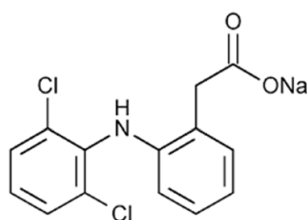




Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse

Claire Strasser



1 Strukturformel von Diclofenac-Natrium ($C_{14}H_{10}Cl_2NO_2Na$) [4]

Einleitung

Eine pharmazeutische Formulierung enthält neben dem eigentlichen Wirkstoff Hilfsstoffe, auch Arzneiträgerstoffe genannt, um die gewünschten Eigenschaften zu erhalten. Der Zusatz von Zerfallsbeschleunigern (Sprengmittel) verbessert zum einen die Partikelhaftung – und damit das Verpressen zu haltbaren Tabletten – und zum anderen das spätere Zerfallen im Magen-Darm-Trakt für eine verbesserte Aufnahme [1]. Weitere Komponenten agieren als Antiklump- oder Fließregulierungsmittel und sorgen für die Fließfähigkeit des pharmazeutischen Pulvers bei der Herstellung, während Schmiermittel verhindern, dass Inhaltsstoffe an pharmazeutischen Geräten haften. [2].

Während der Arzneimittelformulierung sollte sichergestellt sein, dass die Wirksamkeit der Hauptkomponente durch die Hilfsstoffe nicht beeinflusst wird. Eine Wechselwirkung zwischen Arznei und Hilfsstoffen kann die Stabilität von Medikamenten tatsächlich ändern und deren Sicherheit und/oder Wirksamkeit beeinträchtigen [3].

DSC und TG sind schnelle und einfache Methoden, um erste Informationen über die Verträglichkeit zwischen Arzneimittelwirkstoffen und den zugesetzten Hilfsstoffen zu erhalten.

Im Folgenden wurde die Verträglichkeit des entzündungshemmenden Arzneimittelwerkstoffs Diclofenac-Natrium

(Abbildung 1) mit den vier folgenden Hilfsstoffen mittels DSC und TG untersucht:

- Quellstärke
- mikrokristalline Cellulose
- kolloidales Siliziumdioxid
- Magnesiumstearat

In der pharmazeutischen Industrie wird Quellstärke als Zerfallsbeschleuniger für Tabletten und Kapseln oder als Trenn- und Bindemittel eingesetzt. Ein weiterer Vorteil von Quellstärke als Hilfsstoff in Arzneimitteln ist die schnelle Absorption von Wasser, sodass sich die Tabletten entsprechend auflösen lassen [1].

Mikrokristalline Cellulose ist chemisch inert und zersetzt sich weder während der Verdauung noch untergeht es einer nennenswerten Absorption. Aufgrund der ausgezeichneten Komprimiereigenschaften wird es als Hilfsstoff in Tabletten eingesetzt [5].

Kolloidales Siliziumdioxid findet vielseitige Verwendung in der Tablettenherstellung, z.B. als Antiklumpmittel, Zerfallsbeschleuniger oder Gleitmittel, um für die Fließfähigkeit des Pulvers während der Verarbeitung zu sorgen [6].

Aufgrund seiner guten Schmierwirkung wird Magnesiumstearat in der pharmazeutischen Industrie [7] in Kapseln und Tabletten eingesetzt.

Probenvorbereitung

Zunächst wurden Diclofenac-Natrium, Quellstärke, mikrokristalline Cellulose, kolloidales Siliziumdioxid und Magnesiumstearat einzeln mittels DSC und TG untersucht.

Danach wurde eine Mischung aus Diclofenac mit jedem dieser Hilfsstoffe im Verhältnis 1:1 (Masse) vorbereitet und mit beiden Methoden DSC und TG gemessen.

