

**Entwicklung eines Dosiersystems
für die individuelle Therapie
mit neuen festen oralen Arzneiträgern**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Klaus Wening

aus Neuss

Düsseldorf, Januar 2011

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. J. Breitzkreutz
Koreferent: Prof. Dr. P. Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2011

Inhalt

Inhalt	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung und Ziele der Arbeit	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Ziele der Arbeit	4
2. Allgemeiner Teil	5
2.1 Einleitung	5
2.2 Kategorisierung individuell dosierbarer oraler Darreichungsformen	5
2.3 Flüssige Darreichungsformen	7
2.3.1 Kumulierende Dosierung aus Primärpackmitteln	7
2.3.2 Dosierhilfsmittel	8
2.4 Feste Darreichungsformen	9
2.4.1 Tabletten	9
2.4.2 Multipartikuläre Darreichungsformen	12
2.4.3 Orale Filme und andere bukkale Darreichungsformen	18
2.5 Zusammenfassung	21
3. Ergebnisse und Diskussion	22
3.1 Entwicklung eines neuen Dosiersystems	22
3.1.1 Einleitung	22
3.1.2 Modul I: Vorschubmechanismus	23
3.1.3 Modul II: Fixierung der Arzneiform	24
3.1.4 Modul III: Schneidevorrichtung	25
3.1.5 Fertigung eines Prototypen	26
3.1.6 Dosierung	27
3.1.7 Zusammenfassung	27
3.2 Vorversuche zur Herstellung zylindrischer Arzneistoffträger	28
3.2.1 Einleitung	28
3.2.2 Komprimierverfahren	28
3.2.3 Gießverfahren	32
3.2.4 Extrusionsverfahren	33
3.2.5 Zusammenfassung	34
3.3 Feuchtextrusion zur Herstellung verlängert freisetzender Zubereitungen ...	35
3.3.1 Einleitung	35
3.3.2 Extrusionsprozess	35
3.3.3 Teilbarkeit	38
3.3.4 Quellungsuntersuchungen	40

3.3.5	Untersuchungen zur Arzneistofffreisetzung	42
3.3.6	Physikalische Stabilität der arzneistoffbeladenen Zylinder	50
3.3.7	Stabilität der Arzneistoffe im Zylinder	53
3.3.8	Zusammenfassung	56
3.4	Praktische Anwendung des Dosiersystems mit Zylindern mit verlängerter Arzneistofffreisetzung	57
3.4.1	Einleitung.....	57
3.4.2	Dosierbarkeit	57
3.4.3	Gehaltsbestimmung.....	60
3.4.4	Stabilität bei praktischer Anwendung (Anbruchstabilität).....	62
3.4.5	Zusammenfassung	63
3.5	Feuchtextrusion zur Herstellung von Brausezubereitungen.....	64
3.5.1	Einleitung.....	64
3.5.2	Extrusionsprozess	64
3.5.3	Zerfall und Arzneistofffreisetzung	66
3.5.4	Arzneistoffverteilung	67
3.5.5	Dosierbarkeit	69
3.5.6	Gehaltsbestimmung.....	70
3.5.7	Stabilität.....	71
3.5.8	Zusammenfassung	72
3.6	Schmelzextrusion zur Herstellung schnell freisetzender Zubereitungen	73
3.6.1	Einleitung.....	73
3.6.2	Extrusionsprozess	74
3.6.3	Untersuchungen zur Arzneistofffreisetzung	75
3.6.4	Arzneistoffverteilung im Schmelzextrudat.....	77
3.6.5	Festphasen-Eigenschaften	79
3.6.6	Dosierbarkeit	83
3.6.7	Gehaltsbestimmung.....	86
3.6.8	Stabilität.....	87
3.6.9	Zusammenfassung	89
4.	Zusammenfassung der Arbeit	90
5.	Summary	92
6.	Experimenteller Teil.....	94
6.1	Materialien	94
6.1.1	Arzneistoffe	94
6.1.2	Extrusionshilfsstoffe.....	94
6.1.3	Weitere Substanzen	95
6.2	Herstellungsmethoden	97
6.2.1	Herstellung der Pulvermischung für Vorversuche.....	97
6.2.2	Komprimierversuche.....	97

6.2.3	Gießversuche	97
6.2.4	Herstellung der Pulvermischung für die Extrusion	98
6.2.5	Feuchtextrusion	98
6.2.6	Schmelzextrusion	99
6.3	Freisetzungsmethoden.....	99
6.3.1	Arzneistofffreisetzung	99
6.3.2	Freisetzungsscharakterisierung mit faseroptischer Sonde	99
6.4	Analytische Methoden.....	101
6.4.1	Schnittmessungen	101
6.4.2	Gehaltsbestimmung mittels HPLC.....	101
6.4.3	Gehaltsbestimmung mittels UV-Spektroskopie.....	102
6.4.4	Feuchtesorption.....	102
6.4.5	Thermomechanische Analyse	102
6.4.6	Wassergehalt - Karl-Fischer Titration	103
6.4.7	Mikroskopie	103
6.4.8	Bildgebende Nahinfrarot-Spektroskopie	103
6.4.9	Röntgendiffraktometrie	104
6.4.10	Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	104
6.4.11	Lagerung	104
6.4.12	Stabilitätsuntersuchungen	104
7.	Literaturverzeichnis	105
8.	Publikationsverzeichnis	113
9.	Danksagung	114

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AV	Acceptance Value (Akzeptanzwert)
d	Durchmesser
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Dynamische Differenzkalorimetrie)
EMA	European Medicines Agency
Gl	Gleichung
h	Höhe
HEC	Hydroxyethylcellulose
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation
MDT	Mean Dissolution Time
MW	Mittelwert
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen
PEG	Polyethylenglykol
Ph.Eur.	Pharmacopoea Europaea (Europäisches Arzneibuch)
rF	relative Luftfeuchtigkeit
s	Standardabweichung
SDP	Solid Dosage Pen (Dosiersystem)
Tab	Tabelle
U/min	Umdrehungen pro Minute
UV/Vis	Ultraviolettstrahlung / sichtbares Licht
TMA	Thermomechanische Analyse
USP	United States Pharmacopoeia (US-Amerikanisches Arzneibuch)
WHO	World Health Organization

1. Einleitung und Ziele der Arbeit

1.1 Einleitung

Die individuelle Arzneimitteltherapie von Patienten ist ein aktuelles und herausforderndes Forschungsgebiet. Zahlreiche Publikationen wurden in den letzten Jahren veröffentlicht, welche Problematiken hinsichtlich unterschiedlich metabolisierender Enzyme, Biomarkern, Testmethoden zur Identifizierung der Metabolisierungskapazität in ethnischen Gruppen oder weiterer externer Faktoren, die den Arzneistoffmetabolismus beeinflussen, erörtern. Im Bereich der personalisierten Medizin konnte gezeigt werden, dass insbesondere durch die Problematik des langsamen (poor) oder sehr schnellen (ultra-rapid) Metabolisierens eine Dosisanpassung erforderlich ist, um eine sichere und effektive Arzneimitteltherapie durchzuführen (Cholerton et al., 1992; Ingelman-Sundberg et al., 2007; Zhou et al., 2008). Für einige der Enzyme aus der Cytochrom-P450 Reihe, z.B. CYP2D6, sind schon Methoden etabliert, die eine schnelle Bestimmung der Metabolisierungskapazität eines einzelnen Patienten zulassen (Dingermann und Zündorf, 2006). Pädiatrische und geriatrische Patienten benötigen häufig eine individuelle Dosierung mit adäquaten Darreichungsformen. Im Alter verändern sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Größen wie hepatische und renale Clearance, Plasmaproteinbindung oder Verteilungsvolumina, die eine Dosisanpassung erfordern (Kearns et al., 2003). In der Pädiatrie können einzeldosierte feste Arzneiformen auf Grund ihrer Größe und ihres hohen Arzneistoffgehaltes häufig nicht eingesetzt werden (Breitkreutz und Boos, 2007). Weiterhin wird für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite eine präzise individuelle Dosierung benötigt. Dies ist vor allem zu Beginn einer Therapie in der Phase der Dosistitration nötig. Aus diesen Beispielen wird ersichtlich, dass ein dringender Bedarf an Arzneiformen besteht, die das Auswählen und die Applikation individueller Einzeldosen ermöglichen. Nur so kann das erworbene Wissen über die Vorteile der personalisierten Medizin im Allgemeinen und die Ergebnisse aus genetischen oder enzymatischen Tests hinsichtlich der Metabolisierungskapazität eines jeden Patienten in die tägliche Praxis übertragen werden. Im besten Fall kann eine solche Therapie für alle Altersgruppen von der Pädiatrie bis zur Geriatrie angewandt werden (Standing und Tuleu, 2005; Stegemann et al., 2010). Die individuelle Dosierung wird oft im Zusammenhang mit parenteraler Therapie mit flüssigen Darreichungsformen im Krankenhaus erwähnt. In der häuslichen Versorgung mit Arzneimitteln sind jedoch nur wenige individuelle Therapiemöglichkeiten etabliert. Dazu gehören die Applikation von Insulin mittels

Insulin-Pens oder Insulin-Pumpen, sowie die Zufuhr von Wachstumsfaktoren mittels kindgerechter Dosiersysteme. Diese Art der Applikation kann jedoch nicht vollständig den Bedarf an Arzneimitteln mit individueller Therapieoption decken, da sie im Vergleich mit oralen Darreichungsformen von vielen Patienten schlecht akzeptiert wird und mit einem hohen Herstellungs- und Kostenaufwand verbunden ist. Die Therapie mit oralen Darreichungsformen ist nach wie vor die am häufigsten verwendete und wichtigste Applikationsart. Aus diesem Grund werden dringend Arzneiformen benötigt, die eine individuell dosierbare orale Therapie ermöglichen (Ingelman-Sundberg et al., 2007).

Bisher können die Erkenntnisse aus der personalisierten Medizin nur mit wenigen oralen Therapiemöglichkeiten praktisch angewandt werden. Neben dosierbaren flüssigen Arzneiformen, können feste Arzneiformen nur in Form von multipartikulären Einheiten, dosierbaren Pulvern oder teilbaren Tabletten mit eingeschränkter Flexibilität dosiert werden. Eine frei wählbare Dosis, die in Form einer einzelnen festen Darreichungsform eingenommen werden kann, gibt es bisher nicht.

In einer Patentanmeldung aus dem Jahr 2002 wurde ein Dosiersystem vorgeschlagen, bei dem ein zylindrischer Träger, in dem ein Arzneistoff homogen verteilt vorliegt, mit einem Dosiersystem in individuell dosierbare Darreichungsformen für eine orale Therapie abgeteilt werden kann (Schomakers und Grummel, 2002). Dieser vielversprechende Ansatz dient als Basis der vorliegenden Arbeit. Für die Herstellung eines solchen Systems muss zunächst ein Dosiersystem entwickelt werden, in das der Arzneiträger integriert ist oder eingelegt werden kann. Das System muss über einen Mechanismus verfügen, der den definierten Vorschub des Arzneiträgers ermöglicht. Zur exakten Abteilung individuell dosierter Arzneiträger muss eine Abteilvorrichtung entwickelt werden.

Weiterhin müssen neue Zubereitungen zur Herstellung der Arzneiträger entwickelt werden. Dabei sind verschiedene Möglichkeiten zur Kontrolle der Arzneistofffreisetzung denkbar, von schnell löslichen bis zu retardierenden Systemen. Auch für die Herstellung muss ein geeignetes Verfahren ermittelt werden. Es können Gießverfahren, Kompaktier- bzw. Pressverfahren oder Extrusionsverfahren zum Einsatz kommen. Für eine kontinuierliche Herstellung einer zylindrischen Arzneiform im industriellen Maßstabe kann sich ein Zweischnellenextruder eignen, mit dem der zylindrische Träger mittels Feucht- oder Schmelzextrusion hergestellt werden kann. Über unterschiedliche Arzneistoffbeladungen und Durchmesser könnte zusätzlich die Applikation für ein breites Patientenkollektiv möglich werden.

Im Rahmen der Arbeit werden Modellarzneistoffe ausgewählt, für die ein besonderer Bedarf in der individuellen Therapie besteht. Arzneistoffe, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sind besonders geeignet. Warfarin ist eines der am meisten untersuchten Beispiele für einen solchen Arzneistoff (Gak und Halkin, 2008).

Um Gefahren insbesondere durch Staubentwicklung bei der Herstellung zu vermeiden, wird in der Arbeit auf den Einsatz von diesem und ähnlichen Arzneistoffen verzichtet.

Zur Anwendung kommt der Beta-Rezeptorenblocker Carvedilol, für den ein dringender Bedarf individueller Therapiemöglichkeiten besteht. Dieser findet Einsatz in allen Altersgruppen, insbesondere zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern (Hermes et al., 2010). Auch die WHO hat kürzlich über den besonderen Bedarf kindgerechter Arzneiformen mit Carvedilol berichtet (WHO, 2009a). Carvedilol ist ein Substrat für das Enzym CYP2D6 und wird zu etwa 50% darüber verstoffwechselt (Behn, 2001; Giessmann et al., 2004). Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass Teile der Bevölkerung dieses Enzym in zu hoher oder zu niedriger Konzentration besitzen und damit zur Gruppe der langsamen oder sehr schnellen Metabolisierern gehören. Des Weiteren kann CYP2D6 auch einer Induktion durch andere Arzneistoffe unterliegen, was einer Anpassung der Carvediloldosierung bedarf (Giessmann et al., 2004; Albers et al., 2008). Carvedilol besitzt eine Halbwertszeit von ca. 6,5 h und ist praktisch unlöslich in Wasser, aber wenig löslich in verdünnten Mineralsäuren. Die Standarddosis für einen Erwachsenen liegt bei zweimal täglich 10 mg. Die niedrigste auf dem Markt befindliche Einzeldosis einer Tablette enthält 3,75 mg. Für die Behandlung von Kleinkindern ist dies deutlich zu hoch, was die Bedeutung einer speziellen oder für alle Altersgruppen zu verabreichenden Zubereitung verstärkt.

Als zweiter Arzneistoff wird in der Arbeit Metoprololtartrat verwendet, das ebenfalls zur Gruppe der Beta-Rezeptorenblocker gehört und als Substrat von CYP2D6 einer individuellen Verstoffwechselung unterliegt und eine hohe Variabilität in der Pharmakokinetik aufweist (Frobel, 2010). Erhöhte Risiken in Form schwerwiegender Nebenwirkungen auf Grund unterschiedlicher Metabolisierungskapazität konnten für Metoprololtartrat jedoch nicht gezeigt werden (Zineh et al., 2004; Fux et al., 2005). Die Halbwertszeit liegt bei ca. 3,5 h, die Standarddosis für einen Erwachsenen liegt bei 200 mg täglich und die niedrigste erhältliche Einzeldosis beträgt 50 mg. Metoprololtartrat wird in der Pädiatrie zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Eine kindgerechte Arzneiform existiert bisher nicht (Hermes et al., 2010). Wesentlicher Unterschied zu Carvedilol ist neben der deutlich höheren Dosierung in der praktischen Anwendung, die sehr leichte Löslichkeit von Metoprololtartrat in Wasser. Damit eignet sich Metoprololtartrat auch für schnell freisetzende Arzneizubereitungen wie orodispersible Arzneiformen und Brausezubereitungen.

1.2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, ein neuartiges Applikations- und Messsystem zu entwickeln, welches die Bereitstellung eines festen monolithischen Arzneiträgers mit individuell dosierbarem Arzneistoffgehalt ermöglicht. Dieses System soll für die orale Anwendung in der individuellen Therapie für alle Altersgruppen einsetzbar sein.

Zunächst musste ein modulares, funktionsfähiges und praktikables Dosiersystem, basierend auf der Patentanmeldung von Schomakers und Grummel (2002), entwickelt und konstruiert werden. Dazu musste ein Stell- und Vorschubmechanismus entwickelt werden, der die Auswahl einer Dosis und den definierten Vorschub einer zylindrischen Arzneiform ermöglicht. Weiterhin musste ein Bauteil entwickelt werden, dass die Fixierung und Positionierung eines zylindrischen Arzneiträgers, aber gleichzeitig auch dessen Vorschub ermöglicht. Zur Abteilung definierter Arzneiträger von der zylindrischen Arzneiform musste eine Schneidevorrichtung entwickelt werden.

Es wurden Modellarzneistoffe gewählt, die für eine individuelle Therapie in der Literatur vorgeschlagen wurden. Im Rahmen einer umfassenden Untersuchung im Kleinmaßstab sollten Zubereitungen entwickelt und technische Möglichkeiten für die Herstellung einer zylindrischen Arzneiform getestet werden, die sich über die Lagerungszeit in exakt bestimmbare Untereinheiten dosieren lässt. Die Herstellung sollte auch auf industriell gängige Methoden, z.B. die Extrusion mittels Zweischnellenextruder, übertragen werden. Die Arzneiformen sollten nach Möglichkeit verschiedene Eigenschaften hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens aufweisen, z.B. schnell oder verlängert freisetzen. Das System sollte auch für die Anwendung bei Kindern und geriatrischen Patienten geeignet sein.

Die Arzneiformen sollten in einer praktischen Anwendung des entwickelten Dosiersystems in individuell dosierte, orale, monolithische Arzneiträger geteilt werden und nach den Methoden des Ph.Eur. für feste Arzneiformen untersucht werden.

Zusätzlich sollten geeignete Methoden zur Prüfung und Charakterisierung dieser abgeteilten Arzneiträger entwickelt und angewendet werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

Im Folgenden werden bisher bekannte Systeme oraler Darreichungsformen mit individuellen Dosen vorgestellt und diskutiert. Dabei werden sowohl auf dem Markt erhältliche Systeme, als auch in wissenschaftlichen Veröffentlichungen und in Patenten vorgeschlagene Ansätze betrachtet. Die Anwendbarkeit, die potentiellen Produktions- und Behandlungskosten, die Dosierungsflexibilität, die Handhabung, die Stabilität und die Eignung der Systeme werden herausgestellt und kritisch bewertet.

2.2 Kategorisierung individuell dosierbarer oraler Darreichungsformen

Eine generelle Unterteilung der Systeme kann zunächst in die flüssigen und die festen oralen Darreichungsformen erfolgen. Weiterhin kann zwischen einer Dosierung durch Abteilen kleiner Dosisanteile aus einer größeren Gesamtheit und einer Dosierung durch Kumulation einzelner niedrigdosierter Arzneiträger differenziert werden (Abb. 1).

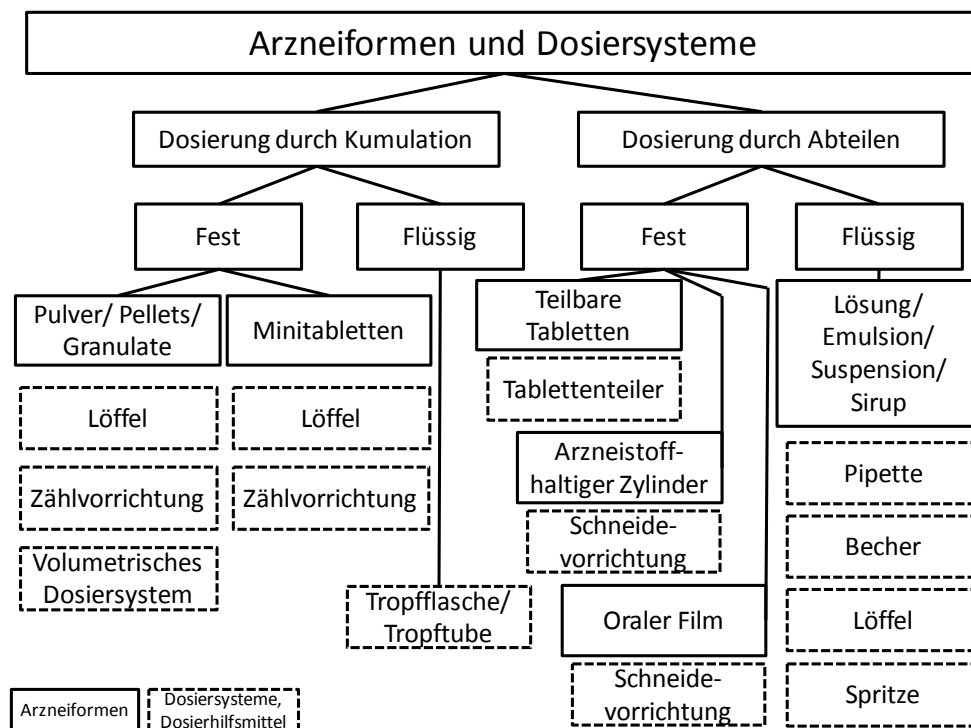


Abb. 1 Einteilung oraler Darreichungsformen und Dosierungsmöglichkeiten für die individuelle Therapie.

Der erste Ansatz für individuelle Dosierung war das Tropfen von Flüssigkeiten aus Mehrdosenbehältnissen mit geeigneten Tropfeinsätzen (Zentral- oder Randtropfer). Dadurch wurde das auf Alter oder Körpergewicht bezogene Dosieren für Kinder, insbesondere für Neugeborene und Kleinkinder, möglich. Später wurden weitere Dosierhilfen wie volumetrische Messkappen, Dosierlöffel, Tropfpipetten und kürzlich orale Spritzen in den Markt eingeführt. Flüssige Arzneiformen weisen jedoch erhebliche Nachteile, im Vergleich zu festen Darreichungsformen auf. Dazu gehören die mögliche Instabilität des Arzneistoffs, schlechter Geschmack, die Toxizität diverser Hilfsstoffe beim Einsatz für Kinder und höhere Kosten für Transport und Lagerung (Breitkreutz et al., 1999). Die WHO hat deshalb kürzlich gefordert, für die weltweite Versorgung pädiatrischer Patienten, flexibel dosierbare, feste Arzneiformen zu entwickeln (WHO, 2009b). Allerdings wird in dieser Veröffentlichung kein Vorschlag unterbreitet, wie eine exakte und sichere Dosierung einer solchen Darreichungsform für Kinder durchgeführt und gewährleistet werden kann. Wichtige Faktoren für den Markterfolg dieser Arzneiformen sind die variierenden Kosten durch Entwicklungs-, Herstellungs- und Logistikaufwand, der zusätzliche Nutzen für die Arzneimitteltherapie allgemein und der Vorteil für den einzelnen Patienten. Um die verschiedenen Ansätze für individuelles Dosieren oraler Arzneiformen zu klassifizieren, wird in der vorliegenden Arbeit ein einfaches Schema verwendet, welches eine Einteilung in vier Basiskategorien nach den beiden Kriterien Aufwand und Dosierungsflexibilität ermöglicht (Abb. 2).

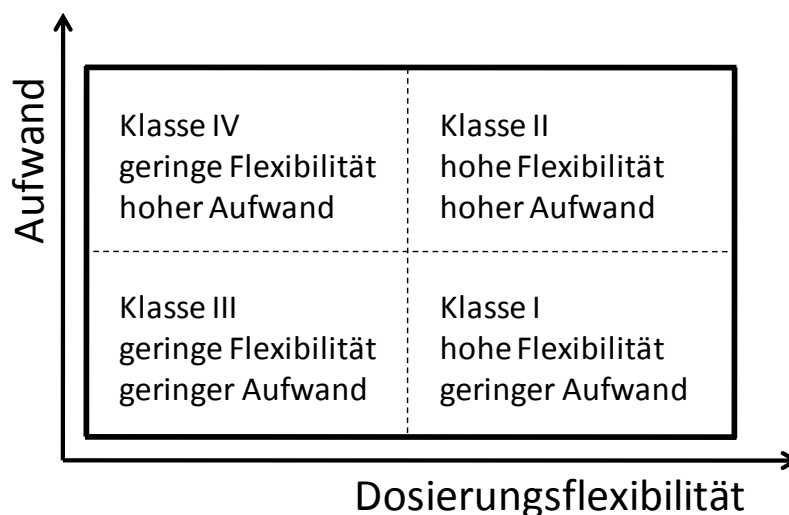


Abb. 2 Klassifizierung der Konzepte für orale Darreichungsformen und Dosiersysteme hinsichtlich der Dosierungsflexibilität und des Produktions-/Entwicklungsaufwands.

Im besten Fall gehört ein individuell zu dosierendes System in Klasse I, im schlechtesten Fall in Klasse IV. Einige Systeme haben einen hohen Entwicklungs- oder Produktionsaufwand, können aber sehr flexibel dosiert werden (Klasse II).

Andere sind zwar günstig in der Herstellung, weisen aber nur geringe Dosierungsflexibilität auf und sind deswegen weniger geeignet (Klasse III). Meistens werden zusätzliche Arzneiformen oder Dosiersysteme benötigt, um dem Bedarf aller Patienten gerecht zu werden, was zu einem Anstieg der Gesamtkosten einer Arzneimitteltherapie führen würde. Daneben müssen weitere Aspekte bei der Beurteilung der neuen Therapieansätze in Betracht gezogen werden. Das ideale Dosierungsprinzip sollte in der Praxis einfach, genau, günstig, robust für eine Langzeitanwendung und gut geeignet für ein großes Patientenkollektiv sein.

2.3 Flüssige Darreichungsformen

Flüssige Darreichungsformen für die individuelle Therapie umfassen Lösungen, Sirupe, Emulsionen und Suspensionen. Der Vorteil von Lösungen und Sirupen liegt im Gegensatz zu Emulsionen und Suspensionen darin, dass der Arzneistoff vollständig gelöst vorliegt. Dadurch ist eine gleichmäßige Dosierung in der aus dem Mehrdosenbehältnis entnommenen Einzeldosis gewährleistet, wenn die volumetrische Abmessung exakt erfolgt ist. Zur Dosierung von Flüssigkeiten werden stets Dosierhilfsmittel benötigt. Unter den Bereich flüssige, kumulative Darreichungsformen fallen Flaschen und neuerdings Tuben, in die ein Tropfeinsatz im Primärpackmittel integriert ist. Im Bereich der Dosierung durch Abteilen aus einem Mehrdosenbehältnis, liegt ein separates Dosiersystem wie Löffel, Becher, Tropfpipette oder orale Spritze bei (Abb. 1).

2.3.1 Kumulierende Dosierung aus Primärpackmitteln

Ein Tropfeinsatz in einem Mehrdosenbehältnis erlaubt die Entnahme von individuell abgezählten Flüssigkeitstropfen. Diese Systeme sind sehr nützlich, um kleine Volumina, insbesondere für Kinder bereitzustellen. Ein großes Problem sind Zählfehler, die bei der Dosierung mit Tropfflaschen auftreten können. Darüber hinaus ist häufig der Hinweis der Packungsbeilage, in welcher Haltung der Tropfer bei der Anwendung gehalten werden muss, entscheidend für eine richtige und präzise Dosierung. Einige Flaschen müssen senkrecht gehalten werden, andere in einem definierten Winkel, z.B. 45°, um eine gleichmäßiges Volumen der Tropfen und eine korrekte Arzneistoffdosis zu gewährleisten (Brown et al., 2004). Kürzlich wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgezeigt, die durch eine Fehldosierung von Codein bei gleichzeitiger Morphinbehandlung auf Grund einer ungeeigneten Tropfflasche ausgelöst wurde (Hermanns-Clausen et al., 2009). Neu eingeführte Dosiertuben können eine sichere Dosierung gewährleisten, da sie unabhängig von der Haltung der Tube bzw. dem Winkel während des Dosierens gleichmäßige Tropfen freigeben. Diese Systeme sollten trotz höherer Kosten für hoch potente Arzneistoffe, z.B. Codein, Anwendung finden.

2.3.2 Dosierhilfsmittel

Bei der Applikation flüssiger Darreichungsformen sind typische Dosierungen 5 ml für Kinder unter 5 Jahren und 10 ml für Kinder ab 5 Jahren. Um ein korrektes Dosieren dieser Volumina zu ermöglichen, sollten die Dosierhilfsmittel mit klaren und eindeutigen Markierungen oder Beschriftungen versehen sein. In der pharmazeutischen Entwicklung muss weiterhin die physikalische Beschaffenheit der Flüssigkeit im Bezug zum mitgelieferten Dosierhilfsmittel beachtet werden. Die Form des Hilfsmittels kann die Dosierungsgenauigkeit beeinflussen. Dosierhilfsmittel mit einer schmalen Bodenfläche können genauer dosieren als solche mit einer breiten Bodenfläche. Ein eindrucksvolles Beispiel dafür sind Graduierungen an Dosierlöffeln, die zu erheblichen Fehldosierungen führen können. Dies wurde kürzlich in Deutschland für Antibiotika in zugelassenen Suspensionszubereitungen gezeigt (Griessmann et al., 2007). Es wurde bewiesen, dass insbesondere wenn sehr kleine Volumina (bis 5 ml) benötigt werden, die korrekte Dosierung mittels Dosierlöffel oder Becher nicht gewährleistet werden konnte. In einer weiteren Studie machten Eltern zahlreiche Dosierungsfehler, insbesondere bei der Benutzung von Dosierbechern (Yin et al., 2010). Nur 30% konnten eine korrekte Dosierung ($\pm 20\%$ der ausgewiesenen Dosis) mit einem Becher ausführen, bei dem die Graduierung aufgedruckt war und nur 50% wenn die Graduierung eingezätzt war. Mehr als ein Viertel der Eltern führte deutliche Fehldosierungen von bis zu 40% durch. Ein weiterer Nachteil von Dosierbechern kann darin liegen, dass ein Rest im Becher verbleibt, insbesondere bei viskosen Flüssigkeiten und Suspensionen. Dagegen können Becher mit eingezätzten Graduierungen für den Einsatz von Volumina über 5 ml sicher eingesetzt werden. Durch das größere Fassungsvermögen von Bechern kann bei Bedarf höherer Volumina ein Mehrfachdosieren entfallen. In einer weiteren Untersuchung zeigte sich, dass im Vergleich einer Dosierung oraler Suspensionen mittels Bechern, Tropfern und oralen Spritzen am ehesten Fehldosierungen mit Bechern gemacht wurden, insbesondere Überdosierungen (Sobhani et al., 2008). Teurere orale Dosierspritzen sind zwar deutlich präziser in der Anwendung, sollten jedoch auf Grund eines Aspirationsrisikos nicht mit Verschlusskappen versehen sein (Hattori et al., 1999; Breitzkreutz et al., 1999).

Dosierlöffel und Messbecher werden der Klasse III zugeordnet (Abb. 2). Sie sind sehr günstig in der Herstellung, ermöglichen aber nur eine geringe Dosierungsflexibilität. Tropfpipetten, Tropfeinsätze, Tropftuben und orale Spritzen sind ebenfalls günstig in der Herstellung, können aber eine höhere Dosierungsflexibilität gewährleisten und werden deshalb der Klasse I zugeordnet. Bei der Dosierung flüssiger Arzneiformen besteht allerdings das Risiko des Fehldosierens aus den beschriebenen Gründen. Selbst moderne Dosierhilfsmittel können nicht immer eine exakte Dosierung gewährleisten. Orale Spritzen gelten

derzeit als die genauesten und geeignetsten Dosierhilfsmittel für eine individuelle Therapie mit Flüssigkeiten.

2.4 Feste Darreichungsformen

2.4.1 Tabletten

Tabletten gelten nach wie vor als die am besten akzeptierte und kostengünstigste Arzneiform. Tabletten mit Bruchkerben können für eine individuelle Therapie genutzt werden, wenn sie in Untereinheiten gebrochen werden. Üblicherweise werden Tabletten ohne Bruchkerben hierfür nicht in Betracht gezogen und das Teilen dieser ist auch seitens der Zulassungsbehörden nicht erlaubt. Ein Grund für das Teilen von Tabletten ist die mögliche Einsparung von Kosten von 30% bis 45% in einigen Fällen (Quinzler et al., 2006). So kann z.B. eine 100er Packung für den Zeitraum von 200 oder 400 Tagen eingesetzt werden und damit auf mehrere Einzelverschreibungen niedriger dosierter Einheiten verzichtet werden. Üblicherweise erhältliche Tabletten mit Bruchkerben können halbiert oder geviertelt werden. Die Risiken, die damit verbunden sind, wurden umfangreich untersucht. Über die Häufigkeit des ungeeigneten Teilens von Tabletten wurde bereits berichtet (Quinzler et al., 2006). 24,1% aller verschriebenen Tabletten wurden geteilt, wobei davon 8,7% ohne Bruchkerben waren und weitere 3,8% gar nicht geteilt werden durften, z.B. auf Grund von funktionellen Filmüberzügen. Die amerikanische Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) hat kürzlich einen Warnhinweis bezüglich der Risiken des Teilens von Tabletten in der täglichen Praxis herausgeben (FDA, 2009). Die Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik (APV) und die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPhG) haben einige generelle Regeln für den richtigen Umgang mit teilbaren Tabletten vorgeschlagen, um eine effektive und sichere Therapie zu gewährleisten (Breitkreutz et al., 2007). Van Santen et al. (2002) fokussierten sich in ihrem Übersichtsartikel auf das Teilen von Tabletten mit Bruchkerben. Sie konnten zeigen, dass durch das Teilen dieser Tabletten oft Bruchstücke entstehen, die Abweichungen in der Masse und damit auch im Arzneistoffgehalt aufweisen. Die Autoren empfahlen, dass Tabletten für ein korrektes Teilen einen Durchmesser von mindestens 8 mm haben sollen. Es wurden ebenfalls technische Schwierigkeiten beim Teilen diskutiert. Snap-Tab[®] Tabletten und andere innovative Tablettengeometrien konnten deutlich präziser geteilt werden als herkömmliche Tabletten mit Bruchkerben. In einer Studie, in der Apotheker Tabletten in Hälften teilen sollten, wurden bei 10 von 22 Verordnungen Abweichungen der Masse der Segmente von über 15% erhalten (Rosenberg et al., 2002). In einer weiteren Studie wurden die abgeteilten Hälften von 11 Tabletten mit und ohne Bruchkerben untersucht. Dabei bestanden 8 von 11 Tabletten die Prüfung nach USP bezüglich der Gleichförmigkeit der Dosis nicht (Teng et al., 2002). Eine weitere

gefährliche Praxis beim Teilen von Tabletten konnte für 6-Mercaptopurin-Tabletten gezeigt werden (Wessel et al, 2001). Neben der ebenfalls beobachteten schlechten Massen- und Gehaltsverteilung der Hälften, entstand gefährlicher Staub, wenn Eltern diese Tabletten für die Versorgung ihrer Kinder bei akuter lymphoblastischer Leukämie in der häuslichen Umgebung geteilt haben. Weiterhin muss bei der Teilung von Tabletten in Betracht gezogen werden, wie die verbliebenen Bruchstücke behandelt werden. Üblicherweise erhält der Patient keine Hinweise, wie diese zu lagern bzw. zu entsorgen sind.

Tablettenteiler werden manchmal als Hilfsmittel für eine exakte Teilung von Tabletten vorgeschlagen. Dennoch führen diese nicht zwangsläufig zu exakt geteilten Dosierungen (Cook et al., 2004). In einer weiteren Studie wichen 37,3% der Bruchstücke, nach Benutzung eines auf dem Markt erhältlichen Tablettenteilers, um mehr als 10% von der idealen Masse ab (McDevitt et al., 1998). Im Vergleich zur Teilung mit einem Küchenmesser oder der Teilung mit der Hand konnten die Risiken jedoch reduziert werden.

Wenn man die Studien zur Teilung von Tabletten zusammenfasst, kann festgehalten werden, dass Tabletten mit Bruchkerben prinzipiell für eine individuelle Therapie geeignet sind. Dies stellt jedoch in vielen Fällen eine riskante Praxis dar, da Fehldosierungen durch unpräzises Teilen und Vergiftungen durch Staumentwicklung beim Teilen möglich sind. Bei gewöhnlichen Tabletten können maximal vier verschiedene Dosierungen erhalten werden, was dem Begriff „individuelle Therapie“ nicht gerecht wird. Deshalb werden Tabletten mit Bruchkerben, die in vier Segmente geteilt werden können, in die Klasse III eingeordnet (Abb. 2). Sie sind günstig in Entwicklung und Herstellung, aber limitiert in der Dosierungsflexibilität.

In einer aktuellen Studie wurden Tabletten mit optimierter Bruchkerbe für die Malariatherapie vorgestellt (Abb. 3), die in bis zu acht Segmente geteilt werden können (Kayitare et al., 2009). Dadurch kann die Dosierungsflexibilität, im Vergleich zu gewöhnlichen Tabletten, mindestens verdoppelt werden. Die vorher genannten Risiken von Dosierungsabweichungen und Staumentwicklung können jedoch weiterhin auftreten.

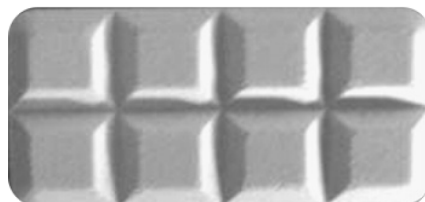


Abb. 3 Tablette, die in bis zu acht verschiedene Dosierungen geteilt werden kann, (modifiziert nach Kayitare et al., 2009).

Ein weiteres Konzept ist die Entwicklung von Oblong-Matrixtabletten, die in bis zu fünf verschiedene Segmente geteilt werden können (Dicke, 2008). Neben der unterschiedlichen Arzneistoffbeladung der Segmente werden die variierenden Oberflächen zur Erzeugung verschiedener Freisetzungsprofile genutzt. Damit sollen auch die pharmakokinetischen Eigenschaften beeinflussbar sein. In diesem Fall muss beachtet werden, dass ungleiche Bruchstücke dieses Prinzip beeinflussen können. Weiterhin ist das Dosieren mit variierenden Segmentteilen sehr kompliziert, wenn neben der Zieldosierung auch ein definiertes pharmakokinetisches Profil erreicht werden soll. Beide Systeme können zu einem hohen Materialverlust führen. Die verbliebenen Segmente müssen entweder vernichtet werden oder für die weitere Behandlung genutzt werden, was die Behandlungssicherheit beeinflussen könnte. Eine verbesserte Genauigkeit des Dosierens konnte durch spezielle Tablettenformen gewährleistet werden. Die bereits genannte Snap-Tab[®] Tablette kann exakt in vier Segmente geteilt werden (Azupharma, 1994). Dies beruht darauf, dass die Tablette zum Einen sehr tiefe Bruchkerben hat und zum Anderen eine gewölbte Unterseite. Ein alternatives Design mit äußerst schmalen Bruchflächen wurde ebenfalls vorgestellt (Shah und Britten, 1990). Diese Tablette in zwei verschiedenen Geometrien kann in Hälften oder Drittel geteilt werden.

Ein weiteres interessantes Prinzip mit dem das Problem der Dosierungsungenauigkeit behoben werden soll, wurde kürzlich offengelegt. Dabei enthält eine teilbare Tablette (Abb. 4) eine arzneistofffreie Schicht. Bruchkerben befinden sich Falle einer halbierbaren Tablette in der wirkstofffreien Schicht oder sind im Falle einer viertelbaren Tablette so tief, dass die arzneistoffhaltigen Teile nicht mehr miteinander verbunden sind (Solomon und Kaplan, 2010).

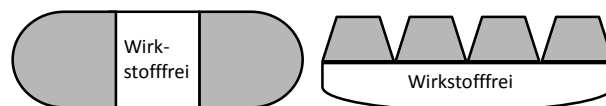


Abb. 4 Teilbare Tabletten, die mit einer wirkstofffreien Schicht versehen sind, damit der arzneistoffhaltige Teil (grau) bei der Teilung nicht beeinflusst wird, (modifiziert nach Solomon und Kaplan, 2010).

Die Teilung kann dadurch so erfolgen, dass der Gehalt des Arzneistoffs in den Bruchstücken nicht beeinflusst wird (Green et al., 2009).

Die Sicherheit des Teilens von Tabletten sollte immer nachzuweisen sein, wenn diese für die individuelle Therapie bestimmt sind. Deshalb wird heute von Zulassungsbehörden im Falle eines Zulassungsverfahrens von teilbaren Tabletten der Nachweis der exakten Teilbarkeit verlangt. Verbesserte Tablettengeometrien könnten die Therapiesicherheit erhöhen, dennoch bleibt die Dosierungsflexibilität bei Tabletten mit Bruchkerben stark eingeschränkt.

2.4.2 Multipartikuläre Darreichungsformen

Eine andere Möglichkeit, feste Arzneiformen individuell zu dosieren, ist die Auswahl einer bestimmten Anzahl oder eines Volumens von arzneistoffbeladenen Partikeln. Dieses Konzept kann durch Pulver, Granulate, Pellets oder Minitabletten realisiert werden. Die abgemessene Dosis kann direkt geschluckt werden, in einem trinkbaren Medium aufgelöst oder dispergiert werden oder zusammen mit Nahrung gegeben werden. In allen Fällen wird ein Dosierhilfsmittel benötigt, um die Auswahl oder Entnahme eines definierten Volumens oder einer definierten Anzahl von Dosiseinheiten aus Mehrdosenbehältnissen zu gewährleisten.

Eine einfache Möglichkeit ist dabei die Verwendung von Dosierlöffeln, welche bereits bei der Therapie mit Pankreasenzymen, insbesondere bei Kindern, etabliert ist (Abb. 5). Der Löffel aus Abb. 5a erlaubt die Entnahme eines definierten Volumens von magensaftresistent überzogenen Pellets aus einem Mehrdosenbehältnis. Für eine individuelle Dosierung muss der Löffel mehrfach gefüllt werden.

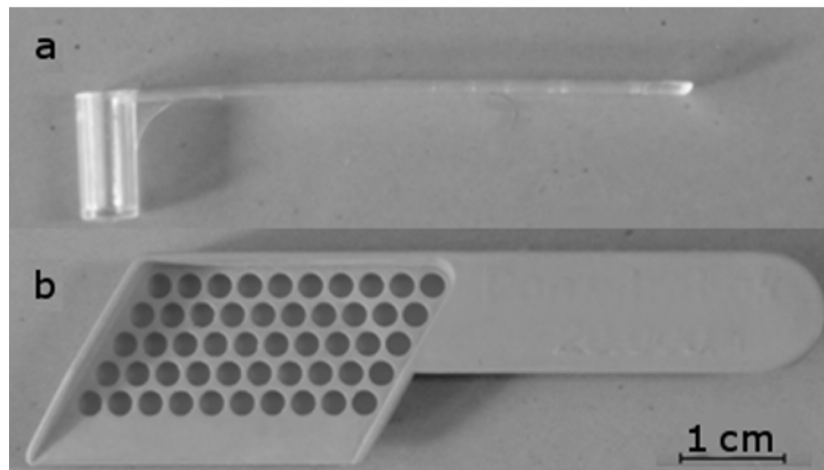


Abb. 5 Auf dem Markt erhältliche Dosierlöffel für die Therapie mit Pankreasenzymen. Löffel zur volumetrischen Abmessung von Pellets (a, Kreon, Solvay) und Löffel zur Dosierung von 50 Mini-Tabletten (b, Panzytrat OK, Axcan).

Ein Nachteil dabei ist die hohe Anzahl der Pellets, die schon für pädiatrische Dosen notwendig sind. Pellets könnten herausfallen oder das Kind könnte ein Essen verweigern, das mit einer großen Anzahl Pellets versehen wurde. Ein weiterentwickelter Löffel für die Entnahme einer definierten Anzahl Pankreatin Minitabletten aus einem Mehrdosenbehältnis (Knoll AG, 1999) ist ebenfalls erhältlich (Abb. 5b). Der Löffel ist mit 50 Löchern versehen, von denen jedes mit einer 2 mm Minitablette gefüllt werden sollte. Dabei besteht die Möglichkeit, dass ein Loch nicht gefüllt ist und so eine Tablette in der Dosierung fehlt. Die Arzneibuchkriterien zur Gleichförmigkeit der Dosis wären zwar noch immer erfüllt, aber im Falle von Löffeln, die weniger Löcher beinhalten, könnte der Verlust von Einzeleinheiten zu einem Versagen der Arzneiform führen. Das Produkt wäre außerhalb der Spezifikation. Die

Flexibilität der Dosierung ist jedoch sehr eingeschränkt mit dieser Art Dosierlöffel. Bei einer Ersatztherapie mit Enzymen sind die Folgen von Fehldosierungen zwar nicht gefährlich für den Patienten, aber eine Therapie mit potenten Arzneistoffen in multipartikulären Arzneiformen könnte auf diese Weise nicht sicher durchgeführt werden.

Pulver oder Granulate können ebenfalls mit Löffeln dosiert werden, so wird z.B. Vitamin C Pulver mit einem Dosierlöffel vertrieben. Schlecht lesbare Markierungen erschweren eine variable und exakte Dosierung, wie vorher bereits für Flüssigkeiten beschrieben. Eine Verbesserung des Dosierens von Pulvern (Bauriegel, 2007) wurde kürzlich durch die Verwendung eines einfachen, aber effektiven Dosierhilfsmittels gezeigt (Abb. 6a).

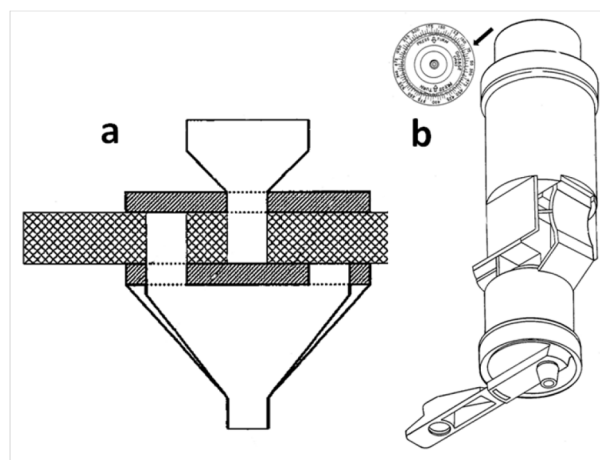


Abb. 6 Technische Zeichnungen zweier Dosierer für festes fließfähiges Material, (modifiziert nach Bauriegel, 2007 (a) und Heimlich, 1984 (b)).

Zwei Fülltrichter sind mit einem Schieber verbunden. Durch die Benutzung des Schiebers wird ein definiertes Volumen aus dem oberen Trichter entnommen und im nächsten Schritt in den unteren Trichter überführt. Dennoch ist auch hier ein manuelles Zählen der Dosierung notwendig und die Dosierungsflexibilität bleibt auf Grund des vorgegebenen Abfüllvolumens eingeschränkt. Feste Arzneiformen, die mittels Löffeln oder des Trichterprinzips dosiert werden, sind der Klasse III zuzuordnen.

