festen Kern umhüllt [1]. Partikel, in denen der Wirkstoff gleichmäßig, mehr oder weniger fein im Polymer verteilt vorliegt, bezeichnet man auch als „Mikomatrices“ (Abb. 1) [2].

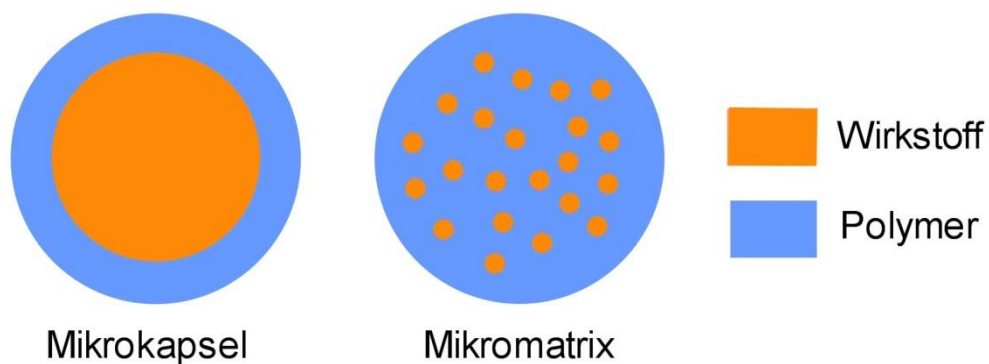


Abb. 1: Wirkstoffverteilung in Mikrokapseln und Mikromatrices

Im pharmazeutischen Bereich finden Mikropartikel (in diesem Zusammenhang wird der Begriff häufig auch für Partikel bis 1000 μm verwendet) verbreitete Anwendung als Arzneistoff-trägersysteme für die orale, parenterale, pulmonale oder nasale Applikation. Mikrokapseln werden z.B. eingesetzt, um Flüssigkeiten, wie z.B. ätherische Öle oder ölige Vitamine, in rieselfähige Pulver zu überführen. Als parenterale Depotformen erfahren Mikrosphären aus bioabbaubaren Polymeren eine immer breitere Anwendung für eine steigende Anzahl von Wirkstoffen, insbesondere solche peptidischer Natur.

2. Bioabbaubare Polymere

Aufgrund ihrer hervorragenden Biokompatibilität, werden in den heute arzneimittelrechtlich zugelassenen mikropartikulären Depotpräparaten ausschließlich die bioabbaubaren Polyester Polymilchsäure (= Poly(lactic acid) = PLA), Copolymerisate aus Milch- und Glycolsäure (Poly(lactic-co-glycolic acid) = PLGA) (Abb.2) sowie ein sternförmig verzweigtes Polymer, in dem PLGA-Ketten an ein zentrales Glukosemolekül gebunden sind, verwendet [3]. Die Esterbindungen dieser Polymere werden bereits bei Körpertemperatur und physiologischem pH-Wert (7,4) hydrolytisch gespalten bis die oligomeren Fragmente in Lösung gehen. Die Endprodukte dieses Abbaus sind

Milchsäure und Glycolsäure, die in den auftretenden Konzentrationen keinerlei toxisches Potenzial besitzen. Als bioabbaubares Matrixmaterial für Implantate ist auch ein Polyanhydrid (Polifeprosan 20) in Verwendung. Der Einsatz anderer Materialien, wie Polyorthoester, Polyethylencarbonat, Proteine und Polysaccharide (z.B. Chitosan) wurde bislang nur experimentell untersucht.

