

Entwicklung und Charakterisierung von orodispersiblen Polymerfilmen mit suspendiertem Arzneistoff

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christina Wörtz

aus Essen

Düsseldorf, März 2015

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde

Koreferent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

Tag der mündlichen Prüfung: 27.04.2015

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Entwicklung und Herstellung von Filmen	1
1.2.	Charakterisierung von Filmen.....	5
1.3.	Modellarzneistoffe.....	6
1.3.1.	Tadalafil.....	6
1.3.2.	Ibuprofen.....	8
1.3.3.	Loperamid.....	9
1.4.	Polymorphie	11
2.	Ziele der Arbeit	13
3.	Ergebnisse und Diskussion	15
3.1.	Placebo-Formulierungen	15
3.1.1.	Einleitung.....	15
3.1.2.	Formulierungsentwicklung.....	15
3.1.3.	Viskosität der Placebo-Lösungen.....	17
3.1.4.	Charakterisierung der Placebo-Filme.....	21
3.1.4.1.	Masse und Dicke	21
3.1.4.2.	Reißspannung	22
3.1.4.3.	Zerfall	24
3.1.4.4.	<i>in-vivo</i> Experimente	26
3.1.5.	Zusammenfassung	29
3.2.	Modellarzneistoff Tadalafil.....	31
3.2.1.	Einleitung.....	31
3.2.2.	Formulierungsentwicklung.....	31
3.2.3.	Charakterisierung der Suspensionen.....	32
3.2.3.1.	Rheologie.....	32
3.2.3.2.	Partikelsedimentation	33
3.2.4.	Charakterisierung der Filme.....	35
3.2.4.1.	Morphologie der Filme.....	35
3.2.4.2.	Reißspannung	37
3.2.4.3.	Zerfall	39
3.2.4.4.	Gehaltsbestimmung	40
3.2.4.5.	Stabilitätsuntersuchungen.....	41
3.2.4.6.	Statistische Versuchsauswertung Tadalafil	45
3.2.5.	Zusammenfassung	46
3.3.	Modellarzneistoff Ibuprofen	47
3.3.1.	Einleitung.....	47

3.3.2.	Formulierungsentwicklung.....	47
3.3.3.	Charakterisierung der Suspensionen.....	49
3.3.3.1.	Rheologie	49
3.3.3.2.	Partikelsedimentation.....	52
3.3.4.	Charakterisierung der Filme	54
3.3.4.1.	Morphologie der Filme	54
3.3.4.2.	Reißspannung.....	58
3.3.4.3.	Zerfall.....	60
3.3.4.4.	Gehaltsbestimmung.....	62
3.3.4.5.	Stabilitätsuntersuchungen	64
3.3.5.	Zusammenfassung.....	71
3.4.	Modellarzneistoff Loperamid.....	73
3.4.1.	Einleitung.....	73
3.4.2.	Formulierungsentwicklung.....	73
3.4.3.	Charakterisierung der Suspensionen.....	77
3.4.3.1.	Rheologie	77
3.4.3.2.	Partikelsedimentation.....	82
3.4.4.	Charakterisierung der Filme	83
3.4.4.1.	Morphologie der Filme	83
3.4.4.2.	Reißspannung.....	90
3.4.4.3.	Zerfall.....	92
3.4.4.4.	Gehaltsbestimmung.....	94
3.4.4.5.	Stabilitätsuntersuchungen	96
3.4.4.6.	Festphasencharakterisierung	100
3.4.5.	Statistische Versuchsplanung Loperamid.....	107
3.4.6.	Zeitabhängige Umwandlung zu Polymorph II.....	111
3.4.7.	Zusammenfassung.....	112
4.	Zusammenfassung	113
5.	Summary.....	115
6.	Experimenteller Teil	117
6.1.	Materialien.....	117
6.2.	Herstellungsmethoden	119
6.2.1.	Herstellung der Placebo-Lösungen.....	119
6.2.2.	Herstellung der Suspensionen	119
6.2.3.	Rakel.....	120
6.2.4.	Berechnung der Arzneistofffraktion	120
6.2.5.	Herstellung der Filme.....	120
6.3.	Analytische Methoden.....	121

6.3.1. Rheologie.....	121
6.3.1.1. Viskositätsmessungen.....	121
6.3.1.2. Oszillationsmessungen	121
6.3.2. Oberflächenspannung	121
6.3.3. Dichtebestimmung	122
6.3.4. Dynamische Differenzkalorimetrie.....	122
6.3.5. Laserdiffraktometrie	123
6.3.6. Röntgendiffraktometrie.....	124
6.3.7. Morphologie der Filme.....	124
6.3.7.1. Masse	124
6.3.7.2. Dicke.....	124
6.3.7.3. Visuelle Bewertung	124
6.3.7.4. Fotografie	125
6.3.7.5. Polarisationsmikroskopie	125
6.3.7.6. Rasterelektronenmikroskopie	125
6.3.8. Zugprüfungen	125
6.3.9. <i>in-vitro</i> Zerfall	127
6.3.10. <i>in-vivo</i> Experimente	127
6.3.11. Gehaltsbestimmung	127
6.3.11.1. Allgemein	127
6.3.11.2. Tadalafil.....	128
6.3.11.3. Ibuprofen	131
6.3.11.4. Loperamid.....	134
6.3.12. Herstellung der polymorphen Formen von Loperamid.....	137
6.3.13. Löslichkeitsversuche Loperamid	137
6.3.14. Stabilitätsuntersuchungen.....	137
6.3.14.1. Suspensionen	137
6.3.14.2. Filme.....	138
6.4. Statistische Versuchsplanung (DoE).....	138
7. Anhang.....	139
8. Publikationen	145
9. Literatur	147
10. Danksagung.....	161

Abkürzungsverzeichnis

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient</i> , Arzneistoff
AV	<i>Acceptance Value</i> , Akzeptanzwert
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i> , Biopharmazeutisches Klassifizierungssystem
DoE	<i>Design of Experiments</i> , statistische Versuchsplanung
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> , Dynamische Differenzkalorimetrie
ϵ_{\max}	Dehnung bei maximaler Kraft
EXF	Klucel [®] EXF
F	Formulierung/en
F_{\max}	Maximalkraft
Ga	Gummi arabicum
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i> , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HWZ	Halbwertszeit
Hz	Hertz
JXF	Klucel [®] JXF
LF	Klucel [®] LF
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Messungen
NaCMC	Natrium–Carboxymethylcellulose
NaOH	Natriumhydroxid
ODF	orodispersibler Film
ODT	orodispersible Tablette
PDE	Phosphodiesterase
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVP	Polyvinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskop
R	Korrelationskoeffizient
R^2	Bestimmtheitsmaß
r.F.	relative Feuchte
r.h.	<i>relative humidity</i> , relative Feuchte
s	Standardabweichung
T	Schmelztemperatur

Tra	Traganth
UpM	Umdrehungen pro Minute
Xan	Xanthangummi
ΔH	Schmelzenthalpie
ΔS	Schmelzentropie
σ	Spannung

1. Einleitung

1.1. Entwicklung und Herstellung von Filmen

Die Arzneiform „orodispersibler Film“ stellt eine dünne Polymerfolie dar, welche durch Ausgießen einer Lösung oder Suspension und anschließendes Ausrakeln dieser hergestellt werden kann. Nach der anschließenden Trocknungsphase kann der ausgezogene Film in Filmstücke geeigneter Größe zugeschnitten werden. Das Interesse an der Entwicklung orodispersibler Filme (ODF) ist in den letzten Jahren gestiegen, welches an den Vorteilen liegt, welche diese Arzneiform mit sich bringt. Durch die geringe Größe von 2–10 cm² (Krekeler 2015) ist es möglich, den Film diskret und ohne Wasser einzunehmen. Des Weiteren zeigen orodispersible Filme kurze Zerfallszeiten und ermöglichen somit ein schnelles Auflösen der Arzneiform in der Mundhöhle. Filme eignen sich insbesondere für spezielle Patientengruppen, wie geriatrische oder pädiatrische Patienten, welche beispielsweise keine Tabletten schlucken können. Hinzu kommt eine bessere Dosiergenauigkeit der Filme. Verglichen hiermit können mögliche Dosierungenauigkeiten bei der Teilung von Tabletten (Marriott und Nation 2002; van Santen et al. 2002) bzw. der Nutzung von Dosierlöffeln oder –bechern (Grießmann et al. 2007; Sobhani et al. 2008; Shonna Yin et al. 2014) auftreten.

Die Arzneiform ist im Europäischen Arzneibuch 8.0 in der Monographie *Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle* zu finden (European Directorate for the Quality of Medicines 2012). In den letzten Jahren wurden bereits zahlreiche Filmformulierungen entwickelt (Nishimura et al. 2009; Desai et al. 2011; Preis et al. 2014b). Hierbei handelt es sich zum einen um orodispersible Filme, aber auch um mucoadhäsive Filme, welche eine lokale und systemische Wirkung haben können. Eine Einteilung unterschiedlicher Filmtypen wurde von Preis et al. beschrieben (2013). Auf dem europäischen Markt sind beispielsweise Setofilm[®] bei Übelkeit (Norgine GmbH 2013) oder Risperidon Hexal[®] SF bei Schizophrenie (Slavkova und Breitzkreutz 2015) als Filmformulierungen verfügbar. Auf dem US–Markt sind u.a. Listerine[®] Pocket Packs zur Munderfrischung (Johnson and Johnson 2000) sowie seit 2006 Gas–X Thin Strips[®] bei Völlegefühl und Blähungen (Breitenbach 2015) verfügbar. Eine Liste der US–Marktprodukte 2009 wurde von Hariharan und Bogue (2009) veröffentlicht.

Zur Herstellung von Filmen mit der Solvent–Casting–Methode wird der Arzneistoff im Lösungsmittel gelöst oder dispergiert und die übrigen Bestandteile, wie z.B. Füllstoffe oder Weichmacher hinzugefügt. Anschließend wird unter Rühren das Polymer hinzugegeben und

die Lösung gerührt, bis keine Luftblasen mehr vorhanden sind. Als Arzneistoffe in Film-Formulierungen eignen sich insbesondere hochpotente bzw. niedrigdosierte Stoffe, wie z.B. Tadalafil bzw. Loperamid (Siebenand 2010). Die sich bereits auf dem Markt befindenden Produkte weisen Beladungen bis 25 mg Arzneistoff pro Film (genaue Größe/Dicke unbekannt) auf (Hariharan und Bogue 2009). Diese Arzneistoffmenge führt zu akzeptablen Filmformulierungen. Weiterhin ist es bereits gelungen, eine Filmformulierung mit 62,5 mg Simeticon pro Film (Größe: 8,2 cm², 118,7±0,5 µm, n=6) zu entwickeln (Gas-X Thin Strips[®], Novartis). Die mögliche Beladung der Filme ist insbesondere von der Größe des Films abhängig. Die Steigerung der Arzneistoffmenge führt zu einer erhöhten Sprödigkeit bzw. unter Umständen zu höheren Zerfallszeiten. Dies muss bei der Wahl des Arzneistoffes bzw. der Dosierung pro Film berücksichtigt werden.

Bisher wurden die meisten Filme auf Basis gelöster Arzneistoffe hergestellt (Ahmed et al. 2004; Perumal et al. 2008b). Aufgrund der hohen Anzahl an schlecht löslichen Arzneistoffen, wäre eine Einarbeitung dieser in Filmformulierungen wünschenswert. Die Zugabe von Lösungsvermittlern bzw. der Einsatz von organischen Lösungsmitteln wurde ebenfalls beschrieben (Kianfar et al. 2012; Bhattacharjee et al. 2014). Ein möglicher Nachteil hierbei ist eine Rekristallisation des Arzneistoffes nach der Trocknung. Des Weiteren muss bei der Verwendung von organischen Lösungsmitteln, insbesondere bei der Entwicklung orodispersibler Filme für pädiatrische Patienten, das Vorhandensein von Lösungsmittelresten in Betracht gezogen werden. Die Einarbeitung schlecht löslicher Arzneistoffe in kristalliner Form bedingt, dass die Partikel geschluckt werden, da kaum bzw. keine Resorption über die Mundschleimhaut stattfindet (Shen et al. 2013). Weitere Nachteile bei der Verwendung kristalliner Arzneistoffe in suspendierter Form sind eine mögliche Partikelsedimentation während der Suspensionsherstellung, das Auftreten polymorpher Formen des Arzneistoffes sowie sichtbare oder spürbare Partikel im Film. Letzteres ist insbesondere im Hinblick auf die Therapietreue des Patienten wichtig. Trotz alledem sind einige Filmformulierungen mit suspendiertem Arzneistoff bereits beschrieben worden. Sievens-Figueroa et al. (2012) entwickelten beispielsweise Filme auf Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)-Basis mit den schlecht löslichen Arzneistoffen Naproxen, Fenofibrat und Griseofulvin als Nanosuspensionen. Des Weiteren wurden Polymerfilme mit Griseofulvin-Partikeln, welche durch Ausfällen aus Lösung durch Zugabe eines Nichtlösungsmittels (*liquid antisolvent precipitation* Methode) hergestellt wurden, entwickelt (Beck et al. 2013).

Als filmbildende Polymere werden Cellulosederivate, wie HPMC (Juliano et al. 2008; Janßen et al. 2013), Hydroxypropylcellulose (HPC) (Okamoto et al. 2001; Okamoto et al. 2002; Shimoda et al. 2009), Hydroxyethylcellulose (HEC) (Yehia et al. 2009) oder Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC) (Garsuch und Breitzkreutz 2010; Sakuda et al. 2010) eingesetzt. Des Weiteren kommen beispielsweise Alginat (Kharenko et al. 2008), Chitosan (El-Kamel et al. 2007; Juliano et al. 2008), Polyacrylsäure (Choudhary et al. 2010) oder Polyvinylpyrrolidon (PVP) (Nafee et al. 2003a; Nafee et al. 2003b) zum Einsatz.

Zur Herstellung der Filme können unterschiedliche Verfahren, wie z.B. Gießverfahren, Schmelzextrusion (Crowley et al. 2004; Low et al. 2013) oder Gefriertrocknung (Boateng et al. 2012) Anwendung finden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, arzneistofffreie Filme mit Arzneistofflösung zu bedrucken (Janßen et al. 2013; Genina et al. 2013b). Beim Gießverfahren wird die Polymerlösung bzw.–suspension entweder in Petrischalen (Dhanikula und Panchagnula 2004; Kumar et al. 2010a) oder in Teflon-beschichtete Schalen (Perumal et al. 2008a) ausgegossen oder mit einer Rakel auf einer Filmziehbank (Abbildung 1) ausgezogen (Garsuch und Breitzkreutz 2009; Janßen et al. 2013).

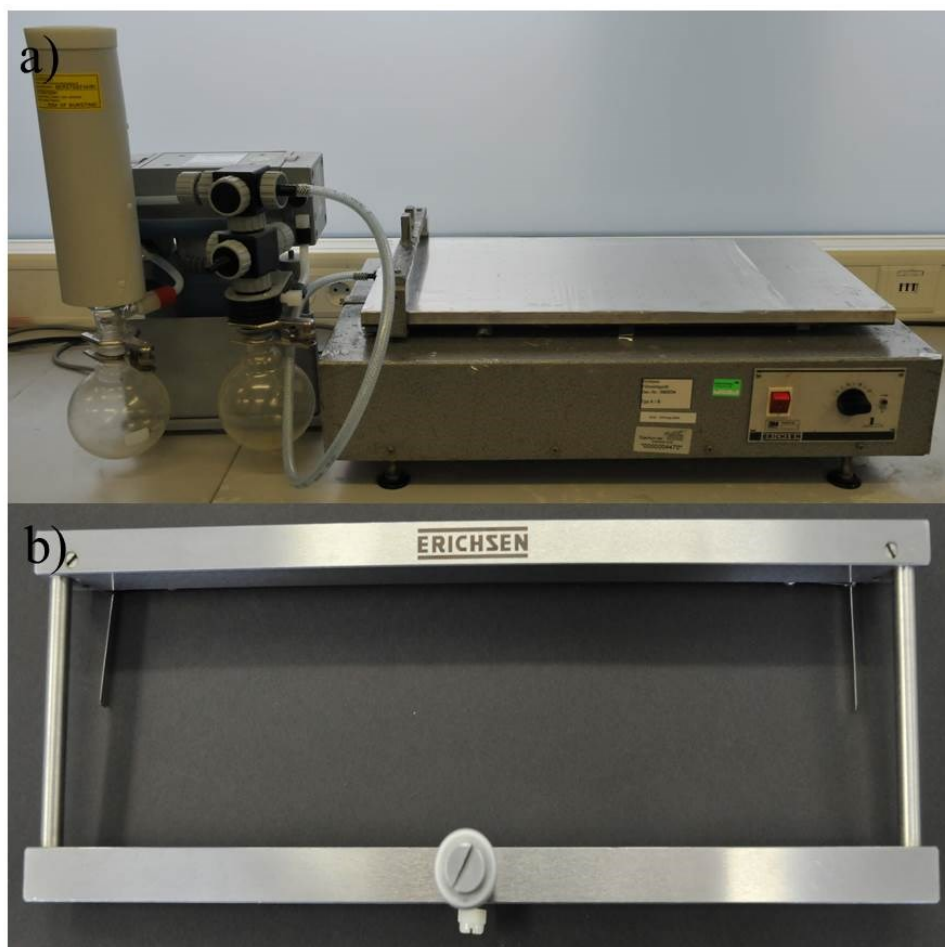


Abbildung 1: a) Erichsen Filmziehbank, b) Erichsen Rakel

Ein Film sollte folgende Eigenschaften aufweisen (Vondrak und Barnhart 2008; Garsuch und Breitzkreutz 2009; Bala et al. 2013):

- homogene Verteilung des Arzneistoffes (Bestehen der Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen mit $AV < 15$ nach Ph. Eur. 2.9.40)
- homogene äußere Erscheinung (Vermeidung von Luftblasen oder Fehlstellen)
- glatte Oberfläche
- hohe Flexibilität
- schnelle Zerfallszeit
- angemessene mechanische Eigenschaften
- angenehmer Geschmack bzw. angenehmes Mundgefühl

1.2. Charakterisierung von Filmen

Die Monographie *Zubereitung zur Anwendung in der Mundhöhle* des Ph. Eur. gibt zwar Attribute, aber keine Charakterisierungsmethoden oder Spezifikationen für Filme vor. Dennoch können orodispersible bzw. mucoadhäsive Filme anhand verschiedener Methoden charakterisiert werden, die in der Literatur vorgeschlagen werden.

Häufige Charakterisierungsmethoden sind die Bestimmung von Dicke und Masse der Filme (Abruzzo et al. 2012; Park et al. 2012). Weiterhin kann die Morphologie der Filme mittels Polarisationsmikroskopie oder Rasterelektronenmikroskopie (Abruzzo et al. 2012) untersucht werden. Die mechanischen Eigenschaften der Filme werden häufig mittels Zug-Prüfgerät (Garsuch und Breitzkreutz 2009) oder Texture Analyser (Perumal et al. 2008b; Kianfar et al. 2012) bestimmt. Außerdem kann hierzu das Faltverhalten der Filme untersucht werden (Jacob et al. 2012; Sontakke et al. 2012).

Arzneistoffhaltige Filme werden hinsichtlich der Gleichförmigkeit des Gehaltes untersucht (Nishimura et al. 2009; Park et al. 2012). Des Weiteren können Festphasencharakterisierungen des Arzneistoffes im Film mittels Röntgendiffraktometrie bzw. Dynamischer Differenzkalorimetrie (DSC) (Kianfar et al. 2012) vorgenommen werden. Das Freisetzungverhalten (Remuñán-López et al. 1998; Nishimura et al. 2009; Kianfar et al. 2012) sowie der Zerfall der Filme (Garsuch und Breitzkreutz 2010) wurden ebenfalls bereits mit geeigneten Tests untersucht. Es können Stabilitätstests sowohl mit als auch ohne Packmaterial durchgeführt werden (Nishimura et al. 2009; Shen et al. 2013). Die Untersuchung der Stabilität im Primärpackmittel ist für die Zulassung eines Films von Interesse. Des Weiteren wurden bereits *in-vivo* Pharmakokinetik Studien durchgeführt (Park et al. 2012; Shen et al. 2013). Geschmacksuntersuchungen können mittels Messungen mit elektronischen Zungen durchgeführt werden (Preis et al. 2012). Die Mucoadhäsion der Filme kann mittels verschiedener Methoden charakterisiert werden (Anders und Merkle 1989; Chickering und Mathiowitz 1995; Abruzzo et al. 2012). Übersichten der hier genannten Charakterisierungsmethoden wurden von Nair et al. (2013) und Preis et al. (2013) veröffentlicht.

Insbesondere die Charakterisierung der Mucoadhäsion führt zu hohen Streuungen in den Ergebnissen. Dies liegt zum einen an der Ungenauigkeit der Methoden, zum anderen aber insbesondere an der Verwendung biologischen Materials, wie z.B. Schweinemucosa. Aufgrund der hohen Streuungen wurde die Mucoadhäsion der Filme in dieser Arbeit nicht untersucht. Es wurde allerdings ein kritischer Übersichtsartikel hierzu verfasst (Woertz et al.

2013). Eine detaillierte Übersicht mucoadhäsiver Polymere sowie die Charakterisierungsmethoden mucoadhäsiver Filme wurde von Morales und McConville (2011) veröffentlicht.

1.3. Modellarzneistoffe

1.3.1. Tadalafil

Beim Modellarzneistoff Tadalafil handelt es sich um einen selektiven Phosphodiesterase (PDE)5–Hemmer (Padma-Nathan et al. 2001), welcher zum einen zur Behandlung der erektilen Dysfunktion sowie zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie zugelassen ist. Sowohl das Präparat Cialis[®] (Lilly Deutschland GmbH 2002) als auch Adcirca[®] (Eli Lilly Nederland BV 2008) werden in Deutschland von der Firma Lilly bzw. Lilly GlaxoSmithKline vertrieben. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird es mit 5, 10 bzw. 20 mg eingesetzt, bei der Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie mit 20 mg.

Tadalafil wird hauptsächlich über das Enzym Cytochrom P–450 (CYP) 3A4 metabolisiert (Kim et al. 2002). Verglichen mit den beiden weiteren PDE5–Inhibitoren Sildenafil und Vardenafil unterscheidet sich Tadalafil insbesondere in der Halbwertszeit (HWZ). Die deutlich längere HWZ von Tadalafil mit 17,5 Stunden verglichen zu Sildenafil mit 3–5 Stunden und Vardenafil mit 4–5 Stunden bietet durch die damit verbundene verlängerte Wirkung einen Vorteil für den Patienten (Eardley und Cartledge 2002; Vitezic und Pelcic 2002). Die häufigsten Nebenwirkungen von Tadalafil sind Verdauungsstörungen, Rückenschmerzen sowie Muskelschmerzen (Padma-Nathan et al. 2001). Die visuellen Beeinträchtigungen, welche nach der Einnahme von Sildenafil berichtet wurden, traten bei der Einnahme von Tadalafil nicht auf. Gonzalez et al. (1999) erklärten dies durch die höhere Affinität von Sildenafil gegenüber PDE6, welches sich in der menschlichen Retina befindet.

Die Struktur von Tadalafil ist in Abbildung 2 gezeigt. Der Arzneistoff wurde für die vorliegende Arbeit ausgewählt, da er eine schlechte Löslichkeit in Wasser aufweist. Wlodarski et al. (2014) bestimmten die Löslichkeit von Tadalafil mit $2,80 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ ($n=3$) in Wasser. Der Definition des Europäischen Arzneibuchs zufolge ist der Arzneistoff demnach praktisch unlöslich in Wasser (vgl. Anhang Tabelle 17). Es handelt sich um einen Arzneistoff, welcher nach dem Biopharmazeutischen Klassifizierungssystem (BCS) (Amidon et al. 1995) in Klasse II eingeordnet wird (Khadra et al. 2015). Hierbei handelt es sich um Arzneistoffe, welche eine schlechte Löslichkeit, allerdings eine hohe Permeabilität zeigen.

Weiterhin handelt es sich um einen potenten Arzneistoff, welcher in geringer Dosierung eingesetzt werden kann, welches für die Herstellung von orodispersiblen Filmen von Vorteil ist.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist der PDE5–Inhibitor Sildenafil in einer Film–Formulierung auf dem europäischen Markt von der Firma Sandoz verfügbar (Slavkova und Breitzkreutz 2015). Des Weiteren sind Levitra[®] ODT bzw. Staxyn[®] orodispersible Tabletten (ODT) mit Vardenafil auf dem europäischen (European Medicines Agency 2003b) bzw. dem US–Markt (Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. 2010) erhältlich. Heinig et al. (2011) zeigten ein günstiges pharmakokinetisches Profil der ODTs sowie eine bevorzugte Einnahme ohne Wasser gegenüber den Filmtabletten.

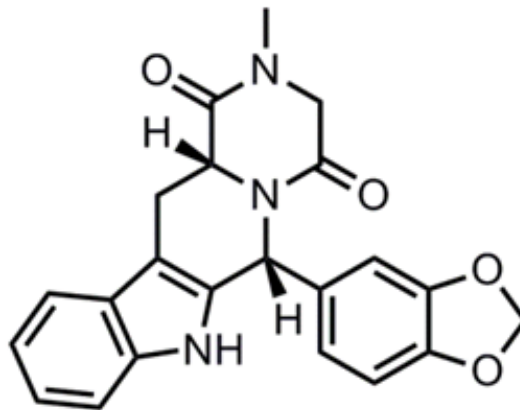


Abbildung 2: Strukturformel von Tadalafil

1.3.2. Ibuprofen

Beim Modellarzneistoff Ibuprofen handelt es sich um einen nicht selektiven Cyclooxygenase-Hemmer (Hla und Neilson 1992), welcher analgetisch, antiinflammatorisch und antipyretisch wirkt (Jasani et al. 1968; Adams et al. 1970). Ibuprofen wird in der Regel in Dosierungen von 400–800 mg bei Erwachsenen, sowie 50–300 mg bei Kindern eingesetzt (Lacy 2007). Die Resorption des Arzneistoffes erfolgt teilweise im Magen und überwiegend im Dünndarm. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich hepatisch. Die HWZ beträgt 1,8–3,5 Stunden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden, Sodbrennen, Übelkeit und Durchfall (BfArM 2009).

Die Struktur von Ibuprofen ist in Abbildung 3 gezeigt. Ibuprofen wird aufgrund seiner geringen Löslichkeit in Wasser und seiner hohen Permeabilität in BCS Klasse II eingeordnet (Lindenberg et al. 2004). Die Löslichkeit beträgt 3,37 mg/ml bei 37 °C und pH 6,8. Bei Änderung des pH-Wertes auf pH 1 verschlechtert sich die Löslichkeit bei 37 °C auf 0,038 mg/ml (Potthast et al. 2005). Löslichkeitsexperimente bei 20 °C zeigten eine deutlich schlechtere Löslichkeit von Ibuprofen verglichen zu 37 °C (Higgins et al. 2001). Ibuprofen ist demnach – abhängig von pH-Wert und Temperatur – nach Arzneibuchdefinition (European Directorate for the Quality of Medicines 2015b) schwer bis praktisch unlöslich (vgl. Anhang Tabelle 17). In dieser Arbeit sollten die Grenzen der Beladung von orodispersiblen Filmen mit suspendiertem Arzneistoff bewertet werden. Hierzu wurde Ibuprofen als schlecht löslicher Wirkstoff im pädiatrischen Dosierungsbereich eingesetzt.

Einige Filmformulierungen mit Ibuprofen sind bereits in der Literatur beschrieben. Perioli et al. (2004) sowie Bhattacharjee et al. (2014) entwickelten mucoadhäsive Filmformulierungen auf Basis von PVP und NaCMC bzw. HPMC als filmbildende Polymere. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde Ibuprofen hier allerdings in gelöster Form eingesetzt.

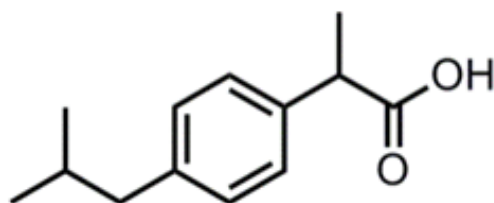


Abbildung 3: Strukturformel von Ibuprofen

1.3.3. Loperamid

Der Modellarzneistoff Loperamid ist ein Agonist an Opiatrezeptoren der Darmwand (Simon 1976) und wird als Antidiarrhoikum eingesetzt (Galambos et al. 1976; Heel et al. 1978). Bei akuten Durchfallerkrankungen bei Erwachsenen werden initial 4 mg Loperamid und nach jedem weiteren ungeformten Stuhl weitere 2 mg gegeben (Janssen-Cilag GmbH 2003). Die Resorption erfolgt zu 60–70 % aus dem Darmlumen. Loperamid unterliegt einem starken First–Pass–Effekt, so dass die systemische Verfügbarkeit nur gering ist. Die HWZ beträgt 7–15 Stunden. Die Metabolisierung erfolgt sowohl in der Darmwand, als auch in der Leber (Heykants et al. 1974; Awouters et al. 1983). Zu den Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, allergische Reaktionen, Bauchschmerzen oder –krämpfe, Erbrechen, Übelkeit, Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, welche allerdings im Allgemeinen selten auftreten (Janssen-Cilag GmbH 2003).

Die Strukturformel von Loperamid ist in Abbildung 4 dargestellt. Mit einer Löslichkeit von <1mg/ml (Weuts et al. 2004) bis 2 mg/ml bei physiologischem pH–Wert und 25 °C in Wasser (Giordano et al. 1988; Merck Index 2013) ist Loperamid schwer bzw. sehr schwer löslich (vgl. Anhang Tabelle 17). Die Einordnung von Loperamid in eine BCS–Klasse wurde unterschiedlich diskutiert. Zaki et al. (2010) sowie Weuts et al. (2005a) beschrieben die Zugehörigkeit zu BCS Klasse II. Zaki et al. (2010) konnten zeigen, dass abhängig vom gewählten Freisetzungsmedium, eine Zuordnung zu Klasse I möglich war. Loperamid zeigte in zwei Medien, welche die Darmflüssigkeit simulierten, bei pH–Werten von 5 bzw. 6,5 eine deutlich höhere Löslichkeit verglichen zur Löslichkeit in Phosphatpuffer pH 6,5. Eine Zuordnung zu Klasse IV ohne weitere Angabe von Lösungsmittel bzw. pH–Wert wurde ebenfalls bereits postuliert (Box 2006; Bruni et al. 2013). Von Ramirez et al. (2010) wurde der Arzneistoff keiner der vorhandenen Klassen zugeordnet.

In der Literatur werden zwei polymorphe Formen (I, II) von Loperamid beschrieben (van Rompay und Carter 1990). Diese unterscheiden sich in ihren Schmelzpunkten mit 224 °C für Polymorph I und 218 °C für Polymorph II. Es wurden außerdem unterschiedliche IR–Spektren sowie Röntgendiffraktogramme erhalten. Des Weiteren können ein Tetrahydrat (Caira et al. 1995) bzw. weitere Solvate vorliegen (Giordano et al. 1988).

Als Handelsprodukte stehen bereits Hartkapseln (Janssen-Cilag GmbH 2003), Weichkapseln (Janssen-Cilag GmbH 2012), Schmelztabletten (Janssen-Cilag GmbH 1998) sowie eine Lösung zum Einnehmen (Ratiopharm GmbH 2001) zur Verfügung. Zusätzlich zu den sich auf dem Markt befindlichen Produkten wurden in der Literatur noch Loperamid–haltige

Kautabletten beschrieben (Halder 2012). In der Literatur wurden bisher keine Loperamid-haltigen Filme beschrieben.

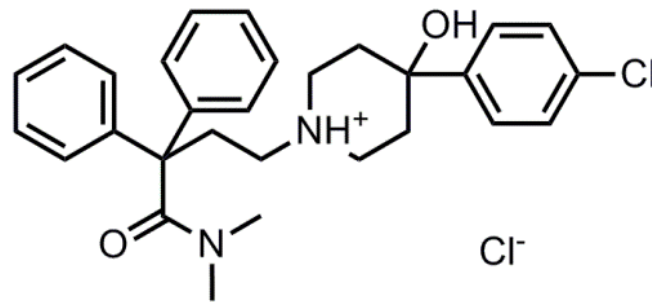


Abbildung 4: Strukturformel von Loperamid

1.4. Polymorphie

Polymorphie beschreibt die Eigenschaft einer Substanz, beispielsweise eines Arzneistoffes, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen vorzuliegen (Bernstein 2002). Hierbei ist die chemische Struktur identisch, die Anordnung der Moleküle in der Elementarzelle ist allerdings unterschiedlich. Aufgrund dessen können verschiedene polymorphe Formen unterschiedliche Eigenschaften, wie z.B. Löslichkeit oder Schmelzpunkte, aufweisen. Des Weiteren werden in der Literatur Solvate (Hilfiker et al. 2006), Pseudopolymorphe (Haleblian und McCrone 1969) oder Solvatomorphe (Brittain 2008) unterschieden, falls kristalline Feststoffe Lösungsmittelmoleküle beinhalten (Lee et al. 2011).

Man unterscheidet zwischen monotropen und enantiotropen Polymorphen (Carlton 2006). Für monotrope Polymorphe gilt, dass das höher schmelzende Polymorph die höhere Stabilität aufweist. Die Umwandlungstemperatur liegt über der Schmelztemperatur beider Polymorphe. Bei enantiotropen Polymorphen liegt der Schmelzpunkt von Polymorph I unter dem von Polymorph II. In diesem Fall findet die Transformation unterhalb der Schmelzpunkte beider Polymorphe statt (Lohani und Grant 2006). Um herauszufinden, ob ein Polymorph einer monotropen oder enantiotropen Umwandlung unterliegt, wurden verschiedene Ansätze beschrieben (Burger und Ramberger 1979a; Burger und Ramberger 1979b; Yu 1995). Die *Heat of Transition Rule* besagt, dass bei endothermen Phasenumwandlungen bei einer bestimmten Temperatur der Umwandlungspunkt unterhalb dieser Temperatur liegt. In diesem Fall verhalten sich Polymorphe enantiotrop. Umgekehrt bei exothermen Phasenumwandlungen bei einer bestimmten Temperatur findet keine Umwandlung unterhalb dieser Temperatur statt. Die Polymorphe verhalten sich in diesem Fall monotrop. Eine weitere Regel (*Heat of Fusion Rule*) besagt, dass Polymorphe enantiotrop sind, wenn das höher schmelzende Polymorph die geringere Schmelzenthalpie hat bzw. monotrop, wenn dies umgekehrt ist. Die *Entropy of Fusion Rule* bezieht sich ebenfalls auf die Schmelztemperatur (T) und die Schmelzenthalpie (ΔH) der Polymorphe. Die Schmelzentropie (ΔS) ergibt sich aus Formel 1.

$$\Delta S = \frac{\Delta H}{T}$$

Formel 1: Berechnung der Schmelzentropie nach Lohani und Grant (2006)

Von monotropen Polymorphen spricht man, wenn das höher schmelzende Polymorph die höhere Schmelzentropie aufweist. Enantiotrope Polymorphe liegen demnach vor, wenn das Polymorph mit höherem Schmelzpunkt die niedrigere Schmelzentropie besitzt. Weitere

Regeln werden hier nicht aufgeführt, da sie von geringerer Anwendbarkeit sind (Lohani und Grant 2006).

Generell wird die thermodynamisch stabilere Form der metastabilen Form vorgezogen, da das Risiko für eine Umwandlung während der Herstellung und nach Lagerung geringer ist. Es ist allerdings für unterschiedliche Arzneistoffe berichtet worden, dass ebenfalls das metastabile Polymorph verwendet werden kann (Beckmann et al. 1998; Singhal und Curatolo 2004; Cimarosti et al. 2010). Es gibt mehrere Möglichkeiten, polymorphe Formen voneinander zu unterscheiden. Hierzu werden z.B. Löslichkeitsversuche, DSC-Messungen oder Messungen mittels Röntgendiffraktometrie herangezogen (Carlton 2006; Baaklini et al. 2015).

Während der Entwicklung bzw. Herstellung von Arzneiformen kann es während des Prozesses zu Transformationen zwischen den polymorphen Formen kommen. Um die Qualität der Produkte zu gewährleisten, ist es unerlässlich die polymorphen Formen zu kennen und zu kontrollieren (Grunenberg 1997). Die Umwandlung zwischen polymorphen Formen kann beispielsweise durch Mikronisieren, Granulieren oder Suspensionsherstellung, in welchen Kristallwachstum auftritt, hervorgerufen werden.

Zahlreiche Fälle sind bekannt, in welchen bereits zugelassene Arzneimittel vom Markt genommen wurden, da durch das Auftreten einer polymorphen Form die Eigenschaften signifikant verändert wurden (Lee et al. 2011). Ein bekanntes Beispiel ist das Auftreten einer polymorphen Form von Ritonavir. Durch die Umwandlung in das stabilere Polymorph, welches eine geringere Löslichkeit aufwies, kam es zu deutlichen Unterschieden im Freisetzungsprofil (Chemburkar et al. 2000; Bauer et al. 2001). Aus diesem Grund ist es von hoher Bedeutung, dass die Struktur des zu verarbeitenden Wirkstoffs während der Formulierungsentwicklung so gut wie möglich aufgeklärt wird (Miller et al. 2005).

Zwei polymorphe Formen und ein Tetrahydrat des Modellarzneistoffes Loperamid sind bereits in der Literatur beschrieben (van Rompay und Carter 1990). Es wurden bislang keine Probleme während der Verarbeitung bzw. eine Umwandlung in ein anderes Polymorph beschrieben. Eine detaillierte Aufklärung beider polymorphen Formen ist in Kapitel 3.4 dieser Arbeit beschrieben.

2. Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Einarbeitung schwer wasserlöslicher Arzneistoffe in orodispersible Polymerfilme. Es sollten unterschiedliche Polymere eingesetzt und beurteilt werden, ob ihr Einsatz für die Filmentwicklung geeignet ist. Der Einsatz von unterschiedlichen Verdickungsmitteln sollte zeigen, ob diese hinsichtlich der Stabilität der Suspensionen bzw. der Filme einen Vorteil bringen.

Des Weiteren sollten für die jeweiligen Modellarzneistoffe unterschiedliche Aspekte evaluiert werden. So wurden für die Arzneistoffe Tadalafil sowie Loperamid niedrigdosierte Filme hergestellt und charakterisiert. Der Modellarzneistoff Ibuprofen diente zur Formulierungsentwicklung höher beladener Filme, welche für den Einsatz im pädiatrischen Bereich interessant sein können.

Unterschiedliche Charakterisierungsmethoden sollten zum Einsatz kommen, um sowohl die Suspensionen als auch die Polymerfilme zu beurteilen. Hierzu sollten rheologische Messungen mit den Suspensionen durchgeführt werden. Außerdem sollten die Filme hinsichtlich ihrer Morphologie, der mechanischen Eigenschaften, des Zerfalls sowie der Gleichförmigkeit des Gehaltes beurteilt werden. Des Weiteren sollten Stabilitätsuntersuchungen zeigen, ob die Arzneistoffe in den Formulierungen über mehrere Monate stabil sind.

Das Auftreten unterschiedlicher polymorpher Formen des Modellarzneistoffes Loperamid in den Filmformulierungen, machte eine detaillierte Charakterisierung der beiden polymorphen Formen zu einem weiteren Ziel dieser Arbeit. Außerdem sollte beurteilt werden, welchen Einfluss das Verdickungsmittel Traganth auf die Umwandlung zwischen beiden polymorphen Formen hat. Die Durchführung einer statistischen Versuchsplanung sollte zeigen, ob es möglich ist, unterschiedliche Filmformulierungen hinsichtlich ihrer Eigenschaften voneinander abzugrenzen und die eingesetzten Polymere hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit zu unterscheiden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Placebo–Formulierungen

3.1.1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit sollten orodispersible Filme (ODFs) mit suspendiertem Arzneistoff hergestellt und charakterisiert werden. Um eine passende arzneistoffhaltige Formulierung zu entwickeln, wurden zunächst arzneistofffreie Lösungen sowie Filme hergestellt und charakterisiert, welche in dieser Arbeit als Placebo–Formulierungen bezeichnet werden. Diese Formulierungen dienten der Festlegung der Polymer–, Verdickungsmittel– und Glycerolfraktion im Hinblick auf die Entwicklung der arzneistoffhaltigen Filme. Während der Entwicklung der arzneistoffhaltigen Filme wurden parallel weitere Placebo–Filme hergestellt und diese mit den arzneistoffhaltigen Filmen verglichen.

3.1.2. Formulierungsentwicklung

Die Placebo–Formulierungen enthielten ein filmbildendes Polymer und Wasser als Grundlage. Einige Formulierungen enthielten zudem natürliche Polymere, welche hier als Verdickungsmittel bezeichnet werden, da sie zur Verzögerung der Sedimentation im Hinblick auf die Suspensionsfilme dienen sollten. Es wurden die Verdickungsmittel Traganth (Prajapati et al. 2012; Saraswathi et al. 2013), Gummi arabicum (Dauqan und Abdullah 2013; Bhosale et al. 2014) und Xanthangummi (Bhardwaj et al. 2000; Shiledar et al. 2014) verwendet, da diese in der Literatur bereits ausführlich beschrieben wurden. Traganth und Xanthangummi werden aufgrund ihrer adhäsiven Eigenschaften vorwiegend in unterschiedlichen mucoadhäsiven Formulierungen eingesetzt (Acartürk 2009; Roy und Prabhakar 2010; Shiledar et al. 2014). Da die Verdickungsmittel meist bereits bei geringen Konzentrationen zu hohen Viskositäten führten, wurden diese im Konzentrationsbereich 0,1–2 % eingesetzt. Die Verwendung der Verdickungsmittel als alleiniges filmbildendes Polymer wäre aufgrund der Eigenschaften denkbar, es müssten allerdings Füllstoffe hinzugesetzt werden, um die Feststofffraktion zu erhöhen. Bis auf eine Formulierung wurde allen Formulierungen Glycerol als Weichmacher hinzugefügt. Je nach filmbildendem Polymer wurden die Filme auf unterschiedliche Nassfilmdicken ausgezogen. HPMC–Filme wurden auf 300 oder 600 µm ausgezogen, HPC–Filme auf eine Nassfilmdicke von 500 µm. Der Grund hierfür lag in der höheren Klebrigkeit der HPC–Filme nach dem Trocknen. Eine Nassfilmdicke von nur 300 µm führte dazu, dass die Filme nicht von der Trägerfolie gelöst

werden konnten, ohne diese zu beschädigen. Daher wurde für diesen Polymer-Typ eine Mindestnassfilmdicke von 500 μm gewählt.

Für die Charakterisierung der Placebo-Filme werden beispielhaft einige Formulierungen vorgestellt und bewertet. Eine Übersicht der zu charakterisierenden Formulierungen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Placebo-Formulierungen 1–22, Viskosität: $MW \pm s$, $n=3$

F	Polymer	Konzentration [%]	Verdickungsmittel	Konzentration [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]	Viskosität [$\text{Pa}\cdot\text{s}$]
1	HPMC	10	–	–	3,5	300	0,3 \pm 0,01
2	HPMC	10	–	–	3,5	600	–
3	HPMC	12,5	Ga	2	3,5	300	0,9 \pm 0,01
4	HPMC	12,5	Tra	2	3,5	300	1,7 \pm 0,03
5	HPMC	12,5	Xan	0,1	3,5	300	1,1 \pm 0,1
6	HPMC	12,5	–	–	3,5	600	0,7 \pm 0,03
7	HPMC	15	–	–	3,5	300	1,6 \pm 0,01
8	HPMC	15	Ga	2	3,5	300	2,1 \pm 0,002
9	HPMC	15	Tra	2	3,5	300	4,3 \pm 0,03
10	HPMC	15	Xan	0,1	3,5	300	2,0 \pm 0,01
11	HPMC	17,5	–	–	3,5	300	3,3 \pm 0,03
12	HPMC	17,5	Ga	2	3,5	300	3,3 \pm 0,03
13	HPMC	17,5	Xan	0,1	3,5	300	4,0 \pm 0,04
14	HPC (JXF)	12	–	–	–	500	4,0 \pm 0,1
15	HPC (JXF)	12	–	–	0,1	500	4,5 \pm 0,1
16	HPC (JXF)	10	Ga	2	0,1	500	2,6 \pm 0,03
17	HPC (JXF)	12	Ga	2	0,1	500	5,0 \pm 0,1
18	HPC (JXF)	12	Tra	2	0,1	500	11,2 \pm 0,02
19	HPC (JXF)	12	Xan	0,1	0,1	500	5,6 \pm 0,2
20	HPC (EXF)	12	–	–	0,3	500	0,6 \pm 0,05
21	HPC (EXF)	12	Ga	2	0,1	500	1,1 \pm 0,01
22	HPC (EXF)	14	–	–	0,1	500	1,2 \pm 0,03

Ga: Gummi arabicum, Tra: Traganth, Xan: Xanthangummi, Verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

3.1.3. Viskosität der Placebo-Lösungen

Der erste Schritt für die Formulierungsentwicklung war die Festlegung der Viskositätsgrenzen, in welchen es möglich war, einen Film auszuziehen. Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Viskosität nicht zu niedrig bzw. zu hoch war. Es wurde für alle Lösungen mittels Rotationsviskosimetrie (vgl. 6.3.1.1) zunächst eine Scherratenrampe aufgenommen, um das Fließverhalten zu bewerten. Weiterhin wurde geprüft, ob die Probe thixotrope Eigenschaften aufwies. Für die Bewertung der Thixotropie wird über einen definierten Zeitraum gemessen und bewertet, ob die zerstörten Strukturen wieder aufgebaut werden. In dieser Arbeit wurde ein Scherratenbereich von $0,1$ bis 100 s^{-1} über eine Zeit von insgesamt 20 Minuten vermessen, um anschließend bezogen auf den Herstellungsprozess eine Scherrate festlegen zu können. Abbildung 5 zeigt exemplarisch ein Rheogramm einer HPMC-Lösung 12,5 %. Gezeigt sind die Auf- und Abwärtskurve. Die Lösung weist ein ideales Fließverhalten und keine Thixotropie auf, da die Kurven deckungsgleich sind und somit keine Hysterese fläche auftritt. Dies war auch für alle anderen Placebo-Lösungen zu beobachten.

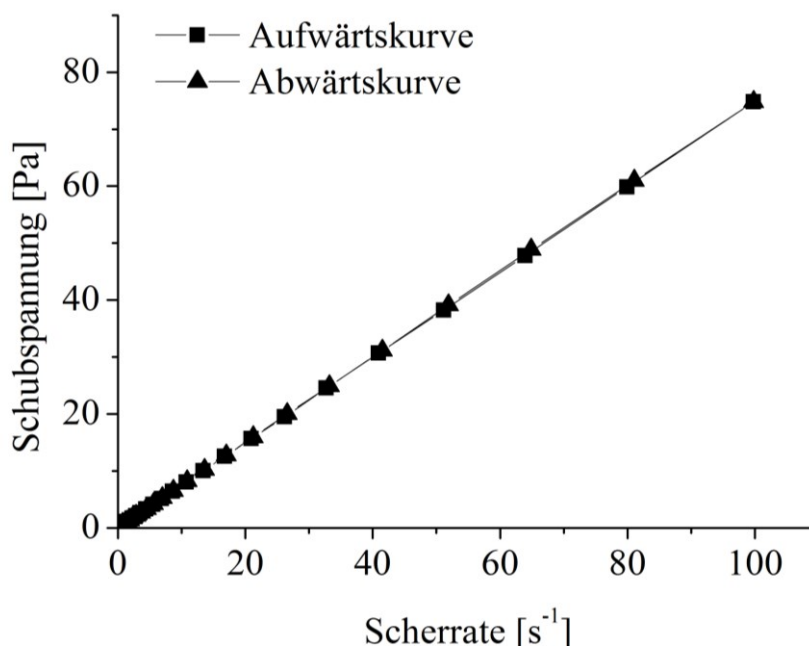


Abbildung 5: Rheogramm einer wässrigen HPMC-Lösung (Pharmacoat® 606) 12,5 %

Die Scherraten zur Bestimmung der Viskosität wurden entsprechend der Rakelhöhe und der Ausziehgeschwindigkeit bei der Filmherstellung gewählt. So ergab sich beispielweise eine Scherrate von $12,5 \text{ s}^{-1}$ bei einer Rakelhöhe von $480 \mu\text{m}$ und einer Ausziehgeschwindigkeit von 6 mm/s . Die Viskositäten von HPMC- und HPC-Lösungen verschiedener Konzentrationen sind exemplarisch für HPMC und HPC (LF) in Abbildung 6 dargestellt (vgl. Tabelle 3). Wie erwartet stieg die Viskosität mit steigender Polymerfraktion an. Die

HPC-Lösungen wiesen bei gleicher Polymerfraktion insgesamt höhere Viskositäten auf als HPMC-Lösungen. Dies liegt an den unterschiedlichen Eigenschaften der eingesetzten Polymere.

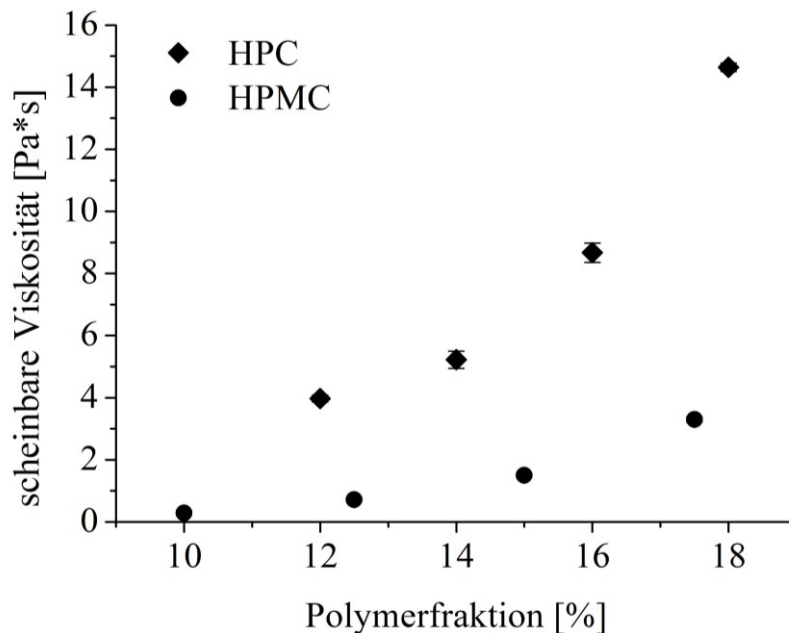


Abbildung 6: Scheinbare Viskosität von HPC (Klucel[®] LF)- und HPMC-Lösungen, Scherraten: 8,8 s⁻¹ (HPC) und 12,5 s⁻¹ (HPMC), MW±s, n=3

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene Arten HPC verwendet. Im Allgemeinen unterscheiden diese sich durch ihr Molekulargewicht und die Partikelgrößen (Ashland Specialty Ingredients 2012). In Abbildung 6 ist ein HPC-Typ geringer bis mittlerer Viskosität dargestellt. Dieser Typ (Klucel[®] LF) führt in wässriger Lösung bei 25 °C und einer Konzentration von 5 % zu einer scheinbaren Viskosität von 75–150 mPa*s. Des Weiteren wurde ein Typ höherer Viskosität (Klucel[®] JXF) mit einer scheinbaren Viskosität von 150–400 mPa*s bei 25 °C und einer Konzentration von 5 % in wässriger Lösung sowie ein Typ geringer Viskosität (Klucel[®] EXF) mit einer scheinbaren Viskosität von 300–600 mPa*s bei 25 °C und einer Konzentration von 10 % in wässriger Lösung verwendet (Ashland Inc. 2004).

Es war im Folgenden nicht möglich, einen definierten Viskositätsbereich festzulegen, in welcher eine Lösung bzw. eine Suspension (vgl. 3.2.3.1 3.3.3.1 und 3.4.3.1) immer zu einem Film mit den gewünschten Eigenschaften führte. Dies lag insbesondere daran, dass die Filmeigenschaften nicht nur von der Viskosität der zuvor hergestellten Lösung oder Suspension abhing, sondern ebenfalls vom Polymertyp sowie weiteren Zusätzen, wie Füllstoffe, Weichmacher bzw. dem Arzneistoff. Einen weiteren Einfluss haben außerdem die

Oberflächenspannung der hergestellten Lösung oder Suspension sowie die Elastizität der unterschiedlichen Polymertypen in Lösung.

Die Oberflächenspannung (vgl. 6.3.2) von vier unterschiedlichen HPC-Lösungen (Klucel® EXF, JXF, LF, HPC Nisso, jeweils 5 %) wurde bestimmt (Abbildung 7). Innerhalb der Klucel-Typen unterschieden sich die Oberflächenspannungen der Lösungen nur gering, waren allerdings für Typ EXF und LF höher als für Typ JXF. Die HPC-Lösung (Firma Nisso) zeigte im Vergleich zu den Klucel-Typen signifikant höhere Werte ($p < 0,0015$). Das Ausziehen eines Films mit HPC Nisso war nicht möglich, da dieser direkt nach dem Ausziehvorgang zusammenlief und sich Löcher bildeten. Diese HPC wurde nicht für weitere Formulierungen eingesetzt. Trotz der geringen Unterschiede innerhalb der Klucel-Typen hat die Oberflächenspannung der Lösung einen Einfluss auf den Ausziehvorgang und die Filmbildung. Die hier vermessenen Lösungen wiesen eine Konzentration von 5 % auf, da die Vermessung höher viskoser Lösungen mittels Ringtensiometer nicht möglich war. Lösungen, welche für die Herstellung von Filmen genutzt wurden, waren höher konzentriert und hatten weitere Zusätze, wie Verdickungsmittel und Weichmacher, welche ebenfalls einen Einfluss auf die Oberflächenspannung haben können.

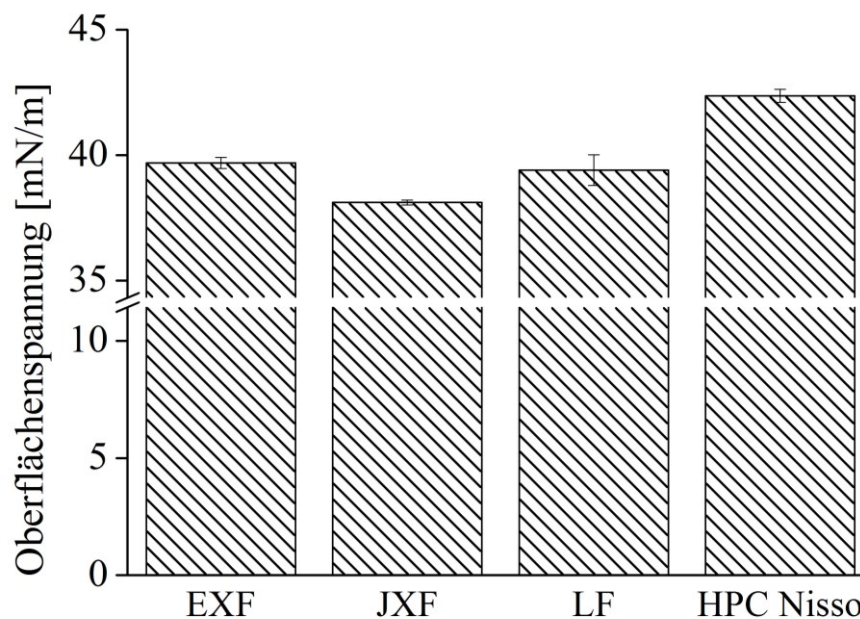


Abbildung 7: Oberflächenspannung von HPC-Lösungen (5 %), EXF: Klucel® EXF, JXF: Klucel® JXF, LF: Klucel® LF, MW±s, n=3

Des Weiteren kann auch die Höhe der Rakel einen Einfluss auf den Ausziehvorgang haben. So führten ähnlich konzentrierte Lösungen von HPC und HPMC zu unterschiedlichen Viskositäten, waren allerdings beide noch für die Filmherstellung mit unterschiedlicher Nassfilmdicke geeignet. Es war demnach möglich, für jedes einzelne Polymer einen

Konzentrationsbereich festzulegen, in welchem eine Lösung zu einem akzeptablen Film führte (vgl. Tabelle 2). In diesen Konzentrationsbereichen war es möglich Filme auszuziehen, die nicht zusammenliefen und eine angemessene Trocknungszeit aufwiesen. Auch außerhalb der hier angegebenen Bereiche war die Herstellung von Filmen möglich. Jedoch führten niedriger konzentrierte Lösungen meist zu einem Zusammenlaufen der Lösung auf der Trägerfolie bzw. zu langen Trocknungszeiten. Die Erhöhung der Polymer-Fraktionen führte zu langen Herstellungszeiten, da es länger dauerte die Luftblasen aus der Lösung zu entfernen. Des Weiteren kam es bei hochviskosen Lösungen zu einem Aufstauen der Lösung hinter der Rakel und demnach zu Filmen, welche eine höhere Dicke und Masse aufwiesen, als zuvor kalkuliert.

Tabelle 2: Konzentrations- und Viskositätsbereiche für Polymere für die Herstellung von Placebofilmen, Viskosität: MW±s, n=3

Polymer	Konzentrationsbereich [%]	Viskositätsbereich [Pa*s]
HPMC	12,5–17,5	0,7±0,03–3,3±0,03
HPC (JXF)	7,5–12	0,7 ±0,01–4,5±0,1
HPC (LF)	7,5–18	0,5±0,01–14,6±0,1
HPC (EXF)	12–n.b.	0,6±0,05–n.b.

HPMC: Pharmacoat[®] 606, EXF: Klucel[®] EXF, JXF: Klucel[®] JXF, LF: Klucel[®] LF, n.b.: nicht bestimmt

Für HPC-Lösungen war es in einem Konzentrationsbereich von 7,5 bis 18 % möglich, die gewünschten Eigenschaften zu erhalten. Hier waren die Eigenschaften der Filme allerdings stark von den unterschiedlichen Polymertypen abhängig. Klucel[®] JXF, welches insgesamt zu höheren Viskositäten führte, wurde entsprechend in geringeren Konzentrationen eingesetzt. Die obere Grenze für Klucel[®] EXF wurde nicht ermittelt. Da die Verwendung dieses Polymeres zu niedrigen Viskositäten führt, wurde die untere Grenze, verglichen zu den anderen HPC-Typen, höher gewählt.

Die oben angegebenen Konzentrationsbereiche gelten hier für die Herstellung der Placebo-Filme. Abhängig davon, wie hoch die eingesetzte Arzneistofffraktion in den Suspensionen war, musste die Polymerfraktion dementsprechend angepasst werden.

3.1.4. Charakterisierung der Placebo-Filme

3.1.4.1. Masse und Dicke

Die Ergebnisse der Masse- und Dickebestimmungen der Formulierungen 1–22 sind in Abbildung 8 dargestellt. Abbildung 8a zeigt hierbei alle HPMC-Formulierungen und Abbildung 8b alle HPC-Formulierungen. Die Massen und die Trockenfilmdicken der HPMC-Filme waren aufgrund der geringeren Nassfilmdicke (bis auf F2 und F6: 600 μm), wie erwartet geringer als die der HPC-Filme. Generell führte die Erhöhung der Polymerfraktion durch die höhere Feststofffraktion zu einer signifikanten Zunahme ($p < 0,001$) in Masse und Dicke der Filme (Abbildung 9).

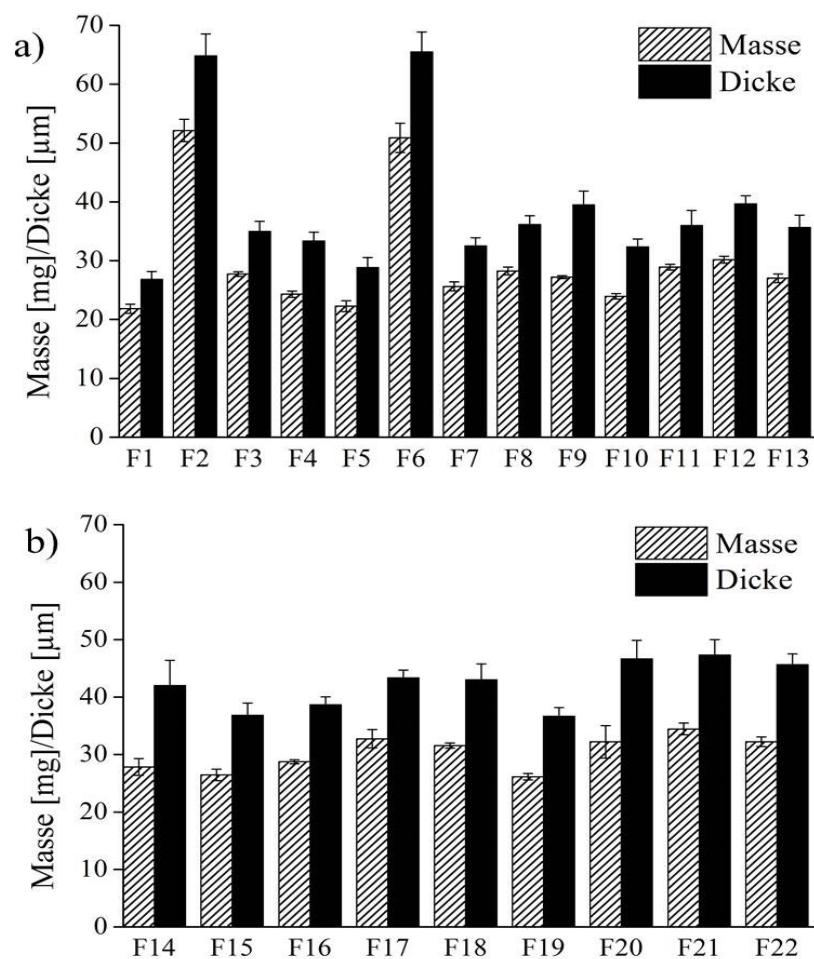


Abbildung 8: Masse und Dicke für Filme mit 6 cm² Fläche von a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, MW \pm s, n=6

Auch die Zugabe von Gummi arabicum und Traganth als Verdickungsmittel führte aus demselben Grund zu einer Zunahme in Masse und Dicke der Filme. Die Zugabe von 0,1 % Xanthangummi hingegen führte eher zu einer leichten Abnahme der beiden Parameter. Durch seine starken gelbildenden Eigenschaften hatte Xanthangummi möglicherweise bereits in geringen Konzentrationen einen Einfluss auf das viskoelastische Verhalten der Lösung.