Ein weiteres Dosiersystem zur volumetrischen Abmessung fester fließfähiger Zubereitungen wurde von Heimlich (1984) vorgeschlagen (Abb. 6b). Eine Ringscheibe mit Graduierungen erlaubt die Vorauswahl eines definierten Volumens von festen Partikeln. Diese können durch ein drehbares Gehäuse von einem Reservoir in eine Applikationskammer überführt werden. Das fließfähige Material kann dann durch die Schwerkraft dosiert werden. Die Systeme nach Bauriegel und Heimlich können nur mit fließfähigem Material verwendet werden, was eine bedeutende Einschränkung ist. Wenn diese Systeme in der Lage sind, eine

angemessene Zahl verschiedener Dosierungen bereitzustellen, können sie in die Klasse II eingeordnet werden.

Ein Dosiersystem von Boehringer Ingelheim zur volumetrischen Applikation von Pellets war bereits in den neunziger Jahren kurzzeitig auf dem Markt erhältlich. Das System ist mit Retardpellets mit dem Wirkstoff Theophyllin gefüllt, von denen bei jedem Knopfdruck eine Teildosis in einen Löffel ausgegeben wird (Abb. 7a). Bis zu sechs Einzeldosen werden in einem Löffel gesammelt, der am Boden des Systems befestigt und fixiert ist. Dieser hat sechs Graduierungen, die eine Kontrolle auf Vollständigkeit der applizierten Dosis ermöglichen (Abb. 7b). Es wurde empfohlen, die Dosierung zusammen mit einem Essen einzunehmen, vorzugsweise Joghurt.

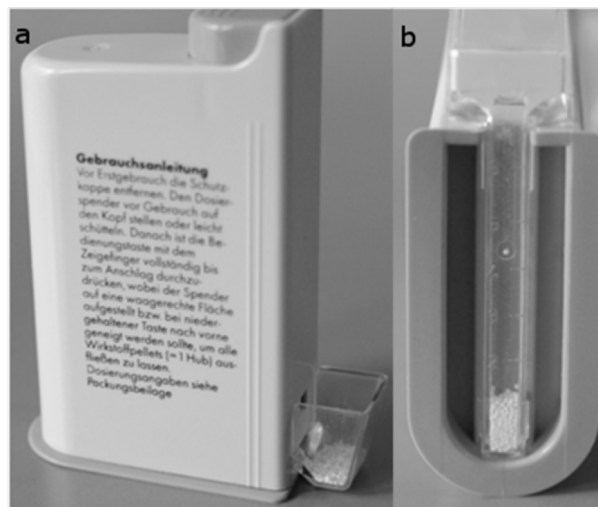


Abb. 7 Pelletdosierer, der in den neunziger Jahren in Deutschland zur Dosierung von Theophyllinpellets erhältlich war (a), Ansicht eines integrierten Dosierlöffels, der mit einer Graduierung für bis zu 6 Dosierungen versehen ist (b).

Ein großer Nachteil des Systems liegt in der Bedienung. Da der mit hunderten Pellets gefüllte Löffel mit dem System verbunden bleibt, besteht eine große Herausforderung, diese vollständig in ein Essen zu überführen. Weiterhin kann die Einnahme von einer großen Menge Pellets als unangenehm vom Patienten empfunden werden. Deshalb sind solche Systeme ungeeignet, wenn besonders hohe Dosierungen des Arzneistoffs benötigt werden. Weil nur sechs Dosierungsmöglichkeiten bestehen und das System sehr aufwendig in der Produktion ist, wird es der Klasse IV zugeordnet.

Zusammengefasst ist das individuelle volumetrische Dosieren von festen Darreichungsformen möglich, jedoch nur mit einigen Einschränkungen anwendbar. Die Systeme besitzen eine geringe Dosierungsflexibilität und ein erhöhtes Risiko für Dosierungsfehler. Weiterhin kann es zu Stabilitätsproblemen kommen, wenn die Arzneiformen in einem offenen Gefäß gelagert sind und in ständigem Kontakt zur Umgebungsluft stehen.

Um ein volumetrisches Dosieren zu umgehen, muss jede arzneistoffhaltige Untereinheit gezählt werden. Dies ist nur sehr schwer möglich für kleine Granulate und Pellets. Minitabletten oder große Pellets können hierfür jedoch in Betracht gezogen werden. Eine einfache Möglichkeit besteht in einem Dosiersystem, das eine Einzeleinheit pro Aktivierung freigibt. Solche Systeme für pharmazeutische Anwendungen wurden bereits ab 1940 patentiert, vorwiegend in den USA. Zu der Zeit wurde jedoch kein Potential dieser Systeme für die personalisierte Medizin und die individuelle Therapie gesehen oder zumindest nicht in den Patentschriften beschrieben. Heute werden Tabletten üblicherweise in Durchdrückpackungen (Blistern), Flaschen oder anderen Mehrdosenbehältnissen vermarktet. Um eine Einzeldosis aus einem Mehrdosenbehälter zu entnehmen wurden verschiedene Konzepte entwickelt. Zwei Patente (Warren, 1940; Dobkin, 1950) schlagen zylindrische Dosierer für Tabletten vor (Abb. 8), welche eine einzelne Tablette pro Aktivierung freigeben.

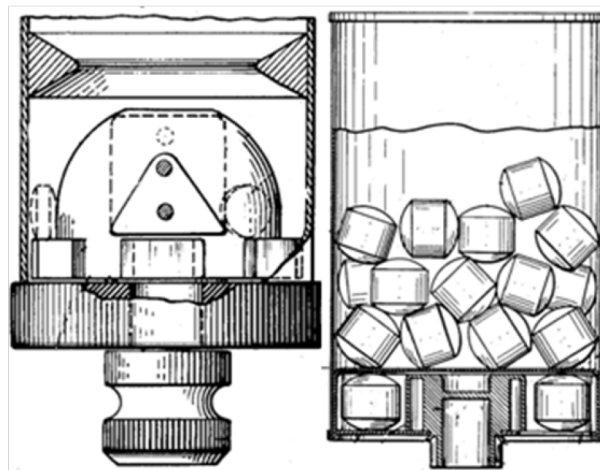


Abb. 8 Technische Zeichnungen von Behältern mit Tabletten, die zur Abgabe einzelner Tabletten geeignet sind, (modifiziert nach Warren, 1940 (links) und Dobkin, 1950 (rechts)).

Durch eine halbe Umdrehung des Behälters wird eine Tablette aus dem Bulk entnommen und verlässt das Dosiersystem nach einer vollständigen Umdrehung. Beide Systeme arbeiten ähnlich und wurden auch für die Dosierung von Süßstofftabletten oder ähnlichem vorgeschlagen. Für die sichere Entnahme von einzelnen Tabletten aus einem Mehrdosenbehälter werden verschiedene technische Lösungen in der Patentliteratur vorgeschlagen. Häufig basieren diese System darauf, dass ein Dosiersystem mit einem Behälter verbunden wird, der Tabletten oder große Pellets als Reservoir enthält. Meistens kann genau eine Tablette oder ein Pellet freigegeben werden. Für eine individuelle Therapie können mehrere Untereinheiten freigegeben und abgezählt werden, dabei ist die Dosierungsflexibilität abhängig vom Arzneistoffgehalt in den Einheiten. Es ergibt sich jedoch ein großes Risiko durch leicht mögliche Fehler bei der Zählung der Untereinheiten. Das einfache Prinzip von

Warren und Dobkin diente als Vorlage für weiterentwickelte Tabletten- oder Pelletspender. Diese unterscheiden sich in der Art, wie die Tablette oder das Pellet aus dem Bulk entnommen und freigegeben wird (McConnell und Williamson, 1971; Neavin, 1973; Thomas und Ryder, 1976). Ein sehr einfacher, aber effektiver Aufbau eines Dosiersystems (Abb. 9) wurde für die Applikation von Pellets und homöopathischen Globuli entwickelt (Laboratoires, Suppo-Steril, 1977).

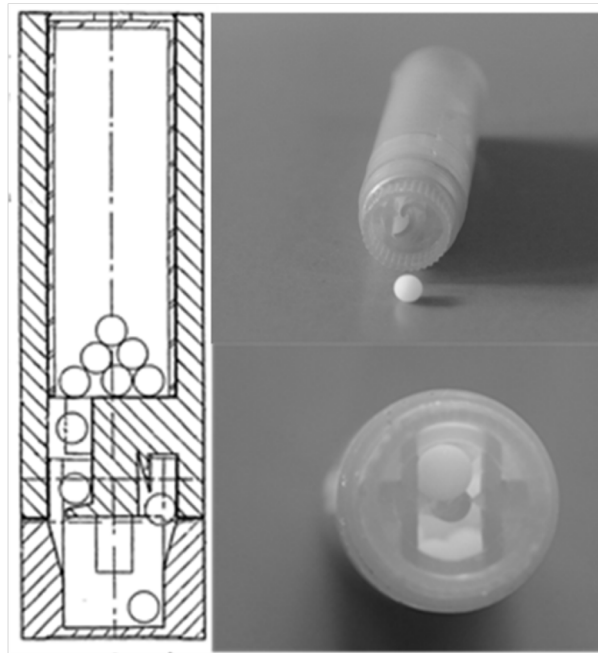


Abb. 9 Technische Zeichnung eines Dosiersystems, (modifiziert nach Laboratoires, Suppo-Steril, 1977 (links)) und Abb. eines Dosiersystems für homöopathische Streukügelchen mit 4 mm Durchmesser (rechts).

Das Dosiersystem ist 6,5 cm lang, 1,5 cm im Durchmesser und ermöglicht die Abgabe von einem Pellet ($d \leq 4$ mm) bei einer vollständigen Umdrehung des Gehäuses. Ein Vorteil dieses Systems sind die geringeren Kosten, verglichen mit später beschriebenen, aufwendigeren, mechanisch oder elektronisch kontrollierten Systemen. Größter Nachteil dieses Systems liegt darin, dass die Pellets auch hier vom Patienten selbst gezählt werden müssen. Diese Praxis ist sehr anfällig für Dosierungsfehler. Zahlreiche Systeme, die dem Dosiersystem aus Abb. 9 ähneln, wurden in der Patentliteratur vorgeschlagen (Chadwick, 1952; Neavin, 1973; Schoenefeld, 1980; Debont, 1989; Bramlage, 2007). Das Dosiersystem nach Schoenefeld ist exemplarisch in Abb. 10a abgebildet. Alle diese Systeme haben eine zylindrische Form und können für die Einzelabgabe aus einem Reservoir genutzt werden. Sie variieren im Transportmechanismus für die Einzeldarreichungsform zum Auslass. Le Blanc (1960) schlägt bei seinem System auch die Abzählung von Kapseln vor, Uroshevich et al. (1975) den Einbau einer Kindersicherung (Abb. 10b) und Graff (1985) einen Schutz gegen Fälschung. Ein anderer Mechanismus wurde

von Hansen (1993) vorgeschlagen. Dabei wird die Einzeldosis nach Knopfdruck freigesetzt, wobei ein besonderer Fokus auf den Schutz vor mechanischer Beschädigung bei der Ausgabe der Einzeldosis gerichtet ist (Abb. 10c).

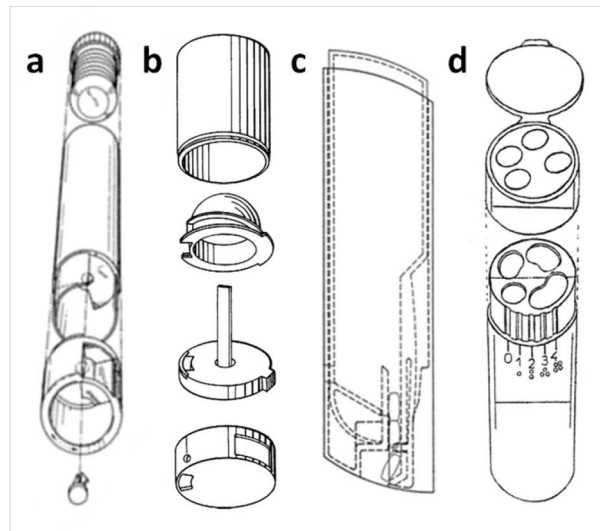


Abb. 10 Technische Zeichnungen von Dosiersystemen, (modifiziert nach Angaben in der Patentliteratur. a: (Schoenefeld, 1980), b: kindergesicherter Dispenser (Uroshevich et al., 1975), c: (Hansen, 1993), d: (Salamé, 1991)).

Alle diese Systeme bedürfen auch eines manuellen Zählens der Dosierung mit allen Problemen, die dabei entstehen können. Auf Grund dieses Risikos und der eingeschränkten Dosierungsflexibilität werden diese Systeme der Klasse III zugeordnet.

Dosiersysteme, die in der Lage sind, die benötigte Anzahl an Untereinheiten zu sammeln und als vollständige individuelle Dosis abzugeben, würden die Basisidee der individuellen Therapie perfekt erfüllen. Salamé (1991) schlägt ein System vor, das die Auswahl von ein bis vier Pellets durch den Einsatz zweier Lochscheiben mit verschiedenen Durchmessern ermöglicht (Abb. 10d). Je nach Position der zweiten Scheibe werden 1-4 Löcher geöffnet, durch die dann jeweils ein Pellet ausgegeben wird.

Eine bessere Dosierungsflexibilität kann mit Systemen erreicht werden, die eine höhere Anzahl an Untereinheiten freigeben können (Abb. 11a). Eine Scheibe mit runden Löchern wird mit der gewünschten Anzahl an Minitabletten, aus einem darüber liegendem Reservoir, gefüllt (Schuster, 1988). Die ausgewählten Einheiten werden anschließend in eine Kammer für die finale Entnahme einer individuellen Dosis überführt. Diese Basisidee wurde weiterentwickelt, verallgemeinert und bearbeitet für die Freigabe von Minitabletten, Pellets und anderen Formkörpern (Breitkreutz und Wazlawik, 2005). Rotierende Scheiben erlauben ein einfaches und automatisches Zählen der Einheiten, wenn die runde Dosierscheibe mit Bohrungen in eine ausgewählte Position gedreht wird (Abb. 11b). Bei der Rückführung der

Scheibe in die Ausgangsposition werden die ausgewählten Einheiten durch eine Röhre automatisch ausgegeben und können direkt platziert werden, z.B. in ein Essen. Dosierungsfehler können bei beiden Systemen dann auftreten, wenn die Löcher in den Scheiben nicht vollständig gefüllt werden.

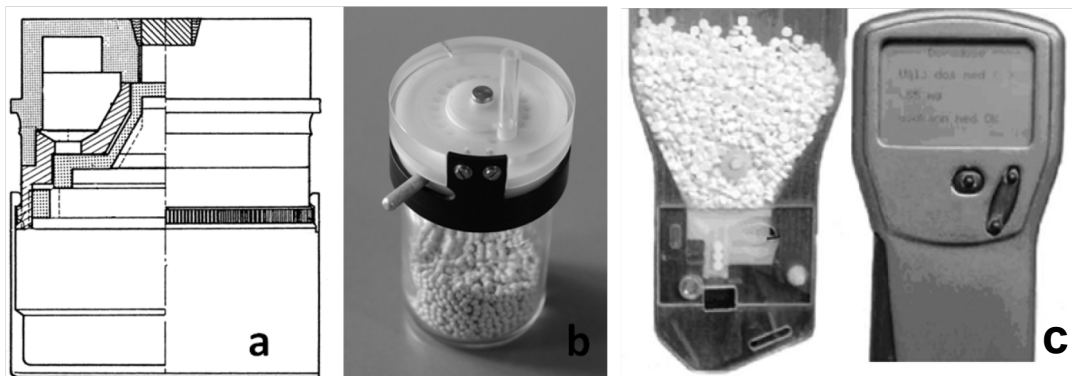


Abb. 11 Dosierer, die mittels einer drehenden Mechanik die Anzahl Untereinheiten auswählen. a: Technische Zeichnung, (modifiziert nach (Schuster, 1988)). b: Prototyp eines Dosierers nach (Breitkreutz und Wazlawik, 2005). c: Elektronisch gesteuertes Dosiersystem zur Abgabe von Minitabletten (modifiziert nach (Bredenberg et al., 2003)).

Ein ähnliches Konzept wurde für einen elektronischen Dispenser verwendet (Bredenberg et al., 2003). Die Dosis kann vorher definiert werden und die Minitabletten werden auf Knopfdruck automatisch abgezählt (Abb. 11c). Die korrekte Ausführung der Dosierung wird automatisch geprüft und über ein elektronisches Display angezeigt. Dieses Konzept könnte das sicherste Dosiersystem für die Abgabe multipartikulärer Arzneiformen sein. Ein solches, nicht wiederauffüllbares System ist jedoch sehr teuer und wäre umweltbelastend durch die Verwendung einer Batterie. Im Vergleich zu allen anderen vorgeschlagenen Dosiersystemen für multipartikuläre Arzneiformen konnte der elektronische Dispenser bereits für eine praktische Anwendung bei 20 Parkinsonpatienten getestet werden (Bredenberg et al., 2003). Alle anderen Systeme müssen ihre praktische Eignung erst noch beweisen. Alle Dosiersysteme mit Zählfunktion werden der Klasse II zugeordnet, allerdings ist derzeit keines der Systeme auf dem Markt erhältlich.

2.4.3 Orale Filme und andere bukkale Darreichungsformen

Die Idee für individuell dosierbare bukkale Arzneiformen ist über vierzig Jahre alt. Verschiedene Konzepte wurden in der Patentliteratur vorgeschlagen. Bukkale Systeme können in Form von langen arzneistoffbeladenen Streifen oder Filmen mit Graduierungen verschiedener Art hergestellt werden. Weiterhin können arzneistofffreie Streifen mit einem Arzneistoff imprägniert oder überzogen werden. In einem einfachen Ansatz wurde vorgeschlagen, einen arzneistoffhaltigen Streifen vor Applikation in Sektionen zu teilen und direkt in der Mundhöhle, z.B. über den oberen

Vorderzähnen, zu platzieren (Abb. 12a). Über die Länge des geteilten Streifens kann die individuelle Dosis für den Patienten definiert werden (Russel, 1966).

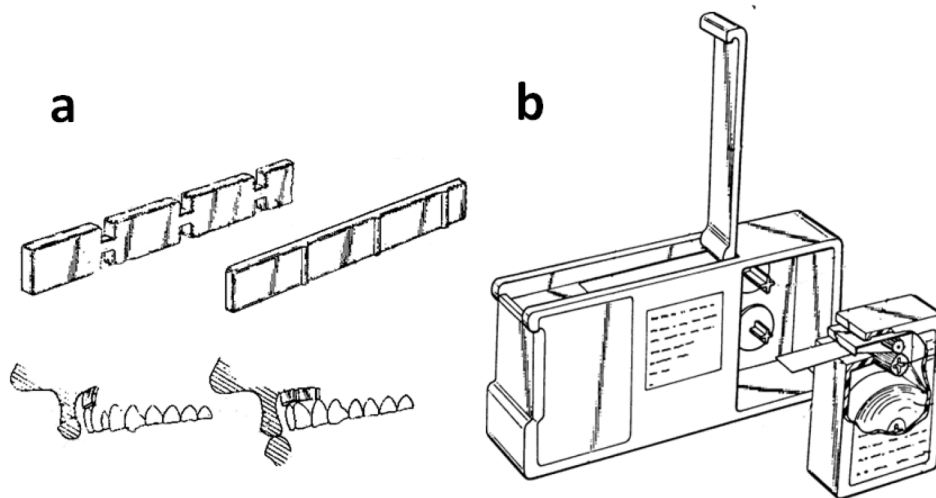


Abb. 12 Technische Zeichnung von Dosierungssystemen für individuelle bukkale Darreichungsformen. a: Streifen, die in Sektionen geteilt und in der Mundhöhle platziert werden können (modifiziert nach Russell, 1966), b: Elektronischer Dosierer für eine individuelle Abteilung von Filmen (modifiziert nach Allen et al., 1992).

Die Perforation von Filmen wird in der Patentliteratur auch vorgeschlagen, um eine individuelle Therapie von Erwachsenen und Kindern zu ermöglichen (Deadman, 1967; Culpitt, 1978; Schmidt, 1986). Die Dosierungsflexibilität ist dabei abhängig von der Anzahl der Perforationen oder Graduierungen auf den Streifen oder Filmen. Je mehr Perforationen enthalten sind, desto mehr verschiedene Dosierungen können ausgewählt werden. Deadman schlug vor, dass Streifen für eine weitere Applikation auf eine Spule gewickelt werden können. Diese Arzneiformen können den Klassen II oder III zugeordnet werden, in Abhängigkeit ihrer Beschaffenheit und Dosierungsflexibilität des enthaltenen Arzneistoffs.

Stabilitätsprobleme könnten auftreten, nachdem ein Streifen oder Film das erste Mal aus der Verpackung entnommen wird. Um Stabilitätsprobleme zu vermeiden und eine noch höhere Dosierungsflexibilität zu erreichen, wurde ein weiteres System in einer Patentanmeldung von Allen et al. (1992), vorgeschlagen. Dieser elektronische Filmdosierer soll eine austauschbare Kassette enthalten, in der ein Film auf einer Spule aufgerollt ist (Abb. 12b). Streifen definierter Länge können ausgegeben und abgeteilt werden, überwacht durch ein elektronisches System mit einer digitalen Anzeige. Auf Grund der hohen Kosten, wird dieses System in Klasse II eingestuft. Allerdings ermöglicht das System die höchste Dosierungsflexibilität, verglichen mit allen bisher vorgestellten Systemen.

Bukkale Arzneiformen können für die individuelle Therapie genutzt werden, wenn zur Imprägnierung einer festen Darreichungsform eine arzneistoffhaltige Flüssigkeit eingesetzt wird. Horstmann und Laux (2004) schlugen vor, einen schnell löslichen,

wirkstofffreien Film mit einer individuellen Dosis einer fettlöslichen, arzneistoffhaltigen Flüssigkeit zu imprägnieren.

Neben Filmen wurde die Imprägnierung von arzneistofffreien Formkörpern mit einer individuellen Menge an arzneistoffhaltiger Lösung vorgeschlagen (Ronca, 2007). Um sicherzustellen, dass die Flüssigkeit vollständig bzw. in ausreichender Menge auf den Trägern verteilt ist, sollten diese Zubereitungen nur in Apotheken oder in der pharmazeutischen Industrie hergestellt werden. Eine generelle orale Therapie mit individuellen Dosen wird auf diese Weise nur schwer zu realisieren sein. Deshalb werden diese Systeme in Klasse II kategorisiert und können nicht von den Patienten bzw. von den Eltern bei pädiatrischer Anwendung häuslich selbst hergestellt werden. Für eine bukkale Applikation wurde ein weiterer Ansatz, in Form einer Kammer vorgeschlagen, die mit einer flüssigen Zubereitung individuell gefüllt wird (Stanley, 1989). Dieses System soll anschließend auf der Mundschleimhaut fixiert werden. Der Boden dieser Kammer muss eine Spezialmembran besitzen, um an der Schleimhaut fixiert werden zu können. Der Arzneistoff soll schließlich durch die Membran diffundieren. Dies ist ein kompliziertes System mit vielen Einschränkungen. Das System kann nur mit einem geringen Flüssigkeitsvolumen gefüllt werden und die Sicherheit der Fixierung ist sehr fraglich.

Ähnliche Prinzipien wurden für die Benutzung von implantierbaren Pumpsystemen vorgeschlagen (Velten et al., 2006; Scholz et al., 2008). Diese Pumpen sollen anstelle zweier Backenzähne eingesetzt werden. Sie sollen zu vorbestimmten Zeitpunkten ein definiertes Volumen einer arzneistoffhaltigen Flüssigkeit aus einem Reservoir abgeben. Angetrieben werden diese elektronisch kontrollierten Systeme von einer Batterie, die eine Anwendung über maximal 14 Tage erlaubt. Nach Impulsgabe soll die flüssige Zubereitung durch osmotischen Druck freigegeben werden. Diese implantierbaren Pumpen eignen sich nur für eine kleine Patientenpopulation, auf Grund des Verlustes zweier Backenzähne und der aufwendigen Nachfüllung mindestens alle zwei Wochen. Bei Bedarf hoher Arzneistoffdosen kann das Flüssigkeitsvolumen zu groß sein, um im System platziert werden zu können. Zudem wären die Kosten äußerst hoch. Deshalb werden die Kammersysteme der Kategorie IV zugeordnet. Sie sind nicht für eine alltägliche individuelle Therapie geeignet.

Keine der beschriebenen bukkalen Darreichungsformen und keines der Systeme sind bereits auf dem Markt erhältlich. Die meisten sind nur in Patentschriften aufgezeigt. Außerdem konnten keine Studien für einen realistischen praktischen Gebrauch gefunden werden.

2.5 Zusammenfassung

Bis heute besteht ein dringender Bedarf für die Entwicklung neuer Arzneiformen und Dosiersysteme für die individuelle orale Arzneimitteltherapie. Für die individuelle Arzneimitteltherapie zugelassen sind bisher nur parenterale Anwendungen, wie die Applikation von Insulin oder Wachstumsfaktoren über Pens oder Pumpen. Verschiedene Ansätze wurden vorgeschlagen, vorwiegend in der Patentliteratur. Bisher fehlen aber Ergebnisse und Erfahrungen aus klinischen Anwendungen, um die Qualität und die Sicherheit der Systeme zu bestätigen.

Die einzigen Möglichkeiten, die bisher für individuelles Dosieren oraler Darreichungsformen bestehen, sind die Applikation von Flüssigkeiten mittels Tropfern, Bechern, Löffeln und Spritzen, das Teilen von Tabletten mit Bruchkerben, sowie das Dosieren von multipartikulären festen Formen mit Dosierlöffeln. Damit sind jedoch Risiken hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Einzeldosen verbunden, auf die immer wieder in der Literatur aufmerksam gemacht wird.

Dosiersysteme für multipartikuläre Arzneiformen wurden zwar entwickelt, aber bisher war nur ein System für Pellets mit eingeschränkter Dosierungsflexibilität für kurze Zeit auf dem Markt erhältlich. Fortschrittlichere Systeme wurden ebenfalls vorgeschlagen, haben aber keine Marktreife erlangt. Möglicherweise haben zu hohe Entwicklungs- und Produktionskosten die Markteinführung verhindert.

Systeme mit hoher Dosierungsflexibilität, wie das elektronische Dosiersystem zur Abgabe oraler Filme, könnten als Plattform für die weitere Entwicklung verbesserter oder ähnlicher Systeme dienen. Diese Konzepte sollten die Behandlung aller Patienten, einschließlich kleiner Kinder, zulassen. Ein Vorteil der fortgeschrittenen Konzepte kann eine gleichzeitige Zulassung für Erwachsene und Kinder, mit nur einer Arzneiform und einem Dosiersystem sein. Zusätzlich könnten Kosteneinsparung z.B. in Entwicklung, Logistik und Lagerung erzielt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1 Entwicklung eines neuen Dosiersystems

3.1.1 Einleitung

In der Patentschrift WO02/102296A1 wird ein neues Dosiersystem für die individuelle Therapie mit einer zylindrischen Darreichungsform beansprucht (Schomakers und Grummel, 2002), (Abb. 13a). Die zylindrische arzneistoffbeladene Darreichungsform wird in das System eingelegt und als „Tablettenstange“ bezeichnet. Rezepturen für die Tablettenstange und Prozessbedingungen für die Herstellung werden nicht aufgeführt. Mittels einer Stellschraube und eines Transportmechanismus werden diese Zylinder über eine definierte Strecke vorgeschoben. Mittels einer mehrteiligen Schneidevorrichtung lässt sich ein tablettenähnliches Stück für die orale Applikation abteilen. Aus der Länge des abgeteilten Stückes ergibt sich die jeweilige Einzeldosis. Der Zylinder stellt eine neue Arzneiform dar, die im Gegensatz zu allen vorgestellten Ansätzen, eine vollkommen flexible Dosierung in Form von monolithischen, festen Arzneiträgern ermöglicht. Ein Prototyp dieses Systems wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit anhand schematischer Skizzen der Patentschrift erstellt (Abb. 13b), um die Funktionsfähigkeit und Eignung zu überprüfen.

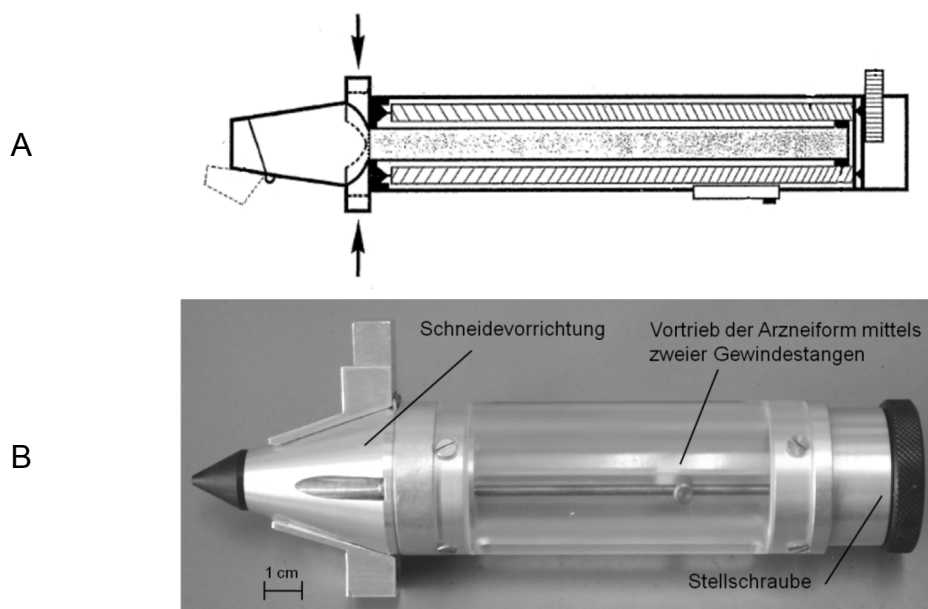


Abb. 13 Technische Zeichnung aus der Patentanmeldung von Schomakers und Grummel (a), selbst gebauter Prototyp nach der Patentanmeldung (b).

Anhand dieses Prototyps, der für zylindrische Arzneiformen mit einem Durchmesser von 9 mm ausgelegt ist, ließen sich praktische Probleme und Nachteile in der

Umsetzung der Patenschrift aufzeigen. Der Vorschubmechanismus mittels zweier Gewindestangen, die parallel zum zylindrischen Arzneiträger angelegt sind, führte zu einem Durchmesser von mehr als 5 cm. Selbst für dünnere Zylinder kann der Durchmesser bei dieser Bauart nur geringfügig reduziert werden. An den beiden Gewindestangen ist eine Platte fixiert, welche die Arzneiform vorschiebt. Das führt dazu, dass das Rohr, in dem der Arzneiträger liegt, über zwei Schlitze verfügen muss. Eine Trennung von Arzneiträger und Umgebungsluft ist mit diesem Aufbau deshalb nicht möglich. Der Austausch der Arzneiform ist umständlich, da das System keine schnelle Öffnung ermöglicht. Zwei weiterhin in der Patenschrift vorgeschlagene Mechanismen (Prinzip einer Seilwinde oder eines Schiebers, der manuell zu bewegen ist) können das Problem der offen vorliegenden Darreichungsform und des erforderlichen Platzbedarfs nicht lösen. Es stellte sich zudem als schwierig heraus, die beiden Klingen so anzuordnen, dass sie beim Schneidvorgang exakt aufeinandertreffen. Aus diesen Erfahrungen und Erkenntnissen sollte ein verbessertes, modulares Dosiersystem abgeleitet werden. Zunächst sollte ein neuer Stell- und Vorschubmechanismus konstruiert werden, anschließend eine sichere, stabile und austauschbare Vorrichtung zur Verwendung der Arzneiform und abschließend eine verbesserte Schneidevorrichtung entwickelt werden.

3.1.2 Modul I: Vorschubmechanismus

Um die Größe des Dosiersystems, insbesondere den Durchmesser, zu reduzieren, wurde ein Vorschubmechanismus entwickelt, der räumlich vor der Arzneiform platziert ist. Wenn die Stellschraube gedreht wird, wird ein Stempel voran getrieben (Abb. 14).

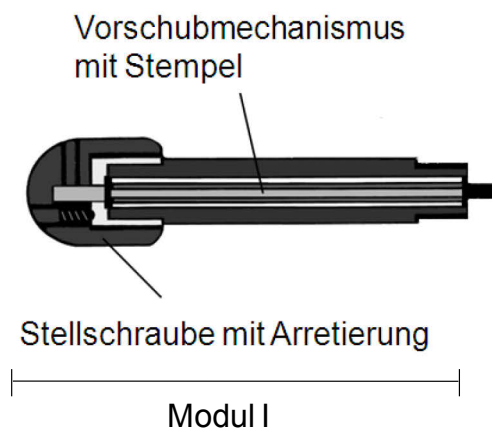


Abb. 14 Technische Zeichnung von Modul I: Vorschubmechanismus mit Stellschraube.

Eine Feingewindestange treibt eine Hülse vor, auf welcher der Stempel fixiert ist. Das Gewinde ermöglicht bei einer Umdrehung der Stellschraube einen exakten Vorschub von 0,4 mm. Durch die Neukonzeption des Vorschubmechanismus konnte der

Durchmesser des Systems auf maximal 2,5 cm reduziert werden. Zur Detektion einer Umdrehung wurde ein Arretierungsmechanismus in die Stellschraube eingebaut, der nach genau einer Umdrehung einrastet. Die Arretierung ermöglichte und erleichterte eine später beschriebene praktische Anwendung des Dosiersystems. Die Graduierung ließe sich noch weiter verfeinern, wenn dies für die Anwendung vorteilhaft wäre.

3.1.3 Modul II: Fixierung der Arzneiform

Die Arzneiform soll von dem in 3.1.2 beschriebenen Stempel direkt vorgeschoben werden. Ein Rohr aus Acrylglas (Plexiglas®) wurde konstruiert, in welches die Arzneiform eingebracht werden kann. Das Rohr wird von einer Hülse umgeben, die ein Fenster zur Sichtkontrolle der verbliebenen Dosis enthält und auf das Modul I aufgeschraubt werden kann (Abb. 15). Der Stempel ragt dabei in das Rohr hinein und kann die Arzneiform vorschieben. Dies ermöglicht einen schnellen Austausch der Arzneiform und eine Wiederverwendbarkeit des Dosiersystems. Das Acrylglas könnte später durch günstigere, bereits eingesetzte und geprüfte Materialien für Primärpackmittel ersetzt werden. In das Packmittel in Form eines Rohres könnte ein Stopfen integriert sein, in den der Stempel des Dosiersystems einrasten kann. Somit wären der Kontakt zwischen Arzneiform und Dosiersystem vermieden sowie eine korrekte Führung im Rohr und ein Luftabschluss gewährleistet. Im Prototyp wurde dieser Stopfen auf den Stempel fest montiert. Um die Arzneiform bis zur Anwendung luftdicht zu lagern, bräuchte das Primärpackmittel nur am anderen Ende versiegelt zu werden.

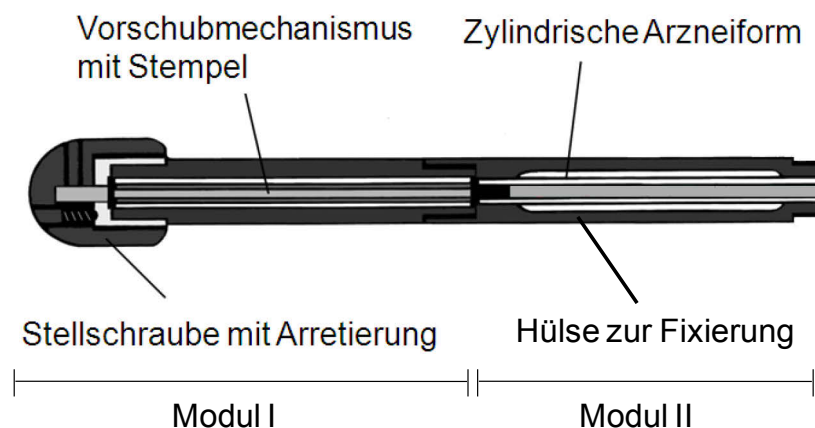


Abb. 15 Technische Zeichnung von Modul II: Fixierung der Arzneiform (verbunden mit Modul I).

3.1.4 Modul III: Schneidevorrichtung

Die Schneidevorrichtung soll gewährleisten, dass ein präziser Schnitt durch einen arzneistoffhaltigen Zylinder möglich wird und der erhaltene Arzneiträger aus dem System herausgegeben werden kann. Es wurden zwei unterschiedliche Aufsätze für das Dosiersystem entwickelt, die auf Modul II aufgeschraubt werden können (Abb. 16a). Diese unterscheiden sich vor allem in der Art des Probenauslasses. Im Fall von Typ A fällt ein Arzneiträger nach dem Schnitt senkrecht aus dem Aufsatz durch einen Auslass heraus. Im Fall von Typ B liegt der arzneistoffhaltige Zylinder hinter der Klinge und damit während des Schnitts auf einer Fläche auf. Dadurch kann vermieden werden, dass härtere Arzneiträger direkt abrechen, nachdem sie von der Klinge berührt werden. Zur Abteiling wird eine geschärfte Klinge mit 0.1 mm Dicke verwendet, die in einer Führungsschiene sitzt. Diese ist mit dem Auslöser verbunden und auf Federn gelagert, um nach dem Abteilvergange wieder in die Ausgangsposition zurückzuspringen. Der Vorteil einer einteiligen Klinge liegt darin, dass die Bildung von Schnittgraten vermieden werden kann, die bei Verwendung mehrerer Klingen entstehen können. Die Klingen der Typen A und B unterscheiden sich nicht in der Technik, sondern lediglich in der Breite und Form. Im Typ B ist die Klinge abgerundet und breiter, ebenso der Auslöser (Abb. 16b). Dies ermöglicht ein komfortableres Auslösen des Mechanismus. Prinzipiell könnte dieser Bautyp auch für den Bau von Typ A realisiert werden.

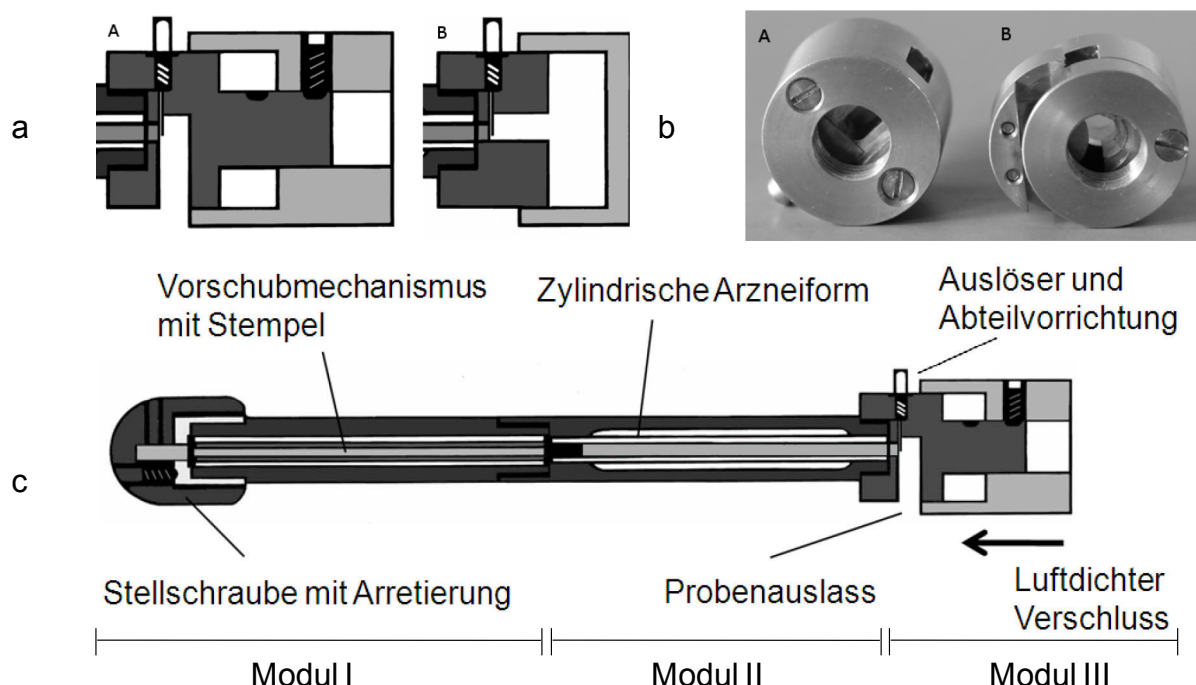


Abb. 16 a: Technische Zeichnung von Modul III in zwei Varianten: Typ A - Arzneiträger fällt nach dem Abteilen durch Probenauslass; Typ B - Arzneiträger liegt während des Abteilens auf und wird dann herausgegeben. b: Klingen in den Prototypen der beiden Varianten. c: Technische Zeichnung des vollständigen Dosiersystems mit Aufsatz Typ A.

Für die Aufsätze wurden Verschlusskappen angefertigt. Diese können über den Auslöser geschoben werden (Abb. 16c). Dadurch wird die Klinge gesenkt und schützt die Arzneiform vor mechanischen Einflüssen. Der luftdichte Verschluss der Kappe sorgt für weiteren Schutz der Arzneiform während der Aufbrauchzeit. In der Kappe könnte zusätzlich ein Trocknungsmittel integriert sein für den Schutz feuchtigkeitsempfindlicher Arzneiformen.

3.1.5 Fertigung eines Prototypen

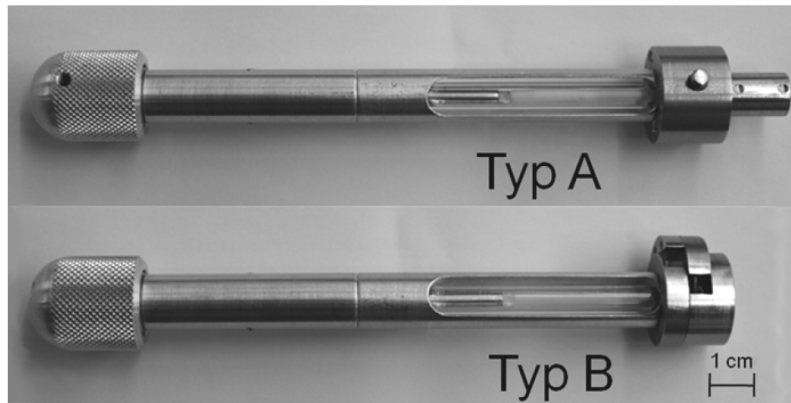


Abb. 17 Prototypen des Dosiersystems in zwei Varianten (Typ A und B), die sich in der Schneidevorrichtung unterscheiden.

Anhand der technischen Zeichnungen (Abb. 16c) wurde ein Prototyp aus ca. 25 Edelstahl- und Aluminiumkomponenten konstruiert, der mit beiden Varianten der Schneidevorrichtung genutzt werden kann (Abb. 17). Der Prototyp ist so ausgelegt, dass zylindrische Arzneiformen mit einem Durchmesser bis zu 3 mm in das Rohr eingelegt werden können.

Dadurch konnte die Größe des Prototyps auf eine Länge von 16,5 cm (Typ A) bzw. 14 cm (Typ B) und einen maximalen Durchmesser von 2,5 cm reduziert werden.

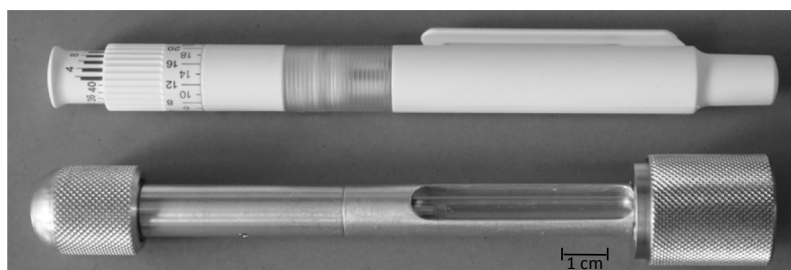


Abb. 18 Prototyp des Solid Dosage Pens (unten) im Größenvergleich zu einem Insulinpen (OptiSet, Sanofi-Aventis).

Damit entspricht die Größe der eines gewöhnlichen Insulinpens (Abb. 18). In Anlehnung daran und des Einsatzes einer festen Darreichungsform, wird das System im Folgenden als „Solid Dosage Pen“ (SDP) bezeichnet.

Die drei Module des SDP sind jeweils über einfache Schraubgewinde verbunden. Ein Austausch des mit dem Arzneiträger beladenen Rohres sowie die Reinigung des Dosiersystems können einfach erfolgen. Für eine industrielle Herstellung des SDP sollten aus Kostengründen etablierte Materialien für Medizinprodukte zum Einsatz kommen. Es sind auch zwei Varianten denkbar, so wie es bei Insulinpens und einigen Pulverinhalatoren etabliert ist: eine einfache Variante für den einmaligen Gebrauch und ein hochwertiges System, bei dem nur die Arzneiform im Primärpackmittel gewechselt wird. Vorteil des hochwertigen Systems ist die Möglichkeit, auch eine automatische Steuerung mit digitaler Anzeige einbauen zu können. Dies könnte die Therapiesicherheit und Compliance erhöhen.

3.1.6 Dosierung

In den praktischen Anwendungen des SDP wurden arzneistoffhaltige Zylinder mit einem Durchmesser von 2,7 bis 3 mm verwendet. Bei der Benutzung des SDPs entspricht eine Dosiseinheit einer Umdrehung der Stellschraube und damit einer Zylinderhöhe von 0,4 mm. Aus der Masse abgeteilter Arzneiträger kann für jede Zubereitung der enthaltene Gehalt des Arzneistoffs in mg pro Umdrehung angegeben werden. Um für mögliche andere Dosierungsmechanismen und Stellstufen eine allgemeinere Beschreibung zu wählen, wird im Folgenden der Begriff Dosiseinheit verwendet. Damit lässt sich für jede Zubereitung ein Dosierungsschema aufstellen, da eine Dosiseinheit immer eine Abmessung von 0,4 mm des Zylinders bewirkt und der Gehalt in mg/Dosiseinheit angegeben werden kann.

