

Flexible Arzneistoffbeladung orodispersibler Filme durch Bedrucken

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Eva Maria Hoffmann

aus Goch

Düsseldorf, Mai 2012

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. Jörg Breitzkreutz

Koreferent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2012

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Ziele der Arbeit.....	1
1.1. Einleitung.....	1
1.2. Zielsetzung der Arbeit.....	7
2. Allgemeiner Teil.....	8
2.1. Orodispersible Filme.....	8
2.1.1. Vor- und Nachteile von orodispersiblen Filmen.....	11
2.1.2. Inhaltsstoffe von orodispersiblen Filmen.....	12
2.1.2.1. Arzneistoffe.....	12
2.1.2.2. Filmbildende Polymere.....	12
2.1.2.3. Weichmacher.....	13
2.1.2.4. Weitere Hilfsstoffe.....	14
2.1.3. Herstellung von orodispersiblen Filmen.....	15
2.1.3.1. Gießverfahren aus Polymerlösungen.....	15
2.1.3.2. Schmelzextrusion.....	19
2.1.3.3. Weitere Herstellungsmethoden.....	19
2.1.4. Verpackung von orodispersiblen Filmen.....	19
2.1.5. Anforderungen an orodispersible Filme.....	20
2.1.6. Biopharmazeutische Aspekte.....	20
2.1.7. Potential und Zukunftsperspektiven.....	21
3. Ergebnisse und Diskussion.....	23
3.1. Gießen von arzneistoffhaltigen orodispersiblen Filmen.....	23
3.1.1. Einleitung.....	23
3.1.2. Entwicklung und Herstellung von orodispersiblen Filmen mit dem Gießverfahren.....	23
3.1.3. Charakterisierung der mit dem Gießverfahren hergestellten orodispersiblen Filme.....	24
3.1.4. Stabilität der mit dem Gießverfahren hergestellten orodispersiblen Filme mit Rasagilinmesilat.....	30
3.1.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern.....	30
3.1.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH.....	31
3.1.5. Zusammenfassung.....	35
3.2. Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung arzneistofffreier Trägerfilme.....	36
3.2.1. Einleitung.....	36
3.2.2. Entwicklung, Vergleich und Optimierung unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Zerfallszeit von orodispersiblen Filmen.....	36
3.2.2.1. Entwicklung und Vergleich unterschiedlicher Zerfallstests.....	36
3.2.2.2. Optimierung des modifizierten Zerfallstesters nach Arzneibuch.....	39
3.2.2.3. Zusammenfassung.....	40
3.2.3. Auswahl der Hilfsstoffe für arzneistofffreie Trägerfilme.....	41
3.2.3.1. Herstellung der Trägerfilme.....	41
3.2.3.2. Charakterisierung der Trägerfilme.....	42
3.2.3.3. Zusammenfassung.....	47
3.2.4. Optimierung der Trägerfilme.....	47
3.2.4.1. Einfluss des Crospovidongehalts auf die Filmeigenschaften.....	47
3.2.4.1.1. Herstellung der Trägerfilme.....	47

3.2.4.1.2. Charakterisierung der Trägerfilme	48
3.2.4.2. Einfluss des Feststoffgehalts auf die Filmeigenschaften.....	50
3.2.4.2.1. Herstellung der Trägerfilme	50
3.2.4.2.2. Charakterisierung der Trägerfilme	51
3.2.4.3. Einfluss unterschiedlicher Hypromellosequalitäten auf die Filmeigenschaften	52
3.2.4.3.1. Herstellung der Trägerfilme	52
3.2.4.3.2. Charakterisierung der Trägerfilme	52
3.2.4.4. Zusammenfassung	53
3.2.5. Übertragung der Trägerfilmherstellung auf den Großmaßstab.....	53
3.2.5.1. Herstellung der Trägerfilme im Großmaßstab	53
3.2.5.2. Charakterisierung der im Großmaßstab hergestellten Trägerfilme.....	55
3.2.5.3. Zusammenfassung	57
3.3. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Arzneistofflösungen.....	58
3.3.1. Einleitung.....	58
3.3.2. Arzneistoffauftrag mittels Tropfverfahren und Stempeldruck.....	58
3.3.2.1. Vorüberlegungen und Vorversuche	58
3.3.2.2. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung.....	59
3.3.2.3. Entwicklung und Herstellung von orodispersiblen Filmen mittels Tropfverfahren und Stempeldruck	60
3.3.2.4. Charakterisierung der betropften und bestempelten orodispersiblen Filme	61
3.3.2.5. Stabilität betropfter und bestempelter orodispersibler Filme mit Rasagilinmesilat	63
3.3.2.6. Zusammenfassung	66
3.3.3. Arzneistoffauftrag mittels Flexodruck.....	67
3.3.3.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung.....	67
3.3.3.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Flexodruck	68
3.3.3.3. Charakterisierung der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme	70
3.3.3.4. Stabilität der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme mit Rasagilinmesilat.....	77
3.3.3.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern	77
3.3.3.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH.....	78
3.3.3.5. Zusammenfassung	82
3.3.4. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen	83
3.3.4.1. Einleitung.....	83
3.3.4.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Sprühdüsen....	83
3.3.4.3. Charakterisierung der besprühten orodispersiblen Filme.....	84
3.3.4.4. Zusammenfassung	86
3.3.5. Arzneistoffauftrag mittels Tintenstrahldruck.....	88
3.3.5.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung.....	88
3.3.5.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Tintenstrahldruck	89
3.3.5.3. Charakterisierung der mittels Tintenstrahldruck bedruckten orodispersiblen Filme	89
3.3.5.4. Zusammenfassung	93
3.4. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Arzneistoffsuspensionen.....	94
3.4.1. Einleitung.....	94
3.4.2. Suspensionsauftrag mittels Flexodruck	94

3.4.2.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucksuspension	94
3.4.2.2. Entwicklung und Herstellung von mit Suspensionen bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Flexodruck.....	98
3.4.2.3. Charakterisierung der mit Suspensionen bedruckten orodispersiblen Filme.....	98
3.4.2.4. Stabilität der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme mit Tadalafil	104
3.4.2.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern.....	104
3.4.2.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH	105
3.4.2.5. Zusammenfassung.....	107
3.5. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Schmelzen.....	108
3.5.1. Einleitung	108
3.5.2. Herstellung und Charakterisierung der Druckschmelzen	108
3.5.2.1. Arzneistoffschmelzen.....	108
3.5.2.2. Hilfsstoffschmelzen mit suspendiertem oder gelöstem Arzneistoff.....	108
3.5.3. Herstellung von mit Schmelzen betropften und bestempelten orodispersiblen Filmen.....	111
3.5.4. Charakterisierung der mit Schmelzen betropften und bestempelten orodispersiblen Filme.....	111
3.5.5. Zusammenfassung.....	112
3.6. Vergleich und Potential der unterschiedlichen Verfahren zur Herstellung von arzneistoffhaltigen orodispersiblen Filmen.....	113
4. Zusammenfassung.....	115
5. Summary	117
6. Experimenteller Teil.....	119
6.1. Materialien.....	119
6.2. Herstellung der orodispersiblen Filme.....	121
6.2.1. Labormaßstab	121
6.2.2. Übertragung der Trägerfilmherstellung vom Labor- auf den Großmaßstab	122
6.3. Bedrucken von orodispersiblen Filmen.....	123
6.3.1. Bedrucken mit dem Tropfverfahren und Stempeldruck	123
6.3.1.1. Herstellung der Drucklösung	123
6.3.1.2. Herstellung der Druckschmelze	123
6.3.1.3. Drucktechnik.....	123
6.3.2. Bedrucken mit dem Flexodruckverfahren.....	124
6.3.2.1. Herstellung der Drucklösung	124
6.3.2.2. Herstellung der Drucksuspension.....	124
6.3.2.3. Flexodruck	124
6.3.3. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen	125
6.3.3.1. Herstellung der Drucklösung	125
6.3.3.2. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen.....	125
6.3.4. Bedrucken mit dem Thermischen Tintenstrahl Druck.....	126
6.3.4.1. Herstellung der Drucklösung	126
6.3.4.2. Thermischer Tintenstrahl Druck	126
6.4. Rheologie.....	126
6.5. Oberflächenspannung.....	127
6.6. Kontaktwinkelmessungen	127
6.7. Laserdiffraktometrie.....	127

6.8. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC).....	127
6.9. Röntgendiffraktometrie	127
6.10. Morphologie der Filme	128
6.10.1. Dicke.....	128
6.10.2. Flächengewicht.....	128
6.10.3. Visuelle Bewertung.....	128
6.10.4. Fotografie.....	128
6.10.5. Polarisations- und Lichtmikroskopie	128
6.10.6. Rasterelektronenmikroskopie	128
6.10.7. Bildgebende Nahinfrarotspektroskopie	128
6.11. Zugprüfungen	130
6.12. Zerfallstests.....	131
6.12.1. Petrischalenmethode	131
6.12.2. Diarahmenmethode	131
6.12.3. Zerfallstester nach Ph. Eur.	131
6.12.4. Modifizierter Zerfallstester	131
6.12.5. Rotierender Schwamm.....	134
6.12.6. <i>In vivo</i> Zerfallstest	134
6.13. Gehaltsbestimmung.....	134
6.13.1. Rasagilinmesilat	135
6.13.2. Tadalafil.....	138
6.14. Freisetzung.....	141
6.15. Stabilitätsuntersuchungen.....	141
6.15.1. Hygrostatenkammern.....	141
6.15.2. Lagerung im Primärpackmittel nach ICH	141
7. Literatur	143
8. Danksagung.....	152

Abkürzungsverzeichnis

A	Absorptions-Datensatz der Probe
AAPS	<i>„American Association of Pharmaceutical Scientists“</i>
ASTM	<i>„American Society for Testing and Materials“</i>
AV	Akzeptanzwert
B	Datensatz der <i>„background“</i> -Probe
CYP	Cytochrom P 450
D	Datensatz der <i>„dark“</i> -Probe
DIN	Deutsches Institut für Normung
DRM	Diarahmenmethode
DSC	dynamische Differenzkalorimetrie
EMA	<i>„European Medicines Agency“</i>
EN	Europäische Norm
EPDM	Ethylen-Propylen-Dien-Monomer
F	Zugkraft
F _B	Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs
FDA	<i>„Food and Drug Administration“</i>
FIP	<i>„Fédération internationale pharmaceutique“</i>
F _{max}	maximale Zugkraft
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPMC	Hypromellose
ICH	<i>„International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“</i>
ISO	Internationale Organisation für Normung
L	Einspannlänge am Probekörper zum Zeitpunkt 0
L0	Messlänge
MW	Mittelwert
MZP	Modifizierter Zerfallstester (Prototyp)
n	Stichprobenumfang
NIR	Nahes Infrarot
ODF	orodispersibler Film

PCT	„ <i>Patent Cooperation Treaty</i> “
PDE	„ <i>permitted daily exposure</i> “
PEG	Polyethylenglykol
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenaktivität
Ph. Eur.	„ <i>Pharmacopoeia Europaea</i> “ (Europäisches Arzneibuch)
PLS 2	„ <i>Partial Least Square Analysis 2</i> “
PSM	Petrischalenmethode
R	Reflexions-Datensatz der Probe
r.F.	relative Feuchte
R ²	Bestimmtheitsmaß
S	Original-Datensatz der Probe
s	Standardabweichung
SNV	„ <i>Standard Normal Variate</i> “
t _{max}	Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration
U/min	Umdrehungen pro Minute
USP	„ <i>United States Pharmacopoeia</i> “ (US-amerikanisches Arzneibuch)
UV	Ultraviolettstrahlung
V _k	Variationskoeffizient
ΔL	Vergrößerung der Probekörperlänge zwischen den Klemmen
α	Signifikanzniveau
ε _{max}	maximale nominelle Dehnung
ε _t	nominelle Dehnung
ε _{tB}	nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs
σ	Spannung
σ _B	Bruchspannung

1. Einleitung und Ziele der Arbeit

1.1. Einleitung

Orodispersible Filme (ODFs) sind dünne, folienartige Arzneistoffträger, die innerhalb von Sekunden im Mund zerfallen. Ihre Applikation ist einfach und diskret. Eine Einnahme mit Wasser ist in der Regel nicht notwendig. ODFs sind somit eine ideale Arzneiform für unterwegs und sind auch für Kinder, Ältere oder Patienten mit Schluckbeschwerden leicht einzunehmen (Breitkreutz und Boos 2007; Reiner *et al.* 2010).

ODFs sind seit April 2012 im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur. 7.4) unter der Monographie ‚*oromucosal preparations*‘ aufgeführt. Die gebräuchlichste Herstellungsmethode ist das Ausgießen und Rakeln von flüssigen Polymerzubereitungen („Gießverfahren“). Dabei wird der Arzneistoff in einer polymerhaltigen Beschichtungsmasse gelöst oder suspendiert. Die Beschichtungsmasse wird auf einer planen, inerten Unterlage ausgerakelt. Die Lösungsmittel werden entfernt, so dass eine Filmbahn entsteht. Dieser wird anschließend in Einzelstücke mit der finalen Größe geschnitten oder gestanzt (Hoffmann *et al.* 2011a). Der Arzneistoff wird bei dieser Herstellungsmethode durch die Rühr- und Trocknungsschritte belastet. Die Verarbeitung hitzeempfindlicher Arzneistoffe kann problematisch sein. Eine weitere Schwierigkeit kann durch die Sedimentation suspendierter Arzneistoffe in der Beschichtungsmasse auftreten, was zu einer ungleichmäßigen Arzneistoffbeladung führen kann. Des Weiteren entstehen beim Schneidprozess arzneistoffhaltige Abfälle, z. B. an den Rändern der Filmbahn.

Die Herstellung eines zunächst arzneistofffreien ODFs und die anschließende Beladung dieses Films mit Arzneistoff mittels Druckverfahren werden in dieser Arbeit als neue, alternative Herstellungsmethode für ODFs untersucht. Dieses Verfahren würde das Verarbeiten auch von hitzeempfindlichen Arzneistoffen erlauben. Die Zugabe des Arzneistoffs würde in diesem Fall nach dem Haupttrocknungsschritt erfolgen. Auch die Menge an arzneistoffhaltigem Abfall wäre reduziert, da das Bedrucken mit Arzneistoff nach dem Schneid- oder Stanzprozess stattfindet. Dies wäre insbesondere für teure Arzneistoffe sinnvoll. Ein nachträgliches Bedrucken würde auch die flexible Herstellung unterschiedlicher Dosisstärken erlauben. Somit wäre die Produktion von Arzneimitteln für die personalisierte und individualisierte Medizin möglich.

Ein Bedarf für eine flexible Gestaltung der Dosis besteht insbesondere in der Therapie von Kindern und älteren Patienten. Die Therapie erfolgt heute in den meisten Fällen mit flüssigen Arzneiformen, wie z. B. Tropfen oder Säfte, die mit Hilfe von Dosierhilfen verabreicht werden, oder durch die, teilweise nicht bestimmungsgemäße, Teilung von festen Darreichungsformen. Eine exakte Dosierung ist durch beide Verfahren nicht gewährleistet (Griessmann *et al.* 2007; Sobhani *et al.* 2008; Van Santen *et al.* 2002). Flüssige und feste Arzneiformen bergen außerdem die Gefahr, dass die verabreichte Dosis von Kindern teilweise wieder ausgespuckt wird. Feste Arzneiformen können von den jungen und alten Patienten oftmals nicht geschluckt werden (Breitkreutz und Boos 2007). Der Einsatz von individuell und genau dosierten, durch Bedrucken hergestellten ODFs würde die Therapieoptionen erweitern, die Einnahme für den Patienten erleichtern und die Therapietreue verbessern.

Ein zusätzlicher Vorteil der Beladung von ODFs mit Arzneistoffen mittels Druckverfahren wäre die Verarbeitbarkeit von besonders potenten oder toxischen Arzneistoffen, wie z. B. Hormonen oder Zytostatika, die besondere Sicherheitsaufwendungen erfordert. Während der wirkstofffreie ODF unter konventionellen Bedingungen hergestellt werden kann, müsste die Beladung und kurzzeitige Trocknung in separaten Sicherheitsbereichen erfolgen. Auf den Einsatz derartiger Arzneistoffe wurde in der vorliegenden Arbeit aus arbeitsschutzrechtlichen Gründen verzichtet. Stattdessen wurden Rasagilinmesilat und Tadalafil als Modellarzneistoffe eingesetzt. Beide Arzneistoffe sind bisher nur in Tablettenform auf dem Markt erhältlich.

Rasagilinmesilat

Rasagilinmesilat (N-propargyl-1-(R)-aminoindan) wird in der Therapie des Morbus Parkinson eingesetzt (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008b). Rasagilin hemmt selektiv und irreversibel die Monoaminoxidase B und damit den Abbau von Dopamin (Weinreb *et al.* 2010). Des Weiteren wird eine neuroprotektive Wirkung diskutiert (Boll *et al.* 2011; Weinreb *et al.* 2010). Rasagilin ist zur Monotherapie und zur Therapie in der Kombination mit L-Dopa zugelassen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008b). Es wird 1 mg Rasagilin pro Tag als Einmaldosis gegeben. Die Bioverfügbarkeit beträgt nur 36 %. Die Halbwertszeit liegt bei drei Stunden, ist aber für den pharmakologischen Effekt unerheblich, da die Monoaminoxidase B irreversibel gehemmt wird. Rasagilin wird in der Leber unter Beteiligung des Enzyms CYP 1A2 metabolisiert. In Deutschland ist Rasagilin unter dem Handelsnamen Azilect® (TEVA Pharma, Kirchzarten, Deutschland) erhältlich. Eingesetzt wird das R-Isomer als Salz der Methansulfonsäure (Abbildung 1).

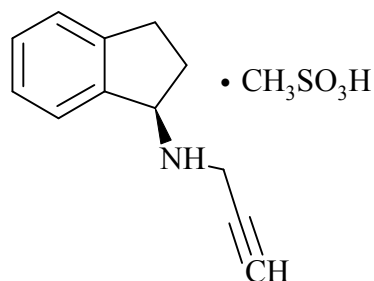


Abbildung 1: Strukturformel von Rasagilinmesilat

Im Gegensatz zum strukturverwandten Selegilin wird Rasagilin nicht zu toxischen Amphetaminmetaboliten abgebaut. Rasagilin ist zehnmal potenter als Selegilin (Weinreb *et al.* 2010). Selegilin ist bereits in Form einer orodispersiblen Darreichungsform, ein Lyophilisat zum Einnehmen (Xilopar™ 1,25 mg Schmelztabletten, Cephalon, München, Deutschland), erhältlich. Nach Gabe als Lyophilisat zum Einnehmen wird Selegilin teilweise über die Mundschleimhaut resorbiert. Dadurch kann die Bioverfügbarkeit deutlich verbessert werden, weshalb statt 10 mg in Tabletten (z. B. Movergan® 10 mg, Orion Pharma, Hamburg, Deutschland) nur 1,25 mg als Einzeldosis in den Lyophilisaten eingesetzt werden müssen. Das Auftreten von Amphetaminmetaboliten und damit verbundene Nebenwirkungen können hierdurch reduziert werden (Clarke *et al.* 2003a; Clarke *et al.* 2003b; Poston und Waters 2007). Zudem bevorzugen Patienten das Lyophilisat in einer Anwendungsbeobachtung, da es einfach einzunehmen ist.

(Clarke *et al.* 2003b). Da Parkinsonpatienten häufig unter Schluckbeschwerden leiden (Fuh *et al.* 1997), ist bei dieser Patientengruppe der Einsatz von orodispersiblen Arzneiformen besonders sinnvoll. Lyophilisate sind allerdings fragil und müssen in sogenannten ‚Peel-Off-Blistern‘ verpackt werden. Diese sind für Parkinsonpatienten, die häufig motorisch eingeschränkt sind, ungeeignet. Für den Wirkstoff Rasagilinmesilat wurde bereits ein bukkaler Film entwickelt (Bukka *et al.* 2010), der aber bisher nicht vermarktet wird.

Rasagilin bzw. Rasagilinmesilat sind bisher nicht in den Arzneibüchern monographiert. In dieser Arbeit wurde Rasagilinmesilat aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit als Modellschubstanz für die Entwicklung und Herstellung von ODFs eingesetzt. Die Löslichkeit in Wasser beträgt 617 mg/ml bei 25 °C (Farshi *et al.* 2010). Nach der Definition des Europäischen Arzneibuchs ist die Schubstanz somit als leicht löslicher Arzneistoff einzustufen.

Tadalafil

Tadalafil ist ein selektiver Hemmer der Phosphodiesterase-5. Es wird eingesetzt zur Therapie der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen-arteriellen Hypertonie. Als Handelsprodukte sind Cialis® für die Indikation erektile Dysfunktion und Adcirca® (beide Lilly, Bad Homburg, Deutschland) für die Behandlung der pulmonalen-arteriellen Hypertonie auf dem Markt erhältlich. Für die Therapie der erektilen Dysfunktion beträgt die Einzeldosis 10 mg bei Bedarf und kann auf maximal 20 mg gesteigert werden. Die Wirkung tritt nach etwa 30 min ein (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008a). Je nach Patientenpräferenz und nach Rücksprache mit dem Arzt können auch täglich 5 mg Tadalafil als Dauermedikation gegeben werden (Lilly Deutschland GmbH 2007). Bei der Therapie der pulmonalen-arteriellen Hypertonie beträgt die Einzeldosis 40 mg. Im Vergleich zu den struktur- und wirkungsverwandten Substanzen Sildenafil und Vardenafil hat Tadalafil mit 17,5 Stunden die längste Halbwertszeit. Die Wirkdauer beträgt damit bis zu 36 Stunden (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008a). Der Abbau des Arzneistoffs erfolgt hauptsächlich in der Leber unter Beteiligung des Enzyms CYP 3A4. Tadalafil wird neuerdings in den USA auch zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt (Martinez-Salamanca *et al.* 2011). Die Food and Drug Administration (FDA) erteilte 2012 die Zulassung für diese Indikation.

Orodispersible Darreichungsformen sind für die Indikation der erektilen Dysfunktion gut geeignet, da der Patient diese diskret und ohne Wasser einnehmen kann. Heinig *et al.* verglichen die Pharmakokinetik von Vardenafil-haltigen orodispersiblen Tabletten mit der von Filmentabletten. Die Bioverfügbarkeit von Vardenafil-haltigen orodispersiblen Tabletten war im Vergleich zu Filmentabletten erhöht, aber nur wenn sie ohne Wasser eingenommen wurden (Heinig *et al.* 2011). Eine Verkürzung der $t_{\max}$ (Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration) konnte nicht festgestellt werden. Ein schnellerer Wirkeintritt von Phosphodiesterase-5-Hemmern bei orodispersiblen Darreichungsformen wurde bisher nicht gezeigt.

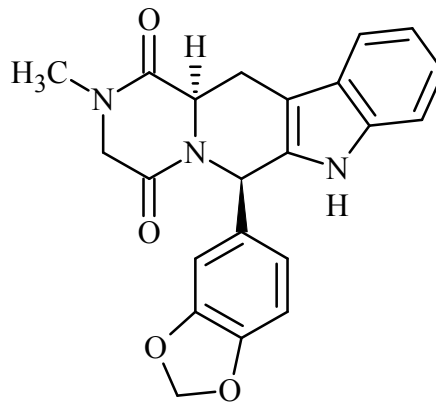


Abbildung 2: Strukturformel von Tadalafil

Tadalafil wurde in die vierte Ergänzung der siebten Ausgabe des Europäischen Arzneibuches aufgenommen. In dieser Arbeit wurde Tadalafil als Modellsubstanz mit einer schlechten Wasserlöslichkeit eingesetzt. Die Löslichkeit in Wasser beträgt nur 2 µg/ml bei 25 °C (Anderson und Gullapalli. 2000). Nach der Definition des Europäischen Arzneibuchs ist Tadalafil somit als praktisch unlöslich in Wasser einzustufen.

Druckverfahren

Die Beladung eines ODFs mit Arzneistoff wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe unterschiedlicher Druckverfahren durchgeführt. Bei Druckverfahren wird eine Druckfarbe auf einen Bedruckstoff aufgebracht, meist mit Hilfe einer Druckform. In der vorliegenden Arbeit umfasst der Term „Druckfarbe“ alle farbigen und nichtfarbigen Zubereitungen, die auf den Bedruckstoff übertragen werden. Dies können Lösungen, Suspensionen oder Schmelzen sein. Der Bedruckstoff wird auch als Substrat oder (Druck-)Träger bezeichnet. Die Druckform bestimmt das gedruckte Bild. Sie besteht aus druckenden und nicht druckenden Elementen. Druckverfahren werden nach der Art der Druckform klassifiziert (Meyer *et al.* 2006):

- Beim Hochdruck liegen die druckenden Elemente auf der Druckform höher als die nicht druckenden Elemente.
- Beim Flachdruck liegen die druckenden und nicht druckenden Elemente auf der Druckform in einer Ebene.
- Beim Tiefdruck liegen die druckenden Elemente auf der Druckform tiefer als die nicht druckenden Elemente.
- Beim Durchdruck ist die Druckform eine Schablone, deren druckenden Stellen die Farbe hindurch lassen, während die nicht druckenden Stellen farbundurchlässig sind.
- „Non-Impact“-Verfahren kommen ohne Druckform aus.

Verschiedene Druckverfahren z. B. für den Aufdruck von Druckfarbe auf feste Arzneiformen wie Tabletten oder Kapseln werden bereits routinemäßig in der Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt. Oftmals dient der Druckvorgang der Kennzeichnung der Arzneiform oder dem Schutz vor Fälschungen (Hilborn 1991; Kane 1969).

Eine neue Technik, das sogenannte ‚*Three Dimensional Printing*TM‘, wird für die Herstellung komplexer oraler Darreichungsformen eingesetzt (Katstra *et al.* 2000). Dabei können komplizierte innere Strukturen und variierende Dichten in der festen Arzneiform erzeugt werden. Der Aufbau der Arzneiform erfolgt dabei schichtweise aus einem Pulverbett. Ein Bindemittel wird computergesteuert gezielt aufgetragen und so die komplexen Strukturen gebildet (Katstra *et al.* 2000). Die Freisetzung z. B. aus Tabletten kann mit dieser Technik gesteuert werden, wobei unterschiedliche Freisetzungskinetiken erzielt werden können (Katstra *et al.* 2000; Rowe *et al.* 2000).

Unterschiedlichste Druckverfahren wurden bereits zur Herstellung von Arzneimitteln angewendet. Das Siebdruckverfahren, welches zu den Durchdruckverfahren zählt, und teilweise auch das Tampondruckverfahren, ein Hochdruckverfahren, weisen eine eher schlechte Dosiergenauigkeit der Druckfarbe auf. Beide Verfahren können außerdem nur mit geringen Druckgeschwindigkeiten betrieben werden (Meyer *et al.* 2006). Der Tintenstrahldruck gehört zu den ‚*Non-Impact-Printing*‘-Verfahren. Der Druck erfolgt berührungsfrei. Der Tintenstrahldruck weist eine gute Dosiergenauigkeit der Druckfarbe auf, kann aber ebenfalls nur mit geringen Druckgeschwindigkeiten betrieben werden. Außerdem können auf Grund der kleinen Druckdüsen nur molekulardisperse oder kolloidale Lösungen, nicht jedoch grobdisperse Suspensionen verarbeitet werden. Tintenstrahldrucker können flexibel eingesetzt werden. Eine genaue Einstellung der gedruckten Menge ist einfach umsetzbar. Daher wurde der Tintenstrahldruck häufig für die Herstellung von Arzneimitteln für die personalisierte Pharmakotherapie vorgeschlagen (s. u.). Die Walzendruckverfahren sind robuste Verfahren, mit denen hohe Dosiergenauigkeiten auch bei hoher Druckgeschwindigkeit erreicht werden können. Sie sind aber nicht so flexibel einsetzbar wie der Tintenstrahldruck. Außerdem sind die Druckformen teuer (Meyer *et al.* 2006).

Arzneistoffhaltige Druckfarben

Die Verwendung von arzneistoffhaltigen Drucklösungen oder -suspensionen ist ebenfalls bereits etabliert. So können transdermale therapeutische Systeme durch einen Druckvorgang mit Arzneistoff beladen werden. Eingesetzt werden dazu meist das Siebdruckverfahren (Ishiguro *et al.* 1982; Meconi und Schumann 2005; Nick *et al.* 1984; Schink *et al.* 2001) oder das Tampondruckverfahren (Anhäuser und Klein 1987a, b). Aber auch das Akkugravurverfahren, das Flexodruckverfahren (Haralambopoulos und Ryan 1998; Schink *et al.* 2001), der Tintenstrahldruck (Becher 1999) oder der Druck mit rotierenden Walzen (Martz 1990) werden in der Patentliteratur für diese Anwendung vorgeschlagen.

Voura *et al.* (2011) führten eine neue Technologie unter dem Begriff „druckbare Medizin“ (‚*printable medicines*‘) ein. Dabei werden individuelle Produkte für die personalisierte Medizin hergestellt. Der Arzneistoff wird auf einen Träger aufgedruckt, der Träger wird aufgerollt und in eine Kapsel gefüllt. Als Dosiervorrichtung für die Drucklösung wird ein piezoelektrischer Ejektor verwendet (Khinast *et al.* 2009). Sandler *et al.* (2011) setzten den thermischen Tintenstrahldruck ein, um Wirkstoffe präzise auf flächige Substrate aus Papier aufzubringen. Der imprägnierte Träger wird dann in Kapseln gefüllt. Der Tintenstrahldruck wurde ebenfalls eingesetzt, um

individuell dosierte orale Filme aus Kartoffelstärke („Esspapier“) herzustellen (Buanz *et al.* 2011). Pardeike *et al.* (2011) gelang das Drucken einer Nanosuspension auf Papier zur Herstellung personalisierter Medizin. US Patent Nr. 2005/0238697 beschreibt die Herstellung einer langsam freisetzenden Arzneiform durch Tintenstrahldruck auf ein essbares Papier aus Stärke (China und Chen 2004). Scoutaris *et al.* (2011) formten feste Dispersionen aus Povidon und Felodipin mit Hilfe des Tintenstrahldrucks und schlugen ihre Anwendung für die personalisierte Medizin vor. Das US Patent Nr. 2005/023000 beschreibt die Herstellung von mehrlagigen Filmen mit dem Tintenstrahldruck (Figueroa und Ruiz 2004). Mehrschichtige Filme mit unterschiedlich schnell freisetzenden Schichten konnten ebenfalls durch ein Druckverfahren oder durch mehrfaches Beschichten hergestellt werden (Ludwig und Krumme 1999). Das US Patent Nr. 4128445 beschreibt das Abscheiden des Wirkstoffs auf einem essbaren Film, der anschließend zu einer festen oralen Arzneiform weiterverarbeitet wird (Sturzenegger *et al.* 1977). Ein weiteres Anwendungsgebiet für arzneistoffhaltige Druckfarben ist die Herstellung von Implantaten (Kunstmann *et al.* 2003; Zugates *et al.* 2008). Das PCT-Patent WO 2005/042045 beschreibt die Beschichtung von Implantaten mit Druckwalzen (Kunstmann *et al.* 2003).

Bedrucken von ODFs

Die grundlegende Idee, ODFs mit arzneistoffhaltigen Druckfarben zu bedrucken, findet sich bereits in den ersten Patenten zu ODFs. Die Filme sollen mit einer Arzneistoffzubereitung bedruckt, besprüht oder imprägniert werden. Alternativ können sie auch in die Arzneistoffzubereitung eingetaucht werden (Culpitt 1978; Deadman 1964). In US Patent Nr. 2004/0208931 wird das Imprägnieren mit Arzneistoff durch elektrostatische Abscheidung erreicht (Friend *et al.* 2003). Das PCT-Patent WO 2004/021917 beschreibt die Herstellung von schnelllöslichen Filmen mit verschiedenen Zonen, die durch ein Druckverfahren gefertigt werden (Gardner *et al.* 2003). Schmidt (1986) beschrieb bereits 1986 die Herstellung mehrschichtiger Filme mit einem Glattwalzenbeschichtungsverfahren. In einem weiteren Patent beansprucht er das Drucken auf Stärke- oder Gelatine-Filmen mittels Akkugravur (Schmidt 1987). Diese patentierten Herstellungsmethoden für ODFs haben sich aber bis heute nicht durchgesetzt. Es sind weder kommerzielle ODF-Produkte erhältlich, die durch Druckverfahren hergestellt werden, noch sind aktuelle Entwicklungsprojekte der Patentinhaber bekannt. Bisher ist auch keine großtechnische Umsetzung der Patentinhalte in der Literatur beschrieben.

1.2. Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Arbeit war die flexible Beladung von ODFs mit Arzneistoffen unter der Verwendung von Druckverfahren. Dabei sollten unterschiedliche Druckverfahren angewendet und ihre Eignung für das Bedrucken von ODFs untersucht werden. Kriterien für die Bewertung waren dabei die Verarbeitbarkeit, die Menge und Reproduzierbarkeit der Arzneistoffbeladung sowie die Flexibilität des Verfahrens.

Es sollten Drucklösungen und Drucksuspensionen verwendet werden, weshalb zwei Arzneistoffe unterschiedlicher Löslichkeit Verwendung fanden. Es wurden Rasagilinmesilat und Tadalafil als Modellarzneistoffe eingesetzt. Des Weiteren sollte auch der Einsatz von arzneistoffhaltigen Schmelzen untersucht werden. Für die drei unterschiedlichen Ansätze sollten geeignete Hilfsstoffe ausgewählt und eine Optimierung auf das jeweilige Druckverfahren vorgenommen werden. Kriterien für die Bewertung waren die Verarbeitbarkeit, die Stabilität der Zubereitung und des Arzneistoffs sowie die Wechselwirkung mit dem Trägerfilm.

Abgestimmt auf das Druckverfahren sollten außerdem arzneistofffreie, orodispersible Trägerfilme entwickelt werden. Diese sollten ausreichend stabil für das Bedrucken sein, aber trotzdem kurze Zerfallszeiten aufweisen. Des Weiteren sollte das Verhalten des Trägerfilms gegenüber der Druckzubereitung untersucht und optimiert werden. Anhand einer beispielhaften Rezeptur sollte die Herstellung des Trägerfilms vom Labor- auf den Großmaßstab übertragen werden.

Für einen Vergleich der vorgestellten neuen Herstellungsmethode mittels Druckverfahren mit der bisher gebräuchlichen Herstellung sollten ODFs mit beiden Modellarzneistoffen auch mittels konventionellem Gießverfahren hergestellt und charakterisiert werden. Nach beiden Verfahren hergestellte ODFs sollten außerdem auf Lagerstabilität untersucht werden.

Zusätzlich sollten geeignete Methoden für die Charakterisierung der Trägerfilme und der bedruckten ODFs entwickelt und angewendet werden. Besonders kritische Größen waren die Bestimmung der mechanischen Eigenschaften und der Zerfallszeit. Neu entwickelte sowie bereits in der Literatur beschriebene Zerfallstests sollten verglichen und ihre Anwendbarkeit zur Charakterisierung von ODFs bewertet werden.

2. Allgemeiner Teil

Im Folgenden wird die Arzneiform „orodispersibler Film“ vorgestellt. Sie wird definiert und ihre Vor- und Nachteile werden herausgestellt. Dieses Kapitel soll außerdem einen Überblick über die eingesetzten Arznei- und Hilfsstoffe sowie die bisher gebräuchlichen Herstellungsverfahren für orodispersible Filme geben. Verschiedene biopharmazeutische Aspekte werden diskutiert. Abschließend wird das Marktpotential der Filme bewertet und mögliche zukünftige Entwicklungen vorgestellt.

2.1. Orodispersible Filme

Orodispersible Filme (ODFs) sind einschichtige oder mehrschichtige Filme zur Applikation in der Mundhöhle, wo sie rasch zerfallen bevor sie geschluckt werden (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare 2012). Sie haben etwa die Abmessungen einer Briefmarke und enthalten filmbildende Polymere (Hariharan und Bogue 2009). Zusammen mit den Lyophilisaten zum Einnehmen (*oral lyophilisates*) und den orodispersiblen Tabletten bilden sie die Gruppe der orodispersiblen Arzneiformen. Neben dem Terminus „orodispersibler Film“ sind im Deutschen Sprachgebrauch „Schmelzfilm“ (Hexal AG 2010) und in der englischen Literatur die Ausdrücke *wafer*, *thin strip*, *oral film*, *orally dissolving film*, *flash-release wafer*, *quick dissolve film* oder *melt-away film* gebräuchlich (Barnhart 2008; Garsuch und Breitzkreutz 2009; Hariharan und Bogue 2009; Siebenand 2010). „Schmelzfilm“ oder *melt-away film* sind dabei irreführend, da die Filme weder während ihrer Herstellung, noch nach ihrer Applikation in der Mundhöhle schmelzen. Laut der *Structured Product Labeling*-Liste für Arzneiformen der FDA (2011) ist *soluble film* der präferierte Term der US-Behörde. Die European Medicines Agency (EMA) verwendet hingegen die Bezeichnung *orodispersible film*.

ODFs wurden in der vierten Ergänzung der siebten Auflage des Europäischen Arzneibuches (2012) in die Monographie *oromucosal preparations* aufgenommen. Dort wird darauf verwiesen, dass bei der Herstellung von ODFs auf eine ausreichende mechanische Belastbarkeit zu achten ist, damit eine Handhabung ohne Brechen oder Reißen der Filme möglich ist. Für die Charakterisierung der Filme wird ausschließlich eine geeignete Freisetzungsmethode gefordert, um eine ausreichende Freigabe des Arzneistoffs zu zeigen. Eine spezifische Methode zur Freisetzung von ODFs ist aber bisher in den Arzneibüchern genauso wenig beschrieben wie eine Methode zur Beurteilung ihrer mechanischen Belastbarkeit. Die für ODFs so wichtige Zerfallszeit, bzw. Auflösezeit ist bislang weder spezifiziert, noch existiert ein Test für ihre Bestimmung. Dabei sind ODFs schon lange als Arzneiform bekannt und seit Jahren auf dem Markt erhältlich. Erste Patente zu diesem Konzept wurden bereits in den 1960er und 1970er Jahren angemeldet (Culpitt 1978; Deadman 1964). Populär wurden die Filme insbesondere in den USA mit der Einführung der Listerine® PocketPaks (Pfizer, New York, USA) zur Atemerfrischung. Als erstes arzneistoffhaltiges, freiverkäufliches Arzneimittel erschienen 2003 die Chloraseptic® Relief Strips (Arzneistoff: Benzocain, InnoZen, Oxnard, USA) auf dem US-Markt. In Europa wurde die erste Zulassung für einen verschreibungspflichtigen ODF des Konsortiums aus BioAlliance (Paris, Frankreich)/APR (Balerna, Schweiz)/Labtec (Langenfeld, Deutschland) im Jahr 2010 erteilt (Ondansetron Rapidfilm®). Der erste auf dem deutschen Markt

erhältliche ODF war der in 2010 eingeführte, verschreibungspflichtige Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm (HEXAL, Holzkirchen, Deutschland). Beispiele für auf dem Markt erhältliche Präparate mit lokaler und systemischer Wirkung sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Auf dem Markt erhältliche ODFs mit lokaler Wirkung

Präparat	Vertreiber	Wirkstoffe	Hilfsstoffe
Chloraseptic® Sore Throat Relief Strips	Prestige Brands	Benzocain	Butylhydroxytoluol, Maisstärke, Erythritol, Farbstoff, Hyprollose, Maleinsäure, Menthol, Monoammoniumglycyrrhizinat, natürliche und künstliche Aromen, Macrogol, Sucralose
Listerine® Pocket Paks	Pfizer	-	Pullulan, Menthol, Aromen, Aspartam, Acesulfam-K, Kupfergluconat, Polysorbat 80, Carrageenan, Glyceryloleat, Thymol, Eucalyptol, Methylsalicylat, Johannisbrotkernmehl, Macrogol, Xanthan, Farbstoff
Orajel® Kids Sore Throat Relief Strips	Church & Dwight Co.	Pectin	Glycerol, Wasser, Aroma, Sucralose, Menthol, Cellulosegummi, Polysorbat 80, Lecithin, Acesulfam-K, Farbstoff
Snoreeze Oral Strips	Passion for Life Healthcare	Pfefferminzöl, Vitamin E, Natrium- hyaluronat, Guarkernmehl	Pectin, Wasser, Glycerol, Cellulose, Sorbitan- stearat, Polysorbat 60, Tocopherylacetat, Menthol, Aspartam, Kaliumsorbat, Saccharin-Na, Acesulfam-K, Hyaluronsäure, Zitronensäure, Farbstoff

Tabelle 2: Auf dem Markt erhältliche ODFs mit systemischer Wirkung

Präparat	Vertreiber	Wirkstoffe	Hilfsstoffe
Benadryl® Allergy quick dissolve strips	McNeil-PPC	Diphenhydramin HCl	Acesulfam-K, Carrageenan, Farbstoff, Aromen, Glycerol, Glycerololeat, Johannisbrotkernmehl, mittelkettige Triglyceride, Polysorbat 80, Povidon, Propylenglykol, Pullulan, Natriumpoly-styrolsulfonat, Sucralose, Xanthan
Gas-X® Thin Strips	Novartis Consumer Health	Simethicon	modifizierte Maisstärke, Ethanol, Farbstoff, Aromen, Hypromellose, Maltodextrin, Menthol, Macrogol, Sorbitol, Sucralose, Titandioxid, Wasser
Hyland's Cold Relief with Zinc 4 Kids™	Hyland's	Aconitum napellus, Allium cepa, Gel- semium sempervirens (alle 6X HPUS), Zincum gluconicum 2X HPUS	Cellulosegummi, Lactose, Wasser, Propylenglykol, Honig, Glycerol, mikrokristalline Cellulose
Pedia Lax® Quick Dissolve Strips	C.B. Fleet Company	Sennoside, standardisiert	Butylhydroxytoluol, Farbstoff, Aromen, Hypromellose, Maleinsäure, Methyl- paraben, Polydextrose, Macrogol, Simethicon, Natriumhydrogencarbonat, Sucralose
Risperidon HEXAL® SF Schmelzfilm	Hexal	Risperidon	Zitronensäure, Glycerol, Hypromellose, Menthol, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Sucralose, Titandioxid
Suboxone® Sublingual Film	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals	Buprenorphin, Naloxon	Macrogol, Hypromellose, Maltitol, Acesulfam-K, Aromen, Zitronensäure, Natriumcitrat, Farbstoff
Triaminic® Thin Strips allergy	Novartis Consumer Health	Diphenhydramin HCl	Aceton, Ethanol, Farbstoff, Aromen, Hypromellose, Hypromellose, Isopropanol, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Macrogol, vorverkleisterte Stärke, Propylenglykol, Wasser, Natriumpoly-styrolsulfonat, Sorbitol, Sucralose, Titandioxid
Triaminic® Thin Strips cold with stuffy nose	Novartis Consumer Health	Phenylephrin HCl	Aceton, Ethanol, Farbstoff, Aromen, Hypromellose, Isopropanol, Maltodextrin, mikrokristalline Cellulose, Macrogol, Propylenglykol, Wasser, Natriumpolystyrolsulfonat, Sucralose, Titandioxid
Zuplenz™	Strativa Pharmaceuticals	Ondansetron	Butylhydroxytoluol, Calciumcarbonat, kolloidale Kieselsäure, Erythritol, Hypromellose, Monoammonium-glycyrrhizinat, Aromen, Macrogol, Natriumhydrogencarbonat, Sucralose, Titandioxid, Xanthan

2.1.1. Vor- und Nachteile von orodispersiblen Filmen

ODFs zerfallen im Mund innerhalb von Sekunden. Daher werden sie als eine ideale Darreichungsform für pädiatrische und geriatrische Patienten, bettlägerige Patienten oder Patienten, die an Schluckbeschwerden leiden, angesehen (Barnhart 2008; Breitzkreutz und Boos 2007; Hariharan und Bogue 2009). Da die Filme schnell mit Speichel benetzt werden, können sie an der Mucosa adhären oder zerfallen so schnell, dass sie nicht ausgespuckt werden können (Garsuch 2009). Ihre Anwendung ist sehr diskret, da ODFs dünn sind und ohne Wasser eingenommen werden können. Auch Reisende oder Patienten, die nur beschränkten Zugang zu Getränken haben, profitieren von dieser Arzneiform. Im Gegensatz zu den häufig fragilen orodispersiblen Tabletten und den Lyophilisaten zum Einnehmen besitzen ODFs eine hohe Flexibilität und sind trotzdem robust gegen mechanische Belastungen (Borsadia *et al.* 2003). Im Vergleich zu der zeit- und energieintensiven Herstellung von oralen Lyophilisaten ist die Produktion von ODFs wesentlich günstiger (Reiner *et al.* 2010).

ODFs kombinieren die Vorteile von festen und flüssigen oralen Arzneiformen. Sie sind so leicht einnehmbar wie etwa Tropfen oder Säfte. Trotzdem ist eine genaue Dosierung und eine hohe Stabilität der Inhaltsstoffe wie z. B. bei Tabletten oder Kapseln gesichert (Barnhart 2008).

Da der Arzneistoff innerhalb von Sekunden im Mund vorliegt, ist ein schneller Wirkeintritt möglich. Je nach Substanzeigenschaften ist eine Arzneistoffaufnahme über die Mundschleimhaut möglich. In diesem Fall kann es zu einer Verbesserung der Bioverfügbarkeit kommen, da die Metabolisierung bei der ersten Leberpassage („*First-Pass-Effect*“) umgangen wird (Dixit und Puthli 2009; Patel *et al.* 2010). Eine bukkale Aufnahme des Arzneistoffs ist z. B. für Migränepatienten vorteilhaft, da deren Magenpassagezeit erhöht ist (Breitzkreutz 2010; Patel *et al.* 2010). Andererseits kann ein zu schneller Wirkeintritt durch oromucosale Absorption zu Nebenwirkungen wie etwa Schwindel führen (Mishra und Amin 2009).

Der wohl größte Nachteil der ODFs ist die begrenzte Arzneistoffbeladung. Typischerweise werden Arzneistoffbeladungen von 25 mg pro Film erreicht. Die auf dem Markt erhältlichen Gas-X[®] Filme (Novartis, Basel, Schweiz) enthalten eine außergewöhnlich hohe Dosis von 62,5 mg Simeticon. Daher ist die technologische Anwendung von ODFs auf hochpotente, niedrig dosierte Arzneistoffe begrenzt (Hariharan und Bogue 2009). Darüber hinaus werden der Arzneistoff und die Hilfsstoffe während der Herstellung durch Lösungsmittel und Trocknungshitze belastet. Dies kann zu Stabilitätsproblemen z. B. bei Aromen und hitze- oder hydrolyseempfindlichen Arzneistoffen führen (Patel *et al.* 2010).

Ein Problem aller orodispersiblen Arzneiformen ist der häufig schlechte Geschmack der Arzneistoffe. Eine Geschmacksmaskierung ist hier essentiell. Die notwendige Zugabe von zur Geschmacksmaskierung benötigten Hilfsstoffen kann zu einer weiteren Reduzierung der maximal möglichen Arzneistoffdosis im ODF führen. Bei extrem schlecht schmeckenden Arzneistoffen kann eine vollständige Geschmacksmaskierung sogar unmöglich sein. Die Akzeptanz eines solchen ODFs beim Patienten ist dann gefährdet.

2.1.2. Inhaltsstoffe von orodispersiblen Filmen

Ein typischer ODF besteht aus folgenden Substanzen (Arya *et al.* 2010):

- | | |
|---|-------------|
| • Arzneistoff(e) | 1 bis 30 % |
| • wasserlösliche(s), filmbildende(s) Polymer(e) | 40 bis 50 % |
| • Weichmacher | 0 bis 20 % |
| • Füllstoffe, Farbstoffe, Aromen, usw. | 0 bis 40 % |

2.1.2.1. Arzneistoffe

Arzneistoffe können als dispergierte Partikel oder molekulardispers verteilt im Film vorliegen. Für partikuläre Arzneistoffe stellen Größe und Größenverteilung der Partikel sowie Polymorphismus kritische Parameter dar. Die maximale Arzneistoffbeladung mit molekulardispers verteilt vorliegenden Arzneistoffen hängt von der Löslichkeit der Arzneistoffe in der Filmmatrix und ihrer Kompatibilität mit den Hilfsstoffen ab (Chen *et al.* 2008). Eine kritische Beladung kann zu unkontrollierter Rekristallisation sowie zu einem bedenklichen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften oder die Zerfallszeit der Filme führen (Cilurzo *et al.* 2008; Gaisford *et al.* 2009; Garsuch 2009). Die Arzneistoffstabilität kann durch die Herstellungsbedingungen oder den hohen Wassergehalt der Filme gefährdet sein.

2.1.2.2. Filmbildende Polymere

Filmbildende Polymere sind die essentiellen Bestandteile von ODFs. Viele Polymere wurden in der Literatur vorgeschlagen. Trotzdem ist die richtige Auswahl der Filmbildner eine Herausforderung, da eine ausgewogene Balance zwischen kurzer Zerfallszeit und mechanischer Belastbarkeit gefunden werden muss.

Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und Pullulan sind die am häufigsten verwendeten Polymere. Eingesetzte Cellulosederivate sind Hypromellosen, Carmellosen und Hyprolosen mit niedrigem Molekulargewicht (Boateng *et al.* 2010; Boateng *et al.* 2009a; Boateng *et al.* 2009b; Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2010). Pullulan ist ein lineares Polysaccharid aus α -1,6-verknüpfter Maltotriose (Leathers 2003). Der Nachteil von Pullulan ist sein vergleichsweise hoher Preis (Dixit und Puthli 2009). Darüber hinaus werden auch Macrogole, Alginate, Gelatine und Pectin zur Filmherstellung eingesetzt. Da Pectin sich nur langsam löst, ist es eher für langsam freisetzende, mucoadhäsive Filme geeignet (Dahiya *et al.* 2009). Murata *et al.* (2010) stellten ODFs aus natürlichen Polysacchariden wie Natriumchondroitinsulfat oder einem natürlichem Polysaccharid aus *Bifidobacterium longum* (JBL05) her. Sharma *et al.* (2007) setzten neben Hypromellose ein kationisches Copolymer aus Methacrylaten (Eudragit® E PO) zur Herstellung von ODFs mit Valdecocix ein. Ein weiteres Copolymer aus Methacrylaten (Eudragit® RL 100) wurde von Kulkarni *et al.* (2010) verwendet. Ali und Quadir (2007) stellten ODFs auf der Basis von hochmolekularem Povidon (Kollidon® 90F) her. Roquette (Lestrem, Frankreich) entwickelte eine Hydroxypropylstärke (Lycoat® NG73) als speziellen Hilfsstoff für ODFs. El-Setouhy und El-Malak (2010) verglichen ODFs aus Lycoat® NG73 mit denen aus Hypromellose, Hyetellose und Polyvinylalkohol. Vergleiche unterschiedlicher Filmbildner finden sich in der Literatur (Garsuch und Breitzkreutz 2010; Kulkarni *et al.* 2010; Sharma *et al.*

2007). Je nach Arzneistoff, Anforderungen und gewählten Testparametern führen unterschiedliche Polymere zu einem Film mit optimalen Eigenschaften. Für den Wirkstoff medizinische Kohle waren Filme aus Natriumalginat besser geeignet als Filme aus Hypromellose (Sakuda *et al.* 2010). Natriumalginat konnte aber nicht für die Herstellung von Koffein-haltigen ODFs eingesetzt werden. Für diese Anwendung wurde Hypromellose als geeigneter Filmbildner identifiziert (Garsuch und Breitzkreutz 2010).

Cilurzo *et al.* (2008, 2010a) zeigten, dass Maltodextrine sowohl für die Herstellung durch Ausgießen als auch für die Extrusion geeignet waren. Patel *et al.* (2009) kombinierten Maltodextrin mit Hypromellose für eine Rezeptur mit Ondansetron. Kunte und Tandale (2010) zeigten, dass ODFs mit Verapamil aus Mischungen aus Hypromellose und Maltodextrin hergestellt werden konnten. Dabei wurden der Geschmack und das Mundgefühl von Filmen mit einem hohen Anteil an Maltodextrin und einem geringen Anteil an Hypromellose am besten bewertet.

Die Eigenschaften der Polymere hängen in hohem Maße von ihrem Molekulargewicht ab. Häufig lösen sich Polymere mit einem niedrigen Molekulargewicht schneller, während Polymere mit einem hohen Molekulargewicht zu einer besseren mechanischen Festigkeit des Films führen (Arya *et al.* 2010; Chen *et al.* 2008; Corniello 2006). Der Einfluss des Molekulargewichts von Hypromellosen auf die Filmeigenschaften wurde von Mishra und Amin (2009) untersucht. Sie bevorzugten die niedermolekulare Hypromellose für die Herstellung von ODFs mit Cetirizinhydrochlorid. Ding und Nagarsenker (2008) hingegen bevorzugten Hypromellose mit einem mittleren Molekulargewicht für einen ODF mit Triclosan. Cilurzo *et al.* (2010b) untersuchten den Einfluss des Molekulargewichts von Maltodextrin auf die Filmeigenschaften. Ein hohes Molekulargewicht führte zu steifen Filmen mit einer hohen Zugfestigkeit, einem hohen Elastizitätsmodul und einer geringen Bruchdehnung. Außerdem waren ODFs aus niedermolekularem Maltodextrin weniger klebrig. Eine Rezepturoptimierung muss also für jeden neuen Arzneistoff durchgeführt werden.

Die Viskosität der Beschichtungsmasse steigt mit dem Molekulargewicht des Polymers (Corniello 2006). Die Viskosität muss hoch genug sein, um eine Sedimentation von Arzneistoffpartikeln zu verhindern, darf aber nicht zu Problemen während des Mischvorgangs und der Beschichtung führen. Häufig werden Mischungen von Polymeren mit hohem und niedrigerem Molekulargewicht verwendet (Corniello 2006).

2.1.2.3. Weichmacher

Den meisten Rezepturen wird ein Weichmacher zugesetzt, um flexible, nicht spröde Filme zu erhalten. Glycerol, Propylenglykol, Sorbitol, Macrogole mit niedrigem Molekulargewicht, Phthalate und Citrate finden hierzu Verwendung (El-Setouhy und El-Malak 2010; Garsuch 2009; Mashru *et al.* 2005; Mishra und Amin 2009; Patel *et al.* 2010). Ein hoher Wassergehalt der ODFs führt ebenfalls zu einem weichmachenden Effekt (Boateng *et al.* 2009b).

Weichmacher interagieren mit den Filmbildnern und erniedrigen ihre Glasübergangstemperatur. Sie verbessern die Plastizität und Elastizität der hergestellten Filme (Boateng *et al.* 2009b; Patel *et al.* 2010). Häufig haben Weichmacher aber weitere günstige Eigenschaften, z. B. dient Sorbitol

auch als Süßungsmittel. Weichmacher können die Löslichkeit des Arzneistoffs und dessen oromucosale Absorption beeinflussen (Patel *et al.* 2010). Zu hohe Konzentrationen führen allerdings zu feuchtigkeitsempfindlichen oder klebrigen Filmen (Cilurzo *et al.* 2008; Dahiya *et al.* 2009). Cilurzo *et al.* (2008) beschreiben das „Ausbluten“ von Propylenglykol und Glycerol bei zu hohen Konzentrationen. Macrogol 400 und Ester der Zitronensäure waren nicht für ODFs mit Maltodextrinen geeignet, da sie mit diesen nicht ausreichend mischbar waren. Propylenglykol und Glycerol hingegen konnten eingesetzt werden, um das Elastizitätsmodul und die Bruchdehnung von Maltodextrin-Filmen zu erhöhen. Dabei war der Geschmack der ODFs mit Glycerol besser als der Geschmack der Filme mit Propylenglykol.

Weitere positive Effekte von Glycerol konnten von Mashru *et al.* (2005) aufgezeigt werden. Sie erstellten einen 3³ vollfaktoriellen Versuchsplan, um eine Rezeptur aus Polyvinylalkohol, Glycerol und Mannitol zu optimieren. Die Zugabe von Glycerol führte zu einer geringeren Zugfestigkeit, einer langsameren Wirkstofffreisetzung, aber einem besser bewerteten Gesamtergebnis.

2.1.2.4. Weitere Hilfsstoffe

Für schlecht schmeckende Arzneistoffe ist die Geschmacksmaskierung essentiell. Die Auswahl der Maskierungstechnik hängt unter anderem davon ab, ob der Arzneistoff partikulär oder molekulardispers verteilt im Film vorliegt. Es können Aromen, Süßungsmittel oder Bitterblocker zugegeben werden (Barnhart 2008; Hariharan und Bogue 2009). Auch ist eine Bindung des Arzneistoffs an Ionenaustauscher oder Cyclodextrine möglich. Mahesh *et al.* (2010) nutzten Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin zur Geschmacksmaskierung von Levocetirizindihydrochlorid in ODFs. Wenn vorhanden, kann auch der Einsatz eines schlechter löslichen Salzes des Arzneistoffs sinnvoll sein. Arzneistoffpartikel lassen sich durch Überzugsverfahren geschmacksmaskieren. Dabei ist zu beachten, dass der Überzug die Partikel vergrößert. Dies kann beim Ausziehen der Filme zu Problemen führen, wenn die Partikel sich vor der Rakel sammeln (Barnhart 2008; Corniello 2006). Zu große Partikel führen auch zu einem unangenehmen Mundgefühl („Textur“). Als Süßungsmittel werden natürliche Stoffe wie Glukose, Maltose oder Stevioside, künstliche Stoffe wie Acesulfam-Kalium oder Saccharin-Natrium, peptidbasierte Stoffe wie Aspartam oder proteinbasierte Stoffe wie Thaumatin eingesetzt (Patel *et al.* 2010). Die Süße muss vor dem bitteren Geschmack des Arzneistoffs wahrgenommen werden und länger anhalten als der bittere Nachgeschmack. Dazu werden häufig Kombinationen aus mehreren Süßungsmitteln oder Kombinationen mit Aromen verwendet. Mishra und Amin (2009) nutzten eine Kombination aus Zitronensäure und Passionsfruchtaroma zur Geschmacksmaskierung von Cetirizinhydrochlorid. Cilurzo *et al.* (2010a, 2010b) evaluierten verschiedene Kombinationen aus Aromen in ODFs mit Nicotin oder Diclofenac in einer Akzeptanzstudie beim Menschen und mit Hilfe einer elektronischen Zunge. Ding und Nagarsenker (2008) arbeiteten Eugenol, Aspartam und Xylitol in ODFs mit Triclosan ein. Mehrwertige Alkohole zeigen neben ihrer Süßkraft noch einen kühlenden Effekt auf der Zunge (Gavaskar *et al.* 2010). Koland *et al.* (2010) stellten dar, dass Mannitol in ODFs mit Ondansetronhydrochlorid nicht nur den Geschmack der Filme verbesserte, sondern auch zu einer Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften, einer Erhöhung der Freisetzungsgeschwindigkeit und einer Steigerung der *in vitro* Permeation führte. Der Einsatz aller geschmacksmaskierenden Hilfsstoffe kann die Filmeigenschaften und die

Arzneistoffbeladung beeinflussen (Cilurzo *et al.* 2010a; Cilurzo *et al.* 2010b). Daher sollte eine Geschmacksmaskierung für jeden arzneistoffhaltigen Film individuell entwickelt werden.

