

Schlussbericht

zu dem IGF-Vorhaben

Geschmacksoptimierte Arzneizubereitungen

der Forschungsstelle(n)

Heinrich Heine Universität Düsseldorf Institut für Pharmazeutische Technologie u. Biopharmazie

Das IGF-Vorhaben 17435 N / 1 der Forschungsvereinigung Arzneimittel - Hersteller wurde über die



im Rahmen des Programms zur Förderung der Industriellen Gemeinschaftsforschung (IGF) vom



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Energie

aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.

Düsseldorf, den
Ort, Datum

09.10.14

J. Breitkreutz

Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Name und Unterschrift des/der Projektleiter(s)
an der/den Forschungsstelle(n)

Institut für Pharmazeutische Technologie
und Biopharmazie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf

Inhalt

Abbildungsverzeichnis.....	4
1. Zielsetzung des Projektes.....	8
1.1 Orodispersible Arzneiformen	8
1.1.1 Orodispersible Filme	9
1.1.1.1 Allgemein.....	9
1.1.1.2 Besondere Herausforderungen an ODF seitens eingesetzter Arzneistoffe	9
1.1.2 Orodispersible (Mini) Tabletten.....	10
1.1.2.1 Allgemein.....	10
1.1.2.2 Besondere Herausforderungen an OD(M)Ts seitens eingesetzter Arzneistoffe	10
2. Wissenschaftlich technische Umsetzung.....	12
2.1 Orodispersible Filme.....	12
2.1.1 Methodenbeschreibung.....	12
2.1.2 Entwicklung einer biorelevanten Freisetzungsmethode für orodispersible Filme	16
2.1.3 Entwicklung eines Tests zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften orodispersibler Filme während ihres Zerfalls.....	33
2.1.4 Entwicklung nicht geschmacksmaskierter Ketoprofenhaltiger ODFs	38
2.1.5 Entwicklung geschmacksmaskierter Ketoprofenhaltiger ODFs	62
2.2 Orodispersible Tabletten und Minitabletten	74
2.2.1 Methodenbeschreibung.....	74
2.2.2 Nicht geschmacksmaskierte ODMTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen	83
2.2.3 Geschmacksmaskierte ODMTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen.....	105
2.2.4 Nicht geschmacksmaskierte ODTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen	111
2.2.5 Nicht geschmacksmaskierte Tabletten mit Guaranaextrakt.....	117
3. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	122
3.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse mit den ursprünglichen Zielen des Forschungsantrags	122
3.2 Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Ergebnisse – Innovativer Beitrag und industrielle Anwendungsmöglichkeiten.....	123
3.3 Fortgeschriebener Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft	123
3.4 Information der Unternehmen des Projektbegleitenden Ausschusses	123

3.5	Gezielte Ansprache potentiell interessierter Unternehmen außerhalb des projektbegleitenden Ausschusses.....	124
3.6	Wissenschaftliche Publikationen wie Dissertationen und Beiträge in Fachzeitsungen 124	
3.7	Vorstellung der Ergebnisse durch Vorträge und Posterpräsentationen	124
3.8	Übernahme der Ergebnisse in die akademische Lehre oder berufliche Weiterbildung 124	
3.9	Auflistung aller durchgeführten sowie über Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen.....	125
4.	Literatur.....	126

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Solvent Casting Methode unter Verwendung der Filmziehbank Coatmaster 510	12
Abbildung 2 Modifizierte Paddle Freisetzungsmethode nach Ph.EUR. 2.9.3 mit eingetauchter UV Sonde und verschiedenen Applikationshilfen.....	18
Abbildung 3 biorelevante Freisetzungsapparatur; zwei Kammer System	19
Abbildung 4 Filterrahmen mit eingesetztem Filtern;.....	19
Abbildung 5 Freisetzungsprofile von ODFs (300 µm) aufgezeichnet durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6	23
Abbildung 6 Einfluss des simulierten Mediaflusses und der Zungenkraft auf Freisetzungsprofile von ODFs; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6.....	25
Abbildung 7 Berechneter Einfluss einer Kombination aus mechanischer Kraft und simuliertem Mediafluss auf die Freisetzung orodispersibler Filme (Kurven wurden aus Daten der Abbildung 6 berechnet)	27
Abbildung 8 Formulierungsdifferenzierung, unter Verwendung der Paddle Apparatur ohne Verwendung einer Applikationshilfe, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6	28
Abbildung 9 Formulierungsdifferenzierung, unter Verwendung der neu entwickelten biorelevanten Methode, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6	28
Abbildung 10 Freisetzungsprofile von Ketoprofenhaltigen ODMTs aufgezeichnet durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden;.....	30
Abbildung 11 Freisetzungsprofile von Theophyllinhaltigen ODMTs aufgezeichnet durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6.....	31
Abbildung 12 Einfluss des simulierten Mediaflusses und der Zungenkraft auf Freisetzungsprofile von Theophyllinhaltigen ODMTs (8 kN); arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6.....	32
Abbildung 13 Formulierungsdiskriminierung, unter Verwendung der Paddle Apparatur ohne Verwendung einer Applikationshilfe, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6	33
Abbildung 14 Aufbau des neuen Testsystems zur Erfassung mechanischer Eigenschaften während des Integritätsverlustes orodispersibler Filme	34
Abbildung 15 Exemplarische Darstellung eines Messergebnisses und dessen Auswertung...	35
Abbildung 16 „Zeit bis zum Riss“, „Dehnung“ und berechneter „Gradient“ für drei arzneistofffreie Formulierungen	38
Abbildung 17 Chemische Struktur Ketoprofen	38
Abbildung 18 Sättigungslöslichkeiten in unterschiedlichen Lösungsmittel; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6 (EtOH 30 % und EtOH 50 % n = 1)	40
Abbildung 19 Masse der orodispersiblen Pharmacoat 606 Formulierungen; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) sowie relative Standardabweichung n = 6.....	43

Abbildung 20 Dicke der orodispersiblen Pharmacoat 606 Formulierungen; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) sowie relative Standardabweichung $n = 6$	43
Abbildung 21 Scherrampe; Viskositätskurve; Ketoprofenhaltiger 15 %-iger Pharmacoat 606 Film	44
Abbildung 22 Scherrampe; Rheogramm Ausschnitt $0,1 \text{ s}^{-1}$ bis $0,6 \text{ s}^{-1}$; Ketoprofenhaltiger 15 %-iger HPMC Film	45
Abbildung 23 Scherrampe; Rheogramm; Ketoprofenhaltiger 15 %-iger HPMC Film	45
Abbildung 24 Viskositäten arzneistofffreier und Ketoprofenhaltiger Pharmacoat 606 Lösungen mit ansteigendem Polymergehalt	46
Abbildung 25 Gehalt der in Tabelle 9 genannten Formulierungen	47
Abbildung 26 Kraft- Dehnungs- Diagramm der in Tabelle 9 beschriebenen Formulierungen	48
Abbildung 27 Berechnetes Young Modul aus Zug Dehnungsdiagrammen der ODF, hergestellt aus Lösungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$	50
Abbildung 28 Zerfallszeiten ODF; Diarahmen Methode;	51
Abbildung 29 Zerfallszeiten ODF; Pharmatester mit Applikationseinsatz für ODF; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall $n = 6$	52
Abbildung 30 Zeiten bis zum Riss für ODF; Strain & Rupture Methode; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall $n = 6$	53
Abbildung 31 Dehnung während der Auflösung der ODF; Strain & Rupture Method; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall $n = 6$	54
Abbildung 32 Geschwindigkeit der Dehnung während der Auflösung für ODF; Strain & Rupture Method; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall $n = 6$	54
Abbildung 33 Strain & Rupture Methode, Ketoprofen Film basierend auf 2-Propanol ($500 \mu\text{m}$)	55
Abbildung 34 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Ketoprofen ODF ($300 \mu\text{m}$)	56
Abbildung 35 Hyperspektrale Aufnahmen der Ketoprofen ODF ($300 \mu\text{m}$)	57
Abbildung 36 Aufnahme in Z - Richtung durch den Film (Schrittgröße $1 \mu\text{m}$)	58
Abbildung 37 CARS "Hyperspectral Images" unter Zugabe von Wasser	59
Abbildung 38 Freisetzungsprofile der $500 \mu\text{m}$ ODF Formulierungen basierend auch unterschiedlichen Lösungsmitteln	60
Abbildung 39 Scheinbare Permeation für ODF Formulierungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln	61
Abbildung 40 Antworten der einzelnen Sensoren der Elektronischen Zunge auf ansteigende Ketoprofen Konzentrationen in äquimolaren Mengen Natronlauge	63
Abbildung 41 Principal Component Map der Mulivariaten Datenanalyse (Simca 13.0, Umetrics, Umea, Schweden) der Sensorantworten auf verschiedene Ketoprofenlösungen unter Zusatz von Aromastoffen, Süßstoffen und Cyclodextrinen	64
Abbildung 42 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Cyclodextrinen resultierten.	65
Abbildung 43 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Natrium Citrat resultierten.	66

Abbildung 44 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 0,2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Saccharin Natrium resultierten.	66
Abbildung 45 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 0,2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Acesulfam Kalium resultierten.	67
Abbildung 46 Bindung der Ketopropensäure an Polymere mit tertiärer Amin Struktur oder quartärem Ammonium Kation	69
Abbildung 47 Freigesetzter Arzneistoff aus den in Tabelle 15 beschriebenen Formulierungen; 10 ml Phosphatpuffer pH 7,35, 25 mM, 3 Minuten, Mittelwert +/- s, n = 3	70
Abbildung 48 Beispielhaftes Freisetzungsprofil der EPO 10 Formulierung gegen eine nicht geschmacksmaskierte Formulierung unter Beachtung der Bedingungen im Mundraum (2.1.2) Mittelwert +/- Konfidenzintervall, n = 6.....	71
Abbildung 49 Hauptkomponenten Analyse der Sensorantworten; Aufgenommen aus Lösungen von Filmen, die Methacrylat Polymer mit tertiären Aminstrukturen als Geschmacksmaskierungsagens enthielten. Skalierung: zentriert, 3 Messzyklen, Sensoren: AAE, CTO, CAO, COO, AE1	71
Abbildung 50 Hauptkomponenten Analyse der Sensorantworten; Aufgenommen aus Lösungen von Filmen, die Methacrylat Polymer mit quartäre Ammoniumkationen als Geschmacksmaskierungsagens enthielten. Skalierung: zentriert, 3 Messzyklen, Sensoren: AAE, CTO, CAO, COO, AE1	72
Abbildung 51 Zerfallszeiten der in Tabelle 15 beschriebenen Formulierungen; Diarahmen Methode [19]; Mittelwert +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$), n = 6.....	73
Abbildung 52 Skizze der Messzelle des Zerfallstests nach M. Hermes.	74
Abbildung 53 Beispielverlauf des Widerstands während der Messung des Zerfalls.	76
Abbildung 54 Skizze der Messzelle des Zerfallstesters OD-mate.	76
Abbildung 55 a) Inneres Gewicht. b) Rundes äußeres Gewicht. c) Klingenähnliches äußeres Gewicht.	77
Abbildung 56 a) Trianguläres Sieb. b) Trapezoides Sieb.	78
Abbildung 57 Messverlauf des Simulated Wetting Test.	78
Abbildung 58 Skizze des nach Kleinebudde modifizierten Zerfallstester.	79
Abbildung 59 Druckfestigkeit der ODMT Chargen. n = 10; $m \pm s$	84
Abbildung 60 Friabilität der ODMT Chargen. n = 1	85
Abbildung 61 Untersuchte Zerfallstester. a) Modifizierter Arzneibuchtest b) Simulated Wetting Test c) OD-mate d) Hermes Tester.....	88
Abbildung 62 Zerfallszeiten gemessen mit 4 unterschiedlichen Zerfallstestern. n = 6; $m \pm s$. 89	
Abbildung 63 Konventioneller Zerfallstest mit eingesetztem modifiziertem Zubehör und eingesetzter ODMT.	91
Abbildung 64 Zerfallszeiten der schnell zerfallenden Tabletten gemessen mit a) OD-mate und b) konventionellem Tester. n = 6; $m \pm s$	93
Abbildung 65 Zerfallszeiten der Placebo ODTs (Formulierung D) gemessen mit a) OD-mate und b) konventionellem Tester. n = 6; $m \pm s$	94

Abbildung 66 Zerfallszeiten der ODT Formulierungen. n = 6; m ± s	95
Abbildung 67 Zerfallszeiten der Placebo ODMTs (Formulierung B) gemessen mit a) OD-mate und b) modifiziertem konventionellen Tester. n = 6; m ± s	95
Abbildung 68 Zerfallszeiten der ODMT Formulierungen. n = 6; m ± s	96
Abbildung 69 IVIVK für OD-mate und den modifizierten konventionellen Tester. n = 6 (in-vitro); n = 18 (in-vivo); m ± s	97
Abbildung 70 In-vivo Zerfallszeiten unterschiedlicher ODMT Chargen. n = 10; m ± s	99
Abbildung 71 Zerfallszeiten der ODMT Chargen aus der in-vivo Studie gemessen mit vier verschiedenen Zerfallstestern. n = 6; m ± s	99
Abbildung 72 IVIVK der untersuchten Zerfallstester. n = 10 (in-vivo); n = 6 (in-vitro); m ± s	100
Abbildung 73 Zerfallszeiten der Ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem modifizierten konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s	101
Abbildung 74 Zerfallszeiten der Ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem Simulated Wetting Test. n = 6; m ± s	102
Abbildung 75 Zerfallszeiten der Ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem OD-mate. n = 6; m ± s	103
Abbildung 76 Zerfallszeiten der Ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem Zerfallstester nach Hermes. n = 6; m ± s	104
Abbildung 77 Bindung der Ketopropensäure an Polymere mit tertiärer Amin Struktur oder quartärem Ammonium Kation.	106
Abbildung 78 Geschmolzene Partikel im Zyklon des Sprühtrockners.....	108
Abbildung 79 Druckfestigkeit der ODMTs anhand eines Beispiels. n = 10; m ± s.....	110
Abbildung 80 Zerfallszeit der ODMTs gemessen mit dem Hermes Tester anhand eines Beispiels. n = 10; m ± s	110
Abbildung 81 PCA map generiert mit den Sensorantworten die durch die ODMTs detektiert wurden; scale: UV; 3 Messzyklen; Informationen aller Sensoren wurden einbezogen.	111
Abbildung 82 Druckfestigkeit der ODT Chargen. n = 10; m ± s.....	113
Abbildung 83 Friabilität der ODT Chargen. n = 1	114
Abbildung 84 Zerfallszeiten der ODTs gemessen mit dem konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s	115
Abbildung 85 Zerfallszeiten der ODTs gemessen mit dem OD-mate. n = 6; m ± s	116
Abbildung 86 Druckfestigkeit der Tabletten mit Guaranaextrakt. n = 10; m ± s	119
Abbildung 87 Friabilität der ODT Chargen. n = 1	120
Abbildung 88 Zerfallszeiten der ODTs gemessen mit dem konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s	121

1. Zielsetzung des Projektes

Das AIF Projekt 17435 N beschäftigt sich mit der Entwicklung von pädiatrischen und geriatrischen Zubereitungen. Ein besonderer Fokus soll hier auf die neuen und innovativen orodispersiblen Zubereitungen – orodispersible Filme (ODF) und orodispersible (Mini-) Tabletten (ODMT) – und auf die Einarbeitung schlecht schmeckender Arzneistoffe in diese gelegt werden. Als Arzneistoffe sollen Ketoprofen, welches einen bitteren Geschmack hat und eine saure Irritation im Mundraum und Rachen hervorruft und der bittere Guaranaextrakt untersucht werden. Darüber hinaus soll der bittere Arzneistoff Nikotin, in orodispersible Filme eingearbeitet werden. Der große Vorteil orodispersibler Zubereitungen, der schnelle Zerfall im Mundraum, ist bei der Formulierungsentwicklung für schlecht schmeckende Arzneistoffe gleichzeitig ein Nachteil: Durch den schnellen Zerfall im Mundraum ist eine Freisetzung und somit eine Interaktion des Arzneistoffs mit den Geschmacksrezeptoren möglich. Somit ist eine befriedigende Geschmacksmaskierung bei der Entwicklung solcher Arzneiformen unabdingbar. Diese Geschmacksmaskierung soll auch bei der Charakterisierung der hergestellten Arzneiformen nicht außer Acht gelassen werden. Da Geschmacksstudien mit Probanden einen großen Zeit und Kosten Faktor darstellen, sowie aus ethischer Sicht kritisch sein könnten, sollen die entwickelten Formulierungen zunächst mit elektronischen Zungen untersucht werden, um Hinweise auf eine Verbesserung des Geschmacks zu sammeln. Da die orodispersiblen Arzneiformen recht neue Darreichungsformen darstellen, sind sowohl in der Literatur als auch in den Arzneibüchern kaum passende Methoden zur Charakterisierung dieser Arzneiformen genannt [1]. Folglich ist ein weiteres Ziel des Projekts die Entwicklung neuer Charakterisierungsmethoden sowie der Vergleich von bestehenden Methoden hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit und *in vivo* Relevanz. Da durch die Freisetzung des Arzneistoffs im Mundraum eine bukkale Resorption des aktiven pharmazeutischen Inhaltstoffes (API) möglich ist, soll außerdem ein bukkales Resorptionsmodell zur Charakterisierung der Resorption des in die Filme eingearbeiteten API entwickelt werden.

1.1 Orodispersible Arzneiformen

Im Gegensatz zu Arzneiformen zur peroralen Anwendung, wie z.B. Tabletten oder Kapseln, zerfallen orodispersible Arzneiformen schnell, ohne zusätzliches Trinken von Wasser, nach der Einnahme im Mundraum. Anschließend werden die Partikel als solche, oder nach Lösung im Speichel geschluckt. Dies stellt große Vorteile vor allem für Patienten mit Schluckbeschwerden, Kinder oder ältere Patienten dar. Ein weiterer möglicher Vorteil der Arzneiform besteht in einer möglichen bukkalen Resorption des Wirkstoffes. Durch die Resorption über die Mundschleimhaut ist eine schnellere Wirkstoffanflutung im Blut möglich. Außerdem wird der „First pass Effekt“ umgangen sodass eine geringere Dosis benötigt werden könnte um den gleichen Blutspiegel zu erzielen. Eine Verminderung der Nebenwirkungen und Kosten wäre die Folge. Neben den vielen Vorteilen orodispersibler Zubereitungen müssen allerdings auch einige Nachteile erwähnt werden. So ist sowohl bei Minitabletten als auch bei orodispersiblen Filmen die Dosierung beschränkt. Schlecht schmeckende Arzneistoffe können Compliance Probleme erzeugen, was eine zufriedenstellende Geschmacksmaskierung unabdingbar macht. Abschließend ist auch die

sogenannte Palatabilität, das Mundgefühl bzw. die Textur, von entscheidender Bedeutung für die Akzeptanz der orodispersiblen Zubereitungen.

1.1.1 Orodispersible Filme

1.1.1.1 Allgemein

Das Europäische Arzneibuch listet die orodispersiblen Filme unter der Monographie „oromucosale Zubereitungen“ [1]. In der deutschen Ausgabe werden die „orodispersible films“ als „Schmelzfilme“ übersetzt. Dieser Begriff ist allerdings irreführend, da sie nicht wie in der Monographie beschrieben im Mundraum schmelzen, sondern sich auflösen. Die Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration = FDA) nennt die Arzneiform in ihrer „Structured Product Labeling“ Liste [2] „soluble film“. Im Folgenden wird die Arzneiform als „orodispersibler Film“ bezeichnet.

Orodispersible Filme basieren auf einem Polymer, einem Weichmacher, dem eingesetzten Wirkstoff, je nach Bedarf auf Geschmackskorrigenzien, Farbstoffen, Füllstoffen und je nach Herstellungsmethode auf einem Lösungsmittel.

Die häufigsten Herstellungsmethoden sind die „Solvent casting Methode“ sowie die Schmelzextrusion. Weitere Methoden sind z.B. das Auswalzverfahren oder das Electrospinning [3].

Das Europäische Arzneibuch schreibt für orodispersible Filme ausschließlich eine angemessene mechanische Stabilität sowie einen Nachweis der Freisetzung vor [1]. Andere wichtige Charakterisierungsmethoden wie die Bestimmung der Zerfallszeit, der Rekristallisation im Film und der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen werden nicht explizit genannt.

1.1.1.2 Besondere Herausforderungen an ODF seitens eingesetzter Arzneistoffe

Neben dem schlechten Geschmack, den alle drei ausgewählten Arzneistoffe aufweisen, sind bei den einzelnen Wirkstoffen noch weitere Schwierigkeiten bezüglich der Herstellung ODFs zu nennen:

Ketoprofen (KTP): Ketoprofen gehört zur Gruppe der nicht steroidalen Antirheumatika und wird in einer Dosierung von 25 mg/Dosis [4] eingesetzt. Sowohl die hohe Dosierung, die sich laut Literatur am Beladungsmaximum für ODFs befindet [3], als auch die schlechte Löslichkeit in Wasser, das ein gängiges Lösungsmittel für die Herstellung mittels solvent casting Methode ist, erschweren die Entwicklung orodispersibler Filme. Durch die hohe Beladung kann es zu sehr brüchigen Filmen kommen. Die schlechte Löslichkeit erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Rekristallisationsprozessen [5, 6].

Guaranaextrakt: Der Guaranaextract enthält als wirksamen Bestandteil das Coffein, das zur Gruppe der Xanthine (Alkaloide) gehört. Die hohe Dosierung dieses Arzneistoffs macht eine Einarbeitung in Filme unmöglich.

Nikotin: Nikotin greift an den nikotinergen Acetylcholinrezeptoren an und gehört somit zur Gruppe der Parasympathomimetika. Vor allem der hohe Dampfdruck stellt ein großes Problem für das Verbleiben der Substanz im Film während der Lagerung dar.

1.1.2 Orodispersible (Mini) Tabletten

1.1.2.1 Allgemein

Orodispersible Tabletten (ODTs) müssen nach der Definition des europäischen Arzneibuchs eine Zerfallszeit von weniger als 3 Minuten nach Prüfung 2.9.1 aufweisen. Die Direktverpressung ist die einfachste und vor Allem kostengünstigste Herstellung für ODTs, da konventionelle Tablettenpressen verwendet werden können und dadurch ein sehr hoher Durchsatz erzielt werden kann. Seit einiger Zeit sind co-prozessierte Hilfsstoffmischungen speziell für die Direkttablettierung orodispersibler Tabletten konventionell erwerblich. Diese weisen eine verbesserte Fließfähigkeit, Kompressibilität und Zerfallseigenschaften auf und gewährleisten ein patentfreies Operieren.

Orodispersible Minitabletten (ODMTs) kombinieren die vorteilhaften Eigenschaften der ODTs und von Minitabletten (definitionsgemäß < 3 mm Durchmesser [7]). Sie wurden erstmalig 2010 als innovative Arzneiform vorgestellt. Durch die vergrößerte spezifische Oberfläche gegenüber traditionellen ODTs wird der ohnehin schnelle Zerfall noch weiter beschleunigt. Besonders für pediatriische Anwendung erscheinen ODMTs vorteilhaft [8, 9].

Ein Nachteil der ODMTs ist die geringe Arzneistoffbeladung (maximal 2 mg), ebenso wie die wenigen zur Verfügung stehenden Methoden zur Maskierung des Geschmacks. Des Weiteren sind die traditionellen und im Arzneibuch aufgeführten Charakterisierungsmethoden für orodispersible Minitabletten ungeeignet.

1.1.2.2 Besondere Herausforderungen an OD(M)Ts seitens eingesetzter Arzneistoffe

Neben dem schlechten Geschmack, den alle drei verwendeten Arzneistoffe aufweisen, sind bei den einzelnen Wirkstoffen noch weitere Herausforderungen bzgl. der Herstellung OD(M)Ts zu nennen:

Ketoprofen: Eine Einzeldosis Ketoprofen soll bei einem Erwachsenen 25 mg betragen. Offensichtlicherweise ist es unmöglich 25 mg in eine Arzneiform einzuarbeiten, die ein Gewicht von gerade einmal 6,25 mg besitzt. Als Lösung dieses Problems wurde eine multipartikuläre Arzneiform angestrebt. Das heißt, dass eine Einzeldosis aus mehreren ODMTs besteht. Jede einzelne ODMT hätte dann eine Arzneistoffbeladung von 1 oder 2 mg. Ein weiteres Problem ist die problematische Verpressung von Ketoprofen. Ketoprofen neigt zum starken Kleben während des Pressvorgangs und kann somit viele Probleme bei der Herstellung verursachen.

Guaranaextrakt: Als wirksamer Bestandteil des Guaranaextrakts gilt das Coffein. Dementsprechend sollte die verwendete Dosis auf Coffein angepasst werden. Eine Einzeldosis Guarana entspricht demnach etwa 125 mg. Diese Menge Arzneistoff ist unmöglich in einer ODMT unter zu bringen und auch von einer multipartikulären Arzneiform sollte für eine so hohe Arzneistoffmenge abgesehen werden. Demnach wurden für Guaranaextrakt nur ODTs mit einem Gewicht von 500 mg hergestellt.

Nikotin: Nikotin ist als Reinstoff eine hochviskose Flüssigkeit. Unter den technischen und räumlichen Voraussetzungen ist es nicht möglich Nikotin in feste Tabletten ein zu arbeiten. Nikotin wurde demnach nicht als Arzneistoff für ODTs oder ODMTs verwendet.

2. Wissenschaftlich technische Umsetzung

2.1 Orodispersible Filme

2.1.1 Methodenbeschreibung

2.1.1.1 Herstellung orodispersibler Filme

In diesem Projekt wurden die Filme mittels Solvent Casting Methode hergestellt. Ein schematischer Ablauf der Herstellungsschritte ist in Abbildung 1 dargestellt.

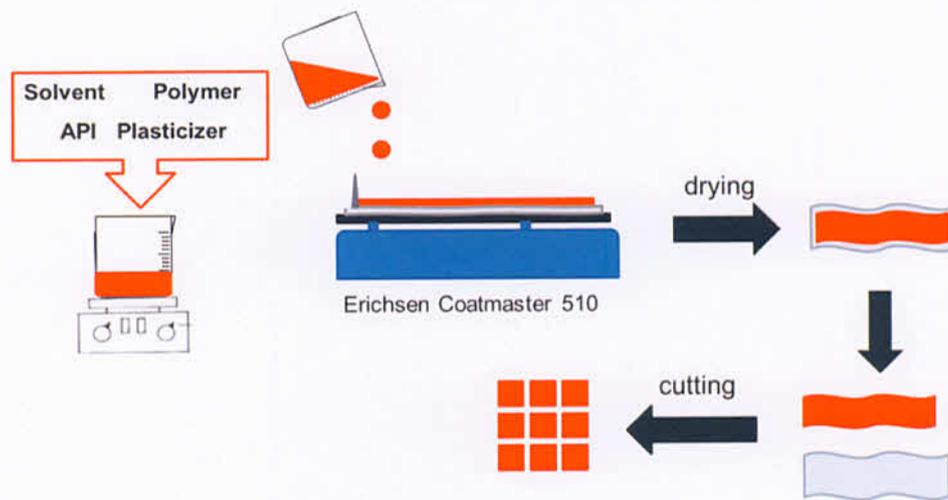


Abbildung 1 Solvent Casting Methode unter Verwendung der Filmziehbank Coatmaster 510 (Erichsen, Hemer, Deutschland)

Zunächst wird der Arzneistoff in dem vorgelegten Lösungsmittel gelöst oder suspendiert. Anschließend werden der Weichmacher und das filmbildende Polymer hinzugegeben. Die Filmziehlösung/-suspension wird nun so lange verschlossen auf einem Magnetrührer gerührt bis das Polymer ausgequollen ist und eine homogene Filmziehlösung entstanden ist. Nach der Befestigung eines sogenannten „intermediate Liners“ durch Unterdruck auf einer ebenen Vakuumsaugplatte, wird eine Rakel auf den Liner gestellt. Die Rakel hat eine höhenverstellbare Spaltbreite, welche das Ausziehen von ODFs bei unterschiedlichen Nassfilmdicken ermöglicht. Üblicherweise werden Nassfilmdicken von 200 bis 600 μm verwendet. Die Polymerlösung wird vor die Rakel gegossen. Diese wird anschließend über die Filmziehbank geschoben und produziert so einen Polymerfilm auf dem Intermediate Liner. Anschließend wird der Film zum Trocknen auf der Filmziehbank belassen. Der trockene Film wird nun vom Intermediate Liner getrennt und in 6 cm^2 große Stücke zerschnitten, welche die einzeldosierte Arzneiform darstellen.

Für die Herstellung von KTP Filmen wurde eine Auszugsgeschwindigkeit von 6 mm/s gewählt, die Vakuumsaugplatte auf 30 $^{\circ}\text{C}$ temperiert und ein Lichtschutz während des Trocknens aufgesetzt.

2.1.1.2 Gehaltsbestimmung mit Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Für die Bestimmung des Gehalts und der Stabilität des Arzneistoffs in der Formulierung wurde eine HPLC Methode entwickelt, welche anschließend nach der ICH Leitlinie Q2 R1 [10] validiert wurde. Grenzwerte für die entsprechenden Validierungsparameter wurden der Reviewer Guidance 'Validation of Chromatographic Methods' des Centers for Drug Evaluation and Research (CDER)[11] entnommen.

Es wurde eine HPLC Anlage der Firma Hitachi-VWR (Elite LaChrom System, VWR, Darmstadt, Deutschland) mit automatischem Probengeber L 2200, einer Hochdruckpumpe L-2130, dem Säulenofen L-2300 und dem UV-Detektor L-2400 verwendet. Als Säule wurde eine Nucleodur EC125/4 C-18 gravity 5 µm gewählt. Als Eluent wurde ein Acetonitril / Essigsäure (0,06 molar, pH: 3) Gemisch in einem Verhältnis von 40 zu 60 gewählt. Dieser wurde zum Entgasen vor dem Anschluss an die HPLC 15 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Die Fließgeschwindigkeit betrug 0,7 ml/min und die Temperatur der Säule 30 °C. Es wurden jeweils 10 µl injiziert.

Linearität: Die Linearität wurde anhand einer Sechspunktkalibrierung gezeigt. An 5 aufeinander folgenden Tagen wurde eine Konzentrationsreihe (0,000/ 0,005/ 0,010/ 0,015 / 0,020/ 0,025 [mg/ml]) vermessen und das Bestimmtheitsmaß berechnet. Dieses musste an jedem Tag > 0,999 betragen. Zusätzlich wurde an jedem Tag eine „System Suitability“ durchgeführt um folgende Grenzwerte zu überprüfen: Kapazitätsfaktor (USP) > 2; Trennstufenanzahl (USP) > 2000; Asymmetrie/Tailingfaktor (USP) < 2

Präzision: Die Wiederholbarkeit der Probenherstellung (Wiederholpräzision) wurde gezeigt, indem sechsmal die 0,015 mg/ml KTP Verdünnung hergestellt und anschließend vermessen wurde. Die relative Standardabweichung war kleiner als 1 %. Die Injektionswiederholbarkeit wurde durch zehnmaliges Vermessen einer Injektion aus demselben Vial gezeigt. Die relative Standardabweichung war kleiner als 1 %. Die Reviewer Guidance 'Validation of Chromatographic Methods' des Centers for Drug Evaluation and Research (CDER)[11] gibt als Grenzwert eine maximale relative Standardabweichung von 1 % an. Die Reproduzierbarkeit wurde auf der einen Seite durch die Bestätigung der Linearität an 5 aufeinander folgenden Tagen gezeigt (Vergleichspräzision) und durch die Vermessung einer Kalibrierkurve die von einer unabhängigen Person erstellt wurde, der ausschließlich die Validierungsvorschrift ausgehändigt wurde.

Detektions- /Quantifizierungslimit: Die beiden Grenzen wurden mittels folgender Formeln berechnet:

- i. $QL=10*s(response)/Slope$
 - ii. $DL=3.3* s(response)/Slope$
- s Blank
 - Slope (Steigung) von Regressionsgerade einer Kalibrierung nahe des DL/QL

Zunächst wurde eine Kalibriergerade nahe des LOQ erstellt (0,00000/ 0,00002/ 0,00004/ 0,00006/ 0,00008/ 0,00010 mg/ml). Außerdem wurde die Standardabweichung aus fünf Blankresponses berechnet.

Slope: 201344286

SD: 20752,6

Daraus errechnet sich das QL und DL:

QL = 0,0010307 mg/ml

DL = 0,00034013 mg/ml

Probenlösungsstabilität: Die Stabilität der Proben in dem Lösungsmittel wurde ermittelt, indem eine Kalibrierreihe nach 24 h ein weiteres Mal vermessen und die Abweichung des Messergebnisses zum Vortag ermittelt wurde. In allen Fällen betrug die Abweichung weniger als 1 %. Damit ist die Abweichung geringer, als die Präzision der Methode. Somit kann angenommen werden, dass die Probelösungen über 24 h stabil sind.

Verunreinigungen: Die Abbauprodukte des KTPs können mit der vorliegenden Methode detektiert jedoch nicht quantifiziert werden.

2.1.1.3 Löslichkeitsversuche

Die Normaldosis von Ketoprofen beträgt 25 mg, die in eine übliche Einzelfilmgröße von 6 cm² eingearbeitet werden müssen. Für die Herstellung von 100 ml Polymerlösung werden also 13,5 g Arzneistoff benötigt. Folglich wurden 7 g Ketoprofen in 50 ml Lösungsmittel dispergiert und für 24 h geschüttelt. Die Lösungen wurden anschließend durch einen 0,45 µm Polypropylen Membranfilter filtriert und mittels HPLC (2.1.1.2) vermessen.

2.1.1.4 Bestimmung der Dicke und des Gewichts orodispersibler Filme

Sowohl das Gewicht als auch die Dicke der Filme wurden an unterschiedlichen Teilen der Filme bestimmt. Das Gewicht wurde mit der Waage CP 224 S der Sartorius AG (Göttingen, Deutschland) bestimmt. Die Dicke der Filme wurde mit einer Mikrometerschraube der Firma Mitutoyo (Neuss, Deutschland) vermessen.

2.1.1.5 Untersuchungen zum Zerfall bzw. Verlust der Integrität von ODF

Die Untersuchungen zum Zerfall wurden mittels Diarahmenmethode [6] und einem Zerfallstester der Firma Pharmatest (Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Deutschland) mit Adapter [12] für Filmformulierungen durchgeführt. Untersuchungen zum Verlust der Integrität wurden mit einem neu entwickelten Test (2.1.3) durchgeführt.

2.1.1.6 Freisetzungsuntersuchungen orodispersibler Filme

Die Freisetzungsuntersuchungen wurden mittels in Abschnitt 2.1.1.14 dargestellten Apparaturen und Methoden durchgeführt.

2.1.1.7 Bestimmung der mechanischen Eigenschaften orodispersibler Filme

Die mechanischen Eigenschaften der Filme wurden mit dem Zug Prüfgerät H10 KM der Firma Hess (Sonsbeck, Deutschland) gemäß DIN EN ISO 527 bestimmt [13]. Die Filme wurden zunächst in eine Hantelform geschnitten. Die Zuggeschwindigkeit betrug 50 mm/min. Das Young Modul wurde anschließend für den linearen Teil der ermittelten Kraft- und Dehnungs-Daten berechnet.

2.1.1.8 Messung des pH Wertes

Nach Lösen der Filme in 10 ml Wasser wurden die Lösungen mit einem pH Meter (507, Knick, Berlin, Deutschland) vermessen.

2.1.1.9 Röntgendiffraktometrie

Die Filme wurden hinsichtlich einer möglichen Rekristallisation mittels Röntgendiffraktometer untersucht. Ein X' Pert Pro Diffraktometer (Panalytical, Almelo, Niederlande) wurde verwendet (Cu-K α _Strahlungsquelle: $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, 40 kV, 40 mA). Es wurden Reflexionsmessungen auf einer Silicium Einkristallscheibe durchgeführt.

2.1.1.10 Coherent anti-stokes Raman Spektroskopie

Die Filme wurden mittels Coherent anti-stokes Raman Spektroskopie an der University of Twente (Enschede, Niederlande) vermessen. Zunächst wurden hyperspektrale Bilder von den reinen Komponenten aufgezeichnet, um die Resonanzen zu finden, bei denen die z-stack Aufnahmen durchgeführt werden konnten. Die Aufnahmen wurden mit einem signal-idler Strahl unter der Verwendung eines 60X/1.20NA Objektivs gemacht. Die Aufnahmen erfolgten nach Durchstrahlen auf der Unterseite der Probe. Hyperspektrale Aufnahmen wurden zwischen 2800 bis 3100 cm^{-1} aufgezeichnet und bestanden aus 50 der 60 Einzelbildern, die mit einer Geschwindigkeit von 1,12 s/Bild oder 3,36 s/Bild aufgenommen wurden.

Die Hyperspektralen Aufnahmen der Filme erfolgten unter Verwendung des signal-fundamental Strahls unter Verwendung eines 40X/0.9NA oder 60X/1,20NA Objektivs. Die Bilder wurden wie bei den reinen Proben von unten aufgenommen. Die Scanweite betrug 2940 bis 3070 cm^{-1} und bestand aus 50 Einzelbildern, welche mit einer Geschwindigkeit von 1,12 s/Bild aufgenommen wurden.

Die Aufnahmen in Z – Richtung wurden mittels signal-fundamental Strahl unter Verwendung eines 60X/1,20NA Objektivs aufgezeichnet. Die Bilder (512 x 512 pixel) wurden bei einer Wellenzahl von 3050 cm^{-1} aufgenommen. Je nach Dicke der Filme wurden 30 bis 130 Einzelschritte mit einem Abstand von 1 μm aufgezeichnet.

2.1.1.11 Polarisationsmikroskopie

In den Filmen vorhandene Kristalle oder auftretende Rekristallisationen wurden mithilfe eines Polarisationsmikroskops (DMLB-Mikroskop, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) untersucht.

2.1.1.12 Viskositätsmessungen/ Oszillationsmessungen

Die Viskositätsmessungen wurden an einem Rotationsviskosimeter (Kinexus, Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, Großbritannien) mit einem Platte Kegel Aufsatz durchgeführt. Das System wurde vor der Messung auf 25 °C temperiert. Eine Scherrampe von $0,1 \text{ s}^{-1}$ bis 100 s^{-1} wurde aufgenommen.

2.1.1.13 Permeationsmessungen

Die Permeationsmessungen wurden durch den Projektpartner Across Barriers GmbH durchgeführt. Es wurden Franz Zellen verwendet, die mit einer bukkalen Mukosa von Schweinen ausgestattet waren. Die Schichtdicke der Membran betrug $\sim 800 \mu\text{m}$. Zusammen mit den vermessenen Filmen wurden $200 \mu\text{l}$ ^{14}C -Mannitol Lösung auf die Mukosaoberfläche gegeben. Die Permeation durch die Mukosa wurde über 4 Stunden betrachtet. An 6 verschiedenen Zeitpunkten wurden $520 \mu\text{l}$ PBS Puffer (pH 7,4) aus dem Akzeptormedium entnommen. Die Ketoprofen Konzentration wurde mittels HPLC und die ^{14}C -Mannitol Konzentration mittels LSC vermessen.

2.1.1.14 Elektronische Zunge

Ein elektronisches Geschmackdetektionssystem (SA402B, Insent, Kanagawa, Japan) wurde verwendet, um Hinweise auf eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung zu erhalten. Die hergestellten Ketoprofen (-Film) Lösungen wurden nach in der Literatur bekannten Methoden [14] in drei Messzyklen vermessen. Alle Sensoren AAE, CT0, CA0, C00, AE1, AN0, AC0, BT0 wurden verwendet. Die Sensorantworten wurden univariat und multivariat mit Hilfe einer Hauptkomponenten Analyse unter Verwendung des Programms Simca 13.0.0.0 (Umetrics, Umea, Schweden) ausgewertet.

2.1.2 Entwicklung einer biorelevanten Freisetzungsmethode für orodispersible Filme

Für perorale Zubereitungen empfiehlt das Europäische Arzneibuch die Paddle Apparatur [15]. Da für orodispersible Zubereitungen keine spezielle Freisetzungsmethode seitens des Europäischen Arzneibuchs empfohlen wird, sollte die Paddle Apparatur hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit im Bereich der orodispersiblen Filme und Minitabletten untersucht werden.

Die im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Freisetzungsmethoden sind primär für die Qualitätskontrolle zu verwenden [16]. Für viele, vor allem perorale Arzneiformen, bestehen biorelevante Freisetzungsmethoden, die versuchen die Freisetzung der entsprechenden Arzneiform im Körper unter Beachtung der unterschiedlichen gastrointestinalen Flüssigkeiten und Volumina zu simulieren. Für orodispersible Arzneiformen, welche im Mund zerfallen ist bisher keine solche Methode in der Literatur beschrieben. Gerade für diese Arzneiform ist jedoch eine genauere Kenntnis über die im Mund freigesetzte Arzneistoffmenge wichtig, da die Menge an gelöstem Arzneistoff den Geschmack sowie die oromukosale Resorption beeinflussen kann. Aus diesem Grund sollte eine Freisetzungsmethode entwickelt werden, die die Bedingungen im Mundraum berücksichtigt.

Zusätzlich wurde untersucht inwiefern unter Verwendung der neuen biorelevanten Freisetzungsmethode andere Freisetzungsprofile detektiert werden als mit der vom Europäischen Arzneibuch vorgeschlagenen Methode für perorale Zubereitungen, welche primär zur Qualitätskontrolle eingesetzt wird.

2.1.2.1 Methodenbeschreibung: Allgemeiner Aufbau

Sowohl für die neu entwickelte Apparatur als auch für die auf der Paddle Apparatur basierenden Methoden wurde die Freisetzung in 500 ml Vesseln, die mit 400 g entgastem Freisetzungsmedium gefüllt waren, durchgeführt. Ein Phosphatpuffer (pH: 7,35; 25 mM) [17] wurde als Freisetzungsmedium verwendet. Die Temperatur wurde auf 37 (+/- 0,5)°C eingestellt. Das Paddle wurde in beiden Fällen in der vertikalen Achse des Vessels positioniert. Die Rührgeschwindigkeit betrug 50 rpm, um einen Vortex zu vermeiden. Aufgrund des schnellen Zerfalls orodispersibler Arzneiformen wurde eine UV Sonde verwendet, die eine Inline Detektion ermöglicht und in der Lage ist eine Konzentration pro Sekunde zu messen (USB 400, Ocean Optics, Dunedin, USA). Die Sonde wurde genau in der Mitte zwischen der Oberkante des Paddles und der Freisetzungsmediumoberfläche mit 1 cm Abstand zum Vesselrand fixiert. Die ansteigenden Konzentrationen wurden bei einer Wellenlänge von 234 nm detektiert. Eine Integrationszeit von 40 ms wurde eingestellt, sodass aus je 25 Messwerten ein Mittelwert gebildet wurde, um einen Datenpunkt pro Sekunde zu erhalten. Bevor die Messung gestartet wurde, wurde eine 6 Punkt Kalibrierkurve mit Hilfe des Programms spectra suite (Ocean Optics, Dunedin, USA) aufgezeichnet. Mit diesem Programm wurden anschließend auch die unterschiedlichen Freisetzungskinetiken aufgezeichnet. Um ein Stören der Konzentrationsmessung durch eine Überlappung des Arzneistoffspektrums mit dem Hilfsstoffspektrum zu vermeiden, wurden Spektren der reinen Hilfsstoffe aufgezeichnet, welche ein flaches Spektrum ergaben.

2.1.2.2 Methodenbeschreibung: Freisetzungsapparaturen basierend auf Paddle Apparatur

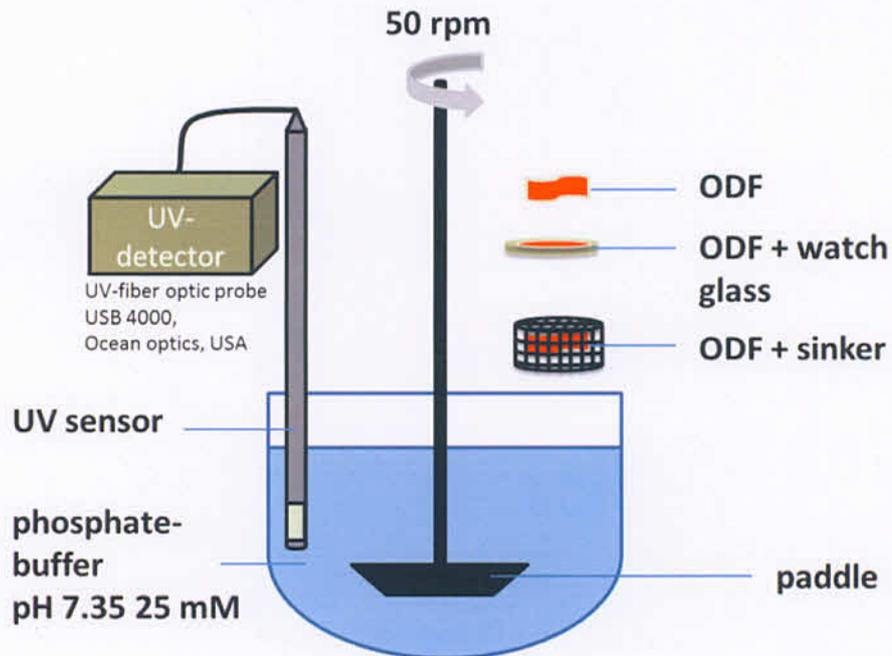


Abbildung 2 Modifizierte Paddle Freisetzungsmethode nach Ph.EUR. 2.9.3 mit eingetauchter UV Sonde und verschiedenen Applikationshilfen.

Drei verschiedene Wege der Probenapplikation in das Freisetzungsmedium für die Filme und zwei verschiedene Applikationsformen für orodispersible Minitabletten wurden verglichen. Die orodispersiblen Filme wurden entweder als solche in das Medium gegeben, oder an einer Glasplatte adhärirt [18] bzw. in einem Sinker eingeschlossen um ein Floating (Aufschwimmen der Arzneiform) zu vermeiden. Die Minitabletten wurden auch entweder ohne Applikationshilfe oder unter Verwendung des Sinkers in das Vessel gegeben.

2.1.2.3 Methodenbeschreibung: Biorelevante 2 Kammer Freisetzungsapparatur

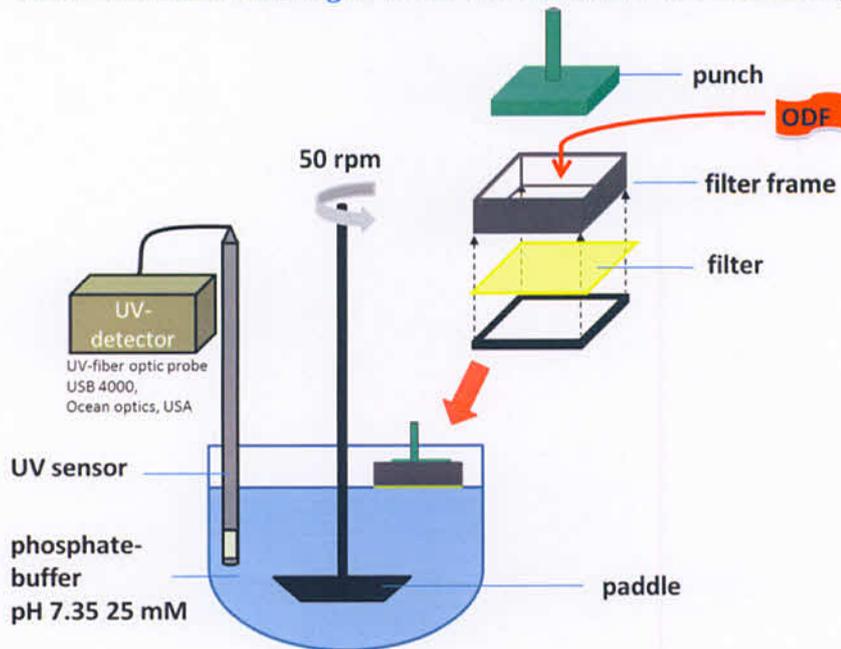


Abbildung 3 biorelevante Freisetzungsapparatur; zwei Kammer System

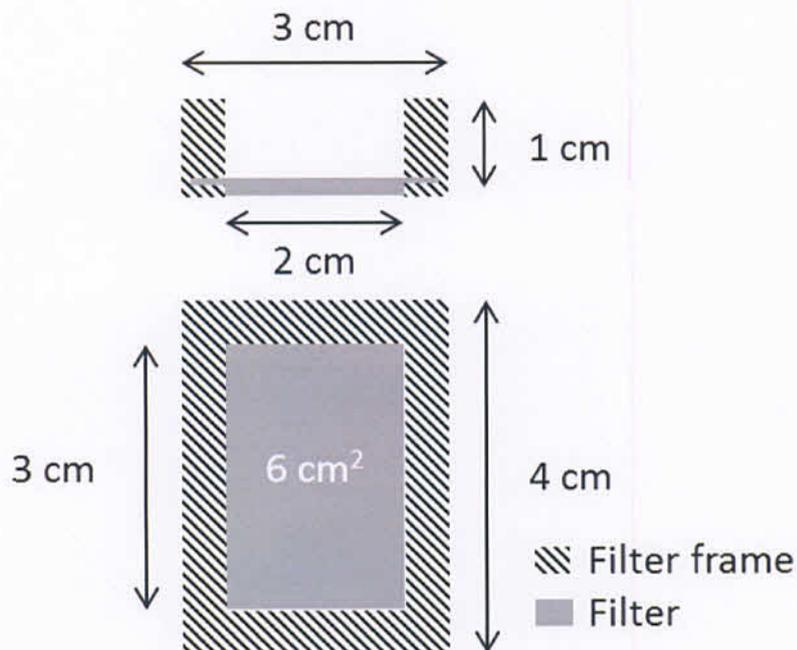


Abbildung 4 Filterrahmen mit eingesetztem Filtern;
oben: vertikale Schnittrichtung, Vorderansicht; unten: Untenansicht

Der Hauptunterschied zwischen der neuen biorelevanten und der in 2.1.2.2 beschriebenen Apparatur besteht in einer zusätzlichen Vorrichtung (Abbildung 4), welche den Ort der Freisetzung von dem Ort der Konzentrationsdetektion trennt. Die Vorrichtung besteht aus einem Filterpapier (MN 615, Ø 185 mm, Macherey-Nagel, Düren, Deutschland), mit der Größe

2,6 X 3,6 cm, das in einen Rahmen eingespannt wird. An der Unterseite entsteht ein flacher Übergang zwischen Rahmen und Filter. Der nicht vom Rahmen umgebene Teil hat die Größe von 6 cm².

Ein orodispersibler Film der Größe 6 cm² wird auf den Filter aufgelegt. Anschließend wird ein Stempel (engl. punch) aufgesetzt. Die gesamte Vorrichtung wird nun exakt auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums gesetzt (Abbildung 3). Sofort nach dem Aufsetzen auf die Oberfläche wird die Messung gestartet und der Stempel wird angehoben. Zusätzlich werden 0,25 ml aus dem Freisetzungsvessel entnommen und auf den Filter gegeben. Diese Prozedur wird alle 30 Sekunden wiederholt. Durch die hinzugefügte Vorrichtung entstehen zwei Kammern. Oberhalb des Filters findet die Freisetzung unter Berücksichtigung des geringeren Speichelvolumens und der mechanischen Kraft der Zunge statt. Unterhalb des Filters im Freisetzungsvessel wird der Konzentrationsanstieg des freigesetzten Arzneistoffs detektiert.