3.1.7 Zusammenfassung

Ausgehend von dem Bau eines Prototypen nach der Patentschrift von Schomakers und Grummel (2002) wurde ein verbessertes Dosiersystem, das als Solid Dosage Pen bezeichnet wird, für die Abteilung einer festen zylindrischen Arzneiform entwickelt. Der SDP ist für die Mehrfachanwendung geeignet. Ein schneller Austausch der Arzneiform ist durch einen modularen Aufbau gewährleistet. Das System ist in der Anwendung vergleichbar mit einem Insulinpen. Zur Abteilung von Arzneiträgern von arzneistoffhaltigen Zylindern mit unterschiedlichen Durchmessern und Eigenschaften wurden zwei verschiedene Vorrichtungen entwickelt. Der Durchmesser des SDP konnte bis auf ca. 2,5 cm bei einer Länge von ca. 16 cm reduziert werden.

3.2 Vorversuche zur Herstellung zylindrischer Arzneistoffträger

3.2.1 Einleitung

Neben der Entwicklung des SDP stand die Entwicklung der Darreichungsform im Vordergrund. Die Patentanmeldung von Schomakers und Grummel führt keine Zubereitungen auf, sondern zählt lediglich übliche Hilfsstoffe für die pharmazeutische Entwicklung fester Darreichungsformen sowie gängige Prozesse zur Herstellung dieser Darreichungsformen auf. Im Rahmen der Vorversuche sollte zunächst untersucht werden, ob sich überhaupt zylindrische Arzneiformen mit bekannten pharmazeutischen Hilfsstoffen herstellen lassen, welche exakt in Untereinheiten teilbar sind. Die Möglichkeit eines einstufigen Verfahrens zur Gewinnung von Tabletten durch Schneiden wurde bereits beschrieben (Keleb et al., 2001). Hierbei wurde eine Pulvermischung aus Laktose, Povidon und Wirkstoff mit Wasser feuchtexttrudiert und der erhaltene zylindrische Strang direkt nach der Extrusion in Tabletten geschnitten, die anschließend getrocknet wurden. Diese Arzneiform ist damit nur unmittelbar nach der Herstellung teilbar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es jedoch, eine Zubereitung zu entwickeln, die sich dauerhaft schneiden lässt. Der Ansatz einer Verarbeitung von tablettier- bzw. komprimierfähiger Mischungen in zylindrische Formkörper wurde zunächst nicht verfolgt. Auf Grund der Härte und Sprödigkeit der verpressten Zubereitungen war zu erwarten, dass sich keine exakten tablettenähnlichen Stücke abteilen lassen. Dies würde die einleitend beschriebene Problematik, die schon bei der Teilung von Tabletten mit Bruchkerben herrscht, noch deutlich verstärken. Daher mussten neue Konzepte und Zusammensetzungen für Rezepturen erarbeitet werden. Ferner sollten zur Verarbeitung in zylindrische Formkörper die Prozesse Komprimieren, Gießen und Extrudieren als Möglichkeiten untersucht werden.

3.2.2 Komprimierverfahren

Ziel der folgenden Versuche war es, eine Zubereitung zu finden, die genügend elastisch ist, um sie exakt schneiden zu können. Es wurde der Ansatz verfolgt, Polymere mit einem Füllstoff zu mischen und ein geeignetes Bindemittel, das auch über weichmachende bzw. feuchthaltende Eigenschaften verfügt, zu verwenden und nach der Methode 6.2.2 zu komprimieren. Aus zahlreichen Variationen und Ansätzen zeigte sich, dass hierfür Cellulosederivate und andere Biopolymere (Tab. 1) unter Verwendung von Glycerol 85% als Bindemittel und Stärke als Füllmittel geeignet schienen. Als Cellulosederivate eigneten sich insbesondere gemahlene Qualitäten von Hydroxypropylcellulose (HPC, Klucel[®] HXF) und Hydroxyethylcellulose (HEC, Natrosol[®] HHX). Füllmittel wie Povidon (Kollidon[®] 30), Mannitol, Laktose und Amylose ließen sich nach dieser Methode nicht zu stabilen zylindrischen Komprimaten verarbeiten. Um dies weiter zu untersuchen, wurde eine Versuchsreihe durchgeführt,

bei der entweder ein Polymer (a-c) oder die Kombination aus zwei Polymeren (d-l) zum Einsatz kam (Tab. 2). Dabei wurde der Arzneistoffgehalt konstant auf 5% gesetzt und der Einfluss des Verhältnisses von Bindemittel und Füllmittel sowie die zusätzliche Einarbeitung von Wasser durch Variation der Zusammensetzung nach Tab. 1, untersucht.

Tab. 1 Rezepturen der Komprimat in den Versuchsreihen. Die Auswahl der Polymere erfolgte für die jeweiligen Versuchsreihen nach Tab. 2.

Versuchsreihe	a-c	V1	V2	V3	V4	V5	d-l	V1	V2	V3	V4
Carvedilol		5	5	5	5	5		5	5	5	5
<i>Polymer A</i>		45	45	35	35	35		25	20	10	20
<i>Polymer B</i>								25	20	20	25
Kartoffelstärke		10	10	10	20	30		10	20	20	25
Glycerol 85%		40	30	30	30	30		35	35	35	25
Wasser			10	20	10					10	

Tab. 2 Auswahl der Polymere und Kombinationen, die in den jeweiligen Versuchsreihen aus Tab. 1 zur Verwendung kamen.

Polymerzuordnung	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
Tragant	A			A		A		A	A			
Xanthan Gummi		A			A		A					
Hydroxypropylcellulose						B	B			B		A
Hydroxyethylcellulose			A					B	B	A	A	
Hydroxypropylmethylcellulose				B	B						B	B

Die erhaltenen Komprimat und geschnittenen Arzneiträger wurden hinsichtlich einer gleichmäßigen und glatten Oberfläche zunächst visuell bewertet. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Cellulosen in einigen Versuchen zu porösen, schwammartigen Strukturen führte (Abb. 19a und b). Dies lässt sich auf den Aufbau der Cellulosefasern zurückführen, da die Zubereitungen mit gemahlenden Cellulosederivaten diese Problematik weniger stark ausgeprägt zeigten. Zubereitungen, die Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) enthielten, zeigten eine Nachhärtung im Laufe der Zeit und damit eine Volumenkontraktion, was vermutlich durch Wasserabgabe verursacht wird. Dies schloss die Verwendung von HPMC in Komprimierversuchen aus. Xanthan Gummi und Tragant erwiesen sich als geeignet insbesondere in Kombination mit HPC. Es konnten Zylinder mit glatten Oberflächen

hergestellt werden, die in exakt geformte Arzneiträger unterteilt werden konnten (Abb. 19c und d).

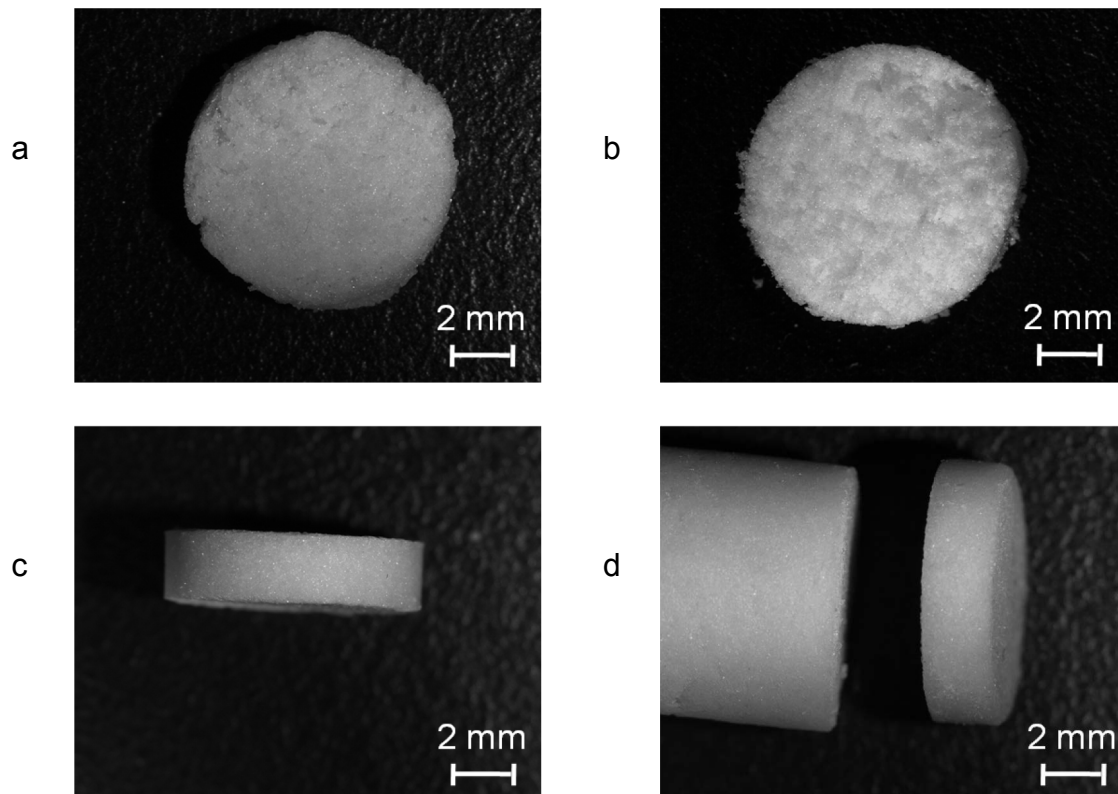


Abb. 19 Geschnittene Arzneiträger exemplarischer Rezepturen aus Tab. 1 mit einem Durchmesser von jeweils 9 mm. a: V3-i; b: V2-k, c: V4-g; d: V1-f.

Die Einarbeitung zusätzlichen Wassers erwies sich in keinem Fall als Vorteil. Einige Zubereitungen ließen sich überhaupt nicht zu Komprimaten verarbeiten, insbesondere aus den Reihen e, k und l. Nur die Versuchsreihe V4 ließ sich für alle Zubereitungen (d-l) durchführen.

Um die benötigte Kraft für die Abteilung der Arzneiträger zu bestimmen, wurde eine Vorrichtung entwickelt (6.4.1). Die Verwendung von handelsüblichen Bruchfestigkeitstestern für Tabletten war nicht möglich, da diese nur den Moment eines Bruchs registrieren und somit nur für sprödebrüchige Zubereitungen geeignet sind. Die selbstentwickelte Vorrichtung ermöglichte die waagerechte Fixierung der Extrudate (Abb. 55). Durch die bewegliche Klinge konnten jeweils ein vollständiges Kraft-Weg-Diagramm und das Kraftmaximum des Schneidevorgangs aufgezeichnet werden. Bei der Bestimmung der maximalen Kraft wurden im Mittel ($n=10$) für Zubereitungen mit $d=9$ mm nie mehr als 35 N benötigt. Bei den Zubereitungen mit $d=4,5$ mm lag die Kraft im Mittel immer unter 20 N. Hinsichtlich einer späteren Verwendung der Komprimata im Dosiersystem zeigt dies, dass eine Abteilung auch für ältere oder geschwächte Patienten möglich ist (Kircher, 2007). Auf eine weitere

Differenzierung und Beurteilung der Kräfte wird auf Grund der manuellen Verpressung und der damit möglichen Variabilität der Presskraft nicht weiter eingegangen.

Die mikrobielle Stabilität der Proben wurde als kritisch angesehen, da ein Anteil des Wassers aus den eingesetzten Hilfsstoffen in der Zubereitung verbleibt. Der Wasseranteil lag bei ca. 9-12% bei den Zubereitungen, in die kein weiteres Wasser eingearbeitet wurde. Der Wassergehalt wurde berechnet aus der Bestimmung der einzelnen Hilfsstoffe und den ca. 15% Wasseranteil des Glycerols. Es konnte nach offener Lagerung bei wechselnden Luftfeuchten über zwei Jahre kein sichtbarer mikrobieller Befall festgestellt werden. Es ist zu vermuten, dass durch die Wasserbindungskapazität der Stärke und der anderen Polymere kein freies Wasser für mikrobielles Wachstum zur Verfügung steht und somit kein mikrobielles Risiko vom Wasseranteil ausgeht. Weitere Untersuchungen zum Verhalten ähnlich zusammengesetzter Zubereitungen bei verschiedenen Lagerungsbedingungen werden in 3.3.6 vorgestellt.

Zusätzlich wurden Freisetzungsuntersuchungen mit abgeteilten Arzneiträgern der Zubereitungen durchgeführt. Für die Versuchsreihen V4 (d-l) mit einem Durchmesser von 9 mm sind die Freisetzungsprofile dargestellt (Abb. 20). Dabei konnte zunächst gezeigt werden, dass es bei allen Zubereitungen zu einer verlängerten Freisetzung kam, die bei den gewählten Versuchsbedingungen für eine vollständige Arzneistofffreisetzung mindestens 16 h dauerte.

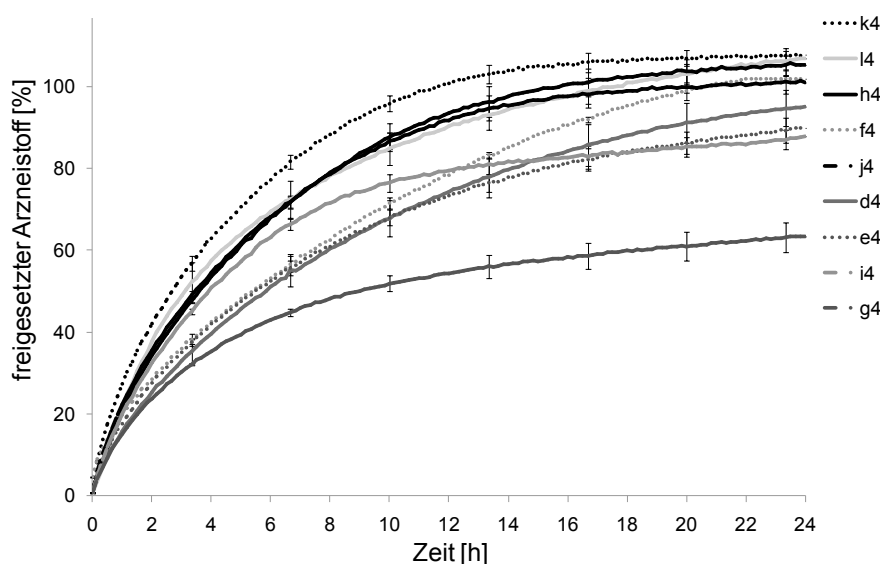


Abb. 20 Freisetzung von Carvedilol aus abgeteilten Arzneiträgern der Komprimierte der Versuchsreihe V4 (d=9 mm, h=2 mm), 900 ml 0,1N HCl, 37°C, Blattrührerapparatur, 100 U/min, MW $\pm$ s, n=3.

Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei den Zubereitungen, die Xanthan Gummi enthielten. Die Anwendung von Carvedilol als Retardzubereitung wurde insbesondere in den USA eingehend untersucht. Verschiedene Zubereitungen wurden entwickelt und die Verbesserung der Compliance auf Grund einer einmal täglichen Therapie nachgewiesen (Henderson et al., 2006; Weber et al., 2007; Carter und Keating, 2008). Die Ergebnisse aus den Vorversuchen zeigten die potentielle Eignung der Zubereitung für die klinische Verwendung und dienten als Basis für die Übertragung auf einen Extrusionsprozess (3.2.4).

Ein weiterer Ansatz der Vorversuche war die Herstellung von Brausezubereitungen basierend auf der Herstellung von Brausegranulaten. Bei dieser Variante erhält man eine feste, spröde Arzneiform, bei der abgeteilte Arzneiträger über schlechte Oberflächeneigenschaften verfügen oder die Arzneiträger in Teilstücke zerbrechen können. Da diese Arzneiträger aber nur direkt und vollständig in Wasser überführt werden müssen, spielt die Form keine Rolle. Lediglich die Abgabe der jeweils korrekten Masse und die sichere Überführung müssen gewährleistet sein. Hierzu wurden Versuche durchgeführt, bei denen eine Brausepulvermischung mit Ethanol vermengt wurde und nach Methode 6.2.2 verpresst wurde. Die Komprimat wurden anschließend getrocknet. Diese Methode eignete sich jedoch nur für die Herstellung von arzneistoffhaltigen Zylindern mit $d=9$ mm bei einer Arzneistoffbeladung von ca. 20% (Keshk und Kobrya, 2009). Die Zylinder ließen sich mit einem Skalpell teilen, aber die abgeteilten Arzneiträger waren auf Grund ihrer Mindestgröße nicht sinnvoll für geringe Dosierungen einzusetzen. Die Herstellung mit dem Extruder sollte ebenfalls durchgeführt werden, um kleinere Durchmesser in einem konstanten Prozess zu ermöglichen. Die Ergebnisse werden unter 3.5 dargestellt.

3.2.3 Gießverfahren

Die Möglichkeit des Ausgießens nach vorherigem Aufschmelzen, analog zu einer Herstellung von Suppositorien, sollte untersucht werden. Dabei dienten Polyethylen (PE)-Zylinder als Gießform. Zunächst wurden Gelatinezubereitungen ausgegossen. Diese erfüllten die Anforderungen hinsichtlich der Schnittfähigkeit und glatter Oberfläche, jedoch schloss die schnelle Austrocknung und die mikrobielle Anfälligkeit die Anwendung in einem Dosiersystem aus. Weiterhin wurden verschiedene Triglyceride untersucht, die auch in der Extrusion etabliert sind. Dabei kamen Witocan[®]42/44, Dynasan[®]114, Invitor[®]900 K, Precifac[®]ATO und Compritol[®]888 ATO zum Einsatz. Es konnten zylindrische Arzneiformen erzielt werden, die aber zu spröde waren oder nicht abgeteilt werden konnten. Weiterhin liegt der log p-Wert von Carvedilol bei 4,1 (Feuerstein et al., 1998). Deshalb war zu erwarten, dass die Einbettung des lipophilen Arzneistoffes Carvedilol in den abgeteilten Dosierungen zu einer stark verzögerten oder verlängerten Freisetzung führen würde. Die Verwendung von Triglyceriden wurde in dieser Arbeit daher nicht weiter verfolgt. Eine

dritte Strategie war die Nutzung von Macrogolen. Die Verwendung reiner Macrogolmatrices ließ sich einfach umsetzen, aber die toxikologischen Bedenken bei der Anwendung für Kinder, der schlechte Geschmack, sowie die Sprödigkeit schließen eine orale Anwendung aus. Ein weiterer Ansatz war der Einsatz von festen Poloxameren, deren Anwendung kürzlich auch für feste orale Darreichungsformen gezeigt wurde (Thommes et al., 2010). In Vorversuchen konnten durch Erwärmen auf ca. 60-65°C, gießfähige Massen aus ca. 50% Poloxamer 188 (Lutrol® F68 mit einem Schmelzpunkt von ca. 55°C), mit Mannitol als Füllmittel erhalten werden. Die erstarrten Formlinge ließen sich mit einem Skalpell teilen und lösten sich innerhalb von ca. 30 Minuten in Wasser auf. Thommes et al. stellten für ihre Untersuchungen Zubereitung durch Schmelzextrusion her. Daher wurde dieser vielversprechende Ansatz mit Extrusionsversuchen fortgesetzt. Die Ergebnisse sind unter 3.6 dargestellt.

3.2.4 Extrusionsverfahren

Die Extrusion ist ein gängiges Verfahren in der pharmazeutischen Entwicklung und Produktion von festen Darreichungsformen (Ghebre-Sellassie und Martin, 2003). Sie ist definiert als das Fließen einer plastisch verformbaren Masse durch eine Öffnung definierter Größe unter Aufwendung von Druck (Kleinebudde, 1997). Dabei werden meistens, unabhängig vom Endprodukt, zylindrische Formkörper mittels Feucht- oder Schmelzextrusion hergestellt. Die Feuchtextrusion wird klassisch zur Herstellung von Pellets eingesetzt. Dabei wird pulverförmiges Material bzw. eine Zubereitung befeuchtet und im weiteren Prozess gemischt, um dann in zylindrischer Form extrudiert zu werden. In einem weiteren Prozessschritt werden die Extrudate zu Pellets ausgerundet und anschließend getrocknet. Bei der Schmelzextrusion wird die Pulvermischung erhitzt, um eine Viskosität zu erreichen, die es ermöglicht, das Material durch die Düsenplatte zu pressen. Dieses kann dabei vollständig oder partiell geschmolzen werden. Ein Vorteil dieser Methode liegt darin, dass auf den Zusatz eines flüssigen Bindemittels oder Lösungsmittels verzichtet werden kann. Dadurch kann das Problem von Restlösemitteln entfallen bzw. auch die Verarbeitung hydrolyseempfindlicher Arzneistoffe ermöglicht werden. Etabliert sind sowohl die Verarbeitung hochschmelzender Zubereitungen, häufig zur Löslichkeitsverbesserung schwerlöslicher Arzneistoffe (Crowley et al., 2007), sowie niedrig schmelzender Zubereitungen, z.B. in der Lipidextrusion (Breitkreutz et al., 2003).

Die Möglichkeit zur direkten Herstellung zylindrischer Formkörper, die nach der Herstellung teilbar bleiben, sollte mit einem Zweischnellenextruder untersucht werden. Der verwendete Zweischnellen-Extruder benötigt größere Mengen Pulvermischung, damit der Prozess konstant einige Minuten laufen kann. Diese Methode ist für umfangreiche Vorversuche, insbesondere bei teureren Substanzen, daher nicht gut geeignet. Die Vorteile eines Extrusionsprozesses hingegen sind sehr

vielfältig. So kann bei einer geeigneten Rezeptur die Herstellung der zylindrischen Arzneiform homogen und kontinuierlich erfolgen und das Problem unterschiedlicher Presskräfte und Verteilungen, das bei einer Komprimierung auftritt, vermieden werden. Zudem besteht die Möglichkeit auch Versuche mit aufzuschmelzenden Zubereitungen durchführen zu können.

Es wurde versucht, die Zubereitungsansätze der Komprimierungsversuche auf einen Feuchtextrusionsprozess zu übertragen. Xanthan Gummi und die Cellulosederivate wurden bereits für Extrusionsprozesse und Pelletherstellung verwendet (Talukdar et al., 1996; Chatlapalli und Bhagwand, 1998; Santos et al., 2004). Tragant wurde bisher noch nicht in der Feuchtextrusion eingesetzt. Weiterhin musste erstmals Glycerol als flüssiges Bindemittel in der Extrusion eingesetzt werden. Daher wurden zunächst die Möglichkeiten getestet, Glycerol mit Hilfe der Flüssigdosierung exakt zu dosieren. Dies war möglich für Glycerol 85% unter Einsatz einer Düse mit entsprechend großer Öffnung. In den Vorversuchen sollte gezeigt werden, ob sich die Zubereitungen aus 3.2.2 auch mittels Extrusion herstellen lassen. Dabei wurden wirkstofffreie Pulvermischungen nach f, g, j und l hergestellt (Tab. 1). Zu Beginn der Extrusion wurde der Anteil des Glycerols deutlich erhöht. Im Verlaufe des Prozesses wurde der dosierte Anteil des Glycerols schrittweise reduziert. Eine Besonderheit ist, dass das zudosierte Glycerol 85% als Bestandteil in der Zubereitung verbleibt und damit in die Berechnung des Anteils aller Komponenten mit einfließen muss. Es ließen sich, mit Ausnahme der Zubereitungen, die HPMC enthielten, homogene Extrudate mit glatter Oberfläche und einem Durchmesser von 2,7 mm herstellen. Diese ließen sich einfach und exakt, auch nach dreimonatiger Lagerung bei 21°C und 45% rF, mit einem Skalpell teilen. Dabei lag die Massenveränderung über diesen Zeitraum bei unter 1%. Auf dieser Basis wurden Versuchsreihen mit Arzneistoffen geplant und durchgeführt, die im folgenden Kapitel 3.3 beschrieben werden.

3.2.5 Zusammenfassung

Anhand einer Vorversuchsreihe konnten Rezepturen und Prozesse erarbeitet werden, die den Anforderungen einer festen, zylindrischen über den Zeitraum der Lagerung teilbaren Arzneiform gerecht werden. Diese durch Komprimierung erhaltenen Zubereitungen führten zu einer verlängerten Wirkstofffreisetzung. Die Herstellung konnte zunächst für wirkstofffreie Zubereitungen auf einen Zweischnellen-Extruder transferiert werden. Weiterhin konnten per Komprimieren und Gießen weitere Rezepturansätze für schnell auflösende zylindrische Zubereitungen gefunden werden.

3.3 Feuchtextrusion zur Herstellung verlängert freisetzender Zubereitungen

3.3.1 Einleitung

Basierend auf den Ergebnissen der Vorversuche mit Xanthan Gummi und Tragant (3.2.4), sollten arzneistoffhaltige Extrudate mit verschiedenen Durchmessern in einem kontinuierlichen Prozess hergestellt werden. Die Extrudate sollten das Einlegen in ein zylindrisches Packmittel ermöglichen, fest sein und auch über die Lagerungszeit hinweg eine exakte Abteufung in Form von tablettenähnlichen Arzneiträgern ermöglichen. Damit sollten sie abschließend so beschaffen sein, dass eine Applikation mit dem entwickelten Dosiersystem möglich ist (3.1.5). Neben der Zubereitungsentwicklung sollte das Freisetzungsverhalten und die Festigkeit der wirkstoffhaltigen Extrudate untersucht werden. Aus Stabilitätsuntersuchungen bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen und Wasserdampfsorptionsanalysen sollte ein geeignetes Packmittel ermittelt werden. Abschließend sollte die Stabilität der Extrudate untersucht werden.

3.3.2 Extrusionsprozess

Eine Besonderheit in der Herstellung dieser neuartigen Zubereitungen mittels Feuchtextrusion lag darin, dass Glycerol 85% als Flüssigkeit zugesetzt wurde. Für jede Zubereitung musste separat getestet werden, wie der Anteil des Glycerols zu wählen ist, um geeignete Extrudate zu erzielen. Dabei bedeutet geeignet, dass einerseits die Masse feucht genug ist, um in Form glatter und gleichmäßiger Stränge extrudierbar zu sein und einen Stau der Masse im Extruder zu vermeiden. Andererseits sollte der Anteil von Glycerol 85% möglichst gering gehalten werden, um eine ausreichende Härte der erhaltenen Extrudate zu erreichen.

Basierend auf den Ergebnissen war es möglich, in einem weiteren Schritt den Anteil des Arzneistoffs in der Zusammensetzung der Pulvermischung so anzupassen, dass in der Gesamtrezeptur ein definierter Gehalt erhalten wurde. Voraussetzung für einen korrekten Gehalt war die gleichmäßige Zuführung von Pulvermischung und Glycerol 85%. Diese Parameter wurden im Prozess elektronisch überwacht und ein Probenzug erfolgte nur nach Einstellung konstanter Parameter. Die Zubereitungen, die für die Untersuchungen verwendet wurden, sind in Tab. 3 (Carvedilol) und Tab. 4 (Metoprololtartrat) gezeigt. Die Tabellen geben den Gehalt der einzelnen Komponenten in den finalen Zubereitungen wieder. Alle aufgeführten Zubereitungen wurden mit einem Durchmesser von 2,7 mm und 3,5 mm hergestellt. Einzige Ausnahme war die Zubereitung Hpchech, die nicht in größeren Durchmessern als 2,7 mm zu gleichmäßig geformten Extrudaten verarbeitet werden konnte. Die Zubereitungen MetoXan25, Trahpc und Xanhpc wurden zusätzlich mit einem Durchmesser von 4,5 mm hergestellt, um exemplarisch vergleichende

Freisetzungsuntersuchungen durchführen zu können. Die in diesem Kapitel beschriebenen, analytischen Versuche und Stabilitätsuntersuchungen wurden überwiegend mit den Extrudaten d=3,5 mm durchgeführt. In später beschriebenen praktischen Anwendungen mit dem SDP (3.4), wurden ausschließlich Extrudate mit d=2,7 mm verwendet.

Tab. 3 Rezepturen der Extrudate mit dem Wirkstoff Carvedilol (%).

	Tra	Trahpc	Xan	Xanhpc	Trahpc20	Xanhpc10	Hpchec
Carvedilol	5	5	5	5	20	10	5
Tragant	42	22			15		
Xanthan Gummi			40	21		20	
Hydroxypropylcellulose		22		21	15	20	21
Hydroxyethylcellulose							21
Kartoffelstärke	21	22	20	21	15	15	21
Glycerol 85%	32	29	35	32	35	35	32

Tab. 4 Rezepturen der Extrudate mit dem Wirkstoff Metoprolol (%).

	MetoXan25	MetoXan37	MetoTra25
Metoprololtartrat	25	37	25
Tragant			18
Xanthan Gummi	19	16	
Hydroxypropylcellulose	19	16	18
Kartoffelstärke	19	16	18
Glycerol 85%	18	15	21

Mit allen aufgeführten Zubereitungen konnten optisch gleichmäßige Extrudate mit einer glatten Oberfläche hergestellt werden.

Die Ergebnisse aus den Vorversuchen (3.2.2) zur Verwendung einer Kombination von Cellulosederivate (HPMC und HPC, HPMC und HEC) wurden bei der Extrusion bestätigt. Diese Zubereitungen eigneten sich nicht für eine Extrusion unter den genannten Bedingungen, da die Extrudate bereits nach der Düsenplatte zerfielen. Eine Ausnahme war die Zubereitung Hpchec. Allerdings war eine konstante Extrusion über einen längeren Zeitraum (>10 min) nicht möglich, da Probleme bei dem Transport des Materials im Prozess auftraten. Chatlapalli et al. (1998)

beschrieben auch schon Probleme bei der Benutzung von HEC und HPMC zur Extrusion und Pelletherstellung. Da es kein erklärtes Ziel war, Zubereitung ausschließlich auf Basis von Cellulosederivaten herzustellen, wurden keine weiteren Untersuchungen mit Kombinationen aus zwei Cellulosederivaten durchgeführt. Weitere Modifikationen im Extrusionsprozess oder der Einsatz weiterer Hilfsstoffe könnten zu diesem Zweck zukünftig untersucht werden.

Auffällig ist, dass zur Herstellung der Extrudate mit Metoprololtartrat ein deutlich geringerer Anteil an Glycerol 85% benötigt wurde. Da auch der Arzneistoffanteil deutlich höher war, ist der Anteil der eingesetzten Polymere ähnlich dem der Zubereitungen mit Carvedilol.

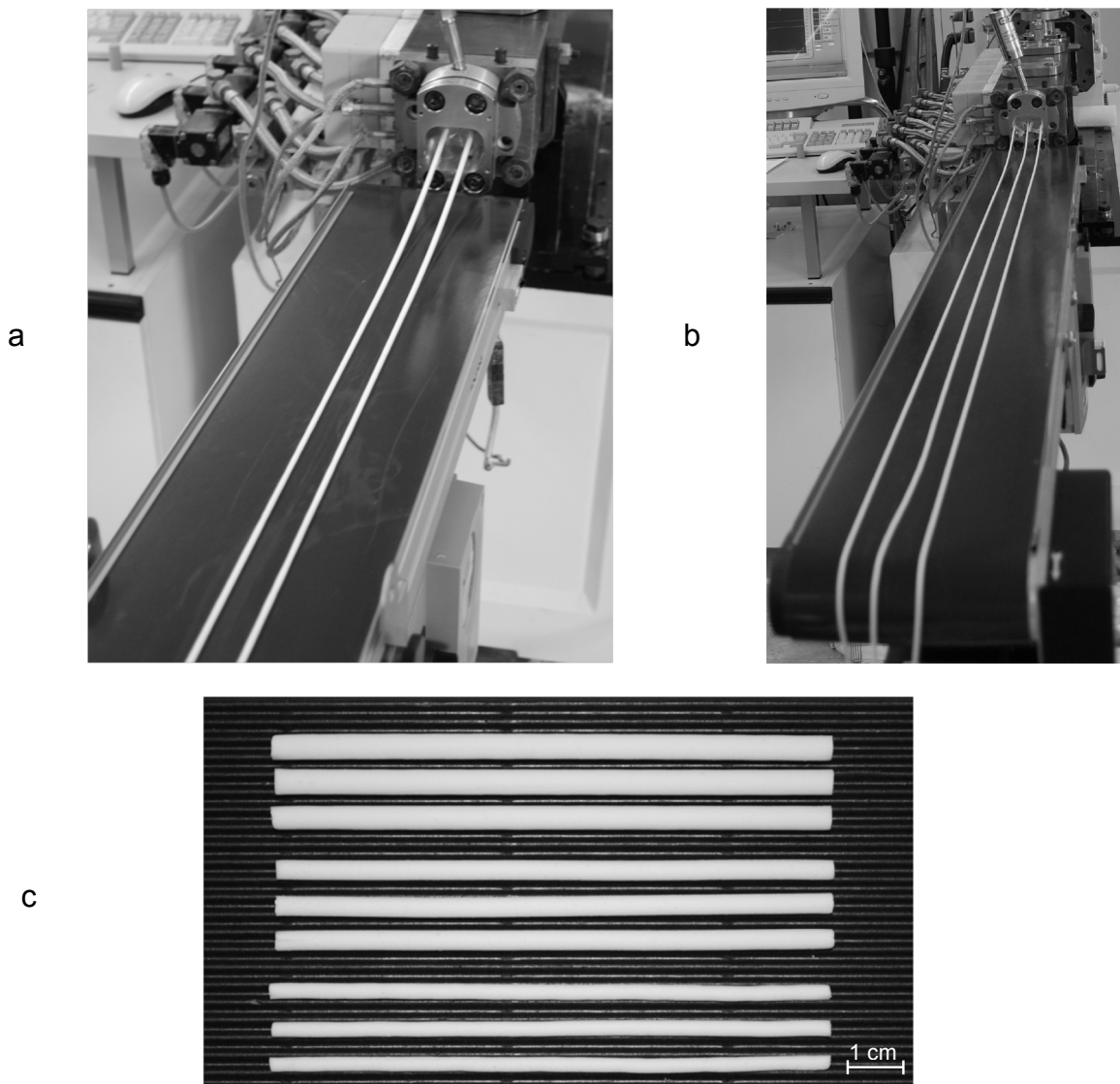


Abb. 21 Kontinuierlicher Feuchtextrusionsprozess mit einem Düsendurchmesser von 4,5 mm (a) und 2,7 mm (b) und Beispiele für geschnittene Extrudate mit einer Länge von 10 cm für alle drei verwendeten Lochdurchmesser in der Düsenplatte (c).

Ein Problem bei der Herstellung war es, die arzneistoffhaltigen Extrudate nach Verlassen der Düsenplatte aufzufangen und eine gradlinige Form zu erhalten, die für eine spätere Anwendung mit dem SDP benötigt wurde. Deshalb wurde ein Förderband eingesetzt, mit dem die Extrudate unmittelbar nach Verlassen des Extruders transportiert wurden (Abb. 21a und b). Durch die variabel einzustellende Geschwindigkeit des Förderbands konnte eine kontinuierliche, gleichmäßige und gradlinige Form der Extrudate gewährleistet werden.

Nach konstanter Einstellung auf die gewählten Parameter des Extrusionsprozesses wurde das Band angehalten und es erfolgte ein Schneiden der Stränge in ca. 10 cm lange Stücke (Abb. 21c). Dadurch konnten, je nach Anzahl der Düsenlöcher, jeweils ca. 20 bzw. 30 Extrudatstränge erhalten werden. In dieser Form waren die Extrudate sowohl für die Einlagerung für Stabilitätsuntersuchungen als auch für weitere analytische Untersuchungen lagerfähig und einfach zu handhaben.

Für eine vollständig kontinuierliche Produktion könnte der Teilungsvorgang automatisiert werden. Dafür eignen sich z.B. rotierende Messer oder Schneidevorrichtungen, wie sie bereits zur Abteilung anderer pharmazeutischer Extrudate entwickelt und eingesetzt wurden (Hoppu et al., 2009). Die geschnittenen Extrudate könnten abschließend zu einer Verpackungsstation für die Überführung in das Primärpackmittel weitergeleitet werden.

3.3.3 Teilbarkeit

Zunächst wurde überprüft, ob die neu entwickelten Arzneiformen, auch nach Lagerung unter definierten Bedingungen, mit einer Schneidevorrichtung geteilt werden können.

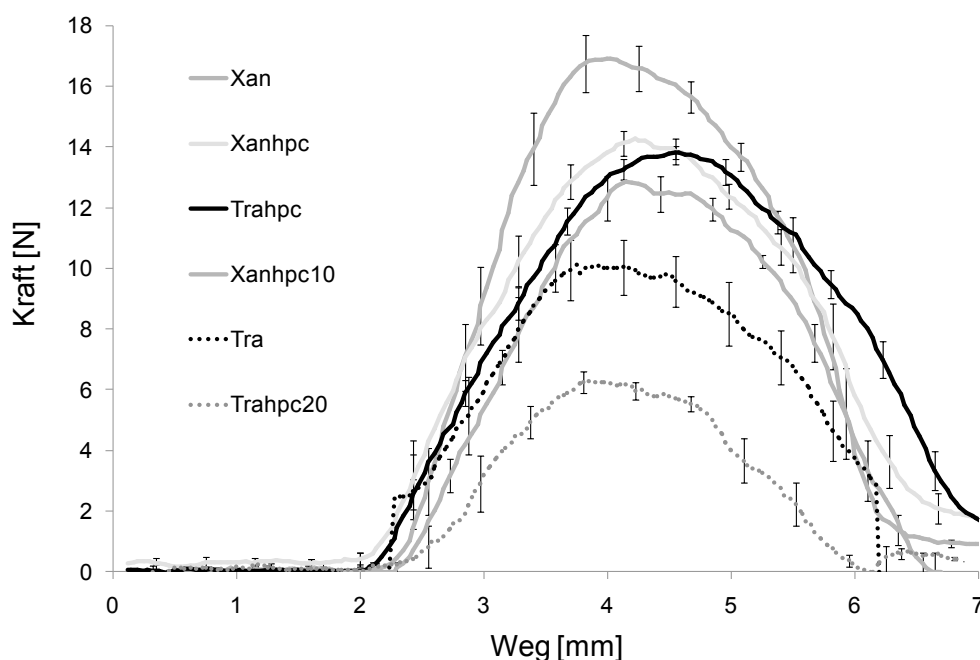


Abb. 22 Kraft-Weg-Diagramm zur Verfolgung des Abteilvorgangs für verschiedene Zubereitungen mit Carvedilol (d=3,5 mm), MW $\pm$ s, n=10.

Die Extrudate wurden nach einer neu entwickelten Methode (6.4.1) mit einer Schneidevorrichtung vermessen. Diese Methode ermöglicht die Aufnahme von Kraft-Weg-Diagrammen und damit eine Verfolgung des gesamten Schneidevorgangs. In Abb. 22 sind exemplarisch Kraft-Weg Diagramme für die Zubereitungen mit Carvedilol und einem Durchmesser von 3,5 mm gezeigt.

Die Kurvenverläufe zeigen, dass die Extrudate eine Konsistenz besitzen, die einen vollständigen Schneidevorgang ohne vorheriges Abbrechen zulässt, da über die gesamte Querschnittsfläche des Extrudats ein Kraftaufwand benötigt wird. Eine sprödebrüchige Probe (z.B. eine herkömmliche Tablette) würde kurz vor dem Bruch einen plötzlichen Anstieg im Kraftverlauf mit sofortigem Abfall zeigen. Die wichtigste Zielgröße bei diesen Untersuchungen war die Ermittlung der maximalen, zur Abteilung aufzuwendenden Kraft. Damit wurde überprüft, ob eine Anwendung mit dem SDP generell, aber auch für schwächere Patienten möglich ist (Kircher, 2007). Die Ergebnisse der Messungen sind für d=3.5 mm in Tab. 5 zusammengefasst.

Tab. 5 Maximale Kräfte, die zur Abteilung von zylindrischen Arzneiträgern benötigt wurden (d=3.5 mm), MW $\pm$ s, n=20.

Zubereitung	Xanhpc	Trahpc	Xan	Tra	Xanhpc10	Trahpc20	MetoXan25	MetoXan37	MetoTra25
Maximale Kraft [N]	14,4 $\pm$ 0,3	14,0 $\pm$ 0,3	17,5 $\pm$ 0,4	10,7 $\pm$ 0,3	12,9 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,3	10,7 $\pm$ 0,6	8,6 $\pm$ 0,5	11,1 $\pm$ 0,4

Die Ergebnisse zeigen, dass für keine Zubereitung Kräfte über 20 N zur Abteilung aufzuwenden waren. Das konnte auch für die Extrudate mit d=2,7 und d=4,5 mm bestätigt werden. Für die Zubereitungen Trahpc20 und MetoXan37 wurden zur Abteilung der Arzneiträger die niedrigsten Kräfte benötigt. Dies kann durch die Reduzierung des Anteils der Polymere von 10 bis 20% erklärt werden (Tab. 3 und Tab. 4), der zu einer geringeren Härte der Extrudate führte.

Generell ist der Kraftaufwand zur Abteilung der Arzneiträger sehr gering, verglichen mit Dosiersystemen, die in der täglichen Praxis eingesetzt werden (Kircher, 2007). Kircher zeigte, dass z.B. für die Abgabe von Sprühstößen aus Asthmasprays oder für die Applikation von Insulin mit Insulin Pens häufig Kräfte im Bereich von 25 N bis deutlich über 30 N benötigt werden. Dies konnte in eigenen Untersuchungen auch für andere Produkte und Applikationssysteme wie z.B. Sublingualsprays bestätigt werden (Wörtz und Wening, 2006). Der niedrige Kraftaufwand zur Teilung der untersuchten Extrudate würde auch die Anwendung für geriatrische Patienten erlauben, oder solche, die z.B. durch eine Erkrankung wie Morbus Parkinson oder rheumatoide Arthritis geschwächt sind. In diesem Fall muss allerdings auch die

Bedienung des Dosiersystems für die Erkrankung geeignet sein (Kircher, 2007). Geeignet bedeutet in diesem Fall, dass das Dosiersystem einschließlich seiner Aktivierungsmechanismen (Stellschraube, Abteilverrichtung) groß genug und greifbar ist. Dafür könnte sich der Typ B des SDP mit dem großen Aktivierungsmechanismus der Abteilverrichtung eignen.

Die abgeteilten Arzneiträger wurden bei den Untersuchungen zur Teilbarkeit auf eine vorgegebene Länge geschnitten. Jeweils 20 abgeteilte Arzneiträger wurden hinsichtlich der Gleichförmigkeit ihrer Masse untersucht. Die Ergebnisse für die Zubereitungen aus Tab. 3 sind in Abb. 23 gezeigt. Alle Arzneiträger lagen innerhalb eines Bereichs von $\pm 10\%$ des Mittelwertes.

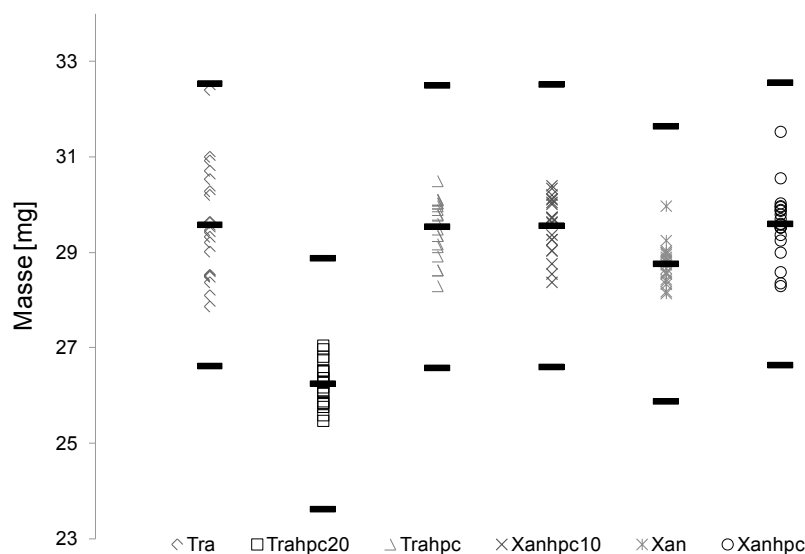


Abb. 23 Einzelmassen mit selbst entwickelter Schneidevorrichtung abgeteilter Arzneiträger (d=3,5 mm, h=2,4 mm, n=20), Markierung von arithmetischem Mittel $\pm 10\%$ (-).

Dies wurde als Hinweis gewertet, dass in der späteren praktischen Durchführung des Abteilens mit dem SDP eine korrekte Dosierung gewährleistet werden kann.

Die Untersuchungen zur Teilbarkeit zeigten, dass die entwickelten Zubereitungen der Anforderung einer gleichförmig teilbaren, festen Arzneiform gerecht werden. Die Untersuchungen zur Teilbarkeit nach Lagerung der Extrudate unter definierten klimatischen Bedingungen werden unter 3.3.6 vorgestellt.

3.3.4 Quellungsuntersuchungen

Das Quellungsverhalten von Hydrokolloidmatrices wurde bereits umfangreich untersucht. Eine wichtige Erkenntnis dabei war, dass die Quellung einer Zubereitung einen erheblichen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten haben kann (Möckel, 1990; Colombo, 1993; Lindner et al. 1996). Auch für Matrixtabletten, die auf Xanthan Gummi basieren, wurde dieser Effekt beschrieben (Talukdar und Kinget, 1995).

Das Quellungsverhalten mit verschiedenen Methoden umfangreich zu untersuchen, war nicht primäres Ziel dieser Arbeit. Exemplarisch wurde jedoch die Methode 6.4.5 eingesetzt, um das Quellungsverhalten der neu entwickelten Zubereitungen mit Tragant, Xanthan Gummi und HPC zu untersuchen. Daraus sollten Hinweise erhalten werden, ob bei späteren Freisetzungsuntersuchungen (3.3.5) mit erheblichen Unterschieden der abgeteilten Arzneiträger zu rechnen ist.

Die Quellung wurde prozentual zur Höhe der Arzneiträger angegeben. Detektiert wurde, bedingt durch die Methode, nur die Quellung in vertikaler Ausrichtung über einen Zeitraum von 60 min. Die Ergebnisse, aufgetragen als vertikale Volumenausdehnung (%) gegen die Zeit, sind in Abb. 24 dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass nach Zugabe des Wassers zunächst ein Einsinken des Messkörpers stattfand. Im Bereich von 10-15 min begann die Quellung der meisten Arzneiträger. Die Zubereitungen Trahpc20, Xan, Trahpc und Tra quollen alle vergleichbar um ca. 5% im untersuchten Zeitraum, die Zubereitungen XanhpcMet25 und Xanhpc nur um ca. 3%. Xanhpc10 und MetoXan37 zeigten ein kontinuierliches Einsinken des Messkörpers.