Hieraus resultierte ein unterschiedliches Scherverhalten, daraus resultierend ein Einfluss auf die Nassfilmdicke beim Ausziehen der Lösung und schließlich auch auf die Trockenfilmdicke.

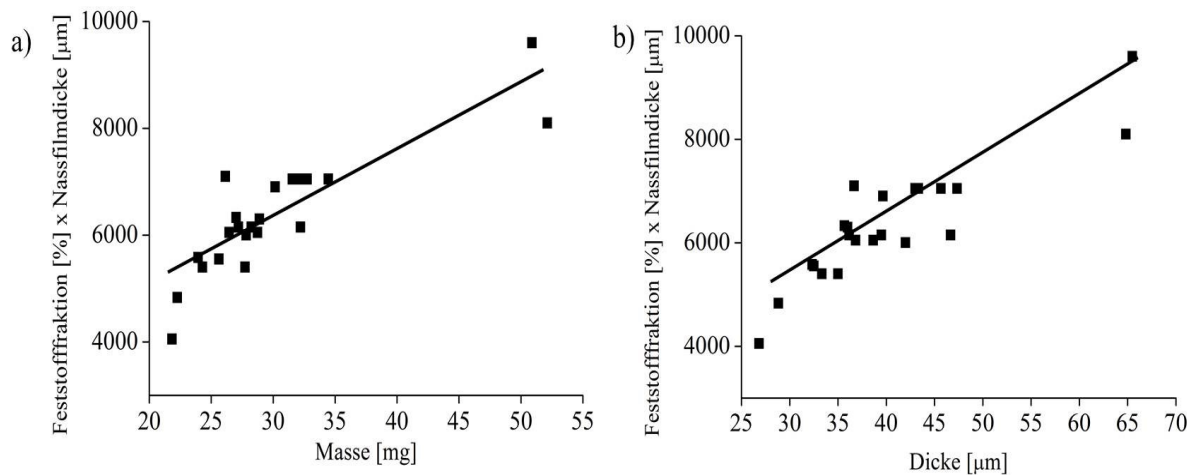


Abbildung 9: Korrelation zwischen Feststofffraktion [%]*Nassfilmdicke [µm] und der a) Masse [mg] ($R=0,869$) und b) Dicke [µm] ($R=0,892$) der 6 cm² großen Filme, , MW, n=10

3.1.4.2. Reißspannung

Für alle Placebo-Filme wurden die Reißspannung, die maximale Kraft bei Reißen des Films sowie die Reißdehnung mittels Zug-Prüfgerät ermittelt (vgl. 6.3.8.). Abbildung 10a zeigt die Ergebnisse der HPMC-Formulierungen und Abbildung 10b die der HPC-Formulierungen. Die Reißspannung ist abhängig von der gemessenen Maximalkraft bei Reißen des Films sowie der Fläche (vgl. 6.3.8, Formel 2) und daraus resultierend der Trockenfilmdicke. Die Normierung der Reißspannung auf die Dicke der Filme führte im Allgemeinen zu deutlich höheren Reißspannungswerten für die HPMC-Formulierungen als für die HPC-Formulierungen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Trockenfilmdicke der HPMC-Filme durch die geringere Nassfilmdicke von 300 µm deutlich geringer war als die der HPC-Filme mit 500 µm. F2 und F6 (HPMC) zeigten trotz der Rakelhöhe von 600 µm auch eine hohe Reißspannung, was sich dadurch erklären lässt, dass die Maximalkraft deutlich höher war als bei allen HPC-Filmen. Diese beiden Formulierungen waren durch die erhöhte Filmdicke besonders stabil und es wurde daher die höchste Kraft benötigt, bis der Film riss. Die HPC-Filme zeigten ähnliche Werte bezüglich der Maximalkraft und auch der Reißspannung. Die Maximalkraft, welche benötigt wurde, um den Film zu zerreißen, lag bei ca. 5 N und die Reißspannung zwischen 15 und 20 MPa.

Bei den HPMC-Filmen waren bezüglich der Dehnung nur geringe Tendenzen erkennbar. F2 und F6, welche auf 600 µm ausgezogen wurden sowie Filme, welche arabisches Gummi

enthielten, zeigten eine signifikant höhere Dehnung ($p < 0,011$) verglichen zu den übrigen Formulierungen.

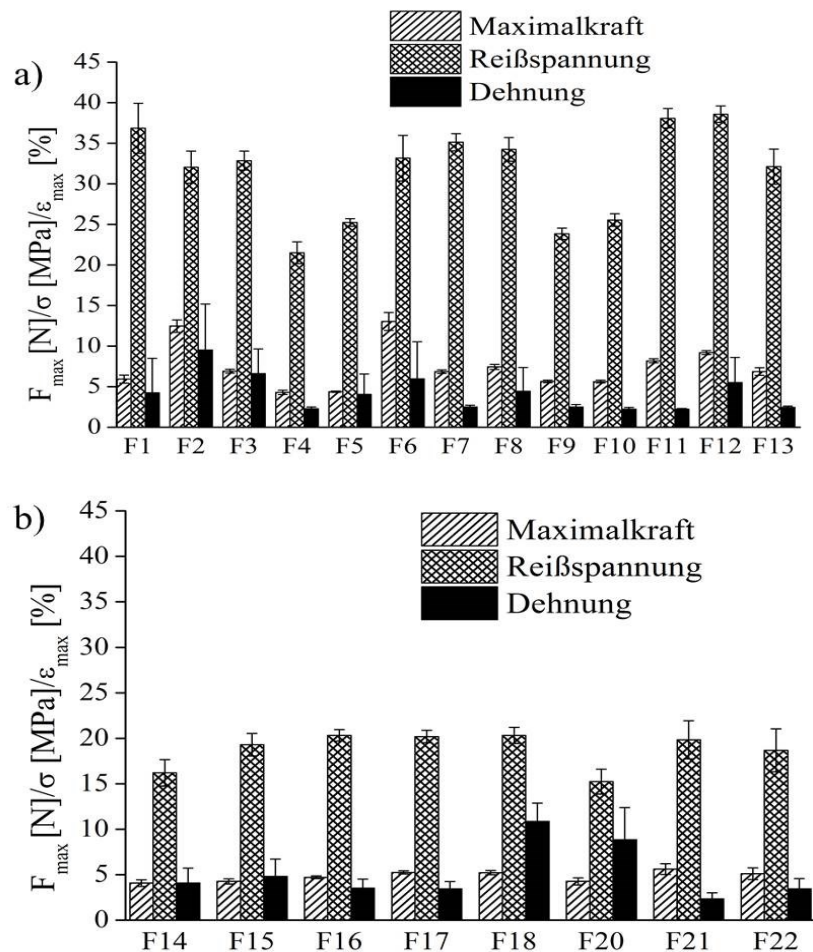


Abbildung 10: Mechanische Eigenschaften der Placebo-Filme, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen (Ergebnisse für F19 nicht bestimmt), Maximalkraft [N], Reißspannung [MPa], Dehnung bei maximaler Kraft [%], MW \pm s, n=5-6

Dieser Trend ist für HPC-Filme nicht zu sehen, was vermutlich auf die unterschiedliche Struktur der beiden Polymere zurückzuführen ist. Zwei HPC-Formulierungen zeigten allerdings höhere Werte für die Dehnung als die anderen. Formulierungen 18 und 20 zeigten eine Dehnung bei maximaler Kraft von 8,8–10,9 %. Formulierung 18 enthielt als Verdickungsmittel Traganth, welches in HPC-Formulierungen zu einer höheren Dehnung führte. Ein zu erwartendes Ergebnis zeigte Formulierung 20 mit einer höheren Dehnung als die anderen Filme, da die Glycerolfraktion mit 0,3 % höher ist. Diese Filme waren durch die höhere Weichmacherfraktion dehnbarer als die anderen Filme, welches schon bei der Herstellung und dem Zurechtschneiden der Probekörper deutlich wurde. Ähnliche Ergebnisse zeigten Alanazi et al. (2007), welche die mechanischen Eigenschaften von HPC-haltigen Filmen bestimmten. Die Verwendung von Propylenglykol als Weichmacher im Bereich von 0–20 % führte zu einer Dehnung der Filme von 15,1–85,4 %. Verglichen mit den

Ergebnissen für F14–F22 war die Reißspannung dieser Filme mit 0,72–10,51 MPa niedriger, welches zum einen an der vergleichbar höheren Dicke ($450\pm 50\ \mu\text{m}$) und zum anderen an der Zusammensetzung der Filme lag. Vergleichbare Ergebnisse mit einer niedrigeren Reißspannung und höheren Dehnung bei größerer Dicke von HPC-Filmen wurden ebenfalls von Low et al. (2013) gezeigt.

Mechanische Eigenschaften weiterer Placebo-Filme wurden in der Literatur beschrieben. Banovec et al. (2014) sowie Ding et al. (2015) bestimmten die Reißspannung, die Dehnung bei Reißen des Films sowie die maximale Kraft für unterschiedliche HPMC-Formulierungen. Reine HPMC-Filme führten zu einer Dehnung von 28,1 % und einer Maximalkraft von 22,3 N. Verglichen mit den hier gezeigten Ergebnissen waren diese Werte höher, welches zum einen auf die Unterschiede im Versuchsaufbau und der Polymerfraktion im Film und zum anderen auf die größere Dicke der Filme zurückzuführen ist, welche bei 80–90 μm lag (Banovec et al. 2014). Die Verwendung eines anderen HPMC-Typs sowie Unterschiede im Versuchsaufbau führten bei ähnlicher Dicke des Films ($65\pm 1\ \mu\text{m}$) zu einer höheren Reißspannung ($70,2\pm 11,0\ \text{MPa}$) und Dehnung bei Reißen des Films ($20,3\pm 2,2\ \%$) (Ding et al. 2015). Die Ergebnisse beider Studien zeigten allerdings, ebenso wie die hier gezeigten Ergebnisse, relativ hohe Standardabweichungen. Aufgrund dessen sind diese Ergebnisse insgesamt kritisch zu betrachten. Die Filme werden für die Messung in eine bestimmte Form (vgl. Abbildung 74) geschnitten und müssen zwischen zwei vorgegeben Punkten, optimaler Weise in der Mitte, reißen. Da dies nicht immer der Fall war, wurden einige Messungen ausgeschlossen bzw. es kam zu hohen Standardabweichungen. Dies gilt auch für die arzneistoffhaltigen Filme.

3.1.4.3. Zerfall

Von allen Formulierungen wurden von je 6 Filmen mittels der Petrischalenmethode (vgl. 6.3.9) die Zerfallszeiten bestimmt. Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine Arzneibuchmethode zur Bestimmung der Zerfallszeit von orodispersiblen Filmen sowie eine Vorgabe, in welchem Zeitraum die Filme zerfallen sein müssen. Es gibt allerdings eine Vorgabe für orodispersible Tabletten, welche innerhalb von 180 Sekunden zerfallen sein müssen (European Directorate for the Quality of Medicines 2014b). Filme, welche innerhalb von 180 Sekunden zerfielen, wurden in dieser Arbeit als schnell zerfallend bewertet. Es ist allerdings anzumerken, dass die Zerfallszeit von Filmen von der gewählten Methode abhängig ist.

Abbildung 11a zeigt die Ergebnisse der HPMC-Formulierungen und Abbildung 11b die der HPC-Formulierungen. Zunächst fällt auf, dass ein HPMC-Film und fast alle HPC-Filme nicht unter 180 Sekunden zerfallen sind. Dies lag zum einen an der Dicke der Filme, zum anderen insbesondere an ihrer Klebrigkeit. Die Filme, welche hohe Zerfallszeiten aufwiesen, klebten am Boden der Petrischale fest, sobald sie mit dieser und dem Zerfallsmedium in Kontakt kamen. Demnach war in diesen Fällen meist nur die Oberfläche der Filme mit Wasser benetzt, der Film sog sich am Boden fest und zeigte keinerlei Bewegung bei Hin- und Herbewegung der Petrischale. Die Messung wurde gestoppt, wenn der Film nicht nach 180 Sekunden zerfallen war.

Insgesamt war die Zerfallszeit für die HPMC-Formulierungen kürzer als für die HPC-Formulierungen. Bis auf zwei Formulierungen zerfielen alle HPMC-Filme in weniger als 20 Sekunden. Dieses Ergebnis wurde erwartet, da die Filme im Vergleich zu HPC-Filmen dünn waren. Formulierungen 2 und 6 wurden im Gegensatz zu den anderen Formulierungen auf 600 μm ausgezogen. Eine längere Zerfallszeit wurde demnach erwartet. Vergleichbare Ergebnisse für HPMC-Filme wurden von Shimoda et al. (2009), Nishimura et al. (2009) und Hirpara et al. (2014) mit Zerfallszeiten < 30 Sekunden beschrieben.

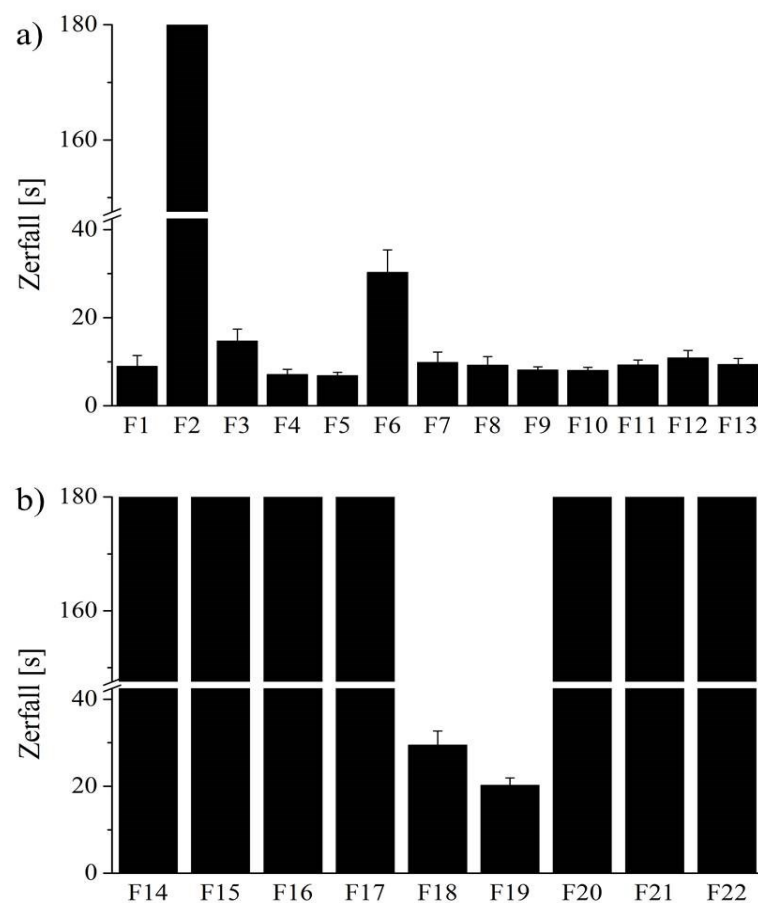


Abbildung 11: Zerfallszeiten der Placebo-Filme, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, MW \pm s, n=6

Bis auf zwei Formulierungen waren die HPC-Filme nach 180 Sekunden nicht zerfallen. F18 und F19 zerfielen innerhalb von 30 Sekunden, welches mit dem Zusatz der beiden Verdickungsmittel Traganth und Xanthangummi in Zusammenhang gebracht wurde, allerdings nicht erwartet wurde und in weiteren Experimenten überprüft werden müsste. Beide Verdickungsmittel werden in mucoadhäsiven Zubereitungen zur Erhöhung der Adhäsion eingesetzt. Ein Zusammenhang zwischen der Viskosität der Polymerlösungen und der Zerfallszeiten der Filme konnte nicht beobachtet werden. Die Filme der niedrig viskosen HPMC-Formulierungen zerfielen wie oben beschrieben schnell. Im Vergleich dazu hatte die schnell zerfallende HPC-Formulierung F19 mit $5,6 \pm 0,2 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ eine verhältnismäßig hohe Viskosität. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Zusammensetzung des Films, sowie die Filmdicke einen entscheidenden Einfluss auf den Zerfall der Filme haben.

3.1.4.4. *in-vivo* Experimente

Für *in-vivo* Experimente zum Zerfall der Filme in der Mundhöhle wurden 11 Formulierungen ausgewählt (Tabelle 3). Die Formulierungen stammen aus Vorversuchen und unterscheiden sich zu F1–F22 vor allem in der Nassfilmdicke und der Glycerolfraction. Die Probanden sollten zum einen die Zeit stoppen, in welcher der Film zerfallen war und zum anderen das Mundgefühl sowie – falls beobachtet – den Geschmack und die mucoadhäsiven Eigenschaften beschreiben.

Tabelle 3: Zusammensetzung der Placebo-Formulierungen 23–33

F	Polymer	Konzentration [%]	Gummi arabicum [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]
23	HPMC	12,5	–	2	480
24	HPMC	15	–	2	480
25	HPMC	17,5	–	2	480
26	HPMC	12,5	2	2	480
27	HPMC	15	2	2	480
28	HPMC	17,5	2	2	480
29	HPMC	12,5	5	2	480
30	HPMC	15	5	2	480
31	HPC (LF)	14	–	–	680
32	HPC (LF)	16	–	–	680
33	HPC (LF)	18	–	–	680

Verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

Abbildung 12 zeigt die Auswertung der Zerfallszeiten. Aufgetragen sind die einzelnen Formulierungen (23–33) für jeden Probanden (A–J). Die Zerfallszeiten zwischen den einzelnen Probanden unterscheiden sich stark, so sind fast alle gemessenen Zeiten von Proband F gering und von Proband I vergleichsweise hoch. Die erste Schlussfolgerung ist demnach, dass die Zerfallszeiten stark durch das subjektive Empfinden der einzelnen Probanden geprägt waren. Des Weiteren kann auch die Zungenkraft des Probanden bzw. die Platzierung des Films im Mundraum einen entscheidenden Einfluss auf die Zerfallszeit haben. Bereits in einer vorangegangenen Arbeit wurden diese hohen Standardabweichungen sowie der Einfluss der Zungenkraft auf die Zerfallszeit in *in-vivo* Zerfallstests für Minitabletten beschrieben (Stoltenberg 2012).

Es wurde erwartet, dass Filme mit einem höheren Anteil an Polymer bzw. Verdickungsmittel zu längeren Zerfallszeiten führen. Dies konnte in den *in-vivo* Experimenten nicht bestätigt werden, welches einerseits an der Methode lag, da es schwierig war, bei jeder Messung den gleichen Endpunkt für den Zerfall festzulegen. Weiterhin wurden die Messungen nur einmalig durchgeführt und es konnten kein Mittelwert sowie Standardabweichung gebildet werden.

Fast alle Formulierungen zerfielen in weniger als 30 Sekunden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zwar große Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden gab und auch eine Differenzierung zwischen den einzelnen Filmen nicht möglich war, wohl aber eine Tendenz des schnellen Zerfalls aller Filme zu sehen ist.

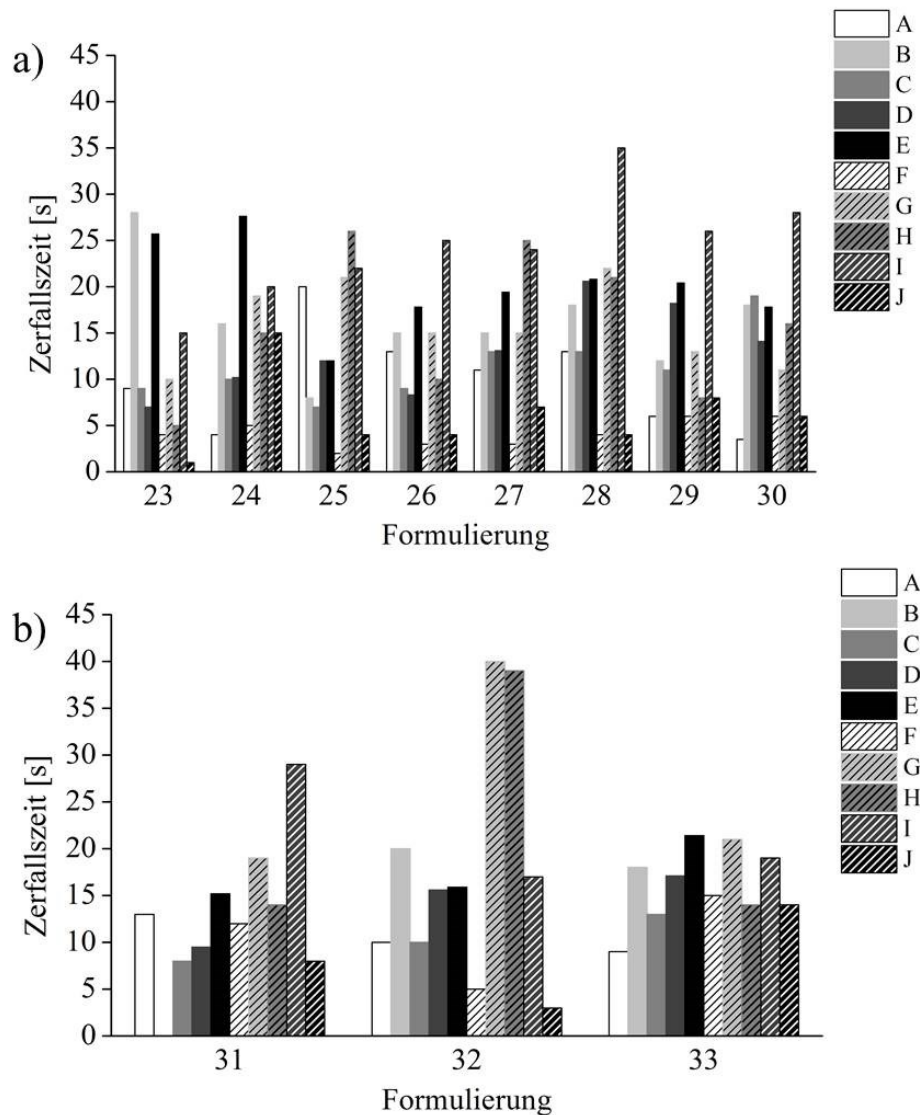


Abbildung 12: Zerfallszeiten in-vivo Experimente, 10 Probanden (A-J), a) HPMC-Formulierungen 23-30, b) HPC-Formulierungen 31-33

Auch die Auswertung bezüglich der mucoadhäsiven Eigenschaften, des Mundgefühls und des Geschmacks der Filme fiel unterschiedlich aus. Alle Formulierungen wurden von über der Hälfte der Probanden als mucoadhäsiv eingestuft. Hierbei wurde allerdings auch angemerkt, dass einige Formulierungen zwar klebrig sind, aber nicht immer an der Mucosa haften, sondern auch an Zähnen und Gaumen. Formulierungen 26, 28 und 32 wurden von 9 der 10 Probanden als mucoadhäsiv eingestuft. Auch Formulierungen 24, 27, 30 und 33 wurden noch von 8 der 10 Probanden als mucoadhäsiv eingestuft. Bezüglich des Geschmacks fielen besonders Formulierungen 29 und 30 negativ auf, was demnach auf die hohe Gummi arabicum-Fraktion zurückzuführen ist. Bezüglich aller HPC-Formulierungen wurde von mehreren Probanden der unangenehme plastikartige Geschmack sowie das Gefühl, dass der Film noch lange im Mund zu spüren ist, negativ angemerkt.

3.1.5. Zusammenfassung

Placebo-Filme mit unterschiedlichen Polymertypen konnten erfolgreich hergestellt werden und wurden hinsichtlich der Morphologie, der mechanischen Eigenschaften und des Zerfalls charakterisiert. Weiterhin wurden die rheologischen Eigenschaften der Polymerlösungen untersucht. Die Festlegung eines Viskositätsbereiches für die Polymerlösungen, in welchem ein Film mit den gewünschten Anforderungen resultiert, war nicht möglich, da die Eigenschaften des hergestellten Films von mehreren Faktoren abhingen. Die Wahl der weiteren Hilfsstoffe, wie z.B. Weichmacher oder Füllstoffe, aber auch die Oberflächenspannung der Lösung können einen Einfluss auf die Eigenschaften des Films haben. Es war allerdings möglich, einen Konzentrationsbereich für jedes untersuchte Polymer festzulegen, bei welchem die hergestellte Lösung zu einem geeigneten Film führte.

Die mechanischen Eigenschaften der Filme hingen stark von der Zusammensetzung der Formulierung ab. Eine Erhöhung der Glycerolfraction führte wie erwartet zu einer erhöhten Dehnbarkeit der HPC-Filme. Eine Erhöhung der Rakelhöhe und somit der Dicke und des Gewichts der Filme führte zu insgesamt niedrigeren Werten für die Reißspannung und das Reißen des Films trat erst bei höheren Kräften ein. Die Methode zur Bestimmung der Zugeigenschaften wurde allerdings als kritisch bewertet, da der Probekörper nicht immer zwischen den vorgegebenen Markierungen riss und die Streuungen zwischen den einzelnen Messungen hoch waren.

Die Bestimmung der Zerfallszeiten gestaltete sich insbesondere für die klebrigen Filme schwierig, da diese am Boden der Petrischale hafteten und nicht zerfielen. Diese Messungen wurden nach 180 Sekunden abgebrochen. Dies ist die vorgegebene Zerfallszeit für orodispersible Tabletten im Arzneibuch und wurde hier auf die orodispersiblen Filme übertragen. Alle anderen Filme zerfielen in einer Zeit unter 40 Sekunden. Die Bestimmung der Zerfallszeit *in-vivo* zeigte große Streuungen zwischen den Probanden, da der Endpunkt der Messung vom subjektiven Empfinden abhing. Eine Unterscheidung zwischen den Filmen war demnach nicht möglich, allerdings sind auch hier, wie bei den *in-vitro*-Versuchen, die Filme innerhalb von höchstens 40 Sekunden zerfallen. Fast alle Formulierungen wurden als mucoadhäsiv eingestuft. Ein unangenehmer Geschmack wurde für die Filme mit hohen Gummi arabicum-Fractionen sowie für die HPC-Filme angemerkt.

3.2. Modellarzneistoff Tadalafil

3.2.1. Einleitung

Für die Herstellung von niedrigdosierten orodispersiblen Filmen mit hochpotentem Arzneistoff in suspendierter Form wurde zunächst Tadalafil als Modellarzneistoff verwendet. Hierzu wurden 2,5 mg Tadalafil/6 cm² Film eingesetzt. Tadalafil wurde bereits in Filmformulierungen in einer vorangegangenen Arbeit verwendet (Hoffmann 2012). In der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob es möglich ist, den Arzneistoff in suspendierter Form in Filmzubereitungen zu verwenden. Ein Vergleich zwischen Tadalafilhaltigen ODFs, welche aus Suspensionen ausgezogen wurden, sowie ODFs, welche mittels Flexodruck mit Tadalafil-Suspensionen bedruckt wurden, wurde bereits veröffentlicht (Janßen et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit wurden für die Charakterisierung der Suspensionen die rheologischen Eigenschaften bestimmt, Aufnahmen mittels Polarisationsmikroskopie erstellt und die Partikelsedimentation untersucht. Die Filme wurden hinsichtlich der Morphologie, der mechanischen Eigenschaften, des Zerfalls, des Gehaltes und der Lagerstabilität charakterisiert.

3.2.2. Formulierungsentwicklung

Für die Entscheidung, welche Zusammensetzungen für die arzneistoffhaltigen Filme geeignet sind, wurden die Ergebnisse der Placebo-Formulierungen verwendet. Für die Herstellung der Tadalafil-Filme wurden HPMC als Polymer, Gummi arabicum als Verdickungsmittel und Glycerol als Weichmacher eingesetzt. Die Formulierungen wurden alle auf 300 µm Nassfilmdicke ausgezogen. Eine detaillierte Übersicht der Formulierungen ist in Tabelle 4 gezeigt.

Für alle arzneistoffhaltigen Filme wurde eine Mehreinwaage von 30 % Arzneistoff berechnet, welches vom Hersteller empfohlen wird (vgl. 6.2.4). Durch die Scherung der Arzneistofflösung bzw. -suspension während des Ausziehvorgangs mit der Rakel kommt es zu einer 30 % geringeren Arzneistoffkonzentration als zuvor berechnet. Durch Oszillationsmessungen wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Elastizität der Lösung bzw. Suspension und der 30 % geringeren Arzneistoffkonzentration untersucht. Die Scherung der Arzneistofflösung wurde außerdem mittels einer Hochgeschwindigkeitskamera gefilmt. Beides konnte keinen Aufschluss über die Gründe der verringerten Arzneistofffraktion im Film liefern. Die vom Hersteller empfohlene Mehreinwaage von 30 % Arzneistoff wurde demnach für die folgenden arzneistoffhaltigen Formulierungen eingesetzt.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Tadalafil-Formulierungen 34–37

F	Tadalafil [%]	HPMC [%]	Gummi arabicum [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe
34	1,89	12,5	–	3,5	300
35	1,89	12,5	2	3,5	300
36	1,89	15	–	3,5	300
37	1,89	15	2	3,5	300

Verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

3.2.3. Charakterisierung der Suspensionen

3.2.3.1. Rheologie

Zur Charakterisierung der Tadalafil-Suspensionen wurde pro Formulierung eine Scherratenrampe aufgenommen, um das Fließverhalten und eine mögliche Thixotropie zu überprüfen. Abbildung 13a zeigt das Rheogramm von F35 mit deckungsgleicher Aufwärts- und Abwärtskurve. Die Rheogramme der anderen Tadalafil-Suspensionen zeigten das gleiche idealviskose Fließverhalten und ebenfalls keine Thixotropie. Ein idealviskoses Fließverhalten ist hier trotz der suspendierten Partikel möglich, da diese nur in geringer Konzentration enthalten sind. Gegensätzliche Ergebnisse wurden von Janßen et al. (2013) berichtet, welche das Fließverhalten, sowie die Viskosität einer Tadalafil-Drucksuspension untersuchten. Die Drucksuspension zeigte ein Nicht-Newton'sches Verhalten, welches auf die enthaltenen Partikel zurückgeführt wurde. Ein möglicher Grund für das unterschiedliche Fließverhalten verglichen zu den Suspensionen in dieser Arbeit ist die Zusammensetzung der Suspension. Als Lösungsmittel für die Suspensionen in dieser Arbeit wurde Wasser eingesetzt, wohingegen die Drucksuspension auf Ethanolbasis (HPC 5 %) hergestellt wurde. Ein deutlicher Unterschied, ebenfalls zurückzuführen auf die Zusammensetzung der Formulierung, zeigt sich auch im Vergleich der scheinbaren Viskosität, welche in der Arbeit von Janßen et al. (2013) mit 70–80 mPa*s (Rotationsviskosimeter, Kegel-Platte-System, Scherraten von 1–100 s⁻¹) deutlich geringere Werte aufwies, als die hier untersuchten Suspensionen. Abbildung 13b zeigt die Ergebnisse der Viskositätsbestimmungen für alle Tadalafil-Formulierungen. Wie zu erwarten, führte eine Steigerung der Polymerfraktion sowie der Zusatz von Gummi arabicum zu einer Viskositätserhöhung. Alle Formulierungen ließen sich in diesem Viskositätsbereich gut ausziehen und führten zu Filmen mit den gewünschten Eigenschaften.

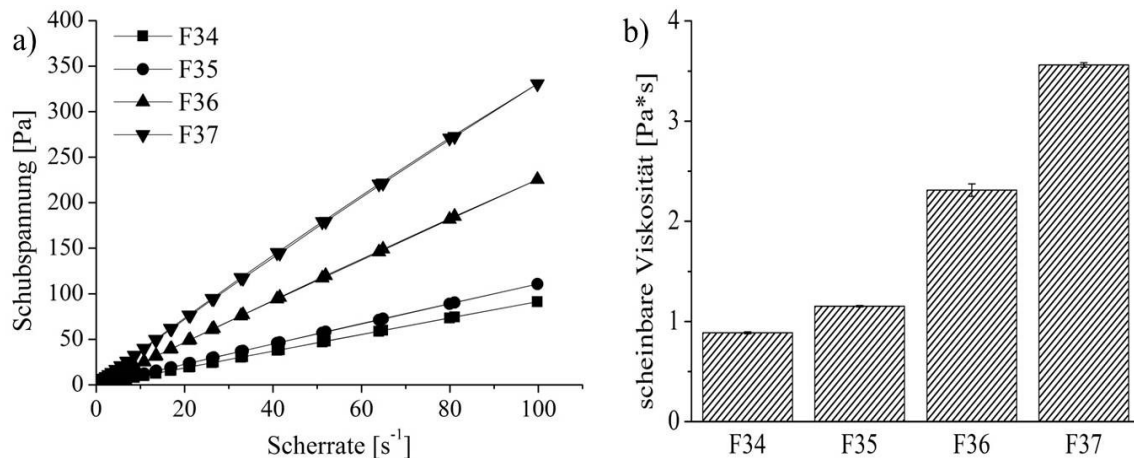


Abbildung 13: a) Rheogramm für Tadalafil-Suspensionen 34–37, Scherraten von $0,1 \text{ s}^{-1}$ – 100 s^{-1} , b) scheinbare Viskosität von Tadalafil-Suspensionen 34–37, Scherrate: 20 s^{-1} , $MW \pm s$, $n=3$

3.2.3.2. Partikelsedimentation

Die Suspensionen wurden hinsichtlich der Partikelsedimentation untersucht, indem zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des Gefäßes Proben entnommen und deren Gehalt mittels HPLC analysiert wurden (vgl. 6.3.14.1). Wie erwartet waren die Suspensionen mit höherer scheinbarer Viskosität stabiler als die Suspensionen geringerer scheinbarer Viskosität.

Abbildung 14 zeigt die Ergebnisse der Sedimentationsuntersuchungen der vier Tadalafil-Formulierungen. F34 zeigte wie erwartet eine Abnahme der Konzentration über die Zeit oben und in der Mitte des Gefäßes. Die Partikel sedimentierten über die Zeit und die Konzentration nahm ab. Ein überraschendes Ergebnis zeigte diese Formulierung allerdings für die Proben, welche unten aus dem Gefäß gezogen wurden. Eine Zunahme der Konzentration im unteren Teil des Gefäßes war zwar zu erwarten, allerdings nicht so ein starker, wie es hier der Fall war. Die Konzentration stieg auf über 400 % an. Dies ließ sich im Hinblick auf die Messung nach 24 Stunden nur als Messfehler bzw. einem der Methode geschuldeten Fehler erklären. Die Konzentration nach 48 Stunden war kaum verändert und es war nicht zu erwarten, dass die Konzentration nach 48 Stunden in diesem Maße anstieg. Die Berechnung der Sedimentationsgeschwindigkeit mittels des Gesetzes nach Stokes ergab Geschwindigkeiten von 1 (F37) bis 4 mm/h (F34). Die berechneten Werte sind somit höher als die experimentell bestimmten Werte. Ein möglicher Grund ist die verwendete Methode zur Bestimmung der Sedimentationsgeschwindigkeit. Des Weiteren wurde für die Berechnung der experimentell ermittelte x_{50} -Wert für die Partikelgröße des Ausgangsstoffes Tadalafil verwendet. Die in der Suspension vorhandenen Arzneistoffpartikel hatten möglicherweise durch den Herstellungsprozess einen geringeren Partikeldurchmesser und zeigten somit eine langsamere Partikelsedimentation.

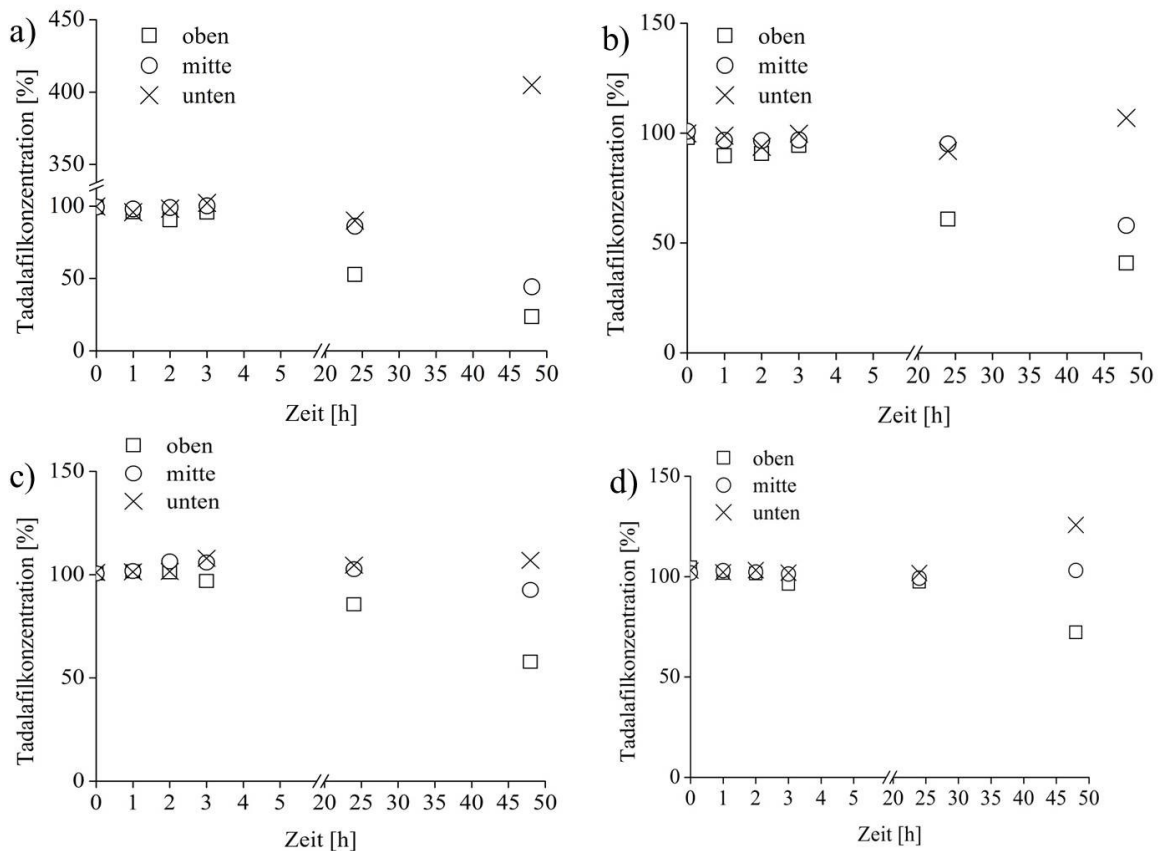


Abbildung 14: Konzentration in Abhängigkeit von der Standzeit, a) F34, b) F35, c) F36, d) F37

Die Ergebnisse der anderen drei Formulierungen entsprachen den Erwartungen. Die Tadalafilkonzentration nahm sowohl oben als auch in der Mitte des Gefäßes über die Zeit ab. Hierbei konnte man sehen, dass die Konzentration oben im Gefäß schneller abnahm als die in der Mitte des Gefäßes. Die Proben, welche unten aus dem Gefäß gezogen wurden, zeigten kaum eine Änderung über die Zeit, nur eine leichte Zunahme nach 48 h, was ebenfalls zu erwarten war, da die Partikel über die Zeit sedimentierten. F37, welche die höchste Polymerfraktion und Gummi arabicum als Verdickungsmittel enthielt, zeigte die geringste Sedimentation. Auch dies entsprach den Erwartungen, da die Probe die höchste Viskosität aufwies und somit die Sedimentationsgeschwindigkeit reduziert werden konnte. Diese Probe zeigte nicht nur die stabilsten Werte für die Messungen in der Mitte und am Boden des Gefäßes, sondern auch die geringste Abnahme der Konzentration im oberen Bereich des Gefäßes, was auf eine langsamere Sedimentation der Partikel hindeutet. Die Probe war im oberen Teil noch nach 24 Stunden stabil und war nach 48 Stunden auf 72 % der Konzentration abgesunken. Im Gegenteil dazu hatten die anderen Formulierungen schon nach 24 Stunden ca. 15–48 % und nach 48 Stunden ca. 43–77 % an Konzentration verloren. Eine Zugabe von Gummi arabicum von 2 % und HPMC-Fraktion von 15 % konnten in diesem Fall zu Suspensionen führen, welche über mindestens 24 Stunden hinsichtlich der Partikelsedimentation stabil waren.

3.2.4. Charakterisierung der Filme

3.2.4.1. Morphologie der Filme

Die Tadalafil-Filme wurden hinsichtlich der Masse und der Dicke beurteilt. Weiterhin wurden die Filme visuell begutachtet und Aufnahmen mit einer Kamera (vgl. 6.3.7.4) sowie mit dem Polarisationsmikroskop (vgl. 6.3.7.5) und dem Rasterelektronenmikroskop (vgl. 6.3.7.6) angefertigt. Die Filme zeigten wie erwartet einen Anstieg in Masse und Dicke bei Erhöhung der Polymerfraktion bzw. Zugabe von Gummi arabicum (Abbildung 15).

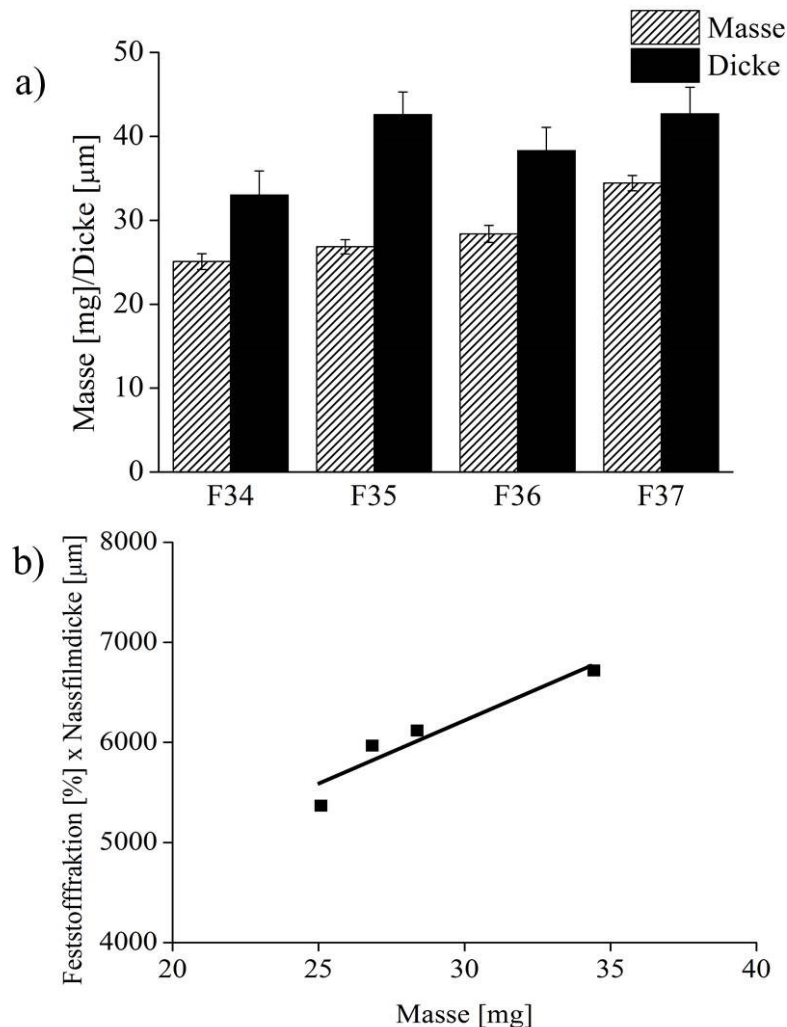


Abbildung 15: F34–F37 a) Masse und Dicke für Filme mit 6 cm² Fläche, MW \pm s, n=10, b) Korrelation zwischen Feststofffraktion [%]*Nassfilmdicke [μm] und der Masse [mg] der 6 cm² großen Filme, R=0,951, MW, n=10

F35 und F37 zeigten wider Erwarten gleiche Werte bezüglich der Dicke. Ein Anstieg der Werte wäre durch die Steigerung der Polymerfraktion zu erwarten gewesen. Da die Unterschiede allerdings gering ausfallen, kann man die Filme hinsichtlich der Dicke nicht unterscheiden. Ein weiterer Grund hierfür sind die größeren Streuungen verglichen mit den Ergebnissen der Filmmassen aufgrund der Messmethode. Die Bestimmung der Masse ist eine präzise Methode und führt daher nur zu geringen Streuungen. Die Bestimmung der Dicke

mittels Mikrometerschraube unterliegt größeren Messschwankungen, je nachdem an welchem Punkt des Films die Dicke bestimmt wird. Dies zeigte sich auch bei der Korrelation zwischen der Feststofffraktion und Nassfilmdicke und der Masse bzw. der Dicke der Filme. Die Korrelation für die Masse mit einem Korrelationskoeffizienten von $R=0,951$ ist in Abbildung 15b gezeigt. Hinsichtlich der Masse lassen sich die Filme unterscheiden, mit steigender Masse bei steigender Polymer- bzw. Verdickungsmittelfraktion. Die Masse der geschnittenen Filme hängt direkt von der eingesetzten Feststofffraktion in der Suspension sowie der eingestellten Nassfilmdicke ab ($p<0,05$). Die Korrelation der Dicke mit Feststofffraktion und Nassfilmdicke hingegen zeigte nur einen Korrelationskoeffizienten von $R=0,816$, welcher bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % nicht signifikant war.

Abbildung 16 zeigt polarisationsmikroskopische sowie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von F37. Abbildung 17 zeigt Kameraaufnahmen von F34–F37.

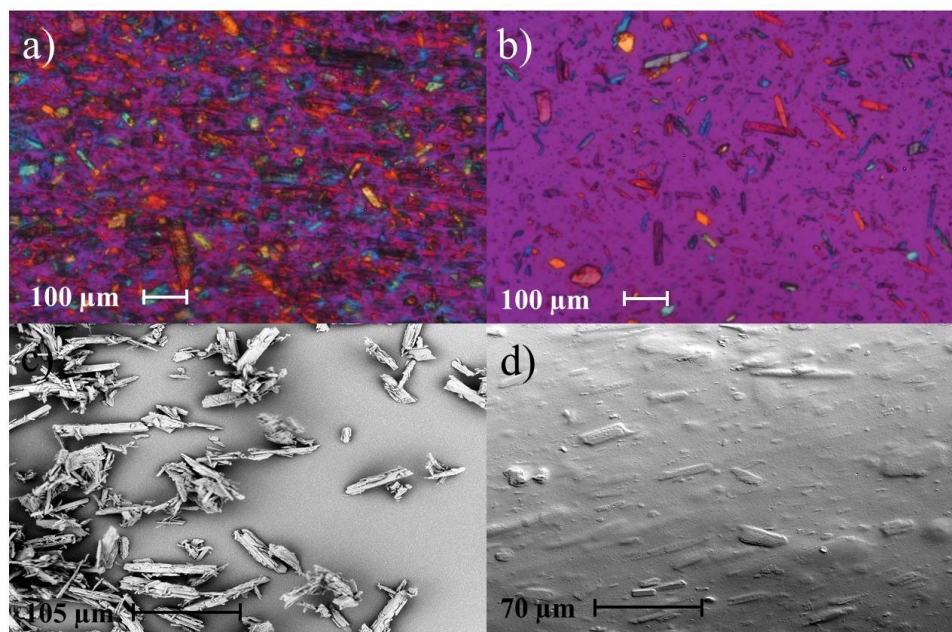


Abbildung 16: Aufnahmen von Tadalafil, a), b) und d) F37, a) und b) Polarisationsmikroskop, c) und d) Rasterelektronenmikroskop, a) und d) Film, b) Suspension, c) Arzneistoffpartikel

Abbildung 16a und b zeigen den suspendierten Arzneistoff im Film sowie in der Suspension. Aufnahmen c und d zeigen zum einen den reinen Arzneistoff und zum anderen den suspendierten Arzneistoff im Film. In allen Aufnahmen ist die nadelförmige Struktur des Arzneistoffes gut zu erkennen. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie (vgl. 6.3.5) des reinen Arzneistoffes ergab einen x_{50} von $20,6\pm 0,3 \mu\text{m}$ ($MW\pm s$, $n=3$) und einen x_{90} von $185,3\pm 14,0 \mu\text{m}$ ($MW\pm s$, $n=3$). Der suspendierte Arzneistoff zeigte insgesamt eher kleinere Partikel, da die Suspension mittels Ultra-Turrax[®] hergestellt wurde und es somit zu einer Partikelzerkleinerung kam. Wie Abbildung 16d eindeutig zeigt, orientierten sich die

nadelförmigen Partikel während der Herstellung in die Auszugsrichtung. Dies ist beispielsweise bei der Bestimmung der mechanischen Eigenschaften von Interesse, wurde hier allerdings nicht überprüft.

Bei der visuellen Betrachtung wurden die Filme als homogen bewertet. Die Filme waren durch den suspendierten Arzneistoff leicht milchig und Partikel waren sichtbar. Die Oberfläche der Filme war allerdings glatt und es waren keine Partikel an der Oberfläche zu spüren. Alle Filme waren flexibel und größtenteils luftblasenfrei.

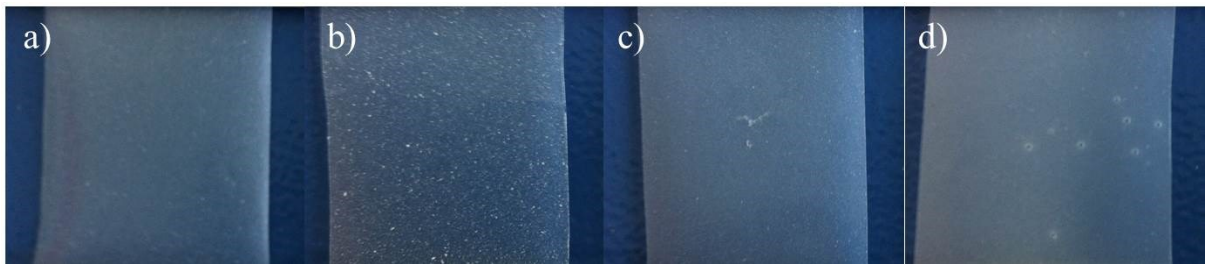


Abbildung 17: Kameraaufnahmen, a) F34, b) F35, c) F36, d) F37

3.2.4.2. Reißspannung

Für alle Tadalafil-Filme wurden die Reißspannung, die maximale Kraft bei Reißen des Films sowie die Reißdehnung mittels Zug-Prüfgerät ermittelt (vgl. 6.3.8.). Alle Filme zeigten eine Dehnung bei maximaler Kraft von ca. 2 % (Abbildung 18). Es gab hier kaum Unterschiede, da sich die Zusammensetzung der Filme nur gering unterscheidet.

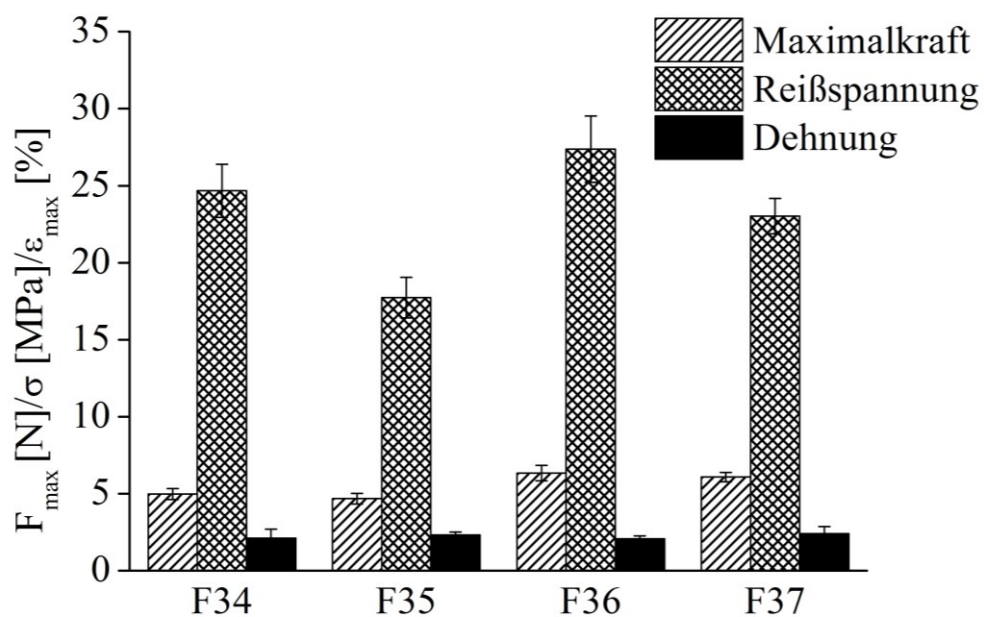


Abbildung 18: Mechanische Eigenschaften der Tadalafil-Filme, F34–F37, Maximalkraft [N], Reißspannung [MPa], Dehnung bei maximaler Kraft [%], MW \pm s, n=5–6

Auch für die anderen beiden Parameter waren nur geringe Unterschiede festzustellen. Die Maximalkraft war bei Erhöhung der Polymerfraktion leicht erhöht. Ein Einfluss des Verdickungsmittels konnte hier nicht beobachtet werden. Die Reißspannung war wie erwartet für F35 und F37 geringer als für F34 und F36, da die Filme eine höhere Dicke aufweisen. Insgesamt wurde mit diesen geringen Unterschieden gerechnet, da die Filme ähnliche Zusammensetzungen haben. Ähnliche Ergebnisse wurden von Janßen et al. (2013) erzielt, welche eine Reißspannung von $16,4 \pm 1,8$ MPa, eine Maximalkraft von $5,5 \pm 0,6$ N sowie eine Dehnung von $2,1 \pm 0,2$ % für Tadalafil-haltige Filme auf HPMC-Basis erhielten. Im Vergleich höhere Werte für die Dehnung bei Reißen des Films wurde von Bahri-Najafi et al. (2014) beschrieben, welche HPMC-Filme mit 2,5 mg Glibenclamid pro 4 cm^2 Film entwickelten. Werte zwischen 26,6 und 77,5 % für die Dehnung bei Reißen des Films waren auf die vergleichsweise höheren Dicken der Filme ($95 \pm 3,6 \text{ }\mu\text{m}$ – $283 \pm 3,1 \text{ }\mu\text{m}$) zurückzuführen. Dies wurde ebenfalls bereits für Placebo-Filme in der Literatur beschrieben (Alanazi et al. 2007; Low et al. 2013).

Vergleicht man die Tadalafil-Formulierungen 35–37 mit den korrespondierenden gleich zusammengesetzten Placebo-Formulierungen 3, 7 und 8 (vgl. Abbildung 10) kann man den Einfluss des Arzneistoffes auf die mechanischen Eigenschaften beurteilen. Insgesamt wiesen die Placebo-Filme höhere Werte für die Maximalkraft auf. Ein geringerer Wert für die Maximalkräfte für die arzneistoffhaltigen Filme ist auf den suspendierten Arzneistoff zurückzuführen, welcher zu erhöhter Brüchigkeit des Films beiträgt. Dies äußert sich in geringeren Maximalkräften und somit einem schnelleren Reißen des Films. Insgesamt wurden die Tadalafil-Filme allerdings nicht als brüchig bewertet. Die Dehnung der arzneistoffhaltigen Filme war aus demselben Grund ebenfalls kleiner als die der Placebo-Filme. Die Reißspannung der Tadalafil-Filme war geringer als die der Placebo-Filme, welches zum einen an der geringeren Maximalkraft, aber auch an den höheren Dicken der Filme liegt.

3.2.4.3. Zerfall

Von allen Formulierungen wurden von je 6 Filmen die Zerfallszeiten (Abbildung 19) mittels der Petrischalenmethode (vgl. 6.3.9) bestimmt.

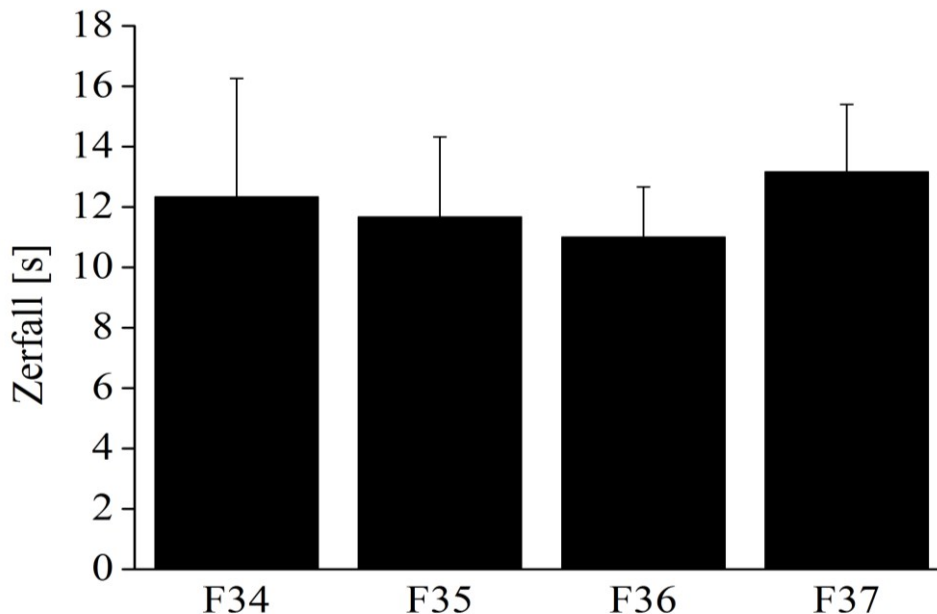


Abbildung 19: Zerfallszeiten der Tadalafil-Filme, F34–F37, MW \pm s, n=6

Die Zerfallszeiten aller vier Tadalafil-Formulierungen waren geringer als 14 Sekunden und wurden demnach als schnell zerfallend bewertet. Eine Differenzierung zwischen den einzelnen Formulierungen war allerdings nicht möglich, was zum einen an den relativ hohen Streuungen lag, welche auf die Methode zurückzuführen sind, und zum anderen an den nur geringen Unterschieden der Zusammensetzungen der Filme. Vergleicht man diese Werte mit Literaturdaten, fallen die Zerfallszeiten für F34–F37 verhältnismäßig gering aus. Janßen et al. (2013) beschrieben eine Zerfallszeit von 46 ± 9 s für Tadalafil-haltige Filme. Der Unterschied liegt zum einen in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Formulierungen (HPMC: 13,88 %, Glycerol: 4,16 %, Crospovidon: 4,66 %, Tadalafil: 0,89 %), zum anderen aber in der Ungenauigkeit der verwendeten Methode.

Vergleicht man die Zerfallszeiten von F35–F37 mit den korrespondierenden gleich zusammengesetzten Placebo-Formulierungen 3, 7 und 8 (vgl. Abbildung 11), lässt sich der Einfluss des Arzneistoffes auf die Zerfallszeit beurteilen. Es wurde erwartet, dass die arzneistoffhaltigen Filme durch die erhöhte Feststofffraktion etwas langsamer zerfallen als die Placebo-Filme. Die Erwartungen wurden für die arzneistoffhaltigen Filme 36 und 37 bestätigt, da diese etwas langsamer zerfielen als die Placebo-Filme 7 und 8. Zwischen

F3 und F35 gab es keinen Unterschied in den Zerfallszeiten. Die geringen Unterschiede lassen sich dadurch erklären, dass die Arzneistofffraktion nur bei 1,9 % liegt.