2.1.2.4 Vergleich der verschiedenen Methoden hinsichtlich ihrer Biorelevanz

Tabelle 1 vergleicht die unterschiedlichen Freisetzungssystems hinsichtlich ihrer Biorelevanz.

Tabelle 1 Vergleich der unterschiedlichen Methoden hinsichtlich ihrer Biorelevanz [17, 19, 20]

Variable	Mundraum	Paddle Apparatur	2 Kammer System
Freisetzungsmedium	Menschlicher Speichel: pH 7.22 – 7.36; 55.1 – 51.2 mosmol/kg	Phosphatpuffer: pH 7.35; 25 mM; 37 (+/- 0.5) °C	Phosphatpuffer pH 7.35; 25 mM; 37 (+/- 0.5) °C
Freisetzungsvolumen	230 – 1310 µl	400 ml	Simulierter Fluss
Speichelfluss	0.22 – 0.82 ml/min	Kein simulierter Fluss	0.25 ml/30 s
Anfeuchtung	Speichel und Zunge	Sinker: beide Seiten des Films kein Sinkers, Glassplatte: einseitige Benetzung	Simulierter Fluss und Filter
Mechanische Zungenkraft	0.128 - 0.141 N	Keine mechanische Kraft	0.14 N

Für beide Verfahren wurde ein Freisetzungsmedium gewählt, welches hinsichtlich pH Wert und Ionenkonzentration dem menschlichen Speichel ähnelt Tabelle 1. Zusätzlich wurde die Temperatur auf 37 °C eingestellt, was der Körpertemperatur des Menschen entspricht.

Mit 1 ml ist das durchschnittliche Speichelvolumen im Mundraum [21] deutlich geringer als das Freisetzungsvolumen – 400 ml – welches von der Paddleapparatur verwendet wird. Natürlich könnte das Freisetzungsvolumen welches von der Paddleapparatur genutzt wird, unter Verwendung eines anderen Rührers deutlich gesenkt werden, allerdings würde dadurch die Konzentration der meisten Arzneistoffe so stark ansteigen, dass eine sekundenschnelle Inlinemessung nicht mehr möglich wäre. Durch die Verwendung von 2 Kammern bei der neu

entwickelten biorelevanten Freisetzungsmethode, stellt dies kein Problem mehr dar, da die Konzentration im vom Freisetzungsbereich abgetrennten Bereich liegt. Das Volumen kann hier variiert werden. Durch dieses System ist die Freisetzung von orodispersiblen Zubereitungen auch in sehr geringem Volumen möglich. Bei der neu entwickelten biorelevanten Apparatur wird das Volumen ausschließlich durch den simulierten Mediafluss bestimmt.

Der Speichelfluss von Menschen wird in der Literatur mit 0,22 bis 0,82 ml/min beschrieben [22]. Dieser Speichelfluss wird von der Paddleapparatur nicht bedacht. Bei dem zwei Kammer System hingegen werden alle 30 Sekunden 0,25 ml aus dem Freisetzungsvessel entnommen und auf den Filter bzw. die Arzneiform gegeben.

Eine orodispersible Zubereitung wird nach Applikation im Mundraum normalerweise sowohl von dem Speichelfilm auf der Zunge als auch vom Speichel benetzt und befeuchtet. Betrachtet man diesbezüglich die Paddleapparatur, so muss zwischen den unterschiedlichen Applikationsformen und Darreichungsformen unterschieden werden. Werden die ODFs als solche in das Vessel gegeben, schwimmen sie auf und werden nur von einer Seite benetzt. Werden sie an eine Glasplatte adhärirt, ist zwar kein Aufschwimmen mehr zu beobachten, allerdings erfolgt die Benetzung auch nur von einer Seite. Nur die Verwendung des Sinkers ermöglicht eine Befeuchtung von beiden Seiten des Films. Gleiches gilt für die orodispersiblen Minitabletten. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Tabletten während des Freisetzungsvorgangs nicht aufschwimmen. Folglich ist auch bei der Applikation der ODMTs als solche eine Benetzung von beiden Seiten möglich. Verwendet man das 2 Kammer System, so wird die Arzneiform sowohl von der Oberseite durch den simulierten Mediafluss als auch von der Unterseite durch den Filter befeuchtet.

Ein weiter wichtiger Punkt, der bei einem Vergleich hinsichtlich der Biorelevanz einer Methode auf jeden Fall Beachtung finden muss, ist die mechanische Kraft der Zunge, welche auf die Arzneiform ausgeübt wird. Diese Zungenkraft wird bei den Paddleapparaturen vollständig vernachlässigt. Der Stempel, welcher in dem 2 Kammer System Anwendung findet, simuliert dagegen eine mechanische Kraft, welche auf die Arzneiform ausgeübt wird.

Zusätzlich zum Vergleich der beiden Systeme hinsichtlich ihrer Biorelevanz ist auch die Anwendbarkeit der einzelnen Methoden nicht zu vernachlässigen. Eine große Schwierigkeit bei den ODFs bestand in ihrer variierenden Klebrigkeit und ihrer Tendenz zum Aufschwimmen. Eine zu hohe Klebrigkeit kann zur Adhäsion der Filme an das Paddle oder die UV-Sonde führen. Die Verwendung eines Sinkers oder eine Glasplatte minimiert die Möglichkeit eines Anheftens. Die Verwendung des Sinkers kann sich allerdings negativ auf die Benetzung der Arzneiform ausüben. Die Möglichkeit der geringeren Benetzung besteht natürlich auch bei den orodispersiblen Minitabletten. Die Verwendung der Glasplatte ist wiederum nur möglich, wenn eine ausreichende Klebrigkeit besteht. Andernfalls muss ein doppelseitiges Klebeband verwendet werden um die Arzneiform an die Platte zu heften [18]. Durch die Verwendung des 2 Kammer Systems wird das Kleben und Aufschwimmen der Arzneiform kontrolliert werden.

Ein Kleben der Filme an der Unterseite des Stempels ist möglich, wurde allerdings bei der Entwicklung der Methode nicht beobachtet.

Abschließend lässt sich sagen, dass das neu entwickelte 2 Kammer System eine gute praktische Durchführbarkeit zeigt und die in vivo Bedingungen im Mundraum beachtet.

2.1.2.5 Herstellung der zur Methodenentwicklung benötigten orodispersiblen Filme

Die Filme wurden mittels solvent casting Methode hergestellt (2.1.1.1). Tabelle 2 zeigt die Zusammensetzung der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme.

Tabelle 2 Formulierungen, der zur Methodenentwicklung verwendeter orodispersibler Filme

Nassfilmdicke	API	Filmbildner	Weichmacher	Lösungsmittel
300 µm	Ketoprofen 17 %	HPMC 15 %	Glycerol 3,5 %	Water + NaOH _{aq} ad 100 %
500 µm	Ketoprofen 10 %	HPMC 15 %	Glycerol 3,5 %	Water + NaOH _{aq} ad 100 %

2.1.2.6 Filmcharakterisierung

Um eine starke Variation der Ergebnisse seitens der Filmeigenschaften auszuschließen, wurden die Filme hinsichtlich ihres Gehalts (2.1.1.2), der Rekristallisation (2.1.1.11), Zerfall (2.1.1.5), Dicke und Gewicht (2.1.1.4) untersucht.

Tabelle 3 liefert die Ergebnisse der Filmcharakterisierung. Nur geringe Abweichungen bzgl. Dicke und Gewicht wurden festgestellt. Die Zielkonzentration der Filme betrug 25 mg /6cm². Mit 27,08 mg lag der Gehalt der 500 µm Filme fast 2 mg über dem Gehalt der 300 µm Filme. Die Gehaltsschwankungen lagen unter 5 %. Weder bei den 300 µm noch bei den 500 µm Filmen wurde Rekristallisation festgestellt. Wie erwartet lag die Zerfallszeit der 300 µm Charge unter der Zeit der 500 µm Charge.

Tabelle 3 Ergebnisse der Filmcharakterisierung, arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall (α = 0,05) n = 6

Charge	Gewicht [mg]	Dicke [µm]	Gehalt [mg/6cm ²]	Rekristallisation	Zerfall [s]
300 µm	56.53 ± 1.33	78.5 ± 1.00	25.21 ± 0.63	Nein	5 ± 0.92
500 µm	78.95 ± 1.32	103.83 ± 2.46	27.08 ± 0.31	Nein	9.67 ± 0.75

2.1.2.7 Vergleich der durch die unterschiedlichen Methoden erhaltenen Freisetzungprofile orodispersibler Filme

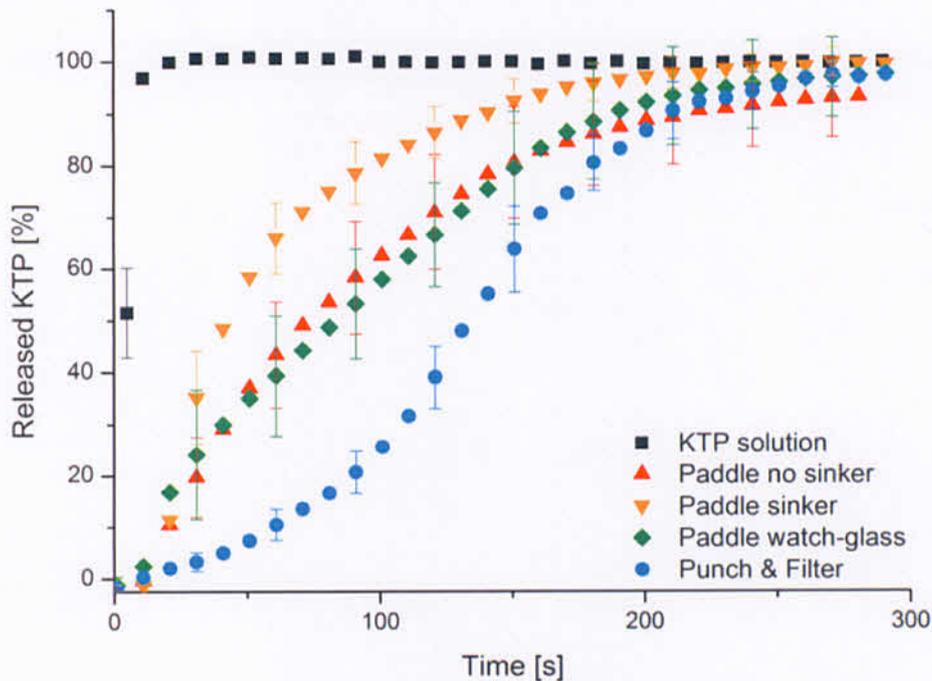


Abbildung 5 Freisetzungprofile von ODFs (300 µm) erhalten durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) n = 6

Um den Einfluss biorelevanter Parameter (Tabelle 1) auf die Freisetzung zu analysieren wurden ODFs mit den drei auf der Paddle Apparatur des europäischen Arzneibuchs basierenden und mit der 2 Kammer System verglichen (Abbildung 5).

Die Vermessung einer Ketoprofenlösung, die in das FreisetzungsmEDIUM gegeben wurde, zeigte die Fähigkeit der UV-Sonde einen schnellen Anstieg der Konzentration zu detektieren.

Der Vergleich der verschiedenen Freisetzungprofile zeigt einen starken Unterschied zwischen der biorelevanten Methode zu den herkömmlichen Methoden. Die höchste Freisetzungsrate wurde mittels Paddle Apparatur mit Sinker ermittelt. Allerdings erfolgte der Konzentrationsanstieg zu Beginn der Freisetzung etwas langsamer, als der Anstieg, der unter Verwendung der Glasplatte oder ohne Applikationsvorrichtung erhalten wurde. Dies ist evtl. auf eine schlechtere Benetzung der Arzneiform, im Sinker zurückzuführen. Die anschließende höhere Freisetzungsrate ist durch die mögliche Benetzung der Filme von beiden Seiten bedingt. Unter Verwendung der Glasplatte klebte eine Seite des Films auf der Glasoberfläche. Wurde der Film als solches in das FreisetzungsmEDIUM gegeben, schwamm dieser auf und wurde nur noch von der Unterseite benetzt. In beiden Fällen resultierte eine verlangsamte Freisetzungsrate bedingt durch die einseitige Benetzung. Die Vermessung der Freisetzung ohne Applikationsvorrichtung erreichte nach 300 Sekunden keine 100 %. Ein Grund dafür ist das Kleben der Arzneiform an Paddle oder UV-Sonde.

Die Verwendung des biorelevanten Zweikammersystems führte zu einer deutlich geringeren Freisetzung vor allem im ersten Abschnitt der Freisetzung. Ein möglicher Grund ist das deutlich geringere Freisetzungsvolumen. So wurden ausschließlich 0,25 ml alle 30 Sekunden auf die Arzneiform gegeben. Die hygroskopischen Eigenschaften der ODFs führten nach der ersten Benetzung vermutlich zu einem Aufsaugen des Freisetzungsmediums in den Film. Bei allen anderen Freisetzungsmethoden stand immer ein deutlich größeres Freisetzungsvolumen zur Verfügung, was zu einer geringeren Auswirkung der hygroskopischen Eigenschaften des Films auf die Freisetzung führte. Schließlich führte die Beachtung der in vivo Bedingungen zu unterschiedlichen Freisetzungprofilen als die herkömmlichen Methoden. Weiterfolgende Studien müssen zeigen, ob die gemessene Arzneistofffreisetzung durch das Zweikammersystem mit in vivo Daten vergleichbar ist.

2.1.2.8 Einfluss einzelner Parameter des 2 Kammer Systems auf Freisetzungprofile orodispersibler Filme

Im Gegensatz zu peroralen Arzneiformen, bei denen das Freisetzungsverhalten primär durch das Freisetzungsmedium bestimmt wird, ist das Freisetzungsverhalten orodispersibler Arzneiformen abhängig vom Speichelfluss und der mechanischen Kraft der Zunge. Um ein besseres Verständnis über die Freisetzung zu erlangen, ist es wichtig den Einfluss der einzelnen Einflussgrößen auf die Freisetzung zu überprüfen. Deswegen wurden Freisetzungprofile mit dem neu entwickeltem zwei Kammersystem aufgezeichnet, bei denen jeweils nur ein Parameter simuliert wurde. Folglich wurde also ausschließlich der Mediafluss, die mechanische Kraft mittels Stempel oder keiner der beiden Parameter simuliert. Zusätzlich wurde eine Ketoprofen Lösung auf den Filter der neuen Apparatur gegeben um einen limitierenden Einfluss des Filters auszuschließen. Die erhaltenen Freisetzungskurven sind in Abbildung 6 dargestellt. Zunächst ist zu erkennen, dass die Ketoprofen Lösung einen raschen Anstieg der Konzentration zeigte. Dieser war zwar im Gegensatz zu der eingespritzten Lösung direkt in das Freisetzungsmedium (Abbildung 5) etwas verlangsamt, aber immer noch schneller als der Konzentrationsanstieg der vermessenen Filmformulierungen. Damit konnte ein limitierender Effekt des Filters ausgeschlossen werden. Vergleicht man die Freisetzungprofile, die nur jeweils einen oder keinen Einflussfaktor berücksichtigten, so ist der langsamste Konzentrationsanstieg ohne Simulation von einem der beiden Faktoren zu erkennen. Dies lässt den Schluss zu, dass sowohl die mechanische Kraft als auch der simulierte Freisetzungsmediafluss einen Einfluss auf die Freisetzung orodispersibler Filme haben. Vergleicht man die Freisetzungskurven, bei denen jeweils nur ein Parameter simuliert wurde, so ist ein stärkerer Einfluss des Mediaflusses gegenüber der mechanischen Kraft zu erkennen. Der detektierte Anstieg der Konzentration bei ausschließlicher Simulation des Mediaflusses liegt über dem Anstieg des Freisetzungprofils, bei dem ausschließlich die mechanische Kraft simuliert wurde.

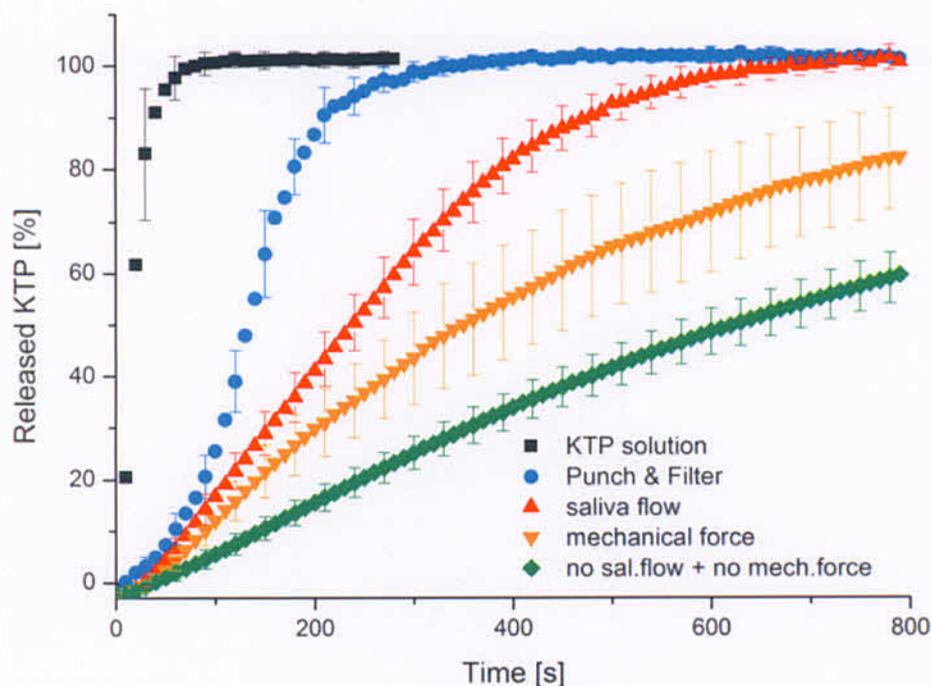


Abbildung 6 Einfluss des simulierten Mediaflusses und der Zungenkraft auf Freisetzungprofile von ODFs; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

Zusätzlich zum Einfluss der einzelnen Faktoren wurde ein möglicher synergistischer Effekt der beiden Faktoren bei gleichzeitiger Simulation beider Parameter untersucht. Dazu wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Rechenoperationen durchgeführt.

Tabelle 4 Rechenoperationen zur Berechnung des Einflusses eine Kombination von mechanischer Kraft und Mediafluss auf das Freisetzungprofil orodispersibler Filme

Rechenoperation mit Werten aus Abbildung 6				Kurve in Abbildung 7	Information über zusätzlichen Effekt von
Rote Kurve (mech. Kraft)	minus	Grüne Kurve (weder Kraft noch Fluss)	=	Rote Kurve	Mechanische Kraft
Gelbe Kurve (Mediafluss)				Gelbe Kurve	Mediafluss
Blaue Kurve (Kraft + Fluss)				Blaue Kurve	Kombination aus Kraft und Fluss

Die in Abbildung 7 aufgeführten Kurven wurden aus Daten, welche in Abbildung 6 gezeigt sind berechnet. Eine Berechnung eines synergistischen Effekts durch reine Addition der Freisetzungdaten, welche durch Simulation nur eines Parameters erhalten wurde, ist nicht möglich. Dadurch würde die auch ohne Beachtung eines Parameters ablaufende Freisetzung doppelt in die Auswertung einfließen, da sie sowohl bei der Simulation des Mediaflusses als auch bei der Beachtung der mechanischen Kraft mit einfließt. Es sollte also zunächst der alleinige **zusätzliche** Einfluss der Simulation des Mediaflusses und der mechanischen Kraft erfasst werden. Dazu wurden die Daten welche ohne Einsatz von Mediafluss und

mechanischer Kraft ermittelt wurden von den Freisetzungsdaten welche nur mit einem der beiden Parameter erhalten wurden abgezogen. Es resultieren zwei Kurven welche Auskunft über den zusätzlichen Einfluss von mechanischer Kraft und Mediafluss geben. Anschließend wurden die beiden errechneten Kurven addiert. Die entstehende addierte Kurve beschreibt den gemeinsamen Einfluss der beiden Parameter ohne jegliche synergistische Interaktion. Um diese berechnete Kurve nun mit gemessenen Daten vergleichen zu können, wurde auch von den Daten die durch das gesamte 2 Kammer System – inklusive mechanischer Kraft und Mediafluss – ermittelt wurden die Freisetzungsdaten abgezogen, die ohne mechanische Belastung und Mediafluss ermittelt wurden. Diese Kurve beinhaltet also Informationen über den **zusätzlichen** kombinierten synergistischen Effekt von mechanischer Kraft und Mediafluss. Vergleicht man nun die Kurvenverläufe der zuletzt berechneten Kurve mit der zuvor addierten Kurve aus den Einzelkurven „zusätzlicher Effekt Mediafluss“ und „zusätzlicher Effekt mech. Belastung“ so ist der Kurvenverlauf der gemessenen steiler und erreicht auch frühzeitiger den Maximalwert als die berechnete Kurve. Dies lässt einen synergistischen Effekt zwischen mechanischer Kraft und Mediafluss vermuten. Dieser lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass der Film zunächst durch den simulierten Mediafluss aufweicht. Der aufgeweichte Film verliert nun deutlich einfacher durch Einwirkung einer mechanischen Kraft seine Integrität. Eine größere Filmoberfläche entsteht, welche zu einer beschleunigten Freisetzung des Arzneistoffs führt. Der rückläufige Verlauf der Kurven zum Ende ist dadurch zu erklären, dass sobald die Freisetzung in Abbildung 6 abgeschlossen ist, die Freisetzung ohne Beachtung der Einflussfaktoren jedoch noch weiter zunimmt.

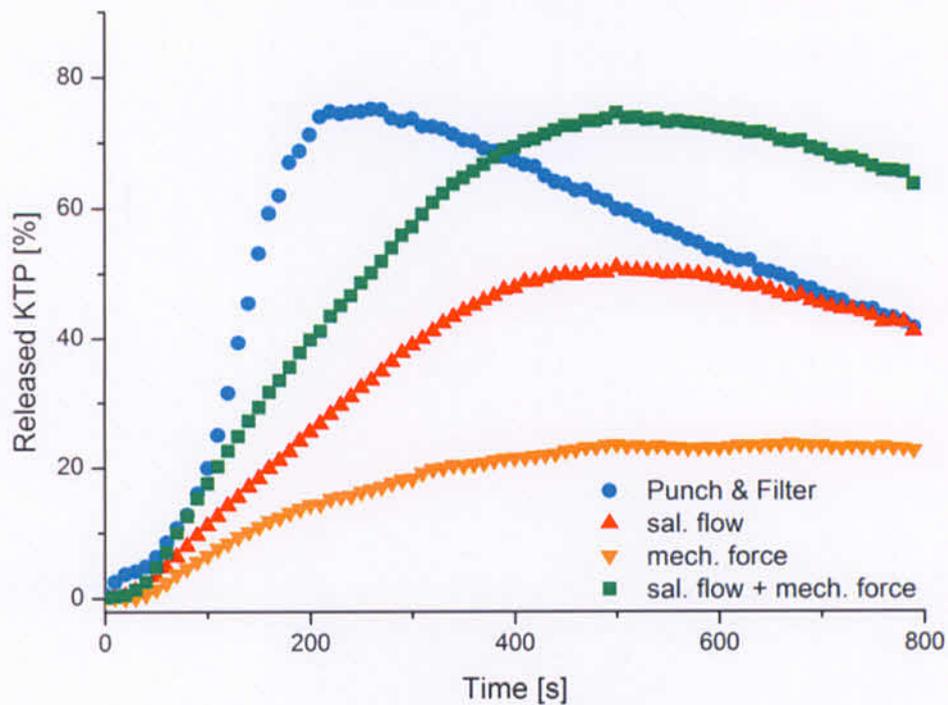


Abbildung 7 Berechneter Einfluss einer Kombination aus mechanischer Kraft und simuliertem Mediafluss auf die Freisetzung orodispersibler Filme (Kurven wurden aus Daten der Abbildung 6 berechnet)

2.1.2.9 Formulierungsdiskriminierung von ODFs durch unterschiedliche Methoden

Die neu entwickelte Methode wurde auch hinsichtlich der Möglichkeit der Formulierungsdiskriminierung mit einer der Paddle Apparatur Methoden verglichen.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 und Abbildung 9 zu sehen.

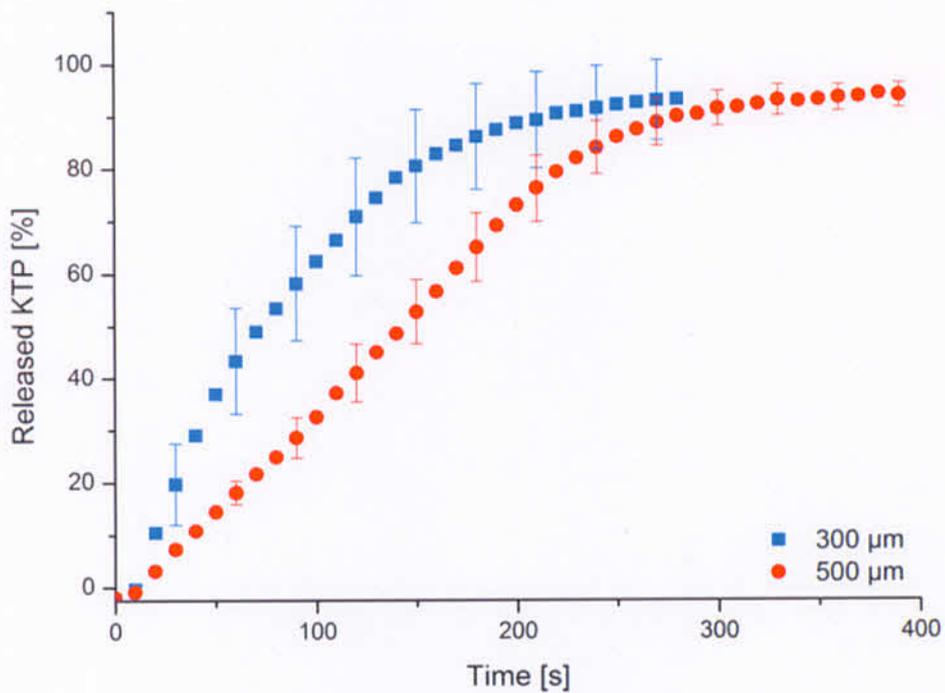


Abbildung 8 Formulierungsdifferenzierung, unter Verwendung der Paddle Apparatur ohne Verwendung einer Applikationshilfe, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

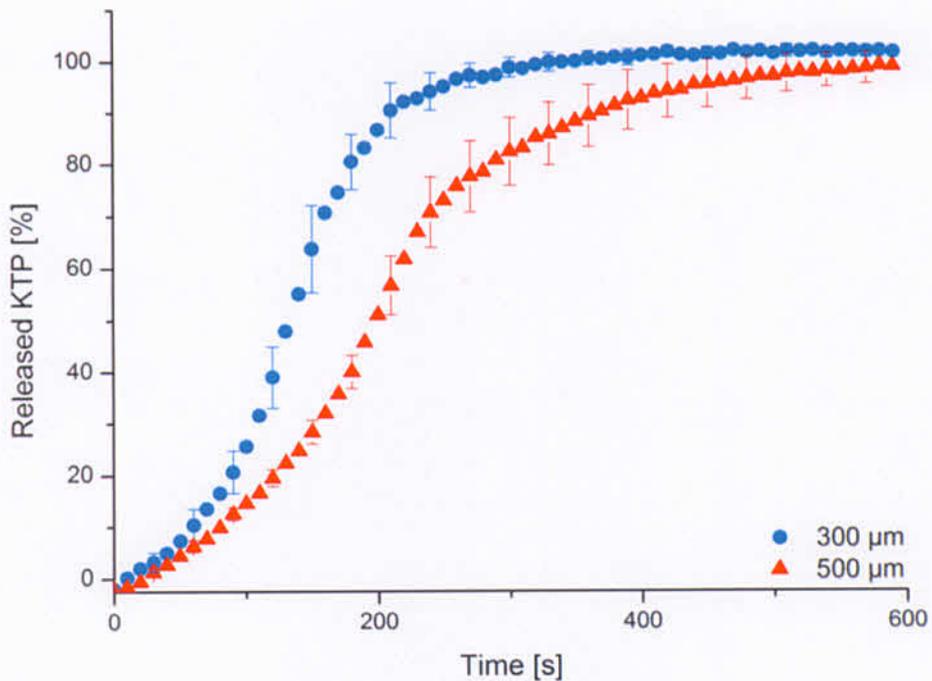


Abbildung 9 Formulierungsdifferenzierung, unter Verwendung der neu entwickelten biorelevanten Methode, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

Bei der Freisetzungsuntersuchung zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen ist eine schnellere Freisetzung bei der dünneren Charge zu erwarten, da hier die Dichte der

Arzneistoffpartikel deutlich höher und die Zerfallszeit kürzer ist. Bei untersuchten Methoden zeigen einen schnelleren Anstieg der API Konzentration nach Vermessen des dünneren Films. Für die vorliegenden Filme konnte mit beiden Methoden eine Formulierungsdiskriminierung durchgeführt werden.

2.1.2.10 Herstellung der zur Methodenentwicklung benötigten orodispersiblen Minitabletten

Die für die Methodenentwicklung benötigten orodispersiblen Tabletten wurden wie in Abschnitt 2.2.1.8 geschildert hergestellt.

Tabelle 5 Formulierungen, der zur Methodenentwicklung benötigter orodispersibler Minitabletten

API	Hilfsstoffe	Presskraft	Gehalt
Ketoprofen	Sodium stearyl fumarat, Ludiflash®	5 kN	2 mg/Tbl.
Theophyllin	Sodium stearyl fumarat, Ludiflash®	3 kN und 8 kN	1 mg/Tbl.

2.1.2.11 Charakterisierung der ODMTs

Die Tabletten wurden hinsichtlich ihrer Zerfallseigenschaften, Gehalt und Bruchkraft charakterisiert um Chargeninhomogenität, die die Freisetzung beeinflussen könnte auszuschließen.

2.1.2.12 Vergleich der durch die unterschiedlichen Methoden erhaltenen Freisetzungprofile orodispersibler Minitabletten

Wie zuvor bei den ODFs durchgeführt, wurden die verschiedenen Methoden hinsichtlich ihrer Eignung für ODMTs überprüft. ODMTs mit einem in Wasser schlecht löslichen Arzneistoff (Ketoprofen) und einem gut löslichen Arzneistoff (Theophyllin) wurden vermessen. Jeweils 12 KTP und 8 Theophyllin Tabletten wurden gemeinsam vermessen. Abbildung 10 zeigt die Freisetzungprofile Ketoprofenhaltiger ODMTs, vermessen mit der neuen biorelevanten Methode und der Paddle Apparatur mit und ohne Verwendung eines Sinkers. Ein deutlicher Unterschied in den Freisetzungprofilen ist zu erkennen. Die biorelevante Methode zeigt einen deutlich langsameren Konzentrationsanstieg zu Beginn der Freisetzung, der allerdings im späteren Verlauf immer weiter ansteigt und schließlich die Freisetzung, welche durch die Paddle Apparaturen detektiert wurde, übertrifft. Dies ist durch das zu Beginn geringere zur Verfügung stehende Freisetzungsvolumen in dem Zweikammer System zu erklären. So wurden die ODMTs zu Beginn nur von weniger als 1 ml Medium umspült. Die Minitabletten absorbierten dieses Volumen, sodass kaum Arzneistoff austreten konnte. Erst durch weitere Zugabe von FreisetzungsmEDIUM setzte zunächst die äußere Schicht Arzneistoff frei. Bei der Paddle Apparatur dagegen war schon zu Beginn ein großes Volumen vorhanden, sodass sich die Tabletten schneller mit FreisetzungsmEDIUM füllten und die Freisetzung aus den äußeren Schichten sofort erfolgen konnte. Im späteren Verlauf der Freisetzung wurde bei der

biorelevanten Methode die Integrität der Tabletten durch den Stempel zerstört. Die so erhaltene größere Oberfläche führte zu einer erhöhten Freisetzungsrate. Da bei den Paddle Apparaturen die mechanische Belastung fehlte, kam es nicht zu einer Zerstörung der Tablettenintegrität und folglich nicht zu einer erhöhten Freisetzungsrate. Der zunächst schnelle Anstieg der Konzentration, ist durch ein Herauslösen von Arzneistoffpartikeln aus der Oberfläche der Tablette zu erklären. Im späteren Verlauf musste der Arzneistoff zunächst durch die Tablettenmatrix hindurchdiffundieren, bis er die Oberfläche erreichte und dort in das Freisetzungsmedium eintrat. Der etwas flachere Freisetzungsverlauf in den ersten 200 Sekunden, der durch die Paddle Apparatur unter Verwendung des Sinkers detektiert wurde, lässt sich durch eine verlangsamte Benetzung der Tablette erklären. So muss das Freisetzungsmedium zunächst die Maschen des Sinkers passieren bevor die Tablettenoberfläche benetzt werden kann. Da bei diesen Minitabletten kein Aufschwimmen auftrat, war ohne Einsatz des Sinkers sofort eine komplette Benetzung der Tabletten von allen Seiten möglich, was zu einer höheren Freisetzungsrate in den ersten 200 Sekunden führte.

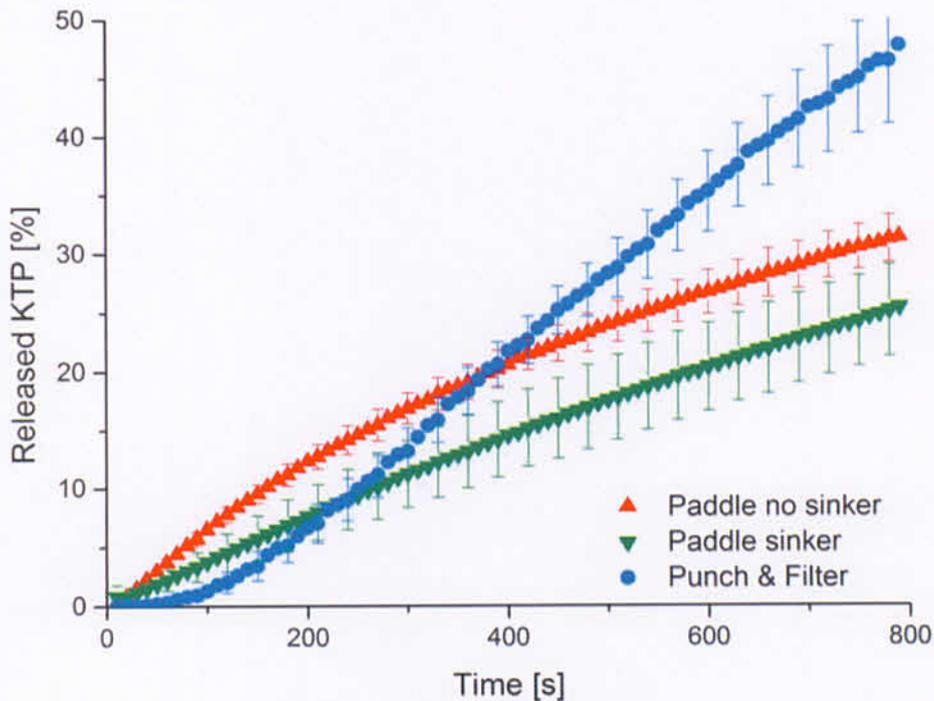


Abbildung 10 Freisetzungsprofile von Ketoprofenhaltigen ODMTs erhalten durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

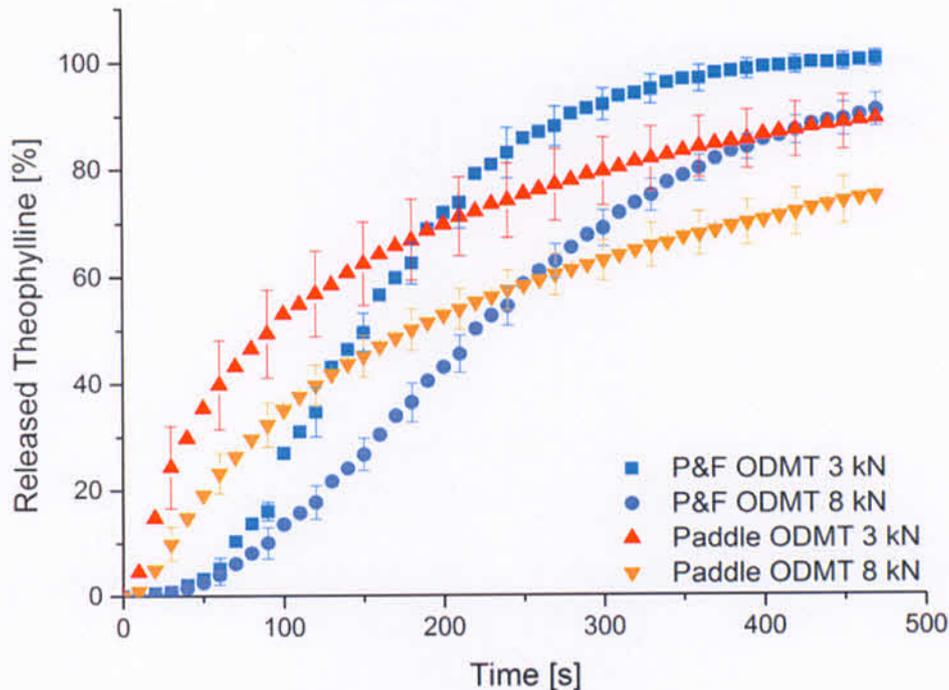


Abbildung 11 Freisetzungsprofile von Theophyllinhalten ODMTs erhalten durch unterschiedliche Freisetzungsmethoden; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

Ähnliche Beobachtungen wie für den schwer löslichen Arzneistoff Ketoprofen, konnten auch bei den Theophyllinhalten ODMTs festgestellt werden (Abbildung 11). Wieder ist ein deutlicher Unterschied im Freisetzungsprofil zu erkennen. Auf einen langsameren Konzentrationsanstieg zu Beginn der biorelevanten Methode folgte ein steilerer Anstieg des Freisetzungsprofils, was in einem früheren Abschluss der Freisetzung endete. Die Freisetzung, welche mit den Paddle Apparaturen durchgeführt wurde, war nach 500 Sekunden unvollständig, da eine Zerstörung der Tablettenintegrität ausblieb und die Freisetzungsrates entsprechend verlangsamt war.

2.1.2.13 Einfluss der simulierten Parameter auf Freisetzungsprofile orodispersibler Filme

Wie zuvor bei den Filmen sollte auch für die ODMTs der Einfluss der unterschiedlichen biorelevanten Parameter – mechanische Kraft und simulierter Mediafluss – auf die Freisetzung untersucht werden. Für diese Untersuchung wurden ausschließlich die Theophyllinhalten ODMTs verwendet. Abbildung 12 zeigt die Freisetzungsprofile von ODMTs unter Simulation beider, jeweils einer oder keiner Einflussgröße. Das flachste Freisetzungsprofil wurde analog zu den ODFs (2.1.2.8) unter Verwendung keiner der Einflussgrößen erhalten. Folglich haben sowohl der Mediafluss als auch die mechanische Kraft einen Einfluss auf die Freisetzung von ODMTs. Anders als bei den Filmen ist jedoch eine Änderung der Gewichtung der Einflussgrößen während des Freisetzungsverlaufs zu erkennen. So scheint der Einfluss des Mediaflusses am Anfang zu überwiegen. Im späteren Verlauf nimmt die mechanische Kraft an Bedeutung zu und überwiegt schließlich den Mediafluss. Der größere Einfluss des Mediaflusses zu Beginn ist durch ein Herauslösen des Arzneistoffes aus der Oberfläche zu

erklären. Sobald kein Arzneistoff mehr an der Oberfläche vorhanden war, entstand ein immer weiterer Weg durch die Tablettenmatrix bis an die Außenseite der Tablette. Diesen musste der Arzneistoff zunächst zurücklegen bis er detektiert werden konnte. Wurde dagegen ausschließlich eine mechanische Kraft auf die Tablette ausgeübt kam es zu Beginn zu einer geringen Freisetzung, da die Tablette ausschließlich von der Unterseite durch den Filter benetzt wurde. Sobald die Tablette allerdings ausreichend Freisetzungsmittel aufgesaugt hatte, war der Stempel in der Lage die Integrität der Tablette zu zerstören. Einzelne Partikel mit einer deutlich höheren Oberfläche lagen nun auf dem Filterpapier auf. Eine erhöhte Freisetzungsrate war die Folge. Abschließend konnte ein deutlicher Einfluss der verschiedenen Parameter auf die Freisetzung festgestellt werden. Am Anfang überwog der Speichelfluss, wohingegen im späteren Verlauf die mechanische Kraft einen stärkeren Einfluss hatte.

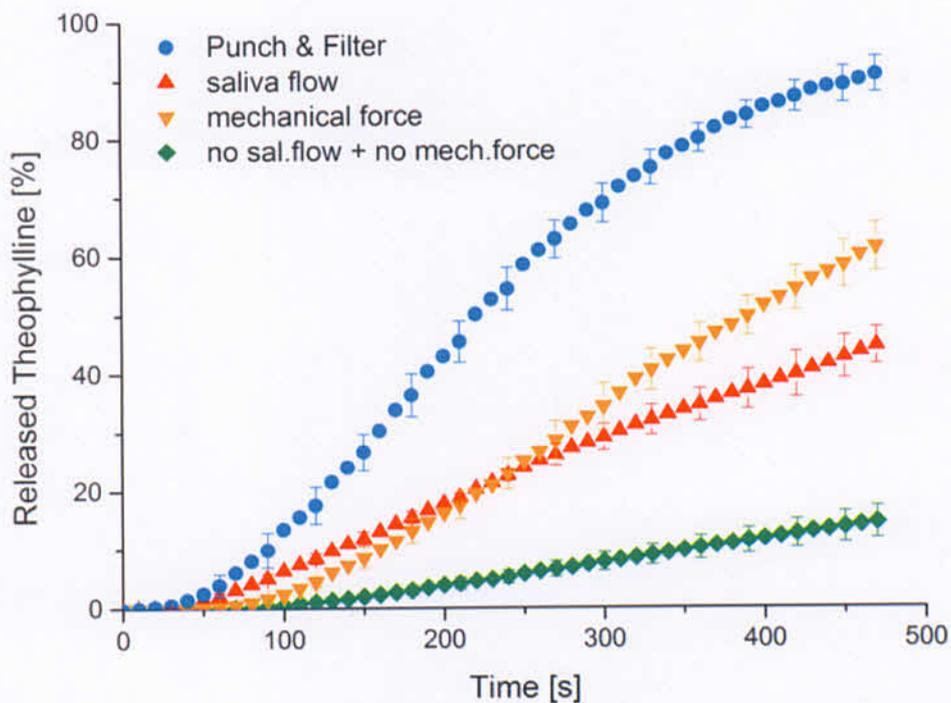


Abbildung 12 Einfluss des simulierten Mediaflusses und der Zungenkraft auf Freisetzungprofile von Theophyllinhaltigen ODMTs (8 kN); arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

2.1.2.14 Formulierungsdiskriminierung von ODMTs durch unterschiedliche Methoden

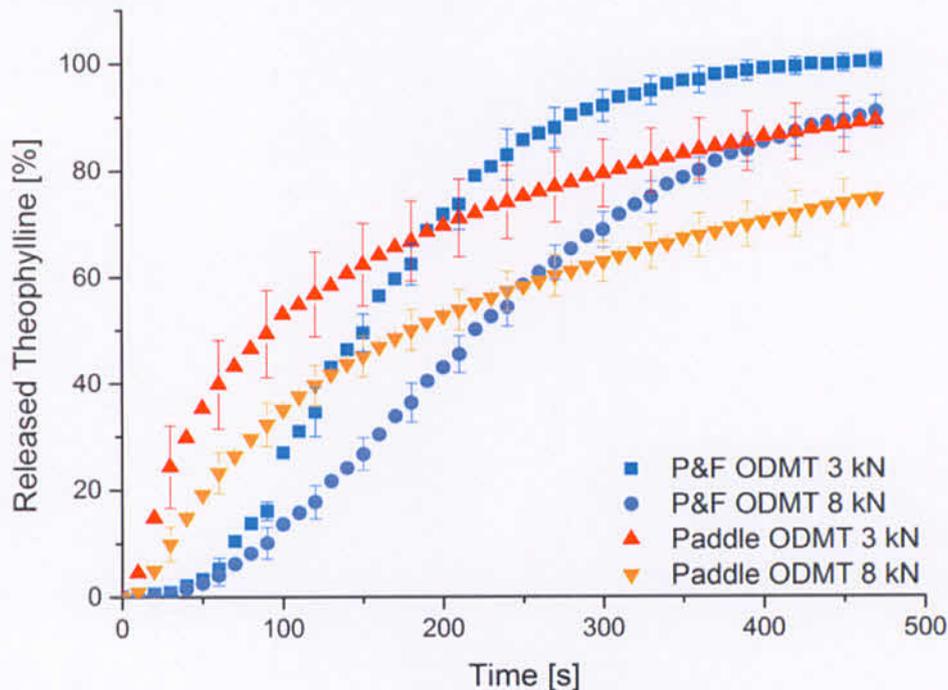


Abbildung 13 Formulierungsdiskriminierung, unter Verwendung der Paddle Apparatur ohne Verwendung einer Applikationshilfe, zweier unterschiedlich dicker ODF Chargen; Arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

Vergleicht man Freisetzungsraten von zwei Tablettenchargen, die mit unterschiedlichen Presskräften verpresst wurden, so erwartet man eine schnellere Freisetzungsrates der Tabletten, die bei geringerer Presskraft produziert wurden. Diese weisen eine geringere Bruchkraft und einen schnelleren Zerfall auf. Wie Abbildung 13 zeigt, konnte sowohl mit der Paddle Apparatur ohne Verwendung einer Applikationshilfe als auch mit dem neu entwickelten Zweikammersystem eine Formulierungsdiskriminierung erfolgen.

2.1.3 Entwicklung eines Tests zur Bestimmung der mechanischen Eigenschaften orodispersibler Filme während ihres Zerfalls

Definitionsgemäß zeichnen sich orodispersible Filme durch eine schnelle Auflösung bzw. einen schnellen Zerfall aus. Das Europäische Arzneibuch [1] definiert allerdings weder „Auflösung“ noch den „Zerfall“ orodispersibler Filme, noch ist ein Test zur Bestimmung beschrieben. In der Literatur sind diverse Methoden zur Bestimmung eines Surrogat Parameters für den Zerfall gegeben. So wurde der Zerfall von Garsuch et al. mittels eines Diarahmens, bestimmt in den der Film eingespannt wurde und anschließend die Durchtropfzeit gemessen wurde [23]. Preis et al. baute einen Einsatz für einen konventionellen Tablettenzerfallstester in den die Filme eingehängt werden und anschließend die Zeit bis zum Riss des Films gestoppt wird [12]. Keine dieser Methoden beschäftigt sich jedoch mit der strukturierten Erfassung des Zerfallsvorgangs. Um den Zerfall bzw. eine Zerfallszeit eines ODFs definieren zu können, müssen zunächst genauere Untersuchungen zum eigentlichen Vorgang des Zerfalls bzw. der

Auflösung dieser Arzneiform erfolgen. Ziel der neuen Entwicklung war die Erfassung mechanischer Eigenschaften während des Integritätsverlustes des Films.

2.1.3.1 Aufbau des neuen Testsystems

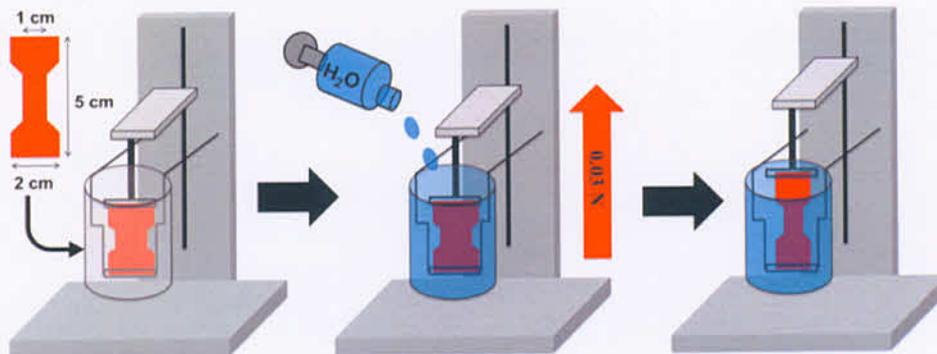


Abbildung 14 Aufbau des neuen Testsystems zur Erfassung mechanischer Eigenschaften während des Integritätsverlustes orodispersibler Filme

Das neu entwickelte Testsystem basiert auf einem Textureanalyser (TA XT2i, Stable Micro Systems, Godalming, Großbritannien), an dem eine spezielle Vorrichtung befestigt wird. Diese ist in der Lage, einen Film, während er in ein Wasserbad eingetaucht ist, mechanisch zu belasten. Wie Abbildung 14 zeigt, wurde der ODF zunächst in eine Hantelform geschnitten, bevor er in die Vorrichtung eingespannt wurde. Die Schwachstelle der Hantelform befindet sich im mittleren Teil des Probenkörpers, sodass ein Riss des ODF am oberen oder unteren Ende unwahrscheinlich wird. Der befestigte Film wurde wie in Abbildung 14 gezeigt in ein 100 ml Becherglas gegeben. Anschließend wurde der Textureanalyser gestartet und der Film mit einer definierten Kraft von 0,03 N auseinandergezogen. Durch Einspritzen von 80 ml demineralisiertem Wasser (37 °C) in das Becherglas, wurde der Auflösungsprozess des Films gestartet. Die Messung wurde nach dem Riss des Films beendet. Die Messung wurde nach 5 Minuten beendet, wenn zu diesem Zeitpunkt noch keine Ruptur des Films festgestellt werden konnte. Während des Auflösungs Vorgangs wurde auf der einen Seite die aufgewendete Kraft detektiert und die Verlängerung des Films, d.h. der Weg gemessen, den der Arm des Textureanalyzers zurückgelegt hat.