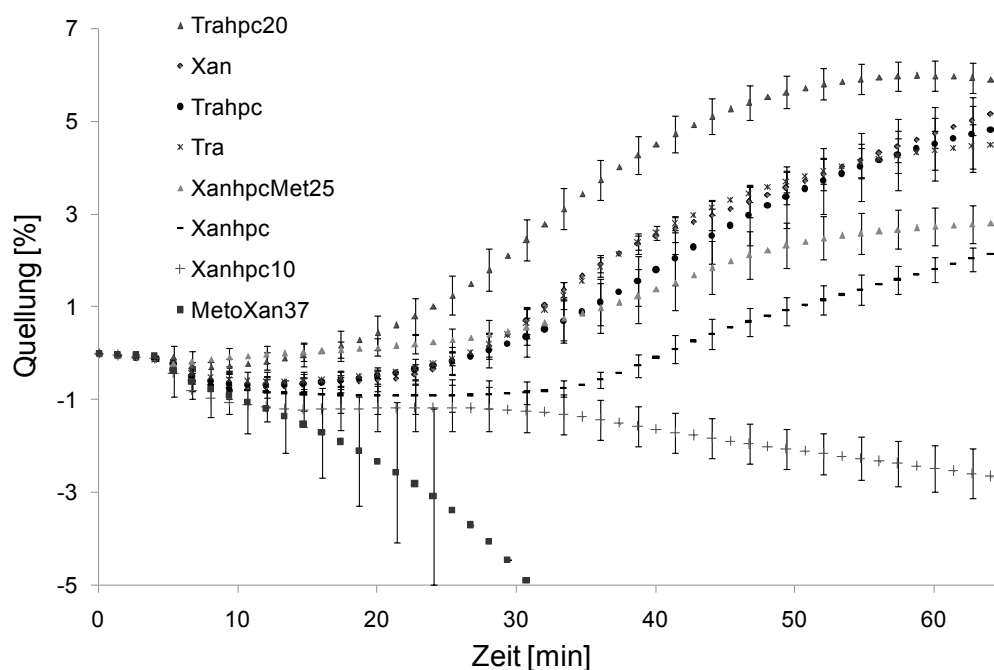


Abb. 24 Quellungsuntersuchungen von abgeteilten Arzneiträgern der Extrudate ($d=3,5$ mm, $h=2$ mm), $MW \pm s$, $n=3$.

Auffällig waren die Ergebnisse für Arzneiträger der Zubereitungen Xanhpc10 und MetoXan37. Hier erfolgte ein kontinuierliches Einsinken des Messkörpers, was auf eine Erweichung der Arzneiträger oder eine verstärkte horizontale Quellung hindeutet. Im Fall von MetoXan37 kann auch der hohe Anteil des löslichen Arzneistoffs das Messergebnis beeinflusst haben. Für diese Zubereitung sind nur die ersten 30 min im Diagramm gezeigt, da der Messkörper sehr weit in den Arzneiträger

eindrang und die weiteren Messergebnisse nicht reproduzierbar waren. Die Quellungsuntersuchungen korrelierten nicht mit der Härte der Extrudate (Tab. 5). Nach diesen Ergebnissen wurde angenommen, dass sich zumindest im Anfangsbereich der Arzneistofffreisetzung keine großen Unterschiede ergeben, mit Ausnahme der beiden Zubereitungen mit abweichendem Verhalten.

3.3.5 Untersuchungen zur Arzneistofffreisetzung

Alle Zubereitungen wurden hinsichtlich ihrer Freisetzungseigenschaften nach Methode 6.3.1 untersucht. Dazu wurden jeweils 2 mm lange Arzneiträger von den Extrudaten abgeteilt, die beispielhaft für die verschiedenen Durchmesser von Zubereitung Xanhpc in Abb. 25 abgebildet sind.

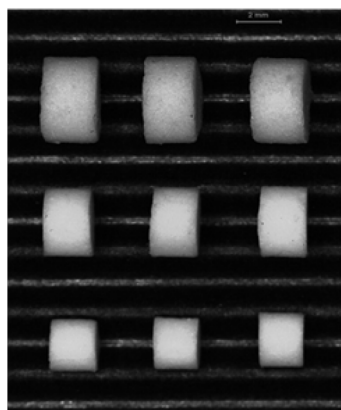
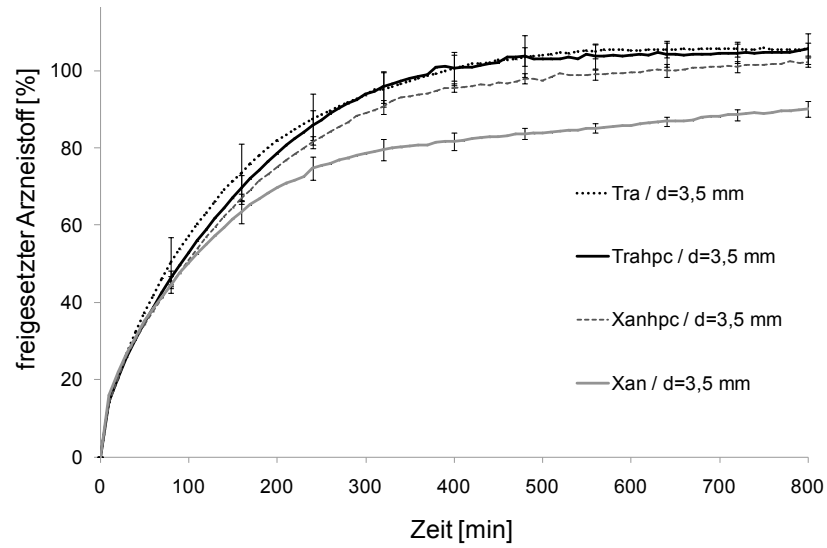


Abb. 25 Abgeteilte Arzneiträger der Zubereitung Xanhpc. ($d=2,7, 3,5$ und $4,5$ mm mit $h=2$ mm).

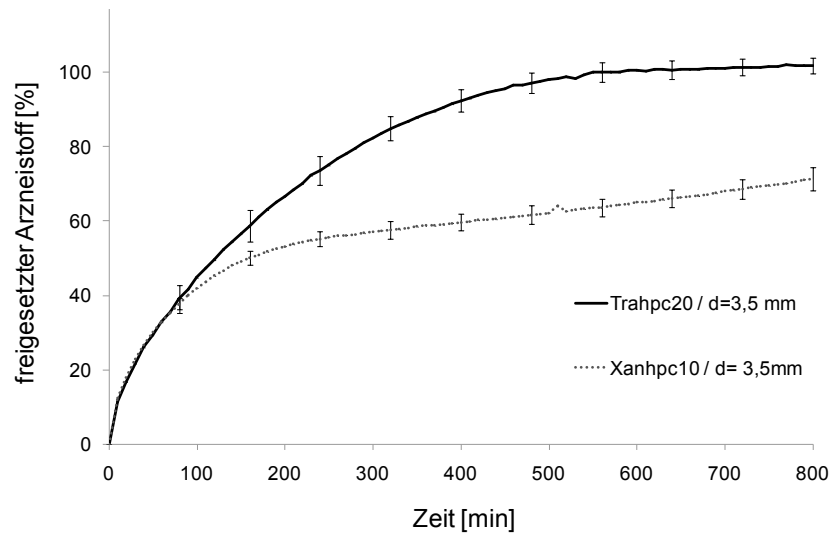
Der niedrige Gehalt der Arzneiformen ließ unter Standardbedingungen (900 ml Freisetzungsmedium, Blattrührerapparatur, 100 U/min, 37°C) keine Analyse einzelner Arzneiträger mit 2 mm Höhe zu. Deshalb wurden immer mehrere Arzneiträger gleichzeitig in jedem Freisetzungsgefäß freigesetzt.

Ein deutlicher Einfluss der hydrodynamischen Eigenschaften auf die Freisetzung aus Hydrokolloidmatrices wurde umfangreich untersucht und belegt (Möckel, 1990; Lindner, 1994). Die Umdrehungsgeschwindigkeit des Blattrührers wurde daher auf 100 U/min festgelegt, was zusätzlich gewährleistete, dass sich die Arzneiträger frei im Freisetzungsmedium bewegten. Niedrigere Geschwindigkeiten oder die Verwendung des Drehkörbchens führten zu einer Anlagerung der Arzneiträger aneinander oder am Freisetzungsgefäß. Dies hätte eine Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit der Messungen beeinträchtigt.

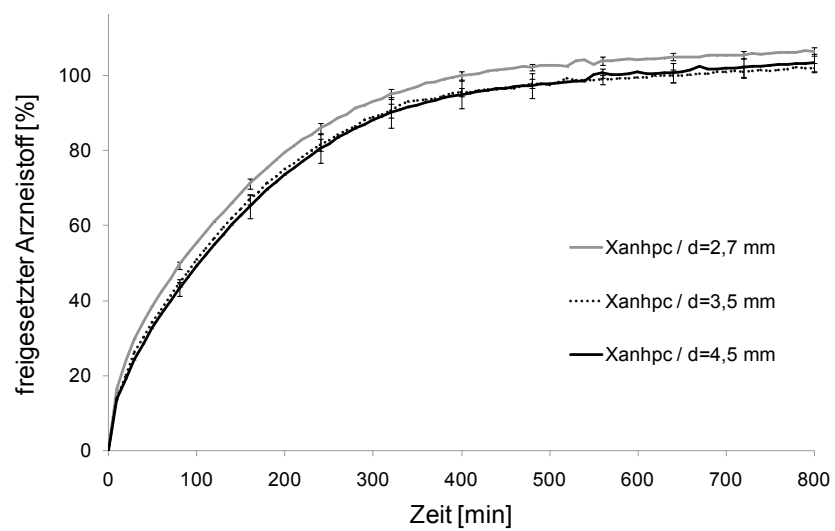
a



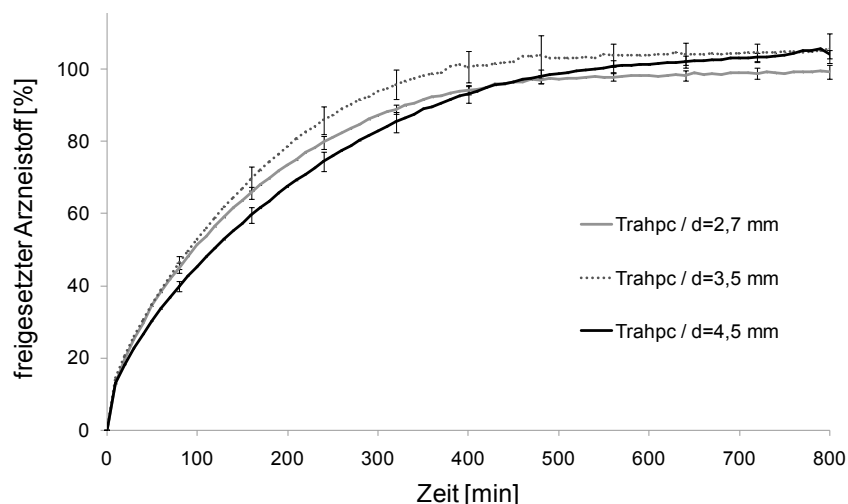
b



c



d



e

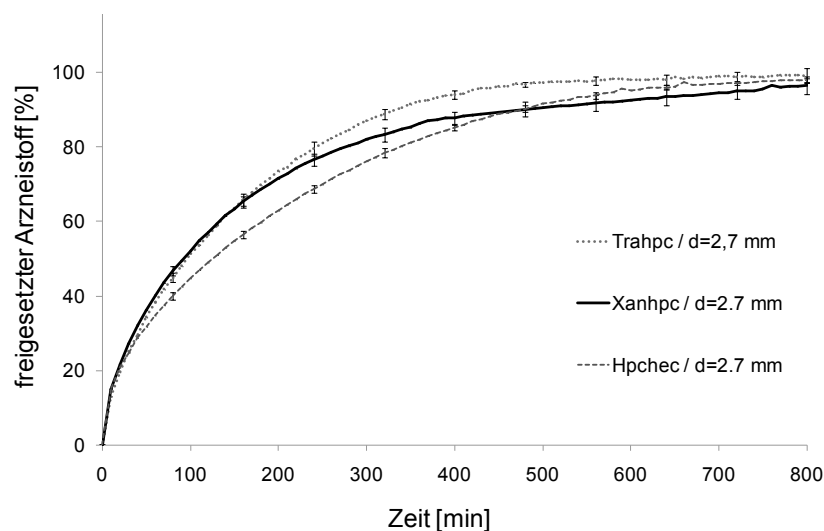


Abb. 26 Freisetzung von Carvedilol aus abgeteilten Arzneiträgern der Zubereitungen aus Tab. 3 (h=2 mm), 900 ml 0,1N HCl, 37°C, Blattrührerapparatur, 100 U/min, MW $\pm$ s, n=6.

Zunächst wurden sechs Zubereitungen mit Carvedilol (Tab. 3) mit einem Durchmesser von 3,5 mm untersucht. Die resultierenden Freisetzungprofile sind in Abb. 26a und b dargestellt. Als Freisetzungsmedium wurde 0,1 N HCl eingesetzt, um Sink-Bedingungen zu ermöglichen. Die Löslichkeit von Carvedilol beträgt ca. 1mg/ml bei pH 1, aber nur ca. 0,6 mg/L bei pH 7. Die maximal freizusetzende Menge Carvedilol betrug 15 mg bezogen auf 900 ml Freisetzungsmedium. Weiterhin wurden die Zubereitungen Xanhpc und Trahpc in jeweils drei verschiedenen Durchmessern vergleichend untersucht (Abb. 26c und d).

Ein Vergleich der Zubereitung Hpchec mit Xanhpc und Trahpc ist in Abb. 26e dargestellt. Während der Freisetzung konnte eine Quellung der Arzneiträger sowie eine Auflösung zum Ende der Freisetzung beobachtet werden.

Alle untersuchten Zubereitungen setzten den Arzneistoff verlängert frei. Für eine vollständige Freisetzung wurden mindestens 400 min benötigt. Einige Zubereitungen setzten erst nach ca. 16 Stunden den Wirkstoff vollständig frei. Die retardierenden Zubereitungen könnten damit, im Gegensatz zu allen bisher in Deutschland erhältlichen Zubereitungen für Carvedilol, auch für eine einmal tägliche Gabe eingesetzt werden. Dadurch könnte die Compliance der Patienten erhöht werden. Dies wurde bereits für andere Zubereitungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung von Carvedilol gezeigt (Henderson et al., 2006; Weber et al., 2007).

Die mittlere Auflösungszeit (Mean Dissolution Time, MDT) ermöglicht den Vergleich der erzielten Freisetzungsergebnisse. Die MDT wurde für alle Zubereitungen bestimmt (Tab. 6). Dazu wurde die Fläche zwischen den Kurven durch einfache numerische Integration unter Anwendung der Trapezregel berechnet und durch den höchsten Messwert für den Arzneistoffgehalt nach vollständiger Freisetzung dividiert. Tab. 6 kann entnommen werden, dass die MDT bei gleicher Zubereitung und steigendem Durchmesser (2,7 auf 4,5 mm) etwa um 40 min zunimmt.

Tab. 6 MDT (n=6) und weitere Kennzahlen des Freisetzungsverlaufs (Abb. 26) bei Carvedilolzubereitungen (berechnet bis 60% Freisetzung).

Zubereitung	d (mm)	MDT (min)	s / MDT (min)	Korsm. -Pep. (R ²)	Korsm. -Pep. (log k)	Korsm. -Pep. (n)	√t (R ²)
Xanhpc	2,7	134,1	3,6	0,9998	0,67	0,52	0,9996
Xanhpc	3,5	155,4	11,0	0,9994	0,56	0,56	0,9964
Xanhpc	4,5	181,6	11,7	0,9989	0,52	0,57	0,9951
Trahpc	2,7	136,0	8,8	0,9996	0,52	0,59	0,9960
Trahpc	3,5	150,7	14,7	0,9991	0,38	0,65	0,9903
Trahpc	4,5	178,2	6,3	0,9992	0,50	0,56	0,9964
Xan	3,5	249,8	12,5	0,9995	0,69	0,54	0,9997
Tra	3,5	146,5	15,3	0,9997	0,51	0,64	0,9881
Xanhpc10	3,5	342,4	30,7	0,9954	0,71	0,50	0,9209
Trahpc20	3,5	167,0	14,9	0,9997	0,45	0,59	0,9947
Hpchec	2,7	173,4	6,7	0,9994	0,70	0,48	0,9997

Die Zubereitungen Xanhpc zeigten bei gleichem Durchmesser im Vergleich zu Trahpc eine vergleichbare MDT. Die Zubereitung Hpchec zeigte eine Verlängerung der MDT um ca. 40 min im Vergleich der Durchmesser verschiedener Zubereitungen mit d=2,7 mm (Abb. 26e). Eine starke Verlängerung der Freisetzung zeigten die Zubereitungen Xan und Xanhpc10. Die MDT lag bei 250 bzw. 342 min. Bei Betrachtung der Freisetzungsprofile fällt auf, dass die Zubereitung Xan (nach ca.

200 min) und die Zubereitung Xanhpc10 (nach ca. 100 min) eine Veränderung im Freisetzungsverlauf zeigen. Ab den Zeitpunkten kommt es zu einer weiteren deutlichen Verlängerung der Freisetzung, was die höhere MDT erklärt. Bis zu den genannten Zeitpunkten setzen beide Zubereitungen ähnlich schnell wie die anderen Zubereitungen frei.

Die ähnlichen Verläufe des ersten Teils der Freisetzungskurven bestätigten die Ergebnisse aus den Quellungsuntersuchungen (3.3.4), bei denen nur geringe Unterschiede zwischen den Zubereitungen gefunden wurden. Einzige Ausnahme war die Zubereitung Xanhpc10, die zu Beginn vergleichbar freisetzt, aber ein anderes Quellungsverhalten aufwies.

Zur weiteren Charakterisierung des Freisetzungsverhaltens wurde untersucht, ob die Freisetzungsprofile nach Higuchi mit einer $\sqrt{t}$ -Kinetik beschrieben werden können. Nach Auftragung der ersten 60% der Freisetzung, zeigt sich für einige Zubereitungen ein gutes Bestimmtheitsmaß (Tab. 6) und scheint eine geeignete Beschreibung der Freisetzung zu ermöglichen. Siepmann und Peppas (2001) zeigten allerdings umfassend auf, dass für eine Arzneistofffreisetzung einige Voraussetzungen erfüllt sein müssen, damit diese mit einer $\sqrt{t}$ -Kinetik beschrieben werden kann. Dazu gehören eine geringe Quellung des Systems und eine kontinuierliche Arzneistoffabgabe, was in diesen Systemen nicht gewährleistet war.

Korsmeyer und Peppas (1981) entwickelten eine empirische Gleichung (Gl. 1), mit der das Freisetzungsverhalten von Hydrokolloidmatrices verschiedener Geometrien bis zu dem Zeitpunkt differenziert werden kann, zu dem 60% des Arzneistoffs freigesetzt sind. Aus den berechneten Exponenten lässt sich zwischen einer $\sqrt{t}$ -Kinetik bzw. Fickscher Diffusion, einer Kinetik 0.Ordnung und einer von Korsmeyer und Peppas definierten Diffusion, dem anormalen Transport bzw. nicht-Fickscher Diffusion unterscheiden.

$$\frac{M_t}{M_\alpha} = k * t^n \quad (\text{Gl. 1})$$

M_t/M_α beschreibt den Anteil an Arzneistoff, die zum Zeitpunkt t freigesetzt ist. k ist eine Konstante, die die Eigenschaften des makromolekularen Polymersystems und des Arzneistoffs beschreibt. Der Exponent n ist eine Konstante, die die Kinetik des Freisetzungsmechanismus beschreibt. Korsmeyer und Peppas definierten Exponenten auch für die Form zylindrischer Matrices, der die Arzneiträger der vorliegenden Arbeit vollständig entsprechen. Folgende Exponenten wurde für zylindrische Matrices definiert: $n = 0,45$ für eine $\sqrt{t}$ -Kinetik, $n = 0,89$ für eine Kinetik nullter Ordnung und $0,45 < n < 0,89$ für einen anormalen Transport oder nicht-Ficksche Diffusion. Bei einem anormalen Transport spielen neben der Diffusion die Quellung und die Erosion eine entscheidende Rolle.

Das Bestimmtheitsmaß zeigt, dass eine gute Beschreibung der Freisetzung bis 60% für alle Zubereitung nach Gl. 1 möglich ist (Tab. 6). Alle untersuchten Matrices zeigten anhand des Exponenten n demnach ein anormales Verhalten nach Korsmeyer und Peppas und können mit einer $\sqrt{t}$ -Kinetik nicht ausreichend beschrieben werden. Nur die Zubereitung Hpchech mit einem Exponent von 0,48 würde einer $\sqrt{t}$ -Kinetik entsprechen. Für eine Differenzierung der Freisetzungsergebnisse eignen sich die Kennzahlen nach Korsmeyer und Peppas nur wenig, da sich die Freisetzungsverläufe bis zu dem Zeitpunkt, an dem 60% Arzneistoff freigesetzt wurde, nur geringfügig unterscheiden.

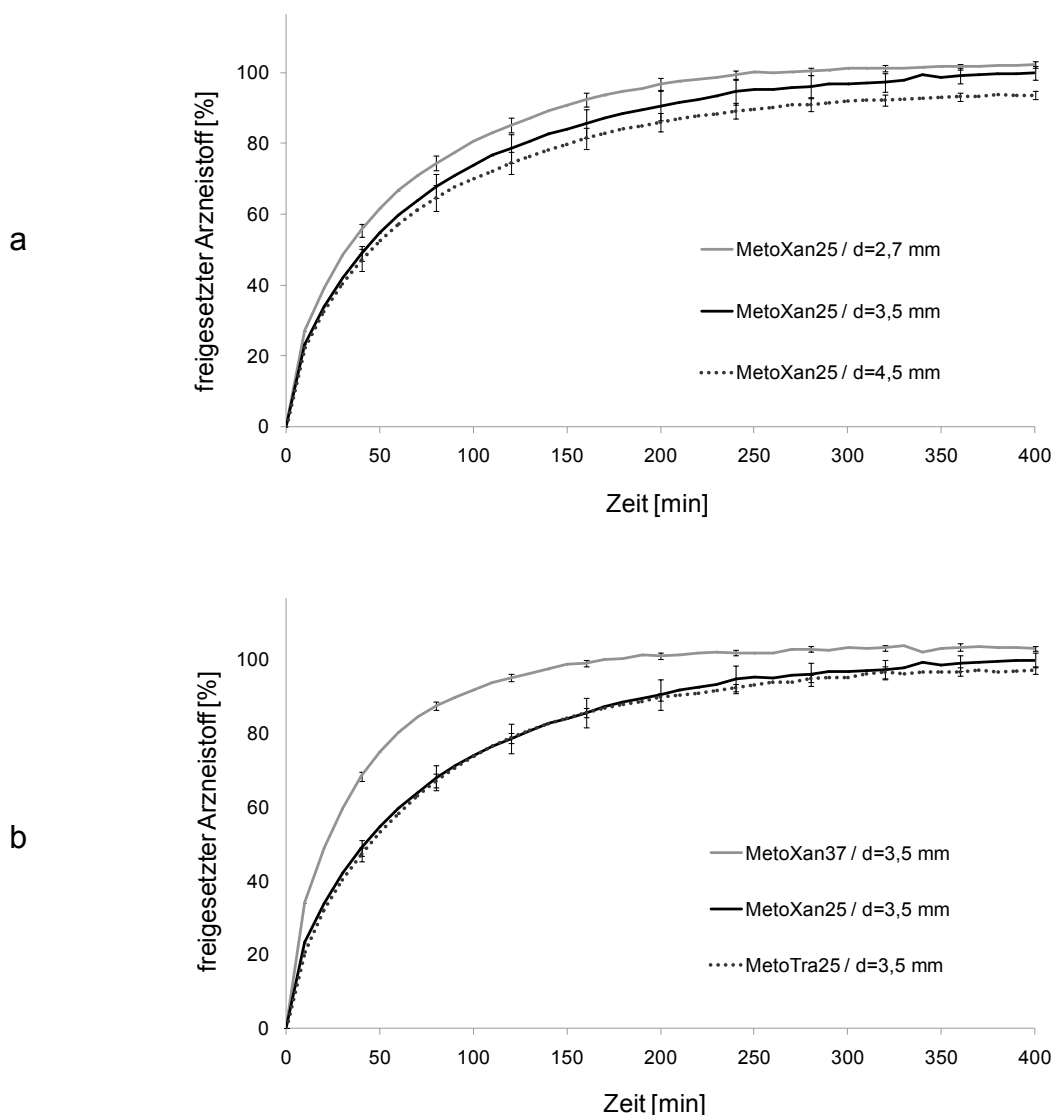


Abb. 27 Freisetzung von Metoprololtartrat aus abgeteilten Arzneiträgern der Zubereitungen aus Tab. 4 (h=2 mm), 900 ml Wasser, 37°C, Blattrührerapparatur, 100 U/min, MW $\pm$ s, n=6.

Auf Basis von Xanthan Gummi als retardierendem Hilfsstoff in Kombination mit mikrokristalliner Cellulose oder HPMC zeigten Tabletten und Pellets bereits ähnliche

Ergebnisse bei der Untersuchung der Freisetzungseigenschaften (Talukdar et al., 1996; Santos et al., 2004). Dieser Effekt konnte somit erstmals auch für Matrices mit Tragant gezeigt werden.

Die Untersuchungen der Zubereitungen mit Metoprololtartrat zeigten, dass die gute Löslichkeit des Wirkstoffs und die höhere Beladung zu deutlich schnelleren Freisetzungen führten (Abb. 27). Eine vollständige Freisetzung des Wirkstoffes aus den Arzneiträgern erfolgte nach ca. 160 bis 350 min. Steigende Durchmesser führten jeweils zu einer Erhöhung der MDT um ca. 10 min (Tab. 7) bei der Zubereitung MetoXan25. Die Zubereitungen MetoXan25 und MetoTra25 zeigten annähernd die gleiche MDT. Eine Erhöhung des Arzneistoffgehalts von 25% auf 37% senkte die MDT um ca. 17 min. Dies überraschte nicht, da der hohe Anteil des löslichen Arzneistoffs zu einem schnelleren Eindringen von Wasser in die Matrix und damit auch zu einem schnelleren Lösen des tiefer inkorporierten Arzneistoffs führt.

Tab. 7 MDT (n=6) und weitere Kennzahlen des Freisetzungsverlaufs (Abb. 27) bei Metoprololtartratzubereitungen (berechnet bis 60% Freisetzung).

Zubereitung	D (mm)	MDT (min)	s MDT (min)	Korsm. -Pep. (R ²)	Korsm. -Pep. (log k)	Korsm. -Pep. (n)	√t (R ²)
MetoXan25	2,7	57,3	2,6	0,9992	0,92	0,51	0,9998
MetoXan25	3,5	67,0	4,7	0,9994	0,84	0,52	0,9996
MetoXan25	4,5	77,3	4,7	0,9991	0,86	0,51	0,9995
MetoXan37	3,5	40,7	1,9	0,9993	1,02	0,50	0,9998
MetoTra25	3,5	69,5	8,5	0,9984	0,76	0,58	0,9968

Auch diese Freisetzungsprofile zeigen nach Gl. 1 ein gutes Bestimmtheitsmaß. Aus der Betrachtung des Exponenten n ergibt sich, dass die Freisetzung aller untersuchten Zubereitungen mit einem anormalen Transport nach Korsmeyer und Peppas beschrieben werden kann (Tab. 7).

Der Einfluss des Zylinderdurchmessers auf die MDT erwies sich als gering. Neben dem Durchmesser wurde auch der Einfluss der Höhe abgeteilter Arzneiträger untersucht. Dies hat für eine praktische Anwendung eine große Relevanz, wenn ein Patient mit verschiedenen Dosiseinheiten behandelt wird. Vor der Untersuchung wurden die theoretische Oberfläche und das Volumen der Arzneiträger sowie der Quotient aus Oberfläche und Volumen als Maß für die Kompaktheit der Arzneiträger berechnet (Tab. 8). Die Werte verdeutlichen, dass die Kompaktheit bei gleicher Höhe, aber unterschiedlichem Durchmesser der Arzneiträger ähnlich ist. Auch in den Freisetzungsuntersuchungen zeigten sich in dem Fall nur geringe Unterschiede. Dagegen werden größere Unterschiede der Kompaktheit bei gleichem Durchmesser und variierender Höhe der Arzneiträger deutlich.

Tab. 8 Berechnung von Oberfläche und Volumen abgeteilter Arzneiträger mit variierenden Durchmessern und Höhen.

h (mm)	d (mm)	Oberfläche (mm ²)	Volumen (mm ³)	Oberfläche / Volumen (mm ² /mm ³)
0,8	2,7	18,24	4,6	3,98
2,0	2,7	28,42	11,5	2,48
4,0	2,7	45,38	22,9	1,98
0,8	3,5	28,04	7,7	3,64
2,0	3,5	41,23	19,2	2,14
4,0	3,5	63,22	38,5	1,64
0,8	4,5	43,12	12,7	3,39
2,0	4,5	60,08	31,8	1,89
4,0	4,5	88,36	63,6	1,39

Deshalb wurde am Beispiel von Metoprololtartrat untersucht, ob dieser Unterschied auch eine biopharmazeutische Relevanz hat. Dazu wurde eine Betrachtung von jeweils genau einer abgeteilten Dosiseinheit der Zubereitung MetoXan25 vorgenommen. Mittels faseroptischer Tauchsonde (6.3.2) wurden Zylinder mit drei verschiedenen Durchmessern und drei verschiedene Höhen hinsichtlich ihrer Arzneistofffreisetzung untersucht. Ähnliche Sonden-Systeme wurden bereits für in-situ Bestimmungen des Arzneistoffgehalts erfolgreich eingesetzt (Chen und Brown, 1994; Cho et al., 1995).

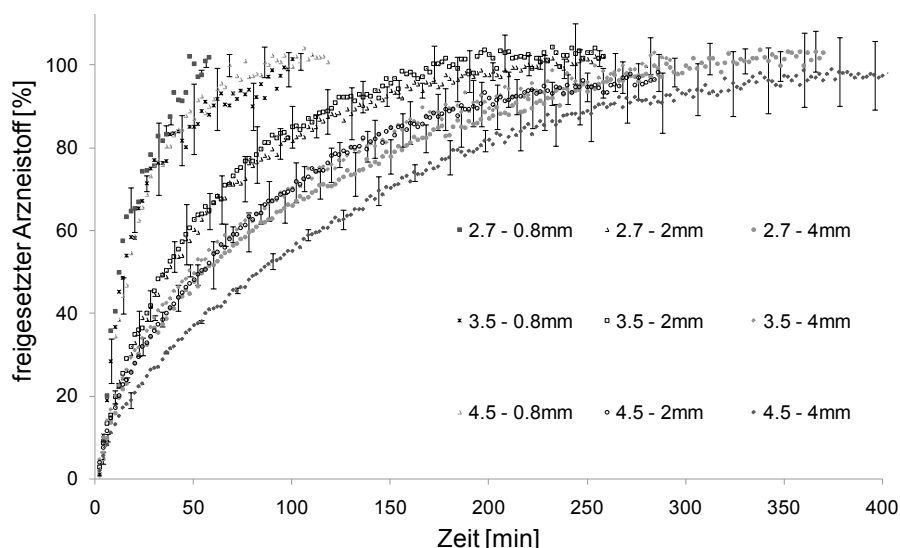


Abb. 28 Freisetzung von Metoprololtartrat aus jeweils einem abgeteilten Arzneiträger der Zubereitung MetoXan25 (h=0,8, 2 und 4 mm und d=2,7, 3,5 und 4,5 mm) bestimmt mit faseroptischer Sonde, 200 ml Wasser, 37°C, Blattrührerapparatur, 100 U/min, MW $\pm$ s, n=3.

Die Freisetzungsprofile (Abb. 28) und die daraus berechneten MDTs (Tab. 9) bestätigen die vorherigen Ergebnisse. Variierende Durchmesser bei gleicher

Zylinderhöhe haben nur einen geringen Einfluss auf die Freisetzung. Die ermittelten MDTs unterscheiden sich geringfügig von denen aus Tab. 7. Dies kann darin begründet liegen, dass bei der Versuchsanordnung der Methode 6.3.2 (Abb. 53) andere hydrodynamische Bedingungen (Volumen, Position des Blattrührers) herrschen, als bei der Freisetzungsmethode nach Ph.Eur. 2.9.3.

Tab. 9 MDT ermittelt aus der Freisetzung einzelner Arzneiträger unterschiedlicher Abmessung für die Zubereitung MetoXan25, MW und s, n=3.

d/ h (mm)	2,7/ 0,8	2,7/ 2	2,7/ 4	3,5/ 0,8	3,5/ 2	3,5/ 4	4,5/ 0,8	4,5/ 2	4,5/ 4
MW (min)	18,0	52,7	83,8	22,2	54,5	84,3	23,6	73,2	113,3
s (min)	1,3	4,2	11,9	2,5	3,8	4,1	1,9	6,8	2,0

Bei Betrachtung der Arzneiträger mit 0,8 mm im Vergleich zu 2 mm Zylinderhöhe fällt jedoch auf, dass die MDT bei allen drei Durchmessern mit 0,8 mm Zylinderhöhe um mehr als 50% reduziert ist. Damit erhält man bei einem gut löslichen Arzneistoff und sehr kleinen Zylinderhöhen eine kaum noch verlängernd freisetzende Zubereitung. Die Untersuchung von Arzneiträgern mit einer Zylinderhöhe von 4 mm zeigte eine Erhöhung der MDT um ca. 50% bezogen auf Arzneiträger mit 2 mm Zylinderhöhe.

Diese Effekte müssen in einer späteren praktischen Anwendung beachtet werden, insbesondere wenn ein Patient sehr stark variierende Einzeldosen benötigt, z.B. in der Phase einer Dosistitration bei Therapiebeginn. Der tatsächliche Einfluss des Volumens der Arzneiträger auf die therapeutische Anwendung, kann nur durch in-vivo Studien belegt werden.

3.3.6 Physikalische Stabilität der arzneistoffbeladenen Zylinder

Der Anteil von Wasser in den Zubereitungen (Tab. 3 und Tab. 4) lag zwischen 7,5 und 12%. Wie bereits beschrieben (3.2.2), führte dies nicht zu mikrobiellen Problemen, da die Polymere das Wasser ausreichend binden. Da Glycerol eine hygroskopische Substanz ist, wurde untersucht, in wie weit unterschiedliche Lagerungsbedingungen (Temperatur, relative Feuchte, Packmittel) die Extrudate bzw. deren Wassergehalt beeinflussen. Daraus sollte abgeleitet werden, wie die Extrudate zu lagern sind und was bei einer praktischen Anwendung zu beachten ist. Ein mögliches Problem kann eine Veränderung des Volumens durch eine zusätzliche Aufnahme von Wasser sein. Da die Extrudate später in Arzneiträger volumetrisch abgeteilt werden, bestünde die Gefahr einer Fehldosierung.

Alle Extrudate wurden unmittelbar nach Herstellung in Polyethylen Druckverschlussbeuteln bei 21°C und 45% rF eingelagert. Dabei ergab sich bei allen Extrudaten ein geringer Massenverlust von bis zu ca. 0,6%. Eine Volumen- oder Formveränderung der Extrudate wurde nicht beobachtet. Eine Einlagerung bei 25°C

und 65% rF über drei Monate führte zu einer Zunahme der Masse von max. 3,8%. Beide Werte wurden jeweils schon nach 1 Monat ermittelt und änderten sich in den weiteren 2 Monaten nicht weiter. Die Zunahme der Masse führte zu einer leichten Formveränderung und Erweichung der Extrudate, allerdings nur zu einer geringen Zunahme des Durchmessers (ca. 0,1-0,3 mm).

Um das Verhalten unter Einfluss verschiedener Luftfeuchten genauer zu untersuchen, wurden abgeteilte Arzneiträger (h=2 mm, d=3,5 mm) der Zubereitungen Tra, Xan, Trahpc, Xanhpc, MetoXan25 und die Ausgangssubstanzen nach Methode 6.4.4 untersucht. Die Sorptionsisothermen sind in Abb. 29 dargestellt.

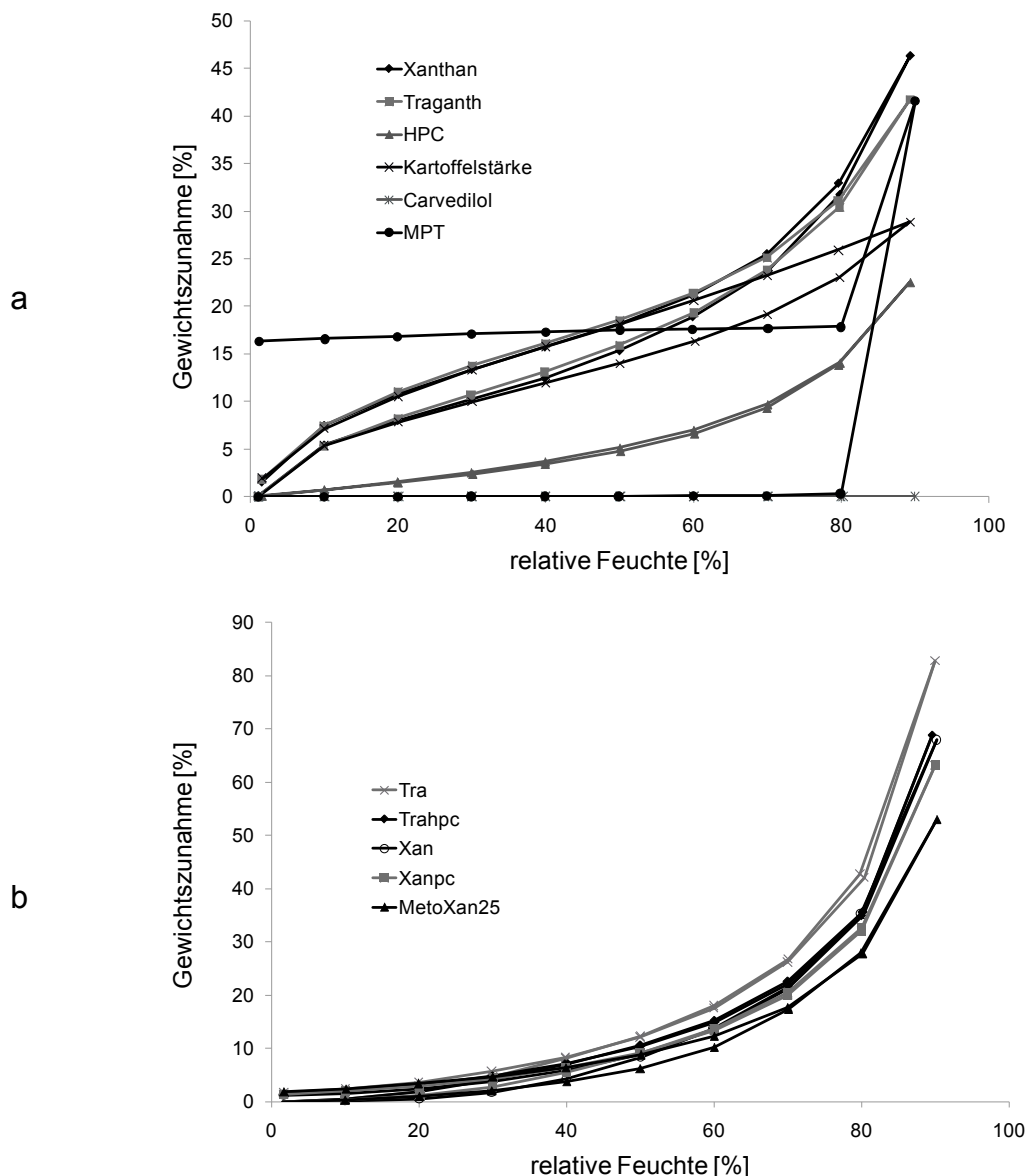


Abb. 29 Sorptionsisotherme für die Ausgangssubstanzen der Zubereitungen (a) und für abgeteilte Arzneiträger (h=2 mm, d=3,5 mm) unterschiedlicher Zubereitungen (b).

Die Polymere Xanthan Gummi, Kartoffelstärke und Tragant zeigten eine deutliche Aufnahme von Wasser, die bei 65% rF ca. 8-10% über dem ursprünglichen

Wassergehalt lag. Die Desorption des Wassers erfolgte unter Ausbildung einer Hysterese. Carvedilol, das einen hydrophoben Charakter besitzt, nahm kein Wasser auf. Metoprololtartrat nahm bis 80% rF kein Wasser auf, verflüssigte sich aber ab 80% rF durch schnelle Sorption von Wasser. Das aufgenommene Wasser wurde nur bis zu ca. 17% der vorherigen Gewichtszunahme wieder abgegeben. Eine mögliche Erklärung könnte die Bildung eines Hydrates sein. Dies wurde nicht weitergehend untersucht.

Die abgeteilten Arzneiträger gaben, durch die Vorbehandlung bei 0% rF für 48 h, einen großen Anteil des enthaltenen Wassers zunächst ab (ca. 7-9%). Das Ausgangsgewicht erreichten alle Proben durch die Wassersorption im Bereich von ca. 50 bis 60% rF wieder (Abb. 29b). Die Sorptionsisothermen aller untersuchten Zubereitungen unterschieden sich kaum voneinander. Die Desorption des Wassers verlief ohne Ausbildung einer Hysterese.

Die Ergebnisse der Wasserdampfsorptionsanalyse von Arzneiträger erklären die vorherigen Beobachtungen. Eine relative Feuchte im Bereich von 45 bis 60% hat demnach nur einen minimalen Einfluss auf die Wasseraufnahme und damit auf die Masse der Arzneiträger. Erst ab relativen Feuchten über 60% nahmen die Arzneiträger zusätzliches Wasser auf. Bei relativen Feuchten über 65% wurde die Form und Härte der Extrudate beeinträchtigt. Die Ergebnisse zeigen, dass nach den Bedingungen für Stresstests nach ICH Q1A (2003) die Extrudate nicht offen gelagert werden können.

Tab. 10 Maximal benötigte Kraft in N (MW $\pm$ s, n=10) zur Abteilung von Arzneiträgern von Zylindern unterschiedlicher Zubereitungen nach Einlagerung unter kontrollierten Bedingungen.

Zubereitung / Lagerungsbedingungen	Xanhpc	Trahpc	Xan	Tra	Xanhpc10	Trahpc20
0 Monate	14,4 $\pm 0,3$	14,0 $\pm 0,3$	17,5 $\pm 0,4$	10,7 $\pm 0,3$	12,9 $\pm 0,5$	6,6 $\pm 0,3$
6 Monate (40°C/75% rF) Aluminium-Sachet	16,2 $\pm 0,5$	15,7 $\pm 0,6$	-	-	12,0 $\pm 0,5$	8,7 $\pm 0,4$
12 Monate (21°C/45% rF) Polyethylenbeutel	14,5 $\pm 0,5$	15,6 $\pm 0,6$	14,06 $\pm 0,5$	11,5 $\pm 0,4$	-	-

Bei einer möglichen praktischen Anwendung unter sehr hohen Luftfeuchten (z.B. Klimazone IV) könnten Probleme auftreten, wenn die Arzneiform länger mit der Umgebungsluft in Kontakt kommt. Ob dies Probleme sind, die zu nicht tolerierbaren Abweichungen im Gehalt von abgeteilten Dosen oder zu einer Instabilität des

Arzneistoffs führen können, müsste in weiteren Untersuchungen zur Gebrauchsstabilität geprüft werden.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Härte der Extrudate unter definierten Lagerungsbedingungen ändert. Dies könnte einen Einfluss auf die Abteilbarkeit haben. Dazu wurden die Extrudate nach der Einlagerung erneut nach Methode 6.4.1 vermessen. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 aufgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Proben über die Lagerungsdauer von sechs Monaten unter Stressbedingungen etwas nachgehärtet sind. Zur Abteilung wurden im Maximum ca. 1,5 bis 2 N höhere Kräfte benötigt. Von einem Austreten von Glycerol 85% oder Wasser als mögliche Ursache wurde nicht ausgegangen, da in späteren Untersuchungen gezeigt wurde, dass der Arzneistoffgehalt bezogen auf die Masse abgeteilter Arzneiträger konstant bleibt (3.3.7).

Für vier Zubereitungen wurden die Untersuchungen zur Abteilung von Dosiseinheiten auch nach Lagerung über ein Jahr bei 21°C und 45%rF in Druckverschlussbeuteln aus Polyethylen durchgeführt. Auch in diesem Fall traten nur geringfügig höhere Maximalwerte für die benötigte Kraft auf (Tab. 10). Ausnahme war die Zubereitung Xan, die etwas erweichte.

3.3.7 Stabilität der Arzneistoffe im Zylinder

Für eine Aussage darüber, ob der Arzneistoff nach der Extrusion kristallin oder gelöst in der Zubereitung vorliegt, wurden exemplarisch Röntgendiffraktogramme der Zubereitungen Trahpc, Trahpc20, Metoxan37 und Metoxan25 aufgenommen. Sie sind in Abb. 30 dargestellt. Eine wirkstofffreie Zubereitung zeigte keine Röntgenreflexe, da alle verwendeten Hilfsstoffe amorph sind. Schon bei geringem Gehalt von 5% werden die Röntgenreflexe von Carvedilol erkennbar, die bei 20% Beladung deutlich ausgeprägter sind (Abb. 30a). Bei Zubereitungen mit Metoprololtartrat sind ebenfalls Röntgenreflexe des Arzneistoffs in beiden untersuchten Zubereitungen zu erkennen (Abb. 30b). Daraus kann geschlossen werden, dass beide Arzneistoffe in den Extrudaten zumindest zu einem größeren Anteil kristallin und nicht amorph oder gelöst vorlagen. Da die Schmelzpunkte der Arzneistoffe über 120°C liegen und die Extrusion bei Raumtemperatur (25°C) erfolgte, ist eine Umwandlung der Arzneistoffkristalle unwahrscheinlich.