3.2.4.4. Gehaltsbestimmung

Der Gehalt der vier Formulierungen wurde mittels HPLC ermittelt und der AV berechnet (vgl. 6.3.11.2.). Es wurde hierbei auf die Monographie 2.9.40 zur Bestimmung der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen zurückgegriffen, um den Akzeptanzwert bestimmen zu können und engere Grenzen zu verwenden als in der Monographie 2.9.6. Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sind in Abbildung 20 dargestellt. Alle 4 Formulierungen weisen einen mittleren Arzneistoffgehalt bezogen auf den Sollwert nahe 100 % auf. F34, F35 und F37 haben einen Akzeptanzwert unter 15. F36 zeigt einen Akzeptanzwert von 15,1, bedingt durch einen Ausreißer. Dieser Film war deutlich dünner und leichter als die anderen Filme derselben Formulierung. Da der Gehalt der Filme direkt mit dem Gewicht der Filme korreliert, lag der Gehalt für diesen Film bei nur 83,2 %. Verglichen mit den anderen Formulierungen zeigte F36 bedingt durch den Ausreißer die höchste Standardabweichung.

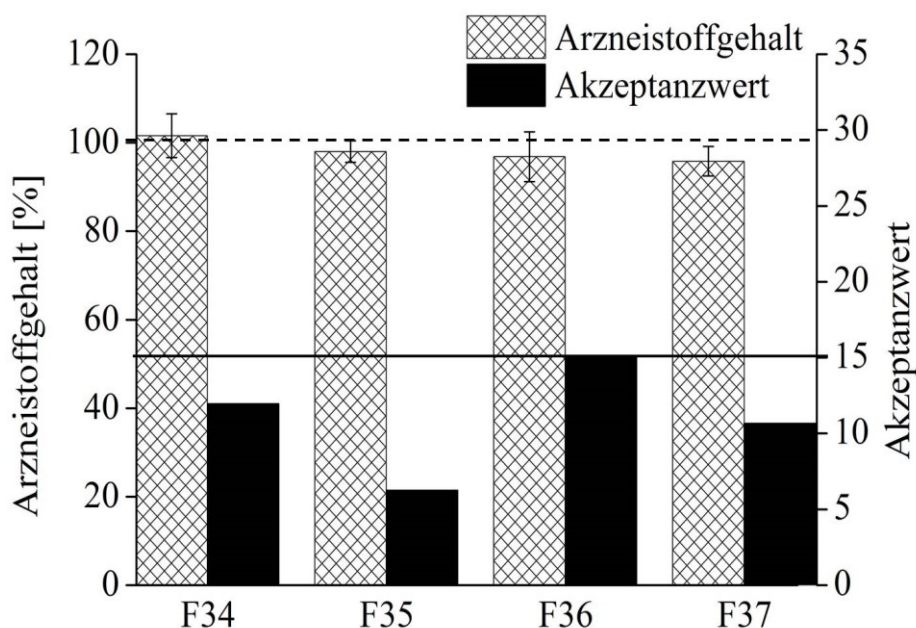


Abbildung 20: Gehaltsbestimmung F 34–F37, Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert, MW \pm s, n=10 und AV (gemäß Ph. Eur. 2.9.40)

In einer vorangegangenen Arbeit wurden Filme mit suspendiertem Tadalafil im Hinblick auf die Partikelverteilung als inhomogen bewertet (Janßen et al. 2013). Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Wie bereits in 3.2.4.1 beschrieben, wurden die Filme als homogen bewertet, welches mit den Gehaltsbestimmungen bestätigt werden konnte. Bezüglich der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes wurden die Filme von Janßen et al.

(2013) ebenfalls als akzeptabel angesehen. Ein möglicher Grund für die unterschiedliche Bewertung der Filme ist ihre unterschiedliche Zusammensetzung.

3.2.4.5. Stabilitätsuntersuchungen

Von allen Tadalafil-Formulierungen wurden Filme offen in Diarahmen im Klimaraum bei 21 °C/45 % r.F. und im Klimaschrank bei 40 °C/75 % r.F. eingelagert (vgl. 6.3.14.2). Es wurden vor und nach drei Monaten Lagerung jeweils die Masse und Dicke der Filme, der Zerfall und die Gleichförmigkeit des Gehaltes bestimmt. Die Ergebnisse der Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. und bei 40 °C/75 % r.F. sind in Abbildung 21 dargestellt, wobei a) die Ergebnisse der Masse und b) die Ergebnisse der Dicke der Filme zeigt. Bei Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. trat wie erwartet keine Massenänderung auf. Es ist für alle Formulierungen ein leichter Anstieg der Dicke zu erkennen. Dies ist vermutlich auf die Ungenauigkeit der Messmethode zurückzuführen. Da dieses Phänomen allerdings für alle Formulierungen auftritt, wäre es möglich, dass es über die Lagerzeit zu einem tatsächlichen Dickenwachstum kommt. Diese wäre dadurch zu erklären, dass sich die Filme während der Lagerung zusammenziehen und somit höhere Werte für die Dicken der Filme nach der Lagerung ermittelt werden.

Für die Lagerung bei erhöhter Temperatur und relativer Luftfeuchte traten Veränderungen sowohl für die Masse als auch für die Dicke der Filme auf. Die Masse der Filme nahm im Laufe der Lagerung ab, wobei die Dicke der Filme über die Lagerung signifikant anstieg (F34: $p < 0,001$, F35: $p < 0,003$, F36: $p < 0,0002$, F37: $p < 0,003$). Die höhere Temperatur im Klimaschrank trug zum Schrumpfen der Filme bei. Durch dieses Schrumpfen wurde die Gesamtfläche von 6 cm² kleiner und die Dicke der Filme nahm zu. Der Anstieg der Dicke erfolgte in höherem Maße, als bei der Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. Es zeigte sich ein Trend der Massenabnahme, jedoch sind diese Änderungen nur so gering, dass von Messschwankungen ausgegangen werden muss. Durch die erhöhte Luftfeuchtigkeit von 75 % kann nicht von einem Wasserverlust und eine dadurch bedingte Massenabnahme ausgegangen werden. Durch die erhöhte Dicke bedingt durch das Schrumpfen erschienen die Filme nach Auslagerung spröder und brüchiger als vor der Einlagerung.

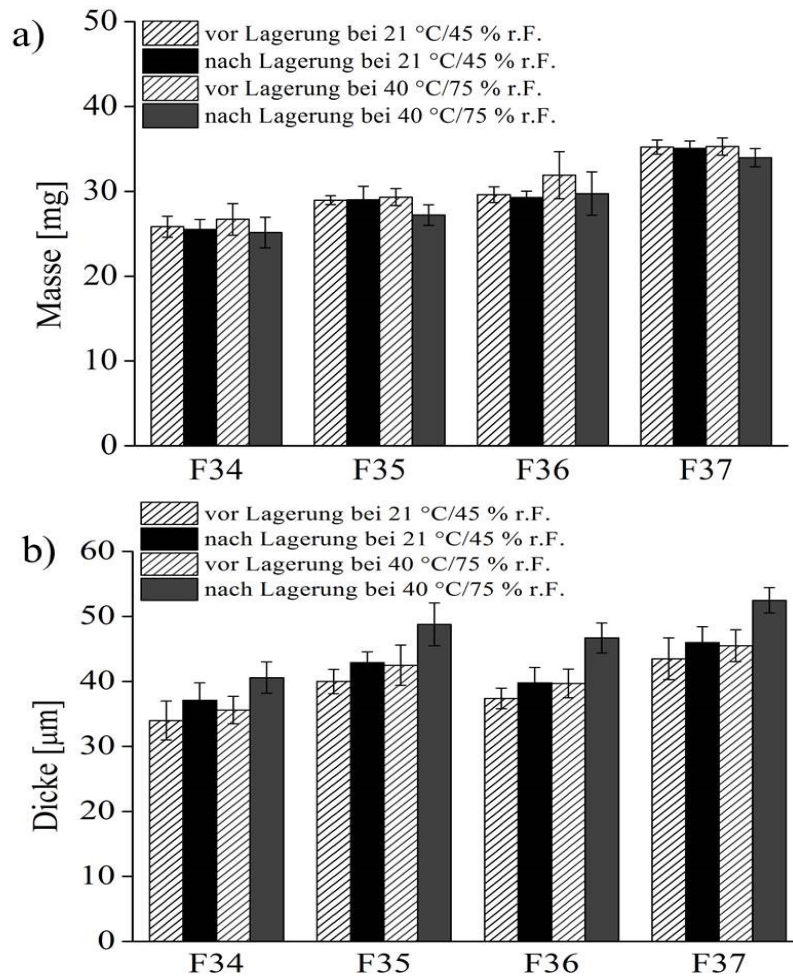


Abbildung 21: a) Masse [mg] und b) Dicke [µm] für Filme mit 6 cm² Fläche, F34–F37 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=10

Der Zerfall der Filme wurde ebenfalls vor und nach der Lagerung nach drei Monaten bestimmt (Abbildung 22). Durch die hohen Standardabweichungen – bedingt durch die Messmethode – ließ sich kein Unterschied zwischen den Filmen vor und nach der Lagerung feststellen. Die Änderungen waren nur gering. Die Filme zerfielen auch nach der Lagerung nach drei Monaten bei 40 °C/75 % r.F. und 21 °C/45 % r.F. immer noch in weniger als 16 Sekunden. Eine Lagerung von F34–F36 für ebenfalls drei Monate bei 40 °C/75 % r.F. in Aluminiumsachets als Primärpackmitteln führte zu etwas geringeren Werten als vor der Lagerung (Ergebnisse hier nicht gezeigt), aber diese waren ebenfalls durch die hohen Standardabweichungen nicht zu unterscheiden.

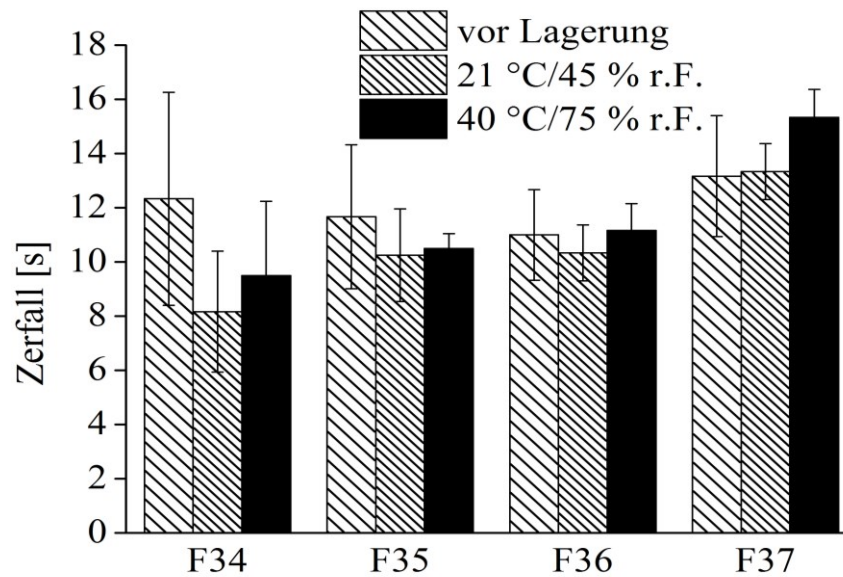


Abbildung 22: Zerfall [s] für Filme mit 6 cm² Fläche, F34–F37 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=6

Jeweils 10 Filme jeder Formulierung wurden für die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes verwendet und der AV berechnet. Abbildung 23 zeigt den mittleren Arzneistoffgehalt in % vor und nach der Lagerung. Alle Formulierungen entsprechen den Anforderungen des Arzneibuchs mit einem AV kleiner 15, bis auf F34 und F36 nach Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. sowie F37 nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. F37 kann trotzdem als lagerstabil betrachtet werden, da diese Formulierung bei 40 °C/75 % r.F. stabil war. Der Grund für den AV größer 15 liegt hier an zwei Filmen, welche eine deutlich geringere Masse und Dicke aufwiesen und vermutlich vom Rand bzw. der Ecke des Films geschnitten wurden. Somit ist die Standardabweichung hoch und der Gehalt entspricht nicht mehr. Die Korrelation zwischen der Masse der einzelnen Filme und dem Arzneistoffgehalt für F34 und F36 ist in Abbildung 24 dargestellt mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,919 für F34 und 0,972 für F36 ($p < 0,001$). Es ist demnach empfehlenswert, die Ränder des ausgezogenen Films vor dem Zurechtschneiden der 6 cm² großen Filmstücke zu entfernen bzw. den Rakelprozess zu optimieren.

Beim Vergleich der vier Formulierungen fällt auf, dass F35 und F37, welche Gummi arabicum als Verdickungsmittel enthalten, bei erhöhter Temperatur und relativer Luftfeuchte im Gegensatz zu F34 und F36 stabil waren. Es wäre möglich, dass das Verdickungsmittel hier zur Stabilität der Filme bei diesen Lagerbedingungen beiträgt. Dies müsste in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Generell sollten die Filme bei Raumtemperatur und einer mittleren relativen Feuchte –optimaler Weise in einem Primärpackmittel wie

Aluminiumsachets– gelagert werden, um Veränderungen bezüglich der Dicke, der Masse, des Zerfalls und des Gehaltes zu unterbinden.

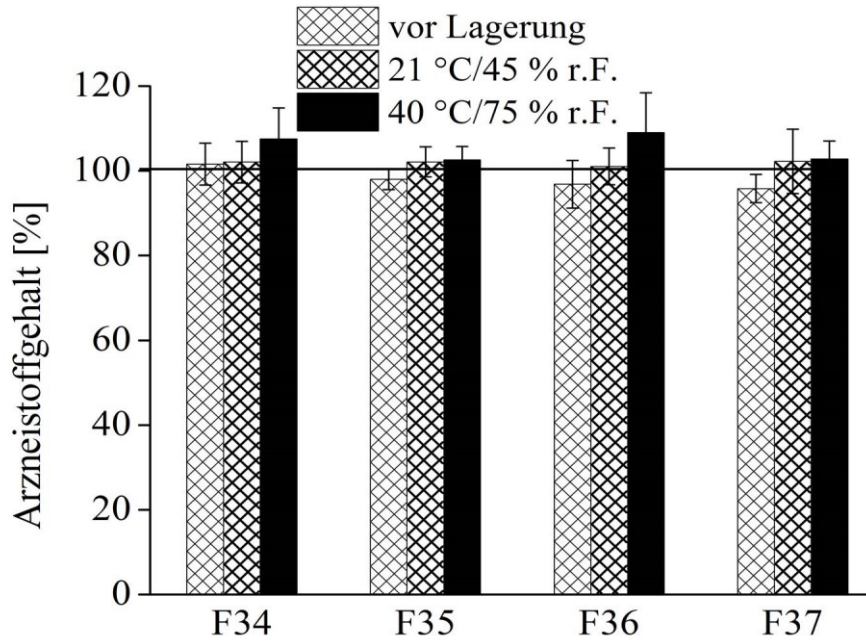


Abbildung 23: Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert für Filme mit 6 cm² Fläche, F34–F37 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=10

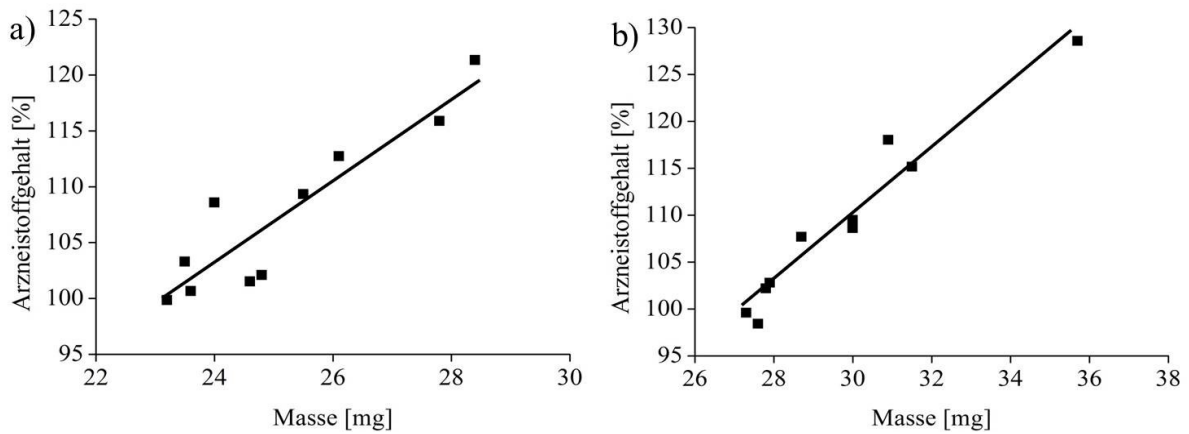


Abbildung 24: Korrelation zwischen Masse [mg] und Arzneistoffgehalt [%] für 10 Filme, a) F34 (R=0,919), b) F36 (R=0,972), nach Stabilitätsuntersuchungen über drei Monate bei 40 °C/75 % r.F.

3.2.4.6. Statistische Versuchsauswertung Tadalafil

Für die vier Tadalafil-Formulierungen wurde rückwirkend eine statistische Versuchsauswertung mittels Modde durchgeführt. Da lediglich die Versuchsauswertung und keine Versuchsplanung erfolgte, sind kein Zentralpunkt bzw. Wiederholungen in der Auswertung vorhanden. Abbildung 25 zeigt die Koeffizienten Plots für F34–F37 hinsichtlich der Viskosität der Suspensionen, der Dicke, der Masse, der Reißspannung, des Arzneistoffgehaltes sowie der Zerfallszeit der Filme. Als Faktoren dienten HPMC und Gummi arabicum auf 2 Stufen (12,5–15 % und 0–2 %). Aufgrund der fehlenden Wiederholungen am Zentralpunkt, ist hier keine Aussage über Signifikanzen, jedoch Aussagen über Tendenzen möglich. Wie erwartet wird die Viskosität der Suspensionen bzw. die Masse der Filme durch Erhöhung der HPMC- bzw. Gummi arabicum-Fraktion erhöht. Eine Erhöhung der Dicke ist ebenfalls zu erwarten. Durch hohe Streuungen aufgrund der Methoden lässt sich keine Aussage über den Einfluss auf die Reißfestigkeit bzw. den Arzneistoffgehalt treffen. Die Erhöhung der Zerfallszeit wurde ebenfalls erwartet, zeigt hier aber nur geringe Tendenzen bei Erhöhung der HPMC- bzw. Gummi arabicum-Fraktion.

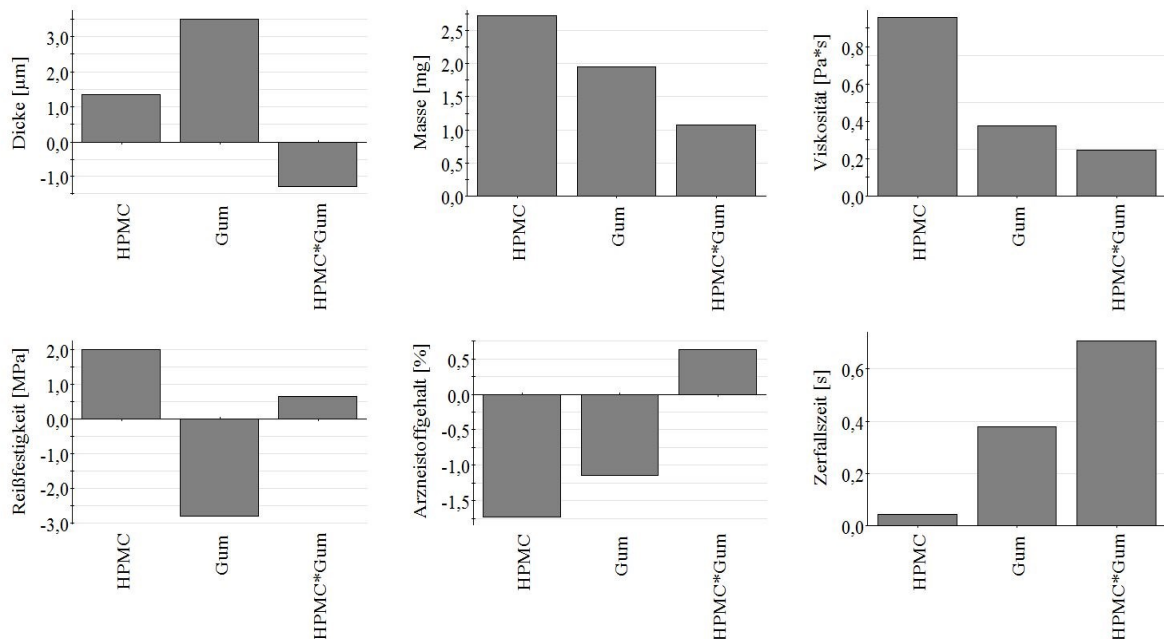


Abbildung 25: Koeffizienten-Plots für Tadalafil-Formulierungen F34–F37

3.2.5. Zusammenfassung

In diesem Teil der Arbeit wurde der Modellarzneistoff Tadalafil für die Entwicklung orodispersibler Filme eingesetzt. Es wurden sowohl die Suspensionen als auch die Filme charakterisiert. Alle Formulierungen zeigten ein idealviskoses Fließverhalten und keine Thixotropie. Die Viskosität der Suspensionen stieg bei Erhöhung der Polymerfraktion oder bei Zugabe von Gummi arabicum an. Die vier Suspensionen zeigten innerhalb der ersten drei Stunden keine Partikelsedimentation.

Alle Filme waren homogen in ihrer Erscheinung und waren durch die suspendierten Partikel leicht milchig. Die Oberfläche der Filme war glatt und es waren keine Partikel zu spüren. Aufnahmen der Filme sowie der Suspensionen zeigten die nadelförmige Struktur, welche für den Arzneistoff charakteristisch ist.

Die Massen und Dicken der Filme zeigten die erwarteten Ergebnisse mit einem Anstieg der Werte bei Erhöhung der Polymerfraktion oder Zugabe von Gummi arabicum. Die Reißspannung der Filme mit Gummi arabicum war etwas geringer als die der Filme ohne Gummi arabicum, da diese Filme eine höhere Dicke aufwiesen. Die Maximalkraft zeigte nur gering höhere Werte für die Filme mit erhöhter Polymerfraktion. Die Dehnung bei maximaler Kraft war bei allen Formulierungen ähnlich und lag bei ungefähr 2 %. Hinsichtlich des Zerfalls konnten die einzelnen Formulierungen nicht voneinander unterschieden werden. Alle Filme zerfielen in weniger als 14 Sekunden.

Alle Filme entsprachen den Anforderungen des Arzneibuchs mit einem mittleren Arzneistoffgehalt nahe 100 % und einem AV kleiner 15 bis auf eine Formulierung mit einem AV von 15,1. Die Ergebnisse der Lagerstabilität zeigten aber, dass auch diese Formulierung den Anforderungen entsprach. Die Lagerstabilität war für alle Filme gegeben, bis auf zwei Formulierungen bei Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. Die Stabilität der anderen beiden Formulierungen bei diesen Lagerungsbedingungen ist eventuell auf das vorhandene Gummi arabicum zurückzuführen und müsste in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Insgesamt war es möglich, schnell zerfallende Filmformulierungen mit suspendiertem kristallinem Tadalafil herzustellen, welche den Anforderungen des Arzneibuchs bezüglich des Gehaltes entsprachen und als homogen, flexibel und größtenteils lagerstabil bewertet wurden.

3.3. Modellarzneistoff Ibuprofen

3.3.1. Einleitung

Als zweiter Modellarzneistoff wurde der schlecht wasserlösliche Arzneistoff Ibuprofen verwendet. Dieser wurde mit unterschiedlichen Beladungen der Filme von 25–100 mg/6 cm² Film eingesetzt. Es sollten die Grenzen der Beladung für orodispersible Filme getestet werden und bewertet werden, ob die Produktion von hoch beladenen Suspensionsfilmen möglich ist. Der Fokus lag des Weiteren auf der Entwicklung von Filmen mit einer Beladung von 50 mg Ibuprofen/6 cm² Film als mögliche kindgerechte Arzneiform. Für die Charakterisierung der Suspensionen wurden die rheologischen Eigenschaften bestimmt, Aufnahmen mittels Polarisationsmikroskop erstellt und die Stabilität untersucht. Die Filme wurden hinsichtlich der Morphologie, der mechanischen Eigenschaften, des Zerfalls, des Gehaltes und der Lagerstabilität charakterisiert.

3.3.2. Formulierungsentwicklung

Für die Entwicklung der Ibuprofen–Filme wurden HPMC (Pharmacoat[®] 606) und drei unterschiedliche Typen HPC (Klucel[®] JXF, LF, EXF) als filmbildende Polymere verwendet. Einige der Filme enthielten Gummi arabicum als Verdickungsmittel und alle Formulierungen enthielten Glycerol als Weichmacher. Die Formulierungen wurden auf 300–600 µm Nassfilmdicke ausgezogen und enthielten 25–100 mg Ibuprofen/6 cm² Film. Eine detaillierte Übersicht der Formulierungen ist in Tabelle 5 gezeigt.

Bereits Perioli et al. (2004) sowie Bhattacharjee et al. (2014) entwickelten mucoadhäsive Ibuprofen–haltige Filme auf Basis von PVP und NaCMC sowie HPMC. Hier lag der Wirkstoff allerdings in gelöster Form vor. Ein weiterer Unterschied zur vorliegenden Arbeit war die Herstellung der Filme. Die Filme wurden ebenfalls ausgegossen, wiesen aber deutlich höhere Nass–und Trockenfilmdicken auf als die Filme in dieser Arbeit. Hinsichtlich des Mundgefühls für den Patienten ist es wünschenswert, möglichst dünne Filme zu applizieren. Die Entwicklung von Filmen mit hoher Beladung wurde bereits in der Literatur beschrieben (Poluri et al. 2013; Takeuchi et al. 2013). Eine Beladung von bis zu 30 % Paracetamol für die Herstellung eines homogenen HPMC–Films war möglich. Des Weiteren wurde der Wirkstoff Ziprasidon durch Zusatz von β–Cyclodextrin mit einer Beladung von 100 mg pro Film (Größe unbekannt) eingesetzt.

Tabelle 5: Zusammensetzung der Ibuprofen-Formulierungen 38-57

F	Ibuprofen [%]	Polymer	Konzentration [%]	Gummi arabicum [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]	Scherrate [s^{-1}]
38	18,91	HPMC	12,5	–	3,5	300	20,0
39	18,91	HPMC	15	–	3,5	300	20,0
40	18,91	HPMC	10	2	3,5	300	20,0
41	18,91	HPMC	10	3	3,5	300	20,0
42	18,91	HPMC	12,5	3	3,5	300	20,0
43	11,35	HPC (LF)	14	–	1	500	12,0
44	18,89	HPMC	10	–	3,5	600	10,0
45	15,56	HPMC	10	–	3,5	600	10,0
46	18,89	HPMC	12,5	–	3,5	600	10,0
47	18,89	HPC (JXF)	10	–	0,1	600	10,0
48	18,89	HPC (JXF)	7,5	–	0,1	600	10,0
49	18,89	HPC (JXF)	7,5	2	0,1	600	10,0
50	18,89	HPC (LF)	7,5	–	0,1	600	10,0
51	18,89	HPC (LF)	7,5	2	0,1	600	10,0
52	18,89	HPC (EXF)	7,5	–	0,1	600	10,0
53	14,69	HPC (EXF)	7,5	–	0,1	600	10,0
54	18,89	HPC (EXF)	7,5	2	0,1	600	10,0
55	15,56	HPC (EXF)	7,5	2	0,1	600	10,0
56	32,47	HPMC	10	–	3,5	500	12,0
57	37,80	HPMC	10	–	3,5	600	10,0

EXF: Klucel[®] EXF, JXF: Klucel[®] JXF, LF: Klucel[®] LF, Verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

3.3.3. Charakterisierung der Suspensionen

3.3.3.1. Rheologie

Alle Ibuprofen–Suspensionen wurden hinsichtlich ihres Fließverhaltens untersucht, indem eine Scherratenrampe aufgenommen wurde. Weiterhin wurden die scheinbaren Viskositäten bestimmt. Abbildung 26 zeigt die Rheogramme für Suspensionen 45 und 47. Keine der vorliegenden Suspensionen zeigte thixotrope Eigenschaften. Abbildung 26a zeigt ein idealviskoses Fließverhalten, welches für die niedrig viskose HPMC–Suspension 45 und die HPC (EXF)–Suspensionen der Fall war.

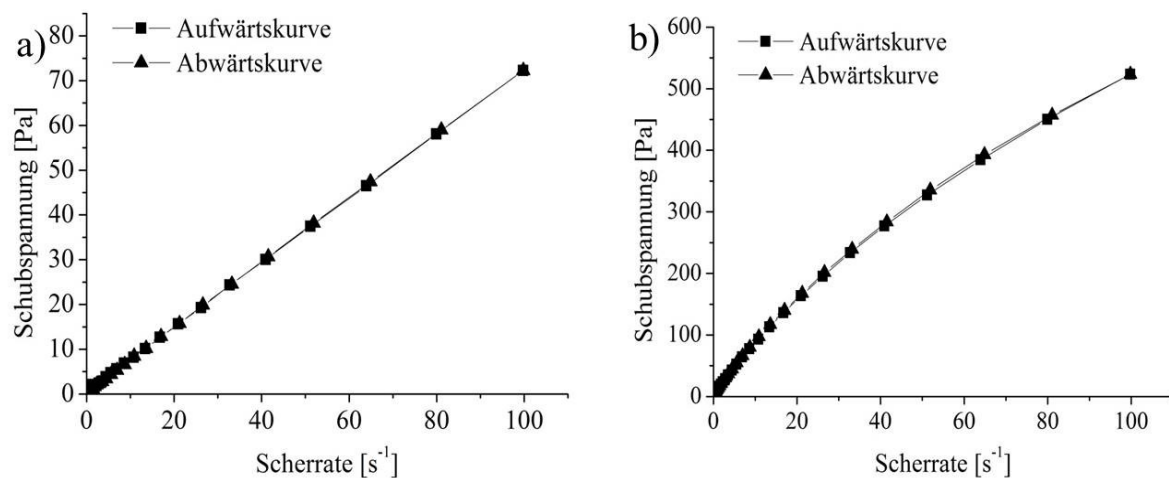


Abbildung 26: Rheogramm für Ibuprofen–Suspension a) 45, b) 47

Abbildung 26b zeigt ein pseudoplastisches Fließverhalten, welches die übrigen HPMC–Suspensionen sowie die anderen beiden HPC–Typen aufwiesen. Eine mögliche Erklärung des unterschiedlichen Fließverhaltens, sind die Unterschiede in der Viskosität. Alle niedrig viskosen Formulierungen zeigten ein idealviskoses Fließverhalten, da die Polymerfraktion entweder gering war bzw. das Polymer selbst zu niedrig viskosen Lösungen bzw. Suspensionen führte. Alle höher viskosen Suspensionen führten zu einem pseudoplastischen Fließverhalten.

Abbildung 27 zeigt die Ergebnisse der Viskositätsmessungen für die HPMC– und die HPC–Suspensionen. Allgemein fällt auf, dass die unterschiedlichen Formulierungen große Unterschiede in den Viskositäten zeigten. Hinsichtlich der HPMC–Formulierungen führte eine Steigerung der Polymerfraktion zu einer erhöhten Viskosität. Eine Erhöhung der Gummi arabicum–Fraktion, wie in Suspension 40/41 von 2 auf 3 %, führte hingegen zu keiner Änderung der Viskosität.

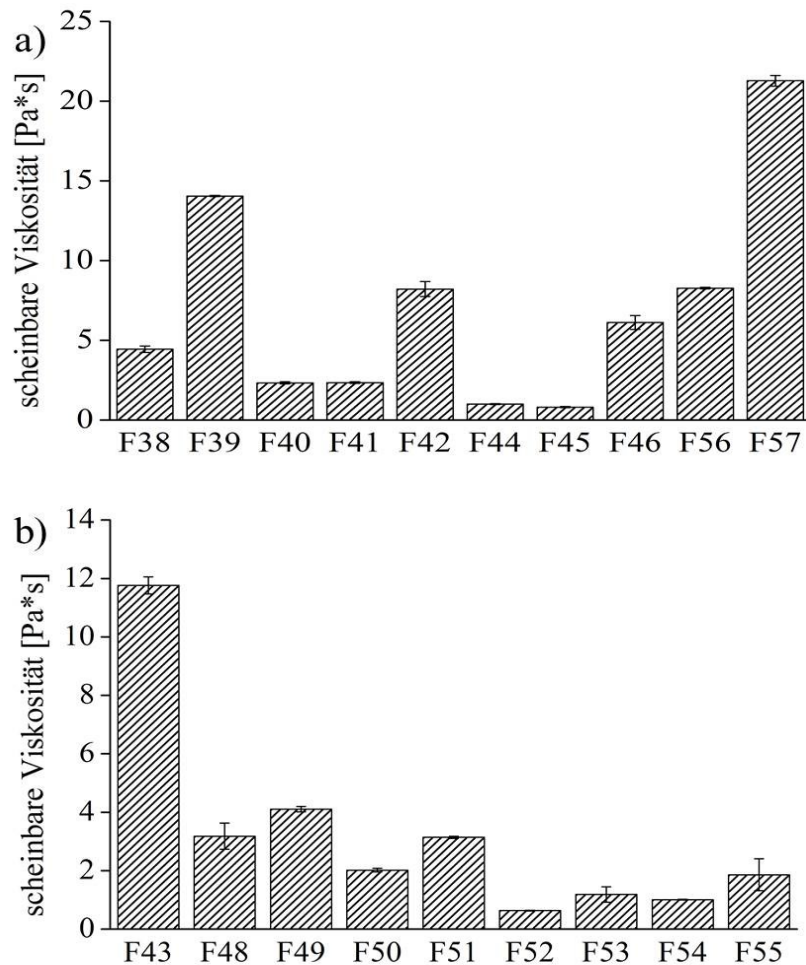


Abbildung 27: Scheinbare Viskosität von Ibuprofen-Suspensionen, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, Scherrate: $10-20 \text{ s}^{-1}$ (vgl. Tabelle 5), $MW \pm s$, $n=3$

Erhöhte Viskositäten wurden für F39 aufgrund der hohen Polymerfraktion und für F56 und F57 aufgrund der hohen Arzneistofffraktion gemessen. F57 mit 37,8 % Arzneistofffraktion war hoch viskos. Diese Suspension war für die Filmherstellung und das Ausrakeln ungeeignet und führte zu einem dicken, schweren und brüchigen Film mit Luftblasen. Eine mögliche Verbesserung dieser Formulierung wäre eine Verringerung der Polymerfraktion, um die hohe Arzneistofffraktion einarbeiten zu können. Bei gleicher Polymerfraktion und unterschiedlicher Arzneistofffraktion (F44, F45, F56 und F57) konnte ein exponentieller Zusammenhang hinsichtlich der Viskosität beobachtet werden. Die Steigerung der Arzneistofffraktion führte wie erwartet zu einer Steigerung der Viskosität ($R=0,997$ nach Logarithmieren der y-Achse, $p<0,01$).

HPC-Suspensionen zeigten je nach Typ unterschiedliche Viskositäten. Zunächst fällt F43 auf, welche eine relativ hohe Viskosität aufwies. Dies war auf die Polymerfraktion von 14 % zurückzuführen. Die anderen Formulierungen zeigten die erwarteten Ergebnisse. Klucel[®] JXF führte zu den höchsten Viskositäten, gefolgt von Klucel[®] LF und EXF. Dies

entspricht auch den Herstellerangaben von Ashland (2004). Für F52–F55 kam es durch ihre geringen Viskositäten zu einem Zusammenlaufen der Suspensionen auf der Filmziehbank an den Rändern und zu langen Trocknungszeiten. Für diesen Polymertyp wäre es sinnvoll, bei gleicher Arzneistofffraktion höhere Polymerfraktionen zu verwenden.

F47 ist hier nicht aufgeführt, da diese Formulierung zu widersprüchlichen Ergebnissen führte. Die Formulierung bestand die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen (vgl. 3.3.4.4) nicht und wurde daraufhin insgesamt viermal hergestellt. Die scheinbaren Viskositäten der Suspensionen wurden bei jeder Wiederholung bestimmt und führten zu Werten zwischen $9,9 \pm 0,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ und $36,0 \pm 3,2 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. HPC (JXF) war für diese Ibuprofen–Formulierung nicht geeignet. Da weitere HPC–Typen zu Ergebnissen führten, welche reproduzierbar waren, ist die Struktur des eingesetzten Polymers eine mögliche Ursache für die Abweichungen. Möglicherweise war die Suspension aufgrund des hohen Molekulargewichtes des Polymers nicht vollständig ausgequollen.

Wie bereits in Kapitel 3.1.3 beschrieben, war es auch hier nicht möglich einen festen Viskositätsbereich für arzneistoffhaltige Suspensionen für die Filmherstellung zu definieren. So konnten HPMC–Suspensionen mit geringer Viskosität problemlos ausgezogen werden; HPC–Suspensionen liefen hingegen zusammen. HPMC wurde für die Ibuprofen–Formulierungen in Konzentrationen zwischen 10–15 % eingesetzt und führte zu akzeptablen Suspensionen. HPC wurde hauptsächlich mit einer Polymerfraktion von 7,5 % eingesetzt, welches für den Typ LF zu akzeptablen Suspensionen, für den Typ JXF zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen und für den Typ EXF zu vergleichsweise niedrig viskosen Suspensionen führte. Hier ist die Erhöhung der Polymerfraktion zu empfehlen. Die Herstellung eines adäquaten Films hängt demnach nicht nur von einer bestimmten Viskosität der Suspension bzw. Lösung ab, sondern von weiteren Faktoren. Hier sind z.B. die Oberflächenspannung der Suspension (vgl. 3.1.3) bzw. der Lösung und deren Spreitung auf der Trägerfolie sowie die Menge des elastischen und viskosen Anteils an der Polymerlösung bzw.–suspension zu nennen. Die Bestimmung der Oberflächenspannung für arzneistoffhaltige Suspensionen war nicht möglich, da diese für die Messung zu hoch viskos waren. Die Spreitung auf der Trägerfolie wurde nicht bestimmt. Hier wurden die Beobachtungen festgehalten, sobald eine Suspension bzw. Lösung auf der Trägerfolie zusammenlief bzw. sich Löcher bildeten.

3.3.3.2. Partikelsedimentation

Die Suspensionen wurden hinsichtlich ihrer Partikelsedimentation untersucht, indem zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des Probegefäßes Proben entnommen und deren Gehalt mittels HPLC analysiert wurden (vgl. 6.3.14.1).

Abbildung 28 zeigt beispielhaft die Ergebnisse der Sedimentationsuntersuchungen von sechs Ibuprofen-Formulierungen. F40 und F41 mit einer Polymerfraktion von 10 % und einer Gummi arabicum-Fraktion von 2 bzw. 3 % zeigen eine Abnahme der Ibuprofenkonzentration über die Zeit im oberen und mittleren Teil des Gefäßes. Dies wurde erwartet, da die Partikel mit der Zeit sedimentierten. Innerhalb der ersten 3 bzw. 4 Stunden waren diese Suspensionen bezüglich des Gehaltes stabil. Ein ebenfalls erwartetes Ergebnis zeigt F40 nach 48 Stunden mit einem Anstieg der Ibuprofenkonzentration im unteren Teil des Gefäßes.

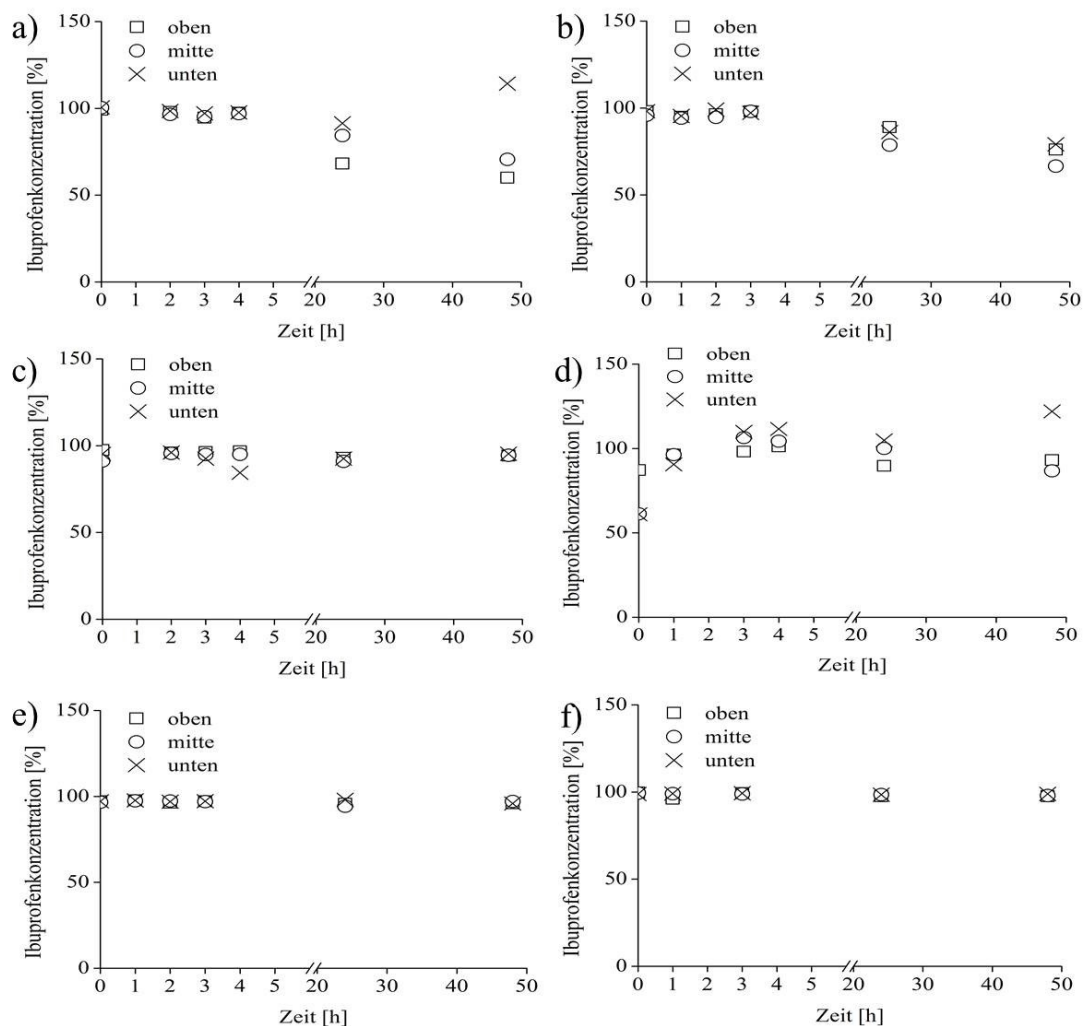


Abbildung 28: Konzentration in Abhängigkeit von der Standzeit, a) F40, b) F41, c) F42, d) F43, e) F56, f) F57

Die Partikel sedimentieren über die Zeit, so dass eine erhöhte Konzentration im unteren Teil des Gefäßes gemessen wird (Abbildung 29). Dieses Ergebnis wurde ebenfalls für F41

erwartet. Hier wurde allerdings eine Abnahme über die Zeit im unteren Teil des Gefäßes beobachtet. Dies ist auf die Probenahme zurückzuführen. Hatte sich bereits ein Bodensatz des Arzneistoffes gebildet, war es nicht immer möglich, die Probe mit der Pipette direkt am Boden des Gefäßes zu ziehen. Wurde die Probe aus diesem Grund einige Millimeter darüber gezogen, wurde demnach nicht die Konzentration gemessen, welche am Boden des Gefäßes zu finden war, sondern eine geringere, da die Suspension dort noch nicht so stark aufkonzentriert war.

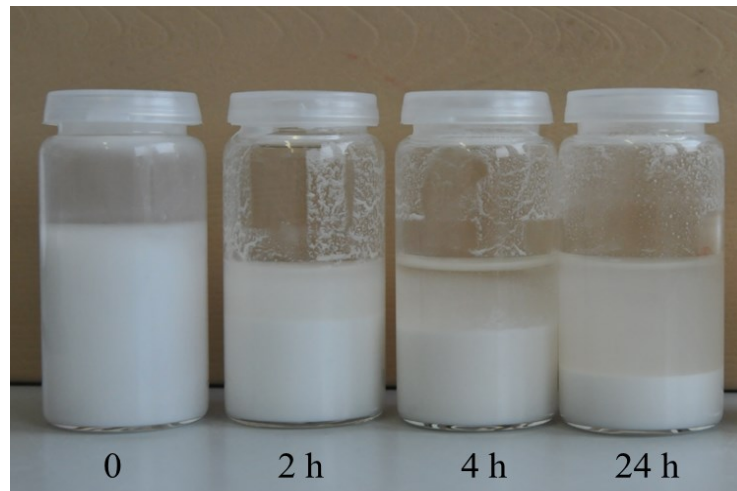


Abbildung 29: Kameraaufnahme von Suspension F40, Sedimentation der Partikel von 0–24 Stunden

F42 zeigte aufgrund der höheren Polymerfraktion von 12,5 % und einer Gummi arabicum-Fraktion von 3 % eine stabile Suspension hinsichtlich der Partikelsedimentation. Selbst nach 48 Stunden war kaum eine Konzentrationsabnahme zu beobachten. Hieraus lässt sich ableiten, dass dieser gewählte Konzentrationsbereich für Polymer und Verdickungsmitteln im Falle von Ibuprofen zu stabilen Suspensionen führte. Dies lag vor allem an der erhöhten Viskosität verglichen zu F40 und F41. Auch F56 und F57 zeigten durch die erhöhte Viskosität, bedingt durch die hohe Ibuprofenfraktion, stabile Suspensionen. Eine stabile Suspension wurde allerdings nicht in allen Fällen durch eine erhöhte Viskosität erreicht. Dies ist in Abbildung 28d zu erkennen. Die Viskosität von F43 ist mit 11,8 Pa*s vergleichsweise hoch, allerdings wurden für die Sedimentationsuntersuchungen widersprüchliche Ergebnisse erhalten. Schon bei Zeitpunkt 0 Stunden wurden Konzentrationen zwischen 61,0 und 87,2 % Ibuprofen gemessen. Eine homogene Verteilung von Ibuprofen in der HPC-Suspension war demnach bereits zu Beginn der Messungen nicht gegeben. So war es nicht möglich, eine Aussage über die Stabilität der Suspension zu treffen. Die Wahl des Polymers hat einen Einfluss auf die Stabilität bzw. die homogene Verteilung des Arzneistoffes in der Suspension. Dies wurde allerdings nicht an weiteren HPC-Suspensionen überprüft und müsste durch

weitere Messungen bestätigt werden. Die Berechnung der Sedimentationsgeschwindigkeit mittels des Gesetzes nach Stokes ergab Geschwindigkeiten von 0,3–2,4 mm/h für die sechs untersuchten Formulierungen. Insbesondere für F56 und F57 sind die berechneten Sedimentationsgeschwindigkeiten durch die hohen Viskositäten niedriger als für die Tadalafil-Formulierungen (vgl. 3.2.3.2).

3.3.4. Charakterisierung der Filme

3.3.4.1. Morphologie der Filme

Die Ibuprofen-Filme wurden hinsichtlich der Masse und der Dicke beurteilt. Weiterhin wurden die Filme visuell begutachtet und Aufnahmen mit einer Kamera (vgl. 6.3.7.4) sowie mit dem Polarisationsmikroskop (vgl. 6.3.7.5) und dem Rasterelektronenmikroskop (vgl. 6.3.7.6) angefertigt. Abbildung 30 zeigt die Ergebnisse der Masse- und Dickebestimmung für HPMC- und HPC-Formulierungen.

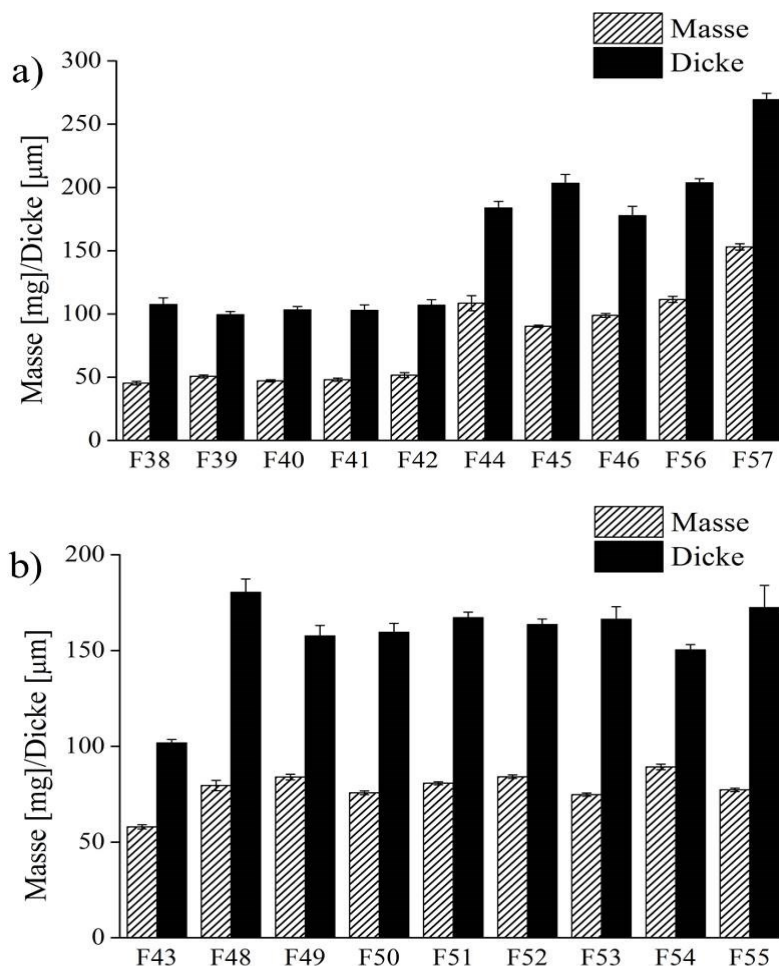


Abbildung 30: Masse und Dicke für Filme mit 6 cm² Fläche von a) HPMC-Formulierungen 38–42, 44–46, 56–57, b) HPC-Formulierungen 43, 48–55, MW±s, n=10

F38–F42 zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Masse und der Dicke der Filme. Diese Filme waren mit 25 mg/6 cm² Film beladen. Eine Erhöhung der HPMC-Fraktion bzw. die

Zugabe von Gummi arabicum führte – anders als bei den Tadalafil-Filmen – nicht zu einer Erhöhung der Masse bzw. der Dicke der Filme.

Die Ibuprofen-Filme zeigten eine direkte Abhängigkeit der Masse der Filme bezogen auf den Gesamtfeststoffanteil und der Nassfilmdicke (Abbildung 31). Hinsichtlich der Masse lassen sich die Filme unterscheiden, mit steigender Masse bei steigender Polymer- bzw. Verdickungsmittelfraktion. Die Masse und die Dicke der geschnittenen Filme hängt direkt von der eingesetzten Feststofffraktion in der Suspension sowie der eingestellten Nassfilmdicke ab ($p < 0,001$). Der Korrelation der Masse mit Feststofffraktion und Nassfilmdicke zeigte einen Korrelationskoeffizienten von 0,982, diejenige der Dicke von 0,911. Es zeigten sich insgesamt höhere Variationskoeffizienten für die Dicken der Filme, welche zwischen 1,6–6,8 % lagen. Die Variationskoeffizienten der Massen der Filme lag zwischen 1,0–5,6 %.

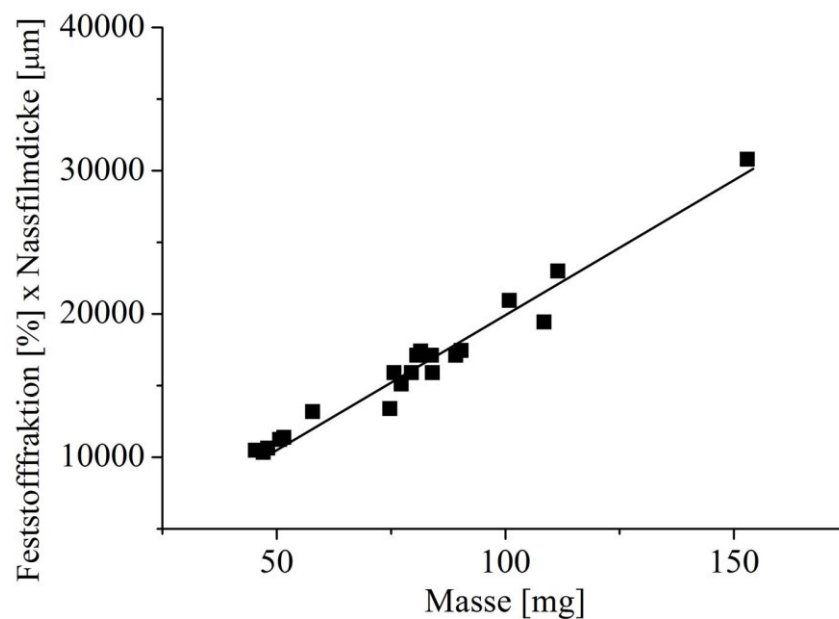


Abbildung 31: Korrelation zwischen Feststofffraktion [%]*Nassfilmdicke [µm] und der Masse [mg] der 6 cm² großen Filme, R=0,982, MW, n=10

Vergleicht man die Ergebnisse der Masse und der Dicke der Filme mit 25 mg Arzneistoff/6 cm² und 50 mg Arzneistoff/6 cm², so findet man korrespondierend zur Verdopplung der Arzneistoffmenge pro Film ebenfalls eine ungefähre Verdopplung der Masse und Dicke der Filme. Dies ließ sich bei einer weiteren Erhöhung der Arzneistofffraktion für F57 nicht feststellen, was darauf zurückzuführen ist, dass lediglich die Arzneistofffraktion in der Suspension erhöht wurde, die Filme aber –wie F44–F46– auf 600 µm Nassfilmdicke ausgezogen wurden. F56 und F57 zeigten wie erwartet die höchsten Werte für Masse und Dicke der Filme. Poluri et al. (2013) beschrieben ähnliche Werte für die

Dicke von hoch beladenen Ziprasidon–Filmen auf HPMC–Basis. Die Beladung mit 100 mg pro Film (Größe unbekannt) war in diesem Fall möglich, da die Löslichkeit des schlecht wasserlöslichen Arzneistoffes durch den Zusatz von β –Cyclodextrinen erhöht wurde und der Arzneistoff gelöst im Film vorlag.

Für die HPC–Filme lassen sich nur geringe Unterschiede feststellen. F43 zeigte wie erwartet geringere Werte für Masse und Dicke der Filme, da die Arzneistofffraktion geringer war als in den anderen HPC–Formulierungen. Zwischen den unterschiedlichen HPC–Typ ließen sich bei gleicher Polymerfraktion keine Unterschiede feststellen. Eine Verringerung der Masse der Filme wurde für Formulierungen mit geringerer Arzneistofffraktion gemessen (F53 und F55), welche erwartet wurde.

F47 (Klucel[®] JXF) ist hier nicht aufgeführt, da die wiederholte Herstellung der Formulierung nicht nur in der Viskosität zu großen Unterschieden in den Ergebnisse führte (vgl. 3.3.3.1), sondern auch in den Ergebnissen von Masse und Dicke der Filme. Die Massen und Dicken wurden bei jeder Wiederholung bestimmt und führten zu Werten zwischen $73,3 \pm 1,0$ mg und $98,8 \pm 1,5$ mg, sowie $177,7 \pm 7,4$ μm und $199,8 \pm 5,6$ μm .

Abbildung 32 zeigt polarisationsmikroskopische sowie rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von F41 und F51. Abbildung 33 zeigt Kameraaufnahmen von F45 und F48. Abbildung 32a und b zeigen den dispergierten Arzneistoff in der Suspension. Aufnahmen c und d zeigen zum einen den reinen Arzneistoff und zum anderen den suspendierten Arzneistoff im Film. In allen Aufnahmen ist die Struktur des Arzneistoffes gut zu erkennen. Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie (vgl. 6.3.5) des reinen Arzneistoffes ergab einen x_{50} von $47,4 \pm 1,0$ μm und einen x_{90} von $124,9 \pm 4,0$ μm (MW \pm s, n=3) für Ibuprofen 90 bzw. einen x_{50} von $355,5 \pm 17,1$ μm (MW \pm s, n=3) und einen x_{90} von $772,3 \pm 22,4$ μm (MW \pm s, n=3) für Ibuprofen 350. Der suspendierte Arzneistoff zeigte insgesamt eher kleinere Partikel, da die Suspension mittels Ultra–Turrax[®] hergestellt wurde und es somit zu einer Partikelzerkleinerung kam. Dies wurde durch Messungen der Partikelgrößen in der Suspension bestätigt. Hierzu wurden Testmessungen von F44 (Ibuprofen 90) durch die Firma Malvern mittels Mastersizer 3000 mit Nassdispergiereinheit durchgeführt. Die Partikel in der Suspension wiesen einen x_{50} von $37,9 \pm 3,7$ μm (MW \pm s, n=3), sowie einen x_{90} von $74,8 \pm 10,7$ μm (MW \pm s, n=3) auf. Bei der visuellen Betrachtung wurden die Filme als homogen bewertet. Die Filme sind durch den suspendierten Arzneistoff weiß und Partikel sind sichtbar.

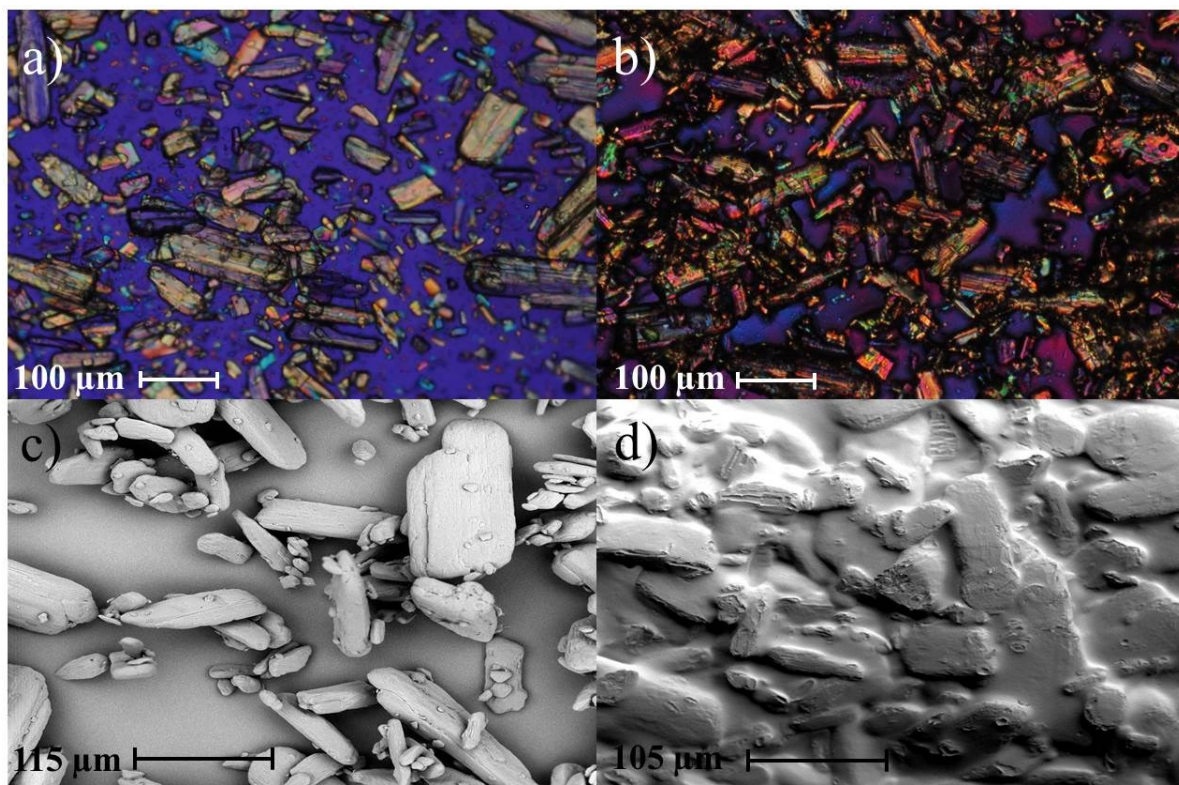


Abbildung 32: Aufnahmen von Ibuprofen, a) F41, b) und d) F51, a) und b) Polarisationsmikroskop, c) und d) Rasterelektronenmikroskop, a), b) und d), Suspension, c) Arzneistoffpartikel

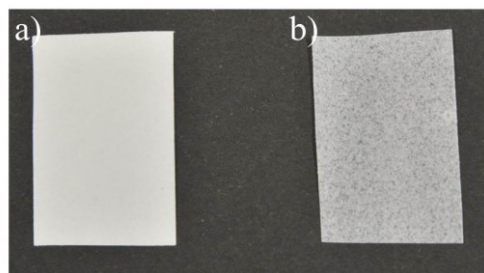


Abbildung 33: Kameraaufnahmen, a) F45 (HPMC), b) F48 (HPC), Beladung je 50 mg Ibuprofen/6 cm² Film

Die Oberfläche der Filme ist rau und durch die hohe Arzneistoffbeladung sind Partikel an der Oberfläche zu spüren. Abhängig von der Beladung waren die Filme flexibel und nicht brüchig (25–50 mg/6 cm² Film) bzw. brüchig (75–100 mg/6 cm² Film). Die HPC-Filme hatten eine höhere Flexibilität und eine höhere Klebrigkeit als die HPMC-Filme. Wie Abbildung 33 zeigt, waren die HPMC-Filme (Abbildung 33a) optisch viel dichter und weißer als die HPC-Filme (Abbildung 33b).