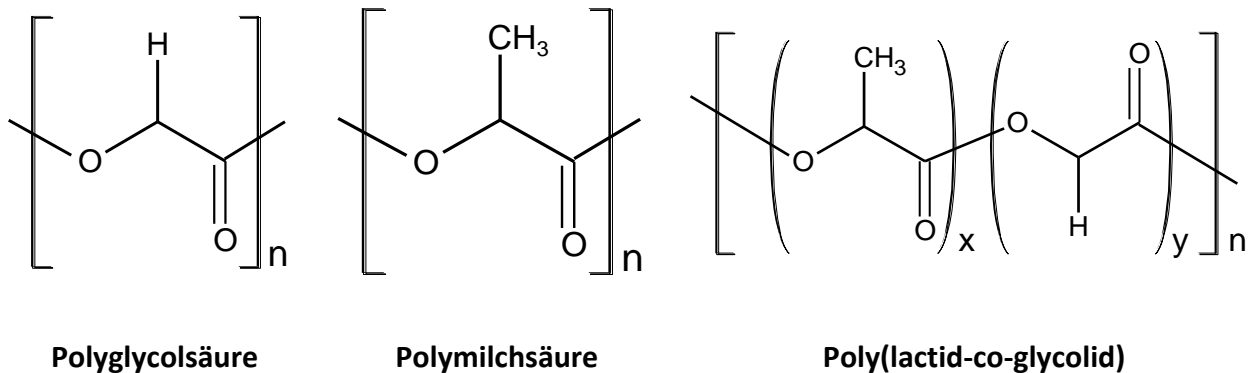


Abb. 2: Bioabbaubare Polyester

3. Herstellungsmethoden

Die allermeisten Verfahren zur Herstellung von Polymermikropartikeln sind Abwandlungen folgender drei Techniken:

- Lösungsmittlextraktion / -evaporation
- Phasenseparation (Koazervation)
- Sprühtrocknung

Lösungsmittlextraktion / -evaporation:

Bei den Lösungsmittlextraktions/-evaporationsverfahren werden Emulsionströpfchen einer organischen Lösung des Polymers, in die der Arzneistoff auf verschiedene Weise eingeschlossen sein kann, in eine Flüssigkeit eingebracht, in der das organische Lösungsmittel der dispersen Phase zumindest in gewissem Umfang löslich ist und dadurch aus den Tröpfchen extrahiert wird. Je nach seinen Eigenschaften, kann der Wirkstoff entweder gemeinsam mit dem Polymer (u.U. unter Einsatz eines Cosolvens) in der dispersen Phase gelöst oder in fein pulverisierter Form in dieser dispergiert werden. Ebenso können wässrige Wirkstofflösungen in der dispersen Phase emulgiert werden, wodurch sich mit der kontinuierlichen, äußeren Phase eine Doppemulsion bildet. In Abhängigkeit von der gewählten Methode und dem Typ der äußeren Phase, ist die Bildung von Mikrospärulen somit aus O/W-, O/O-, S/O/W-, S/O/O-, W/O/W- oder W/O/O-Emulsionen möglich (Abb. 3) [4,5]. Zur Stabilisierung dieser Emulsionen wird sehr häufig Polyvinylalkohol (PVA) verwendet, doch ist auch der Einsatz anderer oberflächenaktiver oder viskositätserhöhender Substanzen, wie Sorbitanester, Polysorbate, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine oder Albumin beschrieben worden.