2.1.3.2 Auswertung

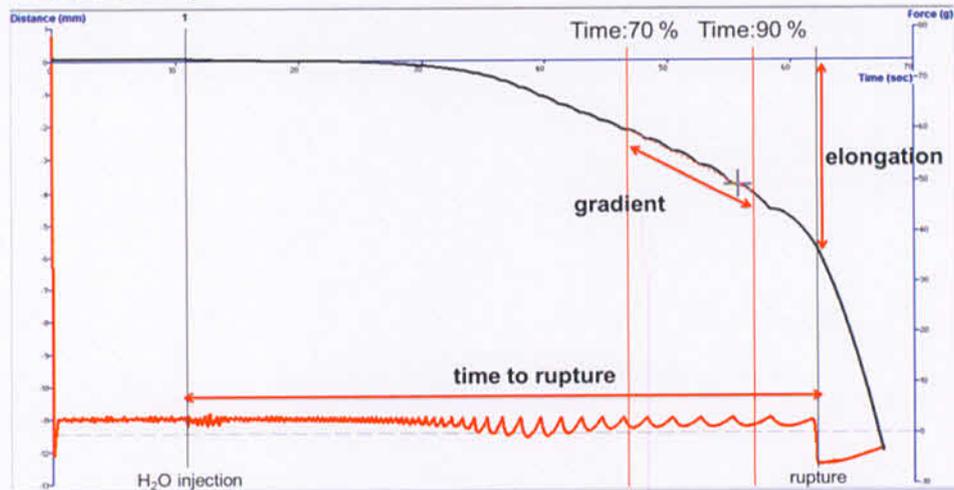


Abbildung 15 Exemplarische Darstellung eines Messergebnisses und dessen Auswertung

Abbildung 15 zeigt eine exemplarische Darstellung der Messergebnisse der neuen Methode. Im Diagramm ist der Weg [mm] und die Kraft [g] gegen die Zeit aufgetragen. Die in rot dargestellte Kurve zeigt die gemessene Kraft in Gramm. Verfolgt man den Kurvenverlauf, so ist nach ca. 11 Sekunden eine gesteigerte Fluktuation der detektierten Kraft zu erkennen. Dies ist der Zeitpunkt an dem das demineralisierte Wasser in das Becherglas gegeben wurde und kennzeichnet damit den Beginn der Messung. Mit zunehmender Auflösung des Films nimmt die Fluktuation der aufgezeichneten Kraft immer weiter zu. Der Widerstand des Films gegenüber dem Zug des Textureanalysers wird immer geringer, sodass dieser immer stärker nachregulieren muss, um eine konstante Kraft von 0,03 N einzustellen. Schließlich kommt es nach ca. 65 Sekunden zum Abriss des Films und damit zum steilen Rückgang der Kraft. Hierdurch wird der Endpunkt der Messung angezeigt. Die Zeit vom Einspritzen des demineralisierten Wassers bis zum Abriss des Films wurde als „Zeit bis zum Riss“ (engl.: time to rupture) definiert. Sie kann als eine Art Surrogat Parameter für die Zerfallszeit gesehen werden. Zusätzlich zu der Dauer des Zerfalls ist mit der neuen Methode auch die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften während der Auflösung möglich. So wird zunächst die Dehnung des Films während der Auflösung des Films bestimmt. Die Dehnung wird berechnet aus dem zurückgelegten Weg des Textureanalyserarms, startend mit der Injektion des demineralisierten Wassers und endend mit dem Riss des Films, welcher durch den starken Abfall der detektierten Kraft angezeigt wird. Eine weitere Information über die mechanischen Eigenschaften des Films während der Auflösung gibt die Geschwindigkeit der Ausdehnung des Films. So kann die Dehnung bereits zu Beginn der Auflösung langsam starten oder eine starke Dehnung erst kurz vor dem Riss der Arzneiform stattfinden. Die Geschwindigkeit der Dehnung ist in beiden Fällen sehr unterschiedlich. Um diesen Faktor zu erfassen, wird im letzten Teil der Messung zwischen dem Zeitpunkt „70 % der time to rupture“ bis „90 % der time to rupture“ der „Gradient“ der Dehnung berechnet. Dieser stellt die Steigung der Dehnungs – Zeit Kurve dar. Je höher der Gradient, desto schneller die Dehnung. Natürlich muss in jedem Fall die aufgezeichnete Dehnungskurve individuell betrachtet werden um zu entscheiden, ob

der Gradient zwischen den definierten Zeitpunkten berechnet werden soll oder ob andere Zeitpunkte für die Berechnung des Gradienten gewählt werden.

2.1.3.3 Herstellung der ODFs zur Methodenentwicklung

Die Filme wurden mittels solvent casting Methode hergestellt (2.1.1.1). Die Nassfilmdicke betrug 500 μm . Tabelle 6 zeigt die Zusammensetzung der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme.

Tabelle 6 Formulierung der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme

Kennzeichnung	Filmbildner	Weichmacher	Lösungsmittel
HPMC	HPMC 15 %	Glycerol 2 %	Wasser
PVA-PEG	PVA-PEG 30 %	Glycerol 1%	Wasser
EC	EC 10 % + HPMC 10 %	Glycerol 2 %	Aceton + Water

2.1.3.4 Evaluierung der Methode mit drei ausgewählten ODF Formulierungen

Anhand der in Tabelle 6 dargestellten Formulierungen wurde die oben beschriebenen Auswertungsparameter evaluiert. Die Filmformulierungen wurden so gewählt, dass für einen Film ein schneller (HPMC), für einen ein mittlerer (PVA-PEG) und für den dritten ein langsamer (EC) Verlust der Integrität vermutet werden konnte. Jeweils sechs Filme wurden vermessen. Anschließend wurden die Daten gemäß 2.1.3.2 ausgewertet (Abbildung 16). Das arithmetische Mittel, Standardabweichung, Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) und die relative Standardabweichung wurden berechnet. Die Präzision der Methode konnte anhand der in Tabelle 7 gegebenen Information bewertet werden.

Tabelle 7 Präzision der einzelnen Messparameter

Formulierung	Parameter	Arithmetisches Mittel	Standardabweichung	Konfidenzintervall	Relative Standardabweichung [%]
HPMC	Zeit bis zum Riss	14,53 s	1,52 s	1,21 s	10,44
	Dehnung	9,73 mm	1,86 mm	1,48 mm	19,08
	Gradient	0,06 mm/s	0,01 mm/s	0,01 mm/s	11,33
PVA-PEG	Zeit bis zum Riss	54,91 s	3,95 s	3,16 s	7,20
	Dehnung	6,94 mm	1,01 mm	0,81 mm	14,60
	Gradient	0,01 mm/s	0,00 mm/s	0,00 mm/s	11,35

EC	Zeit bis zum Riss	288,33 s	0,88 s	0,70 s	0,30
	Dehnung	0,47 mm	0,11 mm	0,09 mm	23,71
	Gradient	0,00 mm/s	0,00 mm/s	0,00 mm/s	57,46

Zeit bis zum Riss: Hinsichtlich des Surrogat Parameters für den Zerfall des Films war eine klare Formulierungsdiskriminierung durch die neue Methode möglich. So wurde ein schneller Verlust der Integrität der HPMC Filme festgestellt, wobei die PVA-PEG Filme eine längere Zeit bis zum Riss zeigten. Die EC Filme verblieben bis zum Abbruch der Messung nach 5 Minuten ohne Riss. Die Präzision der Methode mit der höchsten relativen Standardabweichung von 10,44 % für die HPMC Filme wird als gut bewertet. Zukünftige Studien müssen allerdings zeigen, ob die Methode damit den in der Literatur Methoden [12, 23] überlegen ist.

Dehnung: Auch hinsichtlich der Dehnung konnten die drei Formulierungen diskriminiert werden. Der Verlauf der Abfolge der Stärke der Dehnung ist allerdings gegensätzlich zur „Zeit bis zum Riss“. Eine starke Dehnung wurde für die HPMC Filme beobachtet, wogegen sich die EC Filme kaum dehnten. Die Präzision der Dehnung ist mit einer relativen Standardabweichung von über 10 % bei allen vermessenen Chargen deutlich geringer als die der Zeit. Trotzdem ist sie ausreichend, um die vorliegenden Formulierungen zu diskriminieren und zusätzliche Informationen über die mechanischen Eigenschaften während des Auflöses der Filme zu liefern.

Gradient: Auch hinsichtlich des Gradienten lassen sich die Filme diskriminieren. So erfolgt bei den HPMC Filmen eine schnelle Dehnung, wogegen eine deutlich langsamere bei den PVA-PEG Filmen zu verzeichnen ist. Aufgrund der nur sehr geringen Dehnung der EC ist der Gradient der EC auch sehr gering und führt zu sehr hohen Standardabweichungen.

Abschließend belegt die Entwicklung der neuen Methode, dass für die Definition einer Zerfallszeit für ODFs zunächst mehr Informationen über den tatsächlichen Ablauf des Zerfalls gesammelt werden muss. Die hier vorgestellte Methode ist in der Lage die mechanischen Eigenschaften während des „Zerfalls“ zu beobachten und liefert so einen entscheidenden Beitrag hinsichtlich einer Definition von Zerfall.

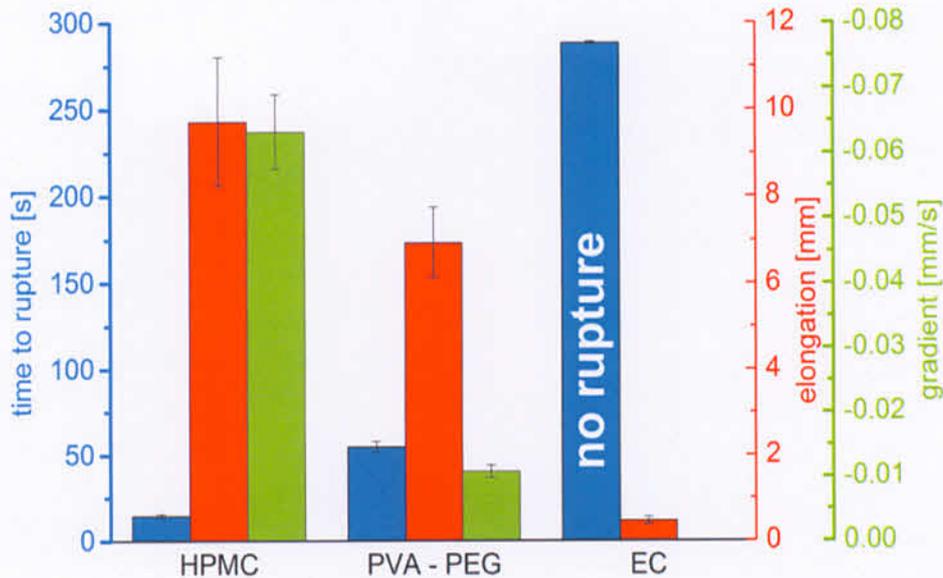


Abbildung 16 „Zeit bis zum Riss“, „Dehnung“ und berechneter „Gradient“ für drei arzneistofffreie Formulierungen

2.1.4 Entwicklung nicht geschmacksmaskierter Ketoprofenhaltiger ODFs

Ketoprofen gehört zu den nichtsteroidalen Antiphlogistika (*engl.: non-steroidal-anti-inflammatory-drugs = NSAID*). Wie die anderen NSAR hemmt auch dieser Arzneistoff die Cyclooxygenase und damit die Prostaglandinsynthese. Es wird folglich in der Schmerztherapie und bei entzündlichen Erkrankungen wie Arthritis eingesetzt. Die Dosis variiert zwischen 25 mg bis 150 mg täglich [24]. Chemisch basiert es auf einem Benzophenon, an das eine Propionsäure substituiert ist (Abbildung 17). Ketoprofen ist ein weißes kristallines Pulver. Im Rahmen dieses Projektes wurde eine Löslichkeit in destilliertem Wasser von 333 mg/l festgestellt. Die sehr schnelle Photodegradation [25] verlangt während der Arbeit mit Ketoprofen einen ständigen Lichtschutz.

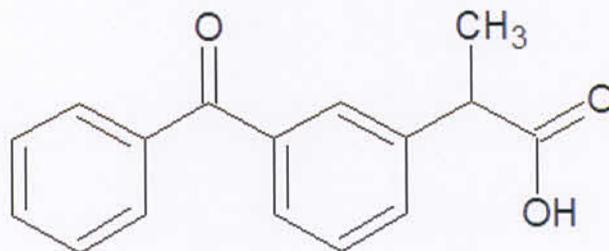


Abbildung 17 Chemische Struktur Ketoprofen

2.1.4.1 Herausforderungen seitens des Arzneistoffs hinsichtlich der Herstellung ODFs

Zwei große Probleme hinsichtlich der Herstellung orodispersibler Filme stellen sich durch die Eigenschaften des Ketoprofens. Zum einen ist die Dosierung mit 25 mg/Film an der oberen Beladungsgrenze für ODFs [3]. Durch einen hohen Feststoffanteil im Film kann es zu sehr sprödebrüchigen Filmen kommen [5, 6]. Sehr sprödebrüchige Filme führen sowohl in der Herstellung als auch später in der Handhabung durch den Patienten zu Problemen. Das andere Problem stellt die geringe Löslichkeit des Arzneistoffs in Wasser dar. ODF werden für gewöhnlich aus Polymerlösungen ausgezogen. Bevorzugt werden hier wässrige Lösungen, da keine Rückstände von organischen Lösungsmitteln auftreten können, welche die Patientensicherheit gefährden würden. Auch Suspensionsfilme wären denkbar, sind allerdings wegen der Möglichkeit eines Absinkens der Partikel während des Herstellungsvorgangs den Lösungen hinsichtlich der Arzneistoffhomogenität unterlegen. Eine schlechte Löslichkeit des Arzneistoffs birgt auch nach geglückter Lösung in der Polymerlösung immer noch die Gefahr einer Rekristallisation des Arzneistoffes, was zu einer schlechten Erscheinung der Arzneiform und evtl. zu Schwankungen im Zerfall und in der Freisetzung führen kann.

2.1.4.2 Löslichkeitsuntersuchungen

Aufgrund der oben beschriebenen Probleme, wurden zunächst Löslichkeitsuntersuchungen durchgeführt, um geeignete Lösungsmittel für die Herstellung Ketoprofenhaltiger ODF zu finden. So wurde die Sättigungslöslichkeit in Wasser, 30, 50 und 70 %-igem Ethanol [m/m], einer Hydroxypropyl- β -Cyclodextrinlösung (0,55 M) und einer Natriumhydroxid Lösung bestimmt. 0,7 g Ketoprofen in 5 ml Lösungsmittel wurden für 24 h geschüttelt. Anschließend wurden die Lösungen filtriert und die Konzentration wurde mittels HPLC (2.1.1.2) bestimmt (Abbildung 18). Um einen Lösungsfilm herzustellen ist eine Löslichkeit von 140 g/l notwendig. Wie Abbildung 18 zeigt, ist die Löslichkeit in Wasser viel zu gering. Der Zusatz von Ethanol als Cosolvens erhöhte die Löslichkeit. Allerdings war erst ab einer Konzentration von 70 % eine ausreichende Sättigungskonzentration erreicht. Der Zusatz von äquimolaren Mengen Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin führte ebenfalls nicht zu einer ausreichenden Erhöhung der Löslichkeit. Eine weitere Möglichkeit der Löslichkeitsverbesserung bestand in dem Zusatz von äquimolaren Mengen Natriumhydroxid_{aq}. Dadurch wurde die Propionsäure im Ketoprofen deprotoniert. Das ionische Vorliegen des Ketoprofens führte zu einer ausreichenden Erhöhung der Löslichkeit.

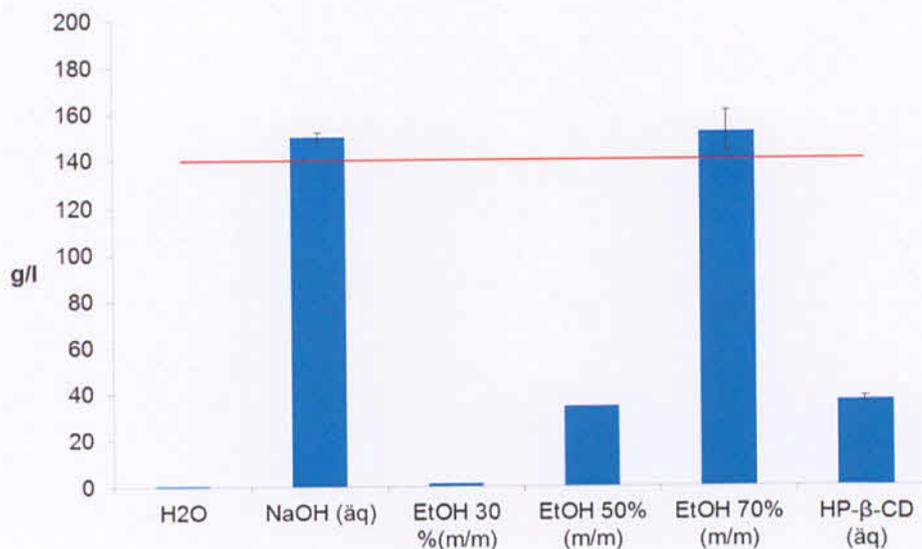


Abbildung 18 Sättigungslöslichkeiten in unterschiedlichen Lösungsmittel; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$ (EtOH 30 % und EtOH 50 % $n = 1$)

Demzufolge können Ketoprofen Lösungsfilme auf zwei unterschiedlichen Wegen hergestellt werden. Filme können basierend auf einer 70 %-igen Ethanol Lösung und einer äquimolaren wässrigen Natriumhydroxid Lösung hergestellt werden. Der Zusatz von Natriumhydroxid_{aq} zu der Polymerlösung führt nach Ausziehen der Filme und anschließendem Trocknungsvorgang zu der Bildung des Ketoprofen Natrium Salzes. Da als Ausgangsstoff allerdings Ketoprofen ausgewählt wurde kann als API immer noch die Ketoprofen Säure angegeben werden. Die zunächst folgenden Versuche wurden unter dem Einsatz von Natronlauge als Löslichkeitsverbesserer durchgeführt.

2.1.4.3 Polymerauswahl

Filme basierend auf unterschiedlichen Filmbildnern wurden hergestellt, um das am besten geeignete Polymer für die Herstellung orodispersibler Ketoprofen Filme zu finden. Auswahlkriterien waren mechanische Stabilität, Zerfallszeit und die Möglichkeit der Verarbeitung sowohl in wässrigen als auch in organischen Lösungsmitteln. Als gut geeignet zeigten sich vor allem verschiedene HPMC und HPC Typen. So war ein Ausziehen sowohl in wässrigem, ethanolischem, 2-propanolischem und Natronlauge haltigem Milieu möglich. Die Herstellung aus ethanolischen Filmen basierend auf Polyacrylsäuren (Carbopol 974 NF und Carbopol Ultrez 10 NF) und Polyvinylalkohol-Polyethylenglycol (PVA-PEG) (Kollicoat IR und Kollicoat Protect) war nicht möglich. Außerdem wurde bei den wässrigen Polyacrylsäure Filmen ein zu geringer Feststoffanteil und bei den PVA-PEG Filmen ein zu langer Zerfall (> 3 min) festgestellt. Ausgewählt wurden schließlich die Filmbildner Pharmacoat P 606 (HPMC) sowie Klucel LF und JXF (HPC). Der Filmbildner Klucel LF wurde nach weiteren Untersuchungen aufgrund einer zu großen Klebrigkeit der Filme am Intermediatelinier, welche auch schon ohne Zusatz von Weichmacher auftrat, ausgeschlossen.

2.1.4.4 Viskositätsmessungen

Orodispersible Filme können als Darreichungsform den festen Arzneiformen zugeordnet werden. Allerdings ähnelt vor allem deren Herstellung mittels solvent casting Methode (2.1.1.1) der Herstellung halbfester Systeme. Folglich müssen während der Herstellung auch Faktoren, wie z.B. die Viskosität, die bei der Erzeugung halbfester Systeme wichtig sind, beachtet werden. So stellen sich bei der Herstellung ODF mittels solvent casting Methode drei große Probleme. Zunächst muss die hergestellte Lösung oder Suspension während des Homogenisierungsvorgangs rührbar bleiben und es sollte möglich sein die eingerührten Luftblasen in angemessener Zeit zu eliminieren. Gleichzeitig muss aber auch bei der Herstellung von Suspensionen eine ausreichende Viskosität vorhanden sein, um ein Absinken der Partikel und damit eine inhomogene Verteilung des Wirkstoffs zunächst in der Lösung und später im Film zu ermöglichen. Nach dem Stokesschen Gesetz verhält sich die Geschwindigkeit eines Partikels im Medium umgekehrt proportional zu seiner Viskosität. Das zweite Problem ist der Ausziehvorgang. Eine zu hohe Viskosität würde das Hindurchfließen durch den Rakelspalt behindern. Außerdem erfolgt die Dosierung bei orodispersiblen Filmen über die Spaltbreite der Rakel (theoretische Nassfilmdicke) und damit über das Volumen. Diese theoretische Nassfilmdicke weicht allerdings häufig aufgrund von Schervorgängen von der tatsächlichen Dicke des nassen Films ab, die als praktische Nassfilmdicke bezeichnet wird. Die praktische Nassfilmdicke ist somit für den Arzneistoffgehalt der Filme verantwortlich. Da die praktische Nassfilmdicke nur sehr schwer zu bestimmen ist, und anders als z.B. bei Tabletten, bei denen sofort nach der Herstellung einiger Arzneiformen, der Gehalt über das Gewicht abgeschätzt werden kann, müssen bei Filmen Konzentrationsmessungen erfolgen, da ein unbestimmter Teil des Lösungsmittels evaporiert. Um den Einfluss der Scherung bzw. der Viskosität auf die Nassfilmdicke und somit die Dosierung zu erfassen sind Viskositätsuntersuchungen der Filmziehmasse nötig. Ein dritter kritischer Punkt, der auch im Zusammenhang mit der Viskosität steht, ist der Trocknungsvorgang. Hier wird der nasse Film, über teilweise mehrere Stunden, auf dem Intermediate Liner belassen. Somit ist ein Verlaufen des Films bei zu geringer Viskosität möglich. Dies würde zu unterschiedlichen Filmdicken und somit zu einer nicht akzeptablen Gleichförmigkeit des Gehalts führen. Eine Bestimmung der Viskosität ist folglich aus den oben genannten Gründen unabdingbar für die systematische Herstellung orodispersibler Filme.

Um Viskositätsgrenzen bzw. Bereiche zu definieren, in denen die Herstellung von ODF mittels solvent casting Methode möglich ist, wurden arzneistofffreie Polymerlösungen mit aufsteigender Filmbildnerkonzentration hergestellt (Tabelle 8). Filme wurden aus den entsprechenden Lösungen ausgezogen und die Viskositäten bestimmt. Nach Herstellung der Filme wurden diese hinsichtlich Dicke und Masse vermessen (2.1.1.4) und praktischer Handhabung während des Ausziehvorgangs beurteilt.

Tabelle 8 Arzneistofffreie Polymerlösungen in unterschiedlicher Konzentration zur Bestimmung von Viskositätsgrenzen für die Herstellung orodispersibler Filme mittels solvent casting Methode

Pharmacoat 606	Glycerol	H2O	Nassfilmdicke (theor.)
5%	2%	Ad 100	300µm
8%	2%	Ad 100	300µm
10%	2%	Ad 100	300µm
12,5%	2%	Ad 100	300µm
15%	2%	Ad 100	300µm
17,5%	2%	Ad 100	300µm
20%	2%	Ad 100	300µm
25%	2%	Ad 100	300µm
27%	2%	Ad 100	300µm
30%	2%	Ad 100	300µm

Abbildung 19 und Abbildung 20 zeigen die Ergebnisse der Vermessung der mit ansteigender Pharmacoat 606 Konzentration hergestellten Filme. Aufgrund der Zunahme des Feststoffanteils nehmen die Masse und die Dicke der Filme zu. Ein deutlicher Trend ist bzgl. der relativen Standardabweichung zu erkennen, welche hier als Maß für die Homogenität der Filme gelten soll. Mit zunehmender Polymerkonzentration nimmt die relative Standardabweichung ab. Dies ist auf ein vermindertes Zerlaufen der Polymerlösung nach dem Ausziehvorgang während des Trocknens zurückzuführen. Eine geringere Polymerkonzentration bedingt eine geringere Viskosität der Lösung und dadurch ein stärkeres Zerlaufen. Ab einer Polymerkonzentration von 11 % sanken die Werte für die relative Standardabweichung unter 5 %. Ab einer Konzentration von 20 % war der Homogenisierungsvorgang während der Herstellung sehr zeitaufwendig. Vor allem das Entweichen der Luftblasen nach dem Ausquellen der Polymere nahm mehrere Tage in Anspruch. Folglich kann die Herstellung orodispersibler Filme im Labormaßstab mittels solvent casting Methode oberhalb einer Polymerkonzentration von 20 % nicht mehr als praktikabel angesehen werden. Der deutlich längere Zeitaufwand führt nicht zu einer verbesserten Homogenität.

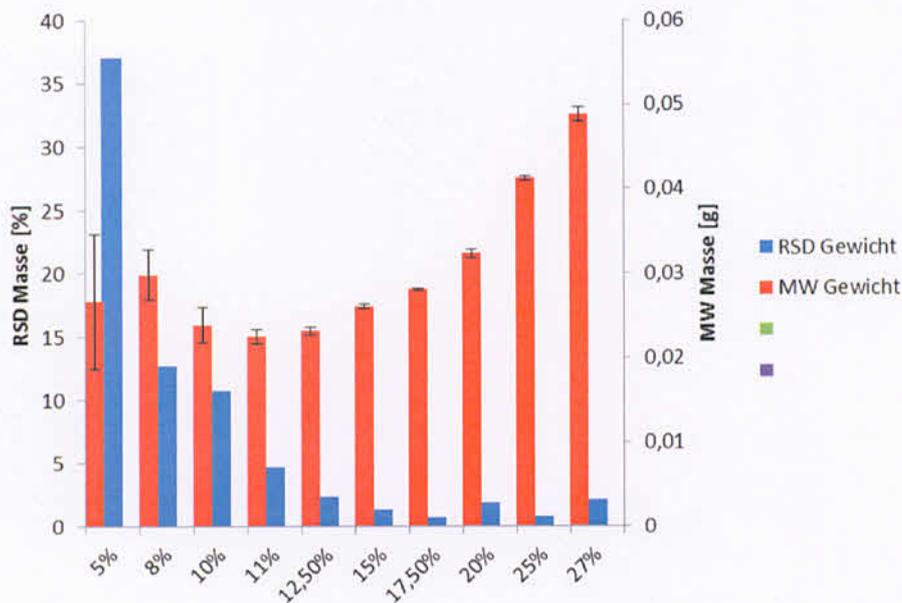


Abbildung 19 Masse der orodispersiblen Pharmacoat 606 Formulierungen; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) sowie relative Standardabweichung $n = 6$

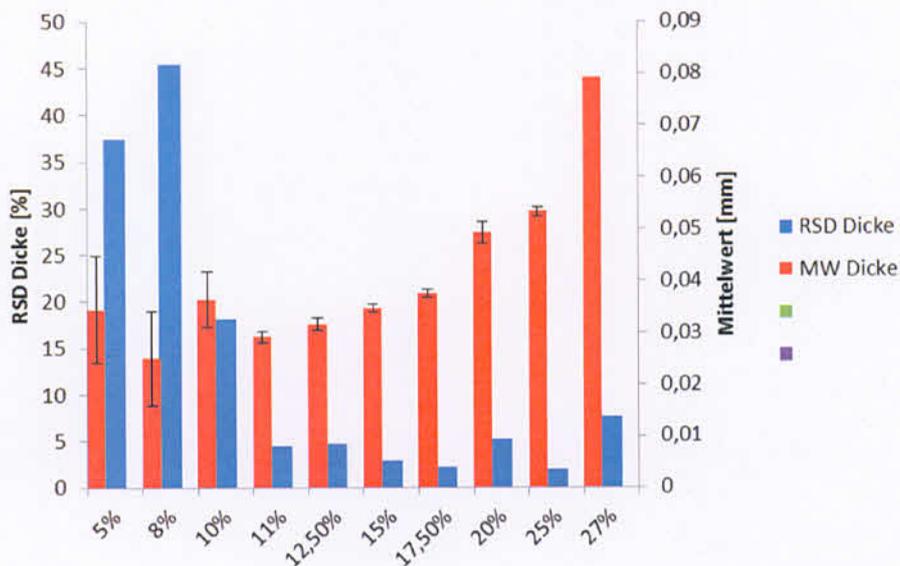


Abbildung 20 Dicke der orodispersiblen Pharmacoat 606 Formulierungen; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) sowie relative Standardabweichung $n = 6$

Schließlich können Pharmacoat 606 Filme in einem Konzentrationsbereich von 11 % bis 20 % mittels solvent casting Methode im Labormaßstab hergestellt werden. Eine geringere Konzentration führt zu nicht homogenen Filmen und eine höhere Konzentration führt zu einer erhöhten Herstellungsdauer.

Die an Pharmacoat 606 durchgeführten Untersuchungen wurden auch mit Klucel LF, Pharmacoat 603 und Klucel JXF durchgeführt.

Um Aussagen über das Verhalten der ausgezogenen Polymerlösung hinsichtlich des Verhaltens bei Scherung zu machen, wurden zunächst die Fließeigenschaften der unterschiedlichen Polymerlösungen bestimmt, indem eine Scherrampe aufgenommen wurde (2.1.1.12). Alle vermessenen Polymere zeigten ein pseudoplastisches Fließverhalten. Abbildung 21 und Abbildung 22 zeigen ein Rheogramm und eine Viskositätskurve eines Ketoprofenhaltigen 15 %-igen HPMC Films. Durch die zunehmende Scherung kommt es zu einer parallelen Ausrichtung der Polymerketten der HPMC und damit zu einer Abnahme der Viskosität. Bei niedrigen Schergefällen konnte sogar ein leichter thixotroper Effekt beobachtet werden (Abbildung 22). Die Viskosität nach Beanspruchung liegt bei gleicher Deformationsgeschwindigkeit niedriger als vor der Beanspruchung. Der Aufbau der Polymerstruktur erfolgt also etwas langsamer als der Abbau. Die Abnahme der Viskosität und der thixotrope Effekt konnte nur bei geringen Schergefällen beobachtet werden. Die Scherbeanspruchung die bei einer Rakelgeschwindigkeit von 6 mm/s auf das Polymer ausgeübt wird, entspricht einer Deformationsgeschwindigkeit von 20 s^{-1} für eine Spaltbreite von $300 \text{ }\mu\text{m}$ und 12 s^{-1} für eine Spaltbreite von $500 \text{ }\mu\text{m}$. Da bei diesen Deformationsgeschwindigkeiten eine Linearität zwischen der Deformationsgeschwindigkeit und Schubspannung bestand (Abbildung 23) und somit die Viskosität konstant blieb, konnte die Viskosität bei nur einer Deformationsgeschwindigkeit bestimmt werden.

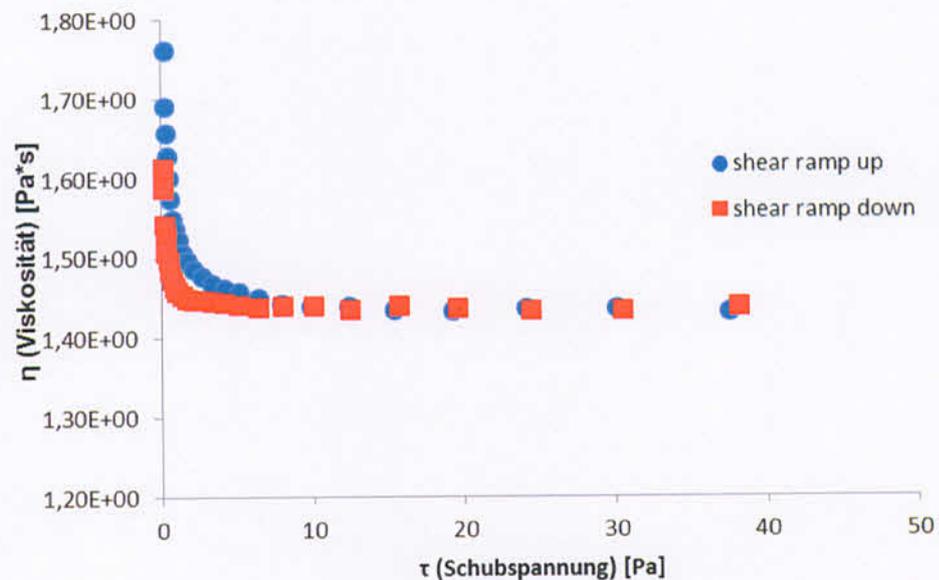


Abbildung 21 Scherrampe; Viskositätskurve; Ketoprofenthaltiger 15 %-iger Pharmacoat 606 Film

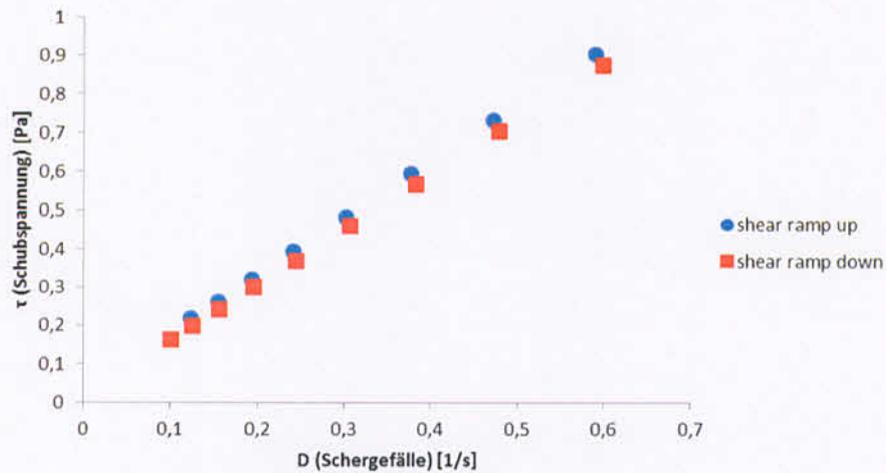


Abbildung 22 Scherrampe; Rheogramm Ausschnitt 0,1 s⁻¹ bis 0,6 s⁻¹; Ketoprofenhaltiger 15 %-iger HPMC Film

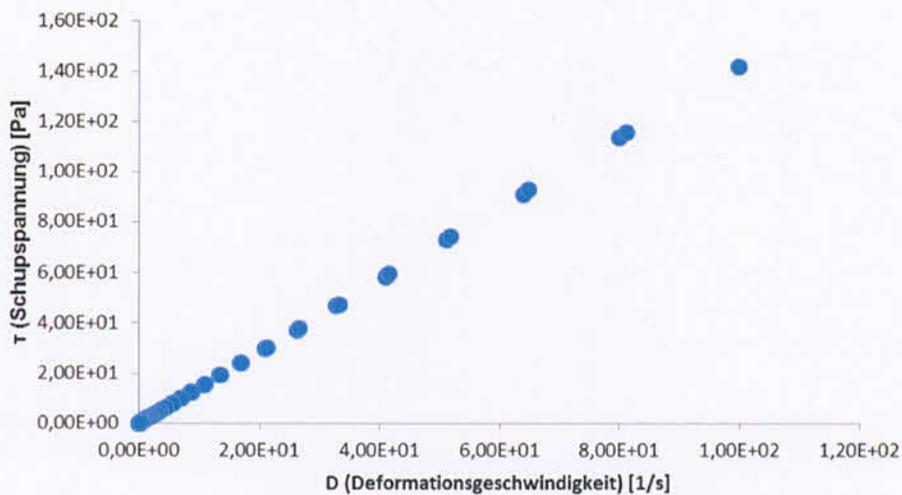


Abbildung 23 Scherrampe; Rheogramm; Ketoprofenhaltiger 15 %-iger HPMC Film

Abbildung 24 zeigt die Rheogramme von Pharmacoat 606, Filmziehlösungen, die in unterschiedlichen Konzentrationen hergestellt wurden. Unterhalb der gezeigten Konzentrationen war keine Herstellung der Orodispersiblen Filme mittels solvent casting Methode möglich, da die Polymerlösung während des Trocknungsvorgangs stark auf dem Film zerlief und keine gleichmäßigen Filme hergestellt werden konnten. Oberhalb der dargestellten Konzentrationen war eine Herstellung aufgrund starker Luftblasenentwicklung und langer Homogenisierungs- und Quellungsdauer sehr zeitintensiv und aufwendig. Die Viskositätsgrenzen für eine mögliche Herstellung von Pharmacoat 606 Filmen mittels solvent casting Methode wurden auf 700 mPa*s bis 6,7 Pa*s bestimmt.

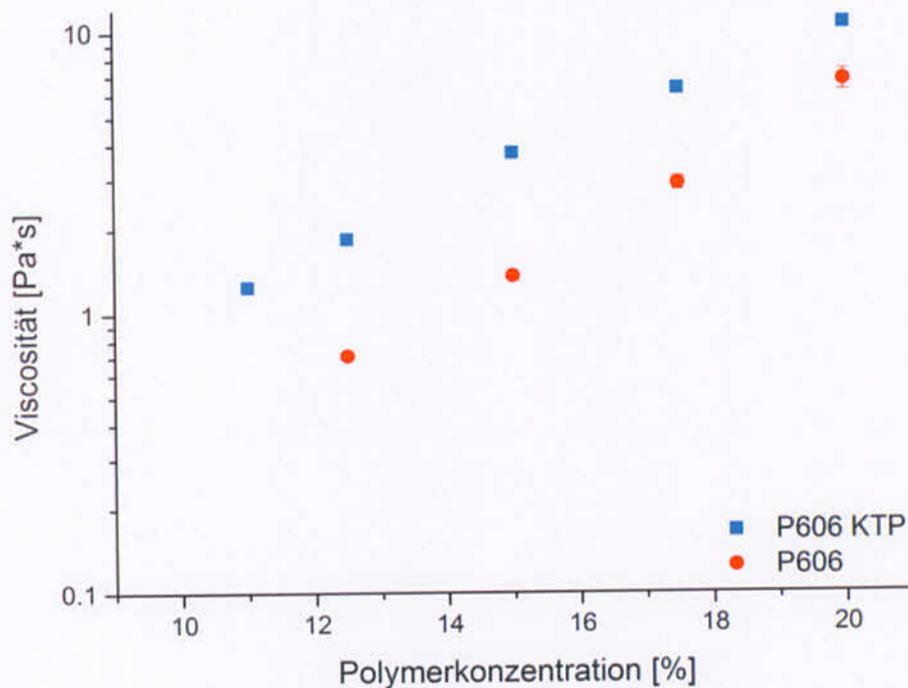


Abbildung 24 Viskositäten arzneistofffreier und Ketoprofenhaltiger Pharmacoat 606 Lösungen mit ansteigendem Polymergehalt

2.1.4.5 Bestimmung der richtigen Polymerkonzentration für Ketoprofenhaltige Filme

Wie oben beschrieben haben die Viskosität und damit die Polymerkonzentration einen starken Einfluss auf den solvent casting Prozess und auf die Homogenität der hergestellten Filme. Folglich ist die Wahl der richtigen Polymerkonzentration ein entscheidender Schritt bei der Herstellung arzneistoffhaltiger Orodispersibler Filme um die Gleichförmigkeit des Gehalts gewährleisten zu können. Ketoprofenhaltige Filme wurden folglich mit Polymerkonzentrationen von 11 % bis 20 % hergestellt.

Tabelle 9 Ketoprofenhaltige Formulierungen mit aufsteigender Polymerkonzentration

Pharmacoat 606 [%]	KTP [%]	Glycerol [%]	NaOH _{aq} (äquimolar) [%]	Nassfilmdicke (theor.)
11	17,5	2	Ad 100	300µm
12,5			Ad 100	300µm
15			Ad 100	300µm
17,5			Ad 100	300µm
20			Ad 100	300µm

In Abbildung 24 sind die Viskositäten der einzelnen Formulierungen aufgetragen. Im Gegensatz zu den arzneistofffreien Formulierungen ist die Viskosität nach Zugabe von

Arzneistoff erhöht. Somit befinden sich nur noch die Formulierungen 11 % bis 17,5 % im tolerierbaren Bereich.

2.1.4.6 Bestimmung des Arzneistoffgehalts in den Ketoprofenthaltigen Zubereitungen

Der Arzneistoffgehalt wurde mittels HPLC (2.1.1.2) durch Lösen der Filme in Fließmittel und anschließende Filtration durch einen 0,45 µm Membranfilter bestimmt. Die ermittelten Gehalte sind in Abbildung 25 aufgezeigt.

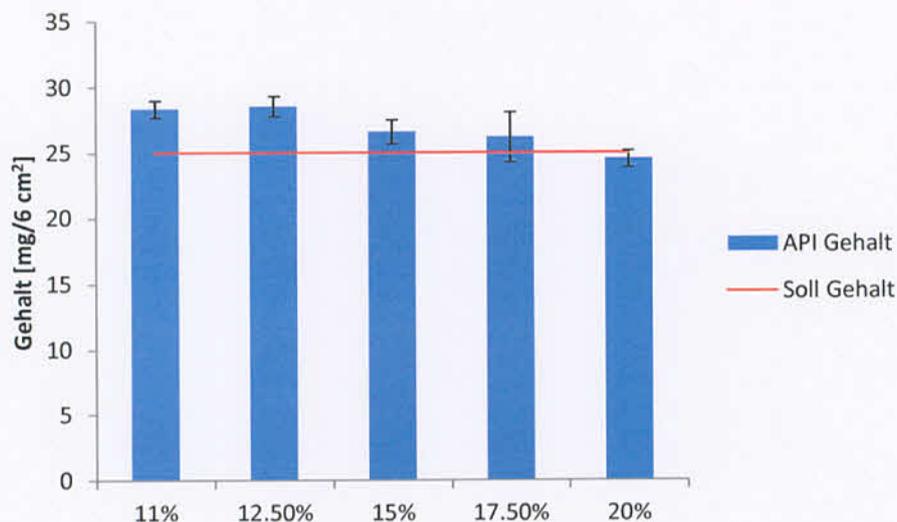


Abbildung 25 Gehalt der in Tabelle 9 genannten Formulierungen

Mit steigendem Polymergehalt sinkt der Ketoprofengehalt. So sind die Filme basierend auf einer 11 %-igen Polymerlösung überdosiert, wohingegen die Filme, die aus einer 20 %-igen Lösung ausgezogen wurden, unter dem Sollgehalt liegen. Normalerweise würde man einen gegensätzlichen Trend erwarten. So sollte die Dichte mit zunehmendem Polymergehalt zunehmen und damit auch die Dosierung. Ein Grund für dieses Verhalten könnte in der Scherung der Polymerlösung während des Ausziehvorgangs liegen. So wurden unter anderem Oszillationsmessungen durchgeführt, um das Verhalten der Polymerlösungen besser zu erklären. Außerdem wurden in die schon vor der Rakel befindliche Polymerlösung Farblösungen injiziert um evtl. turbulente Strömungen während des Ausziehens zu beobachten. Hinzu kamen Untersuchungen mit anderen Rakeln und das Aufnehmen des Ausziehvorgangs mit einer High-Speed-Kamera. Eine endgültige Auflösung dieses Phänomens wurde nicht erreicht.

Alle Filmformulierungen zeigten recht hohe Standardabweichungen und entsprachen bis auf die 20 %-ige Formulierung nicht den Anforderungen des Arzneibuchs hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehalts (Tabelle 10). Ein Grund hierfür könnte unter anderem auch durch die schlechte Schneidbarkeit der Filme sein. Ein stark sprödebrüchiges Verhalten der Filme führte zu Brüchen am Rand der Filme und machte unter anderem die Vermessung mittels Zugprüfgerät bei einigen Formulierungen sehr schwer. Da die 20 %-ige Formulierung

aufgrund der hohen Luftblasenentwicklung und langen Homogenisierungsdauer ausgeschlossen wurde, wurde die 15 %-ige Formulierung für die weiteren Versuche verwendet.

Tabelle 10 Berechnete AV - Werte für in Tabelle 9 genannte Formulierungen

Formulierung	AV
11%	21,2630194
12,50%	23,979968
15%	18,1997243
17,50%	31,1318767
20%	9,35912435

2.1.4.7 Mechanische Eigenschaften

Wie schon im vorherigen Abschnitt beschrieben, war ein großer Nachteil der in Tabelle 9 beschriebenen Formulierungen deren Sprödb Brüchigkeit. Abbildung 26 zeigt die Kraft-Dehnungs- Diagramme von den in Tabelle 9 beschriebenen Formulierungen. Der steile Anstieg und plötzliche Abriss der Kurven stellt einen typischen Kurvenverlauf von sprödb rüchigen Substanzen dar.

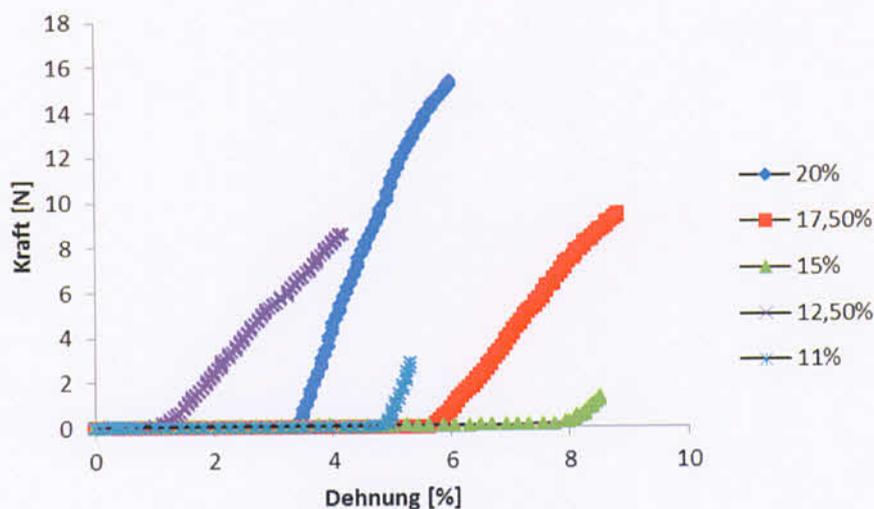


Abbildung 26 Kraft- Dehnungs- Diagramm der in Tabelle 9 beschriebenen Formulierungen

2.1.4.8 Entwicklung einer neuen Rezeptur auf Grundlage der bisherigen Erkenntnisse

Auf Grundlage der zuvor erzielten Ergebnisse, wurden neue Rezepturen basierend auf dem Polymer Pharmacoat 606 entwickelt. So wurde der Weichmacheranteil auf 3,5 % erhöht, um die Sprödb rüchigkeit der Filme zu reduzieren und der Arzneistoffanteil wurde von 17,5 % auf 17 % angepasst um bei einem Pharmacoat 606 Gehalt von 15 % einen passenden

Arzneistoffgehalt zu erlangen. Es wurden sowohl Filme bei einer Nassfilmdicke von 300 µm sowie 500 µm hergestellt. Die entsprechenden Einwaagen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Neben Ketoprofen ODFs bei denen Natriumhydroxid zur Verbesserung der Löslichkeit eingesetzt wurde, wurden auch Filme unter Verwendung von organischen Lösungsmitteln, wie Ethanol und 2-Propanol sowie Suspensionsfilme hergestellt. Es wurden sowohl arzneistoffhaltige als auch arzneistofffreie Filme hergestellt. Die finalen ODF Rezepturen sind in Tabelle 11 angegeben.

Tabelle 11 Formulierungen der finalen nicht geschmacksmaskierten ODF; (Lösungsmittel: NaOH, Ethanol (70 % [m/m]), 2-Propanol 70 % [m/m], Wasser)

Pharmacoat 606 [%]	KTP [%]	Glycerol [%]	Lösungsmittel [%]	Nassfilmdicke (theor.)
15	17	3,5	Ad 100	300 µm
15	10	3,5	Ad 100	500 µm
15	-	2,5	Ad 100	300 µm
15	-	2,5	Ad 100	500 µm

Mechanische Eigenschaften

Eines der Hauptprobleme der zuvor hergestellten Ketoprofenfilme, bei denen Natriumhydroxid als Lösungsvermittler eingesetzt wurde, war die extreme Sprödebrüchigkeit. Der erhöhte Einsatz von Glycerol führte in den anschließend hergestellten Filmen zu einem elastisch-plastischem Verhalten. Auch die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zeigten für die Herstellung im Labormaßstab geeignete, d.h. elastisch-plastische Eigenschaften. Eine kontinuierliche Herstellung der Filme auf einem kontinuierlichen Coater, wie sie z.B. in der Industrie erfolgt, stellt evtl. andere Herausforderungen an die mechanischen Eigenschaften des Films. So darf dieser nicht sprödebrüchig sein, da dies ein Aufrollen des fertigen trockenen Films unmöglich machen würde. Auf der anderen Seite darf der Film auch nicht zu elastisch-plastisch verformbar sein, da dies den Arzneistoffgehalt, welcher über die Fläche des Films definiert wird durch Dehnung während der Ablösung vom Intermediatelinier verändern könnte. Abbildung 27 zeigt die berechneten Young Moduli aus den Zug Dehnungsdiagrammen der unterschiedlichen ODF Formulierungen. Zur Berechnung wurde nur der erste lineare Teil des Kurvenverlaufs ausgewählt. Ein hoher Young Modul weist auf eine Sprödebrüchigkeit hin, wogegen ein kleiner Young Modul für ein elastisch-plastisches Verhalten spricht.

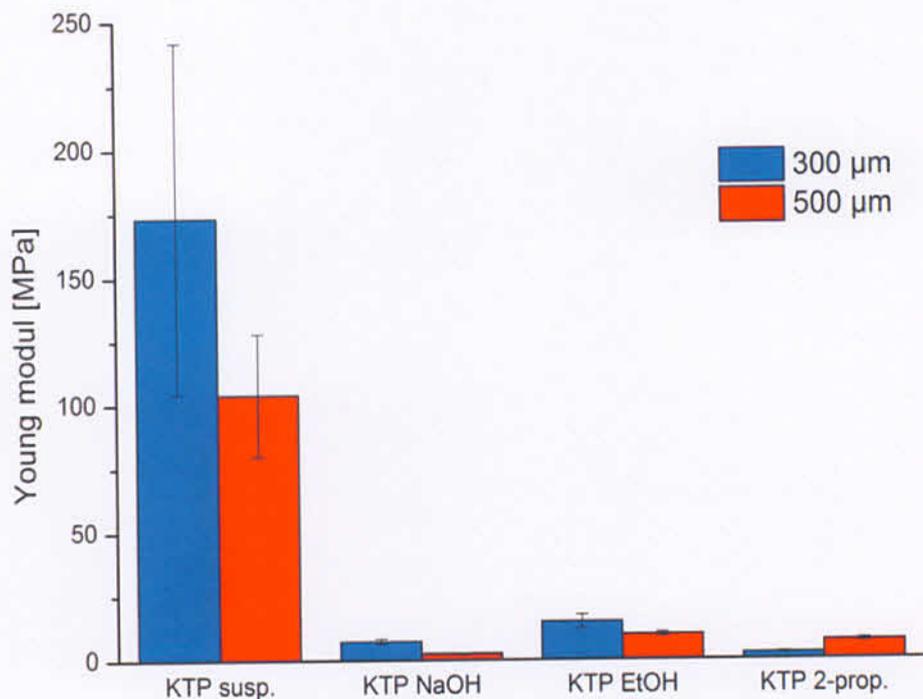


Abbildung 27 Berechnetes Young Modul aus Zug Dehnungsdiagrammen der ODF, hergestellt aus Lösungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

Die 300 µm und 500 µm Filme basierend auf dem jeweiligen Lösungsmittel zeigen ähnliche Resultate hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften. Die Filme, die aus Polymerlösungen hergestellt wurden, die auf organischen Lösungsmitteln sowie Natriumhydroxid basierten zeigen ein elastisch-plastisches Verhalten, wohingegen die Filme, die auf Suspensionen basieren ein sprödebrüchiges Verhalten zeigen.