3.3.4.2. Reißspannung

Für alle Ibuprofen-Filme wurden die Reißspannung, die maximale Kraft bei Reißen des Films sowie die Reißdehnung mittels Zug-Prüfgerät ermittelt (vgl. 6.3.8.). Hierbei fiel auf, dass die HPMC- und HPC-Filme deutliche Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften aufwiesen (Abbildung 34). Die aufgewandte Maximalkraft, und demzufolge auch die Reißspannung, lagen für die HPMC-Filme im Allgemeinen höher. Die Reißdehnung wies hingegen nur geringe Unterschiede im Vergleich der unterschiedlichen Polymertypen auf. Bei den HPMC-Filmen führte eine Erhöhung der Polymerfraktion von 10 auf 12,5 bzw. 15 % zu einer deutlichen Steigerung der Maximalkraft und der Reißspannung (Abbildung 34a, F38–F42). Eine Erhöhung der Arzneistoffmenge pro Fläche von 25 mg auf 50 mg/6 cm² Film führte zu einer erhöhten Maximalkraft. Die Reißspannung war durch die Normierung auf die Dicke nicht in jedem Fall erhöht (vgl. 3.1.4.2). Da die höher beladenen Filme auf eine höhere Nassfilmdicke ausgezogen wurden, ergab sich dadurch ebenfalls eine höhere Trockenfilmdicke und dadurch eine größere Fläche, auf welche Bezug genommen wurde.

Die Dehnung für die HPMC-Filme war wie erwartet für die niedriger beladenen Filme höher und nahm mit zunehmender Beladung ab. Durch die höhere Arzneistoffbeladung und die damit verbundene höhere Feststofffraktion nahmen die Filme an Brüchigkeit zu (vgl. 3.3.4.1). Die Dehnung der HPC-Filme, welche alle mit 50 mg/6 cm² Film beladen waren, lag im Bereich der HPMC-Filme mit gleicher Beladung (F44–F46). Die Maximalkraft und Reißspannung der HPC-Filme wiesen keine großen Unterschiede auf. Es wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Dehnung bzw. der Reißspannung und der Beladung der Filme beobachtet. Beide Parameter werden demnach von weiteren Faktoren beeinflusst, wie die Wahl des Polymers bzw. dessen Konzentration. Eine erhöhte Maximalkraft von F54 lässt sich nur durch die Ungenauigkeit der Methode zurückführen und wurde nicht erwartet. Die daraus und aus der geringeren Dicke des Films resultierende hohe Reißspannung wurde ebenfalls nicht erwartet. Ähnliche Ergebnisse für die Reißspannung hoch beladener Filme wurden bereits in der Literatur beschrieben. Filme mit Beladungen von 100 mg Ziprasidon pro Film (Poluri et al. 2013) und bis 30 % Paracetamol (Takeuchi et al. 2013) zeigten Werte zwischen 1,9–3,8 MPa für die Reißspannung.

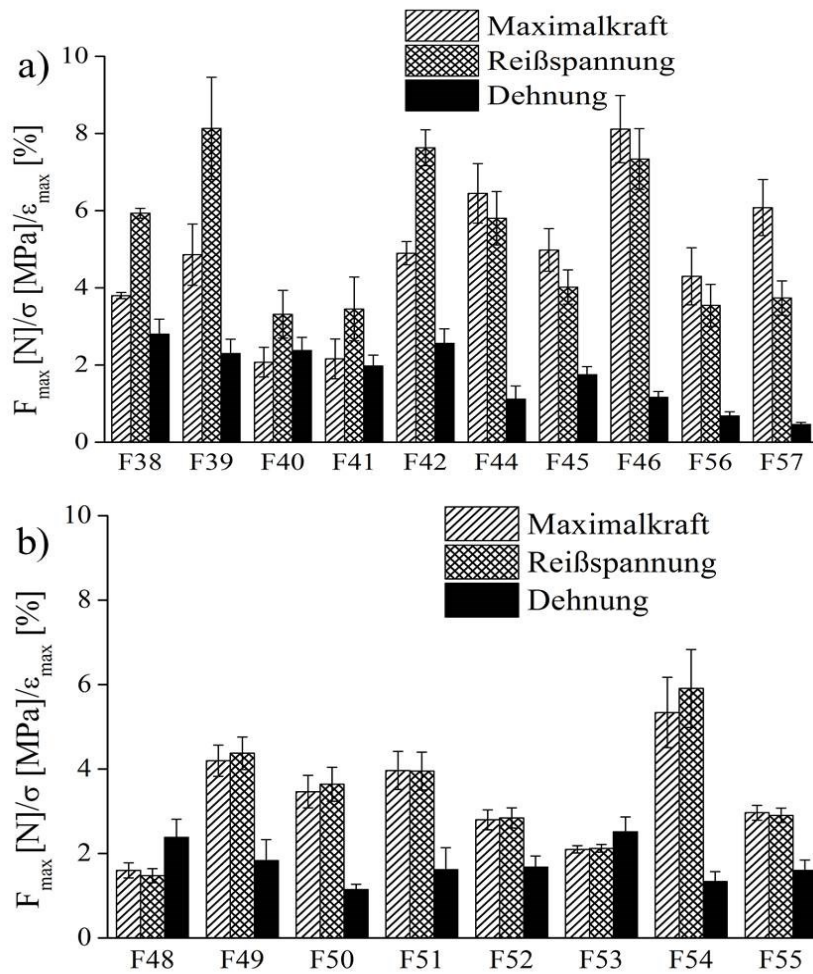


Abbildung 34: Mechanische Eigenschaften der Ibuprofen-Filme, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, Maximalkraft [N], Reißspannung [MPa], Dehnung bei maximaler Kraft [%], MW \pm s, n=4-6

Vergleicht man die Ibuprofen- mit den Tadalafil-Filmen zeigen sich deutliche Unterschiede. Die Maximalkraft war zwar ähnlich, allerdings unterschieden sich die Trockenfilmdicken durch die unterschiedliche Arzneistoffbeladung voneinander. Durch die geringeren Dicken der Tadalafil-Filme wiesen diese eine höhere Reißspannung als die Ibuprofen-Filme auf.

3.3.4.3. Zerfall

Von allen Formulierungen wurden von je 6 Filmen mittels der Petrischalenmethode (vgl. 6.3.9) die Zerfallszeiten bestimmt. Abbildung 35a zeigt die Zerfallszeiten der HPMC-Filme und Abbildung 35b die der HPC-Formulierungen. Die HPMC-Filme zeigten entsprechend ihrer unterschiedlichen Beladungen Unterschiede in den Zerfallszeiten. Die HPC-Filme zeigten nur geringe Unterschiede zwischen den verschiedenen Formulierungen.

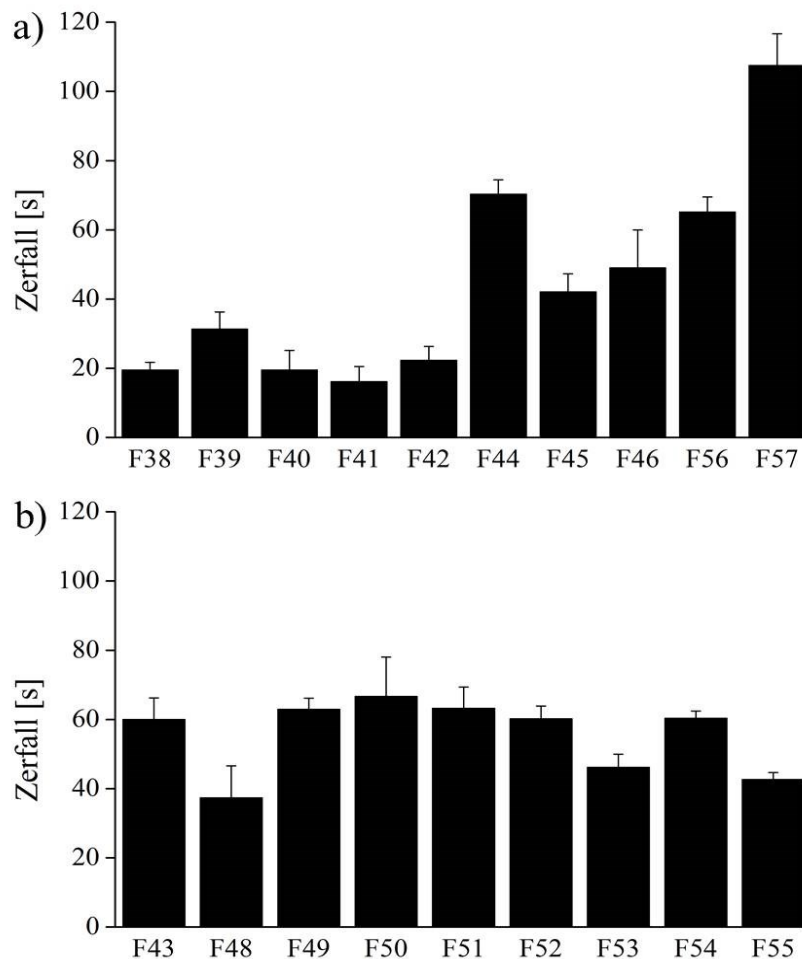


Abbildung 35: Zerfallszeiten der Ibuprofen-Filme, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, MW±s, n=3-6

Alle Filme zeigten einen Zerfall innerhalb von 180 Sekunden. Wie erwartet zeigten die niedriger beladenen HPMC-Filme eine schnelle Zerfallszeit. Eine Erhöhung der Polymerfraktion führte nicht zu längeren Zerfallszeiten. Einen Einfluss auf die Zerfallszeit hatte allerdings die Arzneistofffraktion, welche zu einer Erhöhung der Zerfallszeit führte. Die Erhöhung des Arzneistoffanteils auf 100 mg/6 cm² Film führte zu Zerfallszeiten von bis zu 121 Sekunden und kann daher hinsichtlich der Verweilzeit im Mund und möglichem unangenehmem Mundgefühl nicht empfohlen werden. Es wurde eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) für das Produkt aus Feststofffraktion und Nassfilmdicke mit dem Zerfall der Filme

festgestellt (Abbildung 36). Verhältnismäßig geringe Zerfallszeiten mit dem schnellsten Zerfall nach $26,1 \pm 0,1$ Sekunden für hoch beladene HPMC–Filme mit Ziprasidon wurden von Poluri et al. (2013) beschrieben, welches auf die Unterschiede in den Zusammensetzungen zu den hier gezeigten Filmen, zurückzuführen ist. Takeuchi et al. (2013) zeigten ein ähnliches Ergebnis zu den hier gezeigten Werten mit einer Zerfallszeit von 78 Sekunden für einen HPMC–Film mit 30 % Arzneistofffraktion. Die HPC–Filme zerfielen alle innerhalb von ungefähr 60 Sekunden. F48 zeigte etwas geringere Zerfallszeiten. Dies wurde auf die Messmethode zurückgeführt, welches durch die hohe Standardabweichung bestätigt wurde.

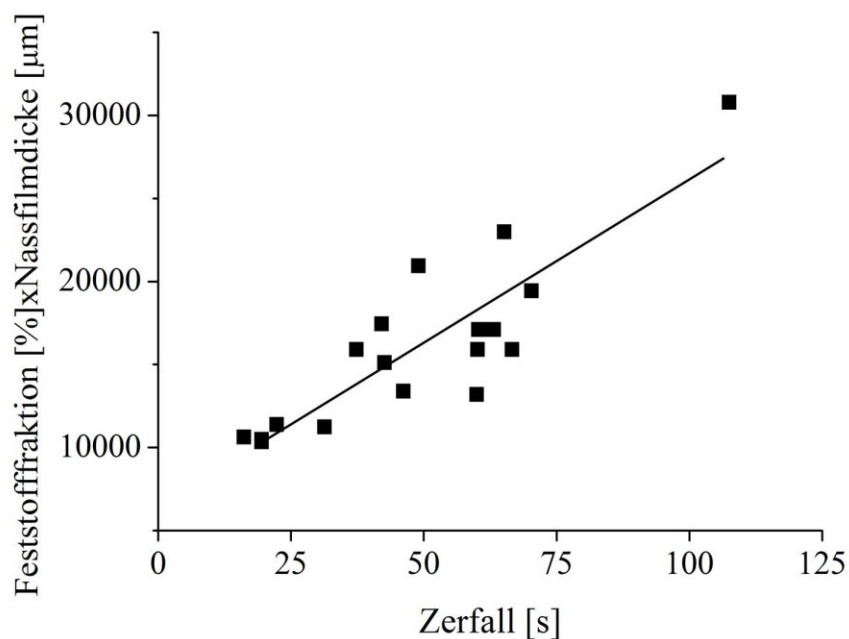


Abbildung 36: Korrelation zwischen Feststofffraktion [%]*Nassfilmdicke [µm] und Zerfall [s] der 6 cm² großen Filme, $R=0,886$, MW, $n=6$

3.3.4.4. Gehaltsbestimmung

Der Gehalt der Ibuprofen-Formulierungen wurde mittels HPLC ermittelt und der AV berechnet (vgl. 6.3.11.3). Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sind in Abbildung 37 dargestellt.

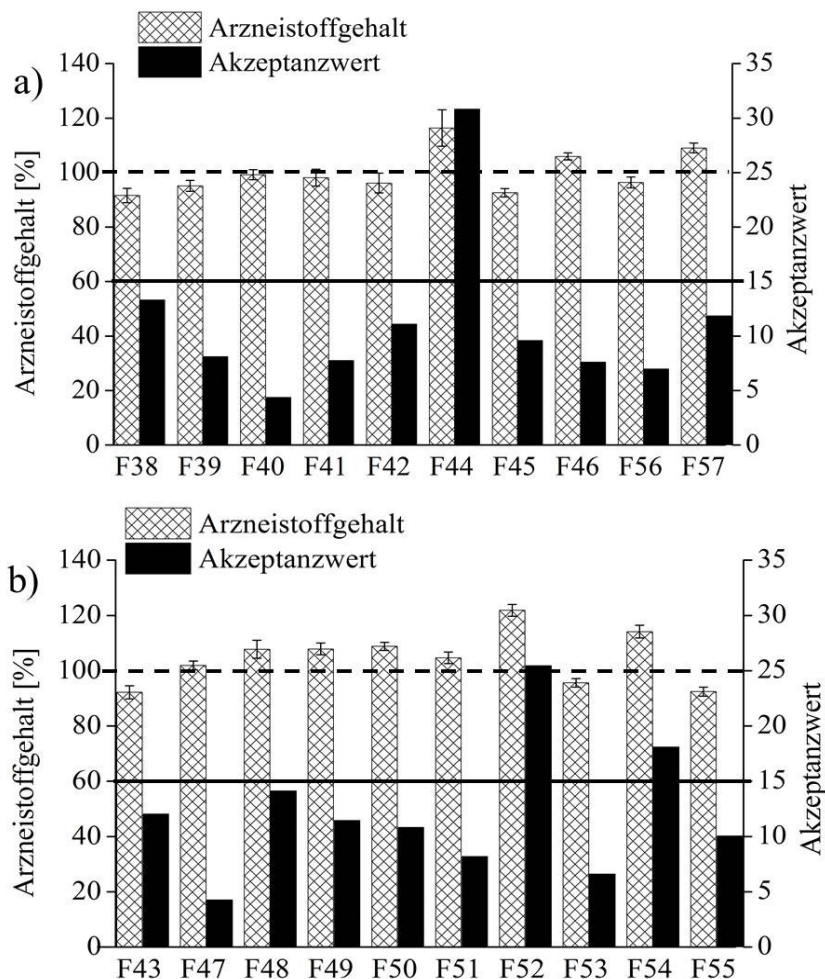


Abbildung 37: Gehaltsbestimmung a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert, $MW \pm s$, $n=10$ und AV (gemäß Ph. Eur. 2.9.40)

Bis auf F44, F52 und F54 entsprachen alle Ibuprofen-Formulierungen den Anforderungen des Arzneibuchs mit einem Gehalt nahe 100 % und einem Akzeptanzwert kleiner 15. Die Formulierungen, welche dem Ph.Eur.-Grenzwert nicht entsprachen, hatten alle einen mittleren Arzneistoffgehalt größer 100 % und hohe Streuungen innerhalb der Formulierung. Diese Formulierungen wurden mit einer geringeren Mehreinwaage (vgl. Tabelle 5) erneut hergestellt. Eine Mehreinwaage von 30 % wurde für alle anderen Formulierungen als angemessen bewertet, da der mittlere Arzneistoffgehalt nahe 100 % lag.

Eine mögliche Ursache für die deutliche Überdosierung der drei Formulierungen F44, F52 und F54, welche ebenfalls höhere Massen aufwiesen als erwartet, war die niedrige

Viskosität. Niedrig viskose Zubereitungen neigten zum Zusammenlaufen der Suspension nach dem Ausrakeln.

Vergleicht man die neu hergestellten Formulierungen 45, 53 und 55 mit geringerer Mehreinwaage, zeigten diese zwar einen Arzneistoffgehalt nahe 100 % und einen Akzeptanzwert kleiner 15, allerdings waren auch diese Formulierungen niedrig viskos. Es ist demnach möglich, dass auch diese Formulierungen durch die geringe Viskosität zusammenliefen und nur aus diesem Grund einen Arzneistoffgehalt nahe 100 % aufwiesen. Die geringen Standardabweichungen sprechen allerdings für einen homogenen Film und können diese Vermutung nicht bestätigen.

Aufgrund der ungeklärten Ursache für die Fehldosierungen kann der HPC-Typ EXF für die Ibuprofen-Formulierungen nicht empfohlen werden bzw. eine höhere Polymerfraktion müsste gewählt werden, um die Viskosität zu erhöhen. Für F44 lag eine hohe Standardabweichung vor und somit hohe Variabilität innerhalb der Formulierung, welches bereits bei den Ergebnissen der Masse- und Dickebestimmung dieser Formulierung diskutiert wurde (vgl. 3.3.4.1). Die Verwendung von HPMC führte in allen anderen Fällen zu akzeptablen Filmen. In diesem Fall sollte ebenfalls die Verwendung von 10 % Polymerfraktion überdacht und eine Erhöhung der Polymerfraktion in Betracht gezogen werden.

F43 zeigte bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen zwar einen Akzeptanzwert kleiner 15, muss aber trotzdem kritisch betrachtet werden. Diese Formulierung zeigte insbesondere bei den Stabilitätsuntersuchungen der Suspension widersprüchliche Ergebnisse (vgl. 3.3.3.2). Die Formulierung wirkte optisch nicht homogen und zeigte auch bei den Gehaltsbestimmungen – trotz bestandener Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes – eine vergleichsweise hohe Standardabweichung und einen mittleren Arzneistoffgehalt von nur 92,2 %. Eine Verringerung der Polymerfraktion zur Verringerung der Viskosität der Formulierung müsste hier in Betracht gezogen werden. Insgesamt ist der Typ LF für die Ibuprofen-Formulierungen geeignet, welches F50 und F51, welche eine höhere Arzneistoffbeladung und geringere Polymerfraktion aufwiesen, zeigten.

F47 ist in Abbildung 37b dargestellt, führte aber insgesamt zu hoher Variabilität bei mehrfacher Wiederholung der Formulierung wie bereits in Kapitel 3.3.3.1 und 3.3.4.1 beschrieben. Die Ergebnisse des mittleren Arzneistoffgehaltes bei dreimaliger Wiederholung der Formulierung lagen zwischen $85,7 \pm 3,0$ % und $122,3 \pm 1,9$ % mit Akzeptanzwerten

zwischen 4,3 und 25,5. Abbildung 38 zeigt die Korrelation zwischen dem Arzneistoffgehalt und der Masse von F47 und den drei Wiederholungen. Es wird deutlich, wie bereits zuvor beschrieben, dass der Arzneistoffgehalt direkt mit der Masse der Filme korreliert ($p < 0,01$). Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,990. Die Verwendung des HPC-Typs JXF kann für die Entwicklung von Ibuprofen-Formulierungen zwar empfohlen werden, allerdings nicht für eine Polymerfraktion von 10 %. F48 und 49 mit einem geringeren Anteil an HPC (JXF) führten zu homogenen Filmen mit akzeptablen Ergebnissen bei der Gehaltsbestimmung.

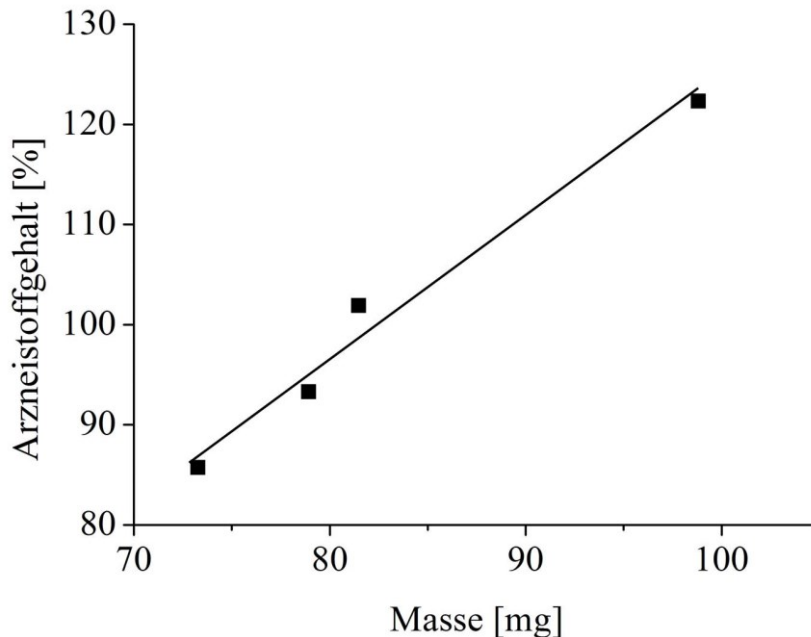


Abbildung 38: Korrelation zwischen Arzneistoffgehalt [%] und der Masse [mg] der 6 cm² großen Filme, F47, $R=0,990$, MW, $n=10$

3.3.4.5. Stabilitätsuntersuchungen

Von einigen Ibuprofen-Formulierungen wurden Filme im Klimaraum bei 21 °C/45 % r.F. und im Klimaschrank bei 40 °C/75 % r.F. eingelagert (vgl. 6.3.14.2). Es wurden vor und nach drei Monaten Lagerung jeweils die Masse und Dicke der Filme, der Zerfall und die Gleichförmigkeit des Gehaltes bestimmt. Von F46 wurde zusätzlich die Lagerstabilität bei 40 °C/75 % r.F. über sechs Monate untersucht.

Die Ergebnisse der Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. und bei 40 °C/75 % r.F. für jeweils 10 Filme sind in Abbildung 39 dargestellt, wobei a) die Ergebnisse der Masse und b) die Ergebnisse der Dicke zeigt. Bei Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. trat wie erwartet keine Dicken- und Massenänderung auf. Die Filme waren nach Lagerung immer noch flexibel und es fiel keine Änderung der äußeren Form auf. Vergleicht man die Tadalafil- mit den Ibuprofen-Filmen nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. lässt sich ein Unterschied in den Ergebnissen der Dicke der Filme erkennen. Tadalafil-Filme unterlagen bei gleichen

Bedingungen einem leichten Dickenzuwachs (vgl. 3.2.4.5). Das unterschiedliche Verhalten lässt sich dadurch erklären, dass die Ibuprofen-Filme eine deutlich höhere Ausgangsdicke haben, als die Tadalafil-Filme. Ein Schrumpfen der Filme bei Lagerung hatte durch die unterschiedliche Ausgangsdicke einen höheren Einfluss auf die dünneren Tadalafil-Filme. Des Weiteren ist es möglich, dass die Ibuprofen-Filme durch die höhere Arzneistoffbeladung und der daraus resultierenden höheren Feststofffraktion nur in geringerem Ausmaß einem Zusammenschrumpfen der Filme unterliegen.

Dies wird auch durch die Ergebnisse der Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. bestätigt. Anders als bei den Tadalafil-Filmen trat bei den Ibuprofen-Filmen kein Dickenzuwachs über die Lagerzeit auf. Die Filme mit höherer Arzneistofffraktion zeigten demnach eine geringere Empfindlichkeit gegenüber den Lagerbedingungen hinsichtlich der Filmdicken als die Tadalafil-Filme mit geringerer Arzneistofffraktion. Die Masse der Filme zeigte – wie zuvor bei den Tadalafil-Filmen – nur eine geringe Abnahme, welche mit Messschwankungen erklärt wurde.

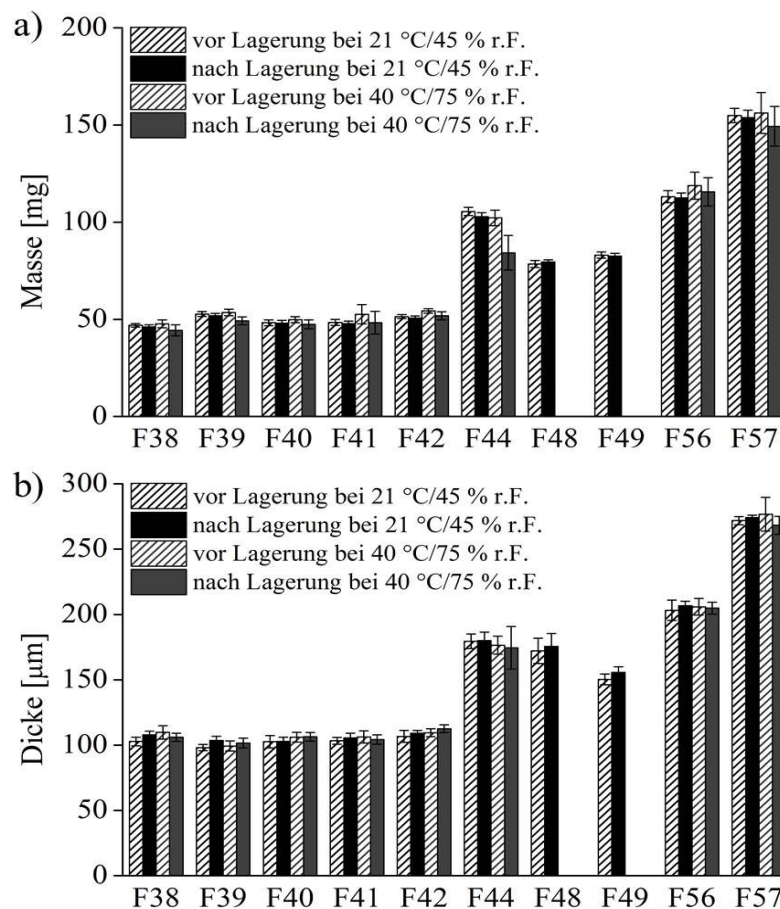


Abbildung 39: a) Masse [mg] und b) Dicke [µm] für Filme mit 6 cm² Fläche, F38–F42, F44, F48–F49, F56–F57 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=10

Ein weiterer Grund für die Massenabnahme während der Lagerung bei erhöhter Temperatur ist eine mögliche beginnende Sublimation von Ibuprofen. Der Schmelzpunkt von Ibuprofen wurde mittels DSC bei 76,02 °C ermittelt und deckt sich mit den Literaturdaten von Mura et al. (1998) mit 74,0±4 °C (n=3). Ertel et al. (1990) zeigten einen deutlichen Massenverlust von Ibuprofen bei 55 °C von 4,15 mg/Tag. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Messungen unter Vakuum durchgeführt wurden, betonen aber auch, dass Ibuprofen in Herstellungsprozessen bzw. Stabilitätsuntersuchungen bereits bei niedrigeren Temperaturen eine mögliche Tendenz zur Sublimation zeigen kann. Eine weitere Bestätigung für die Sublimation von Ibuprofen während der Lagerung, lieferten rasterelektronenmikroskopische Bilder. Abbildung 40 zeigt die Filmoberfläche des Ibuprofen-Films F38. Nach der Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. (Abbildung 40c) sind deutliche Poren an einigen Stellen zu erkennen. Im Vergleich dazu sind keine Änderung der Filmoberfläche nach der Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. zu erkennen.

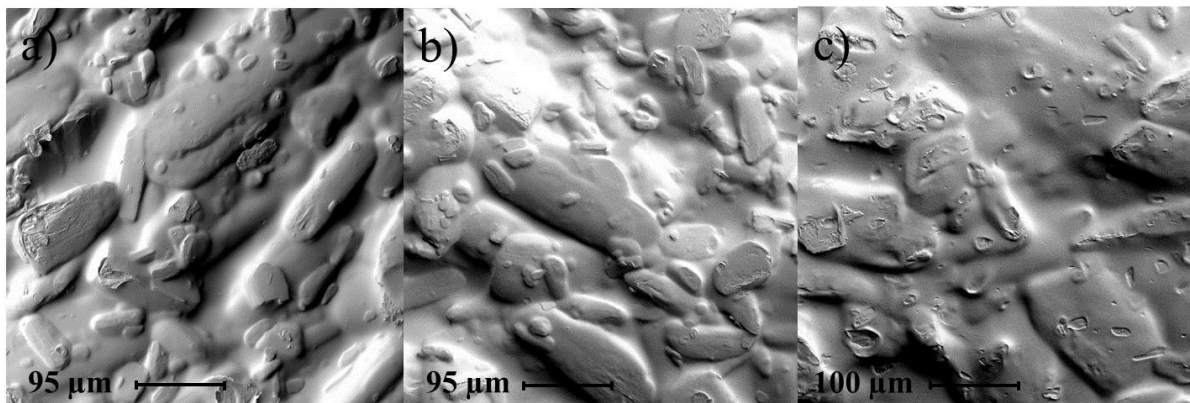


Abbildung 40: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen F38, a) vor Lagerung, b) nach drei Monaten Lagerung bei 21 °C/45 % r.F., c) nach drei Monaten Lagerung bei 40 °C/75 % r.F.

Der Zerfall der Filme wurde ebenfalls vor und nach der Lagerung nach drei Monaten bestimmt und ist in Abbildung 41 dargestellt. Durch die hohen Standardabweichungen – bedingt durch die Messmethode – ließen sich auch hier nur geringe Unterschiede zwischen den Filmen vor und nach der Lagerung feststellen. Für F38–F42 wurde nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. eine Tendenz für einen schnelleren Zerfall beobachtet. Diese ist mit dem Verlust des Restwassers bei Lagerung über drei Monate zu erklären.

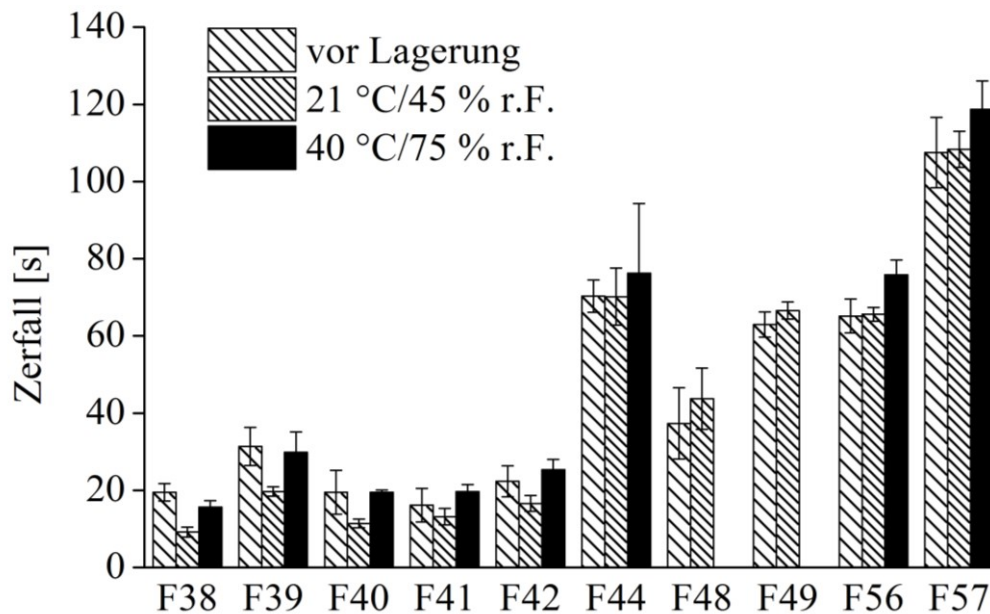


Abbildung 41: Zerfall [s] für Filme mit 6 cm² Fläche von F38–F42, F44, F48–F49, F56–F57 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=5–6

Bei den Formulierungen mit höherer Feststofffraktion war diese Tendenz nicht zu beobachten. Nach Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. traten bezüglich der Zerfallszeit keine Änderungen verglichen zur Zerfallszeit der Filme vor Lagerung auf. Die Filme waren auch nach der Lagerung nach drei Monaten bei 40 °C/75 % r.F. und 21 °C/45 % r.F. immer noch schnell zerfallend, wobei F57 mit ca. 2 Minuten Zerfallszeit kritisch bewertet werden muss (vgl. 3.3.4.3).

Jeweils 10 Filme jeder Formulierung wurden für die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes verwendet und der AV berechnet. Abbildung 42 zeigt den mittleren Arzneistoffgehalt in % vor und nach der Lagerung. Abgesehen von F44, F48 und F57, haben alle Formulierungen die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. mit einem AV kleiner 15 bestanden. Da F44 schon vor der Lagerung die Prüfung nicht bestanden hatte (vgl. 3.3.4.4), war dieses Ergebnis zu erwarten. F48 wies nach Lagerung einen AV von 15,6 auf, welches ebenfalls erwartet wurde. Alle Filme dieser Formulierung zeigten schon vor der Lagerung einen mittleren Arzneistoffgehalt über 100 % und einen AV von 14,1. Diese Formulierung zeigte zwar hohe Werte bzgl. des Arzneistoffgehaltes, allerdings gab es nur geringe Streuungen innerhalb der Formulierung, welches auf eine immer noch homogene Formulierung nach der Lagerung hindeutete. F57 zeigte sowohl vor als auch nach der Lagerung durch die hohe Arzneistofffraktion hohe Variabilität hinsichtlich der Masse und der Dicke der Filme. Dadurch variierte auch der Arzneistoffgehalt innerhalb der Formulierung. Nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. führte ein

Ausreißer mit einer höheren Masse als der Rest der Filme zu einem AV von 17,3. Aufgrund dieser Ergebnisse kann man die Ibuprofen-Filme bei 21 °C/45 % r.F. als lagerstabil bezeichnen.

Im Allgemeinen zeigten fast alle Formulierungen über die Dauer von drei Monaten bei 40 °C/75 % r.F. eine Abnahme des Arzneistoffgehaltes, welches mit der möglichen Sublimation von Ibuprofen in Zusammenhang gebracht wurde. Bis auf F56 bestanden die Ibuprofen-Filme die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen bei einer Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. über drei Monate nicht. F56 war aufgrund seiner hohen Arzneistofffraktion am stabilsten und gegenüber den Lagerbedingungen am unempfindlichsten. F57 mit einer ebenfalls hohen Arzneistofffraktion zeigte innerhalb der Formulierung größere Variabilität bezüglich des Arzneistoffgehaltes und der Masse der Filme und bestand somit die Prüfung nicht. Auch bei diesen Lagerbedingungen zeigte diese Formulierung einen Ausreißer, welcher einen deutlich höheren Arzneistoffgehalt aufwies. Werden die 6 cm² großen Filme zu nah am Rand aus dem Film geschnitten, so können diese eine höhere Masse und Dicke bezogen auf die anderen Filme derselben Formulierung haben. Dies ist eine mögliche Erklärung für die einzelnen Ausreißer mit höherer Masse und Dicke.

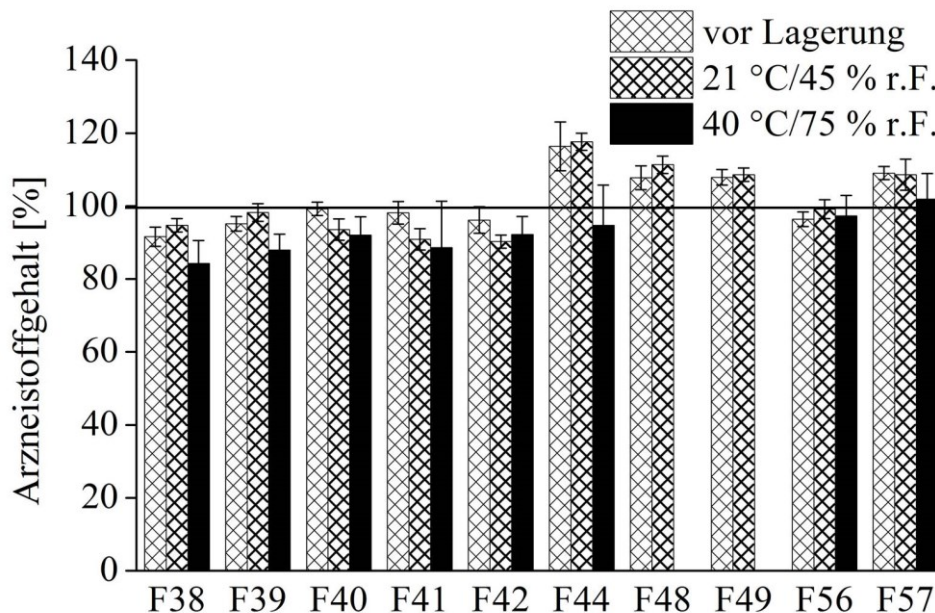


Abbildung 42: Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert für Filme mit 6 cm² Fläche, F38–F42, F44, F48–F49, F56–F57 bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW \pm s, n=10

Bei der Auswertung der anderen Chargen, welche drei Monate bei 40 °C/75 % r.F. gelagert wurden, fiel auf, dass jeweils der erste Film jeder Formulierung einen niedrigeren Gehalt und eine geringere Masse aufwies, als alle anderen Filme dieser Formulierung. Es war eine

lineare Korrelation ($p < 0,001$) zwischen dem Gehalt der Filme und der Masse zu erkennen (Abbildung 43).

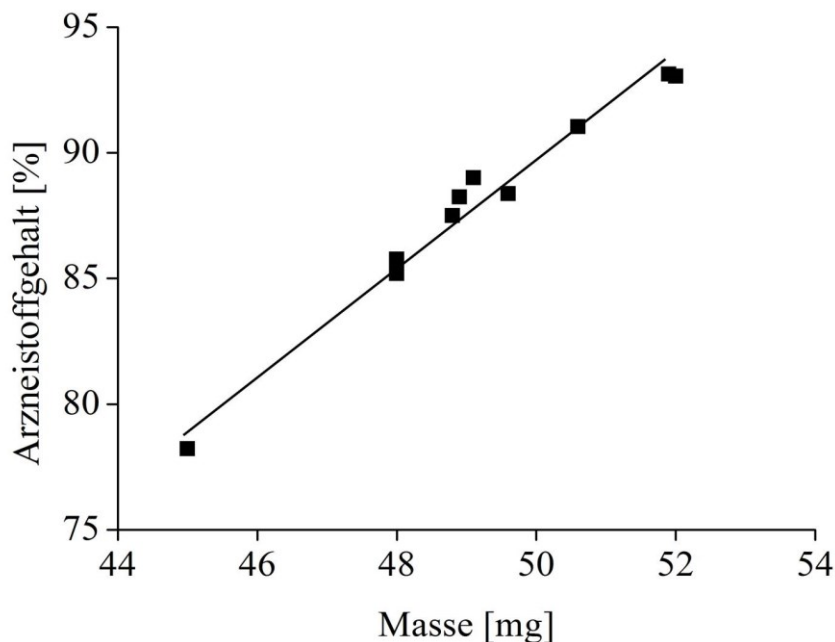


Abbildung 43: Korrelation zwischen Masse [mg] und Arzneistoffgehalt [%] für 10 Filme, F39 nach Stabilitätsuntersuchungen über drei Monate bei 40 °C/75 % r.F., $R=0,986$

Die Filme wurden offen in Diarahmen hintereinander angeordnet gelagert. Hierbei wurde offensichtlich der erste Film jeder Formulierung den Lagerbedingungen in höherem Maße ausgesetzt als die weiteren Filme. Ähnliche Ergebnisse zeigten Sievens–Figueroa et al. (2012), welche einen linearen Zusammenhang mit $R^2=1$ zwischen der Dicke der Filme und dem Griseofulvin–Gehalt im Film zeigten. Aufgrund dessen konnte die Dicke der Filme genutzt werden, um den Arzneistoffgehalt in den Filmen zu kontrollieren.

Ein weiterer Langzeitversuch über sechs Monate bei 40 °C/75 % r.F. wurde mit F46 durchgeführt. Die Ergebnisse der Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen sind in Abbildung 44 dargestellt. Die schraffierten Balken zeigen hierbei alle zehn Filme, die schwarzen Balken zeigen die Ergebnisse von neun Filmen mit dem Ausschluss des jeweils ersten Films jeder Formulierung. Auch bei dieser Formulierung wurde deutlich, dass jeweils der erste Film nach der Lagerung eine deutlich geringere Masse aufwies, als alle anderen Filme. Dies wird mit den hohen Standardabweichungen an den schraffierten Balken bestätigt. Insgesamt bestätigen diese Stabilitätsversuche über sechs Monate die vorangegangenen Ergebnisse der Stabilitätsversuche über drei Monate mit einer steten Abnahme des Arzneistoffgehaltes über die Zeit. Es wird somit empfohlen, die hergestellten Filme bei konstanten Bedingungen, optimaler Weise in Aluminiumsachets verpackt zu lagern.

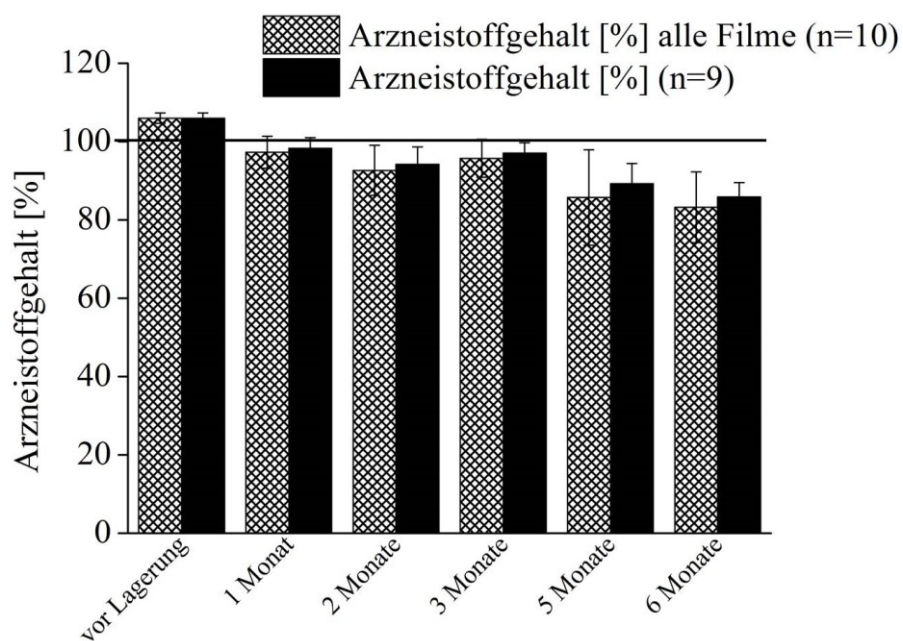


Abbildung 44: Lagerstabilität für Filme mit 6 cm² Fläche von F46 bei 40 °C/75 % r.F. über sechs Monate, Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert, MW \pm s, (schraffiert + schwarz vor Lagerung: n=10, schwarz: n=9 für 1–6 Monate)

3.3.5. Zusammenfassung

In diesem Teil der Arbeit wurde der Modellarzneistoff Ibuprofen für die Entwicklung orodispersibler Filme eingesetzt. Es wurden sowohl die Suspensionen als auch die Filme charakterisiert. Alle niedrig viskosen Formulierungen zeigten ein idealviskoses Fließverhalten, wobei alle höher viskosen Suspensionen zu einem pseudoplastischen Fließverhalten führten. Die Suspensionen zeigten keine Thixotropie.

Die Festlegung eines Viskositätsbereiches für die gesamte Zubereitung war auch für die arzneistoffhaltigen Suspensionen nicht möglich, da zu viele Faktoren einen Einfluss auf das endgültige Produkt haben. Es wurden allerdings verschiedene Polymerfraktionen untersucht, welche zu adäquaten Formulierungen führten. Die HPMC-Formulierungen wurden mit Polymerfraktionen zwischen 10–15 % hergestellt und führten zu akzeptablen Suspensionen und Filmen. Die HPC-Formulierungen wurden fast alle mit einer Polymerfraktion von 7,5 % hergestellt. Es zeigte sich, dass nicht alle HPC-Typen für die Filmformulierung geeignet sind.

Die Stabilitätsuntersuchungen der Suspensionen zeigte, dass fast alle Suspensionen innerhalb der ersten drei bis vier Stunden stabil waren und keine Sedimentation zu erkennen war. Die Erhöhung der Viskosität durch die Erhöhung der Arzneistofffraktion auf über 30 % führte zu Suspensionen, welche über 48 Stunden stabil waren und keine Sedimentation der Partikel zeigten.

Die Erhöhung der Arzneistofffraktion auf über 30 % führte zu dicken Filmen, welche möglicherweise zu lange im Mund verweilen würden. Diese Formulierungen wiesen lange Zerfallszeiten auf und müssten aufgrund dessen und aufgrund eines möglichen unangenehmen Mundgefühls optimiert werden.

Alle Filme entsprachen den Anforderungen des Arzneibuchs mit einem mittleren Arzneistoffgehalt nahe 100 % und einem AV kleiner 15 bis auf drei Formulierungen, welche eine geringe Viskosität aufwiesen und optimiert werden mussten.

Bei den Stabilitätsuntersuchungen zeigte sich, dass die Formulierungen bei 21 °C/45 % r.F. weitestgehend stabil waren, jedoch bei 40 °C/75 % r.F. eine Verminderung des Arzneistoffgehaltes, bedingt durch eine mögliche Sublimation von Ibuprofen, auftrat. Eine Lagerung bei gemäßigten Bedingungen, z.B. bei 21 °C/45 % r.F., optimaler Weise in Aluminiumsachets verpackt, ist daher empfehlenswert.

3.4. Modellarzneistoff Loperamid

3.4.1. Einleitung

Als dritter Modellarzneistoff wurde der schlecht wasserlösliche Arzneistoff Loperamidhydrochlorid eingesetzt, welcher im Folgenden als Loperamid bezeichnet wird. Dieser wurde hauptsächlich mit der therapeutischen Dosierung von 2 mg in 6 cm² große Filme eingearbeitet. Zusätzlich wurden Beladungen von 0,5 mg Loperamid/6 cm² Film bis 10 mg Loperamid/6 cm² Film untersucht, um die Grenzen der Beladungen zu bewerten. Es wurden die drei Verdickungsmittel Gummi arabicum, Traganth und Xanthangummi als Stabilisatoren für die Suspensionen untersucht. In diesem Teil der Arbeit wurde des Weiteren die verstellbare Rakel mit einer Rakel mit festem Spalt verglichen. Zum Vergleich unterschiedlicher HPC-Typen wurde ein DoE durchgeführt. Für die Charakterisierung der Suspensionen wurden die rheologischen Eigenschaften bestimmt, Aufnahmen mittels Polarisationsmikroskop erstellt und die Stabilität untersucht. Die Filme wurden hinsichtlich der Morphologie, der mechanischen Eigenschaften, des Zerfalls, des Gehaltes, der Lagerstabilität und der Festphaseneigenschaften charakterisiert. Hierbei wurden insbesondere die beiden polymorphen Formen von Loperamid untersucht.

3.4.2. Formulierungsentwicklung

Für die Entwicklung der Loperamid-Filme wurden hauptsächlich HPMC (Pharmacoat[®] 606) und drei unterschiedliche Typen HPC (Klucel[®] JXF, LF, EXF) als filmbildende Polymere verwendet. Einige der Filme enthielten Gummi arabicum, Traganth oder Xanthangummi als Verdickungsmittel und die meisten Formulierungen enthielten Glycerol als Weichmacher. Die Formulierungen wurden auf 233–500 µm Nassfilmdicke ausgezogen und waren zwischen 0,5–10 mg/6 cm² Film dosiert. Eine detaillierte Übersicht der Formulierungen ist in Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 6: Zusammensetzung der Loperamid-Formulierungen 58–75 (HPMC)

F	Loperamid [%]	HPMC [%]	Verdickungs- mittel [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]	Scherrate [s^{-1}]
58	1,51	12,5	–	3,5	300	20,0
59	1,51	15	–	3,5	300	20,0
60	1,51	17,5	–	3,5	300	20,0
61	1,51	15	2 (Ga)	3,5	300	20,0
62	1,51	17,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
63	1,51	12,5	2 (Tra)	3,5	300	20,0
64	1,51	15	2 (Tra)	3,5	300	20,0
65	1,51	12,5	0,1 (Xan)	3,5	300	20,0
66	1,51	15	0,1 (Xan)	3,5	300	20,0
67	1,51	17,5	0,1 (Xan)	3,5	300	20,0
68	0,38	12,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
69	0,76	12,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
70	1,51	12,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
71	3,78	12,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
72	3,78	12,5	2 (Ga)	3,5	233	25,8
73	7,56	12,5	2 (Ga)	3,5	300	20,0
74	7,56	10	–	3,5	300	20,0
75	7,56	10	–	3,5	233	25,8

Ga: Gummi arabicum, Tra: Traganth, Xan: Xanthangummi, verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

Tabelle 7: Zusammensetzung der Loperamid-Formulierungen 76–99 (HPC)

F	Loperamid [%]	HPC [%]	Verdickungs- mittel [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]	Scherrate [s^{-1}]
76	0,91	12 (JXF)	–	–	500	12,0
77	0,91	12 (JXF)	–	0,1	500	12,0
78	0,91	12 (JXF)	–	0,3	500	12,0
79	0,91	14 (JXF)	–	0,3	500	12,0
80	0,91	16 (JXF)	–	0,3	500	12,0
81	0,91	10 (JXF)	2 (Ga)	0,1	500	12,0
82	0,91	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	500	12,0
83	0,91	12 (JXF)	2 (Tra)	0,1	500	12,0
84	0,91	12 (JXF)	0,1 (Xan)	0,1	500	12,0
85	0,91	12 (EXF)	–	0,3	500	12,0
86	0,91	14 (EXF)	–	0,1	500	12,0
87	0,91	12 (EXF)	2 (Ga)	0,1	500	12,0
88	0,50	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	233	25,8
89	0,76	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	300	20,0
90	0,76	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	233	25,8
91	1,51	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	300	20,0
92	3,78	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	300	20,0
93	7,56	12 (JXF)	2 (Ga)	0,1	300	20,0
94	7,56	10 (JXF)	–	0,1	300	20,0
95	0,38	10 (JXF)	2 (Tra)	0,1	300	20,0
96	0,76	10 (JXF)	2 (Tra)	0,1	300	20,0
97	1,51	10 (JXF)	2 (Tra)	0,1	300	20,0
98	3,78	10 (JXF)	2 (Tra)	0,1	300	20,0
99	7,56	10 (JXF)	2 (Tra)	0,1	300	20,0

EXF: Klucel[®] EXF, JXF: Klucel[®] JXF, Ga: Gummi arabicum, Tra: Traganth, Xan: Xanthangummi

Tabelle 8: Zusammensetzung der Loperamid-Formulierungen 100–107 (HPMC/HPC)

F	Loperamid [%]	HPMC [%]	HPC [%]	Glycerol [%]	Rakelhöhe [μm]	Scherrate [s^{-1}]
100	0,91	8	6 (JXF)	1	500	12,0
101	0,91	8	6 (LF)	1	500	12,0
102	0,91	8	4 (JXF)	1	500	12,0
103	0,91	8	4 (LF)	1	500	12,0
104	0,91	6	8 (JXF)	1	500	12,0
105	0,91	6	8 (JXF)	1	442	13,6
106	0,91	6	8 (LF)	1	500	12,0
107	0,91	6	8 (LF)	1	442	13,6

JXF: Klucel[®] JXF, LF: Klucel[®] LF, verwendete HPMC: Pharmacoat[®] 606

3.4.3. Charakterisierung der Suspensionen

3.4.3.1. Rheologie

Alle Loperamid–Suspensionen wurden hinsichtlich ihres Fließverhaltens untersucht, indem eine Scherratenrampe aufgenommen wurde. Weiterhin wurden die scheinbaren Viskositäten bestimmt. Abbildung 45 zeigt die Rheogramme für Suspensionen 61 und 95. Keine der vorliegenden Suspensionen zeigte thixotrope Eigenschaften. Wie bereits bei den Ibuprofen–Suspensionen zu sehen war (vgl. 3.3.3.1), führten auch bei den Loperamid–Suspensionen die niedrig viskosen Formulierungen zu einem idealviskosen Fließverhalten (Abbildung 45a), wobei die höher viskosen alle zu einem pseudoplastischen Fließverhalten führten (Abbildung 45b).

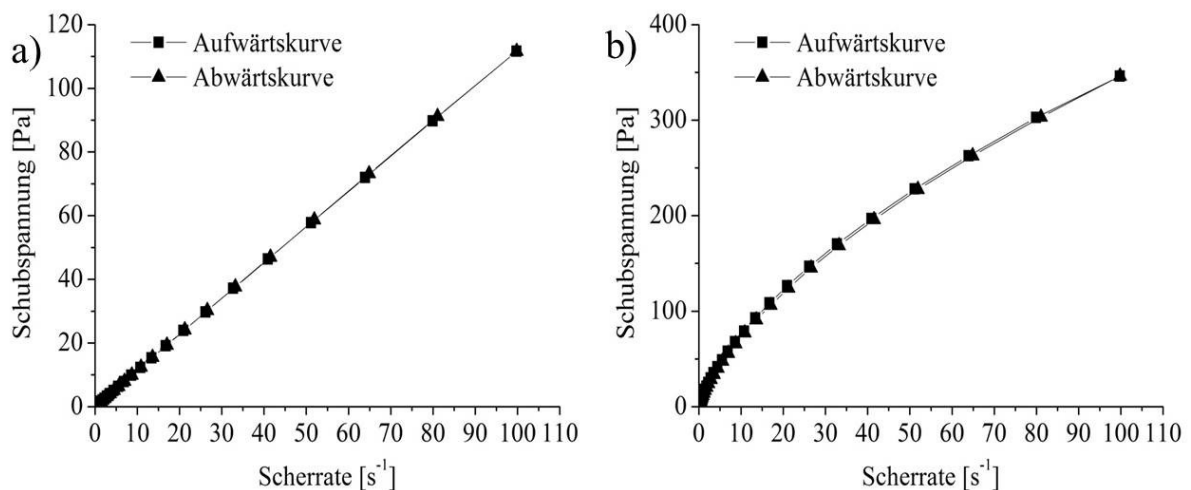


Abbildung 45: Rheogramm für Loperamid–Suspension a) 61, b) 95

Abbildung 46 stellt die Ergebnisse der Viskositätsmessungen für die HPMC– und die HPC–Suspensionen dar. Insgesamt zeigten die HPC–Suspensionen des Typs JXF deutlich höhere scheinbare Viskositäten als die HPMC–Suspensionen bei gleicher Polymerfraktion. Die HPMC–Suspensionen (Abbildung 46a) zeigten die erwarteten Ergebnisse mit einem Anstieg der scheinbaren Viskosität bei Erhöhung der Polymerfraktion sowie einer ebenfalls erhöhten scheinbaren Viskosität bei Zugabe der Verdickungsmittel Gummi arabicum, Traganth und Xanthangummi. Hierbei trug der Zusatz dieser in der Rangfolge Xanthangummi < Gummi arabicum < Traganth zur Viskositätserhöhung bei. Xanthangummi wurde nur in geringen Anteilen (0,1 %) hinzugefügt, da es bei höheren Zusätzen ausgeprägte Geliereigenschaften aufwies. Eine Zugabe von beispielsweise 2 % führte dazu, dass die Formulierung gelartig war und das Ausrakeln nicht mehr möglich war.

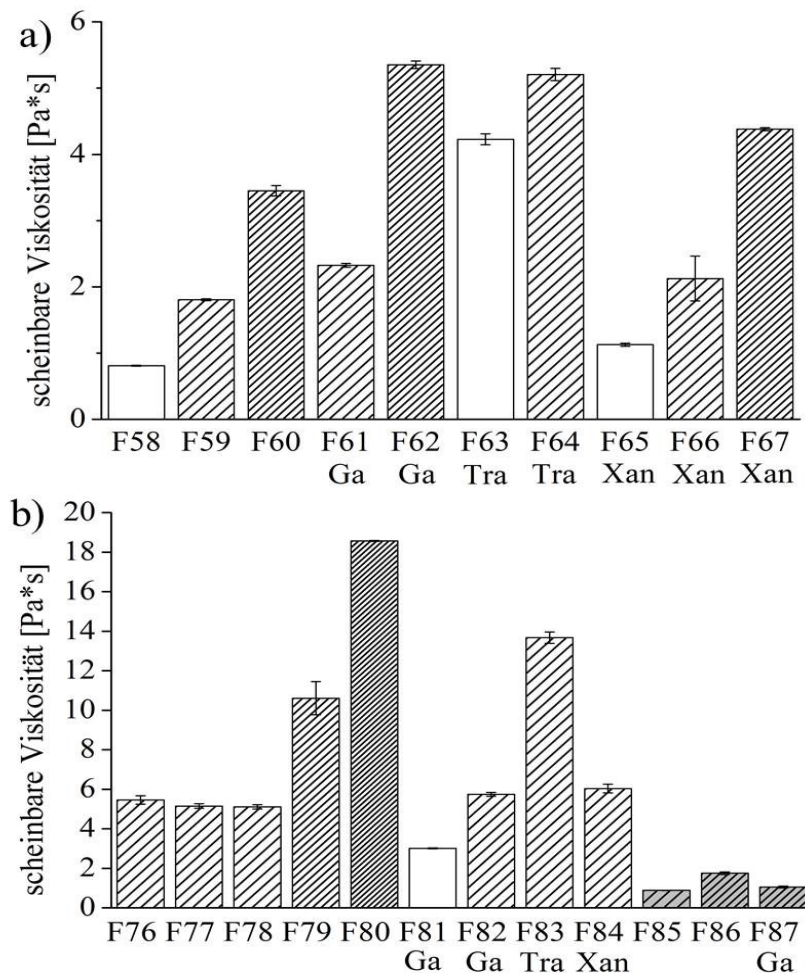


Abbildung 46: Scheinbare Viskosität von Loperamid-Suspensionen, a) HPMC-Formulierungen, Scherrate: 20 s⁻¹, 12,5 % (weiß), 15 % (dünn gestreift), 17,5 % (mittel gestreift), b) HPC-Formulierungen, Scherrate: 12 s⁻¹, 10 % (weiß), 12 % (dünn gestreift), 14 % (mittel gestreift), 16 % (dick gestreift), EXF (grau), Ga: Gummi arabicum, Tra: Traganth, Xan: Xanthangummi, MW±s, n=3

Die HPC-Suspensionen (Abbildung 46b) führten ebenso wie die HPMC-Suspensionen zu den erwarteten Ergebnissen. Eine Steigerung der Polymerfraktion führte zu einem Anstieg der scheinbaren Viskosität (F78–F80). Die Zugabe der Verdickungsmittel hatte ebenso wie bei den HPMC-Suspensionen den gleichen Einfluss auf den Anstieg der scheinbaren Viskosität mit dem größten Ausmaß bei Zugabe von Traganth. Wie bereits in 3.1.3 beschrieben, führte auch hier der Einsatz des HPC-Typs EXF zu den vergleichsweise geringsten scheinbaren Viskositäten bei gleicher Polymerfraktion.

Abbildung 47 zeigt die Viskosität in Abhängigkeit der Arzneistofffraktion in der Suspension. Insgesamt zeigten auch hier die HPMC-Suspensionen deutlich geringere scheinbare Viskositäten als die HPC-Suspensionen. Trotz der Unterschiede in der scheinbaren Viskosität verhalten sich die Suspensionen allerdings ähnlich mit einem Anstieg der Viskosität bei Erhöhung der Arzneistofffraktion von ca. 4 auf 8 %. Im Bereich von 0,4–4 % Loperamidfraktion unterlag die scheinbare Viskosität kaum einer Änderung. Die hohe

Viskosität von 19,6 Pa*s für F93 führte zu einer schlechten Verarbeitbarkeit. Das Ausziehen der Suspension führte zu einem unverhältnismäßig dicken Film mit vielen Luftblasen, da sich die Suspension vor der Rakel aufstaute. Die Anpassung der Polymerfraktion ist in diesem Fall nötig.

