



Vitamin E TPGS NF

Anwendung und Eigenschaften

Pharmazeutische
Hilfsstoffe

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Eigenschaften	3
Orale Anwendungen.....	4
Verbesserung der Resorption / Bioverfügbarkeit	4
Solubilisierung schlecht wasserlöslicher Substanzen.....	7
Vitamin E erhöht die Bioverfügbarkeit	9
Kontrollierte Wirkstofffreisetzung	11
Andere Anwendungsmöglichkeiten	12
Nicht-Orale Anwendungen	13
Nasale/Pulmonale Anwendungen.....	13
Ophthalmische Anwendungen.....	13
Parenterale Anwendungen	14
Dermale Anwendungen	14
Formulierungen mit TPGS	15
Thermische Eigenschaften und Dichte	16
Lösungseigenschaften	17
Wässrige Lösungen	17
Oberflächenaktivität und kritische Mizellbildungskonzentration	18
Chemische Stabilität in wässrigen Medien.....	18
Flüssig kristalline Phasen	19
Weite Viskositätsbereich.	20
Emulgator.....	21
Sicherheitsdaten.....	22
Gesetzlicher Status	22
Verpackung	22

Vitamin E TPGS NF

Anwendung und Eigenschaften



Einleitung

Vitamin E TPGS NF, d- α -Tocopheryl Polyethylenglycol 1000 Succinat ist ein wasserlösliches Derivat des natürlichen Vitamin E. Aufgrund seiner lipophilen und hydrophilen Molekülgruppen ist es grenzflächenaktiv und kann deshalb z.B. eingesetzt werden als:

- Emulgator
- Lösungsvermittler
- Resorptionsbeschleuniger
- Zur besseren Wirkstofffreigabe in Lipidsystemen.

Vitamin E TPGS wurde im Jahre 1955 entwickelt und wird seit nunmehr über 30 Jahren hergestellt. Heute erfüllt die Herstellung von TPGS die Anforderungen der pharmazeutischen und - wo TPGS dafür zugelassen - der Lebensmittelindustrie.

TPGS besitzt vielfältige Einsatzmöglichkeiten in pharmazeutischen Formulierungen wie:

- Erhöhung der Bioverfügbarkeit
- Verbesserung der Löslichkeit von schwer wasserlöslichen Wirkstoffen
- Stabilisierung des amorphen Zustands von Wirkstoffen
- Erhöhung der Wirkstoffpermeabilität bei der P-Glycoprotein Efflux-Hemmung
- Emulsionsvermittler
- Funktioneller Hilfsstoff für selbstemulgierende Formulierungen
- Thermobinder in Schmelzgranulierung/Extrudierungs-Prozessen
- Reduzierung der Empfindlichkeit gegen einen Wirkstoff auf der Haut oder Gewebe
- wasserlösliche Quelle für Vitamin E.

Um Formulierungs- und Anwendungshilfen zu geben, stellt diese Broschüre die physikalischen und chemischen Eigenschaften von TPGS sowie die Analysemethoden zusammenfassend dar und gibt Anwendungsbeispiele.

Eigenschaften

Vitamin E TPGS wird durch Veresterung der Säuregruppen des kristallinen d- α -Tocopheryl Succinat mit Polyethylenglycol 1000 hergestellt.

Abbildung 1 zeigt seine chemische Struktur. Tabelle 1 listet die typischen Produkteigenschaften auf.

Figure 1
Chemical Structure of the Principal Component of TPGS

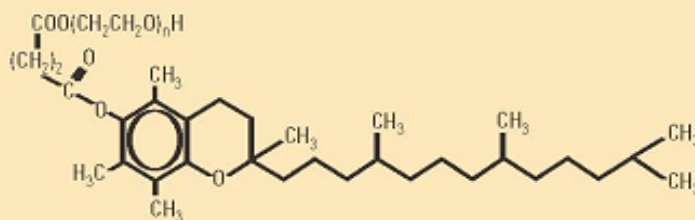


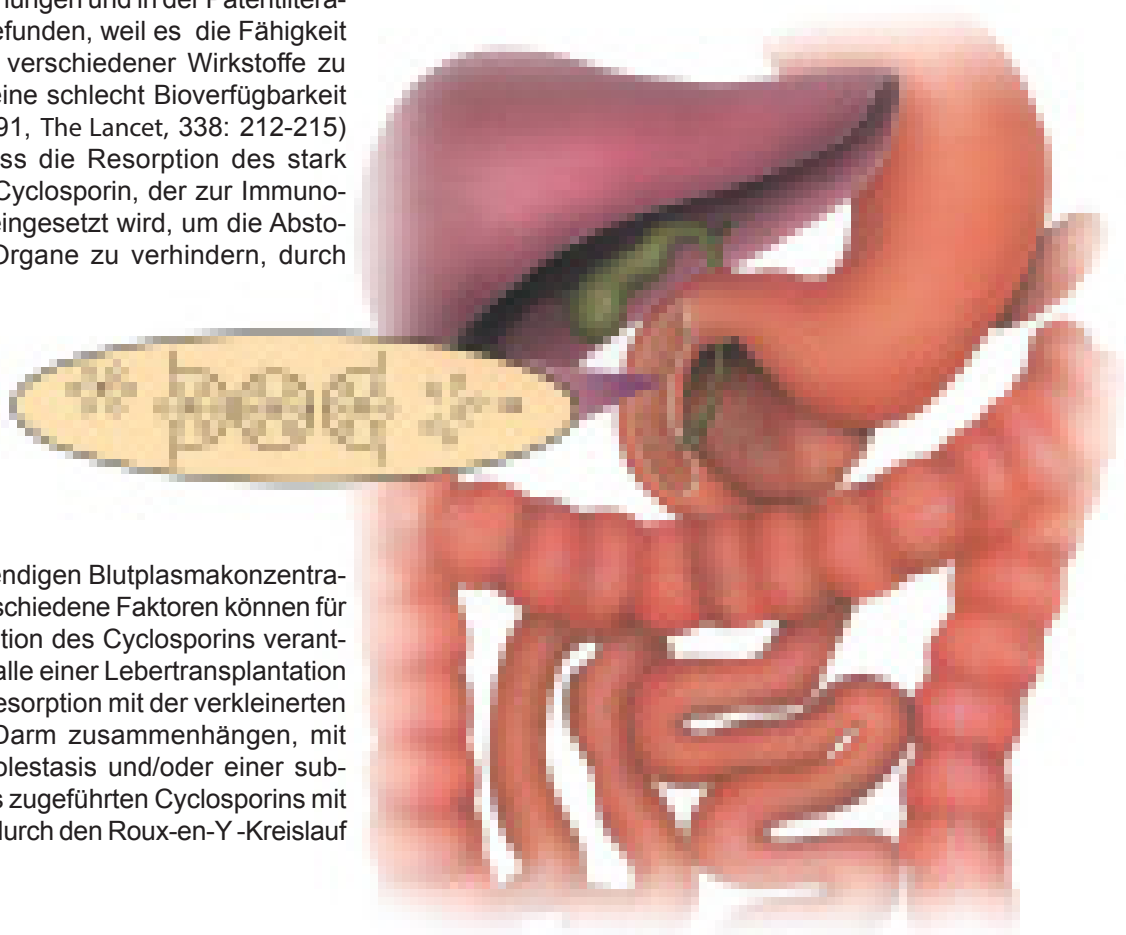
Table 1
Typical Properties of Vitamin E TPGS 1000

Molecular weight, approx.	1,513
Physical form	Waxy solid
Appearance	White to light brown
Gardner color (liquid), max.	10
Vitamin E content, mg/g, min.	260–300 as d- α -tocopherol
Potency, IU/g	387–447
Acid value, max.	1.5
Specific gravity @ 45°C, approx.	1.06
Melting point, approx., °C	37–41
Solubility in water	Miscible in all parts
Specific rotation (α) _{D₂₅}	No less than +24°
HLB (hydrophile/lipophile balance)	~13
Stability	Stable in air

Orale Anwendungen

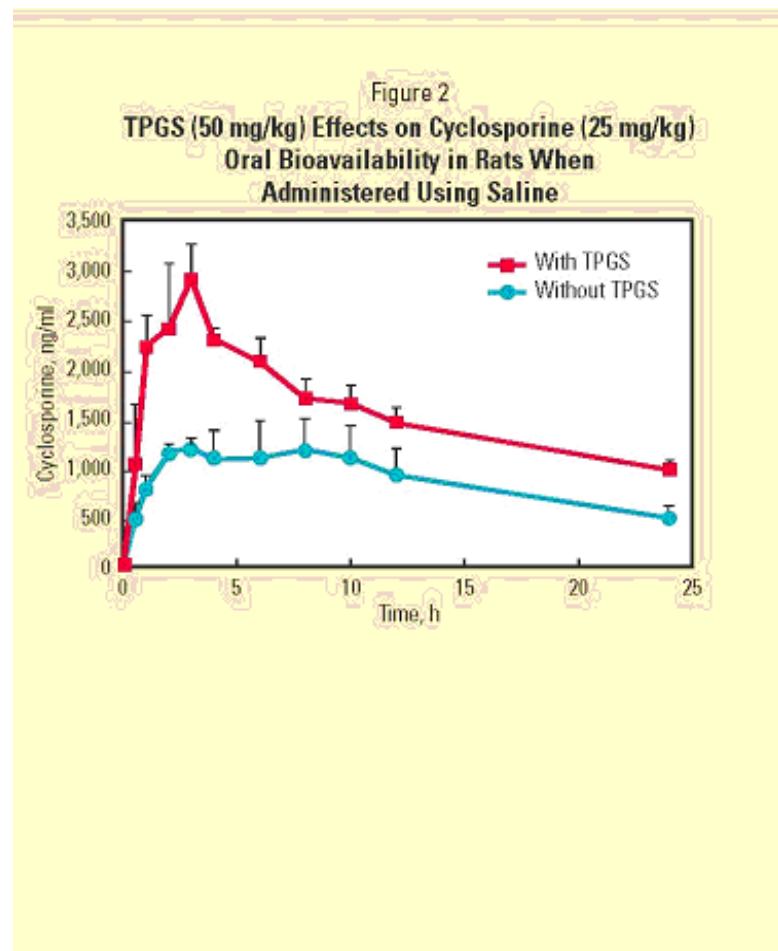
Verbesserung der Resorption / Bioverfügbarkeit

TPGS hat in Veröffentlichungen und in der Patentliteratur starke Beachtung gefunden, weil es die Fähigkeit besitzt, die Resorption verschiedener Wirkstoffe zu verbessern, die sonst eine schlecht Bioverfügbarkeit zeigen. Sokol et al (1991, The Lancet, 338: 212-215) wies klinisch nach, dass die Resorption des stark lipophilen Wirkstoffes Cyclosporin, der zur Immunosuppressions-Therapie eingesetzt wird, um die Abstoßung transplantierte Organe zu verhindern, durch TPGS beschleunigt wird. Dies ist eine entscheidende Erkenntnis für die Empfänger von Organtransplantaten. Durch die ungenügende Resorption von Cyclosporin sind höhere Dosen notwendig, um die therapeutisch notwendigen Blutplasmakonzentrationen zu erreichen (verschiedene Faktoren können für die verminderte Resorption des Cyclosporins verantwortlich sein). Z.B. im Falle einer Lebertransplantation kann die verminderte Resorption mit der verkleinerten Resorptionsfläche im Darm zusammenhängen, mit einer vorhandenen Cholestasis und/oder einer suboptimalen Mischung des zugeführten Cyclosporins mit den Lebersekreten, die durch den Roux-en-Y-Kreislauf befördert werden.