APPLICATIONNOTE Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse

Messbedingungen

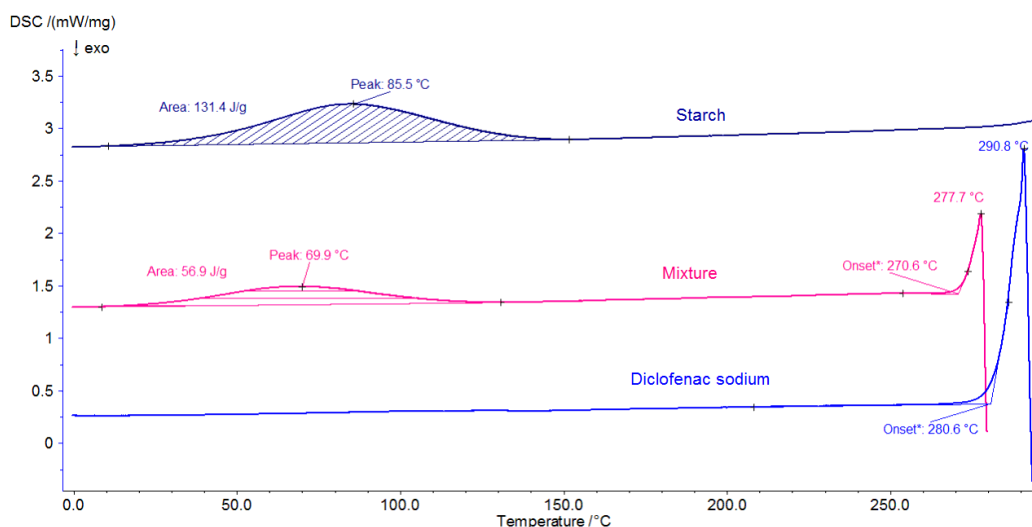
Die DSC-Messungen wurden mit der DSC 204 **F1 Phoenix**® in dynamischer Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Von jeder Probe wurden ca. 3 mg in *Concavus*®-Aluminiumtiegel eingewogen und mit einem gelochten Deckel verschlossen. Mit einer geregelten Heizrate von jeweils 10 K/min wurden die Proben von -50 °C bis zu einer maximalen Temperatur von 300 °C aufgeheizt.

Für die TG-Messungen wurde die TG 209 **F1 Libra**® verwendet. Die Proben wurden in dynamischer Stickstoff-

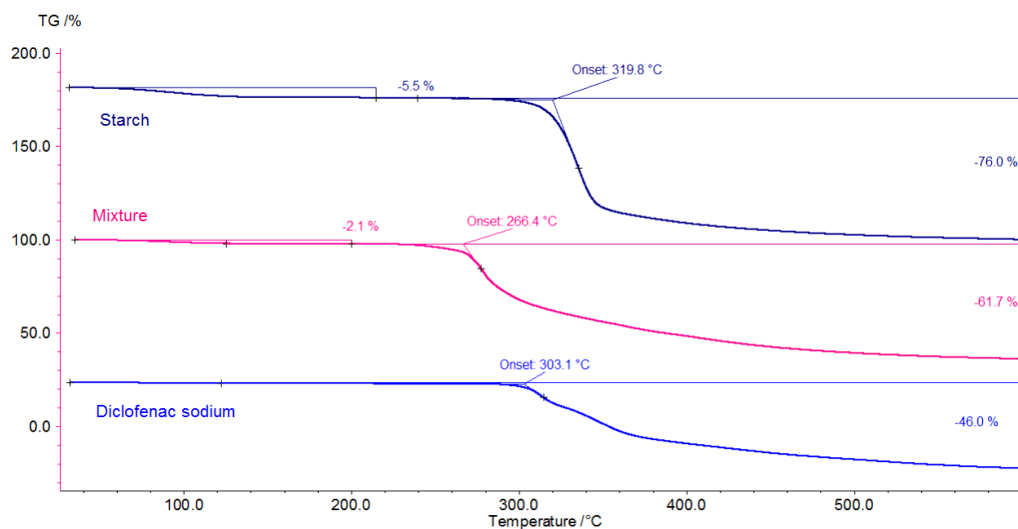
atmosphäre in verschlossenen *Concavus*®-Aluminiumtiegel, die unmittelbar vor der Messung gelocht wurden, untersucht. Während der Aufheizung bis 600 °C mit 10 K/min wurden die Massenänderungen aufgezeichnet.