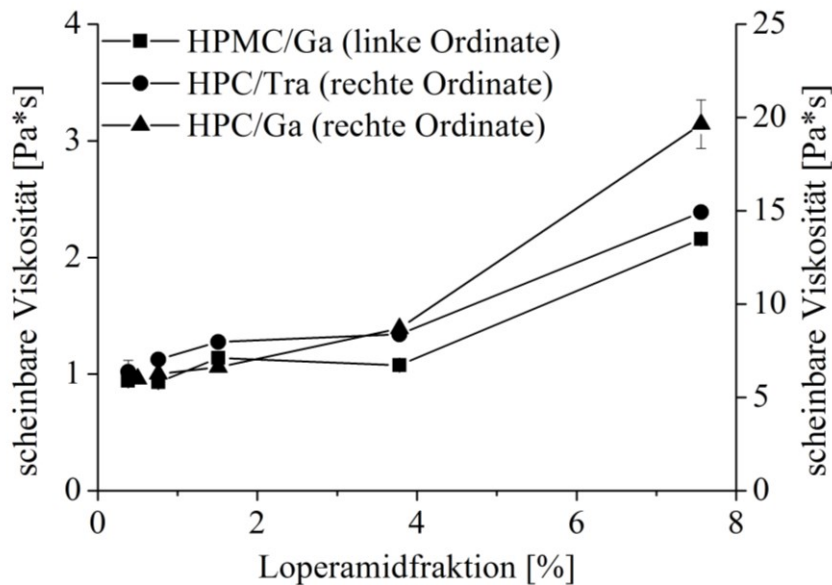


Abbildung 47: Scheinbare Viskosität von Loperamid-Suspensionen, HPC/Ga (F88, F89, F91–F93), HPC/Tra (F95–F99), HPMC/Ga (F68–F71, F73), Scherrate: 20–25,8 s⁻¹ (vgl. Tabelle 6/Tabelle 7)

Abbildung 48 zeigt die relative Viskosität von F68–F71, F74, F88, F89 sowie F91–F93 bezogen auf die korrespondierenden Placebo-Lösungen. Es wird deutlich, dass die relative Viskosität nicht vom Polymertyp abhängt, sondern von der Arzneistofffraktion. In einem Bereich bis 2 % Loperamid in der Suspension zeigte sich kaum ein Unterschied zwischen den beiden unterschiedlichen Polymeren in der relativen Viskosität. Bei Steigerung der Arzneistofffraktion, hatte dies eine Erhöhung der Viskosität zu Folge, welches für HPC deutlicher ausgeprägt war als für HPMC. Der stärker ausgeprägte Anstieg im Fall der HPC-Suspension lag nicht an der Verwendung des Polymertyps sondern an der nadelförmigen Struktur des Loperamids in der HPC-Suspension. HPMC-Suspensionen sowie HPC-Suspensionen mit Traganth zeigten isometrische Kristalle und einen deutlich geringeren Anstieg der relativen Viskosität bei Steigerung der Loperamidfraktion. Weitere Ergebnisse hinsichtlich der Kristallstrukturen des Loperamids werden in Kapitel 3.4.4.1 und 3.4.4.6 diskutiert.

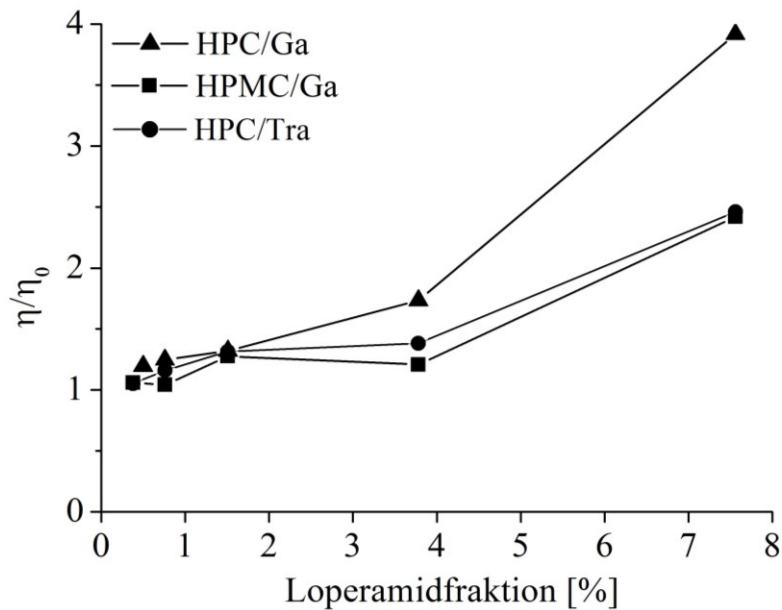


Abbildung 48: Formulierungen mit variierender Konzentration an Loperamid, relative Viskosität bezogen auf die korrespondierenden Placebo-Lösungen, Dreieck: HPC 12 %, Ga 2 %, Glycerol 0,1 %, Quadrat: HPMC 12,5 %, Ga 2 %, Glycerol 3,5 %, Kreis: HPC 10 %, Tra 2 %, Glycerol 0,1 %

Die Viskositäten von F100–F107 zeigten die erwarteten Ergebnisse. Insgesamt hatte der Zusatz bzw. die Erhöhung der HPC-Fraktion den größten Einfluss auf den Anstieg der Viskosität. Formulierungen mit 8 % HPC und 6 % HPMC zeigten höhere scheinbare Viskositäten als Formulierungen mit 6 % HPC und 8 % HPMC. Eine Erniedrigung der HPC-Fraktion auf 4 % führte zu einer Erniedrigung der Viskosität. Der Typ JXF führte insgesamt zu höheren Viskositäten als der Zusatz des Typs LF (vgl. Anhang, Abbildung 83).

Zusätzlich zu den Viskositätsmessungen wurden Oszillationsmessungen (vgl. 6.3.1.2) mit den Suspensionen durchgeführt, um eine Aussage über das viskoelastische Verhalten treffen, sowie die Stabilität der Suspension beurteilen zu können. Abbildung 49 und Abbildung 50 zeigen die Ergebnisse für F88–F93 und F95–F99 mit jeweils steigender Arzneistofffraktion von Diagramm a) zu Diagramm d). Bei der verwendeten Methode werden die viskose und die elastische Komponente bei 0–100 Hz sowie die scheinbare Viskosität bestimmt. Im Allgemeinen liegt der viskose Anteil bei 0–50 Hz immer über dem elastischen Anteil der Suspension. Liegt der viskose Anteil über dem elastischen Anteil der Formulierung, so ist die Suspension über einen längeren Zeitraum nicht stabil. Je weiter der Schnittpunkt der beiden Kurven Richtung kleinerer Frequenzwerte verschoben ist, desto stabiler ist die Suspension bezogen auf einen kurzen Lagerzeitraum. Je höher der absolute elastische Anteil bzw. je näher Kurven des viskosen Anteils und des elastischen Anteils beieinander liegen, desto langsamer ist die Partikelsedimentation.

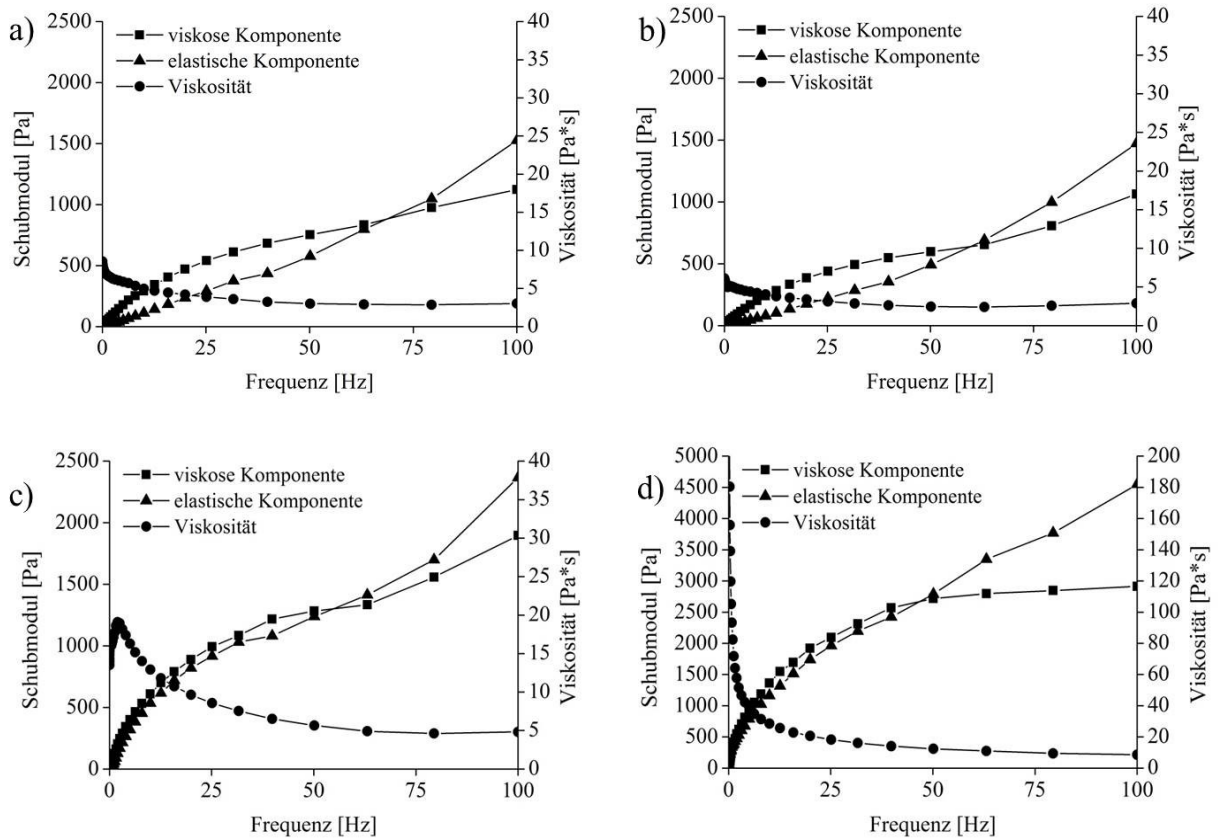


Abbildung 49: Oszillationsmessungen (vgl. 6.3.1.2), Loperamid-Suspensionen, a) 0,5 % (F88), b) 0,76 % (F89), c) 3,78 % (F92), d) 7,56 % (F93)

Bei Auswertung der Daten für F88–F93 zeigte sich eine steigende Stabilität für einen kurzen Lagerzeitraum bei steigender Arzneistofffraktion. Über einen längeren Zeitraum wären alle Suspensionen nicht stabil, da der viskose Anteil über dem elastischen Anteil lag. Da die beiden Kurven für F92 und F93 allerdings nah beieinander liegen, kann man davon ausgehen, dass die Suspensionen verhältnismäßig lange keine Partikelsedimentation zeigen. Dies ist vor allem bei F93 auf die hohe scheinbare Viskosität der Suspension zurückzuführen. Für F95–F99 zeigten sich hingegen kaum Unterschiede beim Vergleich der Formulierungen. Alle vier Suspensionen zeigten auch hier einen höheren viskosen als elastischen Anteil und sind somit über einen längeren Zeitraum nicht stabil. Allerdings lagen die Kurven für alle vier Suspensionen für den viskosen und elastischen Anteil jeweils dichter zusammen als für F88 und F89. Dies würde auf eine höhere Kurzzeitstabilität der Traganth-Formulierungen schließen lassen. Die Kurzzeitstabilität wurde untersucht und wird im folgenden Kapitel bewertet.

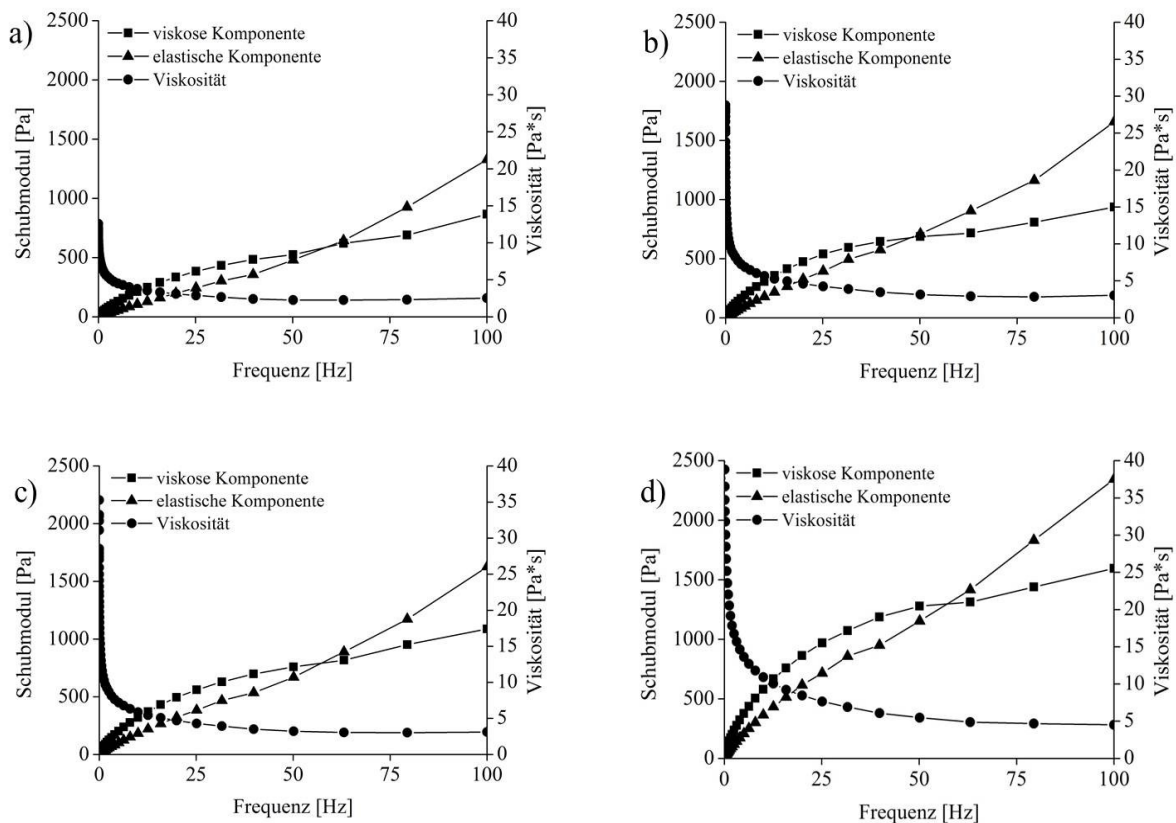


Abbildung 50: Oszillationsmessungen (vgl. 6.3.1.2), Loperamid-Suspensionen, a) 0,38 % (F95), b) 1,51 % (F97), c) 3,78 % (F98), d) 7,56 % (F99)

3.4.3.2. Partikelsedimentation

Die Suspensionen wurden hinsichtlich ihrer Stabilität untersucht, indem zu unterschiedlichen Zeitpunkten an verschiedenen Stellen des Probegefäßes Proben entnommen und deren Gehalt mittels HPLC analysiert wurde (vgl. 6.3.14.1).

Abbildung 51 zeigt beispielhaft die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen von vier Loperamid-Suspensionen. F95, F97, F98 und F99 enthielten HPC und Traganth sowie Loperamid in ansteigender Konzentration. Alle Suspensionen waren über 48 Stunden stabil und zeigten keine Abnahme im oberen Teil des Gefäßes und ebenfalls keine Zunahme im unteren Teil des Gefäßes über die Zeit. Es wurde erwartet, dass die Suspension mit der höchsten scheinbaren Viskosität die höchste Stabilität bzw. die langsamste Partikelsedimentation zeigen würde. Dies ist den Ergebnisse nicht zu entnehmen, allerdings fällt auf, dass F99 die geringsten Schwankungen aufwies und nahezu zu jedem Messzeitpunkt und -ort 100 % Arzneistoffgehalt aufwies. Dies zeigt, dass diese Formulierung eine hohe Stabilität sowie Homogenität aufweist. Diese Ergebnisse und die Ergebnisse der Oszillationsmessungen (vgl. 3.4.3.1) zeigen, dass Traganth einen positiven Einfluss auf die Stabilität aller vier Suspensionen hatte.

Stabilitätsuntersuchungen anderer Loperamid-Formulierungen zeigten deutliche Unterschiede in den Messergebnissen (Ergebnisse hier nicht gezeigt) und wurden demnach als weniger stabil bewertet. Den größten Einfluss auf die Stabilität der Suspensionen hatte die Erhöhung der Viskosität, welches durch die Oszillationsmessungen für F88–F93 (vgl. 3.4.3.1) gezeigt werden konnte. Allerdings führt die Überschreitung einer Viskositätsgrenze zu Suspensionen, welche nicht mehr verarbeitet werden können. Es mussten demnach Formulierungen entwickelt werden, bei welchen die Suspension eine hohe Stabilität aufwies und gleichzeitig die entsprechende Viskosität aufwies, um einen akzeptablen Film auszuziehen. Dies ist mit F95–F99 gelungen.

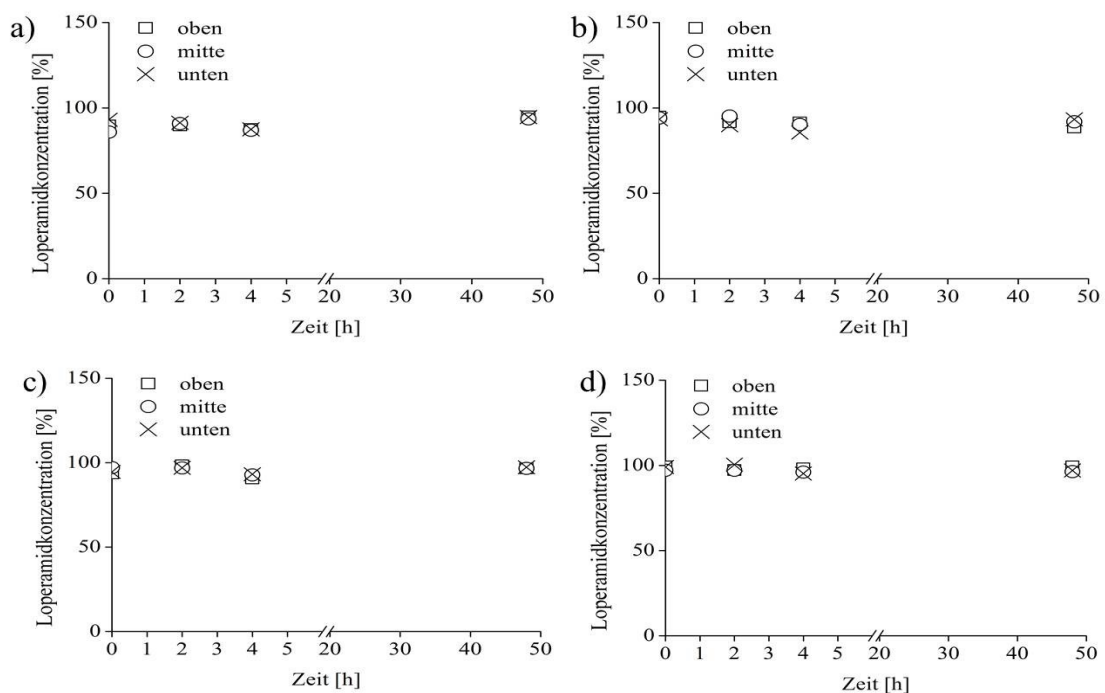


Abbildung 51: Konzentration in Abhängigkeit von der Standzeit, a) F95, b) F97, c) F98, d) F99

3.4.4. Charakterisierung der Filme

3.4.4.1. Morphologie der Filme

Die Loperamid-Filme wurden hinsichtlich der Masse und der Dicke beurteilt. Weiterhin wurden die Filme visuell begutachtet und Aufnahmen mit einer Kamera (vgl. 6.3.7.4), sowie mit dem Polarisationsmikroskop (vgl. 6.3.7.5) und dem Rasterelektronenmikroskop (vgl. 6.3.7.6) angefertigt. Abbildung 52 zeigt die Ergebnisse der Masse- und Dickebestimmung für HPMC- und HPC-Formulierungen (a/b) sowie die Ergebnisse für die Filme mit unterschiedlicher Beladung (c). Wie erwartet zeigten die Filme einen Anstieg in Dicke und Masse bei Erhöhung der Polymerfraktion. Filme, welchen Gummi arabicum bzw. Tragant als Verdickungsmittel hinzugefügt wurde, zeigten ebenfalls eine erhöhte Masse bzw. Dicke der Filme.

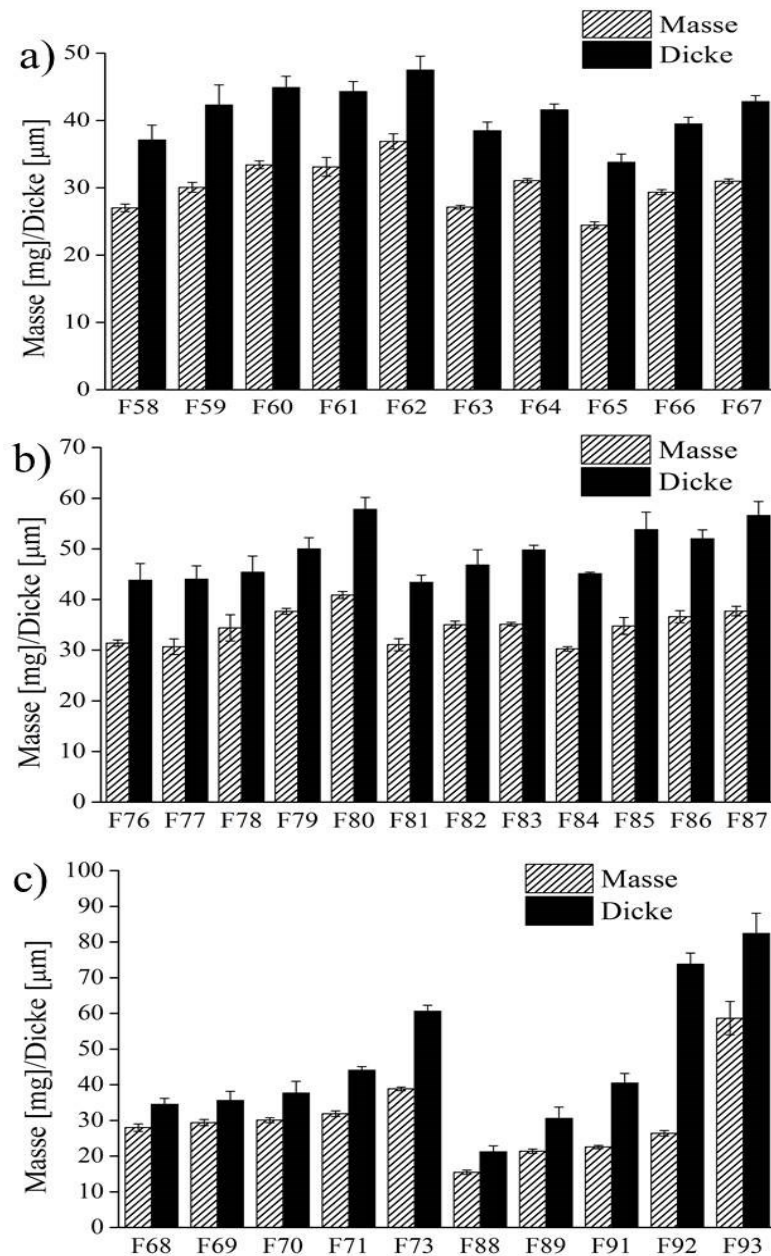
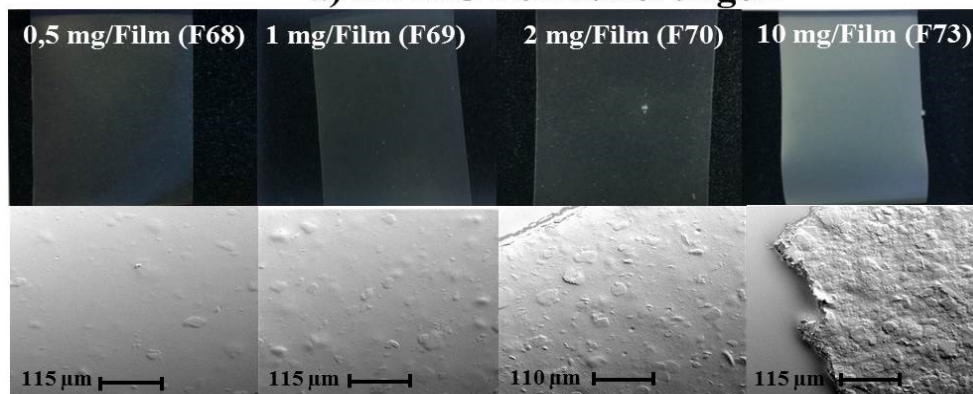


Abbildung 52: Masse und Dicke für Filme mit 6 cm² Fläche von a) HPMC-Formulierungen 58–67, b) HPC-Formulierungen 76–87, c) unterschiedliche Beladungen, F68–F71, F73, F88, F89, F91–F93, MW±s, n=10

Die Zugabe von 0,1 % Xanthangummi führte bei HPC-Formulierungen zu keiner Veränderung der Masse bzw. Dicke im Vergleich zu Formulierungen ohne Verdickungsmittel. HPMC-Formulierungen zeigten eine Abnahme der Masse und Dicke bei Zugabe von Xanthangummi. Dieses Ergebnis hängt möglicherweise mit den starken gelbildenden Eigenschaften von Xanthangummi zusammen. Es wird vermutet, dass die Zugabe von Xanthangummi zur Suspension die viskoelastischen Eigenschaften der Suspension beeinflusst bzw. verändert. Dies wurde nicht nachgewiesen, könnte aber gegebenenfalls mit Oszillationsmessungen bestätigt werden. Somit gab es ebenfalls Veränderungen beim Ausrakeln, einen Einfluss auf die Nassfilmdicke und daraus resultierend eine Abnahme in Masse und Trockenfilmdicke der Filme.

Die Formulierungen, welche einen steigenden Anteil an Loperamid enthielten (Abbildung 52c) zeigten einen Anstieg in Masse und Dicke. Hierbei fiel auf, dass insbesondere die Trockenfilmdicke bei Erhöhung der Loperamidfraktion beeinflusst wurde. Dies lag daran, dass besonders bei F93 eine hohe Viskosität vorlag (vgl. 3.4.3.1) und sich die Suspension hinter der Rakel aufstaute. Es kam zu vergleichsweise dicken Filmen, welche viele Luftblasen enthielten. Kameraaufnahmen dieser Formulierungen sind in Abbildung 53 gezeigt. Wie erwartet wurden die Filme mit ansteigender Arzneistofffraktion zunehmend trüber bzw. weißer. F73 und F93 waren vergleichsweise brüchig, da sie 10 mg Loperamid/6 cm² Film enthielten. Es waren Partikel an der Oberfläche zu sehen, wobei die HPMC-Formulierung deutlich homogener erschien, als die HPC-Formulierung. Dies bestätigte auch die vorangegangenen Ergebnisse. F73 hatte im Vergleich zu F93 eine deutlich geringere Viskosität (vgl. 3.4.3.1) und es gab keine Schwierigkeiten beim Ausrakeln der Suspension.

a) HPMC Formulierungen



b) HPC Formulierungen

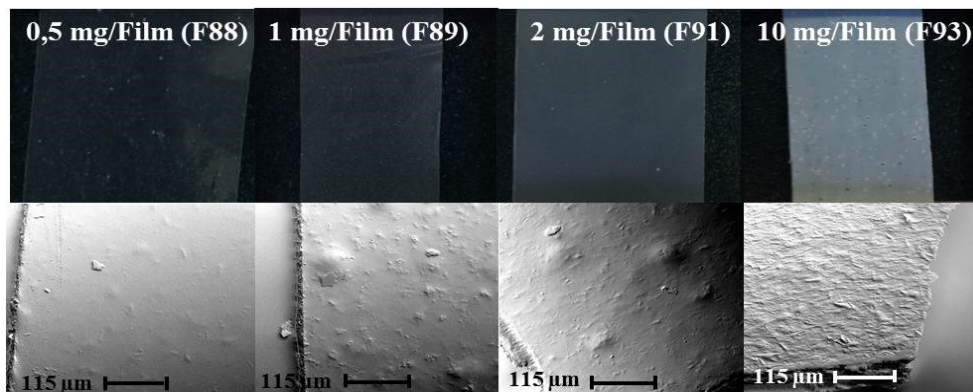


Abbildung 53: a) HPMC-Formulierungen, F68, F69, F70, F73, b) HPC-Formulierungen, F88, F89, F91, F93, jeweils: obere Reihe: Kameraaufnahmen, untere Reihe: REM-Aufnahmen

Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation ($p < 0,001$) zwischen der Masse der geschnittenen Filme sowie dem Verhältnis aus Feststofffraktion in der Suspension und der Nassfilmdicke festgestellt (Abbildung 54). Der Korrelationskoeffizient liegt bei $R = 0,962$. Hierbei wurde F93 ausgeschlossen, da diese wie zuvor beschrieben aufgrund der hohen Viskosität zu hohen Dicken und Massen der Filme führte. Die Masse der geschnittenen Filme hängt direkt von der eingesetzten Feststofffraktion in der Suspension sowie der eingestellten Nassfilmdicke ab.

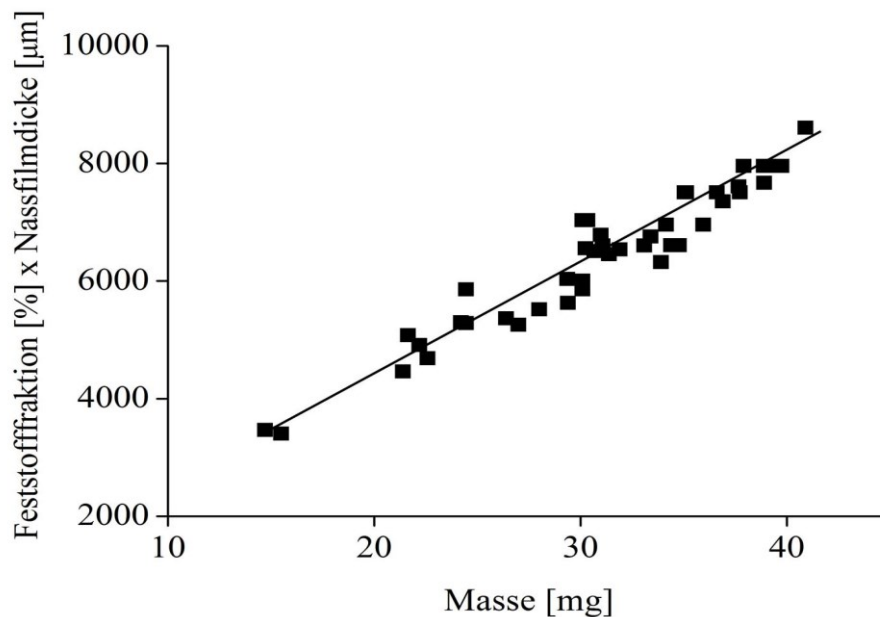


Abbildung 54: Korrelation zwischen Feststofffraktion [%]*Nassfilmdicke [µm] und der Masse [mg] der 6 cm² großen Filme, $R = 0,962$, MW, $n = 10$

Die Partikelgrößenbestimmung mittels Laserdiffraktometrie (vgl. 6.3.5) des reinen Arzneistoffes ergab einen x_{50} von $5,9 \pm 0,6 \mu\text{m}$ (MW \pm s, $n = 3$) und einen x_{90} von $25,1 \pm 1,2 \mu\text{m}$ (MW \pm s, $n = 3$). Polarisationsmikroskopische Aufnahmen des reinen Arzneistoffes Loperamid, sowie verschiedener Suspensionen sind in Abbildung 55 dargestellt, wobei a), b) und d) Polymorph I mit isometrischen Kristallen und c) Polymorph II mit nadelförmigen Kristallen zeigt. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen werden in Abbildung 56 dargestellt. Hier lassen sich ebenfalls die Unterschiede in den Kristallstrukturen erkennen.

Über alle Formulierungen hinweg konnte gezeigt werden, dass HPMC-Formulierungen Polymorph I und HPC-Formulierungen Polymorph II enthielten. Die Kristallstruktur der beiden polymorphen Formen wurde erstmals in dieser Arbeit gezeigt und untersucht. Die Zugabe des Verdickungsmittels Traganth konnte die Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II in der Suspension unterbinden. Eine detaillierte Charakterisierung der polymorphen Formen sind in den folgenden Abschnitten 3.4.4.6, 3.4.5 und 3.4.6 zu finden.

Wie Abbildung 55a zeigt, liegt die Ausgangssubstanz Loperamid als Polymorph I vor. Die Umwandlung zu Polymorph II bei Verwendung von HPC in Suspensionen findet innerhalb der ersten fünf Minuten nach Zugabe von HPC zur Arzneistoffsuspension statt, welches mittels mikroskopischer Aufnahmen überprüft wurde. Bisher konnte nicht vollständig geklärt werden, warum es zu dieser spontanen Umwandlung kommt. Eine mögliche Ursache ist die Löslichkeit des Arzneistoffes in Wasser, welche mit $1,160 \pm 0,001$ mg/ml (MW \pm s, n=3) bestimmt wurde. Es wäre möglich, dass der Arzneistoff in HPC-Suspensionen besser löslich war, ein Teil des Arzneistoffes angelöst wurde und in Polymorph II auskristallisierte. Dies war zum einen mit dem unterschiedlichen Polymertyp, aber auch mit der Zugabe von Glycerol zu erklären. Der Zusatz von Glycerol hatte einen Einfluss auf die Löslichkeit von Loperamid (Abbildung 57). HPC-Formulierungen enthielten kein Glycerol bzw. bis zu 0,3 % Glycerol. HPMC-Formulierungen hingegen wurden mit einer Glycerolfraction von 3,5 % hergestellt. Die Löslichkeitsversuche zeigten, dass die Löslichkeit von Loperamid in Wasser/Glycerol (3,5 %) geringer war, als in Wasser bzw. Wasser/Glycerol (0–0,3 %). Die Löslichkeit in Wasser/Glycerol (3,5 %) lag bei $0,96 \pm 0,001$ mg/ml (MW \pm s, n=3). Es wurden somit in diesem Fall möglicherweise keine Arzneistoffpartikel gelöst und eine Umwandlung zu Polymorph II fand nicht statt. Diese Vermutung müsste in weiteren Löslichkeitsversuchen überprüft werden.

Weitere Polymere wurden hinsichtlich der Kristallstruktur des Loperamids untersucht. Die HPC-Typen EF und ELF führten ebenfalls zum nadelförmigen Polymorph II in der Suspension und im Film, wohingegen weitere HPMC-Typen (Metolose 65 SH50, Methocel K100) und eine Methylcellulose (Metolose[®] SM-4) zum isometrischen Polymorph I führten.

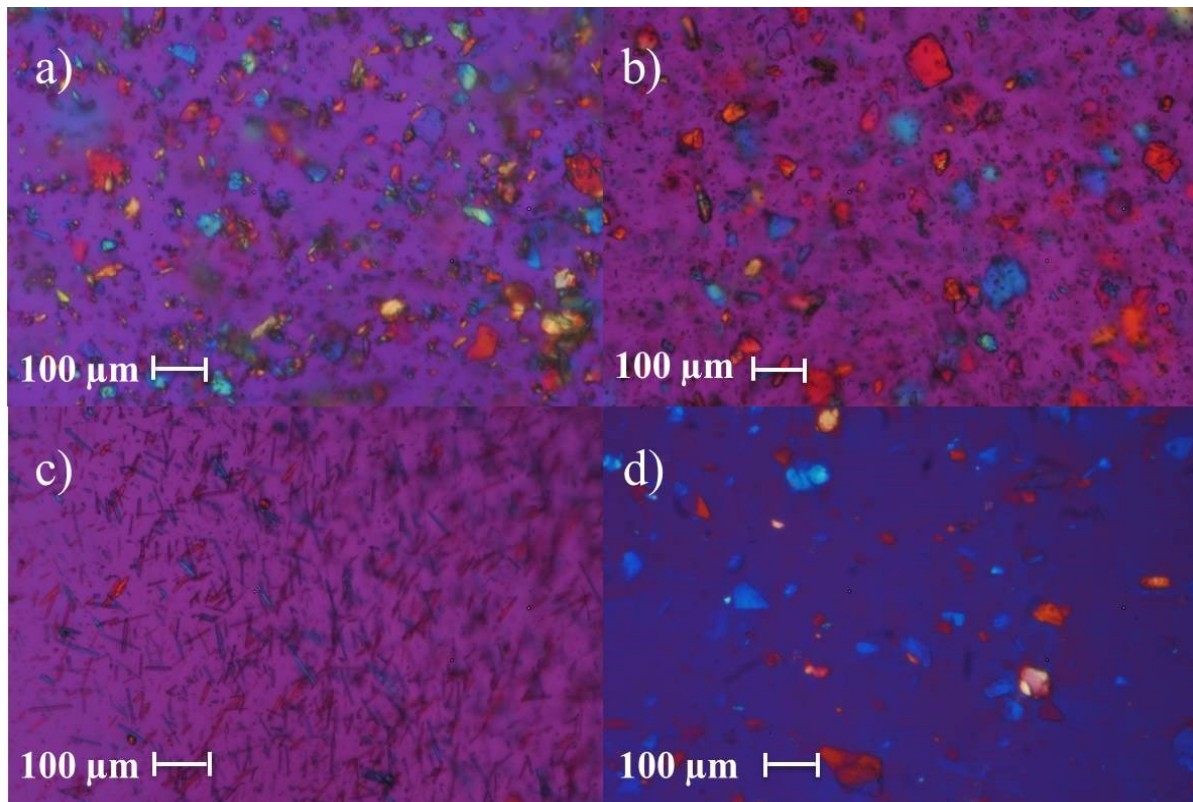


Abbildung 55: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von Loperamid, a) in Paraffin, b) Suspension F58 (HPMC), c) Suspension F78 (HPC), d) Suspension F83 (HPC/Tra)

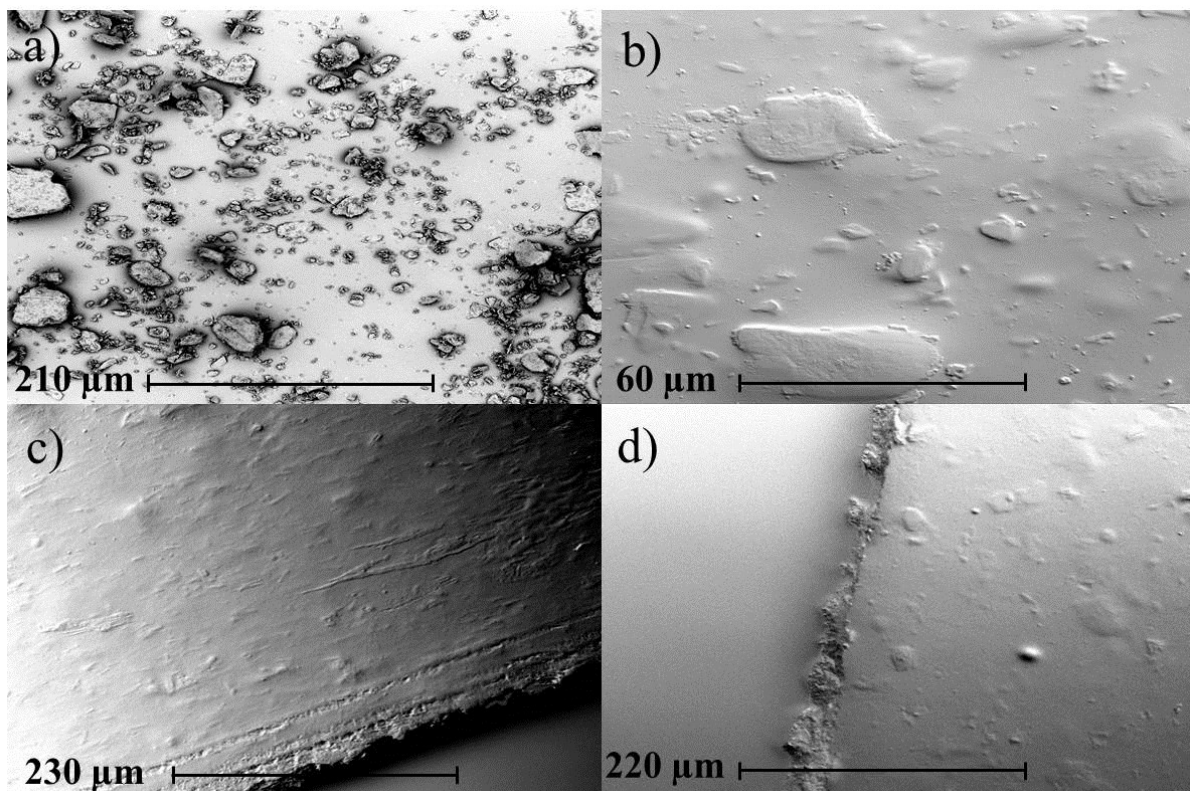


Abbildung 56: REM-Aufnahmen von Loperamid, a) Polymorph I (Ausgangsmaterial), b) Film F58 (HPMC), c) Film F77 (HPC), d) Film F83 (HPC/Tra)

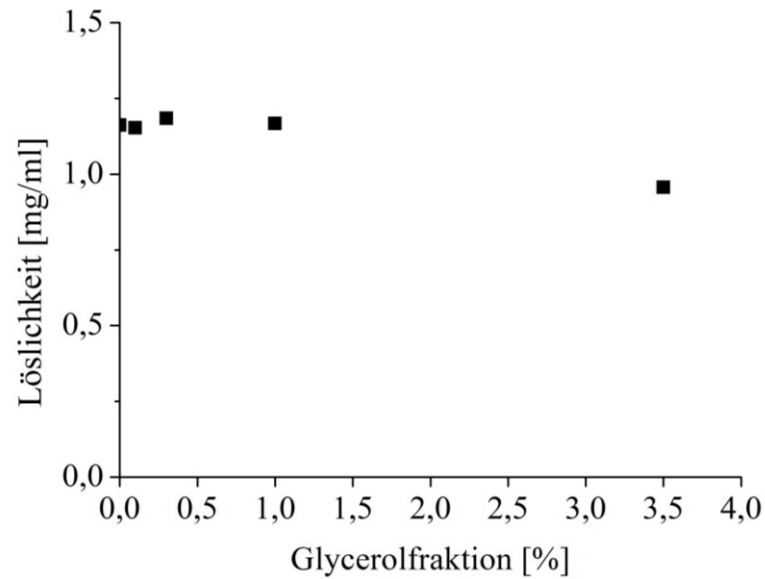


Abbildung 57: Löslichkeit von Loperamid in Wasser/Glycerol-Mischungen

Beide polymorphen Formen wurden aus der Ausgangssubstanz auskristallisiert (vgl. 6.3.12) und ebenfalls charakterisiert. Abbildung 58 zeigt Polymorph I (a/c) sowie Polymorph II (b/d), aufgenommen mit dem Rasterelektronenmikroskop und dem Polarisationsmikroskop. Ebenso wie in den Filmen ließen sich auch hier deutlich die Kristallstrukturen unterscheiden.

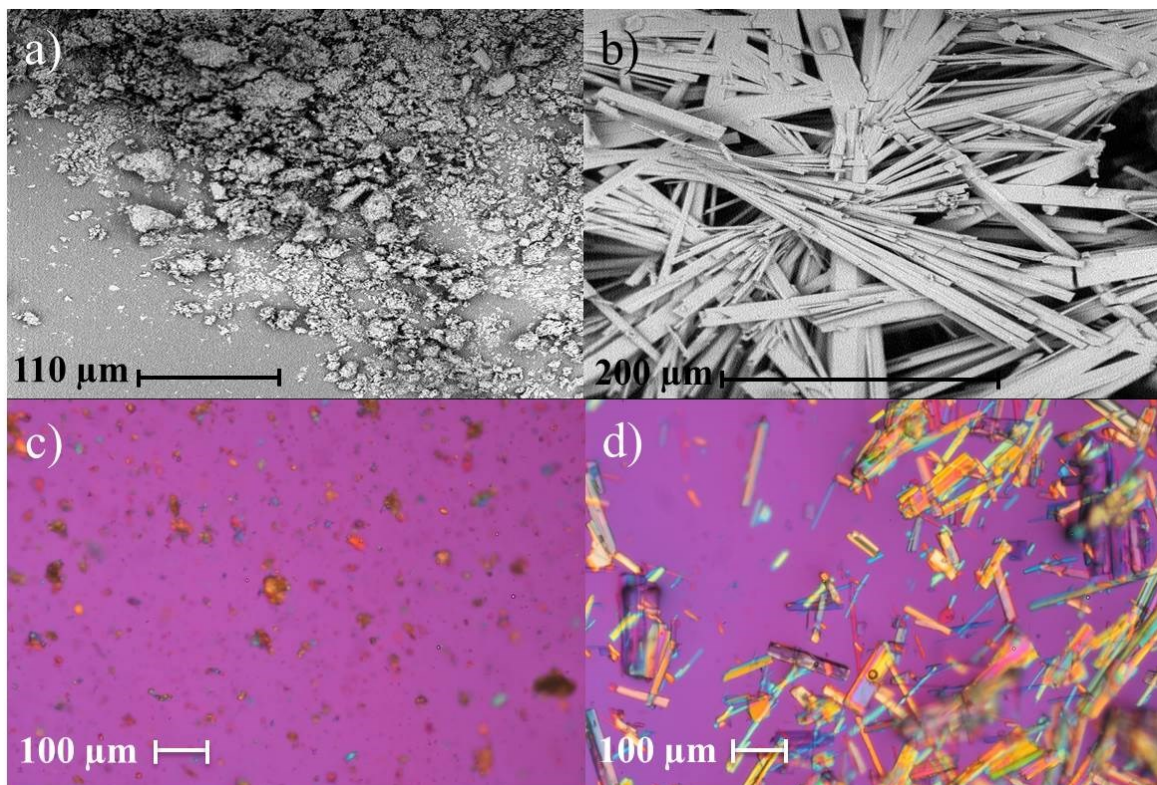


Abbildung 58: Polymorphe Formen von Loperamid, a) und c) Polymorph I, b) und d) Polymorph II
a) und b) Rasterelektronenmikroskop, c) und d) Polarisationsmikroskop (in Paraffin)

3.4.4.2. Reißspannung

Für alle Loperamid-Filme wurden die Reißspannung, die maximale Kraft bei Reißen des Films sowie die Reißdehnung mittels Zug-Prüfgerät ermittelt (vgl. 6.3.8.). Exemplarisch werden in Abbildung 59 einige HPMC- und HPC-Formulierungen verglichen. Hierbei fiel auf, dass die Filme auf Basis der unterschiedlichen Polymere deutliche Unterschiede in den mechanischen Eigenschaften aufwiesen. Dies wurde auch schon für die Ibuprofen-Formulierungen beschrieben (vgl. 3.3.4.2). Auffällig war ebenfalls, dass die HPC-Formulierungen deutlich höhere Standardabweichungen zeigten, welches an der Klebrigkeit der Filme lag. Es kam nicht immer, wie bei den HPMC-Filmen zu einem klaren Riss. Die angewandte Maximalkraft, und demzufolge auch die Reißspannung lagen für die HPMC-Filme im Allgemeinen höher. Die ermittelte Dehnung für die HPMC-Filme lag konstant für alle Formulierungen bei 2–3 %. Insgesamt gab es für die HPMC-Filme nur geringe Variabilität zwischen den unterschiedlichen Formulierungen 58–67.

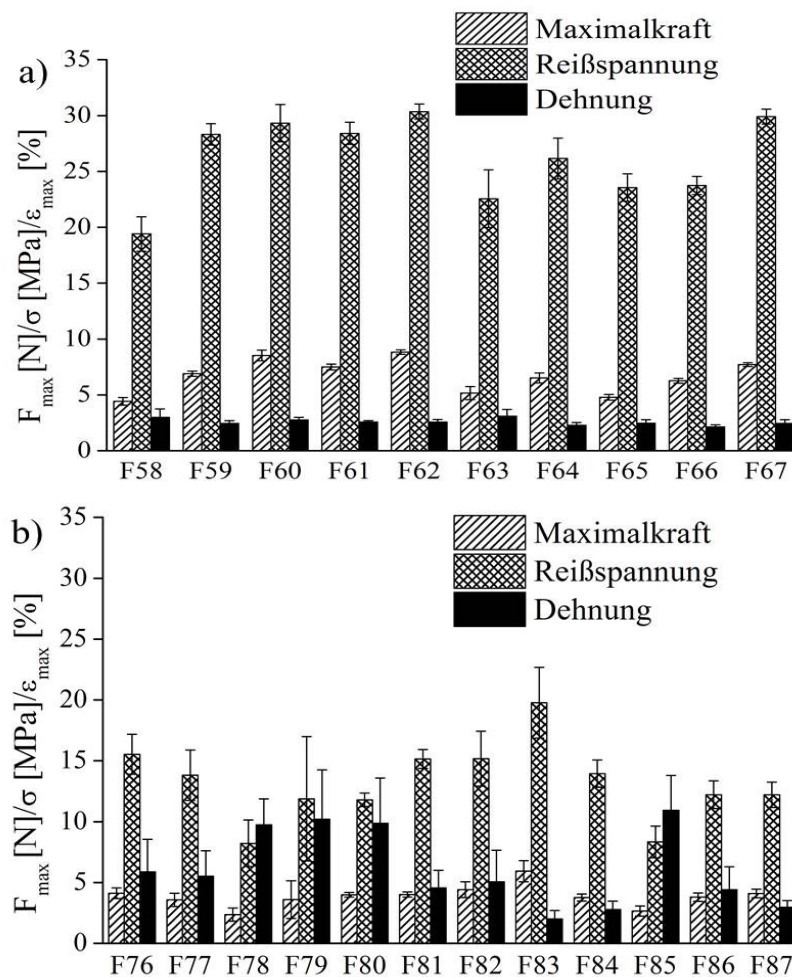


Abbildung 59: Mechanische Eigenschaften der Loperamid-Filme, a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, Maximalkraft [N], Reißspannung [MPa], Dehnung bei maximaler Kraft [%], MW \pm s, n=4–6

Die höhere Reißspannung der HPMC-Filme verglichen mit den HPC-Filmen, lag zum einen an der höheren Maximalkraft, zum anderen an der geringeren Dicke der Filme. Dies wurde bereits für die Ibuprofen-Filme beschrieben. Die etwas geringere Reißspannung für F58, F63, F65 und F66 ist auf die geringeren Maximalkräfte und diese wiederum auf die geringere Dicke (vgl. Abbildung 52) der Filme zurückzuführen. Dieser signifikante Zusammenhang ($p < 0,001$) konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,946 für HPMC-Filme gezeigt werden (Abbildung 60). HPC-Formulierungen ließen sich nur schwierig voneinander abgrenzen, da die Standardabweichungen verhältnismäßig hoch waren. Die Variationskoeffizienten der Maximalkräfte der HPC-Filme (bis zu 43,0 %) waren höher als die der HPMC-Filme (bis zu 11,5 %). Die HPC-Filme wiesen aufgrund dessen keine lineare Korrelation bezüglich der Dicke der Filme und der Maximalkräfte auf ($R = 0,045$).

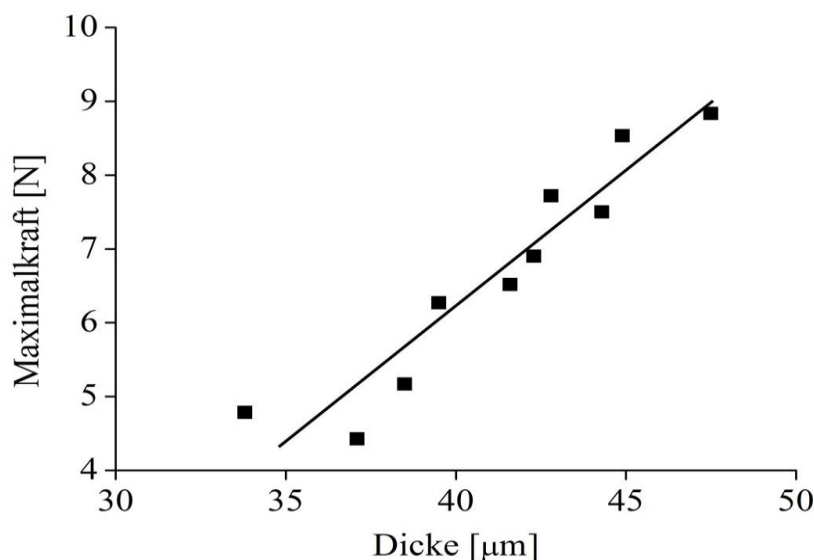


Abbildung 60: Korrelation zwischen der Maximalkraft [N] und der Dicke [μm] der 6 cm^2 großen HPMC-Filme F58–F67, $R = 0,946$, MW, $n = 6$

Eine deutliche Unterscheidung konnte allerdings bezüglich der Dehnung der Filme gemacht werden. Die Filme mit einem Anteil an 0,3 % Glycerol (F78–F80, F85) zeigten deutlich höhere Werte als alle anderen HPC-Formulierungen, welches erwartet wurde, da Glycerol als Weichmacher fungierte und diese Filme verhältnismäßig klebrig und dehnbar waren. Liew et al. (2014) zeigten, dass die Erhöhung der Weichmachers nicht nur einen Einfluss auf die Dehnung bei Reißen des Films, sondern auch auf die Reißspannung hatte. So führte die Erhöhung der Glycerolfraction von 1,5 auf 4,5 % zu einer Abnahme der Reißspannung von $16,4 \pm 1$ auf $14,3 \pm 1$ MPa. Aufgrund der großen Streuungen bzw. der geringen Änderungen der Glycerolfraction von 0,1 auf 0,3 %, konnte dies für die hier gezeigten Filme nicht beobachtet werden. Die Formulierungen mit unterschiedlicher Arzneistofffraktion (F68–F73, F88–F93)

zeigten für die HPMC–Filme ähnliche Ergebnisse wie für die übrigen HPMC–Formulierungen. HPC–Filme mit erhöhter Arzneistofffraktion zeigten eine geringe Dehnung von $1,2\pm 0,2\%$, da die Filme durch die höhere Feststofffraktion deutlich brüchiger waren, als die übrigen HPC–Filme.

3.4.4.3. Zerfall

Von allen Formulierungen wurden von je 6 Filmen mittels der Petrischalenmethode (vgl. 6.3.9) die Zerfallszeiten bestimmt. Abbildung 61a zeigt die Zerfallszeiten der HPMC–Filme und Abbildung 61b die der HPC–Formulierungen. Insgesamt zerfielen alle Filme innerhalb von höchstens 60 Sekunden und wurden als schnell zerfallend bewertet. Die HPMC–Formulierungen zerfielen insgesamt schneller als die HPC–Formulierungen. Dies lag zum einen an der geringeren Dicke für die HPMC–Filme und zum anderen am Polymer. Durch die höhere Klebrigkeit der HPC–Filme, brauchten diese teilweise länger, um zu zerfallen. Eine Korrelation zwischen der Viskosität der entsprechenden Suspension und dem Zerfall der Filme konnte nicht festgestellt werden.

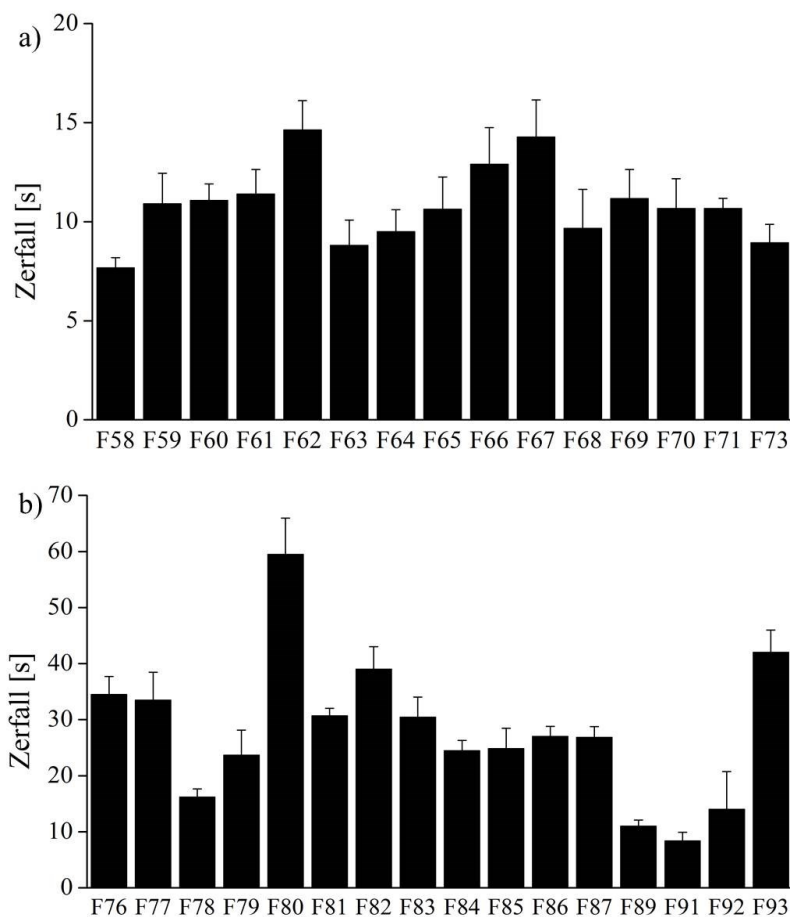


Abbildung 61: Zerfallszeiten der Loperamid–Filme, a) HPMC–Formulierungen, b) HPC–Formulierungen, MW±s, n=5–6

Für alle Formulierungen führte eine Steigerung der Polymerfraktion bzw. die Zugabe eines Verdickungsmittels zu erhöhten Zerfallszeiten, welches so erwartet wurde. Erhöhte Zerfallszeiten bei der Zugabe von Xanthangummi wurden bereits in der Literatur beschrieben (Sayed et al. 2013). Die Erhöhung der Arzneistofffraktion führte bei HPMC-Formulierungen zu keiner Änderung der Zerfallszeiten. Alle Filme (F68–F73) waren in weniger als 15 Sekunden zerfallen. HPC-Formulierungen mit einer Arzneistofffraktion von 7,6 % (F93) zerfielen im Vergleich dazu und im Vergleich zu den anderen HPC-Filmen mit gleicher Polymerfraktion (F89, F91–F92) innerhalb von 40 Sekunden anstatt innerhalb von 15 Sekunden. Dies konnte auf die hohe Dicke und Masse der Filme zurückgeführt werden, welche in 3.4.4.1 beschrieben wurde. Im Vergleich zu den Tadalafil-Formulierungen wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, da die Filme eine ähnliche Arzneistoffbeladung hatte. Verglichen mit den Ibuprofen-Formulierungen zeigten die Loperamid-Formulierungen schnelle Zerfallszeiten, da die Ibuprofen-Filme deutlich höher beladen waren. Diese Ergebnisse wurden somit erwartet.

3.4.4.4. Gehaltsbestimmung

Der Gehalt der Loperamid-Formulierungen wurde mittels HPLC ermittelt und der AV berechnet (vgl. 6.3.11.2.). Die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung sind in Abbildung 62 dargestellt.

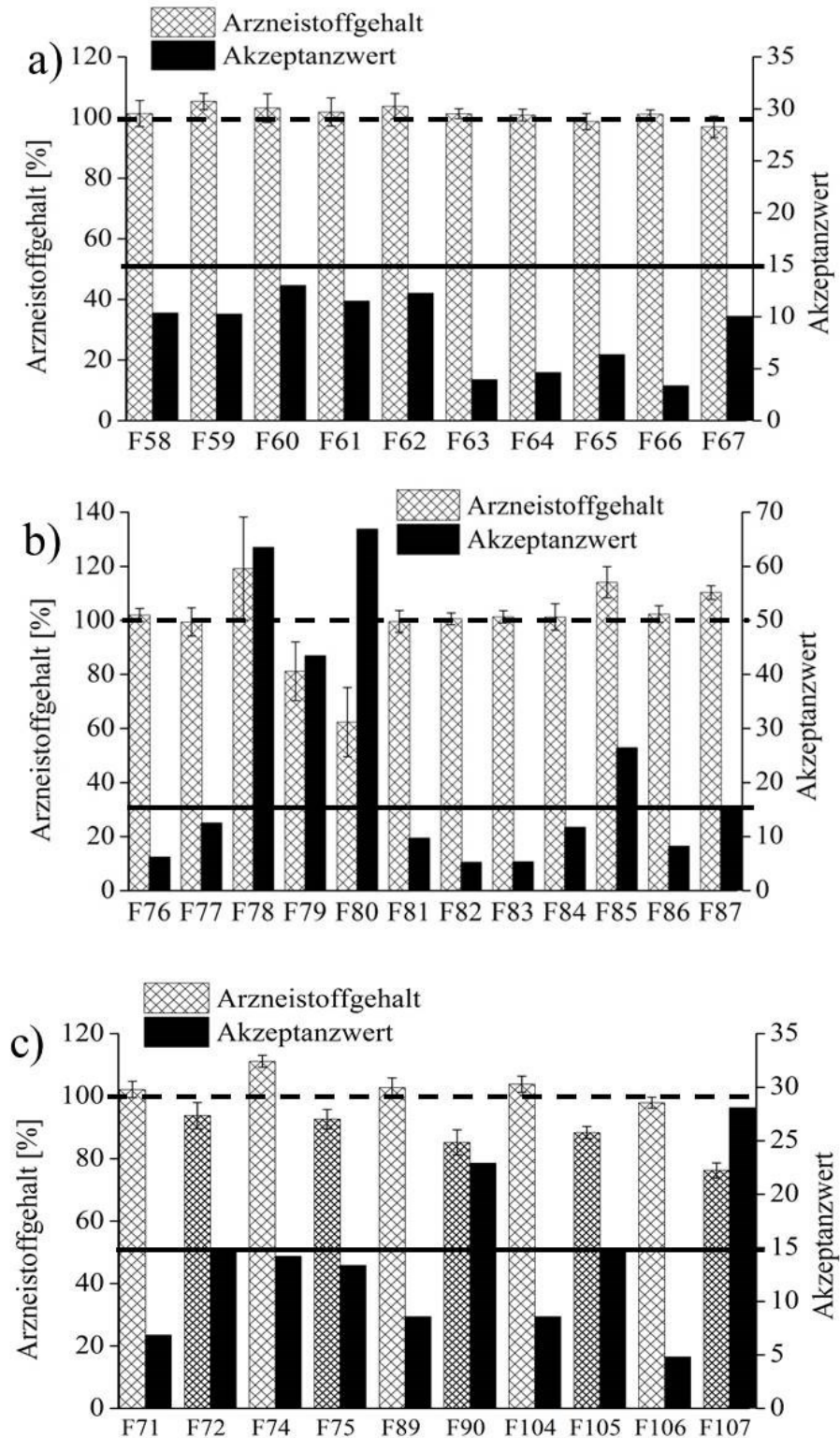


Abbildung 62: Gehaltsbestimmung a) HPMC-Formulierungen, b) HPC-Formulierungen, c) Vergleich unterschiedlicher Raket, feste Raket (dünn kariert), verstellbare Raket (dick kariert), Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert, MW \pm s, n=10 und AV (gemäß Ph. Eur. 2.9.40)

Die HPMC-Formulierungen zeigten alle einen mittleren Arzneistoffgehalt von nahezu 100 % und einen AV kleiner 15. Dies wurde erwartet, da die Filme alle als homogen bewertet wurden. Die geringen Standardabweichungen zeigten zudem, dass die Filme innerhalb der Formulierung nur geringe Streuungen aufwiesen.