Zerfall

Einer der wichtigsten Tests für ODF, auch wenn dieser nicht vom europäischen Arzneibuch nicht gefordert wird, ist die Überprüfung des Zerfalls bzw. der Auflösung der Filme. Da das Europäische Arzneibuch für orodispersible Filme weder eine Methode zur Bestimmung beschreibt, noch eine Zeit vorgibt, wurde als Grenzwert die Zerfallszeit, welche für Orodispersible Tabletten vorgeschrieben ist – 3 Minuten – [26] und als Tests zwei in der Literatur beschriebene Tests (2.1.1.5) und der in Kapitel 2.1.3 beschriebene Test verwendet. Die arzneistofffreien Filme wurden ausschließlich durch die Diarahmen Methode vermessen.

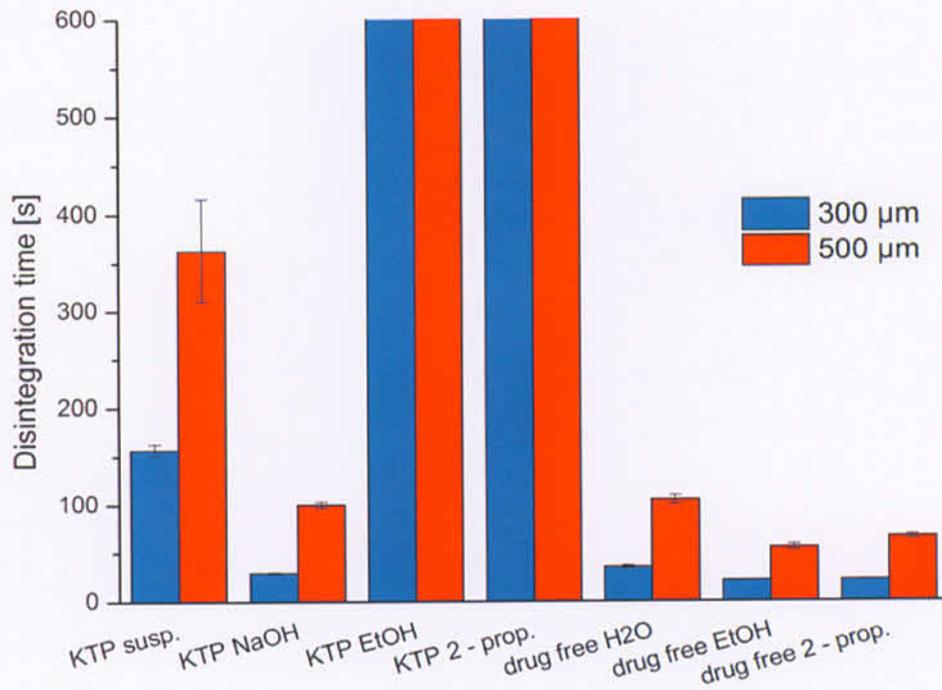


Abbildung 28 Zerfallszeiten ODF; Diarahmen Methode;
arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$) $n = 6$

Die Zerfallszeiten, die mittels Diarahmen Methode bestimmt wurden, sind in Abbildung 28 dargestellt. Wie erwartet zerfielen die 300 µm dicken Filme schneller als die 500 µm Filme. Bei den arzneistofffreien Filmen zerfielen die Filme basierend auf organischem Lösungsmittel signifikant langsamer als die Filme, die auf Wasser basierten. Sobald Ketoprofen eingearbeitet wurde, drehte sich der Trend. Die Filme basierend auf Natriumhydroxid zerfielen am schnellsten. Dagegen war nach einer Messdauer von 10 Minuten kein Zerfall bei den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln festzustellen. Die Filme basierend auf einer Suspension zerfielen zwischen 150 und 400 Sekunden. Legt man diese Methode zu Grunde würden von den arzneistoffhaltigen Filmen nur die Natriumhydroxid Filme und die 300 µm dicken Suspensionsfilme innerhalb der 3 Minuten zerfallen.

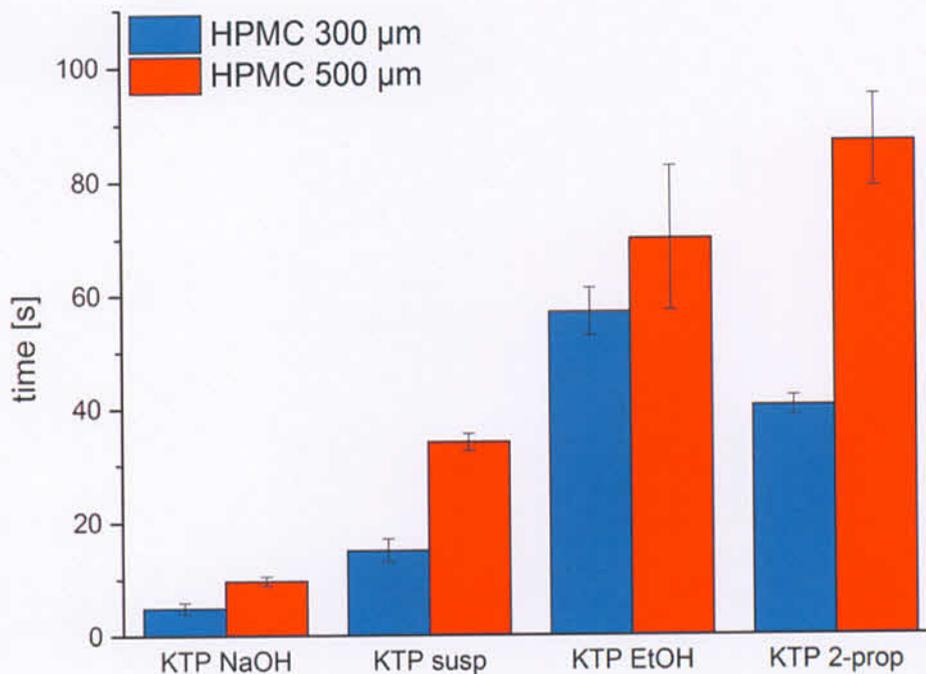


Abbildung 29 Zerfallszeiten ODF; Pharmatester mit Applikationseinsatz für ODF; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

Die Ergebnisse der Zerfallszeiten, die mit Hilfe eines konventionellen Zerfallstesters (Pharma Test Apparatebau AG, Hainburg, Deutschland) [1] mit Applikationseinsatz für Orodispersible Filme bestimmt wurden, sind in Abbildung 29 dargestellt. Der Trend der Zerfallszeiten entspricht denen, die mittels Diarahmen Methode bestimmt wurden. So zerfielen die 300 µm Filme schneller als die 500 µm Filme. Auch bei dieser Methode wurden die schnellste Zerfallszeiten für die Filme basierend auf Natriumhydroxid bestimmt und die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zerfielen am langsamsten. Bei den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln wurde teilweise der Kontakt an der Unterseite der Freisetzungsvorrichtung ausgelöst, bevor ein wirklicher Riss der Formulierung zu erkennen war. Vielmehr kam es zu einer starken Dehnung des Films. Eine weitere Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Filme während des Zerfalls ist folglich sinnvoll. Nach obiger Zerfallszeitdefinition von 3 Minuten, würden nach dieser Methode alle Filme der Definition „orodispersibel“ entsprechen. Die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften während des Zerfalls und die stark differierenden Zerfallszeiten zwischen den Methoden machen eine Definition einer Zerfallszeit ohne weitere genaue Kenntnis des Zerfallsprozesses und ohne Beschreibung des Zerfalls im Mund unmöglich. Um die Filme hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften während des Zerfalls zu untersuchen, wurde die in Kapitel 2.1.3 beschriebene Methode angewandt.

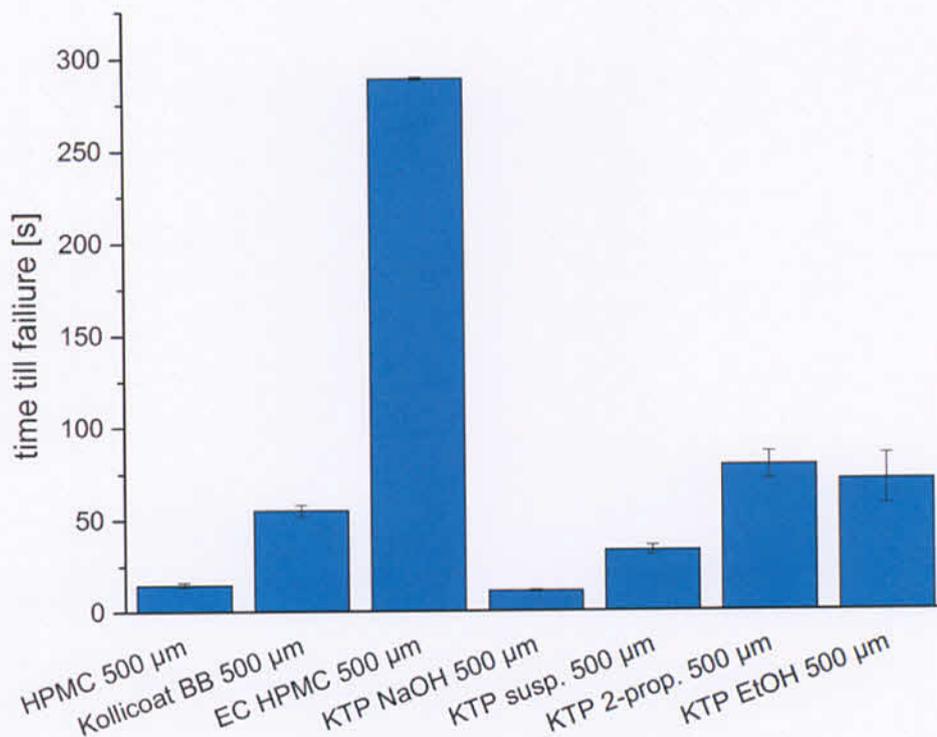


Abbildung 30 Zeiten bis zum Riss für ODF; Strain & Rupture Methode; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

Auch die mittels Strain & Rupture Methode erhaltenen Ergebnisse zeigen den gleichen Trend. Ein schneller Zerfall der Natriumhydroxid Filme und ein langsamerer Zerfall bei den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln (Abbildung 30). Zusätzlich hierzu gibt die in diesem Projekt neu entwickelte Methode aber auch noch Aufschluss über die Dehnung der Filme während der Auflösung. So dehnen sich die Filme basierend auf organischem Lösungsmittel deutlich stärker als die Filme, welche aus einer Suspension oder einer Natriumhydroxidlösung ausgezogen wurden (Abbildung 31). Die neue Methode liefert zusätzlich Informationen hinsichtlich der Geschwindigkeit der Dehnung während der Auflösung. Ein hoher Gradient, wie er z.B. bei den Filmen basierend auf einer Natriumhydroxidlösung zu erkennen war, steht für eine schnelle Ausdehnung. Bei einer langsameren Dehnung während der Auflösung wird ein kleinerer Gradient detektiert. Dieser war bei den Suspensions- und den Filmen basierend auf organischem Lösungsmittel zu erkennen.

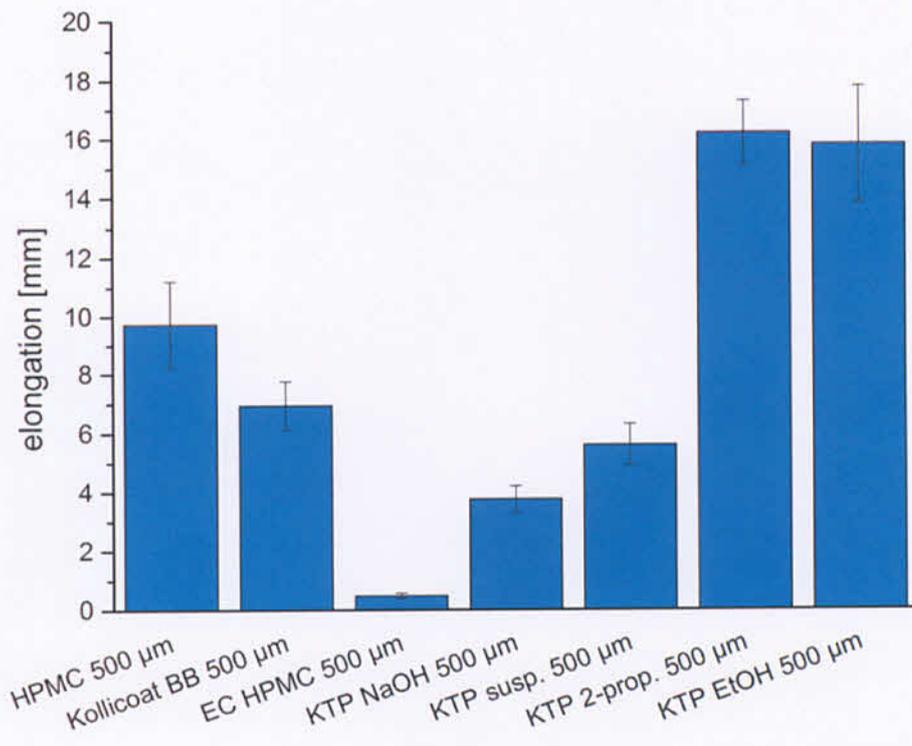


Abbildung 31 Dehnung während der Auflösung der ODF; Strain & Rupture Method; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

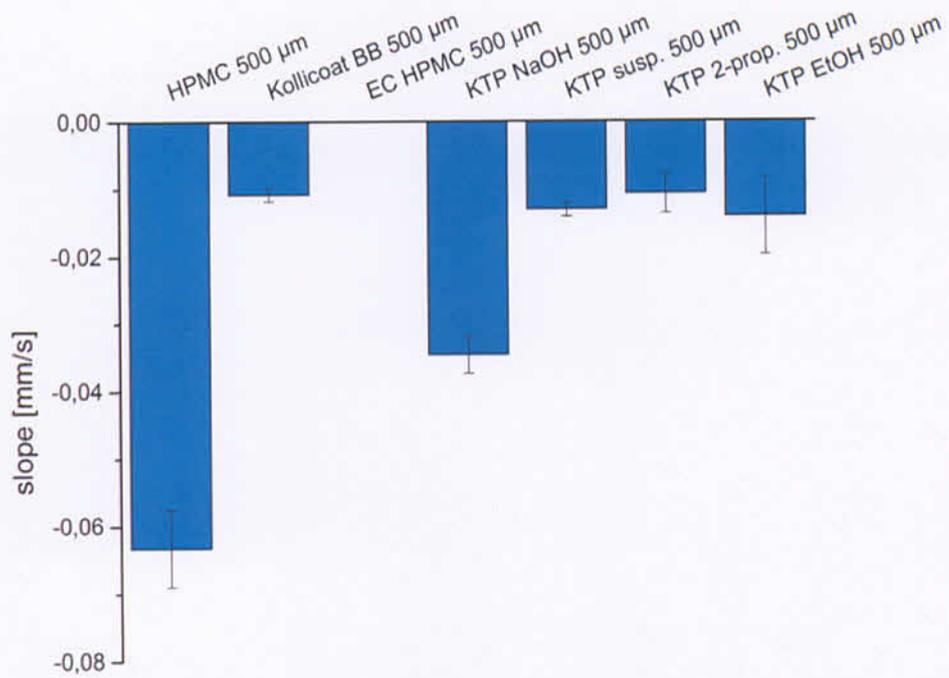


Abbildung 32 Geschwindigkeit der Dehnung während der Auflösung für ODF; Strain & Rupture Method; arithmetisches Mittel +/- Konfidenzintervall n = 6

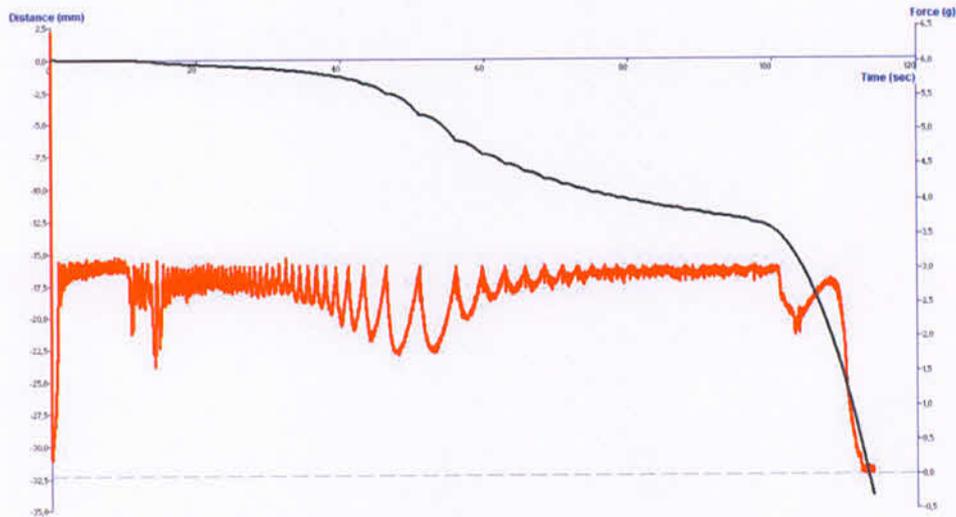


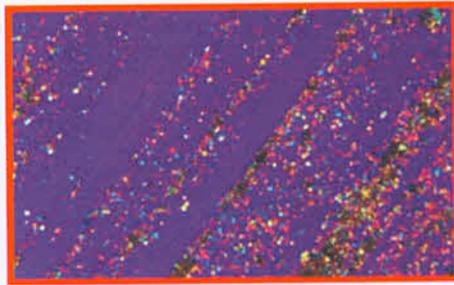
Abbildung 33 Strain & Rupture Methode, Ketoprofen Film basierend auf 2-Propanol (500 µm)

Schaut man sich die aufgezeichneten Kraft Dehnungsdiagramme genauer an, so ist ein weiterer Punkt auffällig. Die aufgezeichneten Zeit Dehnungskurven aller vermessenen 2-Propanol (500 µm) Filme und einiger Ethanol Filme zeigen einen sigmoidalen Verlauf. Das bedeutet, dass die Dehnung im mittleren Bereich der Kurve zunächst schnell verläuft und anschließend wieder eine Gegenkraft aufgebaut wird, die die Dehnung verlangsamt.

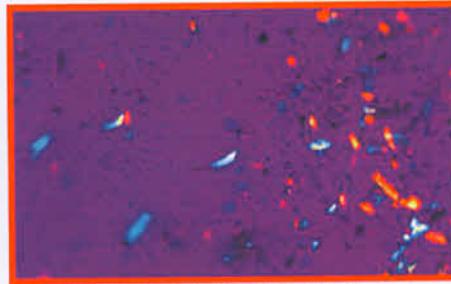
Schließlich stellt sich die Frage, wie die unterschiedlichen Eigenschaften der Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln zu erklären sind. Was sind die Gründe für die stark unterschiedlichen Zerfallszeiten, mechanischen Eigenschaften während des Zerfalls und schließlich auch für den sigmoidalen Kurvenverlauf der 2-Propanol Filme?

Vorliegen des Arzneistoffs im Film

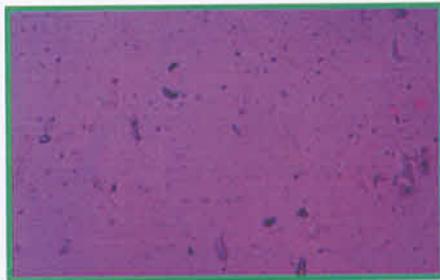
Um die zuvor genannten Fragen zu erörtern, wurden Untersuchungen zu Rekristallisationsvorgängen im Film während des Trocknens bzw. der Lagerung durchgeführt. Die entstandenen oder, im Fall der Suspensionen, schon vorhandenen Kristalle wurden mittels Polarisationsmikroskopie, Röntgendiffraktometrie und kohärenter Anti-Stokes-Raman Streuung (engl.: *coherent anti-Stokes Raman scattering = CARS*) detektiert (2.1.1.8; 2.1.1.10; 2.1.1.11).



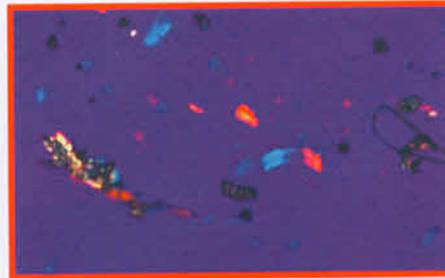
KTP suspension, 300 μm



KTP EtOH (70%), 300 μm



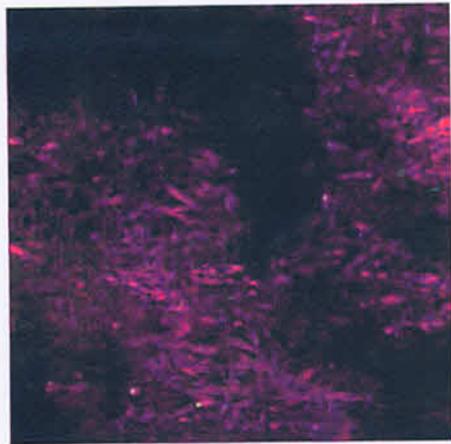
KTP NaOH, 300 μm



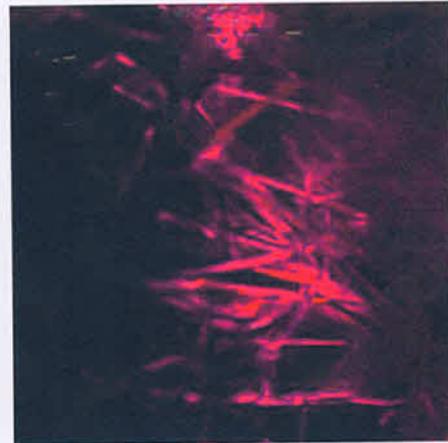
KTP 2 – prop. (70%), 300 μm

Abbildung 34 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Ketoprofen ODF (300 μm)

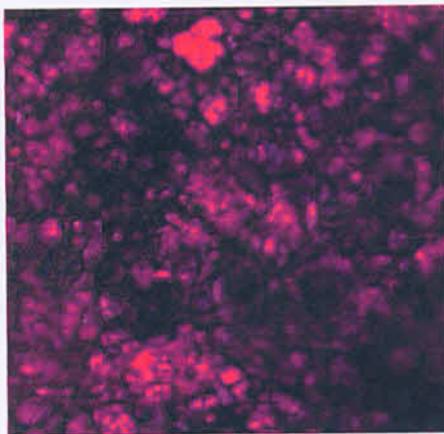
Durch die Aufnahmen mittels Polarisationsmikroskop konnten Kristalle in den Suspensionsfilmen und den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln festgestellt werden. Die Filme die mit Zusatz von Natriumhydroxid hergestellt wurden, zeigten nach einmonatiger Lagerung bei 40 r.h. und 25 °C keine Rekristallisation. In Abbildung 34 sind beispielhaft die vermessenen 300 μm Filme dargestellt. Da bei den Suspensionsfilmen keine Durchsicht durch den Film möglich war, wurden Randstücke zur Vermessung verwendet, an denen eine deutlich geringere Filmdicke anzunehmen ist.



Ethanol 300 μm



2-Propanol 300 μm



Suspension 300 μm



NaOH_{aq} 300 μm

Abbildung 35 Hyperspektrale Aufnahmen der Ketoprofen ODF (300 μm)

CARS wurde verwendet, um nähere Informationen hinsichtlich der Kristallstruktur und der Verteilung der Kristalle im Film zu erhalten. So wurden sowohl „hyperspectral images“ als auch „Z-stacked images“ aufgenommen. Abbildung 35 zeigt die Aufnahmen der auf unterschiedlichen Lösungsmitteln basierenden 300 μm Filme. Die Aufnahmen bestätigen die durch die Bilder des Polarisationsmikroskops erhaltenen Informationen. So sind Kristalle in den Suspensionsfilmen und Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln zu finden. Keine Kristalle konnten in den Filmen, welche unter Zusatz von Natriumhydroxid hergestellt wurden und in den 500 μm ethanolischen Filmen erkannt werden. Ein Vorteil der CARS Messung war die Möglichkeit der Betrachtung der Suspensionsfilme bei kompletter Dicke. Außerdem lieferte die CARS genauere Informationen über die Kristallstruktur des Ketoprofens in den Filmen. So wurden knötchenförmige Kristalle für die Suspensionsfilme erkannt und nadelförmige Kristalle für die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Ein weiterer Vorteil von CARS waren die „Z-stacked images“. So konnten Aufnahmen in unterschiedlichen Schnittebenen des Films gemacht werden (Abbildung 36). Im Gegensatz zu den Suspensionfilmen, die Kristalle über die gesamte Höhe des Films zeigten, konnten bei den kristallhaltigen Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln ausschließlich Kristalle an

der Oberfläche der Filme detektiert werden. Die Seite des Films, die auf dem Intermediatelinier während des Trocknens haftete, zeigte keine Rekristallisation.

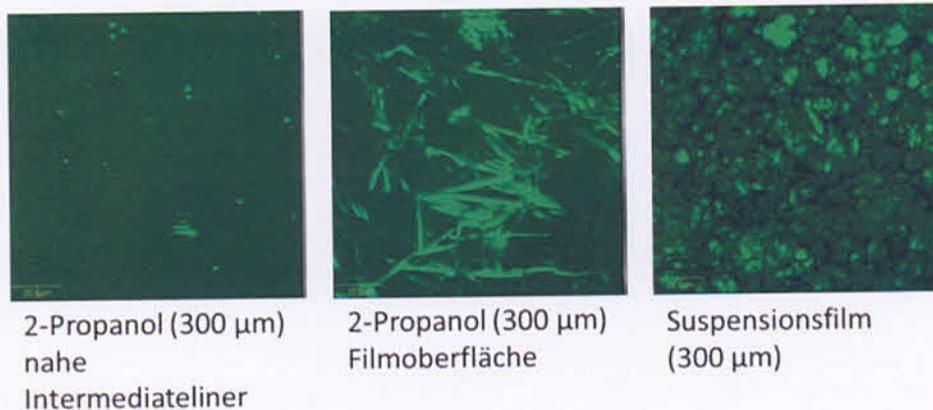
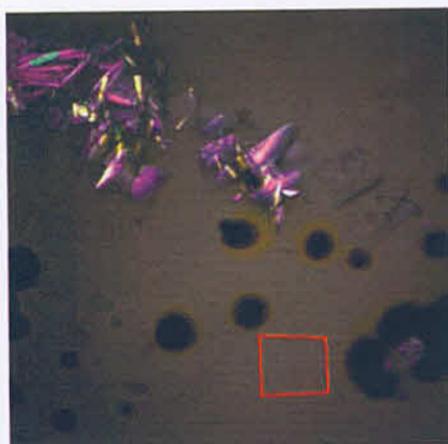


Abbildung 36 Aufnahme in Z - Richtung durch den Film (Schrittgröße 1 μm)

Durch die Kristallisationsprozesse in den untersuchten Filmen lassen sich die oben erkannten und erläuterten Unterschiede erklären. So liegt in den Filmen, bei denen Natriumhydroxid zum Einsatz kam, das Ketoprofen als gut lösliches Natrium Salz vor. Eine schneller Auflösungsprozess bzw. Zerfall ist folglich möglich. In den Filmen basierend auf Suspensionen oder organischen Lösungsmitteln liegen in beiden Fällen Kristalle vor. Im Gegensatz zu den Natriumhydroxid Filmen besteht bei beiden zuvor genannten Formulierungen eine längere Zerfallszeit. Jedoch lässt nur die Detektion von Kristallen keine Erklärung des Unterschieds zwischen den Formulierungen basierend auf Suspensionen und organischen Lösungsmitteln hinsichtlich der Zerfallszeit zu. Die unterschiedliche Kristallstruktur jedoch könnte eine Erklärung liefern. So bilden sich nach der Trocknung verzahnte nadelförmige Kristallteppiche in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln. In den Suspensionsfilmen wurden knötchenförmige Kristalle detektiert, die jeweils vermutlich von Filmbildner umgeben sind. Die fehlende oder geringere Interaktion zwischen den kugelförmigen Kristallen führt schließlich zur Bildung von einer Art Fehlstellen im Film, die zu einem schnelleren Zerfall der Filme führen. Der sigmoidale Verlauf der Dehnung, der für die Isopropanol Filme gemessen wurde, ist evtl. auch durch die unterschiedliche Kristallstruktur zu erklären. So kann es zunächst zu einer gewissen Dehnung des Films kommen bis die Kristalle räumlich näher rücken und stärker interagieren. Dadurch kommt es dann zu einer Verstärkung der Struktur des Films und so zu einer langsameren Dehnung.

Um eine genauere Aufklärung der Vorgänge während des Zerfalls zu ermöglichen, wurden CARS Messungen während und nach dem Auftropfen von Wasser auf die Filmoberfläche gemacht. Die Zugabe von Wasser führte zu einer Trübung der Filme, was auf eine Ausfällung des Ketoprofens hindeuten könnte. Diese Beobachtung wurde auch bei den Ethanol 500 μm Filmen gemacht, was den längeren Zerfall erklären würde, obwohl keine Kristalle im trockenen Film detektiert wurden.



2-Propanol Film (500 µm)
nach Auftropfen von Wasser



2-Propanol Film (500 µm) im
trockenen Zustand

Abbildung 37 CARS "Hyperspectral Images" unter Zugabe von Wasser

Während der Zugabe von Wasser konnten keine CARS Messungen durchgeführt werden, da der Fokus des Mikroskops nicht auf die Filmoberfläche eingestellt werden konnte. Die Filme wurden allerdings nach erneutem Trocknen erneut vermessen. Es wurde eine geringere Menge an plättchenförmigen Kristallen detektiert.

Freisetzung

Ob das unterschiedliche Vorliegen des Ketoprofens sich auch auf die Freisetzung des Arzneistoffs aus den Filmen auswirkt, wurde mittels der in 2.1.1.14 beschriebenen biorelevanten Freisetzungsmethode untersucht. Abbildung 38 zeigt die unterschiedlichen Freisetzungsprofile der einzelnen 500 µm Formulierungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln. Die Ergebnisse für die 300 µm Filme waren vergleichbar. Um die unterschiedlichen Freisetzungsprofile bewerten zu können wurde zunächst der Gehalt der hergestellten Filme bestimmt (Tabelle 12). Die Gehalte der 500 µm Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln sind geringer als die der Suspensions- und Natriumhydroxidfilmen. Dies ist evtl. durch ein unterschiedliches Scherverhalten zu erklären, welches in zukünftigen Versuchen noch untersucht werden muss.

Tabelle 12 Ketoprofen Gehalt der hergestellten Formulierungen

Formulierung	mg/ 6 cm ²	s
2 – prop. 300	22.53	0.57
EtOH 300	24.13	2.79
Susp 300	26.17	1.49
NaOH 300	23.94	1.76
2 – prop. 500	19.92	0.30

EtOH 500	21.86	2.21
Susp 500	25.18	0.46
NaOH 500	24.92	1.7

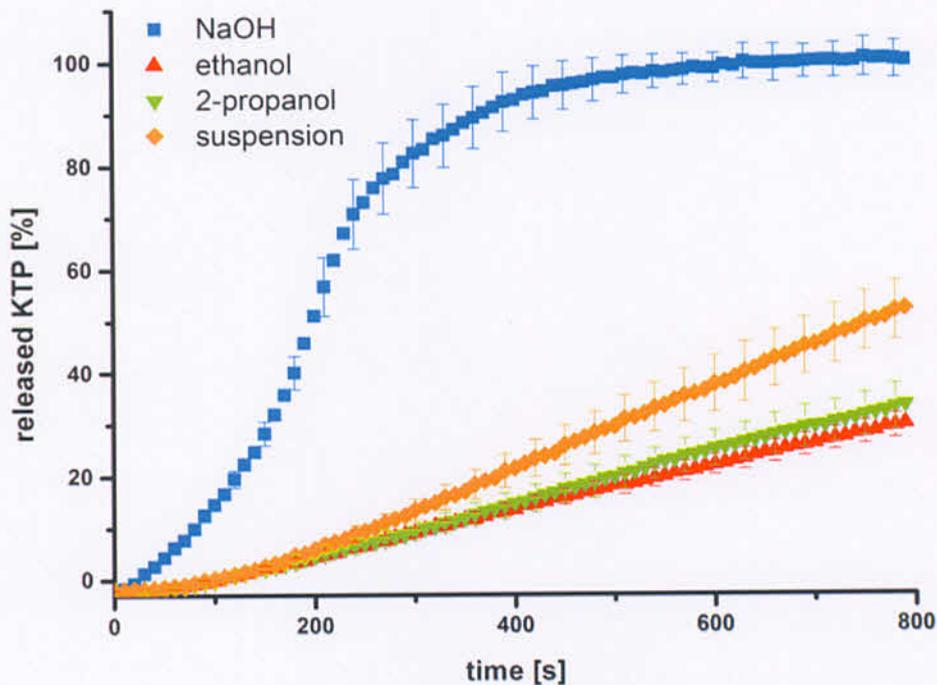


Abbildung 38 Freisetzungsprofile der 500 µm ODF Formulierungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln

Die Ergebnisse der Freisetzung sind vergleichbar mit den Ergebnissen der Zerfallszeiten. So wurde die schnellste Freisetzungsrates für die Filme erhalten, in denen Ketoprofen durch Zugabe von Natriumhydroxid als gut lösliches Natriumsalz vorlag. Die Freisetzungsrates der Filme, die aus organischen Lösungsmitteln hergestellt wurden, sind entsprechend den langen Zerfallszeiten deutlich kleiner. Die Suspensionsfilme setzen den Arzneistoff etwas schneller als die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln, jedoch deutlich langsamer als die Natriumhydroxid Filme frei.

Permeation

Bei im Mund zerfallenden Arzneiformen, bei denen ein Teil des Wirkstoffs schon gelöst im Mund vorliegt, muss immer auch eine bukkale Resorption in Betracht gezogen werden. Auf der einen Seite ermöglicht diese die Umgehung des First Pass Effects und führt damit evtl. zu einer höheren Bioverfügbarkeit. Auf der anderen Seite kann genau dieses Phänomen bei der

Herstellung von Generika zur Schwierigkeiten bei Bioäquivalenzprüfungen führen. Hier wäre eine bukkale Resorption unerwünscht. Folglich wurden Permeationsuntersuchungen mit den oben beschriebenen Formulierungen durchgeführt (2.1.1.13). Abbildung 39 zeigt die scheinbaren Permeation durch Schweinemukosa.

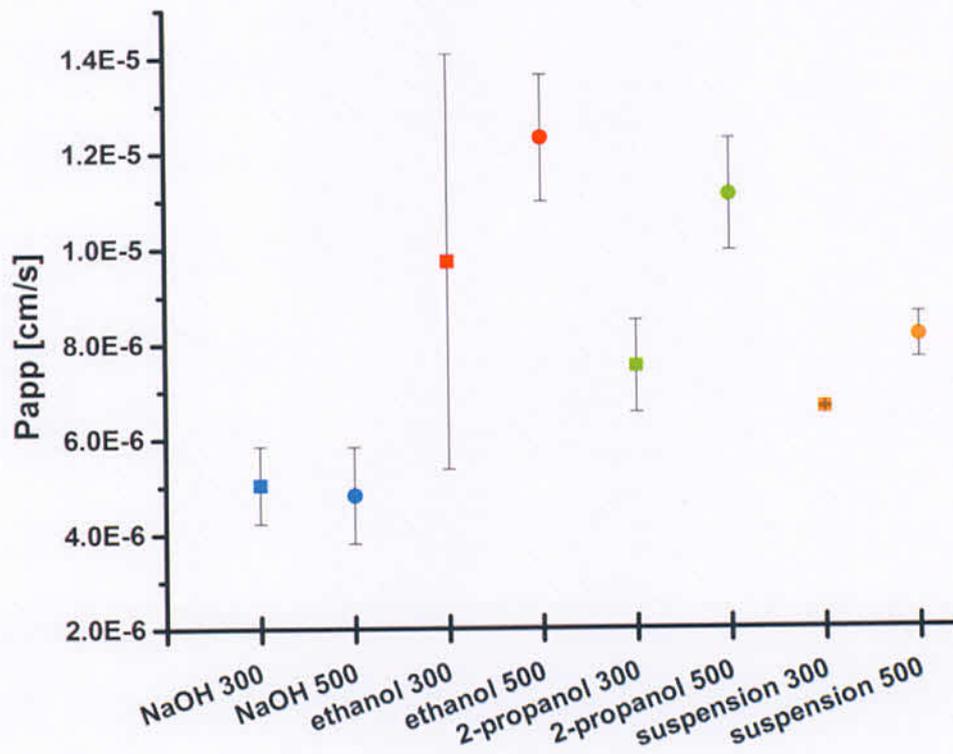


Abbildung 39 Scheinbare Permeation für ODF Formulierungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln

Prinzipiell wird die Bioverfügbarkeit nach dem BCS Klassifizierungssystem durch seine Permeation und Löslichkeit bestimmt. Betrachtet man zunächst die Löslichkeiten von Ketoprofen, je nach Vorliegen im Film, so ist die beste Löslichkeit für das Ketoprofen Natrium Salz gegeben. Die gute Löslichkeit des Salzes führt wiederum zu einer hohen Freisetzungsrates und einem schnellen Zerfall. Das Vorliegen in gelöster Form könnte somit auch zu einer erhöhten scheinbaren Permeation führen. Demnach müsste der zweit höchste Papp Wert für die Suspensionsfilme resultieren und der kleinste Wert für die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Betrachtet man die Ergebnisse in Abbildung 39, so war das Gegenteil der Fall. Ein hoher Papp Wert für die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln und sehr kleine Werte für die Natriumhydroxid Filme. Dies lässt sich durch die ionische Struktur des Ketopropens erklären. Vor allem sehr lipophile, kleine, ungeladene Moleküle penetrieren und permeieren, nach der Lipinski rule of 5 [27], gut in bzw. durch Gewebe. Folglich ist für das geladene Ketoprofen Natrium keine gute Permeation zu erwarten. Der Unterschied zwischen den Suspensionsfilmen und den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln lässt sich evtl. auch durch die unterschiedlichen Kristallstrukturen erklären. Zusätzlich liegt nur ein Teil des Ketopropens kristallin in den organischen Lösungsmittel Filmen

vor. Der andere Teil liegt in amorpher Form im Film vor, was evtl. die Permeation erhöhen kann.

2.1.5 Entwicklung geschmacksmaskierter Ketoprofenhaltiger ODFs

Da ODF laut Definition [1] eine schnelle Auflösung im Mundraum aufweisen, ist eine Lösung des Arzneistoffs im Speichel des Patienten und damit eine Interaktion mit den Geschmacksrezeptoren im Mund möglich. Ein schlechter Geschmack des Arzneistoffs würde somit die Compliance seitens des Patienten extrem reduzieren. Ein entsprechendes Verfahren zur Geschmacksmaskierung ist bei schlecht schmeckenden Arzneiformen folglich unabdingbar. Der in diesem Projekt verwendete Arzneistoff Ketoprofen ruft sowohl einen bitteren Geschmack sowie eine saure Irritation im Mundraum hervor. Die saure Irritation wird vermutlich durch die Propionsäure in der Struktur des Ketoprofens (Abbildung 17) hervorgerufen. Folglich sollte in diesem Projekt versucht werden, Ketoprofenhaltige ODF herzustellen, bei denen sowohl der bittere Geschmack, als auch die saure Irritation im Mundraum reduziert werden. Da eine Überprüfung der Geschmacksmaskierung durch eine Geschmacksbewertung mittels humaner Probanden nicht möglich war, wurden Untersuchungen mittels elektronischer Zunge (2.1.1.14) durchgeführt, um Hinweise auf eine geglückte Geschmacksmaskierung zu erhalten.

2.1.5.1 Kalibrierung der elektronischen Zunge

Aussagen über den absoluten Geschmack einer Substanz – gut oder schlecht – können mit der elektronischen Zunge nicht gemacht werden. Das Sensorsystem ermöglicht vielmehr eine Aussage darüber, inwiefern bestimmte zu überprüfende Substanzen mit den Sensormembranen interagieren. Eine geringere Interaktion der Substanzen mit der Membran kann dann auf eine geringere Interaktion der Substanzen mit den Geschmacksrezeptoren im Mund hindeuten und somit auf eine Verbesserung des Geschmacks. Eine Abhängigkeit der Sensorantwort von der Konzentration des Wirkstoffs besteht nur in einem geringen Abschnitt des Konzentrationsbereichs. Darüber und darunter kommt es trotz steigender oder fallender Konzentration zu keiner Veränderung der Sensorantwort. Um diesen Bereich zu ermitteln, wurden ansteigende Konzentrationen an Ketoprofen gelöst in einer äquimolaren Natriumhydroxid Lösung vermessen. Abbildung 40 zeigt die Antworten der einzelnen Sensoren auf ansteigende Konzentrationen an Ketoprofen.

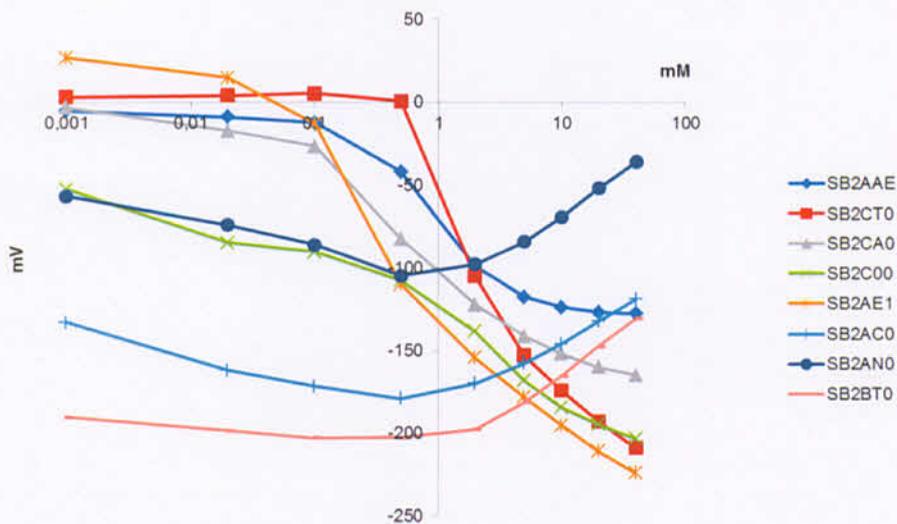


Abbildung 40 Antworten der einzelnen Sensoren der Elektronischen Zunge auf ansteigende Ketoprofen Konzentrationen in äquimolaren Mengen Natronlauge

In einem Konzentrationsbereich zwischen 1 bis 20 mM ist bei allen Sensoren eine konzentrationsabhängige Veränderung der Sensorantworten zu erkennen. Die Sensoren, die für die Detektion eines umami, salzigen, sauren, sauerbitteren und adstringierenden Geschmacks designed wurden, zeigen innerhalb des Bereichs einen Abfall wohingegen die Sensoren, die bittere Substanzen detektieren sollen, einen Anstieg der Konzentration zeigten. Innerhalb dieses Konzentrationsbereichs lassen sich später Rückschlüsse auf eine stärkere oder schwächere Interaktion des Ketoprofens mit der Sensormembran ziehen.

2.1.5.2 Screening nach Möglichkeiten, den bitteren Geschmack des Ketoprofens zu reduzieren

Zunächst wurde versucht durch Zusatz von verschiedenen Aromastoffen, Süßstoffen und Cyclodextrinen den bitteren Geschmack des Ketoprofens zu reduzieren oder zu überdecken. Zu einer 2 mM Ketoprofen Lösung unter Zusatz von äquimolaren Mengen Natriumhydroxid_{aq} wurden verschiedene Süßstoffe, Aromastoffe und Cyclodextrine gegeben. In Tabelle 13 sind die hergestellten und vermessenen Ketoprofenlösungen unter Zusatz von unterschiedlichen Geschmackskorrigenzien aufgeführt.

Tabelle 13 Ketoprofenlösungen mit Zusatz von verschiedenen Geschmackskorrigenzien

Geschmackskorrigenz		Ketoprofen	Natriumhydroxid _{aq} (1M)	Wasser
Saccharin Natrium	0,2 g	0,51 g	2 ml	Ad 100 ml
Natrium Citrat Dihydrat	0,5 g			
Xylitol	5 g			
Acesulfam Kalium	0,4 g			
Sucralose	0,25 g			
Schwarze Johannisbeere Aroma				

Substanzen von der elektronischen Zunge erfasst werden. Der Zusatz von den ionischen Substanzen Acesulfam Kalium, Saccharin Natrium und Natrium Citrat führte nicht zu einem Wechsel der Sensorantworten hin zu reinem Wasser sondern hin zu der reinen Lösung des Geschmackskorrigenz ohne Ketoprofen. Eine Überdeckung des Arzneistoffgeschmacks durch den Süßstoff kann vermutet werden. Folglich Scheint der Zusatz von Cyclodextrinen, Acesulfam Kalium, Saccharin Natrium und Natrium Citrat vielversprechend zu sein um den bitteren Geschmack des Ketoprofens zu verringern oder zu überdecken. Um den Einfluss der Geschmackskorrigenzien besser zu erklären, wurden Lösungen mit ansteigenden Konzentrationen an Geschmackskorrigenzien hergestellt. Die Lösungen, in denen Cyclodextrine und Natriumcitrat als Geschmackskorrigenz verwendet wurden, basierten auf 2 mM Ketoprofenlösungen. Die Acesulfam Kalium und Saccharin Natrium Lösungen basierten auf einer 0,2 mM Ketoprofen Lösung. Die Abbildung 42, Abbildung 43, Abbildung 44 und Abbildung 45 zeigen die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalysen. Nach Zugabe von ansteigenden Konzentrationen von Cyclodextrinen, wechselten die Signale von reinem Ketoprofen hin zu reinem Wasser. In allen anderen Fällen tendierten die Signale mit ansteigendem Gehalt an Geschmackskorrigenz hin zu der reinen Geschmackskorrigenzlösung.

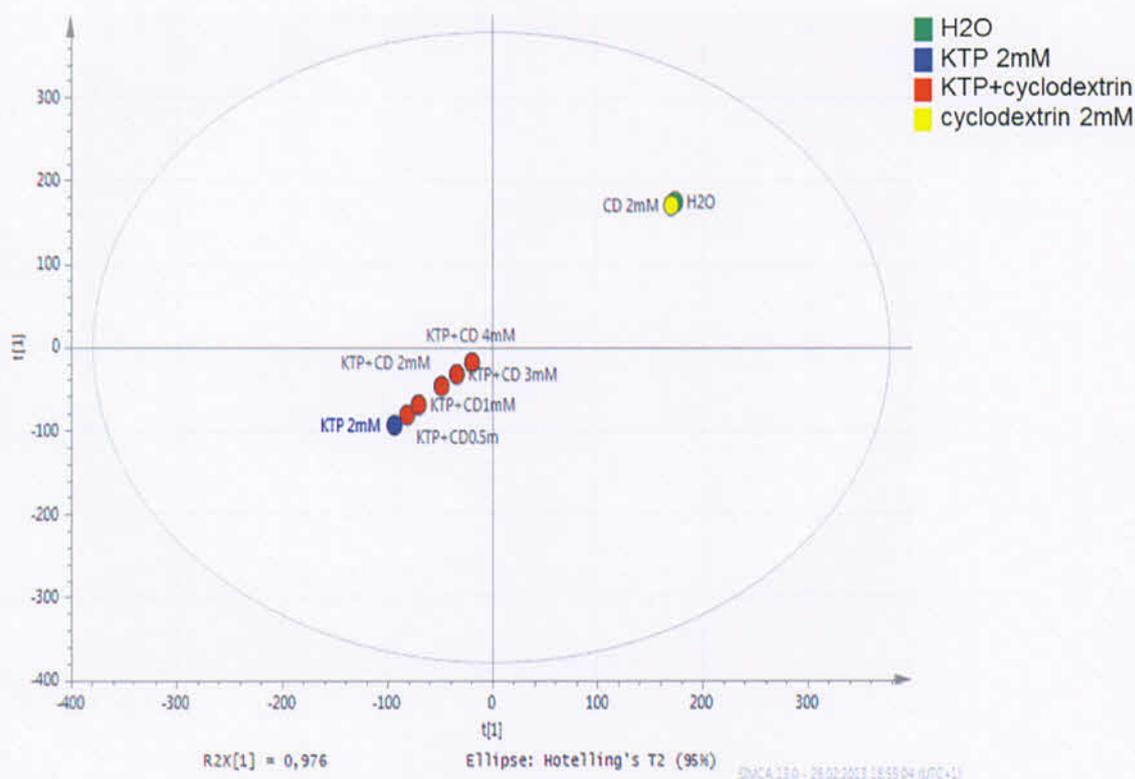


Abbildung 42 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Cyclodextrinen resultierten.

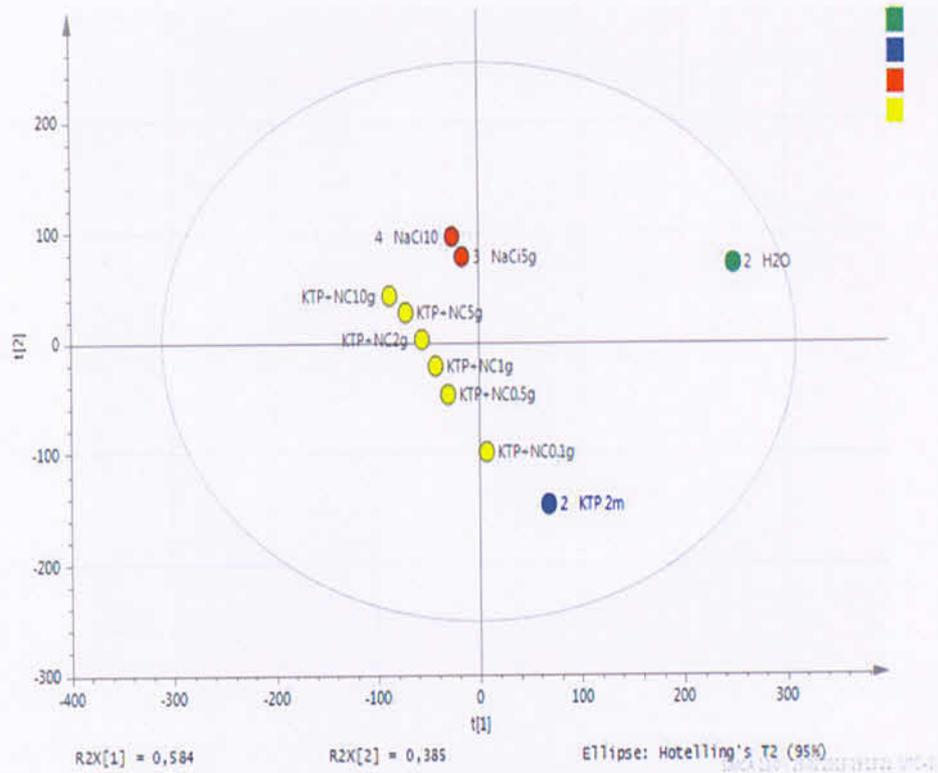


Abbildung 43 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Natrium Citrat resultierten.