Messergebnisse

Abbildungen 2 und 3 zeigen die DSC- und TG-Kurven für Diclofenac, Quellstärke und einer Mischung aus beiden Substanzen.



2 Vergleich der DSC-Kurven von reinem Diclofenac (unten), reiner Stärke (oben) und einer Mischung aus Diclofenac/Stärke (1:1) (Mitte)



3 Vergleich der TG-Kurven von reinem Diclofenac (unten), reiner Stärke (oben) und einer Mischung aus Diclofenac/Stärke (1:1) (Mitte)

APPLICATIONNOTE Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse

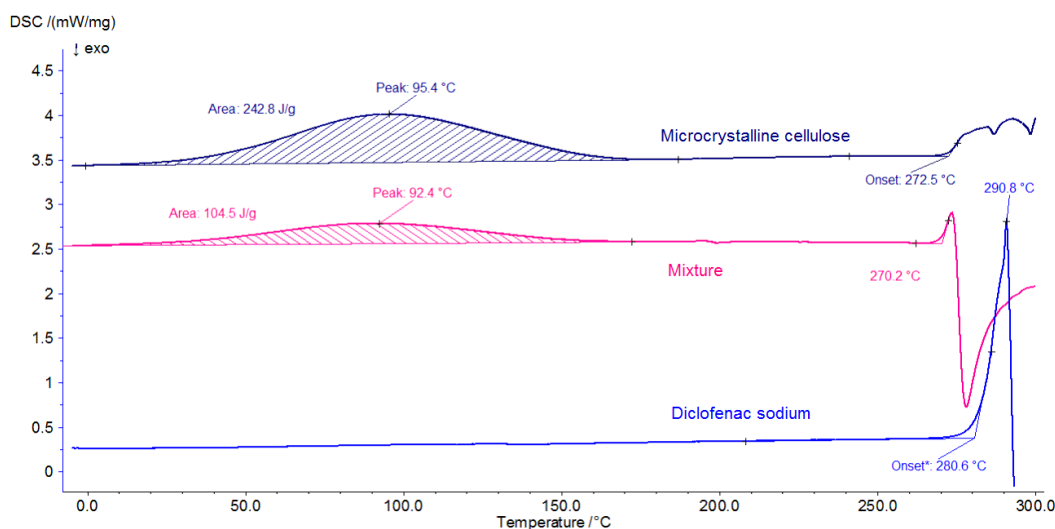
Der Schmelzpeak von Diclofenac-Natrium tritt als endothermer Effekt bei 291 °C auf (untere Kurve). Unmittelbar im Anschluss daran folgt ein exothermer Prozess mit einem Massenverlust von 46 %, der die Zersetzung von Diclofenac einleitet.

Für die reine Quellstärke (blaue Kurve, oben) wird nur ein endothermer Peak im untersuchten Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und 150 °C detektiert. Peakform und -lage sind typisch für die Freisetzung von Wasser. Der Gelierpeak der Stärke befindet sich im gleichen Temperaturbereich. Da die untersuchte Stärke jedoch bereits vorgequollen war, kann dieser Effekt nur von dem in der Probe enthaltenen freigesetzten Wasser herühren. Gemäß der TG-Kurve beinhalten die Originalprobe 5,5 % Wasser (Abbildung 3, blaue Kurve). Gegen Ende der DSC-Messung kann der Anstieg in der Basislinie ein Anzeichen für den Zersetzungsbeginn sein. Dies wird durch den Massenverlust in Höhe von 76 % bei 320 °C (Onsettemperatur) bestätigt.