Weitere eingesetzte Hilfsstoffe in ODFs sind Füllstoffe wie mikrokristalline Cellulose, Farbstoffe, Schmiermittel, Trennmittel, Konservierungsstoffe und Stabilisatoren (Garsuch 2009; Hariharan und Bogue 2009; Patel *et al.* 2010). Zitronensäure und deren Salze können den Speichelfluss anregen (Dixit und Puthli 2009). Mucoadhäsive Polymere werden eingesetzt, wenn eine Adhäsion der Filme an die Mucosa erwünscht ist (Asane *et al.* 2008). Penetrationsförderer und Puffersubstanzen erhöhen die Absorption des Arzneistoffs durch die Mucosa (Nicolazzo *et al.* 2005). Enzyminhibitoren verhindern den Arzneistoffabbau durch Speichelenzyme (Hao und Heng 2003).

Für einige Arzneistoffe kann der Einsatz von Löslichkeitsverbessernden Hilfsstoffen notwendig sein (Hao und Heng 2003). ElMeshad und El Hagrasy (2011) setzten Poloxamere ein, um Mosaprid in einen ODF aus Maltodextrin und Hypromellose zu inkorporieren. Mosaprid lag bei einem Poloxamerzusatz von 0,5 % (m/V) molekulardispers im Film verteilt vor. Oberflächenaktive Substanzen finden Verwendung, um das Spreiten der Beschichtungsmasse auf der Intermediärfolie zu verbessern und die Benetzung des ODFs mit Speichel zu beschleunigen (Arya *et al.* 2010; Liang und Chen 2001). Stabilisatoren und viskositätserhöhende Substanzen werden eingesetzt, um eine Sedimentation von Partikeln in der Beschichtungsmasse zu verhindern. Natürliche Verdickungsmittel wie Xanthan und Guarkernmehl können die Viskosität und die Filmbildung verbessern (Breitkreutz 2010; Ding und Nagarsenker 2008; Dixit und Puthli 2009).

2.1.3. Herstellung von orodispersiblen Filmen

Die Herstellung von ODFs basiert auf Prinzipien, die vom Überziehen von Tabletten mit funktionellen Polymerfilmen, der Herstellung von transdermalen Systemen oder der Schmelzextrusion bekannt sind. Bei den ODFs wird in den meisten Fällen zunächst eine Filmbahn produziert, die dann in die finale Arzneiträgergröße geschnitten oder gestanzt wird. Somit ist die Gleichmäßigkeit der zunächst hergestellten Filmbahn von höchster Wichtigkeit bei der Herstellung von ODFs.

2.1.3.1. Gießverfahren aus Polymerlösungen

Für die Herstellung von ODFs mit dem Gießverfahren wird zunächst eine Beschichtungsmasse hergestellt (Abbildung 3). Die Beschichtungsmasse kann eine Lösung, eine Emulsion oder eine Suspension sein (Barnhart 2008), wobei das filmbildende Polymer immer gelöst vorliegen muss. Als Lösungsmittel werden Wasser oder Mischungen aus Wasser mit organischen Lösungsmitteln eingesetzt. Organische Lösungsmittel können die Löslichkeit des Arzneistoffs verbessern und die Trocknungszeit verkürzen (Breitkreutz 2010). Die weiteren Hilfsstoffe werden der Polymerlösung zugegeben und die Mischung wird homogenisiert. Der Arzneistoff wird dann entweder als Pulver oder in einer Flüssigkeit gelöst oder suspendiert zugegeben (Patel *et al.* 2010). Bei Emulsionen oder Suspensionen ist die Homogenität der Beschichtungsmasse während des gesamten Vorganges sicherzustellen. Ein weiterer kritischer Faktor bei Suspensionen ist zudem die Partikelgröße. Partikel größer als 250 µm können sich vor der Rakel sammeln und

Fehlstellen im Film verursachen (Barnhart und Sloboda 2007). Auch Luftblasen in der Beschichtungsmasse führen zu Fehlstellen im Film. Daher sollte die Beschichtungsmasse durch Rühren und das Anlegen eines Vakuums von Luftblasen befreit werden (Dixit und Puthli 2009; Hariharan und Bogue 2009). Bei einer besonderen Form des Gießverfahrens werden gezielt Luftblasen in die Beschichtungsmasse und damit in den ODF eingebracht. Durch die erhöhte Porosität des Films soll sich die Zerfallszeit verkürzen (Arya *et al.* 2010). Alle Bestandteile der Beschichtungsmasse mit Ausnahme der Lösungsmittel werden als Feststoffanteil bezeichnet. Dies schließt auch flüssige Substanzen wie z. B. Weichmacher mit ein.

Die Masse wird als breite Bahn auf einem Transportband oder einer speziellen Intermediärfolie, dem sogenannten ‚*release liner*‘ oder ‚*intermediate liner*‘, ausgerakelt (Abbildung 3) (Barnhart 2008). Die eingestellte Beschichtungsdicke bestimmt die Arzneistoffdosis des ODFs (Dixit und Puthli 2009). Die nasse Filmbahn wird in einem Ofen getrocknet und anschließend aufgerollt (Barnhart 2008; Dixit und Puthli 2009). Diese Mutterrolle wird entweder gelagert oder zu schmaleren Tochterrollen geschnitten. Aus den Tochterrollen wird die finale Filmgröße geschnitten oder gestanzt. Anschließend werden die ODFs von der Intermediärfolie getrennt und einzeln verpackt.

Die Intermediärfolie muss sorgfältig ausgewählt werden. Der Film muss eine ausreichende Haftung an der Folie zeigen, so dass er während der Beschichtung nicht zusammenläuft. Am Ende des Prozesses muss der ODF von der Intermediärfolie aber wieder leicht zu trennen sein (Hariharan und Bogue 2009). Die Intermediärfolien sind auf der Rückseite häufig speziell beschichtet, z.B. mit einer Silikonschicht, um ein Verkleben nach dem Aufrollen des Films zu verhindern.

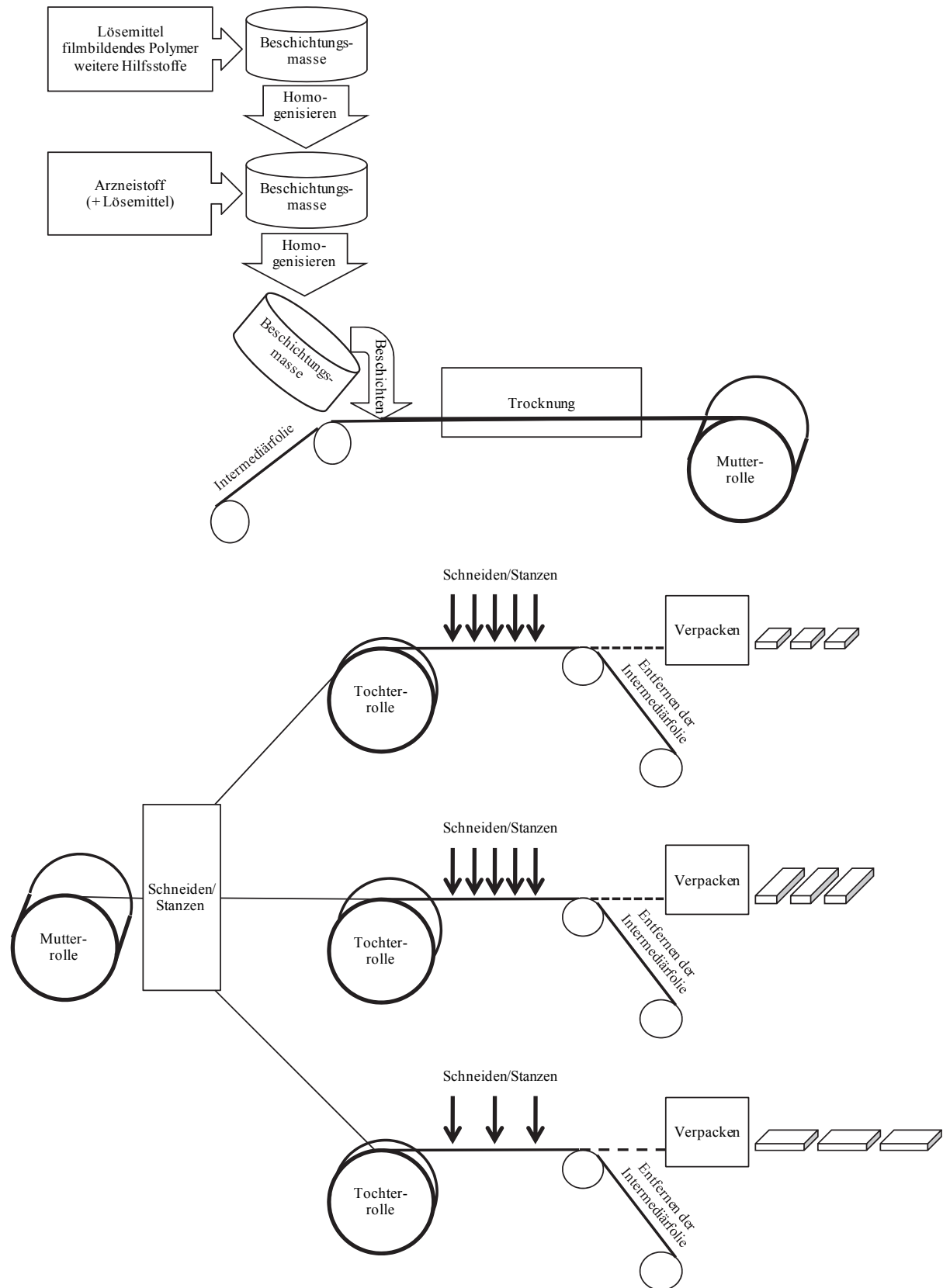


Abbildung 3: Herstellung einer Filmrolle aus einer Polymerlösung mittels Gießverfahren (oben) und anschließende Weiterverarbeitung zu verpackten, einzeldosierten ODFs durch Schneiden oder Stanzen (unten) (modifiziert nach Hoffmann *et al.* 2011a)

Die Trocknungstemperatur und Trocknungszeit stellen weitere kritische Parameter dar. Kommt heiße Luft mit der Oberfläche des Films in Kontakt, so verdampfen die Lösungsmittel. An der

Oberfläche der Beschichtungsmasse bildet sich ein dünner Polymerfilm. Die restliche, noch feuchte Beschichtungsmasse wird darunter eingeschlossen. Durch weitere Trocknung erhöht sich der Dampfdruck unter der Oberfläche und es kann zum Reißen des Films kommen. Filmbildung und -zerstörung können mehrmals stattfinden, was zu einer unebenen Oberfläche führt (Goel *et al.* 2008). Dieser Effekt sollte durch schonende Trocknungsbedingungen verhindert werden. Auch eine Wärmezufuhr von unten kann diesen Effekt unterbinden. Der Endpunkt der Trocknung muss so gewählt werden, dass die Lösungsmittel sicher entfernt und geltenden Grenzkonzentrationen für Restlösungsmittel nach den Richtlinien der International Conference on Harmonisation (ICH) und des Europäischen Arzneibuchs (Kapitel 5.4 „Lösungsmittel-Rückstände“) eingehalten werden (Barnhart 2008; Boateng *et al.* 2009b; Ph. Eur. 7.4; ICH 2011). Die ICH definiert den Term *‘permitted daily exposure’* (PDE) als maximale akzeptable Aufnahme von Restlösungsmitteln in Arzneimitteln pro Tag und gibt basierend auf dem PDE Grenzkonzentrationen für Restlösungsmittel vor. Lösungsmittel werden entsprechend ihres PDEs in vier Klassen eingeteilt: Lösungsmittel der Klasse 1 sollten vermieden werden, Lösungsmittel der Klasse 2 sollten die jeweils vorgegebene Grenzkonzentration nicht überschreiten und Lösungsmittel der Klasse 3 sollten unter der Grenzkonzentration von 5000 ppm liegen. Für Lösungsmittel der Klasse 4 liegen keine toxikologischen Daten vor, so dass PDE und Grenzkonzentration nicht berechnet werden können. Für die Filmherstellung häufig verwendete Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol und Isopropanol fallen unter Lösungsmittelklasse 3.

Ein relativ hoher Restwassergehalt ist häufig notwendig, um flexible Filme zu erhalten (Boateng *et al.* 2009b). Ein zu hoher Restwassergehalt wiederum führt zu klebrigen Filmen. Liegt der Arzneistoff in der Beschichtungsmasse gelöst vor, so kann seine Rekristallisation während des Trocknungsprozesses oder der Lagerung zu Problemen mit der Gleichförmigkeit des Wirkstoffgehalts führen (Gaisford *et al.* 2009; Garsuch 2009).

Ein Vorteil des Gießverfahrens ist seine große Flexibilität. Durch Ausschneiden unterschiedlicher Filmgrößen aus einer Mutterrolle können unterschiedliche Arzneistoffdosen erhalten werden (Abbildung 3). Das Gießverfahren ist daher das am häufigsten eingesetzte Verfahren zur Herstellung von ODFs. Die Herstellung im kleinen Labormaßstab erfolgt auf Filmziehgeräten, die die Beschichtung von kurzen Filmbahnen erlauben (Garsuch 2009). Im Kleinstmaßstab ist auch das Ausgießen der Beschichtungsmasse in Petrischalen oder Teflonformen möglich (Kunte und Tandale 2010; Murata *et al.* 2010).

Die Nachteile des Verfahrens liegen in den hohen Belastungen der Inhaltsstoffe durch den Mischungsprozess, die hohe Scherung und den abschließenden Trocknungsschritt. Insbesondere hitzeempfindliche und flüchtige Arzneistoffe sowie Aromen können während dieser Prozesse zersetzt werden oder evaporieren (Patel *et al.* 2010). Der Trocknungsprozess und die anschließende Lösungsmittelrückgewinnung benötigen viel Energie und Zeit und sind daher teuer.

2.1.3.2. Schmelzextrusion

Als lösungsmittelfreie Herstellungsmethode wurde die Schmelzextrusion vorgeschlagen. Dazu werden der Arzneistoff und die Hilfsstoffe im festen Zustand gemischt. Anschließend wird die Mischung im Extruder erhitzt und durch eine Schlitzdüse gepresst. Diese Filmbahn wird abgekühlt und zur endgültigen Filmgröße geschnitten oder gestanzt (Cilurzo *et al.* 2008). Alternativ wird die geschmolzene Masse durch eine runde Düse gepresst und anschließend durch gekühlte Walzen zu dünnen Filmen ausgewalzt (Köster und Thommes 2010).

Die Vorteile der Extrusion sind die wenigen Prozessschritte und das Fehlen des Lösungsmittels. Andererseits können die Stabilität der Polymere, Arzneistoffe oder Aromen durch die hohen Temperaturen beeinträchtigt sein (Barnhart 2008; Breitzkreutz 2010; Patel *et al.* 2010). Nur wenige der unter 2.1.2.2 genannten filmbildenden Polymere sind für den Einsatz in der Schmelzextrusion geeignet. Cilurzo *et al.* (2008) stellten ODFs aus Maltodextrin sowohl mit dem Gießverfahren als auch durch Schmelzextrusion her, wobei sie das Gießverfahren als besser geeignet bewerteten. Zurzeit ist die Herstellung von dickeren, sich langsam lösenden oralen Filmen mittels Schmelzextrusion möglich, die Herstellung von ODFs mit geringen Filmdicken und kurzen Zerfallszeiten ist hingegen bisher nur unzureichend realisiert.

2.1.3.3. Weitere Herstellungsmethoden

ODFs können auch durch Ausrollen einer hochviskosen Lösung oder Paste hergestellt werden (Arya *et al.* 2010). Yang *et al.* (2008) beschrieben eine Methode mit drei Walzen. Hierbei wird die Beschichtungsmasse von der ersten Walze dosiert und auf die zweite Walze übertragen. Die zweite Walze überträgt die Masse auf eine Intermediärfolie, die von einer dritten Walze gegen die zweite gedrückt wird. Bei beiden Methoden muss ein Lösungsmittel eingesetzt und anschließend wieder entfernt werden.

Eine neue Methode ist das elektrostatische Verspinnen. Dabei werden dünne Polymerfasern aus arzneistoffhaltigen Polymerlösungen durch ein starkes elektrisches Feld erzeugt. Es können feste Dispersionen entstehen, die die Löslichkeit von schwerlöslichen Arzneistoffen verbessern können (Yu *et al.* 2010). Eine starke Spannung wird an einen Flüssigkeitstropfen angelegt, so dass die elektrostatische Abstoßung der Flüssigkeitsteilchen die Oberflächenspannung übersteigt. Wird ein kritischer Punkt erreicht, so wird ein feiner Flüssigkeitsstrahl aus dem Tropfen erhalten. Dieser Strahl wird durch die elektrostatische Kraft zwischen zwei Elektroden ausgezogen. Das Lösungsmittel verdampft schlagartig. Die erhaltenen Fasern mit Durchmessern im Nanometerbereich formen ein dichtes Netz auf einer Sammelelektrode (Nagy *et al.* 2010) und sind damit den ODFs ähnlich, weisen aber eine höhere Porosität auf. Durch die größere Oberfläche der Netze ist die Freisetzung schneller (Nagy *et al.* 2010; Yu *et al.* 2010).

2.1.4. Verpackung von orodispersiblen Filmen

Viele Eigenschaften der ODFs sind vom Wassergehalt abhängig. Um eine Feuchteänderung zu vermeiden, sollten sie nicht offen gelagert werden (Dixit und Puthli 2009). Normalerweise werden sie einzeln in Verpackungsmaterialien mit Dampfsperre wie z. B. Aluminiumverbundfolien eingesiegelt (Hariharan und Bogue 2009). Von den Listerine[®] PocketPaks sind Mehrdosenbehältnisse bekannt. Diese sollten für Arzneimittel vermieden

werden, da adhärierende Filme zu einer versehentlichen Überdosierung führen können. Ein Mehrdosenbehältnis mit Abrollvorrichtung ähnlich eines Klebebandabrollers ist in einer Patentschrift von Allen und Mungall beschrieben (Allen *et al.* 1986). Lehrke *et al.* (2006) entwickelten mit der Rapidcard[®], einem Packmittel in der Größe einer Kreditkarte, eine Verpackung speziell für ein Medikament zum Mitnehmen. Abbildung 4 zeigt einige Beispiele für unterschiedliche Verpackungsarten für einzeldosierte ODFs.

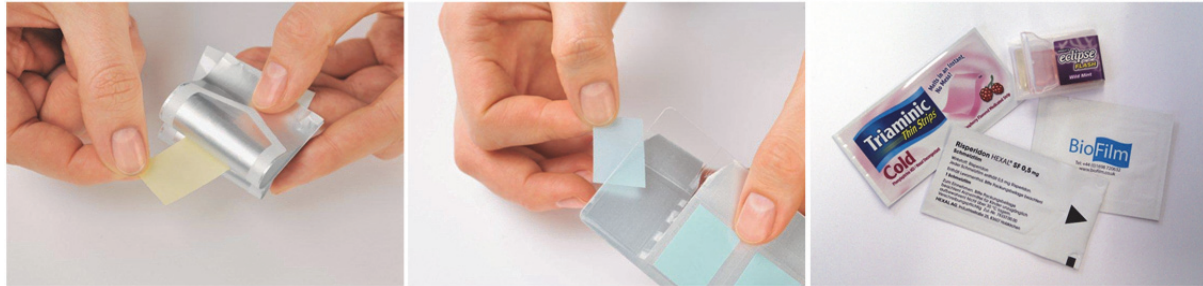


Abbildung 4: Unterschiedliche Packmittel für ODFs (Hoffmann *et al.* 2011a)

2.1.5. Anforderungen an orodispersible Filme

Ein idealer ODF sollte dünn und flexibel sein und trotzdem eine ausreichende mechanische Belastbarkeit aufweisen, um während des Herstellungs- und Verpackungsprozesses, der Lagerung, der Handhabung und der Applikation nicht beschädigt zu werden. Die Filme sollten formstabil und nicht klebend sein. Sie sollten sich nicht wellen oder einrollen (Cilurzo *et al.* 2008; Corniello 2006). Ein guter Geschmack und ein angenehmes Mundgefühl sind zudem Voraussetzung für die Therapietreue des Patienten. Die Zerfallszeit sollte so kurz wie möglich sein. Es ist schwierig, alle diese Kriterien gleichzeitig zu erfüllen, da besonders die Zerfallszeit häufig mit erhöhter mechanischer Belastbarkeit ansteigt, so dass oftmals ein Kompromiss zwischen mehreren positiven Eigenschaften angestrebt werden muss (Corniello 2006).

2.1.6. Biopharmazeutische Aspekte

Für die Anwendung von ODFs ergeben sich verschiedene Applikationsorte. In den meisten Fällen wird der Film direkt auf der Zunge platziert, aber auch die sublinguale oder gingivale Applikation ist möglich (Mashru *et al.* 2005). Insbesondere mucoadhäsive Filme können auch auf die Mucosa des Gaumens oder der Wangen appliziert werden. Bei lokalwirksamen Arzneistoffen wird der Film direkt auf die betroffene Mundregion gegeben.

Die Permeabilität der oralen Mucosa liegt zwischen der der Epidermis und der der Intestinalmucosa. Sie nimmt in der Reihenfolge sublingual, bukkal, palatal ab (Shojaei 1998). Erfolgt eine Wirkstoffaufnahme durch die orale Mucosa, so wird der Arzneistoff über die Jugularvenen und die obere Hohlvene abgeleitet. Damit wird die erste Leberpassage und somit ein *First-Pass-Effekt* umgangen (Smart 2005). Eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit und ein schnellerer Wirkeintritt im Vergleich zu Tabletten oder Kapseln sind möglich. Da konventionelle, nicht mucoadhäsive ODFs nur eine kurze Verweilzeit in der Mundhöhle haben, spielt eine Absorption über die Mundschleimhaut nur eine begrenzte Rolle. Trotzdem können einige Arzneistoffe zum Teil über die Mundschleimhaut absorbiert werden, während der andere Teil geschluckt und über den Magendarmtrakt aufgenommen wird. Dies kann zu komplexen

pharmakokinetischen Profilen führen (Breitkreutz 2010). Viele der auf dem Markt erhältlichen ODFs enthalten den Arzneistoff in Partikelform. Freigesetzte Arzneistoffpartikel werden meist nach dem Zerfall des Films geschluckt. Damit weisen diese Filme häufig eine vergleichbare Pharmakokinetik wie schnellfreisetzende Tabletten auf. Die Bioäquivalenz eines ODFs und eines Lyophilisates zum Einnehmen mit Ondansetron konnte in einer Studie gezeigt werden (Reiner *et al.* 2010). Die Lyophilisate waren bereits als bioäquivalent mit schnellfreisetzenden Ondansetron-Tabletten eingestuft. Der Risperidon HEXAL SF Schmelzfilm ist bioäquivalent zu Filmtabletten mit Risperidon (Hexal AG 2010).

Eine Bioverfügbarkeitsstudie mit Tianeptin an Kaninchen zeigte vergleichbare Plasmaspiegelzeitkurven für ODFs und Tabletten, die zuvor in Wasser aufgelöst wurden (El-Setouhy und El-Malak 2010). Shimoda *et al.* (2009) verglichen einen ODF mit Dexamethason und eine Suspension in einer Bioverfügbarkeitsstudie bei Ratten. Nishimura *et al.* (2009) sahen bei Ratten keine signifikanten Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern zwischen ODFs und einer Lösung von Prochlorperazin.

2.1.7. Potential und Zukunftsperspektiven

Erste ODFs mit verschreibungspflichtigen Arzneistoffen sind seit kurzem auf dem Markt erhältlich (Abschnitt 2.1). Da sie eine besonders geeignete Darreichungsform für Kinder und ältere Patienten, aber z. B. auch für Patienten mit speziellen Erkrankungen darstellen, werden weitere Produkte folgen. Die in Nordamerika beliebten Filme zur Atemerfrischung sind in Europa kaum bekannt, daher müssen europäische Patienten noch über diese neue Arzneiform aufgeklärt werden (Hoffmann *et al.* 2011a). Pharmazeutische Unternehmen nutzen derzeit die ODFs zur Erweiterung ihrer Produktlinien und zur Verlängerung des Produktzyklus. Novartis (Basel, Schweiz) führte für die altbekannten Marken Gas-X® und Triaminic® ODFs ein und erzielte damit große wirtschaftliche Erfolge. Besonders im Bereich der verschreibungsfreien Medikamente und der Nahrungsergänzungsmittel verkörpern die Filme eine konsumentenfreundliche, diskret und einfach einzunehmende Darreichungsform. Weitere Produkte sind auch hier zu erwarten. Im Bereich der verschreibungspflichtigen Medikamente sind insbesondere die nicht erstattungsfähigen Arzneistoffe zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und zur oralen hormonellen Kontrazeption potentielle Inhaltsstoffe der ODFs.

ODFs konkurrieren dabei auf dem Markt mit orodispersiblen Tabletten und den Lyophilisaten zum Einnehmen. Die oralen Lyophilisate sind vermutlich zu zerbrechlich und zu teuer in der Herstellung, um langfristig auf dem Markt bestehen zu können. Generell hängt die Zukunft aller orodispersiblen Arzneiformen auch von den künftigen Entscheidungen der Zulassungsbehörden ab (Vondrak und Barnhart 2008). Sind sie äquivalent untereinander oder äquivalent mit herkömmlichen Tabletten? Dürfen sie durch herkömmliche Tabletten substituiert werden? Welcher Aufpreis ist durch die unbestrittenen Vorteile gerechtfertigt? Außerdem fehlen bisher noch Richtlinien zu Anforderungen an die Qualität von ODFs und Testverfahren zur Qualitätskontrolle. Die neue Arzneibuchmonografie ist ein erster Schritt in die richtige Richtung.

Viele pharmazeutische Unternehmen vermarkten bisher nur ODFs mit schlecht löslichen Arzneistoffen, deren Bioäquivalenz zu klassischen Tabletten gezeigt werden konnte. Sie scheinen Studien mit Arzneistoffen mit möglicher Resorption über die Mundschleimhaut aus

Kostengründen zu scheuen, obwohl eine Therapieverbesserung durch bessere Bioverfügbarkeit und weniger Nebenwirkungen möglich wäre. Hier liegt es in der Verantwortung der pharmazeutischen Industrie, dass der wissenschaftliche Fortschritt dem Patienten wirklich zugutekommt.

Neue Anwendungsgebiete für ODFs sind in der Entwicklung. Sie könnten in Zukunft als Träger für Impfstoffe oder für Pollen und Antigene zur Hyposensibilisierung eingesetzt werden. Tiere werden als weitere Zielgruppe angesehen (Barnhart 2008). Traas *et al.* (2010) zeigten, dass ODFs im Vergleich zu Kapseln bei Katzen einfacher verabreicht werden konnten. Wenn die Herstellungsbedingungen schonend genug gewählt werden können, ist auch die Inkorporation von Makromolekülen wie z. B. Proteinen oder Enzymen möglich. Attraktiv ist auch die flexible Herstellung unterschiedlicher Dosisstärken. Zudem können durch mehrschichtige Filme Fixdosiskombinationen hergestellt werden (Davidson und Kehoe 2003; Okabe *et al.* 2008). Dies ist auch mit untereinander inkompatiblen Arzneistoffen möglich. Der ODF im Spender, ähnlich einem Klebefilmabroller, ermöglicht die individualisierte Therapie mit flexibler Dosierung (Allen *et al.* 1986).

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Gießen von arzneistoffhaltigen orodispersiblen Filmen

3.1.1. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit sollten ODFs mit den Arzneistoffen Rasagilinmesilat und Tadalafil entwickelt werden, bei denen die Arzneistoffbeladung per Druckverfahren erfolgt. Vergleichend sollten ODFs herangezogen werden, die einen der beiden Arzneistoffe in der Filmmatrix enthalten. Da bisher keine ODFs mit Tadalafil und Rasagilinmesilat vorliegen, wurden diese zu Vergleichszwecken entwickelt, hergestellt und charakterisiert. Diese Filme wurden mittels Gießverfahren hergestellt. Der Arzneistoff wurde hierbei in die Beschichtungsmasse eingearbeitet. Die Eigenschaften der so hergestellten ODFs wurden mit denen der bedruckten ODFs verglichen (Abschnitte 3.3, 3.4, 3.5). Daher wurden ähnliche Zusammensetzungen und Herstellungsparameter wie für die Trägerfilme, die in den Druckversuchen eingesetzt wurden, verwendet.

3.1.2. Entwicklung und Herstellung von orodispersiblen Filmen mit dem Gießverfahren

Wasser diente als Lösungsmittel des Filmbildners in der Beschichtungsmasse. Als gut wasserlösliche Substanz war Rasagilinmesilat in der Beschichtungsmasse molekular dispergiert, während Tadalafil als praktisch wasserunlösliche Substanz suspendiert vorlag. Die Tadalafil-Partikelgröße lag im Mittel bei etwa 20 µm (Abschnitt 3.4.2.1). Um einer möglichen Sedimentation des Tadalafils in der Beschichtungsmasse vorzubeugen, wurde diese während des Beschichtungsvorganges wiederholt sorgfältig gerührt.

Die mittels Gießverfahren hergestellten ODFs sollten als Referenz für die bedruckten ODFs dienen. Die Rezeptur der arzneistoffhaltigen Beschichtungsmasse wurde daher so weit wie möglich an die Rezeptur der arzneistofffreien Trägerfilme angepasst, die für die Druckversuche eingesetzt wurden (Abschnitt 3.2). Dieser Rezeptur wurden 0,89 % des jeweiligen Arzneistoffs zugesetzt. Dies führte zu einer Erhöhung des Feststoffanteils um 0,69 %. Die genaue Zusammensetzung findet sich in Abschnitt 6.2.1.

Die Herstellung erfolgte im Labormaßstab (Abschnitt 6.2.1). Die Beschichtungsdicke betrug wie bei den arzneistofffreien Trägerfilmen für die Druckversuche 400 µm. Während des Beschichtungsvorganges kam es zu keiner Fehlstellenbildung durch die Tadalafil-Partikel. Diese sammelten sich auch nicht vor der Rakel. Nach dem Trocknen rollten sich die beschichteten Filme mit der Intermediärfolie leicht ein. Stellenweise kam es auch zum Ablösen des beschichteten Films von der Intermediärfolie. Nach dem Zuschnitt auf die endgültige Filmgröße rollten sich die ODFs nicht mehr ein. Bei der Herstellung von ODFs mittels Gießverfahren kann es während der Trocknung zu einer Kontraktion des Films kommen, so dass Spannungen zwischen Film und Intermediärfolie auftreten. Bei zu großer Spannung kann sich der Film von der Intermediärfolie lösen bzw. sogar abreißen. Da die produzierten Filme während der Herstellung nicht rissen und sich nach dem Zuschnitt auf die endgültige Filmgröße nicht

aufrollten, konnten die gefertigten ODFs zu Vergleichszwecken eingesetzt werden. Zur Herstellung im großtechnischen Maßstab müssten die Rezepturen für die im Gießverfahren hergestellten ODFs weiter optimiert werden, um die beobachteten Effekte zu reduzieren.

3.1.3. Charakterisierung der mit dem Gießverfahren hergestellten orodispersiblen Filme

Bei der visuellen Inspektion (Abschnitt 6.10.3) der arzneistoffhaltigen ODFs konnten nur vereinzelt Luftblasen beobachtet werden. Durch das enthaltene unlösliche Crospovidon waren alle ODFs leicht opak und weißlich. Die Filmoberfläche, die zuvor auf der Intermediärfolie haftete, war glänzend, während die der Luft zugewandte Seite matt erschien. Die Rasagilinmesilat-ODFs waren eben und gleichmäßig. Es konnten keine größeren Partikel entdeckt werden. Hingegen waren bei den Tadalafil-ODFs bereits visuell Partikel zu erkennen. Diese weiß erscheinenden Partikel unterschiedlicher Größe waren ungleichmäßig verteilt und sorgten für Unebenheiten an der der Luft zugewandten Filmoberfläche. Abbildung 5 zeigt den Vergleich der ODFs mit unterschiedlichen Arzneistoffen. Die Partikel in den Tadalafil-ODFs sind auch auf den Fotografien (Abschnitt 6.10.4) deutlich zu erkennen. Die Filme erscheinen schwarz, da sie vor einem schwarzen Hintergrund aufgenommen wurden. Der Hintergrund ist bei den Tadalafil-ODFs weniger durchscheinend, da dieser mehr Partikel enthält.

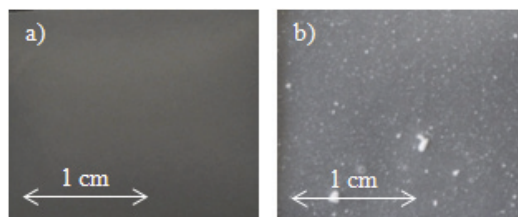


Abbildung 5: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) arzneistoffhaltiger, mittels Gießverfahren hergestellter ODFs: a) mit Rasagilinmesilat b) mit Tadalafil

Mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie (Abschnitt 6.10.6) konnten die Partikel der Tadalafil-ODFs höher aufgelöst betrachtet werden (Abbildung 6). Hier zeigen auch die Rasagilinmesilat-ODFs im Gegensatz zur visuellen Betrachtung keine durchgängig glatte Oberfläche.

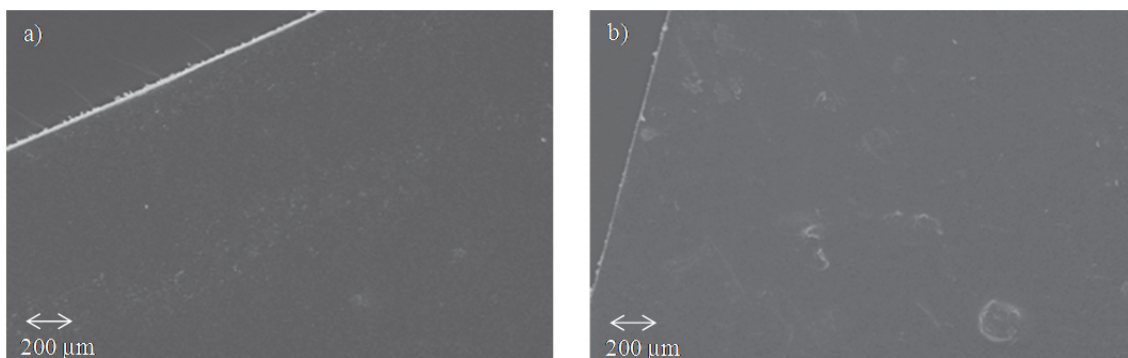


Abbildung 6: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) arzneistoffhaltiger, mittels Gießverfahren hergestellter ODFs: a) mit Rasagilinmesilat b) mit Tadalafil

Zur Aufklärung des Festphasenzustandes der beobachteten Partikel wurden weitere Untersuchungen durchgeführt. Abbildung 7 zeigt polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) der ODFs bei verschiedenen Vergrößerungen. In ODFs mit Tadalafil sind

Kristalle zu erkennen. Da die Rezeptur außer Tadalafil keine kristallinen Substanzen enthielt, musste es sich bei den vorliegenden Kristallen um dispergierte Tadalafil-Partikel handeln. In ODFs mit Rasagilinmesilat konnten dagegen keine Kristalle unter dem Polarisationsmikroskop beobachtet werden. Die körnige Struktur der Filme entstand durch das partikulär vorliegende Crospovidon. Da es nicht kristallin war, erschien es im Polarisationsmikroskop dunkel.

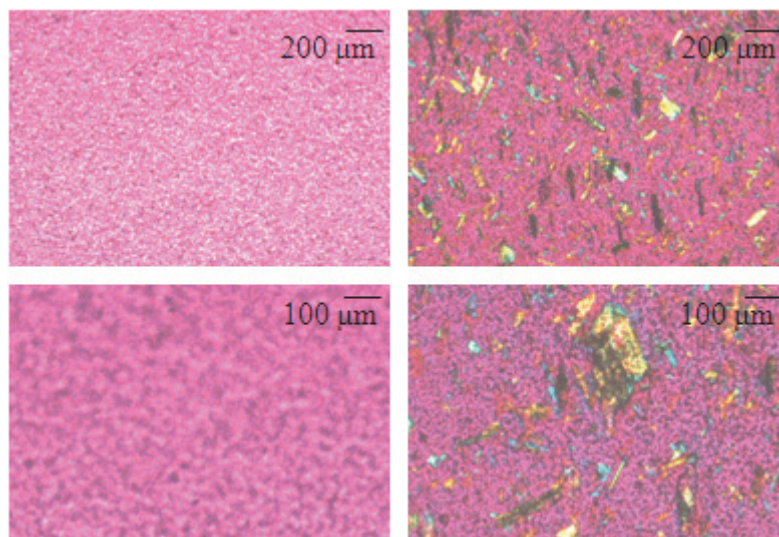


Abbildung 7: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) arzneistoffhaltiger, mittels Gießverfahren hergestellter ODFs: links: mit Rasagilinmesilat; rechts: mit Tadalafil

Ob es sich bei den vorliegenden Kristallen in den Tadalafil-ODFs um Tadalafil handelte, wurde mit Hilfe der Röntgendiffraktometrie (Abschnitt 6.9) untersucht. Darüber hinaus wurden auch Rasagilinmesilat-ODFs mittels Röntgendiffraktometrie untersucht. Bei allen Diffraktogrammen (Abbildung 8) ist eine Änderung der Basislinie von hohen Intensitätswerten bei kleinen (2θ)-Werten hin zu kleineren Intensitätswerten bei hohen (2θ)-Werten zu beobachten. Dies ist durch den verwendeten Probenhalter zu erklären. Die Probenoberfläche war dabei nicht vollkommen eben und hatte somit Einfluss auf das Signal.

Abbildung 8b zeigt die Röntgendiffraktogramme der Tadalafil-Ausgangssubstanz und des Tadalafil-ODFs. Einige der charakteristischen Röntgenreflexe der Tadalafil-Ausgangssubstanz waren auch beim Diffraktogramm des ODFs mit Tadalafil erkennen, was die Anwesenheit von Tadalafil-Kristallen in den hergestellten ODFs bestätigte. Die insgesamt geringeren Intensitäten im Vergleich zum Röntgendiffraktogramm der Ausgangssubstanz konnten durch die geringere Tadalafil-Konzentration erklärt werden. Das Verhältnis der Röntgenreflexintensitäten zueinander war verändert. Dies wurde auf eine andere Raumorientierung der Partikel zurückgeführt, könnte aber auch auf eine Änderung der Partikelgröße hindeuten. Im Diffraktogramm des Tadalafil-ODFs war außerdem diffuse Beugung (ein ‚Halo‘) zu erkennen, die durch die restlichen Filmbestandteile verursacht wurde. Diffuse Beugung fand sich auch bei ODFs mit Rasagilinmesilat (Abbildung 8a). Des Weiteren konnten im Röntgendiffraktogramm des Rasagilinmesilat-ODFs nur zwei schwache Röntgenreflexe, die sich nicht eindeutig Röntgenreflexen der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz zuordnen ließen, beobachtet werden. Dies könnte zwar auf eine geringe Rekristallisation des Wirkstoffs in einer anderen Kristallmodifikation hindeuten, aber bisher wurde kein Polymorphismus für Rasagilinmesilat beschrieben. In Diffraktogrammen arzneistofffreier ODFs konnten teilweise ähnliche

Röntgenreflexe gefunden werden. Da diese arzneistofffreien ODFs aber keine kristallinen Substanzen enthielten, handelt es sich bei den beiden Röntgenreflexen offensichtlich um Artefakte. Abbildung 8c zeigt das Röntgendiffraktogramm von Vaseline. Vaseline wurde benutzt, um die Filme auf dem Probenhalter des Diffraktometers zu fixieren. Die beiden Röntgenreflexe sind auch hier zu erkennen, so dass sie eindeutig der Vaseline zugeordnet werden können. Da weder makroskopisch noch mikroskopisch eine Rekristallisation von Rasagilinmesilat in den ODFs detektiert wurde, liegt Rasagilinmesilat im ODF molekular dispergiert vor.

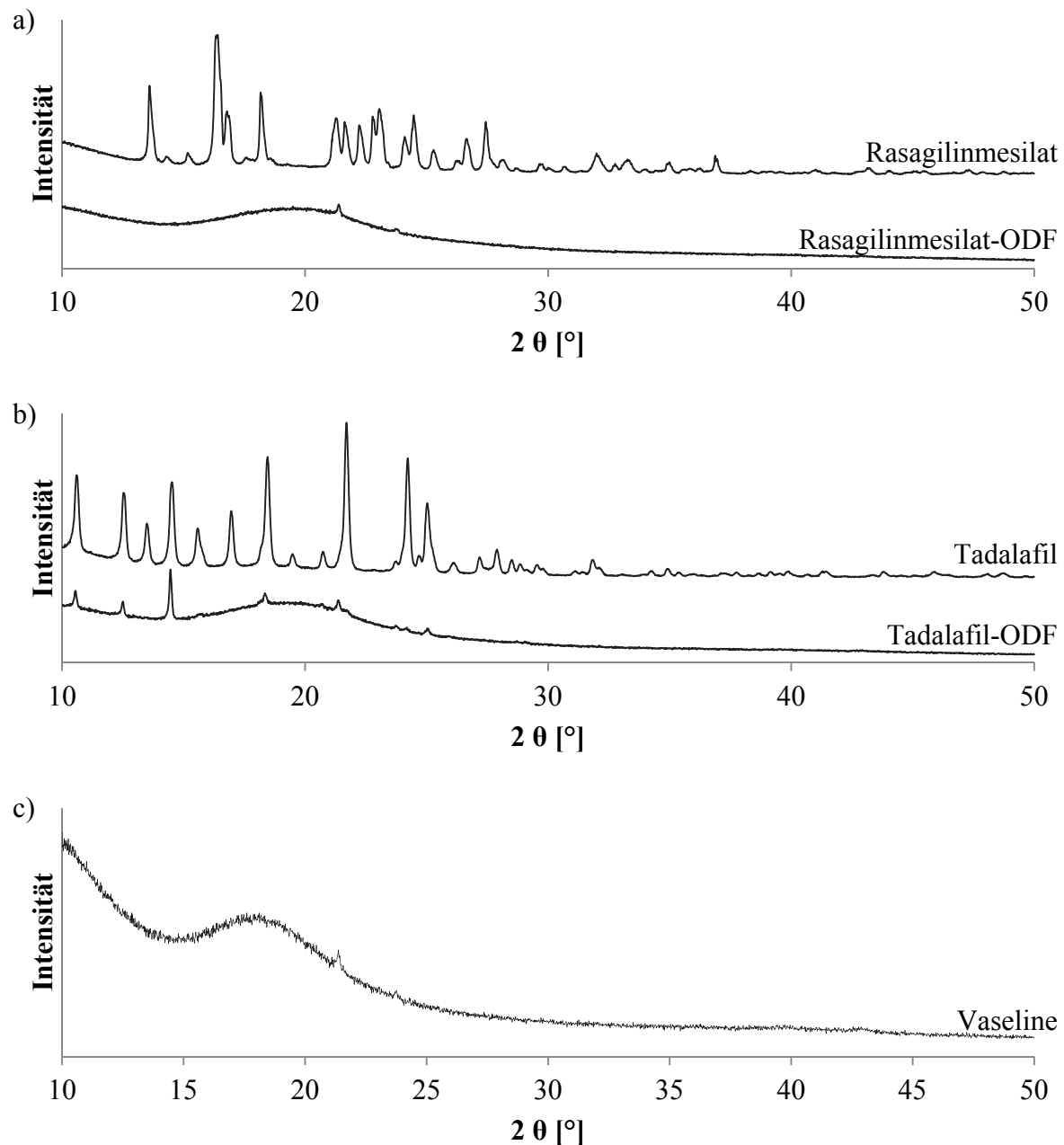


Abbildung 8: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) arzneistoffhaltiger, mittels Gießverfahren hergestellter ODFs, der reinen Arzneistoffe und von Vaseline: a) Rasagilinmesilat b) Tadalafil c) Vaseline

Die Verteilung von Tadalafil in den ODFs wurde mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7) untersucht. Abbildung 9 zeigt einen Tadalafil-

haltigen ODF in einer Farbdarstellung. Die Farbskala ist ein Maß für die Übereinstimmung eines Spektrums mit dem Tadalafil-Referenzspektrum. Ein Wert von Null (blau) bedeutet dabei keine Übereinstimmung und ein Wert von eins gibt eine vollständige Übereinstimmung an. Die Skala in Abbildung 9 endet bei 0,30. Dies bedeutet, dass alle Spektren mit einer Übereinstimmung von 0,30 oder größer dunkelrot dargestellt werden.

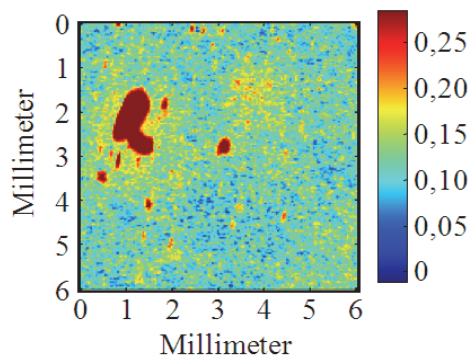


Abbildung 9: Verteilung von Tadalafil in arzneistoffhaltigen, mittels Gießverfahren hergestellten ODFs, erfasst mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7)

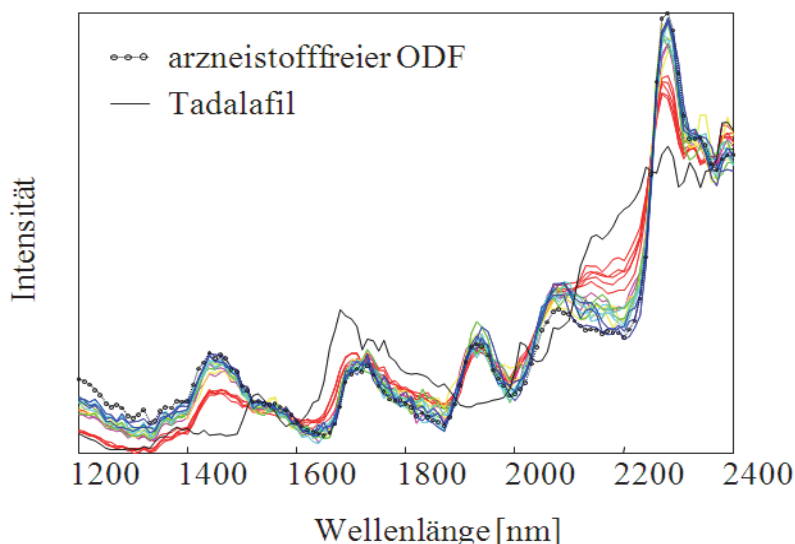


Abbildung 10: Nahinfrarotspektren zu Abbildung 9 (farbig) und Spektren der Referenzsubstanzen (schwarz)

Abbildung 10 zeigt die Spektren von verschiedenfarbigen Bereichen aus Abbildung 9 im Vergleich zu den Spektren der Referenzsubstanzen (schwarz). Keines der Spektren des Tadalafil-ODFs stimmte völlig mit dem Tadalafil-Referenzspektrum überein. Es handelte sich immer um Hybridspektren aus Tadalafil und dem Filmmaterial. An jeder Stelle des gemessenen Films lag somit neben Tadalafil auch Filmmaterial vor. Bei der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie werden nicht nur oberflächliche Probenbestandteile erfasst. Hudak *et al.* (2007) ermittelten für die NIR-Strahlung in Abhängigkeit von der Wellenlänge Weglängen von mehreren hundert Mikrometern innerhalb einer Probe. Sie gaben als Obergrenze der Auflösung für diese Methode eine Kugel mit einem Durchmesser von etwa 60 bis 90 μm an. Da die Dicke der ODFs geringer als 60 μm war, wird das gesamte Probenmaterial erfasst. Somit können die Hybridspektren auf übereinander oder dicht nebeneinander liegende Tadalafil-Partikel und Filmschichten zurückzuführen sein. Trotzdem ist in Abbildung 9 deutlich zu erkennen, dass Tadalafil nicht homogen im Film verteilt ist. Die dunkelroten Bereiche zeigen eine hohe

Anwesenheitswahrscheinlichkeit für Tadalafil an. Diese roten Bereiche waren deutlich abgegrenzt und unterschiedlich groß. Es handelte sich dabei um die in die ODFs eingebetteten Tadalafil-Kristalle, die bereits mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie nachgewiesen wurden.

Tabelle 3 zeigt die Filmdicke (Abschnitt 6.10.1) und das Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) von Rasagilinmesilat-ODFs und Tadalafil-ODFs im Vergleich. Da beide Filme auf der gleichen Rezeptur basieren und mit demselben Herstellungsverfahren hergestellt wurden, waren ähnliche Werte zu erwarten. Die Standardabweichung der Filmdicke war bei den Tadalafil-ODFs erhöht, da die eingeschlossenen Kristalle zu einer unebeneren Oberfläche führten.

Tabelle 3: Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) arzneistoffhaltiger ODFs; Dicke: $MW \pm s$; $n = 6$; Flächengewicht: MW ; $n = 30$

	Rasagilinmesilat	Tadalafil
Dicke [μm]	$52,8 \pm 0,8$	$55,5 \pm 2,8$
Flächengewicht [g/m^2]	68,3	67,5

Der Gehalt (Abschnitt 6.13) der arzneistoffhaltigen ODFs mit einer Fläche von jeweils 6 cm^2 betrug für Rasagilinmesilat $1,34 \pm 0,05 \text{ mg}$ und für Tadalafil $1,45 \pm 0,05 \text{ mg}$ ($MW \pm s$; $n = 10$). Obwohl beide ODFs die gleiche Rezeptur besaßen, wurde für Tadalafil ein etwas höherer Gehalt gefunden. Allerdings war die Standardabweichung für beide Arzneistoffe vergleichbar. Die relative Standardabweichung betrug 3,8 % bzw. 3,1 %. Dies war insbesondere für die optisch inhomogenen Tadalafil-ODFs ein unerwartet gutes Ergebnis. Die therapeutisch eingesetzte Dosis von Rasagilinmesilat beträgt 1,36 mg. Diese Dosis wurde mit den mittels Gießverfahren hergestellten ODFs erreicht. Der Akzeptanzwert nach Ph. Eur. Kapitel 2.9.40 („Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“) betrug 9,0. Er liegt unter dem spezifizierten Grenzwert von 15, so dass die ODFs nach Arzneibuch akzeptabel sind. Wurde für Tadalafil ebenfalls eine Zieldosis von 1,36 mg zugrunde gelegt, so betrug der Akzeptanzwert 13,1 und die hergestellten Filme entsprachen somit den Anforderungen.

Tabelle 4: Zerfallszeiten arzneistoffhaltiger ODFs nach der Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp; Abschnitt 6.12.4); Wasser; $MW \pm s$; $n = 6$ für jede Testmethode

	Rasagilinmesilat	Tadalafil
Diarahmenmethode [s]	42 ± 1	43 ± 2
modifizierter Zerfallstester/Prototyp [s]	38 ± 3	36 ± 2
Petrischalenmethode [s]	38 ± 17	46 ± 9

Die *in vitro* Zerfallszeiten nach der Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Sie waren unabhängig vom eingesetzten Arzneistoff. Ob der Arzneistoff im ODF gelöst oder suspendiert vorlag, hatte bei der verwendeten Dosis somit keinen

Einfluss auf die Zerfallszeit. Der Wirkstoffanteil war mit 3,77 % vom Feststoffanteil des Films allerdings auch gering.

Nach Europäischem Arzneibuch 7.4 müssen ODFs eine ausreichende mechanische Stabilität aufweisen, so dass sie bei der Handhabung nicht brechen. Ein Test zur Überprüfung der mechanischen Stabilität oder Akzeptanzkriterien existieren aber bisher im Arzneibuch nicht. In der Literatur wurden daher Testroutinen aus anderen Industrien herangezogen. Standardisierte Tests für die Zugfestigkeit wie die ‚*ASTM International Test Method for Thin Plastic Sheeting*‘ (D 882-02) von der American Society for Testing and Materials (ASTM) und die DIN EN ISO Normen 527-1 und 527-3 ‚Bestimmung der Zugeigenschaften‘ vom Deutschen Institut für Normung (DIN) wurden verwendet (Cilurzo *et al.* 2008; Deutsches Institut für Normung 1996, 2003; Garsuch und Breitzkreutz 2009). Da unterschiedliche Testparameter und unterschiedlich geformte Probekörper verwendet werden, ist ein Vergleich der Literaturwerte kaum möglich. Des Weiteren haben Restfeuchte und Lagerungsbedingungen der Filme großen Einfluss auf das Ergebnis, so dass eine direkte Vergleichbarkeit der erhaltenen Werte häufig nur innerhalb einer Messreihe gegeben ist. Eine Angabe eines absoluten Akzeptanzwerts für die mechanische Stabilität von ODFs existiert somit bisher nicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Zugprüfungen nach DIN EN ISO 527-1 und 527-3 durchgeführt (Abschnitt 6.11). Soweit möglich wurden zu vergleichende Zubereitungen am gleichen Tag nach gleichartiger Lagerung der ODFs untersucht. Die Ergebnisse der mechanischen Eigenschaften der mit dem Gießverfahren hergestellten ODFs sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Bruchspannung und die Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs unterschieden sich zwischen Rasagilinmesilat-ODFs und Tadalafil-ODFs nicht. Rasagilinmesilat-ODFs waren aber deutlich dehnbarer als Tadalafil-ODFs. Rasagilinmesilat liegt molekulardispers im Film verteilt vor. Es kann sich zwischen die Polymerketten des Filmbildners einlagern und könnte somit als Weichmacher wirken. Durch die dispergierten Tadalafil-Partikel könnte die Dehnbarkeit auch herabgesetzt sein. Es ist bekannt, dass inkorporierte Partikel die Bruchspannung und die Dehnbarkeit der Filme beeinflussen (Cilurzo *et al.* 2010a; Cilurzo *et al.* 2008; Mashru *et al.* 2005). ODFs sollten eine hohe Bruchspannung (σ_B) und eine hohe nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs (ϵ_{IB}) besitzen (Peh und Wong 1999). Die Filme waren stabil bei der Handhabung und erschienen daher auch im Falle von Tadalafil für den Verwendungszweck akzeptabel.

Tabelle 5: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) arzneistoffhaltiger ODFs; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{IB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

	Rasagilinmesilat	Tadalafil
F_B [N]	4,98 $\pm$ 0,27	5,45 $\pm$ 0,57
ϵ_{IB} [%]	4,28 $\pm$ 0,91	2,05 $\pm$ 0,23
σ_B [MPa]	15,43 $\pm$ 0,70	16,40 $\pm$ 1,83

3.1.4. Stabilität der mit dem Gießverfahren hergestellten orodispersiblen Filme mit Rasagilinmesilat

Der Gehalt der hergestellten Tadalafil-ODFs ist noch zu gering für einen Einsatz in der Therapie der erektilen Dysfunktion oder der pulmonalen-arteriellen Hypertonie. Die Stabilitätsuntersuchungen (Abschnitt 6.15) wurden daher nur für Rasagilinmesilat-ODFs durchgeführt. Die ODFs mit Rasagilinmesilat wurden in Diarahmen fixiert und anschließend in Hygrostatenkammern unterschiedlicher relativer Luftfeuchte (15 % r.F., 31 % r.F., 59 % r.F., 82 % r.F.) bei 20 °C für drei Monate gelagert. Für eine zweite Versuchsreihe zur Lagerstabilität wurden ODFs mit Rasagilinmesilat im Primärpackmittel nach ICH Leitlinie Q1A bei 25 °C und 60 % r.F. bzw. bei 40 °C und 75 % r.F. gelagert (ICH 2003). Die Lagerdauer betrug ebenfalls drei Monate.

3.1.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern

Nach drei Monaten zeigten die ODFs bei der visuellen Inspektion keine Veränderungen. Nur die bei 82 % r.F. gelagerten ODFs waren durch Feuchtigkeitsaufnahme glänzend und klebrig. Abbildung 11 zeigt Fotografien der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten ODFs. Mikroskopische Aufnahmen sind in Abbildung 12 dargestellt. Es konnte keine Veränderung der Filme in Abhängigkeit von der relativen Luftfeuchte erkannt werden. Auch eine Rekristallisation von Rasagilinmesilat wurde nicht beobachtet, was durch röntgendiffraktometrische Messungen bestätigt wurde (Abbildung 13). Der Arzneistoff lag auch während der Lagerung von drei Monaten im Film gelöst vor. Nur die bereits unter Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Röntgenreflexe der Vaseline waren im Diffraktogramm erneut zu erkennen.

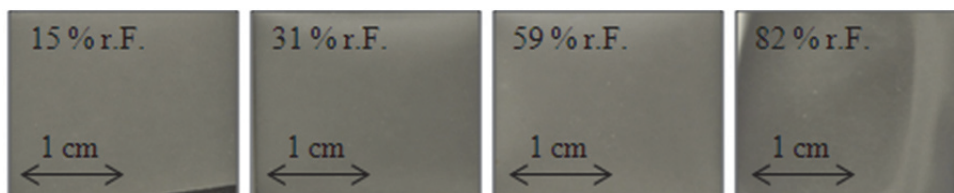


Abbildung 11: Fotografien der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagertemperatur: 20 °C

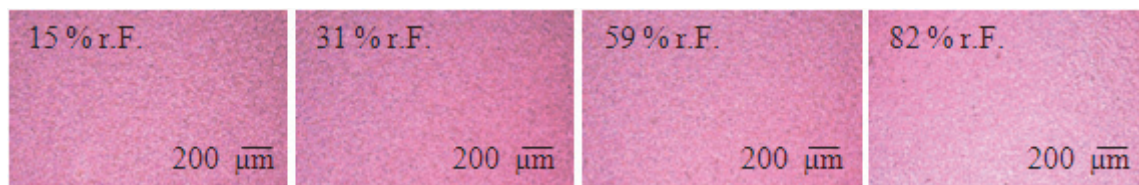


Abbildung 12: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagertemperatur 20 °C

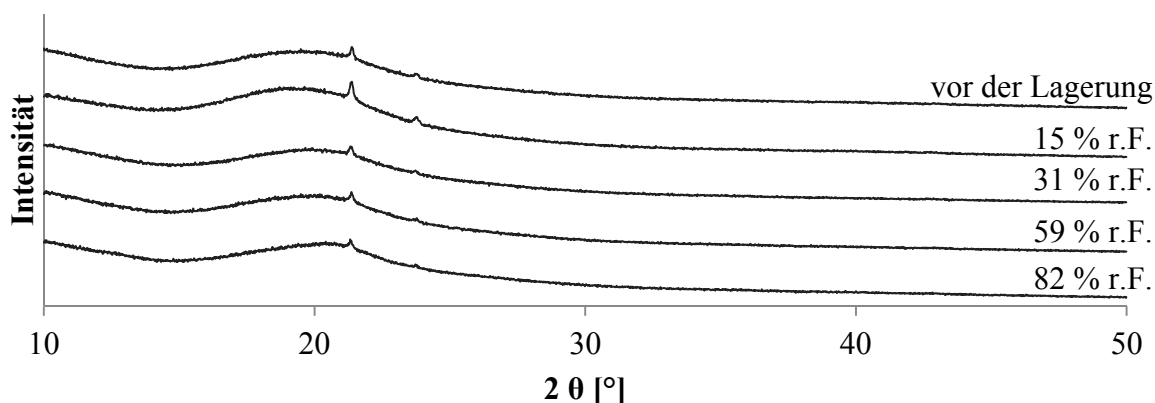


Abbildung 13: Röntgendiffraktogramme der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagertemperatur: 20 °C

Die Ergebnisse zeigten, dass nach drei Monaten Lagerzeit unabhängig von der relativen Luftfeuchte keine Rekristallisation von Rasagilinmesilat stattfand. Unter dem Einfluss hoher Luftfeuchten wurden die ODFs dagegen klebrig. Dies ist ein für ODFs typisches Verhalten. Sie sollten daher in Primärpackmitteln mit Wasserdampfsperre verpackt werden. Kommerziell erhältliche ODFs werden dementsprechend üblicherweise in aluminiumbeschichteten Sachets verpackt (Hariharan und Bogue 2009). Ein Mehrdosenbehältnis ist nur für ODFs, die als Atemerfrischer eingesetzt werden, auf dem Markt erhältlich (Hoffmann *et al.* 2011a). Bei arzneistoffhaltigen ODFs wäre das Risiko einer Überdosierung durch verklebte ODFs zu hoch.