Die HPC-Formulierungen zeigten ebenfalls bis auf vier Formulierungen einen mittleren Arzneistoffgehalt von nahezu 100 % und einen AV kleiner 15. F78-F80 und F85 wiesen deutlich zu hohe oder zu niedrige Werte für den mittleren Gehalt und hohe Standardabweichungen und demzufolge einen AV größer 15 auf. Dies lag an der Glycerolfraction von 0,3 %. Die HPC-Formulierungen wiesen bereits ohne den Zusatz von Weichmacher eine deutlich höhere Klebrigkeit bzw. Dehnbarkeit auf als die HPMC-Formulierungen. Dies wurde zuvor in den Reißspannungsprüfungen bereits beschrieben (vgl. 3.4.4.2). Der Zusatz von 0,3 % Glycerol führte dazu, dass es nur schwierig möglich war, den Film vor dem Schneiden von der Trägerfolie zu lösen (vgl. 6.2.5). Der Film wurde dabei zu stark gedehnt und der Soll-Arzneistoffgehalt pro Film, welcher zuvor berechnet wurde, war nicht mehr gewährleistet. Die polymorphe Form II, welche in allen HPC-Formulierungen vorhanden war, hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung.

Formulierungen mit unterschiedlicher Arzneistofffraktion führten bei HPMC-Filmen zu akzeptablen Ergebnissen mit einem Arzneistoffgehalt nahe 100 % und einem AV kleiner 15 (vgl. Anhang, Abbildung 84). HPC-Formulierungen bis 3,8 % Loperamidfraktion zeigten ebenfalls diese Ergebnisse. F93 mit einer Arzneistofffraktion von 7,6 % zeigte deutlich zu hohe Werte für den mittleren Arzneistoffgehalt und bestand die Prüfung auf Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen nicht. Dies wurde erwartet, da die Formulierung durch ihre hohe Viskosität zu Problemen beim Ausrakeln führte und hohe Trockenfilmdicken aufwies (vgl. 3.4.3.1 und 3.4.4.1). Die Senkung der Polymerfraktion auf 10 % und der Verzicht von Gummi arabicum (F94) führten zwar zu einer geringeren Viskosität, allerdings immer noch zu einer schlechten Verarbeitbarkeit und inhomogenen Filmen. Bei der Beladung von HPC-Filmen mit Loperamid ist demnach die Grenze zwischen 4 und 8 % Arzneistofffraktion erreicht bzw. die Polymerfraktion müsste weiter gesenkt werden. Da mit 8 % Arzneistofffraktion bzw. 10 mg/6 cm² Film allerdings der therapeutische Bereich von Loperamid schon überschritten wurde, ist dies für die Praxis nicht relevant. Hier sollten lediglich die Grenzen der Beladung für die Filmformulierung untersucht werden.

In dieser Arbeit wurde der Einfluss unterschiedlicher Rakel auf die Gleichförmigkeit der Filme untersucht (vgl. 6.2.3). Fast alle Formulierungen wurden mit der verstellbaren Rakel hergestellt, bei welcher die Nassfilmdicke anhand einer Schraube eingestellt werden kann. Zudem wurden zwei Rakel mit fester Spaltbreite gefertigt und mit der verstellbaren Rakel verglichen. Ein Vorteil der festen Rakel ist der Ausschluss möglicher Fehleinstellungen an der Schraube. Durch die fest eingestellte Spaltbreite haben alle Filme dieselbe Nassfilmdicke. Abbildung 62c zeigt die Ergebnisse von fünf Formulierungen, welche jeweils mit der verstellbaren und der festen Rakel ausgezogen wurden. Es wird deutlich, dass alle Formulierungen, welche mittels fester Rakel ausgezogen wurden, einen Gehalt unter 100 % aufwiesen. Einige der Formulierungen entsprechen zwar den Anforderungen des Arzneibuchs mit einem AV kleiner 15, allerdings waren alle Formulierungen unterdosiert. Es müsste daher zu Beginn der Formulierungsentwicklung eine höhere Mehreinwaage als 30 %, welche für die verstellbare Rakel üblich ist, definiert werden. Diese Mehreinwaage müsste in weiteren Experimenten ermittelt werden. Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass die feste Rakel eine gute Alternative zur verstellbaren Rakel bietet, da die Streuungen innerhalb der Formulierung verhältnismäßig klein waren und somit homogene Filme entwickelt werden konnten.

3.4.4.5. Stabilitätsuntersuchungen

Von einigen Loperamid-Formulierungen wurden Filme im Klimaraum bei 21 °C/45 % r.F. und im Klimaschrank bei 40 °C/75 % r.F. eingelagert (vgl. 6.3.14.2). Es wurden vor und nach drei bzw. sechs Monaten Lagerung jeweils die Masse und Dicke der Filme, der Zerfall und die Gleichförmigkeit des Gehaltes bestimmt.

Die Ergebnisse der Masse und Dicke nach Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F. für jeweils 10 Filme sind in Abbildung 63 dargestellt, wobei a) und c) die Ergebnisse der Masse b) und d) die Ergebnisse der Dicke zeigen. Bei Lagerung bei 21 °C/45 % r.F. traten wie erwartet keine bzw. vernachlässigbare Dicken- und Massenänderungen auf. Die Filme waren nach Lagerung immer noch flexibel und es fiel keine Änderung der äußeren Form auf. Verglichen mit den Tadalafil-Filmen zeigten die Loperamid-Filme bei 21 °C/45 % r.F. ähnliche Ergebnisse bezüglich der Dicke (vgl. 3.2.4.5). Ibuprofen-Filme zeigten im Vergleich dazu bei diesen Bedingungen keine Dickenänderung, welches in Kapitel 3.3.4.5 näher beschrieben ist.

Ähnliche Ergebnisse wie zuvor bereits für Tadalafil gezeigt, wurden für die Bedingungen 40 °C/75 % r.F. erhalten, bei welchen es zu einer Zunahme der Dicke kam. Der signifikante Anstieg der Dicke bei allen Formulierungen ($p < 0,002$) außer F68 ließ sich bei diesen

Lagerbedingungen durch die erhöhte Temperatur und demzufolge einem Schrumpfen der Filme erklären (vgl. 3.2.4.5). Die signifikante Abnahme der Masse bei allen Formulierungen ($p < 0,001$) außer F58 und F70, welche schon zuvor sowohl bei den Tadalafil- als auch bei den Ibuprofen-Filmen auftrat, konnte abschließend nicht sicher geklärt werden. Bei den Tadalafil-Filmen war eine Messschwankung wahrscheinlich, da die Streuungen nur gering ausfielen. Die Sublimation von Ibuprofen führte möglicherweise zu einer Abnahme der Masse der Filme nach Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. Die Streuungen der Masse für Loperamid-Filme auf HPMC-Basis fiel allerdings in einigen Fällen verhältnismäßig hoch aus. Messschwankungen wären aus diesem Grunde eher unwahrscheinlich. Aufgrund des Schmelzpunktes von 228,2 °C (vgl. 3.4.4.6) ist eine Sublimation des Arzneistoffes ebenfalls nicht zu erwarten. Die Struktur der Filme bzw. die Partikel im Film wurden mittels REM-Aufnahmen untersucht und es konnte keine Änderung nach Lagerung festgestellt werden. Die Filme erschienen nach dem Auslagern bei 40 °C/75 % r.F. eher brüchig. Es wäre somit möglich, dass trotz der erhöhten Luftfeuchte ein Wasserverlust durch die erhöhten Temperaturen auftrat und es somit zu einer Massenabnahme kam. Vergleicht man die HPMC-mit den HPC-Formulierungen, so fällt auf, dass die HPC-Formulierungen keiner Massenänderung unterliegen. Dies würde einen Hinweis darauf geben, dass das Polymorph II, welches in den HPC-Formulierungen enthalten ist, während der Lagerung keiner Änderung unterliegt, das Polymorph I in den HPMC-Filmen hingegen schon. Dies wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht und müsste in weiteren Experimenten überprüft werden.

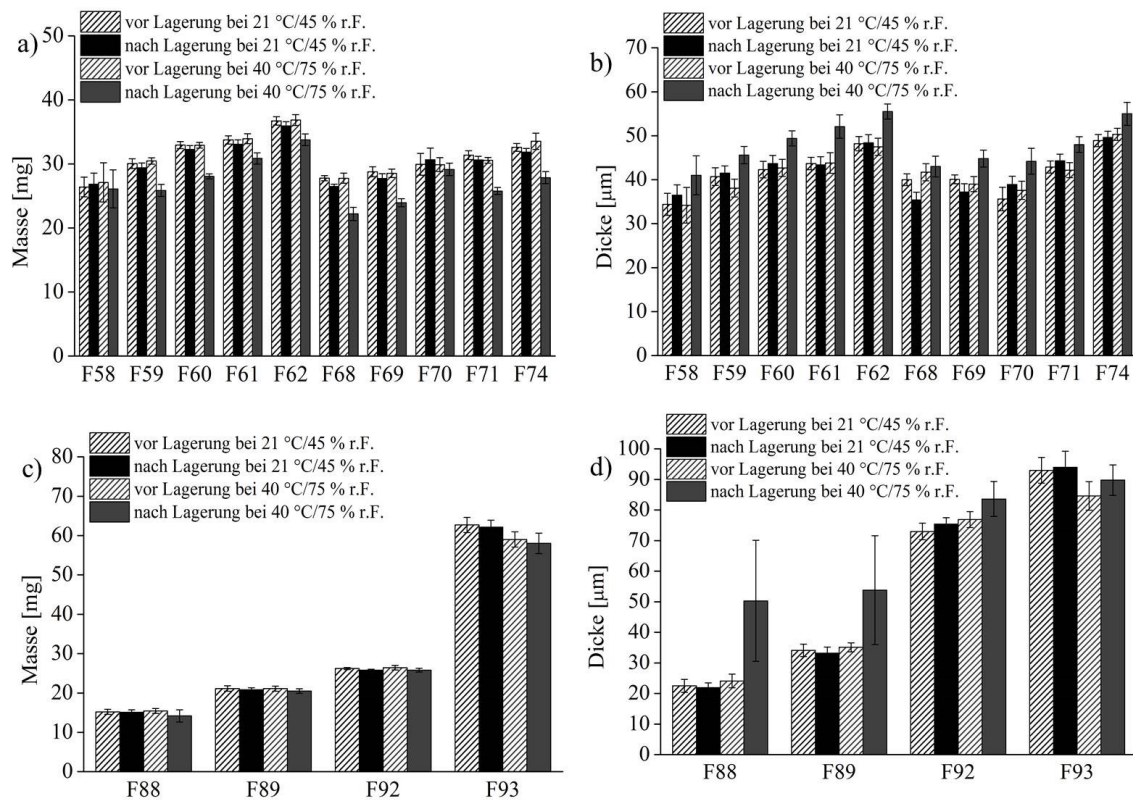


Abbildung 63: a) und c) Masse [mg] und b) und d) Dicke [μm] für Filme mit 6 cm^2 Fläche, a) und b) HPMC-Formulierungen (F58–F62, F68–F71, F74), c) und d) HPC-Formulierungen (F88, F89, F92, F93), bei $21\text{ °C}/45\text{ % r.F.}$ und $40\text{ °C}/75\text{ % r.F.}$, vor und nach drei Monaten Lagerung, $\text{MW}\pm\text{s}$, $n=10$

Der Zerfall der Filme wurde ebenfalls vor und nach der Lagerung nach drei Monaten bestimmt und ist in Abbildung 64 dargestellt. Durch die hohen Standardabweichungen – bedingt durch die Messmethode – ließen sich hier nur geringe Unterschiede zwischen den Filmen vor und nach der Lagerung feststellen. Insgesamt fällt allerdings auf, dass es keinen Unterschied zwischen den Filmen vor der Lagerung und bei $21\text{ °C}/45\text{ % r.F.}$ nach 3 Monaten Lagerung gab, welches so erwartet wurde, da es ebenfalls keine Änderung in Masse und Dicke dieser Filme gab. Eine signifikante Zunahme der Zerfallszeit ($p<0,024$) war für alle Formulierungen bis auf F70 nach Lagerung bei $40\text{ °C}/75\text{ % r.F.}$ zu verzeichnen, welches ebenfalls so erwartet wurde, da die Filme während der Lagerung einem Dickenzuwachs unterlagen. Die erhöhte Zerfallszeit wurde auf das langsamere Eindringen des Wassers in den dickeren Film zurückgeführt. Es wurde keine Korrelation zwischen dem Dickenwachstum und der erhöhten Zerfallszeit festgestellt, da die Ergebnisse beider Methoden hohe Variationskoeffizienten aufwiesen (Dicke bis $10,8\text{ %}$, Zerfallszeit bis $19,1\text{ %}$). Insgesamt sind aber alle Formulierungen noch schnell zerfallend mit Zerfallszeiten innerhalb von 25 Sekunden. Eine erhöhte Zerfallszeit nach Lagerung bei erhöhter relativer Feuchte bzw. Temperatur wurde bereits in der Literatur beschrieben. Preis et al. (2014) stellten nur geringe Änderungen fest, welches mit der Dauer der Lagerung (48 Stunden) in Zusammenhang gebracht werden kann.

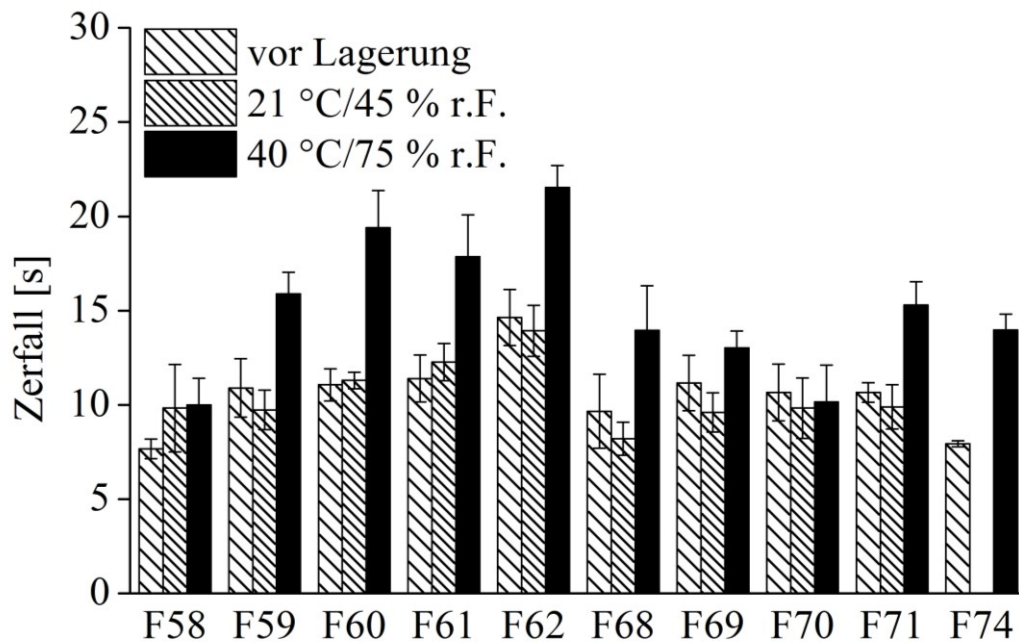


Abbildung 64: Zerfall [s] für Filme mit 6 cm² Fläche von HPMC-Formulierungen (F58–F62, F68–F71, F74), bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei Monaten Lagerung, MW±s, n=3–6

Jeweils 10 Filme jeder Formulierung wurden für die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes verwendet und der AV berechnet. Abbildung 65 zeigt den mittleren Arzneistoffgehalt vor und nach der Lagerung. Insgesamt unterlagen die HPMC-Formulierungen größeren Änderungen, als die HPC-Formulierungen. Bis auf F93, welche schon vor der Einlagerung die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes nicht bestanden hat, veränderte sich der Arzneistoffgehalt während der Lagerung für die HPC-Filme kaum. Die Formulierungen, welche bei 21 °C/45 % r.F. gelagert wurden, bestanden auch nach der Lagerung die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes. Die HPMC-Filme zeigten insgesamt einen Trend der Zunahme des Arzneistoffgehaltes bei Lagerung bei 40 °C/75 % r.F. Hier ist die Ursache ebenfalls – wie schon zuvor für die Masse der Filme beschrieben – ungeklärt. Generell waren einige Formulierungen dabei, welche durch einzelne Filme einen zu hohen Arzneistoffgehalt aufwiesen, da diese schon vor der Lagerung eine höhere Masse hatten als die übrigen Filme. Hier ist als Beispiel F58 zu nennen, welche einen Film mit höherer Masse enthielt (Variationskoeffizient für den mittleren Arzneistoffgehalt: 9,5 %). Würde man diesen Film von der Auswertung ausschließen, so würde diese Formulierung die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes bestehen. Dadurch, dass die Verwendung der verschiedenen Polymertypen zu unterschiedlichen Polymorphen von Loperamid im Film führte, müsste in weiteren Experimenten ein möglicher Zusammenhang geklärt werden. Insgesamt ist auch für die Loperamid-Formulierungen eine Lagerung bei konstanten Bedingungen, optimaler Weise in Aluminiumsachets verpackt, empfehlenswert.

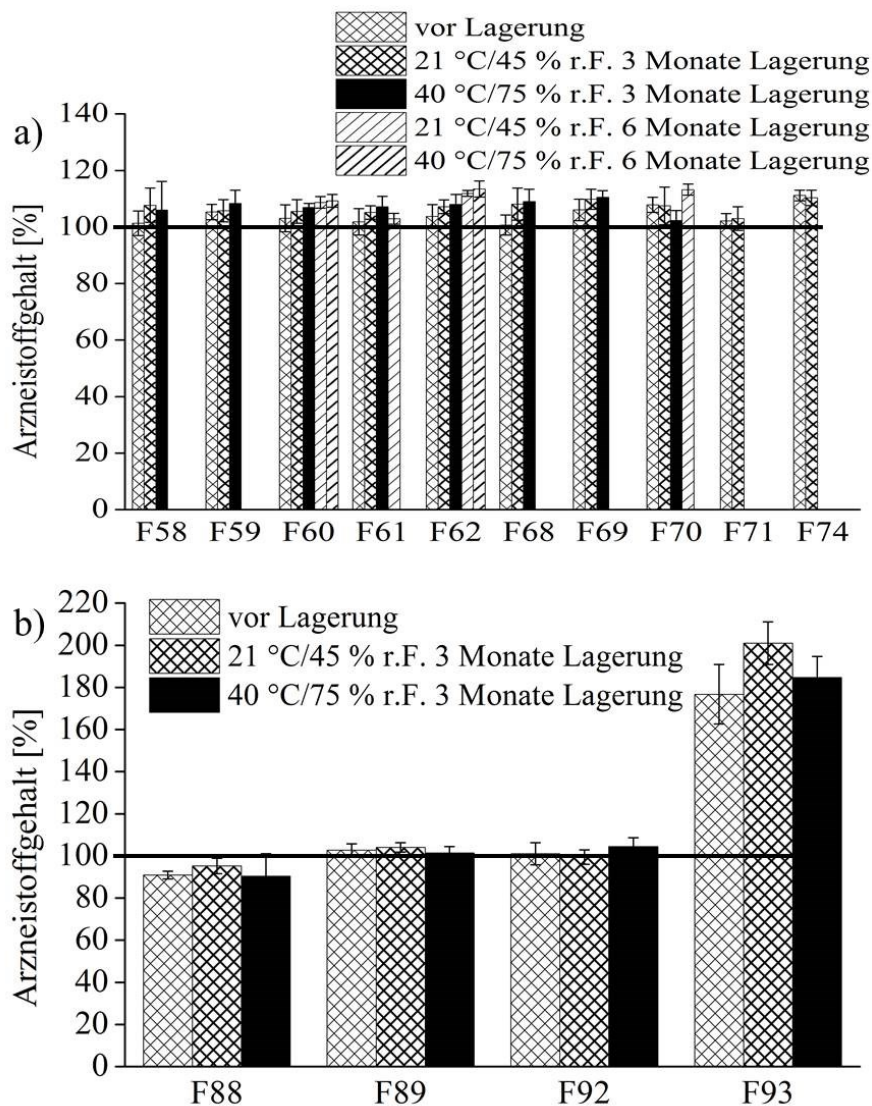


Abbildung 65: Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert für Filme mit 6 cm² Fläche, a) HPMC-Formulierungen (F58–F62, F68–F71, F74) und b) HPC-Formulierungen (F88, F89, F92, F93) bei 21 °C/45 % r.F. und 40 °C/75 % r.F., vor und nach drei bzw. sechs Monaten Lagerung, MW±s, n=10

3.4.4.6. Festphasencharakterisierung

Die Festphaseneigenschaften der Ausgangssubstanz Loperamid und seiner polymorphen Formen, unterschiedlicher Loperamid-Filme sowie der Polymer-Filme wurden mittels Röntgendiffraktometrie (Abbildung 68–Abbildung 69, vgl. 6.3.6) und DSC (Abbildung 70, vgl. 6.3.4) charakterisiert. Abbildung 66 zeigt die Diffraktogramme von Loperamid und HPMC- sowie HPC-Filmen. Die hier gezeigten Diffraktogramme wurden im Reflektionsmodus aufgenommen. Alle Polymer-Filme zeigten den für amorphe Stoffe charakteristischen Halo. Das Diffraktogramm der Ausgangssubstanz Loperamid, welche hier als Polymorph I vorliegt, zeigte das typische Beugungsmuster der kristallinen Substanz (van Rompay und Carter 1990).

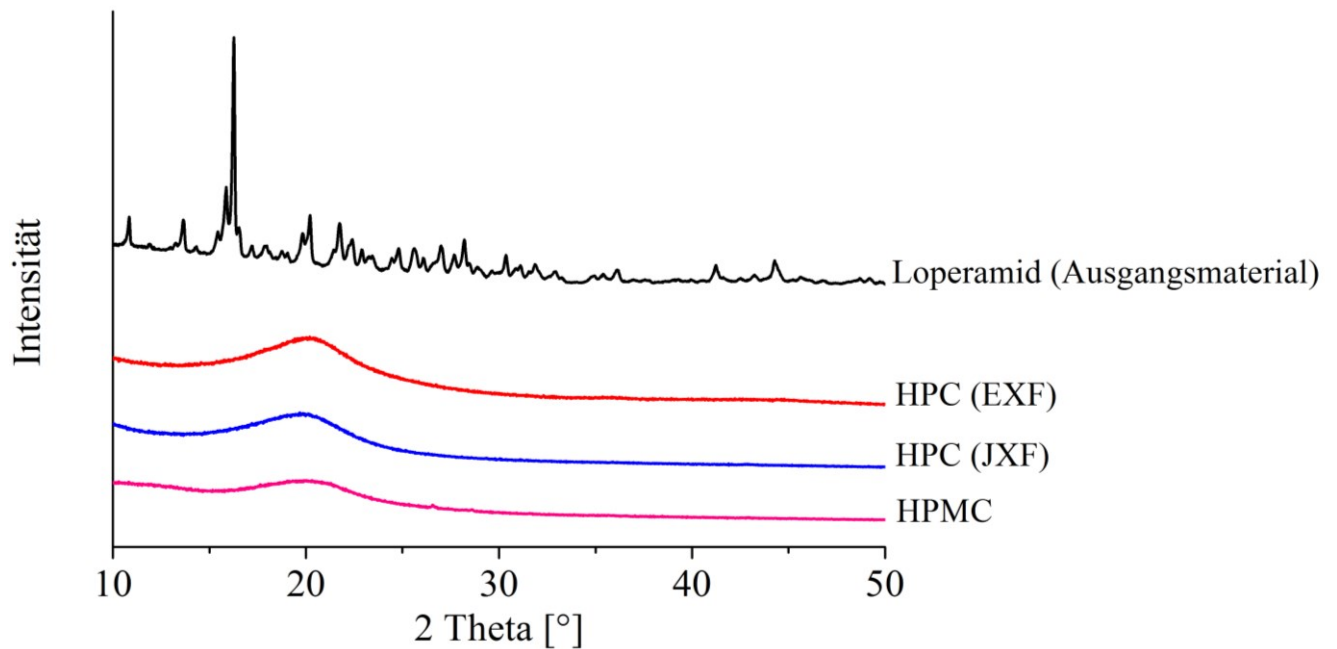


Abbildung 66: Röntgendiffraktogramme von Loperamid, HPC und HPMC, Messung im Reflektionsmodus, 10–50 2Θ , 0,017 2Θ Schritte, 30 s/Schritt, Messdauer 10 min

Wie bereits in 3.4.4.1 beschrieben, wurde für Loperamid in HPMC- und HPC-Filmen eine unterschiedliche Kristallmorphologie gezeigt. Die Kristalle in HPMC-Filmen wiesen eine isometrische, in HPC-Filmen hingegen eine nadelförmige Struktur auf. Aufgrund dieses Unterschiedes wurde eine Umwandlung in die andere polymorphe Form (II) für wahrscheinlich gehalten. Polymorph II zeigte ein Beugungsmuster (Abbildung 67), welches bereits von van Rompay et al. (1990) beschrieben wurde.

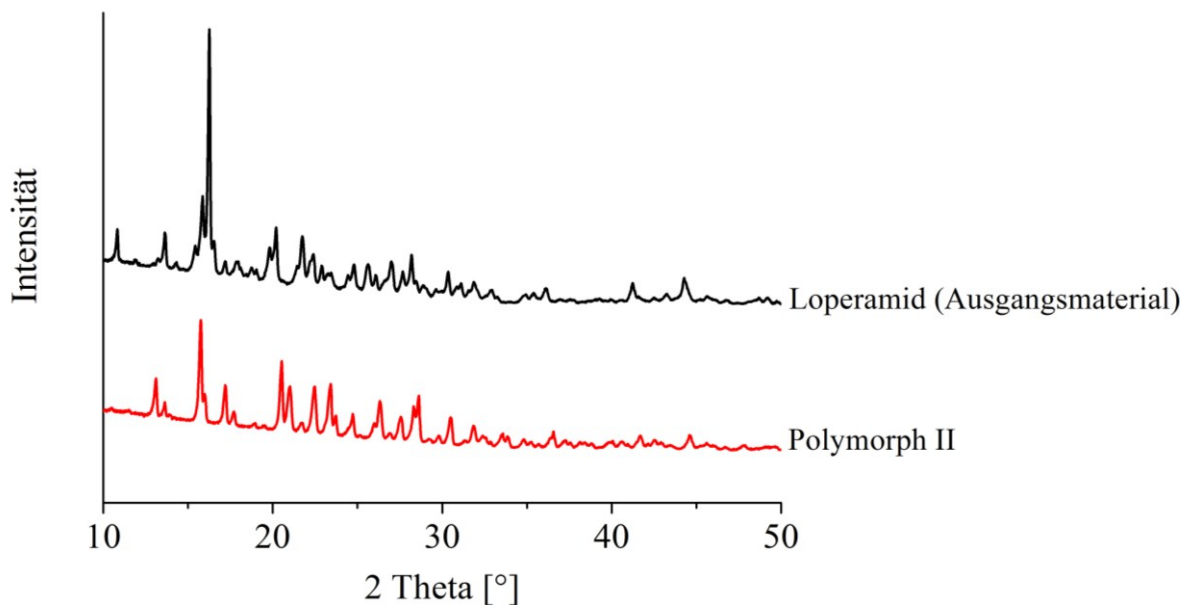


Abbildung 67: Röntgendiffraktogramme von Loperamid (Ausgangsmaterial) und Polymorph II, Messung im Reflektionsmodus, 10–50 2Θ , 0,017 2Θ Schritte, 30 s/Schritt, Messdauer 10 min

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurden beide polymorphen Formen (vgl. 6.3.12) im Transmissionsmodus vermessen und mit der Ausgangssubstanz verglichen (Abbildung 68). Die Ausgangssubstanz und das auskristallisierte Polymorph I (vgl. 6.3.12) zeigten identische Beugungsmuster, was erwartet wurde. Polymorph II zeigte dagegen deutliche Unterschiede. So gab es charakteristische Signale bei 10,8, 13,6, 15,8, 19,8, 21,8 und 22,4 2θ für die Ausgangssubstanz Loperamid und das auskristallisierte Polymorph I und bei 11,4, 13,0, 16,0, 17,7, 21,0, 21,7 und 22,4 2θ für Polymorph II. HPMC-Filme, welche isometrische Partikel zeigten, wiesen die charakteristischen Signale des Polymorphs I auf, wohingegen HPC-Filme, welche nadelförmige Partikel zeigten, die charakteristischen Signale des Polymorphs II aufwiesen. Die Umwandlung zum Tetrahydrat, welches ebenfalls in der Literatur beschrieben ist (van Rompay und Carter 1990; Caira et al. 1995), wurde aufgrund der Auswertung der Röntgendiffraktogramme sowie des Schmelzpunktes (190 °C), ausgeschlossen.

Es konnte in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden, dass die Verwendung von HPC in Loperamid-Suspensionen zu einer Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II führte. Dies geschah unabhängig vom verwendeten HPC-Typ. Es wurde zum ersten Mal gezeigt, dass das Polymorph II des Loperamids in nadelförmiger Form vorliegt. Der Mechanismus der Umwandlung bleibt ungeklärt. Ein möglicher Zusammenhang ist die bessere Löslichkeit des Loperamids in HPC-Suspensionen. Somit wäre ein Anlösen des Wirkstoffs und eine Umwandlung zu Polymorph II denkbar, welches allerdings nicht abschließend bewiesen werden konnte. Zhang et al. (2004) postulierten, dass in Lösungen eine Umwandlung von der stabilen zur metastabilen Form sowie umgekehrt von der metastabilen zur stabilen Form möglich ist. Nach Entfernen des Lösungsmittels kann entweder eine der polymorphen Formen oder aber auch eine Mischung aus diesen auskristallisieren. Dies wurde für Loperamid beobachtet, allerdings schon während der Suspensionsherstellung und nicht erst nach Entfernen des Lösungsmittels.

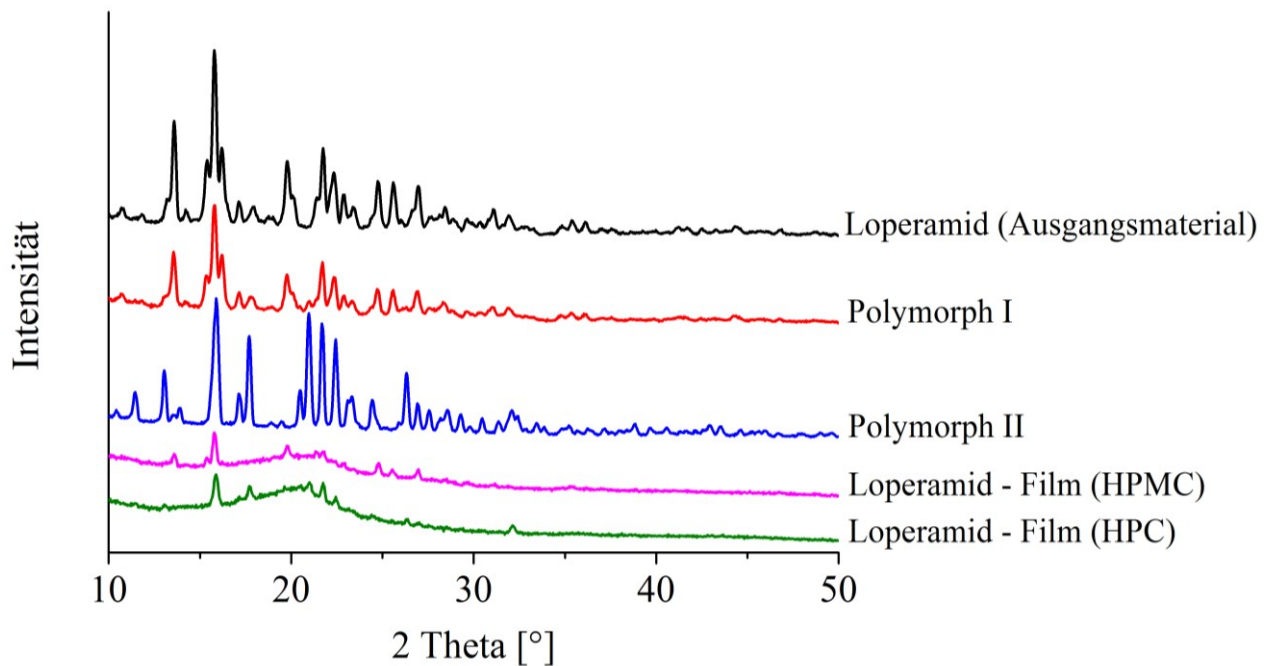


Abbildung 68: Röntgendiffraktogramme von Loperamid (Ausgangsmaterial), Polymorph I, Polymorph II und Loperamid-Filmen, Messung im Transmissionsmodus, 10–50 2Θ , 0,033 2Θ Schritte, 150 s/Schritt, Messdauer 25 min

Weitere Untersuchungen zur Struktur des Arzneistoffes in den Polymerfilmen wurden mit HPC-Formulierungen, welche Verdickungsmittel enthielten, durchgeführt (Abbildung 69). Formulierungen, welche nur HPC, HPC und Gummi arabicum oder HPC und Xanthangummi enthielten, zeigten den charakteristischen Peak des Polymorphs II bei 16,0, 21,0, 21,7 und 22,4 2Θ . Die Formulierung, welche HPC und Tragant als Verdickungsmittel enthielt, zeigte die charakteristischen Peaks des Polymorphs I bei 13,6, 15,8 und 19,8 2Θ . Es fiel auf, dass Formulierungen mit Polymorph II deutlich geringere Intensitäten im Diffraktogramm zeigten, als die Formulierung mit Polymorph I, wie bereits zuvor für weitere Formulierungen beschrieben. Ein möglicher Grund hierfür ist die nadelförmige Struktur. Rasterelektronenmikroskopische sowie polarisationsmikroskopische Aufnahmen bestätigten diese Ergebnisse (vgl. 3.4.4.1). HPC-Formulierungen mit Tragant zeigten isometrische Partikel, wohingegen alle anderen HPC-Formulierungen nadelförmige Partikel zeigten. Es konnte in weiteren Formulierungen gezeigt werden, dass die Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II in HPC-Formulierungen durch die Zugabe von Tragant unterbunden werden konnte. Hier bleibt der Mechanismus ebenfalls ungeklärt. Eine mögliche Ursache wäre die verringerte Löslichkeit von Loperamid in diesen Formulierungen und somit ein Ausbleiben des Anlösens und erneutes Auskristallisierens des Arzneistoffes.

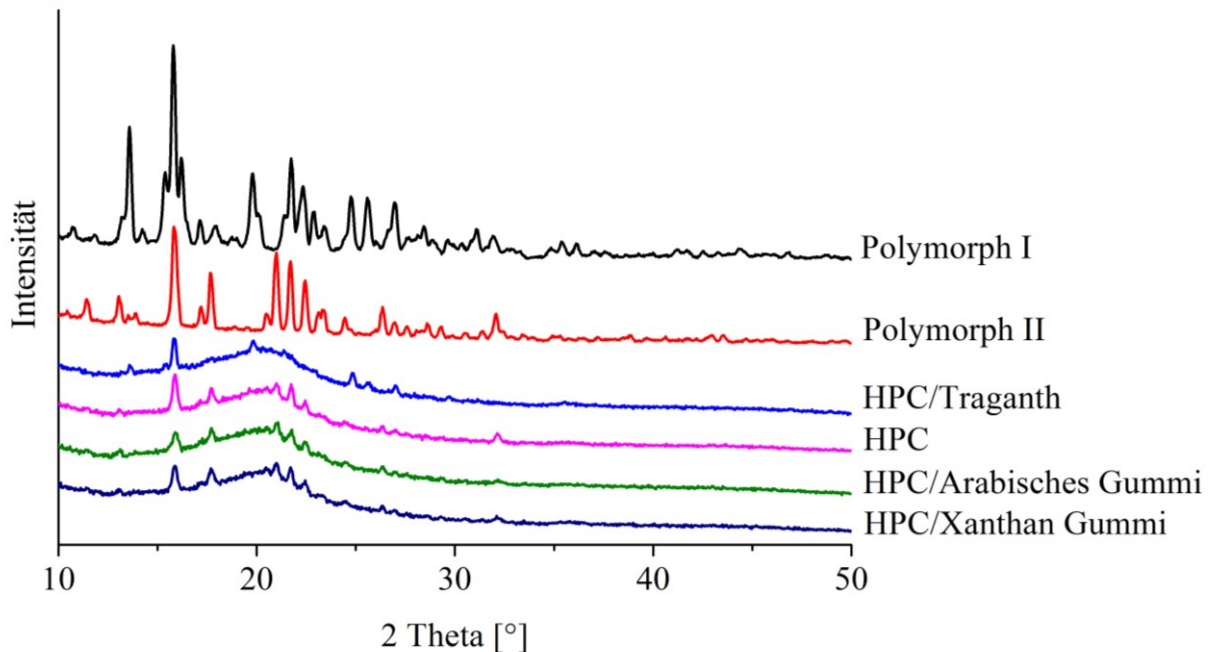


Abbildung 69: Röntgendiffraktogramme von Loperamid und unterschiedlichen Loperamid-Filmen (HPC), Tra: Traganth, Ga: Gummi arabicum, Xan: Xanthangummi, Messung im Transmissionsmodus, 10–50 2 θ , 0,033 2 θ Schritte, 150 s/Schritt, Messdauer 25 min

Loperamid und seine polymorphen Formen wurden weiterhin mittels der dynamischen Differenzkalorimetrie (DSC) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 gezeigt. Die Ausgangssubstanz Loperamid sowie das auskristallisierte Polymorph I zeigten die erwarteten Ergebnisse mit Schmelzpunkten bei 228,2 °C bzw. 228,4 °C (vgl. 6.3.4, n=1), sowie Schmelzenthalpien bei 91,6 J/g bzw. 92,6 J/g (vgl. 6.3.4, n=1) wie zuvor von van Rompay und Carter (1990) beschrieben. Der Schmelzpunkt von Polymorph II war wie erwartet geringer als der von Polymorph I. Die Ergebnisse bezüglich der Schmelzenthalpie von 3,6 J/g (n=1) deckten sich nicht mit den Literaturdaten. Die deutlich geringere Schmelzenthalpie ergab sich dadurch, dass das Polymorph II zusätzlich zum Schmelzpeak einen Glasübergang zwischen 100 und 130 °C zeigte (Abbildung 70). Dieser kam möglicherweise durch eine unvollständige Kristallisation des Loperamids unter den gewählten Versuchsbedingungen zustande. Ähnliche Ergebnisse zeigten Weuts et al. (2005b), welche die Stabilität von Loperamid in festen Dispersionen untersuchten. Die Schmelzenthalpien waren deutlich geringer als erwartet. Hierfür wurden zwei Erklärungen gegeben. Zum einen wurde es für möglich gehalten, dass es zu einem nicht nachweisbaren Schmelzen gekommen war, und zum anderen, dass die Anwesenheit von amorphem Loperamid die Schmelzenthalpie beeinflusste. Der zweite Ansatz deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit.

Tabelle 9: Schmelzpunkt [°C/K], Schmelzenthalpie [J*g⁻¹] und Schmelzentropie [J*K⁻¹] für Loperamid (Ausgangsmaterial), Polymorph I und Polymorph II

		Loperamidhydrochlorid (Ausgangsmaterial)	Polymorph I	Polymorph II
Schmelzpunkt [°C/K]		228,2/501,4	228,4/501,6	223,7/496,9
Schmelzenthalpie [J*g ⁻¹]	experimentell	91,6	92,6	3,6
Schmelzentropie* [J*K ⁻¹]		0,18	0,18	0,007
Schmelzpunkt [°C/K]		224,4/497,6	224,4/497,6	218,4/491,6
Schmelzenthalpie [J*g ⁻¹]	Literatur**	91,3	91,3	76,2
Schmelzentropie* [J*K ⁻¹]		0,18	0,18	0,16

* bezogen auf 1 g Substanz, ** van Rompay und Carter, 1990

Für die Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II ist eine monotrope Umwandlung anzunehmen, wobei die Temperatur der Transformation von Polymorph I zu Polymorph II deutlich unterhalb der Schmelztemperatur liegt. Die Schmelztemperatur von Polymorph I liegt allerdings über der von Polymorph II. Außerdem sind die in der Einleitung beschriebenen Regeln für eine monotrope Umwandlung gegeben (vgl. Kapitel 1.4).

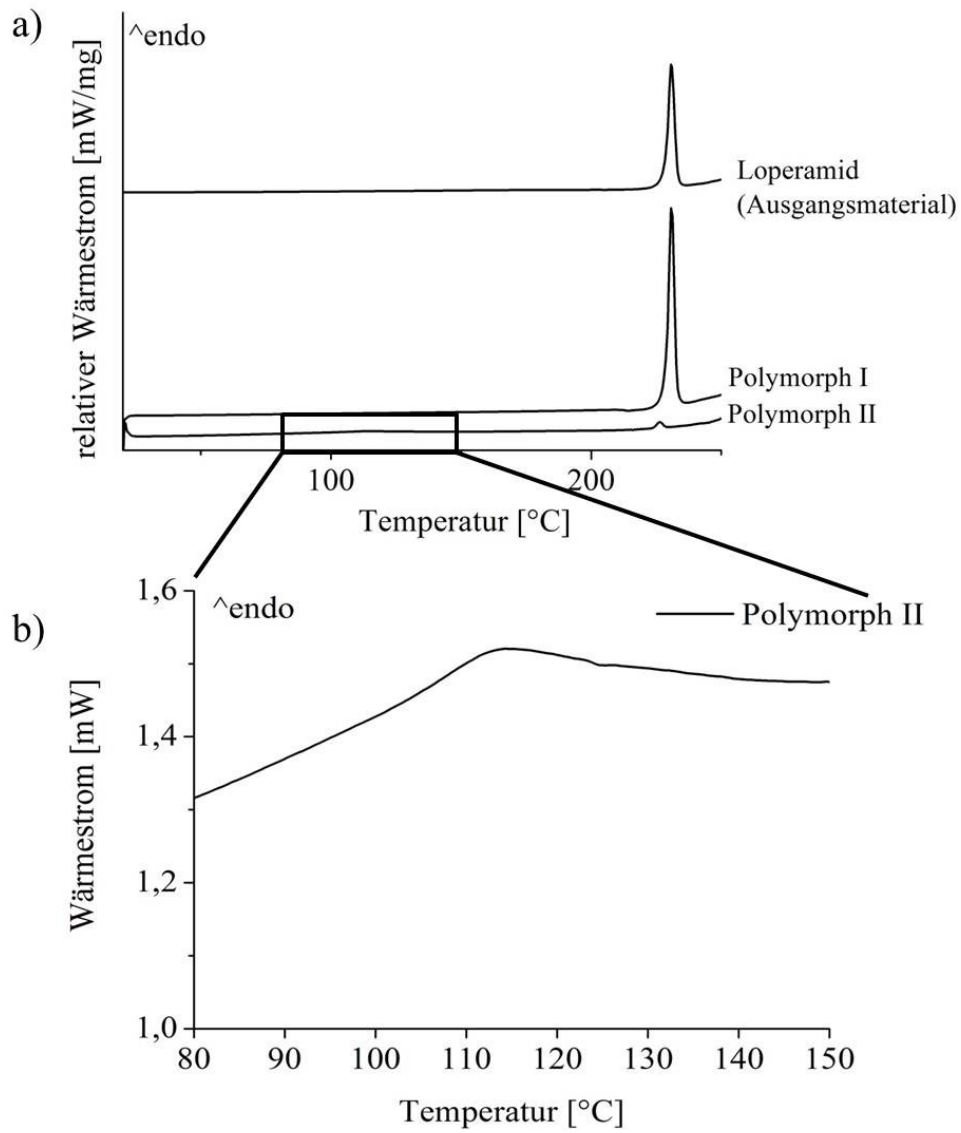


Abbildung 70: DSC-Kurven von a) Loperamid (Ausgangsmaterial), Polymorph I und Polymorph II, b) Ausschnitt aus a): Vergrößerung der Polymorph II Kurve zwischen 80 und 150 °C

3.4.5. Statistische Versuchsplanung Loperamid

Aufgrund der vorangegangenen Ergebnisse im Hinblick auf die unterschiedlichen polymorphen Formen sowie die Unterbindung der Umwandlung durch Zugabe von Traganth wurde ein Versuchsplan erstellt (vgl. 6.4). Es wurden insgesamt drei Versuchspläne durchgeführt, in welchen die HPC-Typen JXF, EXF und LF verwendet wurden. In jedem der Pläne dienten HPC, Traganth und Glycerol als Faktoren, welche auf 2 Stufen untersucht wurden. Die Zusammensetzung, sowie die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 18–Tabelle 20 dargestellt. Die Ergebnisse für die Zerfallszeit sind nicht dargestellt, da diese keine signifikanten Ergebnisse in der statistischen Auswertung zeigten. Die Ergebnisse zeigten, dass die Typen JXF und EXF in den hier gewählten Konzentrationen nicht geeignet waren, um homogene Filme herzustellen. Eine weitere Möglichkeit der Durchführung der Versuchspläne wäre das Einstellen einer definierten Viskosität gewesen. Allerdings hätten auch hier nicht alle Suspensionen zu akzeptablen Filmen geführt, da wie zuvor beschrieben die Filmeigenschaften nicht nur von der Viskosität sondern von weiteren Faktoren, wie z.B. der Oberflächenspannung abhängen. Die meisten der vorliegenden Formulierungen zeigten einen zu hohen mittleren Arzneistoffgehalt und einen $AV > 15$. Diese Inhomogenität wird auch durch die hohen Standardabweichungen der Dickenbestimmung dieser Formulierungen, verglichen mit den LF-Formulierungen, widerspiegelt. Die Ursache für die Inhomogenität der Formulierungen wurde zuvor schon für Ibuprofen-Formulierungen beschrieben. Hohe Viskositäten führten zu dicken und schweren Filmen, da sich die Suspension hinter der Rakel aufstaute. Niedrig viskose Suspensionen hingegen zeigten ein Zusammenlaufen der Suspension auf der Trägerfolie und demnach keine akzeptablen Filme. Die Formulierungen, welche den HPC-Typ LF enthielten, bestanden alle die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes mit einem mittleren Arzneistoffgehalt nahe 100 % und einem $AV < 15$. Dieser HPC-Typ wurde in dieser Arbeit für die Filmformulierungen insgesamt als gut geeignet bewertet.

Zur Auswertung der Ergebnisse der Versuche wurden der AV sowie die Zerfallszeit ausgenommen, da diese keine signifikanten Ergebnisse lieferten. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der Modellqualität (Abbildung 71) sowie mittels des Koeffizienten Plots (Abbildung 73) ausgewertet. Für einige Parameter wurden die Modelle mittels einer rückwärts gerichteten Regression (*Backward-Regression*) optimiert, indem nicht signifikante Faktoren von der Auswertung ausgenommen wurden (vgl. 6.4).

Abbildung 71 zeigt die Qualität der Modelle für die drei HPC-Typen mit R^2 (Bestimmtheitsmaß), Q^2 (Vorhersagbarkeit), der Modellvalidität sowie der Reproduzierbarkeit. Insgesamt wies das Modell für den Typ EXF die schlechtesten Qualitätsmerkmale auf, was aufgrund der hohen Streuungen und inhomogenen Filme erwartet wurde. Verglichen dazu zeigte das Modell für den Typ JXF relativ gute Qualitätsmerkmale mit einem hohen Bestimmtheitsmaß und einer hohen Reproduzierbarkeit.

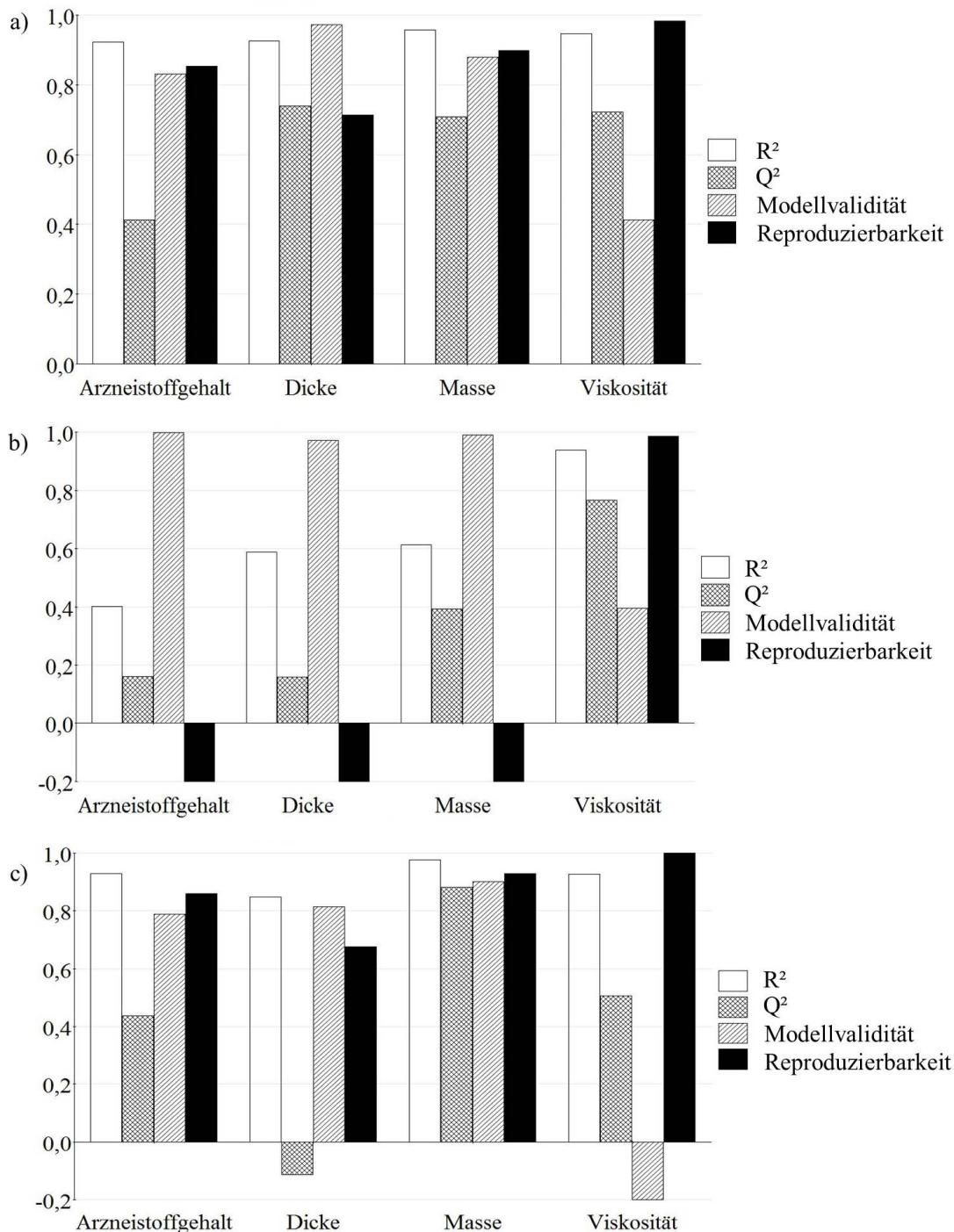


Abbildung 71: Qualität des Modells für a) Klucel® JXF, b) Klucel® EXF und c) Klucel® LF

Die höchste Reproduzierbarkeit für alle Modelle wurde für die Viskosität der Suspensionen ermittelt, welches für den Typ LF zu einer schlechten Modellvalidität führte, da diese Parameter miteinander korrelieren. Wie bereits für vorangegangene Formulierungen gezeigt, zeigten auch die Formulierungen des Versuchsplanes eine signifikante Korrelation ($R=0,872$, $p<0,001$) zwischen Arzneistoffgehalt und Masse der Filme (Abbildung 72), sowie zwischen Feststofffraktion x Nassfilmdicke und der Masse der Filme ($R=0,609$, $p<0,001$).

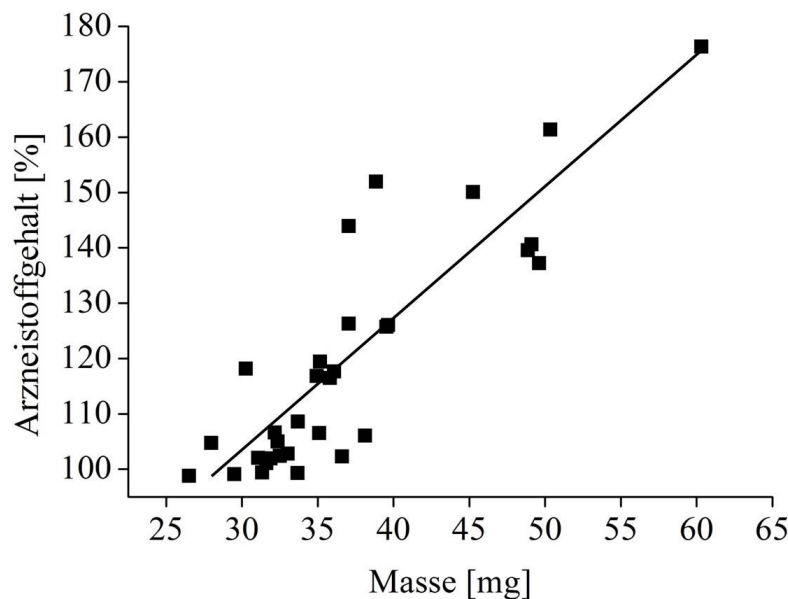


Abbildung 72: Korrelation zwischen Arzneistoffgehalt[%] und der Masse [mg] der 6 cm² großen Filme, $R=0,872$, MW, $n=10$

Die Auswertung der Koeffizienten-Plots (Abbildung 73) zeigte deutliche Unterschiede zwischen den HPC-Typen. Während für JXF und LF signifikante Einflüsse von Faktoren und Wechselwirkungen erhalten wurden, waren durch die hohen Vertrauensbereiche für das statistische Modell des Typs EXF keine signifikanten Unterschiede detektierbar. Insgesamt hatte der Faktor Glycerol keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Der Weichmacher in Filmen kann Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften nehmen, welche hier nicht untersucht wurden. Es kann zu einer erhöhten Dehnbarkeit und ebenfalls Klebrigkeit der Filme kommen, welches zuvor für Formulierungen mit 0,3 % Glycerolfraction beobachtet wurde (vgl. 3.4.4.2). Für die Typen JXF und LF hatten die Faktoren HPC und Traganth einen deutlichen Einfluss auf die Parameter Dicke und Masse der Filme, sowie Viskosität der Suspension. Eine Erhöhung von HPC bzw. die Zugabe von Traganth führte zu Filmen mit signifikant höherer Masse und Dicke, sowie höherer Viskosität der Suspensionen, welches erwartet wurde. Für den Typ JXF wurde zusätzlich ein signifikanter Einfluss auf den Parameter Arzneistoffgehalt festgestellt. Dieser resultierte aus der direkten Korrelation zwischen Masse des Films und Arzneistoffgehalt.

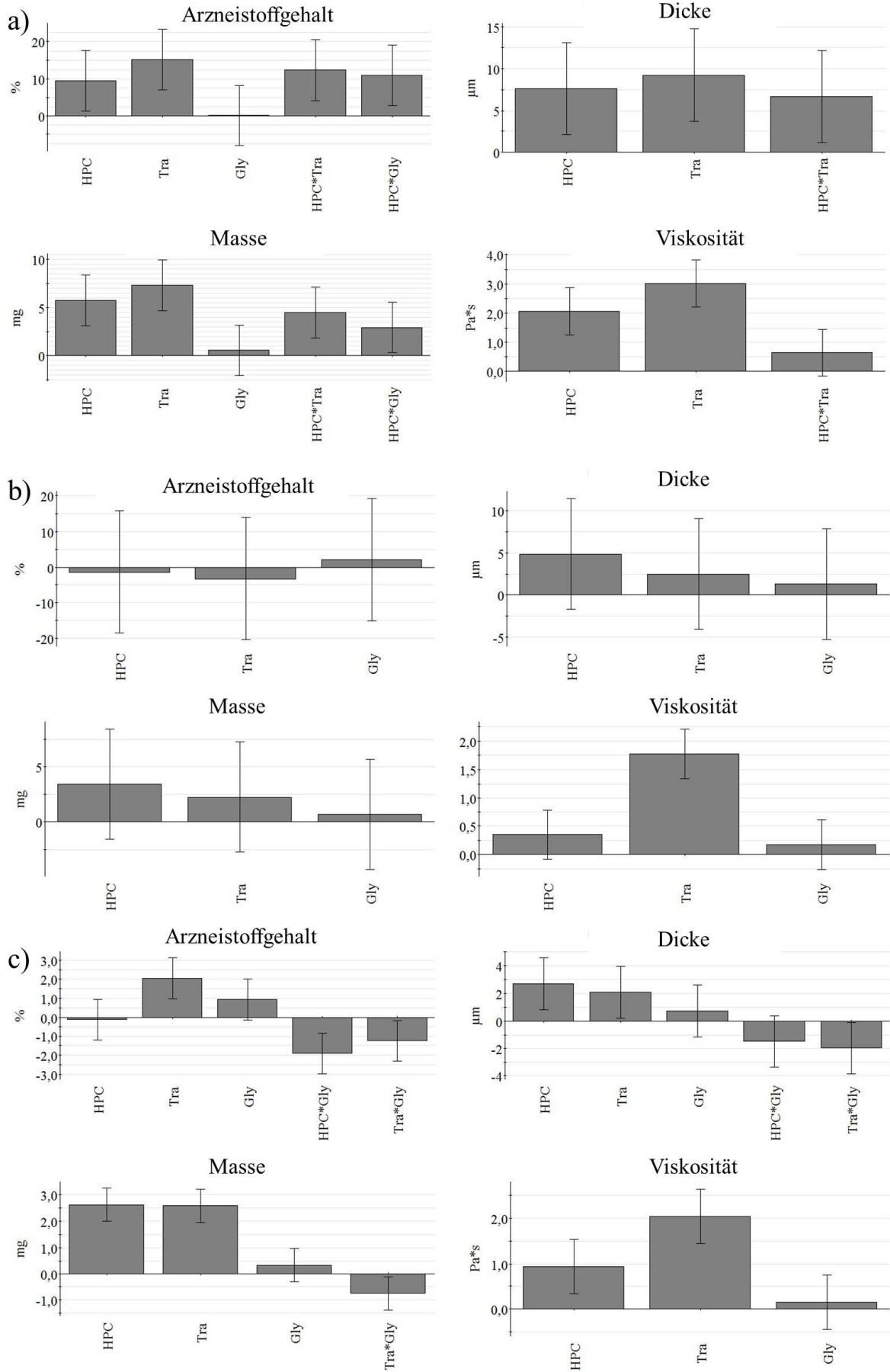


Abbildung 73: Koeffizienten-Plots der optimierten Modelle für a) Klucel® JXF, b) Klucel® EXF und c) Klucel® LF

Zur Beurteilung der Kristallstruktur wurden polarisationsmikroskopische Aufnahmen aller Formulierungen des statistischen Versuchsplanes angefertigt. Die Auswertung der Aufnahmen ist in Tabelle 21 im Anhang dargestellt. Es wurde erwartet, dass alle reinen HPC-Formulierungen ausschließlich nadelförmige Kristalle und somit Polymorph II enthalten, welches bis auf F115 der Fall war. Die isometrischen Partikel im Film lassen sich nur durch einen Fehler bei der Herstellung (Verunreinigung mit Traganth) bzw. einen Beschriftungsfehler der Aufnahme erklären. Für HPC-Formulierungen mit Traganth als Verdickungsmittel wurden isometrische Kristalle und somit Polymorph I erwartet. Dies war nicht in allen Formulierungen gegeben. Einige Suspensionen zeigten nadelförmige Kristalle und die Filme isometrische Strukturen oder umgekehrt. Einige Formulierungen enthielten eine Mischform aus beiden polymorphen Formen. Die Röntgendiffraktogramme bestätigten die durch die Aufnahmen erwartete polymorphe Form in der jeweiligen Formulierung. Als mögliche Ursache der nadelförmigen Struktur trotz Zugabe von Traganth wurde ein zeitabhängiges Verhalten vermutet, welches in 3.4.6 näher beschrieben wird.

