

*Pharmazeutisch-Technologische Abteilung am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie  
der Universität München und Fachbereich 8 der Technischen Hochschule Darmstadt*

## **Strukturspezifisches Sorptions- und Freigabeverhalten poröser Kieselgele gegenüber Arzneistoffen**

*H. Rupprecht, K. Unger und M. J. Biersack*

Mit 4 Abbildungen und 3 Tabellen

(Eingegangen am 15. Februar 1975)

### **1. Einleitung**

Poröse Kieselgele nehmen Arzneistoffe unter geeigneten Bedingungen durch Adsorption an inneren Oberflächen in ihre Hohlraumstruktur auf. Beim Dispergieren der beladenen Träger in wäßrigem Milieu erfolgt praktisch eine quantitative Desorption der Arzneistoffe. Durch Variation der Kieselgelstruktur kann eine Verzögerung der Arzneistoffliberation oder auch eine Beschleunigung des Lösevorganges, vor allem bei schwer löslichen Wirkstoffen, erreicht werden (1, 2). Als Matrix für Arzneistoffsorbate kommen Präparate von porösem  $\text{SiO}_2$  in Frage, die entweder durch Fällung von Kieselsäuresolen als anisometrische Teilchen (3) oder durch hydrolytische Polykondensation von Polyäthoxysiloxan in Kugelform zur Verfügung stehen (4).

Während anzunehmen ist, daß die Kieselgele trotz der unterschiedlichen Herstellungsmethoden eine annähernd gleiche chemische Zusammensetzung der Oberfläche aufweisen (5), ist bezüglich ihrer Hohlraumstruktur ein differenzierter Einfluß auf Ad- und Desorptionsverhalten von Wirkstoffen zu erwarten. Im Hinblick auf ihre Verwendung als Arzneistoffträger ist zu prüfen, welche Zusammenhänge zwischen Sorptionsverhalten der Wirkstoffe und den Strukturparametern der verschiedenen Kieselgele bestehen und welche Schlußfolgerungen für den praktischen Einsatz zur Arzneistoff-Steuerung daraus zu ziehen sind.

### **2. Ergebnisse**

#### *2.1 Charakterisierung der Kieselgele*

Die über den Sol-Gel-Zustand hergestellten Präparate unterscheiden sich von den aus

Polyäthoxysiloxan gewonnenen zunächst durch ihre Korngestalt. Während die ersteren aus anisometrischen Teilchen bestehen – im weiteren Verlauf als A-Typen bezeichnet –, haben die aus Polyäthoxysiloxan gewonnenen Kieselgele kugelförmige Gestalt. (Sie werden deshalb als K-Typen bezeichnet.) Beide Kieselgeltypen stehen mit abgestuften Korngrößen und mit unterschiedlicher Porenstruktur zur Verfügung. Zur Beschreibung der Hohlraumstruktur von Kieselgelen werden die folgenden Parameter herangezogen (6): spezifische Oberfläche, spezifisches Porenvolumen, mittlerer Porendurchmesser, Porenvolumenverteilung.

#### a) Korngröße

Die Korngrößenklassen von A- und K-Typen überlappen sich, so daß die mittleren Korndurchmesser nur geringfügig voneinander abweichen (Tab. 1). Diese Unterschiede im Korndurchmesser lassen daher keinen deutlichen Einfluß auf die Sorptionsvorgänge erwarten (7, 8).

#### b) Spezifische Oberflächen

Die spezifischen Oberflächen fallen bei den kugelförmigen Kieselgelen mit steigendem Porendurchmesser rascher ab als bei den A-Typen und deuten auf einen kompakteren Aufbau der kugelförmigen Kieselgele hin (Tab. 1). Auch das spezifische Porenvolumen, welches insbesondere beim K 68 sehr gering ist, läßt auf einen kompakten Aufbau dieser Kieselgelkörner schließen.

#### c) Mittlerer Porendurchmesser

Zieht man den mittleren Porendurchmesser als Vergleichsparameter heran (Tab. 1), so liegen zwischen den kleinporigen anisometri-

Tab. 1. Strukturparameter der Kieselgele

Bezeichnung:	Kieselgelpräparate					
	anisometrische Teilchen			kugelförmige Teilchen		
	A 30	A 60	A 100	K 38	K 45	K 68
Teilchengröße $\mu\text{m}$	63—125	63—125	63—125	100—200	100—200	100—200
Spez. Oberfläche $\text{m}^2/\text{g}$	600	500	300	550	400	200
Mittlerer Porendurchmesser ( $\text{\AA}$ )	30	60	100	38	45	68
Spezifisches Porenvolumen $\text{ml/g}$	0,45	0,45	0,75	0,57	0,61	0,4

schen Kieselgelen A 30 und A 60 die kugelförmigen Präparate K 38 und K 45. Ihnen folgen K 68 und das großporige A 100.

#### d) Porenvolumenverteilung

Die Präparate A 60 und K 68 zeigen eine relativ enge Porenvolumenverteilung und sind sich weitgehend ähnlich (Abb. 1). Auch bei den kugelförmigen Präparaten K 45 und K 38 liegt eine enge Porenverteilung vor. Die gefällten Kieselgele A 30, insbesondere aber auch A 100, weisen dagegen eine breitere Verteilung auf.