In Sokols Studie wurden 7 klinischen Fällen, die eine Cyclosporin-Dosis zwischen 29 und 136 mg/kg/Tag erhielten, 65 mg/kg/Tag TPGS in Lösung verabreicht. In der Folge konnte die erforderliche Tagesdosis Cyclosporin auf 12.5-40 mg/kg/Tag gesenkt werden. Insgesamt war eine 40-72%ige Senkung der Cyclosporin-Dosis möglich, bei Aufrechterhaltung der therapeutischen Blutplasmakonzentrationen des Wirkstoffes. Diese Ergebnisse zeigen, dass TPGS eine wesentliche Steigerung der Cyclosporin-Aufnahme bewirkt und damit eine signifikante Reduzierung der Kosten einer teuren immunosuppressiven Therapie.

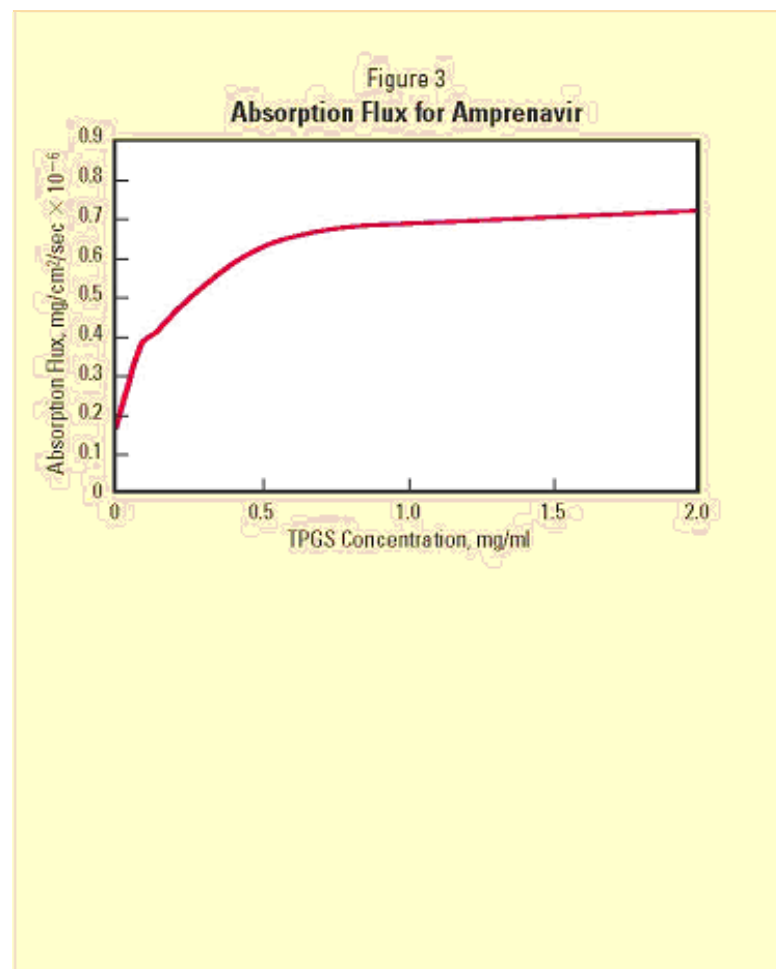
Während Sokol annahm, dass die Erhöhung der Bioverfügbarkeit durch die Micellenformation, die die Löslichkeit verbessert, erfolgt, haben seither andere gezeigt, dass die erhöhte Aufnahme durch die P-Glycoprotein (P-gp) Hemmung erfolgt [Dintaman, J.M. et al. 1999, Pharm. Res. **16**: 1550-1556; Chang, T. et al. 1996, Clin. Pharmacol. Ther. **59**: 1-7]. Abbildung 2 zeigt die erhöhte Bioverfügbarkeit von Cyclosporin nach der Gabe an Ratten mit einer Salzlösung mit und ohne TPGS [Wacher, V. et al. 2002, J. Pharm. Sci. **91**: 77-90].



Ein anderes Beispiel für Wirkstoffe, deren Bioverfügbarkeit durch TPGS verbessert wird, ist Amprenavir, das keinerlei Resorption in Hundeplasma aufweist, dagegen zu 69% in einer 20%igen TPGS-Formulierung resorbiert wird [Yu. L. et al. 1999, Pharm. Res. **16**: 1812-1817]. Den dramatische Effekt von TPGS auf die Absorption von Amprenavir zeigt Bild 3.

Paclitaxel, ein die Bildung von Mikrotubuli behinderndes Anti-Krebsmittel wird sowohl wegen seiner geringen Löslichkeit als auch seiner schlechten Membrandurchlässigkeit peroral nur sehr gering resorbiert. Ein solcher Wirkstoff wird typischerweise deshalb intravenös appliziert. Die Autoren einer detaillierten Studie mit Paclitaxel in vitro, in vivo und in situ, schließen darauf, dass die erhöhte Bioverfügbarkeit von Paclitaxel durch TPGS in vivo durch die erhöhte Löslichkeit und Permeabilität erreicht wird. Sie folgern weiterhin, dass ihre Daten zeigen, „TPGS kann helfen die Bioverfügbarkeit zu verbessern nicht nur bei oral gegebenem Paclitaxel sondern auch bei anderen BCS [Biopharmaceutical Classification Systems] Klasse II-IV Wirkstoffen, die entweder eine geringe Löslichkeit oder begrenzte Permeabilität wegen eines P-gp Einflusses oder beides haben.“ [Varma, M.V.S. et al. 2005, Eu. J. Pharm. Sci. **25**: 4-5, 445-453].

Während es viele Beispiele für den Einsatz von TPGS bei gering wasserlöslichen Wirkstoffen gibt, findet man auch Beispiele für den Einsatz von TPGS mit Wirkstoffen mit geringer Permeabilität, die wasserlöslich sind. Diese Stoffe fallen in die Klasse III, wie in der BCS definiert. Vancomycin Hydrochlorid, ein antibiotisches Glycopeptid, ist ein wasserlöslicher Wirkstoff, der nur schlecht vom Gastrointestinaltrakt resorbiert wird. Der Einsatz von TPGS allein oder in Verbindung mit Labrasol hat gezeigt, dass der Cmax Wert von Vancomycin Hydrochlorid in Plasma von Ratten von vernachlässigbar auf 4,98 +/- 9,45, respektive 12,94 +/- 1,26 mg/ml ansteigt [Prasad, Y.V.R. et al. 2003, Int J. Pharm. **250**: 181-190].



Es wurden viele Studien durchgeführt, um den Mechanismus, mit dem TPGS die Bioverfügbarkeit beeinflusst, zu erforschen; trotzdem ist noch viel zu lernen. Die Wirkung von TPGS ist der Fähigkeit zuzuschreiben, die Löslichkeit durch Micellenbildung zu verbessern und/oder durch die Verbesserung der Permeabilität durch die Zellmembran mit der Hemmung der multi-drug Effluxpumpe P-gp. Obwohl TPGS gezeigt hat, dass es die Zellmembran stärkt, scheint dies nicht der Hauptgrund für die Verzögerung zu sein [Rege et al. 2002, Eur. J. Pharm. Sci. **16**: 237-246]. Eine von Eastman unterstützte Studie hat gezeigt, dass TPGS mit Polyethylenglykol 1000, wie ein auf dem Markt befindliches Produkt, eine größere P-gp Hemmung zeigt als entsprechende Produkte mit 200 - 6000 Polyethylenglykol wie in Bild 4 zu sehen [Collnot et al. 2004, AAPS J. **6**: 4 Abstract T2234].

TPGS ist ein etwas besserer P-gp Hemmer als viele entsprechende oberflächenaktive Hilfsstoffe, wie in Tabelle 2 gezeigt; es ist signifikant weniger gefährlich als andere klinisch getestete pharmakologisch aktive Substanzen wie Cyclosporin (IC_{50} 1 μ M), Tariquidar (20-50 nM) und Zosuquidar (50-60 nM) [Mistry, P. et al. 2001, Cancer Res. **61**: 749-758; Dantzig, A. H. et al. 2001, Cur. Med. Chem. **8**: 39-50].

Rege et al. fanden heraus, dass TPGS relativ selektiv ist, indem es nicht MRP2, hPeptT1 oder MCT hemmt, noch einen Einfluss auf das an die Membran gebundene metabolisierende Enzym CYP3A hat [Bogman et al. 2003, J. Pharm. Sci. **92**: 1250-1261; Wacher et al. 2002, J. Pharm. Sci. **91**: 77-90].

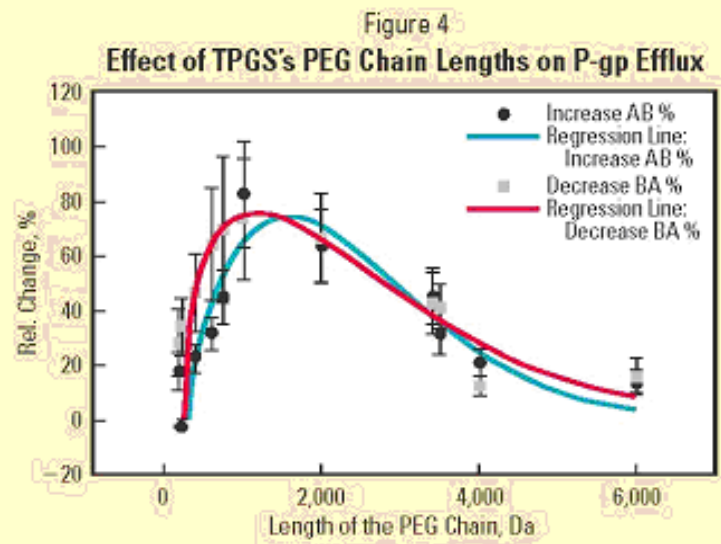


Table 2
Inhibition of P-gp Mediated Paclitaxel Flux
Across Caco-2 Cell Monolayers

P-gp Inhibitor (CMC %)	IC_{50} (wt)
TPGS (0.02)	0.005
Cremophor EL (0.01)	0.10
Tween 80 (0.005)	0.05
Pluronic P85 (0.03)	0.01–
PEG 300	0.05
	5.0

Solubilisierung schlecht wasserlöslicher Substanzen

Es wird geschätzt, dass über 40% der neuen Wirkstoffe (NDE's) nach der BCS-Definition schlecht wasserlöslich sind. Es gibt viele Möglichkeiten, die Löslichkeit zu verbessern und TPGS bietet dem Entwickler ein leistungsfähiges Werkzeug, um viele dieser NDE's zu solubilisieren. Wirkstoffsysteme, bei denen die Löslichkeitsvermittelnden Eigenschaften von TPGS genutzt werden können, sind z.B. feste Dispersionen, selbst-emulgierende (SEDDS) und selbst-micro-emulgierende (SMEDDS) Wirkstofftransportsysteme, die Sprühtrocknung und andere. Eingehend wurde der Einfluß von TPGS auf die Wasserlöslichkeit von schlecht wasserlöslichen Wirkstoffen erforscht, wie weiter unten beschrieben.

Eine der ersten Erkenntnisse über das Solubilisierungspotential von TPGS stammt aus einer Arbeit von Ismailos et al., der die Entdeckung über das Zusammenspiel von TPGS mit Cyclosporin A (CyA) und die damit verbundene dramatische Verringerung der notwendigen Dosis dieses teuren Wirkstoffes weiterverfolgte [Ismailos, G. et al. 1994, Eu. J. Pharm. Sci. **1**: 269-271]. Die Löslichkeit in wässrigen Lösungen bei 5, 20 und 37° C steigt um das 2 bis 16-fache mit steigender TPGS Konzentration an. Eine andere wirtschaftlich erfolgreiche Geschichte wurde 1999 geschrieben, als man herausfand, dass TPGS die Löslichkeit des in Wasser schwer löslichen Wirkstoffes Amprenavir verbessert, einem hochaktiven HIV Proteasehemmer [Yu. L. et al. 1999, Pharm. Res. **16**: 1812-1817]. Die Löslichkeit von Amprenavir in einer pH 7 Pufferlösung ist 20 mal höher, wenn die Pufferlösung 2 Volumenprozent TPGS enthält, und steigt linear von 0,02% bis 2% an. Unter der kritischen Micellenkonzentration erfolgt keine Erhöhung der Löslichkeit. Wie in dem Abschnitt über die Bioverfügbarkeit gezeigt, erhöht TPGS auch die Permeabilität von Amprenavir so, dass die Menge pro Dosis von Amprenavir um das 48-fache reduziert werden konnte.