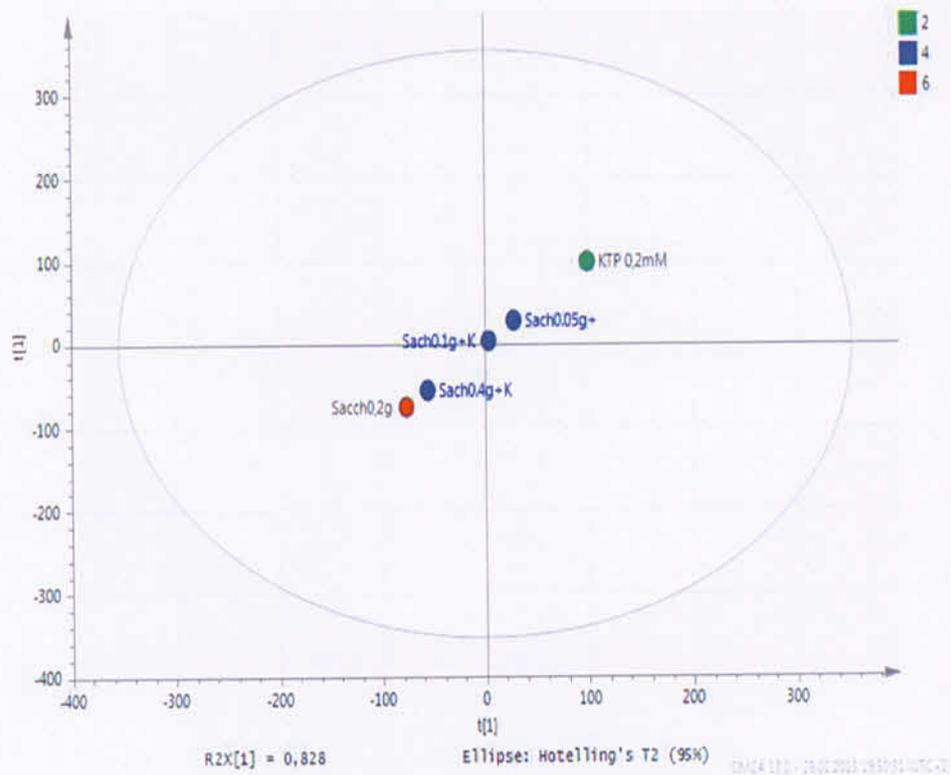


Abbildung 44 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 0,2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Saccharin Natrium resultierten.

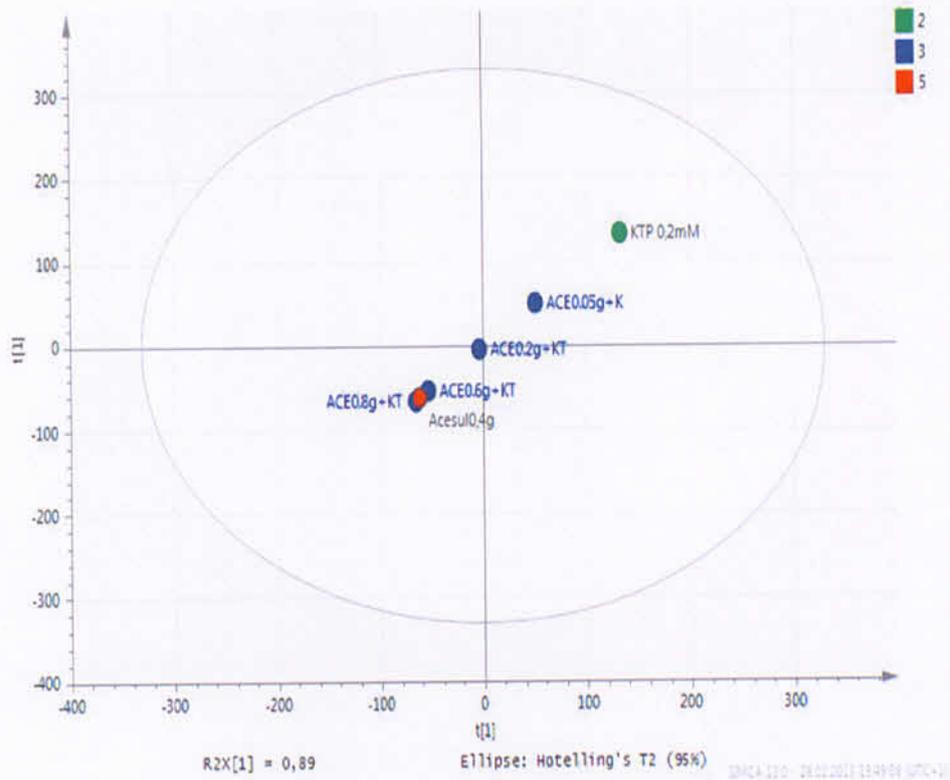


Abbildung 45 Hauptkomponentenanalyse von Sensorantworten, die aus der Vermessung von 0,2 mM Ketoprofen Lösungen mit ansteigendem Gehalt von Acesulfam Kalium resultierten.

2.1.5.3 Verringerung der sauren Irritation im Mundraum

Neben dem bitteren Geschmack im Mund erzeugt Ketoprofen im Mundraum eine saure Irritation. Vermutlich steht diese in Zusammenhang mit der, in der Ketoprofenstruktur befindlichen, Propionsäure. Eine Neutralisation dieser Säure, z.B. durch einen Puffer, könnte somit zu einer Reduktion der sauren Irritation führen. Da in den vorherigen Versuchen zur Herstellung von nicht geschmacksmaskierten Filmen bereits Versuche unter Einsatz von Puffern durchgeführt wurden, um die Löslichkeit des Ketoprofens zu erhöhen, wurden zunächst die in 2.1.4 entwickelten Filme untersucht. Der Einsatz von Phosphatpuffern zur Herstellung von Ketoprofenhaltigen ODF wurde in Abschnitt 2.1.4 nicht beschrieben, da der Einsatz von Puffern die Quellung der eingesetzten Polymere stark beeinträchtigte.

Die nicht geschmacksmaskierten Formulierungen, die aus unterschiedlichen Lösungsmitteln hergestellt wurden, wurden zunächst hinsichtlich ihres pH Wertes untersucht. Dazu wurden jeweils ein 6 cm² großer Film mit einem Sollgehalt von 25 mg / Film in 10 ml Wasser für 10 Minuten geschüttelt. Anschließend wurde der pH Wert der Lösung vermessen. Tabelle 14 zeigt die mittels pH Elektrode und pH Papier (2.1.1.8) ermittelten Ergebnisse.

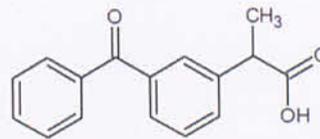
Tabelle 14 pH Werte der in 10 ml Wasser aufgelösten Filmformulierungen aus 2.1.4; n=1

film [300 µm]	pH - indicator	pH - electrode
pure KTP	5	4.15
KTP NaOH film	7	7
KTP EtOH film	5	4.1
KTP 2-prop. film	6	4.05
KTP susp. film	5	4.1

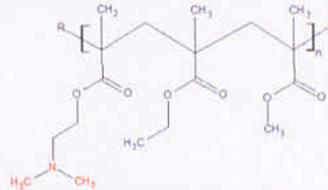
Wie zu erwarten, zeigten die Filme in denen Ketoprofen als Natriumsalz vorlag einen neutralen pH. Die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln und auf Suspensionen erzeugten pH Werte, die denen einer reinen Ketoprofen Lösung entsprachen. Somit könnte angenommen werden, dass die Filme basierend auf eine Natrium Hydroxid Lösung eine geringere saure Irritation im Mundraum hervorrufen würden. Dies konnte nicht bestätigt werden, was vermutlich auf eine deutlich bessere Löslichkeit des Ketoprofen Natriums im Speichel zurück zu führen ist. So besteht zwischen der dissoziierten und nicht dissoziierten Form immer ein Gleichgewicht. Je nach pH Wert des Speichels liegt somit immer auch ein Teil des Ketoprofens als Säure vor, der eine saure Irritation hervorrufen kann.

Da eine reine Neutralisation der Ketopropensäure nicht zielführend war, sollte die Ketopropensäure an ionische Substanzen gebunden werden, um einen abschirmenden Effekt zu erzeugen. Da Ketoprofen in seiner dissoziierten Form als Anion vorliegt, wurden als Gegenionen kationische Substanzen gewählt. Als Hilfsstoffe bekannte – nach evtl. Protonierung – kationische Substanzen sind zum einen tertiäre Amine als auch quartäre Ammonium Verbindungen. Methacrylat Polymere, welche normalerweise im Bereich des Coatings eingesetzt werden, um die Freisetzungseigenschaften der Arzneiformen zu beeinflussen, können sowohl tertiäre Amine als auch quartäre Ammonium Verbindungen enthalten. Da diese Polymere auch Filmbildungseigenschaften besitzen, konnten sie sowohl als Geschmackskorrigenz als auch als Filmbildner eingesetzt werden. Es wurde angenommen, dass eine Bindung des Ketoprofens an die tertiären Amine durch eine Protonierung des Amins und anschließende ionische Wechselwirkung zustande kommt. Beim Einsatz von quartären Ammoniumverbindungen ist keine Protonierung nötig. Hier findet die Bindung zwischen dem positiv geladenen Ammonium Ion durch Ionenaustausch des Cl⁻ Ions gegen das deprotonierte negativ geladene Ketoprofen statt. Es ist allerdings, aufgrund sterischer Hinderungen, eine stärkere Wechselwirkung zwischen der Ketoprofen Säure und dem tertiären Amin als mit der quartären Ammoniumverbindung auszugehen.

- Ketoprofen



- Methacrylate Polymer with Tertiary Amine Structures



- Methacrylate Polymer with Quaternary Ammonium Cations

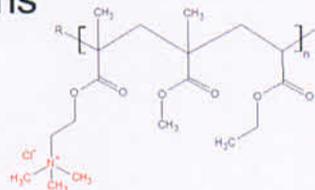


Abbildung 46 Bindung der Ketopropensäure an Polymere mit tertiärer Amin Struktur oder quartärem Ammonium Kation

Ein großes Problem bei der Herstellung der Filmziehlösungen bestand in der schlechten Löslichkeit der Methacrylatpolymere in reinem Wasser. Daher wurde zunächst versucht, durch Erhöhung der Temperatur die Polymere aufzuschmelzen und anschließend im Wasser zu dispergieren. Nach Zusatz von Ketoprofen bildete sich allerdings häufig ein Bodensatz, der sehr klebrig war und nicht mehr aus dem Rollrandglas, in dem die FilmLösung hergestellt wurde zu entfernen war. Auch der Zusatz von zusätzlichen Säuren, führte nicht zu einer Verbesserung der Löslichkeit. Schließlich wurde Ethanol als organisches Lösungsmittel hinzugezogen um die Löslichkeit der Polymere zu verbessern. Da in vorangegangenen Versuchen mit 70 %-igem Ethanol eine Rekristallisation des Arzneistoffs im Film beobachtet wurde, wurde eine 50 %-ige Ethanol Wasser Mischung verwendet. Durch die Bindung des Ketopropens an die Polymere erhöhte sich die Löslichkeit des Komplexes, sodass eine geringere Menge an Ethanol ausreichte, um eine klare Lösung zu erhalten. Da die Methacrylat Polymere eine schlechte Löslichkeit in Wasser und somit vermutlich auch in Speichel zeigen, wurde zusätzlich HPMC hinzugegeben, um einen schnelleren Zerfall der Arzneiform zu ermöglichen.

Tabelle 15 Geschmacksmaskierte Filmformulierungen unter Verwendung von ionischen Methacrylat Polymeren

Labeling	Excipients	KTP	Taste Masking Agent
EtOH	HPMC (10 %); glycerol (1 %); ethanol + water (1:1) ad 50 g	10 %	none
EPO 5			Eudragit EPO (5%)
EPO 10			Eudragit EPO (10%)
EPO 16			Eudragit EPO (16%)
RS 10			Eudragit RSPO (10%)
RS 20			Eudragit RSPO (20%)
SEPO 10			Eudragit EPO (10%) + D-sorbitol (6%)

Tabelle 15 zeigt die finale Zusammensetzung der untersuchten Filmformulierungen. Es wurden Formulierungen mit ansteigendem Gehalt an Methacrylat Polymeren hergestellt sowie eine Formulierung ohne Einsatz eines Geschmackskorrigens. Um einen schnelleren Zerfall zu ermöglichen wurde außerdem eine Formulierung erstellt, in das gut lösliche D-Sorbitol verarbeitet wurde. Die ODF wurden anschließend hinsichtlich ihrer Freisetzung, ihres Zerfalls und mit der elektronischen Zunge untersucht.

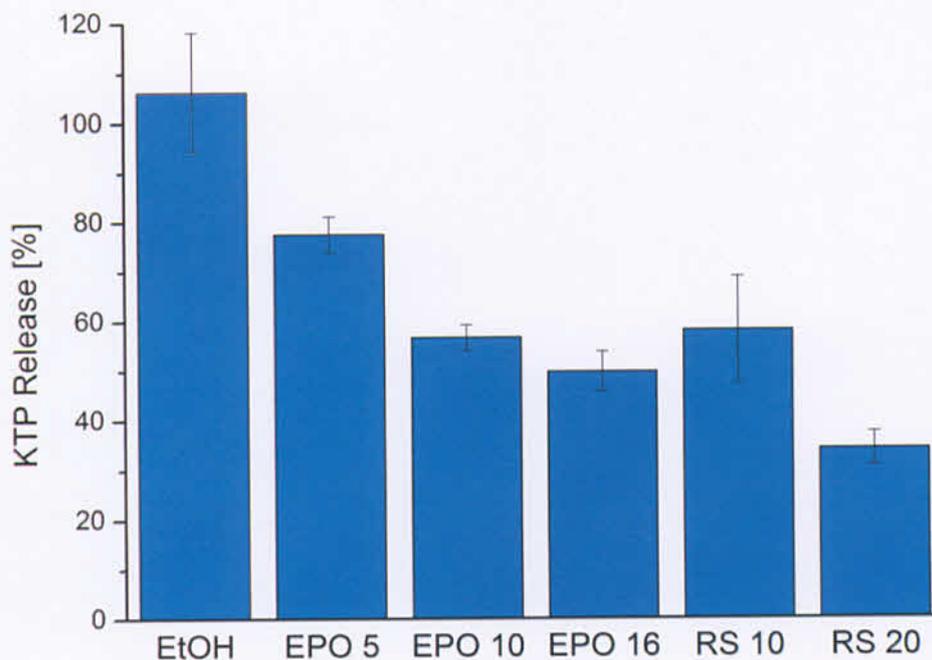


Abbildung 47 Freigesetzter Arzneistoff aus den in Tabelle 15 beschriebenen Formulierungen; 10 ml Phosphatpuffer pH 7,35, 25 mM, 3 Minuten, Mittelwert +/- s, n = 3

Abbildung 47 zeigt die freigesetzte Arzneistoffmenge nach 3 minütigem Schütteln in Phosphatpuffer. Im Gegensatz zu der nicht geschmacksmaskierten Formulierung setzten die Formulierungen, die ein Methacrylat Polymer enthielten, deutlich weniger frei. Mit

aufsteigenden Konzentrationen an Methacrylat Polymeren wurde eine geringere Freisetzung beobachtet. Auch der in Abbildung 48 beispielhaft für die EPO 10 Formulierung Freisetzungsverlauf unter Beachtung der in vivo Bedingungen im Mund zeigt eine langsamere Freisetzungsrate als die nicht geschmacksmaskierte Formulierung.

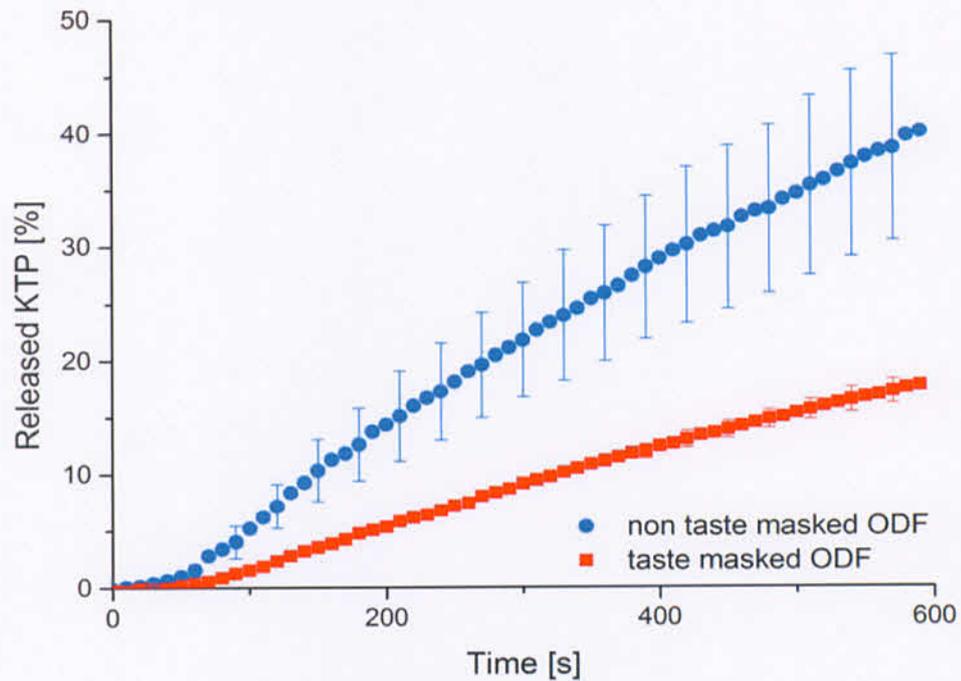


Abbildung 48 Beispielhaftes Freisetzungsprofil der EPO 10 Formulierung gegen eine nicht geschmacksmaskierte Formulierung unter Beachtung der Bedingungen im Mundraum (2.1.2) Mittelwert +/- Konfidenzintervall, n = 6

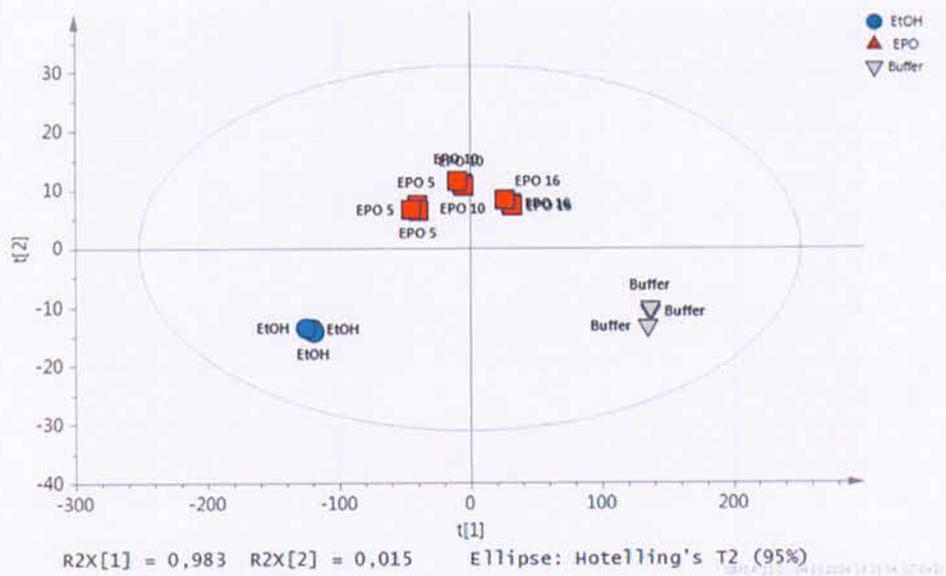


Abbildung 49 Hauptkomponenten Analyse der Sensorantworten; Aufgenommen aus Lösungen von Filmen, die Methacrylat Polymer mit tertiären Aminstrukturen als Geschmacksmaskierungsagensz enthielten. Skalierung: zentriert, 3 Messzyklen, Sensoren: AAE, CTO, CAO, COO, AE1

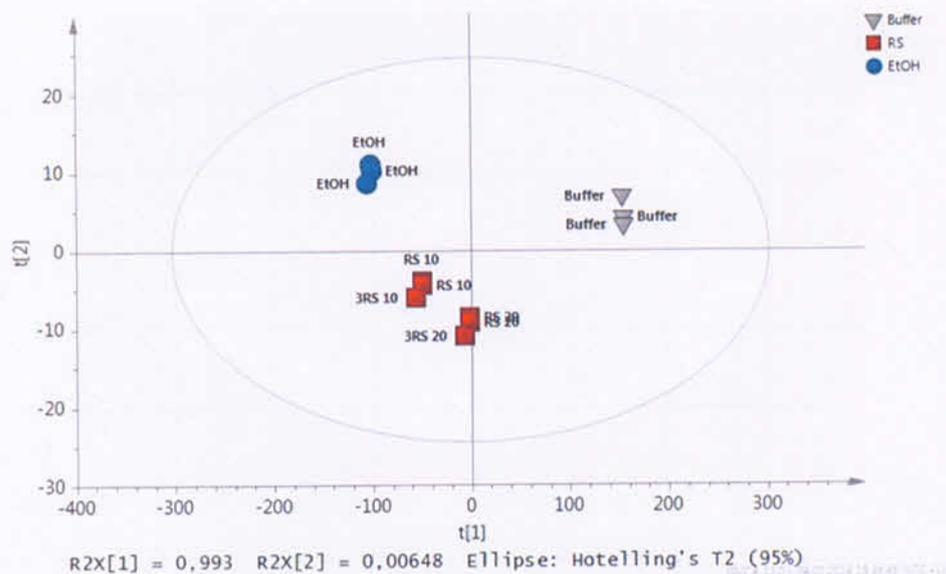


Abbildung 50 Hauptkomponenten Analyse der Sensorantworten; Aufgenommen aus Lösungen von Filmen, die Methacrylat Polymer mit quartäre Ammoniumkationen als Geschmacksmaskierungsagens enthielten. Skalierung: zentriert, 3 Messzyklen, Sensoren: AAE, CTO, CAO, COO, AE1

Bevor die Filme mittels elektronischer Zunge vermessen werden konnten, wurden Filme mit einem Gehalt von jeweils 250 mg Ketoprofen ausgeschnitten und in Phosphatpuffer pH 7,35, 25 mM (2.1.2) bei 37 °C über 5 Minuten freigesetzt (50 rpm). Anschließend wurden die Lösungen mittels elektronischer Zunge vermessen. Die Ergebnisse der einzelnen Formulierungen sind in Abbildung 49 und Abbildung 50 dargestellt. In beiden Darstellungen der Hauptkomponenten Analysen, ist die größte Varianz auf der X-Achse zu beobachten. Ein Unterschied in horizontaler Ebene ist folglich bedeutender als ein Unterschied in vertikaler Richtung. Die Ergebnisse Untersuchungen entsprechen denen der Freisetzungsversuche. So ist ein Wechsel der Sensorantworten von nicht geschmacksmaskierte Formulierungen hin zu reinem Puffer nach Einarbeitung von Methacrylat Polymeren zu erkennen. Je höher die eingesetzte Konzentration an tertiärem Amin oder quartärem Ammonium Ion war desto stärker konnte eine Veränderung in Richtung reinem Puffer beobachtet werden. Eine Reduktion der sauren Irritation im Mundraum kann somit angenommen werden. Diese muss allerdings noch in Studien mit menschlichen Probanden getestet werden.

Da für ODF definitionsgemäß eine schnelle Auflösung essentiell ist, wurden die oben beschriebenen Formulierungen auch hinsichtlich ihrer Zerfallszeiten charakterisiert. Wie Abbildung 51 zeigt, sind vor allem die Zerfallszeiten der Formulierungen, die Methacrylat Polymere mit quartären Ammonium Ionen enthalten, sehr lang. Bei den Formulierungen unter Einsatz von tertiären Aminen sind nur die geringer dosierten Formulierungen akzeptabel. Durch Einsatz von Sorbitol konnte die Zerfallszeit zusätzlich etwas gesenkt werden.

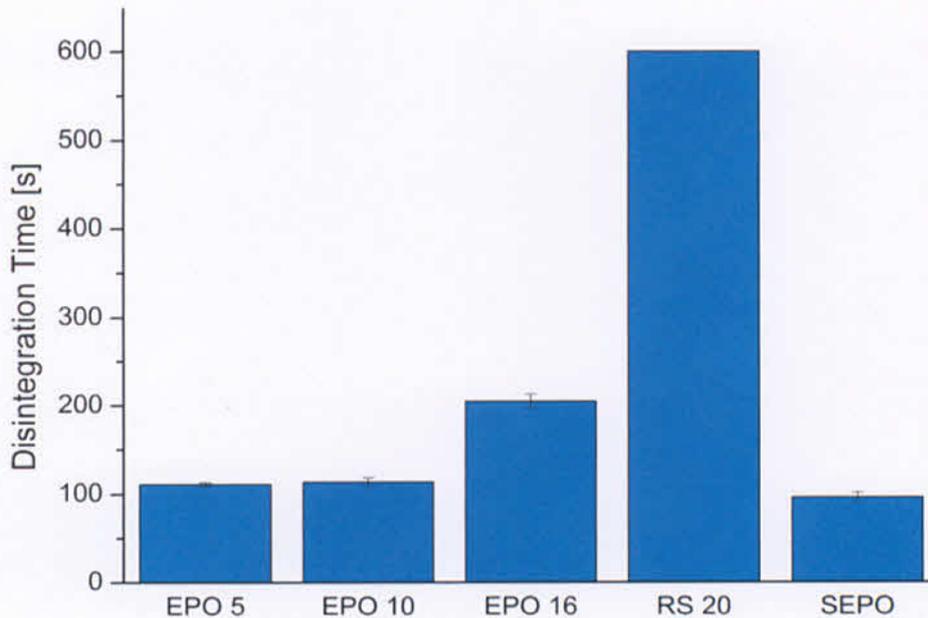


Abbildung 51 Zerfallszeiten der in Tabelle 15 beschriebenen Formulierungen; Diarahmen Methode [23]; Mittelwert +/- Konfidenzintervall ($\alpha = 0,05$), $n = 6$

Durch den Einsatz von Ethanol als Lösungsmittel, zur Herstellung Ketoprofenhaltiger ODF, wurden in vorangehenden Versuchen (2.1.4) Rekristallisationen beobachtet. Mittels Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktometrie konnte eine Rekristallisation des Arzneistoffs nach einmonatiger Lagerung für die in Tabelle 15 beschriebenen Formulierungen ausgeschlossen werden. Dies liegt vermutlich an der geringeren Ethanolkonzentration, sowie an der Bindung an die Methacrylat Polymere, die eine Rekristallisation unterdrücken.

Abschließend lässt sich sagen, dass durch den Einsatz von Methacrylat Polymeren mit tertiären Aminen oder quartären Ammonium Verbindungen vielversprechende Formulierungen hinsichtlich der Geschmacksmaskierung Ketoprofenhaltiger ODF entwickelt wurden. Da ein schneller Zerfall vor allem bei den niedrigdosierten EPO Formulierungen zu beobachten war, kann abschließend die EPO 10 oder SEPO Formulierung als vielversprechendste Rezeptur ausgewählt werden. Trotzdem müssen weitere Studien zeigen, ob auch der bittere Geschmack des Ketoprofens so unterdrückt werden kann oder ob eine Kombination mit Süßstoffen sinnvoll wäre.

2.2 Orodispersible Tabletten und Minitabletten

2.2.1 Methodenbeschreibung

2.2.1.1 Zerfallszeiten

Die Zerfallszeiten der orodispersiblen Tabletten (ODTs) wurden mithilfe des OD-mate (Higuchi Inc., Tokyo, Japan) und dem Zerfallstest nach dem europäischen Arzneibuch [28] gemessen.

Die Zerfallszeiten der orodispersiblen Minitabletten (ODMTs) wurden mithilfe des OD-mate (Higuchi Inc., Tokyo, Japan), eines von M. Hermes entwickelten Zerfallstester für ODMTs [17], des simulated Wetting Tests [29] und einer modifizierten Version des Zerfallstests nach dem europäischen Arzneibuch [28].

Als Zerfallsmedium wurde demineralisiertes Wasser mit einer Temperatur von $37 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ verwendet. Es wurde je der Zerfall von 6 Tabletten pro Charge gemessen.

Mehrere ODMT Chargen wurden von einem Probandenkollektiv in einem in-vivo Zerfallstest auf ihre Zerfallszeit geprüft.

2.2.1.2 Biorelevanter Zerfallstest für orodispersible Minitabletten nach M. Hermes

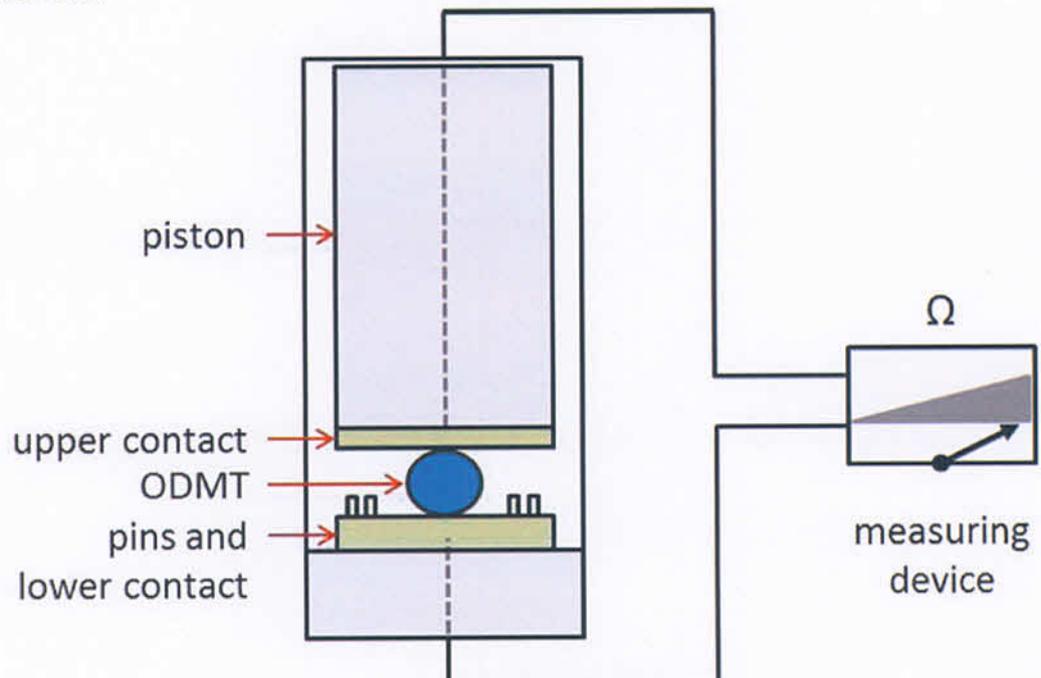


Abbildung 52 Skizze der Messzelle des Zerfallstests nach M. Hermes.

Abbildung 52 Skizze der Messzelle des Zerfallstests nach M. Hermes zeigt den schematischen Aufbau der Messzelle. Das Prinzip der Apparatur beruht auf einer Messung des elektrischen Widerstandes. Ein möglichst reibungsarm gleitender Teflon-Stempel ist an der Unterseite mit

einer Rändelschraube, die den oberen Kontakt für die Messung darstellt, versehen. Das Gewicht des Stempels kann durch kleine Schraubenmuttern angepasst werden. Die eingestellte Gewichtskraft entspricht der von M. Hermes experimentell ermittelten Zungenkraft. Der Stempel wird durch einen Plexiglaszylinder geführt. In die Unterseite des Zylinders ist ein Innengewinde geschnitten, in welches ein aus Teflon gefertigtes Abschlussstück eingebaut wurde. Auf diesem Abschlussstück ist ebenfalls eine Rändelschraube befestigt, auf der sich acht kleine Stifte definierter Höhe befinden. Diese Stifte stellen den zweiten Kontakt für die Messung dar. Zur Vergleichbarkeit der Messung von unterschiedlich dick verpressten ODMTs zu, werden sie immer auf dem Steg liegend zwischen unterem und oberem Kontakt platziert. Somit ist die Strecke, die der Stempel bis zum Kontaktschluss zurücklegen muss, nur durch den Durchmesser und nicht durch die Steghöhe definiert. Durch eine Öffnung im Plexiglaszylinder auf Höhe der Probe kann das Zerfallsmedium zugegeben und der Zerfallsprozess beobachtet werden. Bei einem Durchmesser der Rändelschrauben von 12 mm und einem Tablettendurchmesser von 2 mm beträgt das Spaltvolumen ca. 225 mm³. Somit kann mit sehr kleinen Volumina (< 1 ml) gearbeitet werden. Überschüssige Flüssigkeit läuft durch die gefrästen Öffnungen ab. Oberer und unterer Kontakt sind mit einem Messgerät verbunden, das den elektrischen Widerstand am Spalt misst. Die Auflösung der Zeitmessung beträgt 1/20stel Sekunde. Es wurden für die Messungen je 0,5 ml Zerfallsmedium mit einer Einkanalpipette aufgezogen und für den Zerfall verwendet.

Messprinzip

Bevor Zerfallsmedium zugegeben wird, liegt der elektrische Widerstand außerhalb des Messbereichs des Gerätes ($> 9,9 \cdot 10^{37} \Omega$). Sobald Zerfallsmedium zugegeben wird, füllt es den Spalt zwischen den Kontakten. Durch die verbesserte Leitfähigkeit des Zerfallsmediums fällt der Widerstand um mehrere Zehnerpotenzen. Durch diese abrupte Änderung des Widerstands wird der vorher definierte obere Schwellenwert unterschritten und die Messung automatisch gestartet. Während des Zerfallsprozess der Tablette zeigt der Widerstand einen Plateauzustand. Sobald die ODMT soweit zerfallen ist, dass sich oberer und unterer Kontakt berühren, fällt der elektrische Widerstand, aufgrund des direkten Kontakts der elektrisch leitenden Materialien, erneut abrupt ab. Durch den erneuten schlagartigen Abfall des Widerstands wird der untere Schwellenwert unterschritten und die Messung automatisch beendet. Die Zerfallszeit ist als Dauer zwischen den Schwellenwerten definiert. Der Kurvenverlauf kann auf Abbildung 53 nachvollzogen werden. Ein Strukturverlust auf 40% des ursprünglichen ODTM-Durchmessers ist als Endpunkt definiert. Dementsprechend sind die Stifte am unteren Kontakt auf eine definierte Höhe von 0,8 mm eingestellt (entspricht 40% einer 2 mm ODMT).

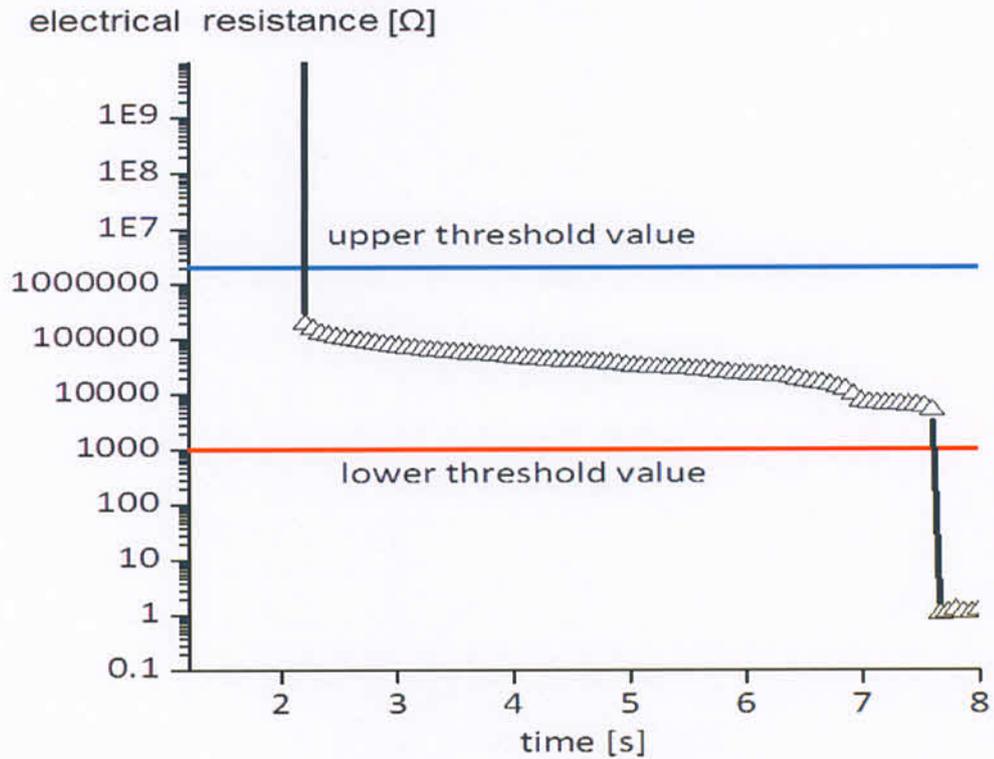


Abbildung 53 Beispielverlauf des Widerstands während der Messung des Zerfalls.

2.2.1.3 OD-mate

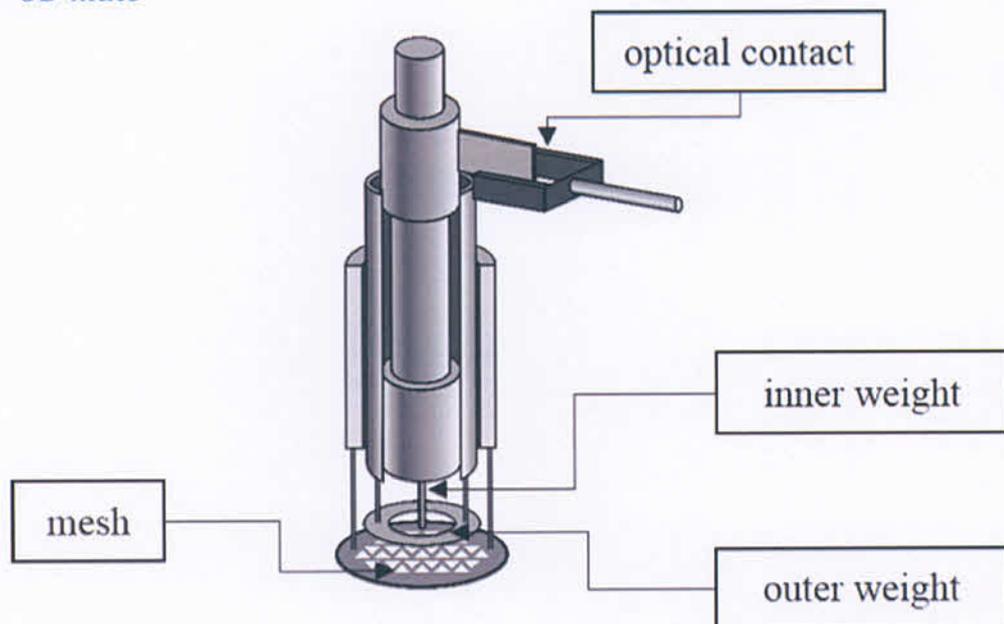


Abbildung 54 Skizze der Messzelle des Zerfallstesters OD-mate.

Der OD-mate (Abbildung 54) ist ein automatisierter Zerfallstester, der speziell für erodispensible Tabletten entwickelt wurde. Aufgrund seiner Abmessungen und der

unterschiedlichen möglichen Messmethoden, ist der OD-mate auch für den Gebrauch mit ODMTs geeignet.

Dieser automatisierte Zerfallstest ahmt die Kraft der Zunge im Mundraum durch den Einsatz eines inneren (30 g) (Abbildung 55 a) bzw. äußeren (100 g) (Abbildung 55 b,c) Gewichts nach. Diese unterschiedlichen Gewichte werden während der Messung auf der zu untersuchenden Tablette platziert und beschleunigen, ähnlich wie die Zungenkraft im Mundraum, den Zerfall. Für die Messung wird eine Tablette bzw. Minitablette auf der Oberseite des Siebs platziert und die Gewichte, die sich jeweils an der Unterseite eines Stempels befinden, darauf abgelegt. Die gesamte Messzelle wird anschließend herabgelassen in ein kleines Becherglas, in dem sich das Zerfallsmedium befindet. Sobald das Sieb eine vorher definierte Position erreicht, startet automatisch die Messung. Wenn die Tablette bis zu einem bestimmten Grad zerfallen ist (vorher zu definieren z.B. 40 % der Tablettenhöhe) fällt das innere Gewicht bis zu diesem Punkt herunter und unterbricht einen optischen Kontakt an dessen oberem Ende. Diese Unterbrechung beendet automatisch den Messvorgang.

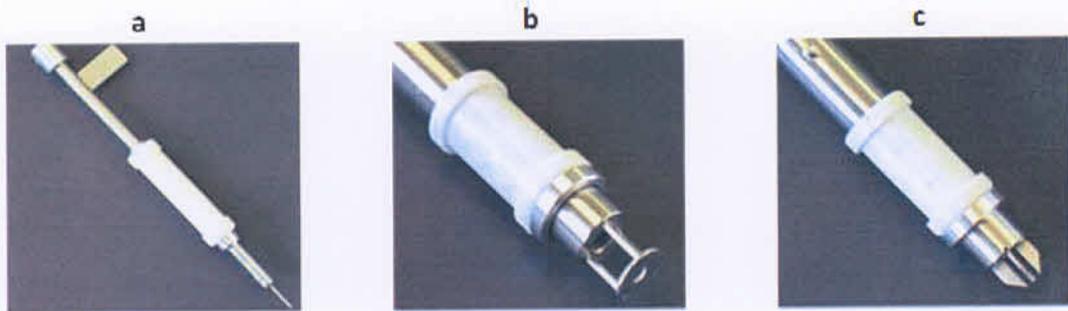


Abbildung 55 a) Inneres Gewicht. b) Rundes äußeres Gewicht. c) Klingenähnliches äußeres Gewicht.

Für die Messung sind 3 verschiedene Messmethoden vorgesehen. Je nach gemessener Zerfallszeit mit der sogenannten „general method“ wird die für die jeweilige Messreihe eine Prozedur ausgewählt. Bei der „general method“ wird das runde äußere Gewicht mit dem triangulärem Sieb (Abbildung 56 a) und 10 ml Zerfallsmedium kombiniert. Falls die Zerfallszeit mit der „general method“ 60 Sekunden übersteigt wird die „accelerated method“ angewendet. Diese bedient sich an dem klingenähnlichen äußerem Gewicht und dem trapezoidalen Sieb (Abbildung 56 b). Durch die geringere Auflagefläche des klingenähnlichen äußerem Gewicht wird ein höherer Druck erzeugt und somit der Zerfall beschleunigt. Gleichzeitig drücken die spitz zulaufenden Klingen erweichtes Material zur Seite und lassen mehr Medium in die Tablette eindringen. Falls die Zerfallszeit mit der „general method“ 15 Sekunden nicht übersteigt wird die „filter paper method“ angewendet. Hier wird ein kleines Stück Filterpapier auf das trapezoidale Sieb gelegt und nur 1 ml Zerfallsmedium verwendet. Das klingenähnliche äußere Gewicht wird bei dieser Methode verwendet. Durch das geringe Volumen an Zerfallsmedium wird so der Zerfall im Vergleich zu den anderen Methoden verringert.

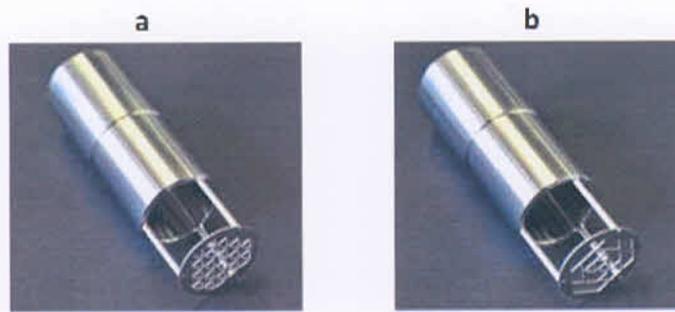


Abbildung 56 a) Trianguläres Sieb. b) Trapezoides Sieb.

2.2.1.4 Simulated Wetting Test

Der Simulated Wetting Test wurde von Park et al. [29] für orodispersible Tabletten entwickelt. Durch eine Anpassung des experimentellen Aufbaus kann auf einfache Weise auch die Benetzungszeit von ODMTs bestimmt werden. In die Vertiefungen einer 96-Wellplatte wurde ein Filterpapier (5 mm Durchmesser) gelegt und mit 20 μl einer 0,1 %igen Brilliantblau 85 E133-Lösung befeuchtet. Anschließend wurde eine einzelne ODMT auf das befeuchtete Filterpapier gelegt. Somit kam nur die Unterseite der ODMT in Kontakt mit der Lösung. Es wurde die Zeit ab dem Kontakt mit dem Filterpapier bis zur endgültigen Blaufärbung und damit Benetzung der ODMT gemessen. Abbildung 57 zeigt den Verlauf einer Messung des Simulated Wetting Tests vom Auflegen der ODMT bis zur vollständigen Benetzung.

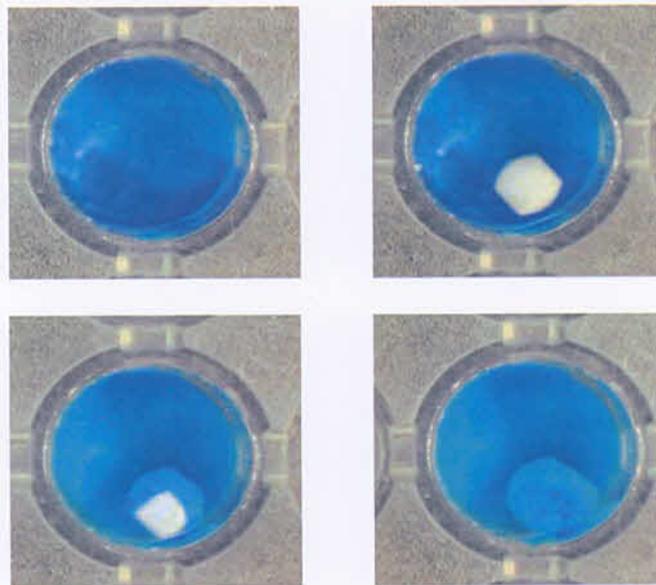


Abbildung 57 Messverlauf des Simulated Wetting Tests.

2.2.1.5 Konventioneller Zerfallstest nach dem europäischen Arzneibuch

Die Zerfallszeit von orodispersiblen Tabletten wurde mithilfe einer DT2 Zerfallsapparatur (SOTAX GmbH, Lörrach, Deutschland) nach der Monographie 2.9.1 des europäischen Arzneibuchs gemessen.

2.2.1.6 Konventioneller Zerfallstest nach dem europäischen Arzneibuch modifiziert nach Kleinebudde

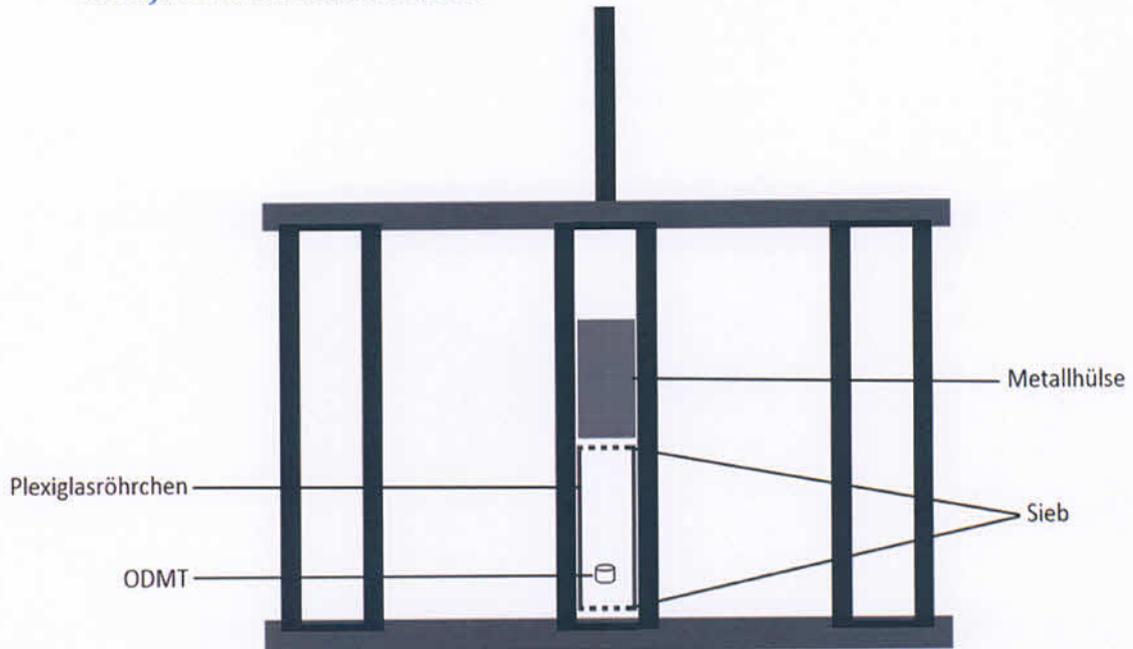


Abbildung 58 Skizze des nach Kleinebudde modifizierten Zerfallstesters.

Um ODMTs (2 mm Durchmesser) mit der Methode nach Ph. Eur. 2.9.1 vermessen zu können, wurde die von Kleinebudde [30] für Pellets modifizierte Version adaptiert. Eine einzelne ODMT wurde in ein 10 mm breites Plexiglasröhrchen gelegt, das an beiden Seiten mit einem Sieb der Maschenweite 710 μm verschlossen ist. Das Plexiglasröhrchen wurde in eine Zerfallsapparatur (DT2, SOTAX GmbH, Lörrach, Deutschland) gegeben und mit einer Metallhülse beschwert, damit die Position des Plexiglasröhrchens nicht verändert werden konnte während der Messung. Abbildung 58 zeigt den schematischen Aufbau des modifizierten Zerfallstesters.

2.2.1.7 In-vivo Zerfallstest

Verschiedene Zerfallstests in der Mundhöhle wurden schon in der Literatur z.B. von Abdelbary et al. [31] oder Dor und Fix [32] beschrieben. In dieser Arbeit wurde die Zeit untersucht bis sich subjektiv keine irritierenden Partikel mehr auf der Zunge des jeweiligen Probanden befunden haben.

Für den ersten in-vivo Zerfallstest wurden 18 erwachsene Probanden (zwischen 23 und 59 Jahre alt; 13 weiblich & 5 männlich) rekrutiert. Die Probanden erhielten randomisiert 3 verschiedene ODMT Chargen und wurden gebeten, die Zeit vom ersten Kontakt der ODMT mit der eigenen Zunge bis zu dem Zeitpunkt an dem keine irritierenden Partikel mehr auf der

Zunge spürbar waren zu messen. Es war ihnen erlaubt, die ODMT mit der Zunge in Richtung Gaumen zu drücken, sowie die ODMT leicht hin- und herzubewegen, ohne darauf zu beißen.