## 2.2 Sorptionsverhalten

Informationen über das Reaktionsvermögen der Kieselgele ergeben sich aus Untersuchun-

gen des Sorptionsverhaltens gegenüber verschiedenen Arzneistoffen. Sorptionswerte aus dem Sättigungsbereich der Adsorptionsisothermen entsprechen dabei den unter bestimmten Milieubedingungen maximal reagierenden Stoffmengen. Unter Berücksichtigung der durch Stickstoffadsorption bestimmten spezifischen Oberflächen ist eine Berechnung der adsorbierten Mengen pro Flächeneinheit möglich ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ ). Der Vergleich mit dem Sorptionsvermögen einer chemisch sehr ähnlich reagierenden porenfreien Kieselsäure (Aerosil 200) erlaubt aus diesen Sättigungswerten Schlußfolgerungen über den Einfluß der Porenstruktur auf den Sorptionsablauf.<sup>1)</sup> (Hierbei wird vorausgesetzt, daß der Aufbau der Sorptionsschichten bei gleichen Milieubedingungen von denselben Gesetzmäßigkeiten bestimmt wird.)

### 2.2.1 Codein

In wäßrigem Milieu (pH 9,5) steigt die pro Flächeneinheit sorbierte Menge Codein – unabhängig von der Herkunft der Kieselgele – mit Vergrößerung des mittleren Porendurchmessers leicht an (Tab. 2). Die Belegungsdichte strebt dabei dem Sättigungswert an porenfreier Kieselsäure von  $2,2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  zu.

In unpolarem Tetrachlorkohlenstoff treten deutliche Unterschiede im Sorptionsverhalten zwischen den anisometrischen und den kugelförmigen Präparaten auf. Bei den A-Typen erhöht sich mit steigendem mittlerem Poren-

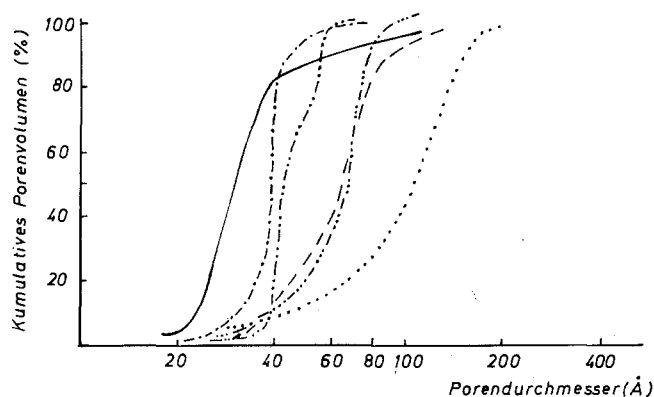


Abb. 1. Porenvolumenverteilung der Kieselgele

Kieselgeltyp	
—	A 30
- - -	A 60
· · ·	A 100
- · -	K 38
- - -	K 45
- · -	K 68

<sup>1)</sup> Der Anteil äußerer Oberflächen an der Gesamtoberfläche ist sehr gering und kann bei der Beurteilung von Sorptionswerten im allgemeinen vernachlässigt werden. (Siehe jedoch hierzu Sorption an K 45 bei Natriumdodecylbenzolsulfonat aus Tetrachlorkohlenstoff.)

Tab. 2. Sättigungssorptionswerte von Arzneistoffen an Kieselsäuren unterschiedlicher Porenstruktur; Angabe der sorbierten Mengen in  $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ 

	A 30	K 38	K 45	A 60	K 68	A 100	Aerosil 200
Codein							
H <sub>2</sub> O, pH 9,5	1,5	1,4	1,55	1,6	1,65	1,7	2,2
CCl <sub>4</sub>	0,17	1,63	0,25	1,86	1,8	2,5	2,3
Tetradecylpyridiniumchlorid							
NaNO <sub>3</sub> (0,1 n in H <sub>2</sub> O)	0,5	2,15	2,8	2,4	1,8	4,5	5,5
CHCl <sub>3</sub>	1,0	1,15	1,3	1,6	1,25	2,0	1,5
Natriumdodecylbenzolsulfonat							
CHCl <sub>3</sub>	0,45	0,5	0,75	1,05	0,75	1,5	1,3
CCl <sub>4</sub>	0,9	0,65	0,005	1,85	0,15	3,05	3,4

durchmesser die sorbierte Arzneistoffmenge von  $0,17 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei A 30 auf  $1,86 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei A 60 und strebt mit  $2,5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei A 100 einem Wert zu, der auf eine Beteiligung aller funktionellen Gruppen an inneren und äußeren Oberflächen schließen läßt. (Dies ergibt sich aus dem Sorptionswert der kolloidalen Kieselsäure Aerosil mit  $2,35 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ .)

Die kugelförmigen Präparate weichen bei kleinem Porendurchmesser von diesem Verlauf ab: so bindet bereits das Präparat K 38 mit  $1,63 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  eine Arzneistoffmenge, die an das Sorptionsvermögen des anisometrischen A 60 heranreicht. Das größerporige K 45 dagegen zeigt mit  $0,25 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  einen auffällig niedrigen Sorptionswert. Nur bei K 68 läßt sich der Sorptionswert von  $1,8 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  mit jenem des anisometrischen A 60 vergleichen.

## 2.2.2 Aggregierende Wirkstoffe

### 2.2.2.1 Tetradecylpyridiniumchlorid

Die Milieubedingungen bei Einlagerung der Invertseife aus Wasser sind durch Zugabe von Natriumnitrat (0,1 mol/l) so gewählt, daß an die frei zugängliche Oberfläche porenfreier kolloidaler Kieselsäure eine starke Sorption über hydrophobe Bindung erfolgt (Tab. 2) (9). Eine mit diesem Standard vergleichbare Belegung wird nur beim großporigen A 100 mit  $4,5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  erzielt. Die niedrigste Oberflächenkonzentration weist wiederum das kleinporige A 30 mit  $0,5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  auf, während am Präparat K 45 ein relativ hoher Sättigungssorptionswert von  $2,8 \mu\text{mol}$  erreicht wird, welcher sogar die Sättigungssorption der größerporigen Kieselgele A 60 ( $2,4 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) und K 68 ( $1,8 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) übertrifft.