Eine neuere Anwendung betrifft die Taxoide, die wegen ihrer chemotherapeutischen Wirkung von Bedeutung sind, sich aber schlecht in Wasser lösen und sich nur schwer in eine wirksame orale Formulierung bringen lassen. Es gibt viele Hilfsstoffe, in denen Taxoide löslich sind, aber nur wenige erlauben die Formulierung von halbfesten oralen Formen. TPGS ist einer der Besten. Es zeigt hervorragende Löslichkeitseigenschaften für orale Formulierungen, die Paclitaxel und TPGS enthalten. [Varma, M.V.S. et al. 2005, Eu. J. Pharm. Sci. **25**: 4-5, 445-453].



Haben Sie Probleme mit der Löslichkeit ?

Die Wirkung von TPGS bei verschiedenen schwer wasserlöslichen aktiven Wirkstoffen wurde ausgiebig erforscht. Wässrige Lösungen von alpha-Liponsäure mit 0,01 bis 10% TPGS zeigten zwischen 7 bis 100 % einen fast linearen Anstieg der Löslichkeit. Griseofulvan, ein gering wasserlösliches Fungizid hat eine 185mal größere Löslichkeit in einer 2%igen wässrigen TPGS Lösung als in Wasser allein. Die Löslichkeit erhöht sich linear mit der TPGS Konzentration wie Abbildung 5 zeigt.

Genau wie die o.g. aktiven Substanzen sind Nifedipin, Phenytoin, Carbamazepin und Erythromycin sehr wenig wasserlösliche aktive Substanzen. Abbildung 6 zeigt die Ergebnisse graphisch. Die Löslichkeit für die vier Substanzen in dem Graph steigt von 130, 44, 1077 und 5 ppm in Wasser auf ca. 1800, 1220, 2400 und 4500 ppm in einer wässrigen Lösung mit 10 Gew. % TPGS bei Raumtemperatur. Die Wasserlöslichkeit von Diclofenac-Natrium in einer 2%igen wässrigen TPGS Lösung lässt sich um das 3fache erhöhen, wenn man eine 10%ige wässrige TPGS Lösung einsetzt. Sulfadiazin, eine andere wenig wasserlösliche Substanz zeigte dagegen keine Erhöhung der Löslichkeit in einer wässrigen TPGS-Lösung.

Forscher an der Taipei Medical Universität studierten die Wirkung von TPGS auf die wässrig-ethanolische Löslichkeit und die perkutane Resorption von Estradiol [Sheu, M. T. et al. 2003, J. Contr. Rel. **88**: 355-368]. Eine signifikante Erhöhung der Löslichkeit von Estradiol erfolgte in dem wässrigen Lösungsmittel genauso wie in verschiedenen Konzentrationen von Ethanol mit steigender TPGS Konzentration. Die Autoren beobachteten auch ein Anstieg der CMC mit dem Anstieg des Alkoholgehaltes und einen Anstieg der Estradiol-löslichkeit mit der Erhöhung des Ethanolgehaltes. TPGS scheint nicht die perkutane Durchlässigkeit von Estradiol zu verbessern.

Figure 5
Solubility of Griseofulvin in Aqueous TPGS Solutions

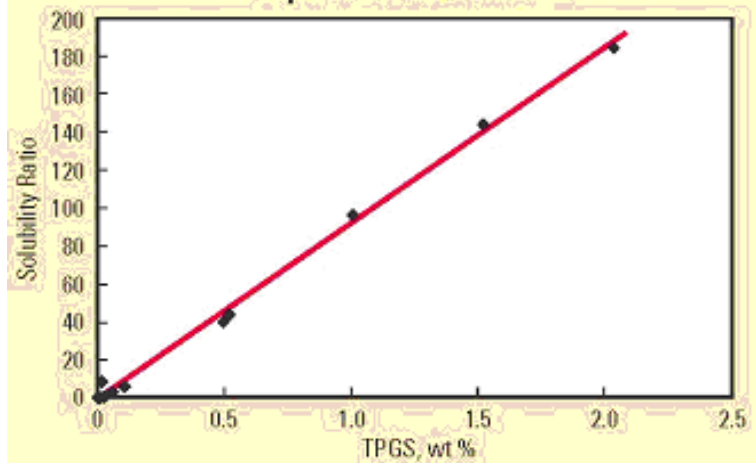
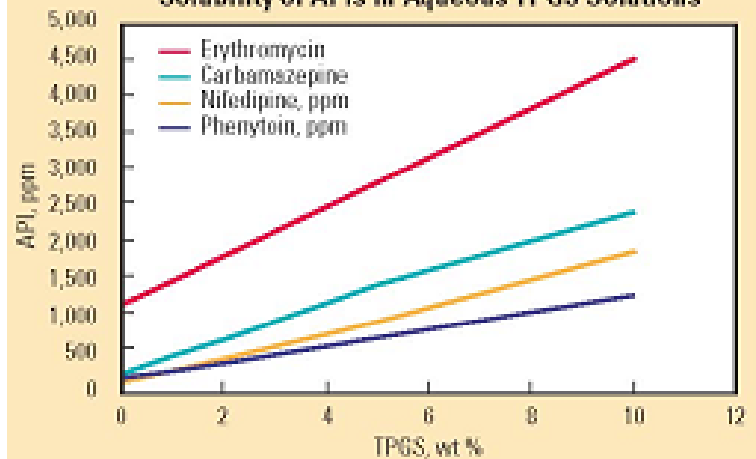


Figure 6
Solubility of APIs in Aqueous TPGS Solutions



Vitamin E erhöht die Bioverfügbarkeit

Als ein wasserlösliches Derivat des Vitamin E aus Pflanzenölen sorgt TPGS bei Tieren und auch bei bestimmten Menschen für eine verbesserte Bioverfügbarkeit von Vitamin E. Verschiedene Studien empfehlen die Verwendung eines wasserlöslichen Vitamin E wie TPGS, um Menschen mit einer schlechten Fettresorption ausreichend mit Vitamin E zu versorgen. [Sokol. R. J. et al. 1997, J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. **24**: 189-193; Traber et al. 1986, Am. J. Clin. Nutr. **44**: 914-923; Weinberg, T. H. et al. 1958, Am. J. Pathol. **34**: 55]. Bei diesen Menschen sind keine der verschiedenen Formen des fettlöslichen Vitamin E, einschließlich der natürlichen und typisch aktivsten Form - d- α -Tocopherol, bioverfügbar, was auf lange Sicht einen Vitamin E Mangel erzeugt. Betroffene Volksgruppen sind auch die mit zystischer Fibrose, Morbus Crohn, Enzymmangel der Pankreas, Fettleber, Kurzdarm-Syndrom, genetische Defekte in der Lipoprotein Synthese und andere [Physician's Desk Reference Health, 2005, http://www.phrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/vit_0266.shtml].

Traber (Traber et al. 1994, Am. J. Clin. Nutr. **59**: 1270-1274) untersuchte die Verwendung von TPGS als ein oral verabreichbares Vitamin E bei Patienten mit einer schweren Fettresorptionsstörung und Vitamin E Mangel mithervorgerufen durch ein Kurzdarm-Syndrom. TPGS wurde resorbiert und das freigewordene alpha-Tocopherol normalerweise an Lipoproteine gebunden transportiert. Der Patient wurde mit 10,36 mg TPGS (4.000 IE/Tag) dosiert, was zu einem normalen Blutplasmaspiegel an Vitamin E führte. So konnte ein weiteres Fortschreiten der neurologischen Abnormalitäten vermieden werden. Von Sokol et al. wurde in einer klinischen Studie in 8 Zentren der Vereinigten Staaten TPGS als Vitamin E Resorptionsverbesserer untersucht (Gastroenterology, 1993, 104: 1727-1735). Bei diesen Versuchen gaben Sokol et al. 60 Kindern dosiertes TPGS, die an chronischer Choleostasis litten (ein Fettresorption Mangelsyndrom) und auf andere orale Vitamin E Gaben von 70-212 IE/kg/Tag nicht reagierten. Diese Kinder litten an Vitamin E Mangelerscheinungen, die neurologischen Degenerationen verschiedener Grade zur Folge hatten. Unter diesen Umständen sind quälende intramuskuläre Injektionen von Vitamin

E nötig, um den Vitamin E Status zu normalisieren. Im klinischen Versuch wurden jedem Kind oral 25 IE/kg/Tag TPGS gegeben über einen Zeitraum von zweieinhalb Jahren. Die Ergebnisse zeigten, daß alle Kinder auf die TPGS Gaben mit einer Normalisierung ihres Vitamin E Status reagierten. Neurologische Funktionen, die sich vor dem Einstieg in den Versuch stetig verschlechtert hatten, besserten sich bei 25 Patienten, stabilisierten sich bei 27 Patienten und verschlechterten sich nur in 2 Fällen.

Traber et al. (Am J. Clin. Nutr., 1986, 44: 914-23) machten einen ähnlichen Versuch bei einem 8 Jahre alten Patienten, der an den neurologischen Symptomen eines Vitamin-E Mangels litt, einschließlich des Verlustes der Muskelkoordination. Der Vitamin E Versuch wurde mit emulgiertem Tocopherylacetat (emulgiert mit mittelkettigen Triglyceriden und Polysorbat 80), bekannt als MCT-E, und mit Eastman Vitamin E TPGS unternommen. Die Ergebnisse zeigten, daß die Tocopherolkonzentrationen, die in Plasma, Erythrozyten und Fettgewebe festgestellt werden konnten, mit TPGS wesentlich höher waren. Offensichtlich zeigt TPGS bessere Ergebnisse in der Bioverfügbarkeit als andere Formen.



Die gleichen Autoren führten eine Parallelstudie an Ratten durch, aus der sie den Schluß zogen, daß TPGS α -Tocopherol zu den Enterozyten transportiert, auch wenn keine Gallensalze vorhanden sind. α - oder γ -Tocopherol braucht normalerweise Gallensalze, um resorbiert werden zu können. Die Autoren stellten daher eine Hypothese über den Mechanismus der Steigerung der α -Tocopherolresorption mit TPGS auf. Dieser Mechanismus bestünde darin, daß TPGS, weil es Mizellen bildet, vom Darmkanal durch die unbewegte Wasserschicht in die Enterozyten (Darmzellen). Der Mechanismus, wie das Tocopherol in die Enterozyten kommt, ist noch ungeklärt. TPGS könnte hydrolysiert werden, um das Tocopherol in der Nachbarschaft der Bürstensaummembran (Dünndarm-Epithelzellen) freizugeben, oder vielleicht transportiert eine Lipase auf der Oberfläche der Enterozyten das Tocopherol in die Enterozyten, oder die TPGS Mizelle kann als ganze von der Enterozyte aufgenommen werden.