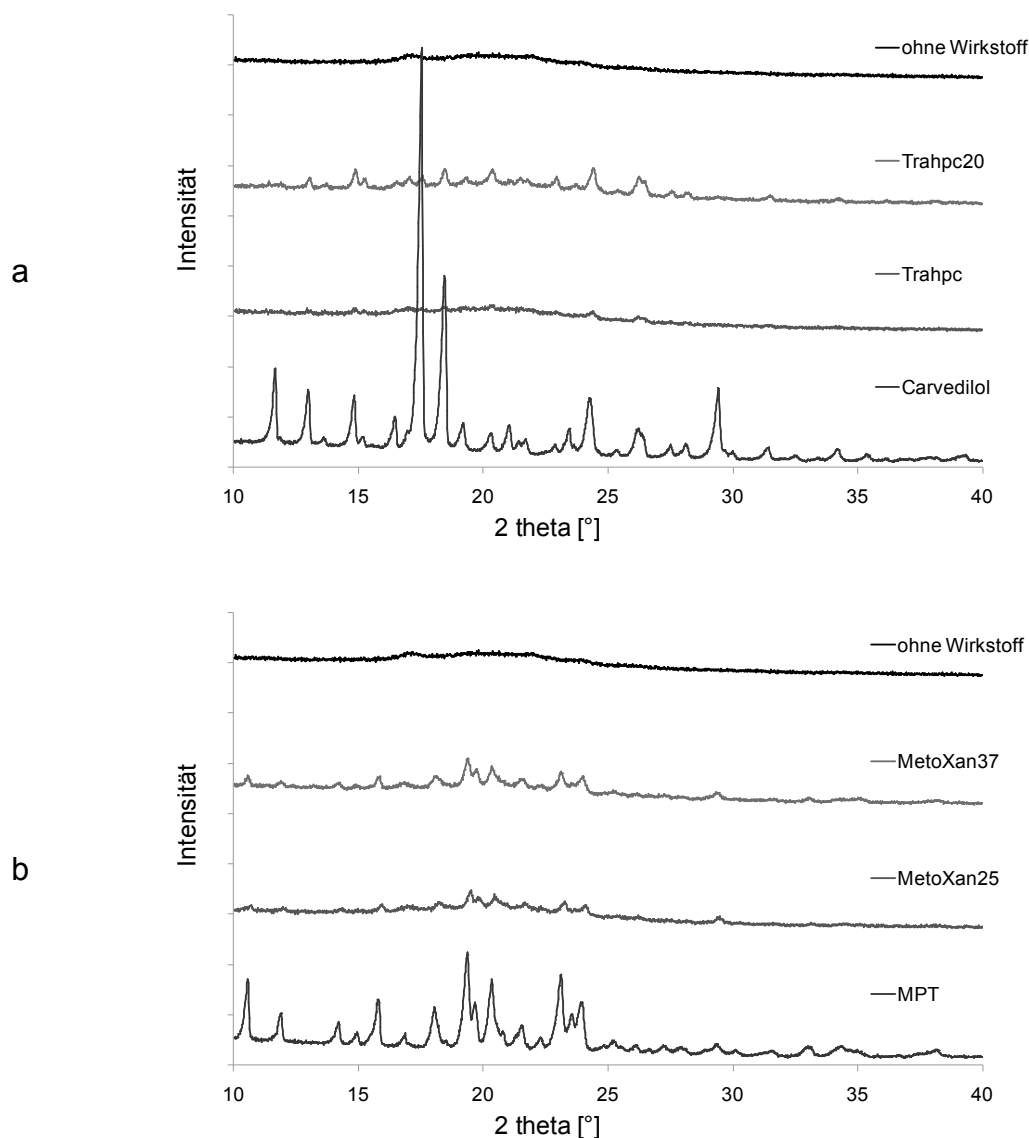


Abb. 30 Röntgendiffraktogramme von Zubereitungen mit Carvedilol (a) und Metoprololtartrat (b).

Auf Grund der Erkenntnisse der Sorptionsanalyse (Abb. 29) wurden die Extrudate zur Einlagerung für Stresstests nach ICH Q1A (ICH, 2003) in Aluminium-Sachets eingeschweißt. Eingelagert wurden die Zubereitungen Trahpc, Trahpc20, Xanhpc und Xanhpc10 mit $d=3,5$ mm für sechs Monate. Vor Einlagerung und nach 1, 3 und 6 Monaten wurden Gehaltsbestimmungen mittels HPLC durchgeführt (6.4.2). Dazu wurden jeweils fünf Arzneiträger ($h=2$ mm) vom Extrudat abgeteilt, in Methanol aufgelöst und untersucht. Die Ergebnisse sind in Abb. 31 dargestellt. Der Gehalt für Trahpc20 zum Zeitpunkt 3 Monate konnte nicht bestimmt werden, da das Aluminium-Sachet undicht war und die Extrudate Wasser aufgenommen hatten.

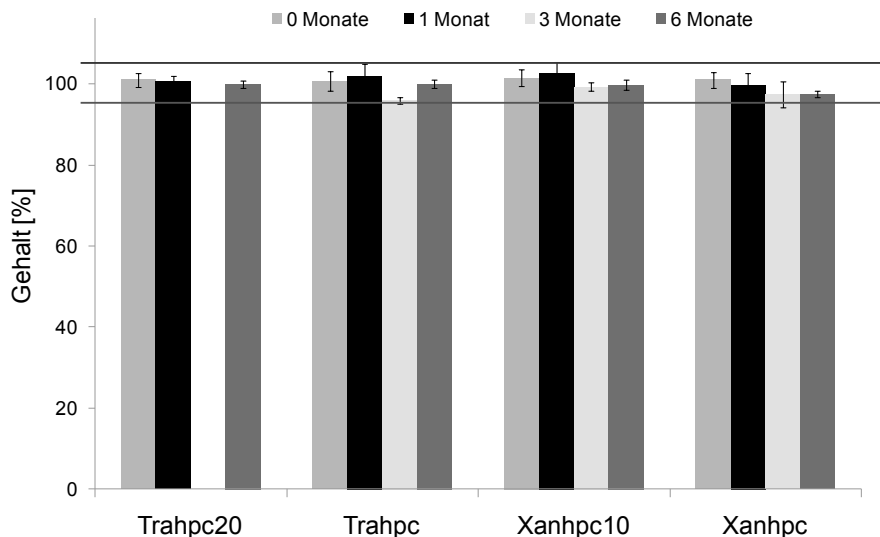


Abb. 31 Carvedilol-Gehalt abgeteilter Arzneiträger (d=3,5 mm, h=2 mm) nach Einlagerung für 1, 3 und 6 Monate bei 40°C und 75% rF, MW $\pm$ s, n=5.

Die Messungen aller vier Zubereitungen zeigten über den untersuchten Zeitraum von sechs Monaten einen Gehalt, der im Bereich von 95-105% vom nominellen Wert lag. In den Chromatogrammen wurden keine Veränderung bzw. kein Auftreten weiterer Peaks über die Lagerungszeit festgestellt. Dies wurde als Hinweis gedeutet, dass kein Abbau des Carvedilol stattfand und die Arzneiform unter den gewählten Bedingungen stabil ist.

Als dritte Untersuchung wurden exemplarisch Freisetzungsuntersuchungen der Zubereitung Xanhpc und Trahpc mit d=3,5 mm nach sechsmonatiger Lagerung unter Stressbedingungen erneut durchgeführt und die MDT berechnet. Die MDT von Xanhpc erhöhte sich von 155,4 min ($\pm$ 11,0 min) auf 171,7 min ($\pm$ 9,8 min), die MDT von Trahpc zeigte keine Veränderung 150,7 min ($\pm$ 11,5 min) auf 149,6 ($\pm$ 13,0 min). Die Verlängerungen der Freisetzung könnte durch die leichte Härtung der Extrudate erklärt werden. Das Eindringen von Wasser in die Matrix könnte verlangsamt ablaufen und damit der Quellvorgang verzögert stattfinden. In einer Anwendung hätte diese geringe Verlängerung der MDT bezogen auf die Gesamtfreisetzungsdauer keine negativen Auswirkungen.

Zusammenfassend zeigten diese Untersuchungen, dass die entwickelten Zubereitungen mit dem Wirkstoff Carvedilol nach Lagerung unter Stressbedingungen stabil waren. Der Gehalt blieb konstant, die Härte der Extrudate und die Freisetzungseigenschaften veränderten sich nur geringfügig.

3.3.8 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine vollständig neue Arzneiform entwickelt, die durch Feuchtexttrusion mit Glycerol 85% hergestellt wurde. Die Extrudate stellen exakt und gleichmäßig geformte Zylinder mit einer Länge von 10 cm dar und können in Varianten mit verschiedenen Durchmessern erhalten werden.

Die Zylinder wurden mit zwei unterschiedlichen Arzneistoffen verarbeitet. Carvedilol konnte mit bis zu 20% Beladung und Metoprololtartrat mit bis zu 37% Beladung eingearbeitet werden. Als Matrix dienten Tragant oder Xanthan Gummi in Kombination mit Kartoffelstärke und HPC. Daraus resultierten quellende und erodierende Hydrokolloidmatrices.

Von den Zylindern können gleichmäßige Arzneiträger mit einem Kraftaufwand von jeweils unter 20 N abgeteilt werden. Die abgeteilten Arzneiträger setzten den Wirkstoff verlängert frei mit MDTs von ca. 1 h (Metoprololtartrat) bzw 2 bis 3 h (Carvedilol). Der Einfluss von verschiedenen Durchmessern und Längen der Arzneiträger auf das Freisetzungsverhalten wurde charakterisiert.

Die Stabilität von Extrudaten mit Carvedilol nach Lagerung unter Stressbedingungen konnte belegt werden.

Im Folgenden werden Untersuchungen beschrieben, die die Eignung der neu entwickelten Arzneiformen zur praktischen Anwendung zusammen mit dem SDP zum Inhalt haben.

3.4 Praktische Anwendung des Dosiersystems mit Zylindern mit verlängerter Arzneistofffreisetzung

3.4.1 Einleitung

Dieses Kapitel beschäftigt sich mit der praktischen Anwendung des entwickelten Dosiersystems (3.1) unter Verwendung der neu entwickelten Arzneiformen (3.3). Für die zukünftige Verwendung des SDP ist es essentiell, dass die Kombination beider Komponenten eine genaue und sichere Bereitstellung von Dosisseinheiten ermöglicht. Hierzu wurde die Fähigkeit des SDP-Prototyps überprüft, arzneistoffhaltige Zylinder für eine korrekte Dosierung exakt vorzuschieben und mit dem integrierten Schneidemechanismus abzuteilen. Weiterhin sollte die Flexibilität des Systems und die Gleichförmigkeit der abgegebenen Dosen analysiert werden. Basierend auf diesen Untersuchungen sollte eine Bewertung des Systems nach Abb. 2 erfolgen und Anwendungsmöglichkeiten und Grenzen in der praktischen Anwendung aufgezeigt werden.

3.4.2 Dosierbarkeit

Für den praktischen Einsatz des SDP wurden die Extrudate mit $d=2,7\text{ mm}$ verwendet. Die Extrudate wurden auf eine Länge von 5 cm gekürzt und in das Modul II des SDP eingelegt (3.1.3). Zur Abteilung von Arzneiträgern wurde die Vorrichtung Typ A verwendet (Abb. 16). Mit Hilfe der Stellschraube (Abb. 14) wurden verschiedene Dosisseinheiten vorgewählt und jeweils ein Arzneiträger durch Betätigung des Schneidemechanismus vom Extrudat abgetrennt. Abb. 32 demonstriert am Beispiel der Zubereitung MetoXan25 die Flexibilität und optische Beschaffenheit von zehn verschiedenen abgeteilten Arzneiträgern.

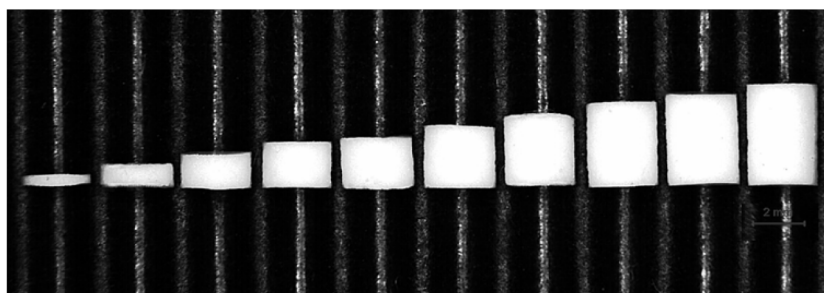


Abb. 32 Zylindrische Arzneiträger der Zubereitung MetoXan25 ($d=2,7\text{ mm}$) mit unterschiedlichen Höhen, dosiert mit dem SDP.

Die Arzneiträger stellen tablettenähnlichen Scheiben dar, die eine gleichmäßige Oberfläche und zylindrische Form besitzen. Damit erfüllten sie wesentliche Anforderungen für die praktische Verwendung. Gleichzeitig konnte die Eignung des entwickelten Schneidemechanismus (Typ A) für den SDP gezeigt werden. Die

Abteilung von genau einer Dosiseinheit war jedoch nicht reproduzierbar möglich. Die Höhe von 0,4 mm machte den Arzneiträger zu empfindlich für die Abteilung und Entnahme. Zudem zeigten die Freisetzungsuntersuchungen (3.3.4), dass dünne Arzneiträger die Eigenschaft einer verlängerten Freisetzung bei einem gut löslichen Arzneistoff verlieren können. Daher wurden für weitere Untersuchungen nur Arzneiträger mit mindestens zwei Dosiseinheiten verwendet. Alle zehn untersuchten Zubereitungen (Tab. 3 und Tab. 4) ließen sich auf diese Weise mit dem SDP verwenden und in individuelle Einzeldosen teilen.

Die Gleichförmigkeit der abgeteilten Arzneiträger ist entscheidend für eine sichere Therapie. Deshalb wurden die Arzneiträger zunächst nach der Ph.Eur. Monographie 2.9.27 „Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosis aus Mehrdosenbehältnissen“ untersucht. Danach dürfen 2 von 20 gewogenen Arzneiträgern um mehr als 10%, aber keiner um mehr als 20% vom MW abweichen. Die Ergebnisse sind in Abb. 33 zusammen mit den 10% Grenzen gezeigt.

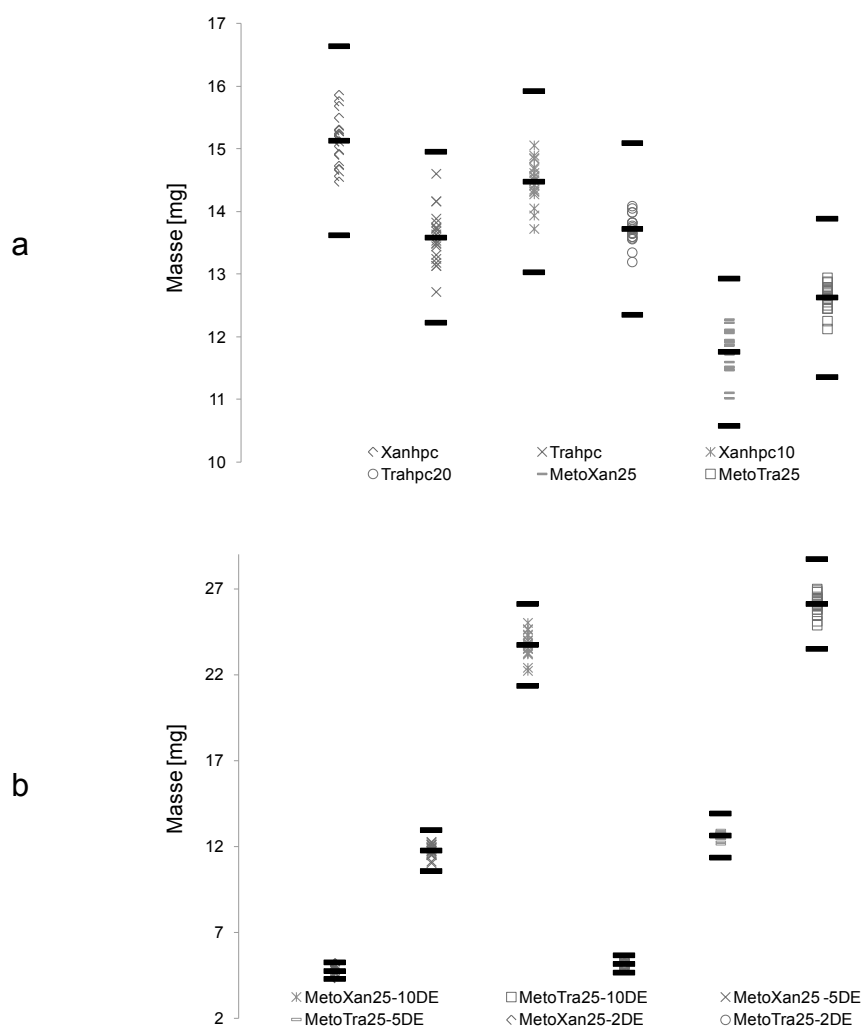


Abb. 33 Einzelmassen mit dem SDP abgeteilter Arzneiträger (d=2,7 mm, a: 5 Dosiseinheiten, b: 2, 5 und 10 Dosiseinheiten (DE), n=20), Markierung von arithmetischem Mittel $\pm 10\%$ (-) nach Ph.Eur. 2.9.27.

Dargestellt sind die Massen von jeweils 20 Arzneiträger von sechs Zubereitungen für jeweils 5 Dosiseinheiten (Abb. 33a). Dabei lagen alle gewogenen Arzneiträger jeweils innerhalb des nach Ph.Eur. 2.9.27 geforderten Bereichs. Für die Zubereitungen MetoXan25 und MetoTra25 sind zusätzlich Arzneiträger mit 2 und 10 Dosiseinheiten dargestellt (Abb. 33b). Auch in diesem Fall lagen alle Massen innerhalb des 10% Bereichs um den Mittelwert. Dies zeigt, dass auch im unteren Bereich der Dosierung gleichförmiger Vorschub und Abteilung möglich ist. Höhere Dosiseinheiten wurden nicht weiter untersucht, da schon bei 10 Dosiseinheiten mit zwei Ausnahmen alle Arzneiträger in einem Bereich von nur 5% um den MW lagen. Bei einem Halbieren von Tabletten ist die Gleichförmigkeit der Masse der Hälften oft nicht gewährleistet (2.4.1), obwohl die Grenze für die zulässige Massenabweichung nach Ph.Eur. sogar bei $\pm 15\%$ liegt. Mit Hilfe dieser neu entwickelten Technik ist eine exaktere Dosierung möglich als bei vielen kommerziell erhältlichen Tabletten mit Bruchkerben.

Abb. 34 zeigt einen abgeteilten Arzneiträger mit 4 Dosiseinheiten der Zubereitung Trahpc im Vergleich zu einer Minitablette mit einem Durchmesser von 2 mm. Kürzlich zeigten Thomson et al. (2009), dass auch junge Kinder im Alter von 2-6 Jahren in der Lage sind, 3 mm Minitabletten zu schlucken. Die abgeteilten Arzneiträger besitzen einen ähnlichen Durchmesser (2,7 mm).

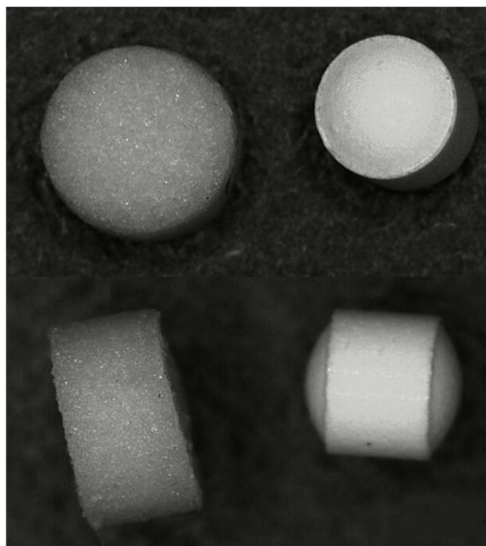


Abb. 34 Abmessung eines abgeteilten Arzneiträgers mit 4 Dosiseinheiten ($d=2,7$ mm) im Vergleich zu einer Minitablette ($d=2$ mm) in Auf- und Seitenansicht.

Daraus kann geschlossen werden, dass die hergestellten und abgeteilten Arzneiträger mit verlängerter Freisetzung auch für jüngere Kinder eingesetzt werden könnten. Weiterhin werden die Zubereitungen, die aus einem Wirkstoff und maximal fünf Hilfsstoffen hergestellt wurden, der Anforderung der EMA (2006) gerecht,

möglichst wenige Hilfsstoffe für kindgerechte Darreichungsformen einzusetzen. Der Ansatz kindgerechte Zubereitungen für die Applikation mit dem SDP zu entwickeln und daraus resultierende Vorteile werden in 3.5 eingehender diskutiert.

3.4.3 Gehaltsbestimmung

Nach Ph.Eur. 2.9.40 ist die „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ bei einem Gehalt von weniger als 25 mg pro Einzeldosis zwingend vorgeschrieben. Da alle abgeteilten Dosiseinheiten, der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Zubereitungen, weniger als 25 mg Arzneistoff enthielten, wurde der AV-Wert nach Gl. 2 untersucht. Exemplarisch wurde der Gehalt von jeweils 10 abgeteilten Dosen (5 Dosiseinheiten) von vier Carvedilol-Zubereitungen, dem Arzneistoff mit niedrigerer Dosis, mittels HPLC (6.4.2) bestimmt. Die resultierenden AV-Werte sind in Tab. 11 gezeigt.

Tab. 11 Akzeptanzwerte für abgeteilte Arzneiträger (5 Dosiseinheiten) mit Carvedilol, ermittelt aus Gehaltsmessungen mittels HPLC (n=10).

Zubereitung	Sollgehalt (mg) / Dosiseinheit	Gehalt (%) (MW $\pm$ s)	Akzeptanzwert (AV)
Trahpc	0,20	104,4 $\pm$ 2,5	8,95
Xanhpc	0,17	99,0 $\pm$ 1,7	4,07
Xanhpc10	0,27	99,5 $\pm$ 0,9	2,19
Trahpc20	0,54	99,8 $\pm$ 2,6	6,20

Die Ergebnisse zeigen, dass die AV-Werte deutlich unter 15 liegen und alle untersuchten Arzneiträger damit den Anforderungen des Ph.Eur. entsprachen.

Für den Wirkstoff Metoprololtartrat wurden Gehaltsbestimmungen nach Methode 6.4.3 durchgeführt (Tab. 12). Dabei lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung von Arzneiträgern mit niedrigen Dosiseinheiten. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass Gehaltsschwankungen (bezogen auf den deklarierten Gehalt) eher bei niedrigen Dosierungen auftreten, als bei höheren Dosierungen. Alle AV-Werte der untersuchten Metoprololtartrat-Zubereitungen lagen unter 15 (Tab. 12). Eine sichere und korrekte Abgabe von 2 Dosiseinheiten ist demnach ebenfalls möglich. Auf die Untersuchung größerer Dosiseinheiten wurde verzichtet, da die AV-Werte bei höheren Dosiseinheiten tendenziell kleiner wurden.

Mit diesen Untersuchungen konnte die Homogenität der Arzneistoffverteilung in den Extrudaten bewiesen werden. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass ein sicheres und flexibles Dosieren unter Erfüllung der Arzneibuchkriterien mit dem SDP erfolgen kann.

Tab. 12 Akzeptanzwerte für abgeteilte Arzneiträger (2, 5 und 10 Dosiseinheiten) mit Metoprololtartrat, ermittelt aus Gehaltsmessungen mittels UV-Spektroskopie (n=10).

Zubereitung	Sollgehalt (mg) / Dosiseinheit	Dosiseinheiten	Gehalt (%) (MW $\pm$ s)	Akzeptanzwert (AV)
MetoXan25	0,59	2	102,3 $\pm$ 3,8	9,99
MetoXan25	0,59	5	104,9 $\pm$ 2,3	8,87
MetoXan25	0,59	10	102,2 $\pm$ 1,4	4,01
MetoTra25	0,64	2	98,6 $\pm$ 2,9	7,07
MetoTra25	0,64	5	100,5 $\pm$ 1,0	2,46
MetoTra25	0,64	10	102,7 $\pm$ 1,3	4,46

Für die beiden untersuchten Arzneistoffe sind in Tab. 13 exemplarisch Dosierungsmöglichkeiten für jeweils zwei verschiedene Beladungen der Zylinder angegeben. Die Werte basieren auf später beschriebenen Gehaltsbestimmungen von abgeteilten Arzneiträgern der Extrudate mit $d=2,7$ mm. Es sind Dosierungen von 2 bis 10 Dosiseinheiten aufgeführt. Die Übersicht verdeutlicht die Flexibilität in der Arzneistoffdosierung mit dem in dieser Arbeit konzipierten SDP.

Tab. 13 Gehalt abgeteilter Arzneiträger mit verschiedenen Dosiseinheiten ($d=2,7$ mm).

Dosiseinheiten	Carvedilol (5%)	Carvedilol (20%)	Metoprololtartrat (25%)	Metoprololtartrat (37%)
2	0,34	1,08	1,18	1,68
3	0,51	1,62	1,77	2,52
4	0,68	2,16	2,36	3,36
5	0,85	2,70	2,95	4,20
6	1,02	3,24	3,54	5,04
7	1,19	3,78	4,13	5,88
8	1,36	4,32	4,72	6,72
9	1,53	4,86	5,31	7,56
10	1,70	5,40	5,90	8,40

Bei einer Beladung von 5% Carvedilol lag der Gehalt der kleinsten abzumessenden Dosis (2 Dosiseinheiten) bei 0,34 mg. Damit kann etwa 1/10 der kleinsten kommerziell erhältlichen Einzeldosis, einer nicht teilbaren Tablette mit 3,125 mg Arzneistoff, erreicht werden. Arzneistoffe, für die ein erhöhter Bedarf in der personalisierten Therapie besteht sind z.B. Antikoagulantien. (Gak und Halkin, 2008). Phenprocoumon ist in Deutschland als 1,5 und 3 mg Tablette erhältlich. Dosierungen

zwischen den beiden Tablettenstärken sind nur durch riskantes Halbieren der Tabletten möglich (2.4.1). Tab. 13 zeigt, dass die in dieser Arbeit entwickelte Arzneiform dazu dienen könnte, genau solch eine Therapie zu verbessern und individuelle Dosen bereitzustellen. Die angegebenen Dosierungen beziehen sich alle auf eine Anwendung mit dem Prototypen des SDP. Eine Weiterentwicklung würde es ermöglichen, die Stufen für die Dosiseinheiten zu verkleinern und damit eine deutlich größere Dosierungsflexibilität zu ermöglichen. Im Fall von Metoprololtartrat bei einer Beladung von 25% war die kleinste abzumessende Dosis 1,18 mg. Verglichen mit einer 50 mg Tablette, die maximal halbiert werden kann, entspricht dies etwa 1/20 der Dosis. Somit können unter Verwendung des SDP auch pädiatrische Dosen bereitgestellt werden.

Gleichzeitig kann der Gehalt einer Einzeldosis bei 37% Beladung und 10 Dosiseinheiten bei 8,4 mg liegen. Bei Verwendung der größeren zylindrischen Durchmesser sind deutlich höhere Arzneistoffbeladungen möglich. Ein Arzneiträger mit $d=4,5$ mm und $h=4$ mm wäre für Erwachsene dabei immer noch leicht einzunehmen. Tabletten, die in der täglichen Praxis eingesetzt werden (z.B. mit antibiotisch wirksamen Arzneistoffen), haben häufig eine Länge von über 20 mm bei einer Breite von über 10 mm. Im Vergleich dazu, wären folglich noch größere Dimensionen, vor allem höhere Dosiseinheiten bei einem Einsatz des SDP denkbar. Damit kann durch den SDP mit variablen zylindrischen Arzneiträgern eine sehr hohe Dosierungsflexibilität für ein breites Patientenkollektiv ermöglicht werden.

3.4.4 Stabilität bei praktischer Anwendung (Anbruchstabilität)

Neben den Stabilitätsuntersuchungen nach ICH (3.3.7) ist auch die Stabilität der Arzneiform während der Anwendung ein kritischer Parameter. Da das Primärpackmittel am oberen Ende geöffnet werden muss, kann die Umgebungsluft während der Anwendung mit der Arzneiform in Kontakt kommen. In einer praktischen Umsetzung des Systems müssten Anwendungsstabilitäten ermittelt werden, um eine Aufbrauchfrist definieren zu können. Da im Rahmen dieser Arbeit nur ein einziger Prototyp des SDP zur Verfügung stand, konnten keine umfangreichen Untersuchungen zur Anbruchstabilität vorgenommen werden. Exemplarisch wurde ein Extrudat der Zubereitung MetoTra25 in den SDP eingelegt und über einen Zeitraum von 4 Wochen wurden 10 Arzneiträger mit jeweils 5 Dosiseinheiten abgeteilt. Dabei wurden bewusst keine definierten klimatischen Bedingungen gewählt, um einer praktischen Anwendung bei täglich wechselnden Bedingungen gerecht zu werden. Der Arzneistoffgehalt der Arzneiträger wurde bestimmt und der AV-Wert ermittelt. Dieser lag bei 5,89. Damit ist der Wert etwas schlechter im Vergleich zur Bestimmung von zeitgleich gewonnenen Arzneiträgern ($AV=2,46$, Tab. 12), liegt er aber deutlich unter dem geforderten Wert von 15. Eine Anbruchstabilität über einen Monat konnte somit für diese Zubereitung gezeigt werden.

Untersuchungen zu den anderen Zubereitungen und bei anderen abgeteilten Dosiseinheiten, auch unter verschiedenen klimatischen Bedingungen, müssten erfolgen, um eine umfassendere Bewertung vornehmen zu können.

3.4.5 Zusammenfassung

Die Untersuchungen zeigen, dass die entwickelten Zubereitungen und der Prototyp des SDP ein vollständig funktionsfähiges Dosiersystem bilden. Verschiedene Zubereitungen der Arzneistoffe Carvedilol und Metoprololtartrat eigneten sich dazu, in gleichmäßig geformte, tablettenähnliche Arzneiträger mit individuellen Dosen abgeteilt zu werden. Die geringe Größe der abgeteilten Arzneiträger könnte auch eine Anwendung in der Pädiatrie ermöglichen. Die individuell abgeteilten Dosen erfüllten die Anforderungen des Arzneibuchs, hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes. Für eine Zubereitung mit Metoprololtartrat konnte die Stabilität während einer praktischen Anwendung mit dem SDP über vier Wochen gezeigt werden. Hier müssten Untersuchungen für andere Zubereitungen folgen, um die Anbruchstabilität zu belegen.

Bei der Einordnung des entwickelten Systems nach Abb. 2 wird die Klasse II vorzuschlagen. Unter dem derzeitigen Entwicklungsstand muss die Herstellung des Dosiersystems als aufwändig und kostenintensiv bezeichnet werden. Das System gewährleistet jedoch eine sehr hohe Dosierungsflexibilität, die alle derzeit erhältlichen und in der Literatur beschriebenen Systeme für feste Darreichungsformen übertrifft. Das System könnte auch für die Klasse I geeignet sein. Voraussetzung wäre die Entwicklung eines in Serie produzierten, wiederverwendbaren Dosiersystems und eines kontinuierlichen Extrusions- und Verpackungsprozesses der arzneistoffbeladenen Zylinder.

Die Untersuchungen können weiterhin als Ausgangspunkt für eine Herstellung von Extrudaten mit anderen Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite dienen, die in niedrigen Dosierungen eingesetzt werden und bei denen dringender Bedarf für eine individuelle orale Therapie besteht.

3.5 Feuchtextrusion zur Herstellung von Brausezubereitungen

3.5.1 Einleitung

Eine Brausezubereitung ist gemäß dem Reflection Paper – „Formulations of choice for the paediatric formulation“ (EMA, 2006) für die Therapie von Kindern und Kleinkindern geeignet und zählt zu den am besten geeigneten Darreichungsformen insbesondere für Kinder unter 5 Jahren. Die Eignung des SDP für Brausezubereitungen sollte geprüft werden. Der Einsatz von Brausezubereitungen bietet zudem die Möglichkeit, eine lagerungsstabile Arzneiform für hydrolytisch empfindliche Arzneistoffe herzustellen, da bei der Herstellung auf die Verwendung von Wasser verzichtet werden kann. Damit sollte auch eine Alternative für Arzneistoffe bereitgestellt werden, die aus diesem Grund nicht in den Zubereitungen aus 3.3 zum Einsatz kommen können. Manuell verpresste Brausezubereitungen erwiesen sich als zu groß für die individuelle Abteilung (3.2.2). Kleinere Durchmesser als $d=9$ mm ließen sich nach der Methode 6.2.2 nicht herstellen. Ziel war es, eine zylindrische Brausezubereitung mit Metoprololtartrat durch Extrusion herzustellen. Dabei sollten kleinere Durchmesser in einem kontinuierlichen Prozess erzeugt werden. Diese Arzneiträger sollten mit dem SDP zur Herstellung individuell dosierter Trinklösungen exakt abzuteilen sein.

3.5.2 Extrusionsprozess

Die Herstellung von Brausegranulaten mit einem Zweisechneckenextruder wurde bereits in der Literatur beschrieben (Lindberg et al., 1988a und b). Diese wurden auf Basis von Natriumhydrogencarbonat, Zitronensäure und Ethanol als Granulierflüssigkeit hergestellt. Erste Versuche zur Herstellung einer Brausezubereitung sollten auf diesen Rezepturen beruhen. Zur Erzeugung eines zylindrischen Extrudats mussten aber die Rezeptur und der Prozess variiert werden. Es wurde der Aufbau für eine Feuchtextrusion verwendet (6.2.5) und Ethanol 96% über die Flüssigdosierung eingespeist. Mannitol wurde als Füllmittel ergänzt. Eine wirkstofffreie Mischung aus je 33,3% Mannitol, Natriumhydrogencarbonat und Zitronensäure konnte bei einem Düsenlochdurchmesser von 3,5 mm extrudiert werden. Der Anteil Ethanol wurde so gewählt, dass die feuchten Extrudate stabil genug waren, um sie mittels Förderband zu transportieren. Zu trockene Extrudate zerfielen direkt nach Verlassen der Düsenlöcher bzw. ließen sich nicht zu gleichmäßig geformten Zylindern verarbeiten. Zu feuchte Extrudate verklebten und deformierten ebenfalls nach Verlassen der Düsenlöcher. Für die wirkstofffreie Mischung musste ein Verhältnis aus 70 g/min Pulvermischung und 8 g/min Ethanol 96% dosiert werden. Die Extrudate wurden auf ein Edelstahlwellblech überführt und getrocknet (Abb. 35a). Anschließend erfolgte die Unterteilung in ca. 5 cm lange Zylinder (Abb. 35b), die nach dem Trocknen einen Durchmesser von ca.

3 mm aufwiesen. Dies ermöglichte die spätere Verwendung mit dem SDP. Der Düsendurchmesser konnte für diesen Prozess nicht kleiner gewählt werden, da die Extrudate sonst schon unmittelbar hinter den Düsenlöchern zerfielen und nicht als fortlaufender Strang weitergeführt werden konnten.

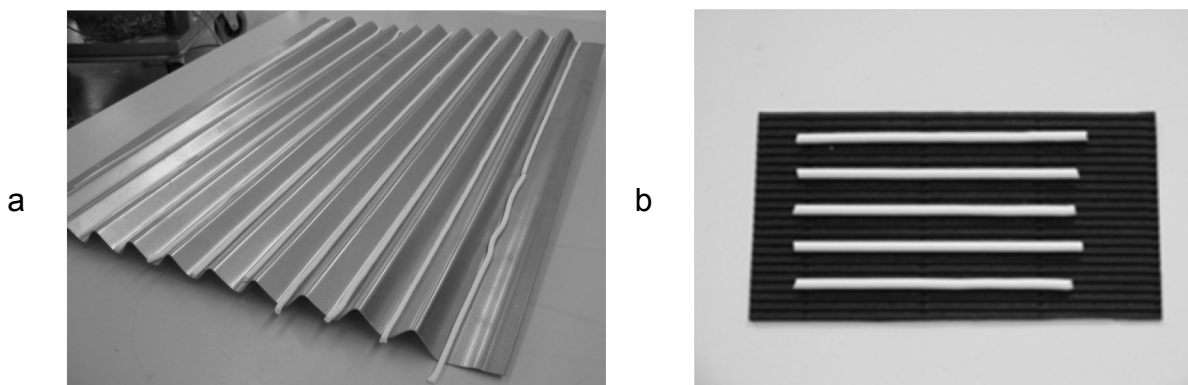


Abb. 35 Extrudate aus einer Brausemischung, vorbereitet zur Trocknung (a) und abgeteilte Zylinder mit einer Länge von ca. 5 cm (b).

Nach Zusatz von Metoprololtartrat in die o.g. Mischung zeigte sich jedoch, dass es zu einer Verflüssigung der Zubereitung kam, bereits bevor Ethanol zugesetzt wurde. Dies lässt darauf schließen, dass das Metoprolol-Weinsäure-Salz nicht kompatibel mit dem Hilfsstoff Zitronensäure ist. Ein Austausch der Zitronensäure gegen Weinsäure konnte dieses Problem lösen, allerdings waren die im Folgenden erhaltenen Extrudate klebrig und konnten nicht vom Förderband zur Trocknung überführt werden. Dies war unabhängig von der dosierten Menge Ethanol. Eine Extrusion mit anschließender Probenentnahme konnte erst ab einem Verhältnis von Natriumhydrogencarbonat zu Weinsäure von ca. 5:1 durchgeführt werden (Zubereitung B, Tab. 14). Noch besser geeignet für die Überführung zum Trocknen war Pulvermischung A (Tab. 14), mit der die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen durchgeführt wurden. Für beide Zubereitungen eignete sich ein Verhältnis von 90 g/min Pulvermischung und 10 g/min Ethanol 96%.

Tab. 14 Zusammensetzung der Pulvermischung zur Herstellung einer Brausezubereitung mittels Feuchtextrusion (%).

Brausezubereitung	A	B
Metoprololtartrat	18	18
Mannitol	38	36
Natriumhydrogencarbonat	38	38
Weinsäure	6	8

Die Extrudate wurden bei 25°C sowohl offen im Exsikkator über Silicagel als auch verblisternt in Aluminium-Sachets gelagert. Zusätzlich wurden Sachets unter Stressbedingungen nach Methode 6.4.12 eingelagert. Für eine mögliche Produktion könnten die Extrudate nach Verlassen des Extruders auf eine definierte Länge geschnitten werden und anschließend einen Trocknungstunnel durchlaufen. Dadurch könnte die Problematik der Überführung der feuchten Extrudate vermieden und damit der Anteil von Weinsäure wieder erhöht werden.

3.5.3 Zerfall und Arzneistofffreisetzung

Es war zu erwarten, dass auf Grund des geringen Anteils der Weinsäure die Freisetzung von Kohlendioxid und damit der Zerfall der Arzneiträger verzögert ist. Daher wurde zuerst überprüft, ob sich abgeteilte Stücke der Zubereitungen in der vom Ph.Eur. vorgegeben Zeit für Brausetabletten von 5 min in 200 ml gereinigtem Wasser bei 15 bis 25°C auflösen lassen. Es konnte gezeigt werden, dass alle Arzneiträger von Zubereitung A und B in weniger als 4 min vollständig aufgelöst waren. Weiterhin wurde überprüft, in welcher Geschwindigkeit sich das Metoprololtartrat in der Flüssigkeit auflöst (Methode 6.3.2). Mit dieser Methode wurden bereits sehr schnell zerfallende orale Filme charakterisiert (Garsuch und Breitzkreutz, 2009). Die Freisetzungsuntersuchungen wurden bei 20°C mit der Tauchsonde in 300 ml Medium durchgeführt. Dabei wurde ein Messintervall von 5 Sekunden gewählt. Das Ergebnis ist in Abb. 36 dargestellt.

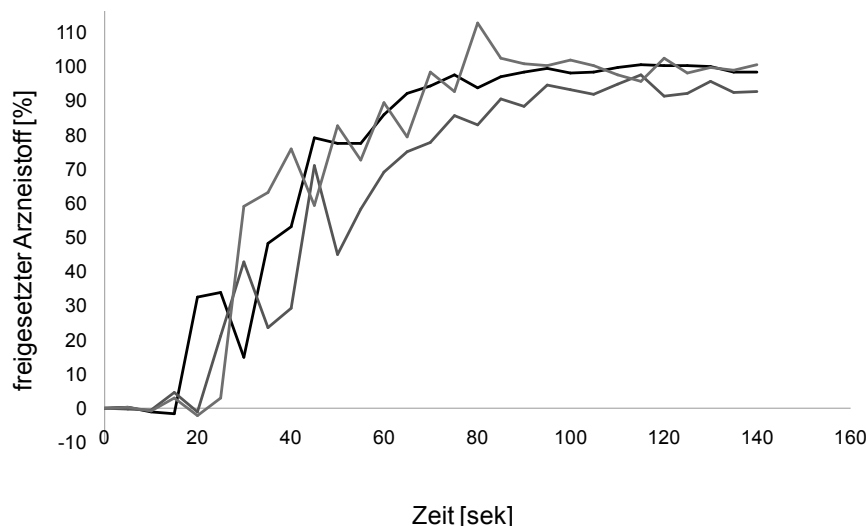


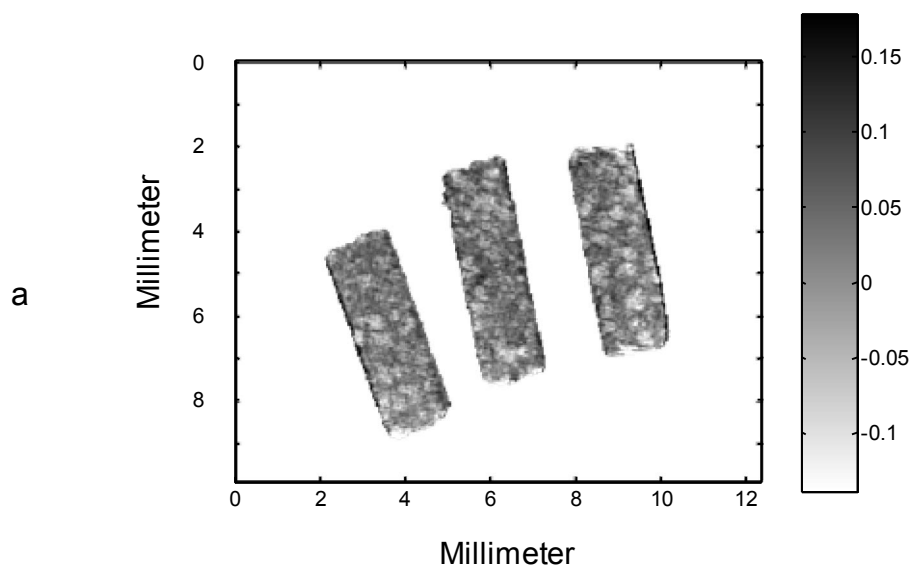
Abb. 36 Freisetzung von Metoprololtartrat aus abgeteilten Arzneiträgern der Brausezubereitungen (h=2 mm, d=3 mm) bestimmt mit faseroptischer Sonde, 300 ml Wasser, 20°C, Drehkörbchen, 50 U/min, n=3.

Die hohe Standardabweichung und die verzögert auftretenden Messwerte beruhen auf der Geschwindigkeit, in der die Zubereitung freisetzt. Die faseroptische Sonde

lieferte alle 5 Sekunden einen Messwert. Es vergehen ca. 15 Sekunden, bis ein Anstieg im Freisetzungsprofil zu erkennen ist. Die gleichmäßige Verteilung des Arzneistoffs im Medium dauerte ebenfalls einige Sekunden. Der Versuch zeigte jedoch, dass bereits nach 100 Sekunden das gesamte Metoprololtartrat im Medium gelöst ist.

3.5.4 Arzneistoffverteilung

Um die Verteilung von Metoprololtartrat innerhalb der zylindrischen Extrudate zu beurteilen, wurden Schnittproben der Extrudate sowohl in horizontaler als auch in vertikaler Richtung erstellt. Diese wurden mittels bildgebendem NIR-CI vermessen (Methode 6.4.8). Man erhält eine Flächendarstellung mit unterschiedlicher Farb- bzw. Graustufe, die für jede Komponente der Zubereitung dargestellt wird. Zhao et al. (2010) zeigten bereits, dass sich diese Methode eignet, die Verteilung von Metoprolol in geteilten Tabletten zu visualisieren. Die Interpretation der Daten, die mittels NIR-CI erhalten werden, ist oft schwierig. Die farbigen Abbildungen sollten nicht ohne Betrachtung der zugehörigen Spektren bewertet werden. Es können auch keine absoluten Aussagen zum Gehalt der Komponenten an bestimmten Stellen getroffen werden. Zu jeder Farbdarstellung wird eine Intensitätsskala angegeben, die aus den Spektren die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der jeweiligen Substanz bewerten lässt. Oft liegen diese Werte trotz vollständig anderer Farben bzw. Graustufen sehr dicht beieinander. Mit diesen Versuchen wurde überprüft, ob Aussagen über die Verteilung von Metoprololtartrat im Längs- und Querschnitt getroffen werden können. Eine typische Darstellung eines Querschnitts des Extrudats mit Verteilung des Metoprololtartrat ist in Abb. 37a wiedergegeben. Die gleichmäßige Graustufenverteilung und das geringe Intensitätsintervall lassen darauf schließen, dass Metoprololtartrat in der Zubereitung homogen verteilt vorliegt.