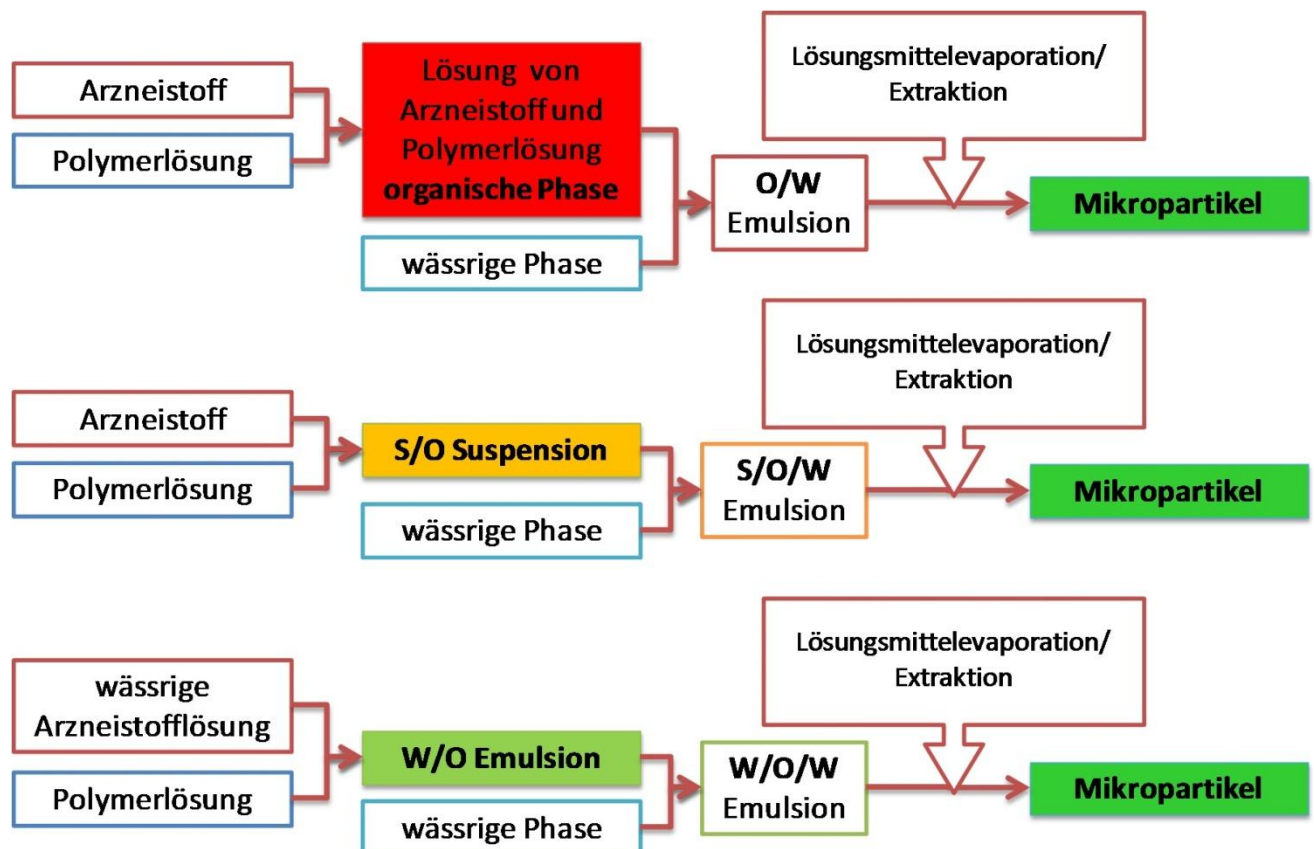


Abb. 3: Herstellung von Polymermikropartikeln durch Lösungsmittelextraktion/-evaporation (Bei Ersatz der wässrigen Phase durch eine zweite, nicht mischbare organische Phase entstehen entsprechend O/O-, S/O/O- bzw. W/O/O-Emulsionen)

Die Tröpfchenbildung erfolgt mit Hilfe von Rührwerkzeugen oder statischen Mischern. Dieser Prozessschritt bestimmt maßgeblich die mittlere Partikelgröße und die Partikelgrößenverteilung des jeweiligen Endproduktes. Im einfachsten Fall wird die äußere Phase in einem Mischgefäß vorgelegt und bei ausreichender Rührgeschwindigkeit die arzneistoffhaltige Polymerlösung zugegeben. Auch die umgekehrte Vorgehensweise, also die Zugabe der äußeren Phase in die gerührte Polymerlösung ist beschrieben worden, wobei in diesem Fall die Tröpfchenbildung unter Phaseninversion erfolgt. Statische Mischer bestehen aus Röhren mit eingebauten Strömungshindernissen, welche den Flüssigkeitsstrom wiederholt teilen und unter Erzeugung von Turbulenzen wiedervereinen. Für die Produktion im größeren Maßstab sind statische Mischprozesse ökonomischer, robuster und besser zu steuern. Liegt der Arzneistoff in suspensierter Form vor, werden häufig kontinuierlich arbeitende Turbinenmischer eingesetzt, da statische Mischer durch den Feststoffanteil leicht verstopfen können. Im experimentellen Maßstab wurden darüber hinaus zahlreiche Methoden erprobt, bei denen die Tröpfchenbildung mittels Extrusion (z.B. durch Membranen oder Shirasu Porous Glass) erfolgt.

Durch Entzug des Polymer-Lösungsmittels werden die gebildeten Tröpfchen ausgehärtet und in Mikrosphärulen überführt. Bei ausreichender Löslichkeit des verwendeten Lösungsmittels in der äußeren Phase oder bei deren ausreichend hohem Überschuss erfolgt der Lösungsmittelentzug aus den Emulsionströpfchen allein durch einen Extraktionsprozess. Wenn das Verteilungsgleichgewicht jedoch nicht genügend weit auf der Seite des Extraktionsmittels liegt,