3.1.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH

Die ICH Leitlinie Q1A beschreibt die für eine Zulassung von Arzneimitteln durchzuführenden Stabilitätsuntersuchungen. Die Leitlinie ist gültig für die Europäische Union, Japan und die USA und deckt somit die Klimazonen I (gemäßigtes Klima) und II (subtropisches und mediterranes Klima) ab. Die durchzuführenden Stabilitätsuntersuchungen sind auf eine Lagerung des Arzneimittels bei den Bedingungen dieser Klimazonen ausgerichtet. Es wird eine Langzeitstabilität über mindestens zwölf Monate bei 25 °C / 65 % r.F. durchgeführt. Darüber hinaus wird das Produkt mindestens sechs Monate unter sogenannten Stressbedingungen (*‘accelerated conditions’*) bei 40 °C / 75 % r.F. gelagert, um den Effekt kurzzeitiger Lagerung außerhalb der spezifizierten Lagerbedingungen, z. B. während des Transports, bewerten zu können. Durch diese Bedingungen können auch eventuelle Abbaureaktionen teilweise bereits nach kürzerer Lagerdauer erkannt werden. Für die Lagerung sollte das Arzneimittel im für die Vermarktung bestimmten Packmittel verpackt sein. Die Rasagilinmesilat-ODFs wurden daher in aluminiumbeschichtete Sachets eingesiegelt (Abschnitt 6.15.2). Eine erste Überprüfung der gelagerten Arzneimittel soll nach ICH nach drei Monaten erfolgen. Die Ergebnisse für Rasagilinmesilat-ODF zu diesem ersten Prüfzeitpunkt sind in diesem Kapitel aufgeführt.

Im Primärpackmittel gelagerte Rasagilinmesilat-ODFs zeigten nach drei Monaten Lagerzeit eine leichte Gelbfärbung, die bei der 40 °C Lagerung (*‘accelerated conditions’*) besonders ausgeprägt war. Diese leichte Verfärbung ist auf den Fotografien (Abbildung 14) allerdings nicht zu erkennen. Weder bei der visuellen Inspektion noch auf den polarisationsmikroskopischen Aufnahmen war eine Rekristallisation des Rasagilinmesilats zu beobachten (Abbildung 15). Im

Röntgendiffraktogramm waren nur die Röntgenreflexe der Vaseline zu erkennen. Wie bereits in Abschnitt 3.1.4.1 beschrieben, kam es auch während der Lagerung der ODFs nicht zur Rekristallisation des Rasagilinmesilats.

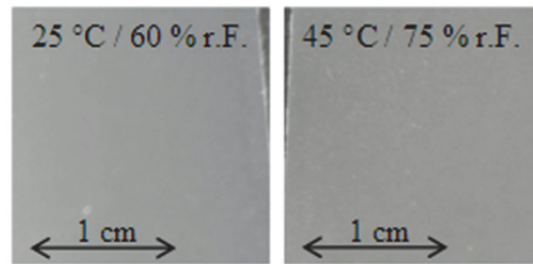


Abbildung 14: Fotografien der im Primärpackmittel nach ICH gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagerdauer: 3 Monate

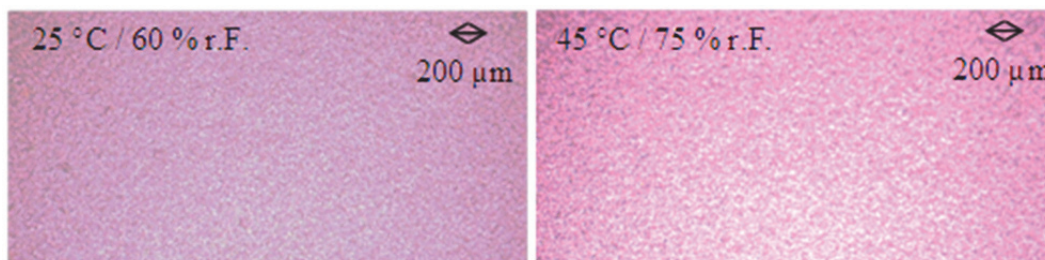


Abbildung 15: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der im Primärpackmittel nach ICH gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagerdauer: 3 Monate

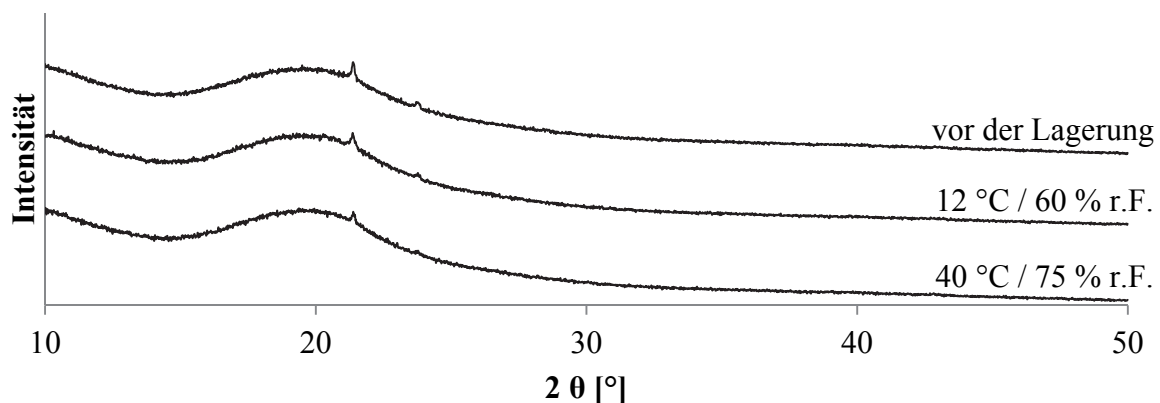


Abbildung 16: Röntgendiffraktogramme von ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; 3 Monate im Primärpackmittel nach ICH gelagert; Lagerdauer: 3 Monate

Tabelle 6: Zerfallszeiten der ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren, nach der Diarahnenmethode, der Petrischalenmethode und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp); vor der Lagerung und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Wasser; MW $\pm$ s; n = 6 für jede Testmethode

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
Diarahmenmethode [s]	42 $\pm$ 1	43 $\pm$ 4	44 $\pm$ 3
modifizierter Zerfallstester (Prototyp) [s]	38 $\pm$ 3	33 $\pm$ 7	35 $\pm$ 3
Petrischalenmethode [s]	38 $\pm$ 17	26 $\pm$ 14	26 $\pm$ 9

Tabelle 6 zeigt die Zerfallszeiten der ODFs vor und nach der Lagerung über drei Monate. Bei keiner der verwendeten Methoden kam es zu einer relevanten Änderung der Zerfallszeit durch die Lagerung.

In Tabelle 7 sind Flächengewicht und Dicke der arzneistoffhaltigen ODFs vor und nach der Lagerung aufgeführt. Die Dicke änderte sich nicht signifikant ($\alpha = 0,05$), während das Flächengewicht über die Lagerdauer abnahm, insbesondere bei den bei 40 °C gelagerten ODFs. Neben der Gelbfärbung der ODFs zeigte sich bei der visuellen Inspektion nach der Lagerung ein Rückstand, der am Primärpackmittel adhärierte, wodurch der Masseverlust des Films erklärt werden konnte.

Tabelle 7: Dicke und Flächengewicht der ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; vor der Lagerung und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Dicke: MW $\pm$ s; n = 6; Flächengewicht: MW; n = 30

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
Dicke [μm]	52,8 $\pm$ 0,8	53,3 $\pm$ 1,5	53,2 $\pm$ 0,8
Flächengewicht [g/m^2]	68,3	64,8	62,6

Der Arzneistoffgehalt der ODFs nahm ebenfalls während der Lagerung ab (Tabelle 8). Der Verlust an Arzneistoff war bei den bei 40 °C gelagerten ODFs höher als bei den bei 25 °C gelagerten ODFs. Nach dreimonatiger Lagerung bei 40 °C und 75 % r.F. lag der Arzneistoffgehalt nur noch bei 72 % des Ausgangsgehalts. Auffällig war die Verdreifachung der Standardabweichung bei den bei 25 °C gelagerten Filmen. Einer der untersuchten ODFs hatte einen außergewöhnlich hohen Arzneistoffgehalt von 1,68 mg, was zu einer Erhöhung der Standardabweichung führte. Zu erklären ist diese hohe Arzneistoffbeladung nur durch eine unverhältnismäßig hohe Schichtdicke während der Herstellung.

Tabelle 8: Gehalt der im Primärpackmittel nach ICH gelagerten ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; Lagerdauer: 3 Monate; n = 10; MW - Mittelwert; s - Standardabweichung; V_k - Variationskoeffizient

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
MW [mg]	1,34	1,25	0,96
s [mg]	0,05	0,15	0,05
V_k [%]	3,8	12,2	4,92

Bei der Gehaltsbestimmung der ODFs mittels HPLC-Analytik zeigten sich bisher unbekannte Signale im Chromatogramm bei einer Retentionszeit von 1,3 min, 1,7 min, 1,9 min und 2,6 min (Abbildung 17). Die Flächen dieser Signale waren bei den bei 40 °C gelagerten Filmen größer als bei den bei 25 °C gelagerten Filmen, während die Fläche des Arzneistoffsignals kleiner war. Dabei war die Summe der Signalfächen nicht konstant. Die Retentionszeiten der nach der Lagerung erstmals aufgetretenen Signale stimmten nicht mit den bei der Validierung der HPLC-

Methode erhaltenen Zersetzungsprodukten überein (Abschnitt 6.13.1). Trotzdem musste es zu einer Zersetzung des Rasagilinmesilats gekommen sein.

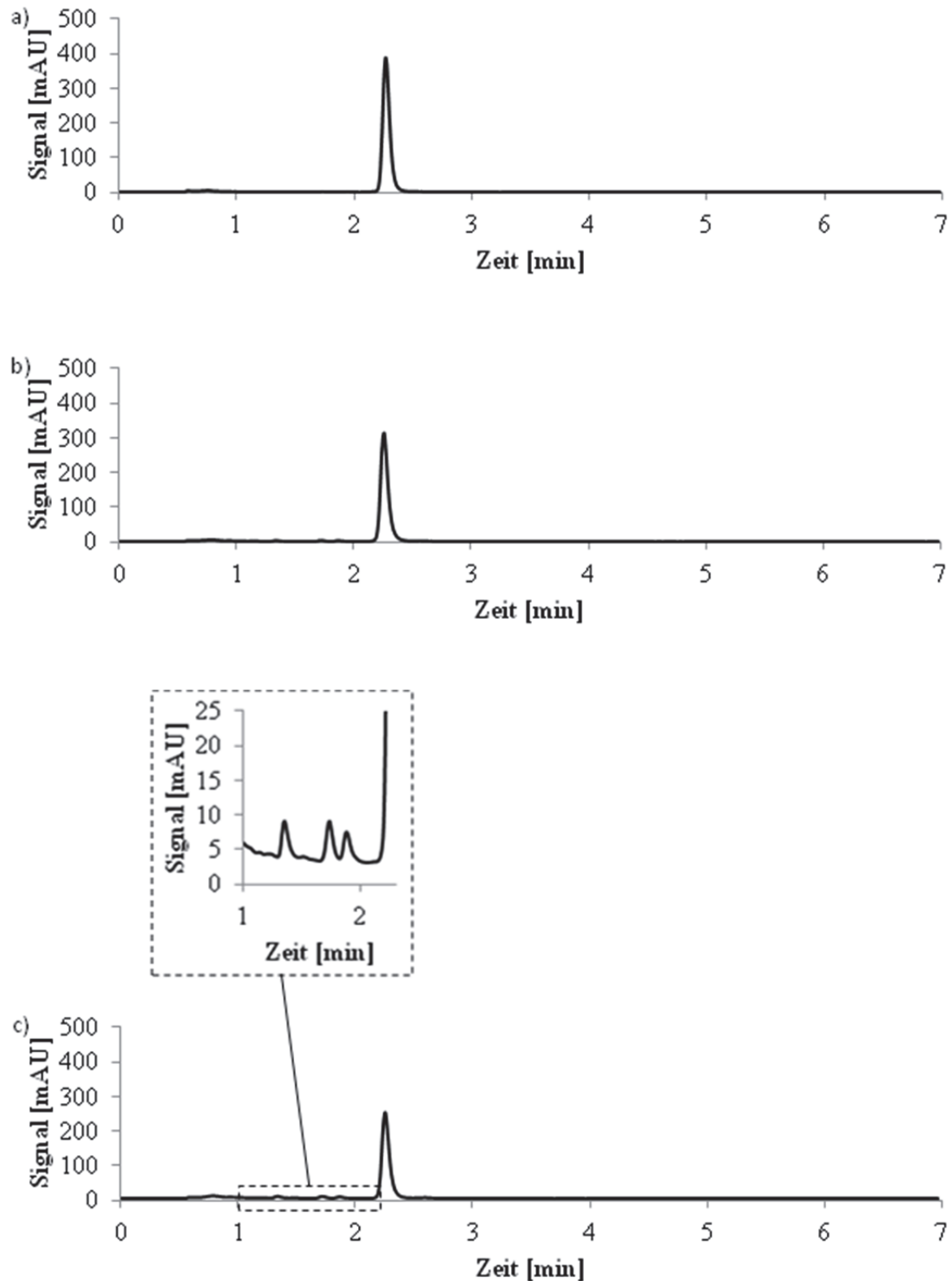


Abbildung 17: Chromatogramme der ODFs mit Rasagilinmesilat, hergestellt mit dem Gießverfahren; vor und nach Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Lagerdauer: 3 Monate; a) vor der Lagerung; b) 25 °C / 60 % r.F.; c) 40 °C / 75 % r.F.

Durch die Zersetzung ließen sich Gehaltsabnahme und Gelbfärbung der ODFs erklären. Der Grad der Zersetzung stieg dabei mit der Lagertemperatur. Da ein Packmittel mit Wasserdampfsperre verwendet wurde, ist ein Einfluss der Lagerfeuchte nicht anzunehmen. Wahrscheinlich war eines der Zersetzungsprodukte flüchtig, so dass es zu einem Rückstand im Packmittel und zu einer Abnahme des Flächengewichts kam. Möglich ist auch eine Umwandlung des Rasagilinmesilats in die Arzneistoffbase. Diese hat eine Schmelztemperatur von 42 °C und sublimiert bereits bei niedrigeren Temperaturen (Braun *et al.* 2010). In diesem Fall könnte die Filmrezeptur durch Zugabe eines Puffers auf einen für den Arzneistoff optimalen pH-Wert gebracht werden, um eine Umwandlung zu verhindern. Die Identität der potentiellen Zersetzungsprodukte in den HPLC-Chromatogrammen konnte allerdings nicht geklärt werden. Neben der Umwandlung in die Arzneistoffbase wäre auch die Bildung eines anderen Salzes denkbar. Die bisher verwendete Rezeptur ist mit einem Arzneistoffverlust von 7 % bzw. 18 % innerhalb von drei Monaten Lagerzeit nicht akzeptabel. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Rasagilinmesilat-ODFs, hergestellt mit dem Gießverfahren, nur zu Vergleichszwecken genutzt, so dass die verwendete Rezeptur als hinreichend stabil angesehen wurde.

3.1.5. Zusammenfassung

Arzneistoffhaltige ODFs konnten sowohl mit Tadalafil als auch mit Rasagilinmesilat als Arzneistoff mittels klassischem Gießverfahren hergestellt werden. Tadalafil lag kristallin in der Beschichtungsmasse und den ODFs vor, während Rasagilinmesilat molekular dispergiert vorlag. Dies hatte keinen Einfluss auf die Zerfallszeit der Filme, hingegen setzten die Tadalafil-Partikel die maximale Dehnung des Tadalafil-ODFs deutlich herab. Außerdem waren die Tadalafil-ODFs makroskopisch und mikroskopisch ungleichmäßiger in Bezug auf die Oberfläche und die Partikelverteilung. Der Variationskoeffizient des Gehalts lag für beide Arzneistoffe unter 4 % und wurde damit als akzeptabel beurteilt. Rasagilinmesilat-ODFs enthielten die therapeutisch eingesetzte Dosis und stellen damit als eine leicht handhabbare und leicht zu schluckende Arzneiform eine neue Option für die Therapie des Morbus Parkinson dar. Rasagilinmesilat rekristallisierte während dreimonatiger Lagerung nicht. Allerdings nahm der Arzneistoffgehalt ab. Tadalafil und Rasagilinmesilat wurden im Rahmen dieser Arbeit als Modellarzneistoffe eingesetzt. Die mittels Gießverfahren hergestellten ODFs dienten als Vergleich zu mit den Arzneistoffen bedruckten ODFs. Eine weitere Optimierung der Rezepturen fand daher nicht statt.

3.2. Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung arzneistofffreier Trägerfilme

3.2.1. Einleitung

Um ODFs mit Arzneistoff bzw. Arzneistoffzubereitungen bedrucken zu können, wurden zunächst arzneistofffreie Trägerfilme entwickelt und hergestellt. Kriterien für die Bewertung der unterschiedlichen Trägerfilmrezepturen waren eine einfache Verarbeitung der Beschichtungsmasse, ein fehlerfreies Aussehen der Filme nach dem Trocknen, die Zerfallszeit und die mechanische Stabilität der Filme sowie das Verhalten der Filme gegenüber der Drucklösung. Da für die Zerfallszeitbestimmung kein Arzneibuchtest zur Verfügung stand, wurden bereits in der Literatur beschriebene sowie neu entwickelte Testmethoden verglichen und bewertet.

Bei der Entwicklung des Trägerfilms wurden der Zubereitung neben dem Filmbildner und dem Weichmacher unterschiedliche Hilfsstoffe zugesetzt, um einen Einfluss auf das Verhalten gegenüber der Drucklösung zu beobachten. Darüber hinaus wurden der Einfluss des Zusatzstoffanteils, der Hypromellosequalität sowie des gesamten Feststoffanteils auf den Herstellungsprozess und die finalen Filmeigenschaften überprüft. Anschließend erfolgte die Übertragung erfolgreicher Filmzubereitungen auf den Großmaßstab.

3.2.2. Entwicklung, Vergleich und Optimierung unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Zerfallszeit von orodispersiblen Filmen

3.2.2.1. Entwicklung und Vergleich unterschiedlicher Zerfallstests

Die Zerfallszeit von ODFs ist ein wichtiges Kriterium für die Akzeptanz der Arzneiform beim Patienten. Eine Vorgabe für eine maximale Zerfallszeit gibt das Europäische Arzneibuch. Das Europäische Arzneibuch bisher jedoch nicht. Orodispersible Tabletten müssen laut Arzneibuch innerhalb von drei Minuten zerfallen, während die FDA eine Zerfallszeit von unter einer Minute empfiehlt (US Department of Health and Human Services 2008). Beide Institutionen verwenden zur Bestimmung der Zerfallszeit von orodispersiblen Tabletten den Zerfallstester nach Arzneibuch. Dieser spiegelt nicht die physiologischen Bedingungen der Mundhöhle wider und lässt den Endpunkt kaum erkennen. Er ist daher ungeeignet für die Zerfallszeitbestimmung von orodispersiblen Arzneiformen. Trotzdem wird er auch für ODFs eingesetzt (Cilurzo *et al.* 2010a; Cilurzo *et al.* 2010b; Cilurzo *et al.* 2008; Patel *et al.* 2009). Sakuda *et al.* (2010) verwendeten nur den Schaft des Zerfallstesters ohne die Körbchen. Der ODF wurde direkt am Schaft befestigt und wiederholt in das Medium eingetaucht. Neben dem traditionellen Zerfallstester wurden Kontaktwinkelmessungen und Analysen des Quellverhaltens der Filme für die Charakterisierung der Zerfalleigenschaften der ODFs durchgeführt (Garsuch und Breitzkreutz 2009; Peh und Wong 1999).

Außerdem wurden einfache Methoden mit geringen Volumina des Zerfallsmediums verwendet, die das geringe Speichelvolumen im Mund widerspiegeln sollen:

- Bei Verwendung der Diarahmenmethode wird der ODF in einen Diarahmen eingespannt und ein Tropfen Wasser darauf platziert. Die Zeit wird gestoppt, bis der Tropfen ein Loch im Film bildet (Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2010).
- Bei der Petrischalenmethode wird der Film in einer Petrischale auf 2 ml Wasser gegeben und die Zeit bis zum Auflösen des Films gestoppt (Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2010).
- Eine andere Methode beschreibt den Zerfall in 25 ml Medium in einer Petrischale, die alle 10 s kreisförmig bewegt wird (Arya *et al.* 2010).
- Mishra und Amin (2009) platzierten den ODF auf einem Drahtnetz in 10 ml Wasser und stoppten die Zeit bis der Film riss.
- Boateng *et al.* (2009a) entwickelten eine Diffusionsapparatur. Der ODF wird auf einem Drahtnetz platziert und von unten mit Medium befeuchtet, während eine Digitalkamera den Prozess aufnimmt.

Diese einfachen Methoden sind brauchbar für diskriminierende Untersuchungen bzw. zur Qualitätskontrolle von ODFs. Allerdings spiegelt keine der vorgestellten Methoden die physiologischen Bedingungen in der Mundhöhle wider. Insbesondere die mechanische Beanspruchung durch die Krafteinwirkung der Zunge auf den ODF wird in keinem Verfahren berücksichtigt. Bisher liegen aber auch für die Qualitätskontrolle keine Vorschriften des Arzneibuches vor. Daher wurden unterschiedliche Testverfahren miteinander verglichen und mit *in vivo* Daten korreliert. Dazu wurde zunächst ein *in vivo* Zerfallstest mit acht Probanden durchgeführt (Abschnitt 6.12.6). Für alle Untersuchungen wurden fünf unterschiedliche ODF-Zubereitungen auf der Basis verschiedener Polymere eingesetzt (Abschnitt 6.1). Die *in vivo* Daten wurden mit Daten der oben beschriebenen Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1), Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2) und Methode nach Arzneibuch (Abschnitt 6.12.3) verglichen. Darüber hinaus wurden zwei neue Tests entwickelt, die insbesondere die mechanische Beanspruchung der ODFs im Mund simulieren sollten. Für die neu entwickelte Methode „Rotierender Schwamm“ wurde eine spezielle Filmgeometrie verwendet, wie sie bereits für die Untersuchung der mechanischen Eigenschaften eingesetzt wurde (Abschnitt 6.11). Ein mit Wasser getränkter Schwamm rotierte an der Seite des Testkörpers, bis dieser riss. Eine genaue Beschreibung des Versuchsaufbaus befindet sich in Abschnitt 6.12.5. Für die letzte Methode wurde ein neuer Probenhalter (Prototyp) für den Arzneibuchzerfallstester konstruiert, der es ermöglichte, den ODF vollflächig wiederholt in das Zerfallsmedium eintauchen zu lassen. Der Film wurde so durch die Bewegung durch das Medium mechanisch belastet und konnte außerdem während des Tests gut beobachtet werden. Die Beschreibung der Durchführung befindet sich in Abschnitt 6.12.4.

Abbildung 18 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse. Die *in vivo* Zerfallszeit lag im Mittel bei 23 bis 28 s. Die Zeiten des Arzneibuchzerfallstests kamen den *in vivo* Zeiten am nächsten. Allerdings wurde dieser Test bezüglich der Durchführbarkeit am schlechtesten bewertet, da die Filme an den Disks oder dem Körbchen festklebten und der Endpunkt des Zerfalls nur schlecht zu erkennen war. Die Teströhrchen mussten außerdem nach jedem Versuchsdurchgang

umständlich getrocknet werden, um einen frühzeitigen Zerfall der ODFs zu verhindern. Dieser Test wurde daher im Weiteren nicht mehr eingesetzt. Auch die Bestimmung des Endpunkts bei der Petrischalenmethode war nicht eindeutig. Bei den ODFs auf Kollicoat® protect Basis waren die Zeiten für diese und die Diarahmenmethode im Vergleich zu den *in vivo* Daten viel länger. Dies ist durch die fehlende mechanische Belastung zu erklären. Die Diarahmenmethode war einfach durchführbar, hatte einen klaren Endpunkt und konnte zwischen den unterschiedlichen Zubereitungen diskriminieren. Diese Methode wurde somit für die Qualitätskontrolle bezüglich der Zerfallszeit von ODFs als besonders geeignet bewertet. Die Zeiten der neu entwickelten Tests lagen im Bereich der *in vivo* Zeiten. Vorteil der Methode „Rotierender Schwamm“ war die klare Endpunkterkennung. Nachteilig waren die undefinierte Menge Medium und die Notwendigkeit des speziellen Prüfkörpers. Die Endpunktbestimmung beim modifizierten Zerfallstester war klarer als beim konventionellen Zerfallstester, aber trotzdem, insbesondere bei durchsichtigen ODFs, nicht immer eindeutig. Zur Vorhersage von *in vivo* Zerfallszeiten wurde dieser Test empfohlen, da er bezüglich Vorhersagegüte in Kombination mit Durchführbarkeit am besten bewertet wurde.

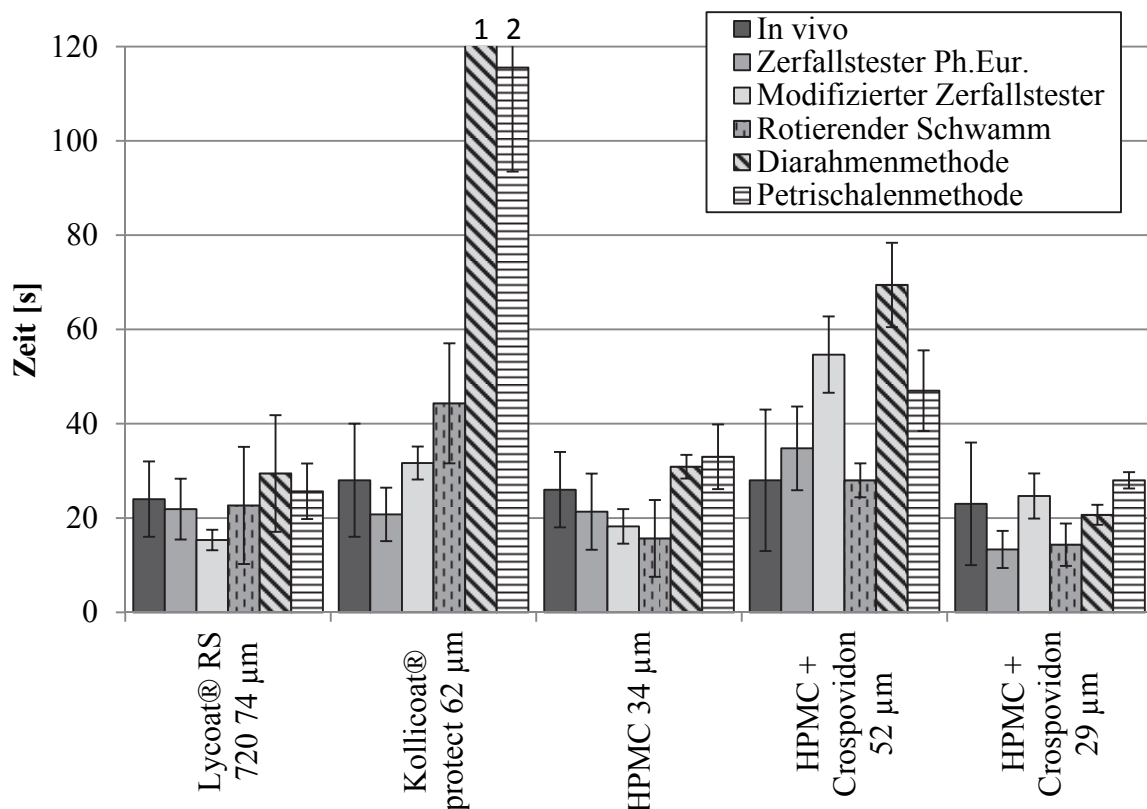


Abbildung 18: Zerfallszeiten unterschiedlicher *in vitro* Zerfallstests und des *in vivo* Zerfallstests; fünf arzneistofffreie ODF-Zubereitungen, hergestellt aus unterschiedlichen Polymeren und mit unterschiedlichen Filmdicken; MW ± s; *In vivo*: n = 16; Rotierender Schwamm: n = 3; alle anderen: n = 9; 1: 288 ± 42 s; 2: 166 ± 22 s; HPMC - Hypromellose

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Bewertung der Zerfallstests hinsichtlich der Einfachheit ihrer Handhabung und der Endpunktbestimmung, der Möglichkeit das Volumen und die Temperatur des Zerfallsmediums den physiologischen Bedingungen anzupassen und der mechanischen Belastung des ODFs. Keine der untersuchten Methoden erfüllt alle Kriterien zufriedenstellend. Der modifizierte Zerfallstester wurde insgesamt am besten bewertet.

Tabelle 9: Übersicht über die Bewertung der unterschiedlichen Zerfallstests; - - nicht möglich; Bewertungen von + - schlecht bis ++++ - sehr gut

	Zerfallstester Ph. Eur.	Modifizierter Zerfallstester	Rotierender Schwamm	Diarahmen- methode	Petrischalen- methode
einfache Handhabung	++	+++	++	++++	++++
Volumen Zerfallsmedium	+	+	+++	++++	++++
Einstellung der Temperatur	++++	++++	-	-	-
Mechanische Belastung	++++	++++	++	-	-
Endpunkt- bestimmung	+	++	++++	++++	++

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur Charakterisierung der hergestellten ODFs neben diesem Test außerdem noch die Diarahmenmethode und die Petrischalenmethode durchgeführt. Die Diarahmenmethode wurde aufgrund der guten Endpunktbestimmung und der Differenzierung zwischen unterschiedlichen Zubereitungen ausgewählt. Die Petrischalenmethode wurde insgesamt als vergleichsweise ungeeignet bewertet. Da sie aber in der Literatur häufig eingesetzt wird, wurde sie auch für die vorliegende Arbeit verwendet.

3.2.2.2. Optimierung des modifizierten Zerfallstesters nach Arzneibuch

Da es sich bei dem im vorherigen Abschnitt eingesetzten modifizierten Zerfallstester um einen Prototyp handelte, wurde der Probenhalter weiter optimiert und ein Halter aus Edelstahl gefertigt. Es wurde eine runde, statt eckige äußere Form gewählt, so dass statt des bisher verwendeten Becherglases ein kleineres Gefäß für das Zerfallsmedium eingesetzt werden konnte (Abbildung 19c). Das benötigte Volumen konnte so von 400 ml auf 75 ml verringert werden. Abbildung 19 zeigt beide Probenhalter im Vergleich. Eine genaue Beschreibung der Versuchsdurchführung befindet sich in Abschnitt 6.12.4.

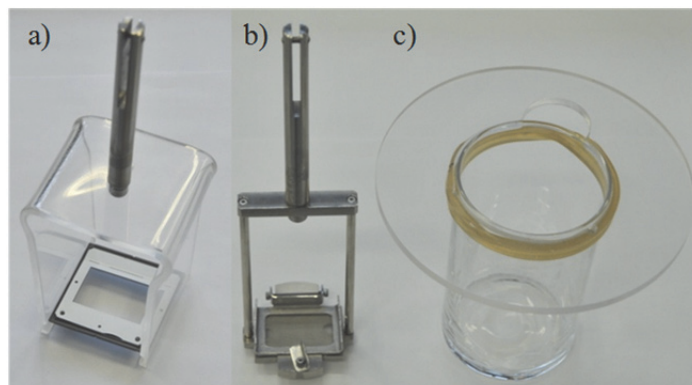


Abbildung 19: Modifizierter Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4); a) Prototyp; b) Probenhalter aus Edelstahl; c) Gefäß für Zerfallsmedium mit Vorrichtung zum Einhängen in die Apparatur, zur Verwendung mit dem Probenhalter aus Edelstahl

Es wurde ein Vergleich der beiden Probenhalter mit fünf ODF-Zubereitungen (Abschnitt 6.1) auf Hypromellose-Basis durchgeführt (Tabelle 10). Obwohl für die Durchführung zwei unterschiedliche Volumina an Zerfallsmedium verwendet wurden, zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Modellen.

Tabelle 10: Modifizierter Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4); Vergleich der Zerfallszeiten bestimmt mit dem Prototyp und mit dem Probenhalter aus Edelstahl; fünf unterschiedliche ODF-Zubereitungen auf Hypromellose-Basis; MW $\pm$ s; n = 6

Zubereitung	1	2	3	4	5
Prototyp [s]	36 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	36 $\pm$ 2	37 $\pm$ 2	27 $\pm$ 2
Edelstahlprobenhalter [s]	36 $\pm$ 2	27 $\pm$ 3	31 $\pm$ 4	34 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2

3.2.2.3. Zusammenfassung

Ein optimaler Zerfallstest, der die physiologischen Bedingungen widerspiegelt, eine mechanische Belastung der Filme erlaubt und eine sichere Endpunktbestimmung zulässt, wurde auch in den vorliegenden Untersuchungen nicht gefunden. Die Methode unter Verwendung des modifizierten Zerfallstesters wurde insgesamt am besten bewertet. Die Diarahmenmethode erlaubte zwar eine einfache und schnelle Charakterisierung der Filme, sagte aber häufig zu lange Zerfallszeiten voraus. Dieser Test eignet sich daher nur zur Qualitätskontrolle, nicht zur Vorhersage der Zerfallszeiten *in vivo*. Für die Vorhersage wird der modifizierte Zerfallstester mit neu entwickeltem Probenhalter empfohlen.

3.2.3. Auswahl der Hilfsstoffe für arzneistofffreie Trägerfilme

Für die Herstellung der Trägerfilme wurden als Basisbestandteile mindestens ein filmbildendes Polymer, Weichmacher und Lösungsmittel benötigt. Da der Fokus dieser Arbeit auf dem Bedrucken lag, wurden für die Trägerfilmzubereitung bereits bekannte und häufig untersuchte Materialien ausgewählt. Als Lösungsmittel wurde Wasser eingesetzt. Dadurch waren während der Herstellung keine speziellen Sicherheitsmaßnahmen wie z. B. explosionsgeschützte Trocknungsanlagen notwendig. Außerdem bestand nicht die Gefahr, dass Rückstände des Lösungsmittels im Film verblieben. Die Kriterien zur Restlösungsmittelmenge nach Ph. Eur. Kapitel 5.4 kamen somit nicht zum Tragen. Hypromellose wurde als filmbildendes Polymer eingesetzt. Cellulosederivate gehören zu den am häufigsten verwendeten Polymeren in der Herstellung von ODFs. Insbesondere die Verwendung von Hypromellose wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (Dinge und Nagarsenker 2008; El-Setouhy und El-Malak 2010; Garsuch und Breitzkreutz 2009, 2010; Kulkarni *et al.* 2010; Mishra und Amin 2009; Nishimura *et al.* 2009; Sharma *et al.* 2007; Shimoda *et al.* 2009). Auch in kommerziell erhältlichen ODFs wird Hypromellose häufig eingesetzt (Triaminic[®], Theraflu[®] und Gas-X[®], alle Novartis Consumer Health; Risperidon Hexal[®] SF, Hexal AG). Als Weichmacher wurde Glycerol verwendet.

Neben diesen Basisbestandteilen wurden weitere Zusatzstoffe untersucht. Eine gute Adhäsion der Druckfarbe an den Trägerfilm war Voraussetzung für eine erfolgreiche Herstellung von ODFs mittels Druckverfahren. Ideal wäre ein vollständiges Aufsaugen der Druckfarbe in den Trägerfilm. Als Zusatzstoffe wurden daher hydrophile Hilfsstoffe verwendet. Neben den als Sprengmittel für Tabletten eingesetzten Crospovidon und Croscarmellose-Natrium wurden hochporöses Siliciumdioxid und kolloidale Kieselsäure verwendet. Cellulosepulver wurde eingesetzt, um durch die Faserstruktur eine Dochtwirkung zu erzeugen. Darüber hinaus wurden auch mikrokristalline Cellulose und Stärke verwendet. Die bisher genannten Zusatzstoffe waren in der Trägerfilmzubereitung nicht löslich und lagen als dispergierte Partikel im Film vor. Hypromellose und Carmellose-Natrium lösten sich in der Beschichtungsmasse. Sie waren ebenfalls löslich im Lösungsmittel der Drucklösung (Abschnitt 3.3.2.2). Dadurch sollte ein leichtes Anlösen des Trägerfilms während des Druckvorgangs erreicht werden, um so die Haftung der Druckfarbe am Trägerfilm zu verbessern. Des Weiteren wurde durch Einrühren von Luftblasen in die Beschichtungsmasse ein poröser Film geschaffen, um eine Verteilung der Druckfarbe in diese Poren zu erreichen.

3.2.3.1. Herstellung der Trägerfilme

Die Beschichtungsmassen wurden im Labormaßstab in Ansatzgrößen von 100 bis 200 g hergestellt und auf einer Filmziehbank zu Filmen mit einer Größe von etwa 22 x 45 cm auf einer Intermediärfolie ausgezogen. Diese Filme wurden nach dem Trocknen auf eine Größe von 3 x 2 cm geschnitten und von der Intermediärfolie getrennt. Eine genaue Beschreibung der Zusammensetzung der Zubereitungen und des Herstellungsvorganges befinden sich in Abschnitt 6.2.1.

Alle hergestellten Filme waren optisch fehlerfrei. Während des Trocknens kam es nicht zu Rissen im Film oder zum Ablösen von der Intermediärfolie. Allerdings rollten die Filme sich samt Intermediärfolie ein. Nach dem Ablösen und Zurechtschneiden blieben die ODFs jedoch glatt.

3.2.3.2. Charakterisierung der Trägerfilme

In den Filmen mit mikrokristalliner Cellulose, hochporösem Siliciumdioxid und kolloidaler Kieselsäure waren ungleichmäßig verteilte Agglomerate der Hilfsstoffe zu erkennen. Die Oberfläche dieser Filme war rau. Auch die Filme mit Cellulosepulver und Croscarmellose-Natrium waren rau, aber optisch homogener. Filme mit inkorporierten Luftblasen zeigten ebenfalls eine ungleichmäßige Oberfläche. Filme mit Crospovidon, Carmellose-Natrium, Hyprolose, Stärke und ohne Zusatzstoff waren homogen und zeigten eine glatte Oberfläche, wobei die Filme mit Stärke und Crospovidon opak waren. Die eingesetzte Partikelgröße dieser beiden Hilfsstoffe war kleiner im Vergleich zu den anderen partikulär vorliegenden Hilfsstoffen, so dass sie nicht für eine raue Oberfläche sorgten. Kolloidale Kieselsäure lag zwar auch in einer geringen Partikelgröße vor, da es aber in der Beschichtungsmasse zum Verklumpen kam, konnte keine gleichmäßige Verteilung im Film erreicht werden.

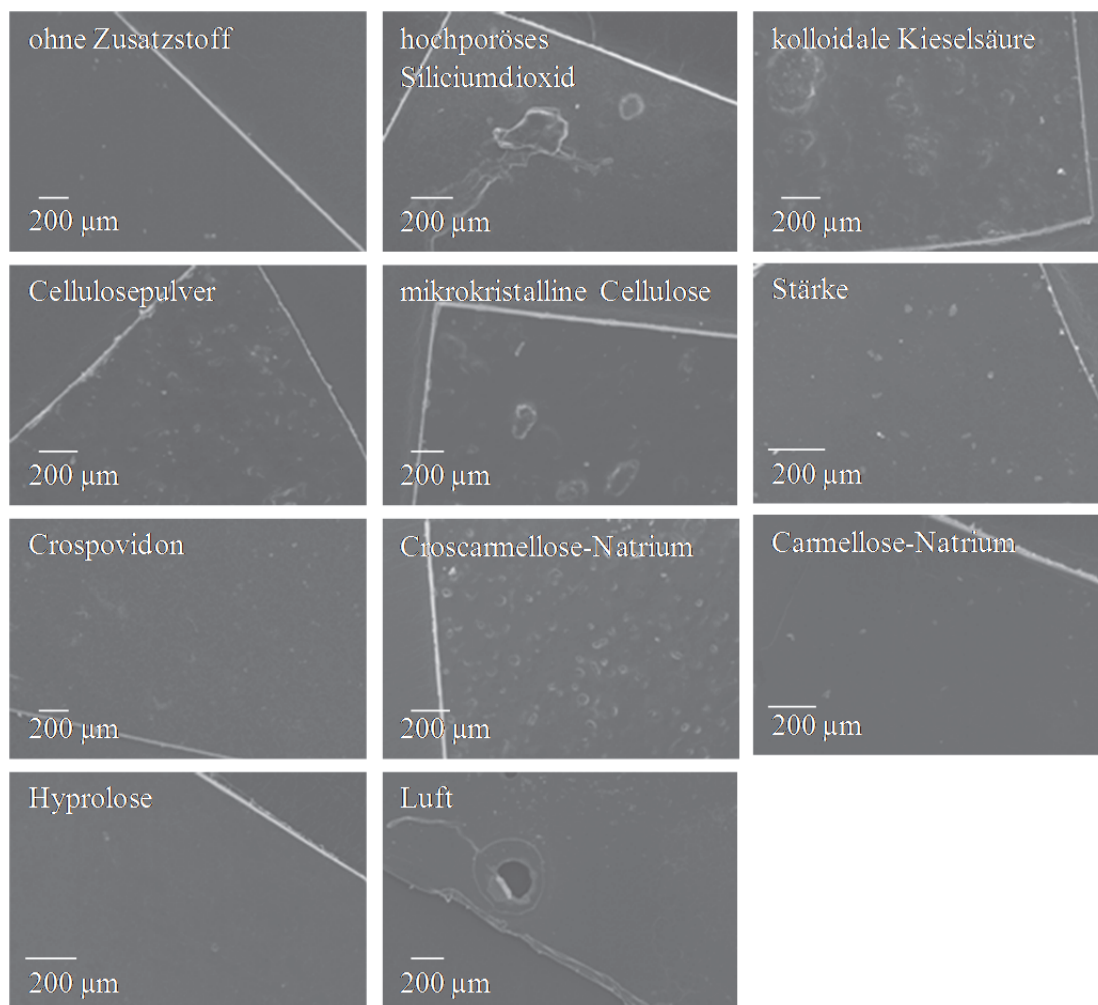


Abbildung 20: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) von arzneistofffreien Trägerfilmen mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen

Abbildung 20 zeigt rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) der hergestellten Trägerfilme in der Aufsicht. Die großen Partikel und Agglomerate des hochporösen Siliciumdioxids, der kolloidalen Kieselsäure und der mikrokristallinen Cellulose sind zu erkennen. Die Oberflächen der Filme mit Cellulosepulver, Croscarmellose-Natrium, Stärke und Crospovidon waren deutlich glatter, während bei den Filmen mit Carmellose-Natrium, Hyprolase und ohne Zusatzstoff kaum Unebenheiten in der Oberfläche zu sehen waren. Die Aufnahme des Films mit eingearbeiteter Luft zeigt eine zur Oberfläche hin offene Luftblase.

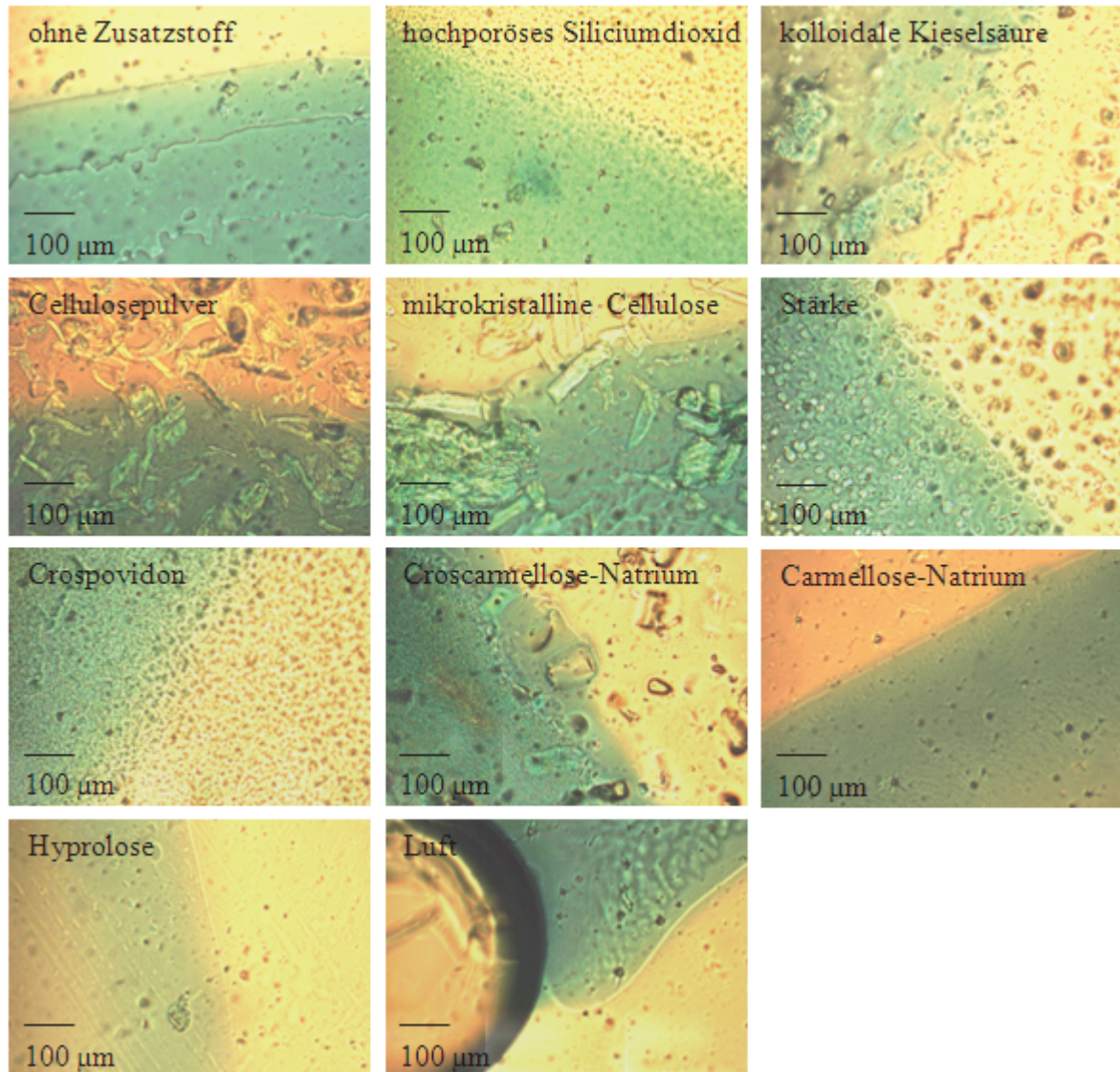


Abbildung 21: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) von arzneistofffreien Trägerfilmen mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen, betropft mit blauer Druckfarbe

Die hergestellten Trägerfilme wurden mit einer blau eingefärbten Druckfarbe (Abschnitt 6.3.2.1) betropft. Das Aufbringen der blauen Druckfarbe sollte zeigen, ob die eingesetzten Zusatzstoffe die Druckfarbe in den Film einsaugten. Nach dem Trocknen der Druckfarbe wurden die Ränder der Tropfen unter dem Lichtmikroskop (Abschnitt 6.10.5) betrachtet (Abbildung 21). Die großen Partikel und Agglomerate der kolloidalen Kieselsäure und des Croscarmellose-Natriums waren zu erkennen. Cellulosepulver und mikrokristalline Cellulose besaßen lange fadenförmige Partikel, während die Partikel der Stärke und des Crospovidons kleiner und rund waren. Der Rand des Farbtropfens ist bei den Filmen ohne Zusatzstoff und den Filmen mit Carmellose-

Natrium, Hyprolöse und Luft scharf abgegrenzt. Diese verwendeten Zusatzstoffe zeigten demnach keine Wirkung. Durch die Zugabe von Cellulosepulver und mikrokristalliner Cellulose konnte keine Dochtwirkung erreicht werden. Die beste Penetrationsförderung zeigten hochporöses Siliciumdioxid, kolloidale Kieselsäure und Crospovidon. Hier scheint die Farbe an den Partikeln zu haften. Ob die Farbe wirklich in den Film penetrierte oder nur auf den erhabenen Partikeln auf der Oberfläche haftete, war allerdings nicht eindeutig zu klären. Die Verwendung von Trägerfilmen mit Lufteinschlüssen konnte als nicht sinnvoll bewertet werden. Da es sich größtenteils um im Film eingeschlossene Luftblasen handelte, konnte die Druckfarbe nicht in die Hohlräume eindringen, sondern floss an der Oberfläche um die Luftblasen herum, wie auf der mikroskopischen Aufnahme zu erkennen (Abbildung 21).

Zur Untersuchung des Verhaltens der Druckfarbe (Abschnitt 6.3.2.1) auf den Trägerfilmen wurde der Kontaktwinkel (Abschnitt 6.6) eines Tropfens auf dem Trägerfilm bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 22 dargestellt. Im Vergleich zum Trägerfilm ohne Zusatzstoff führte die Verwendung von Hyprolöse zu höheren Kontaktwinkeln. Im Mittel senkte Croscarmellose-Natrium den Kontaktwinkel, während alle anderen Zusätze keinen relevanten Einfluss auf den Benetzungswinkel hatten. Bei den meisten Trägerfilmen ergaben sich Kontaktwinkel von im Mittel unter 30°. Somit wurden die Trägerfilme von der Druckfarbe gut benetzt.

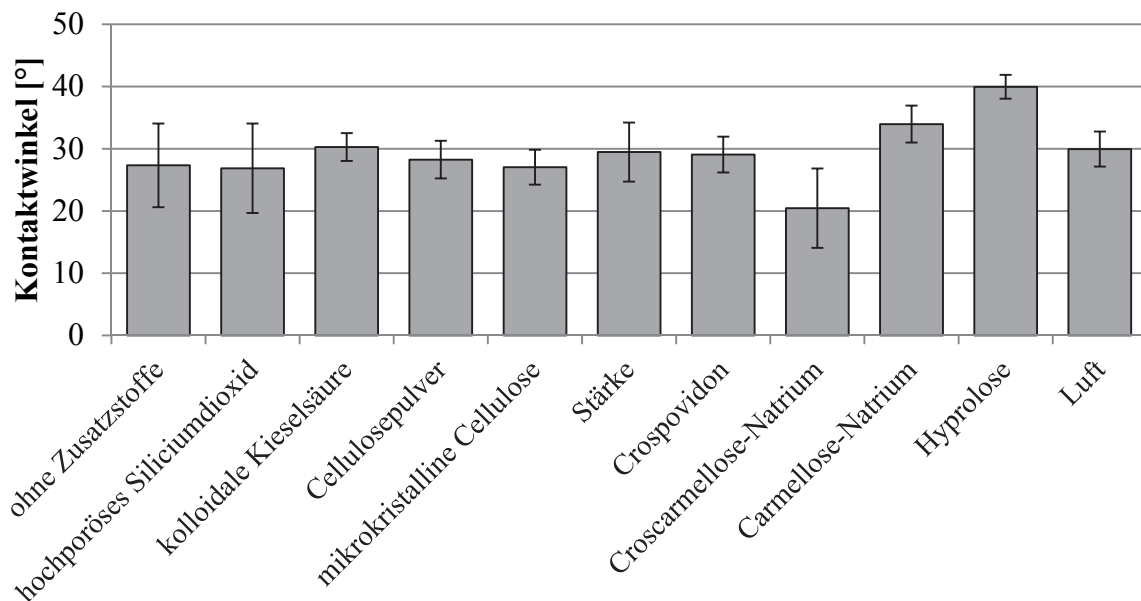


Abbildung 22: Kontaktwinkel (Abschnitt 6.6) der Druckfarbe auf arzneistofffreien Trägerfilmen mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen; MW ± s; n = 6

Die Trägerfilme wurden auf ihre mechanischen Eigenschaften mittels Zugprüfungen (Abschnitt 6.11) untersucht (Abbildung 23). Die maximale Zugkraft wurde durch alle Zusatzstoffe im Vergleich zu den Trägerfilmen ohne Zusatzstoff verringert. Sie lag für alle Filme zwischen 4 und 6 N. Die maximale Dehnung wurde stark von den eingesetzten Hilfsstoffen beeinflusst. Die partikulär vorliegenden Cellulosen und Cellulosederivate führten ebenso wie die Einarbeitung von Luftblasen zu niedrigen Werten. Diese großen Cellulose-Partikel bzw. Luftblasen führten zu einer Schwächung des Polymergerüsts. Der Einfluss von Stärke und Crospovidon auf die maximale Dehnung war geringer, wahrscheinlich bedingt durch die kleinere Partikelgröße dieser

Hilfsstoffe. Die Trägerfilme mit Hyprolase zeigten die höchsten Dehnungswerte. Hyprolase hat selbst gute filmbildende Eigenschaften und führte daher kaum zu einer Änderung der mechanischen Eigenschaften im Vergleich zu den Trägerfilmen ohne Zusatzstoff.

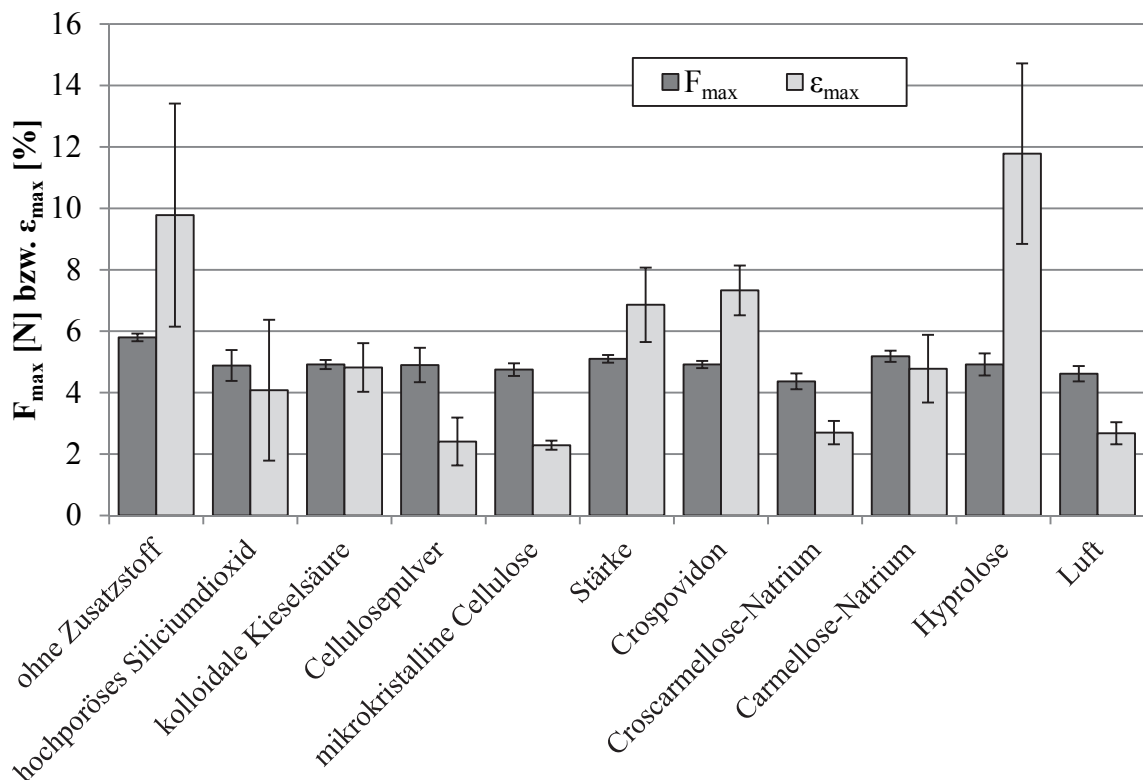


Abbildung 23: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) der arzneistofffreien Trägerfilme mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen; maximale Zugkraft ($F_{\max}$) und maximale Dehnung ($\epsilon_{\max}$); MW $\pm$ s; n = 6

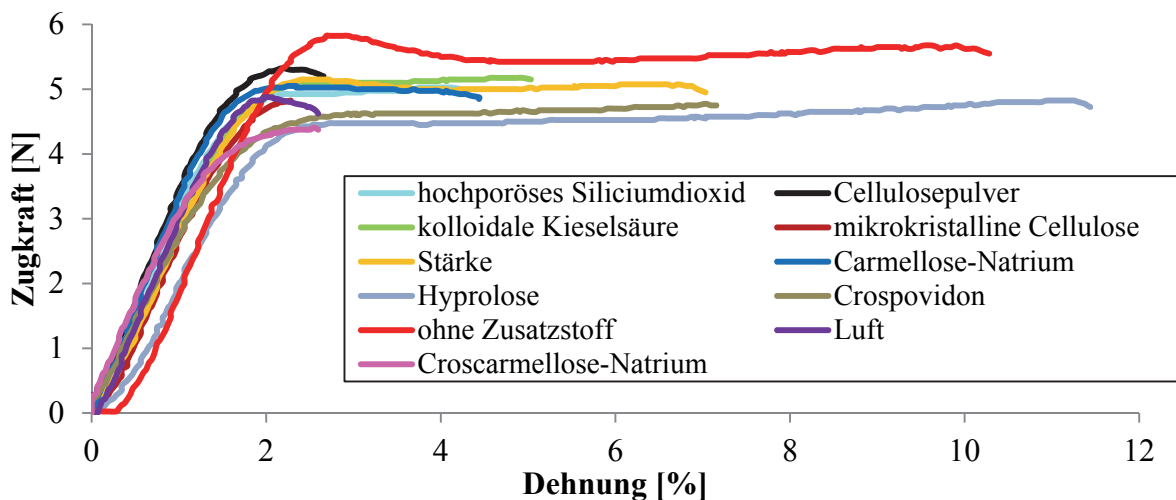


Abbildung 24: Beispiele für Kraft-Dehnungsdiagramme von arzneistofffreien Trägerfilme mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen

Abbildung 24 zeigt Kraft-Dehnungsdiagramme (Abschnitt 6.11) beispielhafter Trägerfilme. Alle Filme wurden zunächst linear elastisch verformt. Der Grad der elastischen Verformung war für alle Filme ähnlich. Unterschiede ergaben sich insbesondere bei der Plastizität der Filme. Diese wird durch die Länge des abgeflachten Teils in der Kraft-Dehnungskurve beschrieben. Trägerfilme mit Cellulosepulver, Luft, mikrokristalliner Cellulose und Croscarmellose-Natrium

waren spröde, während die Filme ohne Zusatzstoffe und mit Hyprolose die größte plastische Verformbarkeit zeigten. Filme ohne Zusatzstoff und mit Cellulosepulver, Stärke, Carmellose-Natrium und Luft erreichten die maximale Zugkraft deutlich vor dem Bruch beim Übergang von der elastischen zur plastischen Verformung.