Das Auftreten von Mischungen aus zwei polymorphen Formen wurde bereits in der Literatur beschrieben. Cimarosti et al. (2010) konnten zeigen, dass die Entwicklung von Tabletten sowie einer Injektionslösung mit einer Mischung aus Form 1 und 3 der Substanz Casopitant Mesylat möglich war. Dies wurde durch die nur geringen Unterschiede in den Eigenschaften der beiden Formen ermöglicht. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Löslichkeit, der Freisetzung bzw. der Schmelzpunkte beider Polymorphe. Beckmann et al. (1998) zeigten weiterhin, dass die stabile Form C und die metastabile Form A der Substanz Abecarnil ebenfalls in einer Mischung vorlagen, wenn bereits geringe Mengen der Form C als Kristallisationskeim vorhanden waren. Bei Einsatz der reinen metastabilen Form A, war es möglich die Umwandlung zur stabileren Form C zu unterbinden. Dies war nur möglich, solange keine Kristallisationskeime von Form C anwesend waren.

3.4.6. Zeitabhängige Umwandlung zu Polymorph II

Wie in 3.4.5 beschrieben, führten nicht wie erwartet alle Formulierungen des Versuchsplanes, welche Traganth enthielten zu Filmen mit Polymorph I und isometrischen Kristallstrukturen. Insgesamt neun Traganth-haltige Formulierungen wurden erneut hergestellt. Hierbei wurde bei der Herstellung der Suspension zunächst Traganth hinzugegeben. Erst dann erfolgte die Zugabe von HPC. Alle Formulierungen zeigten die isometrische Kristallstruktur und das typische Beugungsmuster im Röntgendiffraktogramm des Polymorphs I. Es konnte hiermit gezeigt werden, dass die Umwandlung von Polymorph I

zu Polymorph II in HPC-Formulierungen durch die Zugabe von Traganth unterbunden werden konnte, wenn die Traganth-Zugabe vor der HPC-Zugabe erfolgte. Bei der Durchführung der Versuchspläne zuvor wurde auf die Reihenfolge der Zugabe von HPC und Traganth nicht geachtet.

3.4.7. Zusammenfassung

In diesem Teil der Arbeit wurde der Modellarzneistoff Loperamid für die Entwicklung orodispersibler Filme eingesetzt. Es wurden sowohl die Suspensionen als auch die Filme charakterisiert. Alle niedrig viskosen Formulierungen zeigten ein idealviskoses Fließverhalten, wobei alle höher viskosen Suspensionen zu einem pseudoplastischen Fließverhalten führten. Die Suspensionen zeigten keine Thixotropie. Die relative Viskosität hing insbesondere von der gewählten Arzneistofffraktion und der Polymerfraktion und weniger vom Polymertyp abhing.

Es war möglich, homogene Filme mit unterschiedlichen Polymertypen sowie unterschiedlicher Arzneistofffraktion zu entwickeln. Insgesamt führten hierbei HPMC sowie der HPC-Typ LF zu den besten Ergebnissen hinsichtlich der Homogenität sowie der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes.

Die Verwendung unterschiedlicher Polymere in Filmen bzw. Suspensionen führte zur Anwesenheit beider polymorpher Formen. HPMC-Formulierungen enthielten Polymorph I, wohingegen HPC-Formulierungen Polymorph II aufwiesen. Es wurde erstmals gezeigt, dass Polymorph I eine isometrische Kristallmorphologie aufweist, wohingegen Polymorph II eine nadelförmige Kristallmorphologie zeigt. Eine Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II konnte durch die Zugabe von Traganth unterbunden werden, falls Traganth der Suspension zuerst zugesetzt wurde. Bei Zugabe von HPC vor Traganth kam es zu einer Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II.

Der Mechanismus der Umwandlung zu Polymorph II bzw. der Unterbindung der Umwandlung durch Traganth bleibt ungeklärt. Eine mögliche Ursache stellt die veränderte Löslichkeit des Loperamids in HPC-Formulierungen dar.

Die Umwandlung zu Polymorph II hatte keine Auswirkungen auf die Filme bezüglich der Gleichförmigkeit des Gehaltes. Ein Einfluss auf das Freisetzungsprofil von Loperamid wäre denkbar, wurde in dieser Arbeit allerdings nicht untersucht.

4. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Herstellung und Charakterisierung von orodispersiblen Polymerfilmen mit schwer wasserlöslichen Modellarzneistoffen. Die Modellarzneistoffe wurden hinsichtlich ihrer Löslichkeit in Wasser und der therapeutischen Dosierung gewählt. Tadalafil und Loperamid wurden als niedrigdosierte Arzneistoffe mit Dosierungen zwischen 0,5–10 mg/6 cm² Film und Ibuprofen als Beispiel für Filme mit höherer Beladung (25–100 mg/6 cm² Film) für den Einsatz im pädiatrischen Bereich ausgewählt.

Zunächst wurden Placebo-Lösungen sowie –Filme hergestellt und charakterisiert, um den Konzentrationsbereich für die eingesetzten Polymere zu beurteilen. Es war nicht möglich, einen einheitlichen Viskositätsbereich zu bestimmen, in welchem ein Film mit den gewünschten Anforderungen resultierte, da die Eigenschaften von weiteren Faktoren abhingen, wie z.B. dem Weichmacheranteil bzw. der Oberflächenspannung der Lösung. Es war allerdings möglich, einen Konzentrationsbereich für jedes untersuchte Polymer festzulegen, bei welchem die hergestellte Lösung zu einem geeigneten Film führte.

Die Suspensionen wurden hinsichtlich ihrer Stabilität beurteilt und zeigten wie erwartet mit steigender Viskosität eine langsamere Partikelsedimentation. Im Allgemeinen wurden für alle Arzneistoffe die arzneistoffhaltigen Filme trotz des suspendierten Arzneistoffes als homogen und flexibel bewertet. Filme mit höheren Beladungen zeigten allerdings häufig eine raue Oberfläche und waren teilweise brüchig. Bis auf einige Filme, welche entweder klebrig waren oder eine hohe Beladung aufwiesen, zeigten alle Filme einen schnellen Zerfall innerhalb von 60 Sekunden. Bis auf einige Ausnahmen bestanden alle Formulierungen die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehaltes.

Die Lagerstabilität war bei 21 °C/45 % r.F. für alle Formulierungen gegeben. Die Lagerstabilität bei 40 °C/75 % r.F. hingegen war nicht für alle Formulierungen gegeben. So waren bei den Tadalafil-Filmen die Formulierungen mit Gummi arabicum als Verdickungsmittel stabil, Formulierungen ohne Gummi arabicum hingegen nicht. Dieser Zusammenhang müsste in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Bei einigen Ibuprofen-Formulierungen kam es zur Abnahme des Gehaltes, welches möglicherweise mit einer Sublimation des Arzneistoffes zusammenhängt. Auch nicht alle Loperamid-Formulierungen entsprachen den Anforderungen des Arzneibuchs bezüglich des Gehalts der

Filme nach Lagerung. Aus diesem Grund ist eine Lagerung bei konstanten Bedingungen, z.B. 21 °C/45 %r.F., optimaler Weise in Aluminiumsachets verpackt, empfehlenswert.

Der Einsatz von Loperamid als Modellarzneistoff führte zu unterschiedlichen polymorphen Formen, abhängig davon, welches Polymer für die Filmherstellung eingesetzt wurde. HPMC-Formulierungen enthielten Polymorph I, wohingegen HPC-Filme Polymorph II enthielten. Es konnte erstmals gezeigt werden, dass sich die polymorphen Formen in ihren Kristallstrukturen unterscheiden, mit isometrischen Kristallen für Polymorph I und nadelförmigen Kristallen für Polymorph II. Die Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II konnte durch Zugabe von Traganth unterbunden werden, falls Traganth der Suspension zuerst zugesetzt wurde. Bei Zugabe von HPC vor Traganth, kam es zu einer Umwandlung von Polymorph I zu Polymorph II. Der Mechanismus der Umwandlung zu Polymorph II bzw. der Unterbindung der Umwandlung durch Traganth bleibt ungeklärt. Eine mögliche Ursache stellt die veränderte Löslichkeit des Loperamids in HPC-Formulierungen dar.

Hinsichtlich der Loperamid-Formulierungen führten insbesondere HPMC sowie der HPC-Typ LF als filmbildende Polymere zu Filmen mit den gewünschten Eigenschaften. HPC-Filme wurden mittels statistischer Versuchsplanung evaluiert. Geringe Veränderungen der Faktoren bzw. im Herstellungsprozess führten zu hohen Streuungen in den Messergebnissen und machten einen Vergleich nur schwierig möglich.

Die Entwicklung orodispersibler Filme mit schwer wasserlöslichem Arzneistoff in kristalliner Form wurde erfolgreich durchgeführt. Durch die Verwendung unterschiedlicher Polymere und den Einsatz von drei Modellarzneistoffen mit unterschiedlichen Eigenschaften, war die Entwicklung verschiedener Filme mit den gewünschten Eigenschaften möglich. Die Forschungsergebnisse dieser Arbeit stellen die Möglichkeit des Einsatzes kristalliner Arzneistoffe in suspendierter Form in Filmformulierungen heraus.

5. Summary

The aim of this work was the preparation and characterization of orodispersible polymer films with poorly water-soluble model drugs. The model drugs were chosen with regard to their solubility in water and their therapeutic dose. Tadalafil and loperamide were selected as low-dose drugs at doses of 0.5–10 mg/6 cm² film and ibuprofen as an example for films with higher loadings (25–100 mg/6 cm² film) for the use in pediatric patients.

Placebo-solutions as well as -films were initially prepared for film casting and characterized in order to assess the concentration range for the utilized polymers. It was not possible to define a specific viscosity range at which a solution always led to an appropriate film due to the dependency on other factors, such as the plasticizer content and the surface tension of the solution. It was possible, however, to define a range of concentrations for each tested polymer, wherein the produced solution led to a suitable film.

The suspensions were assessed for their stability and, as expected, showed slower particle sedimentation with increasing viscosity. In general, the drug-containing films were evaluated to be homogeneous and flexible, despite the presence of suspended drug. Films with higher loadings, however, often showed a rough surface and were partly brittle. Except for a few films that were either sticky or had a high loading, all films showed rapid disintegration within 60 seconds. With few exceptions, all formulations met the requirements of the European Pharmacopoeia regarding content uniformity.

Storage stability was not given for all formulations at 40 °C/75 % r.h. Tadalafil-films containing arabic gum as thickener were stable, whereas films without arabic gum were not stable. This relationship needs to be verified in further studies. Some ibuprofen-films showed a decrease in API content after storage, which may be related to a sublimation of the drug. Furthermore, not all loperamide-formulations met the requirements of the European Pharmacopoeia after storage. For this reason, storage at constant conditions, such as 21 °C/45 % r.h., ideally packed in aluminium sachets is recommended.

The use of loperamide as model drug resulted in different polymorphic forms, depending on the polymer used. HPMC-formulations contained polymorph I, whereas HPC-films contained polymorph II. It was first shown that the polymorphic forms differ in their crystal structures; isometric crystals were shown for polymorph I and needle-shaped crystals for polymorph II. Tragacanth was able to prevent the transformation to polymorph II, if it was

dissolved first before HPC. When HPC was added to the suspension first, the conversion to form II occurred, even after further addition of tragacanth.

Regarding loperamide, particularly HPMC and HPC LF as film-forming polymers led to films with the desired properties. HPC-films were evaluated using statistical experimental design. Minor changes of the factors or in the manufacturing process led to high variations in the measurement results.

The development of orodispersible films containing a poorly soluble API in crystalline form was successfully achieved. By polymer screening and the use of three model drugs with different properties, the development of various films with the desired properties was feasible. The findings of this work highlight the possibility of using crystalline drugs in suspended form in film formulations.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

Tabelle 10: Verwendete Arzneistoffe, Arbeitsstandards und Tadalafil-Verunreinigungen

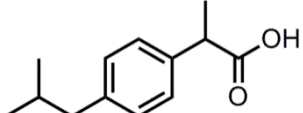
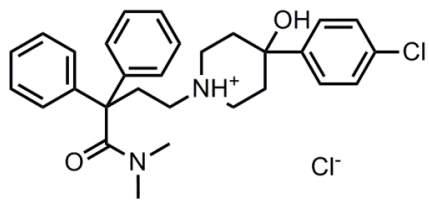
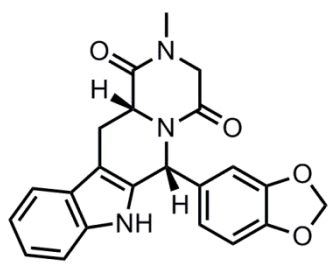
Substanz	Strukturformel	Charge	Bezugsquelle
Ibuprofen 90 (alle außer s. Ibuprofen 350)		nicht bekannt	BASF SE, Ludwigshafen
Ibuprofen 350 (F45, F46, F47, F53, F55)		0901891	Losan Pharma, Neuenburg, Deutschland
Referenzsubstanz		5.0	EDQM, Straßburg, Frankreich
Loperamid- hydrochlorid (im Text: Loperamid)		00561419	Janssen Pharmaceutica , Beerse, Belgien
Tadalafil		LH(P)- 0021012	Vamsi Labs, Solapur, Indien
Arbeitsstandard		TD0111210	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Chloro-Acetyl- Verunreinigung		QC-3/FD/ WS001/09	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Desmethyl- Verunreinigung		FDImp/(63)4	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Dimethylamino- Verunreinigung		FDImp/(63)2 3	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
L-Tadalafil		FDImp/(745) 21	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Transisomer		(063)159	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
		FDImp(63)75	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien

Tabelle 11: Substanzen für die Filmherstellung

Substanz	Handelsname	Charge	Bezugsquelle
Glycerol 85 %		12111505	Caelo, Hilden, Deutschland
Gummi arabicum		3155997	Merck, Darmstadt, Deutschland
HPMC	Pharmacoat [®] 606	3028038	Shin-Etsu, Tokio, Japan
	Metolose [®] 65SH-50	0125740	Shin-Etsu, Tokio, Japan
	Methocel [®] K100	DT308026	Colorcon, Harleysville, USA
HPC	Klucel [®] JXF	91334	Ashland, Waalwijk, Niederlande
		37790	
	Klucel [®] EXF	91332	Ashland, Waalwijk, Niederlande
	Klucel [®] LF	27065	Ashland, Waalwijk, Niederlande
		49192	
	Klucel [®] EF	39019	Ashland, Waalwijk, Niederlande
	Klucel [®] ELF	39017	Ashland, Waalwijk, Niederlande
	Nisso [®] L	NAL2721	Nisso, Tokio, Japan
Methylcellulose	Metolose [®] SM-4	7025200	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Traganth		09546100	Merck, Darmstadt, Deutschland
Wasser, gereinigt			eigene Gewinnung, Destillation
Xanthangummi	Xantural [®] 11K	3C7561K	CP Kelco, Atlanta, USA

Tabelle 12: Substanzen für analytische Versuche

Substanz	Bezugsquelle
Acetonitril	VWR, Darmstadt, Deutschland
Ammoniak 25 %	Merck, Darmstadt, Deutschland
Citronensäure, wasserfrei	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Ethanol 96 %	VWR, Darmstadt, Deutschland
Isopropanol	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriummonohydrogenphosphat	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natronlauge, 1 M	Applichem, Darmstadt, Deutschland
ortho-Phosphorsäure 85 %	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Propylenglycol	Caelo, Hilden, Deutschland
Triethylamin	Sigma-Aldrich, Seelze, Deutschland

6.2. Herstellungsmethoden

6.2.1. Herstellung der Placebo-Lösungen

Zur Herstellung der Placebo-Lösungen wurde die entsprechende Menge Wasser und ggf. Glycerol eingewogen. Die entsprechende Menge Polymer wurde eingewogen und unter Rühren auf einem Magnetrührer IKA[®] RCT classic (IKA, Staufen, Deutschland) der Wasser/Glycerol-Mischung hinzugefügt. Die Lösung wurde gerührt bis keine Luftblasen mehr vorhanden waren. Es wurden Ansatzgrößen von 50–100 g hergestellt.

6.2.2. Herstellung der Suspensionen

Zur Herstellung der Suspensionen wurde der Arzneistoff auf einer Analysenwaage mit einem Messbereich bis 220 g und einer Messgenauigkeit von 0,1 mg (Typ CP224S, Sartorius, Goettingen, Deutschland) abgewogen. Die entsprechende Menge Wasser und ggf. Glycerol wurde eingewogen und die Mischung mit einem Ultra-Turrax[®] T 18 digital (IKA, Staufen, Deutschland) mit Dispergierwerkzeug (S18N19G) bei einer Geschwindigkeit von 25.000 Umdrehungen pro Minuten (UpM) für 1 Minute homogenisiert. Die entsprechende Menge Polymer wurde anschließend anteilsweise hinzugefügt und mit dem Ultra-Turrax[®] eingearbeitet bis die Mischung homogen war. Bei Verwendung mehrerer Polymere wurden diese nacheinander hinzugefügt. Die Suspension wurde auf dem Magnetrührer gerührt bis keine Luftblasen mehr vorhanden waren. Es wurden Ansatzgrößen von 100–150 g hergestellt.

6.2.3. Rakel

Zur Herstellung der Filme wurde entweder eine verstellbare Rakel (Erichsen, Hemer Deutschland) oder eine Rakel mit fester Spaltbreite (eigene Fertigung, Feinmechanik, Heinrich–Heine–Universität, Düsseldorf, Deutschland) verwendet. Die Spaltbreite der verstellbaren Rakel konnte auf einen Spalt bis 1500 µm eingestellt werden. Die Rakel mit fester Spaltbreite hatten einen Spalt von 233 ± 28 µm und 442 ± 18 µm, welcher mittels Schieblehre mit einem Messbereich bis 150 mm (Model Nr. CD–15CPXR, Mitutoyo, Neuss, Deutschland) an 10 verschiedenen Stellen entlang des Spalts (22 cm) vermessen wurde.

6.2.4. Berechnung der Arzneistofffraktion

Die Berechnung der Arzneistofffraktion in der Suspension wurde wie im Folgenden beschriebenen durchgeführt. Als Beispiel dient ein Film, welcher 2 mg Loperamid/6 cm² Film enthalten sollte. Die Rakelhöhe wird in diesem Beispiel auf 300 µm eingestellt. Die Fläche des Films betrug 880 cm² (22 x 40 cm). Das Volumen der Suspension berechnete sich aus der Rakelhöhe und der Fläche des Films und war demnach 26,4 cm³ (880 cm² x 0,03 cm). Die Dichte der Suspension betrug ca. 1,05 g/cm³ (vgl. 6.3.3). Die Masse von 27,72 g (26,4 cm³ x 1,05 g/cm³) Suspension enthält 0,29 g ((880 cm²/6 cm²) x 2 mg) Loperamid. Entsprechend der Herstellerangaben der Rakel wurden 30 % Mehreinwaage für den Arzneistoff berechnet (Erichsen GmbH & Co.KG 2007).

6.2.5. Herstellung der Filme

Die Herstellung der Filme erfolgte mittels einer Filmziehbank (Model 509/1, Erichsen, Hemer, Deutschland). Eine Folie aus einer Polyamid/Polyestermischung (MEDIFLEX XM Type AMWL, Gent, Belgien) wurde auf die Filmziehbank aufgebracht und mittels Vakuum (Vakuumpumpe, Vacuubrand, Wertheim, Deutschland) und ggf. Klebestreifen fixiert. Die Lösung bzw. Suspension wurde in die auf die Folie aufgelegte Rakel gegossen und der Film mit einer Geschwindigkeit von 6 mm/s ausgezogen. Die Trocknungszeit des Films war abhängig vom verwendeten Polymer und betrug zwischen 30 Minuten und 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die Trocknung war beendet, sobald das Lösungsmittel abgedampft war, welches visuell beurteilt wurde. Der Film wurde nach dem Trocknen von der Trägerfolie gelöst. Die Gesamtgröße des Films betrug 22 x 40 cm (880 cm²). Die Ränder des Films (jeweils 2 cm) wurden entfernt und der Rest des Films mit einem Skalpell per Hand in Filme der Größe 6 cm² (2 x 3 cm) zugeschnitten.

6.3. Analytische Methoden

6.3.1. Rheologie

6.3.1.1. Viskositätsmessungen

Die Viskosität der Lösungen und Suspensionen wurde mit einem Rotationsviskosimeter (Kinexus Rheometer, Malvern Instruments, Herrenberg, Deutschland) mit einem Kegel-Platte System (Kegel: CP1/60 BS 007 SS, Platte: PL65 S0520 SS) mit einem Kegel mit Winkel 1° bestimmt. Zur Überprüfung des Fließverhaltens wurden von jeder Lösung sowie Suspension einmalig eine Scherratenrampe von $0,1\text{--}100\text{ s}^{-1}$ gemessen. Hierzu wurde eine Aufwärtskurve ($0,1\text{--}100\text{ s}^{-1}$) sowie eine Abwärtskurve ($100\text{--}0,1\text{ s}^{-1}$) gemessen (jeweils 10 Minuten). Die scheinbare Viskosität wurde jeweils dreimal bestimmt. Die jeweilige Scherrate ergab sich hierbei aus der Rakelhöhe und der Geschwindigkeit, mit welcher der Film ausgezogen wurde. So ergab sich beispielsweise eine Scherrate von 20 s^{-1} , wenn der Film auf eine Höhe von $300\text{ }\mu\text{m}$ bei 6 mm/s ausgezogen wurde. Alle Messungen wurden bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der rSpace Software (Kinexus, Malvern Instruments, Herrenberg, Deutschland).

6.3.1.2. Oszillationsmessungen

Die Oszillationsmessungen wurden mit dem Rotationsviskosimeter mit Kegel-Platte System (vgl. 6.3.1.1) durchgeführt. Zunächst wurde ein Amplitudensweep durchgeführt, um die Schubspannung zu ermitteln, bei welcher der anschließende Frequenzsweep durchgeführt wurde. Der Amplitudensweep wurde bei Schubspannungen von $0,01\text{--}500\text{ Pa}$ gemessen. Die entsprechende Schubspannung musste im linear viskoelastischen Bereich liegen, bei welchem noch keine Zerstörung des Systems zu erwarten war. Wenn möglich wurde eine Schubspannung von 1 Pa für den Frequenzsweep gewählt. Lag diese nicht mehr im linear viskoelastischen Bereich, wurde ein kleinerer Wert gewählt. Der Frequenzsweep wurde dann bei Frequenzen von $0,001\text{--}100\text{ Hz}$ durchgeführt. Beide Messungen wurden jeweils einmal durchgeführt.

6.3.2. Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung der Polymerlösungen wurde mit einem Ringensiometer K100 (Krüss, Hamburg, Deutschland) bestimmt. Die Messung wurde dreimal durchgeführt. Zu Beginn wurde eine Referenzmessung mit Wasser durchgeführt. Nach jeder Messung wurde der Platin-Iridium-Ring mit einem Bunsenbrenner ausgeglüht.

6.3.3. Dichtebestimmung

Die Bestimmung der Dichte der Suspensionen erfolgte volumetrisch mittels 10 ml Messkolben. 10 ml Suspension wurden in einen Messkolben mit einer Messgenauigkeit von $\pm 0,04$ ml bei 20 °C gefüllt und auf einer Analysenwaage (Sartorius, Göttingen, Deutschland) gewogen. Die Dichte wurde aus dem Verhältnis von Masse zu Volumen gebildet.

6.3.4. Dynamische Differenzkalorimetrie

Die DSC Messungen der Polymere, der Arzneistoffe sowie der Filme wurde mit einer DSC-1 (Mettler-Toledo, Giessen, Deutschland) durchgeführt und die Daten mit der entsprechenden Software ausgewertet (Star^e SW 9.20, Mettler-Toledo, Giessen, Deutschland). Die Messungen erfolgten in einem Aluminiumtiegel (40 μ l) mit perforiertem Deckel. Ein leerer Tiegel wurde für die Referenzmessung verwendet. Indium und Zink wurden für die Kalibrierung von Temperatur und Aufheizrate verwendet. Eine Übersicht der verwendeten Temperaturen und Aufheizraten zeigt Tabelle 13. Der HPC-Film wurde nach dem ersten Aufheizen 5 Minuten lang bei 100 °C gehalten. Loperamid wurde von 0–250 °C mit einer Aufheizrate von 10 °C/min aufgeheizt. Alle Loperamid Filme wurden mit der Methode vermessen, welche für HPC-Filme verwendet wurde. Ibuprofen wurde mit einer Aufheizrate von 10 °C/min von 0–110 °C aufgeheizt. Alle Ibuprofen Filme wurden mit der Methode vermessen, welche für HPMC beschrieben ist. Für die Auswertung der Schmelzpeaks wurde der Onset des Peaks und für die Auswertung der T_g wurde der von der Software extrapolierte Mittelwert des Glasübergangs verwendet.

Tabelle 13: Temperaturen [°C] und Aufheiz- und Abkühlraten [°C/min] für 1. und 2. Aufheizzyklus für DSC Messungen

		HPMC	HPC	HPMC-Film	HPC-Film
1. Aufheiz- zyklus	Aufheizen [°C]	-20–180	-20–250	-20–100	20–100
	Aufheizrate [°C/min]	10	10	10	10
	Abkühlen [°C]	180– -20	250– -20	100– -20	100–20
	Abkühlrate [°C/min]	20	20	20	20
2. Aufheiz- zyklus	Aufheizen [°C]	-20–180	-20–250	-20–180	20–250
	Aufheizrate [°C/min]	10	10	10	10

6.3.5. Laserdiffraktometrie

Die Partikelgrößenbestimmung der Arzneistoffe (vgl. Anhang Abbildung 85) erfolgte in Dreifachmessung mittels Laserdiffraktometer (Ibuprofen 90: HELOS 1402+, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland bzw. Ibuprofen 350, Loperamid und Tadalafil: Mastersizer 3000, Malvern, Instruments, Herrenberg, Deutschland).

Laserdiffraktometer HELOS

Der Messbereich lag zwischen 4,5–875 µm. Es wurde die Trockendispergiereinheit (Rodos, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) mit Dosierrinne (Vibri, Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet. Die Pulver wurden mit einer Förderrate von 80 % zugeführt und mittels Druckluft bei 2 bar dispergiert. Die optische Konzentration lag zwischen 5–12 %. Für die Auswertung der Messergebnisse wurde die Software Windox 4.0 (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet.

Mastersizer

Der Messbereich lag zwischen 0,02–3500 µm. Der Spalt der Dosiereinheit wurde auf 3,5 mm eingestellt. Die Pulver wurden mit einer ansteigenden Förderrate von 0–100 % zugeführt und mittels Druckluft bei 2 bar (Ibuprofen)–4 bar (Loperamid/Tadalafil) dispergiert. Der Messbereich lag zwischen 0,5–6 % Abschattung. Für die Auswertung der Messergebnisse wurde die Software Mastersizer 3000 verwendet.

6.3.6. Röntgendiffraktometrie

Die Bestimmung der Festphaseneigenschaften der Polymere, der Arzneistoffe sowie der Filme erfolgte mit einem Röntgendiffraktometer X'Pert Pro Analytical (PANalytical, Almelo, Niederlande). Die Messungen wurden sowohl in Reflektion als auch in Transmission unter Verwendung einer Kupferanode mit 40 kV und 40 mA über $K\alpha$ -Strahlung ($\lambda=1,5406 \text{ \AA}$) durchgeführt. Im Reflektionsmodus wurden die Proben mit einer Dauer von 10 Minuten in einem Winkelbereich von $10\text{--}50\ 2\Theta$ mit einem Winkelabstand von $0,017\ 2\Theta$ und einer Geschwindigkeit von 30 s/Winkelabstand vermessen. Für die Messung wurde aus den Pulverproben ein Pressling hergestellt. Die Filme hingegen wurden in einen Probenhalter eingespannt. Im Transmissionsmodus wurden die Proben mit einer Dauer von 25 Minuten in einem Winkelbereich von $10\text{--}50\ 2\Theta$ mit einem Winkelabstand von $0,033\ 2\Theta$ und einer Geschwindigkeit von 150 s/Winkelabstand vermessen. Sowohl die Pulver als auch die Filme wurden zwischen zwei transparenten Polyimidfolien vermessen. Im Reflektionsmodus wurden eine Divergenzblende von 1° und eine Anti-Streulichtblende von 2° und im Transmissionsmodus eine Divergenzblende von $1/8^\circ$ sowie eine Anti-Streulichtblende von $1/4^\circ$ eingesetzt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der Software X'Pert Data Collector (PANalytical, Almelo, Niederlande).

6.3.7. Morphologie der Filme

6.3.7.1. Masse

Die Masse der Filme wurde mittels Analysenwaage (Typ CP224S, Sartorius, Goettingen, Deutschland) mit einem Messbereich bis 220 g und einer Messgenauigkeit von 0,1 mg bestimmt. Es wurden jeweils 10 Filme pro Formulierung gewogen, welche anschließend für die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes verwendet wurden.

6.3.7.2. Dicke

Die Dicke der Filme wurde mittels Mikrometerschraube (Mitutoyo, Neuss, Deutschland) mit einem Messbereich von 0–25 mm und einer Messgenauigkeit von 0,001 mm bestimmt. Es wurden jeweils 10 Filme pro Formulierung vermessen, welche anschließend für die Bestimmung der Gleichförmigkeit des Gehaltes verwendet wurden. Die Dicke wurde an einer Stelle in der Mitte pro Film gemessen.

6.3.7.3. Visuelle Bewertung

Alle Filme wurden nach dem Trocknen visuell beurteilt. Hierbei wurde besonders auf das Vorhandensein von Luftblasen und die homogene Verteilung des Arzneistoffes im Film

geachtet. Weiterhin wurde durch Falten der Filme bzw. optisch beurteilt, ob der Film flexibel oder brüchig war.

6.3.7.4. Fotografie

Die Aufnahmen der Filme wurden mit einer Nikon D300 (Nikon, Tokyo, Japan) erstellt. Es wurde ein Objektiv AF-S NIKKOR 16–85 mm verwendet. Als Hintergrund diente blauer bzw. schwarzer Tonkarton.

6.3.7.5. Polarisationsmikroskopie

Filme sowie Suspensionen wurden mittels Polarisationsmikroskop (DMLB, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) untersucht. Die Aufnahmen erfolgten unter 10-facher Vergrößerung im Durchlichtmodus. Zur Aufnahme der Bilder wurde eine Kamera verwendet (vgl. 6.3.7.4).

6.3.7.6. Rasterelektronenmikroskopie

Von den Ausgangssubstanzen sowie Filmen wurden Aufnahmen mit einem Rasterelektronenmikroskop (Phenom G2 pro, L.O.T.–Oriel, Eindhoven, Niederlande) unter Vakuum mit einer Arbeitsspannung von 5–10 kV angefertigt. Die Proben wurden zuvor mit einer Schichtdicke von 16 nm mit Gold besputtert, um den Kontrast zu erhöhen (LOT Quantum Design, Darmstadt, Germany).

6.3.8. Zugprüfungen

Die Bestimmung der Reißspannung der Filme wurde mit einem Zug-Prüfgerät (H10KM, Hess, Sonsbeck, Germany) durchgeführt. Die Filme wurden hierfür entsprechend der DIN EN ISO 527–1 und 527–3 zugeschnitten und vermessen (Deutsches Institut für Normung 1996; 2003). Der Probekörper (Abbildung 74) hatte hierbei eine Gesamtlänge von 115 mm. Die Länge L zwischen den beiden Markierungen, zwischen welcher der Film bei der Messung eingespannt wurde, betrug 80 mm. L_0 war 24 mm lang und zeigte den Abstand zwischen den Markierungen, zwischen welchen der Film reißen sollte. Die Breite b_1 an dieser Stelle des Probekörpers betrug 6 mm.

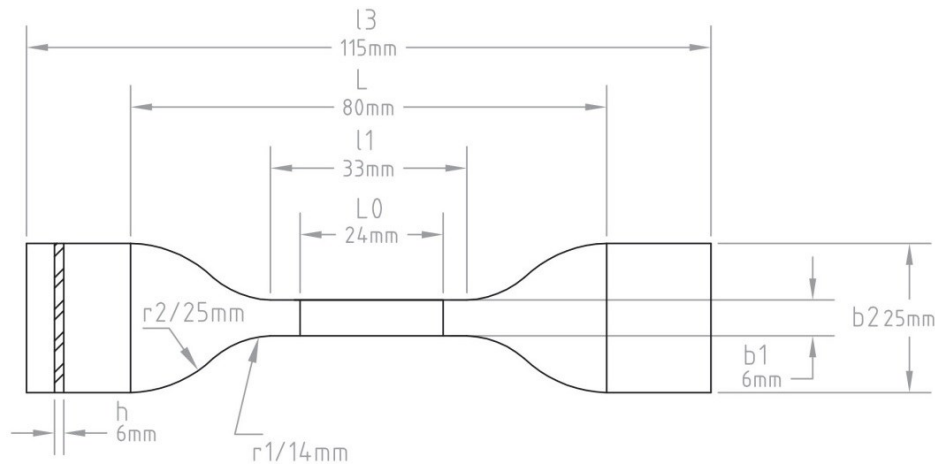


Abbildung 74: Probekörper für Zugprüfungen (Deutsches Institut für Normung 2003; Hoffmann 2012)

Der Probekörper wurde mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/min auseinander gezogen und es wurden die maximale Kraft [N] und die Dehnung [%] bei maximaler Kraft aufgezeichnet. Die Reißspannung σ [MPa] errechnete sich aus der gemessenen Kraft und der Ausgangsquerschnittsfläche des Probekörpers (Formel 2). Die Bestimmung der Reißspannung erfolgte für 6 Filme pro Formulierung.

$$\sigma = \frac{F}{A}$$

Formel 2: Berechnung der Reißspannung σ [MPa], F=Kraft [N], A=Ausgangsquerschnittsfläche [mm²]

Abbildung 75 zeigt ein typisches Spannungs–Dehnungsdiagramm eines HPMC–Films.

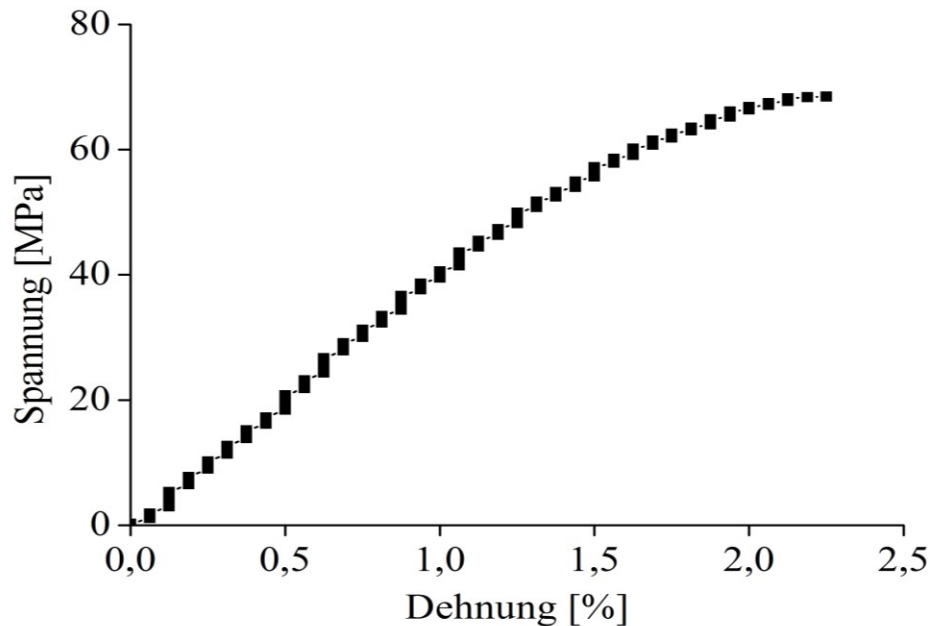


Abbildung 75: Spannungs-Dehnungsdiagramm, HPMC–Film 17,5 %, n=1

6.3.9. *in-vitro* Zerfall

Zur Bestimmung der Zerfallszeiten der Filme wurde die Petrischalenmethode verwendet (Garsuch und Breitzkreutz 2010). Die Zerfallszeit wurde in einer Petrischale von 5,6 cm Durchmesser mit 3 ml Wasser bestimmt. Hierbei wurde der Film in die mit Wasser befüllte Petrischale gegeben und diese gleichmäßig hin und her bewegt und die Zeit bestimmt, in welcher der Film zerfallen war. Die Bestimmung der Zerfallszeit erfolgte für 6 Filme pro Formulierung bei Raumtemperatur.

6.3.10. *in-vivo* Experimente

Zur Bestimmung der *in-vivo* Zerfallszeit wurde eine randomisierte, einfach verblindete Studie mit 10 (5 männlich, 5 weiblich, Alter: 26–31) freiwilligen, gesunden Probanden durchgeführt. Die Probanden erhielten 11 verschiedene Formulierungen, von welchen sie die Zerfallszeit bestimmen sowie eine Aussage über das Mundgefühl bzw. den Geschmack dokumentieren sollten. Des Weiteren sollten sie vermerken, ob der Film an der Mucosa haftete oder nicht.

6.3.11. Gehaltsbestimmung

6.3.11.1. Allgemein

Die Gehaltsbestimmung der arzneistoffhaltigen Filme wurde gemäß Ph. Eur. 2.9.40 „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ für 10 Filme pro Formulierung durchgeführt und der Akzeptanzwert (AV) berechnet (Formel 3).

$$AV = |M - \bar{X}| + k * s$$

Formel 3: Berechnung des Akzeptanzwertes gemäß Ph. Eur. 2.9.40

\bar{X} stellt hierbei den Mittelwert der Einzelgehalte in Prozent dar. Als Sollwert diene die errechnete Menge Arzneistoff pro Film (vgl. 6.2.4). M ist der Referenzwert, welcher bei $\bar{X} > 101,5$ den Wert 101,5 annimmt, bei Werten von $\bar{X} < 98,5$ nimmt M den Wert 98,5 an. Sollte \bar{X} zwischen 98,5 und 101,5 liegen, so ist $M = \bar{X}$. s stellt die Standardabweichung dar und k die Akzeptanzkonstante (für n=10 ist k=2,4, für n=30 ist k=2,0).

Die Gehaltsbestimmung erfolgte mittels HPLC (Agilent 1260 Infinity, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) mit UV Detektion. Die jeweiligen Methoden, welche im Folgenden beschrieben werden, wurden zu Beginn validiert und jede Probe wurde dreimal vermessen und der Mittelwert berechnet.

6.3.11.2. Tadalafil

Der Tadalafilgehalt in den Filmen wurde gemäß einer Methode von Shakya et al. (2007) bestimmt. Hierbei wurde eine Pinnacle DB C18 5 µm 250 x 4,6 mm Säule (Restek, Bellefonte, USA) verwendet. Die Flussrate wurde auf 1 ml/min, der Säulenofen auf 40 °C und das Injektionsvolumen auf 10 µl eingestellt. Die Detektion des Arzneistoffes erfolgte bei 225 nm. Die mobile Phase bestand aus einer Mischung A:B (50:50), wobei Fließmittel A eine wässrige Lösung aus 0,012 M (1,675 ml/l) Triethylamin und 0,020 M (1,325 ml/l) o-Phosphorsäure und Fließmittel B Acetonitril war. Es wurde eine Stammlösung mit 20 mg/100 ml Tadalafil hergestellt, aus welcher eine weitere Stammlösung mit 100 µg/ml hergestellt wurde. Aus dieser wiederum wurde eine Kalibrierreihe von 5–50 µg/ml erstellt. Die Filme, welche eine Beladung von 2,5 mg Tadalafil/6 cm² Film hatten, wurden in 25 ml Fließmittel gelöst, die Kolben geschüttelt bis der Film gelöst war und entsprechend der Kalibrierung mit Fließmittel verdünnt. Alle Proben wurden durch einen Polypropylenmembranfilter mit einem Porendurchmesser von 0,45 µm filtriert.

Die HPLC Methode für Tadalafil wurde gemäß der Reviewer Guidance (1994) hinsichtlich Wiederholbarkeit, Selektivität, Präzision, Linearität und Robustheit validiert. Für die Wiederholbarkeit wurde eine Probe mit 30 µg/ml Tadalafil hergestellt und diese sechsmal vermessen. Die relative Standardabweichung lag bei 1,2 %. Für die Selektivität wurde eine Probe mit 10 µg/ml Tadalafil hergestellt und über eine Woche Lichteinstrahlung ausgesetzt. Die Konzentrationszunahme zwischen Tag 1 und Tag 8 lag bei 1,3 %. Für die Präzision wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 10 Proben à 30 µg/ml Tadalafil vermessen. Die relative Standardabweichung lag zwischen 0,8 und 1,1 %. Die Linearität wurde mittels Kalibriergerade (Abbildung 76) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen und erneut nach 1 Woche bestimmt. Das Bestimmtheitsmaß lag hierbei zwischen 0,9998 und 0,9999.

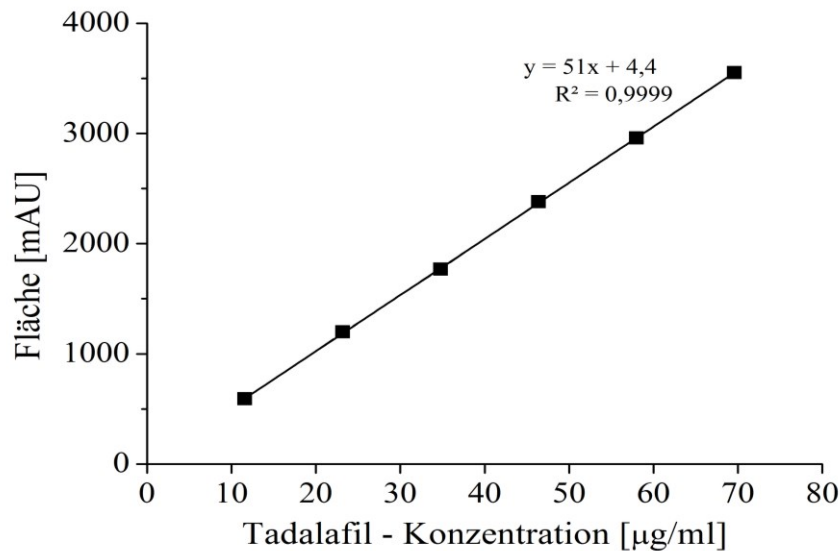


Abbildung 76: Kalibriergerade von Tadalafil bei 225 nm

Abbildung 77 zeigt ein typisches Chromatogramm einer Tadalafil-Probe mit einer Retentionszeit von 4,49 Minuten. Es wurden 3 verschiedene Verunreinigungen, das Transisomer und L-Tadalafil vermessen (vgl. Abbildung 78). Die Chloro-Acetyl-Verunreinigung wies eine Retentionszeit von 1,53 Minuten, die Dimethylamino-Verunreinigung von 3,61 Minuten und die Desmethylverunreinigung von 3,81 Minuten auf und waren somit klar vom Tadalafilsignal zu unterscheiden. Das Signal des L-Tadalafils mit einer Retentionszeit von 4,50 Minuten sowie das des Transisomers mit einer Retentionszeit von 4,63 Minuten waren hingegen nicht vom Signal des Tadalafil-Arbeitsstandards zu unterscheiden.

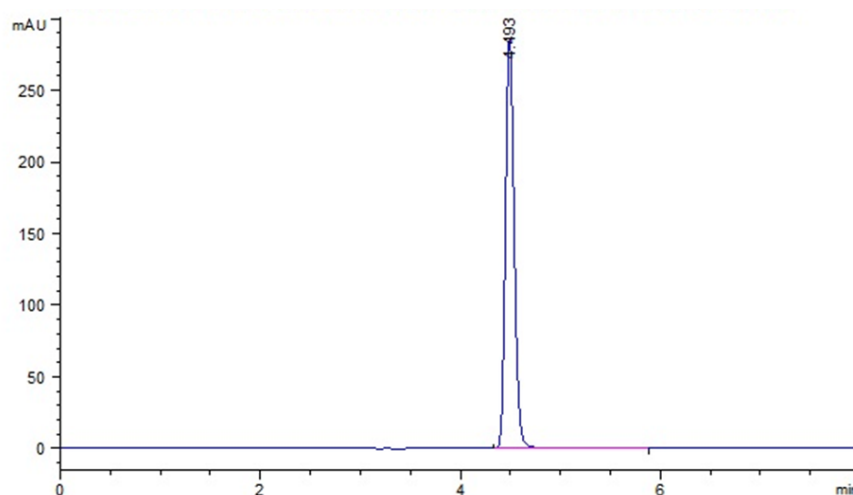


Abbildung 77: Chromatogramm Tadalafil bei 225 nm, Konzentration der Lösung: 30 µg/ml

Zur Prüfung der Robustheit der Methode wurden die Flussrate, die Temperatur, die Wellenlänge, die Fließmittelzusammensetzung und der pH-Wert variiert. Es wurde eine Probe mit 30 µg/ml Tadalafil verwendet (Tabelle 14).

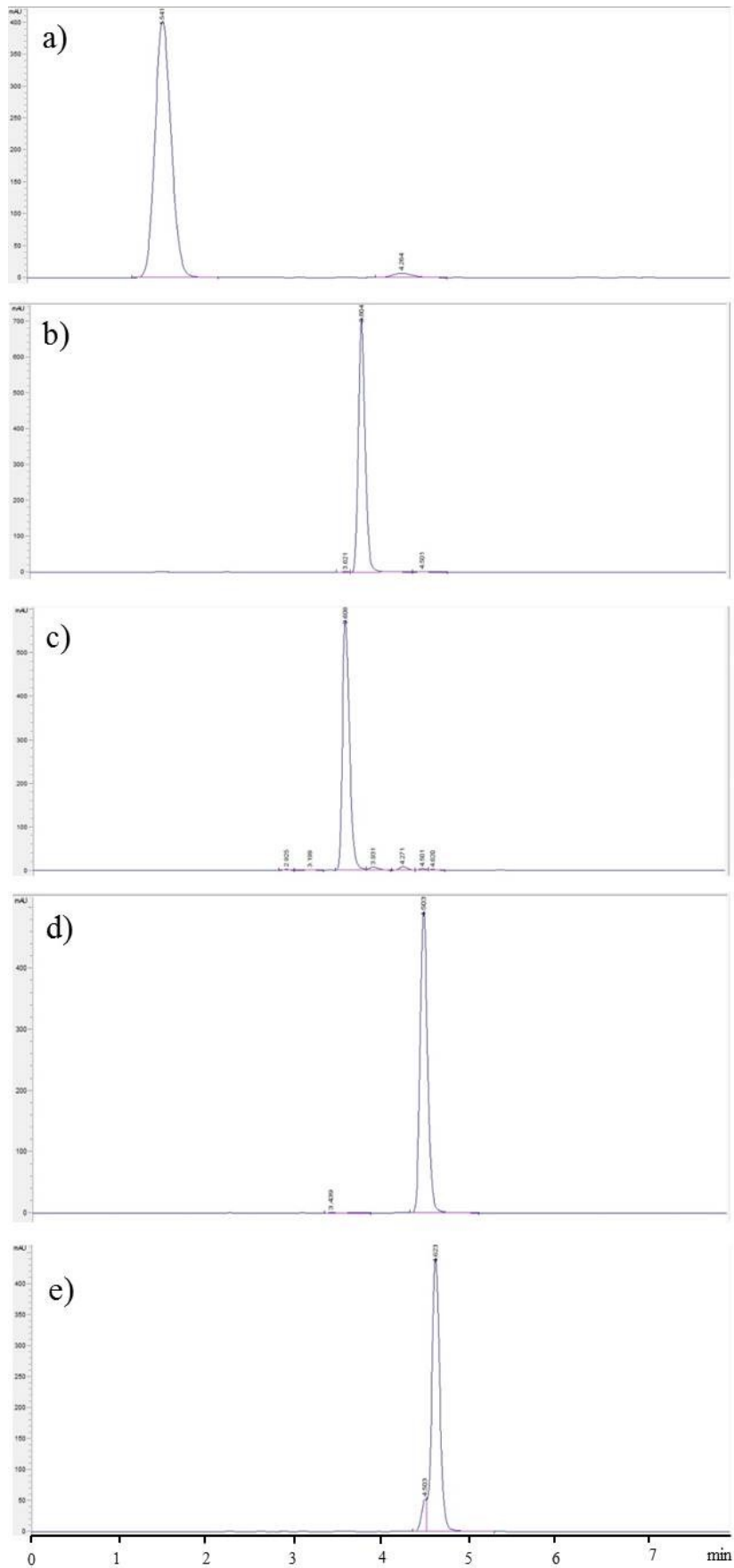


Abbildung 78: Chromatogramme von a) Chloro-Acetyl-Verunreinigung (104 µg/ml), b) Desmethylverunreinigung (42 µg/ml), c) Dimethylamino-Verunreinigung (83 µg/ml), d) L-Tadalafil (44 µg/ml), e) Transisomer (63 µg/ml) bei 225 nm, Konzentrationen der Lösungen in Klammern

Tabelle 14: Robustheit der HPLC Methode für Tadalafil, MW±s, n=3, s=0 für Retentionszeit, Konzentration der Lösung: 30 µg/ml

		Signalfläche [mAU]	Retentionszeit [min]
Standardmethode		1746,8±0,7	4,5
Flussrate [ml/min]	0,9	1918,6±0,5	5,0
	1,1	1589,6±21,8	4,1
Temperatur [°C]	35	1751,1±8,8	4,6
	45	1743,3±4,3	4,4
Wellenlänge [nm]	220	1909,7±9,9	4,5
	230	1400,7±24,4	4,5
Fließmittelzusammensetzung [A:B]	40:60	1758,4±7,5	3,4
	60:40	1727,4±0,5	7,5
pH-Wert	1,99	1746,1±7,1	4,5
	5,52	1747,2±4,9	4,5

Hinsichtlich der Signalfläche ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Fließmittelzusammensetzung und dem pH-Wert robust. Hinsichtlich der Retentionszeit ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Wellenlänge und dem pH-Wert robust. Es ergaben sich gegenüber der Standardmethode nur geringfügige Änderungen. Bei Änderung der Flussrate ändern sich sowohl die Signalfläche und auch die Retentionszeit stark. Die Methode ist gegenüber der Änderung der Wellenlänge bezüglich der Signalfläche und gegenüber der Änderung der Fließmittelzusammensetzung bezüglich der Retentionszeit nicht robust.

6.3.11.3. Ibuprofen

Der Ibuprofengehalt in den Filmen wurde gemäß der Methode der Arzneibuchmonographie Ibuprofen des europäischen Arzneibuchs bestimmt (European Directorate for the Quality of Medicines 2014a). Hierbei wurde eine Nova Pak C 18, 4 µm, 150 x 4.0 mm Säule (VDS optilab Chromatographie Technik, Berlin, Deutschland) verwendet. Die Flussrate wurde auf 0,7 ml/min, der Säulenofen auf 40 °C und das Injektionsvolumen auf 10 µl eingestellt. Die Detektion des Arzneistoffes erfolgte bei 272 nm. Die mobile Phase bestand aus einer Mischung A:B (70:30), wobei Fließmittel A eine Mischung aus 0,5 Teilen o-Phosphorsäure, 340 Teilen Acetonitril auf 1000 Teile Wasser und

Fließmittel B Acetonitril war. Es wurde eine Stammlösung mit 10 g/100 ml Ibuprofen hergestellt. Hierzu wurden 10,0 g Ibuprofen eingewogen und in 48,48 ml 1 M NaOH gelöst und auf 100,0 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Die vorhandene Stammlösung wurde wiederum auf 10 mg/ml verdünnt. Aus dieser wiederum wurde eine Kalibrierreihe von 0,5–3 mg/ml erstellt. Die Filme wiesen Beladungen von 25–100 mg Ibuprofen/6 cm² Film auf. Filme mit einer Beladung von 25 mg Ibuprofen/6 cm² Film wurden in 133 µl 1 M NaOH gelöst und auf 10 ml Fließmittel aufgefüllt. Filme mit einer Beladung von 50 mg Ibuprofen/6 cm² Film wurden in 266 µl 1 M NaOH gelöst und auf 25 ml Fließmittel aufgefüllt. Die Kolben wurden geschüttelt bis der Film gelöst war und entsprechend der Kalibrierung verdünnt. Alle Proben wurden durch einen Polypropylenmembranfilter mit einem Porendurchmesser von 0,45 µm filtriert.

Die HPLC Methode für Ibuprofen wurde gemäß der Reviewer Guidance (1994) hinsichtlich Wiederholbarkeit, Selektivität, Präzision, Linearität und Robustheit validiert. Für die Wiederholbarkeit wurde eine Probe mit 1,5 mg/ml Ibuprofen hergestellt und diese sechsmal vermessen. Die relative Standardabweichung lag bei 0,6 %. Für die Selektivität wurde eine Probe mit 0,5 mg/ml Ibuprofen hergestellt und über eine Woche Lichteinstrahlung ausgesetzt. Die Konzentrationszunahme zwischen Tag 1 und Tag 8 lag bei 1,0 %. Für die Präzision wurden 10 Proben à 1,5 mg/ml Ibuprofen vermessen. Die relative Standardabweichung lag bei 0,06 %. Die Linearität wurde mittels Kalibriergerade (vgl. Abbildung 79) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt. Das Bestimmtheitsmaß lag hierbei zwischen 0,9993 und 0,9997.

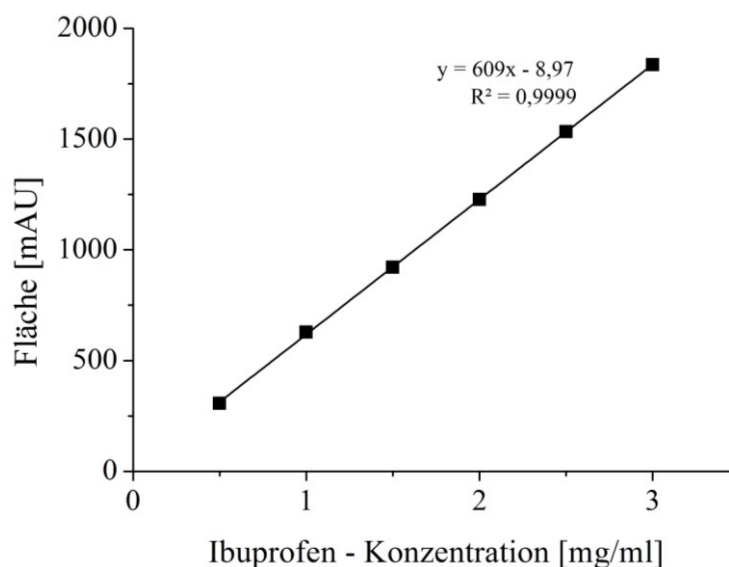


Abbildung 79: Kalibriergerade von Ibuprofen bei 272 nm

Eine Kalibriergerade aus der gleichen Lösung wurde erneut nach einer Woche vermessen. Das Bestimmtheitsmaß lag hier nur noch bei 0,9977 und die Werte waren insgesamt angestiegen. Da ein Bestimmtheitsmaß von mindestens 0,9990 erreicht werden sollte, war die Linearität nach einer Woche nicht mehr gegeben. Aus diesem Grund wurden die Proben alle am Tag der Probenvorbereitung vermessen. Abbildung 80 zeigt ein typisches Chromatogramm einer Ibuprofenprobe mit einer Retentionszeit von 5,74 Minuten.

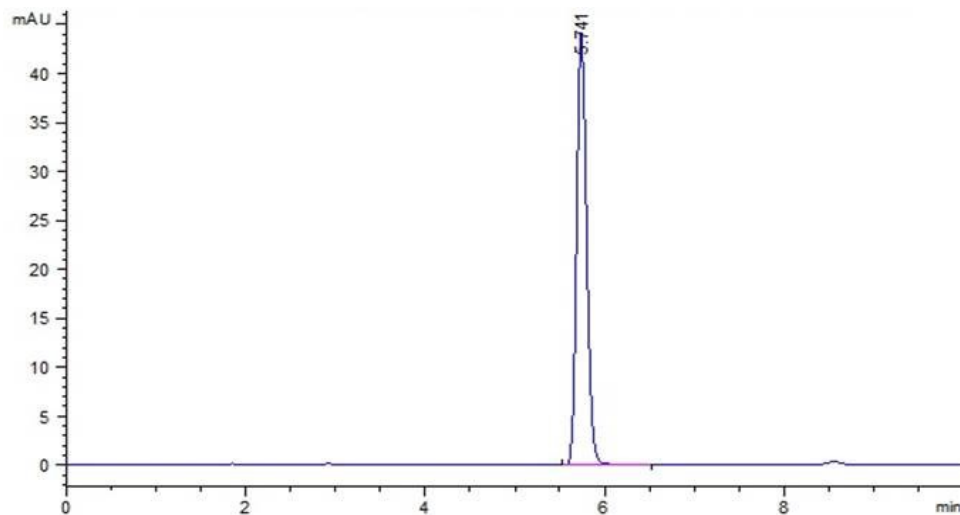


Abbildung 80: Chromatogramm Ibuprofen bei 272 nm, Konzentration der Lösung: 0,5 mg/ml

Zur Prüfung der Robustheit der Methode wurden die Flussrate, die Temperatur, die Wellenlänge, die Fließmittelzusammensetzung und der pH-Wert variiert. Es wurde eine Probe mit 1,5 mg/ml Ibuprofen verwendet.

Tabelle 15: Robustheit der HPLC Methode für Ibuprofen, MW±s, n=3, s=0 für Retentionszeit, Konzentration der Lösung: 1,5 mg/ml

		Signalfläche [mAU]	Retentionszeit [min]
Standardmethode		979,3±0,6	5,7
Flussrate [ml/min]	0,6	1154,9±2,3	6,8
	0,8	852,4±0,8	5,0
Temperatur [°C]	35	1020,8±2,2	6,0
	45	1012,4±1,4	5,6
Wellenlänge [nm]	263	1745,3±0,6	5,8
	283	28,0±0,2	5,8
Fließmittelzusammensetzung [A:B]	80:20	1031,8±1,5	9,5
	60:40	1002,8±1,2	4,0
pH-Wert	2,11	1011,4±2,5	5,7
	2,92	1018,1±2,1	5,6

Hinsichtlich der Signalfläche ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Fließmittelzusammensetzung und dem pH-Wert robust. Hinsichtlich der Retentionszeit ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Wellenlänge und dem pH-Wert robust. Es ergaben sich gegenüber der Standardmethode nur geringfügige Änderungen. Bei Änderung der Flussrate ändern sich sowohl die Signalfläche und auch die Retentionszeit stark. Die Methode ist gegenüber der Änderung der Wellenlänge bezüglich der Signalfläche und gegenüber der Änderung der Fließmittelzusammensetzung bezüglich der Retentionszeit nicht robust.

6.3.11.4. Loperamid

Der Loperamidgehalt in den Filmen wurden gemäß einer Methode von Halder et al. (2012) bestimmt. Hierbei wurde eine CC 250/4 Nucleodur C18 Gravity, 5 µm Säule (Machery–Nagel, Düren, Deutschland) verwendet. Die Flussrate wurde auf 1 ml/min, der Säulenofen auf 25 °C und das Injektionsvolumen auf 20 µl eingestellt. Die Detektion des Arzneistoffes erfolgte bei 226 nm. Die mobile Phase bestand aus einer Mischung A:B (55:45). Fließmittel A war eine wässrige Lösung aus 0,5 Teilen Triethylamin, 1 Teil Ammoniak 25 % auf 1000 Teile Wasser. Der pH-Wert von 3,2 wurde mittels o-Phosphorsäure 85 % eingestellt. Fließmittel B bestand aus Acetonitril. Es wurde eine

Stammlösung mit 100 µg/ml Loperamid hergestellt. Aus dieser wiederum wurde eine Kalibrierreihe von 10–60 µg/ml erstellt. Die Filme wurden in 25 ml Fließmittel gelöst, die Kolben geschüttelt bis der Film gelöst war und entsprechend der Kalibrierung verdünnt. Alle Proben wurden durch einen Polypropylenmembranfilter mit einem Porendurchmesser von 0,45 µm filtriert.