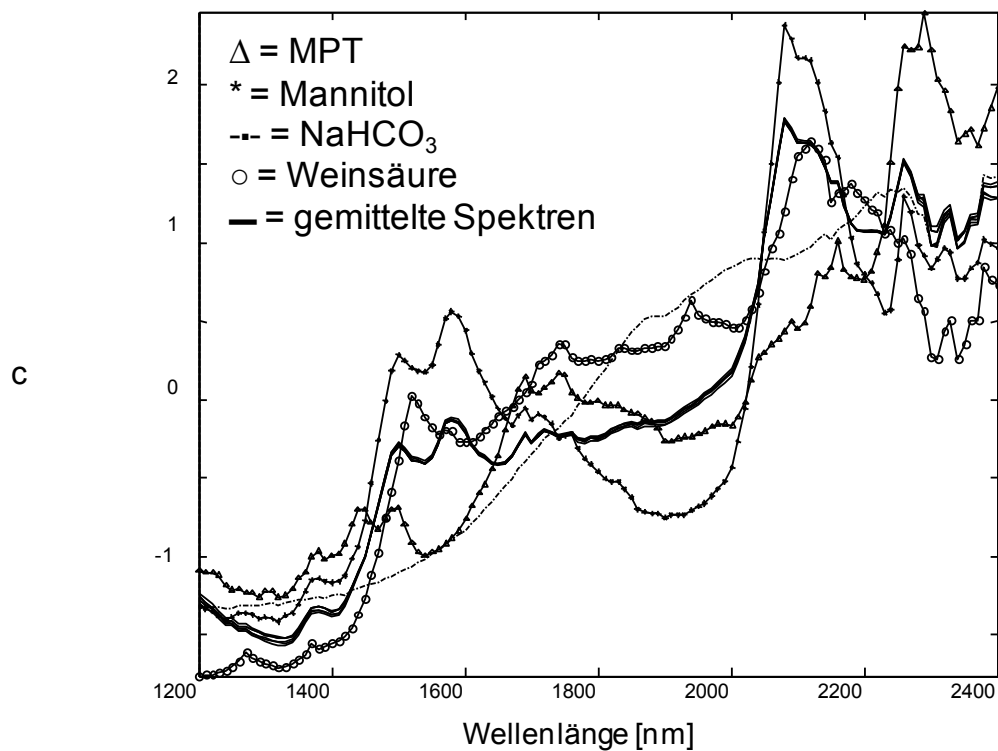
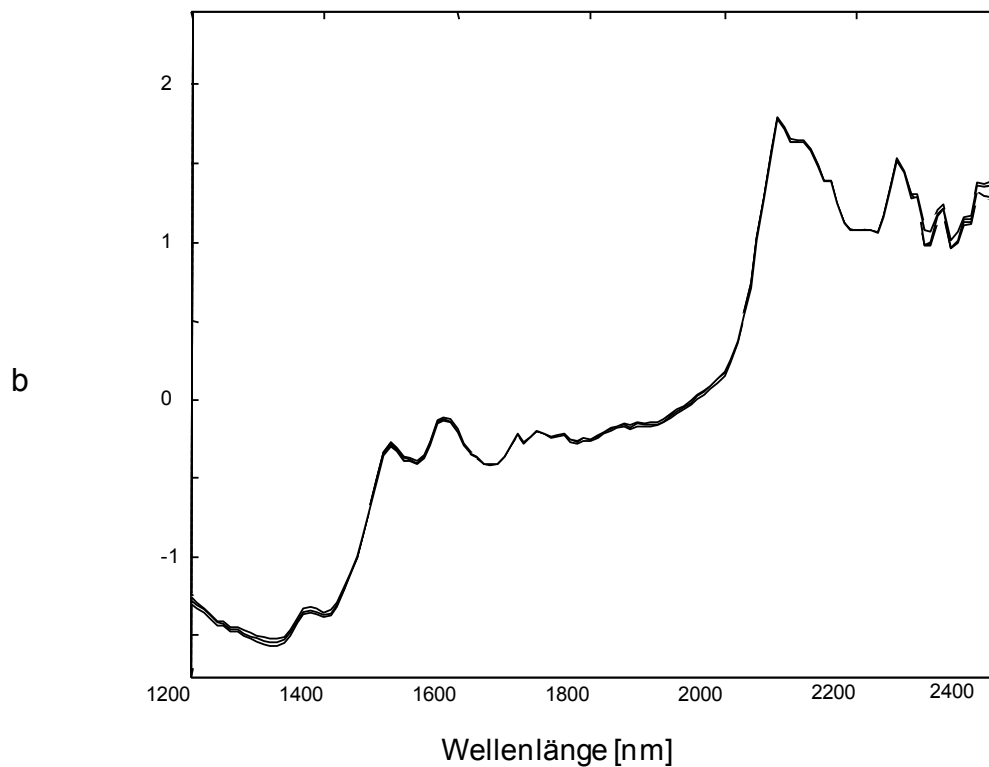


Abb. 37 Nahinfrarot-spektroskopische Untersuchung (NIR-Cl) der Konzentrationsverteilung von Metoprololtartrat im Längsschnitt eines Brauseextrudats. (a): Bildgebende Darstellung der Schnittfläche. Die Graustufen geben die Konzentration von hoch (dunkel) nach niedrig (hell) wieder. (b): Darstellung von fünf gemittelten Spektren von verschiedenen abgeteilten Arzneiträgern. (c): Darstellung der NIR-Spektren von Ausgangssubstanzen im Vergleich zu den gemittelten Spektren.

Zusätzlich wurden die fünf Querschnitte der Brause-Extrudate analysiert. Dazu wurden von der erhaltenen Schnittfläche jeweils alle Spektren der über 900 Pixel gemittelt. Die aus fünf unterschiedlichen Schnitten gemittelten Spektren zeigt Abb. 37b. Alle 5 Spektren sind nahezu deckungsgleich. Dies spricht für die Gleichförmigkeit der abgeteilten Arzneiträger. Die Spektren stellen jeweils ein Mischspektrum der Einzelkomponenten dar. Der Vergleich mit den Spektren der Ausgangssubstanzen ist in Abb. 37c dargestellt. Diese NIR-CI Methode konnte als Hinweis für die Homogenität der Arzneistoffverteilung genutzt werden und konnte durch spätere Untersuchungen des Gehalts abgeteilter Arzneiträger bestätigt werden.

3.5.5 Dosierbarkeit

Um die zylindrischen Brause-Extrudate in der Anwendung mit dem SDP zu überprüfen, wurde Schneidevorrichtung B verwendet (Abb. 16a). Dabei liegt das Extrudat während des Abteilvergangs vollständig auf einer planen Ebene auf, um einen frühzeitigen Abbruch zu vermeiden. Für die Anwendung einer sprödebrüchigen Zubereitung ist die Kraft, die zur Abteilung benötigt wird, eine kritische Größe. Zu hohe Kräfte schließen eine Verwendung mit dem SDP aus. Die dünne Klinge könnte beschädigt werden oder eine Anwendung des SDP für viele Patienten nicht möglich sein. Die benötigte Kraft zur Abteilung von Arzneiträgern von Brausezubereitung A lag bei $11,8 \pm 1,2$ N (n=20). Dies zeigt, dass eine Applikation leicht möglich ist. Die niedrigste erreichbare Einzeldosis mit akzeptabler Dosierungsgenauigkeit lag bei 3 Dosiseinheiten. Die Sprödigkeit der Extrudate führte dazu, dass keine gleichmäßig geformten Arzneiträger abgeteilt wurden und es zu Bruchstücken kam. Der Aufbau der Abteilverrichtung ermöglichte jedoch die vollständige Abgabe der vorgewählten Dosis, unabhängig davon, ob ein intakter Arzneiträger oder mehrere Bruchstücke entstanden waren. Somit war auch gewährleistet, dass die abgeteilte Menge vollständig in das Auflösungsmedium oder zur Wägung überführt wurde. Um die Gleichförmigkeit der Masse von abgeteilten Arzneiträgern zu zeigen, wurden drei verschiedenen Dosierungen gewählt und mit dem SDP abgeteilt. Die Ergebnisse sind in Abb. 38 dargestellt. Die jeweils 20 mit dem SDP abgeteilten Arzneiträger entsprachen den Anforderungen hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse nach Ph.Eur. 2.9.27. Alle Arzneiträger lagen im Bereich des Mittelwerts $\pm 10\%$. Aus diesen Daten wurde ein durchschnittlicher Gehalt einer Dosiseinheit von 0,53 mg ermittelt. Da sich aus allen Arzneiträgern ein Gehalt von weniger als 25 mg ergab, musste auch eine Gleichförmigkeit des Gehalts nach der Ph.Eur. Monographie 2.9.40 nachgewiesen werden.

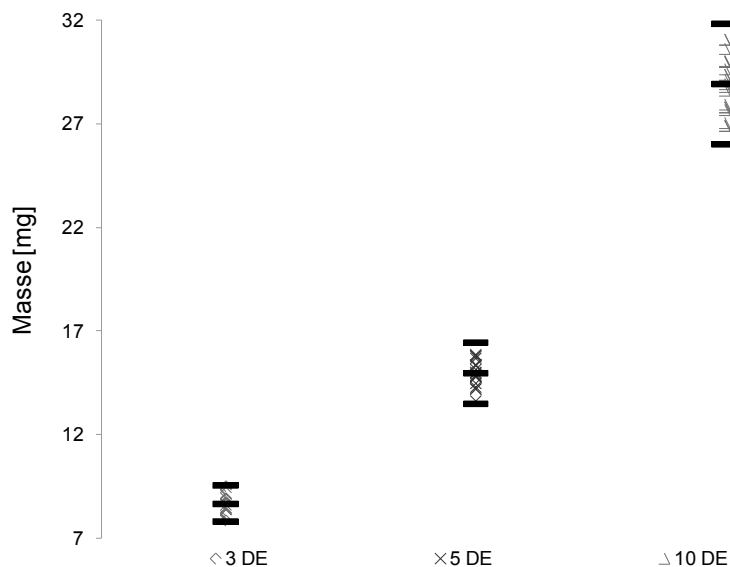


Abb. 38 Einzelmassen mit dem SDP abgeteilter Brause-Arzneiträger (d=3,0 mm, 3, 5 und 10 Dosiseinheiten (DE), n=20), Markierung von arithmetischem Mittel $\pm 10\%$ (-) nach Ph.Eur. 2.9.27.

3.5.6 Gehaltsbestimmung

Um zu zeigen, dass die abgeteilten Arzneiträger den Anforderungen des Arzneibuchs für feste orale Darreichungsformen gerecht werden, wurden Gehaltsbestimmungen für drei verschiedene Dosiseinheiten vorgenommen. Jeweils 10 Arzneiträger wurden mit dem SDP abgeteilt und vermessen. Die ermittelten Werte nach Ph.Eur. 2.9.40 sind in Tab. 15 dargestellt.

Tab. 15 Akzeptanzwerte nach Ph.Eur. 2.9.40 für Arzneiträger mit drei verschiedene Dosiseinheiten der Brausezubereitung A.

Sollgehalt (mg) / Dosiseinheit	Dosiseinheiten	Gehalt (%) (MW $\pm$ s)	Akzeptanzwert (AV)
0,53	3	101,8 $\pm$ 4,5	11,18
0,53	5	101,4 $\pm$ 2,9	6,98
0,53	10	99,8 $\pm$ 3,1	7,49

Alle Arzneiträger entsprachen den Anforderungen. Auf die Prüfung höher dosierter Arzneiträger wurde verzichtet, da zu erwarten war, dass sich mit zunehmender Zylinderhöhe und damit höherem Arzneistoffgehalt der AV-Wert verkleinern wird. Damit ermöglicht diese Brausezubereitung eine sichere und schnelle Herstellung flüssiger, kindgerechter Zubereitungen. Bisher können Brausegranulate oder -pulver nur mit einem Dosierlöffel abgemessen werden. Allerdings sind hierbei die Dosierungsmöglichkeiten durch die Größe des Messlöffels eingeschränkt. Im Falle von Graduierungen lassen sich diese bei der Dosierung von Pulvern nur schlecht

ablesen und Fehldosierungen können die Folge sein (2.4.2). Zudem besteht ein Problem in der Verpackung von Pulver oder Granulat, da das Gefäß über die gesamte Anwendungsdauer angebrochen und damit anfälliger für Kontaminationen und Feuchtigkeit ist. Ein weiterer Vorteil der hergestellten Zubereitung ist die Verwendung von nur vier verschiedenen, für die Anwendung bei Kindern geeigneten Hilfsstoffen. Die Brausezubereitung wird dadurch dem Bestreben der EMA gerecht, möglichst wenige Hilfsstoffe für pädiatrische Darreichungsformen zu verwenden, um mögliche Risiken, die von den jeweiligen Substanzen ausgehen zu minimieren (EMA, 2006). Zusätzlich wurde Ethanol 96% zur Herstellung eingesetzt. Nach ICH (Guideline Q3C (R4)) müsste für eine Zulassung der Anteil des Restlösemittels bestimmt werden und darf die Grenze von 0,5% nicht überschreiten.

3.5.7 Stabilität

Brausezubereitungen müssen nach Ph.Eur. in luftdichter Verpackung gelagert werden, deshalb wurden die Extrudate in luftdichte Sachets aus Aluminium verschweißt. Um zu zeigen, dass die Arzneiform auch nach Lagerung zur Herstellung einer Lösung geeignet ist, wurden die Extrudate nach 10-monatiger Lagerung unter Stressbedingungen (75% rF, 40°C) erneut untersucht. Die Auflösung abgeteilter Arzneiträger erfolgte immer noch in weniger als 5 min (Abb. 39). Die Freisetzungskurven sind, im Rahmen der Messunsicherheiten, vor und nach der Lagerung unter Stressbedingungen deckungsgleich. Auch nach der Lagerung ist das gesamte Metoprololtartrat nach 100 s freigesetzt und die flüssige Zubereitung damit einnahmefertig.

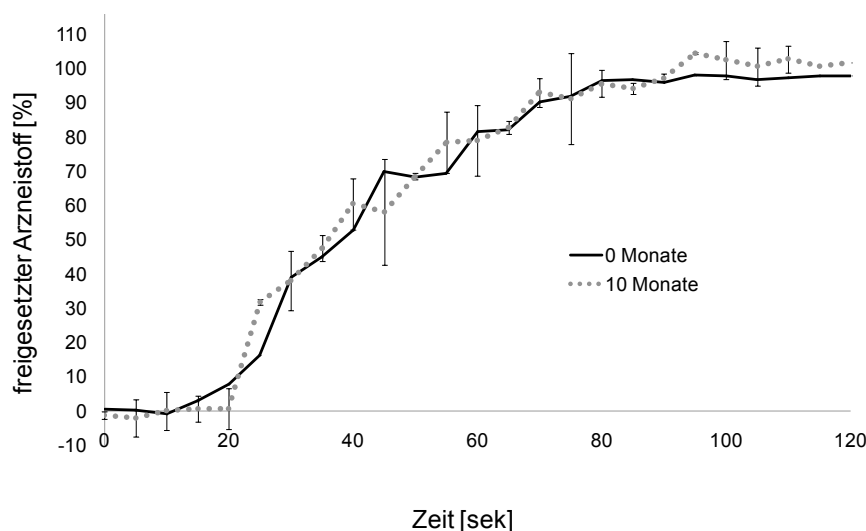


Abb. 39 Vergleich der Freisetzung von Metoprololtartrat aus abgeteilten Arzneiträgern der Brausezubereitungen (h=2 mm, d=3 mm) bestimmt mit faseroptischer Sonde nach Herstellung und 10 monatiger Lagerung unter Stressbedingungen (75% rF, 40°C), 300 ml Wasser, 20°C, Drehkorbchen, 50 U/min, MW $\pm$ s, n=3.

Somit konnte die Eignung und Dichtigkeit des verwendeten Packmittels sowie die Stabilität der Zubereitung im Primärpackmittel über die Lagerungszeit gezeigt werden.

Für die Applikation mit dem Dosiersystem ist es notwendig, dass im luftdichten System des SDP ein Trocknungsmittel enthalten ist, um die Stabilität über die Anwendungsdauer zu gewährleisten. Dadurch kann die Luftfeuchtigkeit, die bei jeder Benutzung ins System gelangt, entfernt werden. Das Trocknungsmittel könnte z.B. in die Verschlusskappe integriert sein, was z.B. bei Brausetabletten im Röhrchen als Packmittel etabliert ist.

3.5.8 Zusammenfassung

Es konnten Brausezubereitungen mit homogen verteiltem Wirkstoff Metoprololtartrat entwickelt werden, die mittels Feuchtextrusion und anschließender Trocknung zu 5 cm langen und 3 mm dicken Zylindern verarbeitet werden konnten. Mit dem SDP konnten diese Extrudatstränge in individuell dosierte Arzneiträger abgeteilt werden. Die Arzneiträger setzten in Wasser den Arzneistoff innerhalb von 100 s frei. Die verschiedenen, mittels SDP bereitgestellten Arzneiträger entsprachen den Anforderungen des Ph.Eur. hinsichtlich der Gleichförmigkeit in Masse und Gehalt. Nach Lagerung unter Stressbedingungen über 10 Monate setzte die Zubereitung unverändert schnell den Arzneistoff Metoprololtartrat frei. Damit konnte eine Darreichungsform entwickelt werden, die auch für die Anwendung in der Pädiatrie als Plattformtechnologie eingesetzt werden kann.

3.6 Schmelzextrusion zur Herstellung schnell freisetzender Zubereitungen

3.6.1 Einleitung

Bisher war es möglich mit dem Verfahren der Feuchtexttrusion verschiedene arzneistoffbeladene Zylinder herzustellen, die mit dem SDP in Arzneiträger geteilt werden konnten. Die Arzneiträger setzten den Wirkstoff verlängert frei oder konnten als Brausezubereitung zur Herstellung einer Lösung eingesetzt werden. Bisher konnte aber noch keine Zubereitung für eine schnelle Arzneistofffreisetzung hergestellt werden.

Neben der Feuchtexttrusion ist die Schmelzextrusion ebenfalls ein etablierter Prozess in der pharmazeutischen Technologie (Ghebre-Sellassie und Martin, 2003). Bei der Schmelzextrusion wird die Temperatur des Zylinders so eingestellt, dass die Substanzen der Pulvermischung einer Erweichung unterliegen bzw. aufschmelzen und somit die Eigenschaft besitzen, verformbar und extrudierbar zu sein. Auf die zusätzliche Dosierung einer Flüssigkeit kann im Gegensatz zu den Zubereitungen aus 3.3 grundsätzlich verzichtet werden. Dennoch kann auch bei diesen Prozessen die zusätzliche Dosierung einer Flüssigkeit erfolgen, z.B. bei Bedarf eines zusätzlichen Weichmachers. Dies wird häufig im Bereich der Schmelzextrusion durchgeführt und kann für eine Zubereitung, die schneidbar sein soll, ebenfalls nötig sein (Crowley et al., 2007).

Mit dieser Versuchsreihe sollte überprüft werden, ob zylindrische Extrudate durch Schmelzextrusion hergestellt werden können, die sich mit dem SDP in individuell dosierbare Arzneiträger teilen lassen. Die Arzneiträger sollten für eine orale Einnahme geeignet sein und den Wirkstoff, Carvedilol oder Metoprololtartrat, schnell freisetzen. Die Anwendungsmöglichkeiten des SDP sollte dadurch erweitert werden. Der Ansatz war die Verarbeitung von festen Poloxameren durch Aufschmelzen mittels Extrusion. Die Vorversuche durch Aufschmelzen von Poloxamer 188 ließen die Annahme zu, dass eine schneidbare Zubereitung für den Einsatz mit dem SDP erhalten werden könnte (3.2.3).

Das wachsartige Poloxamer 188 mit einem Schmelzpunkt von 55°C ist leicht plastisch verformbar (BASF, 2008) und wurde kürzlich als Hilfsstoff zur Schmelzextrusion vorgeschlagen (Thommes et al., 2010). Üblicherweise wird Poloxamer 188 zur Löslichkeitsvermittlung und Löslichkeitsverbesserung eingesetzt (BASF, 2008). Als Begründung wurde eine Solubilisation auf Grund einer Mizellbildung durch Poloxamer 188 diskutiert (Dumortier et al., 2006). Dubey und Jamalapuram (2010) zeigten eine verbesserte Löslichkeit für den Wirkstoff Carvedilol in Injektionszubereitungen durch Mizellbildung mit Poloxamer 188.

3.6.2 Extrusionsprozess

Damit eine Schneidbarkeit der Zubereitungen erreicht werden konnte, wurde in den Vorversuchen ein Anteil des Poloxamer 188 von ca. 50% benötigt. Zur Anwendung kam Poloxamer 188 in zwei verschiedenen Qualitäten, in einer grobkristallinen und in einer mikronisierten Variante. Die Arzneistoffbeladungen wurden analog zur Herstellung der Zubereitungen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung (3.3) gewählt. Der Anteil an Carvedilol betrug 5%. Metoprololtartrat war zu 20 bzw. 35% enthalten. Als Füllstoff wurde Mannitol verwendet, da es schnell löslich ist und eine gute Verträglichkeit bei oraler Aufnahme zeigt. Eine Übersicht der Zubereitungen ist in Tab. 16 wiedergegeben.

Tab. 16 Zusammensetzung der Schmelzextrudate (%).

	ohne Wirkstoff	LuCarv	LumiCarv	LuMet	LumiMet	LuMet35	LuMetPI	LuMetPII
Carvedilol		5	5					
Metoprololtartrat				20	20	35	18	20
Mannitol	50	45	45	34	34	20	30	32
Poloxamer 188	50	50		46			41	45
Poloxamer 188 micro			50		46	45		
PEG 300							11	3

In ersten Extrusionsversuchen zeigte sich, dass die Prozesstemperatur unter die Schmelztemperatur des Poloxamer 188 (ca. 55°C) auf ca. 40°C abgesenkt werden musste. Temperaturen über 40°C führten zu einer stark klebrigen und sehr weichen Zubereitung. Unter diesen Bedingungen konnten keine zylindrisch geformten Extrudate erhalten werden bzw. die Extrudate konnten nicht über das Förderband transportiert werden. Temperaturen unter 40°C ließen keine ausreichende Verformbarkeit der Extrudate zu. Bei einer Temperatur von 40°C über den gesamten Zylinder bzw. Schneckenbereich wurden Extrudate erzielt, die nach Verlassen des Extruders so formstabil waren, dass sie mittels Förderband transportiert werden konnten (Abb. 40). Bis zum Ende des Förderbandes waren die Extrudate so weit abgekühlt, dass starre und homogene, zylindrische Stränge erhalten wurden (Abb. 40). Die Geschwindigkeit des Laufbands wurde dabei an den Prozess so angepasst, dass Extrudate nach Verlassen der Düsen (3,5 mm) mit einem Durchmesser von 2,8 bis 3 mm erzielt wurden. Erhöhte Geschwindigkeiten führten zu einer ungleichmäßigen Streckung der Extrudate bzw. zum Abriss. Zu langsame Geschwindigkeiten führten zu einem Aufstauen und Verkleben der Extrudate.

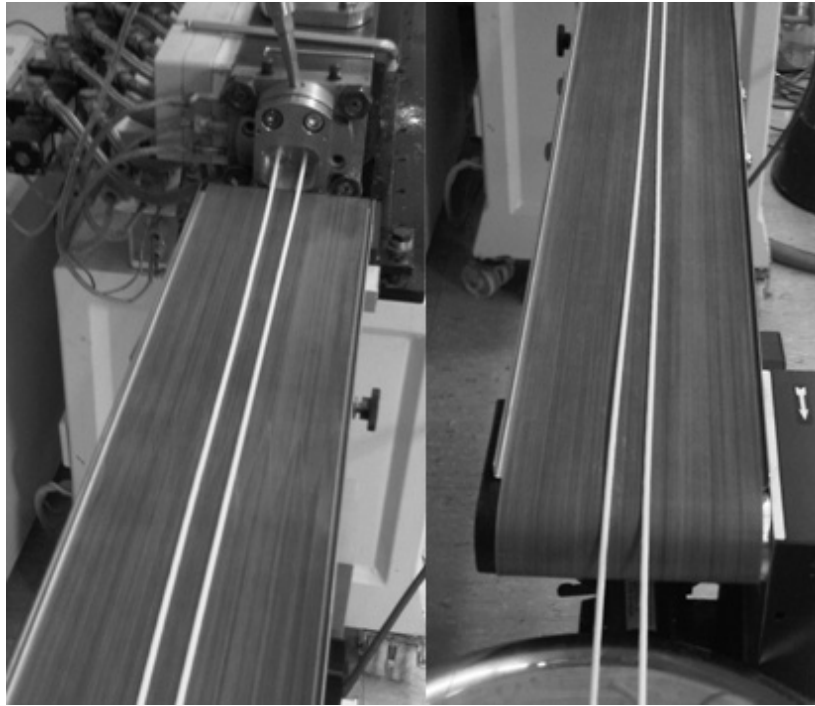


Abb. 40 Kontinuierlichen Schmelzextrusionsprozess mit Poloxamer 188. Transport der Extrudate vom Düsenausgang auf einem Förderband zur Abkühlung und zur zylindrischen Formgebung.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde zusätzlich PEG 300 eingesetzt, das mittels der Flüssigkeitszuführung zudosiert wurde (Tab. 16). Damit sollte überprüft werden, ob eine weichere Konsistenz der erhaltenen Extrudate erreicht werden kann, und ob dies einen positiven Einfluss auf den praktischen Einsatz mit dem SDP hat. Die beschriebenen Prozessparameter der Extrusion mussten dabei nicht angepasst werden.

3.6.3 Untersuchungen zur Arzneistofffreisetzung

Es wurde untersucht, ob mit beiden verwendeten Arzneistoffen eine schnelle Freisetzung innerhalb von weniger als 30 min gewährleistet werden kann. Die Blattrührerapparatur wurde mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von 50 U/min eingesetzt, um den Einfluss des Rührens auf die Freisetzung gering zu halten. Die erhaltenen Freisetzungsprofile sind in Abb. 41a und b dargestellt.

Für beide Arzneistoffe konnte eine vollständige Freisetzung in weniger als 20 min gezeigt werden. Damit sind diese Arzneiformen schnell freisetzend. Es zeigte sich, dass die Arzneiträger, bei denen nicht mikronisiertes Poloxamer 188 eingesetzt wurde (LuCarv und LuMet), keine 100% Freisetzung erreichten. Dies war unabhängig vom eingesetzten Arzneistoff, dessen Anteil oder dem Zeitpunkt der Probenentnahme bei der Extrusion. Später beschriebene Gehaltsbestimmungen ergaben einen Mindergehalt, der zu den niedrigen Werten am Ende des Freisetzungsverlaufs führte.

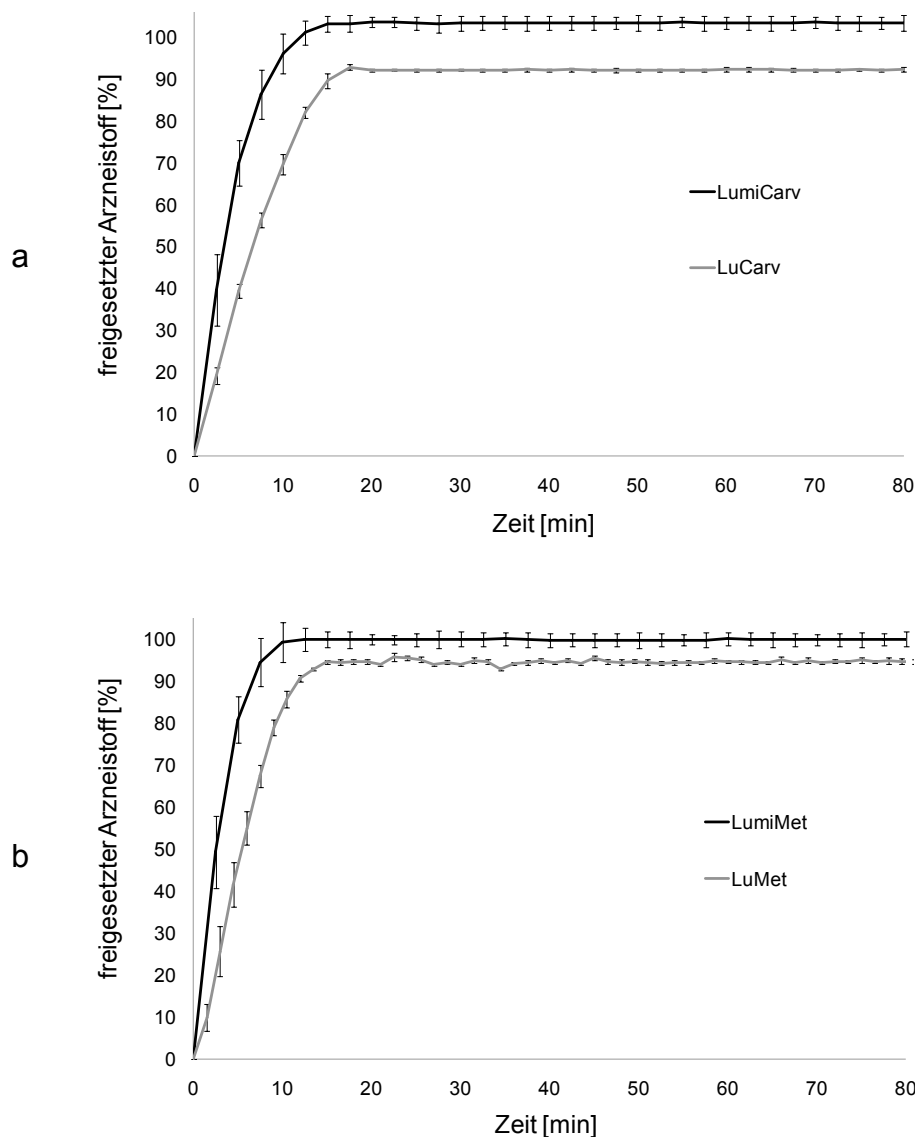


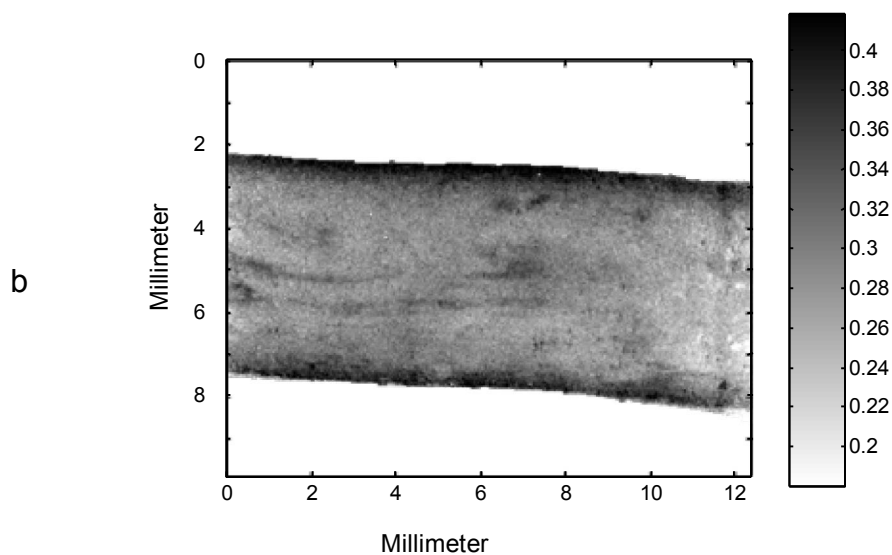
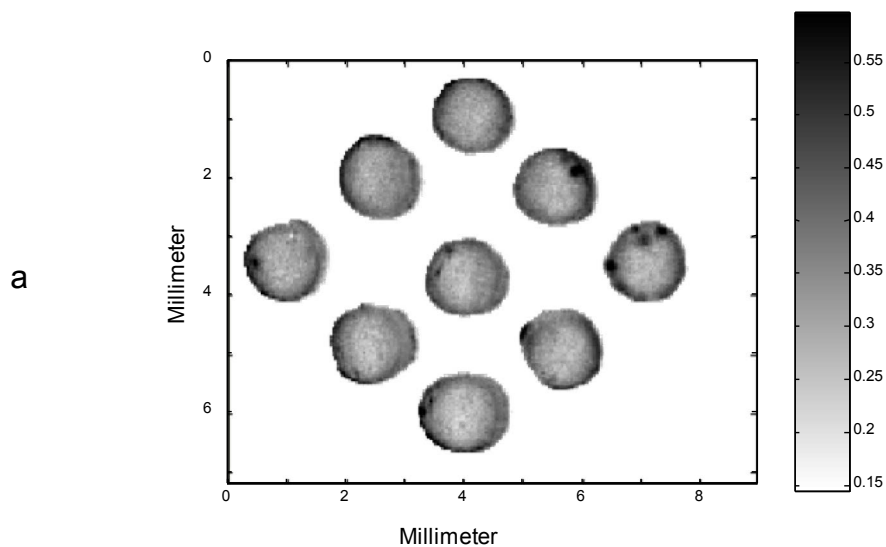
Abb. 41 Wirkstofffreisetzung aus abgeteilten Arzneiträgern der Schmelzextrudate ($d=3$ mm, $h=2$ mm LumiMet und LumiCarv / $h=6$ mm LuMet und LuCarv), 37°C , Drehkörbchen, 50 U/min, $\text{MW} \pm \text{s}$, $n=6$. (a): Carvedilol in 900 ml 0,1 N HCl, (b): Metoprololtartrat in 900 ml Wasser.

Eine mögliche Erklärung ist, dass die hohe Partikelgröße des Poloxamers ($d_{50}=692 \mu\text{m}$) zu einer ungenügenden Mischung führte. Deshalb wurden Versuche durchgeführt, bei denen ein Turbulamischer mit einem 1 L-Mischgefäß und eine mikronisierte Variante des Poloxamer 188 (Lutrol[®] micro68, $d_{50}=36,2 \mu\text{m}$) eingesetzt wurde. Bei Einsatz des kleinen Mischgefäßes und der mikronisierten Variante des Hilfsstoffs konnte eine vollständige Freisetzung für beide Arzneistoffe erreicht werden. Es ist weiterhin zu erkennen, dass die vollständige Freisetzung der Arzneiträger mit mikronisiertem Poloxamer 188 im Vergleich zur grobkristallinen Variante etwa 5 min schneller erfolgte. Dies liegt darin begründet, dass die Versuche mit den Zubereitungen LuMet und LuCarv mit ca. 6 mm langen Arzneiträgern durchgeführt wurden. LumiMet- und LumiCarv-Arzneiträger wurden mit 2 mm Länge

eingesetzt, um dem praktischen Einsatz mit dem SDP näher zu kommen. Da alle Arzneiträger in weniger als 20 min vollständig freigesetzt haben und das Extrudat vollständig aufgelöst war, wurde der Einfluss der Höhe und damit der Oberfläche der abgeteilten Arzneiträger auf die Zeit bis zur vollständigen Freisetzung nicht weiter untersucht.

3.6.4 Arzneistoffverteilung im Schmelzextrudat

Mittels NIR-CI wurden Arzneiträger hinsichtlich ihrer Homogenität nach Methode 6.4.8 untersucht.



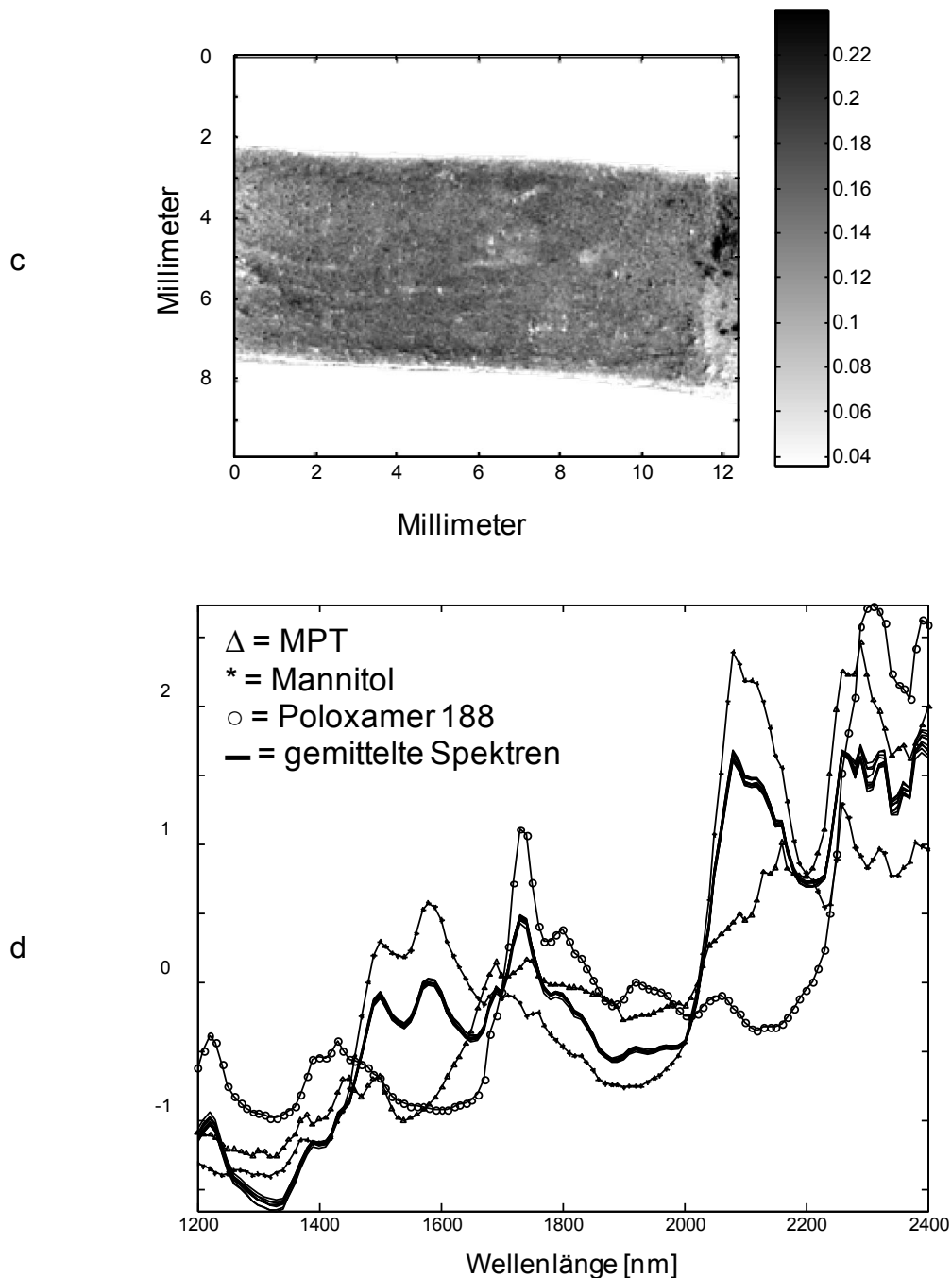


Abb. 42 Nahinfrarot-spektroskopische Untersuchung (NIR-CI) der Konzentrationsverteilung von Poloxamer 188 als Bildgebende Darstellung der Schnittfläche im Querschnitt (a) und Längsschnitt (b), sowie Metoprololtartrat im Längsschnitt (c). Die Graustufen geben die Konzentration von hoch (dunkel) nach niedrig (hell) wieder. Darstellung von neun gemittelten Spektren von verschiedenen abgeteilten Arzneiträgern (d), mit Darstellung der Spektren der Ausgangssubstanzen.

Dafür wurden die Extrudate sowohl in Längs- als auch in Querrichtung geschnitten. Die Verteilung von Poloxamer 188 innerhalb des Extrudats ist in Abb. 42a und b dargestellt. Bei genauerer Betrachtung ist am Rand, in den dunklen Zonen, ein erhöhter Anteil des Poloxamers zu erkennen (Abb. 42a und b). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass im Prozess nur das Poloxamer schmilzt und dies durch den

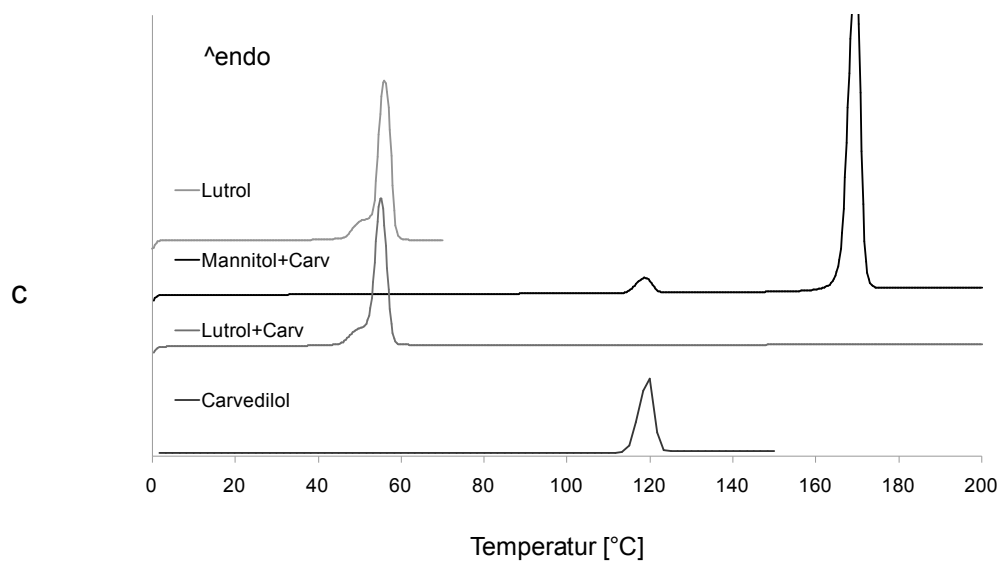
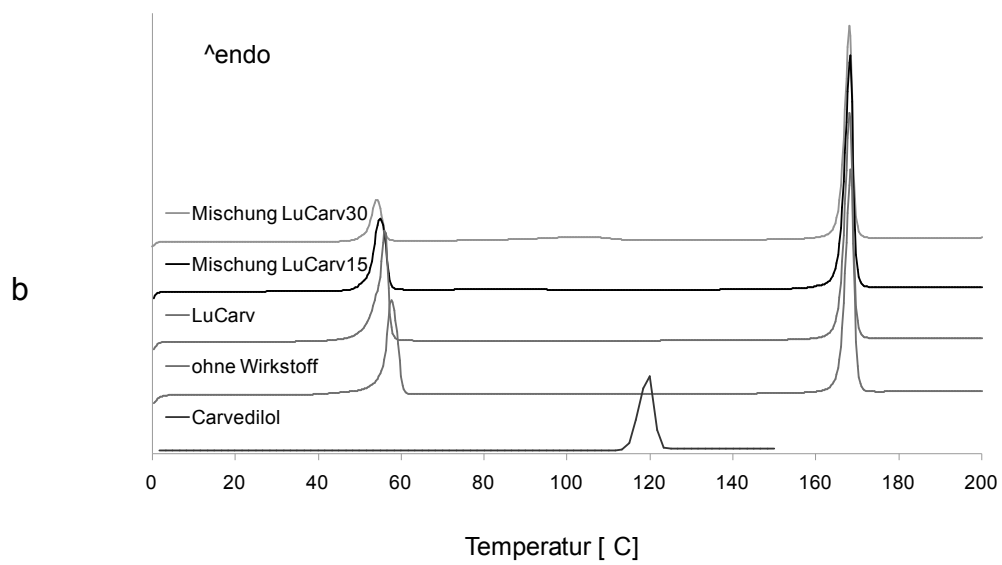
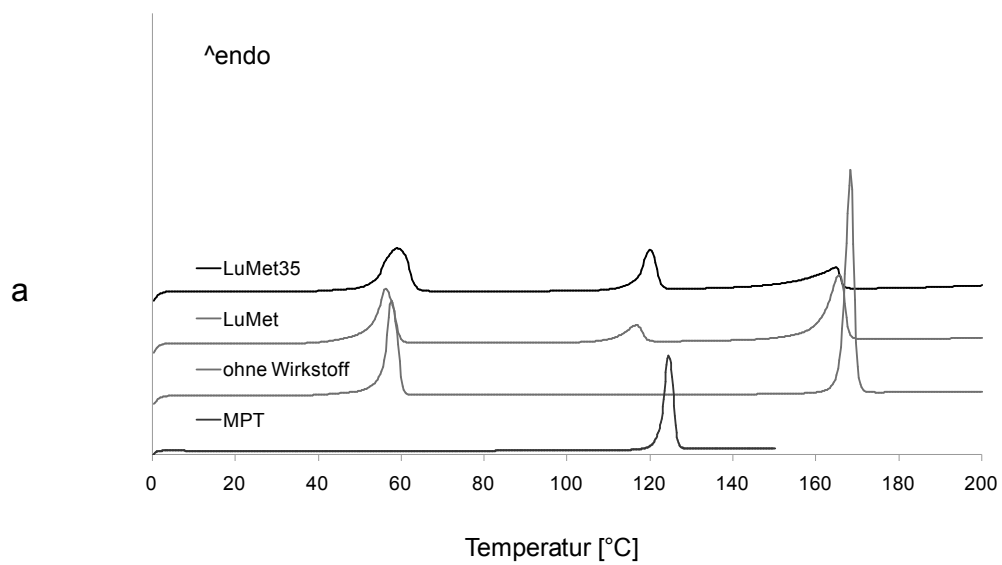
Prozess der Extrusion vermehrt an den Rand gepresst wird. Das bedeutet jedoch nicht, dass dort ausschließlich Poloxamer vorliegt. Dies wurde anhand der Spektren überprüft. Sowohl für Bereiche mit einem hohen angezeigten Anteil an Poloxamer als auch für Bereiche mit einem niedrigen angezeigten Anteil ergeben sich Mischspektren aus allen eingesetzten Komponenten.

Die Darstellung von Extrudaten im Längsschnitt zeigt eine gleichmäßige Abstufung und kann als Indiz für eine homogene Verteilung von Metoprololtartrat dienen (Abb. 42c). Um die Homogenität zwischen verschiedenen geschnittenen Arzneiträgern zu untersuchen, wurden aus den neun Querschnitten jeweils alle Spektren der über 900 Pixel gemittelt und miteinander verglichen (Abb. 42d). Alle neun Spektren, die jeweils ein Mischspektrum der drei Komponenten darstellen, sind nahezu deckungsgleich. Dies bestätigt die Gleichförmigkeit der abgeteilten Arzneiträger. Der Vergleich mit den Spektren der Ausgangssubstanzen ist in ebenfalls in Abb. 42d dargestellt. Es konnte eine Aussage über die Arzneistoffverteilung getroffen werden, die in Untersuchungen des Gehalts abgeteilter Arzneiträger bestätigt werden konnte (3.6.7).

3.6.5 Festphasen-Eigenschaften

Mittels DSC-Methode und Röntgendiffraktometer wurden die Extrudate hinsichtlich ihrer Festphasen-Eigenschaften untersucht. Daraus sollten Erkenntnisse erlangt werden, ob durch den Extrusionsprozess die Kristallinität der Arzneistoffe beeinflusst wurde und daraus mögliche Risiken für Stabilitätsprobleme erkannt werden können. Die Stabilität der Zubereitungen wird unter 3.6.8 diskutiert.