Die Mischung (Abbildung 3, pinke Kurve) weist das gleiche Verhalten wie Diclofenac-Natrium auf: Das

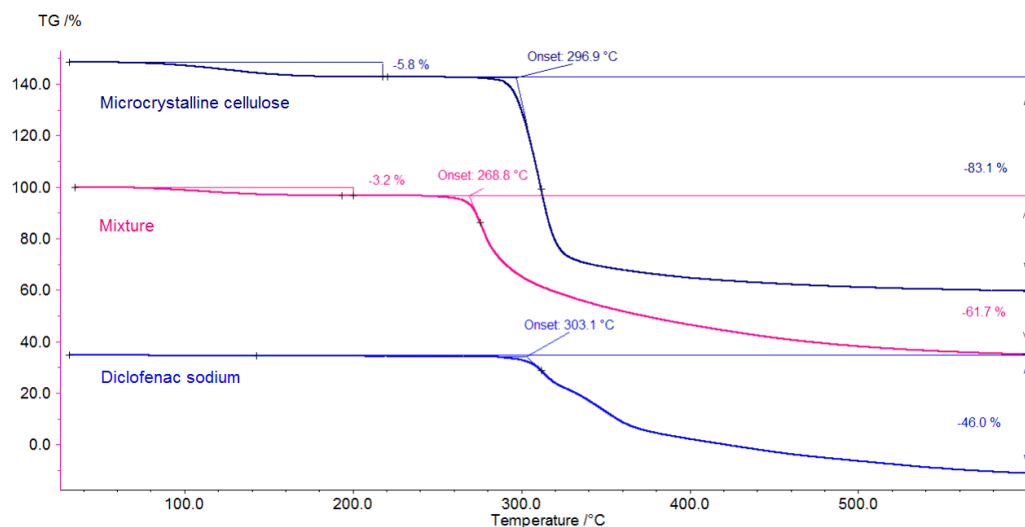
Schmelzen der Probe setzt kurz vor ihrer Zersetzung ein. Jedoch tritt dieser Vorgang bei einer niedrigeren Temperatur auf als für die Einzelkomponente: Die Schmelzpeaktemperatur liegt bei 278 °C (DSC-Kurve und der Zersetzungsbeginn bei 266 °C (Onsettemperatur in der TG-Kurve).

Abbildungen 4 und 5 zeigen die DSC- und TG-Kurven von Diclofenac, mikrokristalliner Cellulose und einer Mischung aus beiden Substanzen. Der endotherme Peak zwischen Raumtemperatur und 150 °C (Abbildung 4), verbunden mit einem Massenverlust von 5,8 % (Abbildung 5), ist ein Anzeichen für die Freisetzung von Wasser während der Aufheizung der mikrokristallinen Cellulose. Erwartungsgemäß wird der für die Freisetzung von Wasser in der DSC-Kurve der Mischung als endothermer Peak aufgezeichnet und in der TG-Kurve als Massenverlust detektiert. Ein weiterer endothermer Effekt beginnt bei 273 °C in der DSC-Kurve von mikrokristalliner Cellulose, bevor die Zersetzung dieses Hilfsstoffes bei 297 °C (TG-Kurve) einsetzt.



4 Vergleich der DSC-Kurven von reinem Diclofenac (unten), mikrokristalliner Cellulose (oben) und einer Mischung aus Diclofenac/mikrokristalliner Cellulose (1:1) (Mitte)

APPLICATIONNOTE Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse



5 Vergleich der TG-Kurven von reinem Diclofenac (unten), mikrokristalliner Cellulose (oben) und der Mischung aus Diclofenac/mikrokristalliner Cellulose (1:1) (Mitte)

Das Mischen der zwei Substanzen beeinflusst sowohl das Schmelzen als auch die Zersetzung (pinke Kurve, Mitte). Eine eindeutige Bestimmung, ob der bei 270 °C in der DSC-Kurve beginnende Peak der Mischung auf den zu niedrigeren Temperaturen verschobenen Schmelzpeak von Diclofenac oder auf den in der DSC-Kurve von mikrokristalliner Cellulose detektieren Effekt zurückzuführen