Filme mit mikrokristalliner Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Cellulosepulver und Luft wurden auf Grund ihrer geringen Dehnbarkeit als ungeeignet bewertet, während Filme mit den Zusatzstoffen Crospovidon, Stärke und Hyprolose ausreichend gute mechanische Eigenschaften zeigten.

Auch der Einfluss der Zusatzstoffe auf die Zerfallszeit der Trägerfilme wurde untersucht (Tabelle 11). Croscarmellose-Natrium und Crospovidon werden als Zerfallsförderer bei der Tablettenherstellung eingesetzt. Bei der Verwendung in ODFs hatten sie jedoch keinen signifikanten ($\alpha = 0,05$) Einfluss auf die Zerfallszeit. Die Einarbeitung von Luft führte bei Verwendung der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) und der Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2) zu einer deutlichen Verkürzung der Zerfallszeit. Auch Filme mit kolloidaler Kieselsäure zeigten bei diesen Testmethoden kürzere Zerfallszeiten im Vergleich zu den Trägerfilmen ohne Zusatzstoff. Die Verwendung von Cellulosepulver als Zusatzstoff führte im Diarahmentest hingegen zu längeren Zerfallszeiten. Die Zeiten im modifizierten Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4) waren ähnlich. Wie oben beschrieben (Abschnitt 3.2.2) spiegelte dieser Test die *in vivo* Zerfallszeiten am besten wider, so dass *in vivo* ein Einfluss der Zusatzstoffe auf die Zerfallszeit der ODFs unwahrscheinlich war.

Tabelle 11: Zerfallszeiten der arzneistofffreien Trägerfilme mit unterschiedlichen Hilfsstoffzusätzen nach der Diarahmenmethode (DRM, Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (PSM, Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp) (MZP, Abschnitt 6.12.4); Wasser; MW $\pm$ s; n = 6 für jede Testmethode

	DRM [s]	MZP [s]	PSM [s]
ohne Zusatzstoff	34 $\pm$ 1	28 $\pm$ 5	40 $\pm$ 3
hochporöses Siliciumdioxid	29 $\pm$ 7	24 $\pm$ 5	34 $\pm$ 3
kolloidale Kieselsäure	25 $\pm$ 2	31 $\pm$ 5	32 $\pm$ 2
Cellulosepulver	41 $\pm$ 2	29 $\pm$ 4	43 $\pm$ 4
mikrokristalline Cellulose	34 $\pm$ 2	36 $\pm$ 6	34 $\pm$ 10
Stärke	37 $\pm$ 3	25 $\pm$ 2	32 $\pm$ 8
Crospovidon	33 $\pm$ 5	31 $\pm$ 4	34 $\pm$ 8
Croscarmellose-Natrium	33 $\pm$ 1	31 $\pm$ 4	37 $\pm$ 1
Carmellose	32 $\pm$ 1	31 $\pm$ 5	36 $\pm$ 4
Hyprolose	30 $\pm$ 6	25 $\pm$ 4	37 $\pm$ 2
Luft	15 $\pm$ 2	27 $\pm$ 4	27 $\pm$ 6

3.2.3.3. Zusammenfassung

Ob die Zugabe von Hilfsstoffen eine verbesserte Penetration der Druckfarbe in den Film bewirkte, konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Croscarmellose-Natrium führte im Mittel zu einer Verkleinerung des Kontaktwinkels der Druckfarbe auf dem Trägerfilm, aber auch zu einer deutlichen Verschlechterung der Dehnbarkeit des Films. Kolloidale Kieselsäure und hochporöses Siliciumdioxid zeigten unter dem Lichtmikroskop Hinweise auf eine Penetration der Druckfarbe, allerdings waren die Filme optisch inhomogen, da sich während der Herstellung Hilfsstoffagglomerate bildeten.

Crospovidon wurde als am besten geeigneter Zusatzstoff bewertet, da bei der mikroskopischen Untersuchung keine scharf abgegrenzten Farbtropfen zu sehen waren und die Filme optisch homogen aussahen. Darüber hinaus zeigten Filme mit Crospovidon gute mechanische Eigenschaften und kurze Zerfallszeiten.

3.2.4. Optimierung der Trägerfilme

Aufgrund der im vorherigen Kapitel dargestellten Ergebnisse wurden alle weiteren Trägerfilme mit Crospovidon als Zusatzstoff hergestellt. Zur weiteren Optimierung wurden der Einfluss des Crospovidongehalts, des Feststoffanteils der Beschichtungsmasse und der eingesetzten Hypromellosequalität auf die Filmqualität untersucht.

3.2.4.1. Einfluss des Crospovidongehalts auf die Filmeigenschaften

Der Crospovidongehalt wurde von 1,5 % bis 6,5 % bezogen auf die Gesamtmasse der Beschichtungsmasse variiert. Dadurch änderte sich auch der Feststoffgehalt der Beschichtungsmasse. Die genauen Zusammensetzungen der Zubereitungen befinden sich in Abschnitt 6.2.1.

3.2.4.1.1. Herstellung der Trägerfilme

Die dynamischen Viskositäten (Abschnitt 6.4) der Beschichtungsmassen wurden bestimmt und miteinander verglichen (Abbildung 25). Die Viskosität nahm erwartungsgemäß mit dem Crospovidongehalt bzw. dem Feststoffgehalt zu. Insbesondere die Zubereitung mit 6,5 % Crospovidon zeigte strukturviskoses Fließverhalten. Da bei steigendem Feststoffgehalt Wasser durch Crospovidon ersetzt wurde, stieg somit auch die relative Filmbildnerkonzentration. Das strukturviskose Fließverhalten ist auf das filmbildende Polymer zurückzuführen.

Die Scherbelastung auf die Beschichtungsmasse während des Filmziehvorgangs errechnet sich aus dem Quotienten aus der Auszugsgeschwindigkeit und dem eingestellten Spalt der Rakel. Die Geschwindigkeit betrug 6 mm/s und der Spalt betrug etwa 400 µm, so dass sich eine Scherrate von 15 s⁻¹ ergab. In diesem Bereich änderte sich die dynamische Viskosität nur wenig bei Änderung der Scherrate (Abbildung 25). Insbesondere die Beschichtungsmassen mit 1,5 %, 2,5 % und 4,7 % Crospovidon verhielten sich in diesem Bereich annähernd wie Newtonsche Flüssigkeiten. Alle Zubereitungen konnten problemlos ausgezogen werden.

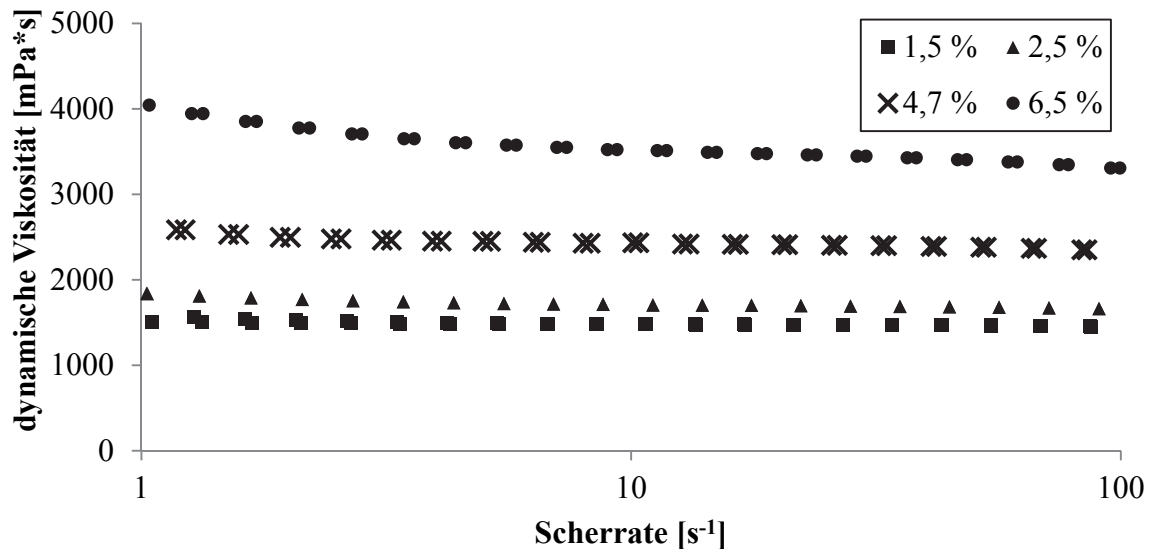


Abbildung 25: Dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Beschichtungsmassen mit unterschiedlichen Crospovidon-Gehalten in Abhängigkeit von der Scherrate; n = 2

Um untereinander vergleichbare Trägerfilme zu erhalten, wurden die Beschichtungsmassen entsprechend ihres Wassergehalts mit unterschiedlichen Beschichtungsdicken ausgezogen. Nach dem Trocknen sollten so Filme mit gleicher Dicke erhalten werden. Die Beschichtungsdicke der Zubereitung berechnete sich ausgehend von einer Referenzzubereitung mit einer Beschichtungsdicke von 400 µm und einem Wassergehalt von 77,1 % nach Gleichung 1:

$$\text{Beschichtungsdicke}_{\text{Zub}} [\mu\text{m}] = \frac{\text{Wassergehalt}_{\text{Zub}} [\%]}{\text{Wassergehalt}_{\text{Ref}} [\%]} \times \text{Beschichtungsdicke}_{\text{Ref}} [\mu\text{m}] \quad (\text{Gleichung 1})$$

Nach dem Trocknen rollten sich die Filme samt Intermediärfolie entweder in Beschichtungsrichtung oder senkrecht zur Beschichtungsrichtung ein. Eine Abhängigkeit der Einrollneigung vom Crospovidongehalt konnte aber nicht festgestellt werden. Nach dem Schneiden der Filme und dem Entfernen der Intermediärfolie rollten die ODFs sich nicht mehr ein.

3.2.4.1.2. Charakterisierung der Trägerfilme

Alle Zubereitungen waren optisch homogen und frei von Agglomeraten, Fehlstellen oder Luftblasen. Die Opazität nahm mit steigendem Crospovidonanteil zu. Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) der Trägerfilme sind in Tabelle 12 aufgeführt. Sowohl Dicke als auch Flächengewicht nahmen in Abhängigkeit vom Crospovidongehalt zu. Trotz Änderung der Beschichtungsdicke war es also nicht gelungen, vergleichbar dicke Filme herzustellen. Die Änderung der Filmdicke ließ sich also nicht aus der prozentualen Änderung des Wassergehalts vorhersagen. Außer dem Wassergehalt änderten sich auch das Massen- und Volumenverhältnis der festen Filmbestandteile sowie die Eigenschaften der Beschichtungsmasse wie z. B. die Viskosität. Diese Veränderungen wurden bei der Berechnung der Beschichtungsdicke nicht berücksichtigt, was die Abweichungen erklären könnte. Die Verwendung einer anderen Berechnungsgleichung auf Basis des Feststoffgehalts findet sich in Abschnitt 3.2.4.2.1.

Tabelle 12: Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) von arzneistofffreien Trägerfilmen in Abhängigkeit vom Crospovidongehalt; Dicke: MW $\pm$ s; n = 6; Flächengewicht: MW; n = 30

	1,5 %	2,5 %	4,7 %	6,5 %
Dicke [μm]	45,7 $\pm$ 0,5	46,7 $\pm$ 1,9	50,7 $\pm$ 1,0	54,5 $\pm$ 1,0
Flächengewicht [g/m^2]	58,3	58,7	63,9	66,7

Es wurden Zugprüfungen (Abschnitt 6.11) mit den Trägerfilmen durchgeführt und die Bruchspannung berechnet. Diese ist unabhängig von der Filmdicke und nahm mit steigendem Crospovidongehalt leicht ab (Tabelle 23). Auch die Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs nahm mit dem Crospovidongehalt ab. Durch den höheren Anteil an inkorporierten Partikeln waren die Filme weniger belastbar.

Tabelle 13: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) der arzneistofffreien Trägerfilme in Abhängigkeit vom Crospovidongehalt; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{tB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

	1,5 %	2,5 %	4,7 %	6,5 %
F_B [N]	6,73 $\pm$ 0,50	6,35 $\pm$ 0,33	6,80 $\pm$ 0,58	5,87 $\pm$ 0,37
ϵ_{tB} [%]	11,20 $\pm$ 4,52	7,00 $\pm$ 1,14	5,02 $\pm$ 1,89	2,03 $\pm$ 0,19
σ_B [MPa]	24,56 $\pm$ 1,63	22,51 $\pm$ 0,99	22,36 $\pm$ 1,77	18,44 $\pm$ 0,82

Mit steigendem Crospovidongehalt zeigte sich eine Tendenz zu längeren Zerfallszeiten (Tabelle 14). Insbesondere 6,5 % Crospovidon führten bei Verwendung der Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2) und der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) zu längeren Zerfallszeiten. Eine Sprengmittelwirkung von Crospovidon, die vom Einsatz in Tabletten bekannt ist, zeigte sich in ODFs nicht. Die Crospovidonpartikel waren vom Filmmaterial eingeschlossen, so dass das für die Sprengwirkung nötige Wasser die Partikel erst erreichte, wenn der Film bereits erweicht war. Im bereits erweichten Film kam dann die Sprengkraft nicht mehr zum Tragen. Bei Verwendung des modifizierten Zerfallstesters (Abschnitt 6.12.4) waren die Unterschiede nur gering, so dass wahrscheinlich auch *in vivo* kaum Unterschiede zwischen den Zubereitungen zu erwarten waren.

Tabelle 14: Zerfallszeiten der arzneistofffreien Trägerfilme in Abhängigkeit vom Crospovidongehalt nach der Diarahmenmethode (DRM, Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (PSM, Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp) (MZP, Abschnitt 6.12.4); Wasser; MW $\pm$ s; n = 6 für jede Testmethode

	1,5 %	2,5 %	4,7 %	6,5 %
DRM [s]	33 $\pm$ 3	33 $\pm$ 2	46 $\pm$ 4	53 $\pm$ 2
MZP [s]	27 $\pm$ 3	25 $\pm$ 2	31 $\pm$ 4	34 $\pm$ 2
PSM [s]	38 $\pm$ 2	36 $\pm$ 10	39 $\pm$ 13	60 $\pm$ 5

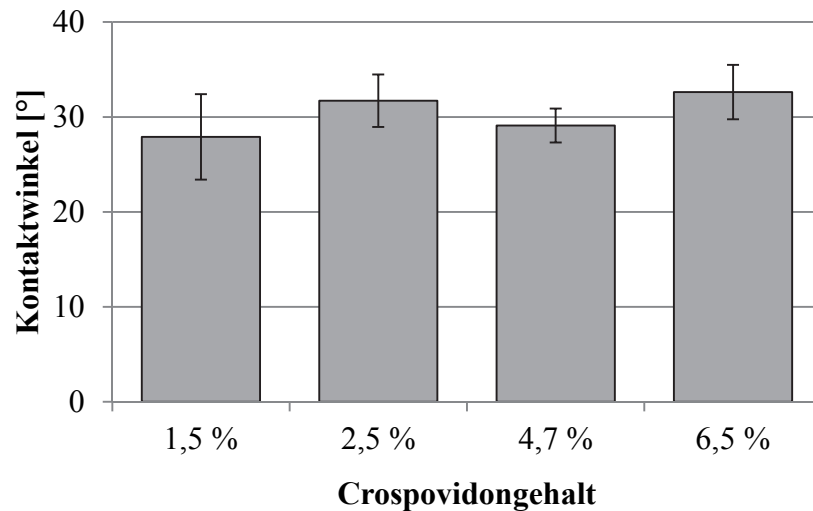


Abbildung 26: Kontaktwinkel (Abschnitt 6.6) der Druckfarbe auf den arzneistofffreien Trägerfilmen in Abhängigkeit vom Crosprovidongehalt; MW ± s; n = 6

Durch eine Erhöhung des Crosprovidongehalts konnte der Kontaktwinkel (Abschnitt 6.6) der Drucklösung (Abschnitt 6.3.2.1) auf dem Trägerfilm nicht gesenkt werden (Abbildung 26). Der Einfluss des Crosprovidonanteils auf die untersuchten Filmeigenschaften war damit insgesamt nur gering. Da die Filme mit 4,7 % und 6,5 % Crosprovidon durch die Opazität optisch ansprechend und 6,5 % Crosprovidon zu weniger belastbaren und langsamer zerfallenden Filmen geführt hatte, wurde die Zubereitung mit 4,7 % für den Einsatz in weiteren Versuchen ausgewählt.

3.2.4.2. Einfluss des Feststoffgehalts auf die Filmeigenschaften

Die bisher hergestellten Trägerfilme rollten sich nach dem Trocknen mitsamt der Intermediärfolie ein. Durch den Trocknungsvorgang zog sich der Film zusammen. Ob dies durch eine Erhöhung des Feststoffanteils der Beschichtungsmasse zu verhindern ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

3.2.4.2.1. Herstellung der Trägerfilme

Auf der Basis der im letzten Abschnitt vorgestellten Zubereitung mit 4,7 % Crosprovidon wurden drei Zubereitungen hergestellt und miteinander verglichen. Der Feststoffgehalt wurde variiert, indem Wasser durch Hypromellose und Glycerol im gleich bleibenden Verhältnis ersetzt wurde, während der Crosprovidongehalt gleich blieb. Die genauen Rezepturen und die Durchführung der Herstellung befinden sich in Abschnitt 6.2.1. Entsprechend den unterschiedlichen Feststoffanteilen wurden die Filme mit unterschiedlichen Beschichtungsdicken ausgezogen. Die Beschichtungsdicken der Zubereitung wurden nicht wie im vorherigen Abschnitt über den Wassergehalt der Masse, sondern über den Feststoffgehalt berechnet, ausgehend von einer Referenzzubereitung mit einer Beschichtungsdicke von 400 µm und einem Feststoffgehalt von 22,9 %:

$$\text{Beschichtungsdicke}_{\text{Ref}} [\mu\text{m}] = \frac{\text{Feststoffgehalt}_{\text{Ref}} [\%]}{\text{Feststoffgehalt}_{\text{Zub}} [\%]} \times \text{Beschichtungsdicke}_{\text{Ref}} [\mu\text{m}] \quad (\text{Gleichung 2})$$

Die Viskositätskurven (Abschnitt 6.4) der Beschichtungsmassen sind in Abbildung 27 dargestellt. Wie zu erwarten, führte ein höherer Feststoffgehalt zu einer höheren dynamischen Viskosität. Bei der Herstellung der Massen entstanden Luftblasen. Diese waren bei den Ansätzen mit einem Feststoffgehalt von 26,8 % bzw. 30,7 % auch durch das Anlegen von Vakuum nicht mehr zu entfernen. Die Polymerlösungen waren zu hochviskos, so dass die Luftblasen nicht mehr aufsteigen konnten. Das Ausziehen aller Massen war mit dem Filmziehgerät im Labormaßstab möglich. Nach der Erfahrung der tesa SE wären allerdings Probleme beim Ausziehen der Masse mit einer Viskosität von ca. 20 Pa*s (30,7 % Feststoffanteil) bei einer Übertragung auf den Großmaßstab wahrscheinlich. Es könnte zu unregelmäßigen Auftragsmengen und Fehlstellen im Film kommen, weshalb diese Zubereitung für den industriellen Herstellungsprozess als zu hochviskos bewertet wurde.

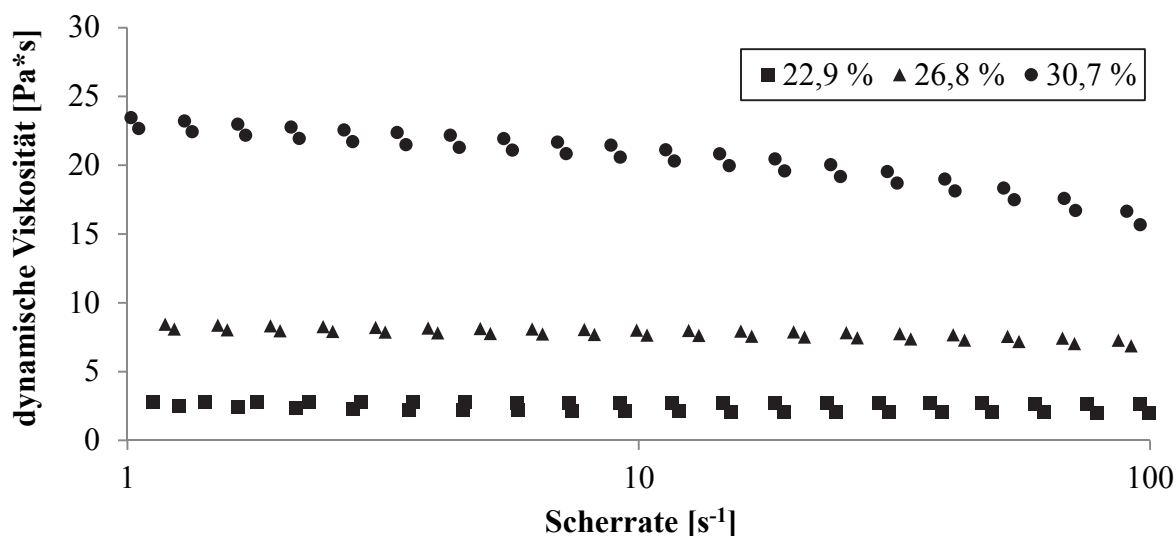


Abbildung 27: Dynamische Viskositäten (Abschnitt 6.4) der Beschichtungsmassen mit unterschiedlichen Feststoffanteilen in Abhängigkeit von der Scherrate; $n = 2$

Nach dem Trocknen rollten sich alle Filme mit der Intermediärfolie ein. Eine Verbesserung der Einrollneigung durch die Erhöhung des Feststoffanteils konnte nicht festgestellt werden.

3.2.4.2.2. Charakterisierung der Trägerfilme

Die hergestellten Filme waren opak und frei von Agglomeraten. Allerdings zeigten die Filme aus den Beschichtungsmassen mit 26,8 % und 30,7 % Luftporen. Die Filmdicken (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewichte (Abschnitt 6.10.2) sind in Tabelle 15 aufgeführt. Durch die Änderung der Berechnungsgleichung für die Beschichtungsstärke konnten annähernd gleich dicke und schwere Filme hergestellt werden.

Tabelle 15: Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) der arzneistofffreien Trägerfilme in Abhängigkeit vom Feststoffanteil der Beschichtungsmasse; Dicke: MW $\pm$ s; $n = 6$; Flächengewicht: MW; $n = 30$

	22,9 %	26,8 %	30,7 %
Dicke [μm]	48,0 $\pm$ 0,6	48,2 $\pm$ 0,8	50,0 $\pm$ 1,1
Flächengewicht [g/m^2]	62,3	62,4	63,2

Auch die mechanischen Eigenschaften (Abschnitt 6.11) änderten sich kaum (Tabelle 16). Nur die Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs (ϵ_{tB}) war bei der Zubereitung mit 30,7 % Feststoffanteil geringer, was auf die im Film eingeschlossenen Luftblasen zurückgeführt wurde.

Tabelle 16: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) der arzneistofffreien Trägerfilme in Abhängigkeit vom Feststoffanteil der Beschichtungsmasse; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{tB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

	22,9 %	26,8 %	30,7 %
F_B [N]	6,89 $\pm$ 0,38	7,09 $\pm$ 0,29	6,88 $\pm$ 0,19
ϵ_{tB} [%]	4,94 $\pm$ 0,92	4,84 $\pm$ 1,15	3,56 $\pm$ 0,47
σ_B [MPa]	24,36 $\pm$ 1,20	24,48 $\pm$ 0,94	23,88 $\pm$ 0,72

Die Erhöhung des Feststoffanteils der Beschichtungsmasse wurde insgesamt als nicht sinnvoll bewertet. Die erhoffte Reduzierung der Einrollneigung stellte sich nicht ein. Beschichtungsmassen mit höherem Feststoffanteil waren auf Grund der höheren Viskosität schlechter zu verarbeiten und führten zu Filmen mit Lufteinschlüssen. Da sich die Filme nach dem Trocknen im Hinblick auf Zusammensetzung, Flächengewicht und Dicke annähernd glichen, waren Unterschiede in den Filmeigenschaften nicht zu erwarten. Es wurden daher keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

3.2.4.3. Einfluss unterschiedlicher Hypromellosequalitäten auf die Filmeigenschaften

Für die Laborchargen wurde bisher die Hypromellose Pharmacoat® 606 der Firma Shin-Etsu (Tokio, Japan) verwendet. Bevor ein Transfer der Rezeptur zur Herstellung im Großmaßstab zum Technikum der tesa SE stattfand, wurde ein Wechsel der Hypromellose-Qualität zu Methocel® E5 LV der Firma Dow Wolff (Bomlitz, Deutschland) durchgeführt, da diese Qualität bisher standardmäßig als Hypromellose bei der Labtec GmbH und der tesa SE eingesetzt wurde.

3.2.4.3.1. Herstellung der Trägerfilme

Es wurden Trägerfilme mit 4,7 % Crospovidon und 22,9 % Feststoffanteil im Labormaßstab hergestellt. Zubereitung und Durchführung der Herstellung befinden sich in Abschnitt 6.2.1.

3.2.4.3.2. Charakterisierung der Trägerfilme

Die Herstellung der Zubereitungen mit den unterschiedlichen Hypromellosequalitäten war vergleichbar. Beide Zubereitungen rollten sich nach dem Trocknen mit der Intermediärfolie leicht ein und waren optisch nicht voneinander zu unterscheiden. Nach dem Schneiden auf die endgültige Filmgröße rollten sich die ODFs nicht mehr ein. Das Aussehen (Abschnitt 6.10.3) war einwandfrei und die mechanische Stabilität der Filme während der Handhabung akzeptabel. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse der Zugprüfungen (Abschnitt 6.11) zusammengefasst. Die Trägerfilme mit Methocel® und Pharmacoat® zeigten ähnliche Werte für die nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs (ϵ_{tB}), die Bruchspannung (σ_B) und die Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs (F_B). Beide Zubereitungen waren akzeptabel.

Tabelle 17: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) der arzneistofffreien Trägerfilme mit unterschiedlichen Hypromellosequalitäten; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{tB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

	Pharmacoat® 606	Methocel® E5 LV
F_B [N]	6,90 $\pm$ 1,26	6,75 $\pm$ 0,45
ϵ_{tB} [%]	2,93 $\pm$ 0,78	3,28 $\pm$ 0,34
σ_B [MPa]	20,94 $\pm$ 3,50	20,06 $\pm$ 2,91

Ein Wechsel der Hypromellosequalität von Pharmacoat® 606 zu Methocel® E5 LV konnte somit durchgeführt werden, ohne dass sich Herstellung und Filmeigenschaften änderten.

3.2.4.4. Zusammenfassung

Die Zubereitung mit 4,7 % Crospovidon und 22,9 % Feststoffgehalt wurde als am besten geeignetste Zubereitung für orodispersible Trägerfilme für Druckversuche bewertet. Diese Trägerfilmzubereitung wurde in Kombination mit einer Druckfarbenzubereitung als Patentanmeldung eingereicht (Schliephacke *et al.* 2011a). Eine Erhöhung des Feststoffanteils verbesserte das Einrollen der Filme nach dem Trocknen nicht. Die Hypromellosen Pharmacoat® 606 und Methocel® E5 LV konnten beide erfolgreich für die Herstellung der Trägerfilme im Labormaßstab eingesetzt werden.

3.2.5. Übertragung der Trägerfilmherstellung auf den Großmaßstab

Die im vorherigen Kapitel beschriebene Zubereitung mit 4,7 % Crospovidon und 22,9 % Feststoffanteil wurde vom Labormaßstab auf den Großmaßstab übertragen. Die Versuche wurden im Technikum der tesa SE durchgeführt.

3.2.5.1. Herstellung der Trägerfilme im Großmaßstab

Es wurden Trägerfilme mit beiden Hypromellosequalitäten (Pharmacoat® 606 und Methocel® E5 LV) hergestellt. Im Gegensatz zur Herstellung im Labormaßstab wurde Hypromellose in heißem Wasser zunächst suspendiert, um ein Verklumpen zu verhindern und eine homogene Verteilung des Polymers zu erreichen. Die Ansatzgröße betrug etwa 11 l und war damit bis zu 100-mal größer als im Labormaßstab. Die genaue Zusammensetzung der Beschichtungsmasse befindet sich in Abschnitt 6.2.2.

Die Filme wurden auf einer Laborbeschichtungsanlage mit einer Breite von 34 cm und einer Länge von bis zu 100 m beschichtet. Abbildung 28 zeigt eine schematische Zeichnung der Anlage. Anders als bei der Filmziehbahn im Labormaßstab wurde nicht die Rakel über die Intermediärfolie bewegt, sondern die Intermediärfolie unter einer feststehenden Rakel entlang gezogen. Um eine schnelle Trocknung des Films zu erreichen, wurde ein Ofen mit vier

Trocknungszonen eingesetzt. Anschließend wurden die Filmbahnen zu Mutterrollen aufgerollt. Eine detaillierte Beschreibung des Herstellungsprozesses befindet sich in Abschnitt 6.2.2.

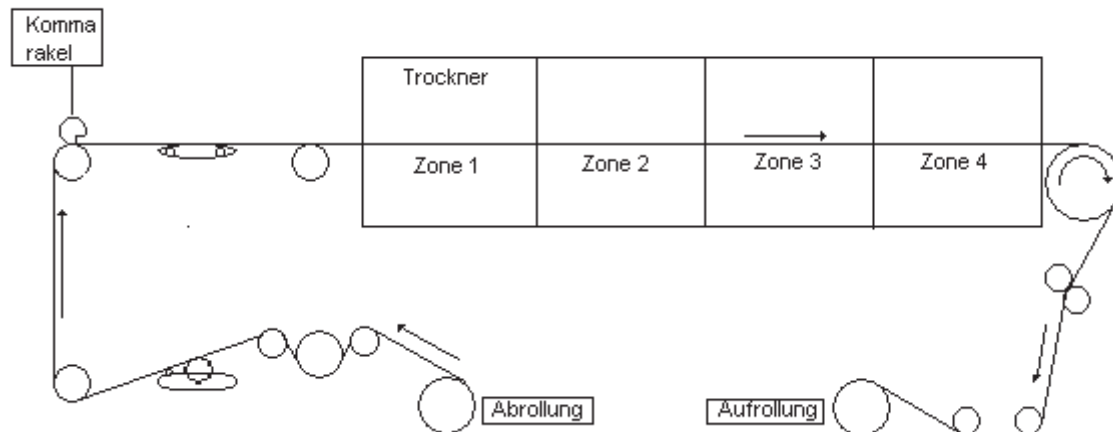


Abbildung 28: Schematische Zeichnung der Laborbeschichtungsanlage LBA 16 (Zeichnung: tesa SE)

Nach der Trocknung rollten sich die Ränder der Intermediärfolie stark ein. Der Prozess musste teilweise unterbrochen werden, weil die Ränder beim Aufrollen der Mutterrolle eingeschlagen wurden. Ein Einrollen der Filme war bereits im Labormaßstab beobachtet worden (Abschnitt 3.2.4.2). Da die Filme zwischen Abrollung und Aufrollung eingespannt waren, konnten sich die Filme nur an den freien Rändern der Intermediärfolie einrollen.

Die Zubereitung mit Methocel[®] zeigte in unregelmäßigen Abständen Risse parallel zur Streichrichtung. Diese befanden sich immer zwischen der Mitte des Films und der Seite des Anlagenantriebs (Abbildung 29). Durch die längere Filmbahn im Vergleich zum Labormaßstab bauten sich durch das Zusammenziehen des Films beim Trocknen so hohe Spannungen auf, dass der Film riss. Anscheinend war durch die Antriebswelle die Belastung des Films an dieser Seite der Filmbahn besonders groß, so dass die Risse bevorzugt an dieser Seite auftraten.

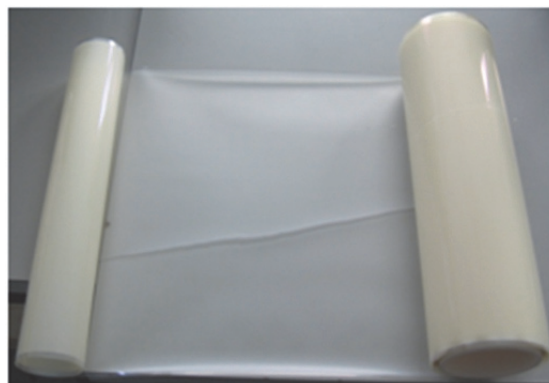


Abbildung 29: Trägerfilm aus Methocel[®] E5 LV mit Fehlstelle

Bei der Verwendung von Pharmacoat[®] als filmbildendes Polymer traten keine Aufrisse auf. Allerdings zeigten sich bei Filmen mit Pharmacoat[®] weiße Ausfällungen, die bei Filmen mit Methocel[®] nicht auftraten. Neben Filmabschnitten ohne Ausfällungen traten regelmäßig Abschnitte mit zunehmend vielen Ausfällungen bis hin zu vollkommen weißen Abschnitten auf. Beispiele für Filmabschnitte mit Ausfällungen zeigt Abbildung 30. Da Crospovidon und Hypromellose die einzigen festen Bestandteile der Zubereitung waren, musste es sich bei den

Ausfällungen um eines dieser Materialien handeln. Bei der Kontrolle der Beschichtungsmasse konnten keine Agglomerate des dispergierten Crospovidons gefunden werden. Es wurden auch keine ungelösten Partikel der Hypromellose festgestellt. Aufgrund des regelmäßigen Auftretens der Ausfällungen wurde auf einen zeitlichen Zusammenhang mit dem Aufkellen der Beschichtungsmasse geprüft. Dieser wurde nicht festgestellt. Trotz der Ausfällungen war die Filmoberfläche glatt, so dass ausgeschlossen werden konnte, dass sich zunächst nur an der Oberfläche der Beschichtungsmasse ein Film bildete, der dann durch den Druck des darunter verdampfenden Lösungsmittels wieder aufgerissen wurde. Eine weitere mögliche Erklärung wäre ein Ausflocken der Hypromellose während des Trocknens durch Erreichen des Trübungspunktes. Durch zu hohe Trocknungstemperaturen könnte die Hypromellose ausfallen bevor ein Film gebildet werden kann. Das regelmäßige Auftreten der Ausfällungen könnte dann in Zusammenhang mit den Heizphasen des Ofens stehen.

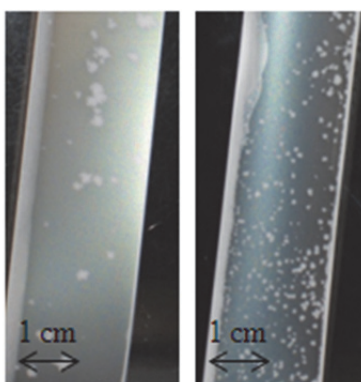


Abbildung 30: Trägerfilme (Tochterrollen) aus Pharmacoat® 606 mit weißen Ausfällungen

Die Mutterrollen wurden zu Tochterrollen mit einer Breite von 2 cm und einer Länge von bis zu 100 m geschnitten (Abbildung 31). Damit hatten die Filme bereits die endgültige Filmbreite. Die Tochterrollen wurden als Trägerfilme für das Tropfverfahren, den Stempeldruck, den Flexodruck und für den Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen eingesetzt.



Abbildung 31: Trägerfilmtochterrolle

3.2.5.2. Charakterisierung der im Großmaßstab hergestellten Trägerfilme

Die hergestellten Filme wurden mittels Zugprüfungen (Abschnitt 6.11) auf ihre mechanischen Eigenschaften untersucht. Für die Filme mit Pharmacoat® wurden Abschnitte mit und ohne Ausfällungen untersucht. Alle Filme verhielten sich ähnlich (Tabelle 18). Daher ist das unterschiedliche Verhalten während der Herstellung überraschend. Das Auftreten der Aufrisse bei Methocel®-Filmen konnte somit nicht durch schlechtere mechanische Eigenschaften erklärt

werden. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten der beiden filmbildenden Polymere konnte mit den verwendeten Untersuchungsmethoden nicht gefunden werden. Die Ausfällungen beeinflussten die mechanischen Eigenschaften nicht, so dass auch Filmabschnitte mit Ausfällungen für Druckversuche eingesetzt werden konnten. Im Vergleich zu den im Labormaßstab hergestellten Filmen, war die Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs (F_B) und die Bruchspannung (σ_B) leicht erhöht (Abschnitt 3.2.4.3.2), allerdings wurden die Messungen nicht innerhalb einer Messreihe durchgeführt, so dass eine sichere Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

Tabelle 18: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) der arzneistofffreien Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{tB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

	Pharmacoat [®] mit Ausfällungen	Pharmacoat [®] ohne Ausfällungen	Methocel [®]
F_B [N]	$8,23 \pm 1,57$	$8,57 \pm 0,38$	$9,18 \pm 0,50$
ϵ_{tB} [%]	$3,33 \pm 1,12$	$3,75 \pm 0,47$	$3,06 \pm 0,66$
σ_B [MPa]	$24,87 \pm 4,69$	$27,39 \pm 1,45$	$27,92 \pm 1,24$

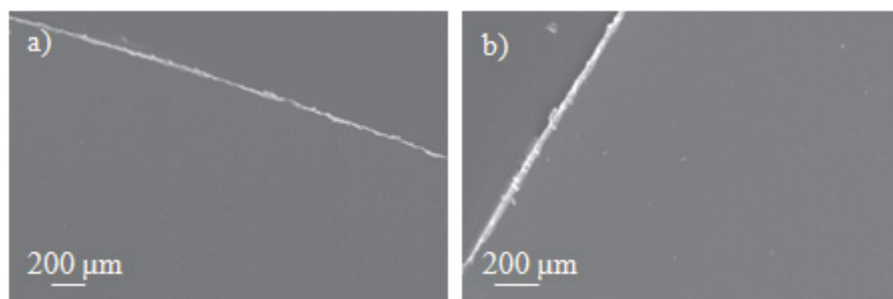


Abbildung 32: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) der arzneistofffreien Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab; a) Pharmacoat[®]-Film mit Ausfällungen; b) Pharmacoat[®]-Film ohne Ausfällungen

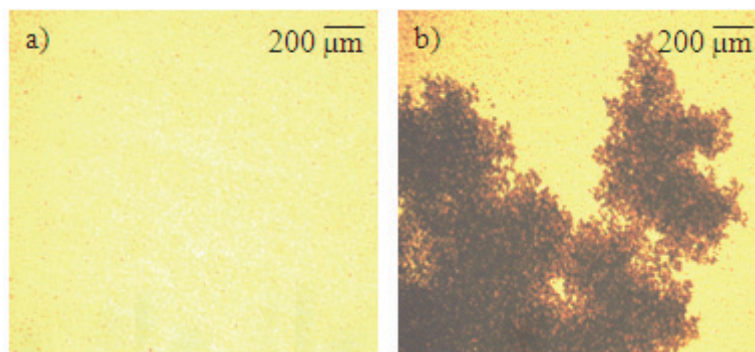


Abbildung 33: Lichtmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) der arzneistofffreien Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab; a) Pharmacoat[®]-Film ohne Ausfällungen; b) Pharmacoat[®]-Film mit Ausfällungen

Die Pharmacoat[®]-Filme mit und ohne Ausfällungen wurden unter dem Lichtmikroskop (Abschnitt 6.10.5) und dem Rasterelektronenmikroskop (Abschnitt 6.10.6) untersucht, um Aufschluss über die Identität der Ausfällungen zu erhalten. Unter dem Rasterelektronenmikroskop zeigten beide Filme eine glatte Oberfläche (Abbildung 32). Die Ausfällungen befanden sich demnach im Inneren des Films und hatten keinen Einfluss auf die Oberflächenstruktur. Unter dem Lichtmikroskop konnten die Ausfällungen beobachtet werden, während im Film ohne Ausfällungen keine Partikel zu erkennen waren (Abbildung 33). Bei

Einsatz des Polarisationsfilters waren keine Kristallstrukturen erkennbar. Eine eindeutige Identifizierung der Partikel als Crospovidon oder Hypromellose war nicht möglich.

Der Grund für das Auftreten der Ausfällungen konnte nicht abschließend geklärt werden.

3.2.5.3. Zusammenfassung

Arzneistofffreie ODFs konnten im Großmaßstab mit einer Filmlänge von bis zu 100 m hergestellt werden. Im Gegensatz zum Labormaßstab traten Fehlstellen im Film auf. Die Verwendung von Methocel[®] führte zu Aufrissen, während bei der Verwendung von Pharmacoat[®] Ausfällungen auftraten. Die Ursachen beider beobachteten Mängel konnten nicht vollständig geklärt werden. Die Tochterrollen mit Pharmacoat[®] wurden trotz Ausfällungen für Druckversuche verwendet. Des Weiteren konnten aus den Methocel[®]-Mutterrollen fehlerfreie Tochterrollen geschnitten werden, da die Aufrisse nur an der Antriebsseite der Maschine auftraten.

3.3. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Arzneistofflösungen

3.3.1. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Bedrucken von wirkstofffreien ODFs mit Arzneistofflösungen untersucht. Die Vermeidung der Auflösung des ODFs während des Druckvorganges stellt die größte Herausforderung dar. Außerdem soll der bedruckte ODF eine ausreichende mechanische Stabilität und eine möglichst kurze Zerfallszeit aufweisen. Des Weiteren muss der Arzneistoff nach der Evaporation des Lösungsmittels gut an den ODFs adhären und darf sich nicht während der Handhabung oder Verpackung vom ODF lösen. Es wurden unterschiedliche Druckverfahren getestet und miteinander verglichen. Dabei kamen unterschiedliche Drucklösungen zum Einsatz, die eingehend charakterisiert wurden. Rasagilinmesilat wurde für die Untersuchungen als Modellarzneistoff eingesetzt. Als Trägerfilm wurde für alle Druckversuche der in Abschnitt 3.2 entwickelte arzneistofffreie ODF verwendet. Die bedruckten Filme wurden nach der Herstellung charakterisiert. Zudem wurden ausgewählte, bedruckte ODFs hinsichtlich ihrer Lagerstabilität getestet.

3.3.2. Arzneistoffauftrag mittels Tropfverfahren und Stempeldruck

3.3.2.1. Vorüberlegungen und Vorversuche

Zur Entwicklung einer geeigneten Drucklösung für den entwickelten Trägerfilm mussten zunächst einige Voruntersuchungen durchgeführt werden. Der Arzneistoff sollte aus einer Lösung aufgedruckt werden. Daher musste ein geeignetes Lösungsmittel für den Arzneistoff Rasagilinmesilat verwendet werden. Es sollten dabei keine toxikologisch bedenklichen, organischen Lösungsmittel eingesetzt werden, damit nach dem Trocknen keine schädlichen Lösungsmittelrückstände im Film verbleiben. Außerdem sollte das Lösungsmittel auch in der Handhabung und Verarbeitung möglichst ungefährlich sein. Daher wurden nur Lösungsmittel ausgewählt, die maximal der Klasse 3 nach der ICH Richtlinie Q3C angehörten (ICH 2011). Zur Auswahl standen Wasser, Ethanol, Isopropanol und Aceton. Um herauszufinden, ob diese Lösungsmittel den Trägerfilm beim Aufbringen zerstören und dementsprechend ungeeignet wären, wurde ein Tropfen des jeweiligen Lösungsmittels auf einem ODF platziert und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet. Der Trägerfilm wurde dazu entweder nicht fixiert, in einem Diarahmen fixiert oder auf der Intermediärfolie belassen. Abbildung 34 zeigt Fotografien der ODFs nach Behandlung mit den unterschiedlichen Lösungsmitteln. War der Film nicht fixiert, so führte jedes Lösungsmittel zum Einrollen des Films. Der Effekt trat am stärksten bei Isopropanol auf, bei Ethanol am geringsten. War der Film fixiert, so beeinflusste Isopropanol die Form des Films nicht. Isopropanol und Ethanol spreiteten auf der Filmoberfläche. Wasser und Aceton hingegen nicht. Wasser führte teilweise zur Auflösung mit Lochbildung im Film und war daher als Lösungsmittel ungeeignet. Isopropanol und Ethanol hingegen griffen den Film am wenigsten an. Durch die Fixierung waren die ODFs formbeständiger. In allen weiteren Druckversuchen wurden sie daher zunächst entweder auf der Intermediärfolie belassen oder z. B. durch Unterdruck fixiert.

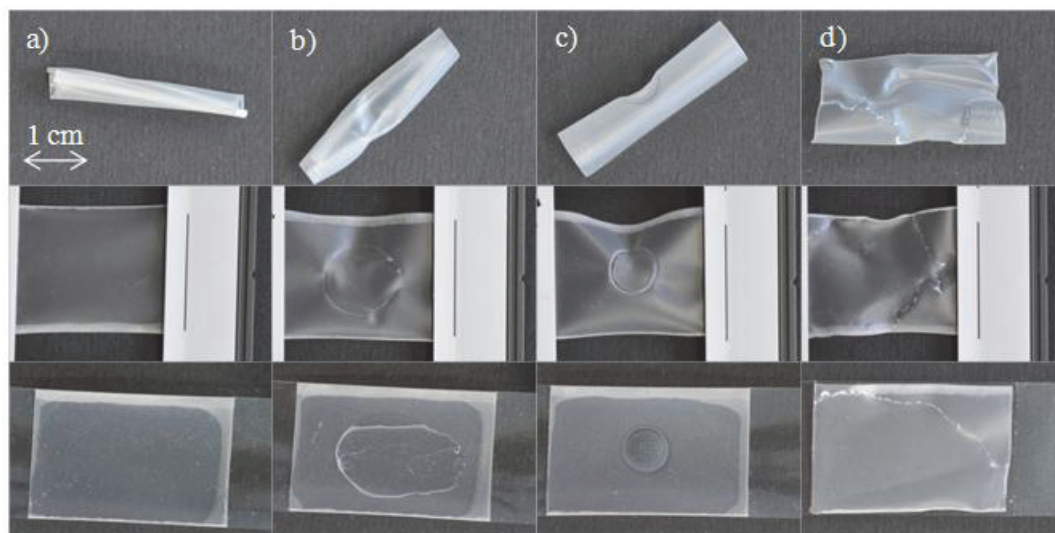


Abbildung 34: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) der arzneistofffreien Trägerfilme nach Behandlung mit unterschiedlichen Lösungsmitteln; oben: ODF nicht fixiert; Mitte: ODF fixiert in Diarahmen; unten: ODF auf Intermediärfolie; a) Isopropanol; b) Aceton; c) Wasser; d) Ethanol

Beim weiteren Vergleich von Ethanol und Isopropanol als Lösungsmittel löste sich Rasagilinmesilat in Ethanol deutlich schneller und besser als in Isopropanol. Des Weiteren ist Ethanol weniger giftig als Isopropanol. Der PDE von Ethanol beträgt 166,7 mg pro Tag, der PDE von Isopropanol 138 mg pro Tag (ICH 1998). Ethanol wurde daher als Lösungsmittel für die Druckversuche als am besten geeignet eingestuft.

Neben dem Lösungsmittel und dem Arzneistoff sollte in die Druckfarbe noch ein Adhäsionsmittel inkorporiert werden. Dieses war notwendig, damit der Arzneistoff auch nach Entfernen des Lösungsmittels am ODF haften blieb. Das Adhäsionsmittel musste dabei vollständig trocknen, damit die bedruckten ODFs nicht verklebten. Der Einsatz eines weiteren filmbildenden Polymers war sinnvoll. Um eine kurze Zerfallszeit zu gewährleisten, sollte sich das Polymer schnell im Speichel auflösen. Das Polymer musste aber ebenfalls löslich im Lösungsmittel der Druckfarbe sein.

Eine Kombination aus Hyprolose und Ethanol erfüllte die gestellten Anforderungen am besten. Hyprolose löst sich sowohl in Ethanol als auch in Wasser und damit auch im menschlichen Speichel. Sie bildet mechanisch belastbare, nicht klebende Filme und ist damit als Adhäsionsmittel geeignet. Es wurde eine niedrigviskose Hyprolose verwendet, um eine Druckfarbe mit niedriger Viskosität zu erhalten. Niedrigviskose Hyprolosen lösen sich außerdem schneller in Wasser als hochviskose, was wichtig für den Zerfall von bedruckten ODFs ist.

3.3.2.2. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung

Rasagilinmesilat und Hyprolose wurden im Verhältnis 2:1 in Ethanol gelöst (Abschnitt 6.3.1.1.).

Die dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Drucklösung war konstant für einen Scherratenbereich von 1 bis 1000 s^{-1} (Abbildung 35). Es handelte sich daher in diesem Bereich um ein Newtonsches Fließverhalten. Erfahrungsgemäß sind niedrigviskose Druckfarben leichter zu drucken als hochviskose Druckfarben. Trotzdem sollte die Drucklösung nicht zu dünnflüssig sein, damit sie bis zum Eintrocknen auf dem Trägerfilm nicht verläuft. Bei der Drucklösung mit

Rasagilinmesilat wurde Lösungsmittel durch Arzneistoff ersetzt. Es erhöhte sich also das Verhältnis Hypromellose zu Lösungsmittel und damit auch die Viskosität. Die Viskosität war aber ausreichend niedrig, um eine einfache Verarbeitung zu ermöglichen.

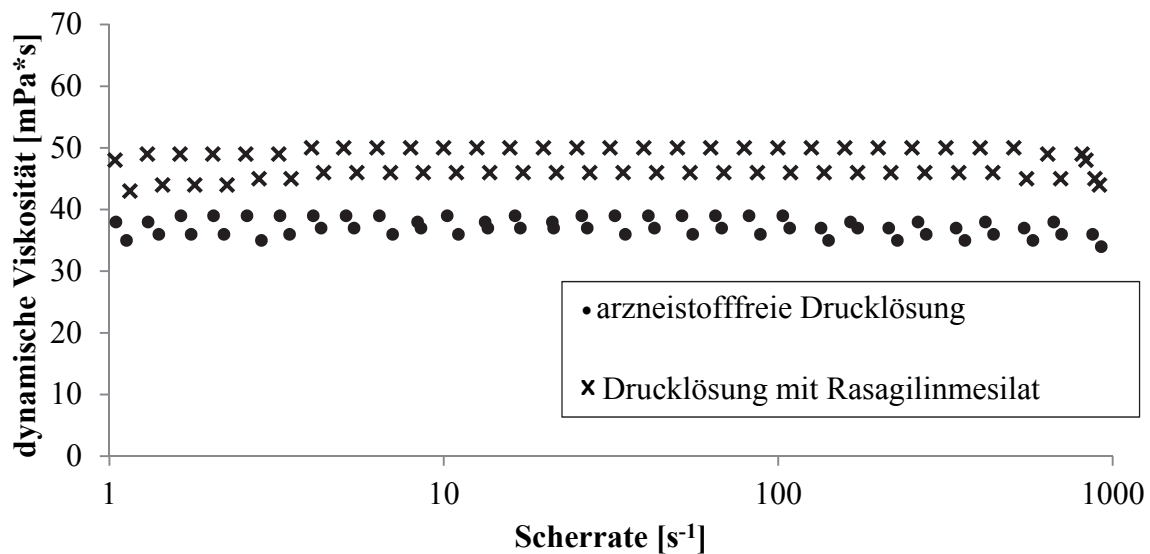


Abbildung 35: Dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Drucklösungen in Abhängigkeit von der Scherrate; n = 2

Die Oberflächenspannung (Abschnitt 6.5) der Druckfarben betrug für die arzneistoffhaltige Lösung 22,8 mN/m und für die arzneistofffreie Lösung 22,0 mN/m ($\sigma < 0,1$ mN/m für beide Lösungen). Bei Tief- und Hochdruckverfahren darf die Oberflächenspannung nicht zu hoch sein, damit sich die Druckformen gut mit der Druckfarbe füllen lassen. Dieses Kriterium wurde nach Erfahrungen der tesa SE hier erfüllt.

Der Kontaktwinkel (Abschnitt 6.6) der Druckfarbe mit Rasagilinmesilat auf dem in Abschnitt 3.2 entwickelten Trägerfilm betrug $29,1^\circ \pm 1,8^\circ$. Damit konnte der Trägerfilm gut von der Drucklösung benetzt werden.

3.3.2.3. Entwicklung und Herstellung von orodispersiblen Filmen mittels Tropfverfahren und Stempeldruck

Um einen ersten Eindruck vom Verhalten der Drucklösung und der ODFs beim Druckvorgang zu erhalten, wurden einfache Vorversuche im Labormaßstab durchgeführt. Dazu wurden ODFs mit der unter Abschnitt 6.3.1.3 beschriebenen Tropf- und Stempeltechnik bedruckt. Um einer Verformung der Filme vorzubeugen, wurden sie mittels Vakuum auf einem Büchnertrichter fixiert (Abbildung 36). Beim Aufbringen von Drucklösung mit der Eppendorfpipette bildeten sich kleine Tropfen auf dem Film. Um die Drucklösung dünner und großflächiger zu verteilen, wurden die Tropfen mit einem flachen Tablettenstempel ausgebreitet (Abbildung 36). Das Bedrucken der ODFs mittels Tropfverfahren und Stempeldruck war möglich. Die Trägerfilme zerfielen nicht während des Druckvorganges.



Abbildung 36: Tropfverfahren und Stempeldruck im Labormaßstab (Abschnitt 6.3.1.3); links: Büchnertrichter zum Fixieren der ODFs; rechts: Tablettenstempel als Druckwerkzeug

3.3.2.4. Charakterisierung der betropften und bestempelten orodispersiblen Filme

Nach dem Trocknen der Drucklösung blieb ein weißer Rückstand zurück. Dieser haftete gut an den ODFs und war nicht klebrig. Abbildung 37 zeigt eine Fotografie (Abschnitt 6.10.4) der bedruckten ODFs. Bei den mit der Eppendorfpipette betropften ODFs war die Fläche des Rückstandes kleiner als bei den mit dem Tablettenstempel bestempelten ODFs. Auch die Dicke des Rückstandes war auf den betropften ODFs größer. Das Aussehen des Rückstandes der bestempelten ODFs entsprach der Oberfläche des Büchnertrichters. An den Stellen, an denen der ODF an den Trichter angesaugt wurde, war weniger Rückstand zu erkennen. Darüber hinaus waren bei den bestempelten ODFs auch vermeintlich rückstandsfreie Flächen zu sehen, obwohl diese Flächen zuvor mit Druckfarbe benetzt waren.

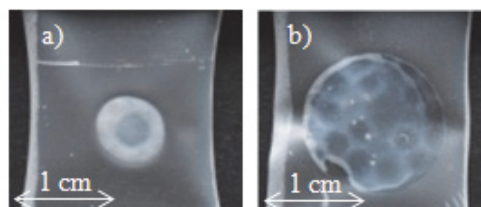


Abbildung 37: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat: a) betropft; b) bestempelt

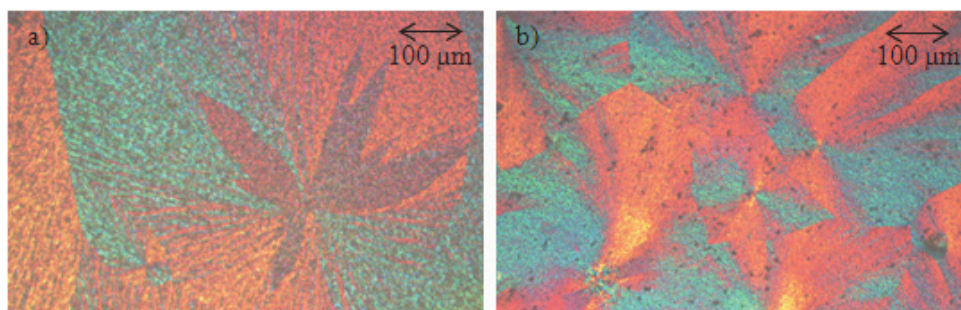


Abbildung 38: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat: a) betropft; b) bestempelt

Der weiße Rückstand wurde mittels Polarisationsmikroskop (Abschnitt 6.10.5) untersucht. Dabei zeigten sich Kristallstrukturen (Abbildung 38). Da Hyprolase nicht kristallisiert, muss es sich um rekristallisiertes Rasagilinmesilat handeln. Die einzelnen Kristallstrukturen auf den betropften

ODFs waren größer als die auf den bestempelten ODFs. Die Oberfläche des bestempelten Bereiches war größer und die Schichtdicke der Druckfarbe kleiner. Das Lösungsmittel konnte hier schneller verdampfen, so dass sich viele kleine Kristallstrukturen bildeten. Das langsamere Verdampfen des Lösungsmittels und die höhere Schichtdicke führten bei den betropften ODFs zu großflächigeren Kristallstrukturen.

Abbildung 39 zeigt einen Vergleich eines betropften ODFs mit einem bestempelten ODF mit einer großen, vermeintlich rückstandsfreien Fläche, ermittelt mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7). Die Ähnlichkeit des Spektrums an einer Stelle auf dem Film mit dem Rasagilinmesilat-Referenzspektrum steigt von blau nach rot. Bei Betrachtung des betropften ODFs fällt auf, dass auch um den Arzneistoffauftrag herum noch Rasagilinmesilat anwesend war. Der Arzneistoff hatte sich also auch innerhalb des zunächst arzneistofffreien ODFs verteilt. Die Oberfläche des Films wölbte sich allerdings um den betropften Bereich herum. Bei der Verwendung der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie zeigte sich, dass bei unebenen Oberflächen häufig Messfehler auftreten, die das Ergebnis verfälschen können. Dies kann hier nicht ausgeschlossen werden. Der untersuchte, bestempelte ODF zeigte nur kleine Bereiche mit einer hohen Ähnlichkeit mit dem Rasagilinmesilat-Referenzspektrum. Da die Schichtdicke des Druckrückstandes hier erheblich dünner war als bei den betropften ODFs, haben die Spektren hier noch eine hohe Ähnlichkeit mit dem Referenzspektrum des arzneistofffreien ODFs. Die Eindringtiefe des NIR-Lichtes war höher als die Schichtdicke des Films. Ein weißer Rückstand auf dem ODF war nur an den im Bild rot und gelb gefärbten Stellen erkennbar. Da das Rasagilinmesilat dort rekristallisiert auf dem ODF vorlag, war es auch mit der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie gut detektierbar.