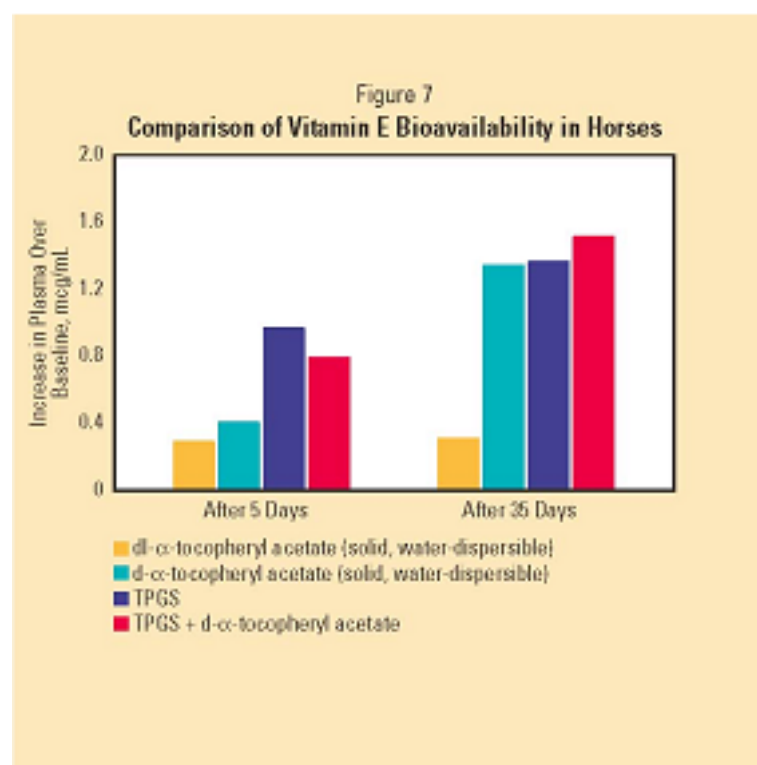
Traber et al. (Traber, M.G. et al. 1988 Am. J. Clin. Nutr., 1988, 48: 605-11) berichtet über die Aufnahme von Vitamin E TPGS durch menschliche Zellen in Vitro und fand dabei heraus, dass der zelluläre Tocopherolgehalt anstieg, wenn menschliche Fibrioplasten, Elektrozyten oder Caco-2 Zellen mit radioaktiv markiertem TPGS versetzt wurden. Trotzdem verblieb der größte Teil (80%) des Tocopherols als TPGS und nur 20% war in freies alpha-Tocopherol überführt. Traber schloss daraus, dass das freie Tocopherol durch eine Umesterung von TPGS nach Eintritt in die Zelle gebildet wird.

TPGS verbessert nicht nur die Bioverfügbarkeit von Vitamin E, TPGS kann auch die Bioverfügbarkeit anderer fettlöslicher Vitamine erhöhen. E. A. Argao et al. berichten, dass die Vitamin D Resorption bei sieben Kindern mit einer schweren Cholestasis in den normalen Bereich bei einer Verabreichung zusammen mit TPGS stieg. In keinem Fall stieg der Level über das Normale noch stieg der Vitamin D Level, der bei sechs Patienten normal war und bei einem Patienten blieb, über das normale Maß. [Ref: Abstract from the American Association for the Study of Liver Diseases annual meeting, Chicago, Illinois, Nov. 3-6, 1990; Argao, E. A., Heubi, J. E., Hollis, B. W. 1992, *Pediatr. Res.* **31**: 146-150].

Wie wirkt sich nun die Gabe von TPGS auf den Vitamin E Blutspiegel bei gesunden Menschen aus? Es existieren wenig Arbeiten darüber mit der Ausnahme einer Dimitrov Studie, in der fett- und wasserlösliches Vitamin E gesunden Menschen gegeben wurde [Dimitrov, N. V. et al. 1996, *Am. J. Clin. Nutr.* **64**: 329-335]. Diese Studie untersucht den Effekt von Einzel- und Mehrfachdosierungen bei 400, 800 und 1200 IE von TPGS und RRR- α -Tocopherol Acetat. Der Anstieg des Tocopherol Blutspiegels bei der Gabe von TPGS Dosierungen war gering im Vergleich zum Anstieg bei der fettlöslichen Form von Vitamin E. Zusätzlich

besteht kein signifikanter Unterschied im Blutspiegel bei den drei TPGS Dosierungen - 400, 800 und 1200 IE. und die Höhe ist in allen Fällen geringer als der erreichte Blutspiegel bei der Gabe von 400 IE. Tocopherol Acetat und viel geringer als bei den Dosierung von 800 und 1200 IE.

Zusätzlich zu Untersuchungen des Einsatzes von TPGS als eine Quelle für Vitamin E beim Menschen, wurden Untersuchungen an Tieren durchgeführt. Die Ergebnisse, zusammen mit der Arbeit von Dr. Sokol an Kindern mit Cholestasis, halfen ein Verständnis dafür zu entwickeln, wie TPGS aufgenommen wird. Die Studien mit Tieren zeigen, dass Elefanten und schwarze Nashörner Vitamin E aufnehmen, wenn ihr Futter mit Vitamin E TPGS gemischt ist, aber einen Mangel zeigen, wenn Vitamin E in öllösllicher Form (natürliches oder synthetisches Vitamin E oder das Acetat) zugesetzt wird. Interessanterweise enthält das Verdauungssystem von Elefanten und schwarzen Nashörnern (auch Westindische Manatee und Hyrax) eine Gallenflüssigkeit ohne alle Gallensäuren. Es scheint, dass ohne Gallensäure das öllöslliche Vitamin E keine Micellen bildet und nicht aufgenommen werden kann. Pferde haben eine Gallenflüssigkeit mit wenig Gallensäuren und Gallenalkoholen - das ist irgenwo zwischen der menschlichen Galle und der Galle von Elefanten und Nashörnern. Tatsächlich können Pferde beide Formen, die wasserlösliche und die öllöslliche Form, des Vitamin E aufnehmen, wie in Abbildung 7 gezeigt.



Kontrollierte Wirkstofffreisetzung

TPGS kann bei der Schmelzextrusion dazu dienen, die Auflösung und die Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes durch die Bildung einer festen Dispersion oder einer festen Lösung zu verbessern. Es kann zum Steuern oder Modifizieren der Freisetzung eines Wirkstoffes und/oder zur Maskierung des bitteren Geschmacks eines Wirkstoffes dienen. Der Einsatz von TPGS zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit eines Wirkstoffes wurde ausführlich erörtert. TPGS wurde eingesetzt in festen Dispersionen zur Verbesserung der Löslichkeit und Auflösungsrate folgender Wirkstoffe (nicht alle sind aufgeführt): Furosemid [Shin, S. C., Kim, J. 2003 *Int. J. Pharm.* **251**: 79-84], Nifedipin [Rajebahadur, M. et al. 2004, *The AAPS J.* **6**: Abstract M1169], Carbamazepin [Late, S. et al. 2004, *The AAPS J.* **6**: Abstract R6099 und R6101; Sethia, S. 2002 *The AAPS J.* **4**: Abstract W5086], Lovastatin [Tsong, J. 2001, *The AAPS J.* **3**: Abstract for poster session].

Polymere Nanopartikel, in denen der Wirkstoff entweder gelöst, eingeschlossen, verkapselt, adsorbiert, zugefügt oder chemisch gebunden ist, sind ein bemerkenswert neuer Forschungsbereich, der eine verzögerte, kontrollierte und gezielte Wirkstofffreisetzung liefern kann. Eine Copolymerisation von TPGS mit einem Polymer wie Polyactid (PLA), Poly-d,l-Lactid-Coglycolid (PLGA) oder Polycaprolacton (PCL) kann die Emulgiereigenschaften und die Verkapselungseigenschaften verbessern und die zelluläre Aufnahme der Nanopartikel erhöhen, wodurch der therapeutische Effekt steigt. Diese wünschenswerte Wirkung von TPGS wurde bei mikroverkapseltem Paclitaxel nachgewiesen [Zhang, Z. und Feng, S. S. 2006, *Biomaterials* **27**: 2, 262-270; Mu, L. und Feng, S. S. 2003, *J. Contr. Rel.* **86**: 33-48].

Die Veröffentlichung von 2005 zeigt, dass die Effektivität der Verkapselung von Paclitaxel von 79,9% auf 89,1% für PLGA und PLA/TPGS steigt (bei 5 Gewichtsprozentiger Wirkstoffbeladung) sowie die in vitro Freisetzung von 7 auf 15 % nach einem Tag, und von 19 auf 51 % nach 31 Tagen für PGLA und PLA/TPGS Nanopartikel zunimmt.

TPGS kann nicht nur im Polymer für Nanopartikel eingesetzt werden, sondern auch als Emulgator. Mu und Feng folgern, dass „verglichen mit dem traditionellen PVA, Vitamin E TPGS ein effektiverer und sicherer Emulgator sein könnte und einfacher zu handhaben sei zur Herstellung und der Charakterisierung von polymeren Wirkstofftransport-Nanopartikeln“ [Mu, L. und Feng, S. S. 2002, *J. Contr. Rel.* **80**: 129-144].



Andere Anwendungsmöglichkeiten

Kawata et al. setzten TPGS als Solubilisierungsmittel ein, um eine Emulsion für eine ölige Mischung eines Antitumorwirkstoffes zu formulieren, der zumindest einen kaum Wasser/Öl löslichen Antitumorwirkstoff enthält. Mit TPGS wurden z.B. wirksame Emulsionen aus Carmofur, Fluorouracil, Mitomycin C, Aracynomycin A und dem Antitumorwirkstoff Cyclocytidin formuliert. [U.S. Patent 4,578,391 (1986)].

TPGS kann als Weichmacher in vielen Filmtypen einschließlich Hydroxypropylcellulose (HPC) [Repka, M. A. und McGinity, J. W. 2000, Int. J. Pharm. **202**: 1-2, 63-70], Cellulose Acetat und Cellulose Acetat Butyrat [Bernard, B. 2004, The AAPS Journal **6**: 4, Abstract W5089] eingesetzt werden, um nur einige zu nennen. Die mechanischen und physikalischen Eigenschaften der Filme wurden durch den Zusatz von TPGS verbessert. Zusätzlich erleichterte TPGS den Filmauftrag, da man den Druck, die Leistungsaufnahme und das Drehmoment des Extruders verringern kann. Eine bessere Verarbeitung ergibt sich auch, wenn TPGS als Schmelz- oder Thermobinder eingesetzt wird.

TPGS kann als Binder in Tablettenrezepturen eingesetzt werden. Es wirkt über einen großen Konzentrationsbereich, um Tabletten mit guten physikalischen Eigenschaften herzustellen und seine antioxidativen Eigenschaften können bei der Stabilisierung leicht oxydierbarer Wirkstoffe helfen [Yuan, J. und Clipse, N. 2004, The AAPS Journal, **6**: 4, Abstract W5088]. Wenn man schon die antioxidativen Eigenschaften von TPGS erwähnt- es kann zur Stabilisierung von Polyethylenoxid und Polyethylenglykol enthaltenden Filmen eingesetzt werden [Crowley, M. M. et al. 2001, AAPS Pharm Sci. **3**: 3; Zhang, F. und McGinity, J. W. 1999, AAPS Journal Poster session abstract; Singleton, A. und Wu, S. H. W. 2000, AAPS Pharm. Sci. **2**: Abstract 255].



Nicht-Orale Anwendungen

Die Verwendung von TPGS in oralen und topischen Formulierungen wird aktiv gefördert. Der Einsatz dieses Material in neuen Wirkstofftransportsystemen wird weiter erforscht. Trotzdem wurde sich bei verschiedenen pharmazeutischen Firmen, Firmen, die Wirkstofffreisetzungssysteme entwickeln und Universitäten einen Überblick über nicht-orale Anwendungen gemacht. Auch wenn keine spezielle TPGS Qualität für parenterale Anwendung produziert wird, wurde der parenterale Einsatz zur Vollständigkeit in den Überblick über die nicht-orale Anwendungen mit aufgenommen.