In Abb. 43 sind DSC-Thermogramme der Extrudate, der Ausgangssubstanzen und verschiedener physikalischer Mischungen dargestellt. Die Untersuchung der Extrudate LuMet und LuMet35 zeigte, dass alle drei Schmelzpeaks der Ausgangssubstanzen zu detektieren waren (Abb. 43a). Bei dem Extrudat LuCarv wurde dagegen kein Schmelzpeak für den Wirkstoff Carvedilol gefunden (Abb. 43b). Der Verlauf des Thermogramms gleicht dem der wirkstofffreien Zubereitung. Vermutlich kann das Poloxamer 188 das lipophile Carvedilol unter Wärmeeinwirkung lösen. Um dies weitergehend zu untersuchen, wurden Mischungen mit höheren Anteilen von 15% Carvedilol (Mischung LuCarv15) und 30% Carvedilol (Mischung LuCarv30) hergestellt, aufgeschmolzen und anschließend vermessen. Erst bei Zusatz von 30% Carvedilol kann im Bereich von 95-110°C eine endotherme Transition festgestellt werden (Abb. 43b). Zusätzlich wurde Carvedilol im gleichen Verhältnis der Formulierung einmal mit Mannitol und einmal mit Poloxamer 188 gemischt und vermessen (Abb. 43c). Der Carvedilol-Schmelzpeak war neben dem Mannitol-Schmelzpeak zu detektieren, aber nicht neben dem Poloxamer 188-Schmelzpeak. Dies bestätigte die Vermutung, dass sich Carvedilol im Poloxamer gelöst hat.



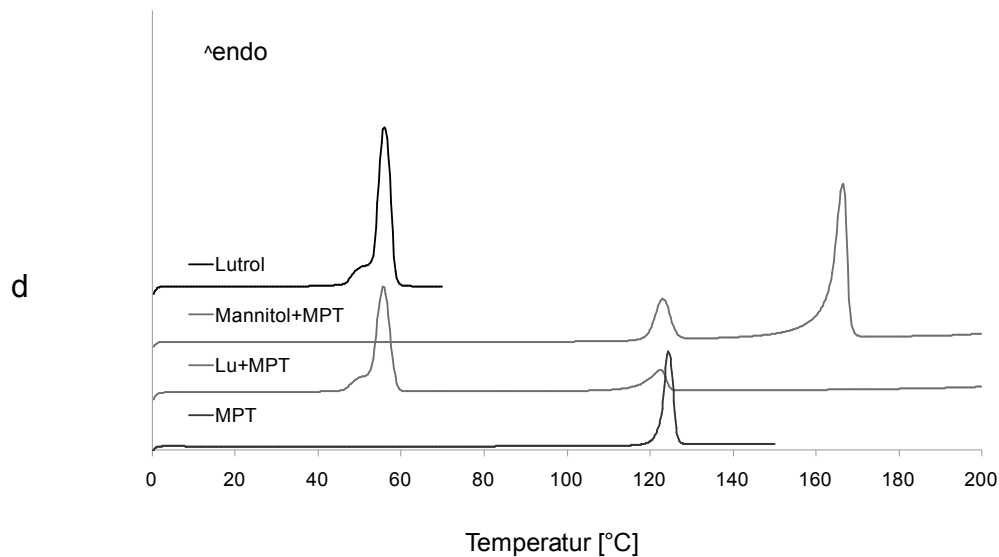
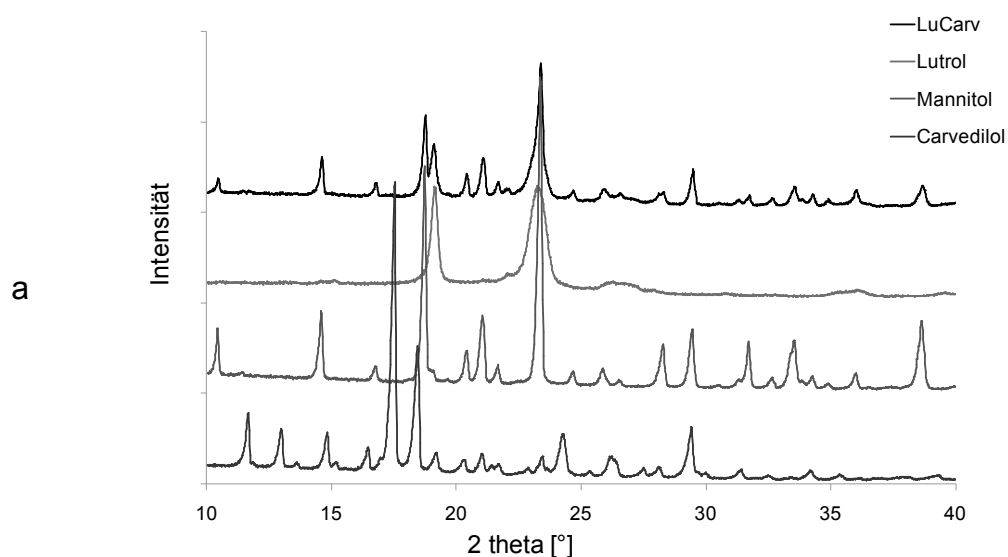


Abb. 43 DSC Thermogramme der Schmelzextrudate mit Carvedilol und Metoprololtartrat, eines wirkstofffreien Schmelzextrudats, der Arzneistoffe und physikalischer Mischungen (a und b) und physikalische Mischungen der Arzneistoffe mit jeweils einer Ausgangssubstanz (c und d), jeweils 1. Aufheizkurve, Aufheizrate 10°K/min.

Der Metoprololtartrat-Schmelzpeak blieb in den binären Mischungen neben Poloxamer 188 und Mannitol detektierbar (Abb. 43d), so dass Metoprololtartrat nicht oder nur zu einem geringen Anteil im Poloxamer gelöst wurde. Die DSC-Methode kann jedoch nicht zeigen, ob sich Carvedilol bereits unter den Bedingungen der Extrusion bei 40°C im Poloxamer gelöst hat, da zur Detektion der Arzneistoffpeaks Temperaturen von über 100°C vorliegen müssen. Die Auflösung könnte damit auch in einem Bereich von über 40°C während der Aufheizphase erfolgt sein.

Deshalb wurden im nächsten Schritt Messungen mit dem Röntgendiffraktometer durchgeführt, mit dem ohne Temperatureinwirkung gemessen werden kann.



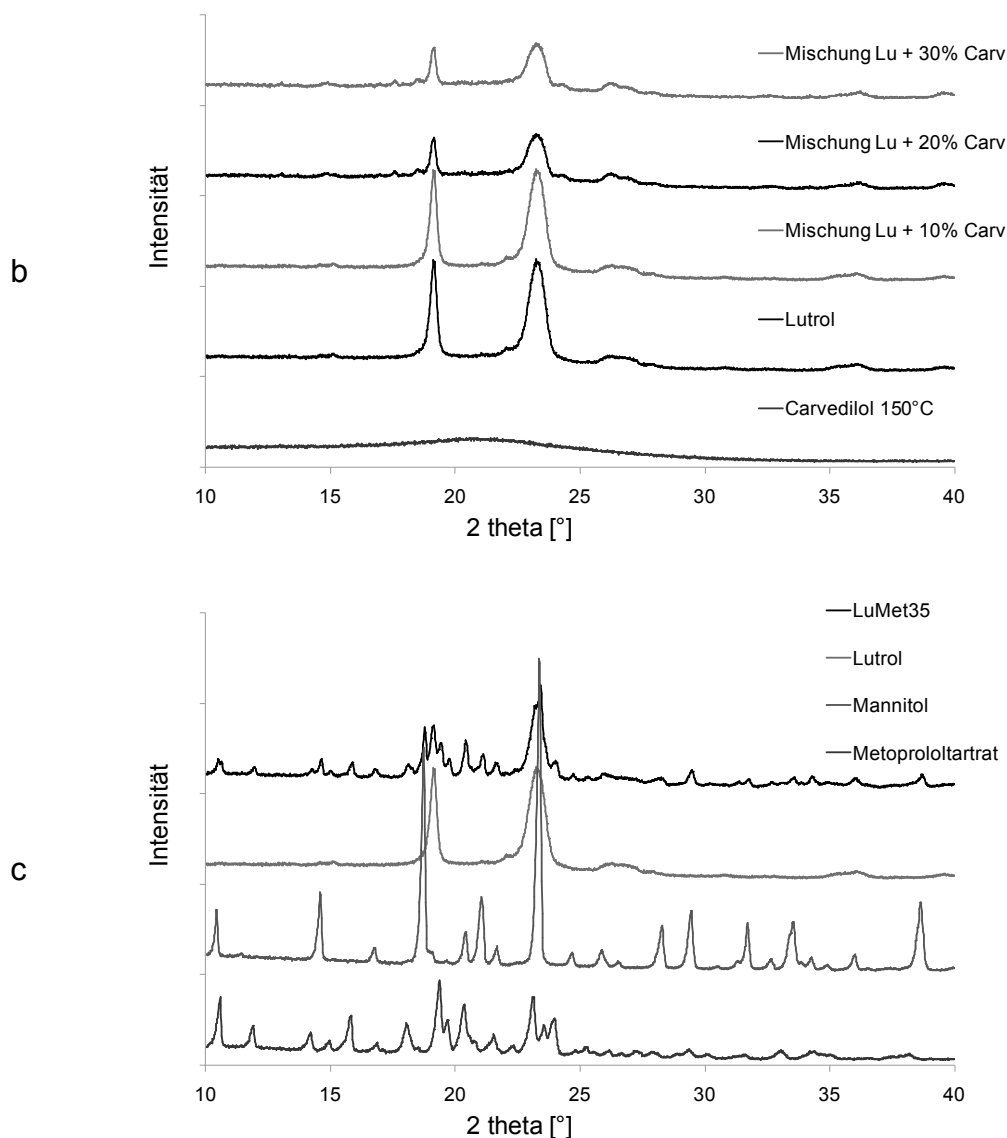


Abb. 44 Röntgendiffraktogramme der Schmelzextrudate mit Carvedilol und der Ausgangssubstanzen (a), binärer Mischungen mit Carvedilol und zuvor geschmolzenem Carvedilol (b) und Schmelzextrudate mit Metoprololtartrat (c).

Zunächst wurden Carvedilol-Extrudate sowie die Ausgangssubstanzen Carvedilol, Mannitol und Poloxamer 188 vermessen (Abb. 44a). Carvedilol lässt sich in der Zubereitung LuCarv nicht mehr als kristalline Substanz detektieren, wohl aber in einer physikalischen Mischung (nicht gezeigt). Die charakteristischen Röntgenreflexe des Arzneistoffs fehlen, was die Ergebnisse der DSC Messungen bezüglich der Löslichkeit von Carvedilol in Poloxamer 188 bestätigt.

Weiterhin wurde untersucht, wie viel Carvedilol in Poloxamer 188 theoretisch gelöst werden könnte und ob im Prozess amorphe Anteile von Carvedilol entstehen. Dazu wurden binäre Mischungen aus Poloxamer 188 und 10, 20 und 30% Carvedilol bei 65°C geschmolzen und nach einer Woche Lagerung im Exsikkator vermessen (Abb. 44b). Bei Betrachtung der binären geschmolzenen Mischungen erkennt man, dass

erst ab Zusatz von 20% Röntgenreflexe von Carvedilol zu erkennen sind (z.B. bei $2\Theta=12,9^\circ$ oder $17,5^\circ$), die ein Vorliegen von kristallinem Anteil bedeuten. Es wird vermutet, dass ein Anteil von <20% Carvedilol im geschmolzenen Poloxamer 188 gelöst werden kann.

Zur Untersuchung, ob Carvedilol amorph im Schmelzextrudat vorlag, wurde reines Carvedilol nach Erwärmung auf 65°C und nach Schmelzen bei 150°C erneut vermessen. Nach Erwärmung auf 65°C zeigte Carvedilol keine Veränderung (nicht gezeigt). Nach vorherigem Aufschmelzen und nach einer Woche Lagerung zeigte Carvedilol die typische diffuse Streuung einer amorphen Substanz (Abb. 44b). Anhand des Diffraktogramms des Schmelzextrudats lässt sich zeigen, dass keine amorphen Anteile von Carvedilol vorlagen, da für diesen Fall im Bereich eines Winkels von $2\Theta=20-25^\circ$ die diffuse Streuung des amorphen Carvedilol sichtbar sein müsste (Abb. 44b).

Die Extrudate LuMet und LuMet35 zeigten Röntgenreflexe, die das Vorliegen kristalliner Anteile von Metoprololtartrat belegen und damit die Ergebnisse der DSC Messungen bestätigen (Abb. 44c).

Eine durch Schmelzextrusion hergestellte, feste Darreichungsform mit Poloxamer 188 könnte als Maßnahme zur Löslichkeitsverbesserung von Carvedilol dienen.

3.6.6 Dosierbarkeit

Auch für diese Zubereitungen mit Poloxamer 188 wurde die praktische Verwendung des SDP untersucht. Zunächst wurden die Kräfte aufgenommen, die für das Abteilen von Arzneiträgern benötigt wurden. Die maximalen Kräfte sind in Tab. 17 dargestellt.

Tab. 17 Maximal benötigte Kraft in N (MW $\pm$ s, n=20) zur Abteilung von Arzneiträgern von Schmelzextrudaten.

	LuCarv	LumiCarv	LuMet	LumiMet	LuMet35	LuMetPI	LuMetPII
Kraft (N)	7,8 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 1,0	7,3 $\pm$ 0,6	7,9 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,2

Die Kräfte lagen mit weniger als 8 N sehr niedrig und stellten kein Problem für eine praktische Anwendung dar. Die Zubereitungen, die PEG enthalten, ließen sich mit maximal benötigten Kräften von ca. 3 N sehr leicht abteilen. Die Schmelzextrudate zeigten unter Einsatz des Versuchsaufbaus nach 6.4.1 jedoch eher ein Bruch- als ein Schneideverhalten. Dies zeigte sich in den Kraft-Weg-Diagrammen, die im Gegensatz zu den in 3.3.3 gezeigten Diagrammen, keinen Kraftverlauf über den gesamten Schnitt aufzeigten (Abb. 45). Daher wurde der SDP mit der Schneidevorrichtung Typ B verwendet (Abb. 16a), um durch die Auflagemöglichkeit

des zylindrischen Extrudats einen frühen Bruch während des Schneidens vermeiden zu können.

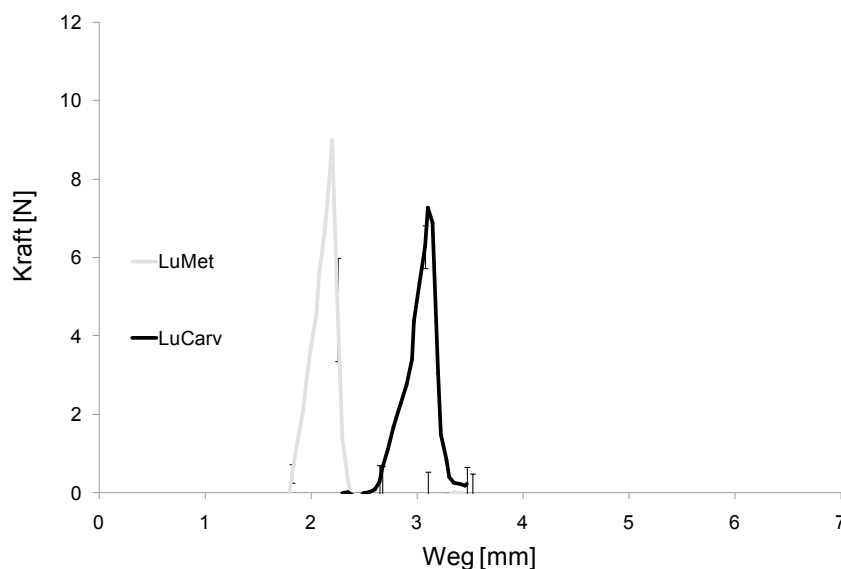


Abb. 45 Kraft-Weg-Diagramm zur Verfolgung des Abteilvorgangs für Schmelzextrudate (d=3,0 mm), MW $\pm$ s, n=10.

Im Folgenden wurde überprüft, ob der Prüfung nach Ph.Eur. 2.9.27 auf eine Gleichförmigkeit der Masse abgeteilter Arzneiträger entsprochen wird. Dazu wurden jeweils 20 Arzneiträger mit 3, 5 oder 10 Dosiseinheiten mit dem SDP abgeteilt. Die Massen der erhaltenen Arzneiträger sind in Abb. 46 dargestellt.

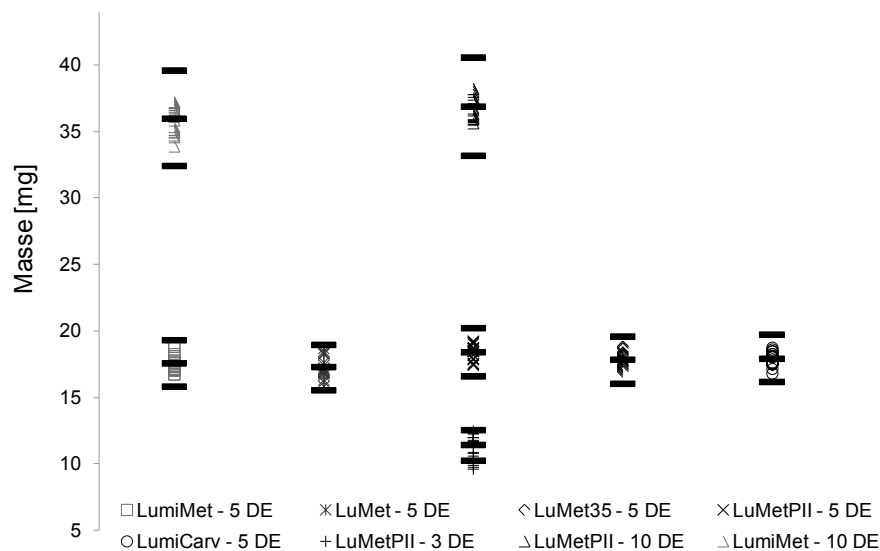


Abb. 46 Einzelmassen mit dem SDP abgeteilter Arzneiträger (d=3,0 mm, 3, 5 und 10 Dosiseinheiten (DE), n=20), Markierung von arithmetischem Mittel $\pm$ 10% (-) nach Ph.Eur. 2.9.27.

Die abgeteilten Arzneiträger aller dargestellten Zubereitungen wurden der Anforderung des Ph.Eur. an die Gleichförmigkeit der Masse gerecht. Dabei konnte

sowohl für die Zubereitungen mit mikronisiertem Poloxamer als auch für die Zubereitungen mit PEG 300 eine gleichmäßigere Dosierung erzielt werden, die an der engeren Verteilung der Einzelmassen zu erkennen ist (Abb. 46). Weiterhin zeigt die Zubereitung LuMet35 eine engere Verteilung im Vergleich zu LuMet. Geringere als 5 Dosiseinheiten ließen sich, mit Ausnahme der Zubereitung LuMetPII, nicht reproduzierbar abteilen, da sie vorher zerbrachen. Bei einer Verwendung von 3 Dosiseinheiten mit der Zubereitungen LuMetPII war die Gleichförmigkeit der Masse nicht mehr gewährleistet (Abb. 46). Die Verwendung höherer Dosiseinheiten wurde exemplarisch für LuMetPII und LumiMet gezeigt. Da die Verteilungen der Einzelmassen mit zunehmender Dosiseinheit enger werden, wurden die weiteren Arzneiträger mit 10 Dosiseinheiten oder mehr nicht mehr vermessen. Eine Erklärung für die Dosierungsschwankungen, ist die Form der abgeteilten Arzneiträger.

Es ist zu erkennen, dass die Arzneiträger der Zubereitungen LuMet und LumiMet einen Grat aufweisen (Abb. 47). Dies kann darin begründet liegen, dass die Arzneiträger zum Teil nicht vollständig geschnitten werden, sondern vor Beendigung des Schnitts brechen. Die Arzneiträger der Zubereitungen LuMetPII zeigen glattere Oberflächen.

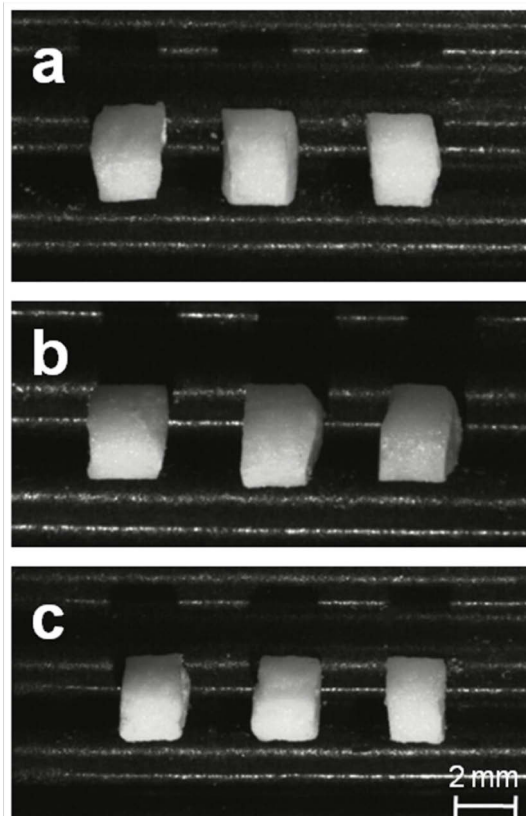


Abb. 47 Mittels SDP abgeteilte Arzneiträger ($d=3$ mm, $h=2$ mm) der Schmelzextrudate verschiedener Zubereitungen. a: LuMet, b: LumiMet und c: LuMetPII.

Dies sollte in weiteren Versuchen durch Zubereitungsvariationen der Bestandteile oder evtl. einen anderen Abteilmechanismus verbessert werden. Zudem könnte der Einfluss des Anteils der unterschiedlichen Bestandteile auf die Schneidbarkeit weiter untersucht werden. Dennoch könnten auch die in Abb. 47 gezeigten Arzneiträger geschluckt werden, da die Arzneiträger auch mit Graten kein störendes Gefühl beim Schlucken verursachen sollten.

3.6.7 Gehaltsbestimmung

Zunächst wurde ermittelt, ob der erniedrigte Gehalt, der in den Freisetzungsuntersuchungen bei einigen Zubereitungen auftrat, auch im Falle einer im Kleinmaßstab hergestellten Zubereitung festzustellen ist. Dazu wurde eine physikalische Mischung der Zubereitung LuMet bei 65°C aufgeschmolzen und der Gehalt der erstarrten Matrix sowie der unbehandelten Mischung bestimmt. Der Gehalt lag bei 100,4 ± 0,3% für die physikalische Mischung und bei 99,1 ± 0,4% für die geschmolzene Zubereitung (n=3). Dies bestätigte die Annahme, dass das große Mischgefäß (3.6.3) bei Verwendung des grobkristallinen Poloxamer 188 die Ursache für den erniedrigten Gehalt ist.

Nach Bestimmung des Gehaltes zur Ermittlung des Akzeptanzwertes zeigten die Zubereitungen LuMet bei 5 Dosiseinheiten und LuMetPII bei 10 Dosiseinheiten AV-Werte unterhalb von 15. Davon ausgehend würden die Zubereitungen den Anforderungen des Ph.Eur. entsprechen. Da die erhaltenen MW des Gehaltes bei ca. 94% lagen, ließ nur eine geringe Standardabweichung einen AV-Wert unter 15 zu (Tab. 18).

Tab. 18 Akzeptanzwerte nach Ph.Eur. 2.9.40 für Arzneiträger mit unterschiedlichen Dosiseinheiten der Schmelzextrudate.

Zubereitung	Sollgehalt (mg) / Dosiseinheit	Dosiseinheiten	Gehalt (%) (MW ± s)	Akzeptanzwert (AV)
LuMet	0,74	5	93,9 ± 3,7	13,43
LuMetPII	0,74	10	93,7 ± 2,8	11,58
LumiMet	0,71	5	104,1 ± 2,2	7,49
LumiCarv	0,18	5	102,1 ± 3,4	8,71

Deshalb können diese beiden Werte die gleichförmige Verteilung des Arzneistoffes, die auch mittels NIR-CI gezeigt in den Extrudaten gezeigt wurde, bestätigen.

Der Mindergehalt sollte, wie vorher beschrieben, durch Prozessänderungen und die Verwendung der mikronisierten Variante des Poloxamers vermieden werden. Für die Zubereitungen LumiMet und LumiCarv zeigten sich deutlich geringere AV-Werte, auch wenn der Gehalt etwas über 100% lag. Damit kann festgehalten werden, dass

die Zubereitungen mit mikronisiertem Poloxamer 188 ab der Wahl von 5 Dosiseinheiten für eine individuelle Therapie geeignet wären. Eine Verbesserung der Dosiergenauigkeit wurde durch den Zusatz von PEG 300 erreicht. Weitere Untersuchungen könnten hier folgen, bei denen der optimale Zusatz von PEG 300 oder anderer, für eine orale Therapie geeigneter, weichmachender Substanzen ermittelt wird.

3.6.8 Stabilität

Zur Ermittlung geeigneter Lagerungsbedingungen für die Extrudate wurden Wasserdampfsorptionsanalysen bei 25°C für die Zubereitungen LuMet und LuMet35 sowie reinem Poloxamer 188 vorgenommen (Abb. 48). Die Substanzen Metoprololtartrat und Poloxamer 188 verflüssigten sich oberhalb von 80% auf Grund ihrer Hygroskopie. Mannitol zeigte keine Wasseraufnahme. Die untersuchten Zubereitungen nahmen bei 70% rF ca. 3% Wasser auf. Relative Feuchten über 80% führten auch zu einer Verflüssigung der Zubereitung und damit zu einer Zerstörung der Arzneiform. Die Desorption des Wassers bei Absenkung der relativen Feuchte führte zur Ausbildung einer Hysterese, so dass die Arzneiträger erst bei 40% rF das aufgenommene Wasser wieder vollständig abgegeben haben.

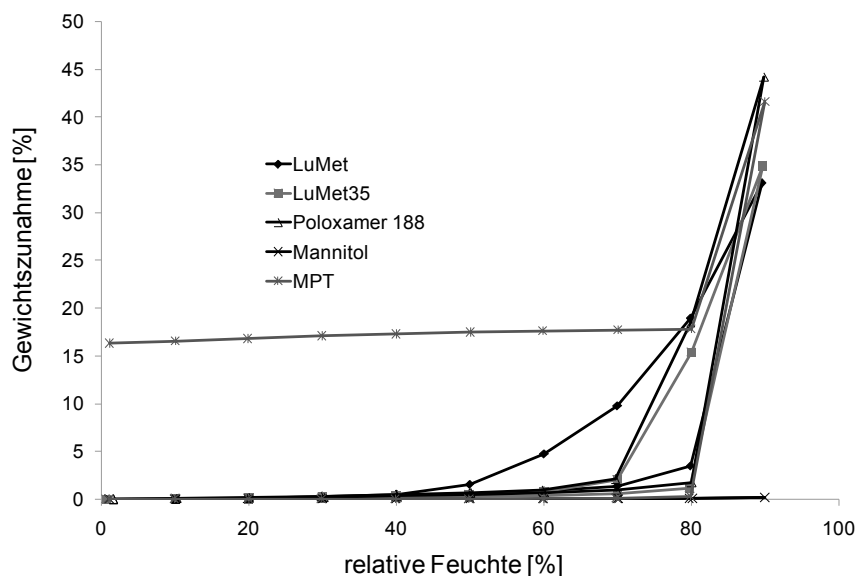


Abb. 48 Sorptionsisotherme für die Zubereitungen LuMet und LuMet35, sowie Metoprololtartrat, Mannitol und Poloxamer 188.

Die Ergebnisse der Sorptionsanalyse bedeuten, dass die Extrudate luftdicht verpackt bzw. gelagert werden mussten, z.B. in Aluminium-Sachets. In der praktischen Anwendung im SDP sollte auch für diese Zubereitung ein Trocknungsmittel im System eingesetzt werden. Ähnlich den Brausezubereitungen muss auch hier der Kontakt zur Außenluft, der während des Abteilens und Ausgebens der Arzneiträger

erfolgt, so kurz wie möglich gehalten werden. Dies wurde bereits unter 3.5.7 diskutiert.

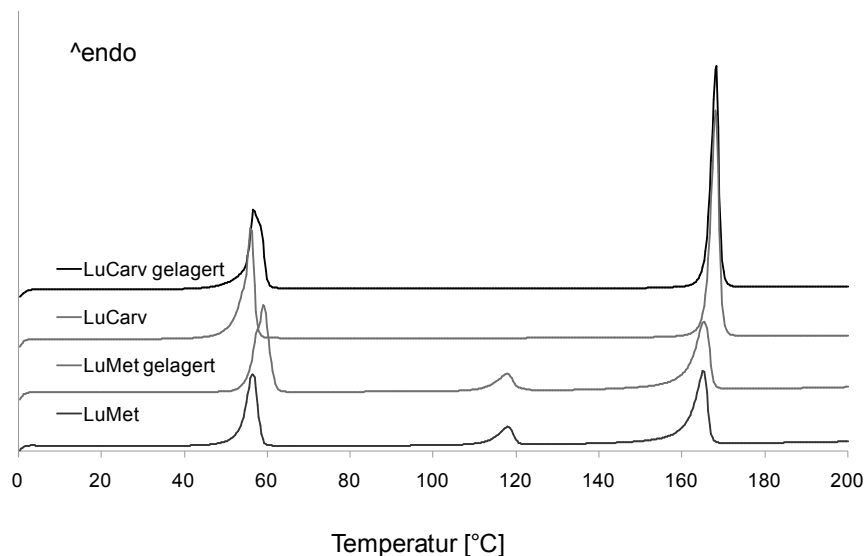


Abb. 49 DSC Thermogramme der Schmelzextrudate LuCarv und LuMet vor und nach 9-monatiger Lagerung unter Stressbedingungen (40°C, 75% rF), jeweils 1. Aufheizkurve, Aufheizrate 10°K/min.

Auf Basis dieser Daten wurden Extrudate der Zubereitungen LuMet und LuCarv in Aluminium-Sachets verpackt und unter Stressbedingungen nach Methode 6.4.12 für 9 Monate gelagert. Anschließend wurden DSC-Messungen durchgeführt, um mögliche Veränderungen zu detektieren (Abb. 49).

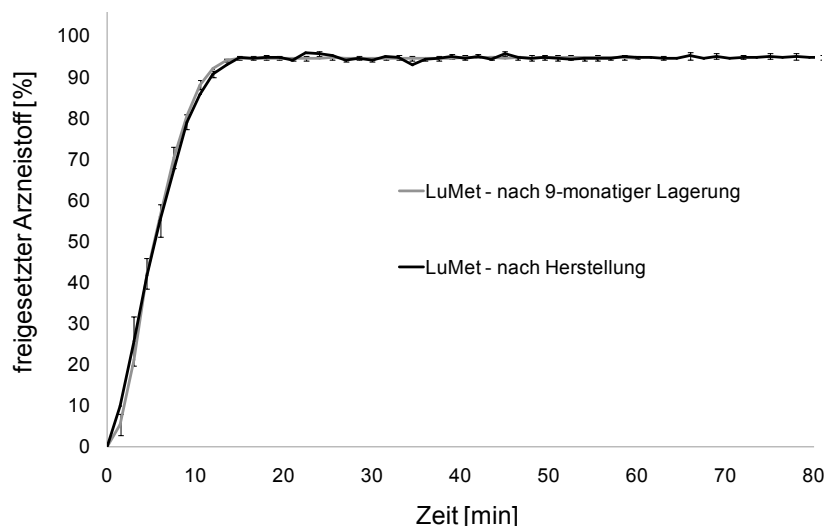


Abb. 50 Wirkstofffreisetzung aus abgeteilten Arzneiträgern der Schmelzextrudate (d=3 mm, h=2 mm) nach 9-monatiger Lagerung im Vergleich zur Freisetzung vor Einlagerung (s nicht gezeigt), 900 ml Wasser, 37°C, Drehkorbchen, 50 U/min, MW $\pm$ s, n=6.

Beide Zubereitungen zeigten keine Veränderung in den Thermogrammen und bestätigen, dass Carvedilol auch nach Lagerung gelöst in der Zubereitung vorliegt. Metoprololtartrat liegt auch nach Lagerung kristallin vor.

Weiterhin wurde exemplarisch die Wirkstofffreisetzung der Zubereitung LuMet nach der Lagerung erneut untersucht und die Freisetzungsprofile verglichen.

Das Freisetzungsprofil der gelagerten Arzneiträger und der direkt nach Herstellung vermessenen Arzneiträger stimmt überein (Abb. 50). Damit kann aus diesen Untersuchungen festgehalten werden, dass eine Lagerung der Arzneiform in Aluminium-Sachets eine Stabilität über die Lagerungsdauer von 9 Monaten unter Stressbedingungen gewährleisten kann. Für die Formulierung mit Carvedilol sollte diese Untersuchung zukünftig ebenfalls durchgeführt werden.

3.6.9 Zusammenfassung

Auf Basis von Poloxamer 188 konnten Zubereitungen mit Carvedilol und Metoprololtartrat entwickelt werden, die in einem kontinuierlichen Extrusionsprozess in 5 cm lange und ca. 3 mm dicke zylindrische Extrudate geschnitten werden konnten. Von den Extrudaten konnten individuell dosierte Arzneiträger mit dem SDP abgeteilt werden. Dabei konnte ab 5 Dosiseinheiten die Gleichmäßigkeit der Masse für alle Zubereitungen nachgewiesen werden.

Die Zubereitungen, bei denen mikronisiertes Poloxamer 188 eingesetzt wurde, entsprachen auch der Gleichförmigkeit des Gehaltes. Für beide eingesetzten Arzneistoffe konnte eine Freisetzung in weniger als 30 min erreicht werden.

Die Untersuchung der Festphaseneigenschaften und der Arzneistoffverteilung abgeteilter Arzneiträger zeigte, dass Poloxamer 188 dazu dienen kann, den schlecht löslichen Arzneistoff Carvedilol in eine schnell freisetzende Arzneiform mit homogen verteiltem Arzneistoff zu verarbeiten. Eine Lagerstabilität über neun Monate wurde gezeigt.

Die Zubereitungen können somit als Ausgangspunkt für eine weitere Anwendungsoption des SDP dienen. Weitere Versuche sollten folgen, um Zubereitungen zu entwickeln, die das Abteilen von Arzneiträgern mit glatteren Oberflächen und die Applikation geringerer Dosiseinheiten ermöglichen.

4. Zusammenfassung der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Entwicklung eines neuen Dosiersystems für die individuelle Therapie mit festen oralen Darreichungsformen.

Auf Basis einer Patentanmeldung wurde zunächst ein Dosiersystem entwickelt, das für den Einsatz mit einer festen zylindrischen Arzneiform ausgelegt ist. Ein Prototyp des Dosiersystems wurde konstruiert. Die zylindrische Arzneiform wird in einem röhrenartigen Packmittel in der Mitte des Dosiersystems platziert. Durch eine Stellschraube und einen Vorschubmechanismus wird gewährleistet, dass die Arzneiform mit Hilfe eines Stempels in eine definierte Position geschoben werden kann. Weiterhin wurden zwei verschiedene Abteilmechanismen entwickelt, die von der zylindrischen Arzneiform definierte Einheiten als Arzneiträger abtrennen können. Für die praktische Anwendung wurden Zubereitungen entwickelt, die es erlauben, Arzneiträger abzuteilen. Lager- und Anbruchstabilität wurden untersucht. In dieser Arbeit wurden aus drei verschiedenen Formulierungsansätzen Zubereitungen entwickelt, die mittels Feucht- und Schmelzextrusion zu gleichmäßig geformten 5 bis 10 cm langen zylindrischen Extrudaten mit einem Durchmesser von 2,7 bis 4,5 mm verarbeitet werden konnten.

In einem Feuchtextrusionsprozess mit Glycerol 85% als Flüssigkeit und zwei bis drei Polymeren wurden verschiedene Hydrokolloidmatrices hergestellt. Von den Extrudaten konnten verlängert freisetzende, tablettenähnliche Arzneiträger mit den Wirkstoffen Carvedilol und Metoprololtartrat abgeteilt werden. Zur Abteilung war ein Kraftaufwand von weniger als 20 N notwendig. Die mit dem Dosiersystem in Form von tablettenähnlichen Scheiben individuell dosierten Arzneiträger entsprachen den Anforderungen des europäischen Arzneibuches hinsichtlich der Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes. Der Gehalt blieb über eine Lagerungszeit von sechs Monaten unter Stressbedingungen konstant.

Unter Einsatz von Ethanol 96% sowie Metoprololtartrat, Natriumhydrogencarbonat, Mannitol und Weinsäure wurden in einem zweiten Feuchtextrusionsprozess Extrudate gewonnen, die nach Trocknung, einen Durchmesser von 3 mm besaßen. Daraus ließen sich gleichförmig dosierte, individuelle Arzneiträger abteilen. In Wasser überführt, konnten die Arzneiträger als Brausezubereitung den Wirkstoff Metoprololtartrat in weniger als zwei Minuten in Lösung bringen. Diese Darreichungsform ist besonders für den Einsatz in der Pädiatrie geeignet.

Durch Schmelzextrusion bei 40°C wurden Mannitol, Poloxamer 188 und die Arzneistoffe Carvedilol und Metoprololtartrat zu Extrudaten mit 3 mm Durchmesser verarbeitet. Die Abteilung von Arzneiträgern mit dem Dosiersystem konnte unter Einhaltung der Gleichförmigkeit der Masse und des Gehaltes erfolgen. Die

Arzneiträger setzten beide Wirkstoffe in weniger als 30 Minuten frei. Die Stabilität der Extrudate konnte auch nach Einlagerung unter Stressbedingungen gezeigt werden.

In der Arbeit wurde ein vollständig neues System entwickelt, das die Bereitstellung von flexibel dosierbaren, festen, oralen, monolithischen Arzneiformen für jeden Bedarf erlaubt. Es wurden neue Charakterisierungsmethoden für die Arzneiformen entwickelt bzw. etablierte Methoden auf das neue System übertragen.

Die praktisch stufenlose Abteilung von Dosiseinheiten macht erstmals die Versorgung aller Patientengruppen mit einem einzigen Dosiersystem möglich. Die individuelle Dosierung mittels fester Darreichungsformen für die personalisierte Medizin sowie die Anwendung bei pädiatrischen oder geriatrischen Patienten kann mit diesem System erstmals gelingen. In der vorliegenden Arbeit werden Zubereitungen und Verfahren aufgezeigt, wie Arzneiträger für den Solid Dosage Pen mit sofortigem Zerfall, schneller oder verlängerter Wirkstofffreisetzung realisiert werden können.

5. Summary

The aim of this work was to develop a novel dosing device for individual therapy with solid oral dosage forms.

Based on a patent application a dosing device was initially developed for use with a cylindrical solid dosage form and a prototype was constructed. The cylindrical dosage form was located in the center of the device within an exchangeable tube as packaging material. By the use of an adjusting screw and a feed-rate mechanism it was guaranteed that the dosage form could be fed forward by a piston in a defined position. Additionally, two different cutting mechanisms were constructed which can cut off defined drug-loaded slices from the cylindrical dosage form. For practical use, different preparations were developed which could be cut into drug-loaded slices. Storage and in-use stability were investigated. Based on three different formulation approaches preparations were developed in this work, which could be processed by wet-extrusion and melt-extrusion into cylindrical extrudates with a length of 10 cm and a diameter of 2.7 up to 4.5 mm.

In a wet-extrusion process, using glycerol 85% as liquid binder, two to three natural polymers were used to produce hydrocolloid matrices. Tablet-like drug-loaded slices could be cut off from the extrudates showing sustained-release of the active ingredients metoprolol tartrate or carvedilol. Forces below 20 N were needed to cut off slices. Individual drug-loaded slices delivered by the dosing device complied with the requirements of Ph.Eur. regarding uniformity of mass and content. Further, the content remained constant over a storage period of six months under accelerated conditions.

In a second wet-extrusion process, ethanol 96% was used as liquid binder and metoprolol tartrate, mannitol and tartaric acid as powder mixture. This mixture could be extruded resulting in drug loaded rods with a length of 5 cm and a diameter of 3 mm after drying. Uniform individual drug-loaded slices could be cut off from these extrudates. Slices of the resulting effervescent preparation could be used to dissolve the active ingredient within 2 min after transfer into water for preparation of a potable solution. This preparation is particularly suitable for the use in pediatrics.

By melt-extrusion at 40°C mannitol, poloxamer 188 and carvedilol or metoprolol tartrate extrudates with a diameter of 3 mm could be extruded. Drug-loaded slices could be cut off from the extrudates showing uniformity of mass and content. The drug-loaded slices showed complete release of the active ingredient in less than 30 min. The stability of the extrudates could be shown over a storage period of six months under accelerated conditions.

In this work, a completely novel dosing device was developed, allowing flexible dosing of solid oral monolithical dosage forms for various applications. Novel characterization methods were developed or established methods were adapted to the novel system. The dosing device was named Solid Dosage Pen.

The actually stepless dosing of drug-loaded units allowed the treatment of all patient populations with one dosing device. The individual dosing with solid dosage forms for personalized medicine and the use for geriatric und pediatric patients could be realized for the first time by the use of the Solid Dosage Pen. In this work preparations and processes were shown to realize extrudates for the use with the Solid Dosage Pen which can be cut in drug-loaded slices for rapid disintegration, fast-release or sustained release of the active ingredient.

6. Experimenteller Teil

6.1 Materialien

6.1.1 Arzneistoffe

Tab. 19 Verwendete Arzneistoffe

Substanz	Qualität	Charge	Herkunft
Carvedilol	Ph. Eur.	40577442 40422751	Salutas Pharma GmbH, Barleben, Deutschland
Metoprololtartrat	Ph. Eur.	MTP01309 MTP02409	Microsin Bukarest, Rumänien

6.1.2 Extrusionshilfsstoffe

Tab. 20 Polymere und weitere Hilfsstoffe für die Extrusion

Substanz	Handelsname	Qualität	Charge	Herkunft
Hydroxypropylcellulose	HPC Klucel® HXF Pharm	Ph.Eur.	65582 89164	Hercules, Zwijndrecht, Niederlande
Hydroxyethylcellulose	HEC Natrosol® HHX Pharm	Ph.Eur.	E 9474	Hercules, Zwijndrecht, Niederlande
Tragant	Cerotrag® type 884	pharma	13.557.052 600847-09	C.E. Roeper, Hamburg, Deutschland
Xanthan Gummi	Xanthan 200 chinesisch	pharma	diverse	C.E. Roeper, Hamburg, Deutschland
Kartoffelstärke		pharma	diverse	Emsland Stärke, Wietzendorf, Deutschland
Mannitol	Pearlitol® 160C	Ph.Eur.	807767 E469R	Roquette, Lestrem, Frankreich

Weinsäure		Ph.Eur.	41694464	Caelo, Hilden, Deutschland
Natriumhydrogen- carbonat		Ph.Eur.	K381698- 23749	Merck, Darmstadt, Deutschland
Poloxamer 188	Lutrol® F68	Ph.Eur.	WPCE565D WPOD644F	BASF SE, Ludwigshafen, Deutschland
Poloxamer 188	Lutrol® micro68	Ph.Eur.	WO39846	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Glycerol 85%		Ph.Eur.	83086508	Caelo, Hilden, Deutschland
Macrogol 300	Polyglykol® 300	Ph.Eur.	4023752	Clariant, Frankfurt, Deutschland
Ethanol 96%		pharma	diverse	

6.1.3 Weitere Substanzen

Tab. 21 Substanzen aus Vorversuchen und analytischen Versuchen

Substanz	Handelsname	Qualität	Charge	Herkunft
Acetonitril		p.A.	06Z1857	Merck, Darmstadt, Deutschland
Hydroxypropylcellulose	HPC Klucel® HF Pharm	Ph.Eur.	76785	Hercules, Zwijndrecht, Niederlande
Hydroxyethylcellulose	Tylose® 10000	Ph.Eur.	DEAC 046082	Clariant, Frankfurt Deutschland
Hydroxyethylcellulose	HEC Natroso® 250 G Pharm	Ph.Eur.	C 1882	Hercules, Zwijndrecht, Niederlande

Hydroxypropyl-methylcellulose	Metolose® 65SH	Ph.Eur.	301565	Harke-Pharma, Mühlheim, Deutschland
Ethylcellulose	Ethylcellulose N22	Ph.Eur.	41775	Hercules, Zwijndrecht, Niederlande
Zitronensäure		Ph.Eur.	1054158-12-04	Jungbunzlauer, Ladenburg, Deutschland
Gelatine	Gelita Pharmagelatine	Ph.Eur.	L612 774	Gelita, Minden, Deutschland
Gummi arabicum	Gummi arabisch, fein gepulvert	Ph.Eur.	3155997	Merck, Darmstadt, Deutschland
Mittelkettige Triglyceride	Miglyol® 812	Ph.Eur.	O70606	Sasol, Witten, Deutschland
Glycerol wasserfrei		Ph.Eur.	82818	Caelo, Hilden, Deutschland
Methanol	HiPerSolv Chromanorm	p.A.	diverse	Merck, Darmstadt, Deutschland
Hydranal®-Methanol		p.A.	7429B	Riedel-de Haen, Seelze, Deutschland
Hydrana®I-Formamid		p.A.	7022A	Riedel-de Haen, Seelze, Deutschland
Hydranal®-Composite 5		p.A.	7232D	Riedel-de Haen, Seelze, Deutschland
Hydrana®I-Wasser Standard		p.A.	71770	Riedel-de Haen, Seelze, Deutschland
Wasser, gereinigt		Ph.Eur.		Gewinnung mittels Umkehrosmose

6.2 Herstellungsmethoden

6.2.1 Herstellung der Pulvermischung für Vorversuche

Die Bestandteile wurden in 100 ml Braunglasflaschen eingewogen. Die Pulvermischungen (jeweils 10 g) wurden in diesen Gefäßen 20 min lang bei 40 U/min in einem T2C Turbulamischer (W.A. Bachhofen, Basel, Schweiz) gemischt.

6.2.2 Komprimierversuche

Für die Herstellung von Komprimaten in zylindrischer Form wurde eine Vorrichtung konstruiert bestehend aus Kolben und Pressstempel mit 4,5 und 9 mm Durchmesser (Abb. 51). Der Kolben wurde in einer Schiene aus Edelstahl fixiert, was die direkte Überführung des Komprimates in ein Packmittel ermöglichte. In jeweils 10 g Pulvermischung wurde mittels Fantaschale und Pistill die entsprechende Menge des Bindemittels eingearbeitet. Die feuchte Mischung wurde in den Kolben eingefüllt und in ca. 2 cm lange Formkörper manuell verpresst und in ein Packmittel überführt. Als Packmittel wurden Dosierspritzen (Nurofen®) verwendet.