Für den zweiten in-vivo Zerfallstest wurden 10 erwachsene Probanden (zwischen 24 und 34 Jahre alt; 6 weiblich & 4 männlich) rekrutiert. Die Probanden erhielten randomisiert 18 verschiedene ODMT Proben (6 Chargen; n = 3) und wurden gebeten die Zeit zu messen vom ersten Kontakt der ODMT mit der eigenen Zunge bis zu dem Zeitpunkt an dem keine irritierenden Partikel mehr auf der Zunge spürbar waren. Es war ihnen erlaubt, die ODMT mit der Zunge in Richtung Gaumen zu drücken, sowie die ODMT leicht hin- und herzubewegen, ohne darauf zu beißen.

Die Ergebnisse wurden verwendet um eine Korrelation zwischen den verschiedenen In-vitro-Zerfallszeiten und In-vivo-Zerfallszeiten zu ermöglichen.

2.2.1.8 Tablettierung

Die ODTs und ODMTs wurden unter Verwendung einer Rundläuferpresse (Pressima MX-EU-B/D, IMA Kilian, Köln, Deutschland) hergestellt. Durch die Instrumentierung konnten die entstehenden Kräfte sowohl am Ober- als auch am Unterstempel beim Passierend der Vor- und Hauptdruckrollen, sowie Aushebe- und Abstreifkraft gemessen werden. Mit der Software MS 2300 (IMA Kilian, Köln, Deutschland) konnten diese gemessenen Kräfte am Computer visualisiert und aufgezeichnet werden. Ein motorenbetriebener Rührflügelfüllschuh (15 U/min) wurde zur Befüllung der einzelnen Matrizen verwendet. Für die ODTs wurden 8 mm Durchmesser EU-B Stempel ohne Wölbung (biplan) (Ritter Pharma-Technik, Stapelfeld, Deutschland) verwendet. Die für ODMTs eingesetzten EU-B Tablettierwerkzeuge waren als 19-fache, konkave Stempel mit 1,4 mm Wölbungsradius und 2 mm Durchmesser (Ritter Pharma-Technik, Stapelfeld, Deutschland) gefertigt. Die Umdrehungsgeschwindigkeit der Matrizenscheibe betrug 10 U/min. Das Tablettengewicht wurde auf 6,25 mg/ODMT bzw. 200 mg/ODT eingestellt. Alle Tabletten wurden anschließend auf einem 125 µm Luftstrahlsieb (Hosokawa, Alpine, Augsburg, Deutschland) bei einem Unterdruck von 300 Pa für 120 s entstaubt. Die Pressdrücke wurden aus der verwendeten Presskraft und der Stempelfläche berechnet. Bei konkaven Stempeln wurde die Wölbung des Stempels berücksichtigt. Zunächst wurde aus der Steghöhe (h) und der Dicke der Tablette (W) die Höhe der Kalotte (h_K) berechnet:

$$h_K = ((W-h))/2$$

Der Radius der Kugelkalotte berechnet sich nach,

$$r = (a^2 + h_K^2) / (2h_K)$$

wobei a der Radius der Schnittfläche von Kugel und Ebene ist. Die Fläche der Kalotte wie folgt berechnet:

$$A = \pi \cdot r \cdot 2h$$

Aus der berechneten Fläche und den Presskräften beim Tablettieren wurden die verwendeten Pressdrücke berechnet.

2.2.1.9 Bruchkraft

Die Analyse der Bruchkraft der ODTs erfolgte mit dem Bruchkrafttester TBH 210 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland). Es wurden jeweils 10 Tabletten pro Charge untersucht.

Die Analyse der Bruchkraft der ODMTs erfolgte mit einem Texture Analyser XT2i (Stable Micro Systems, Godalming, Großbritannien). Die Messung wurde durch eine radiale Belastung mit einem 2 mm Durchmesser Sondenkopf durchgeführt. Die Sonde wurde bis zum ersten Kontakt (exakt 2 mm über dem Nullpunkt) geführt und anschließend 1 mm weiter mit einer Geschwindigkeit von 0,1 mm/s bewegt. Ein Kraft-Weg-Diagramm wurde während der Messung aufgezeichnet und das erste Kraftmaximum wurde als Bruchkraft der ODMT definiert. Es wurden jeweils 10 Tabletten pro Charge untersucht.

2.2.1.10 Druckfestigkeit

Die Druckfestigkeit (σ) biplaner Tabletten wurde entsprechend der unten stehenden Gleichung aus der Bruchkraft (BK in N), der Tablettensteghöhe (h in mm) und dem Tablettendurchmesser (D in mm) berechnet [33].

$$\sigma = (2 \cdot BK) / (h \cdot D \cdot \pi)$$

2.2.1.11 Friabilität

Der Abrieb der ODTs wurde in Anlehnung an die Monographie „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ bestimmt. Dazu wurde eine Probe ganzer ODTs verwendet, die so nahe wie möglich an 6,5 g (6,3 – 6,7 g) lag. Bei einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 25 U/min wurden die Tabletten für vier Minuten in einem Friabilitätstester (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) bewegt. Vor und nach der Prüfung wurden die ODTs mittels Druckluft entstaubt und anschließend gewogen (MC 210P, Sartorius, Göttingen, Deutschland), um den Tablettenabrieb zu berechnen.

Der Abrieb der ODMTs wurde nach einer von Stoltenberg und Breikreutz [34] vorgeschlagenen Methode bestimmt, die von Sucker [35] für Pellets entwickelt wurde. Als Proben wurden pro Messung je 1 g ODMTs in ein Schnappdeckelgläschen (55x26 mm)

eingewogen und 60 Minuten auf einer Schüttelplatte (SM 25, Bühler, Hechingen, Deutschland) bei 200 Vibrationen pro Minute bewegt. Vor und nach der Prüfung wurden die ODMTs mit Hilfe eines 125 µm Luftstrahlsiebs (Hosokawa, Alpine, Augsburg, Deutschland) bei einem Unterdruck von 300 Pa für 120 s entstaubt. Anschließend wurde die Massendifferenz bestimmt, um den Tablettenabrieb zu berechnen.

2.2.1.12 Sprühtrocknung

Ein Sprühtrockner besteht aus einem Turm, in dessen oberem Teil die zu trocknenden Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen in feine Tröpfchen versprüht werden. Gleichzeitig strömt bei dem verwendeten Sprühtrockner heiße Trocknungsluft von oben nach unten (Gleichstromverfahren) und trocknet innerhalb weniger Augenblicke die feinen Tropfen der zu trocknenden Flüssigkeit. Durch die Sprühtrocknung lassen sich flüssige Zubereitungen zu pulverförmigen Endprodukten verarbeiten.

Die Sprühtrocknung wurde in dieser Arbeit zur Trocknung verschiedener Polymethacrylat Lösungen mit Ketoprofen verwendet. Da die Lösungen immer zu bestimmten Anteilen aus Alkohol bestanden und die verwendete Anlage (Büchi Minispraydrier B191, Büchi Labortechnik AG, Flawil, Schweiz) nicht explosionsgeschützt war, wurde jeweils der Luftstrom berechnet und mit der eingesetzten Menge und der Durchflussrate der Pumpe gleichgesetzt. Die Pumpe konnte dementsprechend immer nur maximal so stark eingestellt werden, dass die maximal zulässige Konzentration der jeweiligen Alkohole in der Luft innerhalb des Trockners nicht überschritten wurde.

2.2.1.13 Ram Extrusion

Zur Herstellung der Schmelzextrudate für die Geschmacksmaskierung von ODMTs mit Polymethacrylaten wurde eine Ram Extrusion durchgeführt. Als Ram-Extruder wurde ein Hochdruck Kapillarviskosimeter (Rosand RH2000, Malvern Instruments Ltd, Worcestershire, Großbritannien) verwendet. Zunächst wurden die einzelnen Bestandteile in Pulverform in ein Mischgefäß eingewogen (Sartorius Universal MA AF 200, Sartorius, Göttingen, Deutschland) und mit einem Turbula-Mischer Typ T2C (W.A. Bachofen, Basel, Schweiz) für je 15 Minuten gemischt. Zur Extrusion und Vorverdichtung wurde eine Temperatur von 90 °C verwendet. Die Vorverdichtungsdauer betrug 23 min und anschließend wurde der Stempel mit einer Geschwindigkeit von entweder 100 mm/min oder 200 mm/min. Die Beladung des Hochdruck Kapillarviskosimeters lag je nach eingesetzter Pulvermischung zwischen 20 und 35 g. Die entstandenen Schmelzextrudate wurden nach 48 stündiger Lagerung bei 6 °C mit Hilfe einer Zentrifugalmühle (ZM200 centrifugal-mill, Retsch, Haan, Deutschland) gemahlen.

2.2.1.14 Gehaltsbestimmung ketoprofenhaltiger orodispersibler Tabletten und Minitabletten mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Die Gehaltsbestimmung der ketoprofenhaltigen orodispersiblen Tabletten und Minitabletten wurde mit der in Kapitel 2.1.1.2 beschriebenen HPLC-Methode durchgeführt.

2.2.2 Nicht geschmacksmaskierte ODMTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen

Laut Literatur zeigt die Fertigmischung Ludiflash die schnellsten Zerfallszeiten [Zitat Ines] in orodispersiblen Minitabletten und wurde daher als Hilfsstoff für die Herstellung ketoprofenhaltiger orodispersibler Tabletten Minitabletten gewählt. Die gleiche Literatur stellt einen Vergleich zwischen den Schmiermitteln Magnesiumstearat und Natriumstearylformurat an, bei dem Natriumstearylformurat einen schnelleren und damit, für orodispersible Tabletten, besseren Zerfall aufweist. Ob diese Beobachtungen auf ODMTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen übertragbar sind, sollte in den Versuchen zur optimierten Herstellung von nicht geschmacksmaskierten orodispersiblen Tabletten und Minitabletten untersucht werden.

Eine Einzeldosis Ketoprofen beträgt mindestens 25 mg bei einem Erwachsenen. Diese Dosis ist logischerweise nicht erreichbar in einer Minitablette, die ein Gewicht von 6,25 mg aufweist. Die angestrebte multipartikuläre Arzneiform sollte aus ODMTs bestehen, die entweder mit 1 oder 2 mg Ketoprofen beladen sind (entspricht 16 bzw 32 % Arzneistoffbeladung bei einem Gewicht von 6,25 mg). Die orodispersiblen Minitabletten wurden wie in Kapitel 2.2.1.8 beschrieben hergestellt. Alle Chargen wurden bei 3 verschiedenen Pressdrücken (46, 77, 123 MPa) verpresst. Die Zusammensetzung der Chargen ist in Tabelle 16 zusammengefasst. Darüber hinaus wurden Placebochargen mit dem Schmiermittel Natriumstearylformurat hergestellt.

Tabelle 16 Zusammensetzung der hergestellten ODMT Chargen.

Ketoprofen [%]	Ludiflash [%]	MgS [%]	NaS [%]	Pressdruck [MPa]
16	79	5	0	46
16	79	5	0	77
16	79	5	0	123
32	63	5	0	46
32	63	5	0	77
32	63	5	0	123
16	79	0	5	46
16	79	0	5	77
16	79	0	5	123
32	63	0	5	46
32	63	0	5	77
32	63	0	5	123
0	95	0	5	46
0	95	0	5	77
0	95	0	5	123

Nach erfolgreicher Produktion der ODMT Chargen wurden zunächst die mechanischen Eigenschaften (Bruchkraft + Umrechnung in Druckfestigkeit nach Kapitel 2.2.1.10 und Friabilität) der Minitabletten untersucht.

2.2.2.1 Mechanische Eigenschaften nicht geschmacksmaskierter ODMTs mit Ketoprofen

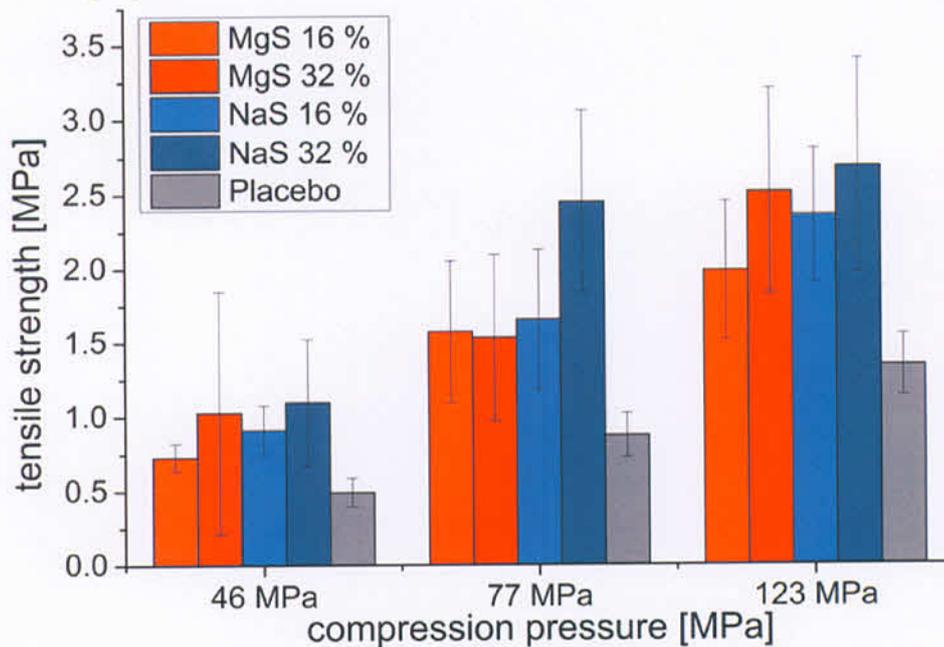


Abbildung 59 Druckfestigkeit der ODMT Chargen. n = 10; m ± s

Abbildung 59 zeigt die ermittelte Druckfestigkeit der produzierten ODMT Chargen aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der ODMTs. Zu erkennen ist ein Anstieg in der Druckfestigkeit durch Einarbeitung des Arzneistoffes Ketoprofen. Die Ergebnisse suggerieren, dass Ketoprofen gewisse Eigenschaften eines Bindemittels innerhalb der Minitabletten übernimmt und somit die Festigkeit der ODMTs steigert. Die höchsten Werte für die Druckfestigkeit und damit der mechanischen Belastbarkeit wurden mit 32 % Ketoprofen und dem Schmiermittel Natriumstearylfumarat erzielt. Die Druckfestigkeit aller arzneistoffhaltigen Chargen lag zwischen 0,7 MPa und 2,79 MPa. Deutlich erkennbar ist der Pressdruck als Haupteinflussfaktor für die resultierende Druckfestigkeit. Wie bereits erwartet, stieg die Druckfestigkeit mit steigendem Pressdruck an. Magnesiumstearat führte im Vergleich zu Natriumstearylfumarat zu einer leicht verringerten Druckfestigkeit, wobei der Einfluss des Schmiermitteltyps im Vergleich zum Pressdruck deutlich geringer war. Laut Literatur [36] wird eine Bruchkraft von 7 N als akzeptabel angesehen. Umgerechnet entspricht eine Bruchkraft von 7 N einer Druckfestigkeit von 1,07 bzw. 1,13 und 1,15 MPa für die 3 verwendeten Pressdrücke. Erreicht wurden diese als akzeptabel angesehenen Druckfestigkeiten von allen Chargen, die bei 77 MPa und mehr verpresst wurden. Für den niedrigsten Pressdruck erreichten nur die Chargen mit je 32 % Ketoprofen eine als akzeptabel angesehene Druckfestigkeit.

Abbildung 60 zeigt den ermittelten Abrieb (Friabilität) der produzierten ODMT Chargen aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der ODMTs. Alle nicht geschmacksmaskierten ODMT Chargen mit Ausnahme der mit 5 % Magnesiumstearat hergestellten Charge, die 32 % Ketoprofen enthielt, waren innerhalb der festgelegten Grenzen

in Hinblick auf ihre Friabilität. Es kann kein Trend durch den Einsatz eines der beiden Schmiermittel interpretiert werden.

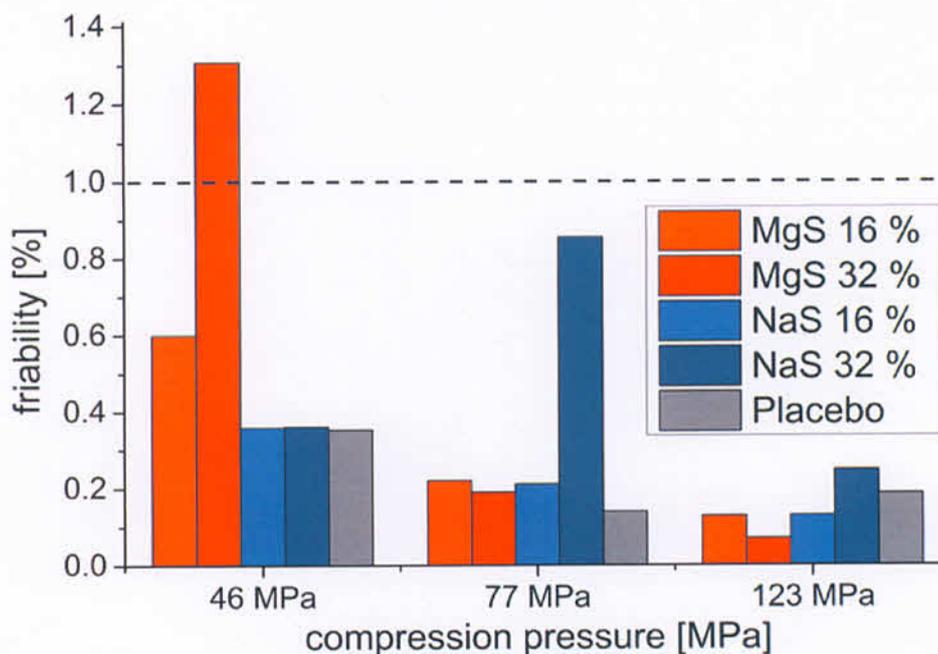


Abbildung 60 Friabilität der ODMT Chargen. n = 1

2.2.2.2 Gehalt einzeldosierter Arzneiformen

Nach Ph. Eur. 2.9.40 ist die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen bei einem Gehalt von 25 mg Arzneistoff pro Einzeldosis zwingend erforderlich. Deshalb wurde der Ketoprofen-Gehalt beispielhaft von jeweils zehn ODMTs der 77 MPa Chargen mit dem Schmiermittel Natriumstearylfumarat und entweder 16 oder 32 % Ketoprofen mittels HPLC bestimmt. Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung, sowie die resultierenden Akzeptanzwerte, sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17 Gehaltsbestimmung ketoprofenhaltiger nicht geschmacksmaskierter ODMTs.

Charge	Gehalt $m \pm s$ [%]	Akzeptanzwert
NaS 77 MPa 16 % Ketoprofen	97,53 \pm 5,46	14
NaS 77 MPa 32 % Ketoprofen	98,25 \pm 3,89	10

Die Akzeptanzwerte beider Formulierungen liegen innerhalb der Grenzen des europäischen Arzneibuchs (< 15). Erwartungsgemäß sind die AV-Werte relativ nah an der gegebenen Grenze, da Ketoprofen einen problematischen Arzneistoff für den Pressvorgang darstellt. Der Akzeptanzwert der 16 % Formulierung weist eine höhere Variation und dadurch einen höheren Akzeptanzwert auf. Auch dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da die Bestimmung niedrigere Konzentrationen in der Regel in größeren Abweichungen resultiert.

2.2.2.3 Vergleich Zerfallstester orodispersible Minitabletten

Eines der wichtigsten Charakteristika einer orodispersiblen Arzneiform ist definitionsgemäß die Zerfallszeit. Orodispersible Tabletten werden im europäischen Arzneibuch mit den gleichen Testmethoden untersucht wie konventionelle Tabletten. Dementsprechend gibt es einen Mangel an Zerfallstests, die die Zustände in der Mundhöhle, in der eine orodispersible Tablette zerfällt, wiedergeben. Im Speziellen ist es für ODMTs mit einem Durchmesser von 2 mm oder weniger unmöglich, mit dem herkömmlichen Zerfallstester nach der Monographie 2.9.1 untersucht zu werden. Aus den genannten Gründen wurden in dieser Arbeit verschiedene Zerfallstester auf ihre Anwendbarkeit für ODTs und ODMTs hin untersucht.

In der Literatur beschriebene Zerfallstests

Orodispersible Tabletten wurden im Hinblick für Patienten entwickelt, die an Dysphagie leiden oder z.B. wegen Übelkeit keine Tablette zusammen mit Wasser einnehmen können. Sie werden auf der Zunge behalten, bis sie angenehm ohne zusätzliche Einnahme von Flüssigkeit geschluckt werden können. Daraus ergeben sich vollkommen andere Voraussetzungen für den Zerfall im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten, die zusammen mit Flüssigkeit eingenommen und sofort geschluckt werden. Allerdings werden orodispersible Tabletten im Arzneibuch hinsichtlich ihrer Prüfung auf Zerfall genauso behandelt wie herkömmliche Tabletten. Der Zerfall von Tabletten soll nach Ph. Eur. 2.9.1 mit einer beweglichen Körbchenapparatur gemessen werden. Bei Verwendung dieses konventionellen Zerfallstesters werden Volumina an Zerfallsmedium von etwa 900 ml benötigt. Dieses Volumen ist mit dem menschlichen Speichelvolumen[17] in der Mundhöhle nicht annähernd vergleichbar. Weder das Volumen noch die Zusammensetzung des Zerfallsmediums entsprechen den physiologischen Bedingungen in der Mundhöhle. Die Tablette gilt als zerfallen, wenn sich keine Fragmente mehr auf dem Drahtgeflecht befinden. Dies macht es dem konventionellen Zerfallstester unmöglich, manche Minitabletten zu untersuchen. Minitabletten sind nach Lennartz et al. definiert als Tabletten deren Durchmesser kleiner oder gleich 3 mm beträgt [7]. Ein konventioneller Zerfallstester für Tabletten ist an beiden Seiten eines Röhrchens, in das die Tabletten zur Untersuchung gegeben werden, mit einem Sieb der Maschenweite $2 \pm 0,2$ mm versehen. Eine Minitablette, die gegebenenfalls einen Durchmesser von ≤ 2 mm aufweist, kann ohne Zerfall bereits durch diese Maschen hindurch fallen und hätte somit per Definition immer eine Zerfallszeit von 0 s.

Eine Alternative für Minitabletten mit einem Durchmesser von ≤ 2 mm ist der von Kleinebudde entwickelte modifizierte Zerfallstest für Pellets [30], der sich auch für Minitabletten eignet. Versuche mit ODMTs in der Literatur zeigten, dass die visuelle Endpunktbestimmung besonders bei kurzen Zerfallszeiten schwierig ist und schlecht mit in vivo Zerfallszeiten korreliert [36].

Des Weiteren wurden in den letzten Jahren einige moderne Zerfallstester für orodispersible Tabletten entwickelt, um diese Beschränkungen des konventionellen Testers zu überbrücken.

Park et al. haben zum Beispiel den Simulated Wetting Test verwendet, um das große Volumen an Zerfallsmedium zu umgehen. Als Surrogatparameter für den Zerfall wird die Benetzungszeit einer ODT gemessen [29]. Die Endpunktbestimmung bei diesem Test erfolgt visuell. Kakutani et al. verwendeten auch ein sehr geringes Volumen an Zerfallsmedium und bestimmten den Endpunkt visuell. Des Weiteren bedienten sie sich an speziell designten inneren und äußeren Gewichten, um die Zungenkraft im Mundraum zu simulieren und damit näher an physiologischen Bedingungen zu liegen [37]. Dor und Fix nutzten einen Texture Analyser zur Bestimmung der Zerfallszeit von orodispersiblen Tabletten. Sie bestimmten die Tiefe, die der Sondenkopf in die befeuchtete Tablette bei konstanter Kraft eindringt. Die Interpretation der korrespondierenden Zeit-Weg und Zeit-Kraft Profile lässt eine Interpretation der Zerfallszeit zu [32]. Eine weitere automatisierte Methode von Narazaki et al. basiert auf dem Prinzip eines rotierenden Schafts, der die Zunge noch besser simulieren soll [38]. Diese Methode wurde von Harada et al. aufgegriffen und weiter entwickelt, indem Elektroden auf den Boden der Zerfallsapparatur angebracht wurden. Das konduktive Material des rotierenden Schafts erzeugt eine Veränderung im elektrischen Widerstand, sobald die Tablette zerfallen ist [39]. Diese Entwicklung wurde sogar von der Firma Toyama Sangyo Co., als der kommerziell erwerbliche ODT-101, auf den Markt gebracht. Brniak et al. führten dieses Konzept noch weiter und konnten die Endpunktbestimmung über bildgebende magnetische Resonanzmessungen erreichen. Über diese Methode konnten Aussagen über die Zerfallsmechanismen getätigt werden [40]. Ein Zerfallstester wurde, im Gegensatz zu den anderen in der Literatur befindlichen, von M. Hermes speziell für ODMTs entwickelt. Dieser Zerfallstester misst den elektrischen Widerstand zwischen zwei Kontakten und simuliert die Zungenkraft durch den Einsatz eines Stempels, dessen Gewicht die Kraft der Zunge widerspiegeln soll [17].

Vergleich Zerfallstester

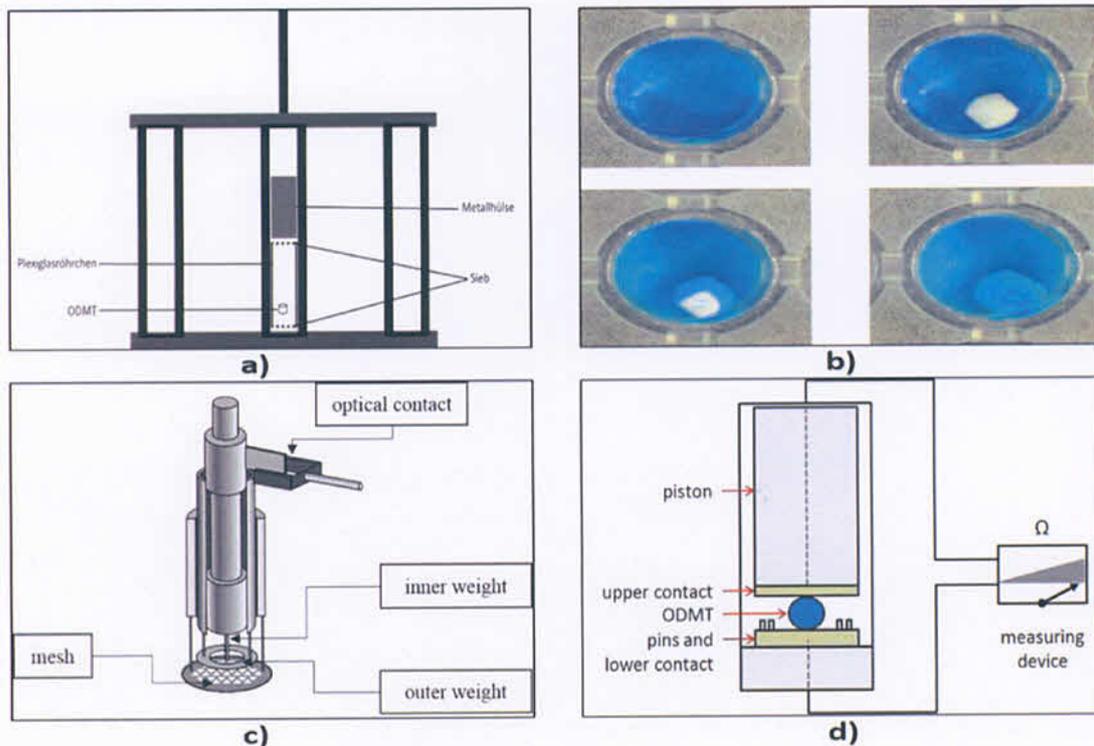


Abbildung 61 Untersuchte Zerfallstester. a) Modifizierter Arzneibuchtest b) Simulated Wetting Test c) OD-mate d) Hermes Tester.

Für orodispersible Minitabletten eignen sich aufgrund der Testbedingungen einige der oben genannten Zerfallstester besser als andere. So wurden in dieser Arbeit vier Zerfallstester genauer untersucht. Als Standardmethode wurde der von Kleinebudde modifizierte konventionelle Zerfallstester gewählt, da er den Bedingungen des Arzneibuchtesters am nächsten kommt schon seit langem in der Literatur beschrieben ist. Zwei weitere Testmethoden wurden aus der Literatur ausgewählt und ein weiterer, kommerziell erwerblicher Zerfallstester für orodispersible Tabletten aus Japan konnte in der Arbeit verwendet werden. Der SWT wurde aufgrund seiner einfachen und schnellen Anwendbarkeit, sowie der geringen Menge an benötigtem Zerfallsmedium ausgewählt. In der Entwicklung des Zerfallstesters von M. Hermes wurden neue Untersuchungen zu der Kraft, die die Zunge im Mundraum auf eine orodispersible Minitablette ausübt, durchgeführt. Außerdem ist der von Hermes entwickelte Tester der bisher einzige Zerfallstester, der speziell für orodispersible Minitabletten und nicht für orodispersible Tabletten entwickelt wurde. Die Auswahl fiel also aufgrund der intensiven vorangegangenen Untersuchungen, die sich natürlich in Design und Ausmaßen des Zerfallstesters widerspiegeln, auf den Zerfallstester von M. Hermes. Der vierte Zerfallstester, der in dieser Arbeit untersucht wurde, ist ein bisher in Japan kommerziell erwerblicher Zerfallstester für orodispersible Tabletten mit dem Namen OD-mate. Der OD-mate ist zwar für größere orodispersible Tabletten entworfen worden, kann allerdings aufgrund der Geometrie vor allem seines inneren Gewichts auch für orodispersible Minitabletten verwendet werden. Gleichzeitig wurden in der Literatur noch keine

Schlussbericht

zu dem IGF-Vorhaben

Geschmacksoptimierte Arzneizubereitungen

der Forschungsstelle(n)

Heinrich Heine Universität Düsseldorf Institut für Pharmazeutische Technologie u. Biopharmazie

Das IGF-Vorhaben 17435 N / 1 der Forschungsvereinigung Arzneimittel - Hersteller wurde über die



im Rahmen des Programms zur Förderung der Industriellen Gemeinschaftsforschung (IGF) vom



Bundesministerium
für Wirtschaft
und Energie

aufgrund eines Beschlusses des Deutschen Bundestages gefördert.

Düsseldorf, den 09.10.14
Ort, Datum

J. Breitkreutz

Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Name und Unterschrift des/der Projektleiter(s)
an der/den Forschungsstelle(n)

**Institut für Pharmazeutische Technologie
und Biopharmazie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
D-40225 Düsseldorf**

Standardabweichungen auf, was für Qualitätskontrollzwecke von sehr großem Nutzen ist. Der Simulated Wetting Test erreichte vergleichbar kurze Zerfallszeiten wie die beiden automatisierten Tests. Trotz des extrem geringen Volumens an Zerfallsmedium (20 µl), reicht es aus, die Benetzungszeit zu messen um vergleichbare Ergebnisse zu den automatisierten Tests zu erhalten. Überraschenderweise zeigte auch der Simulated Wetting Test trotz der visuellen Auswertung sehr geringe Standardabweichungen (im Fall des niedrigsten und höchsten Pressdrucks sogar die niedrigsten). Alle bisher beschriebenen Testmethoden waren in der Lage, zwischen den 3 unterschiedlichen Pressdrücken einer einzigen Formulierung zu unterscheiden, obwohl die Unterschiede teilweise kleiner als 1 s betragen. Im Gegensatz zu den anderen 3 Testern konnte die modifizierte Version des konventionellen Testers nicht zwischen allen Pressdrücken unterscheiden und wies mit Abstand die höchsten Standardabweichungen auf. Die Ergebnisse zeigen, dass mit diesem Test keine Unterscheidung zwischen den beiden niedrigeren Pressdrücken möglich ist. Die Ursache ist vermutlich die schwierige visuelle Auswertung dieses Testers. Die ODMT innerhalb des Plexiglasröhrchens ist schon vor Beginn des Tests schwer zu erkennen (Abbildung 63). Sobald der Test startet und sich das Röhrchen auf und ab bewegt steigt der Schwierigkeitsgrad der visuellen Auswertung. Bei Zerfallszeiten, die sich nur um wenige Sekunden unterscheiden, können bereits wenige verpasste auf und ab Bewegungen große Unterschiede in der resultierenden Zerfallszeit ausmachen.

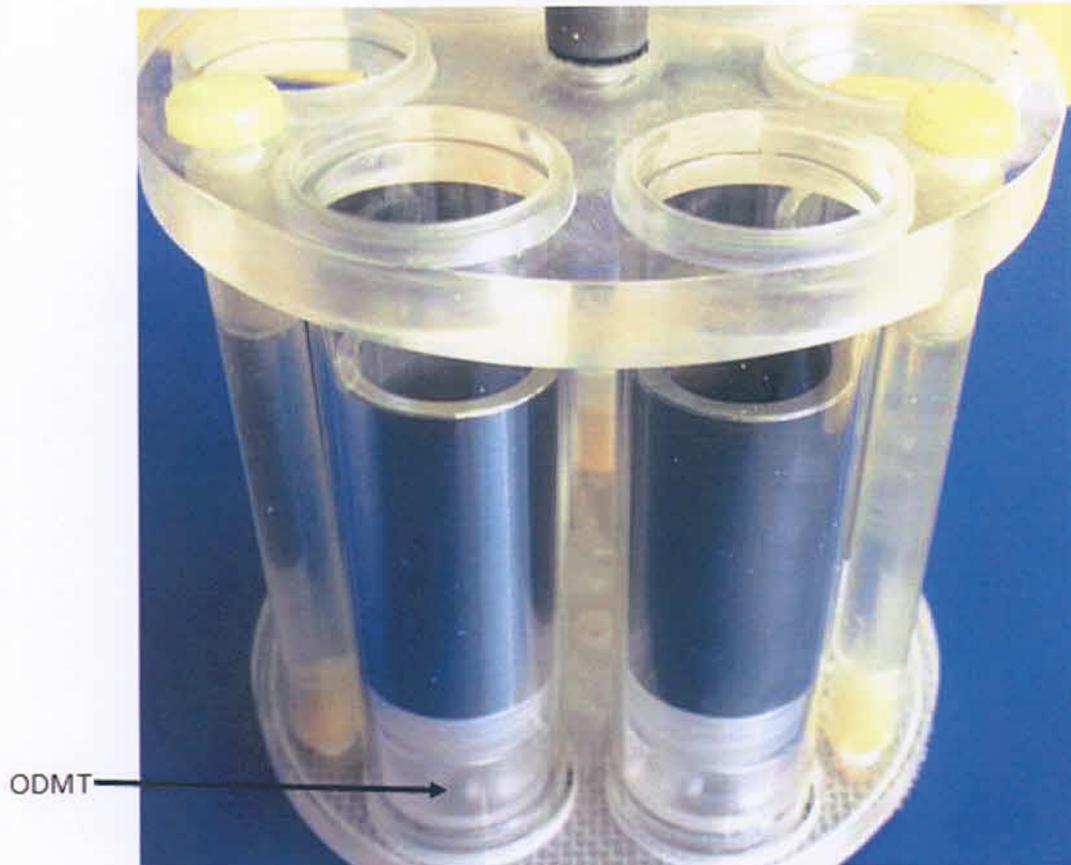


Abbildung 63 Konventioneller Zerfallstest mit eingesetztem modifiziertem Zubehör und eingesetzter ODMT.

Demzufolge wurde der modifizierte konventionelle Zerfallstest für die systematische Untersuchung und Unterscheidung verschiedener Chargen, aufgrund seiner schlechten Leistung raus, nicht verwendet. Die Entscheidung zwischen den anderen drei untersuchten Testsystemen sollte anhand der Durchführbarkeit getroffen werden, da alle vergleichbare Zerfallszeiten und geringe Standardabweichungen aufwiesen. Alle drei Tests sind einfach und relativ schnell durchführbar. Die Entscheidung fiel allerdings auf einen der beiden Tests mit automatischer Endpunkterkennung, um eine möglichen systematischen Fehler durch die visuelle Endpunktbestimmung von vorn herein zu vermeiden.

Untersuchungen OD-mate

Wie vorangehend bereits erwähnt, wurde der OD-mate in der Literatur bisher nicht untersucht und beschrieben. Aus diesen Gründen wurden genauere Untersuchungen zum OD-mate angestellt. Für die Untersuchungen mit dem OD-mate wurden weitere schnell zerfallende Formulierungen mit unterschiedlichen Zerfallhilfsmitteln hergestellt. Diese unterschiedlichen 10 mm (biplan) ODT-Formulierungen basierten auf Dicalciumphosphat und wurden mit 2 % von variierenden Zerfallhilfsmitteln und 5 % Magnesiumstearat auf eine relative Dichte von 0,85 verpresst. Tabelle 18 zeigt die hergestellten Formulierungen und ihre Bezeichnungen.

Tabelle 18 Bezeichnungen der schnell zerfallenden Tabletten.

Bezeichnung	Zerfallhilfsmittel
SSG I	Natrium-Stärkeglykolat (Explotab)
SSG II	Natrium-Stärkeglykolat (Primojel)
PP I	Polacrilin-Kalium (Amberlite IRP88)
PP II	Polacrilin-Kalium (Kyron T-314)
XPVP I	Crospovidon (Polyplasdone XL)
XPVP II	Crospovidon (Polyplasdone XL-10)
CCS	Croscarmellose-Natrium (Ac-Di-Sol)

Die Zerfallszeiten der 7 schnell zerfallenden Tablettenchargen wurden mit dem OD-mate vermessen und mit der im europäischen Arzneibuch beschriebenen Zerfallsapparatur verglichen (Abbildung 64). Die Ergebnisse der „general method“ des OD-mates lieferten unzuverlässige Ergebnisse mit Zerfallszeiten von manchmal mehr als 2 Minuten (Daten nicht gezeigt). In einigen Fällen blieben große nicht zerfallene Partikel auf dem Sieb zurück, die das innere Gewicht daran hinderten, komplett herunter zu fallen und damit die Messung zu beenden und die Zerfallszeit künstlich anzuheben. Aus diesen Gründen wurde die „accelerated method“ für die gesamten Untersuchungen dieser 7 Formulierungen gewählt. Obwohl Dicalciumphosphat normalerweise nicht für ODTs verwendet wird und die Tabletten damit eigentlich außerhalb des Aufgabenbereichs des OD-mate lagen, zeigten die Messungen vielversprechende Ergebnisse. Zerfallszeiten von < 60 s wurden für alle Formulierungen mit beiden Tests beobachtet. Im Unterschied zum konventionellen Apparat konnte der OD-mate eine Klassifizierung in vier unterschiedliche Klassen der Zerfallhilfsmittel (zwischen beiden SSGs, beiden PPs & CCS, XPVP I, und XPVP II) treffen. Die visuelle Auswertung des konventionellen Testers resultierte in Messunsicherheiten, die durch die automatisierte Endpunktdetektion beim OD-mate nicht auftraten. Die große Standardabweichung von SSG I nach Untersuchung mit dem OD-mate resultierten aus den zuvor für die „general method“ beschriebenen Probleme der nicht zerfallenden Partikeln, die das innere Gewicht des OD-mates davon abhalten herunter zu fallen. Dieses Problem trat auch bei der „accelerated method“ trotz der kompletten Benetzung der Partikel mit Zerfallsmedium auf. Das Problem könnte aufgrund von einer teilweise erhöhten Reibung zwischen innerem und äußerem Gewicht, was dann die aufgebrachte Gewichtskraft des inneren Gewichts verringert, auftreten.

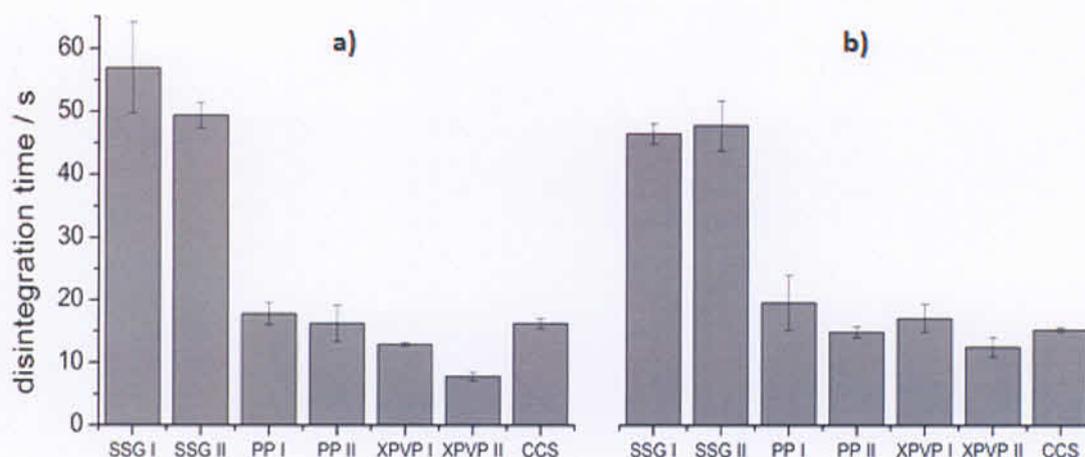


Abbildung 64 Zerfallszeiten der schnell zerfallenden Tabletten gemessen mit a) OD-mate und b) konventionellem Tester. n = 6; m ± s

Für die Untersuchung von ODTs wurden 8 mm (biphan) große ODTs mit 3, 5 und 8 kN hergestellt. Die gleichen Presskräfte wurden für 2 mm (bikonvex) große ODMTs verwendet. Beide Tablettenarten (Tabelle 19) bestanden aus Ludiflash, 5 % NaS und entweder 0 %, 16 % oder 32 % Ketoprofen. Die Fertigmischung Ludiflash wurde für die Herstellung ausgesucht, da sie Crospovidon als Zerfallhilfsmittel beinhaltet. Crospovidon zeigte in der Untersuchung der schnell zerfallenden Tabletten die geringsten Zerfallszeiten und die OD(M)Ts sollten damit die größte Herausforderung für den OD-mate darstellen.

Tabelle 19 Verwendete OD(M)T Chargen mit Bezeichnungen.

Bezeichnung	Darreichungsform	Ketoprofengehalt [%]
A1	ODMT	16
A2	ODMT	32
B	ODMT	0
C1	ODT	16
C2	ODT	32
D	ODT	0

Für die Untersuchungen wurde die „accelerated method“ ausgewählt. Zunächst wurden die Zerfallszeiten der Placebo Formulierungen der ODTs mit dem OD-mate vermessen und anschließend mit den Ergebnissen des konventionellen Zerfallstesters verglichen (Abbildung 65).

Beide Testmethoden konnten zwischen allen 3 Presskräften der Placebo ODMT Formulierungen unterscheiden. Wie erwartet stiegen die Zerfallszeiten mit ansteigenden Presskräften bei beiden Methoden an. Ein Unterschied beider Messmethoden ist der schnellere Zerfall mit dem OD-mate für jede Presskraft, während im Falle des konventionellen Testers keine einzige Presskraft innerhalb der Limitierungen der FDA (< 30 s) liegt. Gleichzeitig

zeigte der OD-mate geringere Abweichungen der Einzelmessungen im Vergleich zum konventionellen Tester.

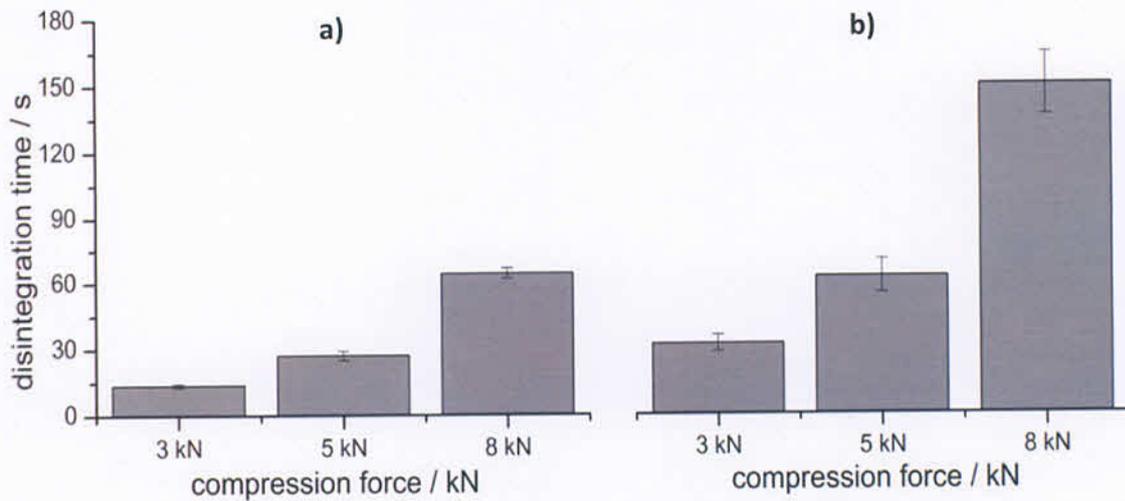


Abbildung 65 Zerfallszeiten der Placebo ODTs (Formulierung D) gemessen mit a) OD-mate und b) konventionellem Tester. n = 6; m ± s

Die Zerfallszeiten der ketoprofenhaltigen ODT Chargen wurden ebenfalls mit dem OD-mate vermessen. Der OD-mate schaffte es nicht, zwischen den Placebo Formulierungen und den Formulierungen mit 16 % Ketoprofen unterscheiden. In allen Fällen stieg die Zerfallszeit mit steigenden Presskräften (Abbildung 66). Die Probleme der nicht zerfallenden Partikel traten im Fall der ketoprofenhaltigen ODT Chargen teilweise erneut auf. Es war vor allem in der 32 %igen Ketoprofen Formulierung ausgeprägt (besonders bei der 8 kN Charge). Die Messungen wurden in diesen Fällen nach 3 Minuten (dem Grenzwert des europäischen Arzneibuchs für orodispersible Tabletten) abgebrochen. Dies passierte in allen Messungen der 32 % Charge bei 8 kN.

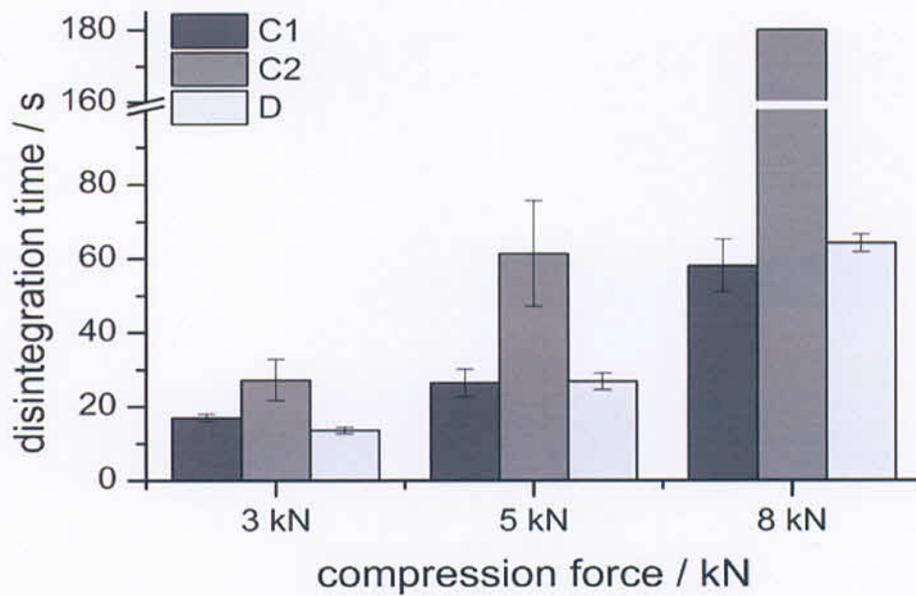


Abbildung 66 Zerfallszeiten der ODT Formulierungen. n = 6; m ± s

Die Zerfallszeiten der Placebo ODMT Chargen wurden mit dem OD-mate vermessen und anschließend mit den Daten des modifizierten konventionellen Zerfallstesters verglichen (Abbildung 67). Um die Zerfallszeit der ODMTs, welche mit der „general method“ innerhalb von Sekundenbruchteilen zerfielen, zu vermessen wurde die „filter paper method“ gewählt.

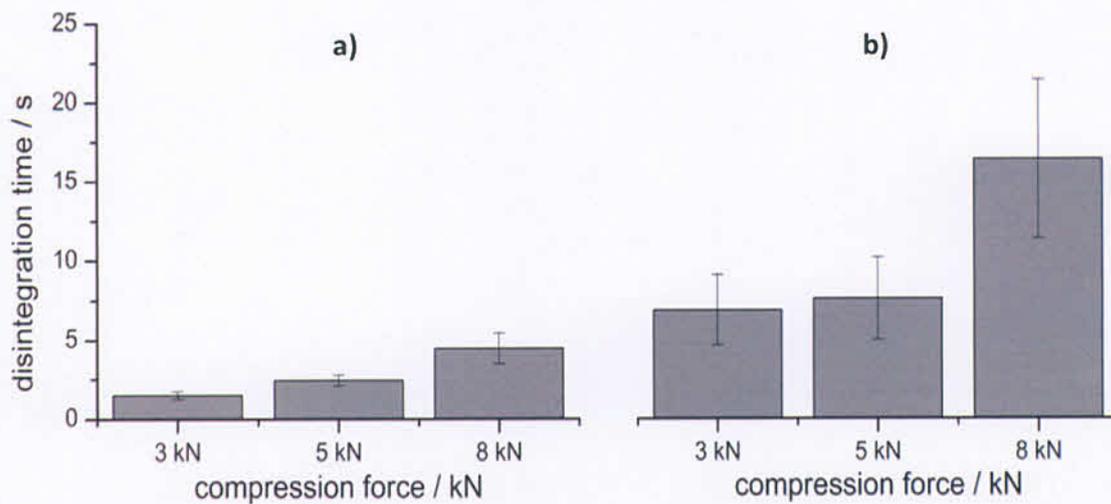


Abbildung 67 Zerfallszeiten der Placebo ODMTs (Formulierung B) gemessen mit a) OD-mate und b) modifiziertem konventionellen Tester. n = 6; m ± s

Wie bereits in den ODT Untersuchungen zu sehen, resultierten die Messungen mit dem OD-mate in kürzeren Zerfallszeiten. Aufgrund der visuellen Auswertung des modifizierten konventionellen Testers in der kurzen Zeit des Zerfalls, konnte er nicht angewandt werden um zwischen allen Presskräften unterscheiden. Die Untersuchungen mit dem OD-mate lieferten

präzisere Ergebnisse. Obwohl alle Placebo ODMT Formulierungen innerhalb von weniger als 6 s zerfielen, konnte der OD-mate alle Presskräfte voneinander unterscheiden ($1,5 \text{ s} \pm 0,25 \text{ s}$; $2,43 \text{ s} \pm 0,36 \text{ s}$; $4,48 \pm 0,97 \text{ s}$).