Nasale/Pulmonale Anwendungen

Der Einsatz in nasalen/pulmonalen Formulierungen zeigt, dass TPGS die Immunabwehr gegen Poly(caprolacton) Mikropartikel, die mit toxischen Diphtheriebakterien beladenen sind, erhöht. [Somavarapu, S. et al. 2005, Int. J. Pharm. **298**: 344-347]. TPGS wurde auch als ein Hilfsmittel für nasal angewandte Mittel gegen Tetanus und Diphtherie eingesetzt [Alpar, H. O. et al. Intranasal vaccination against plague, tetanus and diphtheria [2001, Adv. Drug Del. Rev. **51**: 173-201].

Reichert benutzte etwa 20 mg TPGS/l in einer Suspensionsformulierung, die auf die Nasen- und Rachenschleimhäute aufgetragen werden soll, um durch eine ausgewogene Feuchtigkeitsregulierung das Schnarchen zu verhindern. In dieser Anwendung wirkt TPGS, das eine gute physiologische Verträglichkeit mit der Schleimhautoberfläche aufweist, als Feuchthaltemittel, um die Hautoberfläche geschmeidig zu halten, die andernfalls die Fließkanäle verengt. In dieser Formulierung spielt TPGS nicht nur eine wichtige Rolle als grenzflächenaktive Substanz, sondern auch als Emulgator. [U.S. Patent 4,668,513 (1987)].

Ophthalmische Anwendungen

Obwohl TPGS nicht ausdrücklich erwähnt ist, zeigt ein Überblick über ophthalmische Freisetzungssysteme, dass TPGS mit vielen Systemen kompatibel und dafür gut verwendbar ist. Zu diesen Wirkstofffreisetzungssystemen zählen: Bioadhesive Hydrogele, Liposomen, Nanopartikel und Hilfsstoffe mit löslichkeitsverbessernden Eigenschaften [Bourlais, C. L. et al. 1997, Progress in Retinal and Eye Res. **17(1)**: 33-58].



Parenterale Anwendungen

In parenteralen Formulierungen wurde TPGS schon in klinischen Studien eingesetzt und war Gegenstand einer pharmakokinetischen Untersuchung [Lissianskaya, A. et al. 2004, J. Clin. Oncol. **22:14S**, 5047; Hanauske, A. R. et al. 2005, J. Clin. Oncol. **23:16S**, 2045]. TPGS wurde in Formulierungen mit Taxan-Analogen eingesetzt, um deren Löslichkeit zu erhöhen. TPGS kann auch einen therapeutischen Wert bei der Behandlung von Krebszellen haben, wo es eine Apoptosis induzieren kann und das Wachstum der menschlichen Lungenkarzinomzellen verhindert, die in nackte Mäuse implantiert waren. [Youk, H. 2005, J. Contr. Rel. **107**: 2, 43-52].

Dermale Anwendungen

In dermalen Formulierungen können die grenzflächenaktiven Eigenschaften von TPGS genutzt werden, um die Oberflächenfeuchte von Filmen auf der Haut zu erhöhen. TPGS in einem hotmelt extrudierten Film aus Hydroxypropylcellulose und Polyethylenoxid erbrachte eine nahezu Verdopplung der Reißfestigkeit des Films. [Repka, M. A. et al. 2001, J. Contr. Rel. **70:3**, 341-351]. Dieses Resultat mag zeigen, dass TPGS ein wichtiges Additiv in transdermalen/transmucosalen Systemen oder bei der Wundheilung sein kann. Es kann auch als Penetrationsverbesserer für die menschliche Haut dienen, wie dies für radioaktiv markiertes Hydrocortison gezeigt wurde. [Trivedi, J. S. et al. 2000, Eu. J. Pharm. Sci. **3**: 4, 241-243].

Zusätzlich können Filme, die mit TPGS hergestellt wurden, in dermalen Anwendungen eingesetzt werden, in denen TPGS gute bioadhäsive Eigenschaften ergibt [Repka, M. A. and McGinity, J. W. 2000, AAPS Pharm. Sci. **2**: 2, Abstract 750] oder in Überzügen für Tabletten.



Formulierungen mit TPGS

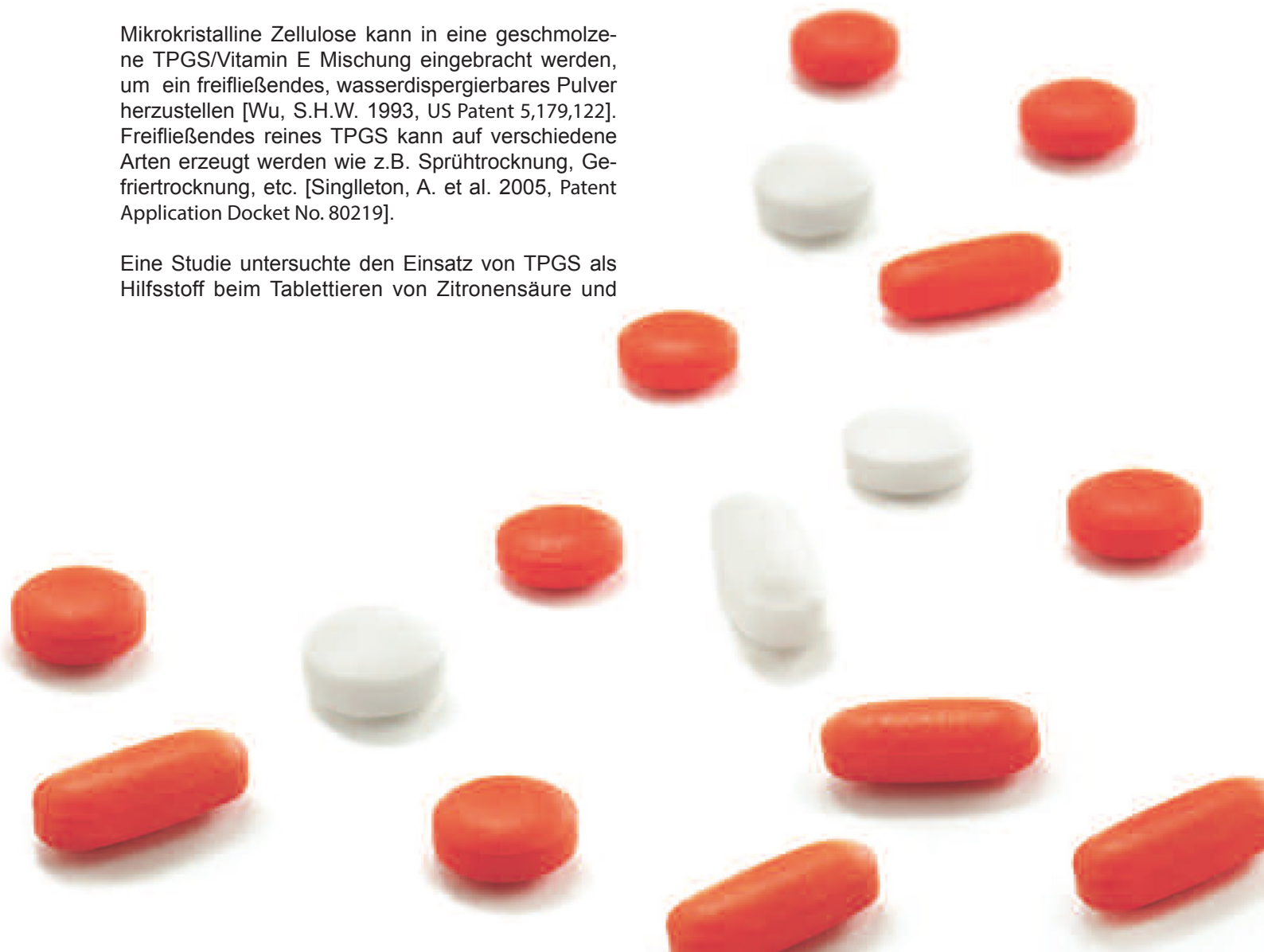
Es gibt verschiedene Möglichkeiten TPGS in eine Formulierung einzubauen. In manchen Fällen reicht eine einfache Schmelzdispersion, bei der die Bestandteile bis zum Schmelzpunkt erhitzt und danach wieder auf Raumtemperatur abgekühlt werden. In anderen Fällen ist es besser den Wirkstoff in einem Lösungsmittel aufzulösen, dies mit TPGS zu mischen und dann das Lösungsmittel wieder zu entfernen. TPGS kann auch auf den Wirkstoff mit oder ohne andere Hilfsstoffe aufgesprüht und dann zu Tabletten gepresst oder in Hartkapseln abgefüllt werden. Die Partikel können auch mit magensaftresistentem oder verzögert Wirkstoff freisetzendem Film für sich oder tablettiert überzogen werden [Mu, L. et al. 2005, J. Contr. Rel. **103**:565-575].

TPGS verträgt sich mit den meisten Hilfsstoffen wie Propylenglykol, Lactose, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Polysorbat, Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Zellulose, Glycerin und anderen häufig in Formulierungen eingesetzten Hilfsstoffen. TPGS ist ein Ester, deshalb kann eine Mischung mit Säuren oder alkalischen Lösungen wie Natriumlaurylsulfat, Zitronensäure oder Natriumbicarbonat bei Anwesenheit von Wasser eine Hydrolyse des Esters bewirken.

Mikrokristalline Zellulose kann in eine geschmolzene TPGS/Vitamin E Mischung eingebracht werden, um ein freifließendes, wasserdispergierbares Pulver herzustellen [Wu, S.H.W. 1993, US Patent 5,179,122]. Freifließendes reines TPGS kann auf verschiedene Arten erzeugt werden wie z.B. Sprühtrocknung, Gefriertrocknung, etc. [Singleton, A. et al. 2005, Patent Application Docket No. 80219].

Eine Studie untersuchte den Einsatz von TPGS als Hilfsstoff beim Tablettieren von Zitronensäure und

seine Auswirkungen auf das Freisetzungsprofil und die Auflösung [Posters Session AAPS Salt Lake City, Utah, Oct. 26-30, 2003 und Baltimore, Maryland, Nov. 7-11, 2004]. Ohne TPGS wurden keine befriedigenden Tablettierungsergebnisse erzielt (in Bezug auf Härte und Abrieb); durch das Zufügen von 2 - 10 Gewichtsprozent TPGS in die Formulierung ergaben sich jedoch gute Tabletten mit einem Gehalt von 52-70% Zitronensäure. In diesem Fall fungierte TPGS als Schmelzbinder und als Schmiermittel beim Tablettieren.



Thermische Eigenschaften und Dichte

- Schmelztemperatur bei: 38°- 41°C (100°-106°F)
- Wärmezersetzung bei: 199°C, 212°C
- TPGS ist hitzesterilisierungstabil.