muss der Vorgang durch kontinuierlichen Entzug des Polymer-Lösungsmittels, z.B. durch Evaporation oder Dialyse, unterstützt werden. Im Hinblick auf eine hohe Einschlusseffizienz werden vorzugsweise solche Extraktionsflüssigkeiten als äußere Phase verwendet, in denen der Arzneistoff nicht oder nur schwerlöslich ist. Für hydrophobe Wirkstoffe sind dies wässrige Lösungen, während für wasserlösliche Substanzen stark lipophile Flüssigkeiten (z.B. Hexan oder Paraffinöl) eingesetzt werden können, die mit dem Polymer-Lösungsmittel nicht mischbar sind. Da sich deren Reste jedoch häufig nur schwer aus den Produkten entfernen lassen, verwendet man vielfach auch im Falle hydrophiler Arzneistoffe wässrige Extraktionslösungen und bremst den Wirkstoffverlust während der Extraktion durch eine hohe Polymerkonzentration, die zu einer raschen Viskositätssteigerung der erstarrenden Tröpfchenmatrix führt. Die Geschwindigkeit des Lösungsmittelentzugs ist ein wesentlicher Einflussfaktor, der genutzt werden kann, um die innere Struktur und mit dieser das Wirkstofffreisetzungverhalten der Mikropartikel gezielt zu steuern (Abb. 4). Nach dem Extraktions-/Evaporationsprozess werden die entstandenen Mikropartikel abfiltriert oder abzentrifugiert, gewaschen und unter materialschonenden Bedingungen getrocknet.

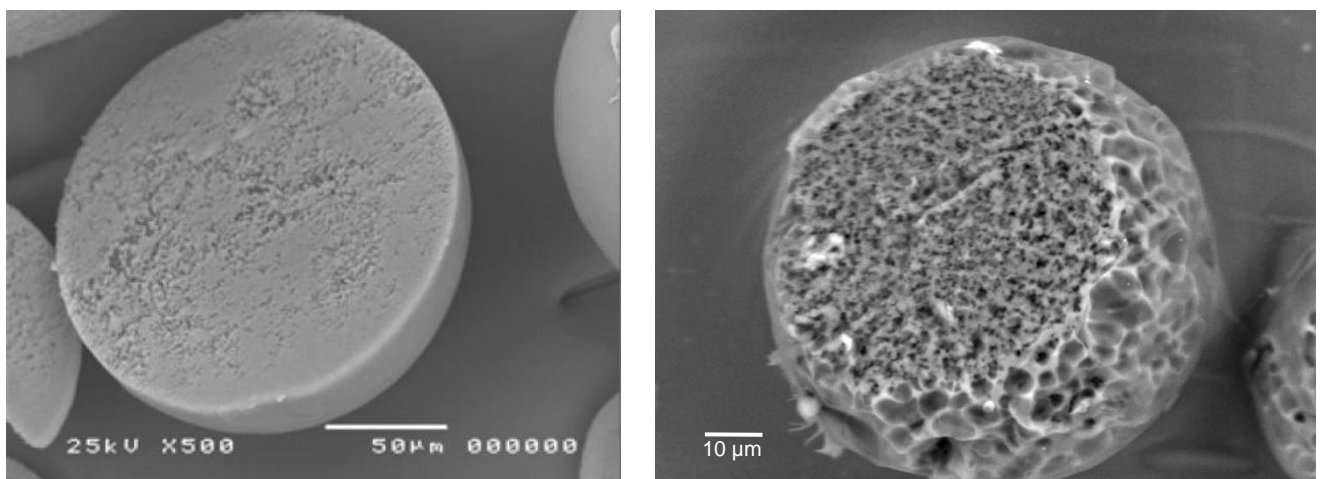


Abb. 4: PLGA-Mikropartikel mit herstellungsbedingt unterschiedlicher Poren- und Oberflächenstruktur (Schnittflächen in rasterelektronenmikroskopischer Darstellung)

Phasenseparation

Beim Phasenseparationsverfahren wird der Arzneistoff in wässriger Lösung oder als mikronisierte Festsubstanz in einer organischen Polymerlösung (z.B. Dichlormethan, Ethylacetat, Acetonitril) emulgiert bzw. suspendiert. Durch Zugabe eines Phasentrennmittels, zumeist Silikonöl, kommt es zur Koazervation des Polymers. Darunter versteht man die Auftrennung einer makromolekularen Lösung in zwei miteinander nicht mischbare Flüssigkeiten, eine dichte, polymerreiche Koazervatphase und eine zweite Phase, die hauptsächlich aus dem Lösungsmittel besteht. Durch Adsorption des Koazervates an die Oberfläche der wässrigen Tröpfchen bzw. der festen Wirkstoffpartikel, werden diese von einer zunächst noch sehr weichen Polymerhülle überzogen. Durch Auswaschen des Phasentrennmittels durch ein Nicht-Lösungsmittel für das Polymer, z.B. Hexan oder Heptan, wird die Hülle gehärtet, wonach die entstandenen Mikrokapseln abgetrennt werden können.