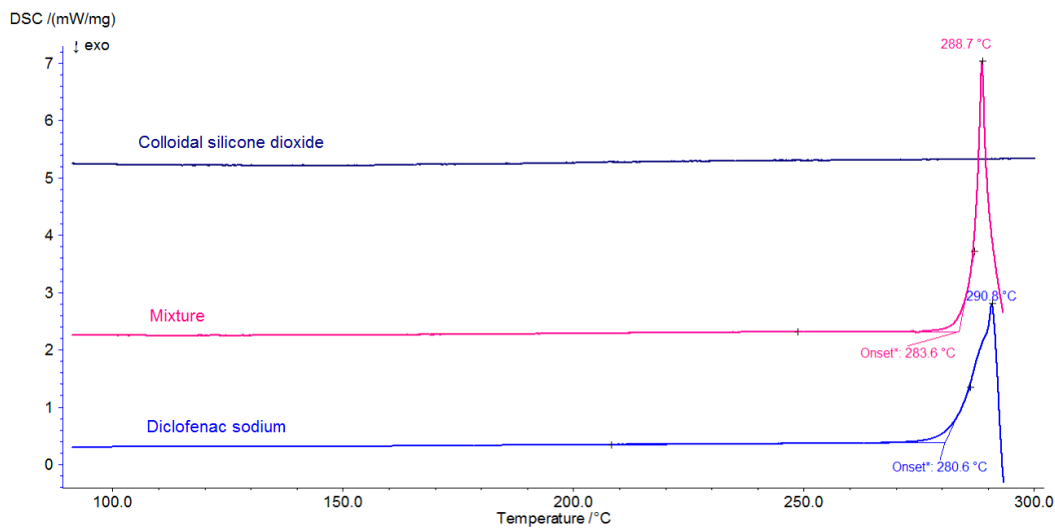
ist, ist nicht eindeutig möglich. Die Tatsache, dass auf diesen endothermen Peak unmittelbar ein exothermer Peak folgt – genau wie in der DSC-Kurve von reinem Diclofenac – deutet darauf hin, dass dies zumindest teilweise Diclofenac zuzuschreiben ist. Desweiteren setzt die Zersetzung der Mischung bei niedrigerer Temperatur ein im Vergleich zum reinen Arzneimittel und Hilfsstoff.

APPLICATIONNOTE Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse

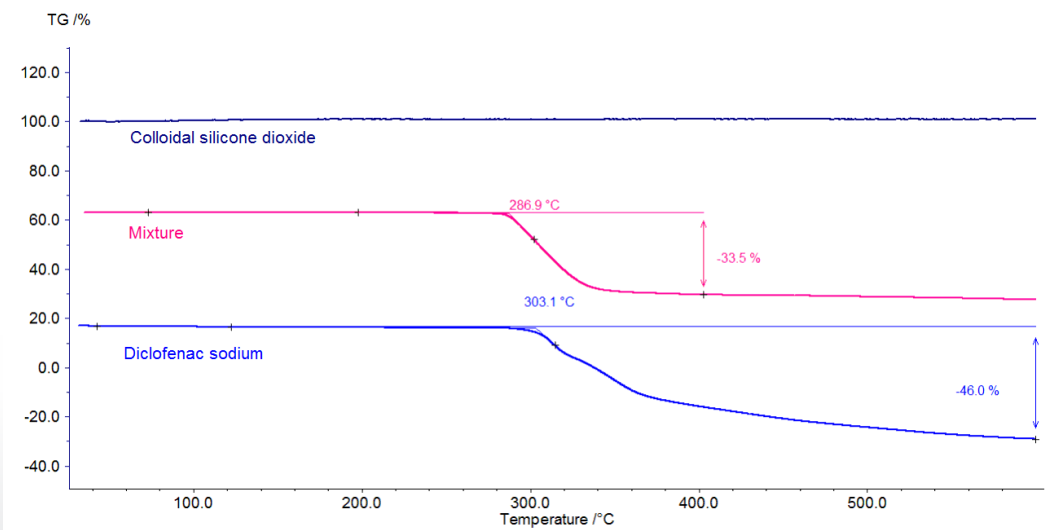
Abbildungen 6 und 7 geben die DSC- und TG-Kurven von Diclofenac-Natrium, kolloidalem Siliziumdioxid und einer Mischung aus beiden Substanzen wider.