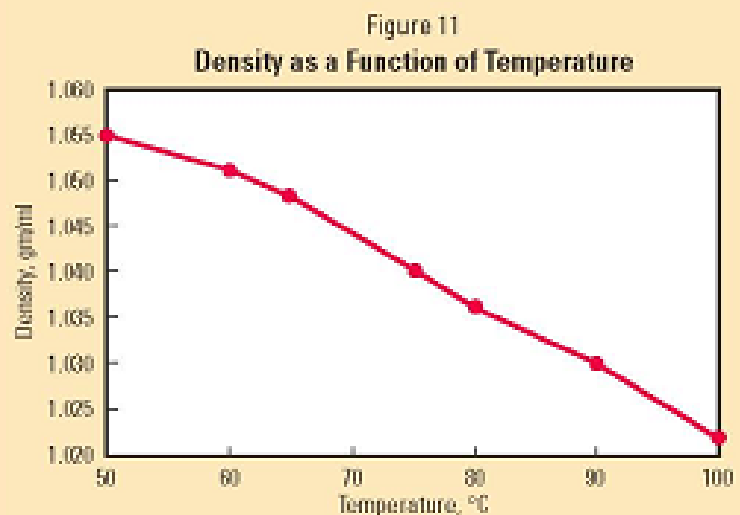
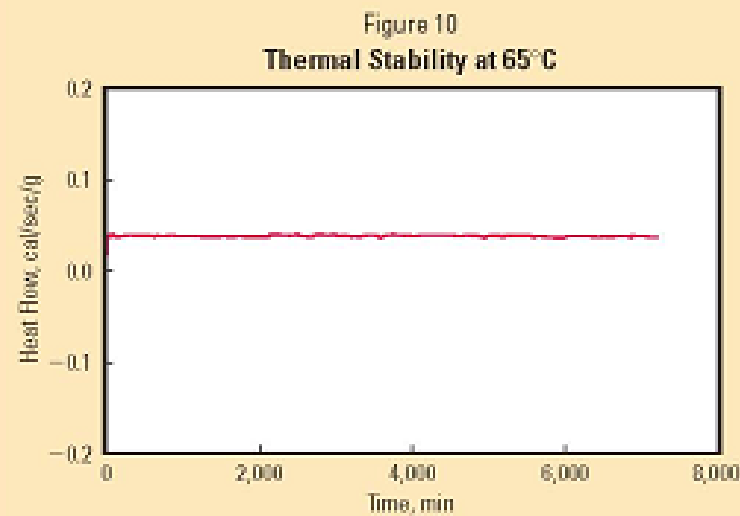
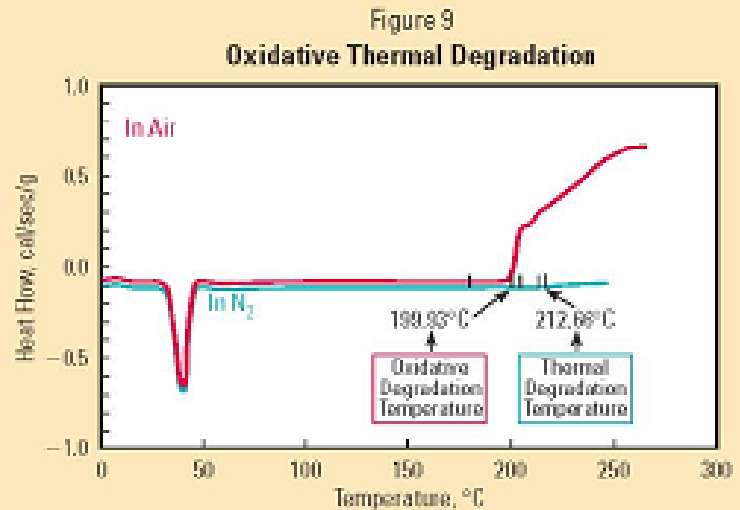
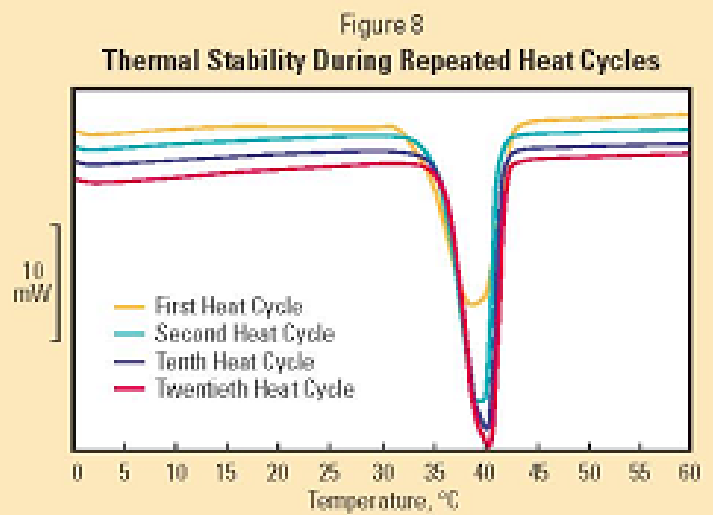
Drei calorimetrische Untersuchungen wurden zur Überprüfung der thermischen Eigenschaften von TPGS vorgenommen. Die erste prüfte die thermische Stabilität von reinem TPGS bei ständig wiederholtem Wechsel zwischen festem und flüssigem Zustand. Dazu wurde die Differential Scanning Calorimetry (DSC) angewandt. Die Aufheiz- und Abkühlungszyklen wurden zwischen 0°C und 85°C festgelegt, mit einer Erwärmungsrate von 10°C/min. Die Abkühlung wurde durch spülen mit flüssigem Stickstoff erzielt. Abbildung 8 zeigt das dabei erzeugte Thermogramm: Der Schmelzpunkt im ersten Erwärmungszyklus war bei etwa 41°C. Bei den 19 nachfolgenden Erwärmungszyklen fand man den Schmelzpunkt jeweils bei etwa 38°C. Der höhere Schmelzpunkt bei der ersten Erwärmung zeigt die relativ starke kristalline Struktur, die ein stabiles TPGS aufweist. Diese kristalline Struktur braucht etwas höhere thermische Energie um zu schmelzen als der weniger energiereiche amorphe Zustand, der sich bei schneller Abkühlung des Materials einstellt. Diese Ergebnisse zeigen, dass TPGS auch bei ständig wechselndem Übergang vom festen zum flüssigen Zustand thermisch stabil bleibt.

Die zweite Untersuchung betraf die thermische Zersetzung von TPGS, die bei etwa 199°C eintritt. Die Untersuchung wurde ebenfalls auf einem Mettler Calorimeter durchgeführt, diesmal mit einem 9,7 mg-TPGS-Muster. Die Heizrate war ebenfalls 10°/min von 0°C bis 300°C. Abbildung 9 zeigt, daß die oxidative thermische Zersetzung bei 199,9°C erfolgt und die nicht oxidative thermische Zersetzung bei 212°C. Die hohe Zersetzungstemperatur zeigt die gute Wärmestabilität von TPGS bei normalen Verarbeitungsbedingungen, wie sie in der pharmazeutischen, kosmetischen sowie der Nahrungsmittel-Industrie üblich sind.

Als dritte Größe wurde die isothermische Stabilität getestet, die Aufschluss über die Stabilität von TPGS unter Hitzesterilisations-Bedingungen gibt. Es ergab sich im 125°C Thermoraum während einer Stunde keine Veränderung. TPGS ist also unter diesen Bedingungen stabil.

Es wurde auch gezeigt, daß TPGS bei 65°C für wenigstens 5 Tage stabil ist (siehe Abbildung 10).

Die Dichte von TPGS ändert sich wenig mit der Temperatur. Abbildung 11 zeigt, daß die Dichte von 1,055 bei 60°C auf 1.022 bei 100°C abnimmt.

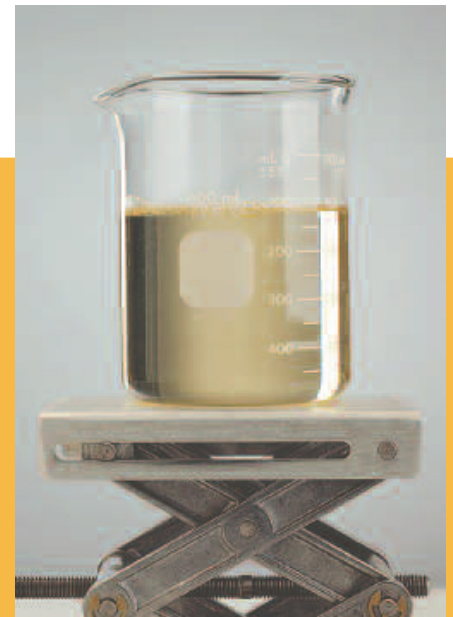


Lösungseigenschaften

Wässrige Lösungen

TPGS ist mischbar mit Wasser und bildet wässrige Lösungen mit Konzentrationen bis zu etwa 20 Gewichtsprozent. Bei mehr als 20 % bilden sich flüssig-kristalline Phasen. Auf Seite 19 ist eine detaillierte Beschreibung von TPGS/Wasser-Mischungen als Funktion der TPGS-Konzentration zu finden.

Im allgemeinen wird die Lösung folgendermaßen hergestellt:



- 1** Den gesamten Inhalt eines Behälters VITAMIN E TPGS unter gleichmäßigem Rühren aufschmelzen. Das geschmolzene TPGS langsam unter kräftigem Rühren in Wasser von 60°C - 90°C einrühren. Das TPGS wird einen Teil des Wassers sofort absorbieren, wobei es hochviskose Gelklümpchen bildet; diese Klümpchen lösen sich jedoch beim Rühren wieder auf.
- 2** Die Lösung bei Raumtemperatur für etwa 2 Stunden rühren, um alle Geleklümpchen vollständig aufzulösen.
- 3** Man erhält eine klare und flüssige Lösung dieser Mischung, die bis zu 20 Gewichtsprozent TPGS enthält.

Oberflächenaktivität und kritische Mizellbildungskonzentration

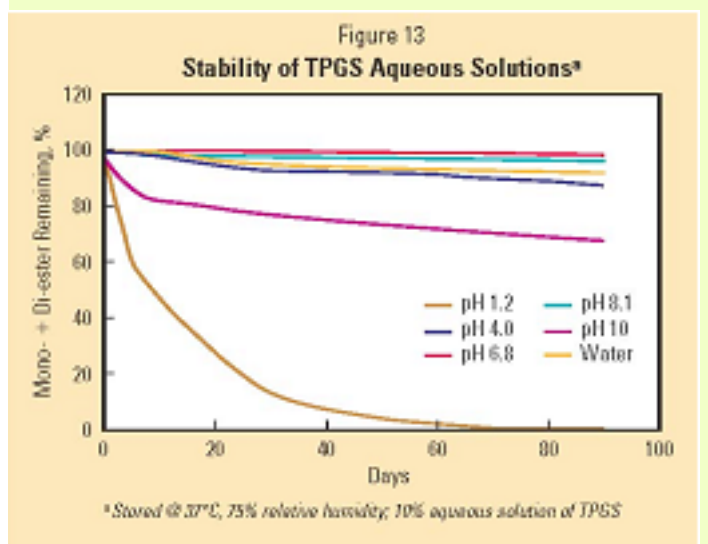
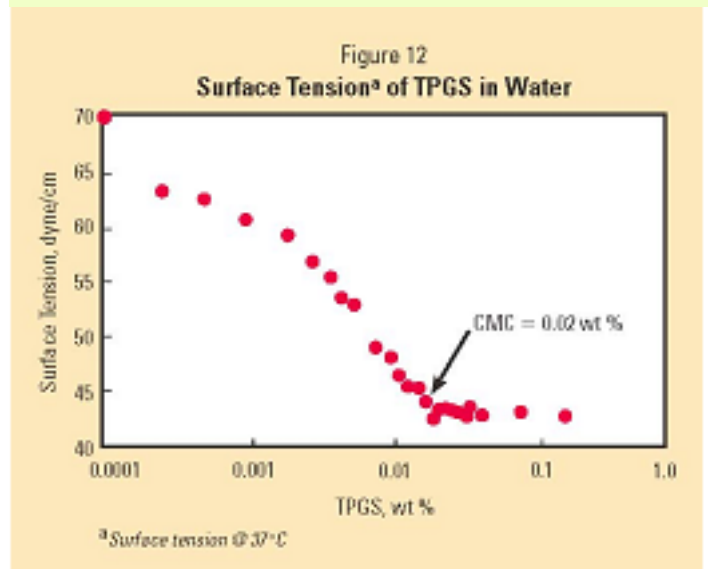
TPGS ist der Struktur nach ambiphil. Es hat eine duale Natur mit einem Molekülteil, der sich hydrophil und einem, der sich lipophil verhält. Der genaue Anteil des Moleküls, der hydrophil und derjenige der lipophil ist, lässt sich aus der Molekülstruktur nicht ableiten. Eine allgemein akzeptierte Ansicht lautet, dass der Polyethylenglykolanteil den polaren Kopf darstellt und das Tocopherolsuccinat den lipophilen Schwanz. Dieser amphiphile Charakter führt zur Selbstassoziiierung von TPGS in Wasser, wenn die Konzentration eine Schwelle überschreitet, die als kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) bekannt ist. Bei oberflächenaktiven Molekülen ist der CMC Wert ein Schlüsselparameter, der ihre Oberflächenaktivität angibt.