Aus Lösungen des Arzneistoffes in Chloroform erhöhen sich die Sorptionswerte mit steigendem mittlerem Porendurchmesser von  $1 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei A 30 auf das Doppelte bei A 100 ( $2 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ). Das kugelförmige Kieselgel K 68 weicht mit nur  $1,25 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  von der mit zunehmendem Porendurchmesser ansteigenden Belegung der Kieselgele ab.

### 2.2.2.2 Natriumdodecylbenzolsulfonat

Das anionische Tensid Natriumdodecylbenzolsulfonat, welches in wäßrigen Dispersionen keine Bindung an die negativ geladenen Oberflächen von Kieselsäuren erfährt (10), wird aus organischen Flüssigkeiten, wie Tetrachlorkohlenstoff und Chloroform, an die Kieselsäuren gebunden.

Besonders im unpolaren Tetrachlorkohlenstoff ist eine ausgeprägte Abhängigkeit der Sorption von der Kieselgelstruktur festzustellen, wobei drastische Unterschiede zwischen den anisometrischen Kieselgelen und den kugelförmigen Chargen auftreten (Tab. 2). So sinkt die Sättigungssorption von  $0,9 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei A 30 auf  $0,65 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  bei K 38 ab. Das Kieselgel K 45 nimmt schließlich keinen Arzneistoff mehr in das Innere der Porenstruktur auf. Der geringe Sorptionswert von  $0,005 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  entspricht hierbei nur noch dem Aufbau von Sorptionsschichten an der äußeren Oberfläche der Kieselgelkugeln. Auch K 68 sorbiert mit  $0,15 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  sehr wenig Tensid, wenn man mit der Bindung an die Präparate A 60 ( $1,85 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) und A 100 ( $3,05 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) vergleicht. Die Belegungsdichte bei kolloidaler Kieselsäure – Aerosil 200<sup>®</sup> – ( $3,4 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ ) wird jedoch von keinem der untersuchten Kieselgele erreicht.

In Gegenwart von Chloroform ist ein ähnliches Sorptionsverhalten wie gegenüber Tetradecylpyridiniumchlorid festzustellen. In diesem Lösungsmittel nimmt die Belegungsdichte mit Vergrößerung des Porendurchmessers zu. Lediglich K 68 weist mit  $0,75 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  wiederum einen etwas niedrigeren Wert auf als das Kieselgel A 60 mit  $1,05 \mu\text{mol}/\text{m}^2$ .

### 2.3 Zeitlicher Verlauf der Wirkstoff-Freigabe

Die Wirkstoff-Freigabe aus Sorbaten des Tetradecylpyridiniumchlorids verläuft bei den anisometrischen Teilchen der A-Chargen völlig anders als bei den Kieselgelen der K-Typen. Dies geht aus dem Vergleich der Halbwertszeiten<sup>2)</sup> bei der Freigabe von Invertseife in wäßrigem Milieu hervor (Tab. 3).

Tab. 3. Halbwertszeit der Freigabe von Tetradecylpyridiniumchlorid aus Kieselgel in Wasser

Kieselgel A-Typen	HWZ (min)	Kieselgel K-Typen	HWZ (min)
30	60	38	66
60	4	45	270
100	2,5	68	2100

In der Reihe der A-Typen sinkt die Halbwertszeit mit steigendem mittlerem Porendurchmesser von A 30 mit 60 Minuten auf 4 Minuten bei A 60 und 2,5 Minuten bei A 100 ab.

Bei den kugelförmigen Teilchen hat nur das kleinporige K 38 ein Freigabeverhalten, das sich mit jenem des im mittleren Porendurchmesser ähnlichen Präparat A 30 vergleichen läßt. Bei einer Halbwertszeit von 66 Minuten ist hierbei noch zu berücksichtigen, daß infolge des etwas größeren Korndurchmessers der K-Chargen (100–200  $\mu\text{m}$ ) gegenüber den A-Kieselgelen (65–125  $\mu\text{m}$ ) eine geringfügige Freigabeverzögerung zu erwarten ist (7).

Anders als bei den A-Typen verlangsamt sich aber bei den kugelförmigen Kieselgelen die Arzneistoff-Freigabe mit zunehmendem

Porendurchmesser. K 45 weist bereits eine Halbwertszeit von 270 min auf, während K 68 schließlich erst nach über 1 Tag (2100 min) die Hälfte des Wirkstoffes an die Desorptionsflüssigkeit abgibt.

### 3. Diskussion

Die Sorption von Arzneistoffen an Teilchen aus porösem  $\text{SiO}_2$  und der zeitliche Verlauf der Wirkstoff-Freigabe aus den entsprechenden Sorbaten werden einmal von energetischen Wechselwirkungen der Arzneistoffe mit den funktionellen Gruppen an inneren und äußeren Oberflächen der Kieselgele und zum anderen vom räumlichen Aufbau der porösen Träger bestimmt. Während sich verschiedene Milieubedingungen vor allem auf die Sorptionsvorgänge an den Grenzflächen auswirken (10, 11), ist von der geometrischen Struktur der Hohlraumssysteme ein ausgeprägter Einfluß auf den Stofftransport (Diffusion) und den Zugang zu den Sorptionsstellen zu erwarten (12).