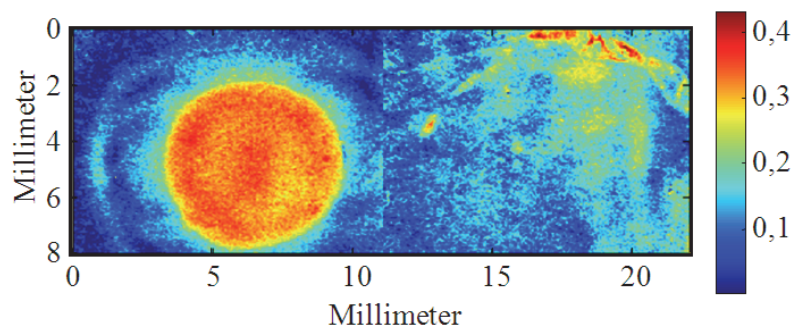


Abbildung 39: Verteilung von Rasagilinmesilat in bedruckten ODFs, erfasst mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7); links: betropft; rechts: bestempelt

Dass es sich bei dem kristallinen Rückstand um Rasagilinmesilat handelte, wurde mittels Röntgendiffraktometrie (Abschnitt 6.9) belegt (Abbildung 40). Sowohl im Diffraktogramm der betropften als auch im Diffraktogramm der bestempelten ODFs fanden sich charakteristische Röntgenreflexe des Rasagilinmesilats. Die Intensität der Röntgenreflexe war bei den bestempelten ODFs geringer als bei den betropften ODFs. Da die Schichtdicke des bestempelten Bereiches kleiner war als beim betropften Bereich, war die Rasagilinmesilat-Konzentration pro Fläche geringer. Ob die geringere Intensität der Röntgenreflexe der bestempelten ODFs durch diesen Konzentrationsunterschied oder durch ein geringeres Ausmaß der Rekristallisation zustande kam, konnte damit nicht geklärt werden. Um eine gute Haftung des Arzneistoffs am Film zu garantieren, sollten die Schichtdicke der aufgetragenen Drucklösung und die

entstehenden Kristalle möglichst klein sein. Für die folgenden Druckversuche sollte daher ein möglichst großflächiger Druckbereich gewählt werden.

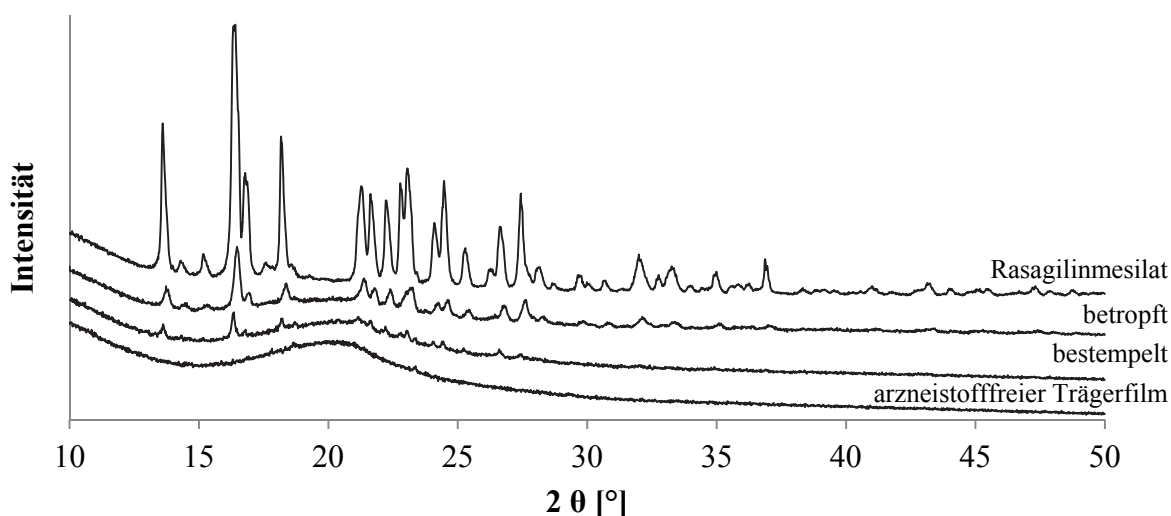


Abbildung 40: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz und bedruckter ODFs, hergestellt mit dem Tropfverfahren oder dem Stempeldruck

Der Gehalt der mittels Tropfverfahren und Stempeldruck bedruckten ODFs wurde mittels HPLC bestimmt (Abschnitt 6.13). Er lag im Bereich der therapeutisch eingesetzten Rasagilinmesilat-Dosis. Für die bestempelten ODFs betrug er $1,37 \pm 0,22$ mg, für die betropften ODFs $1,47 \pm 0,17$ mg. Für die Dosierung mit der Eppendorfpipette ergab sich eine relative Standardabweichung von 11,4 %. Dies war durch die im Vergleich zu Wasser, auf das die Eppendorfpipetten geeicht sind, erhöhte Viskosität der Drucklösung und das schnelle Verdampfen des Lösungsmittels zu erklären. Die relative Standardabweichung für das Stempelverfahren betrug 15,9 %. Sie ist erhöht, da der am Stempel verbleibende Rest an Drucklösung nicht steuerbar war. Wegen der unsicheren Auftragstechnik des Tropfverfahrens und des Stempeldrucks sollten weitere Drucktechniken untersucht werden.

3.3.2.5. Stabilität betropfter und bestempelter orodispersibler Filme mit Rasagilinmesilat

Bestempelte und betropfte ODFs wurden in Diarahmen fixiert und bei unterschiedlichen relativen Luftfeuchten in Hygrostatenkammern bei 20 °C für drei Monate gelagert (Abschnitt 6.15.1). Tabelle 19 zeigt Fotografien der Filme vor und nach der Lagerung. Bei 82 % r.F. gelagerte ODFs waren weich und klebrig. Der nach dem Bedrucken auftretende weiße Rückstand war bei den betropften ODFs nach vierwöchiger Lagerung bei 82 % r.F. und bei den bestempelten ODFs nach vierwöchiger Lagerung bereits bei 59 % r.F nicht mehr zu beobachten.

Die bei 82 % r.F. für 12 Wochen gelagerten ODFs wurden für weitere vier Wochen in eine Hygrostatenkammer mit 31 % r.F. umgelagert. Während dieser vier Wochen kam es nicht zu einem erneuten Auftreten des weißen Rückstandes (Tabelle 20).

Tabelle 19: Fotografien betropfter und bestempelter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach vier bzw. zwölf Wochen Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; Lagerungstemperatur: 20 °C

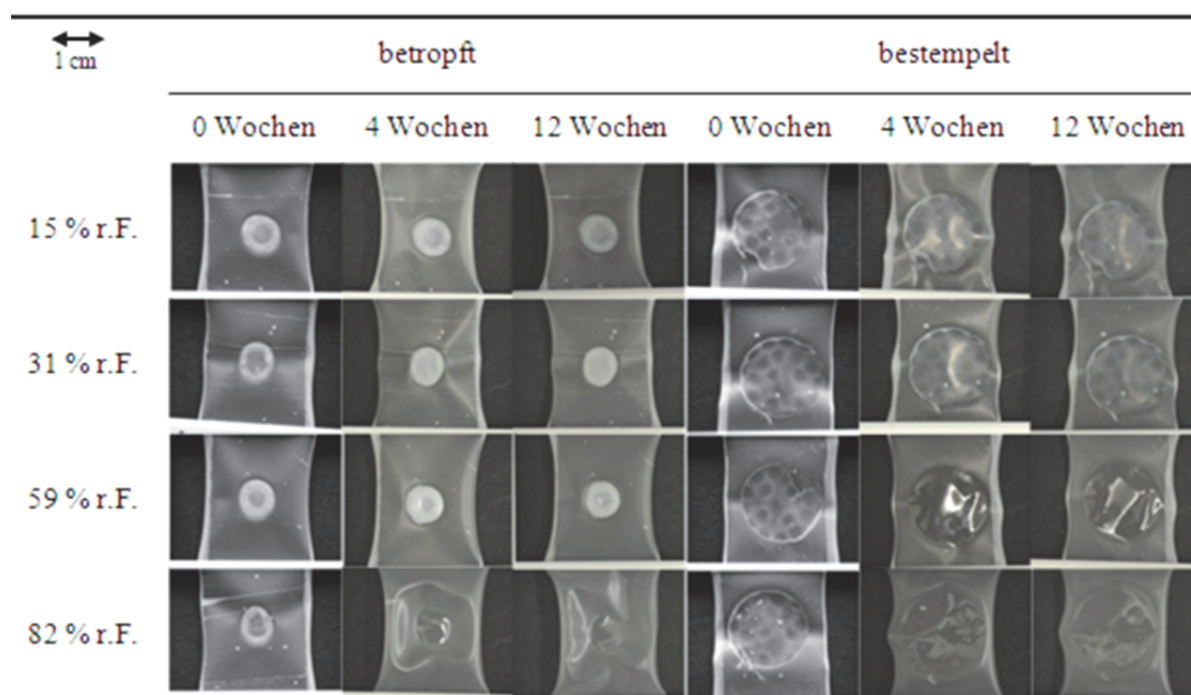


Tabelle 20: Fotografien bestempelter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach vier bzw. zwölf Wochen Lagerung bei 82 % r.F., sowie nach anschließender vierwöchiger Lagerung bei 31 % r.F.; Lagerungstemperatur: 20 °C

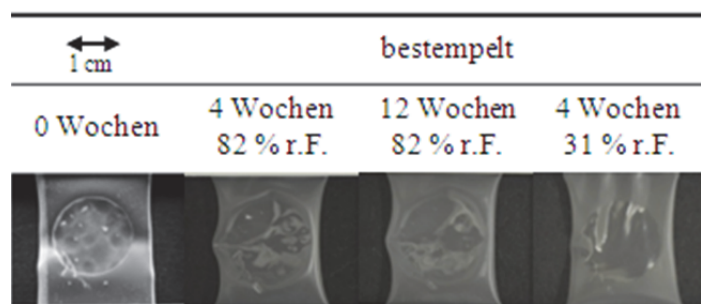
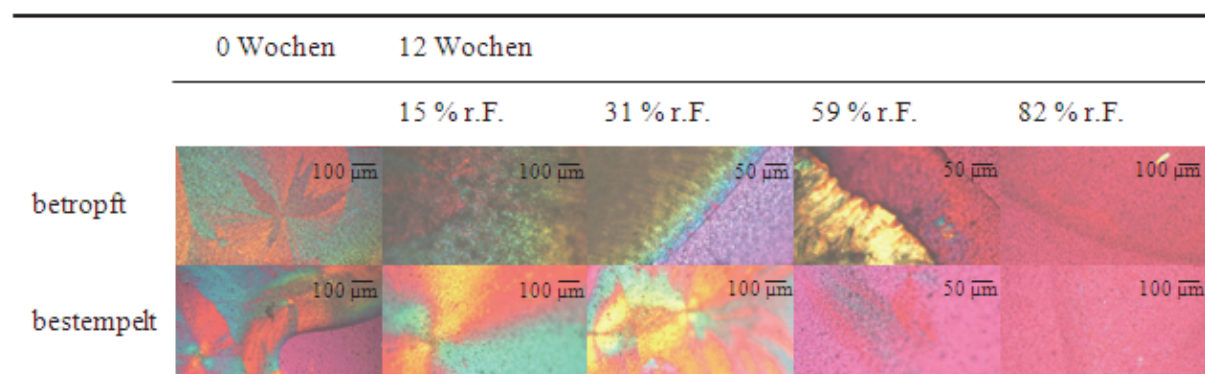


Tabelle 21: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen bestempelter und betropfter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach zwölfwöchiger Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; Lagerungstemperatur: 20 °C



Durch polarisationsmikroskopische Aufnahmen konnte eine Abwesenheit von Arzneistoffkristallen nach Lagerung bei 82 % r.F. belegt werden (Tabelle 21). Ein Übergang vom bedruckten zum unbedruckten Bereich war aber weiterhin zu erkennen. Auf den bestempelten und bei 59 % r.F. gelagerten ODFs konnten nur noch vereinzelt Kristalle gefunden werden.

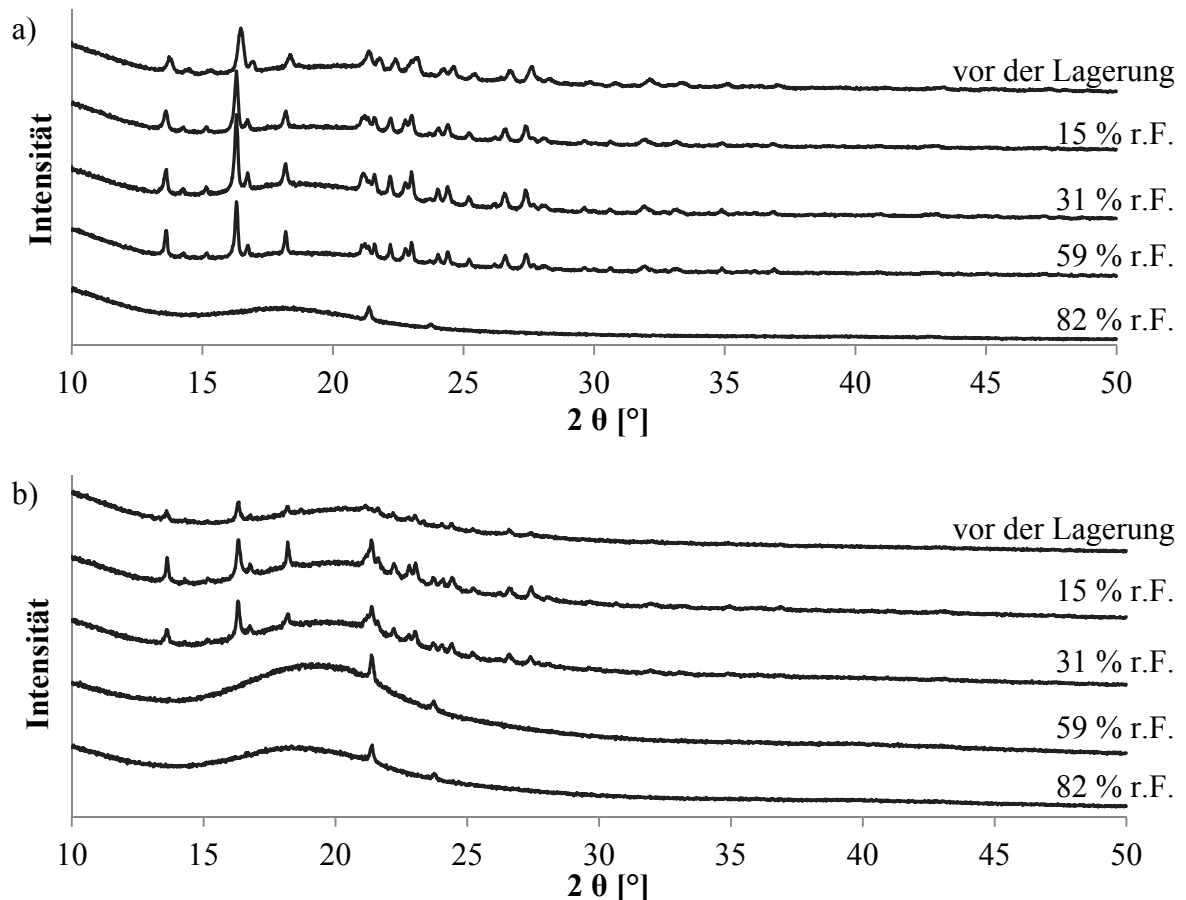


Abbildung 41: Röntgendiffraktogramme von bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; Lagerungstemperatur: 20 °C; a) betropft; b) bestempelt

In den Röntgendiffraktogrammen der betropften ODFs zeigte sich nach Lagerung bei 15 bis 59 % r.F. keine Veränderung. Im Diffraktogramm nach Lagerung bei 82 % r.F. waren nur die Röntgenreflexe der Vaseline zu erkennen (Abbildung 41a), so dass eine Abwesenheit von Arzneistoffkristallen belegt werden konnte. Abbildung 41b zeigt die Diffraktogramme der bestempelten ODFs. Nach der Lagerung bei 15 bis 31 % r.F. kam es zu einer Erhöhung der Intensität des Beugungsmusters. Da der Arzneistoffgehalt und die Rückstandsdicken der bestempelten ODFs nicht homogen waren, können die höheren Intensitäten nicht eindeutig auf eine weitere Rekristallisation des Arzneistoffs zurückgeführt werden. Da es bei niedrigen Luftfeuchten auch zu einer Abnahme des Restwassergehalts im Film kommen kann, wäre ein Auskristallisieren des Arzneistoffs aber möglich. Nach Lagerung bei 59 % r.F. und 82 % r.F. waren keine Röntgenreflexe des Arzneistoffs mehr zu erkennen.

Der Arzneistoffgehalt änderte sich nach dreimonatiger Lagerung bei 15 % r.F., 31 % r.F. und 59 % r.F. nicht signifikant ($\alpha = 0,05$), allerdings war der Mittelwert der bei 82 % r.F. gelagerten ODFs verringert (Tabelle 22). Bei der Entnahme dieser ODFs kam es durch die hohe Klebrigkeit der Filme am Lagergefäß zu Materialverlust. Damit konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die

Abwesenheit der Arzneistoffkristalle nach Lagerung durch eine Verflüchtigung des Arzneistoffs oder durch ein Lösen des Rasagilinmesilats im Film durch den erhöhten Wassergehalt zustande kam. Da die Kristalle vollständig verschwanden, aber noch ein Großteil des aufgetragenen Arzneistoffs nachgewiesen werden konnte, ist ein Lösen des Rasagilinmesilats im erhöhten Wassergehalt des Films aber wahrscheinlich. Liegt es einmal molekulardispers vor, so kann es sich von der Oberfläche aus in den gesamten Film verteilen, so dass es nach Rücklagerung bei niedrigeren relativen Feuchten nicht zu einer erneuten Rekristallisation kommt.

Tabelle 22: Arzneistoffgehalt betroffener ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; Lagerungstemperatur: 20 °C; n = 5

	vor der Lagerung	15 % r.F.	31 % r.F.	59 % r.F.	82 % r.F.
MW [mg]	1,47	1,51	1,53	1,42	1,22
s [mg]	0,17	0,14	0,14	0,18	0,16
V _k [%]	11,4	9,4	8,6	12,6	12,8

3.3.2.6. Zusammenfassung

Die Drucklösung aus Rasagilinmesilat, Hypromellose und Ethanol war gut geeignet für das Betroffen und Bestempeln von wirkstofffreien ODFs. Die Druckfarbenzubereitung wurde in der Kombination mit der Trägerfilmzubereitung (Abschnitt 3.2.4) als Patentanmeldung eingereicht (Schliephacke *et al.* 2011a). Der Trägerfilm sollte während des Druckvorganges fixiert werden. Nach Verdampfen des Ethanols rekristallisierte Rasagilinmesilat auf dem Film. Nach Lagerung bei hohen relativen Feuchten waren die Kristalle nicht mehr nachweisbar. Die Haftung der Druckfarbe auf dem Film war gut. Ein großflächiger Druckbereich mit einer geringen Schichtdicke der aufgetragenen Lösung ist empfehlenswert und wurde in den folgenden Druckversuchen angestrebt. Die Standardabweichung der aufgetragenen Arzneistoffdosis war beim Auftropfen und dem Stempeldruck nicht befriedigend. Durch andere Drucktechniken sollte dieses Ergebnis weiter optimiert werden.

3.3.3. Arzneistoffauftrag mittels Flexodruck

Das Flexodruckverfahren ist ein direktes Hochdruckverfahren. Im Hochdruck liegen die druckenden Elemente auf der Druckform höher als die nichtdruckenden Elemente (Meyer *et al.* 2006). Das größte Einsatzgebiet dieses Verfahrens ist der Verpackungsdruck. Es wurde aber bereits zur Herstellung von Transdermalpflastern vorgeschlagen (Haralambopoulos und Ryan 1998). Die Eignung des Flexodrucks für das Bedrucken von ODFs mit Arzneistofflösungen wurde in der vorliegenden Arbeit erstmalig untersucht. Aus Abschnitt 3.3.2 ergibt sich, dass die arzneistofffreien ODFs besonders robust gegenüber der Drucklösung waren, wenn sie auf der Intermediärfolie fixiert waren. Sie wurden deshalb für das Bedrucken mit dem Flexodruckverfahren erst nach erfolgtem Druckvorgang von der Intermediärfolie getrennt. Es wurden die Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab verwendet (Abschnitt 3.2.5).

3.3.3.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung

Im Flexodruckverfahren können sowohl wässrige als auch niedrigviskose, organische Druckfarben verwendet werden. Außerdem kommen höher viskose, lösungsmittelfreie UV-Farben zum Einsatz (Meyer *et al.* 2006). Diese sind für den Einsatz zur Herstellung von Arzneimitteln aber nicht relevant. Es wurde die in Abschnitt 3.3.2.2 entwickelte Drucklösung verwendet. Nach Erfahrungen des Kooperationspartners sollten Viskosität und Oberflächenspannung möglichst gering sein. Beide Kriterien wurden bei der entwickelten Drucklösung erfüllt. Um den Druckvorgang besser verfolgen zu können, wurde die Drucklösung mit Brillantblau eingefärbt. Brillantblau ist sowohl in Ethanol als auch in Wasser löslich. Im Vergleich zu anderen Farbstoffen ist es vergleichsweise hitze- und lichtbeständig. Es wird sowohl von der EMA als auch von der FDA als Farbstoff in Arzneimitteln akzeptiert.

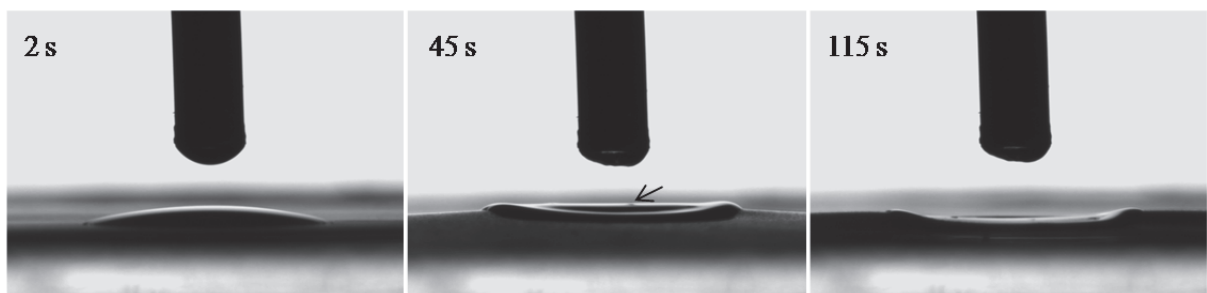


Abbildung 42: Tropfenkonturanalyse (Abschnitt 6.6) der Drucklösung auf dem Trägerfilm; Aufnahmen nach 2 s, 45 s und 115 s

Abbildung 42 zeigt das Verhalten eines Tropfens der Drucklösung auf dem Trägerfilm, aufgenommen mit der Videokamera des Kontaktwinkelmessgeräts (Abschnitt 6.6). Der Tropfen wird während des Verdampfens des Lösungsmittels kleiner und dringt in den Trägerfilm ein. Dabei wölbt sich der Trägerfilm in Richtung des Tropfens. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bleibt ein Rückstand zurück. Dieser war am Rand des Tropfens dicker als in der Mitte. Nach 45 s war erstmals ein Partikel am Rand des Tropfens zu erkennen (Pfeil Abbildung 42). Rasagilinmesilat rekristallisierte an dieser Stelle. Nach 115 s war deutlich zu erkennen, dass der Tropfen in den Trägerfilm eingedrungen war. Der Trägerfilm war somit nicht vollkommen inert gegenüber der Drucklösung. Das beobachtete Verhalten ließ vermuten, dass die Druckfarbe

nicht nur oberflächlich auf dem Trägerfilm zurückbleibt, sondern dass Interaktionen zwischen Druckfarbe und Trägerfilm auftreten, die zu einer guten Haftung führen.

3.3.3.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Flexodruck

Eine genaue Beschreibung des Flexodruckverfahren findet sich in Abschnitt 6.3.2.3. Abbildung 43 zeigt die eingesetzte Anlage. Sie ist für den Einsatz breiterer Substrate konzipiert. Um einen einwandfreien Prozess zu gewährleisten, wurden Abwicklung, Aufwicklung und Antrieb für den Einsatz von 2 cm breiten Trägerfilmen optimiert. Die Drucklösungsmenge wurde durch die Rasterwalze volumetrisch dosiert. Sie besitzt dafür kleine Näpfchen auf der Oberfläche der Walze. Anzahl und Größe bestimmen dabei die dosierte Farbmenge (Meyer *et al.* 2006). Beim Einsatz im Verpackungsdruck wird auch die Farbauflösung des gedruckten Bildes durch diese Parameter determiniert. Diese war für das Bedrucken von ODFs allerdings unwichtig. Für das Bedrucken von ODFs wurden zwei Rasterwalzen mit unterschiedlichen Näpfchenvolumina eingesetzt, um verschiedene Drucklösungsvolumina zu übertragen.

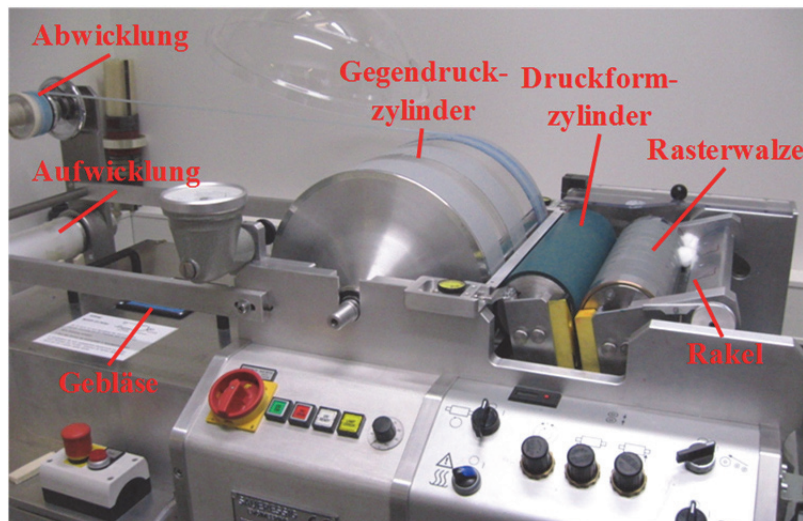


Abbildung 43: Flexodruckanlage

Die dosierte Drucklösung wird von der Rasterwalze auf den Druckformzylinder übertragen. Das eingesetzte Material des Zylinders muss auf Druckfarbe und Substrat abgestimmt sein, um eine vollständige und saubere Farbübertragung zu gewährleisten. Das zu druckende Bild wird auf den Druckformzylinder durch Laser oder Belichtung von UV-empfindlichen Kunststoffen aufgebracht. Da es sich um ein Hochdruckverfahren handelt, sind die erhabenen Stellen farbtragend. Abschnitt 3.3.2 führte zu dem Ergebnis, dass ODFs möglichst dünn und flächig bedruckt werden sollten. Daher wurde ein Druckformzylinder ohne Relief eingesetzt, so dass der Trägerfilm vollflächig bedruckt werden konnte.

Die Drucklösung wird vom Druckformzylinder auf das Substrat übertragen. Für das Bedrucken von ODFs wurden die im Großmaßstab hergestellten Tochterrollen eingesetzt (Abschnitt 3.2.5). Diese besaßen bereits die finale Filmbreite. Auf einen Schnitt in die gewünschte Länge wurde hier verzichtet, da vollflächig gedruckt werden sollte. Das Zuschneiden nach dem Druckvorgang wäre durch eine Stanze oder Schneide auch im Kleinstmaßstab einfach durchführbar. Das

Zuschneiden kann aber auch vor dem Kontakt mit der arzneistoffhaltigen Drucklösung erfolgen, um die Kontaminationsflächen so gering wie möglich zu halten. Sogenannte ‚Kiss-cut-Verfahren‘ ermöglichen das Stanzen des Trägerfilms, ohne die darunterliegende Intermediärfolie zu zerstören. Die Druckfläche würde anschließend etwas kleiner als die Filmfläche gewählt. Eine richtige Taktung wäre dann zu beachten, damit diese Fläche zentral auf den Trägerfilm gedruckt würde. Dies sind im industriellen Flexodruckverfahren unproblematische Routineschritte. Zur Trocknung der bedruckten ODFs wurde ein Heißluftgebläse eingesetzt. Für die dünn bedruckten Filme war nur eine kurze Trocknungszeit notwendig, so dass die thermische Belastung für den Arzneistoff gering war.

Die ODFs wurden bis zu viermal bedruckt, um unterschiedliche Arzneistoffmengen auf den Trägerfilm zu übertragen. Eine Variation der Arzneistoffdosis ist außerdem über die endgültige Filmlänge, den Arzneistoffgehalt der eingesetzten Druckfarbe oder durch den Einsatz anderer Rasterwalzen und Druckformzylinder möglich. Abbildung 44 zeigt eine vierfach vollflächig bedruckte Tochterrolle. Der bedruckte ODF wurde anschließend in die finale Länge geschnitten und von der Intermediärfolie getrennt.

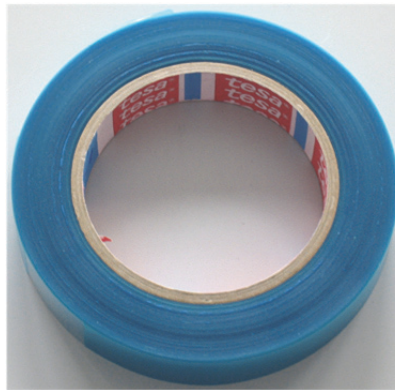


Abbildung 44: Vierfach mit Rasagilinmesilat-Drucklösung bedruckte Tochterrolle, bedruckt mittels Flexodruck

Neben der flexiblen Arzneistoffbeladung bringt das Flexodruckverfahren noch weitere Vorteile mit sich. Die Menge der übertragenen Druckfarbe ist im Vergleich zu anderen Druckverfahren groß und damit für das Bedrucken mit Arzneistoffen besonders geeignet. Die Übertragung der Drucklösung ist sehr genau. Dies ist besonders wichtig, um möglichst geringe Gehaltsschwankungen im einzeldosierten ODF zu realisieren. Der Prozess ist einfach und robust. Das Verfahren ist universell einsetzbar. Flexodruckanlagen sind in unterschiedlichen Größen erhältlich. So können kleine Anlagen zur Herstellung individualisierter Medizin im Kleinstmaßstab oder zum Einsatz in kleinen Sicherheitsbereichen verwendet werden. Tischgeräte, die z. B. unter einer ‚Laminar-air-flow-Bank‘ eingesetzt werden können, sind kommerziell erhältlich. Mehrzylindermaschinen in Kompakt- oder Reihenbauweise sowie Zentralzylindermaschinen mit nur einem Gegendruckzylinder für mehrere Druckstationen können für die industrielle Großproduktion eingesetzt werden. Im Etikettendruck kommen Schmalbahndruckmaschinen zum Einsatz, die auch für das Bedrucken der schmalen ODF-Bahnen gut geeignet wären (Meyer *et al.* 2006). Im Verpackungsdruck sind Geschwindigkeiten von mehreren 100 m/min möglich. Die Verwendung mehrerer Druckstationen hintereinander ermöglicht die schnelle Herstellung von bedruckten ODFs mit höherer Arzneistoffbeladung. Auch mehrschichtige ODFs mit verschiedenen Arzneistoffen können so hergestellt werden.

Dabei können inkompatible Arzneistoffe mit einer Trennschicht voneinander separiert werden. Die Kombination mehrerer Flexodruckstationen ist bereits z. B. im Zeitungsdruck weit verbreitet. In diesem Fall werden verschiedene Farben nacheinander aufgetragen. Auch modulare Druckanlagen, die unterschiedliche Druckverfahren kombinieren, können eingesetzt werden (Meyer *et al.* 2006). Eine Inprozesskontrolle des aufgetragenen Arzneistoffs kann unmittelbar vor der Aufwicklung auf eine Rolle durchgeführt werden. Spektroskopische Verfahren wie NIR-, UV- oder Ramanspektroskopie eignen sich besonders gut. Zur Inprozesskontrolle wurde in dieser Arbeit ein Verfahren mittels Lichttransmission eingesetzt. Die Transmission von rotem Licht aus einer Leuchtdiode sank mit steigender Anzahl an Druckvorgängen. Die Validierung dieser Technik für den Herstellungsbetrieb steht allerdings noch aus, weshalb hier nicht näher auf diese Ergebnisse eingegangen wird. Die Herstellung orodispersibler Filme mittels Flexodruck und die anschließende Kontrolle mittels Lichttransmission wurden zum Patent angemeldet (Schliephacke *et al.* 2011b).

Zu den Vorteilen des Flexodruckverfahrens zählen das einfache und universell einsetzbare System, die Formatvariabilität und der mögliche Einsatz einer großen Palette an Farben und Substraten. Die Farbmengenübertragung ist hoch, während durch die einfache Farbübertragung nur geringe Schwankungen auftreten. Für die Druckformzylinder können kostengünstige Hülsensysteme eingesetzt werden. Die Druckplatten können auch in kleineren Betrieben hergestellt werden und sind weniger aufwändig in der Herstellung als z. B. Druckformen für den Tiefdruck (Meyer *et al.* 2006). Im Vergleich zum Tiefdruck sind die Druckformen günstiger, im Vergleich zum Offsetdruck aber teurer. Die Nachteile des Flexodrucks liegen in der aufwändigen und teuren Herstellung der Rasterwalzen und Druckformzylinder. Die genaue Montage der Druckformen ist langwierig und nicht immer exakt durchzuführen (Meyer *et al.* 2006). Die Menge der übertragenen Druckfarbe ist neben der Geometrie der Rasterwalze auch abhängig von der Oberflächenspannung und der Viskosität der Druckfarbe. Jede qualitative und quantitative Änderung der Druckfarbe kann daher zu unterschiedlichen Auftragsmengen führen. Die einfachste Methode zur flexiblen Dosierung ist das mehrfache Bedrucken. Dabei kann die aufgebrachte Dosis zwar nicht stufenlos, aber doch in sehr kleinen Dosierungsschritten reguliert werden.

Das Bedrucken von ODFs mit dem Flexodruckverfahren war möglich. Die Filme zerfielen nicht während des Druckens. Die Haftung an der Intermediärfolie war auch über vier Druckvorgänge gut. Der Druckprozess konnte mit einer Geschwindigkeit von 16 m/min durchgeführt werden. Dies entsprach etwa 530 ODFs pro Minute.

3.3.3.3. Charakterisierung der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme

Abbildung 45 zeigt mittels Flexodruckverfahren bedruckte ODFs mit Rasagilinmesilat. Je mehr Druckvorgänge durchgeführt wurden, desto stärker war die Blaufärbung des Films durch den größeren Auftrag von Brillantblau. Die ODFs waren homogen und flächig blau gefärbt, die Oberflächen waren nicht klebrig. Die Filmoberfläche war auch nach vier Druckvorgängen noch eben und glatt. Auf der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Abschnitt 6.10.6) sind nur wenige und gering ausgeprägte Unebenheiten auf der Filmoberfläche zu erkennen (Abbildung 46). Es konnte keine Rekristallisation von Rasagilinmesilat beobachtet werden. Ein weißer

Rückstand, wie beim Stempeldruck und beim Tropfverfahren beobachtet (Abschnitt 3.3.2), entstand nicht. Mittels Polarisationsmikroskopie (Abschnitt 6.10.5) konnten auch keine Kristalle detektiert werden (Abbildung 47). Die dunklen Partikel entsprechen den unter Abschnitt 3.2.5 beschriebenen Ausfällungen im Trägerfilm. Die Abbildung zeigt einen Trägerfilm mit wenigen, kleinen Ausfällungen.

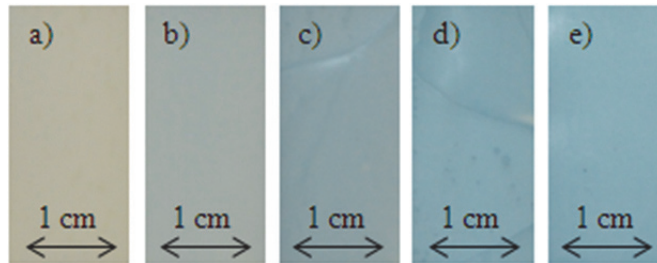


Abbildung 45: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) unbedruckter und mittels Flexodruck bedruckter ODFs:
a) vor dem Druck; b) bis e) nach dem ersten bis vierten Druckvorgang; Rasagilinmesilat;
verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

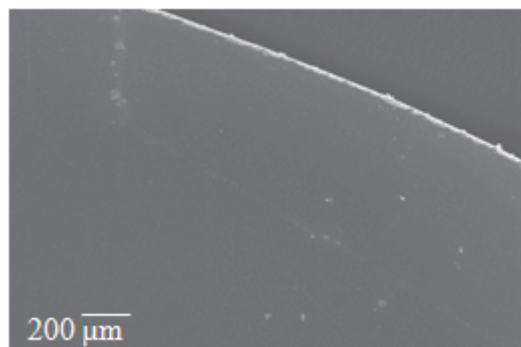


Abbildung 46: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Abschnitt 6.10.6) eines vierfach mittels Flexodruck bedruckten ODFs; Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

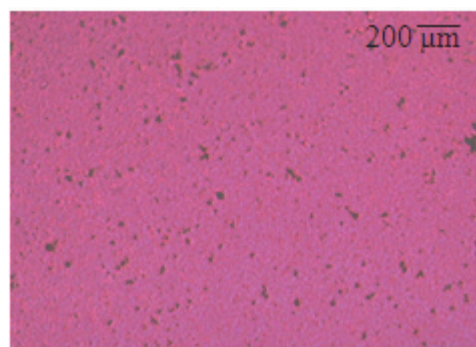


Abbildung 47: Polarisationsmikroskopische Aufnahme (Abschnitt 6.10.5) eines vierfach mittels Flexodruck bedruckten ODFs; Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

Auf die Anwesenheit von Rasagilinmesilat-Kristallen wurde zusätzlich mittels Röntgendiffraktometrie (Abschnitt 6.9) geprüft. Abbildung 48 zeigt das Röntgendiffraktogramm eines vierfach bedruckten ODFs im Vergleich zum Diffraktogramm der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz. Es sind keine charakteristischen Röntgenreflexe der Rasagilinmesilat-Kristalle zu erkennen. Bei etwa 22° (2θ) war ein schwacher Röntgenreflex zu erkennen, der nicht der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz zugeordnet werden konnte. Wie bereits in Abschnitt 3.1.3 beschrieben, handelt es sich um die zum Fixieren der Filme verwendete Vaseline.

Der Arzneistoff lag somit vollständig gelöst in der Filmmatrix vor. Durch die geringe Dicke des Druckauftrags und die schnelle Trocknung wurde im Gegensatz zum Tropfverfahren und zum Stempeldruck die Rekristallisation verhindert. Dies ist vorteilhaft, da eine unkontrollierte Rekristallisation eine homogene Arzneistoffverteilung im ODF und damit die erforderliche Dosierungsgenauigkeit beeinträchtigen kann.

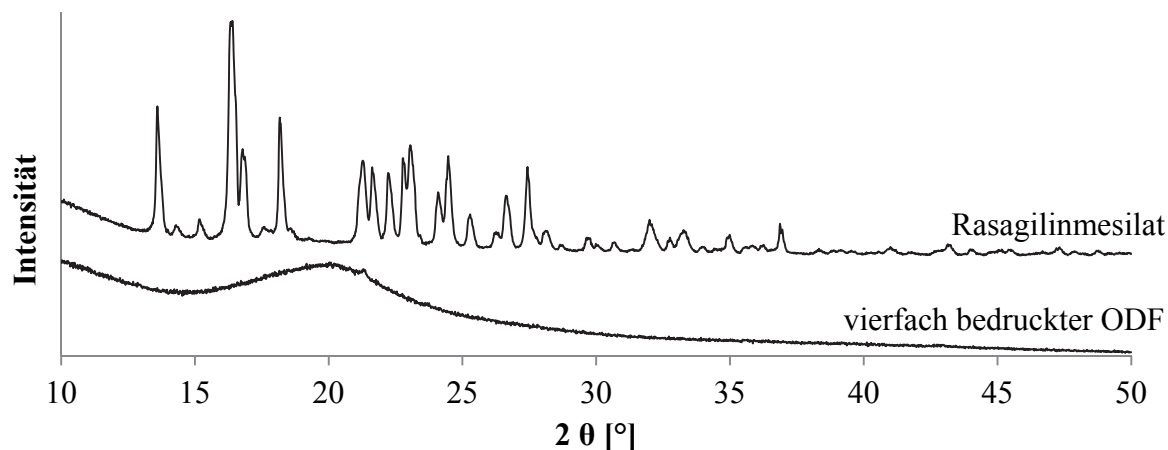


Abbildung 48: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) der Rasagilinmesilat Ausgangssubstanz und eines vierfach mittels Flexodruck bedruckten ODFs (verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²)

Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) und Dicke (Abschnitt 6.10.1) der bedruckten ODFs wurden nach jedem Druckvorgang bestimmt (Tabelle 23). Es war keine relevante Zunahme der Filmdicke mit der Anzahl der Druckvorgänge zu erkennen. Das Flächengewicht stieg leicht von 67,7 g/m² auf 69,4 g/m². Da sich durch die Trocknungsschritte nach jedem Druckvorgang auch der Wassergehalt der ODFs verändern kann, waren Dicke und Flächengewicht keine zuverlässigen Parameter, um die Menge der aufgetragenen Druckfarbe zu bestimmen.

Tabelle 23: Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs; Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Dicke: MW ± s; n = 6; Flächengewicht: MW; n = 30

	vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
Dicke [µm]	56,2 ± 0,8	56,3 ± 1,2	55,5 ± 0,5	56,2 ± 0,8	57,3 ± 1,4
Flächengewicht [g/m ²]	67,7	68,3	68,9	69,3	69,4

Um den Einfluss des Bedruckens auf die mechanischen Eigenschaften der ODFs zu prüfen, wurden Zugprüfungen (Abschnitt 6.11) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 aufgeführt. Es konnte keine signifikante ($\alpha = 0,05$) Änderung der Filmeigenschaften hinsichtlich der Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs (F_B), der nominellen Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs (ϵ_{tB}) und der Bruchspannung (σ_B) im Vergleich zu den unbedruckten Filmen festgestellt werden. Nur nach dem vierten Druckvorgang waren die mechanischen Eigenschaften etwas schlechter als bei den unbedruckten Trägerfilmen. Dies war aber für die Handhabung nicht relevant. Die ODFs wurden also durch den Druckprozess nicht so stark belastet, dass sich ihre mechanischen Eigenschaften verschlechterten. Andererseits wäre auch eine Verbesserung der mechanischen Eigenschaften durch den zusätzlichen Auftrag der filmbildenden Hyprolose möglich gewesen.

Aber dies ist nicht der Fall. Möglich wäre allerdings, dass sich beide Effekte gerade aufheben. Die ODFs waren ausreichend stabil für den maschinellen Druck- und Schneidprozess und schienen auch ausreichend stabil für die Verpackung und die Handhabung durch den Patienten zu sein. Die getrocknete Druckfarbe haftet gut am Trägerfilm. Ein Ablösen war auch unter Verwendung von Werkzeugen nicht möglich. Ein Verlust von Wirkstoff während der Handhabung oder der Verpackung ist daher als unwahrscheinlich einzustufen.

Tabelle 24: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs; Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ε_{IB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW ± s; n = 6

	vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
F _B [N]	5,78 ± 0,36	5,82 ± 0,37	5,78 ± 0,71	5,95 ± 0,43	5,50 ± 0,13
ε _{IB} [%]	3,42 ± 0,97	3,33 ± 0,67	3,27 ± 0,98	3,22 ± 0,82	2,92 ± 0,49
σ _B [MPa]	17,17 ± 1,19	17,57 ± 1,12	17,12 ± 2,21	17,40 ± 1,00	15,72 ± 0,58

Der Einfluss des Bedruckens mittels Flexodrucktechnologie auf den Zerfall der ODFs wurde untersucht. Die Zerfallszeit der ODFs lag unter 45 s (Tabelle 25), unabhängig von der Untersuchungsmethode. Die ODFs können somit als schnell zerfallende Arzneiform bezeichnet werden. Die Standardabweichung der Zerfallszeit, die mit der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) bestimmt wurde, war vergleichsweise groß. Diese Methode ließ daher keine sichere Aussage über den Einfluss des Bedruckens auf die Zerfallszeit der ODFs zu. Bei Verwendung der Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2) konnte kein Einfluss der Druckvorgänge auf die Zerfallszeit der ODFs ermittelt werden. Wurde der modifizierte Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4) verwendet, erhöhte sich die Zerfallszeit leicht mit der Anzahl der Druckvorgänge. Die Endpunktbestimmung erfolgte bei diesem Test visuell. Da mehrfachbedruckte ODFs dunkler gefärbt waren, konnten diese deutlicher im Medium wahrgenommen werden. Die längere Zerfallszeit war daher wahrscheinlich nur auf eine bessere Sichtbarkeit der dunkelblauen ODFs zurückzuführen. Die Verlängerung der Zerfallszeit war so gering, dass diese für die Anwendung am Patienten nicht relevant erscheint.

Tabelle 25: Zerfallszeiten von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs (Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²) nach der Diarahmenmethode (DRM, Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (PSM, Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp) (MZP, Abschnitt 6.12.4); Wasser; MW ± s; n = 6 für jede Testmethode

	vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
DRM [s]	44 ± 2	43 ± 2	43 ± 2	41 ± 2	42 ± 3
MZP [s]	35 ± 4	36 ± 2	39 ± 2	42 ± 2	42 ± 3
PSM [s]	29 ± 8	31 ± 13	27 ± 6	22 ± 2	39 ± 15

Tabelle 26 zeigt den Arzneistoffgehalt (Abschnitt 6.13) der ODFs in Abhängigkeit von der Anzahl der durchgeführten Druckvorgänge und in Abhängigkeit vom Schöpfvolumen der eingesetzten Rasterwalze. Erwartungsgemäß nahm der Arzneistoffgehalt mit der Anzahl der

Druckvorgänge zu. Überraschend war hingegen die gleichmäßigere und höhere Arzneistoffübertragung mit der Rasterwalze mit dem geringeren Schöpfvolumen. Dies könnte entweder auf eine schlechte Füllung der Näpfchen auf der Rasterwalze oder auf eine schlechtere Übertragung auf den Druckformzylinder bei Verwendung der Rasterwalze mit dem hohen Schöpfvolumen zurückzuführen sein. Das Entleerungsverhalten ist unter anderem abhängig von der Näpfchenform, der Anzahl der Näpfchen, dem Napf/Steg-Verhältnis, dem Flankenwinkel der Näpfchen, der Viskosität der Farbe und dem Annahmeverhalten von Druckform und Substrat (Meyer *et al.* 2006). Alle Parameter müssen aufeinander abgestimmt werden. Für den großtechnischen Einsatz wäre eine Optimierung der Drucklösung in Hinblick auf Viskosität, Oberflächenspannung und Benetzung insbesondere in Kombination mit der Rasterwalze mit dem hohen Schöpfvolumen zu empfehlen.

Tabelle 26: Arzneistoffgehalt (Abschnitt 6.13) von mittels Flexodruck bedruckten ODFs in Abhängigkeit vom Schöpfvolumen der Rasterwalze und der Anzahl der Druckvorgänge; Rasagilinmesilat; 1. bis 3. Druck: n = 6; 4. Druck: n = 10

Schöpfvolumen [cm^3/m^2]		1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
11,71	MW [mg]	0,24	0,51	0,81	1,10
	s [mg]	0,03	0,02	0,03	0,02
	V_k [%]	13,8	3,3	3,8	1,5
80	MW [mg]	0,15	0,38	0,66	0,80
	s [mg]	0,02	0,03	0,04	0,23
	V_k [%]	14,8	8,3	6,2	28,5

Bei Verwendung der Rasterwalze mit dem geringen Schöpfvolumen blieb die absolute Standardabweichung der Arzneistoffauftragung fast konstant. Nach vier Druckvorgängen enthielt der ODF 1,10 mg Rasagilinmesilat. Dies ist unter der therapeutisch eingesetzten Dosis von 1,36 mg. Mit einem fünften Druckvorgang wäre dieser Bereich zu erreichen gewesen. Die relative Standardabweichung des Gehalts von 1,5 % nach vier Druckvorgängen war akzeptabel. Bisher wurden keine Druckversuche mit einer definierten Zieldosis durchgeführt, so dass kein Akzeptanzwert nach Ph. Eur. Kapitel 2.9.40 (Abschnitt 6.13) errechnet werden konnte. Setzt man die Zieldosis gleich dem Mittelwert, so ist der Akzeptanzwert nur von der relativen Standardabweichung abhängig. Nach vier Druckvorgängen ergab sich so ein Akzeptanzwert von 3,6 (Schöpfvolumen $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$) bzw. 68,4 (Schöpfvolumen $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$). Nur unter Verwendung der Rasterwalze mit dem kleinen Schöpfvolumen wurden nach Arzneibuch akzeptable ODFs erhalten. Akzeptanzwerte für die ersten drei Druckvorgänge konnten nicht berechnet werden, da jeweils nur Gehalte für sechs ODFs pro Druckvorgang vorlagen. Nach Ph. Eur. sind für die Berechnung des Akzeptanzwertes zehn Werte notwendig. Einige der untersuchten vierfach mit einem Schöpfvolumen von $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ bedruckten ODFs enthielten nur halb so viel Arzneistoff wie die übrigen ODFs dieser Versuchsreihe. Dies erklärt die hohe Standardabweichung von 28,5 %. Vermutlich wurden einige Stellen der untersuchten Tochterrolle nicht durchgehend vierfach bedruckt.

Bei einem Schöpfvolumen von $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ wurden pro Druckvorgang $0,28 \pm 0,03 \text{ mg}$ Arzneistoff übertragen. Für eine regulierbare und reproduzierbare Herstellung von arzneistoffhaltigen ODFs ist eine weitere Optimierung hinsichtlich der Prozessparameter und eine bessere Abstimmung von Rasterwalze, Druckformzylinder und Druckfarbeneigenschaften zu empfehlen, um bereits ab dem ersten Druckvorgang eine ausreichend geringe Standardabweichung des Wirkstoffgehalts zu garantieren. Diese ersten Ergebnisse zeigen aber, dass ein präzises Bedrucken mit Arzneistofflösung möglich ist. Damit ist der Flexodruck unter anderem für die Herstellung von ODFs für die personalisierte und individualisierter Medizin geeignet.

Der einzige Test, der laut Europäischem Arzneibuch 7.4 mit den ODFs durchzuführen ist, ist eine Freisetzungsbildungsuntersuchung. Danach ist eine „geeignete“ Methode einzusetzen, um eine „angemessene“ Freisetzung des Arzneistoffs zu zeigen. Die „geeignete“ Methode wird im Arzneibuch nicht näher spezifiziert. Keine der im Arzneibuch aufgeführten Methoden simuliert die physiologischen Verhältnisse in der Mundhöhle. Das Arzneibuch definiert bisher auch kein biorelevantes Flüssigkeitsmedium („künstlichen Speichel“). Für die zur Freisetzung von arzneistoffhaltigen Kaugummis verwendete Kaukammer wird Phosphatpuffer pH 6,0 verwendet. Garsuch und Breitzkreutz (2009) verwendeten ihn daher auch für die Freisetzung von ODFs. Sie reduzierten das Volumen des Freisetzungsmediums in einer Blattrührerapparatur und verglichen unterschiedliche Methoden für den Probenzug. Der Einsatz einer faseroptischen Sonde ermöglichte Messungen mit hoher Zeitauflösung, die für schnellzerfallende Arzneiformen besonders gut geeignet sind. Die Verwendung einer faseroptischen Sonde war für die bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat nicht möglich, da die UV-Absorption von Rasagilinmesilat bei der vorhandenen niedrigen Arzneistoffkonzentration zu gering war.

Ist der Arzneistoff in der orodispersiblen Arzneiform molekulardispers verteilt, so ist der limitierende Faktor für die Freisetzung der Zerfall des Films. In diesem Fall kann anstatt einer Freisetzungsbildungsuntersuchung ein Zerfallstest durchgeführt werden. Dies wird in den *‘FIP/AAPS guidelines for dissolution’* (Siewert *et al.* 2003) für orodispersible Tabletten empfohlen und kann auf ODFs übertragen werden. Ist der Arzneistoff partikulär im Film eingeschlossen und wird nach dem Zerfall des ODFs als Partikel geschluckt, so sind Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Arzneistoffpartikels die geschwindigkeitsbestimmenden Schritte für die Freisetzung. In diesem Fall können die Drehkörbchenapparatur oder die Blattrührerapparatur eingesetzt werden. Zur Qualitätskontrolle reicht dabei eine Einpunktmessung, um eine vollständige Freisetzung des Arzneistoffs zu zeigen (Siewert *et al.* 2003). Tendieren die ODF zum Aufschwimmen, müssen sie beschwert werden, z. B. mit sogenannten *‘sinks’* (Barnhart 2008). Auch der Einsatz von Drahtnetzen und dem USP Apparatus 5 (*‘paddle over disk’*) wurden für ODFs vorgeschlagen (Mashru *et al.* 2005; Mishra und Amin 2009; Sharma *et al.* 2007). Ding und Nagarsenker (2008) benutzen nur den Schaft des USP Apparatus 1 ohne Drehkörbchen zum Bewegen von 20 ml Medium in einem 50 ml Becherglas. Boateng *et al.* (2009a) entwickelten eine Diffusionsapparatur für die Untersuchung des Zerfalls und der Freisetzung der ODFs.

Die bisherigen Ergebnisse zeigten, dass Rasagilinmesilat molekulardispers verteilt im bedruckten ODF vorlag. Als geschwindigkeitsbestimmender Schritt für die Freisetzung wurde daher der

Zerfall angenommen. Um dies zu überprüfen, wurde die Freisetzungsuntersuchung im modifizierten Zerfallstester (Abschnitt 6.14) durchgeführt. Der ODF wurde dabei in die Apparatur eingeklemmt, so dass nur 66,6 % der Filmfläche direkt mit dem Medium in Kontakt kamen. Die rechnerische Arzneistoffmenge in der Kontaktfläche ist in Abbildung 49 durch eine gestrichelte Linie markiert. Um einen Endwert zu bestimmen, wurde nach drei Minuten Freisetzungszeit die Apparatur geöffnet, gewartet, bis auch die bis zu diesem Zeitpunkt in der Apparatur fixierten Teile des ODF komplett zerfallen waren, und eine Probe gezogen. Da der Arzneistoff bereits im ODF gelöst vorlag, muss er zu diesem Zeitpunkt auch vollständig freigesetzt sein. Der Wert dieser Probe wurde also als 100 %-Wert gesetzt und alle vorherig gezogenen Proben auf diesen Wert bezogen. Alle ODFs zerfielen in der Apparatur innerhalb von 45 s. Wie in Abbildung 49 zu erkennen, waren nach 45 s mehr als 66,6 % des Arzneistoffs freigesetzt. Dies entspricht mehr als 100 % des direkt dem Freisetzungsmedium ausgesetzten Arzneistoffs. Der abgeflachte Teil der Kurve spiegelt die Elution des Arzneistoffs aus dem in der Apparatur eingeklemmten Teil des ODFs ohne direkten Flüssigkeitskontakt wider. Damit konnte erneut gezeigt werden, dass nur der Zerfall der ODFs die Freisetzungsgeschwindigkeit beeinflusste.

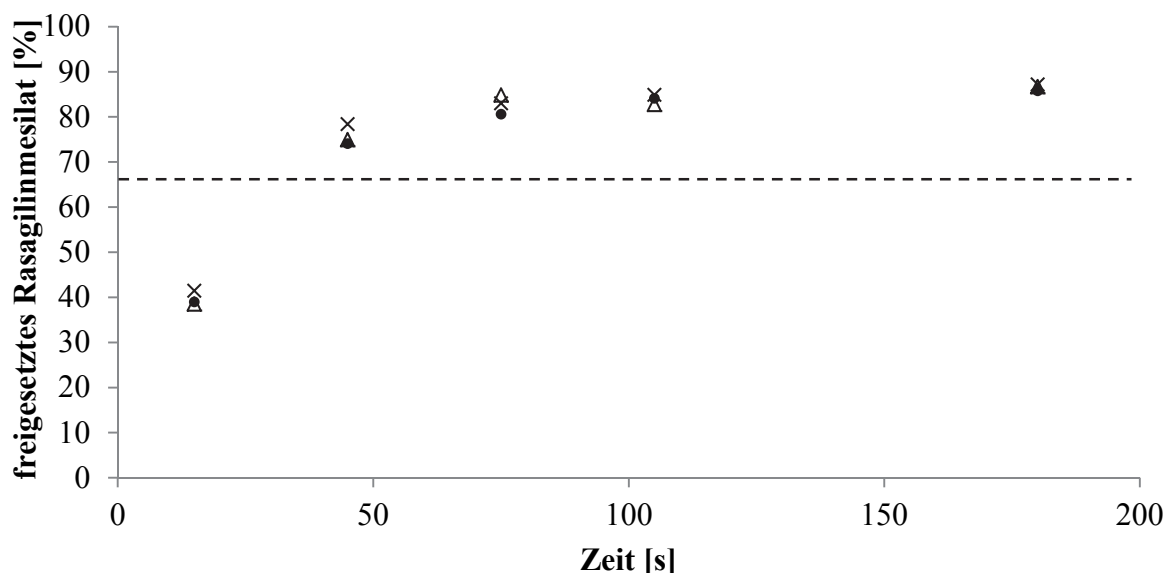


Abbildung 49: Arzneistofffreisetzung (Abschnitt 6.14) aus vierfach bedruckten ODFs (Flexodruck; Rasagilinmesilat; verwendete Rasterwalze: 11,71 cm³/m²); modifizierter Zerfallstester/Probenhalter aus Edelstahl; 66,6 % der Filmfläche stehen dabei in direktem Kontakt mit dem Medium (gestrichelte Linie); 75 ml Wasser; n = 3

Zwar ist das Speichelvolumen deutlich geringer als die verwendeten 75 ml, trotzdem kann erwartet werden, dass nach dem Zerfall des ODFs in der Mundhöhle der Arzneistoff gelöst vorliegt und zur Absorption durch die Mundschleimhaut zur Verfügung steht. Ein Teil des gelösten Arzneistoffs wird wahrscheinlich geschluckt werden, bevor er über die Mucosa absorbiert wird. Die Plasmaspiegelverläufe von in ODFs gelöst vorliegenden Arzneistoffen sind somit im hohen Maße abhängig vom Permeationsvermögen des Arzneistoffs. Durch oromucosale Resorption und intestinale Resorption nach dem Schlucken können komplexe Pharmakokinetiken erhalten werden.