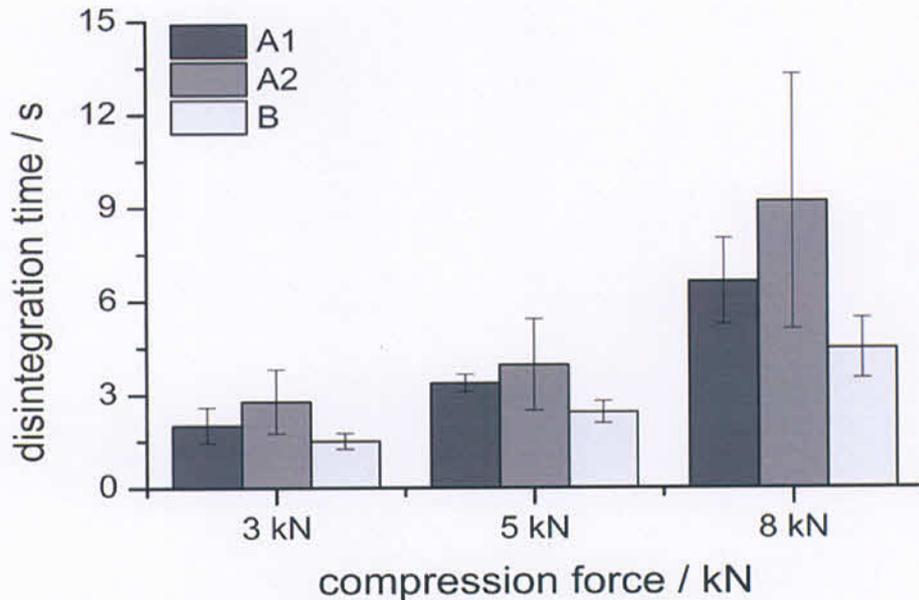


Abbildung 68 Zerfallszeiten der ODMT Formulierungen. $n = 6$; $m \pm s$

Sobald Ketoprofen mit in die ODMTs eingearbeitet wurde, erhöhten sich die Zerfallszeiten leicht im Vergleich zu der Placebo Formulierung (Abbildung 68). Dieser Effekt war größer ausgeprägt für die ODMT Chargen, die bei 5 und 8 kN verpresst wurden. Des Weiteren erhöhten sich die Zerfallszeiten mit erhöhten Ketoprofen Anteilen. Dieses Phänomen kann durch die erhöhten Druckfestigkeiten dieser Chargen erklärt werden (8 kN Chargen: 1,36 MPa Formulierung B gegen 2,26 MPa Formulierung A1 gegen 2,79 MPa Formulierung A2), was wiederum auf die möglichen Bindemittleigenschaften von Ketoprofen zurück zu führen ist.

In-vitro-in-vivo-Korrelationen

Um die Vergleichbarkeit der erhaltenen Zerfallszeiten des OD-mates mit in-vivo Daten zu untersuchen, wurden in-vivo Zerfallsstudien mit den Placebo ODMT Formulierungen durchgeführt. Diese in-vivo Zerfallsdaten wurden mit den Daten des OD-mates und des modifizierten konventionellen Testers verglichen und als Basis für die Berechnung eines Korrelationskoeffizienten verwendet (Abbildung 69) und somit einer in-vitro-in-vivo-Korrelation (IVIVK). Obwohl 2 der 3 Datenpunkte des modifizierten Tests näher an der in-vivo Kurve liegen als die Daten des OD-mates, erreichte der OD-mate eine etwas bessere Korrelation als der modifizierte konventionelle Tester. Die Korrelationskoeffizienten waren 0,9986 für den OD-mate und 0,9816 für den modifizierten Arzneibuchtest. Die mit dem OD-mate gemessenen Zerfallszeiten sind schneller als die in-vivo gemessenen Zerfallszeiten. Dies liegt an den ausgewählten Endpunkten für beide Messungen. Im Fall des OD-mates wurde ein Verlust der Integrität der ODMT von 50 % (also nachdem das innere Gewicht 1 mm herunter

gefallen war) und für den in-vivo Test wurde eine komplette Abwesenheit irritierender Partikel als Endpunkt definiert.

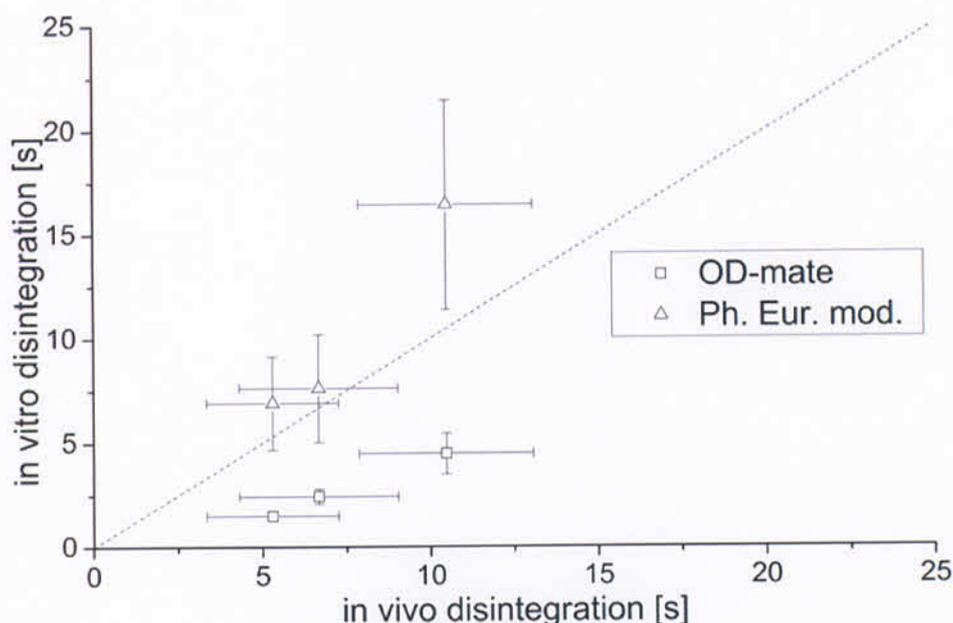


Abbildung 69 IVIVK für OD-mate und den modifizierten konventionellen Tester. n = 6 (in-vitro); n = 18 (in-vivo); m ± s

Die Auswertung der IVIVK zeigte einen leicht besseren Korrelationskoeffizienten im Fall des OD-mates. Allerdings erwies sich eine Unterscheidung anhand von gerade einmal 3 Datenpunkten als kaum möglich. Aus diesem Grund wurde eine weitere in-vivo Studie mit mehr Formulierungen durchgeführt und mit allen beschriebenen Zerfallstestern verglichen.

Um den größten Schwachpunkt der vorangegangenen in-vivo Vergleichsstudie zum Zerfall zu bereinigen (die geringe Menge an Formulierungen und damit Datenpunkten wurde eine zweite in-vivo Zerfallsstudie geplant, bei der mehr ODMT Placebo Formulierungen verwendet wurden. Zusätzlich zu den Placebo ODMTs mit dem gebrauchsfertigen Hilfsstoff Ludiflash wurde eine weitere Formulierung mit dem gebrauchsfertigen Hilfsstoff Parteck ODT bei 3 verschiedenen Pressdrücken hergestellt. Parteck ODT wurde aufgrund seines in der Literatur als langsamer beschriebenen Zerfalls [34] ausgewählt damit eine größere Variation in die Zerfallszeiten der ODMTs gebracht werden konnte. Tabelle 20 zeigt die unterschiedlichen ODMT Chargen, die für den zweiten in-vivo Zerfallstest verwendet wurden.

Tabelle 20 Zusammensetzung der ODMT Formulierungen für den zweiten in-vivo Zerfallstest.

Ketoprofen [%]	Ludiflash [%]	Parteck ODT [%]	NaS [%]	Pressdruck [MPa]
0	95	0	5	46
0	95	0	5	77
0	95	0	5	123
0	0	95	5	46

0	0	95	5	77
0	0	95	5	123

Die Ergebnisse des zweiten durchgeführten in-vivo Zerfallstests lieferten Informationen über die realen Zerfallseigenschaften der ODMTs in der Mundhöhle. Der Test wurde mit 10 erwachsenen freiwilligen Probanden durchgeführt (6 weiblich und 4 männlich). Die erzielten Zerfallszeiten lagen zwischen 7,8 s für die ODMTs der Charge 46 MPa Charge mit Ludiflash und 27,3 s für die ODMTs der Charge 123 MPa Charge mit Parateck ODT. Da die Probanden jeweils drei ODMTs aus den 6 verschiedenen ODMT-Chargen getestet haben, konnten sowohl die interals auch die intraindividuellen Unterschiede in den Zerfallszeiten bestimmt werden. Es wurde eine große intra- und interindividuelle Variation der Zerfallszeiten gefunden. Die Bewertung der Zerfallszeit einer Charge durch einen einzigen Probanden erzielte relative Standardabweichungen von bis zu 90 % (Daten nicht gezeigt.). Nur selten gelang es den Probanden, drei identische Zerfallszeiten für die gleiche Charge zu ermitteln. Die intra- und interindividuelle Streuung der Zerfallszeiten führte zu relativen Standardabweichungen zwischen 38 % und 97 % (Abbildung 70). Die schneller zerfallenden ODMT-Chargen zeigten im Vergleich zu den langsamer zerfallenden ODMT-Chargen größere relative Standardabweichungen, was an den geringeren realen Zerfallszeiten liegt (eine Abweichung von einer Sekunde hat bei einer kürzeren Zerfallszeit mehr Auswirkung auf die Schwankung). Das Auftreten der großen intra- und interindividuellen Streuungen der Zerfallszeiten könnte durch die unterschiedliche Behandlung der eingenommenen ODMTs durch die Probanden bedingt sein. Die Probanden könnten bei härteren Tabletten intuitiv eine höhere Kraft mit der Zunge auf die ODMT ausgeübt haben. Da der Zerfall der ODMTs unter anderem von der einwirkenden Kraft abhängt, könnte dies einen Einflussfaktor darstellen. Eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Chargen war nur eingeschränkt möglich.

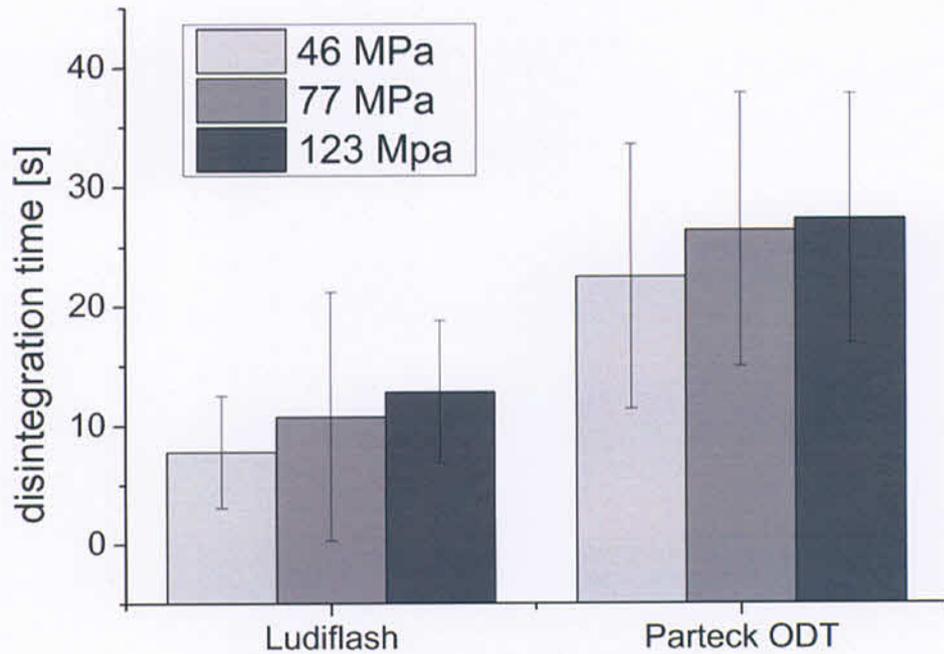


Abbildung 70 In-vivo Zerfallszeiten unterschiedlicher ODMT Chargen. n = 10; m ± s

Im Gegensatz zu den in-vivo Untersuchungen konnten die in-vitro Zerfallstester die Formulierungen in den meisten Fällen unterscheiden (Abbildung 71). Die große Ausnahme bildete hier der modifizierte konventionelle Tester, der keine höheren Zerfallszeiten für die Formulierungen mit Pardeck ODT detektierte.

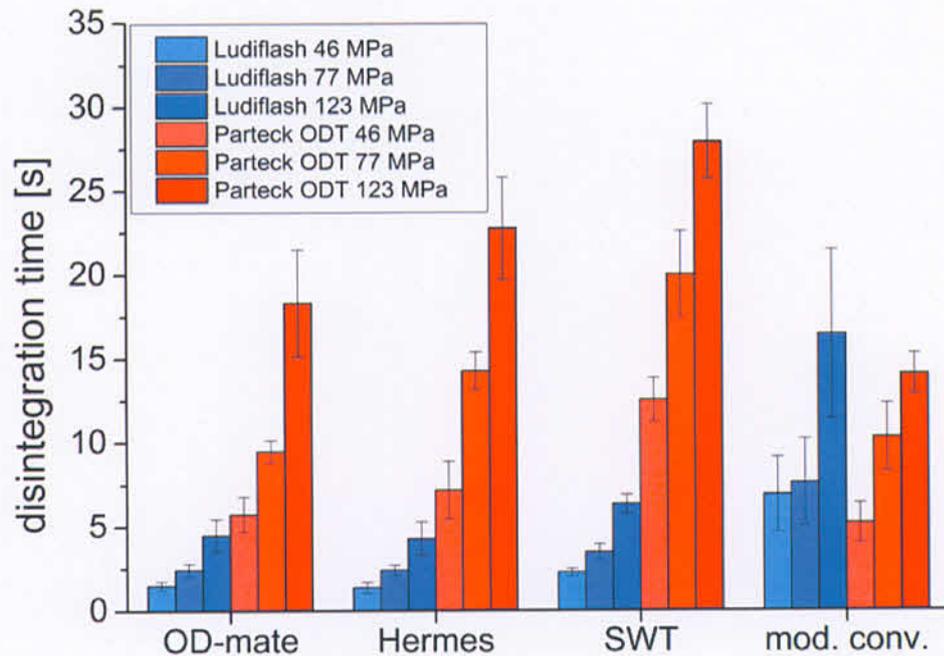


Abbildung 71 Zerfallszeiten der ODMT Chargen aus der in-vivo Studie gemessen mit vier verschiedenen Zerfallstestern. n = 6; m ± s

Die 2. in-vivo Studie zeigte längere Zerfallszeiten und größere Standardabweichungen verglichen mit den in-vitro Untersuchungen. Im Fall der automatisierten Zerfallstests (Hermes

und OD-mate) kann der beschleunigte Zerfall auf die, vom Stempel ausgeübte, Kraft zurückgeführt werden. Der Simulated Wetting Test misst nicht den kompletten Zerfall einer ODMT, sondern nur deren Benetzungszeit, was wiederum auch eine beschleunigte Zeit erklären kann. Im Fall des modifizierten konventionellen Testers kann das, im Vergleich zu in-vivo Bedingungen, stark erhöhte Volumen an Zerfallsmedium eine Erklärung für die verringerte Zerfallszeit sein. Abbildung 72 zeigt die Korrelation der in-vitro Daten der einzelnen Tester mit den in-vivo Daten aus der Studie. Die in-vitro-in-vivo Korrelation der unterschiedlichen Tester resultierte in folgendem Ranking: SWT (0,945), Hermes (0,892), OD-mate (0,844), modifizierter konventioneller Test (0,185).

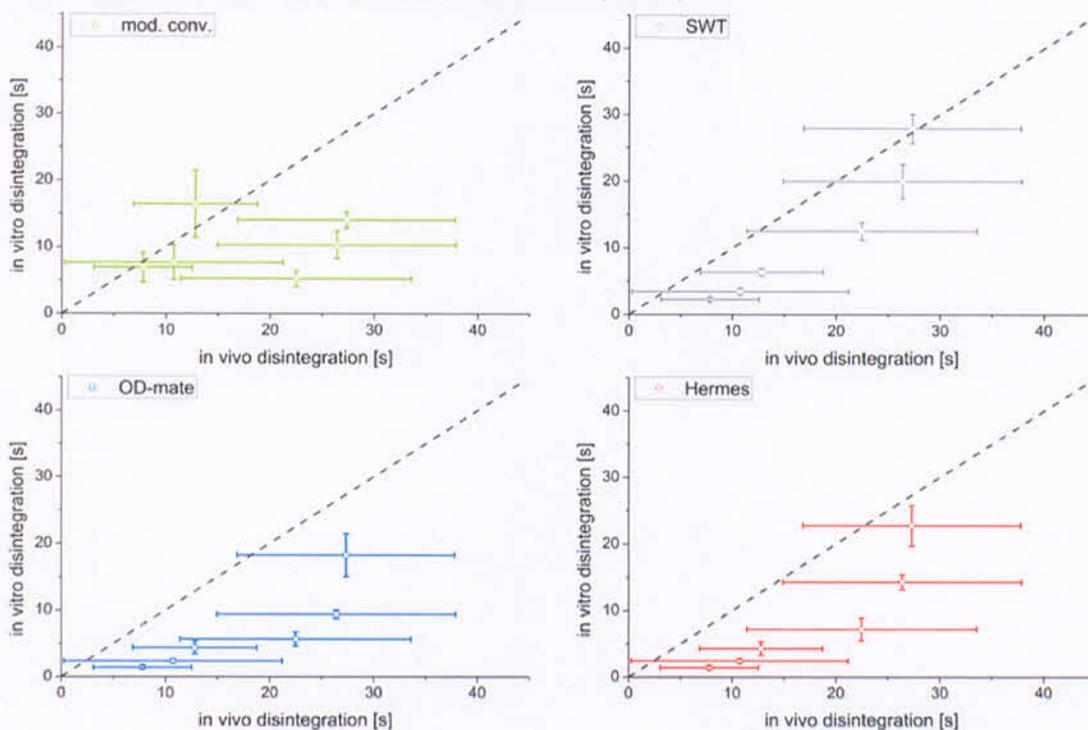


Abbildung 72 IVIVK der untersuchten Zerfallstester. n = 10 (in-vivo); n = 6 (in-vitro); $m \pm s$

Überraschenderweise erzielte der SWT den besten Korrelationskoeffizienten, obwohl dieser Test nicht die Zerfallszeit, sondern nur die Benetzungszeit der ODMTs misst. Der modifizierte konventionelle Test schnitt in der Korrelation mit Abstand am schlechtesten ab, was darauf zurück zu führen ist, dass er die höheren Zerfallszeiten der Parteck ODT Formulierungen nicht detektieren konnte. Die Zerfallstester mit automatisierter Endpunktbestimmung (Hermes und OD-mate) lieferten erneut präzisere Ergebnisse, was einen Vorteil für qualitätskontrollrelevante Zwecke darstellt. Die Messbedingungen und die Ausstattung dieser beiden Zerfallstester könnten weiter verändert werden um zukünftig bessere Ergebnisse auch in der IVIVK erreichen zu können.

2.2.2.4 Abschließende Bewertung der Schmiermittel

Ein Vergleich der beiden eingesetzten Schmiermittel zur Herstellung der ODMTs konnte anhand der Zerfallszeiten, die mit den vorher bewerteten Zerfallstestern erreicht wurden, durchgeführt werden. Anhand welcher Daten die abschließende Bewertung durchgeführt werden sollte, musste zunächst noch bestimmt werden. Das wichtigste Kriterium sollten hierbei die Abweichungen und damit die Fähigkeit zwischen geringen Unterschieden in der Formulierung unterscheiden zu können. Aus diesem Grund wurden Zerfallsuntersuchungen der Formulierungen aus Kapitel 2.2.2 mit allen vier eingesetzten Zerfallstestern durchgeführt.

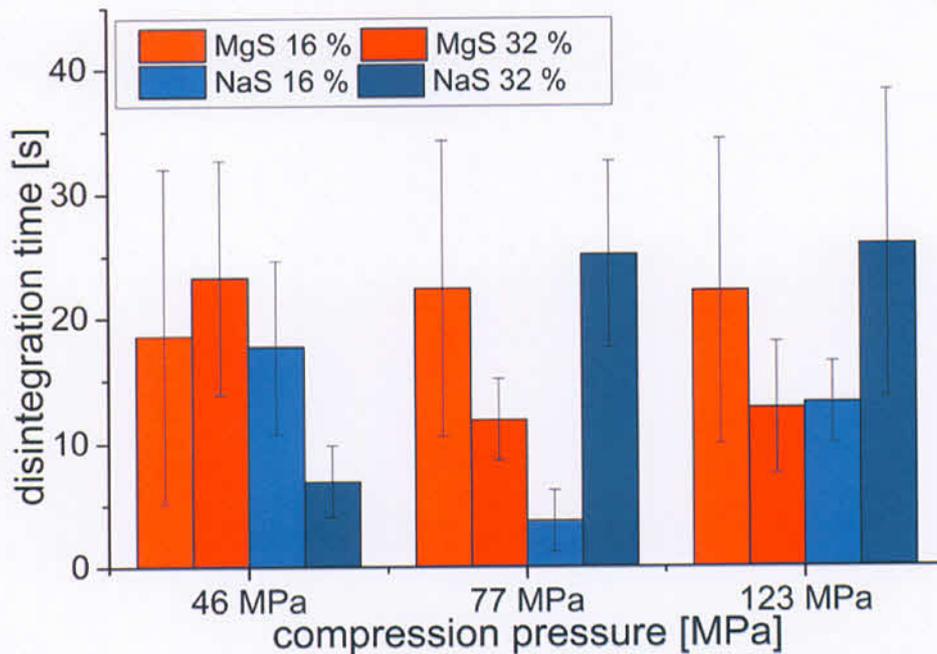


Abbildung 73 Zerfallszeiten der ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem modifizierten konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s

Der modifizierte konventionelle Zerfallstester konnte entsprechend der vorangegangenen Untersuchungen im Fall der ketoprofenhaltigen orodispersiblen Minitabletten weder zwischen den verschiedenen Pressdrücken noch zwischen den unterschiedlichen Formulierungen unterscheiden. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von Ketoprofen in Wasser wurde die bereits schwierige optische Auswertung in den Plexiglasröhrchen durch ungelöste Partikel weitergehend erschwert. Zusätzlich zu den von den Erwartungen abweichenden Zerfallszeiten waren auch die Variationskoeffizienten innerhalb der verschiedenen Messungen einer einzelnen Charge und Presskraft sehr hoch (bis zu 80 %) und machten damit eine Unterscheidung unmöglich. Aus dieser Vielzahl an Gründen wurde der modifizierte konventionelle Zerfallstester nicht als Bewertungskriterium zur Unterscheidung der beiden verwendeten Schmiermittel verwendet.

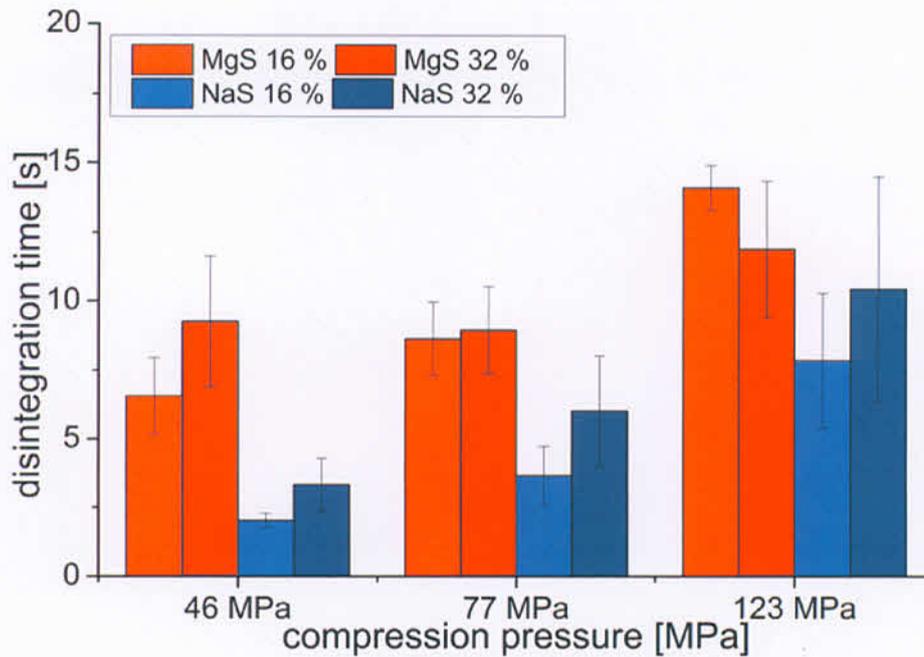


Abbildung 74 Zerfallszeiten der ketoprofenhaltigen ODMTs gemessen mit dem Simulated Wetting Test. n = 6; m ± s

Der Simulated Wetting Test zeigte im Fall der ketoprofenhaltigen orodispersiblen Minitabletten in einigen Fällen eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Formulierungen und machte besonders für das Schmiermittel Natriumstearyl fumarat eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Pressdrücken möglich. Die Variationen stiegen mit steigenden Pressdrücken und liessen im höheren Bereich keine Unterscheidung der zugegebenen Menge an Ketoprofen zu. Deutlich zu erkennen war an diesen Ergebnissen ein Trend zu geringeren Zerfallszeiten im Falle des Natriumstearyl fumarats. Der SWT wurde nicht zur Bewertung der unterschiedlichen Schmiermittel verwendet, da die erzielten Standardabweichungen relativ groß waren und seine Durchführung und die visuelle Endpunktbestimmung sich schlecht für die Qualitätskontrolle eignen.

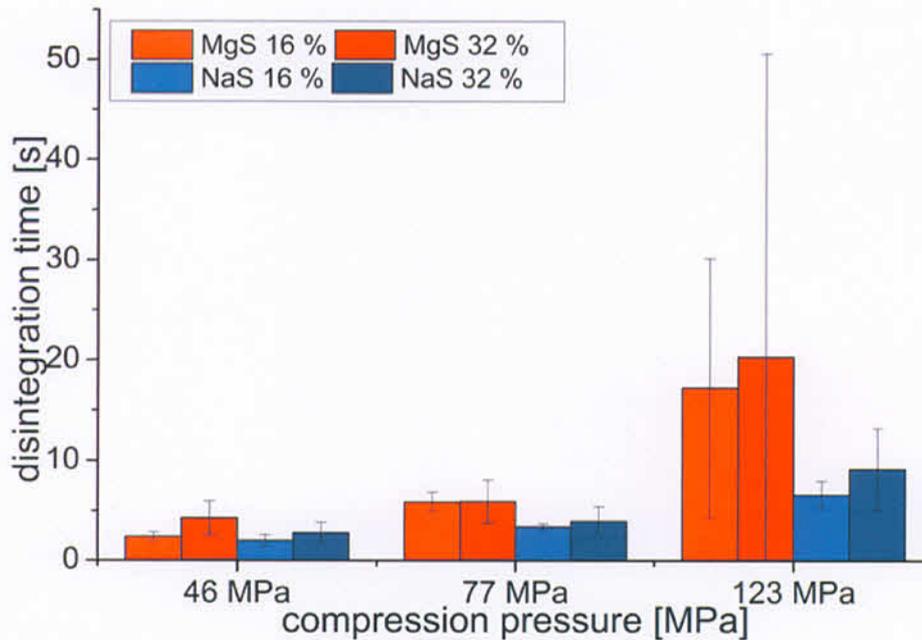


Abbildung 75 Zerfallszeiten der ketoprofenhaltigen ODMTs gemessen mit dem OD-mate. n = 6; m ± s

Die Zerfallsuntersuchungen mit dem OD-mate zeigten im Fall der ketoprofenhaltigen orodispersiblen Minitabletten in einigen Fällen eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Formulierungen und ermöglichten insbesondere für das Schmiermittel Natriumstearyl fumarat eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Pressdrücken. Analog zu den Ergebnissen des Simulated Wetting Tests konnten auch mit dem OD-mate Trends zu schnelleren Zerfallszeiten unter Verwendung des Schmiermittels Natriumstearyl fumarat erkannt werden. Einige sehr große Abweichungen sind durch den Einsatz von ketoprofenhaltigen orodispersiblen Minitabletten aufgetreten. Diese Abweichungen liegen an dem bereits beschriebenen Problem des OD-mates durch nicht zerfallende Partikel, die die Beendigung der Messung stören. Diese Probleme sind im Vergleich zu arzneistofffreien ODMTs vermehrt aufgetreten, da Ketoprofen schlecht im Zerfallsmedium löslich ist und somit öfter nicht zerfallende Partikel hinterließ. Aufgrund dieser Problematik wurde der OD-mate nicht zur abschließenden Bewertung der Schmiermittel verwendet.

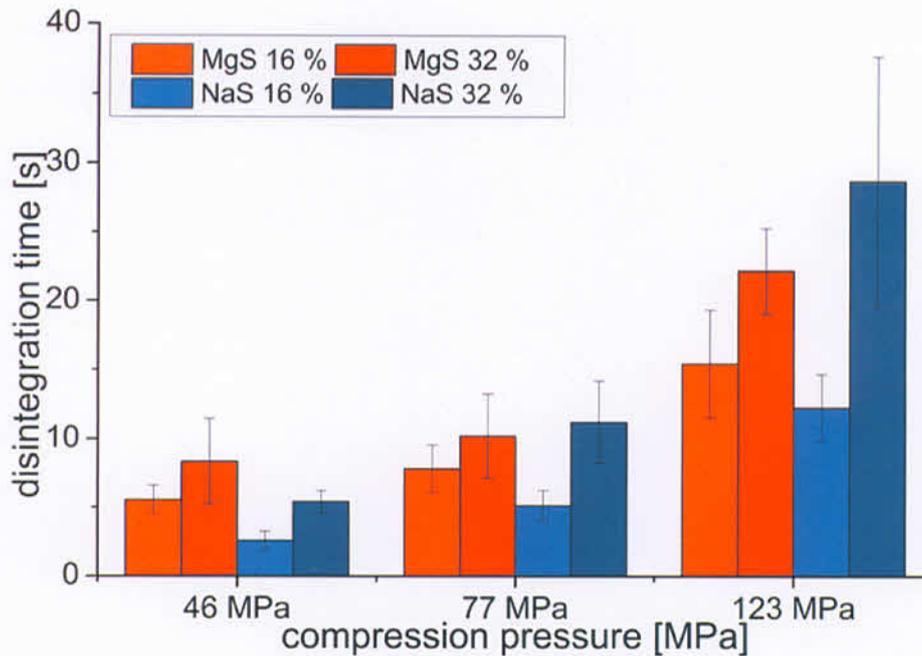


Abbildung 76 Zerfallszeiten der Ketoprofen haltigen ODMTs gemessen mit dem Zerfallstester nach Hermes. n = 6; $m \pm s$

Die Zerfallsuntersuchungen der ketoprofenhaltigen orodispersiblen Minitabletten mit dem Hermes Zerfallstester zeigten in den meisten Fällen eine Unterscheidung der unterschiedlichen eingesetzten Pressdrücke und der verschiedenen Schmiermittel. In den meisten Fällen (mit Ausnahme der höheren Pressdrücke und höheren Ketoprofen Konzentrationen) zeigte das Schmiermittel Natriumstearyl fumarat niedrigere Zerfallszeiten, was für die Produktion von orodispersiblen Arzneiformen angestrebt werden sollte. Die Ergebnisse des Zerfallstesters nach Hermes wurden aufgrund ihrer guten Unterscheidung, der geringen Abweichung und der, für die Qualitätskontrolle als positiv angesehenen, Durchführung zur abschließenden Bewertung der beiden unterschiedlichen Schmiermittel verwendet.

Während die Druckfestigkeit möglichst hoch sein und Friabilität möglichst niedrig sein sollten, wurde ein möglichst schneller Zerfall angestrebt. Die mechanischen Eigenschaften der Chargen mit den unterschiedlichen Schmiermitteln waren kaum zu unterscheiden, mit sehr leichten Tendenzen zu höherer Druckfestigkeit und etwas besserer Friabilität von Natriumstearyl fumarat. Ausschlaggebend für die Bewertung waren allerdings die resultierenden Zerfallszeiten der Chargen. In den meisten Fällen wurden geringere Zerfallszeiten für das Schmiermittel Natriumstearyl fumarat detektiert, welches somit einen Vorteil für ODMTs gegenüber Magnesiumstearat zeigt. Folglich wurden alle weiteren Chargen von ODMTs und ODTs mit dem Schmiermittel Natriumstearyl fumarat angefertigt.

2.2.3 Geschmacksmaskierte ODMTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen

Problematik der Geschmacksmaskierung bei orodispersiblen Arzneiformen siehe Abschnitt 2.1.4.1. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** Die angestellte Argumentation trifft auf alle orodispersiblen Arzneiformen zu.

2.2.3.1 Kalibrierung der elektronischen Zunge

Kalibrierung der Zunge siehe Abschnitt 2.1.5.1.

2.2.3.2 Möglichkeiten der Geschmackskorringenzien

Die Arzneiform der orodispersiblen Minitabletten bietet wenig Spielraum für zusätzliche Hilfsstoffe zur Geschmacksmaskierung. Eine einzelne ODMT wiegt 6,25 mg und ist, im Fall von Ketoprofen, bereits mit 1 oder 2 mg Arzneistoff beladen. Um den orodispersiblen Charakter der Tabletten nicht zu verlieren, ist kaum noch Raum für weitere Zusätze. Viele der üblichen Ansätze zur Geschmacksmaskierung verwenden größere Mengen an Zusätzen. Die Zusätze aus Tabelle 13 waren entweder aufgrund der Art der verwendeten Hilfsstoffe nicht für die Herstellung orodispersibler Minitabletten geeignet oder die benötigte Menge hätte nicht mehr in dieser Arzneiform untergebracht werden können (z.B. kann bei einer 6,25 mg Minitablette nicht die 10 fache Menge an Xylitol zum Arzneistoff, der selbst 1 mg oder mehr entspricht, hinzugefügt werden).

Die Standardmethode zur Geschmacksmaskierung bei oralen festen Darreichungsformen ist ein überziehen der Arzneiform mit einem Film, der sich erst nach dem Schlucken löst. Diese Technik verhindert den Kontakt des schlecht schmeckenden Arzneistoffs mit den Geschmacksrezeptoren im Mund. Für orodispersible Arzneiformen ist dieser gängige Ansatz keine Alternative. Eine weitere Möglichkeit wäre ein Überzug der einzelnen Arzneistoffpartikel und damit eine Verhinderung des Kontakts mit den Geschmacksknospen. Im Fall des Ketoprofens ist dieser Ansatz zur Geschmacksmaskierung eine vielversprechende Alternative. Allerdings müssen die Partikel für jede Art von Coatingprozess eine gewisse Mindestgröße und regelmäßige Oberfläche aufweisen. Der Prozess der Wahl zum Überziehen kleiner Partikel ist ein Wirbelschichtcoating. Das im Projekt verwendete Ketoprofen wurde im Herstellungsprozess mikronisiert und weist einen X_{50} -Wert von 5,37 μm auf. Derzeit gibt es kein kommerziell erhältliches Gerät zum Überziehen von Pulver dieser kleinen Partikelgröße. Modernste Techniken schaffen Partikelgrößen bis zu einem Minimum von etwa 5 μm . Da im Falle des vorhandenen Ketoprofens allerdings 50 % der Partikel kleiner als 5,37 μm sind, ist es mit diesen Geräten nicht möglich Ketoprofen geschmacksresistent zu überziehen.

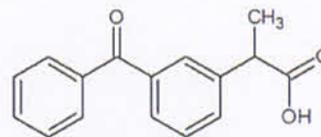
Wenn ein Molekül eine positive oder negative Ladung besitzt, kann es an ein Molekül mit der entgegengesetzten Ladung ionisch gebunden werden. Diese Bindung kann auch dazu genutzt werden Arzneistoffmoleküle vom Kontakt mit Geschmacksrezeptoren abzuhalten. Ketoprofen kann als Säure deprotoniert werden und könnte dann an ein positiv geladenes Molekül

gebunden werden, um seinen Geschmack möglicherweise zu maskieren. Für die Deprotonierung müssen allerdings gewisse Bedingungen erfüllt werden. In der Regel kann sie in polaren Medien (Wasser) stattfinden. Lösungen können allerdings offensichtlich nicht zu Tabletten verpresst werden. Dementsprechend müssen hergestellte Lösungen von Ketoprofen und einem positiv geladenen Hilfsstoff vor der Weiterverarbeitung zunächst getrocknet werden. Als Prozess der Wahl bietet sich die Sprühtrocknung an, da die entstehenden Partikel meist eine gute Fließfähigkeit und ein schnelles Auflösungsverhalten erzielen.

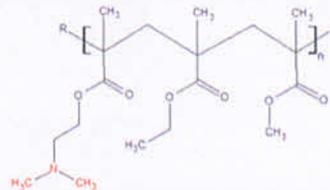
Eine ionische Bindung kann auch innerhalb einer Schmelze geschlossen werden. Zum Beispiel bietet sich hier der Prozess einer Schmelzextrusion an. Die Extrusion stellt einen kontinuierlichen und gut steuerbaren Prozess dar. Die erhaltenen Extrudate müssten danach gemahlen werden und können anschließend zur Pulvermischung für die Direkttablettierung zugegeben werden.

Wie in Abschnitt 2.1.5.3 beschrieben wurden Polymethacrylate (Abbildung 77) als kationische Zusätze für die ionische Bindung des Ketoprofens verwendet.

- Ketoprofen



- Methacrylate Polymer with Tertiary Amine Structures



- Methacrylate Polymer with Quaternary Ammonium Cations

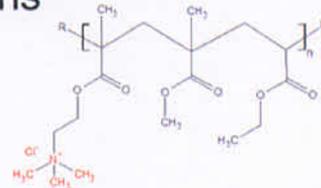


Abbildung 77 Bindung der Ketopropensäure an Polymere mit tertiärer Amin Struktur oder quartärem Ammonium Kation.

2.2.3.3 Herstellung der geschmacksmaskierten Formulierungen

Zunächst wurde Ketoprofen in unterschiedlichen polaren Lösungsmitteln mit verschiedenen Polymethacrylaten über Nacht gerührt und in Lösung gebracht. Tabelle 21 zeigt die unterschiedlichen Formulierungen und Lösungsmittel. In einer Formulierung wurde Mannitol als Strukturbildner zur Lösung hinzu gegeben.

Tabelle 21 Zusammensetzung der Lösungen zur Sprühtrocknung.

Lösungsmittel [%]	Ketoprofen [%]	Polymethacrylat [%]	Mannitol [%]
Aqua dest. 40 Ethanol 40	10	Eudragit EPO 10	0
Aqua dest. 45 Ethanol 45	5	Eudragit EPO 5	0
Aqua dest. 40 Ethanol 40	8	Eudragit EPO 8	4
Aqua dest. 20 Ethanol 60	10	Eudragit EPO 10	0
Aqua dest. 40 Ethanol 40	10	Eudragit RS 10	0

Die Parameter des Sprühtrockners wurden während des Vorgangs den Bedingungen angepasst. Als Startparameter wurden immer eine Pumpleistung von 4 %, ein Sprühluftfluss von 500 nL, eine Temperatur von 110 °C und eine Aspiratorleistung von 50 % gewählt. Die einzelnen Parameter variierten je nach eingesetzter Lösung während der Durchführung.

Während all der Versuche am Sprühtrockner trat stets mit allen variierenden Prozessparametern das gleiche Problem auf. Die Partikel waren entweder ungenügend getrocknet und somit stark klebrig und konnten somit nicht als Pulvermischung zur Direktverpressung verwendet werden oder der Luftstrom war so heiß, dass die Glaswand des Zyklons sich zu stark erhitzte und die getrockneten Partikel an der Wand fest geschmolzen waren (Abbildung 78).



Abbildung 78 Geschmolzene Partikel im Zyklon des Sprühtrockners.

Aufgrund der genannten Probleme mit der Sprühtrocknung war es unmöglich Pulvermischungen zur Direkttablettierung anzufertigen. Somit konnten die Lösungen aus Ketoprofen und Polymethacrylaten mit der vorhandenen technischen Ausstattung nicht zu geschmacksmaskierten ODMTs verarbeitet werden.

Für die Schmelzextrusion wurde ein Hochdruck-Kapillarviskosimeter als Ram-Extruder verwendet. Verschiedene Pulvermischungen (Tabelle 22) wurden bei 90 °C nach einer Vorheizphase von 23 min mit einer Geschwindigkeit des Stempels von 100 mm/min extrudiert. Anschließend wurden die erhaltenen Extrudate gekühlt und mit einer Zentrifugalmühle zermahlen.

Tabelle 22 Formulierungen zur Schmelzextrusion.

Ketoprofen [%]	Polymethacrylat [%]	Mannitol [%]
50	Eudragit RSPO 50	0
60	Eudragit RSPO 40	0
75	Eudragit RSPO 25	0
85	Eudragit RSPO 15	0
55	Eudragit RSPO 15	30

Die Extrudate mit höherem Gehalt an Eudragit RSPO waren selbst nach der Kühlung zu elastisch und klebrig für einen erfolgreichen Mahlvorgang. Die Charge mit 85 % Ketoprofen erreichte eine ausreichende Plastizität und konnte gut gemahlen werden. In einer Formulierung wurde der Zusatz von 30 % Mannitol zur Erhöhung der Plastizität und Brüchigkeit ausprobiert, die allerdings in einem elastischeren Extrudat resultierte. Die Charge mit 15 % Ketoprofen wurde als Grundlage für weitere Formulierungen mit anderen Polymethacrylaten verwendet (Tabelle 23).

Tabelle 23 Formulierungen zur Schmelzextrusion für Geschmacksmaskierungsuntersuchungen.

Ketoprofen [%]	Polymethacrylat [%]
80	Eudragit RSPO 20
85	Eudragit RSPO 15
80	Eudragit RLPO 20
85	Eudragit RLPO 15
80	Eudragit EPO 20
85	Eudragit EPO 15

Außer den Chargen mit 20 % Eudragit EPO und Eudragit RLPO konnten alle Chargen erfolgreich gemahlen und zu orodispersiblen Minitabletten verpresst werden (Tabelle 24). Alle Chargen wurden mit Ludiflash und Natriumstearyl fumarat als Schmiermittel bei 3 verschiedenen Pressdrücken (46, 77 und 123 MPa) verpresst.

Tabelle 24 Bezeichnungen und Zusammensetzung der ODMT Chargen zur Geschmacksmaskierungsuntersuchung.

Bezeichnung	Ketoprofen [%]	Eudragit [%]
drug free	0	0
non taste masked	16	0
RS15	16	RSPO 2,9
RS20	16	RSPO 4
RL15	16	RLPO 2,9
E15	16	EPO 2,9

2.2.3.4 Geschmacksmaskierungsevaluation der ODMTs

Die Minitabletten aus Tabelle 24 wurden nach der Herstellung auf ihre mechanischen Eigenschaften und ihren Zerfall untersucht, bevor sie zur Evaluation der Geschmacksmaskierung mit der elektronischen Zunge vermessen wurden.

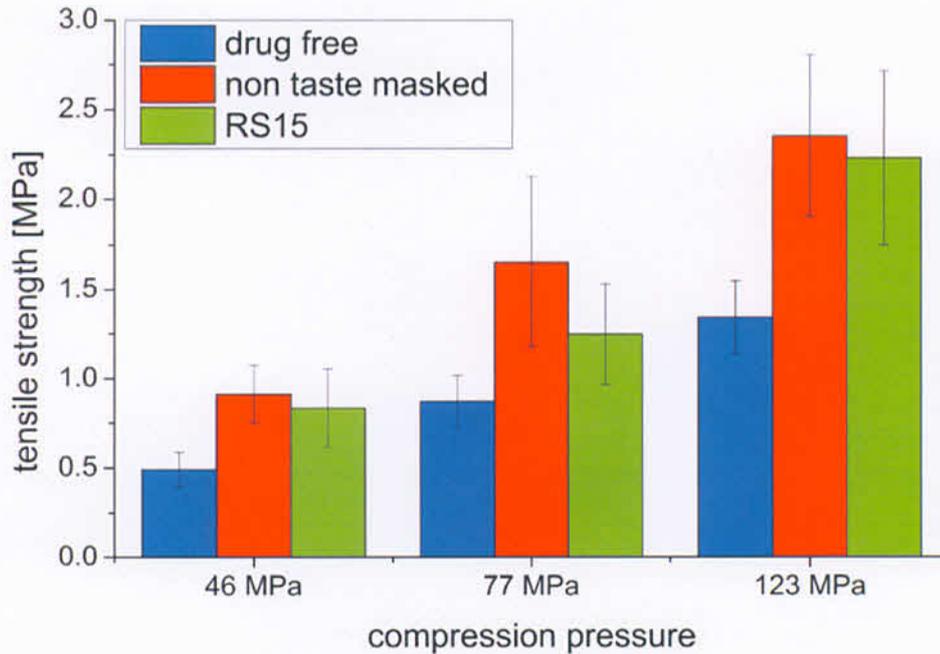


Abbildung 79 Druckfestigkeit der ODMTs anhand eines Beispiels. n = 10; m ± s

Abbildung 79 zeigt exemplarisch am Beispiel von RS15 die Druckfestigkeit der geschmacksmaskierten ODMT Formulierungen. Zu erkennen ist ein Anstieg der Druckfestigkeit im Vergleich zur arzneistofffreien Formulierung, der in etwa mit dem der unmaskierten Formulierung vergleichbar ist. Ketoprofen scheint seine Bindeeigenschaften also durch den Vorgang der Schmelzextrusion nicht eingebüßt zu haben.

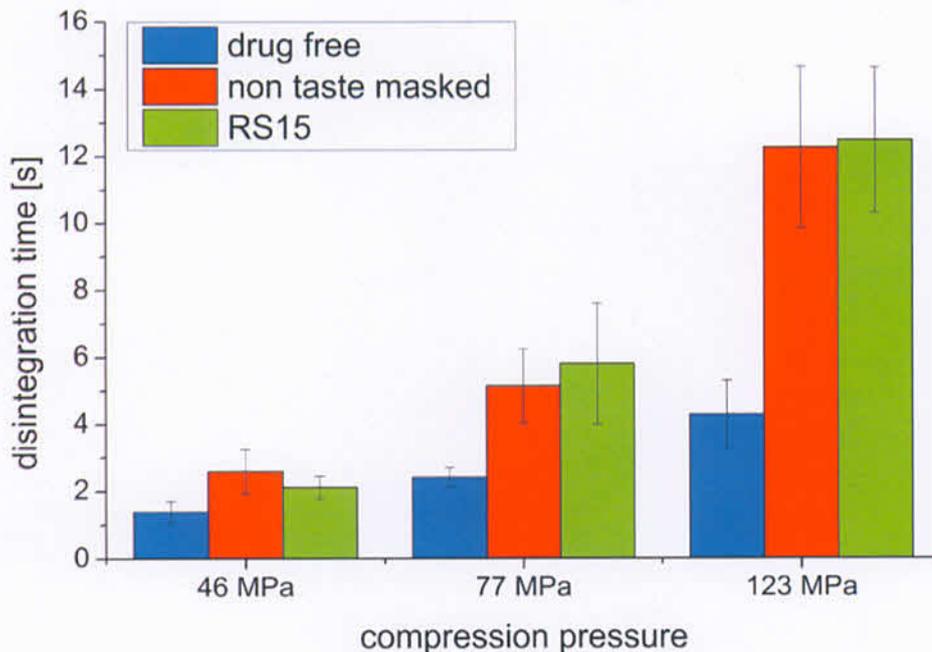


Abbildung 80 Zerfallszeit der ODMTs gemessen mit dem Hermes Tester anhand eines Beispiels. n = 10; m ± s

Abbildung 80 zeigt exemplarisch die Zerfallszeiten am Beispiel von RS15 die Zerfallszeiten der geschmacksmaskierten ODMT Formulierungen. Alle gezeigten Formulierungen sind innerhalb 110

von weniger als 16 s zerfallen und liegen somit innerhalb der Vorgaben der FDA (< 30 s) für orodispersible Tabletten. Im Vergleich zu den Placebo Formulierungen ist ein Anstieg in der Zerfallszeit zu erkennen. Der Anstieg entspricht jeweils dem der nicht geschmacksmaskierten Formulierung.

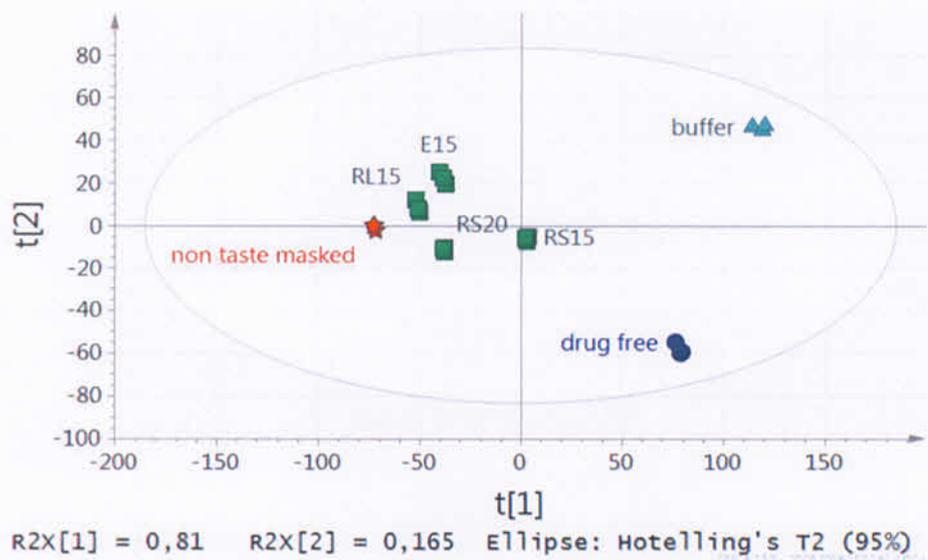


Abbildung 81 Hauptkomponentenanalysen map generiert mit den Sensorantworten die durch die ODMTs detektiert wurden; scale: UV; 3 Messzyklen; Informationen aller 7 Sensoren wurden einbezogen.

Abbildung 81 zeigt eine Hauptkomponentenanalysen map, die aus den Sensorsignale aller Sensoren für die orodispersiblen Minitabletten erstellt wurde. Zu sehen sind die geschmacksmaskierten ODMT Formulierungen, eine nicht geschmacksmaskierte Formulierung mit einer äquivalenten Menge an Ketoprofen (non taste masked) und eine arzneistofffreie Formulierung (drug free). Die Informationen bewegten sich ausgehend von der nicht maskierten Formulierung hin zur arzneistofffreien ODMT Formulierung, indem die Geschmacksmaskierungs-Zusätze eingearbeitet wurden. Die geringste Veränderung im Vergleich zur nicht maskierten Formulierung wurde bei der RL15 Formulierung erreicht, gefolgt von E15 und RS20. Die größte Nähe zur arzneistofffreien Formulierung zeigte RS15. Entgegen der Erwartungen zeigte RS20 eine kleinere Veränderung in den Sensorinformationen als die Charge RS15, die eigentlich weniger Polymethacrylat enthält. Die ODMTs, die mit 4 % Eudragit RSPO angefertigt wurde, erzielte offensichtlich einen schnelleren Anstieg der Wirkstoffkonzentration. Die erzielten Ergebnisse der elektronischen Zunge sollten nach Möglichkeit durch eine Studie mit menschlichen Probanden bestätigt werden.