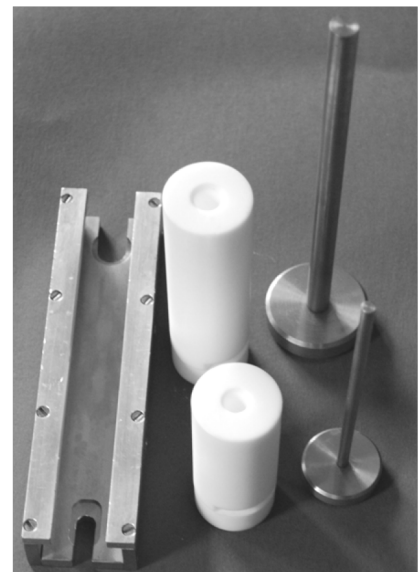
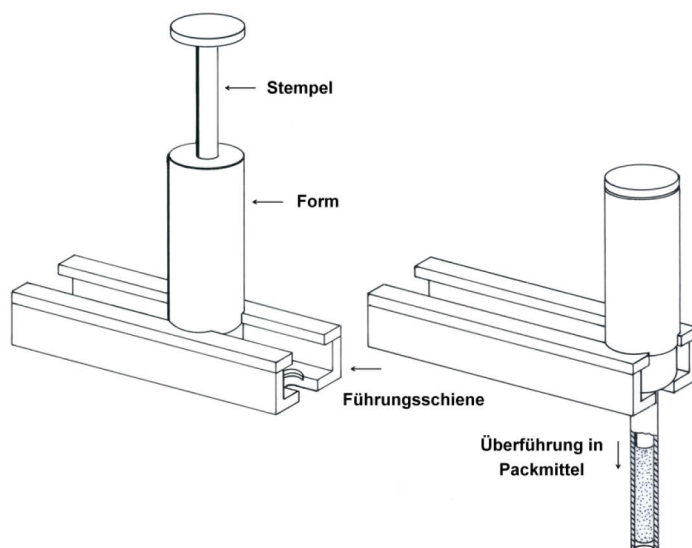


Abb. 51 Neu entwickeltes Werkzeug für die Herstellung zylindrischer Komprimata und die direkte Überführung in ein Packmittel.

6.2.3 Gießversuche

Die Pulverbestandteile wurden in einer Cromarganschale auf einem Wasserbad aufgeschmolzen und anschließend in zylindrische Formen gegossen.

6.2.4 Herstellung der Pulvermischung für die Extrusion

Die Mischung der Pulver erfolgte in einem 20 L Freifalllabormischer (LM40, L.B. Bohle, Ennigerloh, Deutschland) für 15 min bei 25 U/min. Die Chargengröße variierte von 600 bis 2000 g.

6.2.5 Feuchtextrusion

Zur Extrusion wurde ein gleichläufiger Zweischnckenextruder 27GL-28D (Leistritz, Nürnberg, Deutschland) verwendet. Die Pulvermischungen wurden mittels eines Pulverdosierers KT20 (K-Tron Soder, Lenzhard, Schweiz) in den Zylinder dosiert, der mit stumpfen Schnecken und Rondenwerkzeug ausgerüstet war. Die Schneckenkonfiguration ist in Abb. 52 dargestellt.

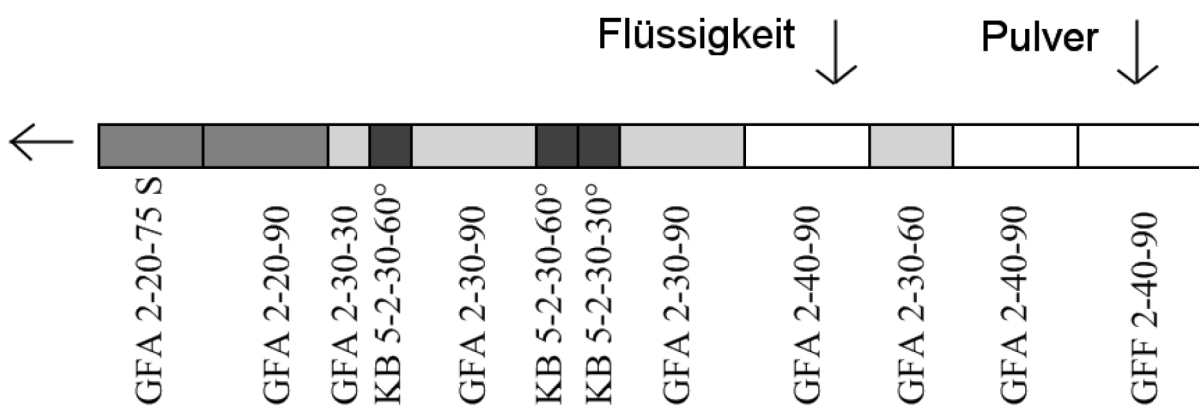


Abb. 52 Schematische Darstellung der Schneckenkonfiguration aus Knetelementen (schwarz) und Förderelementen mit unterschiedlichem Ganglängen (weiß 40 mm, hellgrau 30 mm, dunkelgrau 20 mm).

Die verwendeten Düsenplatten hatten zylindrische Bohrungen mit einem Durchmesser von 2,7 mm (drei Stück), sowie 3,5 und 4,5 mm (je zwei Stück) und einer Länge von jeweils 5 mm. Soweit nicht anders angegeben, wurden 40 g/min Pulver dosiert und eine Schneckendrehzahl von 100 U/min gewählt. Die Zylindertemperatur betrug 25°C. Die Flüssigkeiten wurden mittels einer Membranpumpe (Cerex EP-31, Bran und Luebbe, Norderstedt, Deutschland) dosiert. Die Pumpenregelung erfolgte mittels Durchflussmesser (Corimass MFC-081/K, Krohne, Duisburg, Deutschland). Zu Prozessbeginn wurde mit einer erhöhten Flüssigkeitsdosierate gearbeitet. Diese wurde im Prozess stufenweise auf die jeweilige Endzusammensetzung der Zubereitung angepasst. Die Probenentnahme erfolgte jeweils erst nach Einstellung auf konstante Bedingungen. Um eine geradlinige Ausrichtung der Extrudate zu gewährleisten wurden die Extrudate über ein Förderband Typ 846102.001 (Brabender, Duisburg, Deutschland) mit einer Länge von 1,30 m mit jeweils angepasster Laufgeschwindigkeit geleitet.

6.2.6 Schmelzextrusion

Die Schmelzextrusion erfolgte mit der in 6.2.5 genannten Schneckenkonfiguration. Der Zylinder wurde auf 40°C beheizt. Die Pulverdosierrate lag, wenn nicht anders angegeben, bei 60 g/min bei einer Schneckendrehzahl von 75 U/min. In einigen Versuchen wurde PEG 300 wie unter 6.2.5 beschrieben als Flüssigkeit zudosiert. Es wurden Düsenplatten mit zwei Bohrungen von 3,5 mm Durchmesser und 5 mm Länge verwendet.

6.3 Freisetzungsmethoden

6.3.1 Arzneistofffreisetzung

Freisetzungsuntersuchungen nach Ph.Eur. 2.9.3 erfolgten unter Verwendung von Blattrührerapparatur oder Drehkörbchen in einer Sotax AT 7 smart-Apparatur (Sotax, Lörrach, Deutschland). Die Extrudate wurden, falls nicht anders beschrieben, mit einer Rasierklinge in Einzeldosen mit einer Länge von 2 mm geschnitten. Die eingesetzte Anzahl der Arzneiträger variierte entsprechend der Arzneistoffbeladung. Die Rührgeschwindigkeit lag bei Verwendung der Blattrührerapparatur bei 100 U/min und bei Verwendung des Drehkörbchens bei 50 U/min, jeweils bei einer Temperatur von $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Die Absorption des Mediums wurde in einem Intervall von 10 min mit einem Spektralphotometer (Lambda 40, Perkin Elmer, Rodgau-Juegesheim, Deutschland) in einer Durchflussküvette nach Filtration durch einen Glasfaserfilter (Mikrofilter GF/A, Whatman plc., Brentford, UK) bestimmt. Als Freisetzungsmedien kamen 900 ml gereinigtes Wasser für Metoprololtartrat oder 900 ml 0,1 N HCl für Carvedilol zum Einsatz. Der Gehalt an Metoprololtartrat in dem Freisetzungsmedium wurde bei 223 nm und der Gehalt von Carvedilol bei 284 nm bestimmt. Die Kalibrierung wurde mit jeweils 7 Lösungen ($n=3$) durchgeführt (Absorption=0,05 bis 1,4). Wenn nicht anders beschrieben, wurden sechs Messungen durchgeführt.

6.3.2 Freisetzungsscharakterisierung mit faseroptischer Sonde

Zur Charakterisierung der Freisetzung von Brausezubereitungen, schnell freisetzenden und niedrig dosierten Arzneiträgern wurde ein faseroptisches SONDENSYSTEM (Ocean Optics, Ostfildern, Deutschland) verwendet. Die Arzneiträger wurden in einer Freisetzungsanlage Sotax AT6 (Lörrach, Deutschland) mit modifiziertem Aufbau freigesetzt (Shojai und Menzel, 2009). Die Einstellungen für Brausezubereitungen waren 20°C unter Verwendung des Drehkörbchens bei 50 U/min und für Feuchtextrudate 37°C unter Verwendung der Blattrührerapparatur bei 100 U/min (Abb. 53).

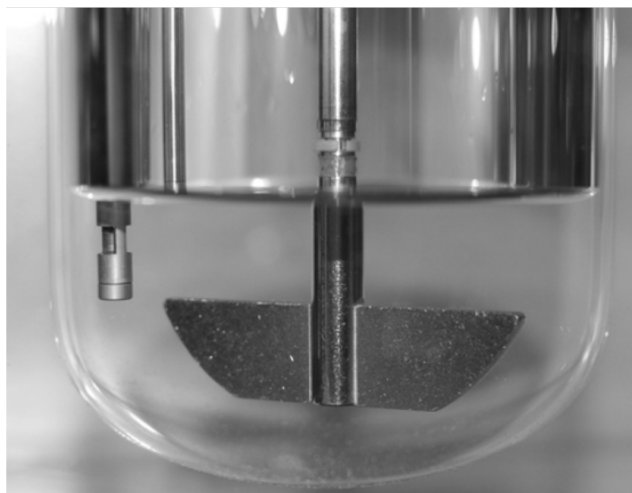


Abb. 53 Faseroptische UV-Tauchsonde im Versuchsaufbau in Freisetzungsgefäß mit Blattrührerapparatur (200 ml Medium).

Die Menge des eingesetzten Mediums lag bei 200 ml oder 300 ml. Die Bestimmung der Absorption erfolgte mit einer faseroptischen Tauchsonde (T300-RT) mit der Spaltbreite 0,5 cm (Abb. 53). Dabei wurde Licht aus einer Deuterium-Wolfram Halogen Lichtquelle (DH-2000-BAL) über eine Glasfaserleitung durch das Medium geleitet, von einem Spiegel reflektiert und durch eine zweite Glasfaserleitung zu einem Signalwandler (USB-4000-UV-VIS) geleitet. Die Berechnung des Gehalts erfolgte nach der Kalibrierungsfunktion in Abb. 54.

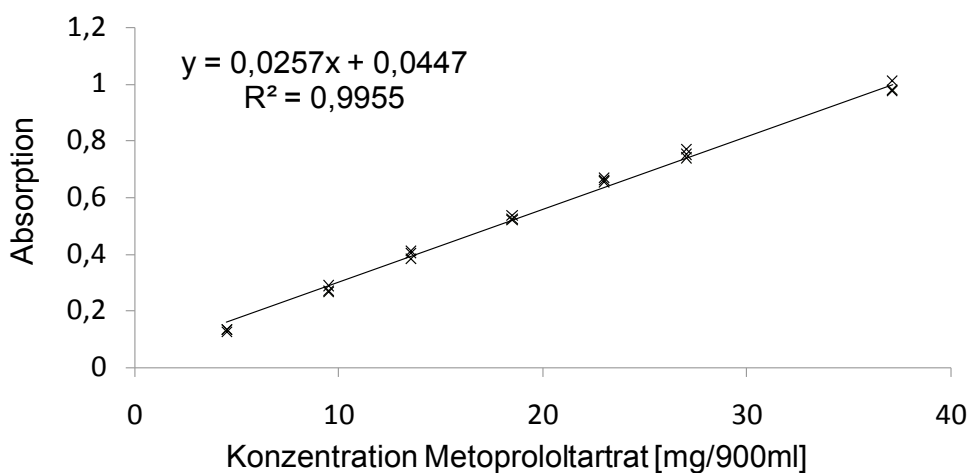


Abb. 54 UV-Absorption von Metoprololtartrat in gereinigtem Wasser bei 223 nm bestimmt mittels faseroptischem System (n=3).

6.4 Analytische Methoden

6.4.1 Schnittmessungen

Die Kraft, die benötigt wurde, um Tabletten von der zylindrischen Arzneiform zu trennen, wurde mittels eines Universalprüfgerätes H10KM (Hess, Sonsbeck, Deutschland), ausgerüstet mit einer 1000 N Kraftmessdose (Hounsfield, Surrey, England), bestimmt. Es wurde eine Schneidevorrichtung neu entwickelt und konstruiert, die aus zwei Bauteilen besteht (Abb. 55). Diese wurde zwischen zwei Schraubvorrichtungen fixiert (Abb. 55), von denen die obere an einer Kraftmessdose befestigt war. Dieser Teil ist mit einem beweglichen Balken des Prüfgeräts verbunden und ermöglicht dadurch die Aufnahmen von Kraft-Weg-Diagrammen. Da Reibung in der Schneidevorrichtung nicht vollständig zu vermeiden war, wurde vor jeder Versuchsreihe eine Leermessung durchgeführt und die hierbei benötigte Kraft von den gemessenen Werten subtrahiert. Es wurden jeweils 20 Messungen durchgeführt mit einer Geschwindigkeit von 100 mm/min.

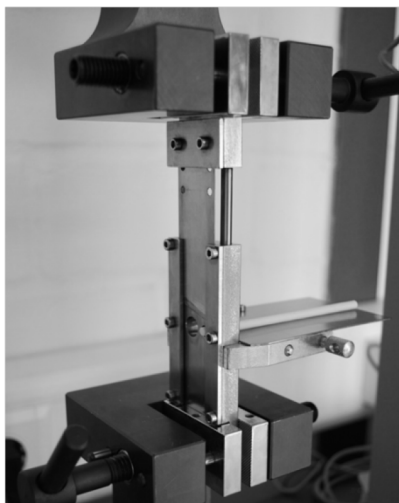
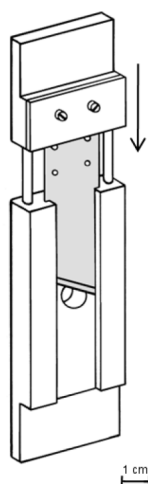


Abb. 55 links: Technische Zeichnung einer neu entwickelten Schneidevorrichtung zur Aufnahme von Kraft-Weg Diagrammen während des Abteilvergangs, rechts: Abbildung in der Versuchsausführung mit waagrecht platziertem Extrudat, $d=2,7$ mm.

6.4.2 Gehaltsbestimmung mittels HPLC

Der Carvedilol-Gehalt wurde mittels einer HPLC Anlage LaChrom Elite mit einem L-2300 Säulenofen (40°C), einer L-2130 Pumpe, einem L-2200 Autosampler und einem L2400 UV/Vis Detektor (Hitachi, Tampa, USA) bei einer Wellenlänge von 280 nm bestimmt. Eine Säule Chromolith Performance RP-8e 100-4.6 mm (Merck, Darmstadt, Deutschland) wurde verwendet. Die Methode basiert auf einer bereits publizierten Methode von Stojanovic et al. (2005). Als Fließmittel wurde ein Gemisch aus 45% Acetonitril und 55% Wasser/Ameisensäure pH 2,5 bei einer Flussrate von

0,5 ml/min verwendet. Der Gehalt wurde anhand der Peakfläche ermittelt. Dazu wurden jeweils nach 15 vermessenen Proben 5 externe Standards der Ausgangssubstanz Carvedilol mit verschiedenen Konzentrationen jeweils 3-fach vermessen und auf Linearität geprüft. Die Arzneiträger wurden jeweils in 100,0 ml Methanol gelöst und anschließend filtriert. Zur Bestimmung des Akzeptanzwertes nach Ph.Eur. 2.9.40 wurden jeweils 10 Arzneiträger vermessen, der Mittelwert gebildet und nach Gl. 2 berechnet.

$$AV = |M - \bar{X}| + k \times s \quad (\text{Gl. 2})$$

$\bar{X}$ ist der Mittelwert der Einzelgehalte als Prozentsatz des vorgegebenen Wertes, M der Referenzwert, s die Standardabweichung und k die Akzeptanzkonstante (für n=10 ist k=2,4). Der Test gilt bei einem AV Wert ≤ 15 als bestanden.

6.4.3 Gehaltsbestimmung mittels UV-Spektroskopie

Der Metoprololtartrat-Gehalt wurde mittels Photometer (Lambda 25, Perkin Elmer, Rodgau-Juegesheim, Deutschland) bei 223 nm bestimmt. Zur Kalibrierung wurden 5 Konzentrationen der Ausgangssubstanz vermessen (n=3) und auf Linearität überprüft. Der Akzeptanzwert wurde aus jeweils 10 vermessenen Arzneiträgern nach Gl. 2 berechnet.

6.4.4 Feuchtesorption

Die Sorptionsanalyse mit Wasser wurde bei 25°C in einem Sorptionsprüfsystem (SPS 11, Projekt Messtechnik, Ulm, Deutschland) vorgenommen. In zwei Zyklen wurde die relative Feuchte in 10% Schritten von 0%-90% rF und 90-0% rF verändert. Alle zehn Minuten wurden die Proben gewogen. Der Wechsel auf die nächste Stufe der relativen Feuchte erfolgte, nachdem für mindestens 30 Minuten keine Massenänderung um mehr als 0,01% auftrat. Jede Probe wurde zweimal vermessen.

6.4.5 Thermomechanische Analyse

Zur Bestimmung von Quellungseigenschaften der Arzneiträger mit verlängerter Wirkstofffreisetzung wurde eine Thermomechanische Analyse bei 37°C durchgeführt nach Knop und Matthée (1998). Verwendet wurde eine TA 3000 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) mit einer TMA40-Messzelle. 2 mm hohe Arzneiträger wurden in einen Glastiegel gegeben und mit einer 0,1 mm starken Silberplatte belegt, um ein Eindringen des mit einer Kraft von 0,01 N aufliegenden Messfühlers in den Arzneiträger zu verhindern. Zur Einleitung der Quellung wurden jeweils 0,25 ml Wasser in den Tiegel gegeben und 65 min lang vermessen. Die Messungen wurden zweimal wiederholt.

6.4.6 Wassergehalt - Karl-Fischer Titration

Mittels Karl-Fischer Titration wurde der Wassergehalt der Ausgangssubstanzen bestimmt. Die Titration erfolgte mit einem automatischen Karl-Fischer Titrator DL 18 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland). Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Wassergehalt in %. Die Messungen wurden einmal wiederholt.

6.4.7 Mikroskopie

Für lichtmikroskopische Aufnahmen, auch mit polarisiertem Licht, wurde das Mikroskop DMLB (Leica Microsystems, Cambridge, Großbritannien) mit angeschlossener Digitalkamera Leica CS 300 verwendet. Für Detailaufnahmen abgeteilter Arzneiträger wurde ein Stereomikroskop (Leica MZ 75) mit einer Kaltlichtquelle eingesetzt.

6.4.8 Bildgebende Nahinfrarot-Spektroskopie

Zur Beurteilung der Verteilung der Arzneistoffe in den Extrudaten wurden Quer- und Längsschnitte mit der Nahinfrarot-Chemical Imaging-Methode (NIR-CI) vermessen. Dies erfolgte mit dem NIR-CI Mikroskop 2450 ausgerüstet mit Polarisator, einem Detektor (320 x 256 Pixel) und der SapphireGo Software (Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien). Der spektrale Bereich von 1200 bis 2400 nm wurde in 10 nm-Schritten für jedes Pixel aufgenommen. Es wurde eine Vergrößerung von 79,9 µm/Pixel gewählt. Damit ergab sich eine untersuchte Fläche von ca. 26 * 20 mm. Die Auswertung und Normierung der Spektren erfolgte mit der ISys 5.0 Software (Malvern Instruments). Als Referenz dienten die Spektren der einzelnen Ausgangssubstanzen. Um die Pixel der vermessenen Proben den Ausgangssubstanzen zuzuordnen, wurde eine multivariate Datenanalyse durchgeführt. Dabei wurde aus dem Hybridspektrum die Wahrscheinlichkeit für die Anwesenheit jeder Ausgangssubstanz ermittelt. Es wurden graphische Darstellungen generiert, die die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Substanz in Graustufen wiedergeben. Die Graustufenskala wurde automatisch erstellt, wobei die Differenz zwischen hell und dunkel auch sehr klein sein kann. Um die Relevanz dieser Differenz zu überprüfen, wurde jeweils an einer Stelle mit sehr hoher und sehr niedriger Wahrscheinlichkeit für die jeweilige Substanz ein Vergleich mit dem Spektrum der Ausgangssubstanz durchgeführt.

6.4.9 Röntgendiffraktometrie

Für röntgendiffraktometrische Messungen wurde das Pulverdiffraktometer X'Pert MDP PW3040/00 DY 653 (PANalytical B.V., Almelo, Niederlande) unter Verwendung einer Cu-Anodenstrahlung eingesetzt. Die Arzneiträger wurden gemörsert und in einen Probenhalter (d=16 mm) gefüllt. Die Messungen erfolgten von 10° bis 50° (Einstrahlwinkel 2Θ) bei einer Schrittweite von 0.0167° und einer Arbeitsspannung von 40 kV. Zudem wurden alle verwendeten Substanzen einzeln gemessen. Die Messungen wurden einmal wiederholt.

6.4.10 Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Das thermische Verhalten wurde mittels dynamischer Differenzkalorimetrie mit dem Gerät DSC-1 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) untersucht. Ca. 5 mg Probe wurden in einen Aluminiumtiegel mit perforiertem Deckel eingewogen. Ein leerer Tiegel diente als Referenz. Die Aufheizrate betrug 10°C/min von 0°C bis maximal 300°C. Die Messzelle wurde mit 70 ml/min Stickstoff gespült. Die Auswertung erfolgte mittels einer Software (Star^e Version 9.20, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland). Die Messungen wurden einmal wiederholt.

6.4.11 Lagerung

Die Lagerung der Extrudate erfolgte in einem klimatisierten Raum (Rox Lüftungstechnik GmbH, Weitefeld, Deutschland) bei einer Temperatur von $21 \pm 0,2^\circ\text{C}$ und einer relativen Feuchte von $45 \pm 3\%$. Feuchtempfindliche Extrudate (Brausezubereitungen) wurden bei 25°C über Silicagel im Exsikkator gelagert.

6.4.12 Stabilitätsuntersuchungen

Die Stabilitätsuntersuchungen wurden nach der ICH-Richtlinie Q1A unter als accelerated study Stressbedingungen durchgeführt (ICH, 2003). Extrudate wurden mit einer durch Polyethylenterephthalat beschichteten Aluminiumfolie in Sachets eingeschweißt. Die Einlagerung erfolgte bei $40 \pm 2^\circ\text{C}$ und $75 \pm 5\%$ rF in einem Konstantklima-Schrank KBF (Binder, Tuttlingen, Deutschland).

7. Literaturverzeichnis

- Albers, S., Meibohm, B., Mir, T.S., Läer, S., 2008. Population pharmacokinetics and dose simulation of carvedilol in paediatric patients with congestive heart failure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 65, 511-522.
- Allen, J.D., Mungall, D., Cobb, M.E., Ostoich, V.E., Hillmann, R.S., Stroy, G.H., 1992. Integrated drug dosage form and metering system. EP 000000224335B1.
- Azupharma GmbH, 1994. Tablettenartiger Körper mit Bruchkerbe. DE 000009415022U1.
- BASF, 2008. Lutrol® F 68 Poloxamer 188. Technische Information. Ludwigshafen, Deutschland.
- Bauriegel, L., 2007. Dosierspender für freifließendes, schüttfähiges Pulver und partikelförmiges Gut. DE 200 23 931 U1.
- Behn, F., 2001. Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Pharmakogenetik von Carvedilol in Abhängigkeit vom Lebensalter bei pädiatrischen Patienten mit Herzinsuffizienz. Dissertation, Universität Hamburg.
- Bramlage, 2007. Spender für tablettenartige Gegenstände. DE 102008007485A1.
- Bredenberg, S., Nyholm, D., Aquilonius, S.M., Nyström, C., 2003. An automatic dose dispenser for microtablets - A new concept for individual dosage of drugs in tablet form. *International Journal of Pharmaceutics* 261, 137-146.
- Breitkreutz, J., Boos, J., 2007. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 4, 37-45.
- Breitkreutz, J., El-Saleh, F., Kiera, C., Kleinebudde, P., Wiedey, W., 2003. Pediatric drug formulations of sodium benzoate: II. Coated granules with a lipophilic binder. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 56, 255-260.
- Breitkreutz, J., Holzgrabe, U., Kleinebudde, P., Michel, K., Ritter, A., Stieneker, F., 2007. Wann Tabletten geteilt werden dürfen. *Deutsche Apotheker Zeitung* 147, 2854-2855.
- Breitkreutz, J., Wessel, T., Boos, J., 1999. Dosage forms for peroral drug administration to children. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 3, 25-33.
- Breitkreutz, J., Wazlawik, L., 2005. Microdose - Vorrichtung und Verfahren zur Dosierung einer frei wählbaren Anzahl von stückigen Festkörpern. DE 102004001645 A1.
- Brown, D., Ford, J.L., Nunn, A.J., Rowe, P.H., 2004. An assessment of dose-uniformity of samples delivered from paediatric oral droppers. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 29, 521-529.

- Carter, N.J., Keating, G.M., 2008. Controlled-release carvedilol. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 8, 271-282.
- Chadwick, O.A., 1952. Pill dispenser. US 000002729366A.
- Chatlapalli, R., Bhagwand, D.R., 1998. Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids. *International Journal of Pharmaceutics* 161, 179-193.
- Chen, C.S., Brown, C.W., 1994. A drug dissolution monitor employing multiple fiber optic probes and a UV/visible diode array spectrophotometer. *Pharmaceutical Research* 11, 979-983.
- Cho, J.H., Gemperline, P.J., Salt, A., Walker, D.S., 1995. UV/visible spectral dissolution monitoring by in situ fiber-optic probes. *Analytical Chemistry* 67, 2858-2863.
- Cholerton, S., Daly, A.K., Idle, J.R., 1992. The role of individual human cytochromes P450 in drug metabolism and clinical response. *Trends in Pharmacological Sciences* 13, 434-439.
- Colombo, P., 1993. Swelling-controlled release in hydrogel matrices for oral route. *Advanced Drug Delivery Reviews* 11, 37-57.
- Cook, T.J., Edwards, S., Gyemah, C., Shah, M., Shah, I., Fox, T., 2004. Variability in tablet fragment weights when splitting unscored cyclobenzaprine 10 mg tablets. *Journal of the American Pharmacists Association* 44, 583-586.
- Crowley, M.M., Zhang, F., Repka, M.A., Thumma, S., Upadhye, S.B., Battu, S.K., McGinity, J.W., Charles, M., 2007. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 33, 909-926.
- Culpitt, P.J., 1978. Paper compositions incorporating medicaments. GB 2022999A.
- Deadman, L.L.F., 1967. New impregnated or coated films. GB 000001061557A.
- Debont, L., 1989. [Frankreich] Distributeur pour pilules, granules, comprimés ou produits analogues. EP 000000337146A1.
- Dicke, S., 2008. Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen zur Entwicklung von Theophyllin-Depotarzneiformen mit variabler Freisetzung. Dissertation, IPT Verlag, Münster.
- Dingermann T., Zündorf I., 2006. Prädiktive Gendiagnostik in den Händen des Apothekers. *Pharmazeutische Zeitung* 151, 18-29.
- Dobkin, I.T., 1950. Can with built-in dispenser. US 000002664223A.
- Dubey, R., Jamalapuram, S., 2010. Development of intravenously injectable solution of carvedilol using a combination of pH adjustment and micellization. *European Journal of Parenteral & Pharmaceutical Sciences* 15, 47-52.
- Dumortier, G., Grossiord, J.L., Agnely, F., Chaumeil, J.C., 2006. A review of poloxamer 407 pharmaceutical and pharmacological characteristics. *Pharmaceutical Research* 23, 2709-2728.

- European Medicines Agency (EMA), 2006. Formulations of choice for the paediatric population: Reflection Paper. EMA, London.
- Feuerstein, G., Liu, G.L., Yue, T.L., Cheng, H.Y., Hieble, J.P., Arch, J.R.S., Ruffolo, J., Ma, X.L., 1998. Comparison of metoprolol and carvedilol pharmacology and cardioprotection in rabbit ischemia and reperfusion model. *European Journal of Pharmacology* 351, 341-350.
- Food and Drug Administration (FDA), 2009. Tablet splitting: A risky practice. FDA Headquarter, New Hampshire.
- Frobel, A.K., 2010. Untersuchung der Pharmakokinetik von Bisoprolol bei Kindern in einer klinischen Studie und mit physiologiebasierter Simulation als Konsequenz aus einem systematischen Cochrane-Review und als Beitrag zur Optimierung zukünftiger Studien. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- Fux, R., Mörike, K., Pröhmer, A.M.T., Delabar, U., Schwab, M., Schaeffeler, E., Lorenz, G., Gleiter, C.H., Eichelbaum, M., Kivistö, K.T., 2005. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: A prospective clinical study. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 78, 378-387.
- Gak, E., Halkin, H., 2008. Shifting paradigms in the pharmacogenetics of warfarin. *Pharmacogenomics* 9, 1373-1375.
- Garsuch, V., Breitzkreutz, J., 2009. Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73, 195-201.
- Ghebre-Sellassie, I., Martin, C., 2003. Pharmaceutical Extrusion Technology. Marcel Dekker Verlag, New York.
- Giessmann, T., Modess, C., Hecker, U., Zschiesche, M., Dazert, P., Kunert-Keil, C., Warzok, R., Engel, G., Weitschies, W., Cascorbi, I., Kroemer, H.K., Siegmund, W., 2004. CYP2D6 genotype and induction of intestinal drug transporters by rifampicin predict presystemic clearance of carvedilol in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75, 213-222.
- Graff, J.C., 1985. Solid oral dosage dispenser with safety, tamper-proof and sanitation features. US 000004611727A.
- Green, G.A., Berg, C., Valdez, N., and Kaplan, A., 2009. Accuracy and ease of splitting scored Coumadin, Lanoxin and Toprol XL tablets. Poster Präsentation, AAPS Annual Meeting, Los Angeles.
- Giessmann, K., Breitzkreutz, J., Schubert-Zsilavecz, M., Abdel-Tawab, M., 2007. Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 8, 61-70.

- Hansen, I., 1993. Dispenser for pills or tablets. WO 001993011056A1.
- Hattori, Y., Hanya, M., Kondoh, A., Tsunekawa, Y., Ito, T., Tsuzuki, K., Ito, S., Inagaki, K., Nishida, M., 1999. Dosing of a child with a liquid form of cyclosporin using various measuring devices. *Journal of Applied Research* 2, 299-304.
- Heimlich, P.F., 1984. Flowable material dispenser. US 000004579256A.
- Henderson, L.S., Tenero, D.M., Baidoo, C.A., Campanile, A.M., Harter, A.H., Boyle, D., Danoff, T.M., 2006. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of controlled-release carvedilol and immediate-release carvedilol at steady state in patients with hypertension. *American Journal of Cardiology* 98, 17-26.
- Hermanns-Clausen, M., Weinmann, W., Auwärter, V., Ferreiros, N., Trittler, R., Müller, C., Pahl, A., Superti-Furga, A., Hentschel, R., 2009. Drug dosing error with drops-severe clinical course of codeine intoxication in twins. *European Journal of Pediatrics* 168, 819-824.
- Hermes, M., Barnscheid, L., Garsuch, V., Schoettler, P., Dominguez-Hirschi, J., Breitzkreutz, J., 2010. Drug prescription for children: Results of a study on the practical effect of the EU regulation No. 1901/2006 - "Better Medicines for Children" since its coming into effect in January 2007. *Pharmazeutische Industrie* 72, 1334-1344.
- Hoppu, P., Gronroos, A., Schantz, S., Juppo, A.M., 2009. New processing technique for viscous amorphous materials and characterisation of their stickiness and deformability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 72, 183-188.
- Horstmann, M., Laux, W., 2004. Individually dosed foil-form presentation which decomposes rapidly on contact with liquid and contains an active substance, in particular an aromatic substance. US 006682756B1.
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S.C., Gomez, A., Rodriguez-Antona, C., 2007. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacology & Therapeutics* 116, 496-526.
- International Conference on Harmonisation (ICH), (2003). ICH of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Stability testing of new drug substances and products. Q1A (R2).
- Kayitare, E., Vervaet, C., Ntawukulilyayo, J.D., Seminega, B., Bortel, V., Remon, J.P., 2009. Development of fixed dose combination tablets containing zidovudine and lamivudine for paediatric applications. *International Journal of Pharmaceutics* 370, 41-46.

- Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Alander, S.W., Blowey, D.L., Leeder, J.S., Kauffman, R.E., 2003. Developmental pharmacology - Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *New England Journal of Medicine* 349, 1157-1167.
- Keleb, E.I., Vermeire, A., Vervaet, C., Remon, J.P., 2001. Cold extrusion as a continuous single-step granulation and tableting process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 52, 359-368.
- Keshk, M., Kobrya, T., 2009. Arzneistofffreisetzung aus abgeteilten Elementen eines neuen Applikationssystems für die individuelle Arzneimitteltherapie. Abschlussbericht Wahlpflichtpraktikum, Universität Düsseldorf.
- Kircher, W., 2007. Arzneiformen richtig anwenden. DAV, Stuttgart, 17-29.
- Kleinebudde, P., 1997. Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren/ Sphäronisieren. Habilitation, Universität Kiel.
- Knoll AG, 1999. Dosierloeffel für Mikrotabletten. DE 29907996 U1.
- Knop K., Matthée K., 1998. Quellungsmessungen von dünnen Polymerfilmen mittels TMA. *UserCom* 2, 9-10.
- Korsmeyer, R.W., Peppas, N.A., 1981. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. *Journal of Membrane Science* 9, 211-227.
- Laboratoires, Suppo-Steril, 1977. Bouchon pour le comptage et la distribution de granules. FR 000002396697A1.
- Le Blanc, G.J., 1960. Tablet dispenser. US 000003079043A.
- Lindberg, N.O., Myrenas, M., Tufvesson, C., Olbjer, L., 1988a. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50D. Determination of mean residence time. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14, 649-655.
- Lindberg, N.O., Tufvesson, C., Holm, P., Olbjer, L., 1988b. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw extruder, Baker Perkins MPF 50 D. Influence on intragranular porosity and liquid saturation. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 14, 1791-1798.
- Lindner, W., 1994. Hydrodynamikabhängigkeit der Arzneistofffreisetzung aus nichtionischen Hydrokolloid-Einbettungen insbesondere löslichen Celluloseethern. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- Lindner, W.D., Möckel, J.E., Lippold, B.C., 1996. Controlled release of drugs from hydrocolloid embeddings. *Pharmazie* 51, 263-272.
- McConnel, J.A., Williamson, E.W., 1971. Pill dispensing device having plural cut-off trap chamber. US 000003730387A.

- McDevitt, J.T., Gurst, A.H., Chen, Y., 1998. Accuracy of tablet splitting, *Pharmacotherapy* 18, 193-197.
- Möckel, J.E., 1990. Mechanismus kontinuierlicher und gepulster Arzneistofffreisetzung aus Hydrokolloidmatrices. Dissertation, Universität Düsseldorf.
- Neavin, W.T., 1973. Pill dispenser with movable trap chamber and agitator. US 000003885703A.
- Quinzler, R., Gasse, C., Schneider, A., Kaufmann-Kolle, P., Szecsenyi, J., Haefeli, W. E., 2006. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *European Journal of Clinical Pharmacology* 62, 1065-1073.
- Ronca, R., 2007. Pharmaceutical single dosage form. EP 1923056 A1.
- Rosenberg, J.M., Nathan, J.P., Plakogiannis, F., 2002. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets. *Journal of the American Pharmacists Association* 42, 200-205.
- Russell, H.S., 1966. Methods and means for administering drugs. US 000003444858A.
- Salamé, S.B., 1991. Distributeur doseur notamment pour des granules homéopathiques pilules, comprimés ou autres produits analogues. EP 000000470919A1.
- Santos, H., Veiga, F.M., Pina, E., Sousa, J.J., 2004. Compaction, compression and drug release characteristics of xanthan gum pellets of different compositions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 21, 271-281.
- Schmidt, W., 1986. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-Wirkstoffe, Reagenzien oder andere Wirkstoffe. EP 0219762A1.
- Schoenefeld, P., 1980. Dosierspender. DE 3048865 A1.
- Scholz, O.A., Wolff, A., Schumacher, A., Giannola, L.I., Campisi, G., Ciach, T., Velten, T., 2008. Drug delivery from the oral cavity: focus on a novel mechatronic delivery device. *Drug Discovery Today* 13, 247-253.
- Schomakers, J., Grummel, A., 2002. Dosing stick containing rod-shaped tablets, WO 02/102296 A1.
- Schuster, W., 1988. Dosierspender. DE 3632546 A1.
- Shah, A.C., Britten, N.J., 1990. Novel divisible tablet designs for sustained release formulations. *Journal of Controlled Release* 14, 179-185.

- Shojai, A., Menzel, S., 2009. Inbetriebnahme des UV/VIS Fiber Optic Sensor System – Möglichkeiten und Grenzen der UV/VIS Sonde. Abschlussbericht Wahlpflichtpraktikum, Universität Düsseldorf.
- Siepmann, J., Peppas, N.A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 48, 139-157.
- Sobhani, P., Christopherson, J., Ambrose, P.J., Corelli, R.L., 2008. Accuracy of oral liquid measuring devices: Comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *The Annals of Pharmacotherapy* 42, 46-52.
- Solomon, L., Kaplan, A.S., 2010. Method of administering a partial dose of a segmented pharmaceutical tablet. US 0000007713547B2.
- Standing, J.F., Tuleu, C., 2005. Paediatric formulations-getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics* 300, 56-66.
- Stanley, T.H., 1989. Apparatus and methods for use in administering medicaments by direct medicament contact to mucosal tissues. US 000005122127A.
- Stegemann, S., Ecker, F., Maio, M., Kraahs, P., Wohlfart, R., Breitzkreutz, J., Zimmer, A., Bar-Shalom, D., Hettrich, P., Broegmann, B., 2010. Geriatric drug therapy - Neglecting the inevitable majority. *Ageing Research Reviews* 9, 384-398.
- Stojanovic, J., Marinkovic, V., Vladimirov, S., Velickovic, D., Sibinovic, P., 2005. Determination of carvedilol and its impurities in pharmaceuticals. *Chromatographia* 62, 539-542.
- Talukdar, M.M., Kinget, R., 1995. Swelling and drug release behaviour of xanthan gum matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 120, 63-72.
- Talukdar, M.M., Michoel, A., Rombaut, P., Kinget, R., 1996. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *International Journal of Pharmaceutics* 129, 233-24.
- Teng, J., Song, C.K., Williams, R.L., Polli, J.E., 2002. Lack of medication dose uniformity in commonly split tablets. *Journal of the American Pharmacists Association* 42, 195-199.
- Thomas, M.D., Ryder, F.E., 1976. Pill dispenser. US 000003991908A.
- Thommes, M., Lieven, B., Rosier, J., 2010. 800 mg darunavir tablets prepared by hot melt extrusion. *Pharmaceutical Development and Technology*. doi:10.3109/10837450.2010.508077.
- Thomson, S.A., Tuleu, C., Wong, I.C.K., Keady, S., Pitt, K.G., Sutcliffe, A.G., 2009. Minitablets: New modality to deliver medicines to preschool-aged children. *Pediatrics* 123, 235-238.

- Uroshevich, M., Powers, T., Sperber, R.L., 1975. Child-resistant pill dispenser. US 000003889847A.
- Van Santen, E., Barends, D.M., Frijlink, H.W., 2002. Breaking of scored tablets: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53, 139-145.
- Velten, T., Schuck, H., Knoll, T., Scholz, O., Schumacher, A., Goettsche, T., Wolff, A., Beiski, B.Z., 2006. Intelligent intraoral drug delivery microsystem. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Journal of Mechanical Engineering Science* 220, 1609-1617.
- Warren, R.P., 1940. Dispenser for Tablets. US 000002227167A.
- Weber, M.A., Sica, D.A., Tarka, E.A., Bakris, G.L., 2007. Controlled release carvedilol in the treatment of essential hypertension. *American Journal of Cardiology* 99, 430.
- Wessel, T., Breitzkreutz, J., Ahlke, E., Hempel, G., Boos, J., 2001. Problems with mercaptopurine tablets in maintenance therapy. *Krankenhauspharmazie* 22, 325-329.
- Wörtz, K., Wening, K., 2006. Druck- und Zugmessungen zur Bestimmung erforderlicher Kräfte für die Anwendung von Fertigarzneimitteln. Abschlussbericht Wahlpflichtpraktikum, Universität Düsseldorf.
- World Health Organisation (WHO), 2009a. Application for inclusion of carvedilol (Paediatrics). 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. WHO Hauptquartier, Genf.
- World Health Organisation (WHO), 2009b. Report of the Informal Expert Meeting on Dosage Forms of Medicines for Children. WHO Hauptquartier, Genf.
- Yin, H.S., Mendelsohn, A.L., Wolf, M.S., (2010). Parents' medication administration errors. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 164, 181-186.
- Zhao, N., Zidan, A., Tawakkul, M., Sayeed, V.A. Khan, M., 2010. Tablet splitting: Product quality assessment of metoprolol succinate extended release tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 401, 25-31.
- Zhou, S.F., Di, Y.M., Chan, E., Du, Y.M., Chow, V.D.W., Xue, C.C., Lai, X., Wang, J.C., Li, C.G., Tian, M., Duan, W., 2008. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Current Drug Metabolism* 9, 738-784.
- Zineh, I., Beitelshees, A.L., Gaedigk, A., Walker, J.R., Pauly, D.F., Eberst, K., Leeder, J.S., Phillips, M.S., Gelfand, C.A., Johnson, J.A., 2004. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 76, 536-544.

8. Publikationsverzeichnis

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2010. Novel delivery device for monolithical solid oral dosage forms for personalized medicine. International Journal of Pharmaceutics 395, 174-181.

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2011. Oral drug delivery in personalized medicine: Unmet needs and novel approaches. International Journal of Pharmaceutics 404, 1-9.

Wening, K., Thommes, M., Breitzkreutz, J. Individual oral therapy with immediate release and effervescent formulations delivered by the Solid Dosage Pen. (in Vorbereitung).

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2009. Novel monolithical solid dosage form for personalized medicine.

Vortrag, 3rd PSSRC Symposium, Kopenhagen, Dänemark.

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2010. Extrusion process for manufacturing novel oral solid dosage forms for personalized medicine.

Vortrag, 7th APV World Meeting, Valletta, Malta

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2010. Paediatric doses from effervescent formulation delivered by the Solid Dosage Pen.

Vortrag, 2nd Conference of the EuPFI, Berlin, Deutschland

Wening, K., Breitzkreutz, J., 2009. Novel device with monolithical solid dosage form for personalized medicine.

Poster-Präsentation, Jahrestagung der DPhG, Jena, Deutschland

Wening, K., Stoltenberg, I., Breitzkreutz, J., 2010. In-situ dissolution monitoring of fast-dissolving and low dose dosage forms for paediatrics using UV/VIS fiber optical probe.

Poster-Präsentation, 7th APV World Meeting, Valletta, Malta

Wening, K., Thommes, M., Breitzkreutz, J., 2010. Different Formulations for oral use in personalized medicine delivered by the Solid Dosage Pen.

Poster-Präsentation, FIP/PSWC AAPS Annual Meeting, New Orleans, USA

9. Danksagung

Ich danke Prof. Jörg Breitreutz für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Überlassung eines interessanten und aktuellen Themas, sowie für die Unterstützung und immerwährende Diskussionsbereitschaft. Besonders bedanken möchte ich mich für die Möglichkeit zur Weiterbildung auf internationalen Kongressen, Symposien und Seminaren.

Herrn Prof. Peter Kleinebudde danke ich für die Bereitschaft, die vorliegende Arbeit zu beurteilen, sowie für die vielen konstruktiven Ratschläge und Diskussionen.

Jürgen Schomakers und Dr. Andreas Grummel danke ich für die Überlassung ihrer Idee zu einem arzneistoffhaltigen Stift, die Hilfestellung und Diskussionsbereitschaft zu Beginn der Arbeit.

Stefan Stich gilt ganz besonderer Dank für die Hilfe bei der Erstellung technischer Zeichnungen und die vielen Hilfestellung zur Optimierung des Dosiersystems.

Dem Team der Feinmechanik unter Gerd Büttgenbach, insbesondere Corell Spöringer, danke ich für die Anfertigung der Prototypen und weiterer Gerätschaften.

Dr. Markus Thommes danke ich für seine Hilfestellungen und die vielen regen Diskussionen auf dem Gebiet der Extrusion.

Annemarie Schmitz gilt mein Dank für die Hilfestellung und Durchführung bei der HPLC Analytik und Karin Matthée für die Durchführung von DSC-Messungen.

Den Studenten Anna Shojai, Stephan Menzel, Maryam Keshk und Tatjana Kobrya danke ich für die Zusammenarbeit bei der Herstellung und Analytik von Brausezubereitungen.

Meinen Kollegen danke ich für die unvergessliche Zeit am Institut und auf Reisen, insbesondere bei Ines Stoltenberg, Dr. Dejan Djuric, sowie meinen Büronachbarn Joshua Müller und Susann Just für viele angenehme Stunden und Diskussionen und bei Katharina Wörtz für die gemeinsame Zeit über die vielen Jahre des Ausbildungswegs.

Meinen Eltern danke ich herzlich für ihre Unterstützung während der gesamten Ausbildungszeit.