3.3.3.4. Stabilität der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme mit Rasagilinmesilat

Mittels Flexodruck bedruckte ODFs wurden in Diarahmen fixiert in Hygrostatenkammern unterschiedlicher relativer Luftfeuchte bei einer Temperatur von 20 °C gelagert (Abschnitt 6.15.1). Für eine zweite Versuchsreihe zur Lagerstabilität wurden bedruckte ODFs im Primärpackmittel nach ICH Leitlinie Q1A bei 25 °C und 60 % r.F. bzw. bei 40 °C und 75 % r.F. gelagert (Abschnitt 6.15.2) (ICH 2003). Für beide Versuchsreihen wurden vierfach bedruckte ODFs verwendet, die mit einer Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 80 cm³/m² bedruckt wurden.

3.3.3.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern

Das Aussehen bedruckter Filme änderte sich nach dreimonatiger Lagerung bei relativen Luftfeuchten von 15 bis 59 % r.F. nicht. Bei 82 % r.F. gelagerte Filme waren weich und klebrig. Die für das Bedrucken eingesetzten Basisfilme zeigten die unter Abschnitt 3.2.5.2 beschriebenen Ausfällungen. Nach Lagerung bei 82 % r.F. waren diese Ausfällungen nicht mehr zu erkennen (Tabelle 27). Da Hypromellose der einzige in Wasser lösliche feste Bestandteil der Basisfilme war, muss es sich bei den Ausfällungen um Hypromellose handeln. Die bei hohen Trocknungstemperaturen ausgefallene Hypromellose löste sich bei der Lagerung bei 82 % r.F. im erhöhten Wassergehalt der ODFs wieder.

Tabelle 27: Fotografien mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach der Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; Lagerungstemperatur: 20 °C



Weder bei der visuellen Inspektion noch bei der mikroskopischen Betrachtung der gelagerten ODFs konnte eine Rekristallisation des Arzneistoffs beobachtet werden. Abbildung 50 zeigt bedruckte ODFs nach dreimonatiger Lagerung. Bei den dunklen Partikeln handelt es sich um die Ausfällungen im Basisfilm. Diese waren unter dem Mikroskop bei den ODFs, die bei 82 % r.F. gelagert wurden, nur noch vereinzelt zu erkennen.

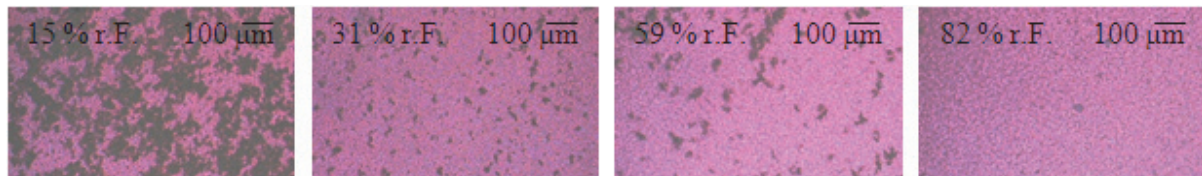


Abbildung 50: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten, mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat; Lagerungstemperatur: 20 °C; Lagerdauer: 3 Monate

In den Röntgendiffraktogrammen der ODFs sind vor und nach der Lagerung nur die Röntgenreflexe der Vaseline zu erkennen (Abbildung 51). Es kam also nicht zu einer Rekristallisation des Rasagilinmesilats während der Lagerung.

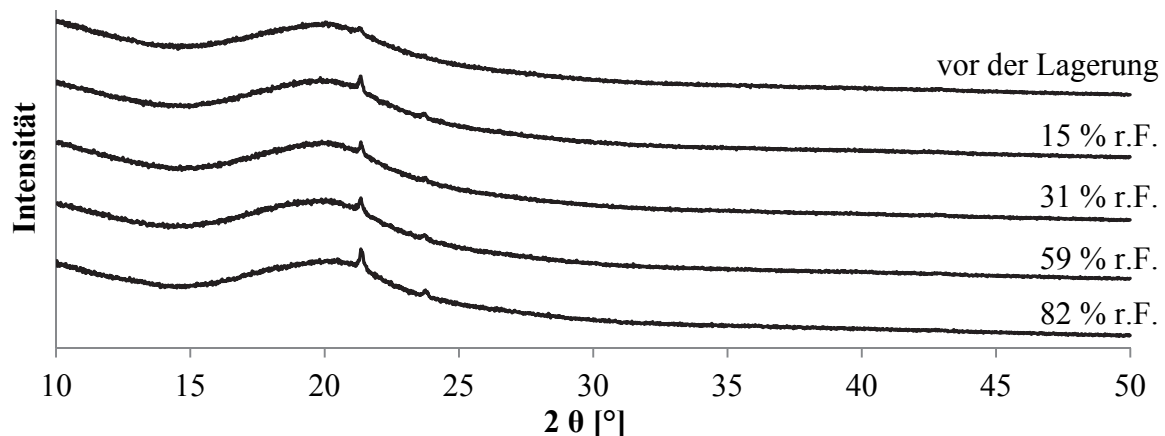


Abbildung 51: Röntgendiffraktogramme mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten

3.3.3.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH

Vierfach bedruckte ODFs wurden für drei Monate nach ICH Leitlinie Q1A gelagert. Nach der Lagerung zeigten die Filme eine leichte Gelbfärbung, die bei den bei 40 °C (*accelerated conditions*) gelagerten Filmen stärker ausgeprägt war. Außer der Gelbfärbung änderte sich das Aussehen der ODFs nicht. Abbildung 52 zeigt polarisationsmikroskopische Aufnahmen der gelagerten Filme. Die bereits beschriebenen Ausfällungen im Basisfilm waren unter dem Mikroskop als dunkle Stellen erkennbar. Eine Rekristallisation des Arzneistoffs wurde nicht festgestellt. Dies wurde auch mittels Röntgendiffraktometrie bestätigt (Abbildung 53). Die Diffraktogramme vor und nach der Lagerung zeigten ausschließlich die der Vaseline zugeordneten Röntgenreflexe.

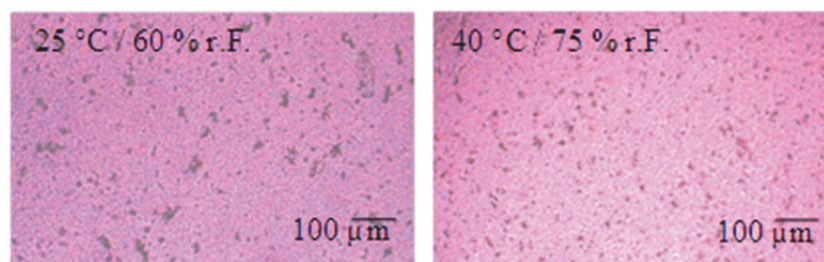


Abbildung 52: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH

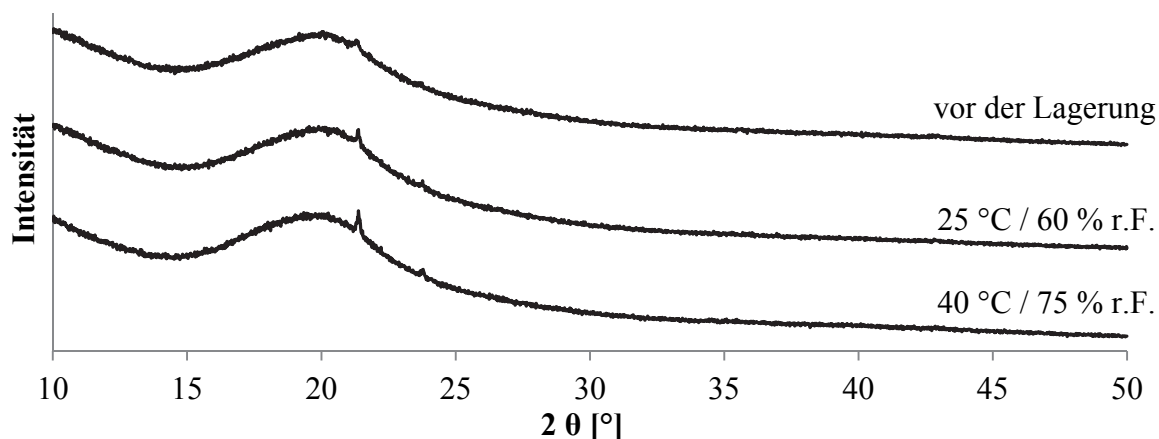


Abbildung 53: Röntgendiffraktogramme mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH

Die Zerfallszeit der ODFs nahm nur bei der Verwendung der Diarahmenmethode nach Lagerung bei 40 °C und 75 % r.F. leicht zu (Tabelle 28). Unter Verwendung der anderen Zerfallsmethoden nahm die Zerfallszeit hingegen im Mittel ab. Die Veränderungen der Zerfallszeiten waren aber gering und dementsprechend vermutlich *in vivo* nicht relevant.

Tabelle 28: Zerfallszeiten von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Diarahmenmethode (DRM), Petrischalenmethode (PSM) und modifizierter Zerfallstester (Prototyp) (MZP); Wasser; MW $\pm$ s; n = 6 für jede Testmethode

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
DRM [s]	42 $\pm$ 3	47 $\pm$ 3	48 $\pm$ 2
MZP [s]	42 $\pm$ 3	40 $\pm$ 2	38 $\pm$ 3
PSM [s]	39 $\pm$ 15	32 $\pm$ 15	25 $\pm$ 10

Eine signifikante ($\alpha = 0,05$) Änderung der Filmdicke über die Lagerung konnte nicht festgestellt werden, wohingegen das Flächengewicht leicht abnahm (Tabelle 29). Wie bereits bei den arzneistoffhaltigen ODFs, die mit dem Gießverfahren hergestellt wurden, beschrieben (Abschnitt 3.1.4), war nach der Lagerung ein Rückstand im Primärpackmittel sichtbar (Abbildung 54). Dies könnte die Abnahme des Flächengewichtes erklären.

Tabelle 29: Dicke und Flächengewicht mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Dicke: MW $\pm$ s; n = 6; Flächengewicht: MW; n = 30

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
Dicke [μ m]	57,3 $\pm$ 1,4	57,0 $\pm$ 1,4	56,2 $\pm$ 1,2
Flächengewicht [g/m ²]	69,4	68,4	67,6

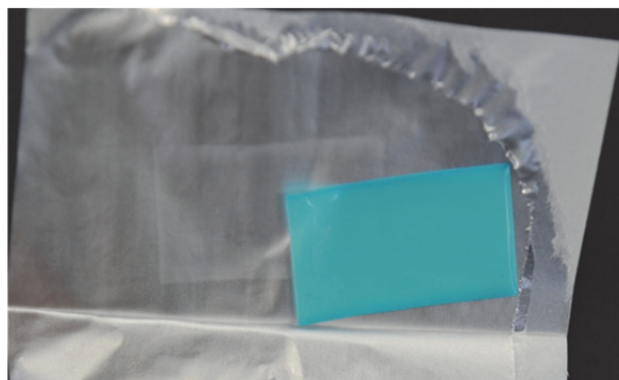


Abbildung 54: Fotografie eines mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat; Rückstand im Primärpackmittel nach dreimonatiger Lagerung nach ICH

Der Arzneistoffgehalt der ODFs verringerte sich im Mittel durch die Lagerung. Der Arzneistoffverlust war bei den bei 40 °C gelagerten Filmen höher. Durch die hohe Standardabweichung vor der Lagerung war der Verlust aber nicht signifikant ($\alpha = 0,05$). Aufgrund der Gelbfärbung und des Rückstands im Packmittel, ist eine reale Abnahme des Gehalts aber wahrscheinlich. Die Abhängigkeit der enthaltenen Rasagilinmesilat-Menge von der Lagertemperatur war signifikant ($\alpha = 0,05$). Der Gehalt nach dreimonatiger Lagerung bei 40 °C betrug nur noch 84 % bezogen auf den Arzneistoffgehalt vor der Lagerung. Damit waren die ODFs mit Rasagilinmesilat nicht ausreichend stabil bei 40 °C und 75 % r.F..

Der Variationskoeffizient der gelagerten Filme war deutlich niedriger als vor der Lagerung. Wahrscheinlich wurden zufällig Filme aus Bereichen der bedruckten Tochterrollen gewählt, die gleichmäßig vierfach bedruckt wurden. Vermutlich kann unter Verwendung der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 80 cm³/m² doch ein akzeptabler Akzeptanzwert erreicht werden. Für eine sichere Bewertung wären weitere Druckversuche notwendig. Die Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 11,71 cm³/m² scheint aber insgesamt besser geeignet als die Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 80 cm³/m² zu sein, da die übertragene Arzneistoffmenge höher war (Abschnitt 3.3.3).

Tabelle 30: Arzneistoffgehalt mittels Flexodruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; n = 10

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
MW [mg]	0,80	0,77	0,67
s [mg]	0,23	0,03	0,02
V _k [%]	28,5	4,4	3,4

Bei der Gehaltsbestimmung mittels HPLC traten drei der bereits unter Abschnitt 3.1.4 beschriebenen zusätzlichen Signale auf. Die Fläche der Signale war nur bei den bei 40 °C gelagerten ODFs ausreichend groß für eine Integration. Die Retentionszeiten lagen bei 1,3 min, 1,7 min und 1,9 min (Abbildung 55). Im Vergleich zu den mit dem Gießverfahren hergestellten und gelagerten ODFs (Abschnitt 3.1.4.2) war die Fläche dieser Signale kleiner.

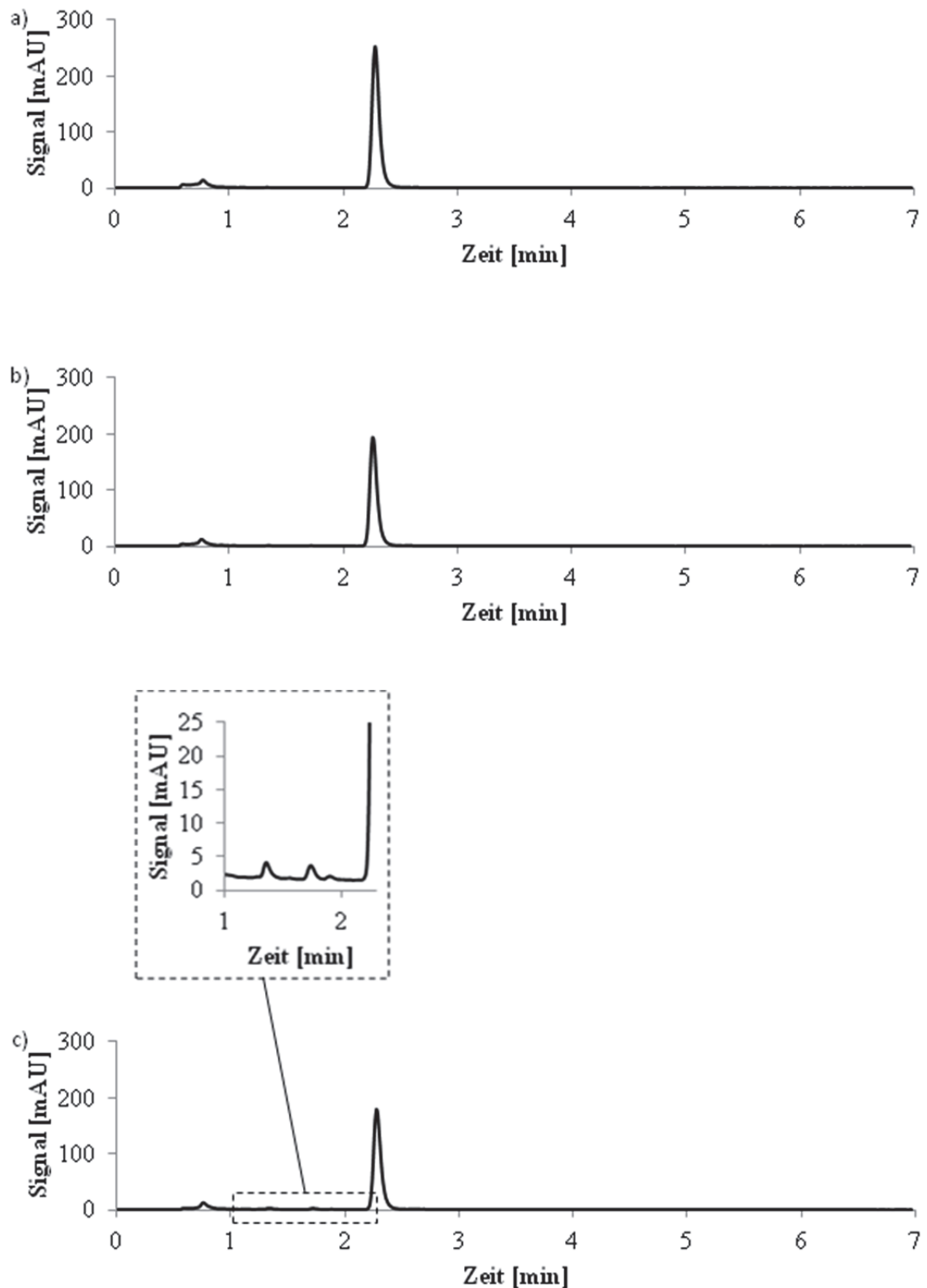


Abbildung 55: Chromatogramme der mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Lagerdauer: drei Monate; a) vor der Lagerung; b) 25 °C / 60 % r.F.; c) 40 °C / 75 % r.F.

Die Ergebnisse der Stabilitätsuntersuchungen deuten auf eine temperaturabhängige Zersetzung des Rasagilinmesilats hin. Gelbfärbung und die Fläche der potentiellen Zersetzungsprodukte im

Chromatogramm waren geringer als bei den mittels Gießverfahren hergestellten ODFs. Allerdings war auch der Ausgangsgehalt an Arzneistoff geringer, so dass eine Abhängigkeit der Zersetzungsgeschwindigkeit von der Herstellungsmethode nicht geklärt werden konnte.

3.3.3.5. Zusammenfassung

Das Flexodruckverfahren eignete sich gut für das Bedrucken von ODFs. In der vorliegenden Arbeit wurden bis zu vier Druckvorgänge durchgeführt. Das Druckbild war gleichmäßig und die Filmoberfläche eben. Rasagilinmesilat rekristallisierte nicht. Das Bedrucken hatte keinen Einfluss auf die wesentlichen Filmeigenschaften wie Dicke, mechanische Eigenschaften und Zerfall. Der Zerfall des ODFs war der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung des Arzneistoffs. Die Standardabweichung des Wirkstoffgehalts kann noch reduziert werden. Die Flexibilität des Flexodruckverfahrens ermöglicht seinen Einsatz in der personalisierten Medizin, im Kleinstmaßstab und in der industriellen Großproduktion.

3.3.4. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen

3.3.4.1. Einleitung

Im Gegensatz zum Stempeldruck und dem Flexodruckverfahren ist das Besprühen von ODFs ein kontaktfreies Druckverfahren. Es ist daher eine viel versprechende Technik für das Bedrucken der empfindlichen ODFs. Das Besprühen von ODFs mit Arzneistofflösungen wurde untersucht und die Ergebnisse in diesem Abschnitt vorgestellt. Da die ODFs bei vorherigen Untersuchungen besonders robust gegenüber der Drucklösung waren, wenn sie auf der Intermediärfolie fixiert waren (Abschnitt 3.3.2), wurden sie erst nach dem Besprühen von der Intermediärfolie getrennt. Es wurden die Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab verwendet (Abschnitt 3.2.5).

Es wurde die auf Hyprolöse basierende Drucklösung verwendet, die bereits beim Flexodruck, beim Stempeldruck und beim Tropfverfahren zu guten Ergebnissen geführt hatte (Abschnitte 3.3.2.2 und 3.3.3.1). Sie wurde wie mit Brillantblau eingefärbt, um den Fortschritt des Druckvorgangs beobachten zu können.

3.3.4.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Sprühdüsen

Abbildung 56 zeigt den selbst konzipierten Versuchsaufbau für das Besprühen von ODFs mittels Sprühdüsen der Firma Schlick. Eine ausführliche Versuchsbeschreibung findet sich in Abschnitt 6.3.3. Die Ergebnisse des Stempeldrucks, die in Abschnitt 3.3.2 beschrieben sind, hatten gezeigt, dass die ODFs möglichst dünn und flächig bedruckt werden sollten. Daher wurde für das Besprühen von ODFs eine niedrige Förderrate der Drucklösung gewählt. Dies führte allerdings zu einem diskontinuierlichen Sprühstrahl. Wie in Abbildung 56 zu erkennen, konnte zudem der Sprühkegel nicht schmal genug eingestellt werden, um ausschließlich den Trägerfilm zu bedrucken. Es entstand ein erheblicher Materialverlust. Der diskontinuierliche Sprühstrahl führte zunächst zu einem ungleichmäßigen Druckbild. Es wurde daher solange besprüht, bis der ODF komplett blau gefärbt war. Dabei wurde der Sprühvorgang mehrfach unterbrochen, um die versprühte Farbe zu trocknen. Der besprühte ODF wurde anschließend in die endgültige Länge geschnitten und von der Intermediärfolie getrennt.

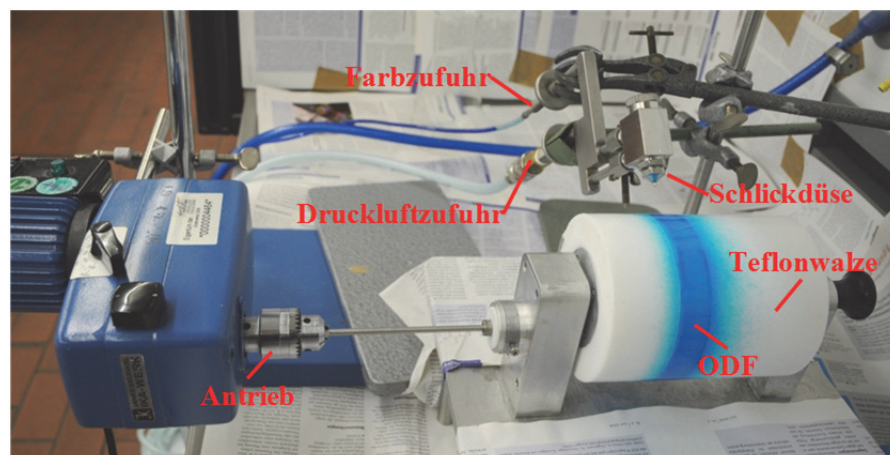


Abbildung 56: Versuchsaufbau für den Arzneistoffauftrag auf ODFs mittels Sprühdüsen

Prinzipiell eignet sich das Besprühen von ODFs für die flexible Beladung mit Arzneistoffen. Allerdings war das hier beschriebene Verfahren nicht geeignet, um die Dosierung exakt einzustellen und ein gleichmäßiges Druckbild zu gewährleisten. Der hohe Verlust an Wirkstoff durch den schwer steuerbaren Sprühkegel schränkte die Verwendung ein.

Die Filme wurden während des Druckvorgangs weder angelöst noch rissen sie oder lösten sich von der Intermediärfolie. Nach dem Ablösen von der Intermediärfolie rollten sie sich auch nicht ein. Allerdings adhärten sie aneinander, konnten aber leicht und zerstörungsfrei wieder voneinander getrennt werden.

3.3.4.3. Charakterisierung der besprühten orodispersiblen Filme

Der blaue Farbstoff der Drucklösung war aufgrund des unregelmäßigen Sprühstrahls ungleichmäßig verteilt (Abbildung 57). Insbesondere an den Rändern der ODFs befand sich unterschiedlich viel Farbstoff. Außerdem konnte ein streifenförmiges Muster auf dem ODF beobachtet werden. Unter dem Einfluss der Druckluft aus der Sprühdüse verlief die Farbe auf dem ODF. Nach dem Trocknen blieben die Fronten der verlaufenen Farbe als Streifen sichtbar zurück. Stellenweise waren neben den Streifen auch kleine dunkelblaue Punkte zu erkennen, die Farbstoffnester und damit eine schlechte Homogenität des Aufdrucks anzeigen.

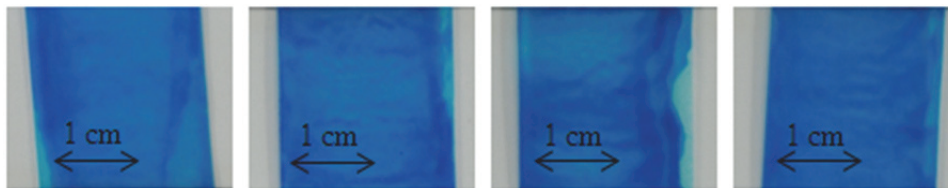


Abbildung 57: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) von unter Verwendung von Sprühdüsen hergestellten ODFs mit Rasagilinmesilat

Unter dem Polarisationsmikroskop (Abschnitt 6.10.5) waren Kristalle und Luftblasen auf dem Film zu erkennen (Abbildung 58). Kristalle konnten allerdings nur vereinzelt beobachtet werden. Ein Großteil der Filmoberfläche war kristallfrei.

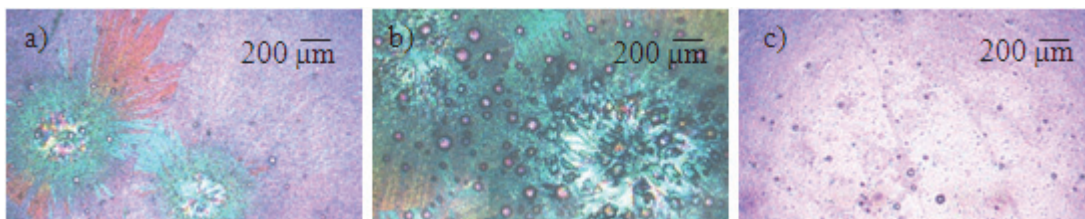


Abbildung 58: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) von unter Verwendung von Sprühdüsen hergestellten ODFs mit Rasagilinmesilat; a) Kristalle, b) Kristalle und Luftblasen, c) Luftblasen

Luftblasen, Kristalle und die ungleichmäßige Trocknung der ODFs führten zu einer ungleichmäßigen Filmoberfläche. Sie war nur stellenweise glänzend. Die Unregelmäßigkeiten der Oberfläche waren auch in den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) erkennbar. Abbildung 59a zeigt eine glatte Filmoberfläche ohne Luftblasen und Kristalle, während in Abbildung 59b deutliche Unebenheiten aufgrund von Kristallbildung zu erkennen sind.

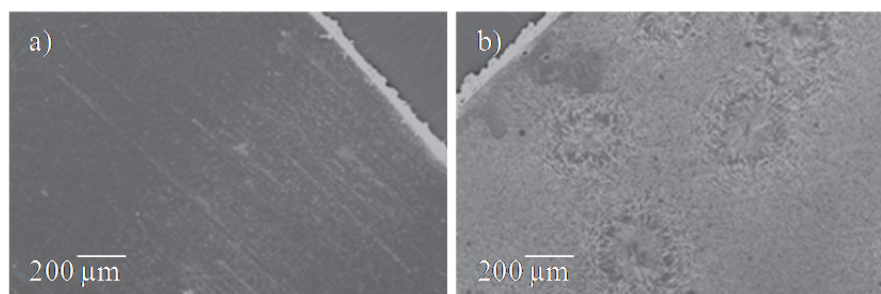


Abbildung 59: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Abschnitt 6.10.6) von unter Verwendung von Sprühdüsen hergestellten ODFs mit Rasagilinmesilat; a) ohne Kristalle, b) mit Kristallen

Bei den Kristallen handelte es sich um Rasagilinmesilat, was durch röntgendiffraktometrische Untersuchungen (Abschnitt 6.10.6) gezeigt werden konnte. Im Diffraktogramm des besprühten ODFs sind die charakteristischen Röntgenreflexe des Rasagilinmesilats zu erkennen (Abbildung 60). Die Röntgenreflexe werden von der diffusen Beugung des Trägerfilms überlagert.

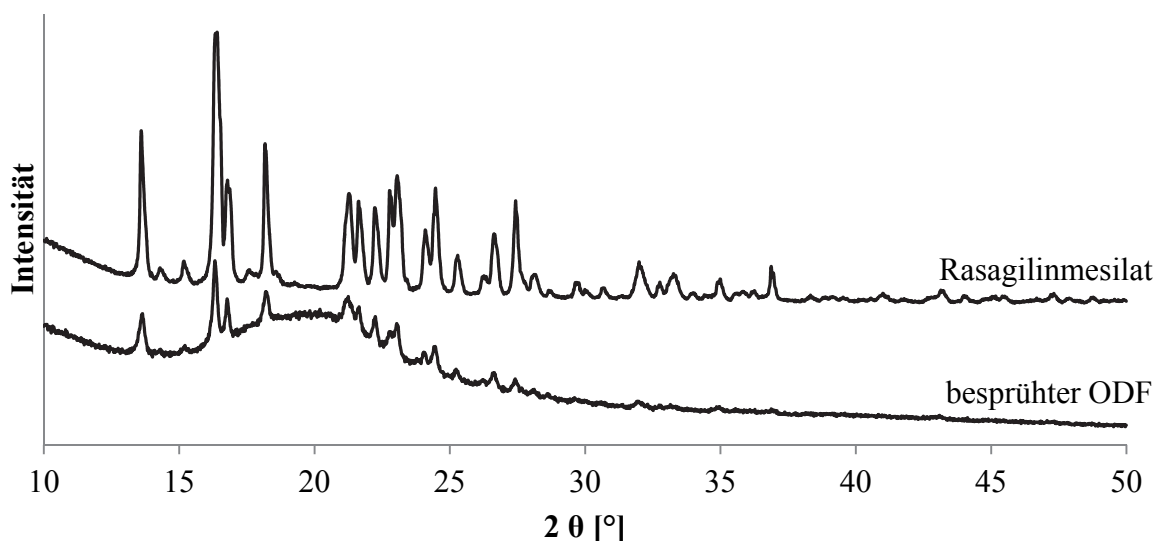


Abbildung 60: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.10.6) der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz und eines unter Verwendung von Sprühdüsen hergestellten ODFs

Abbildung 61 zeigt die Arzneistoffverteilung an verschiedenen Stellen der hergestellten ODFs, aufgenommen mittels bildgebender Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7). Im linken Bild sind mehr rote Flächen als im rechten Bild zu erkennen. Sie spiegeln eine hohe Ähnlichkeit der Spektren an dieser Stelle mit dem Spektrum der Ausgangssubstanz wider. Der im linken Bild untersuchte Bereich wies die oben beschriebenen makroskopisch und mikroskopisch sichtbaren punktförmigen Bereiche auf, während die Oberfläche des im rechten Bild dargestellten Bereichs gleichmäßig und glänzend war. Die punktförmige Rekristallisation des Arzneistoffs ist auch in der Aufnahme der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie zu erkennen. Der Vergleich der beiden untersuchten Bereiche deutet auf eine ungleichmäßige Arzneistoffverteilung hin.

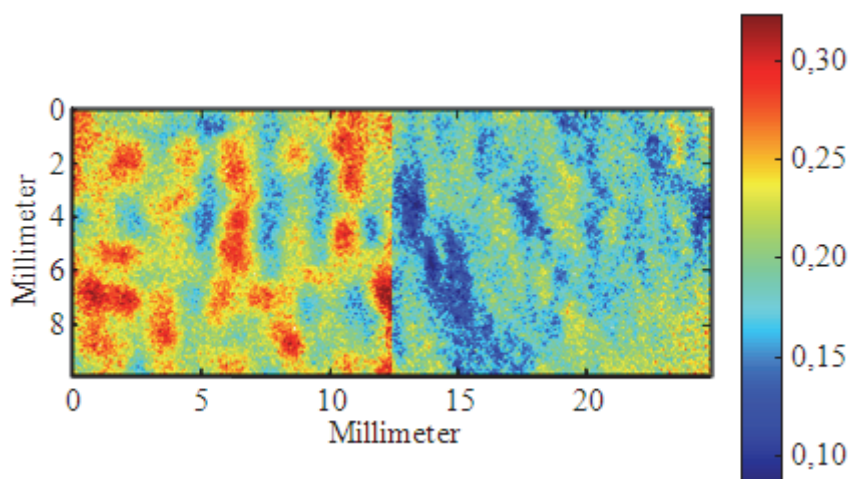


Abbildung 61: Verteilung von Rasagilinmesilat in unter Verwendung von Sprühdüsen hergestellten ODFs, erfasst mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7)

Der Gehalt der besprühten ODFs wurde mittels HPLC bestimmt (Abschnitt 6.13) und betrug $8,96 \pm 0,67$ mg. Im Vergleich zu den vorherigen Druckverfahren war die übertragene Arzneistoffmenge damit deutlich größer. Der Variationskoeffizient war mit 7,46 % trotz des unregelmäßigen Aussehens der ODFs überraschend niedrig. Trotzdem konnte ein Akzeptanzwert unter 15 nicht erreicht werden, selbst wenn der Zielgehalt gleich dem Mittelwert gesetzt wurde. Trotz der hohen Arzneistoffbeladung war eine Rekristallisation nur an Stellen mit besonders hohem Farbauftrag zu beobachten. Durch einen dünnen Farbauftrag und rasche Trocknung konnte die Rekristallisation auch bei hohen Beladungen verhindert werden. Trotz der hohen Dosis war die Haftung der Druckfarbe am ODF gut. Einzig die erhabenen Stellen mit rekristallisiertem Arzneistoff könnten z. B. durch Reibung an der Verpackung vom Trägerfilm abgelöst werden. Neben der erhöhten Arzneistoffmenge wurde auch eine deutlich größere Hypolose-Menge im Vergleich zu den vorherigen Druckversuchen auf den Trägerfilm übertragen. Dies könnte die erhöhte Klebrigkeit der erhaltenen ODFs erklären.

Die Dicke (Abschnitt 6.10.1) der ODFs erhöhte sich durch das Besprühen um etwa $30 \mu\text{m}$ auf $81,2 \pm 4,4 \mu\text{m}$. Das Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) stieg um etwa 30 g/m^2 auf $98,3 \text{ g/m}^2$. Durch die deutlich größere Dicke stieg auch die Zerfallszeit auf 66 ± 9 s (Diarahmenmethode, Abschnitt 6.12.2; Wasser; $n=6$). Zwar gibt es bisher keine Richtlinien für die maximale Zerfallszeit eines ODFs, trotzdem müssen Zerfallszeiten oberhalb einer Minute als zu lang bewertet werden (US Department of Health and Human Services 2008). Zu lange Zerfallszeiten können die Akzeptanz des ODFs beim Patienten gefährden.

3.3.4.4. Zusammenfassung

Das Bedrucken von ODFs mittels Sprühdüsen war möglich. Allerdings führte das verwendete Verfahren zu einem ungleichmäßigen Druckbild und stellenweise zur Rekristallisation des Arzneistoffs. Es konnte eine hohe Arzneistoffmenge übertragen werden. Dies führte aber auch zu einer Erhöhung der Dicke und des Flächengewichts der ODFs. Die Zerfallszeit war mit über einer Minute inakzeptabel. Eine Beladung von ODFs mit einer Dosis von über 8 mg durch kontaktfreies Bedrucken zeigte das Potential des Bedruckens von ODFs mittels Sprühdüsen. Der

hierfür entwickelte Versuchsaufbau war aber für eine individuelle Dosierung nicht exakt und reproduzierbar genug.

3.3.5. Arzneistoffauftrag mittels Tintenstrahldruck

Der Tintenstrahldruck wurde kürzlich bereits von mehreren Autoren zur Herstellung von personalisierter und individualisierter Medizin vorgeschlagen (Buanz *et al.* 2011; Pardeike *et al.* 2011; Sandler *et al.* 2011; Voura *et al.* 2011). Als Bedruckstoffe dienten Papier, Polymerfolien oder Stärkesubstrate („Esspapier“). Ob das Verfahren auch zum Bedrucken von ODFs geeignet ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit überprüft. Wie zuvor wurden die Filme erst nach dem Druckvorgang von der Intermediärfolie getrennt. Es wurden Trägerfilme mit Pharmacoat® 606 und 4,7 % Crospovidon aus der Herstellung im Labormaßstab verwendet (Abschnitt 3.2.4). Die Bedruckung der Filme erfolgte nach Konzeption im Rahmen dieser Arbeit durch den Kooperationspartner an der Universität Åbo Akademi Turku in Finnland. Die Charakterisierung der Druckfarbe und der erhaltenen Filme wurde an der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt.

3.3.5.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucklösung

Die bisher verwendete Druckfarbe mit Hypromellose als Adhäsionsmittel (Abschnitt 6.3.1.1) war für die Verwendung im Tintenstrahldruck zu hochviskos. Das schnelle Verdampfen des Ethanol könnte außerdem zum Verstopfen der Druckdüsen führen. Sandler *et al.* (2011) beschrieben die erfolgreiche Verwendung einer Druckfarbe aus 30 % (V/V) Propylenglykol und 70 % (V/V) Wasser. Werden 2 µl dieser Mischung als Tropfen auf dem Trägerfilm platziert, zerstörten sie diesen nicht. Rasagilinmesilat löste sich gut in dieser Mischung, so dass eine Druckfarbe mit einer Arzneistoffkonzentration von 100 mg/ml hergestellt werden konnte (Abschnitt 6.3.4.1). Die dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Druckfarbe war für einen Scherratenbereich von 1 bis 100 s⁻¹ kleiner oder gleich 5 mPa*s (Abbildung 62) und besaß damit nur etwa ein Zehntel der Viskosität der bisher verwendeten Drucklösung mit Hypromellose (Abschnitt 3.3.2.2).

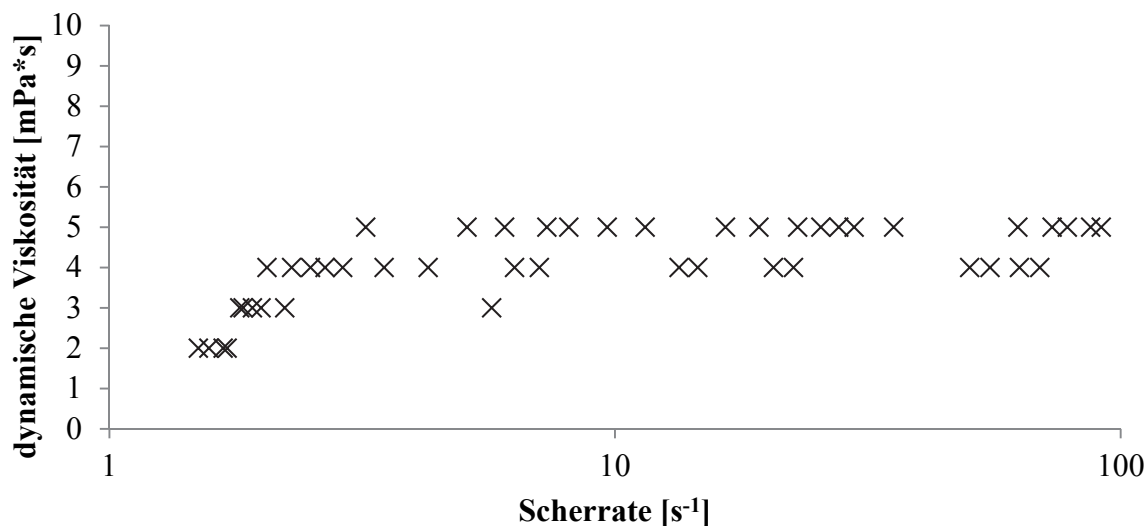


Abbildung 62: Dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Drucklösung für den Tintenstrahldruck in Abhängigkeit von der Scherrate; n = 2

Eine Tropfenkonturanalyse (Abschnitt 6.6) der Druckfarbe (10 µl) auf dem Trägerfilm ist in Abbildung 63 dargestellt. Der Kontaktwinkel nach 2 s betrug $34,4^\circ \pm 6,3^\circ$. Nach 45 s schien der Kontaktwinkel kleiner zu werden, allerdings löste der Tropfen den Trägerfilm an und drang in diesen ein. Zu diesem Zeitpunkt war eine Kontaktwinkelbestimmung daher nicht mehr sinnvoll.

Die Tropfengröße beim Bedrucken durfte also nicht zu groß sein, zudem musste zwischen den Druckvorgängen eine ausreichende Trocknungszeit eingehalten werden, damit die ODFs nicht zerstört wurden.

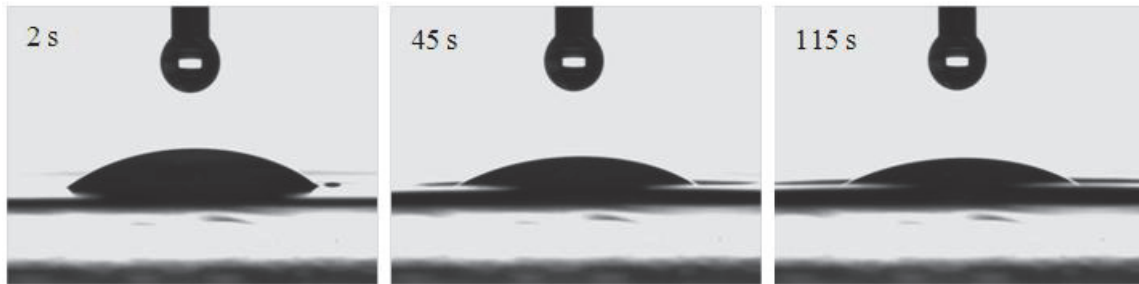


Abbildung 63: Tropfenkonturanalyse (Abschnitt 6.6) der Drucklösung für den Tintenstrahl Druck auf dem Trägerfilm; Aufnahmen nach 2 s, 45 s und 115 s

3.3.5.2. Entwicklung und Herstellung von bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Tintenstrahl Druck

Zum Bedrucken der ODFs wurde ein handelsüblicher thermischer Tintenstrahl drucker verwendet. Die schwarze Farbe wurde aus der Druckerpatrone entfernt und durch die arzneistoffhaltige Druckfarbe ersetzt. Das Verfahren wird ausführlich in Abschnitt 6.3.4.2 beschrieben. Der Trägerfilm wurde zunächst auf DIN A4 Größe geschnitten und auf der Intermediärfolie belassen. Es wurden Rechtecke mit einer Größe von 16 x 26 mm gedruckt. Anschließend wurde der Film bei Raumtemperatur getrocknet. Dieser Vorgang wurde bis zu neunmal wiederholt. ODFs, die jeweils eins der gedruckten Rechtecke enthielten, wurden aus dem Film herausgeschnitten und von der Intermediärfolie entfernt. Das Bedrucken von ODFs mittels Tintenstrahl Druck war möglich. Die hergestellten ODFs zerfielen und wellten sich im Produktionsprozess nicht.

Die Eignung des Tintenstrahl Drucks zur Herstellung von individualisierter und personalisierter Medizin wurde bereits gezeigt (Buanz *et al.* 2011; Pardeike *et al.* 2011; Sandler *et al.* 2011; Voura *et al.* 2011). Die aufgedruckte Dosis lässt sich gut steuern und ist nahezu stufenlos einstellbar. Die verwendeten Geräte sind kostengünstig. Im Gegensatz zum Tiefdruck und Flexodruckverfahren entfällt beim Motivwechsel das Umrüsten der Maschine. Das Verfahren im kleinen Maßstab ist einfach und wäre sogar in Apotheken einsetzbar (Voura *et al.* 2011). Die Druckgeschwindigkeit ist allerdings langsam. Der Tintenstrahl Druck ist daher zur Herstellung von ODFs im Großmaßstab zu langsam und aufwändig. Ein weiterer Nachteil ergibt sich aus der Größe der Druckdüsen. Aufgrund der kleinen Durchmesser der Düsen können nur Arzneistofflösungen und Nanosuspensionen eingesetzt werden (Pardeike *et al.* 2011).

3.3.5.3. Charakterisierung der mittels Tintenstrahl Druck bedruckten orodispersiblen Filme

Nach dem Trocknen war ein weißer Rückstand auf den bedruckten ODFs erkennbar. Dieser nahm mit der Anzahl der durchgeführten Druckvorgänge zu. Abbildung 64 zeigt Fotografien (Abschnitt 6.10.4) zweier neunfach bedruckter ODFs. Die Verteilung des weißen Rückstands war inhomogen und bei den beiden abgebildeten ODFs unterschiedlich. Auf beiden ODFs war

der Rückstand linienförmig angeordnet. Beim Tintenstrahldruck wird zeilenweise gedruckt, so dass die Anordnung des Rückstands auf den Druckvorgang zurückgeführt werden konnte.

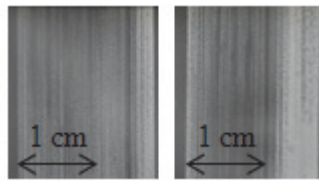


Abbildung 64: Fotografie neunfach mittels Tintenstrahldruck bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat

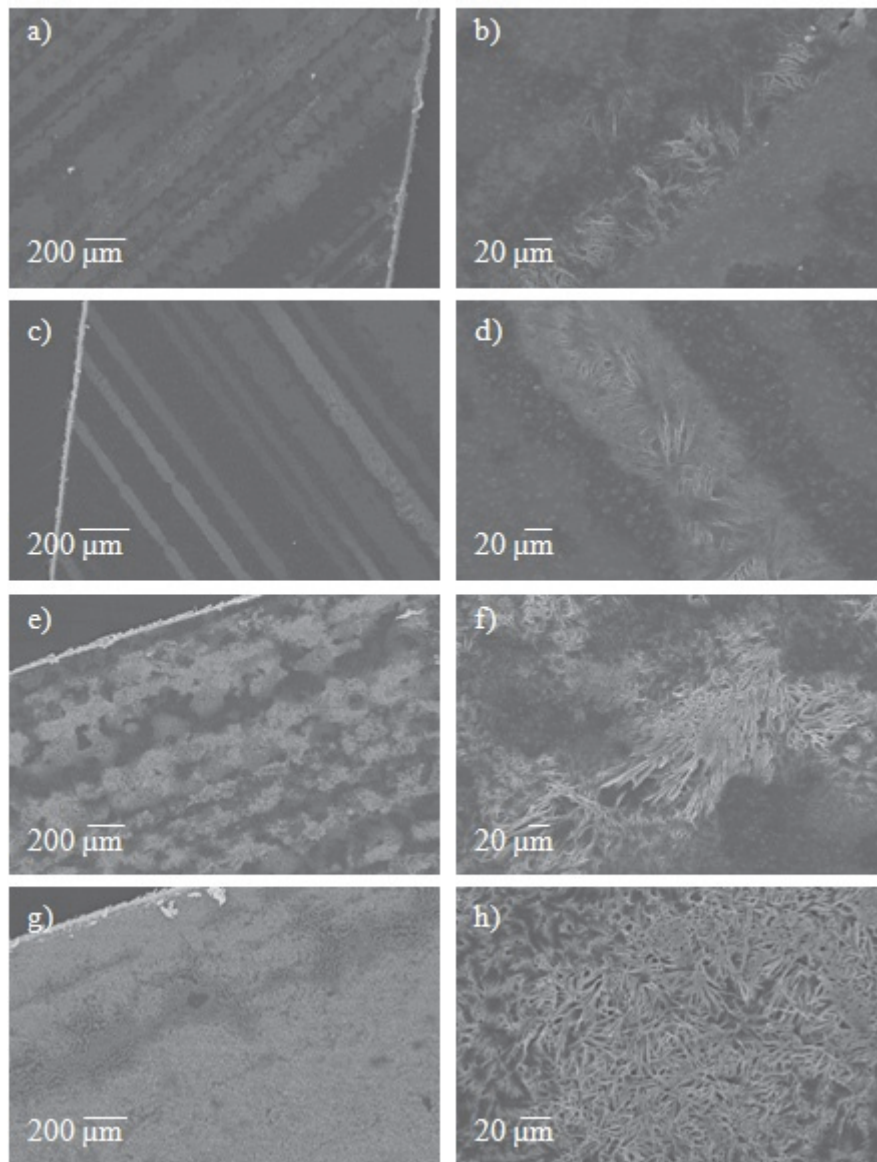


Abbildung 65: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.6) von mittels Tintenstrahldruck bedruckten ODFs mit Rasagilinmesilat; a) bis d) zweifach bedruckt; e) bis h) neunfach bedruckt

Eine zeilenweise Veränderung der Filmoberfläche wurde auch unter dem Rasterelektronenmikroskop (Abschnitt 6.10.6) detektiert. Nach zwei Druckvorgängen wurden sowohl dünne, gerade Linien als auch dickere Linien mit verlaufenen Rändern gefunden (Abbildung 65a und c). Nach neun Druckvorgängen waren die Linien breiter oder es hatten sich geschlossene Flächen gebildet (Abbildung 65e und g). In einigen der Linien konnten bereits nach zwei Druckvorgängen feine kristallartige Strukturen beobachtet werden (Abbildung 65b und d).

Nach neuen Druckvorgängen waren diese Strukturen größer bzw. teilweise sogar vollflächig (Abbildung 65f und h). Die unterschiedlichen Aufnahmen deuten auf eine inhomogene Verteilung der Druckfarbe hin.

Auch unter dem Polarisationsmikroskop (Abschnitt 6.10.5) war das linienförmige Muster auf der Filmoberfläche erkennbar. Nach zwei Druckvorgängen waren diese schmal und nur teilweise kristallin (Abbildung 66a). Nach neun Druckvorgängen waren die Kristalle deutlich größer, aber noch immer in parallelen Linien angeordnet (Abbildung 66b). Wie bereits im vorherigen Abschnitt gezeigt, löste die Druckfarbe den Trägerfilm an. Die Veränderung der Filmoberfläche konnte also teilweise auf das Anlösen des Trägerfilms zurückgeführt werden. Da der Arzneistoff die einzige kristallisierende Substanz in der Zubereitung darstellte, handelt es sich bei den Kristallen wahrscheinlich um Rasagilinmesilat. Die Größe der Kristalle nahm mit der Anzahl der Druckvorgänge zu. Da die ODFs bei Raumtemperatur getrocknet wurden, war die Trocknung langsam und förderte hierdurch ein Kristallwachstum. Die Rekristallisation fand vorwiegend auf der Filmoberfläche statt und nicht bereits auf dem Weg der Druckfarbentropfen von der Druckerdüse zum Film, da in diesem Fall viele kleine Kristalle gleichbleibender Größe zu erwarten gewesen wären.

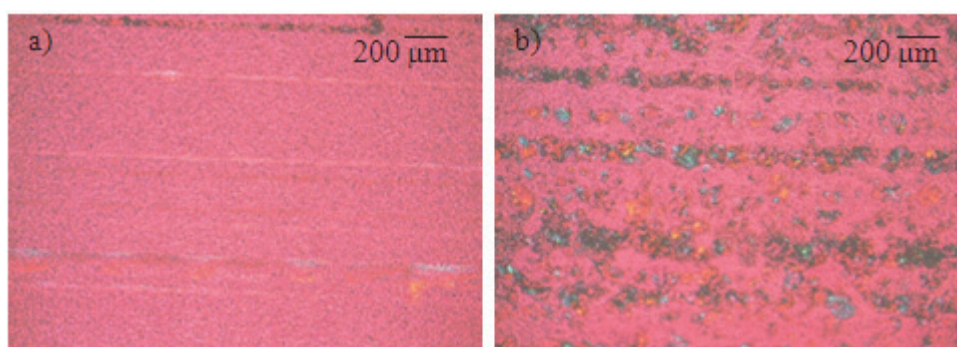


Abbildung 66: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen (Abschnitt 6.10.5) mittels Tintenstrahl bedruckter ODFs mit Rasagilinmesilat; a) zweifach bedruckt; b) neunfach bedruckt

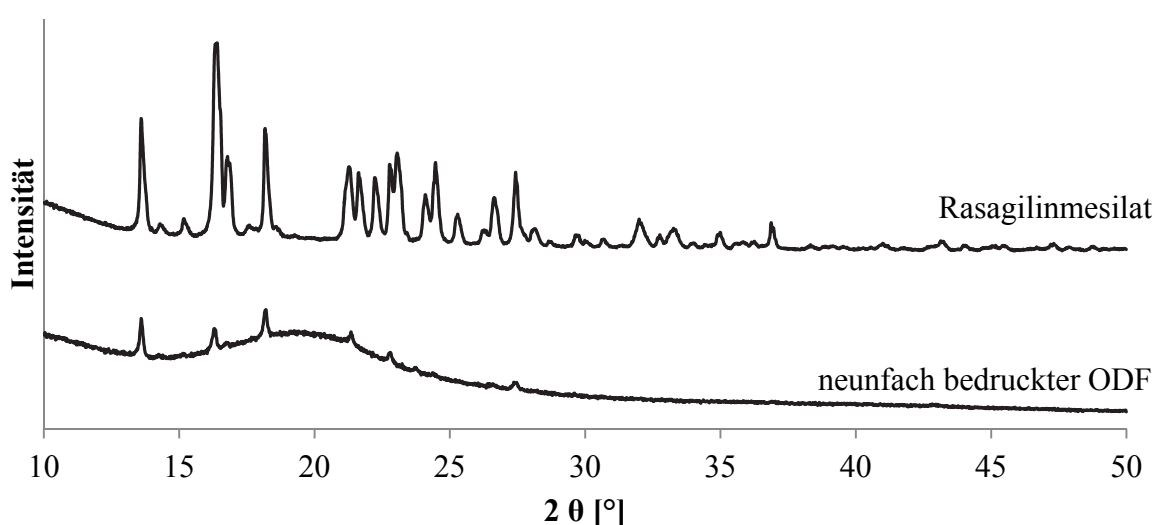


Abbildung 67: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz und eines neunfach mittels Tintenstrahldruck bedruckten ODFs

Mittels Röntgendiffraktometrie (Abschnitt 6.9) wurde die Anwesenheit von Rasagilinmesilat-Kristallen bestätigt. Das Diffraktogramm eines neunfach bedruckten ODFs zeigt neben der diffusen Beugung des Trägerfilms charakteristische Röntgenreflexe des Rasagilinmesilats (Abbildung 67). Der Röntgenreflex bei $21,3^\circ$ (2θ) liegt genau zwischen den beiden Röntgenreflexen der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz. Wahrscheinlich handelt es sich bei diesem Röntgenreflex um den bereits unter Abschnitt 3.1.3 beschriebenen Röntgenreflex der zum Fixieren der Filme verwendeten Vaseline.

Die Arzneistoffverteilung auf einem zweifach bedruckten ODF wurde mittels bildgebender Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7) näher untersucht und ist in Abbildung 68 dargestellt. Eine hohe Ähnlichkeit der Spektren an einer Stelle des ODFs mit dem Spektrum der Rasagilinmesilat-Ausgangssubstanz wird durch eine dunkelrote Färbung angezeigt. Analog zu den unter dem Polarisationsmikroskop beobachteten, linienförmig angeordneten Kristallen sind dunkelrote, linienförmig angeordnete Punkte zu erkennen.

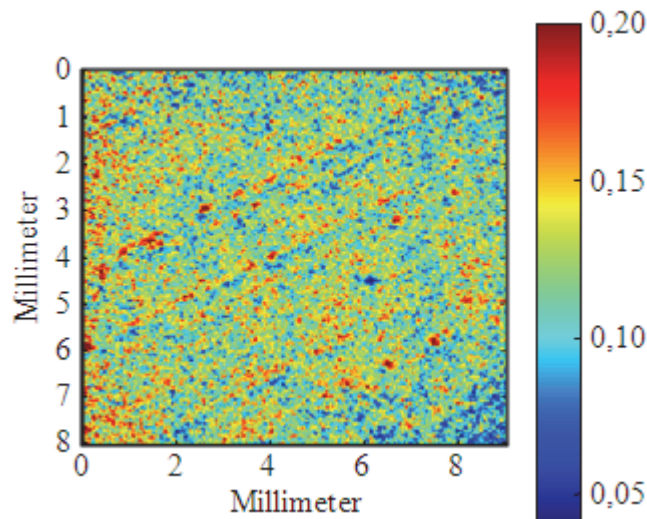


Abbildung 68: Verteilung von Rasagilinmesilat in einem zweifach mittels Tintenstrahldruck bedruckten ODF, erfasst mit Hilfe der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7)

Der Gehalt der bedruckten ODFs wurde nach jedem Druckvorgang mittels HPLC (Abschnitt 6.13) untersucht (Tabelle 31). Der Gehalt nahm nur bis zum 3. Druck mit jedem Druckvorgang signifikant ($\alpha = 0,05$) zu. Ab dem vierten Druckvorgang stieg die Standardabweichung über 0,1 mg. Nach dem siebten und neunten Druckvorgang verringerte sich der Mittelwert sogar. Es war also nicht möglich, mit jedem Druckvorgang die übertragene Arzneistoffmenge zu erhöhen. Eine sichere, patientenindividuelle Dosierung des Arzneistoffs war daher mit diesem Druckverfahren nicht durchführbar. Wie bereits in aktueller Literatur beschrieben, kann mehrfaches Bedrucken zum Verlust von vorherig aufgebrachtem Material durch Abrieb im Drucker führen (Buanz *et al.* 2011). Im vorliegenden Fall war es aber nicht möglich, den Verlust vorherzusagen und dagegen zu steuern. Auch Abrieb im Packmaterial kann den Arzneistoffgehalt beeinflusst haben. Ein Rückstand auf der Verpackungsfolie war sichtbar. Der Variationskoeffizient des Arzneistoffauftrags war zu groß, so dass ein Akzeptanzwert unter 15, selbst bei Gleichsetzung des nominellen Wertes mit dem bestimmten Mittelwert des Gehalts, nicht erreichbar war. Der Tintenstrahldruck war daher in der verwendeten Weise zur Herstellung

von bedruckten ODFs nicht akzeptabel, insbesondere beim Einsatz von mehr als drei Druckvorgängen pro Film.

Tabelle 31: Arzneistoffgehalt (Abschnitt 6.13) von mittels Tintenstrahldruck bedruckten ODFs in Abhängigkeit von der Anzahl der Druckvorgänge; Rasagilinmesilat; 1. und 3. bis 8. Druck: n = 5; 2. Druck: n = 4; 9. Druck: n = 10

Druckvorgang	1	2	3	4	5	6	7	8	9
MW [mg]	0,11	0,21	0,29	0,41	0,60	0,87	0,86	1,31	1,03
s [mg]	0,02	0,02	0,02	0,15	0,12	0,28	0,35	0,23	0,36
V _k [%]	20,5	11,0	8,1	35,9	20,4	31,6	40,8	17,4	35,4

Da für den Tintenstrahldruck eine Druckfarbe ohne Hyprolöse verwendet wurde, war die Haftung des Arzneistoffs am ODF nicht ausreichend. Die Kristalle lagen nur oberflächlich auf dem ODF und waren dementsprechend durch mechanische Beanspruchung leicht wieder zu entfernen. Es zeigte sich, wie wichtig die Verwendung eines Adhäsionsmittels ist. Obwohl pro Druckvorgang beim Tintenstrahldruck nur wenig Druckfarbe pro Fläche aufgetragen wurde, kam es zur Rekristallisation von Rasagilinmesilat. Bei der Verwendung der ethanolischen Druckfarbe mit Hyprolöse konnte im Flexodruckverfahren die Rekristallisation durch dünnes, vollflächiges Auftragen dagegen verhindert werden (Abschnitt 3.3.3). Der Trocknungsvorgang nach dem Tintenstrahldruck dauerte deutlich länger, so dass mehr Zeit zur Rekristallisation blieb. Wahrscheinlich hemmt die Hyprolöse zusätzlich auch die Rekristallisation des Rasagilinmesilats. Durch die höhere Viskosität der Drucklösung war die Diffusionsgeschwindigkeit der Arzneistoffteilchen verlangsamt und eine Ausrichtung der Teilchen im Kristallgitter konnte somit erfolgreich verhindert werden.