Sprühtrocknung

Beim Sprühtrocknungsverfahren wird eine gemeinsame Lösung von Wirkstoff und Polymer in einem organischen Lösungsmittel oder eine Suspension bzw. Emulsion des Wirkstoffs in der organischen Polymerlösung in einen heißen Luftstrom hinein zerstäubt. Da die Zerstäubung im Gleichstrom erfolgt, gelangen die Tröpfchen im Zustand ihres höchsten Lösungsmittelgehalts in die heißeste Zone des Prozesses und erlangen in Sekundenbruchteilen durch Verdampfung des Lösungsmittels an der Tröpfchenoberfläche eine feste Polymerhülle. Die dabei auftretende Verdunstungskälte und die kurze Dauer der Temperatureinwirkung schützen die Partikel in gewissem Umfang vor allzu hoher Temperaturbelastung. Stromabwärts entweicht das Polymer-Lösungsmittel auch weitgehend aus den inneren Schichten, wobei, je nach Typ und Zusammensetzung der versprühten Flüssigkeit und der Prozessführung, Hohlkugeln im Sinne von Mikrokapseln oder hochporöse, sphärische Mikromatrices entstehen können. Das trockene Produkt wird durch einen Zyklon aus dem Luftstrom abgetrennt. Sprühtrocknungsprozesse lassen sich leicht in den Produktionsmaßstab übertragen und können auch in dieser Größenordnung aseptisch betrieben werden.

Eine Abwandlung dieser Technik (spray freezing into vapor over liquid) besteht darin, eine organische Polymerlösung (PLGA/Dichlormethan) mit dispergiertem Wirkstoff, z.B. einem Protein, in ein Nicht-Lösungsmittel (Ethanol), zu sprühen [6,7]. Dieses Nicht-Lösungsmittel ist auf eine Temperatur unterhalb des Gefrierpunktes der Wirkstoff/Polymer-Mischung gekühlt und mit flüssigem Stickstoff überschichtet. Wenn anschließend der Stickstoff verdampft, schmilzt das Nicht-Lösungsmittel und extrahiert dabei das Polymer-Lösungsmittel aus den gebildeten Mikropartikeln (Abb. 5). Dieses Verfahren vermeidet sowohl eine Temperaturbelastung des Wirkstoffs als auch dessen Kontakt mit Wasser. Die Technik wurde zur Einbettung eines Somatropin-Zink-Komplexes in PLGA-Mikrosphärulen angewandt, wodurch ein einmonatiger Depoteffekt erzielt werden konnte.