Die beobachteten Sorptionsgleichgewichte und die Freigabegeschwindigkeit aus porösen Kieselgelen sind jedoch, unter Zugrundelegung der an porenfreier Kieselsäure gefundenen Gesetzmäßigkeiten und den Informationen über den Aufbau der Porengerüste, wie sie aus den Strukturparametern hervorgehen, nicht zu erklären. Drastische Unterschiede bei der Arzneistoff-Freigabe zwischen den kugelförmigen Kieselgelen (K-Typen) und den anisometrischen Kieselgelen (A-Typen) mit ähnlichen Strukturparametern machen vielmehr deutlich, daß die zur Beschreibung der Porenstruktur herangezogenen Parameter – mittlere Porengröße, Porenvolumenverteilung, spezifisches Porenvolumen, spezifische Oberfläche, Korndurchmesser – offenbar nicht ausreichen, um jene spezifischen Eigenschaften der Hohlraumstruktur zu erfassen, die sich auf Grenzflächenreaktionen und Austauschprozesse auswirken.

#### 3.1 Anisometrische Kieselgele

Die Aufnahme der Wirkstoffe Codein, Tetradecylpyridiniumchlorid und Natriumdodecylbenzolsulfonat aus verschiedenen Lösungsmitteln folgt bei den anisometrischen Kieselgelen ähnlichen Gesetzmäßigkeiten: Mit zunehmender Porengröße wird die innere

<sup>2)</sup> Halbwertszeit: Zeit, bei der die Hälfte des eingelagerten Arzneistoffes, bezogen auf das jeweilige Sorptionsgleichgewicht, freigesetzt wird.

Oberfläche für die Arzneistoffe besser zugänglich (Tab. 2). Dies ist ohne weiteres mit einem Ausschluß von Arzneistoff – Porenausschlußeffect – vor allem bei den kleinporigen Teilchen des A 30 zu erklären, da der mittlere Porenradius mit 30 Å bereits in der Größenordnung der Moleküldimensionen liegt. So weist Codein einen Durchmesser von etwa 11 Å auf (3), während die Tensidionen bei paralleler senkrechter Anordnung Sorptionsschichten von ca. 16 Å bei Natriumdodecylbenzolsulfonat und ca. 20 Å bei Tetradecylpyridiniumchlorid aufbauen (14).

Beim Vergleich der Sorptionswerte für Codein fällt auf (Tab. 2), daß aus wäßrigem Milieu an das kleinporige A 30 mit  $1,5 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  etwa die zehnfache Menge gegenüber der Einlagerung aus Tetrachlorkohlenstoff gebunden wird. Demgegenüber sind an großporigen Präparaten die Belegungsdichten in  $\text{H}_2\text{O}$  bei pH 9,5 niedriger als aus unpolarem Tetrachlorkohlenstoff.

Diese gegenläufige Änderung der Sorptionseigenschaften in Abhängigkeit vom Porendurchmesser ist mit den unterschiedlichen Sorptionsmechanismen in Gegenwart der genannten Lösungsmittel zu erklären. Aus Tetrachlorkohlenstoff wird der Arzneistoff sehr fest über Wasserstoffbrücken unmittelbar an diskrete Sorptionsstellen, die Silanolgruppen der Kieselsäuroberflächen, gebunden (15). Eine laterale Verschiebung von Codeinmolekülen auf andere Sorptionsstellen ist bei den gegebenen Milieubedingungen energetisch ungünstig, da jede Veränderung der Position des fest gebundenen Codeinmoleküls Bindungslänge und Winkel der Wasserstoffbrücken zwischen Kieselsäuroberfläche und Arzneistoffmolekül und damit die Bindungsenergie beeinflußt (16, 17). Deshalb vermögen wahrscheinlich fest gebundene Codeinmoleküle an Verengungen des Porengerüsts das weitere Vordringen von Arzneistoffmolekülen in das Innere der Körner zu verhindern. (Die Aktivierungsenergie zur seitlichen Verschiebung der Codeinmoleküle läßt sich jedoch durch Zuführen von thermischer Energie aufbringen, wie die Zunahme der Sorptionswerte mit steigender Temperatur zeigt (18)).

Im wäßrigen Milieu dagegen beruht die Bindung des Codeins auf elektrostatischen Wechselwirkungen mit der gut hydratisierten negativ geladenen Kieselsäuroberfläche. Sie

werden dabei in der elektrischen Doppelschicht an der Kieselsäuregrenzfläche aufgenommen. Anders als in Tetrachlorkohlenstoff, wo eine diskrete Bindung des Codeins über Wasserstoffbrücken an einzelne Silanolgruppen vorliegt, befinden sich die Codeinkationen nun in einem lateral annähernd homogenen elektrischen Ladungsfeld (19). Eine seitliche Verschiebung der Arzneistoffionen dürfte dabei nur auf einen geringen Widerstand stoßen; dies um so mehr, als auch nach Aufnahme von organischen Gegenionen in die elektrische Doppelschicht noch Wassermoleküle unmittelbar an der Festkörperoberfläche gebunden sein können (20). Unter diesen Voraussetzungen sind Codeinkationen in der Lage, Engstellen im Porengerüst durch seitliche Verschiebung zu passieren, und erzielen so an kleinporigem Material eine höhere Belegung innerer Oberflächen, als dies im unpolaren Tetrachlorkohlenstoff der Fall ist.

Der in Tetrachlorkohlenstoff diskutierte Ausschlußeffect tritt beim Kieselgel A 60 bereits deutlich zurück. Am Kieselgel A 100 wird eine ähnliche hohe Belegungsdichte wie an kolloidaler Kieselsäure Aerosil 200 erreicht. Dieses Sorptionsverhalten der anisometrischen Kieselgele kann mit einer gleichmäßigen Verteilung der Poren an den Bruchflächen der anisometrischen Teilchen erklärt werden.