3.3.5.4. Zusammenfassung

Das Bedrucken von ODFs mit Rasagilinmesilat-Lösung mittels Tintenstrahldruck war möglich. Für das Verfahren wurde eine wässrige, adhäsionsmittelfreie Drucklösung eingesetzt. Dadurch wurde der Trägerfilm beim Bedrucken stellenweise angelöst. Rasagilinmesilat rekristallisierte auf der Filmoberfläche. Die Größe der Kristalle nahm mit der Anzahl der durchgeführten Druckvorgänge zu. Die Kristalle waren zeilenweise angeordnet, bedingt durch den zeilenweisen Auftrag der Drucklösung. Der Arzneistoffauftrag konnte nicht durch mehrfaches Bedrucken linear gesteigert werden. Der Variationskoeffizient der aufgedruckten Arzneistoffmenge war deutlich zu groß. Zur Herstellung von arzneistoffhaltigen ODFs mit Rasagilinmesilat war der Tintenstrahldruck daher nicht geeignet.

3.4. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Arzneistoffsuspensionen

3.4.1. Einleitung

Bei den Versuchen, die in Abschnitt 3.3 dargestellt und diskutiert wurden, war die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Druckfarbe Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Druckversuche. Viele Arzneistoffe zeichnen sich aber durch geringe Löslichkeit in Wasser und Ethanol aus. In diesem Kapitel soll daher das Bedrucken von ODFs mit Arzneistoffsuspensionen untersucht werden. Als Modellarzneistoff diente Tadalafil, das eine Löslichkeit von 2 µg/ml bei 25 °C in Wasser aufweist (Anderson und Gullapalli 2000). Es wurde ein Druckverfahren gewählt, das die Übertragung von Partikeln erlaubt. Der Tintenstrahldruck und das Drucken mittels Sprühdüsen sind nur mit sehr kleinen Partikelgrößen möglich. Die Düsenöffnung ist hier der limitierende Faktor. Pardeike *et al.* (2011) verwendeten Nanosuspensionen für den Tintenstrahldruck. Die Herstellung von Nanosuspensionen ist aufwändig und belastend für den Arzneistoff. Diese Verfahren sind daher für das Bedrucken von ODFs mit Suspensionen nur schlecht geeignet. Nach Erfahrung der tesa SE können beim Flexodruck hingegen Druckfarben mit suspendierten Partikeln mit einer maximalen Größe von etwa 50 µm eingesetzt werden. Der limitierende Faktor bei dieser Technik ist die Größe der Nöpfchen auf der Rasterwalze. Ein weiterer kritischer Faktor beim Bedrucken mit Suspensionen ist die Haftung der Partikel am ODF. Das Adhäsionsmittel hat hier eine besonders große Bedeutung. Die bedruckten Filme wurden charakterisiert und ausgewählte ODFs auf ihre Lagerstabilität getestet.

3.4.2. Suspensionsauftrag mittels Flexodruck

Das unter Abschnitt 3.3.3 beschriebene Verfahren zum Aufdrucken von Arzneistofflösungen sollte auf die Verwendung von arzneistoffhaltigen Drucksuspensionen übertragen werden. Der Versuchsaufbau und die Zusammensetzung der Druckfarbe wurden dabei nicht verändert. Es wurden ebenfalls die unter Abschnitt 3.2.5 beschriebenen Trägerfilme aus der Herstellung im Großmaßstab verwendet. Die Versuche wurden beim Projektpartner, der tesa SE in Hamburg durchgeführt.

3.4.2.1. Herstellung und Charakterisierung der Drucksuspension

Die zur Verfügung stehende Tadalafil-Ausgangssubstanz enthielt Partikel mit einer Größe von über 200 µm (Abbildung 70). Für den Einsatz im Flexodruck sollten nach Erfahrungen der tesa SE die Partikel auf eine maximale Größe von etwa 50 µm zerkleinert werden. Das dazu eingesetzte Verfahren sollte mit möglichst geringen Wirkstoffverlusten und möglichst geringen Belastungen für den Arzneistoff verbunden sein. Tadalafil lag in nadelförmigen Kristallen vor (Abbildung 69). Ein Brechen der Nadeln in kleinere Teilstücke sollte bereits eine ausreichende Partikelzerkleinerung mit sich bringen.

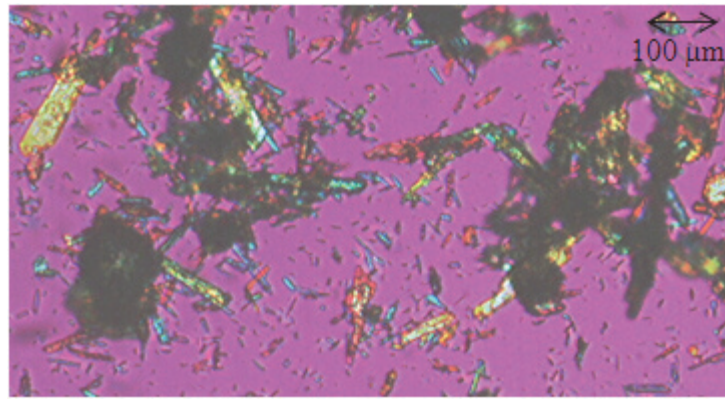


Abbildung 69: Polarisationsmikroskopische (Abschnitt 6.10.5) Aufnahme der Tadalafil-Ausgangssubstanz

Zur Partikelzerkleinerung wurde ein Dreiwalzenstuhl eingesetzt (Abschnitt 6.3.2.2). Tadalafil wurde in einer wässrigen Hyprolöse-Lösung suspendiert. Das Verhältnis Hyprolöse:Tadalafil betrug 1:2. Diese wässrige Tadalafil-Hyprolöse-Mischung wurde fünfmal auf den Dreiwalzenstuhl gegeben. In Abbildung 70 ist die Partikelgrößenverteilung als Summenverteilung, bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (Abschnitt 6.7), dargestellt. Die Partikelgröße wurde mit jedem Mahlvorgang kleiner. Nach fünf Mahlvorgängen waren praktisch alle Partikel kleiner als 50 µm und damit im Flexodruck einsetzbar.

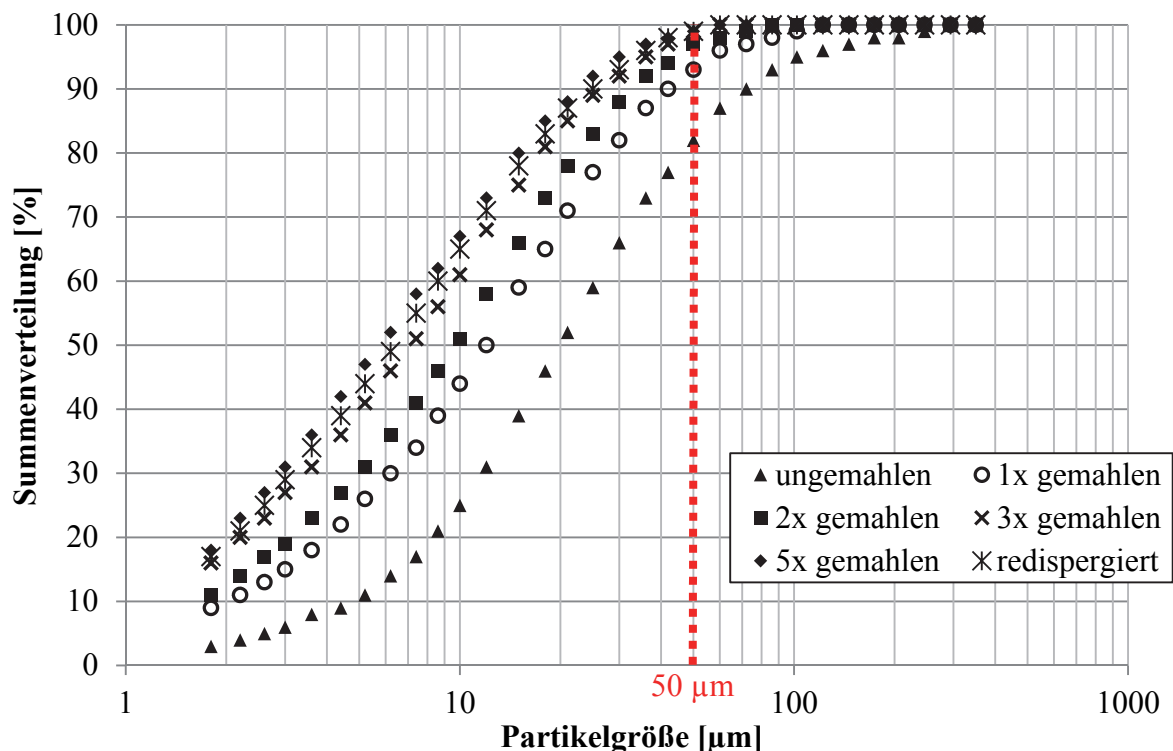


Abbildung 70: Summenverteilung der unvermahlenden, vermahlenden und redispergierten, wässrigen Tadalafil-Hyprolöse-Mischungen bestimmt mittels Laserdiffraktometrie (Abschnitt 6.7)

Nach jedem Mahlvorgang wurde die dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der Tadalafil-Hyprolöse-Mischungen bestimmt (Abbildung 71). Die Viskosität sank bei steigender Scherrate. Die Mischungen verhielten sich also strukturviskos. Gelöste Polymere führen häufig zu einem strukturviskosen Fließverhalten. Im Vergleich zu den bisher verwendeten ethanolischen Drucklösungen war der Polymergehalt in den zur Vermahlung eingesetzten, wässrigen

Mischungen deutlich höher. Bei den Drucklösungen wurde aufgrund der niedrigen Polymerkonzentration noch ein Newtonsches Fließverhalten beobachtet (Abschnitt 3.3.2.2), während die höhere Polymerkonzentration in der zur Vermahlung eingesetzten Mischung zu einem strukturviskosen Fließverhalten führte. Das Ausmaß der Strukturviskosität nahm mit der Anzahl der durchgeführten Malvorgänge zu. Vermutlich evaporierte ein Teil des Lösungsmittels, was zu einem Anstieg der Polymerkonzentration, und damit der Strukturviskosität, führte. Ein für Suspensionen typisches scherverdickendes Fließverhalten wurde bei den zur Vermahlung eingesetzten Mischungen hingegen nicht festgestellt. Das Fließverhalten wurde somit vom gelösten Polymer und nicht von den suspendierten Partikeln bestimmt. Die dynamische Viskosität stieg mit der Anzahl der durchgeführten Mahlvorgänge. Dies ist durch das Verdampfen des Lösungsmittels und durch die steigende Partikelanzahl pro Volumen zu erklären. Durch die Vermahlung erhöhte sich die spezifische Oberfläche des Arzneistoffs und die Partikel konnten stärker in Wechselwirkung treten.

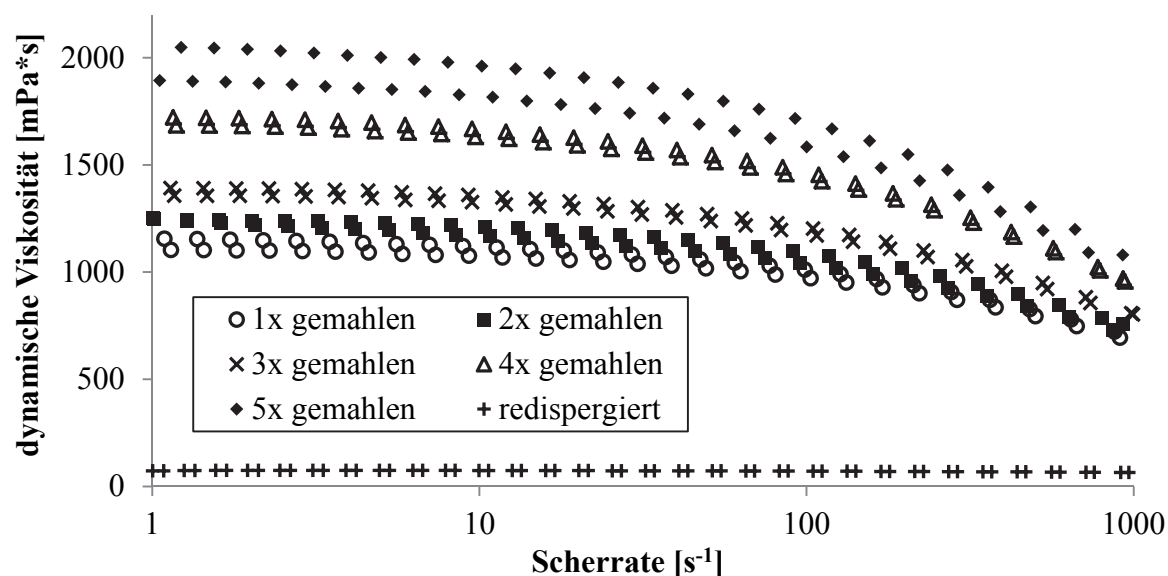


Abbildung 71: Dynamische Viskosität (Abschnitt 6.4) der wässrigen, vermahlenden Tadalafil-Hypolose-Mischungen und der ethanolischen Drucksuspension (redispergiert) in Abhängigkeit von der Scherrate; $n = 2$

Durch den Einsatz des Dreiwalzenstuhls wurde eine homogene Suspension gewonnen. Pulvernester und Luftpneinschlüsse konnten entfernt werden. Nach dem fünften Mahlvorgang wurde die Masse ausgebreitet und getrocknet. Hypolose ist ein guter Filmbildner, so dass unter den gewählten Bedingungen nach dem Trocknen ein weißer Film entstand. Durch den hohen Anteil an suspendiertem Tadalafil war dieser jedoch brüchig. Der Film wurde in Flocken zerbrochen (Abbildung 72). Diese Flocken dienten als Ausgangssubstanz für die Herstellung der Drucksuspension. Da Hypolose und Tadalafil bereits im richtigen Verhältnis vorlagen, mussten die Flocken nur noch in Ethanol eingerührt werden, um die Drucksuspension zu erhalten. Diese wurde anschließend mit Brillantblau eingefärbt. Eine genaue Beschreibung der Herstellung der Drucksuspension befindet sich in Abschnitt 6.3.2.2.

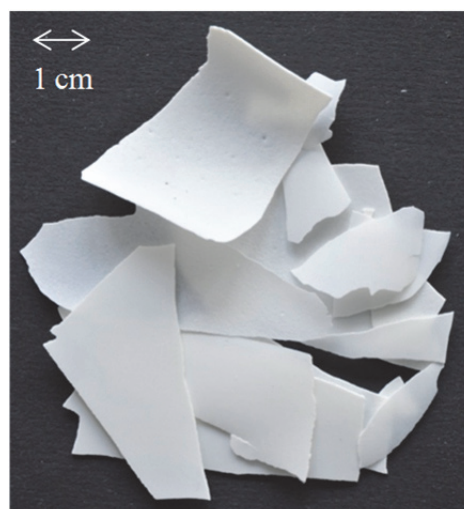


Abbildung 72: Fotografie der Tadalafil-Hypolose-Mischung nach dem Vermahlen und Trocknen

Nach der Redispergierung in Ethanol war die Drucksuspension homogen und frei von Luftblasen. Ihre dynamische Viskosität in Abhängigkeit von der Scherrate ist in Abbildung 71 gezeigt. Im Vergleich zu der unter Abschnitt 3.3.2.2 hergestellten Drucklösung zeigt die Drucksuspension ebenfalls ein Newtonsches Fließverhalten, allerdings war die Viskosität höher. Dies kann durch die suspendierten Tadalafil-Teilchen erklärt werden. Die Viskosität war aber dennoch ausreichend niedrig, um im Flexodruckverfahren eingesetzt werden zu können. Die Teilchengröße nach der Redispergierung war etwas größer als direkt nach dem fünften Mahlvorgang (Abbildung 70). 99 % der Teilchen waren aber kleiner als die geforderten 50 µm. Allerdings werden bei der Laserdiffraktometrie die Partikel als sphärisch angenommen. Bei der Vermessung von nadelförmigen Partikeln kann es daher zu fehlerhaften Ergebnissen kommen (Xu und Di Guida 2003). Da es sich bei der Tadalafil-Ausgangssubstanz um nadelförmige Partikel handelte (Abbildung 69), wurden die Ergebnisse der Laserdiffraktometrie mittels Polarisationsmikroskopie überprüft. Abbildung 73 zeigt Tadalafil-Kristalle nach der Redispergierung unter dem Polarisationsmikroskop. Die Partikel waren auch nach der Vermahlung nadelförmig und die Größe der Kristalle lag teilweise über 50 µm. Allerdings wurde dieser Richtwert nur wenig überschritten, so dass der Einsatz der Drucksuspension im Flexodruck getestet wurde.

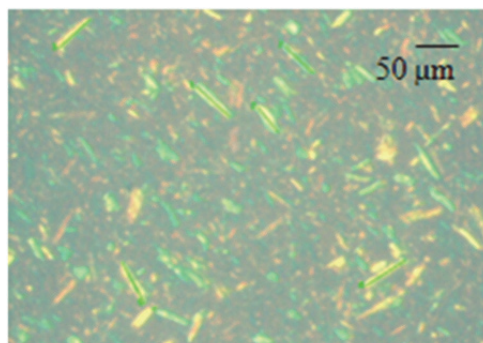


Abbildung 73: Polarisationsmikroskopische Aufnahme der Drucksuspension mit Tadalafil

Abbildung 74 zeigt eine Tropfenkonturanalyse (Abschnitt 6.6) eines Tropfens der Drucksuspension auf dem Trägerfilm. Überraschenderweise wurde der Tropfen nach einiger Zeit größer. An der Oberfläche des Tropfens bildete sich ein Polymerfilm, der die Flüssigkeit

einschloss. Verdampfendes Ethanol konnte nicht entweichen und die Filmoberfläche blähte sich auf. Wurde der Druck zu stark, so riss die Filmoberfläche und der Tropfen wurde wieder kleiner (Abbildung 74; 115 s). Dieses Verhalten könnte zu einer ungleichmäßigen Oberfläche des bedruckten ODFs führen. Die Drucksuspension sollte deshalb möglichst dünn aufgetragen werden.



Abbildung 74: Tropfenkonturanalyse (Abschnitt 6.6) der Drucksuspension mit Tadalafil auf dem Trägerfilm; Aufnahmen nach 2 s, 45 s und 115 s

3.4.2.2. Entwicklung und Herstellung von mit Suspensionen bedruckten orodispersiblen Filmen mittels Flexodruck

Wie bereits in Abschnitt 3.3.3 beschrieben, wurden als Trägerfilme die im Großmaßstab hergestellten Tochterrollen (Abschnitt 3.2.5) verwendet. Die Filme waren auf der Intermediärfolie fixiert und noch nicht in die endgültige Filmlänge geschnitten. Es wurde das unter den Abschnitten 3.3.3.2 und 6.3.2.3 beschriebene Verfahren eingesetzt. Dabei wurden ebenfalls zwei Rasterwalzen mit unterschiedlichen Näpfchenvolumina verwendet. Die ODFs wurden bis zu viermal vollflächig bedruckt.

Das Bedrucken von ODFs mit der Drucksuspension war möglich. Die Filme zerfielen nicht und hafteten während des Druckvorganges gut an der Intermediärfolie. Es konnte keine Ansammlung von Arzneistoffpartikeln vor der Rakel oder auf den Walzen beobachtet werden. Die eingesetzte Partikelgröße konnte gut verarbeitet werden. Die bedruckten ODFs waren gleichmäßig. Die Haftung der Partikel an der Filmoberfläche war gut. Sie konnten nicht von der Filmoberfläche entfernt werden, ohne den ODF dabei zu zerstören.

3.4.2.3. Charakterisierung der mit Suspensionen bedruckten orodispersiblen Filme

Abbildung 75 zeigt Fotografien (Abschnitt 6.10.4) bedruckter ODFs. Die blaue Farbe war gleichmäßig verteilt. Die Intensität der blauen Färbung nahm mit der Anzahl der durchgeführten Druckvorgänge zu. Auch die Opazität nahm zu. Die bedruckte Oberfläche war matt.

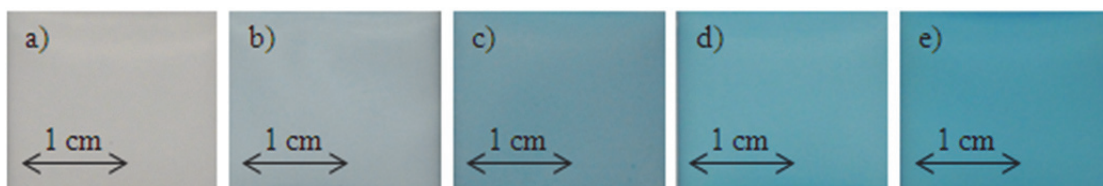


Abbildung 75: Fotografien von unbedruckten und mit Tadalafil-Suspension bedruckten ODFs; Flexodruck; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$; a) vor dem Druck; b) bis e) nach dem ersten bis vierten Druckvorgang

Die raue Oberfläche der bedruckten ODFs ist deutlich auf der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Abschnitt 6.10.6) zu erkennen (Abbildung 76). Die Tadalafil-Partikel waren dabei gleichmäßig über den Film verteilt.

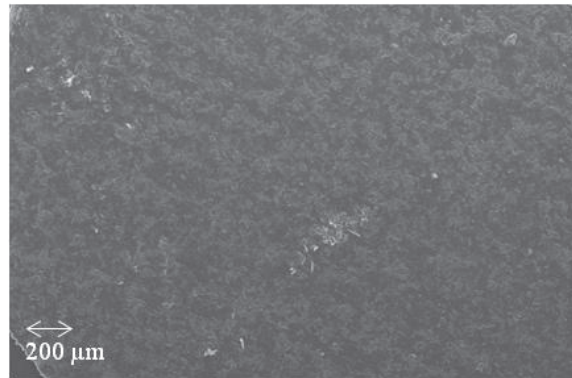


Abbildung 76: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Abschnitt 6.10.6) eines vierfach mit Tadalafil-Suspension bedruckten ODFs; Flexodruck; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

Ein gleichmäßiges Druckbild wurde auch mittels bildgebender Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7) bestätigt (Abbildung 77). Die Ähnlichkeit mit der Tadalafil-Ausgangssubstanz nahm mit der Anzahl der Druckvorgänge zu. Die insgesamt niedrige Ähnlichkeit kann mit der hohen Eindringtiefe der NIR-Strahlung begründet werden. Das reflektierte Licht enthielt nicht nur Informationen der oberflächlich liegenden Tadalafil-Partikel, sondern auch Informationen aus den darunterliegenden Filmschichten. Die Partikel waren gleichmäßig über den Film verteilt. Es kam nicht zur Bildung von Agglomeraten.

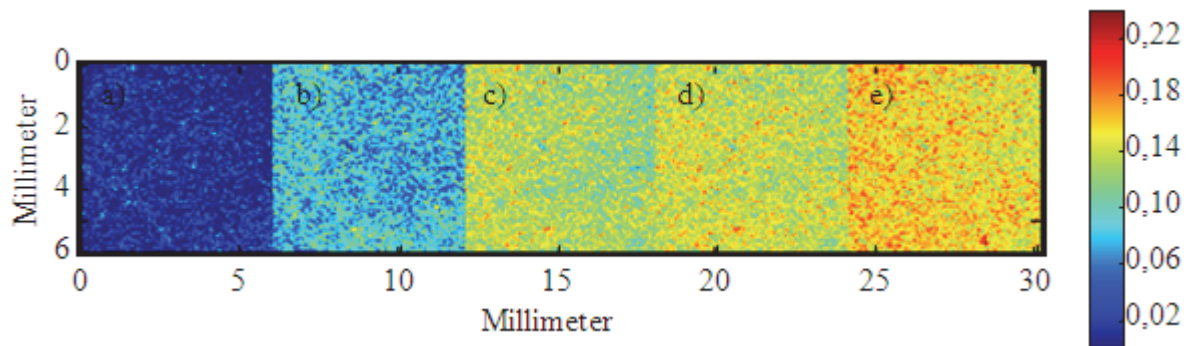


Abbildung 77: Verteilung von Tadalafil in unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs; a) vor dem Druck; b) bis e) nach dem ersten bis vierten Druckvorgang; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$; bildgebende Nahinfrarotspektroskopie (Abschnitt 6.10.7)

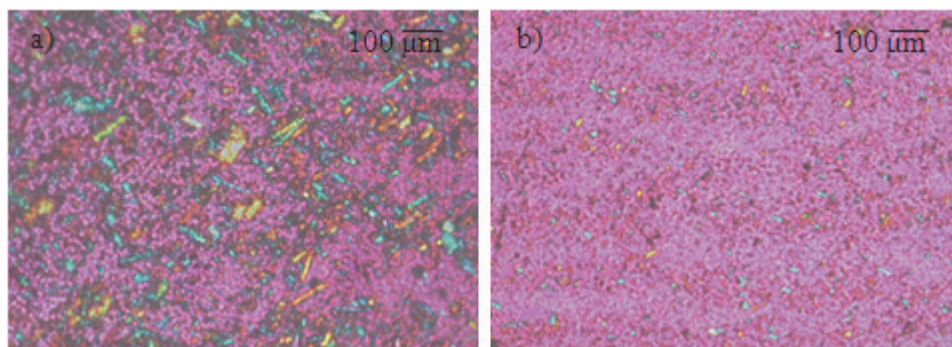


Abbildung 78: Polarisationsmikroskopische Aufnahme von vierfach mit Tadalafil-Suspension bedruckten ODFs; Flexodruck; Rasterwalze: a) $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$; b) $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

Tadalafil lag auch nach dem Drucken noch kristallin vor. Die Kristalle waren unter dem Polarisationsmikroskop zu erkennen (Abbildung 78). Bei Verwendung der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ wurden deutlich mehr und größere Partikel übertragen als mit der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$. Dementsprechend war die eingesetzte Partikelgröße und -form für die Geometrie der Rasterwalze mit dem hohen Schöpfvolumen ungeeignet. Allerdings wurde bereits mit der partikelfreien Drucklösung gezeigt, dass diese Rasterwalze allgemein weniger Druckfarbe übertrug (Abschnitt 3.3.3.3). In Abbildung 78b ist außerdem zu erkennen, dass die Kristalle in Reihen angeordnet waren. Dies ließ sich auf die Anordnung und Geometrie der Näpfchen auf der Rasterwalze zurückführen (Abschnitt 6.3.2.3).

Die Kristallmodifikation von Tadalafil hatte wahrscheinlich sich durch den Zerkleinerungsprozess und den Druckvorgang nicht verändert. Im Röntgendiffraktogramm (Abschnitt 6.9) finden sich typische Röntgenreflexe analog zu der Tadalafil-Ausgangssubstanz (Abbildung 79). Die unterschiedliche Konzentration, Ausrichtung und Größe der Partikel führt dabei zu veränderten Intensitäten. Die Röntgenreflexe werden außerdem von der diffusen Beugung des Trägerfilms überlagert.

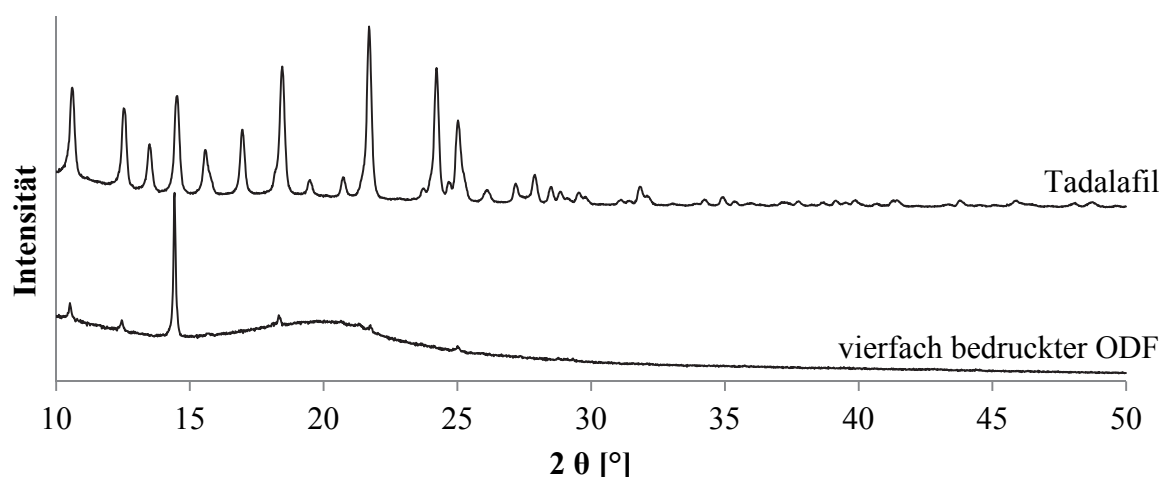


Abbildung 79: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) der Tadalafil-Ausgangssubstanz und eines vierfach mit Tadalafil-Suspension bedruckten ODFs; Flexodruck; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$

Tabelle 32: Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil; Dicke: $\text{MW} \pm \text{s}$; $n = 6$; Flächengewicht: MW ; $n = 30$

Schöpfvolumen [cm^3/m^2]		vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
11,71	Dicke [μm]	$54,7 \pm 0,5$	$54,7 \pm 0,8$	$55,8 \pm 0,4$	$57,5 \pm 0,5$	$57,3 \pm 0,8$
	Flächengewicht [g/m^2]	68,5	67,3	66,9	69,0	68,1
80	Dicke [μm]	$54,7 \pm 0,5$	$54,7 \pm 1,2$	$55,5 \pm 0,8$	$56,5 \pm 0,5$	$56,8 \pm 0,8$
	Flächengewicht [g/m^2]	68,5	68,1	67,7	69,0	69,5

In Tabelle 32 sind Dicke (Abschnitt 6.10.1) und Flächengewicht (Abschnitt 6.10.2) in Abhängigkeit von der Anzahl der Druckvorgänge und dem Schöpfvolumen der Rasterwalze aufgeführt. Die Filmdicke war nach dem vierten Druckvorgang größer als vor dem Bedrucken. Der Zuwachs war bei Verwendung der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ größer. Dies erklärte sich durch die größere Partikelgröße und die Anzahl der übertragenen Kristalle. Wie bereits für das unter Abschnitt 3.3.3.3 beschriebene Verfahren mit Drucklösungen gezeigt, war das Flächengewicht nicht für die Vorhersage der übertragenen Farbmenge verwendbar. Das Gewicht nahm nicht bei jedem Druckvorgang zu.

Das Bedrucken von ODFs mit Drucksuspensionen hatte wie das Bedrucken mit Drucklösungen (Abschnitt 3.3.3.3) kaum Einfluss auf ihre mechanischen Eigenschaften (Abschnitt 6.11, Tabelle 33). Eine leichte Abnahme der nominellen Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs (ϵ_{tB}) und der Bruchspannung (σ_B) wurde beobachtet, die aber für die Stabilität bei der Handhabung der Filme nicht relevant waren. Ein relevanter Unterschied zwischen den mit den unterschiedlichen Rasterwalzen bedruckten ODFs konnte nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die ODFs für die Verarbeitung, Verpackung und Handhabung durch den Patienten ausreichend mechanisch stabil waren.

Tabelle 33: Mechanische Eigenschaften (Abschnitt 6.11) von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil; F_B - Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs; ϵ_{tB} - nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs; σ_B - Bruchspannung; MW $\pm$ s; n = 6

Schöpfvolumen [cm^3/m^2]		vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
11,71	F_B [N]	$6,25 \pm 0,24$	$6,00 \pm 0,22$	$6,07 \pm 0,22$	$6,02 \pm 0,38$	$6,12 \pm 0,29$
	ϵ_{tB} [%]	$4,22 \pm 0,82$	$3,63 \pm 0,39$	$3,73 \pm 0,66$	$3,62 \pm 0,95$	$3,80 \pm 0,59$
	σ_B [MPa]	$19,06 \pm 0,82$	$18,30 \pm 0,80$	$18,11 \pm 0,80$	$17,44 \pm 1,12$	$17,78 \pm 0,67$
80	F_B [N]	$6,25 \pm 0,24$	$6,30 \pm 0,15$	$6,12 \pm 0,33$	$6,30 \pm 0,24$	$5,77 \pm 0,91$
	ϵ_{tB} [%]	$4,22 \pm 0,82$	$3,83 \pm 0,70$	$4,12 \pm 1,00$	$3,48 \pm 0,75$	$3,30 \pm 0,84$
	σ_B [MPa]	$19,06 \pm 0,82$	$19,10 \pm 0,57$	$18,54 \pm 1,11$	$17,91 \pm 0,91$	$17,46 \pm 2,63$

Der *in vitro* Zerfall der ODFs wurde mit drei unterschiedlichen Methoden bestimmt (Tabelle 34). Die Verwendung der Petrischalenmethode (Abschnitt 6.12.1) führte zu hohen Standardabweichungen, so dass keine sichere Aussage über den Einfluss des Bedruckens auf die Zerfallszeit der ODFs gemacht werden konnte. Die Diarahmenmethode (Abschnitt 6.12.2) und die Methode mit dem modifizierten Zerfallstester (Abschnitt 6.12.4) waren besser geeignet. Bei Verwendung der Diarahmenmethode konnte kein Einfluss der Druckvorgänge auf die Zerfallszeit der ODFs festgestellt werden. Bei Verwendung des modifizierten Zerfallstesters konnte ebenfalls keine Abhängigkeit der Zerfallszeit von der Anzahl der Druckvorgänge ermittelt werden. Die leichten Schwankungen der Zerfallszeit sind *in vivo* nicht relevant. Alle ODFs zerfielen unabhängig von der eingesetzten Methode innerhalb von 45 s und zerfielen damit ausreichend schnell für den Einsatz als orodispersible Arzneiform.

Tabelle 34: Zerfallszeiten von unbedruckten und mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil nach der Diarahmenmethode (DRM, Abschnitt 6.12.2), der Petrischalenmethode (PSM, Abschnitt 6.12.1) und dem modifizierten Zerfallstester (Prototyp) (MZP, Abschnitt 6.12.4); Wasser; MW $\pm$ s; n = 6 für jede Testmethode

Schöpfvolumen [cm ³ /m ²]		vor dem Druck	1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
11,71	DRM [s]	42 $\pm$ 2	41 $\pm$ 2	39 $\pm$ 2	42 $\pm$ 2	43 $\pm$ 2
	MZP [s]	39 $\pm$ 4	35 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3	36 $\pm$ 2	42 $\pm$ 2
	PSM [s]	34 $\pm$ 11	33 $\pm$ 12	30 $\pm$ 12	31 $\pm$ 13	39 $\pm$ 12
80	DRM [s]	42 $\pm$ 2	41 $\pm$ 3	41 $\pm$ 2	42 $\pm$ 2	43 $\pm$ 3
	MZP [s]	39 $\pm$ 4	39 $\pm$ 2	40 $\pm$ 3	36 $\pm$ 3	42 $\pm$ 1
	PSM [s]	34 $\pm$ 11	34 $\pm$ 15	28 $\pm$ 15	39 $\pm$ 18	33 $\pm$ 13

Tabelle 35: Arzneistoffgehalt (Abschnitt 6.13) von mittels Flexodruck bedruckten ODFs in Abhängigkeit vom Schöpfvolumen der Rasterwalze und der Anzahl der Druckvorgänge; Tadalafil; 1. bis 3. Druck: n = 6; 4. Druck: n = 10

Schöpfvolumen [cm ³ /m ²]		1. Druck	2. Druck	3. Druck	4. Druck
11,71	MW [mg]	0,27	0,51	0,83	1,06
	s [mg]	0,01	0,07	0,03	0,10
	V _k [%]	2,5	13,4	3,6	8,9
80	MW [mg]	0,07	0,19	0,37	0,56
	s [mg]	0,01	0,02	0,06	0,08
	V _k [%]	14,1	11,5	16,1	14,2

Der vermutete geringere Farbauftrag bei Verwendung der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 80 cm³/m² wurde durch die Gehaltsbestimmung mittels HPLC-Analytik (Abschnitt 6.13) bestätigt. Nach vier Druckvorgängen wurde etwa halb so viel Arzneistoff aufgetragen wie bei der Verwendung der Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 11,71 cm³/m² (Tabelle 35). Außerdem war der Variationskoeffizient deutlich höher. Die Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 11,71 cm³/m² war also auch zum Bedrucken von ODFs mit Arzneistoffsuspensionen deutlich besser geeignet. Der Farbauftrag war mit dieser Rasterwalze genauso hoch wie beim Bedrucken mit Arzneistofflösungen (Abschnitt 3.3.3.3). Die Anwesenheit von Partikeln hatte somit bei dieser Rasterwalze keinen Einfluss auf die übertragene Farbmenge. Allerdings war der Variationskoeffizient nach vier Druckvorgängen für die Suspension höher. Ein Variationskoeffizient von 8,9 % ist nicht akzeptabel. Ein Akzeptanzwert nach Arzneibuch (Ph. Eur. Kapitel 2.9.40) unter 15 konnte nicht erreicht werden. Für das Verfahren besteht also noch Optimierungsbedarf. Druckfarbe und Rasterwalze müssen noch besser aufeinander abgestimmt werden. Die erreichte Dosis von 1,06 mg lag auch deutlich unter der therapeutisch eingesetzten kleinsten Dosis von 5 mg Tadalafil. Allerdings diente Tadalafil

hier nur als Modellsubstanz für schlecht wasserlösliche, hochpotente Wirkstoffe. Mehr als vier Druckvorgänge wurden bisher nicht durchgeführt, wären aber wahrscheinlich möglich. Allerdings würde das Druckverfahren durch eine hohe Anzahl an Durchgängen aufwändiger und somit teurer. Ein höherer Arzneistoffauftrag könnte eventuell auch durch die Verwendung anderer Rasterwalzen oder durch die Erhöhung des Arzneistoffanteils in der Druckfarbe erreicht werden. Weitere Untersuchungen sind hier notwendig.

Vierfach bedruckte ODFs wurden im modifizierten Zerfallstester freigesetzt (Abschnitt 6.14), um zu zeigen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Arzneistofffreisetzung die Auflösungsgeschwindigkeit der Tadalafil-Partikel war. Die freigesetzten ODFs enthielten eine Dosis von $0,56 \pm 0,08$ mg. Bei der geringen Löslichkeit des Tadalafils in Wasser war nicht zu erwarten, dass die komplette Dosis freigesetzt würde. Die ODFs zeigten im modifizierten Zerfallstester eine Zerfallszeit von unter 45 s. Zu diesem Zeitpunkt waren weniger als 50 µg, also weniger als 10 %, des Arzneistoffs freigesetzt (Abbildung 80). Nach drei Minuten waren im Mittel etwa 102 µg freigesetzt. Dies entsprach etwa einem Fünftel der Dosis. Dementsprechend war nicht die Zerfallszeit der ODFs, sondern die Auflösungsgeschwindigkeit der Tadalafil-Partikel der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung. Nach 15 min lag die freigesetzte Arzneistoffmenge im Bereich der Sättigungslöslichkeit von Tadalafil bei 25 °C.

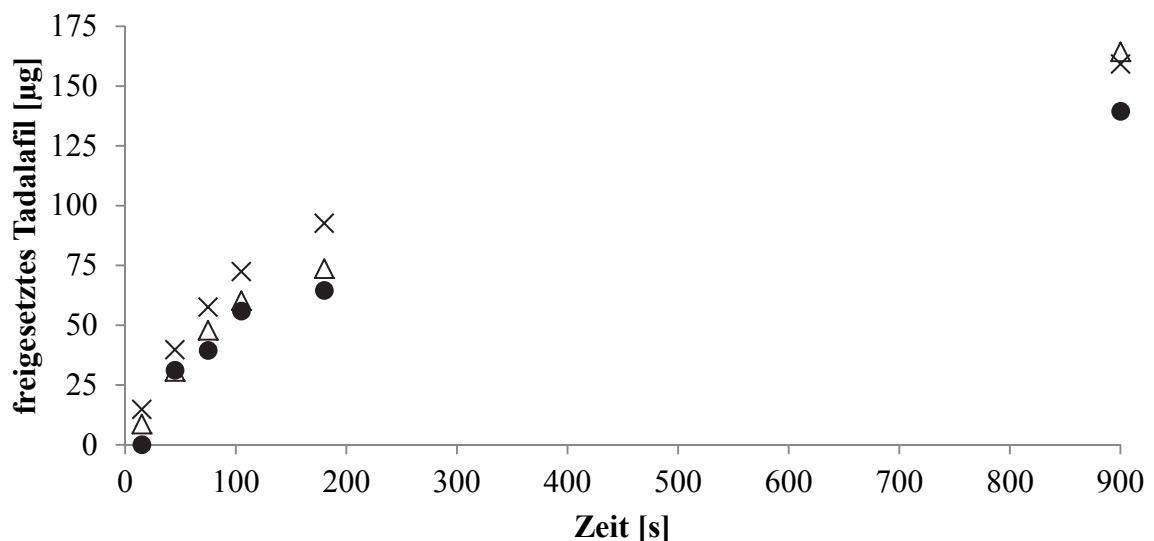


Abbildung 80: Arzneistofffreisetzung (Abschnitt 6.14) aus vierfach bedruckten ODFs (Flexodruck; Tadalafil; verwendete Rasterwalze: $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$); modifizierter Zerfallstester/Probenhalter aus Edelstahl; 75 ml Wasser; $n = 3$

In vivo würde somit vermutlich ein Teil des Tadalafils als Partikel geschluckt und somit erst im Darm absorbiert. Kleine Partikel können nach dem Zerfall des ODFs aber auch in der Wangentasche verbleiben. Um einen Rückschluss von der *in vitro* Freisetzung auf die *in vivo* Freisetzung des Arzneistoffs im Mund ziehen zu können, müsste allerdings eine Freisetzungsmethode mit einem realistischen geringeren Volumen an Freisetzungsmedium durchgeführt werden. Eine solche Methode steht bisher nicht zur Verfügung.

3.4.2.4. Stabilität der mittels Flexodruck bedruckten orodispersiblen Filme mit Tadalafil

Mittels Flexodruck bedruckte ODFs wurden in Diarahmen fixiert und in Hygrostatenkammern unterschiedlicher relativer Luftfeuchten bei einer Temperatur von 20 °C gelagert (Abschnitt 6.15.1). Für eine zweite Versuchsreihe zur Lagerstabilität wurden bedruckte ODFs im Primärpackmittel nach ICH Leitlinie Q1A bei 25 °C und 60 % r.F. bzw. bei 40 °C und 75 % r.F. (Abschnitt 6.15.2) gelagert (ICH 2003). Für beide Versuchsreihen wurden vierfach bedruckte ODFs verwendet, die mit einer Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von 80 cm³/m² bedruckt wurden. Die Lagerdauer betrug jeweils drei Monate.

3.4.2.4.1. Lagerstabilität in Hygrostatenkammern

Das Aussehen vierfach bedruckter ODFs änderte sich nach dreimonatiger Lagerung nicht. Wie bereits in Abschnitt 3.3.3.4 beschrieben, verschwanden nach Lagerung bei 82 % r.F. die Ausfällungen im Trägerfilmfilm (Tabelle 36). Die bei dieser Feuchte gelagerten ODFs waren außerdem weich und klebrig. Wie für alle orodispersiblen Filme ist auch bei mit Tadalafil bedruckten ODFs eine Verpackung in Primärpackmittel mit Dampfsperre erforderlich.

Tabelle 36: Fotografien von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Lagerungstemperatur: 20 °C

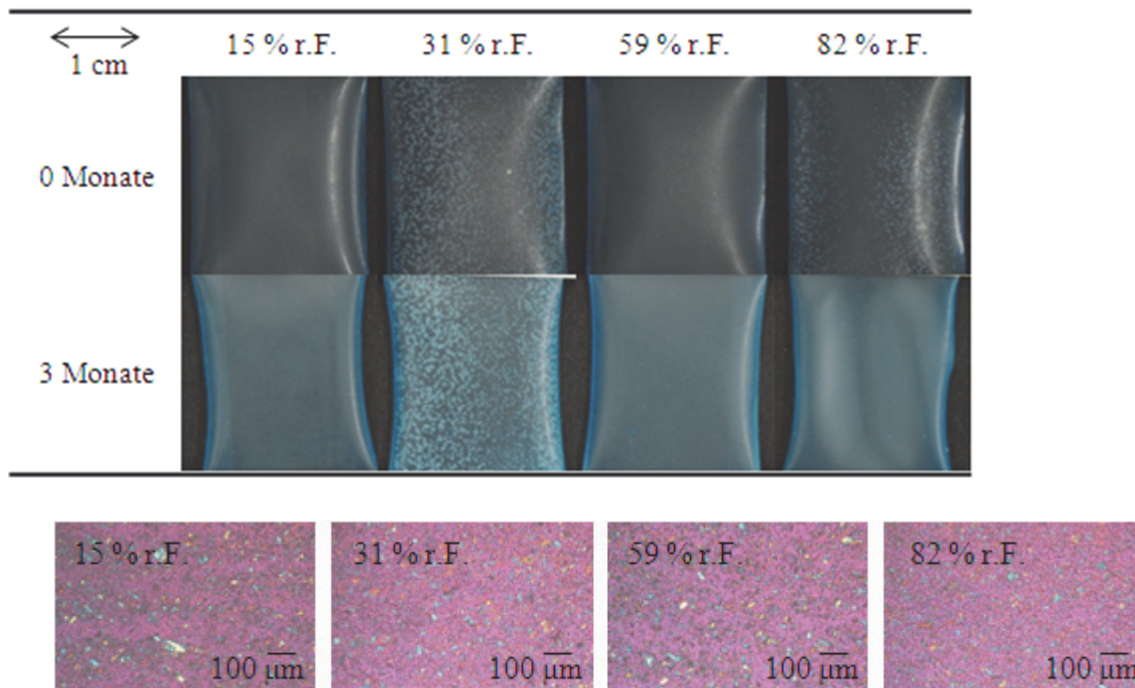


Abbildung 81: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil nach dreimonatiger Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Lagerungstemperatur: 20 °C

Abbildung 81 zeigt polarisationsmikroskopische Aufnahmen der bei unterschiedlichen Feuchten gelagerten ODFs. Ein Einfluss der Lagerfeuchte auf die Verteilung der Arzneistoffpartikel konnte nicht gefunden werden.

Nach der Lagerung waren, ebenso wie vor der Lagerung, neben den Röntgenreflexen der Vaseline charakteristische Röntgenreflexe des Tadalafils im Röntgendiffraktogramm zu erkennen

(Abbildung 82). Die Intensitäten waren kleiner als vor der Lagerung. Dies könnte auf ein Nachlösen des Tadalafils im ODF, insbesondere bei hohen Feuchten, hindeuten. Allerdings war eine quantitative Aussage nicht möglich, da die Probenmenge nicht konstant war.

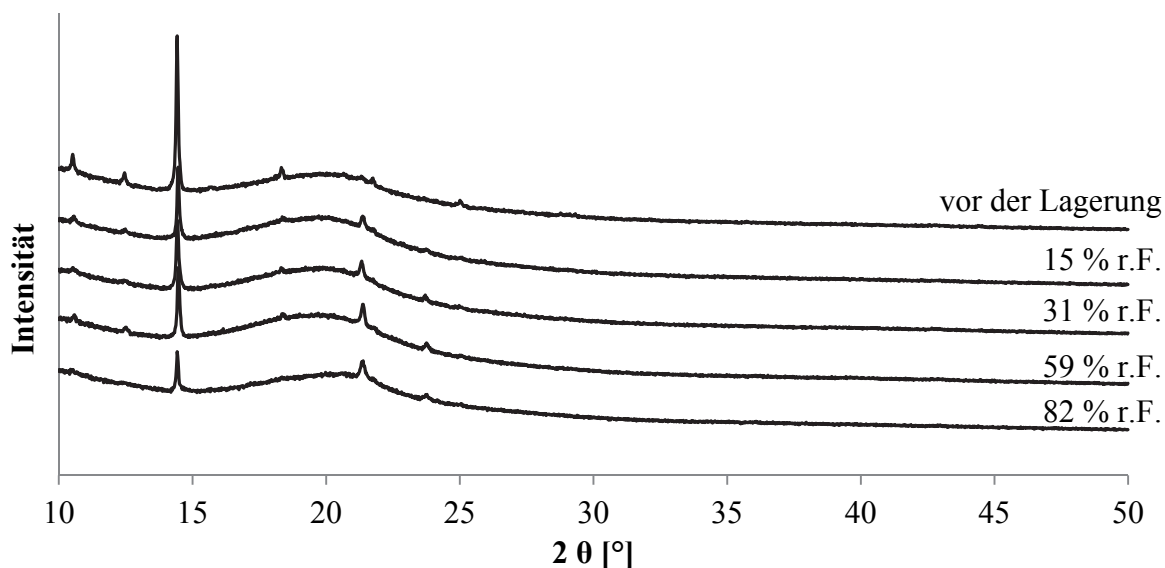


Abbildung 82: Röntgendiffraktogramme von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung bei unterschiedlichen relativen Feuchten; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Lagerungstemperatur: 20 °C

3.4.2.4.2. Lagerstabilität im Primärpackmittel nach ICH

Bedruckte ODFs zeigten nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH Leitlinie Q1A keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen. Unter dem Polarisationsmikroskop war weiterhin die Anordnung der Partikel bedingt durch die Geometrie der Rasterwalze zu erkennen (Abschnitt 3.4.2.3). Besonders deutlich war diese Anordnung bei den bei 40 °C gelagerten ODFs sichtbar (Abbildung 83). Ob es zu Partikelwachstum oder -auflösungen kam, kann nicht bewertet werden, da keine Partikelgrößenbestimmung durchgeführt wurde.

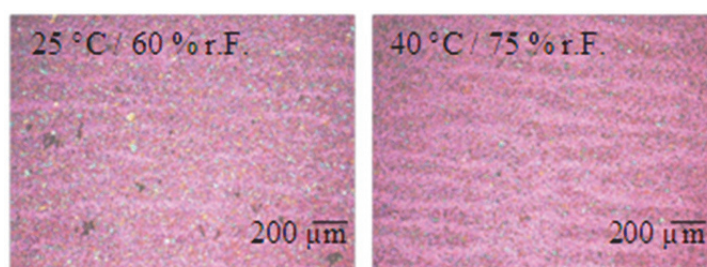


Abbildung 83: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²

Im Röntgendiffraktogramm der gelagerten ODFs war die Intensität der Tadalafil-Röntgenreflexe geringer als vor der Lagerung. Wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, könnte dies auf ein Nachlösen der Partikel im Film zurückzuführen sein.

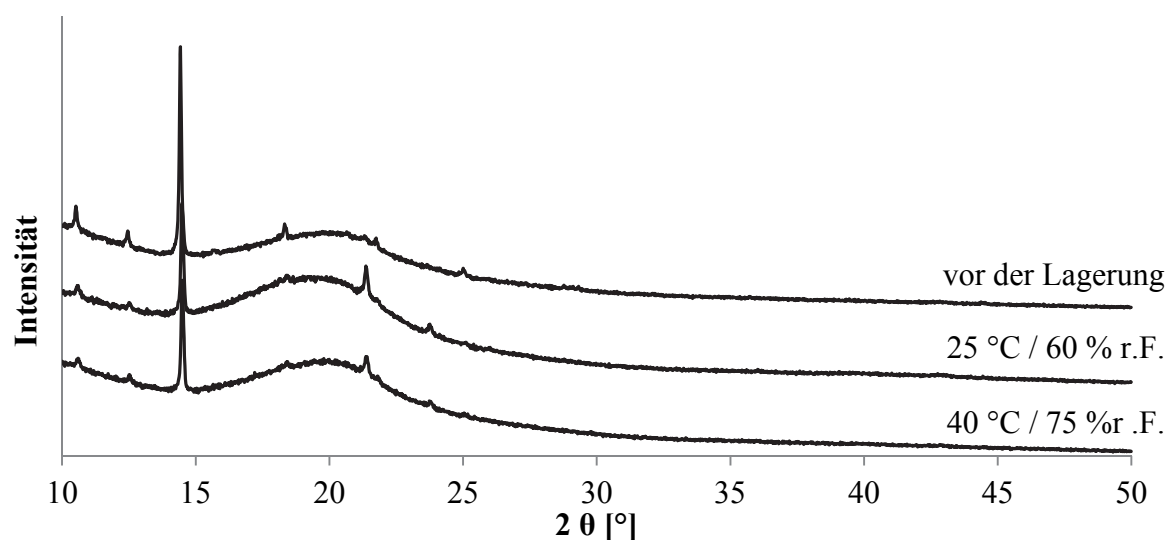


Abbildung 84: Röntgendiffraktogramme von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²

Die Filmdicke war nach der Lagerung bei 40 °C und 75 % r.F. („*accelerated conditions*“) etwas niedriger als vor der Lagerung (Tabelle 39). Auch das Flächengewicht nahm leicht ab. Da die Änderungen nur gering waren, sollten sie für die Praxis nicht relevant sein.

Tabelle 37: Dicke und Flächengewicht von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Dicke: MW ± s; n = 6; Flächengewicht: MW; n = 30

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
Dicke [µm]	56,8 ± 0,8	55,7 ± 0,8	54,3 ± 1,2
Flächengewicht [g/m ²]	69,5	68,0	68,0

Tabelle 38: Zerfallszeiten von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; Diarahmenmethode (DRM), Petrischalenmethode (PSM) und modifizierter Zerfallstester (Prototyp) (MZP); verwendete Rasterwalze: 80 cm³/m²; Wasser; MW ± s; n = 6 für jede Testmethode

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
DRM [s]	43 ± 3	46 ± 5	47 ± 4
MZP [s]	42 ± 1	37 ± 3	38 ± 2
PSM [s]	33 ± 13	25 ± 5	34 ± 15

Die Zerfallszeiten im modifizierten Zerfallstester waren nach der Lagerung etwas kürzer als vor der Lagerung (Tabelle 38). Bei Verwendung der anderen Methoden ergaben sich keine signifikanten ($\alpha = 0,05$) Änderungen der Zerfallszeit. Auch der Arzneistoffgehalt wurde durch die Lagerung nicht signifikant ($\alpha = 0,05$) beeinflusst (Tabelle 39).

Tabelle 39: Arzneistoffgehalt von mittels Flexodruck bedruckten ODFs mit Tadalafil vor und nach dreimonatiger Lagerung im Primärpackmittel nach ICH; verwendete Rasterwalze: $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$; $n = 10$

	vor der Lagerung	25 °C / 60 % r.F.	40 °C / 75 % r.F.
MW [mg]	0,56	0,51	0,52
s [mg]	0,08	0,09	0,10
V _k [%]	14,2	18,2	18,7

Eine Lagerstabilität über mindestens drei Monate konnte somit für mittels Flexodruck bedruckte ODFs mit Tadalafil gezeigt werden.

3.4.2.5. Zusammenfassung

Das Flexodruckverfahren eignete sich gut für das Bedrucken von ODFs aus Arzneistoffsuspensionen. Es wurden bis zu vier Druckvorgänge durchgeführt. Das Druckbild war gleichmäßig, die Filmoberfläche matt und die ODFs optisch ansprechend. Tadalafil lag kristallin auf dem Film vor. Die Kristalle hafteten gut am ODF. Die Geometrie der Rasterwalze hatte großen Einfluss auf die übertragene Partikelgröße und Menge des Arzneistoffs. Das Bedrucken hatte keinen relevanten Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften und die Zerfallszeiten der ODFs. Die Dicke nahm mit der Anzahl der durchgeführten Druckvorgänge leicht zu, war aber so gering, dass sie für die Verarbeitung und Verwendung der ODFs nicht von Bedeutung war. Die Auflösungsgeschwindigkeit der Arzneistoffpartikel war der geschwindigkeitsbestimmende Schritt für die Freisetzung. Die Standardabweichung des Wirkstoffgehalts sollte noch reduziert werden. Mit Tadalafil-Suspensionen bedruckte ODFs waren lagerstabil. Arzneistoffgehalt, Zerfallszeit und Aussehen der Filme änderten sich nicht. Eine Änderung der Partikelgröße und der Partikelgrößenverteilung wäre möglich. Für eine genauere Bewertung wäre eine Partikelgrößenbestimmung vor und nach der Lagerung notwendig.

3.5. Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen mit Schmelzen

3.5.1. Einleitung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Bedrucken von ODFs mit Schmelzen untersucht. Vorteil dieses Verfahrens ist der Verzicht auf Lösungsmittel. Auf einen Trocknungsschritt nach dem Bedrucken konnte demnach auch verzichtet werden. Es wurden die reinen Arzneistoffschmelzen sowie Hilfsstoffschmelzen mit suspendiertem oder gelöstem Arzneistoff verwendet. Es wurden der bereits unter Abschnitt 3.3.2 beschriebene Stempeldruck und das Tropfverfahren eingesetzt. Das Verhalten des Trägerfilms während des Bedruckens wurde beobachtet und eventuelle Beschädigungen registriert. Ein weiterer kritischer Parameter war die Haftung der aufgetropften oder aufgestempelten Schmelze auf dem Trägerfilm. Als Trägerfilm wurde der in Abschnitt 3.2.5 beschriebene arzneistofffreie ODF aus der Herstellung im Großmaßstab verwendet.

3.5.2. Herstellung und Charakterisierung der Druckschmelzen

3.5.2.1. Arzneistoffschmelzen

Mittels thermoanalytischer Differenzkalorimetrie (DSC) (Abschnitt 6.8) wurden die Schmelzpunkte der Arzneistoffe bestimmt. Rasagilinmesilat schmilzt ab einer Temperatur von 156 °C, Tadalafil ab 302 °C. Die Schmelztemperatur des Tadalafils lag damit zu hoch, um es im Labormaßstab als Schmelze verarbeiten zu können. Die Schmelze (Abschnitt 6.3.1.2) erhärtete während des Druckvorgangs zu schnell. Die Rasagilinmesilat-Schmelze verfärbte sich innerhalb weniger Minuten gelb, was auf eine Zersetzung des Arzneistoffs hindeutete. Eine pure Arzneistoffschmelze war somit nicht als Druckfarbe geeignet.