2.2.4 Nicht geschmacksmaskierte ODTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen

Zum Vergleich der zwei sich stark ähnelnden Dosierungsformen (orodispersible Tabletten und orodispersible Minitabletten), sollten die im Kapitel 2.2.2 gesammelten Ergebnisse auf 8 mm

große orodispersible Tabletten übertragen werden. Dementsprechend wurde erneut der lipophile und bitter schmeckende Wirkstoff Ketoprofen für die Direktverpressung mehrerer Chargen orodispersibler Tabletten verwendet. Natriumstearyl fumarat zeigte in Kapitel 2.2.2.4 vorteilhafte Eigenschaften für direktverpresste orodispersible Arzneiformen und wurde somit wieder als Schmiermittel in der Herstellung verwendet. In den Untersuchungen sollte gezeigt werden, ob sich die Herstellung und die daraus resultierenden Eigenschaften der Tabletten unabhängig von ihren Abmessungen vergleichen und aufeinander übertragen lassen.

Die Einzeldosis Ketoprofen von 25 mg kann durch eine 8 mm große Tablette (200 mg / Tablette) problemlos erreicht werden. Allerdings wurden die Formulierungen im Vergleich zu den ODMTs nicht verändert, damit die prozentualen Anteile an Arzneistoffen und Hilfsstoffen in beiden Darreichungsformen identisch blieben. Der prozentuale Anteil an Ketoprofen entsprach damit bei 16 bzw. 32 % exakt 32 bzw. 64 mg pro einzelner ODT. Die orodispersiblen Tabletten wurden, wie in Kapitel 2.2.1.8 beschrieben, durch Direkttablettierung hergestellt. Alle Chargen wurden bei 3 verschiedenen Pressdrücken (59, 99, 159 MPa) verpresst. Die Zusammensetzung der Chargen ist in Tabelle 25 zu sehen. Gleichzeitig wurden Placebochargen hergestellt.

Tabelle 25 Zusammensetzung der einzelnen ODT Chargen.

Ketoprofen [%]	Ludiflash [%]	NaS [%]	Pressdruck [MPa]
16	79	5	59
16	79	5	99
16	79	5	159
32	63	5	59
32	63	5	99
32	63	5	159
0	95	5	59
0	95	5	99
0	95	5	159

Nach erfolgreicher Produktion der ODT Chargen wurden zunächst die mechanischen Eigenschaften (Bruchkraft + Umrechnung in Druckfestigkeit nach Kapitel 2.2.1.10 und Friabilität) der Tabletten untersucht.

2.2.4.1 Mechanische Eigenschaften nicht geschmacksmaskierter ODTs mit dem Wirkstoff Ketoprofen

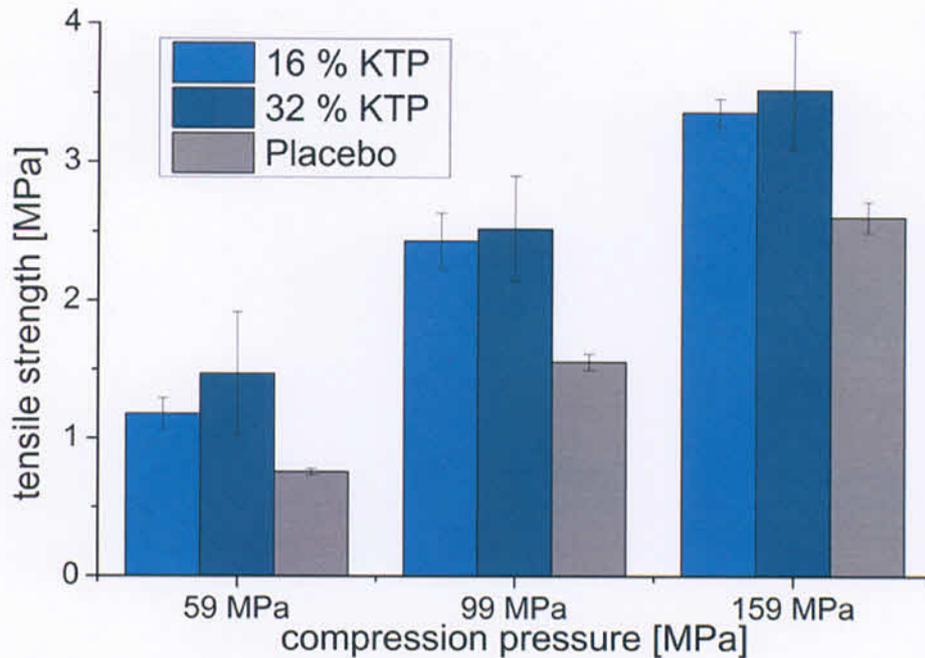


Abbildung 82 Druckfestigkeit der ODT Chargen. n = 10; m ± s

Abbildung 82 zeigt die ermittelte Druckfestigkeit der produzierten ODT Chargen aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der Tabletten. Zu erkennen ist ein Anstieg in der Druckfestigkeit durch Einarbeitung des Arzneistoffs Ketoprofen. Die Ergebnisse suggerieren, analog zu denen der orodispersiblen Minitabletten, dass Ketoprofen gewisse Eigenschaften eines Bindemittels innerhalb der Tabletten übernimmt und somit die Festigkeit der ODTs steigert. Im Vergleich zu den orodispersiblen Minitabletten ist eine erhöhte Druckfestigkeit zu erkennen, welche für die arzneistoffhaltigen Chargen zwischen 1,2 bis 3,5 MPa und für die arzneistofffreien Chargen zwischen 0,8 bis 2,6 MPa beträgt. Deutlich erkennbar ist der Pressdruck als Haupteinflussfaktor für die resultierende Druckfestigkeit. Wie bereits erwartet stieg die Druckfestigkeit mit steigendem Pressdruck an. Die für orodispersible Minitabletten als akzeptabel bewerteten Druckfestigkeiten wurden bis auf eine einzige Ausnahme von allen produzierten ODT Chargen erreicht. Die Ausnahme bildet die Placebo Charge, welche bei 59 MPa verpresst wurde. Im Falle der ODMTs wurden die als akzeptabel deklarierten Druckfestigkeiten von wesentlich weniger Chargen erreicht. Im Vergleich der beiden Darreichungsformen ist also in Bezug auf die Druckfestigkeit ein Vorteil der Tabletten mit größerer Geometrie zu erkennen.

Abbildung 83 zeigt den ermittelten Abrieb (Friabilität) der produzierten ODT Chargen aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der ODTs. Alle mit einem Pressdruck von 59 MPa hergestellten ODTs liegen außerhalb der Grenzen des europäischen Arzneibuchs. Alle weiteren Chargen liegen zwar innerhalb der Grenzen, weisen allerdings auch einen hohen Abrieb auf. Die ODMT Chargen schnitten zwar in Bezug auf den Abrieb besser ab, allerdings wurde nicht die gleiche Testmethode für beide Arzneiformen angewendet. Somit ist ein Vergleich zwischen ODTs und ODMTs in Bezug auf die Friabilität nicht möglich.

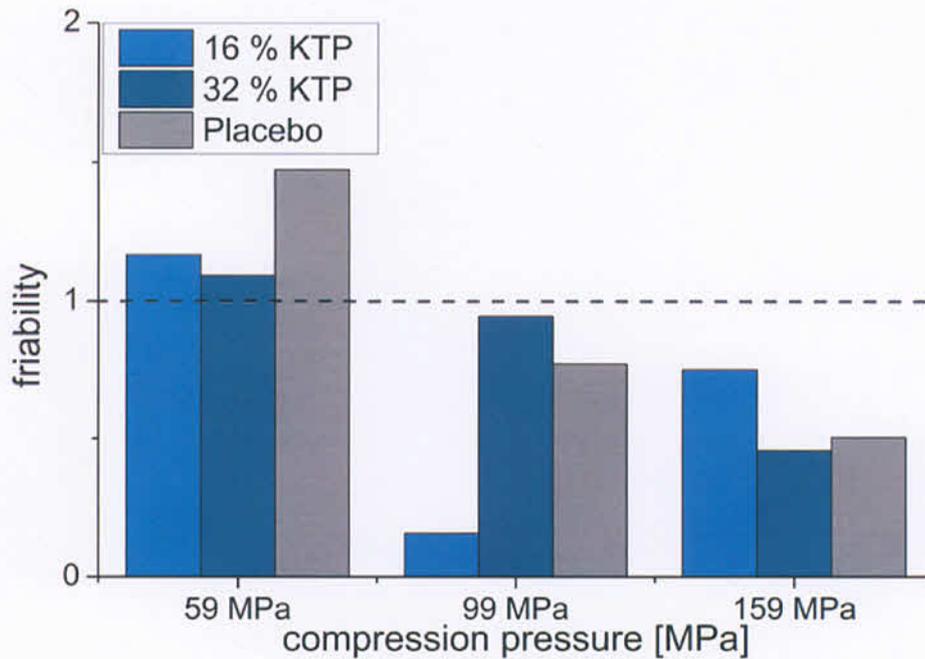


Abbildung 83 Friabilität der ODT Chargen. n = 1

2.2.4.2 Gehalt einzeldosierter Arzneiformen

Nach Ph. Eur. 2.9.40 ist die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen bei einem Gehalt von 25 mg Arzneistoff pro Einzeldosis zwingend erforderlich. Obwohl der Einzelgehalt der orodispersiblen Tabletten 25 mg übersteigt wurde die Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen auch im Fall der ODTs durchgeführt, da die Prüfungen vergleichbar mit denen der ODMTs gehalten werden sollten. Deshalb wurde der Ketoprofen-Gehalt beispielhaft von jeweils einer ODT der 99 MPa Chargen mit entweder 16 oder 32 % Ketoprofen mittels HPLC bestimmt. Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung, sowie die resultierenden Akzeptanzwerte, sind in Tabelle 26 dargestellt.

Tabelle 26 Gehaltsbestimmung nicht geschmacksmaskierte ODTs mit Ketoprofen.

Charge	Gehalt $m \pm s$ [%]	Akzeptanzwert
99 MPa 16 % Ketoprofen	94,85 \pm 3,39	12
99 MPa 32 % Ketoprofen	96,59 \pm 8,49	22

Der Akzeptanzwert der 32 %igen Charge liegt außerhalb der Grenzen des europäischen Arzneibuchs. Als Begründung ist die starke Variation (Standardabweichung 8,49 %) zu sehen. Auch der Akzeptanzwert der Charge mit geringerem Gehalt an Ketoprofen liegt nah an der Grenze von 15. Die schlechten Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sind auf die problematischen Tablettiereigenschaften von Ketoprofen zurück zu führen.

2.2.4.3 Zerfallszeiten nicht geschmacksmaskierter orodispersibler Tabletten

Eines der wichtigsten Charakteristika einer orodispersiblen Arzneiform ist definitionsgemäß die Zerfallszeit. Orodispersible Tabletten werden im europäischen Arzneibuch mit den gleichen Testmethoden untersucht wie konventionelle Tabletten. Dementsprechend gibt es einen Mangel an Zerfallstests, die die Zustände in der Mundhöhle, in der eine orodispersible Tablette zerfällt, wiedergeben. Dementsprechend wurden Zerfallszeiten der orodispersiblen Tabletten mit Ketoprofen sowohl mit dem konventionellen Tester nach dem europäischen Arzneibuch, als auch mit dem OD-mate bestimmt.

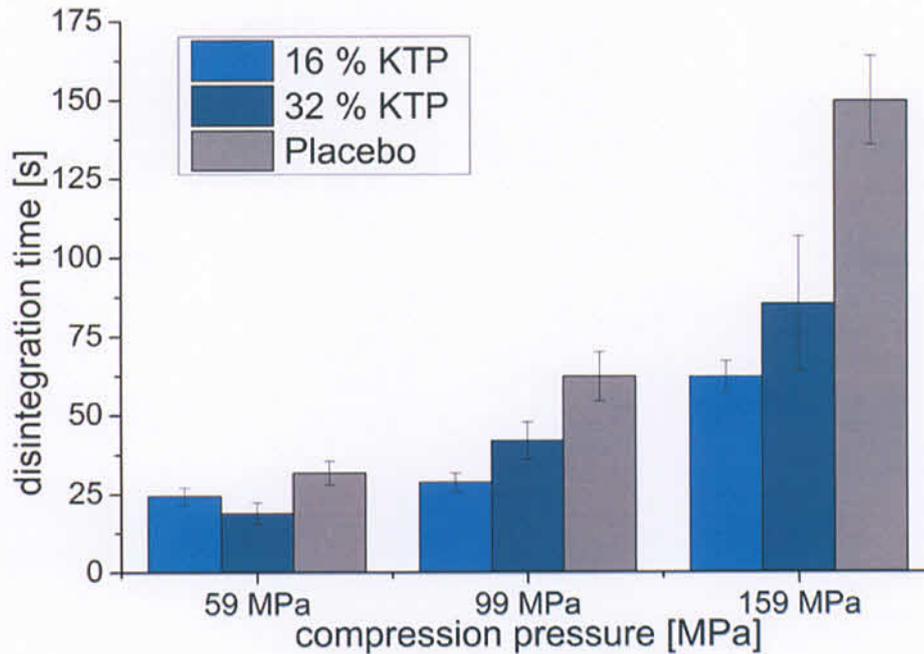


Abbildung 84 Zerfallszeiten der ODTs gemessen mit dem konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s

Die Zerfallszeiten der orodispersiblen Tabletten gemessen mit dem konventionellem Zerfallstester zeigen, dass außer 2 Formulierungen alle Chargen eine Zerfallszeit von über 30 s aufzeigten und damit außerhalb der gesetzten Grenze der FDA liegen (Abbildung 84). Innerhalb der Definitionsgrenze des europäischen Arzneibuches (< 180 s) zählen sie dennoch zu den orodispersiblen Tabletten. Man kann außerdem erkennen, dass erwartungsgemäß die Zerfallszeiten mit steigenden Pressdrücken ansteigen. Aufgrund der teilweise großen Standardabweichungen war nicht in jedem Fall eine Unterscheidung zwischen den Formulierungen möglich. Die erhöhten Zerfallszeiten der Placebochargen sind durch die Durchführung durch einen anderen Bediener als die ketoprofenhaltigen Chargen zu erklären. Die Endpunktbestimmung muss mit diesem Tester visuell durchgeführt werden und unterliegt damit stark der Beeinflussung durch die durchführende Person.

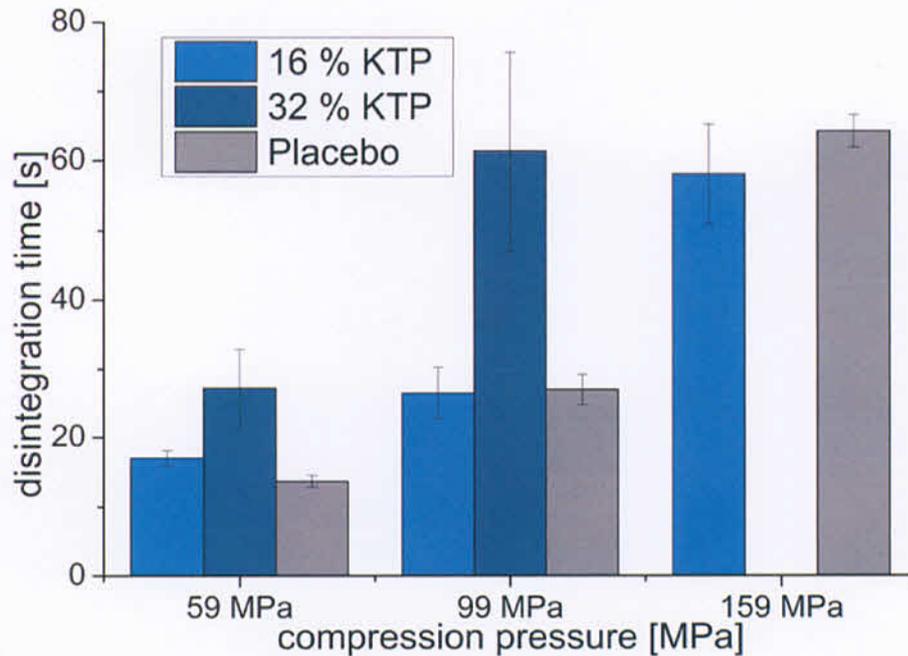


Abbildung 85 Zerfallszeiten der ODTs gemessen mit dem OD-mate. n = 6; m ± s

Abbildung 85 zeigt die Zerfallszeiten der ODT Chargen gemessen mit dem OD-mate. Im Vergleich zu den Ergebnissen mit dem konventionellen Zerfallstester wurde ein schnellerer Zerfall in allen Fällen detektiert. Die Placebo Formulierungen lagen in etwa auf einem Niveau mit den 16 % Formulierungen. Die 32 % Ketoprofen Formulierungen zeigen bei höheren Pressdrücken starke Abweichungen, was an dem bereits beschriebenen Problem mit nicht zerfallenen Partikeln liegt. Auch mit dem OD-mate lagen nur wenige Chargen innerhalb der von der FDA geforderten 30 s. Innerhalb der Definitionsgrenze des europäischen Arzneibuches (< 180 s) zählen sie dennoch zu den orodispersiblen Tabletten.

2.2.4.3 Bewertung ODTs im Vergleich zu ODMTs

Die mechanischen Eigenschaften der ODTs waren denen der ODMTs überlegen, da zum Vergleich nur die Druckfestigkeit verwendet werden konnte. Die Friabilität wurde durch unterschiedliche Testmethoden durchgeführt und ist somit nicht vergleichbar.

Die Akzeptanzwerte der ODT Chargen weisen auf eine schlechtere Gleichförmigkeit des Gehalts der einzeldosierten Arzneiformen hin. Die Varianz innerhalb der Chargen ist größer als im Falle der ODMTs. Gleichzeitig zeigten die ODTs einen insgesamt sehr geringen prozentualen Gehalt im Vergleich zum deklarierten Gehalt.

Als wichtigstes Kriterium für diese orodispersiblen Arzneiformen wurde die Zerfallszeit angesehen, durch die orodispersible Arzneiformen auch definiert sind. Die orodispersiblen Minitabletten weisen Zerfallszeiten auf, die um ein vielfaches geringer sind als die der größeren orodispersiblen Tabletten. Der Unterschied in den Zerfallszeiten kann durch die unterschiedliche Geometrie erklärt werden. Durch die kleinere Größe der Minitabletten steigt die Oberfläche und damit der Angriffspunkt des Mediums beim Zerfall. Dementsprechend

werden die Zerfallszeiten von Minitabletten immer geringer sein als die von vergleichbaren größeren Tabletten.

2.2.5 Nicht geschmacksmaskierte Tabletten mit Guaranaextrakt

Ein weiterer im Projekt definierter Arzneistoff war das pflanzliche Extrakt aus den getrockneten und geschälten Samen der Guaraná. Pharmazeutisch interessant ist Guaranaextrakt vor allem durch den hohen Gehalt an Nikotin innerhalb des Extraktes. Dieser beträgt in den Früchten und Samen der Pflanze bis zu 8 % und kann in Lifestyle Medikamenten, sowie als Zusatz zur Schmerzmedikation verwendet werden.

Die Untersuchungen mit Guaranaextrakt sollten als Übertragung der gesammelten Erkenntnisse mit Ketoprofen dienen. Es sollte untersucht werden, ob die gefundenen Schlüsse auch auf andere Arzneistoffe anwendbar sind.

2.2.5.1 Gehaltsbestimmung der Tabletten mittels High performance liquid Chromatographie (HPLC)

Für eine Bestimmung des Gehalts und der Stabilität des Arzneistoffs in den Formulierungen wurde eine HPLC Methode entwickelt, welche analog zu Abschnitt 2.1.1.2 validiert wurde.

Es wurde eine HPLC der Firma Hitachi-VWR (Elite LaChrom System, VWR, Darmstadt, Deutschland) mit automatischem Probengeber L 2200, einer Hochdruckpumpe L-2130, dem Säulenofen L-2300 und dem UV-Detektor L-2400 verwendet. Als Säule wurde eine Nucleosil CC 250/4 100-5 C-18 HD gewählt. Als Eluent wurden Methanol und Wasser in einem Verhältnis von 40 zu 60 gewählt. Dieser wurde zum Entgasen vor dem Anschluss an die HPLC 15 Minuten im Ultraschallbad behandelt. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1,0 ml/min und die Temperatur der Säule 35 °C. Es wurden jeweils 10 µl injiziert.

Linearität: Die Linearität wurde anhand einer Sechspunktkalibrierung gezeigt. An 5 aufeinander folgenden Tagen wurde eine Konzentrationsreihe (0,000 / 0,05 / 0,10 / 0,2 / 0,5 / 0,8 / 1,0) erstellt und das Bestimmtheitsmaß berechnet. Grenzwerte siehe Abschnitt 2.1.1.2

Präzision: Die Wiederholbarkeit der Probenherstellung wurde gezeigt, indem sechsmal eine 0,015 mg/ml Guarana Verdünnung hergestellt und anschließend vermessen wurde. Behandlung der Daten siehe 2.1.1.2

Detektions- /Quantifizierungslimit: Die beiden Grenzen wurden mittels folgender Formeln berechnet:

- i. $QL=10*SD(response)/Slope$
- ii. $DL=3.3* SD(response)/Slope$
- Sd Blank

- Slope (Steigung) von Regressionsgerade einer Kalibrierung nahe des DL/QL

Zunächst wurde eine Kalibriergerade nahe des LOQ erstellt (0,000 / 0,05 / 0,04 / 0,025 / 0,01 / 0,005 mg/ml). Außerdem wurde die Standardabweichung aus fünf Blankresponses berechnet.

Slope: 10071967

SD: 845,6

Daraus errechnet sich das QL und DL:

QL = 0,00084 mg/ml

DL = 0,00028 mg/ml

Probenlösungsstabilität: Siehe Abschnitt 2.1.1.2

Verunreinigungen: Die Nebenprodukte des Guaranaextrakts können mit der vorliegenden Methode detektiert jedoch nicht quantifiziert werden.

2.2.5.2 Herstellung nicht geschmacksmaskierter Tabletten mit dem Extrakt aus der Guaraná

Angestrebt wurde eine Einzeldosis von 125 mg Guaranaextrakt, was etwa einem Coffeingehalt von 5 – 10 mg entspricht. Eine Dosis von 125 mg konnte nicht in eine ODT mit 8 mm Durchmesser verpresst werden und trotzdem noch die Eigenschaften einer orodispersiblen Tablette beibehalten. Dementsprechend wurde eine größere Tablettengeometrie für Guaranaextrakt gewählt und Stempel mit einem Durchmesser von 10 mm, welche ein Tablettengewicht von 500 mg erreichen können, gewählt. Die Tabletten wurden nach Kapitel 2.2.1.8 durch Direktverpressung hergestellt. Zusätzlich zu Guarana wurden Ludiflash und Natriumstearylfumarat verwendet. Die Zusammensetzung der Chargen ist in Tabelle 27 angegeben.

Tabelle 27 Zusammensetzung der einzelnen ODT Chargen.

Guaranaextrakt [%]	Ludiflash [%]	NaS [%]	Pressdruck [MPa]
25	70	5	38
25	70	5	63
25	70	5	102

Nach erfolgreicher Produktion der ODT Chargen wurden zunächst die mechanischen Eigenschaften (Bruchkraft + Umrechnung in Druckfestigkeit nach Kapitel 2.2.1.10 und Friabilität) der Tabletten untersucht.

2.2.5.3 Mechanische Eigenschaften nicht geschmacksmaskierter Tabletten mit Guaranaextrakt

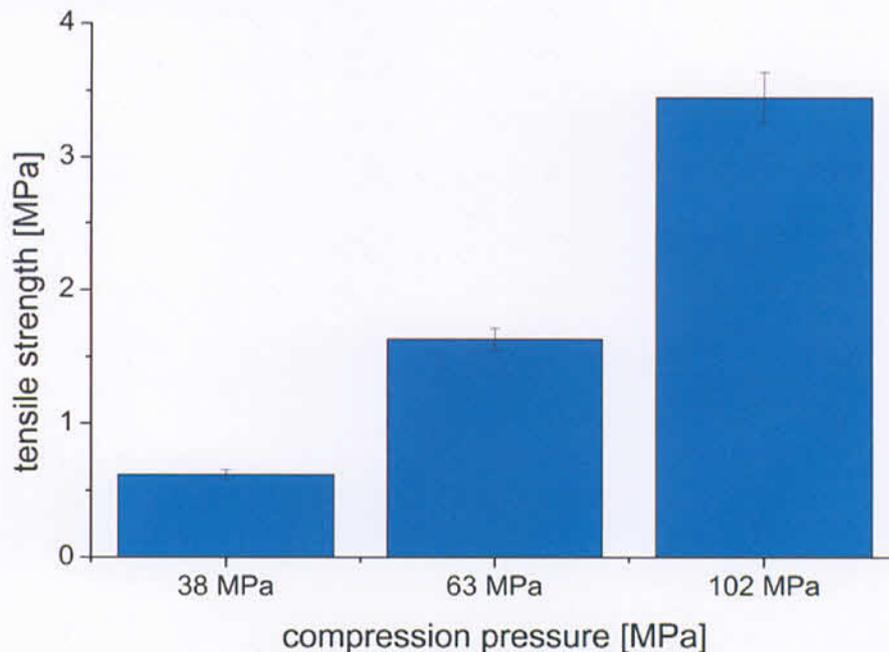


Abbildung 86 Druckfestigkeit der Tabletten mit Guaranaextrakt. n = 10; m ± s

Abbildung 86 zeigt die ermittelte Druckfestigkeit der produzierten Chargen mit Guaranaextrakt aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der Tabletten. Zu erkennen ist ein Anstieg in der Druckfestigkeit mit einem Anstieg des bei der Herstellung eingesetzten Pressdrucks. Im Vergleich zu den orodispersiblen Minitabletten mit dem Wirkstoff Ketoprofen ist eine erhöhte Druckfestigkeit zu erkennen, welche für die arzneistoffhaltigen Guaranaextrakt Chargen zwischen 0,6 bis 3,4 MPa liegt. Im Vergleich zu den größeren ODTs mit Ketoprofen sind die Druckfestigkeiten etwas geringer. Deutlich erkennbar ist der Pressdruck als Haupteinflussfaktor für die resultierende Druckfestigkeit. Wie bereits erwartet stieg die Druckfestigkeit mit steigendem Pressdruck an. Die für orodispersible Minitabletten als akzeptabel bewerteten Druckfestigkeiten wurden von der 63 MPa und der 102 MPa Charge erreicht. Da auch im Falle der Tabletten mit Guaranaextrakt in zwei von drei Fällen eine akzeptable Bruchfestigkeit erreicht wurde, konnten die durch Ketoprofen gesammelten Erkenntnisse erfolgreich auf Tabletten mit einem anderen Arzneistoff angewendet werden.

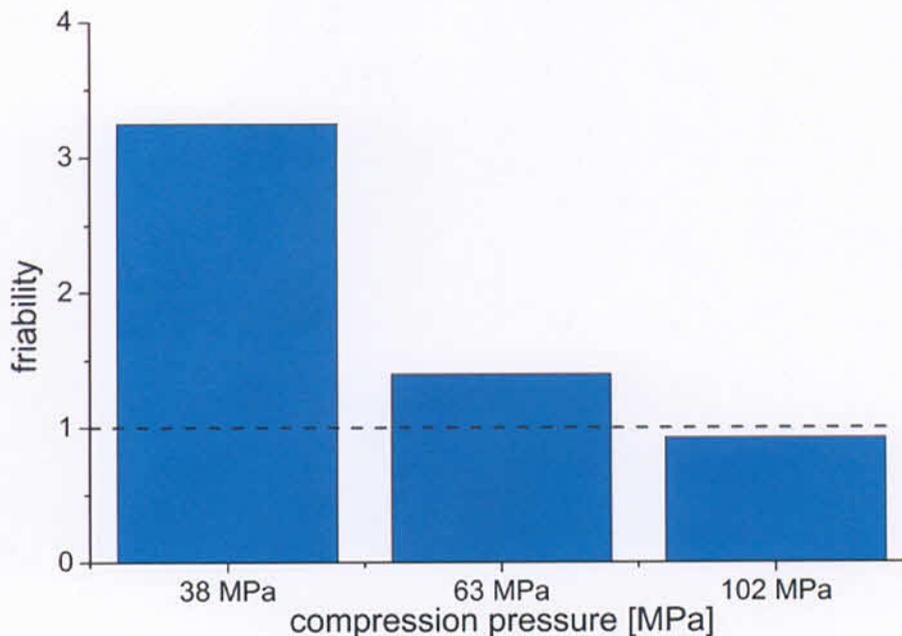


Abbildung 87 Friabilität der Tabletten Chargen. n = 1

Abbildung 87 zeigt den ermittelten Abrieb (Friabilität) der produzierten Tabletten Chargen aufgetragen gegen den Pressdruck bei der Herstellung der Tabletten. Einzig die 102 MPa Charge erreicht eine Friabilität von unter 1 % und liegt damit innerhalb der geforderten Grenzen des europäischen Arzneibuchs. Die beiden Chargen, die bei niedrigeren Pressdrücken hergestellt wurden, liegen weit oberhalb des Grenzwertes. Selbst die 102 MPa Charge liegt nur sehr knapp unter der Grenze. Obwohl sehr gute Druckfestigkeiten erzielt werden konnten scheint Guaranaextrakt die Bindung innerhalb des Presslings stark herabzusetzen und somit einen schlechten Abrieb zu erzielen. Für eine weitere Verarbeitung von Guaranaextrakt zu Tabletten müsste somit die Formulierung überarbeitet werden und gegebenenfalls ein weiteres Bindemittel zugesetzt werden. Die hohen Werte für den Abrieb lassen einen schnellen Zerfall vermuten.

2.2.5.4 Zerfallszeiten nicht geschmacksmaskierter Tabletten mit Guaranaextrakt

Abbildung 88 zeigt die Zerfallszeiten der Tabletten mit Guaranaextrakt gemessen mit dem konventionellen Zerfallstester nach dem europäischen Arzneibuch. Entgegen der Annahme nach der schlechten Friabilität, zeigte sich ein sehr langsamer Zerfall der unterschiedlichen Chargen. Keine der drei Presskräfte liegt innerhalb der von der FDA gelegten Grenze von 30 s und sogar nur 1 Charge liegt innerhalb der Richtlinien des europäischen Arzneibuchs von 180 s. Die mit Guaranaextrakt als Wirkstoff hergestellten Tabletten können somit nicht als orodispersibel deklariert werden und fallen aus der vorangegangenen Zielsetzung heraus. Während der Messung schien Guaranaextrakt den Zerfallsprozess behindert zu haben. Tabletten, die mit Crospovidon als Zerfallshilfsmittel hergestellt werden, zerfallen normalerweise über eine Art Formgedächtnis-Effekt. Das heißt die Tablette dehnt sich entgegen der ursprünglichen Pressrichtung (also in vertikaler Richtung) zurück. Dieser Effekt

konnte während der Zerfallsprüfung nicht beobachtet werden. Diese Beobachtung konnte mit den gegebenen technischen Möglichkeiten innerhalb des Projekts nicht weiter untersucht werden.

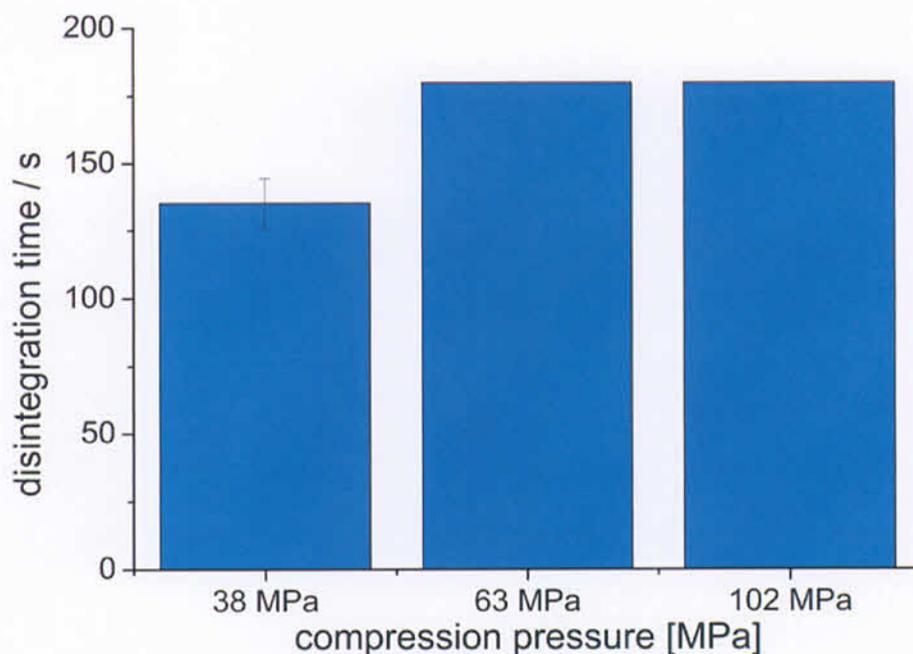


Abbildung 88 Zerfallszeiten der Tabletten gemessen mit dem konventionellen Zerfallstester. n = 6; m ± s

2.2.5.5 Abschließende Bewertung der Übertragbarkeit

Die Eigenschaften der Tabletten mit Guaranaextrakt unterscheiden sich deutlich von denen, die mit Ketoprofen hergestellt wurden. Die Tabletten konnten eine zufriedenstellende Druckfestigkeit erreichen. Trotz dieser hohen Festigkeit lag die Friabilität der Tabletten außerhalb der Grenzen des Arzneibuchs. Schon an dieser Stelle war zu sehen, dass die Erkenntnisse der ketoprofenhaltigen Tabletten nicht uneingeschränkt auf andere Wirkstoffe anwendbar sind. Die endgültige Bewertung wurde anhand der Zerfallszeiten mit dem konventionellen Zerfallstester nach dem europäischen Arzneibuch getroffen. Als Zielsetzung für die Tabletten mit Guaranaextrakt waren orodispersible Tabletten angestrebt. Die Definition für orodispersible Tabletten nach dem europäischen Arzneibuch ist eine Zerfallszeit < 180 s. Diese Zerfallszeit konnte nur von der 38 MPa Charge erreicht werden, welche bei der Friabilität weit über der gegebenen Grenze lag. Demnach gibt es keine einzige Charge mit Guaranaextrakt, die allen Anforderungen entsprach. Zusammenfassend sind die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Tablettenversuchen nicht auf alle weiteren Arzneistoffe übertragbar.

3. Zusammenfassung der Ergebnisse

3.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse mit den ursprünglichen Zielen des Forschungsantrags

Ziel des AIF Projekts 17435 N war die Entwicklung geschmacksmaskierter orodispersibler Darreichungsformen sowie die Entwicklung neuer Charakterisierungsmethoden für diese neuen innovativen Arzneiformen. Außerdem sollte überprüft werden, inwiefern eine bukkale Resorption des Arzneistoffs aus den neu hergestellten Arzneiformen möglich ist.

Der in diesem Projekt zu verarbeitende Arzneistoff Ketoprofen weist einen bitteren Geschmack auf und ruft eine saure Irritation im Mundraum hervor. Aus diesem Grund ist eine Geschmacksmaskierung unabdingbar für ketoprofenhaltige orodispersible Zubereitungen. Sowohl für orodispersible Filme als auch für orodispersible Minitabletten konnten zufriedenstellende Geschmacksmaskierungen gefunden werden. Der Einsatz von Methacrylat Polymeren mit substituierten tertiären Aminen oder quartären Ammonium Ionen führte bei beiden Arzneiformen zu einer Verschiebung der Sensorantworten der elektronischen Zunge hin zu einer reinen Puffer Lösung bzw. zu einer Formulierung ohne Geschmacksmaskierungsagens. Die Unterdrückung bzw. Überdeckung des bitteren Geschmacks in Ketoprofen Lösungen durch Zugabe von Süßstoffen oder Cyclodextrinen konnte durch Vermessung mittels Elektronischer Zunge gezeigt werden.

Um die Arzneiformen besser charakterisieren zu können, wurden zwei neue Methoden für orodispersible Filme entwickelt und bestehende Methoden für die Charakterisierung orodispersibler Minitabletten verglichen und hinsichtlich ihrer Biorelevanz bewertet. Die neu entwickelte Freisetzungsmethode für orodispersible Darreichungsformen ermöglicht die Betrachtung der Freisetzung des Arzneistoffs unter Berücksichtigung von in vivo Bedingungen im Mundraum. Die entwickelte Methode zur Charakterisierung des Zerfalls von orodispersiblen Filmen liefert weitere Informationen zum Verständnis des Zerfallsprozesses. Der Vergleich der bestehenden Zerfallsmethoden für ODMTs wurde der Hermes Tester als am praktikabelsten für die Qualitätskontrolle ausgewählt. Der SWT zeigte die beste in vivo in vitro Korrelation.

Die ODF und ODMT wurden auch hinsichtlich einer möglichen Permeation durch die bukkale Mukosa bewertet. Hier zeigte sich, dass die Formulierung starken Einfluss auf die Permeation des Arzneistoffs hat. Vor allem die Auswahl des Lösungsmittels bei der Herstellung orodispersibler Filme hatte starken Einfluss auf die Permeation. Die orodispersiblen Minitabletten zeigten eine geringere scheinbare Permeation als die Filmformulierungen.

3.2 Wissenschaftlich-technischer und wirtschaftlicher Nutzen der Ergebnisse – Innovativer Beitrag und industrielle Anwendungsmöglichkeiten

Orodispersible Zubereitungen stellen innovative neue Darreichungsformen dar. Diese sind bereits in den Vereinigten Staaten von Amerika weit verbreitet. Die grundsätzliche Formulierung dieser Arzneiformen ist bereits in einigen Publikationen beschrieben. Allerdings wird die strukturierte Untersuchung des Geschmacks und die Geschmacksverbesserung bisher noch nicht ausreichend dargestellt. Für marktrelevante Zulassungen ist allerdings eine zufriedenstellende Geschmacksmaskierung unabdingbar. In dem vorliegenden Projekt wurden mehrere Ansätze zur Geschmacksmaskierung orodispersibler Zubereitungen verfolgt, die über die einfache Zugabe von Süßstoffen hinausgehen. Gerade der Einsatz von ionischen Polymeren könnte in Zukunft für die Geschmacksmaskierung anderer ionischer Arzneistoffe von entscheidender Bedeutung sein. Die im Projekt erhaltenen Erkenntnisse können direkt durch upscaling Prozesse in marktrelevante Produkte von der Industrie übernommen werden.

Des Weiteren werden durch sowohl das Europäische als auch das Amerikanische Arzneibuch wenige Methoden zur Charakterisierung der neuen Darreichungsformen genannt. Die in diesem Projekt untersuchten und entwickelten Methoden könnten in Zukunft sowohl in die Arzneibücher übernommen werden als auch jetzt schon von der Industrie verwendet werden. Die biorelevante Bewertung dieser Methode ermöglicht es der europäischen und deutschen Industrie eine exaktere Vorhersage zum Verhalten der Arzneiform im Mundraum schon in frühen Entwicklungsphasen zu machen.

3.3 Fortgeschriebener Plan zum Ergebnistransfer in die Wirtschaft

Um eine möglichst rasche Umsetzung der Erkenntnisse aus dem Projekt in die industrielle Praxis der pharmazeutischen Industrie zu erreichen, wurde eine Vielzahl verschiedener Maßnahmen zum Transfer durchgeführt. Diese Maßnahmen sind in Tabelle 28 aufgeführt und werden in diesem Kapitel erläutert.

3.4 Information der Unternehmen des Projektbegleitenden Ausschusses

Die meisten Projektpartner des Projektbegleitenden Ausschusses sind kleine und mittelständische Unternehmen. Während der Projektlaufzeit wurden 2 Treffen des Projektbegleitenden Ausschusses und eine Abschlussveranstaltung des Projektes durchgeführt. Das erste jährliche Treffen fand in Saarbrücken und das zweite an der Universität in Düsseldorf statt. Die Abschlussveranstaltung wurde in Bonn durchgeführt.

3.5 Gezielte Ansprache potentiell interessierter Unternehmen außerhalb des projektbegleitenden Ausschusses

Sowohl während der Laufzeit des Projektes als auch im Anschluss an die Laufzeit wurden wichtige Fachtagungen, Kongresse und Fortbildungen in Deutschland, dem europäischen Ausland und den vereinigten Staaten von Amerika besucht. Diese Ereignisse wurden dazu genutzt, industrielle Unternehmen außerhalb des projektbegleitenden Ausschusses über die im Projekt erzielten Ergebnisse zu informieren.

3.6 Wissenschaftliche Publikationen wie Dissertationen und Beiträge in Fachzeitschriften

Die im Rahmen des Projektes erzielten Ergebnisse werden besonders nach Ablauf der Projektlaufzeit in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht. Derzeit in Arbeit ist eine Publikation über den Zerfallstester OD-mate und Hermes Tester, sowie zwei Publikationen zur biorelevanten Freisetzungsmethode in wissenschaftlichen Journalen mit Gutachtersystem (peer-Review). Darüber hinaus werden die Projektergebnisse in 2 Dissertationen veröffentlicht.

3.7 Vorstellung der Ergebnisse durch Vorträge und Posterpräsentationen

Die Vorstellung der Ergebnisse innerhalb der Laufzeit des Projekts erfolgte besonders in Form von Posterpräsentationen und oralen Präsentationen auf mehreren Fachtagungen und Kongressen. Insgesamt wurde die Arbeit in 9 Posterpräsentationen und 3 oralen Präsentationen vorgestellt.

3.8 Übernahme der Ergebnisse in die akademische Lehre oder berufliche Weiterbildung

Teilergebnisse aus dem Projekt fließen bereits in die Lehre der pharmazeutischen Technologie und Biopharmazie im Rahmen von Praktika, Vorlesungen und Seminaren ein.

Darüber hinaus werden die Ergebnisse regelmäßig im Rahmen von Schulungen, Fortbildungen und Seminaren vorgestellt. Durch die Absicht dieser Veranstaltungen werden nur Ergebnisse präsentiert, die auch einen Beitrag zur beruflichen Weiterbildung der Teilnehmer liefern. Diese Maßnahmen werden im Anschluss an das Projekt weiter getroffen.

3.9 Auflistung aller durchgeführten sowie über Projektlaufzeit hinaus geplanten Transfermaßnahmen

Tabelle 28 Transfermaßnahmen.

Maßnahme	Ziel	Rahmen	Zeitraum/Datum
Homepage FAH Treffen: Gemeinschaftliche und praxisbezogene Forschung zum Nutzen der Arzneimittel-Hersteller – Schwerpunkte aus 20 Jahren	Eine schnelle Verfügbarkeit wird durch die Bereitstellung im Netz sichergestellt Treffen: Gemeinschaftliche und praxisbezogene Forschung zum Nutzen der Arzneimittel-Hersteller – Schwerpunkte aus 20 Jahren	Ausgewählte Ergebnisse werden auf der Homepage der FAH präsentiert Poster: Herstellung und Charakterisierung orodispersibler Arzneiformen	Poster: 8. November 2012 Projektbericht: Juli 2013
Projektbegleitender Ausschuss (PA)	Diskussion der Forschungsergebnisse	1. Treffen des PA 2. Treffen des PA 3. Treffen des PA	09. Juli 2012 Bonn 05. März 2013 Saarbrücken 06. März 2014 Düsseldorf 10. Juli 2014 Bonn
Veranstaltung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	7th Annual PSSRC meeting	04.-06. Juli 2013 Lille 2 Vorträge
Veranstaltung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	5th EuPFI conference „Better medicines for children“	18./19. September 2013 Barcelona 2 Poster
Veranstaltung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	9TH WORLD MEETING on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology	31 March to 3 April 2014 Lisbon 2 Poster, 1 Vortrag
Veranstaltung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	6th EuPFI conference „Better medicines for children“	17./18. September 2014 Athen 2 Poster
Veranstaltung	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	2014 AAPS Annual Meeting and Exposition	02.-06. November 2014 San Diego 2 Poster
Informationsveranstaltung, organisiert durch die FAH	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	Darstellung der Ergebnisse; Einbindung in den Kontext der Arzneimittelherstellung	10.07.2014 2 Vorträge
Transfer der Projektergebnisse in die Industrie durch FAH	Ergebnistransfer in die Wirtschaft	Zusammenfassende Darstellung als Kurzbeschreibung; Verbreitung durch FAH	Nach Projektende
Transfer in die Industrie	Beratung bei der Entwicklung von orodispersiblen Arzneiformen (Formulierung und Charakterisierung)	Durchführung von Entwicklungsarbeiten und Messungen an beigestellten Proben	Nach Projektende

4. Literatur

- [1] European Pharmacopoeia Commission, Oromucosal Preparations, in: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, France, 2014.
- [2] Food and Drug Administration (FDA), Structured product labeling, (2013).
- [3] E.M. Hoffmann, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, Advances in orodispersible films for drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (2011) 299-316.
- [4] m.G. Arzneimittel, Gabrilen GS gegen Schmerzen 25 mg, Tablette, Fachinformation, (2007).
- [5] F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti, F. Selmin, L. Montanari, Fast dissolving films made of maltodextrins, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (2008) 895-900.
- [6] V. Garsuch, J. Breitzkreutz, Novel analytical methods for the characterization of oral wafers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (2009) 195-201.
- [7] P. Lennartz, J.B. Mielck, Minitabletting: Improving the compactability of paracetamol powder mixtures, *International Journal of Pharmaceutics*, 173 (1998) 75-85.
- [8] V. Klingmann, N. Spomer, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner, J. Breitzkreutz, Acceptance of Drug-free Minitablets in Young Children, in: 3rd EuPFI Conference "Formulating better medicines for children", 2011.
- [9] N. Spomer, V. Klingmann, I. Stoltenberg, C. Lerch, T. Meissner, J. Breitzkreutz, Acceptance of uncoated mini-tablets in young children: results from a prospective exploratory cross-over study, *Archives of Disease in Childhood*, 97 (2011) 283-286.
- [10] ICH, VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2(R1) (1994).
- [11] C.f.D.E.a.R. (CDER), Validation of Chromatographic Methods, Reviewer Guidance, (1994).
- [12] M. Preis, D. Gronkowsky, D. Grytzan, J. Breitzkreutz, Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66 (2014) 1102-1111.
- [13] D.I.f. Normung, Bestimmung der Zugeigenschaften, DIN EN ISO 527 Teil 3, (2003).
- [14] K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51 (2010) 497-506.
- [15] European Pharmacopoeia Commission, 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms, in: European Pharmacopoeia, European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Strasbourg, France, 2014.
- [16] H.K. Batchelor, N. Fotaki, S. Klein, Paediatric oral biopharmaceutics: Key considerations and current challenges, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73 (2014) 102-126.
- [17] M. Hermes, Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat, in: Institute of pharmaceutics and Biopharmaceutics, Heinrich - Heine - University, Düsseldorf, 2012.
- [18] H. Okamoto, H. Taguchi, K. Iida, K. Danjo, Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: I. Penetration rate and release rate, *Journal of Controlled Release*, 77 (2001) 253-260.
- [19] J.K.W. Lam, Y. Xu, A. Worsley, I.C.K. Wong, Oral transmucosal drug delivery for pediatric use, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73 (2014) 50-62.
- [20] K. Müller, C. Figueroa, C. Martínez, M. Medel, E. Obrique, A. Peña-Neira, I. Morales-Bozo, H. Toledo, R.O. López-Solis, Measurement of saliva volume in the mouth of members of a trained sensory panel using a beetroot (*Beta vulgaris*) extract, *Food Quality and Preference*, 21 (2010) 569-574.
- [21] B.-d. Shen, C.-y. Shen, X.-d. Yuan, J.-x. Bai, Q.-y. Lv, H. Xu, L. Dai, C. Yu, J. Han, H.-l. Yuan, Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (2013) 1348-1356.
- [22] H. Shimoda, K. Taniguchi, M. Nishimura, K. Matsuura, T. Tsukioka, H. Yamashita, N. Inagaki, K. Hirano, M. Yamamoto, Y. Kinosada, Y. Itoh, Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (2009) 361-365.
- [23] V. Garsuch, J. Breitzkreutz, Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62 (2010) 539-545.

- [24] M.G.A. Brehna, Fachinformation Gabrilen® GS25mg Tbl., (2010).
- [25] I. Kim, H. Tanaka, Photodegradation characteristics of PPCPs in water with UV treatment, *Environment International*, 35 (2009) 793-802.
- [26] European Pharmacopoeia Commission, Tablets, in: *European Pharmacopoeia*, Strasbourg, France, 2014.
- [27] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, Supplement (1997) 4-17.
- [28] EDQM, *European Pharmacopoeia*, in: *European Pharmacopoeia*, EDQM, Strasbourg Cedex, France 315-317, 2013, pp. 3331-3332.
- [29] J.H. Park, K.M. Holman, G.A. Bish, D.G. Krieger, D.S. Ramlose, C.J. Herman, S.H. Wu, An alternative to the USP disintegration test for orally disintegrating tablets, *Pharmaceutical Technology*, 32 (2008) 54-58.
- [30] P. Kleinebudde, Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/Sphäronisieren -Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung., in: *Christian-Albrechts-Universität zu Kiel*, Kiel, 1997.
- [31] G. Abdelbary, C. Eouani, P. Prinderre, J. Joachim, J. Reynier, P. Piccerelle, Determination of the in vitro disintegration profile of rapidly disintegrating tablets and correlation with oral disintegration, *International Journal of Pharmaceutics*, 292 (2005) 29-41.
- [32] P.J.M. Dor, J.A. Fix, In vitro determination of disintegration time of quick-dissolve tablets using a new method, *Pharmaceutical Development and Technology*, 5 (2000) 575-577.
- [33] J.T. Fell, J.M. Newton, Determination of tablet strength by the diametral-compression test, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59 (1970) 688-691.
- [34] I. Stoltenberg, J. Breitzkreutz, Orally disintegrating mini-tablets (ODMTs) - A novel solid oral dosage form for paediatric use, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78 (2011) 462-469.
- [35] H. Sucker, Test methods for granulates, *Die Pharmazeutische Industrie*, 44 (1982) 312-316.
- [36] I. Stoltenberg, Orodispensible Minitabletten – Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie, in: *Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, 2012.
- [37] R. Kakutani, H. Muro, T. Makino, Development of a new disintegration method for orally disintegrating tablets, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58 (2010) 885-890.
- [38] R. Narazaki, T. Harada, N. Takami, Y. Kato, T. Ohwaki, A new method for disintegration studies of rapid disintegrating tablet, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52 (2004) 704-707.
- [39] T. Harada, R. Narazaki, T. Ohwaki, T. Uchida, Effect of physical properties of orally disintegrating tablets on disintegration time as determined by a new apparatus, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 20 (2010) 377-383.
- [40] W. Brniak, A. Krupa, R. Jachowicz, Application of novel disintegration apparatus to evaluation of co-processed directly compressible excipients for preparation of orodispersible tablets (ODT), in: *6th Polish-German Symposium*, Düsseldorf, 2011.