Der zeitliche Verlauf der Wirkstoff-Freigabe aus Kieselgelsorbaten des Tetradecylpyridiniumchlorids läßt erkennen, daß die Porenstruktur einen starken Einfluß auf die Austauschprozesse hat. Während die größerporigen Kieselgele A 60 und A 100 den Wirkstoff relativ schnell abgeben, tritt am kleinporigen Kieselgel A 30 eine starke Verzögerung auf. Diese dürfte auf eine Behinderung der Diffusion in den engen Poren des Kieselgels zurückzuführen sein, wie sie auch bei poröser Aktivkohle diskutiert wird (12).

### 3.2 Kugelförmige Kieselgele

Das von den anisometrischen gefällten Kieselgelen stark abweichende Sorptionsverhalten und der unerwartet langsame Verlauf der Wirkstoffliberation bei den kugelförmigen Kieselgelen deuten auf einen anderen Aufbau dieser Kieselgelgerüste hin. Es ist anzunehmen, daß bei den kugelförmigen Kieselgelen die verschiedenen Porengrößen nicht statistisch über

das Volumen verteilt sind. Vielmehr scheint bei diesem Material eine vom Radius der  $\text{SiO}_2$ -Körner abhängige Porengrößenverteilung vorzuliegen.

Nimmt man dabei an, daß – vor allem an der Oberfläche der Kieselgelkörner – Poren einer ganz bestimmten Größe (evtl. auch Gestalt) vorhanden sind, dann lassen sich die beobachteten Sorptionseffekte und die Abgabekinetik erklären. Die schon bei Codein stark verminderte Sorption an Kieselgel K 45, insbesondere aber der völlige Ausschluß von Natriumdodecylbenzolsulfonat vom Inneren der Kieselgelkörner – jeweils bei der Reaktion in Tetrachlorkohlenstoff –, weisen auf einheitliche Poren an der Oberfläche hin.

Die Diskussion dieser Ausschlußeffekte hat vom Sorptionsmechanismus in Tetrachlorkohlenstoff auszugehen: Ähnlich wie Codein werden die Ionenpaare des Natriumdodecylbenzolsulfonats in diesem Milieu eine starke Bindung an diskrete Sorptionsstellen an der Kieselgelgrenzfläche erfahren. Erfolgt die Bindung an den Eingängen von Poren, die an der Oberfläche der Kieselgelteilchen in das Korninnere führen, so verhindern diese fest sorbierten Ionenpaare das weitere Vordringen von Arzneistoff in das Kieselgel. Der ausgeprägte Ausschlußeffekt bei dem Anionensid könnte auch im Zusammenhang mit einer gegenseitigen Assoziation adsorbierter Tensionenpaare über ihre Kohlenwasserstoffketten stehen.

Die Aufnahme von Natriumdodecylbenzolsulfonat in kugelförmiges Kieselgel mit kleinerem oder größerem mittlerem Porendurchmesser (K 38 und K 68) steht zu einem solchen „Verschlußmechanismus“ in keinem Widerspruch. Beim kleinporigen Material (K 38) dürfte eine Fixierung von Ionenpaaren an der Grenzfläche, vor allem die gegenseitige Assoziation von Kohlenwasserstoffketten sterisch stark behindert sein. Hinzu kommt, daß durch Überlagerung des Feldes der Adsorptionskräfte an gegenüberliegenden Porenseiten die Aktivierungsenergie der Desorption erniedrigt ist, so daß eine seitliche Verschiebung erleichtert wird (21).

In Lösungsmitteln, welche – wie z. B. Chloroform – zu einer stärkeren Solvatation des Arzneistoffes bzw. der Festkörpergrenzfläche befähigt sind (22), scheinen ähnliche Verhältnisse vorzuliegen, wie sie bei der Adsorption

des Codeins in wäßrigem Milieu diskutiert wurden: Durch Lösungsmittelmoleküle in der Solvathülle der gelösten Teilchen und der Festkörperoberfläche wird die feste Fixierung des Arzneistoffes auf bestimmten Sorptionsstellen der Kieselgele behindert. Damit vermag der Wirkstoff durch laterale Verschiebung in der Sorptionsschicht enge Poren im Kieselgerüst zu passieren.

Die außergewöhnlich starke Verzögerung der Wirkstoffliberation mit zunehmendem mittlerem Porendurchmesser der K-Kieselgele (bei annähernd gleicher Teilchengröße wie die anisometrischen Kieselgele) ist ebenfalls auf die unterschiedliche Verteilung der Porengrößen an der Kornoberfläche und im Korninneren zurückzuführen. Insbesondere bei K 68 mit einem mittleren Porendurchmesser von 68 Å ist zu vermuten, daß an der Kornoberfläche – als Folge der Reaktionsbedingungen bei der Synthese (4) – nur wenige, relativ kleine Poren in das Innere des Kieselgerüsts führen.

Ein Beweis für die vom Radius abhängige Verteilung der Porengrößen bei den kugelförmigen Kieselgelen (K 45 und K 68) kann durch Untersuchung des Sorptionsverhaltens und der Arzneistoffliberation nach grober Zerstörung der Kieselgelkugeln erbracht werden<sup>3)</sup>.