Die CMC wurde mit Hilfe der Messung der Oberflächenspannung als Funktion der Konzentration bestimmt. Die TPGS-Konzentration wurde systematisch von 0,0001 auf 0,25 Gewichtsprozent bei einer Temperatur von 37°C +/- 0,1°C erhöht. Man stellt dazu zuerst eine Basislösung von 15 Gewichtsprozent TPGS her, anschließend gab man zu dieser tropfenweise insgesamt 10 ml demineralisiertes Wasser dazu. Abbildung 12 zeigt die Ergebnisse. Eine eindeutige Abweichung der Oberflächenspannung kann bei einer Konzentration von etwa 0,02 Gewichtsprozent festgestellt werden. Dieser Wert gibt demnach die Grenzkonzentration (CMC) der Mizellkonzentration des TPGS an. Diese Messung wurde für TPGS/Wasser-Systeme angewandt, und benutzt wurde ein halbautomatischer Tensiometer von Kruss, Modell K-10.

Chemische Stabilität in wässrigen Medien

Für Anwendungen, die den Einsatz von TPGS in wässrigen Lösungen erfordern, ist die hydrolytische Stabilität sehr wichtig. Da TPGS ein Ester ist, kann davon ausgegangen werden, dass dieser einer Hydrolyse unterliegt, wenn er sauren oder alkalischen Bedingungen ausgesetzt ist. Wie Abbildung 13 zeigt, ist die Hydrolyse bei pH's von 4.0, 6.8 und 8.1 relativ gering. Stärker bei pH 1.0 und sehr stark bei pH 1.2.

Entkeimtes Wasser wurde sowohl für die reine wässrige Lösung, als auch für die Pufferlösung eingesetzt.



Flüssig kristalline Phasen

TPGS bildet bei 0,02 Gewichtsprozent Mizellen und ergibt niedrigviskose Lösungen mit Wasser, bis eine Konzentration von etwa 20 Gewichtsprozent erreicht ist. Wenn die TPGS-Konzentration über 20 Gewichtsprozent liegt, beginnen sich höherviskose flüssigkristalline Phasen zu bilden.

Bei ansteigender TPGS-Konzentration entwickelt sich die Struktur der flüssig-kristallinen Phasen stufenweise von isotrop kugelförmigen Mizellen über isotrop zylindrische Mizellen zu gemischt isotrop zylindrischen und hexagonalen Mizellen. Dann bilden sich nur noch hexagonale und später gemischt hexagonale und umgekehrt hexagonale Mizellen, dann umgekehrt kugelförmige Mizellen und letztlich bildet sich eine lamellare Phase aus. Abbildung 14 faßt diese Phasen und Übergangsstadien zusammen.

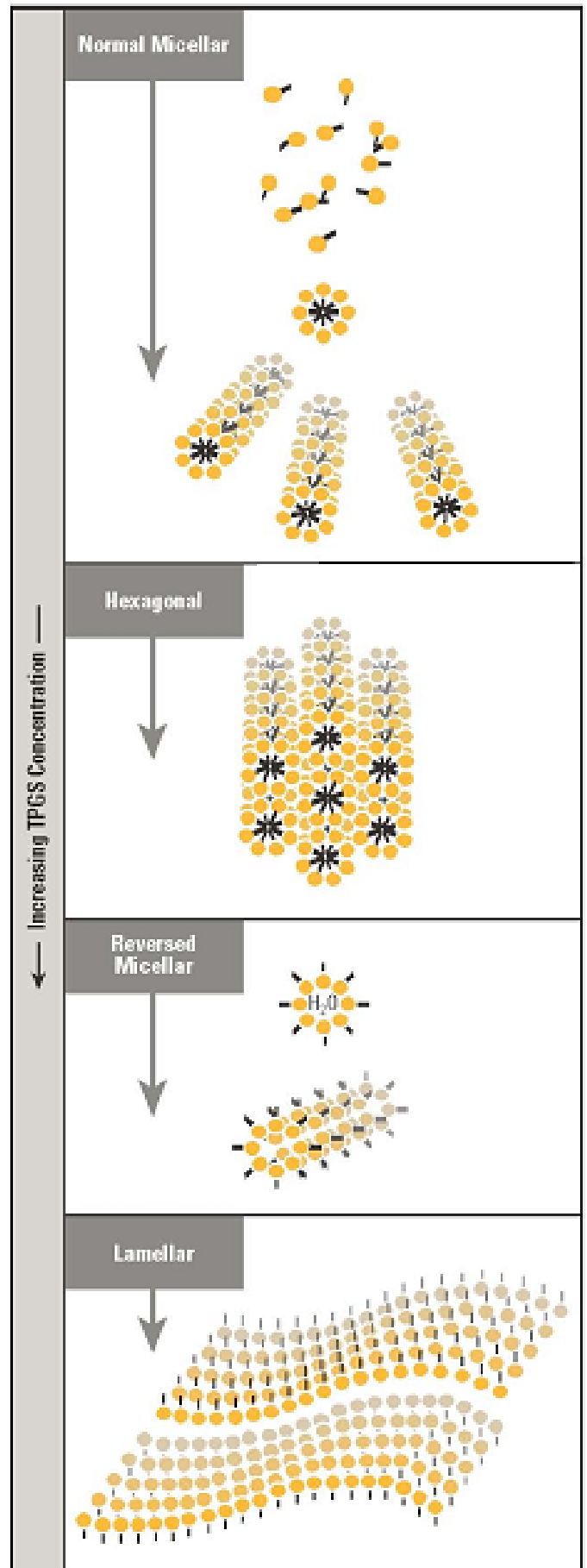
Kürzlich wurde gefunden, dass über einen kleinen Konzentrationsbereich sich eine kubische Phase mit Brummgeleigenschaften ausbildet.

An beiden Enden des Konzentrationsbereiches, in denen entweder Micellen oder umgekehrte Micellen vorhanden sind, zeigen die Phasen flüssigkeitsähnliche Eigenschaften. Zwischen etwa 20 und 90 Gewichtsprozent TPGS dagegen zeigen die Mischungen gel-ähnliche Eigenschaften.

Unter thermodynamischen Gesichtspunkten hat jede Phase ihre eigene kristalline Struktur und dynamischen Eigenschaften. Systeme, die mehrphasig sind wie z.B. TPGS/Wasser-Mischungen, haben das Potential für einen breiten Anwendungsbereich. Auch muss TPGS nicht mit einem oberflächenaktiven Stoff gemischt werden, um andere flüssigkristalline Phasen zu bilden. Zudem kann TPGS als ein oberflächenaktives Mittel oder als Emulgator in einer Viel-Komponenten Formulierung eingesetzt werden. Beispiele dazu finden sich in "Andere Anwendungsmöglichkeiten" auf Seite 12.

Figure 14

Liquid Crystalline Phases of TPGS/Water Systems at 37°C

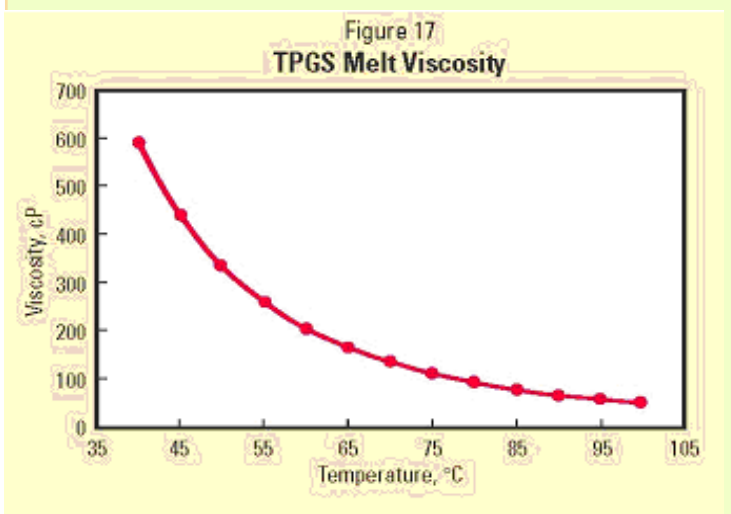
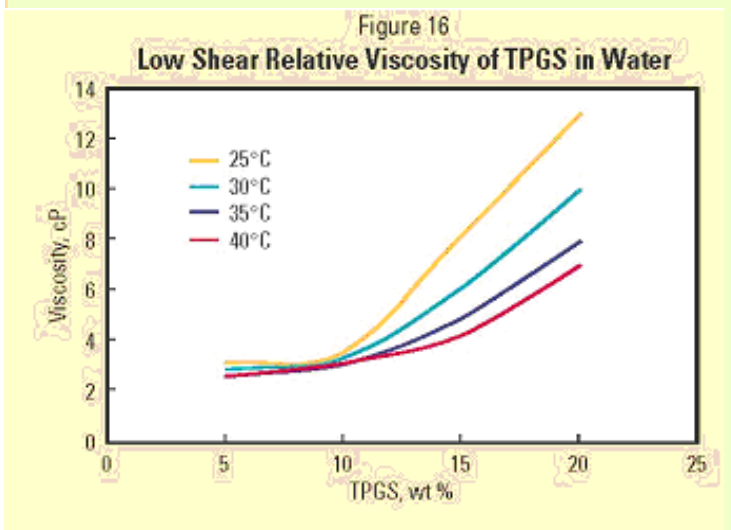
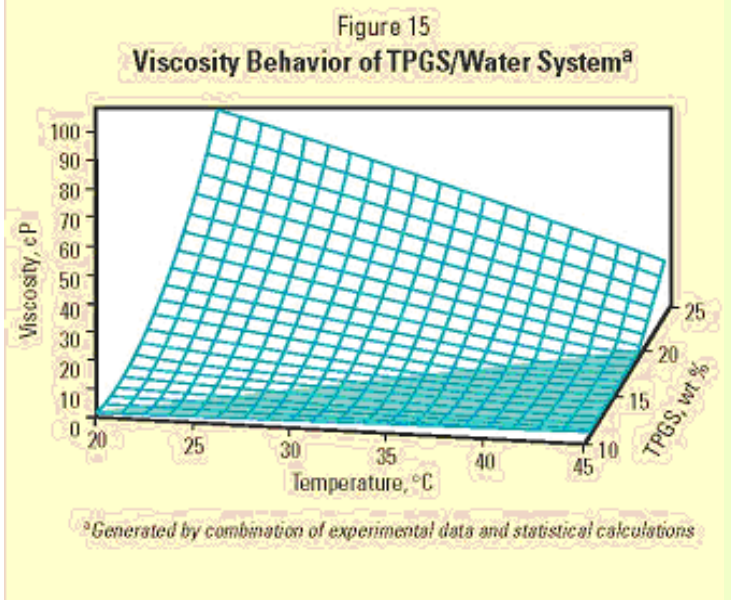


Weite Viskositätsbereich.