Die DSC- und TG-Kurven von kolloidalem Siliziumdioxid zeigen keinen Effekt im Temperaturbereich bis

300°C beziehungsweise bis 600 °C. Das Schmelzen der Mischung wurde bei einer ähnlichen Temperatur wie der für reines Diclofenac beobachtet. Jedoch setzt die Zersetzung für die Mischung früher ein als für reines Diclofenac.



6 Vergleich der DSC-Kurven von reinem Diclofenac (unten), kolloidalem Siliziumdioxid (oben) und der Mischung aus Diclofenac/kolloidalem Siliziumdioxid (1:1) (Mitte)



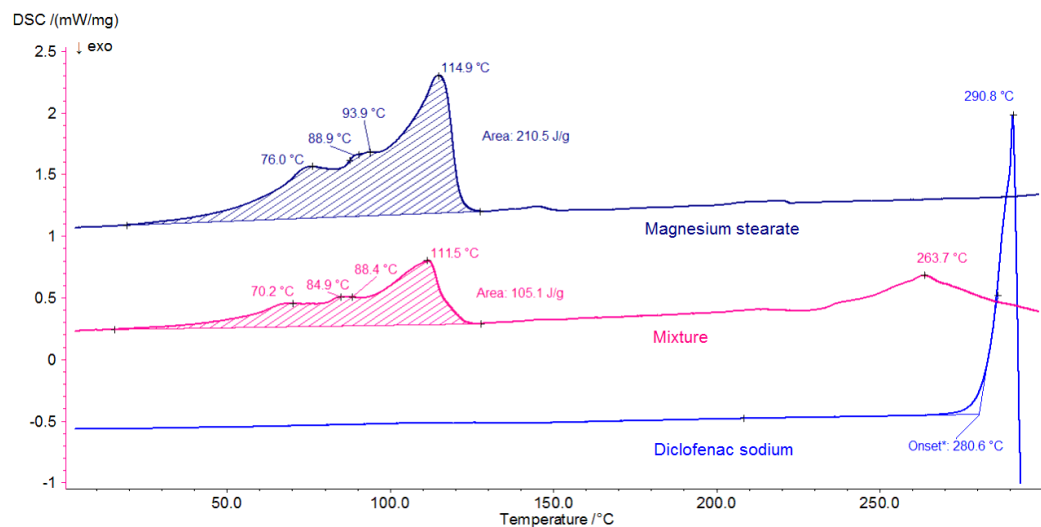
7 Vergleich der TG-Kurven von reinem Diclofenac (unten), kolloidalem Siliziumdioxid (oben) und der Mischung aus Diclofenac/kolloidalem Siliziumdioxid (1:1) (Mitte)

APPLICATIONNOTE Verträglichkeitsstudie an Diclofenac-Natrium – Schnell und einfach mittels thermischer Analyse

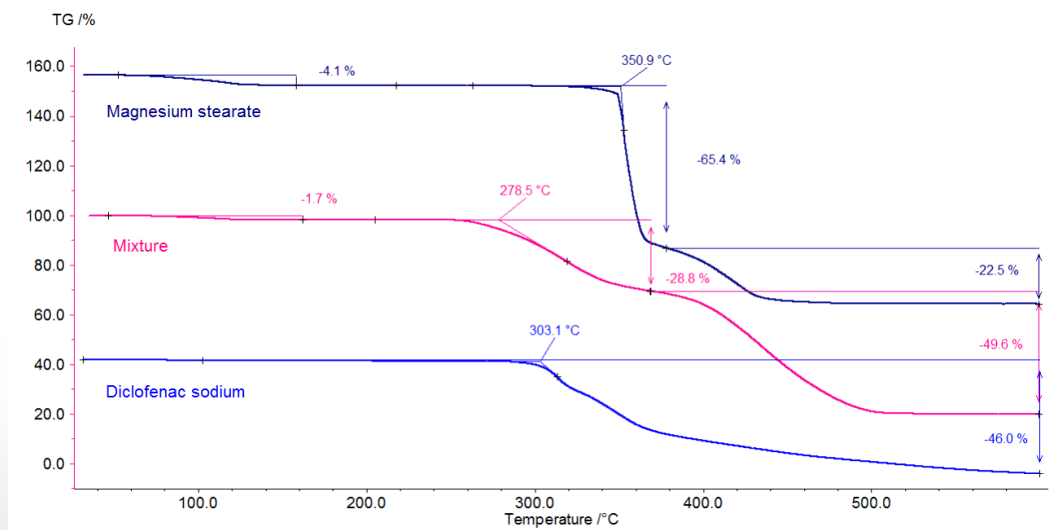
Abbildungen 8 und 9 zeigen die DSC- und TG-Kurven von Diclofenac, Magnesiumstearat (blaue obere Kurve) und einer Mischung aus beiden Substanzen. Der endotherme Peak zwischen Raumtemperatur und 130 °C, der in der DSC-Kurve von Magnesiumstearat und der Mischung (pinke Kurve, Mitte) detektiert wurde, ist teilweise auf die Freisetzung von Wasser zurückzuführen. Im gleichen Temperaturbereich wird auch in der TG-Kurve ein Massenverlust aufgezeichnet. Die Freisetzung