An zerriebenem Kieselgel K 45 ist der Porenausschlußeffekt bei der Sorption von Natriumdodecylbenzolsulfonat nicht mehr festzustellen. Mit  $0,7 \mu\text{mol}/\text{m}^2$  nähert sich der Sorptionswert jenem vergleichbarer anisometrischer Präparate (Tab. 2). Auch die Arzneistoff-Freigabe von Tetracyclpyridiniumchlorid aus K 68 kann durch grobe Zerstörung der Kieselgelkugeln erheblich beschleunigt werden (Abb. 2). Hierbei hat die Teilchengröße der zerstörten Kugeln noch einen deutlichen Einfluß auf das Freigabeverhalten: So zeigt die KorngröÙefraktion von 160–215  $\mu\text{m}$  bei 20 °C eine Halbwertszeit von 30 Minuten. Die Halbwertszeit sinkt auf 5 Minuten ab, wenn eine KorngröÙefraktion von 100–160

<sup>3)</sup> Hierzu wurden KorngröÙefraktionen von 315–400  $\mu\text{m}$  Durchmesser der Kieselgele K 45 und K 68 durch vorsichtiges Zerreiben zerkleinert und die Siebfraction 100–160  $\mu\text{m}$  – entsprechend der KorngröÙe der bisher beschriebenen Kieselgele (Tab. 1) – zu den Untersuchungen herangezogen.

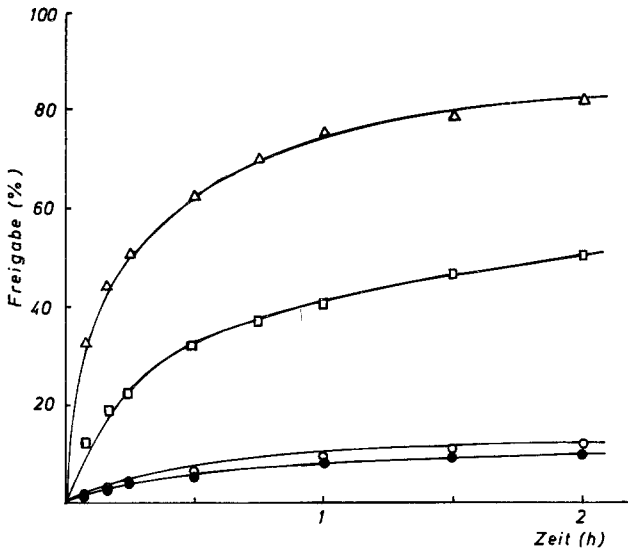


Abb. 2: Freigabe von Tetracyclinehydrochlorid aus kugelförmigem Kieselgel K 68 in wäßrigem Milieu

- △ — △ Kieselgelkörner zerrieben, Kornfraktion 100–160 µm
- — □ Kieselgelkörner zerrieben, Kornfraktion 160–200 µm
- — ● Kieselgelkörner intakt, Korngröße 315–400 µm
- — ○ Kieselgelkörner intakt, Korngröße 100–200 µm

µm zu den Untersuchungen herangezogen wird. (Im Vergleich dazu zeigen intakte Kugeln des K 68 – mittlerer Durchmesser 100–200 µm – eine Halbwertszeit von 2100 min!)

Aus dem Sorptionsverhalten der porösen Kieselsäuren gegenüber Arzneistoffen in wäßrigen und organischen Dispersionsmitteln folgt, daß die Matrixsubstanzen einen weit differenzierteren Aufbau ihres Porengerüsts aufweisen, als dies aus Messungen der Stickstoffsorption zunächst hervorgeht. Es zeigt sich vielmehr, daß – im Gegensatz zu Kieselgelen mit anisometrischen Teilchen – bei den kugelförmigen Kieselgelen eine radiale Abhängigkeit der Porengrößenverteilung vorliegen kann, so daß der Stofftransport aus den Arzneistoffträgern von Poren am Rande der Kieselgelkörner bestimmt wird.

Dies hat erhebliche Konsequenzen für die Sorptionskapazität sowie für das Freigabeverhalten der Kieselgele. Neben spezifischen Grenzflächenreaktionen, die durch verschiedene Milieubedingungen beeinflusst werden, sind deshalb die geometrischen Verhältnisse

der Porengerüste, insbesondere die Verteilung der verschiedenen Poren auf das Kornvolumen, für den Stofftransport maßgebend. Hieraus ergeben sich Schlußfolgerungen sowohl für die Einlagerung von Arzneistoffen in Kieselgele als auch für die Verwendung der Kieselgelsorbate zur Steuerung der Wirkstoffliberation.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1 Substanzen

##### 3.1.1 Kieselgele

Anisometrische Kieselgele – A-Typen: Fa. E. MERCK, Darmstadt – Kugelförmige Kieselgele – K-Typen: Herstellung nach (23).

##### 3.1.2 Arzneistoffe

Codein: Fa. E. MERCK, Darmstadt – Natriumdodecylbenzolsulfonat: Chem. Werke HÜLS, Marl – Tetracyclinehydrochlorid: HENKEL & Cie., Düsseldorf.

##### 3.1.3 Lösungsmittel

CCl<sub>4</sub>, CHCl<sub>3</sub> (Uvasol-Qualität, Fa. E. MERCK, Darmstadt). Wäßrige Ansätze wurden mit bi-distilliertem Wasser hergestellt.

#### 3.2 Normierung der Kieselgele

##### 3.2.1 Teilchengröße

Die Klassierung der Präparate auf die angegebenen Korngrößenbereiche erfolgte durch Sieben.

##### 3.2.2 Spezifische Oberfläche

Bestimmung durch Stickstoffadsorption bei 77 K. Auswertung nach BET ( $a_m(N_2) = 16,2 \text{ \AA}^2/\text{Molekül}$ ); Vorbehandlung der Proben: Erhitzen auf 105 °C, 12 Stunden.