Die Viskositätsmessungen der TPGS/Wasser-Gemische wurden im Eastman Forschungslabor mit einem niedrig scherenden Brookfield Viskometer mit zylindrischer Zelle durchgeführt. Der Meßbereich des Instruments reichte von 0 bis 100 cP mit einer Standardabweichung von +/- 1 %. Abbildung 15 zeigt eine 3-D-Viskositätsdarstellung mit der TPGS Konzentration, der Temperatur und der Viskosität als Achsen. Die Kurven wurden gewonnen, indem man die experimentellen Daten mit den kalkulierten Werten eines Expertensystems für experimentelles Design verknüpfte. Die Viskosität scheint gleichbleibend niedrig zu bleiben innerhalb der dadurch bestimmten Dreiecksfläche (20 Gewichtsprozent, 45°C), (10 Gewichtsprozent 20°C) und (10 Gewichtsprozent, 45°C). Der hervorzuhebende Grund für die stabile Viskosität liegt in den intermizellaren Abstoßungskräften, die das System gegen schnelles Mizellenwachstum, Flockung und Koagulation stabilisiert. Diese komplexe Funktion (eingezeichnete Fläche auf dem Konzentrations-Temperatur-Diagramm) bietet eine große Anwendungsbreite für niedrige Viskosität.

Für manche Anwendungen ist allerdings eine hohe Viskosität wünschenswert. In diesen Fällen kann man ganz einfach die Viskosität der TPGS/Wasser Lösung dadurch verdoppeln oder verdreifachen, dass man die Konzentration auf über 10 Gewichtsprozent erhöht (siehe Abbildung 16). Bei über 20 Gewichtsprozent TPGS steigt die Viskosität dann sehr stark an, wie Abbildung 16 zeigt.

Die Schmelzviskosität von TPGS sinkt von ca. 600 cP am Schmelzpunkt auf ca. 50 cP bei 100°C, wie in Abbildung 17 zu sehen ist.



Emulgator

TPGS hat eine amphiphile Molekularstruktur und eine niedrige CMC. Darüberhinaus sind seine lipophilen und hydrophilen Partikel großvolumig und haben große Oberflächen. Diese Eigenschaften machen es zu einem guten Emulgator. TPGS kann ein weites Spektrum von unvernischbaren Wasser/Öl-Systemen emulgieren.

Lipophile Wirkstoffemulsionen unter Verwendung von Vitamin E Acetat als Beispiel

TPGS kann mit lipophilen Wirkstoffen schmelzeingebettet und in Wasser emulgiert werden. Eine Emulsion, die auf diese Weise hergestellt wird, ist für eine topische Lotion oder eine orale Suspension geeignet. Zum Beispiel kann Vitamin E Acetat, d-alpha-Tocopherolacetat, unter Zuhilfenahme von TPGS folgendermaßen emulgiert werden:



- 1 Schmelzen Sie den gesamten Inhalt eines Behälters Vitamin E TPGS unter Rühren gleichmäßig auf.
- 2 Erwärmen Sie Vitapherol E 1000 AC auf eine Temperatur von 40°C.
- 3 Geben Sie das vorgewärmte Vitapherol E 1000 AC zu dem geschmolzenen TPGS in einem Verhältnis von etwa 3:1. (Die benötigte Menge TPGS wird abhängig von verschiedenen Faktoren variieren, insbesondere auch der Lipophilität und spezifischen Formulationsanforderungen).
- 4 Mischen Sie die Lösung von TPGS und Vitapherol E 1000 AC gut durch bis sie homogen ist und halten Sie sie dabei auf einer konstanten Temperatur von über 40°C, um sicher zu gehen, daß sich keine Ausflockungen durch die Rekristallisation des TPGS bilden.
- 5 Geben Sie die TPGS/Vitapherol E 1000 AC Mischung unter kräftigem Rühren in Wasser von 60°C - 90°C, bis zu einer Konzentration von etwa 20 Gewichtsprozent.
- 6 Lassen Sie die Mischung dann unter laufendem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen (etwa 2 Stunden).

Die Emulsion, die auf diese Weise zubereitet wurde, ist eine Öl-in-Wasser Emulsion. Sie ist bei normaler Umgebungstemperatur stabil. Der Wassergehalt kann verändert werden, um die Viskosität der Emulsion anzupassen.

Sicherheitsdaten

Die Referenzliste gibt Auskunft über Sicherheitsstudien, die mit Vitamin E TPGS unternommen wurden. Die Ergebnisse einer Studie zur Überprüfung der chronischen Giftigkeit bei oraler Intubation bei Ratten und Hunden über den Zeitraum von 1 Jahr beim Nationalen Krebsinstitut (NCI) ergab, daß es keinerlei Sicherheitsbedenken bei oraler Anwendung gibt, nicht einmal bei der größten getesteten Menge von 1.000 mg/kg/Tag, bei jeder Species. Diese Berichte bestätigen die Sicherheitsangaben, die durch toxikologische Studien gewonnen wurden. Die NCI Studien sollten nicht etwa als Bestätigung der Wirksamkeit von TPGS verstanden werden, sondern als Beweis dafür, dass TPGS bei oraler Einnahme unbedenklich ist. Diese Ergebnisse sollen nicht in einer unabhängigen Zeitschrift veröffentlicht werden, aber NCI hat die Erlaubnis gegeben, denen, die an der Sicherheit und Unbedenklichkeit von TPGS bei oraler Einnahme als Nahrungsergänzung oder pharmazeutischem Hilfsstoff Interesse haben, diese Ergebnisse mitzuteilen.

Krasavage und Terhaar [J. Agric. Food Chem., Vol. 25, No. 2, 273, 1977] fanden heraus, daß die akute orale LD₅₀ von d- α -Tocopherol Polyethylenglycol 1000 Succinat (TPGS) und allen seinen Bestandteilen, Polyethylenglykol 1000 und d- α -Tocopherolsuccinat, bei >7000 mg/kg Körpergewicht für junge ausgewachsene Ratten beiderlei Geschlechts liegt, und daß TPGS nicht giftiger ist als die Materialien, aus denen es hergestellt wird. In einer 90 Tage Fütterungsstudie bei Ratten hatten Kravasage und Terhaar ebenso festgestellt, dass TPGS keinerlei negative Auswirkungen auf den Körper hat bezüglich Gewichtszunahme, Essensaufnahme, Blutbild, Organgewichte, Flüssigkeitshaushalt oder Mikromorphologie.

Für TPGS wurde keine empfohlene tägliche Aufnahme (ADI) festgelegt. Einige Beispiele für übliche Aufnahmemengen beim Menschen sind:

- Kindlicher Vitamin E Mangel:
65 mg/kg/Tag (2000 mg/Tag für ein 30 kg Kind)
- Protease-Hemmung:
~4500 mg TPGS/Tag
- Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Cyclosporin:
6 mg/kg (420 mg Einzeldosis)
- Nahrungsergänzung:
1000 mg/Tag

Eine Zusammenfassung der toxikologischen Studien wird auf Wunsch gerne zur Verfügung gestellt.

Gesetzlicher Status

Ein Typ IV Drug Master File (DMF 12715) für Vitamin E TPGS NF ist in den Unterlagen der FDA der Vereinigten Staaten hinterlegt. TPGS wird unter Bedingungen der current Good Manufacturing Practices (cGMP) für pharmazeutische Zwecke hergestellt. Eine Monographie für Vitamin E TPGS wurde im USP/NF Supplement #9 vom 15. November 1998 veröffentlicht.

Aufgrund der Untersuchungsergebnisse unserer Labors ist man der Ansicht, daß TPGS allgemein als ungefährlich (GRAS) angesehen werden kann. Auf Anforderung geben wir gerne Referenzen oder Kopien von Untersuchungsberichten weiter, so dass Kunden dies für ihre eigenen Einsatzzwecke nachprüfen können. Das USAN (United States Adopted Names) führt Vitamin E TPGS unter dem Namen Tocophersolan.

Eine Aufnahme in die EP ist in Arbeit und dieses Produkt ist in Japan als pharmazeutischer Hilfsstoff zugelassen (nur orale Aufnahme). TPGS ist in Europa und Japan nicht als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen.

Verpackung

Vitamin E TPGS ist verpackt in 1-, 15- und 50-kg Curtec hochdichte Polyethylencontainer (HDPE) oder harzbeschichtete 100-kg-Stahlfässer. Die HDPE Container können bis zu 80°C aufgeheizt werden, um den Inhalt zu schmelzen.

Referenzen Sicherheitsstudien

Beilman, J. J., Blakeley, R. V., and Stong, D. B. Absorption, Disposition, and Excretion of Radioactivity Following a Single Oral Dose of (¹⁴C)Polyethylene Glycol 1000 in Rats. Eastman Pharmaceuticals Technical Report, March 23, 1988.

Beilman, J. J., Blakeley, R. V., and Stong, D. B. Absorption, Disposition, and Excretion of Radioactivity Following a Single Oral Dose of Tocopheryl (¹⁴C)Polyethylene Glycol 1000 in Rats. Eastman Pharmaceuticals Technical Report, March 14, 1988.

Beilman, J. J., Blakeley, R. V., and Stong, D. B. Tissue and Excrement Distribution Kinetics Following a Single Oral Dose of Tocopheryl (¹⁴C)Polyethylene Glycol 1000 in Rats. Eastman Pharmaceuticals Technical Report, March 24, 1988.

Beilman, J. J., Blakeley, R. V., and Stong, D. B. Pilot study: Absorption, Disposition, and Excretion of Radioactivity Following a Single Oral Dose of (¹⁴C)Polyethylene Glycol 1000 in Rats. Eastman Pharmaceuticals Technical Report, April 15, 1988.

Bland, J. and Prestbo, E. Vitamin E: Comparative Absorption Studies. International Clinical Nutrition Review, 1984, 4 (2): 82–86.

Friman, S., Leandersson, P., Tagesson, C., and Svanvik, J. Biliary Excretion of Different Sized Polyethylene Glycols in the Cat. J. Hepatology, 1990, 11: 215–220.

Herold, D. A., et al., Toxicity of Topical Polyethylene Glycol. Toxicology and Appl. Pharmacology, 1982, 65:329–335.

Krasavage, W. J. and Terhaar, C. J. d-α-Tocopheryl Polyethylene Glycol 1000 Succinate. Acute Toxicity, Subchronic Feeding, Reproduction, and Teratologic Studies in the Rat. Agriculture and Food Chemistry, 1977, 25 (2): 273–278.

National Cancer Institute. One-Year Chronic Oral (Intubation) Study in Dogs. National Institute of Health, 1994.

National Cancer Institute. One-Year Chronic Oral (Intubation) Study in Rats. National Institute of Health, 1994.

Shepard, K. P. Acute Toxicity of Vitamin E TPGS. Eastman Kodak Toxicology Report, November 28, 1989.

Topping, D. C. Skin and Eye Irritation Studies of Eastman Vitamin E TPGS. Eastman Kodak Toxicology Report, June 3, 1987.

**Für weiterführende Informationen über Vitamin E TPGS besuchen Sie unsere Website
www.parmentier.de**

Material Safety Data Sheets providing safety precautions, that should be observed when handling and storing these products, are available online or by request. You should obtain and review the available material safety information before handling any of these products. If any materials mentioned are not these specific products, appropriate industrial hygiene and other safety precautions recommended by their manufacturers should be observed.

Neither GUSTAV PARMENTIER GmbH nor its marketing affiliates shall be responsible for the use of this information, or of any product, method or apparatus mentioned, and you must make your own determination of its suitability and completeness for your own use, for the protection of the environment and for the health and safety of your employees and purchasers of your products. NO WARRANTY IS MADE OF THE MERCHANTABILITY OR FITNESS OF ANY PRODUCT, AND NOTHING HEREIN WAIVES ANY OF THE SELLER'S CONDITIONS OF SALE.

©GUSTAV PARMENTIER GmbH, 2012.

Publication TPGS - Broschüre
Juli 2012

Für zusätzliche Informationen

— SEIT 1880 —

GUSTAV PARMENTIER GmbH



Eichendorffstraße 37
D - 60320 Frankfurt am Main
Telefon: (0 69) 56 10 34
Telefax: (0 69) 56 85 18
<http://www.parmentier.de>
gpf@parmentier.de