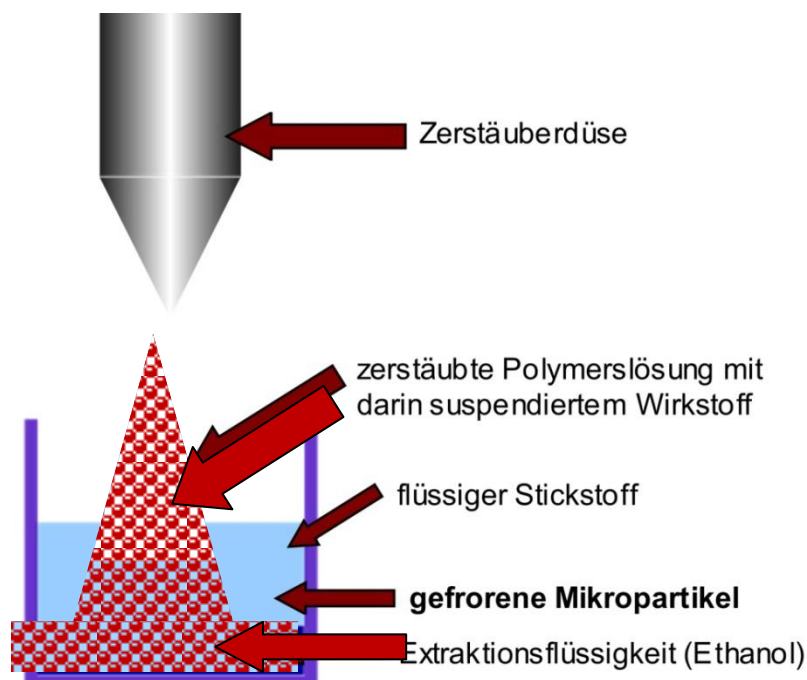


Abb. 5: Spray freezing into vapor over liquid

4. Wirkstofffreigabe-Verhalten

Die Freigabe von eingebetteten Wirkstoffen aus bioabbaubaren Matrices resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel von Diffusions- und Erosionsprozessen. Ein reiner Diffusionsmechanismus liegt zugrunde, wenn im Zuge eines initialen Bursts ein in oberflächennahen Schichten lokalisierter Wirkstoffanteil innerhalb von wenigen Minuten oder Stunden in das FreisetzungsmEDIUM entlassen wird. Hingegen ist die matrixkontrollierte Wirkstofffreisetzung aus den inneren Bereichen der Partikel eine Folge des Polymerabbaus, der als Oberflächen- oder Bulk-Erosion ablaufen kann (Abb. 6) [8,9]. Während reines PLA aufgrund seiner hydrophoben Molekülstruktur nur eine geringe Wasseraufnahme zeigt, weist das hydrophilere PGA aufgrund seiner hohen Kristallinität (46-52 %) ebenfalls nur eine schlechte Hydratisierbarkeit auf. PLGA-Copolymere mit einem Glycolidanteil von weniger als 70 % liegen hingegen in amorpher Form vor und können infolgedessen gut hydratisiert werden.

Bulk-Erosion

Selbst bei größeren Partikeln erfolgt in diesem Fall die vollständige Hydratisierung bis in den Kernbereich hinein rascher als die Polymerhydrolyse. Diese beginnt daher in allen Schichten des Partikels nahezu gleichzeitig. Im Zuge des hydrolytischen Abbaus entstehen Spaltprodukte mit sauren Endgruppen, die mit abnehmender Kettenlänge wasserlöslich werden, an Diffusionsvermögen gewinnen und in steigendem Maße die Hydrolyse weiterer Estergruppen katalytisch beschleunigen können. Je dichter und weniger porös die Polymermatrix ist, desto weniger leicht diffundieren einerseits die sauren Hydrolyseprodukte nach außen ab und desto weniger puffernde Basenmoleküle dringen andererseits aus dem umgebenden Medium in den Kern eines Partikels ein. Dort kann sich infolgedessen ein saurer pH-Wert ausbilden, der die Erosion des Partikels beschleunigt und von innen nach außen voranschreiten lässt. Mit kürzer werdenden Polymerketten sinkt die Glasübergangstemperatur des Polymers. Unterschreitet diese die Umgebungstemperatur am Ort des Partikel-Depots (im Regelfall 37 °C Körpertemperatur), steigt die Beweglichkeit der Molekülketten und mit dieser die Flüssigkeitsdiffusion in der Polymermatrix sprunghaft an, was die Wirkstofffreisetzung drastisch beschleunigt.

Oberflächen-Erosion

Oberflächenerosion tritt insbesondere bei Polyanhydriden und Polyorthoestern auf. Bei diesen Polymeren erfolgt die hydrolytische Spaltung rascher als die Diffusion von Wasser in die Matrix. Die Erosion erfolgt nur in den bereits hydratisierten Schichten und schreitet somit von außen nach innen voran. Beim Polyethylencarbonat wird ebenfalls eine Oberflächenerosion beschrieben, die hier allerdings auf einem enzymatischen Abbau beruht. Aufgrund ihrer Molekülgröße vermögen Enzyme nicht in eine gequollene Polymermatrix einzudringen, wodurch sie nur an der Partikeloberfläche wirksam werden können.