##### 3.2.3 Die Porenvolumenverteilung

wurde aus der Desorptionsisotherme von Stickstoff bei 77 K mit Hilfe der Kelvin-Gleichung nach der Methode von C. Pierce (24) berechnet. Der mittlere Porendurchmesser entspricht dem Wert bei 50% des kumulativen Porenvolumens in der integralen Porenvolumenverteilungskurve (Abb. 1). Das spezifische Porenvolumen wurde an Hand der Isothermen aus dem Betrag an adsorbiertem N<sub>2</sub> bei  $p/p_0 \sim 0,95$  berechnet (Gurwitsch-Regel).

#### 3.3 Arzneistoffeinlagerung

In Glasröhren von 40 bzw. 150 ml Inhalt (Durchmesser 25 mm bzw. 35 mm) wurde getrocknetes

Kieselgel (Trockenzeit 24 h, Temp. 200 °C) mit entsprechenden Volumenanteilen der Arzneistofflösung versetzt. Die Einstellung der Sorptionsgleichgewichte unter Schütteln der mit Schliffstopfen (Abdichtung mittels Teflonhülsen) fest verschlossenen Gefäße in waagrechter Position bei 70 U/min und 20 °C. (Mit dieser Anordnung läßt sich ein Abrieb der Kieselgelkörner während des Schüttelns weitgehend vermeiden.) Nach Erreichen des Sorptionsgleichgewichts wird die Flüssigkeit durch eine in die Glasröhre eingeschmolzene  $G_2$ -Siebplatte abgetrennt und das Sorbat mit  $2 \times 200$  ml reinem Lösungsmittel nachgespült.

Die vom Kieselgel sorbierte Menge Arzneistoff wurde aus der Konzentration der mit den Waschflüssigkeiten vereinigten Gleichgewichtslösung durch spektralphotometrische Bestimmung der Lichtabsorption ermittelt. (Wellenlängen bei der Messung in nm: Codein 284,5, Tetradecylpyridiniumchlorid 259, Benzocain 284, Griseofulvin 293).

### 3.4 Zeitliche Verfolgung der Arzneistoff-Freigabe

Die Freigabeversuche werden in einem becherförmigen Glasgefäß (250 ml Inhalt, thermostatisierbar auf  $\pm 0,2$  °C) mit konkav gewölbtem Boden durchgeführt (Abb. 3). Zur Desorption wird getrocknetes Sorbat in das Desorptionsmilieu (200 ml) eingebracht und bei 80 U/min mit einem Flügelrührer, welcher der Bodenwölbung angepaßt war, gerührt. (Eine Erhöhung der Rührgeschwindigkeit hat keinen

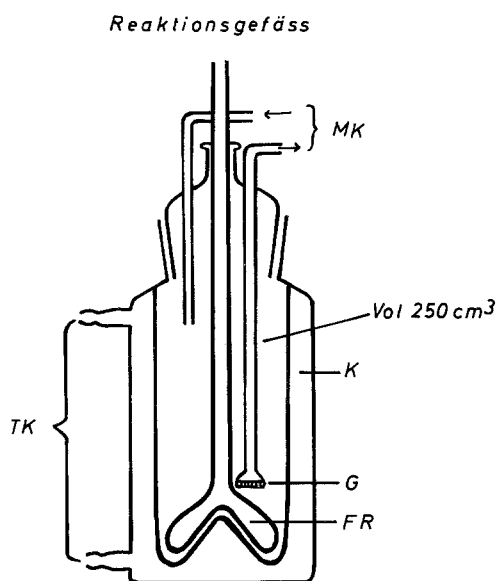


Abb. 3. Reaktionsgefäß zur Durchführung kinetischer Freigabeuntersuchungen

- MK = Meßkreislauf
- K = Kühlmantel
- G = Glasfritte
- FR = Flügel-Rührer
- TK = Thermostatenkreislauf

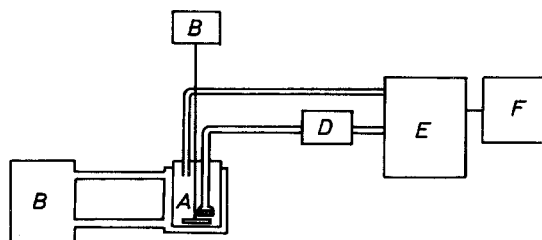


Abb. 4. Blockschaltbild zur zeitlichen Verfolgung der Arzneistoff-Freigabe

- A = Reaktionsgefäß
- B = Thermostat
- C = Rührmotor
- D = Schlauchpumpe
- E = UV-Spektralphotometer
- F = Schreiber

signifikanten Einfluß auf die Freigabekinetik.) Die quantitative Bestimmung der freigesetzten Arzneistoffmenge erfolgte kontinuierlich durch Messung der Lichtabsorption der Desorptionsflüssigkeit mittels Durchflußküvette ( $d=5$  mm) in einem UV-Spektralphotometer PQM II (Fa. Zeiss, Oberkochen) mit Registriereinrichtung. (Schema der Meßanordnung siehe Abb. 4)

Um eine Störung der Messung durch Festkörperteilchen zu vermeiden, war in den Meßkreislauf eine  $G_2$ -Siebplatte eingeschaltet.