von Wasser (4,1 %) ist von dem mehrstufigen Schmelzen von Magnesiumstearat überlagert [8].

Die Zersetzung der Mischung beginnt bei 278 °C (Abbildung 9), das heißt bei einer niedrigeren Temperatur als für den Hilfsstoff allein. Der für Diclofenac typische Schmelzpunkt tritt in der Mischung nicht mehr auf. Stattdessen wird ein breiter endothermer Peak mit einer Peaktemperatur von 264 °C detektiert.



8 Vergleich der DSC-Kurven von reinem Diclofenac (unten), Magnesiumstearat (oben) und der Mischung aus Diclofenac/Magnesiumstearat (1:1) (Mitte)



9 Vergleich der DT-Kurven von reinem Diclofenac (unten), Magnesiumstearat (oben) und der Mischung aus Diclofenac/Magnesiumstearat (1:1) (Mitte)

Zusammenfassung

Hinweise zur Verträglichkeit zwischen dem Wirkstoff und den verschiedenen Hilfsmitteln bieten schnell und einfach DSC- und TG-Untersuchungen. Anhand einfacher thermoanalytischer Messungen konnte bereits gezeigt werden, dass die Schmelz- und Zersetzungstemperatur des Wirkstoffes Diclofenac von den verschiedenen Hilfsstoffen wie Stärke, mikrokristalline Cellulose kolloidalem Siliziumdioxid sowie Magnesiumstearat beeinflusst wird. Diese Beeinflussung wird in einer Erniedrigung der Schmelz- und/oder Zersetzungstemperatur deutlich. Sie kann soweit ausgeprägt sein, dass das Schmelzen von Diclofenac z.B. in der Mischung nicht mehr beobachtet wird. Dies lässt auf eine Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Hilfsmittel schließen, die Strukturänderungen zur Folge haben kann, und weist auf die Unverträglichkeit der Komponenten der Mischung hin [3].

Literaturverzeichnis

- [1] <https://www.drugs.com/inactive/pregelatinized-starch-136.html>
- [2] <http://drugtopics.modernmedicine.com/>
- [3] Application of Thermal Analysis to Study the Compatibility of Sodium Diclofenac with Different Pharmaceutical Excipients, Bogdan Toita, Adriana Fulias, Geza Bandur, Ionut Ledeti, Dumitru Tita, Revista de Chimie, 62, pages 443-454 (2011)
- [4] <https://www.mpbio.com/product.php?pid=02157660&country=81>
- [5] <https://www.drugs.com/inactive/microcrystalline-cellulose-48.html>
- [6] <https://www.drugs.com/inactive/silicon-dioxide-170.html>
- [7] <https://www.drugs.com/inactive/magnesium-stearate-147.html>
- [8] NETZSCH Application Note 114 – Herausforderungen beim Challenges in the Storage Behavior of Magnesium Stearate Solved by Means of Thermal Analysis