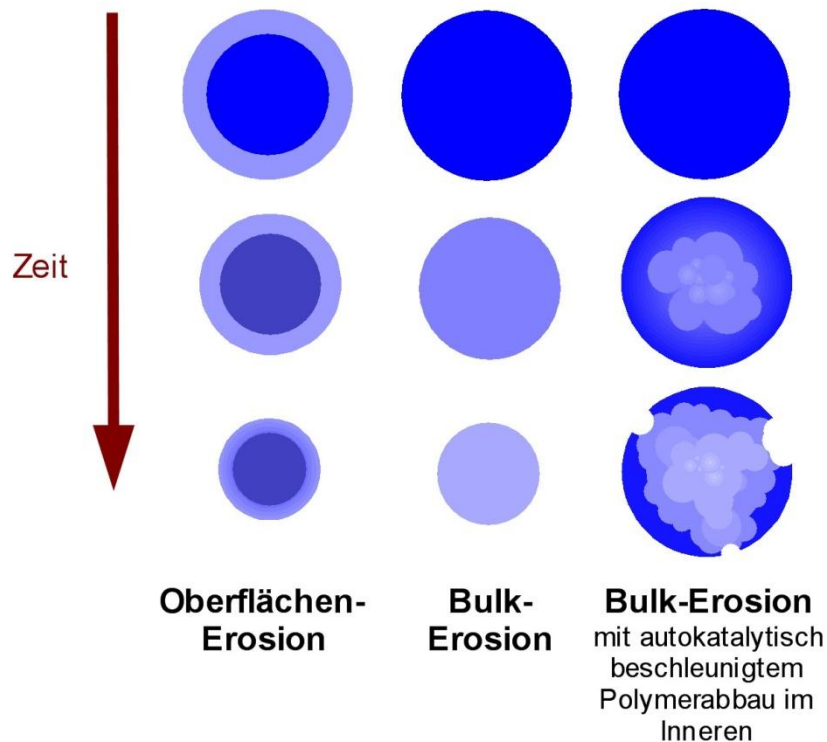


Abb. 6: Arten des Bioabbaus von Mikropartikeln

5. Zusammenfassung

Mikropartikuläre Darreichungsformen haben heute einen festen Platz in der modernen Pharmakotherapie. Insbesondere wurde mit den bioabbaubaren, parenteralen Depotformulierungen eine Plattformtechnologie geschaffen, die sich für die Applikation einer Vielzahl von nieder- und hochmolekularen Substanzen eignet, hohe Wirkstoffbeladungen zulässt (Wirkstoffgehalte von bis zu 40 % in kommerziell verfügbaren Produkten) und mit der sich ein weites Spektrum unterschiedlicher Wirkstofffreigabeprofile mit Applikationsintervallen von 2 Wochen bis 4 Monaten realisieren lässt. Nicht nur die Möglichkeit einer zuverlässigeren Therapie bei mangelnder Compliance sondern vielfach auch die geringeren Nebenwirkungsraten infolge gleichmäßigerer Wirkstoffspiegel haben sich als entscheidende Vorteile dieser Darreichungsform erwiesen.

6. Literatur

1. IUPAC, Division IV (Polymer), Project 2002-017-1-400 - Polymerization processes and polymers in dispersed systems
2. Burgess, D.J. and A.J. Hickey, Microsphere Technology and Application, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker Inc. New York, S. 1783-1794, 2002.
3. Brannon-Peppas, L. and M. Vert, Polylactic and Polyglycolic Acids as Drug Delivery Carriers, in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, D.L. Wise, Marcel Dekker Inc., New York. S. 99-130, 2000.
4. Hincal, A.A. and S. Çaliş, Microsphere Preparation by Solvent Evaporation Method, in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, D.L. Wise, Marcel Dekker Inc., New York. S. 329-343, 2000.

5. Birnbaum, D.T. and L. Brannon-Peppas, Microparticle Drug Delivery Systems, in Drug Delivery Systems in Cancer Therapy, D.M. Brown, Humana Press Inc. Totowa, NJ, USA. S. 117-135, 2004.
6. Cleland, J.L. and Jones, A.J.S., Stable formulations of recombinant human growth hormone and interferon- γ for microencapsulation in biodegradable polymers. *Pharm. Res.* 13, 1462-1473, 1996.
7. Johnson, O.L., Jaworowicz, W., Cleland, J.L., Bailey, L., Charnis, M., Duenas, E., Wu, C., Shepard, D., Magil, S., Last, T., Jones, A.J.S., Putney, S.D., Characterization and encapsulation of human growth hormone into biodegradable microspheres. *Pharm. Res.* 14, 730-735, 1997.
8. Husmann, M., S. Schenderlein, M. Lück, H. Lindner, P. Kleinebudde, Polymer erosion in PLGA microparticles produced by phase separation method, *International Journal of Pharmaceutics*, 242, 277-280, 2002.
9. von Burkersroda, F., L. Scheld, A. Göpferich, Why degradable polymers undergo surface erosion or bulk erosion, *Biomaterials*, 23, 4221-4231, 2002.