Für wertvolle Diskussionsbeiträge danken wir Frau Professor Dr. Ullmann. Für die Überlassung von Untersuchungssubstanzen gilt unser Dank den Firmen Chemische Werke Hüls, Marl, Degussa, Frankfurt a. M., Henkel & Cie, Düsseldorf, und E. Merck, Darmstadt.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

### Zusammenfassung

Poröse Kieselgele mit unterschiedlicher Herkunft — Korngröße, Gestalt der Teilchen und Hohlraumstruktur — werden auf ihr Reaktionsverhalten gegenüber verschiedenen Arzneistoffen (Codein, Na-Dodecylbenzolsulfonat, Tetradecylpyridiniumchlorid) untersucht. Unter Berücksichtigung verschiedener Strukturparameter der porösen Teilchen — mittlerer Porendurchmesser, Porenvolumenverteilung, spezifisches Porenvolumen, spezifische Oberfläche, Korngröße — können Schlußfolgerungen bezüglich der Arzneistoffaufnahme in das Porengerüst und der Wirkstoffliberation gezogen werden. Der Verlauf der Wirkstoffliberation gibt Hinweise auf die Transportmechanismen in den Trägerpartikeln und auf den spezifischen Aufbau der Kieselgelhohlraumstruktur. Bei der Diskussion der Austauschprozesse bezüglich der verschiedenen Milieubedingungen abhängigen Grenzflächenreaktionen der Arzneistoffe an den funktionellen Gruppen der Kieselsäureoberfläche Berücksichtigung.



Anisometrische über Sol-Gel-Zustand erhaltene Teilchen besitzen danach eine gleichmäßige Verteilung der verschiedenen Porengrößen über das gesamte Kornvolumen, während das Reaktionsverhalten von kugelförmigen Kieselgelen aus Polyäthoxysiloxan von bestimmten Poren an der Kugeloberfläche geprägt wird.

Dieser unterschiedliche Aufbau erklärt die erheblichen Differenzen im zeitlichen Verlauf der Arzneistoffliberation und dem Ausmaß der Arzneistoffbindung zwischen anisometrischen und kugelförmigen Teilchen bei ähnlichen Strukturparametern. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für den Einsatz solcher Trägermaterialien zur Steuerung der Wirkstoffliberation.

#### Summary

Spherical and irregularly shaped silica particles with graduated particle sizes and pore structure parameters were tested as supports for drugs s.a. codeine, sodium dodecylbenzenesulfonate, and tetradecylpyridiniumchloride.

The sorption and delimitation behavior of the drugs is a function of the mean particle diameter, the specific surface area, and the mean pore diameter of the particles. Furthermore, these processes are strongly influenced by the nature of the solvent, the pH value and the salt concentration, which determine the type and the strength of the surface interaction between the solutes and the silica surface.

A distinct difference in the sorption behavior and in the kinetics of drug released was observed between the spherical and the irregularly shaped particles. This effect can be explained by a different pore size arrangement within and at the surface of the porous particles. The use of these silica supports offers the possibility of a controlled drug release.

#### Literatur

- 1) *Rupprecht, H., G. Kindl u. M. J. Biersack*, Pharmazie **29**, 207 (1974).
- 2) *Rupprecht, H. u. M. J. Biersack*, Pharm. Ind. **36**, 260 (1974).
- 3) *Iler, A. K.*, Surface and Colloid Sci., Vol. 6, p. 1 (New York London Sydney Toronto 1973).
- 4) *Unger, K., J. Schick-Kalb u. K. F. Krebs*, J. Chromatogr. **83**, 5 (1973).
- 5) *Koblschütter, H. W.*, Kontakte **3**, (Darmstadt, 1973).
- 6) *Halpaap, H.*, J. Chromatogr. **78**, 63 (1973).
- 7) *Schwuger, M. J.*, Chemie Ing. Techn. **42**, 433 (1970).
- 8) *Ritschel, W. Ar.*, Angewandte Biopharmazie, p. 412ff. (Stuttgart 1973).
- 9) *Rupprecht, H., E. Ullmann u. K. Thoma*, Fortschr. Kolloide u. Polymere **55**, 45 (1971).
- 10) *Rupprecht, H.*, Kolloid-Z. u. Z. Polymere **249**, 1127 (1971).
- 11) *Bijsterbosch, B. H.*, J. Colloid Interface Sci. **47**, 186 (1974).
- 12) *Schwuger, M. J.*, Adsorption ionogener Tenside an porösen, hydrophoben Festkörpern (Düsseldorf, 1969).
- 13) *Rupprecht, H., G. Lagaly u. F. Stanislaus*, Colloid & Polymere Sci., im Druck.
- 14) *Barrow, G. M.*, Physikalische Chemie, Vol. 3, p. 322ff. (Braunschweig, 1972).
- 15) *Rupprecht, H. und G. Kindl*, Arch. Pharmaz., **308**, 46 (1975).
- 16) *Kollman, P. A. u. L. C. Allen*, Chem. Rev. **72**, 283 (1972).
- 17) *Schuster, P.*, Z. Chem. **13**, 41 (1973).
- 18) *Rupprecht, H. u. M. Biersack*, Arch. Pharmaz., (im Druck).
- 19) *Dukbin, S. S.*, Surface and Colloid Sciences, Vol. 7, p. 24ff. (New York-London-Sydney-Toronto, 1974).
- 20) *Bockris, J. O. M., M. A. V. Devanathan und K. Müller*, Prog. Roy. Soc. A, 274 (1963).
- 21) *Timofejew, D. P.*, Adsorptionskinetik, p. 77, (Leipzig, 1967).
- 22) *Rupprecht, H. und H. Liebl*, Arch. Pharmaz., **307**, 814 (1974).
- 23) *Unger, K.*, Angew. Chem. **84**, 331 (1972).
- 24) *Gregg, S. J. und Sing*, Adsorption, Surface Area and Porosity, p. 162ff., (New York-London, 1963).

Für die Autoren:

Privatdozent Dr. H. Rupprecht,  
Sophienstr. 10  
D-8000 München 2