Die HPLC Methode für Loperamid wurde gemäß der Reviewer Guidance (1994) hinsichtlich Wiederholbarkeit, Selektivität, Präzision, Linearität und Robustheit validiert. Für die Wiederholbarkeit wurde eine Probe mit 30 µg/ml Loperamid hergestellt und diese sechsmal vermessen. Die relative Standardabweichung lag bei 0,2 %. Für die Selektivität wurde eine Probe mit 10 µg/ml Loperamid hergestellt und über eine Woche Lichteinstrahlung ausgesetzt. Die Konzentrationsabnahme zwischen Tag 1 und Tag 8 lag bei 4,1 %. Für die Präzision wurden 10 Proben à 30 µg/ml Loperamid vermessen. Die relative Standardabweichung lag bei 0,1 %. Die Linearität wurde mittels Kalibriergerade (vgl. Abbildung 81) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt. Das Bestimmtheitsmaß lag hierbei zwischen 0,9997 und 0,9999.

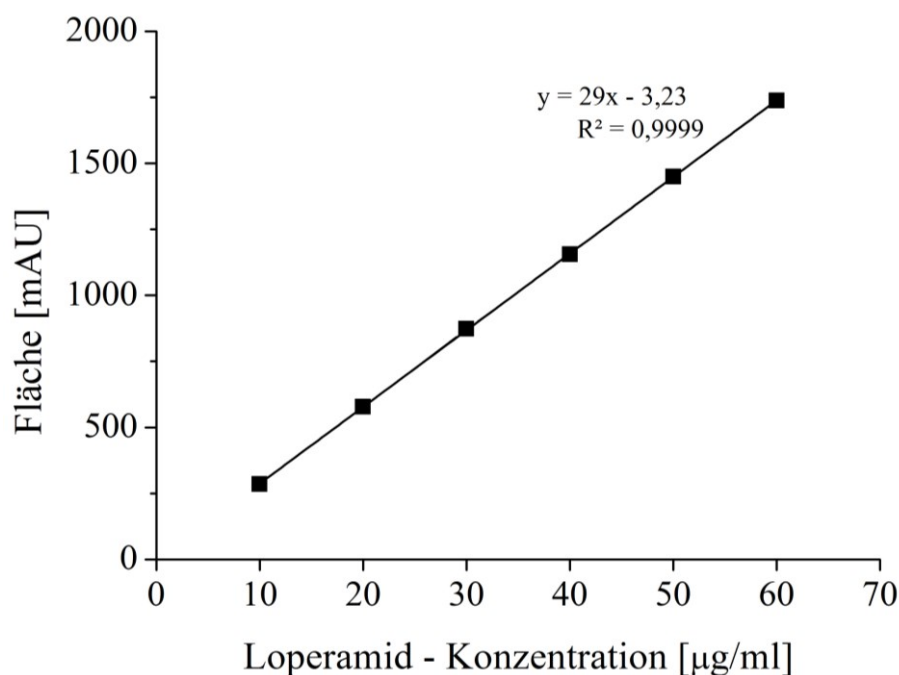


Abbildung 81: Kalibriergerade von Loperamid bei 226 nm

Eine Kalibriergerade aus der gleichen Lösung wurde erneut nach einer Woche vermessen. Das Bestimmtheitsmaß lag hier nur noch bei 0,9989 und die Werte waren insgesamt angestiegen. Da ein Bestimmtheitsmaß von mindestens 0,9990 erreicht werden sollte, war die Linearität nach einer Woche nicht mehr gegeben. Aus diesem Grund wurden die Proben alle

am Tag der Probenvorbereitung vermessen. Abbildung 82 zeigt ein typisches Chromatogramm einer Loperamidprobe mit einer Retentionszeit von 4,37 Minuten.

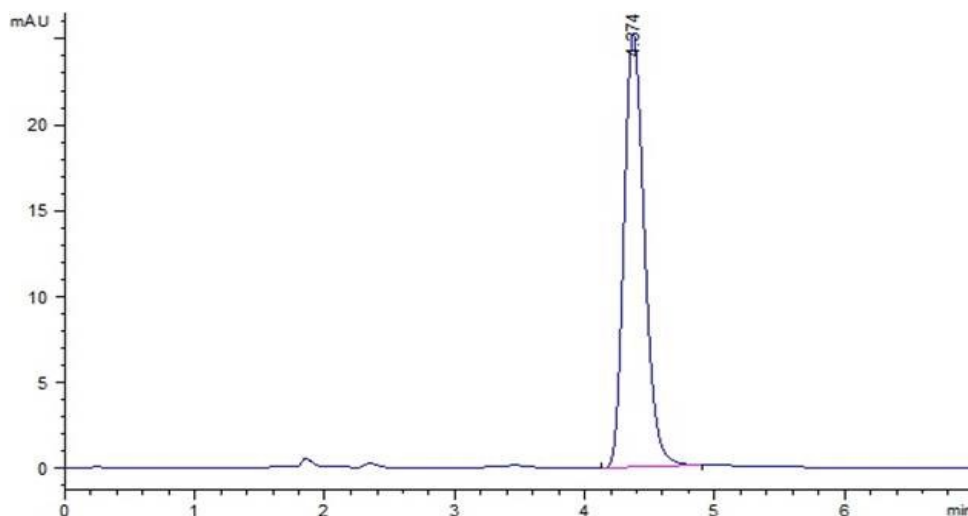


Abbildung 82: Chromatogramm Loperamid bei 226nm, Konzentration der Lösung: 10 µg/ml

Zur Prüfung der Robustheit der Methode wurden die Flussrate, die Temperatur, die Wellenlänge, die Fließmittelzusammensetzung und der pH-Wert variiert. Es wurde eine Probe mit 30 µg/ml Loperamid verwendet.

Tabelle 16: Robustheit der HPLC Methode für Loperamid, MW±s, n=3, s=0 für Retentionszeit, Konzentration der Lösung 30 µg/ml

		Signalfläche [mAU]	Retentionszeit [min]
Standardmethode		858,4±1,9	5,0
Flussrate [ml/min]	0,9	948,3±1,6	5,5
	1,1	789,5±13,4	4,6
Temperatur [°C]	35	881,0±1,2	5,0
Wellenlänge [nm]	216	1805,9±0,7	5,0
	236	92,2±0,1	5,0
Fließmittelzusammensetzung [A:B]	50:50	868,6±0,1	3,4
	60:40	876,2±1,9	8,3
pH-Wert	2,13	1018,7±37,4	5,3
	4,18	881,8±0,6	7,6

Hinsichtlich der Signalfläche ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Fließmittelzusammensetzung und einer pH-Wert Erhöhung robust. Hinsichtlich der

Retentionszeit ist die Methode gegenüber der Temperatur, der Wellenlänge und einer pH-Wert Erniedrigung robust. Es ergaben sich gegenüber der Standardmethode nur geringfügige Änderungen. Bei Änderung der Flussrate ändern sich sowohl die Signalfläche und auch die Retentionszeit stark. Die Methode ist gegenüber der Änderung der Wellenlänge und einer pH-Wert Erniedrigung bezüglich der Signalfläche und gegenüber der Änderung der Fließmittelzusammensetzung sowie einer pH-Wert Erhöhung bezüglich der Retentionszeit nicht robust.

6.3.12. Herstellung der polymorphen Formen von Loperamid

Die Herstellung der polymorphen Formen erfolgte gemäß van Rompay und Carter (1990). Polymorph I wurde durch Lösen der Ausgangssubstanz in Isopropanol und spontanes Auskristallisieren im Eisfach erhalten. Polymorph II wurde durch Lösen der Ausgangssubstanz in Isopropanol und Abdampfen des Lösungsmittels bei Raumtemperatur erhalten. Alternativ konnten beide polymorphen Formen wie oben beschrieben auch aus Ethanol anstatt aus Isopropanol auskristallisiert werden.

Polymorph II wurde außerdem durch Isolation aus einer HPC-Suspension erhalten. Hierfür wurde gemäß Arzneibuch (European Directorate for the Quality of Medicines 2015a) ein Citrat-Phosphat-Puffer pH 5,5 R hergestellt und mit NaOH 1M auf pH 7,96 eingestellt. Die Suspension wurde so weit verdünnt, bis sie abfiltriert werden konnte.

6.3.13. Löslichkeitsversuche Loperamid

Zur Bestimmung der Löslichkeit wurden fünf verschiedene Loperamidansätze hergestellt. Alle Ansätze enthielten destilliertes Wasser als Lösungsmittel, sowie Glycerol (0–3,5 %). Den Lösungen wurde ein Überschuss an Loperamid zugesetzt und über 24 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Anhand der Literaturdaten mit einer Löslichkeit von 1,4 mg/ml (van Rompay und Carter 1990) wurden jeweils 300 µl entnommen und auf 1000 µl aufgefüllt. Diese Lösung wurde ein weiteres Mal 1:10 verdünnt. Die Lösungen wurden mittels HPLC (vgl. 6.3.11.4) vermessen.

6.3.14. Stabilitätsuntersuchungen

6.3.14.1. Suspensionen

Für die Sedimentationsuntersuchungen der Suspensionen wurden Schnappdeckelgefäße mit Suspension befüllt und nach bestimmten Zeitpunkten an drei verschiedenen Stellen (oben–mitte–unten) mit einer Pipette (Einmalpipette, 5 ml, VWR, Darmstadt, Deutschland)

Proben gezogen. Die Proben wurden in einen Messkolben eingewogen, im jeweiligen Fließmittel gelöst und der Gehalt der Proben mittels HPLC (vgl. 6.3.11) bestimmt.

6.3.14.2. Filme

Die Stabilität der Filme wurde in Anlehnung an die ICH Guideline Q1A (European Medicines Agency 2003a) durchgeführt. Hierzu wurden jeweils 10 Filme pro Formulierung offen in Diarahmen bei zwei unterschiedlichen Bedingungen eingelagert. Weitere Proben wurden mit einem Folienschweißgerät Fermant 22 N (joke, Folienschweißtechnik, Bergisch-Gladbach, Deutschland) in aluminiumbeschichtete Primärpackmittel eingesiegelt und ebenfalls gelagert. Die Filme wurden in einem Klimaraum (Alphaterm, Frechen, Deutschland) mit AMICO Klimasystem (Uniflair, Conselve, Italien) bei 21 °C und 45 % r.F. und bei 40 °C und 75 % r.F. in einem Klimaschrank KBF 720 (Binder, Tuttlingen, Deutschland) gelagert. Die Lagerzeit betrug 1–6 Monate. Nach der Lagerzeit wurden die Masse und die Dicke der Filme bestimmt. Die Filme wurden visuell bewertet und es wurden Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop (vgl. 6.3.7.6) sowie dem Polarisationsmikroskop (vgl. 6.3.7.5) erstellt. Es wurden Gehaltsbestimmungen durchgeführt und der AV berechnet (vgl. 6.3.11).

6.4. Statistische Versuchsplanung (DoE)

Formulierungen 108–140 wurden im Rahmen eines statistischen Versuchsplanes hergestellt und ausgewertet. Hierzu wurde das Programm Modde[®] (Version 9.0, Umetrics, Umea, Schweden) verwendet. Für die Versuche wurde ein vollständiges faktorielles Design mit 3 Faktoren auf zwei Stufen und 3 Wiederholungen am Zentralpunkt gewählt, wodurch sich eine Anzahl von 11 Formulierungen für jeden der drei Versuchspläne ergab. Für jeden der Versuchspläne wurden HPC (10–12 %), Traganth (0–2 %) und Glycerol (0–0,2 %) als Faktoren ausgewählt und der mittlere Arzneistoffgehalt, der AV, die Masse und Dicke, sowie Zerfallszeit der Filme und Viskosität der Suspensionen als Ergebnisse ausgewertet. Es wurde die Qualität des Modells bewertet, sowie der Koeffizienten-Plot ausgewertet. Hierbei wurden in einigen Fällen mittels rückwärts gerichteter Regression (*Backward-Regression*) nicht signifikante Faktoren von der Auswertung ausgenommen, um das Modell zu optimieren. Hierbei wurden solange Faktoren ausgenommen, bis das Bestimmtheitsmaß nicht weiter verbessert wurde.

7. Anhang

Tabelle 17: Löslichkeiten bei 15–25 °C, modifiziert nach European Directorate for the Quality of Medicines 2015

Beschreibung	Volumen in ml pro g gelöste Substanz
sehr leicht löslich	< 1
leicht löslich	1–10
löslich	10–30
wenig löslich	30–100
schwer löslich	100–1000
sehr schwer löslich	1000–10000
praktisch unlöslich	> 10000

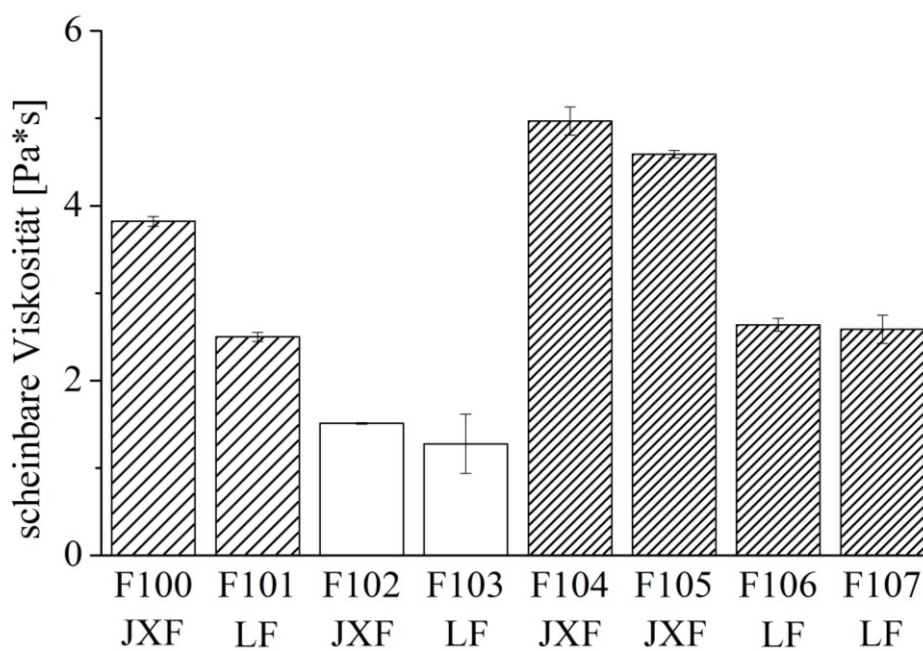


Abbildung 83: Scheinbare Viskosität von Loperamid-Suspensionen, F100–F107, Scherrate: 12–13,6 s⁻¹, 4 % HPC (weiß), 6 % HPC (dünn gestreift), 8 % HPC (mittel gestreift), JXF: Klucel® JXF, LF: Klucel® LF MW±s, n=3

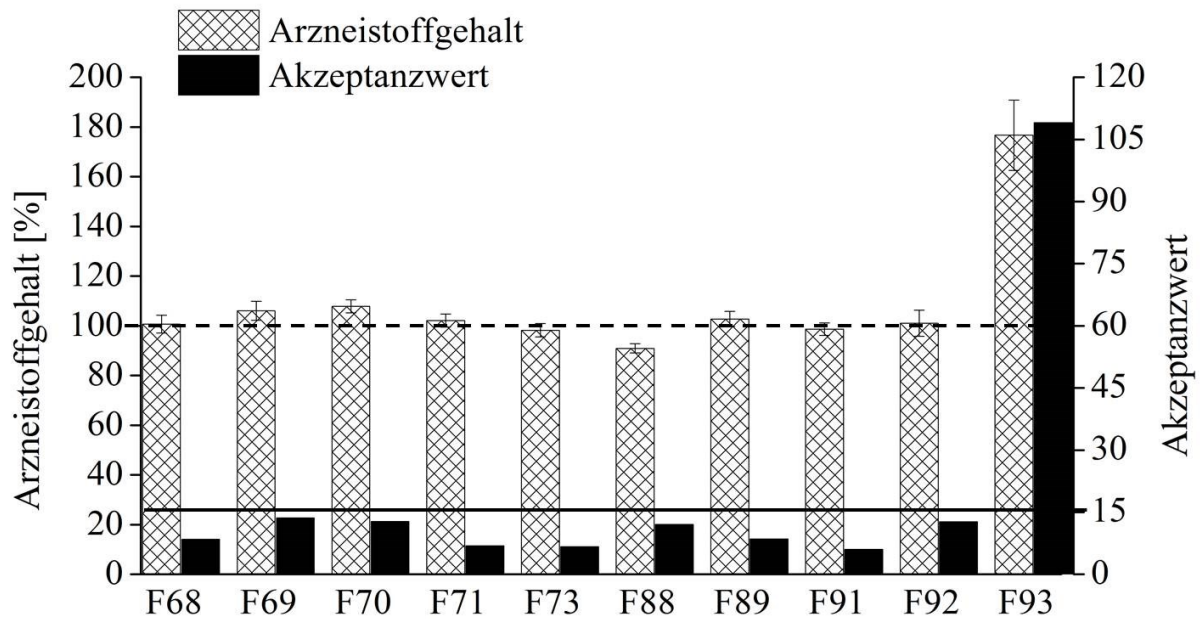


Abbildung 84: Gehaltsbestimmung: F68–F71, F73, F88, F89, F91–F93, Arzneistoffgehalt [%] bezogen auf den Sollwert, MW±s, n=10 und AV (gemäß Ph. Eur. 2.9.40)

Tabelle 18: Loperamid–Formulierungen F108–F118 für den Versuchsplan mit Klucel® JXF, Raketlänge 500 µm, Scherrate 12 s⁻¹, Loperamid–Konzentration: 0,91 %, Tra: Tragant, Gly: Glycerol, MW±s

F	HPC [%]	Tra [%]	Gly [%]	Arzneistoffgehalt [%] (n=10)	AV	Masse [mg] (n=10)	Dicke [µm] (n=10)	Viskosität [Pa*s] (n=3)
108	10	2	0,2	102,0±2,0	5,4	31,1±0,4	42,1±1,5	6,8±0,2
109	12	–	–	99,1±5,1	12,3	29,5±0,4	42,6±2,3	5,2±0,1
110	10	–	0,2	98,8±2,7	6,6	26,5±0,3	38,3±1,0	2,7±0,04
111	12	2	0,2	176,4±6,6	90,6	60,3±2,4	83,1±5,2	12,3±0,3
112	10	2	–	126,3±2,2	30,0	37,1±0,6	53,2±2,5	7,9 ±0,04
113	12	–	0,2	106,6±1,9	9,7	32,2±0,6	46,3±0,8	5,7±0,02
114	11	1	0,1	116,8±2,2	20,5	34,9±0,5	59,4±6,9	5,0±0,02
115	10	–	–	118,1±4,9	28,5	30,3±0,8	46,9±4,7	2,4±0,1
116	11	1	0,1	126,0±3,3	32,4	39,7±0,8	56,0±2,5	5,9±0,1
117	11	1	0,1	108,6±2,8	13,8	33,7±0,6	45,6±2,4	5,6±0,2
118	12	2	–	139,5±2,5	44,1	48,9±0,6	69,3±3,7	13,2±0,3

Tabelle 19: Loperamid–Formulierungen F119–F129 für den Versuchsplan mit Klucel® EXF, Raketelhöhe 500 µm, Scherrate 12 s⁻¹, Loperamid–Konzentration: 0,91 %, Tra: Traganth, Gly: Glycerol, MW±s

F	HPC [%]	Tra [%]	Gly [%]	Arzneistoff- gehalt [%] (n=10)	AV	Masse [mg] (n=10)	Dicke [µm] (n=10)	Viskosität [Pa*s] (n=3)
119	10	2	0,2	116,5±3,2	22,6	35,8±0,7	49,2±2,7	3,7±0,03
120	12	–	–	117,6±2,1	21,3	36,1±0,7	50,0±7,4	0,9±0,01
121	10	–	0,2	151,9±4,3	60,7	38,9±1,0	55,3±5,1	0,5±0,004
122	12	2	0,2	140,6±2,6	45,3	49,1±0,9	65,9±3,8	5,4±0,01
123	10	2	–	119,4±3,3	25,8	35,2±0,7	48,7±1,6	3,8±0,03
124	12	–	0,2	125,7±5,4	37,1	39,5±0,7	57,4±3,5	0,9±0,01
125	11	1	0,1	150,0±5,6	62,0	45,3±1,3	62,5±3,0	2,0±0,02
126	10	–	–	143,9±4,0	52,0	37,1±0,8	49,8±7,5	0,4±0,004
127	11	1	0,1	161,3±3,6	68,6	50,4±1,0	69,7±5,1	1,7±0,1
128	11	1	0,1	106,5±3,3	12,9	35,1±0,9	50,4±2,1	1,6±0,02
129	12	2	–	137,2±2,7	42,1	49,6±1,1	68,9±3,1	4,0±0,1

Tabelle 20 Loperamid–Formulierungen F130–F140 für den Versuchsplan mit Klucel® LF, Raketelhöhe 500 µm, Scherrate 12 s⁻¹, Loperamid–Konzentration: 0,91 %, Tra: Traganth, Gly: Glycerol, MW±s

F	HPC [%]	Tra [%]	Gly [%]	Arzneistoff- gehalt [%] (n=10)	AV	Masse [mg] (n=10)	Dicke [µm] (n=10)	Viskosität [Pa*s] (n=3)
130	10	2	0,2	105,0±1,3	6,7	32,4±0,4	43,8±1,5	4,8±0,1
131	12	–	–	99,4±2,8	6,6	31,3±0,5	44,8±1,3	2,7±0,1
132	10	–	0,2	104,7±3,3	11,0	28,0±0,8	45,9±3,1	1,2±0,02
133	12	2	0,2	102,3±1,6	4,5	36,6±0,6	48,5±1,7	7,6±0,2
134	10	2	–	102,4±1,8	5,3	32,5±0,5	44,5±1,4	4,4±0,02
135	12	–	0,2	99,3±3,4	8,2	33,7±0,5	46,0±1,7	2,1±0,1
136	11	1	0,1	102,8±3,2	8,9	33,0±0,8	43,7±1,2	2,8±0,1
137	10	–	–	–	–	–	–	0,9±0,01
138	11	1	0,1	101,9±2,6	6,6	31,9±0,7	46,8±1,6	2,7±0,1
139	11	1	0,1	101,1±5,2	12,6	31,6±0,5	44,9±0,7	2,8±0,1
140	12	2	–	106,0±2,6	10,7	38,1±0,9	52,8±1,4	6,5±0,01

Tabelle 21: Loperamid-Formulierungen 108–140, Kristallstrukturen in der Suspension und im Film

F	Traganth	Kristallstruktur	
		Suspension	Film
108	ja	nadelförmig	isometrisch
109	nein	nadelförmig	nadelförmig
110	nein	nadelförmig	nadelförmig
111	ja	isometrisch	isometrisch
112	ja	nadelförmig	isometrisch
113	nein	nadelförmig	nadelförmig
114	ja	nadelförmig	nadelförmig
115	nein	nadelförmig	isometrisch
116	ja	nadelförmig	nadelförmig
117	ja	beide, vorwiegend isometrisch	nadelförmig
118	ja	beide	nadelförmig
119	ja	beide	nadelförmig
120	nein	nadelförmig	nadelförmig
121	nein	nadelförmig	nadelförmig
122	ja	isometrisch	nadelförmig
123	ja	isometrisch	nadelförmig
124	nein	nadelförmig	nadelförmig
125	ja	isometrisch	nadelförmig
126	nein	nadelförmig	nadelförmig
127	ja	nadelförmig	nadelförmig
128	ja	nadelförmig	nadelförmig
129	ja	nadelförmig	nadelförmig
130	ja	isometrisch	isometrisch
131	nein	nadelförmig	nadelförmig
132	nein	nadelförmig	nadelförmig
133	ja	nadelförmig	beide
134	ja	nadelförmig	beide
135	nein	nadelförmig	nadelförmig

Kristallstruktur			
F	Traganth	Suspension	Film
136	ja	nadelförmig	isometrisch
137	nein	nadelförmig	–
138	ja	isometrisch	isometrisch
139	ja	beide	isometrisch
140	ja	isometrisch	isometrisch

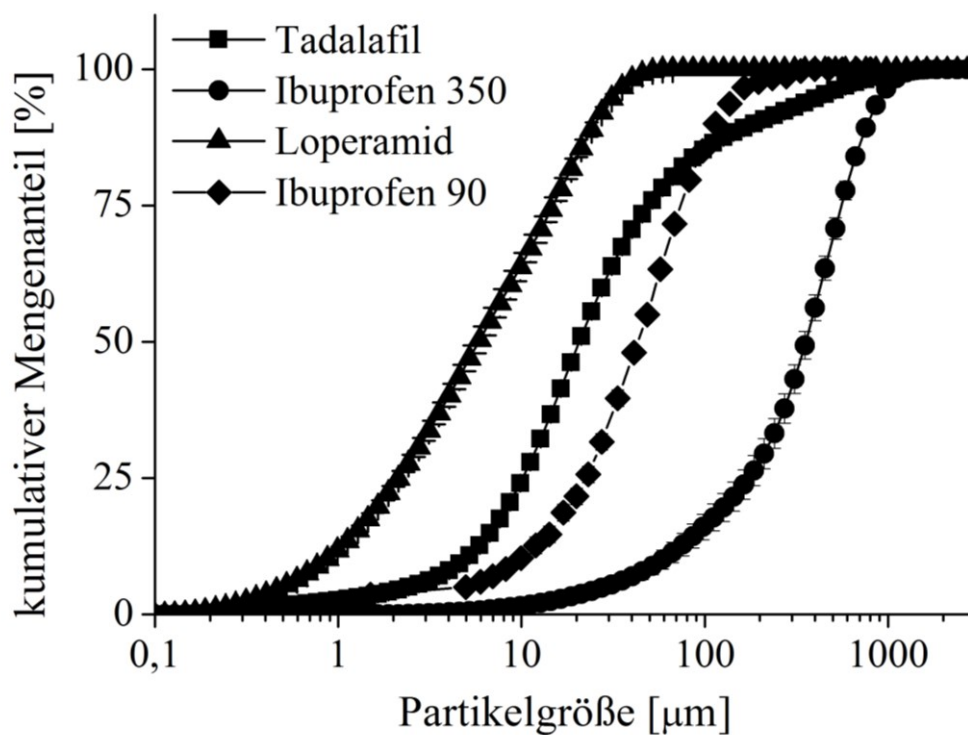


Abbildung 85: Partikelgrößenverteilungen der Ausgangsstoffe Ibuprofen, Loperamid und Tadalafil, gemessen mittels Laserdiffraktometrie (vgl. 6.3.5)

8. Publikationen

C. Woertz, P. Kleinebudde

Preparation and characterization of orodispersible polymer films loaded with crystalline loperamide

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, August 2015 94: p. 52-63

M. Preis, C. Woertz, K. Schneider, J. Kukawka, J. Broscheit, N. Roewer, J. Breitzkreutz

Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2014 86(3): p. 552-561

C. Woertz, M. Preis, J. Breitzkreutz, P. Kleinebudde

Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2013 85(3 Part B): p. 843-853

M. Preis, C. Woertz, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz

Oromucosal film preparations: classification and characterization methods

Expert Opinion on Drug Delivery, 2013 10(9): p. 1303-1317

C. Woertz, P. Kleinebudde

Development of orodispersible polymer films containing poorly water soluble APIs with focus on different drug loadings and storage stability, *in Arbeit*

C. Woertz, P. Kleinebudde

Determining mucoadhesive properties of different polymers

Vortrag, 6th annual PSSRC Symposium, Lisbon 2012

C. Woertz, P. Kleinebudde

Formulation and in vitro characterization of orodispersible films containing crystalline loperamide hydrochloride

Poster, AAPS Annual Meeting, San Diego 2014

C. Woertz, P. Kleinebudde

Orodispersible films for the pediatric population containing ibuprofen as poorly water soluble model drug

Poster, 6th EuPFI Conference, Athens 2014

C. Woertz, P. Kleinebudde

Development and characterization of orodispersible films containing suspended loperamide hydrochloride

Poster, 9th PBP Worldmeeting, Lisbon 2014

C. Woertz, P. Kleinebudde

Formulation and in vitro characterization of orodispersible polymer films loaded with suspended ibuprofen

Poster, AAPS Annual Meeting, San Antonio 2013

C. Woertz, P. Kleinebudde

Influence of thickening agents on the properties of orodispersible drug-free polymer films

Poster, 5th EuPFI Conference, Barcelona 2013

M. Preis, C. Woertz, J. Breitreutz

Mucoadhesive polymer films–influence of thickness on disintegration time and mouthfeeling
in vitro and in vivo

Poster, 8th PBP Worldmeeting, Istanbul 2012

9. Literatur

- Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B. und Luppi, B. (2012). Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers* 87 (1): 581-588.
- Acartürk, F. (2009). Mucoadhesive vaginal drug delivery systems. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation* 3 (3): 193-205.
- Adams, S.S., Bough, R.G., Cliffe, E.E., Dickinson, W., Lessel, B., McCullough, K.F., Mills, R.F., Nicholson, J.S. und Williams, G.A. (1970). Some aspects of the pharmacology, metabolism, and toxicology of ibuprofen. I. Pharmacology and metabolism. *Rheumatology and physical medicine* 10: Suppl 10:19-26.
- Ahmed, A., Barry, B.W., Williams, A.C. und Davis, A.F. (2004). Penciclovir solubility in Eudragit films: a comparison of X-ray, thermal, microscopic and release rate techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 34 (5): 945-956.
- Alanazi, F.K., Rahman, A.A.A., Mahrous, G.M. und Alsarra, I.A. (2007). Formulation and physicochemical characterisation of buccoadhesive films containing ketorolac. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 17 (3): 183-192.
- Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P. und Crison, J.R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research* 12 (3): 413-420.
- Anders, R. und Merkle, H.P. (1989). Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 49 (3): 231-240.
- Ashland Inc. (2004). Product Data Sheet Klucel® Pharm Hydroxypropylcellulose.
- Ashland Specialty Ingredients (2012). Klucel™ hydroxypropylcellulose. Physical and chemical properties. http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11229_Klucel_HPC.pdf. (abgerufen: 18.02.2015).
- Awouters, F., Niemegeers, C.J.E. und Janssen, P.A.J. (1983). Pharmacology of antidiarrheal drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 23: 279-301.
- Baaklini, G., Dupray, V. und Coquerel, G. (2015). Inhibition of the spontaneous polymorphic transition of pyrazinamide γ form at room temperature by co-spray drying with 1,3-dimethylurea. *International Journal of Pharmaceutics* 479 (1): 163-170.
- Bahri-Najafi, R., Tavakoli, N., Senemar, M. und Peikanpour, M. (2014). Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film. *Research in Pharmaceutical Sciences* 9 (3): 213-223.

- Bala, R., Pawar, P., Khanna, S. und Arora, S. (2013). Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 3 (2): 67-76.
- Banovec, M., Planišek, O. und Vrčec, F. (2014). The effect of cores and coating dispersion composition on the mechanical and adhesion properties of hydroxypropyl methylcellulose films. *Pharmazie* 69 (8): 595-601.
- Bauer, J., Spanton, S., Henry, R., Quick, J., Dziki, W., Porter, W. und Morris, J. (2001). Ritonavir: An extraordinary example of conformational polymorphism. *Pharmaceutical Research* 18 (6): 859-866.
- Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. (2010). Stanyx (vardenafil hydrochloride) orally disintegrating tablets: Prescribing information [online]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/200179lbl.pdf. (abgerufen: 05.02.2015).
- Beck, C., Sievens-Figueroa, L., Gärtner, K., Jerez-Rozo, J.I., Romañach, R.J., Bilgili, E. und Davé, R.N. (2013). Effects of stabilizers on particle redispersion and dissolution from polymer strip films containing liquid antisolvent precipitated griseofulvin particles. *Powder Technology* 236: 37-51.
- Beckmann, W., Nickisch, K. und Budde, U. (1998). Development of a seeding technique for the crystallization of the metastable A modification of abecarnil. *Organic Process Research and Development* 2 (5): 298-304.
- Bernstein, J. (2002). *Polymorphism in molecular crystals*. New York, Oxford Univ. Press.
- Bhardwaj, T.R., Kanwar, M., Lal, R. und Gupta, A. (2000). Natural gums and modified natural gums as sustained-release carriers. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 26 (10): 1025-1038.
- Bhattacharjee, S., Nagalakshmi, S. und Shanmuganathan, S. (2014). Design, development and evaluation of mucoadhesive films for water insoluble drug using different plasticizers. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (3): 107-110.
- Bhosale, R.R., Osmani, R.A.M. und Moin, A. (2014). Natural gums and mucilages: A review on multifaceted excipients in pharmaceutical science and research. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 6 (4): 901-912.
- Boateng, J.S., Matthews, K.H., Auffret, A.D., Humphrey, M.J., Eccleston, G.M. und Stevens, H.N. (2012). Comparison of the in vitro release characteristics of mucosal freeze-dried wafers and solvent-cast films containing an insoluble drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (1): 47-54.

- Box, K.J. (2006). Relationships between lipophilicity and solubility. Physical Chemistry Symposium. <http://physchem.org.uk/symp02/symp02 kb.pdf>. (abgerufen: 18.02.2015)
- Breitenbach, A. (2015). Orodispersible films (ODFs): History and current products. Presentation at APV course: ODx and MBx – Orodispersible and mucoadhesive buccal formulations. Innsbruck.
- Brittain, H.G. (2008). Polymorphism and solvatomorphism 2006. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97 (9): 3611-3636.
- Bruni, G., Maietta, M., Maggi, L., Mustarelli, P., Ferrara, C., Berbenni, V., Freccero, M., Scotti, F., Milanese, C., Girella, A. und Marini, A. (2013). An experimental and theoretical investigation of loperamide hydrochloride–glutaric acid cocrystals. *The Journal of Physical Chemistry B* 117 (27): 8113-8121.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2009). Mustertext Fachinformation Ibuprofen (rheumatologische Indikationen).
- Burger, A. und Ramberger, R. (1979a). On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. I. Theory of thermodynamic rules. *Mikrochimica Acta* II (3-4): 259-271.
- Burger, A. und Ramberger, R. (1979b). On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals. II. Applicability of thermodynamic rules. *Mikrochimica Acta* II (3-4): 273-316.
- Caira, M.R., Gerber, J.J. und Lötter, A.P. (1995). Hydration of drug molecules: Cavity inclusion of water in crystals of loperamide hydrochloride tetrahydrate. *Supramolecular Chemistry* 5 (3): 225-230.
- Carlton, R.A. (2006). Experimental methods in the study of thermodynamic polymorph stability relationships. *American Pharmaceutical Review* 9 (1): 88-93.
- Chemburkar, S.R., Bauer, J., Deming, K., Spiwek, H., Patel, K., Morris, J., Henry, R., Spanton, S., Dziki, W., Porter, W., Quick, J., Bauer, P., Donaubauer, J., Narayanan, B.A., Soldani, M., Riley, D. und McFarland, K. (2000). Dealing with the impact of ritonavir polymorphs on the late stages of bulk drug process development. *Organic Process Research and Development* 4 (5): 413-417.
- Chickering, D.E. und Mathiowitz, E. (1995). Bioadhesive microspheres: I. A novel electrobalance-based method to study adhesive interactions between individual microspheres and intestinal mucosa. *Journal of Controlled Release* 34 (3): 251-261.

- Choudhary, A., Tiwari, G., Pandey, M., Kymonil, K.M. und Saraf, S.A. (2010). Formulation and characterization of carvedilol buccal mucoadhesive patches. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 1 (4): 396-401.
- Cimarosti, Z., Castagnoli, C., Rossetti, M., Scarati, M., Day, C., Johnson, B. und Westerduin, P. (2010). Development of drug substances as mixture of polymorphs: Studies to control form 3 in casopitant mesylate. *Organic Process Research and Development* 14 (6): 1337-1346.
- Crowley, M.M., Fredersdorf, A., Schroeder, B., Kucera, S., Prodduturi, S., Repka, M.A. und McGinity, J.W. (2004). The influence of guaifenesin and ketoprofen on the properties of hot-melt extruded polyethylene oxide films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22 (5): 409-418.
- Dauqan, E. und Abdullah, A. (2013). Utilization of gum arabic for industries and human health. *American Journal of Applied Sciences* 10 (10): 1270-1279.
- Desai, K.G.H., Mallery, S.R., Holpuch, A.S. und Schwendeman, S.P. (2011). Development and in vitro-in vivo evaluation of fenretinide-loaded oral mucoadhesive patches for site-specific chemoprevention of oral cancer. *Pharmaceutical Research* 28 (10): 2599-2609.
- Deutsches Institut für Normung (1996). DIN EN ISO 527-1 Bestimmung der Zugeigenschaften Teil 1: Allgemeine Grundsätze. Berlin, Beuth Verlag GmbH.
- Deutsches Institut für Normung Normung (2003). DIN EN ISO 527-3 Bestimmung der Zugeigenschaften Teil 3: Prüfbedingungen für Folien und Tafeln. Berlin, Beuth Verlag GmbH.
- Dhanikula, A.B. und Panchagnula, R. (2004). Development and characterization of biodegradable chitosan films for local delivery of paclitaxel. *The AAPS Journal* [electronic resource]. 6 (3): 1-12.
- Ding, C., Zhang, M. und Li, G. (2015). Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. *Carbohydrate Polymers* 119: 194-201.
- Eardley, I. und Cartledge, J. (2002). Tadalafil (Cialis™) for men with erectile dysfunction. *International Journal of Clinical Practice* 56 (4): 300-304.
- Eli Lilly Nederland BV (2008). Fachinformation Adcirca®.
- El-Kamel, A.H., Ashri, L.Y. und Alsarra, I.A. (2007). Micromatrical metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases. *AAPS PharmSciTech* 8 (3): E1-E11.
- Erichsen GmbH & Co.KG (2007). User's manual Erichsen film applicator.

- Ertel, K.D., Heasley, R.A., Koegel, C., Chakrabarti, A. und Carstensen, J.T. (1990). Determination of ibuprofen vapor pressure at temperatures of pharmaceutical interest. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 79 (6): 552.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (2012). *European Pharmacopoeia* 8.0. Dosage forms – Oromucosal preparations. Strasbourg, France. Council of Europe.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (2014a). *European Pharmacopoeia* 8.2. Monographs. Ibuprofen. Strasbourg, France. Council of Europe.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (2014b). *European Pharmacopoeia* 8.2. Tablets. Strasbourg, France. Council of Europe.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (2015a). *European Pharmacopoeia* 8.3. Buffer solutions. Strasbourg, France. Council of Europe.
- European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) (2015b). *European Pharmacopoeia* 8.4. General Notices. Strasbourg, France. Council of Europe.
- European Medicines Agency (EMA) (2003a). ICH Guideline Q1A: Stability testing of new drug substances and products.
- European Medicines Agency (EMA) (2003b). Levitra 10 mg orodispersible tablets: Summary of product characteristics [online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/000475/WC500039989.pdf. (abgerufen:05.02.2015).
- Galambos, J.T., Hersh, T., Schroder, S. und Wenger, J. (1976). Loperamide: A new antidiarrheal agent in the treatment of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 70 (6): 1026-1029.
- Garsuch, V. und Breitzkreutz, J. (2009). Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73 (1): 195-201.
- Garsuch, V. und Breitzkreutz, J. (2010). Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62 (4): 539-545.
- Genina, N., Janßen, E.M., Breitenbach, A., Breitzkreutz, J. und Sandler, N. (2013b). Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (3 Part B): 1075-1083.
- Giordano, F., Pavan, M., Bettinetti, G.P. und Pavesi, L. (1988). Solid state characterization and solubility enhancement of loperamide hydrochloride. *Farmaco, Edizione Pratica* 43 (9): 267-278.
- Gonzalez, C.M., Bervig, T., Podlasek, C., Huang, C.F., McKenna, K.E. und McVary, K.T. (1999). Sildenafil causes a dose- and time-dependent downregulation of

- phosphodiesterase type 6 expression in the rat retina. *International Journal of Impotence Research* 11 (Suppl. 1): S9-S14.
- Grießmann, K., Breitzkreutz, J., Schubert-Zsilavec, M. und Abdel-Tawab, M. (2007). Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 8 (2): 61-70.
- Grunenberg, A. (1997). Polymorphism and thermal analysis of pharmaceutical substances. *Pharmazie in unserer Zeit* 26 (5): 224-231.
- Halder, A. (2012). Preparation of loperamide hydrochloride chewable tablets: Method validation by HPLC. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 4 (2): 372-376.
- Haleblian, J. und McCrone, W. (1969). Pharmaceutical applications of polymorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 58 (8): 911-929.
- Hariharan, M. und Bogue, A. (2009). Orally dissolving film strips (ODFS): The final evolution of orally dissolving dosage forms. *Drug Delivery Technology* 9 (2): 24-29.
- Heel, R.C., Brogden, R.N., Speight, T.M. und Avery, G.S. (1978). Loperamide: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in diarrhoea. *Drugs* 15 (1): 33-52.
- Heinig, R., Weimann, B., Dietrich, H. und Böttcher, M.F. (2011). Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of vardenafil: Results of three clinical trials. *Clinical Drug Investigation* 31 (1): 27-41.
- Heykants, J., Michiels, M., Knaeps, A. und Brugmans, J. (1974). Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. V. The pharmacokinetics of loperamide in rats and man. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* 24 (10): 1649-1653.
- Higgins, J.D., Gilmore, T.P., Martellucci, S.A., Bruce, R.D. und Brittain, H.G. (2001). Ibuprofen, *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 27: 265-300.
- Hilfiker, R., Blatter, F. und Raumer, M.v. (2006). Relevance of solid-state properties for pharmaceutical products in Polymorphism, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 1-19.
- Hirpara, F., Debnath, S.K. und Saisivam, S. (2014). Optimization & screening of different film forming polymers and plasticizers in fast dissolving sublingual film. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 6 (6): 41-42.
- Hla, T. und Neilson, K. (1992). Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89 (16): 7384-7388.
- Hoffmann, E.M. (2012). Flexible Arzneistoffbeladung orodispersibler Filme durch Bedrucken. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

- Jacob, L., Sajeeth, C.I. und Santhi, K. (2012). Design, development and evaluation of mucoadhesive patches of nifedipine for buccal delivery. *International Journal of Pharmacy and Technology* 4 (1): 3883-3900.
- Janßen, E.M., Schliephacke, R., Breitenbach, A. und Breitzkreutz, J. (2013). Drug-printing by flexographic printing technology - A new manufacturing process for orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics* 441 (1-2): 818-825.
- Janssen-Cilag GmbH (1998). Fachinformation Imodium[®] akut lingual.
- Janssen-Cilag GmbH (2003). Fachinformation Imodium[®].
- Janssen-Cilag GmbH (2012). Fachinformation Imodium[®] akut Softkapsel.
- Jasani, M.K., Downie, W.W., Samuels, B.M. und Buchanan, W.W. (1968). Ibuprofen in rheumatoid arthritis. Clinical study of analgesic and anti-inflammatory activity. *Annals of the Rheumatic Diseases* 27 (5): 457-462.
- Johnson and Johnson (2000). <https://www.listerine.com/products/listerine-go/listerine-pocketpaks-oral-care-strips>. (abgerufen: 06.02.2015).
- Juliano, C., Cossu, M., Pigozzi, P., Rassu, G. und Giunchedi, P. (2008). Preparation, in vitro characterization and preliminary in vivo evaluation of buccal polymeric films containing chlorhexidine. *AAPS PharmSciTech* 9 (4): 1153-1158.
- Khadra, I., Zhou, Z., Dunn, C., Wilson, C.G. und Halbert, G. (2015). Statistical investigation of simulated intestinal fluid composition on the equilibrium solubility of Biopharmaceutics Classification System class II drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 67 (0): 65-75.
- Kharenko, E.A., Larionova, N.I. und Demina, N.B. (2008). Mucoadhesive drug delivery systems: Quantitative assessment of interaction between synthetic and natural polymer films and mucosa. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 42 (7): 392-399.
- Kianfar, F., Chowdhry, B.Z., Antonijevic, M.D. und Boateng, J.S. (2012). Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (10): 1207-1220.
- Kim, S., Narayanan, S. und Song, J.C. (2002). Tadalafil: An oral selective phosphodiesterase 5 inhibitor for treatment of erectile dysfunction. *Formulary* 37 (6): 289-296.
- Krekeler, A. (2015). Formulation development and manufacturing of ODFs and MBFs. Presentation at APV course: ODx and MBx – Orodispersible and mucoadhesive buccal formulations. Innsbruck.

- Kumar, M., Garg, G., Kumar, P., Kulkarni, G.T. und Kumar, A. (2010a). Design and in vitro evaluation of mucoadhesive buccal films containing famotidine. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2 (Suppl. 3): 86-90.
- Lacy, C., Armstrong, L., Goldman, M., Lance, L. (2007). *Drug information handbook with international trade names index* 15th edition: 928-931.
- Lee, A.Y., Erdemir, D. und Myerson, A.S. (2011). Crystal polymorphism in chemical process development. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering* 2: 259-280.
- Liew, K.B., Tan, Y.T.F. und Peh, K.K. (2014). Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 40 (1): 110-119.
- Lilly Deutschland GmbH (2002). Fachinformation Cialis[®].
- Lindenberg, M., Kopp, S. und Dressman, J.B. (2004). Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the Biopharmaceutics Classification System. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 58 (2): 265-278.
- Lohani, S. und Grant, D.J.W. (2006). Thermodynamics of polymorphs in *Polymorphism*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 21-42.
- Low, A.Q.J., Parmentier, J., Khong, Y.M., Chai, C.C.E., Tun, T.Y., Berania, J.E., Liu, X., Gokhale, R. und Chan, S.Y. (2013). Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics* 455 (1-2): 138-147.
- Marriott, J.L. und Nation, R.L. (2002). Splitting tablets. *Australian Prescriber* 25 (6): 133-135+151.
- Merck Index (2013). <https://www.rsc.org/Merck-Index/monograph/mono1500005628/loperamide%20derivative%20hydrochloride?q=authorize>. (abgerufen: 18.02.2015).
- Miller, J.M., Collman, B.M., Greene, L.R., Grant, D.J.W. und Blackburn, A.C. (2005). Identifying the stable polymorph early in the drug discovery-development process. *Pharmaceutical Development and Technology* 10 (2): 291-297.
- Morales, J.O. und McConville, J.T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 77 (2): 187-199.
- Mura, P., Bettinetti, G.P., Manderioli, A., Faucci, M.T., Bramanti, G. und Sorrenti, M. (1998). Interactions of ketoprofen and ibuprofen with β -cyclodextrins in solution and in the solid state. *International Journal of Pharmaceutics* 166 (2): 189-203.

- Nafee, N.A., Boraie, N.A., Ismail, F.A. und Mortada, L.M. (2003a). Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing cetylpyridinium chloride. *Acta Pharmaceutica* 53 (3): 199-212.
- Nafee, N.A., Ismail, F.A., Boraie, N.A. und Mortada, L.M. (2003b). Mucoadhesive buccal patches of miconazole nitrate: In vitro/in vivo performance and effect of ageing. *International Journal of Pharmaceutics* 264 (1-2): 1-14.
- Nair, A.B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B.E. und Alhaider, I.A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of Controlled Release* 166 (1): 10-21.
- Nishimura, M., Matsuura, K., Tsukioka, T., Yamashita, H., Inagaki, N., Sugiyama, T. und Itoh, Y. (2009). In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film. *International Journal of Pharmaceutics* 368 (1-2): 98-102.
- Norgine GmbH (2013). Fachinformation Setofilm®.
- Okamoto, H., Nakamori, T., Arakawa, Y., Iida, K. und Danjo, K. (2002). Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: II. Comparison of preparation methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 91 (11): 2424-2432.
- Okamoto, H., Taguchi, H., Iida, K. und Danjo, K. (2001). Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: I. Penetration rate and release rate. *Journal of Controlled Release* 77 (3): 253-260.
- Padma-Nathan, H., McMurray, J.G., Pullman, W.E., Whitaker, J.S., Saoud, J.B., Ferguson, K.M. und Rosen, R.C. (2001). On-demand IC351 (Cialis™) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 13 (1): 2-9.
- Park, D.M., Song, Y.K., Jee, J.P., Kim, H.T. und Kim, C.K. (2012). Development of chitosan-based ondansetron buccal delivery system for the treatment of emesis. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 38 (9): 1077-1083.
- Perioli, L., Ambrogi, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capuccella, M. und Rossi, C. (2004). Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *Journal of Controlled Release* 99 (1): 73-82.
- Perumal, V.A., Govender, T., Lutchman, D. und Mackraj, I. (2008a). Investigating a new approach to film casting for enhanced drug content uniformity in polymeric films. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 34 (10): 1036-1047.
- Perumal, V.A., Lutchman, D., Mackraj, I. und Govender, T. (2008b). Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *International Journal of Pharmaceutics* 358 (1-2): 184-191.

- Poluri, K., Mulpur, E., Puttugunta, S.B. und Govad, K.B. (2013). Formulation development and evaluation of novel oral soluble films of ziprasidone hydrochloride in the treatment of schizophrenia. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5 (2): 600-608.
- Potthast, H., Dressman, J.B., Junginger, H.E., Midha, K.K., Oeser, H., Shah, V.P., Vogelpoel, H. und Barends, D.M. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 94 (10): 2121-2131.
- Prajapati, V., Bansal, M. und Kumar Sharma, P. (2012). Mucoadhesive buccal patches and use of natural polymer in its preparation - A review. *International Journal of PharmTech Research* 4 (2): 582-589.
- Preis, M., Pein, M. und Breitzkreutz, J. (2012). Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. *Pharmaceutics* 4 (4): 551-562.
- Preis, M., Woertz, C., Kleinebudde, P. und Breitzkreutz, J. (2013). Oromucosal film preparations: Classification and characterization methods. *Expert Opinion on Drug Delivery* 10 (9): 1303-1317.
- Preis, M., Gronkowsky, D., Grytzan, D. und Breitzkreutz, J. (2014a). Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 66 (8): 1102-1111.
- Preis, M., Woertz, C., Schneider, K., Kukawka, J., Broscheit, J., Roewer, N. und Breitzkreutz, J. (2014b). Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 86 (3): 552-561.
- Ramirez, E., Laosa, O., Guerra, P., Duque, B., Mosquera, B., Borobia, A.M., Lei, S.H., Carcas, A.J. und Frias, J. (2010). Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. *British Journal of Clinical Pharmacology* 70 (5): 694-702.
- Ratiopharm GmbH (2001). Fachinformation Loperamid-ratiopharm[®] 0,2 mg/ml Lösung zum Einnehmen.
- Remuñán-López, C., Portero, A., Vila-Jato, J.L. und Alonso, M.J. (1998). Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. *Journal of Controlled Release* 55 (2-3): 143-152.
- Reviewer Guidance. (1994). Validation of chromatographic methods.
- Roy, S.K. und Prabhakar, B. (2010). Bioadhesive polymeric platforms for transmucosal drug delivery systems - A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 9 (1): 91-104.

- Sakuda, Y., Ito, A., Sasatsu, M. und Machida, Y. (2010). Preparation and evaluation of medicinal carbon oral films. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 58 (4): 454-457.
- Saraswathi, B., Balaji, A. und Umashankar, M.S. (2013). Polymers in mucoadhesive drug delivery system-latest updates. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5 (SUPPL 3): 423-430.
- Sayed, S., Ibrahim, H.K., Mohamed, M.I. und El-Milligi, M.F. (2013). Fast-dissolving sublingual films of terbutaline sulfate: Formulation and in vitro/in vivo evaluation. *Molecular Pharmaceutics* 10 (8): 2942-2947.
- Shakya, A.K., Abu-awwad, A.N.A., Arafat, T.A. und Melhim, M. (2007). Validated liquid chromatographic-ultraviolet method for the quantitation of tadalafil in human plasma using liquid-liquid extraction. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 852 (1-2): 403-408.
- Shen, B.D., Shen, C.Y., Yuan, X.D., Bai, J.X., Lv, Q.Y., Xu, H., Dai, L., Yu, C., Han, J. und Yuan, H.L. (2013). Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (3 Part B): 1348-1356.
- Shiledar, R.R., Tagalpallewar, A.A. und Kokare, C.R. (2014). Formulation and in vitro evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitriptan. *Carbohydrate Polymers* 101 (1): 1234-1242.
- Shimoda, H., Taniguchi, K., Nishimura, M., Matsuura, K., Tsukioka, T., Yamashita, H., Inagaki, N., Hirano, K., Yamamoto, M., Kinosada, Y. und Itoh, Y. (2009). 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 (3): 361-365.
- Shonna Yin, H., Dreyer, B.P., Ugboaja, D.C., Sanchez, D.C., Paul, I.M., Moreira, H.A., Rodriguez, L. und Mendelsohn, A.L. (2014). Unit of measurement used and parent medication dosing errors. *Pediatrics* 134 (2): e354-e361.
- Siebenand, S. (2010). Oral films: On the tongue, get set, go. *Pharmazeutische Zeitung* 155 (38): 28-29.
- Sievens-Figueroa, L., Bhakay, A., Jerez-Rozo, J.I., Pandya, N., Romañach, R.J., Michniak-Kohn, B., Iqbal, Z., Bilgili, E. und Davé, R.N. (2012). Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications. *International Journal of Pharmaceutics* 423 (2): 496-508.
- Simon, E.J. (1976). The opiate receptors. *Neurochemical Research* 1 (1): 3-28.

- Singhal, D. und Curatolo, W. (2004). Drug polymorphism and dosage form design: A practical perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (3): 335-347.
- Slavkova, M. und Breitzkreutz, J. (2015). Orodispersible drug formulations for children and elderly. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Article in Press, January 2015.
- Sobhani, P., Christopherson, J., Ambrose, P.J. und Corelli, R.L. (2008). Accuracy of oral liquid measuring devices: Comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *Annals of Pharmacotherapy* 42 (1): 46-52.
- Sontakke, P.U., Dongre, K.J., Harsulkar, A.A., Pratapwar, A.S. und Sakarkar, D.M. (2012). Development and evaluation of buccal film by studying various mucoadhesive polymers. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 5 (2): 243-248.
- Stoltenberg, I. (2012). Orodispersible Minitabletten - Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie. Dissertation. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Takeuchi, H., Yamakawa, R., Nishimatsu, T., Takeuchi, Y., Hayakawa, K. und Maruyama, N. (2013). Design of rapidly disintegrating drug delivery films for oral doses with hydroxypropyl methylcellulose. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 23 (5): 471-475.
- van Rompay, J. und Carter, J.E. (1990). Loperamide Hydrochloride. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. 19: 341-365.
- van Santen, E., Barends, D.M. und Frijlink, H.W. (2002). Breaking of scored tablets: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53 (2): 139-145.
- Vitezic, D. und Pelcic, J.M. (2002). Erectile dysfunction: Oral pharmacotherapy options. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 40 (9): 393-403.
- Vondrak, B. und Barnhart, S. (2008). Dissolvable films for flexible product format in drug delivery. *Pharmaceutical Technology* 32 (Suppl.): s20-s28.
- Weuts, I., Kempen, D., Decorte, A., Verreck, G., Peeters, J., Brewster, M. und van den Mooter, G. (2004). Phase behaviour analysis of solid dispersions of loperamide and two structurally related compounds with the polymers PVP-K30 and PVP-VA64. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 22 (5): 375-385.
- Weuts, I., Kempen, D., Decorte, A., Verreck, G., Peeters, J., Brewster, M. und van den Mooter, G. (2005a). Physical stability of the amorphous state of loperamide and two fragment molecules in solid dispersions with the polymers PVP-K30 and PVP-VA64. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 25 (2-3): 313-320.

- Weuts, I., Kempen, D., Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Peeters, J., Brewster, M. und van den Mooter, G. (2005b). Study of the physicochemical properties and stability of solid dispersions of loperamide and PEG 6000 prepared by spray drying. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 59 (1): 119-126.
- Wlodarski, K., Sawicki, W., Paluch, K.J., Tajber, L., Grembecka, M., Hawelek, L., Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Talik, E. und Paluch, M. (2014). The influence of amorphization methods on the apparent solubility and dissolution rate of tadalafil. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 62 (0): 132-140.
- Woertz, C., Preis, M., Breitzkreutz, J. und Kleinebudde, P. (2013). Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 85 (3 Part B): 843-853.
- Yehia, S.A., El-Gazayerly, O.N. und Basalious, E.B. (2009). Fluconazole mucoadhesive buccal films: In vitro/in vivo performance. *Current Drug Delivery* 6 (1): 17-27.
- Yu, L. (1995). Inferring thermodynamic stability relationship of polymorphs from melting data. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 84 (8): 966-974.
- Zaki, N.M., Artursson, P. und Bergström, C.A.S. (2010). A modified physiological BCS for prediction of intestinal absorption in drug discovery. *Molecular Pharmaceutics* 7 (5): 1478-1487.
- Zhang, G.G.Z., Law, D., Schmitt, E.A. und Qiu, Y. (2004). Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 (3): 371-390.

10. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Leitung von *Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde* im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich–Heine–Universität Düsseldorf.

Meinem Doktorvater *Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde* danke ich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die beiden interessanten Themen, die ständige Ansprechbarkeit und immerwährende Diskussionsbereitschaft. Besonders möchte ich mich dafür bedanken, dass ich auch nach dem Wechsel zu einem anderen Thema uneingeschränkte Unterstützung erhalten habe. Vielen Dank für die Möglichkeit zahlreiche Fortbildungen und Kongresse zu besuchen.

Bei Herrn Prof. Dr. Breitreutz möchte ich mich für die Übernahme des Koreferats und seine Hilfsbereitschaft und Anregungen während meiner Zeit am Institut bedanken.

Für ihre stete Hilfsbereitschaft, Ansprechbarkeit und Diskussionsbereitschaft danke ich *Herrn Dr. Klaus Knop*, *Herrn Dr. Markus Thommes* und *Frau Dr. Miriam Pein* recht herzlich.

Ein weiterer Dank gilt *Frau Karin Matthée* für die Durchführung zahlreicher DSC Messungen und die Hilfe bei der Auswertung.

Ich danke *Herrn Stefan Stich* für die Zeichnungen der nicht verstellbaren Rakel und dem Team der Feinmechanik für die anschließende Herstellung.

Ich danke dem *Arbeitskreis von Prof. Dr. Thomas Kurz* für die Hilfe beim Versuch künstliche Mucosa zu synthetisieren, sowie der Synthese der Loperamid Base.

Herrn Peter Behm vom Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie I danke ich für die Aufnahme der NMR–Spektren.

Frau Katarzyna Skierkowska vom Institut für Anorganische Chemie und Strukturchemie, Lehrstuhl II danke ich für die DTA–TG–MS Messungen.

Ich danke der *Firma Malvern* für die Partikelgrößenmessungen.

I thank *Prof. Niklas Sandler, Mirja Palo* and *Henrika Wickström* from the Åbo Akademi University/Turku in Finland for the opportunity to perform the printing experiments at their lab, the great hospitality during my stay and the email correspondence.

Ich danke *Herrn Dr. Christian Mühlenfeld* und der Firma *Ashland* für die Bereitstellung zahlreicher Polymere.

Den studentischen Hilfskräften *Frau Annegret Kück, Frau Juliana Radtke, Herrn Philipp Kiefer* und *Frau Olga Kapelnikova* danke ich für die Unterstützung bei den rheologischen Messungen. *Frau Linda Krainitzki* danke ich für die Hilfe bei den rheologischen Messungen, der Bestimmung der Oberflächenspannung und der Isolation der Kristalle aus der Suspension. *Herrn Raphael Wiedey, Frau Kira Adam* und *Frau Marie–Sophie Erdmann* danke ich für die Unterstützung bei den Mucoadhäsionsmessungen am Texture Analyser.

Frau Katharina Krug und *Frau Anna Steeger* danke ich für die Anfertigung der WPP–Arbeit zum Thema der Dosiergenauigkeit bei der Verwendung unterschiedlicher Rakel bei der Filmherstellung.

Für die Mitarbeit an den in–vivo Zerfallstests danke ich an dieser Stelle allen Teilnehmern recht herzlich.

Bei allen Institutsmitarbeitern möchte ich mich ganz herzlich für eine unvergessliche Zeit am Institut und auf zahlreichen Reisen bedanken. Ihr habt maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Mein besonderer Dank gilt:

meinen Bürokolleginnen *Frau Dr. Sarah Just, Frau Dr. Elena Reitz* und *Herrn Simon Grote* für eine immer sehr nette Arbeitsatmosphäre im Büro.

Frau Dr. Maren Preis, Frau Sandra Lindert und *Herrn Raphael Krampe* für die Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft bezüglich meiner Arbeit.

Frau Elisabeth Lenz, Frau Dr. Julia Laukamp und *Frau Dr. Carolin Eckert* für die Freundschaft, die fachlichen und manchmal auch weniger fachlichen Gespräche.

My sincere thanks go to *Vincent* for his support of my work and being part of my life.

Schließlich gilt mein größter Dank meinen *Eltern*, sowie *Katharina* und *Simon* für ihre uneingeschränkte Unterstützung in jeglicher Hinsicht.