3.5.2.2. Hilfsstoffschmelzen mit suspendiertem oder gelöstem Arzneistoff

Da die Verarbeitung von geschmolzenem Arzneistoff nicht möglich war bzw. zur Zersetzung führte, wurden niedrigschmelzende Hilfsstoffe eingesetzt und die Arzneistoffe in der Hilfsstoffschmelze gelöst oder suspendiert. Eine genaue Auflistung und Beschreibung der Herstellung der verwendeten Zubereitungen findet sich in Abschnitt 6.3.1.2. Da die ODFs auch nach dem Aufbringen der Schmelze noch schnell zerfallen sollten, wurden ausschließlich hydrophile Hilfsstoffe eingesetzt. Zur Auswahl standen Polyethylenglykol (PEG) 4000 und 10000, Poloxamer 188 und 407 sowie die Zuckeralkohole Erythritol und Xylitol. Die Verarbeitung von PEG gelang bereits bei 80 °C, allerdings war die Viskosität der PEG 10000 Schmelze höher als die der PEG 4000 Schmelze. Da PEG 4000 somit leichter zu verarbeiten war, wurde für weitere Untersuchungen nur PEG 4000 eingesetzt. Neben der Schmelze aus reinem PEG 4000 wurde auch eine Schmelze mit Glycerol als Weichmacher hergestellt, um einen flexiblen und biegsamen Aufdruck zu erhalten. Poloxamer 188 schmolz ebenfalls unter 80 °C, war aber bei höheren Temperaturen niedrigviskoser und somit besser verarbeitbar. Poloxamer 407 bildete beim Aufschmelzen Schaum und ließ sich nur schlecht auf den Film auftropfen. Es wurde somit nicht weiter verwendet. Erythritol und Xylitol sind höher schmelzend. Sie wurden bei 120 bis 150 °C aufgeschmolzen und ergaben niedrigviskose und leicht zu verarbeitende Schmelzen. Xylitol erhärtete nach dem Aufschmelzen erst nach zwei Tagen, was für das beabsichtige Bedrucken als nicht sinnvoll erschien, und wurde somit nicht weiter verwendet.

Physikalische Mischungen aus Rasagilinmesilat und PEG 4000, Poloxamer 188 oder Erythritol wurden mit Hilfe der DSC untersucht (Abbildung 85). Die Fläche des Rasagilinmesilat-Schmelzpeaks war in der Mischung mit PEG 4000 und Poloxamer 188 beim zweiten Aufheizen kleiner als beim ersten Aufheizen (Abbildung 85a und b). Ein Teil des Rasagilinmesilats löste sich also in der Hilfsstoffschmelze. Durch den gelösten Arzneistoff wurde der Hilfsstoff-Schmelzpeak beim zweiten Aufheizen zu geringeren Temperaturen hin verschoben. Bei der Verwendung von Erythritol war ein Rasagilinmesilat-Schmelzpeak bereits beim ersten Aufheizen nicht vorhanden (Abbildung 85c). Rasagilinmesilat löste sich bereits während des ersten Aufheizens vollständig in der Erythritol-Schmelze. Der vergleichsweise schnelle Lösungsvorgang konnte ebenfalls während der Herstellung der Schmelzen beobachtet werden. Durch den gelösten Arzneistoff verringerte sich die Schmelztemperatur des Erythritols (Abbildung 85c). Beim zweiten Aufheizen war zwischen 20 und 40 °C ein exothermer Vorgang zu beobachten, wahrscheinlich bedingt durch eine Rekristallisation einer oder beider Substanzen.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde eine Kombination aus Rasagilinmesilat und Erythritol als besonders geeignet für das Bedrucken von ODFs mit Schmelzen bewertet. Zu dieser Schmelze wurden Hypromellose oder Hypromellose gegeben. Sie sollten, wie bereits in Abschnitt 3.3 und 3.4 beschrieben, die Haftung der Schmelze am Trägerfilm erhöhen. Beide Filmbildner lösten sich in der Erythritol-Schmelze. Die Viskosität der Schmelze mit Hypromellose war höher als die der Schmelze mit Hypromellose und war somit schlechter zu verarbeiten.

In einem weiteren Schritt wurde Glycerol zu einer Mischung aus Rasagilinmesilat, Erythritol und Hypromellose gegeben. Die Mischung wurde anschließend aufgeschmolzen. Es sollte untersucht werden, ob die Zugabe von Glycerol zu einem flexibleren, biegsamen Aufdruck führte.

Die Verarbeitung von Tadalafil in Hilfsstoffschmelzen war nicht möglich. Tadalafil wurde von den Schmelzen aller verwendeter Hilfsstoffe nur schlecht benetzt. Es flotierte auf der Schmelze bzw. führte bei einer Konzentration von 10 % zu einer Erhöhung der Viskosität, so dass Schmelzen mit suspendiertem Tadalafil nicht verarbeitet werden konnten.

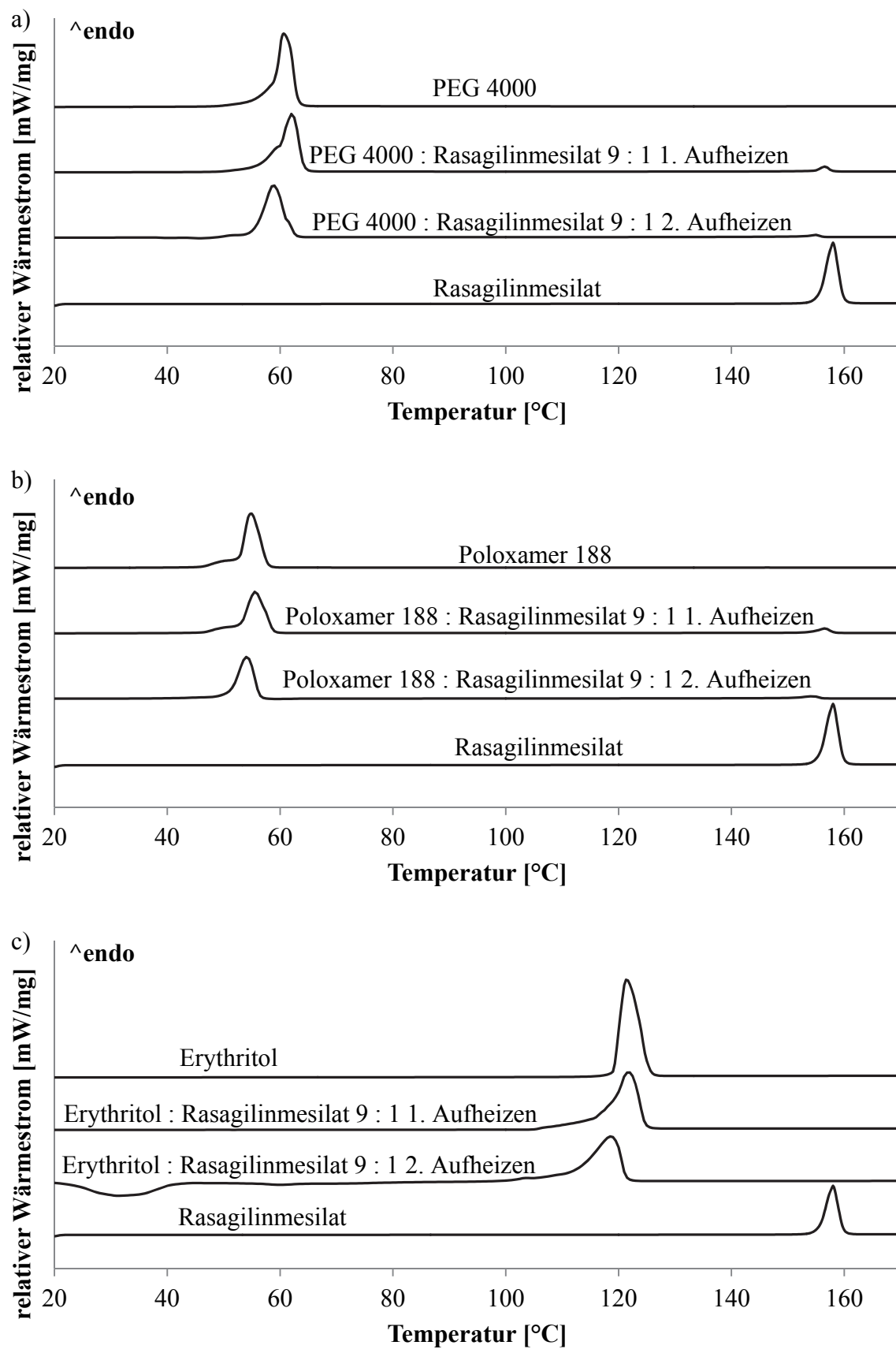


Abbildung 85: DSC-Kurven (Abschnitt 6.8); Hilfsstoffe, Rasagilinmesilat, physikalische Mischung
Hilfsstoff : Rasagilinmesilat 9:1; a) PEG 4000, b) Poloxamer 188, c) Erythritol

3.5.3. Herstellung von mit Schmelzen betropften und bestempelten orodispersiblen Filmen

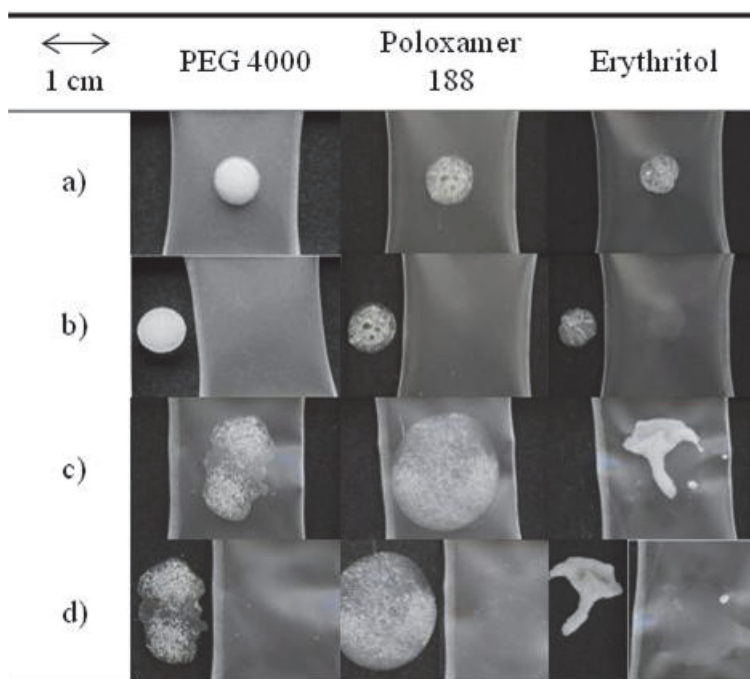
Die Trägerfilme wurden im Labormaßstab mit der Druckschmelze betropft oder bestempelt. Der Trägerfilm wurde in einem Diarahmen fixiert. Eine genaue Beschreibung der Drucktechnik findet sich in Abschnitt 6.3.1.3. Das Aufbringen der Hilfsstoffschmelzen auf den Trägerfilm war möglich. Ein Zerfall oder Aufrollen des Trägerfilms konnte nicht beobachtet werden.

Das Poloxamer ließ sich gut aufbringen. PEG und Erythritol spreiteten nur schlecht auf dem Trägerfilm. Nach dem Aufbringen ihrer Schmelzen mit dem Tablettenstempel lief die Schmelze wieder zusammen (Tabelle 40c).

3.5.4. Charakterisierung der mit Schmelzen betropften und bestempelten orodispersiblen Filme

Nach dem Erstarren der Schmelzen waren die Rückstände aller Hilfsstoffe weiß und spröde. Beim Bewegen des ODFs lösten sich alle Hilfsstoffe wieder vom Trägerfilm ab (Tabelle 40b und d). Die ODFs mit Poloxamer und PEG waren nach dem Ablösen rückstandsfrei, während bei den ODFs mit Erythritol ein Abdruck der Schmelze zurückblieb.

Tabelle 40: Fotografien (Abschnitt 6.10.4) bedruckter ODFs mit erstarrten Hilfsstoffschmelzen; a) betropft; b) abgelöste Tropfen; c) bestempelt; d) abgelöste Stempelrückstände



Die Adhäsion der erstarrten Schmelzen wurde durch die Zugabe von Hypromellose oder Hypromellose zwar verbessert, war aber nicht ausreichend gut, um eine Ablösen des Aufdrucks sicher zu verhindern. Zudem führte die Zugabe von Glycerol nicht zu einer ausreichenden Elastizität der Rückstände.

Beim Erstarren der Schmelze kristallisierten Rasagilinmesilat und Erythritol nebeneinander aus. Im Röntgendiffraktogramm (Abschnitt 6.9) der erstarrten Schmelze sind neben den

charakteristischen Röntgenreflexen des Erythritols auch Röntgenreflexe in den Bereichen 17° bis 19° , 21° bis 24° und 25° bis 27° (2θ) zu erkennen, die dem Arzneistoff zugeordnet werden können (Abbildung 86).

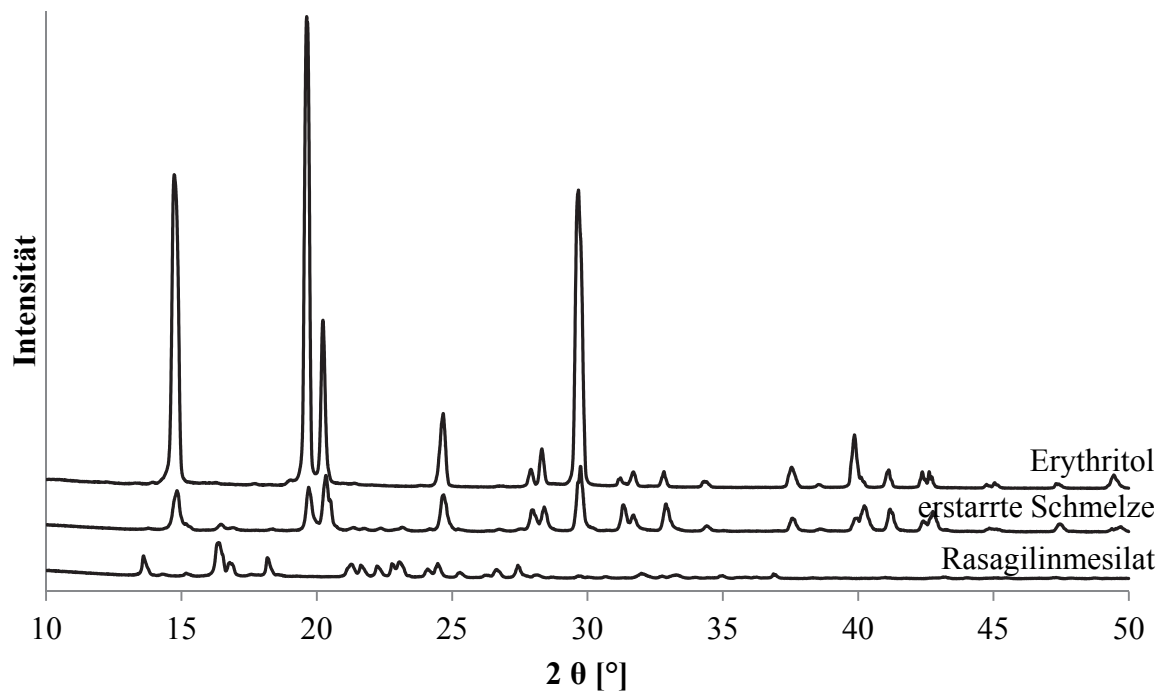


Abbildung 86: Röntgendiffraktogramme (Abschnitt 6.9) der erstarrten Schmelze aus Erythritol und Rasagilinmesilat und der Ausgangssubstanzen

3.5.5. Zusammenfassung

Das Bedrucken von ODFs mit Schmelzen war mit den eingesetzten Arzneistoffen und Hilfsstoffen insgesamt nicht umsetzbar. Es gelang nicht, eine ausreichend gute Verbindung zwischen Aufdruck und Trägerfilm herzustellen.

3.6. Vergleich und Potential der unterschiedlichen Verfahren zur Herstellung von arzneistoffhaltigen orodispersiblen Filmen

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ODFs mit dem konventionellen Gießverfahren aus Polymerlösungen und durch Bedrucken von arzneistofffreien Trägerfilmen hergestellt. Die Herstellung von ODFs durch Bedrucken beinhaltet zwar mehr Prozessschritte als die konventionelle Herstellungsmethode, lieferte aber auch eine größere Flexibilität. Die Trägerfilme können auf Vorrat hergestellt und bei Bedarf mit Arzneistoff bedruckt werden. Chargengröße und Dosisstärke können so individuell bestimmt werden. Das Bedrucken ist sowohl im Großmaßstab in der industriellen Produktion als auch im Kleinstmaßstab z. B. in Apotheken für die Herstellung individualisierter und personalisierter Medizin vorstellbar. Beim klassischen Gießverfahren wird der Arzneistoff durch den Trocknungsschritt stark belastet. Im Gegensatz dazu findet dieser Trocknungsschritt bei der Verwendung von Druckverfahren nur bei der Herstellung arzneistofffreier Trägerfilme statt. Die Trocknung der Druckfarbe kann unter wesentlich milderen Bedingungen und mit kürzeren Prozesszeiten durchgeführt werden, so dass dieses Verfahren für hitzeempfindliche und flüchtige Arzneistoffe besonders geeignet ist. Beim Gießverfahren fallen arzneistoffhaltige Abfälle beim Schneiden und Stanzen der Mutterrollen an. Beim Druckverfahren sind diese Abfälle arzneistofffrei. Darüber hinaus kommen weniger Geräte und Oberflächen mit dem Arzneistoff in Kontakt. Bei der Verarbeitung von hochpotenten Arzneistoffen wie z. B. Hormonen wären daher kleinere Sicherheitsbereiche ausreichend. Auch die Reinigung der Anlagen wäre weniger aufwändig. Bei der Verwendung des konventionellen Gießverfahrens werden die Filmeigenschaften oft stark vom Arzneistoff beeinflusst, so dass für jeden Arzneistoff eine individuelle Zubereitung entwickelt werden muss. Beim Druckverfahren werden die Filmeigenschaften im Wesentlichen vom Trägerfilm bestimmt, so dass wahrscheinlich einige wenige Trägerfilmzubereitungen für eine Vielzahl von Arzneistoffen ausreichend sind. Der Entwicklungsaufwand ist so deutlich geringer. Die Druckverfahren sind durch die kleine Auftragsmenge auf hochpotente, niedrig dosierte Arzneistoffe beschränkt. Diese führen bei der konventionellen Herstellungsmethode mittels Gießverfahren häufig zu Problemen bei der Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts. Ein Vorteil des Gießverfahrens ist die einfachere Verarbeitung von suspendierten Arzneistoffen (Abschnitt 3.1). Bisher konnte nur für das Flexodruckverfahren die Eignung für den Einsatz von Drucksuspensionen gezeigt werden, aber auch bei diesem Verfahren war die eingesetzte Partikelgröße ein kritischer Faktor (Abschnitt 3.4.2).

Durch mehrfaches Bedrucken können Arzneistoffe individuell dosiert werden. Auch die Herstellung von Kombinationen aus mehreren Arzneistoffen wäre möglich. Sind diese miteinander inkompatibel, können sie durch eine aufgedruckte Zwischenschicht voneinander getrennt werden. Da ein schlechter Geschmack von orodispersiblen Arzneiformen häufig ein kritischer Faktor für die Akzeptanz beim Patienten ist, könnte auch eine wohlschmeckende Abschlusschicht mit Aromen oder Süßungsmitteln aufgebracht werden.

Insgesamt ist die Herstellung von ODFs mit hochpotenten, niedrig dosierten Arzneistoffen unter Verwendung von Druckverfahren durch die Vermeidung von Arzneistoffabfall, die Verkleinerung von Sicherheitszonen, durch weniger Entwicklungsaufwand und durch die flexible Herstellung variabler Chargengrößen wirtschaftlicher als die klassische

Herstellungsmethode mittels Gießverfahren. Der Flexodruck war auf Grund der in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse als Druckverfahren besonders geeignet (Abschnitte 3.3.3 und 3.4.2). Eine Herstellung im Kleinstmaßstab ist ebenso möglich wie im Großmaßstab. Der Tintenstrahldruck hingegen ist für die Herstellung im Großmaßstab nur begrenzt einsetzbar. Allerdings ist die Dosis beim Tintenstrahldruck besser zu variieren, da die bedruckte Fläche einfach geändert werden kann. Beim Flexodruckverfahren ist ein teurer Wechsel des Druckformzylinders für eine Änderung der bedruckten Fläche notwendig. Die Einstellung der Dosis kann bei diesem Verfahren nur stufenweise über die Anzahl der Druckvorgänge vorgenommen werden. Allerdings konnte beim Einsatz des Tintenstrahldrucks bisher keine ausreichende Gleichförmigkeit des Gehalts erreicht werden (Abschnitt 3.3.5). Auch mit dem Tropfverfahren und dem Stempeldruck (Abschnitt 3.3.2) sowie mit dem Auftrag mittels Sprühdüsen (Abschnitt 3.3.4) war der Arzneistoffauftrag nicht ausreichend exakt und reproduzierbar genug.

Beim Tintenstrahldruck konnten nur partikelfreie und niedrigviskose Druckfarben eingesetzt werden. Die Verwendung eines Adhäsionsmittels war daher nicht möglich. Dieser erwies sich aber für die Haftung der Arzneistoffpartikel am Trägerfilm als essentiell. Durch den Einsatz von Schmelzen, der eine vollkommen lösungsmittelfreie Druckmethode darstellt, konnte ebenfalls keine ausreichende Haftung der Schmelze am Trägerfilm erzielt werden (Abschnitt 3.5).

Insgesamt wurde die Verwendung des Flexodruckverfahrens mit adhäsionsmittelhaltigen Drucksuspensionen und -lösungen für das Bedrucken von ODFs als am besten geeignet bewertet.

4. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die flexible Beladung von orodispersiblen Filmen (ODF) mit Arzneistoffen unter der Verwendung von Druckverfahren. ODFs sind besonders einfach einzunehmen und stellen dementsprechend eine ideale Arzneiform für pädiatrische und geriatrische Patienten dar. Eine flexible Beladung mit Arzneistoff macht ihren Einsatz für die personalisierte und individualisierte Medizin möglich.

Es wurden zunächst arzneistofffreie, orodispersible Trägerfilme entwickelt und diese anschließend erfolgreich mit Arzneistoffen bedruckt. Die Trägerfilme aus Hypromellose, Glycerol und Crospovidon zerfielen *in vitro* innerhalb von 45 s und waren mechanisch ausreichend stabil für den Druckprozess und die Handhabung durch den Patienten. Bei der Übertragung der Herstellung auf den Großmaßstab wurden Trägerfilme mit einer Länge von bis zu 100 m produziert.

Drucklösungen und Drucksuspensionen konnten erfolgreich auf die Trägerfilme aufgebracht werden. Druckschmelzen hingegen erwiesen sich auf Grund ihrer schlechten Haftung am Trägerfilm als ungeeignet. Durch den Einsatz von Ethanol als Lösungsmittel und Hypromellose als Adhäsionsmittel konnten die Trägerfilme bedruckt werden, ohne dass sie sich während des Druckprozesses auflösten oder ihre guten Zerfallseigenschaften verloren. Die Verwendung von Hypromellose erwies sich als essentiell, um eine gute Haftung des Arzneistoffs auf dem Trägerfilm zu erreichen.

Als Druckverfahren wurden ein Tropfverfahren, der Stempeldruck, der Flexodruck, der Tintenstrahldruck sowie der Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen eingesetzt und miteinander verglichen. Dabei erwiesen sich der Tintenstrahldruck als besonders flexibles, der Stempeldruck und das Tropfverfahren als besonders einfach durchzuführende Verfahren. Mittels Sprühdüsen gelang die höchste Arzneistoffbeladung. Insgesamt war der Flexodruck das am besten geeignete Verfahren, um orodispersible Trägerfilme zu bedrucken. Nach viermaligem Bedrucken konnten 1,1 mg Rasagilinmesilat mit einer relativen Standardabweichung von 1,5 % aufgebracht werden. Rasagilinmesilat lag dabei molekulardispers verteilt im Film vor. Durch mehrmaliges Bedrucken konnten unterschiedliche Arzneistoffstärken hergestellt werden. Eine Geschwindigkeit von 530 Filmen pro Minute war bei einer einfachen Bedruckung möglich. Mittels Flexodruck konnten auch Drucksuspensionen verarbeitet werden. Dies konnte mit Tadalafil als Modellarzneistoff gezeigt werden. Die mechanischen Eigenschaften und die Zerfallszeit der Filme wurden durch den Druckvorgang nicht beeinflusst.

Für einen Vergleich wurden neben den bedruckten ODFs erfolgreich ODFs mit Tadalafil und Rasagilinmesilat mittels Gießverfahren hergestellt. Im Vergleich zum Gießverfahren ist die Herstellung von ODFs durch Bedrucken flexibler. Die Trägerfilme können im Voraus hergestellt werden und bei Bedarf mit unterschiedlichen Arzneistoffen und -mengen bedruckt werden. Es wird außerdem weniger Arzneistoffabfall produziert. Zukünftig ist auch die Verarbeitung von hitzeempfindlichen Arzneistoffen unter schonenden Bedingungen möglich. Sicherheitsbereiche für hochpotente oder toxische Substanzen können kleiner gestaltet werden. Auch der Reinigungsaufwand wird geringer. Durch diese Einsparungen und durch die flexiblen

Einsatzmöglichkeiten des Druckverfahrens ist das Bedrucken von ODFs auch wirtschaftlich vorteilhaft.

Mittels konventionellem Gießverfahren hergestellte sowie bedruckte ODFs mit Rasagilinmesilat und Tadalafil wurden hinsichtlich ihrer Langzeitstabilität untersucht. Durch den Druckprozess wurde die Stabilität nicht beeinflusst. Nach dreimonatiger Lagerung zeigte sich sowohl bei den bedruckten als auch bei den mit dem Gießverfahren hergestellten ODFs mit Rasagilinmesilat ein Wirkstoffabbau. ODFs mit Tadalafil waren über mindestens drei Monate stabil. Die Lagerung bei hohen Luftfeuchten führte zu weichen, klebrigen Filmen, folglich ist, wie für ODFs üblich, eine vor Feuchtigkeit schützende Verpackung notwendig. Teilweise vorhandene Rasagilinmesilat-Kristalle lösten sich bei der Lagerung unter hoher Luftfeuchtigkeit auf.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden außerdem neue Charakterisierungsmethoden für die Druckflüssigkeiten und die hergestellten Filme entwickelt. Bereits bekannte Methoden wurden vergleichend hinzugezogen und gegebenenfalls auf die verwendeten Systeme übertragen. Für den Zerfallstester nach Europäischem Arzneibuch wurde ein neuer Probenhalter für ODFs entwickelt. Dieser Versuchsaufbau wurde sowohl für die Bestimmung der Zerfallszeit der Filme als auch für Freisetzungsuntersuchungen eingesetzt.

Orodispersible Filme wurden erfolgreich mit Arzneistoffen bedruckt. Mittels Flexodruck können arzneistofffreie Trägerfilme flexibel mit Arzneistoffen beladen werden. Das Verfahren kann im Kleinstmaßstab für die Herstellung von individualisierter und personalisierter Medizin genutzt werden. Im Großmaßstab ermöglicht dieses Verfahren aber auch eine flexible, industrielle Großproduktion von arzneistoffhaltigen Filmen mit orodispersiblen Eigenschaften.

Diese Arbeit liefert somit eine Grundlage für die weitere Entwicklung, Herstellung und Charakterisierung von ODFs.

5. Summary

Aim of this thesis was to load an orodispersible film with a drug substance by printing. Orodispersible films can be taken easily and, therefore, they are an ideal dosage form for paediatric and geriatric patients. Flexible loading with an active pharmaceutical ingredient enables their use in individualised and personalised medicine.

In this thesis, drug-free orodispersible carrier films were successfully developed and printed with active pharmaceutical ingredients. Carriers made of hypromellose, glycerol and crospovidone disintegrated *in vitro* within 45 s and had a suitable mechanical stability for printing and for handling by the patient. During the scale-up of the manufacturing process carrier films with up to 100 m in length were produced.

Printing solutions and printing suspensions could be applied onto the carrier films successfully, whereas melts were inapplicable due to their poor adhesion to the carrier. Using ethanol as solvent and hypromellose as adhesive, the carrier films could be printed without dissolving during the printing process or losing their fast disintegrating properties. Usage of hypromellose was mandatory to achieve good adhesion of the active pharmaceutical ingredient on the carrier film.

Dropping, stamping, flexography and inkjet printing as well as spraying with nozzles were used as printing techniques and compared to each other. Inkjet printing was highly flexible, whereas stamping and dropping could be carried out in an easy process. By spraying with nozzles the highest drug load was achieved. Overall, flexography was the most suitable technique to print on orodispersible carrier films. After four printing processes 1.1 mg Rasagiline mesylate were applied with a relative standard deviation of 1.5 %, whereby Rasagiline mesylate was molecularly dispersed within the film. Different dosages were produced flexibly by applying several printing processes. A printing speed of 530 films per minute was feasible for a one layer printing process. Drug suspensions could be processed with flexography, too. This was shown by using Tadalafil as model drug. Mechanical properties and disintegration times of the films were not affected by the printing process.

In addition to printed ODFs, conventional ODFs with Rasagiline mesylate and Tadalafil were manufactured using the common solvent casting approach. In comparison to the solvent casting technique, manufacturing of orodispersible films by printing is more flexible. The carrier films can be stored in advance and can be printed with different drug substances or amounts of active pharmaceutical ingredients if necessary. Further, less waste containing active pharmaceutical ingredient is produced. Processing heat-sensitive active pharmaceutical ingredients under gentle conditions will be possible in the future. Smaller safety areas for high-potent or toxic drug substances may be necessary. Further, cleaning can be done with less effort. Due to these savings and the flexible areas of application, printing on orodispersible films may be economically beneficial.

The storage stability of printed and solvent casted films was investigated. Stability was not affected by the printing process. After three months printed films as well as films produced by solvent casting showed a decreased content of Rasagiline mesylate. In contrast, orodispersible films with Tadalafil were stable for at least three months. Storage at high relative humidities led

to soft and sticky films. Therefore, a moisture protecting packaging is mandatory, which is already standard for commercialized orodispersible films. Partially crystallised Rasagiline mesylate dissolved during storage at high relative humidities.

Further, new characterisation methods for the inks and the produced films were developed in this thesis. Already existing methods were evaluated and transferred if applicable. A new sample holder for the pharmacopoeial disintegration tester, suitable for orodispersible films, was developed. This setup was used for disintegration and dissolution testing.

Drug printing of orodispersible films was performed successfully. Using flexography drug-free carrier films can be loaded with different drug dosages. This technique can be utilised for the manufacturing of individualised and personalised medicine in a small-scale setup. Further, using this technique as a large-scale setup enables a flexible industrial scale production of orodispersible films containing active pharmaceutical ingredients.

Therefore, this thesis provides fundamental knowledge for further development, manufacturing and characterisation of orodispersible films.

6. Experimenteller Teil

6.1. Materialien

In Tabelle 41 sind die verwendeten Arzneistoffe und die möglichen Verunreinigungen von Tadalafil aufgeführt. Tabelle 42 gibt einen Überblick über die Substanzen, die für die Filmherstellung verwendet wurden. Die für die Herstellung der Drucklösungen, -suspensionen und -schmelzen verwendeten Materialien sind in Tabelle 43 aufgelistet. Die Substanzen für die analytischen Versuche finden sich in Tabelle 44. Des Weiteren wurden für die Entwicklung und den Vergleich der Zerfallstests (Abschnitt 3.2.2) fünf unterschiedliche arzneistofffreie ODF-Rezepturen unterschiedlicher Dicke auf der Basis der filmbildenden Polymere Kollicoat[®] protect (Polyvinylalkohol-Polyethylenglykol-Copolymer und Polyvinylalkohol, BASF, Ludwigshafen, Deutschland), Pharmacoat[®] 606 (Hypromellose, Shin-Etsu, Tokio, Japan) oder Lycoat[®] RS 720 (modifizierte Erbsenstärke, Roquette, Lestrem, Frankreich) verwendet (Hoffmann *et al.* 2011b). Für den Vergleich der beiden Probenhalter für den modifizierten Zerfallstester nach Arzneibuch (Abschnitt 6.12.4) wurden Tadalafil- ODFs (Abschnitt 3.1), hergestellt mit dem Gießverfahren, und die arzneistofffreien ODFs mit unterschiedlichen Anteilen an Crospovidon aus der Trägerfilmoptimierung (Abschnitt 3.2.4.1) eingesetzt. Die Zusammensetzungen dieser ODFs finden sich in Abschnitt 6.2.1.

Tabelle 41: Arzneistoffe und Tadalafil-Arbeitsstandard und -Verunreinigungen

Substanz	Bezugsquelle
Rasagilinmesilat	Amino Chemicals, Marsa, Malta
Tadalafil	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Chloro-Acetyl-Verunreinigung	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Desmethyl-Verunreinigung	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Dimethylamino-Verunreinigung	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
L-Tadalafil-Verunreinigung	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Tadalafil-Arbeitsstandard	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien
Transisomer-Verunreinigung	Matrix Laboratories, Hyderabad, Indien

Tabelle 42: Substanzen für die Herstellung von Trägerfilmen und arzneistoffhaltigen ODFs

Substanz	Handelsname	Bezugsquelle
Carmellose-Natrium	Tylopur [®] C300	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Cellulose, mikrokristallin	Avicel [®] 101	Pharmatrans Sanaq, Basel, Schweiz
Cellulosepulver	Elcema [®] P100	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland
Croscarmellose-Natrium	Ac-Di-Sol [®] , Type SD-711	Interorgana, Köln, Deutschland
Crospovidon	Kollidon [®] CL-M	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Glycerol		Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Hypromellose	Klucel [®] EXF Pharm	Ashland Aqualon, Wilmington, USA
Hypromellose	Pharmacoat [®] 606	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Hypromellose	Methocel [®] E5 LV	Dow Wolff, Bomlitz, Deutschland
Kartoffelstärke		Emsland-Stärke, Emlichheim, Deutschland
Kieselsäure, hochporös	Syloid [®] Type 244FP	Grace, Worms, Deutschland
Siliciumdioxid, hochdispers	Aerosil [®] 200	Evonik Degussa, Essen, Deutschland
Wasser, gereinigt		Eigene Gewinnung mittels Destillation

Tabelle 43: Substanzen für die Herstellung von Drucklösungen/-suspensionen und -schmelzen

Substanz	Handelsname	Bezugsquelle
Aceton		Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Brillantblau		Ilperfund, Goch, Deutschland
Erythritol	InnVite [®] ER4511	InnoSweet, Braunschweig, Deutschland
Ethanol, absolut		Merck, Darmstadt, Deutschland
Glycerol		Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Hypromellose	Klucel [®] EXF Pharm	Ashland Aqualon, Wilmington, USA
Hypromellose	Pharmacoat [®] 606	Shin-Etsu, Tokio, Japan
Isopropanol		Merck, Darmstadt, Deutschland
Poloxamer 188	Lutrol [®] F68	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Poloxamer 407	Lutrol [®] F127	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Polyethylenglykol	Polyethylenglycol 4000 S	Clariant, Frankfurt am Main, Deutschland
Polyethylenglykol	Polyethylenglycol 10000 S	Clariant, Gendorf, Deutschland
Propylenglykol		Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Wasser, gereinigt		Eigene Gewinnung mittels Destillation
Xylitol		DHW Deutsche Hydrierwerke, Dessau-Roßlau, Deutschland

Tabelle 44: Substanzen für analytische Versuche

Substanz	Bezugsquelle
Acetonitril	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Calciumchlorid	Sigma-Aldrich, Seelze, Deutschland
Kaliumbromid	Sigma-Aldrich, Seelze, Deutschland
Kaliumchlorid	VWR, Leuven, Belgien
Kaliumdihydrogenphosphat	Grüssing, Filsum, Deutschland
Kaliumhydroxid	Grüssing, Filsum, Deutschland
Lithiumchlorid	VWR, Leuven, Belgien
Natriumbromid	Grüssing, Filsum, Deutschland
Natronlauge, 1 N	Merck, Darmstadt, Deutschland
Orthophosphorsäure	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Salzsäure, 1 N	Merck, Darmstadt, Deutschland
Triethylamin	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Wasser, gereinigt	Eigene Gewinnung mittels Destillation
Wasserstoffperoxid	Merck, Darmstadt, Deutschland

6.2. Herstellung der orodispersiblen Filme

6.2.1. Labormaßstab

Arzneistoffhaltige und arzneistofffreie ODFs wurden im Labormaßstab hergestellt. Tabelle 45 zeigt einen Überblick über die hergestellten Rezepturen und die verwendeten Beschichtungsdicken.

Hypromellose und Glycerol wurden unter Rühren in Wasser gelöst. Die weiteren Hilfsstoffe und der Arzneistoff wurden hinzugefügt und es wurde solange gerührt, bis eine homogene Masse entstand. Zum Entfernen von Luftblasen wurde wiederholt für ca. 30 s Vakuum angelegt. Bei einer der in Kapitel 3.2 näher beschriebenen Rezepturen wurde anstatt eines zusätzlichen Hilfsstoffs Luft durch starkes Rühren in die Beschichtungsmasse eingeschlossen. Die Beschichtungsmasse wurde auf einer Intermediärfolie aus Polyester mit einer Auftragsgeschwindigkeit von 6 mm/s ausgestrichen. Dazu wurde ein Erichssen Film Applicator 509/1 (Erichssen, Hemer, Deutschland) mit verstellbarer Rakel verwendet. Die Filme wurden bei Raumtemperatur getrocknet und mit einem Skalpell zu ODFs mit einer Größe von 2 x 3 cm geschnitten.

Tabelle 45: Zusammensetzungen und Beschichtungsdicken der im Labormaßstab hergestellten ODFs

hergestellt Filme (Abschnitt)	Arznei- stoff ¹	Hypro- mellose	Glycerol	Cros- povidon	X ²	Wasser	Beschich- tungsdicke
	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[µm]
arzneistoffhaltige ODFs (3.1)	0,89	13,88	4,16	4,66	-	76,41	400
arzneistofffreie Trägerfilme (3.2.4.3, 3.3, 3.4, 3.5)	-	14,0	4,2	4,7	-	77,1	400
Filme „Auswahl der Hilfsstoffe“ (3.2.3)	-	14,0	4,2	-	1,5	80,3	400
	-	14,0	4,2	1,5	-	80,3	417
Filme „Einfluss des Crospovidon- gehalts“ (3.2.4.1)	-	14,0	4,2	2,5	-	79,3	411
	-	14,0	4,2	4,7	-	77,1	400
	-	14,0	4,2	6,5	-	75,3	391
Filme „Einfluss des Feststoffgehalts“ (3.2.4.2)	-	14,0	4,2	4,7	-	77,1	400
	-	17,0	5,1	4,7	-	73,2	342
	-	20,0	6,0	4,7	-	69,3	298

¹ Arzneistoff: Rasagilinmesilat oder Tadalafil² X: Carmellose-Natrium, Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, hochporöse Kieselsäure, Hypromellose, Hypromellose + Luft, Hyprolase, mikrokristalline Cellulose oder Stärke

6.2.2. Übertragung der Trägerfilmherstellung vom Labor- auf den Großmaßstab

Für zwei ODF-Rezepturen wurde die Herstellung vom Labormaßstab auf den Großmaßstab übertragen. Tabelle 46 zeigt ihre Zusammensetzung. Als Hypromellosen wurden sowohl Pharmacoat[®] 606 als auch Methocel[®] E5 LV eingesetzt.

Tabelle 46: Zusammensetzung und Masseauftrag der im Großmaßstab hergestellten ODFs

	Hypro- mellose	Glycerol	Cros- povidon	Wasser	Masse- auftrag
	[%]	[%]	[%]	[%]	[g/m ²]
arzneistofffreie ODFs (3.2.5)	14,0	4,2	4,7	77,1	65 ± 3

In einer TZ 20-Liter Polymerisationsapparatur (Juchheim Laborgeräte, Bernkastel Kues, Deutschland), die als geschlossenes Ansatzbehältnis mit Rührwerkzeug verwendet wurde, wurden Ansätze á 10,93 l (entspricht 2,5 kg Feststoffanteil) hergestellt. Hypromellose und Crospovidon wurden in 80 °C heißem Wasser suspendiert und Glycerol hinzugegeben. Der Ansatz wurde unter Rühren (50 bis 100 U/min) auf 20 °C abgekühlt, bis eine homogene Beschichtungsmasse entstand. Zum Entfernen von Luftblasen wurde Vakuum angelegt. Auf der Laborbeschichtungsanlage LBA 16 (Pagendarm BTT, Hamburg, Deutschland), ausgerüstet mit einer Kommarakel, wurde die Masse auf eine Intermediärfolie aus Polyester ausgestrichen. Die Auftragsgeschwindigkeit betrug 1,5 m/min. Die Streichbreite betrug 340 mm. Die Beschichtungsmasse wurde in einem Ofen mit vier Heizzonen bei ansteigender Temperatur von 40 °C, 60 °C, 75 °C und 80 °C getrocknet. Der entstandene Film wurde auf Mutterrollen von bis zu 100 m Länge aufgerollt. Diese wurde dann mit der Schneid- und Wickelmaschine SM 4S/Q (Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) im S-Schnittverfahren zu Tochterrollen von 20 mm Breite geschnitten.

6.3. Bedrucken von orodispersiblen Filmen

6.3.1. Bedrucken mit dem Tropfverfahren und Stempeldruck

6.3.1.1. Herstellung der Drucklösung

Es wurde eine fünfprozentige Hyprolöse-Lösung mit Ethanol als Lösungsmittel hergestellt. Rasagilinmesilat (10 %) und gegebenenfalls Brillantblau (0,5 %) wurden hinzugegeben. Die Rezeptur wurde solange gerührt, bis Arzneistoff und Farbstoff vollständig gelöst waren und sich eine homogene Drucklösung gebildet hatte.

6.3.1.2. Herstellung der Druckschmelze

Die Poloxamere, die PEGs, Erythritol, Xylitol, Rasagilinmesilat wurden einzeln oder in den in Tabelle 47 aufgeführten Kombinationen bei bis zu 170 °C aufgeschmolzen. Darüber hinaus wurde eine Schmelze aus 78 % Erythritol, 16 % Glycerol und 6 % Hyprolöse hergestellt.

Tabelle 47: Zusammensetzung der verwendeten Druckschmelzen; angegeben ist das Masseverhältnis A:B

A	B	Erythritol	Poloxamer 188	Poloxamer 407	PEG 4000	PEG 10000
Glycerol		-	-	-	10:90	10:90
Rasagilinmesilat		10:90	10:90	10:90	10:90	10:90
Hypromellose		10:90	-	-	-	-
Hyprolöse		10:90	-	-	-	-

6.3.1.3. Drucktechnik

Als arzneistofffreie Filme wurden die unter 6.2.2 beschriebenen Tochterrollen, hergestellt mit Pharmacoat® 606, in ODFs mit einer Länge von 3 cm geschnitten.

Für das Bedrucken mit Arzneistofflösungen wurden die arzneistofffreien ODFs mit Hilfe von Vakuum auf einem Büchnertrichter fixiert. Mit einer Eppendorfpipette wurden 16 µl Drucklösung zentral auf den Film getropft. Alternativ wurden 20 µl Drucklösung zentral auf dem Film platziert und anschließend mit einem planen Röntgen-Tablettenstempel von 12 mm Durchmesser flach ausgebreitet. Das Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur entfernt.

Für das Bedrucken mit Schmelzen wurden die arzneistofffreien ODFs in Diarahmen (Quickpoint Dia-Rähmchen, 24 x 36 mm Hanns Loersch, Straelen, Deutschland) fixiert. Mit einer Eppendorfpipette wurden 20 µl Druckschmelze zentral auf den Film getropft. Alternativ wurde die Druckschmelze mit einem auf bis zu 170 °C erhitzten Tablettenstempel zentral auf dem Film platziert. Dazu wurde ein planer Röntgen-Tablettenstempel mit einem Durchmesser von 12 mm verwendet. Die bedruckten ODFs wurden auf Raumtemperatur abgekühlt.

6.3.2. Bedrucken mit dem Flexodruckverfahren

6.3.2.1. Herstellung der Drucklösung

Die Drucklösung wurde wie unter 6.3.1.1 beschrieben hergestellt.

6.3.2.2. Herstellung der Drucksuspension

Eine wässrige Suspension mit 8,33 % Hyprolöse und 16,67 % Tadalafil wurde fünfmal auf einen Dreiwalzenstuhl mit Keramikwalzen gegeben. Mit der ausgewählten Spalteinstellung „0“ entstand eine feinkörnige, homogene Paste ohne Pulvernester. Die Paste wurde ausgestrichen, bei 50 °C auf einen Restwassergehalt <1 % getrocknet und zu Plättchen gebrochen. Die Plättchen wurden in Ethanol gegeben und gerührt, so dass sich eine fünfprozentige Hyprolöse-Lösung ergab, in der 10 % Tadalafil suspendiert vorlagen. Die Drucksuspension wurde anschließend mit 0,5 % Brillantblau eingefärbt.

6.3.2.3. Flexodruck

Flexodruck ist ein Walzendruckverfahren nach dem Hochdruckprinzip. Einen schematischen Überblick zeigt Abbildung 87. Es wurde ein Flexodruckgerät F.P.100/300 (Saueressig, Vreden, Deutschland) eingesetzt. Die Druckbreite wurde auf 20 mm reduziert. Wickeleinrichtungen und Antriebstechnik wurden durch die tesa SE (Hamburg, Deutschland) optimiert. Für das Flexodruckverfahren wurden die unter 6.2.2 beschriebenen Tochterrollen mit einer Breite von 2 cm verwendet.

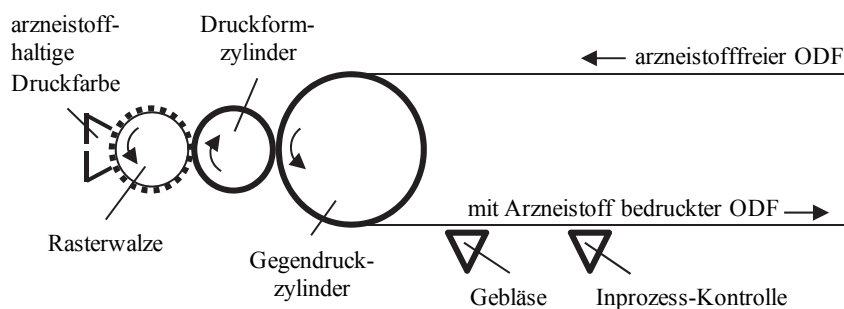


Abbildung 87: Schematische Übersicht über das Flexodruckverfahren

Die Druckfarbe wird mittels eines Kammerrakelsystems auf die Rasterwalze aufgetragen. Die Rasterwalze ist mit Vertiefungen, sogenannten Nöpfchen, ausgestattet. Für die Arbeit wurde eine Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ und 54 Linien/cm (Chrom, Saueressig, Vreden, Deutschland) oder alternativ eine Rasterwalze mit einem Schöpfvolumen von $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ 25 Linien/cm (Chrom, Zecher, Paderborn, Deutschland) verwendet. Die unterschiedliche Geometrie der Nöpfchen ist in Abbildung 88 dargestellt. Durch das Kammerrakelsystem und die Anzahl und Geometrie der Nöpfchen wurde das Volumen der Druckfarbe determiniert. Die Druckfarbe wurde von der Rasterwalze auf den Druckformzylinder transferiert. Es wurde ein EPDM-Druckformzylinder mit 50 Shore (A) Härte verwendet. Der Druckformzylinder übertrug die Farbe auf den Trägerfilm, der durch den Gegendruckzylinder gegen den Druckformzylinder gepresst wurde. Der bedruckte ODF wurde durch ein Gebläse getrocknet. Optional kann nach dem Gebläse eine Inprozess-Kontrolleinheit wie z. B. ein Licht-Transmissionsdetektor installiert werden. Anschließend wurde der Film wieder aufgerollt. Der Druckvorgang wurde bis zu viermal wiederholt. Die Druckgeschwindigkeit betrug 16 m/min. Nach dem letzten Druckvorgang wurde der Film in die endgültige Länge von 3 cm geschnitten.

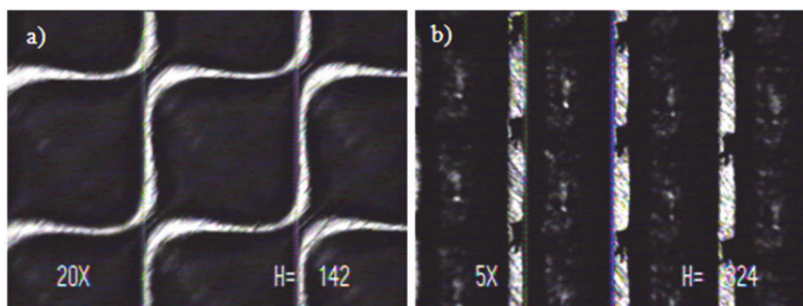


Abbildung 88: Rasterwalzen: a) $11,71 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ b) $80 \text{ cm}^3/\text{m}^2$ (Mikroskopie; Aufnahmen der tesa SE)

6.3.3. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen

6.3.3.1. Herstellung der Drucklösung

Für das Besprühen von ODFs wurde eine Drucklösung wie in Abschnitt 6.3.1.1 beschrieben verwendet.

6.3.3.2. Arzneistoffauftrag mittels Sprühdüsen

Der 2 cm breite arzneistofffreie Film (vergl. 6.2.2, Tochterrollen, Pharmacoat® 606) wurde mit Intermediärfolie auf einer Teflonrolle von 10 cm Durchmesser befestigt und mit einer Umdrehungsgeschwindigkeit von ca. 11,5 U/min bewegt. Die Drucklösung wurde mit einer Schlauchpumpe (sci 323, Watson Marlow, Falmouth Cornwall, Großbritannien) bei einer Fördermenge von ca. 4,7 g/min (25 U/min) und 1 bar Druckluft über eine Zweistoffdüse (Modellreihe 970, Form 0, verlängerter Flüssigkeitseinsatz mit 0,5 mm Bohrung; Düsen-Schlick, Untersiemau/Coburg, Deutschland) versprüht. Der Abstand der Düse zum Film betrug ca. 4 cm. Der Film wurde für zwei Umdrehungen besprüht und anschließend für zehn Umdrehungen nicht besprüht. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt.

6.3.4. Bedrucken mit dem Thermischen Tintenstrahldruck

6.3.4.1. Herstellung der Drucklösung

Für den Tintenstrahldruck wurde eine 30:70 (V/V) Mischung aus Propylenglykol und Wasser mit einer Rasagilinmesilat-Konzentration von 100 mg/ml verwendet. Diese Lösungsmittelmischung wurde bereits von Sandler *et al.* erfolgreich für den Tintenstrahldruck eingesetzt (Sandler *et al.* 2011).

6.3.4.2. Thermischer Tintenstrahldruck

Beim thermischen Tintenstrahldruck besteht der Druckkopf aus kleinen Kammern, die mit der Druckfarbe gefüllt sind. Auf der dem Film zugewandten Seite der Kammer befindet sich eine kleine Bohrung. An einer anderen Seite sind Heizelemente installiert, die einen Teil der wässrigen Druckfarbe schlagartig erhitzen. Durch die entstandene Dampfblase bildet sich ein Druck, der einen Tropfen der Tinte aus der Bohrung drückt. Beim Kollabieren der Gasblase bildet sich ein Unterdruck, durch den die Kammer mit Druckfarbe aus einem Reservoir wieder vollständig gefüllt wird. Die Tropfen werden durch sich wiederholende Impulse nach Bedarf (*„Drop on Demand“-Technologie*) erzeugt (Buanz *et al.* 2011).

Als Ausgangsmaterial wurden die unter 6.2.1 beschriebenen Filme mit Pharmacoat® 606 und 4,7 % Crospovidon verwendet. Diese wurden nach dem Trocknen nicht direkt auf die endgültige Filmgröße, sondern zunächst auf DIN A4 Größe geschnitten. Die Filme blieben für den Druckvorgang auf der Intermediärfolie fixiert. Es wurde ein Canon thermal inkjet Drucker (Pixma MP495, Canon, Tokio, Japan) mit einer InkJet cartridge 372 Patrone (pink code J3CANOG512, EU) verwendet. Die Patrone wurde geleert, gesäubert und zunächst mit einer arzneistofffreien Drucklösung gefüllt. Es wurden drei Druckvorgänge durchgeführt. Anschließend wurde die arzneistofffreie Drucklösung durch die arzneistoffhaltige ersetzt. In Word 2010 (Microsoft, Redmond, USA) wurden schwarze Rechtecke mit einer Größe von 16 mm x 26 mm erstellt und anschließend auf die arzneistofffreien Filme gedruckt. Es wurde in Standarddruckqualität bei automatischer Anpassung der Farbintensität gedruckt. Der Druckvorgang wurde bis zu neunmal wiederholt. Zwischen den Druckvorgängen wurden die Filme bei Raumtemperatur für ein bis zwei Stunden getrocknet. Die fertig bedruckten und getrockneten Filme wurden auf eine Größe von 2 x 3 cm geschnitten.

6.4. Rheologie

Die dynamische Viskosität der Beschichtungsmassen sowie der Drucklösungen und -suspensionen wurde mit einem Rotationsviskosimeter (Kinexus, Malvern Instruments, Worcestershire, UK) bestimmt. Gemessen wurde mit einer Platte-Kegel-Messgeometrie mit einem Durchmesser von 40 mm und einem Öffnungswinkel von 4°. Bei ethanolischen Drucklösungen oder -suspensionen wurde eine Lösungsmittelfalle verwendet. Die Messtemperatur betrug 25 °C. Es wurden stationäre Schubspannungsrampen für einen Scherratenbereich von 1 bis 1000 s⁻¹ gefahren. Die Messung wurde einmal wiederholt.

6.5. Oberflächenspannung

Die Bestimmung der Oberflächenspannung der Drucklösungen erfolgte mittels Tensiometer K100 (Krüss, Hamburg, Deutschland) bei 20 °C unter Verwendung einer Wilhelmy-Platte. Der Mittelwert und die Standardabweichung von 10 Messungen wurden berechnet.

6.6. Kontaktwinkelmessungen

Kontaktwinkelmessungen der Drucklösungen auf arzneistofffreien ODFs wurden mit dem Kontaktwinkelmessgerät DSA 100 (Krüss, Hamburg, Deutschland) durchgeführt. Für die Auswertung wurde die „sessile drop“ Methode verwendet. Es wurden jeweils sechs Messungen durchgeführt und Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

6.7. Laserdiffraktometrie

Für die Bestimmung der Teilchengröße von Tadalafil vor und nach dem Vermahlen wurde die Tadalafil-Suspension (Abschnitt 6.3.2.2) im Dispersionsmedium dispergiert. Als Medium wurde eine wässrige, gesättigte und filtrierte Tadalafil-Lösung eingesetzt, um ein Auflösen der zu untersuchenden Partikel im Medium zu verhindern. Die Dispersion wurde in einer 50 ml Küvette mit einem Helos Laserdiffraktometer (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland), ausgestattet mit der Nassdispergiereinheit Cuvette und einer Messlinse für den Größenbereich 1,8 bis 350 µm, untersucht. Die Rührgeschwindigkeit betrug 500 U/min, die Messzeit 20 s.

6.8. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)

Thermoanalytische Untersuchungen wurden mit dem DSC-1 Gerät (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) und einer Software zur Auswertung (Star^e 9.20, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden ca. 5 mg Probe eingesetzt. Aluminiumtiegel mit perforiertem Deckel wurden verwendet, wobei ein leerer Tiegel als Referenz diente. Die Messzelle wurde mit 70 ml/min Stickstoff gespült. Probenmischungen wurden zunächst bei einer Aufheizrate von 10 °C/min von 0 °C bis maximal 180 °C aufgeheizt und anschließend mit einer Abkühlrate von 20 °C/min wieder auf 0 °C abgekühlt. Es folgte ein weiterer Aufheizzyklus von 0 °C bis maximal 220 °C bei einer Aufheizrate von 10 °C/min. Reinstoffe wurden zunächst mit einer Aufheizrate von 20 °C/min von 20 °C auf 120 °C aufgeheizt und anschließend mit einer Abkühlrate von 20 °C wieder auf 20 °C abgekühlt. Es folgte ein weiterer Aufheizzyklus von 20 °C bis maximal 250 °C bei einer Aufheizrate von 10 °C. Die Untersuchungen wurden je zweifach ausgeführt.

6.9. Röntgendiffraktometrie

Es wurden Röntgendiffraktogramme der ODFs und der Ausgangssubstanzen aufgenommen. Dazu wurde ein X'Pert PRO Diffraktometer (PANalytical, Almelo, Niederlande) bestückt mit einer Cu-K α -Strahlungsquelle ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) bei 40 kV und 40 mA betrieben. Es wurde ein Probenhalter ohne Streuuntergrund (Silicium-Einkristallscheibe, Durchmesser 32 mm, Dicke 2 mm; PANalytical, Almelo, Niederlande) verwendet. Die Proben wurden im Reflexionsmodus

von 10° bis 50° (2θ) vermessen. Die Abtastezeit betrug $0,0423^\circ/\text{min}$, die Abtastschrittweite $0,0167^\circ$.

6.10. Morphologie der Filme

6.10.1. Dicke

Die Filmdicke wurde mit einer Mikrometerschraube (Mitutoyo, Kawasaki, Japan) bestimmt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet ($n = 6$).

6.10.2. Flächengewicht

Zur Bestimmung des Flächengewichts wurden je zehn ODFs gleichzeitig gewogen (Waage CP 224S, Sartorius, Göttingen, Deutschland). Die Messung wurde zweimal wiederholt und der Mittelwert in g/m^2 angegeben.

6.10.3. Visuelle Bewertung

Die ODFs wurden visuell hinsichtlich ihrer Farbe und ihrer Homogenität beurteilt. Es wurde auf eventuell vorhandene Partikel, Risse und Luftblasen geachtet.

6.10.4. Fotografie

Die ODFs wurden mit einer Nikon D300 (Nikon, Tokio, Japan) Digitalkamera fotografiert. Dazu wurden die ODFs in einem Diarahmen (Quickpoint Dia-Rähmchen, $24 \times 36 \text{ mm}$, Hanns Loersch, Straelen, Deutschland) fixiert. Als Hintergrund diente schwarzer oder weißer Tonkarton.

6.10.5. Polarisations- und Lichtmikroskopie

Die Filme wurden mithilfe eines Polarisationsmikroskops auf vorhandene Kristalle untersucht. Es wurde ein DMLB-Mikroskop (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) im Durchlichtmodus verwendet. Dasselbe Gerät ohne Polarisationsfilter wurde zur Aufnahme lichtmikroskopischer Bilder eingesetzt.

6.10.6. Rasterelektronenmikroskopie

Von den ODFs wurden rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen erstellt. Dazu wurden die Proben mit dem Agar Manual Sputter Coater B7340 (Agar Scientific, Stansted, Großbritannien) 180 s mit Gold besputtert. Anschließend wurde ein Rasterelektronenmikroskop Leo 1430 VP (Leo Electron Microscopy, Cambridge, Großbritannien) bei einer Arbeitsspannung von 23 bis 24 kV für die Aufnahmen verwendet.

6.10.7. Bildgebende Nahinfrarotspektroskopie

Zur Untersuchung der Arzneistoffverteilung innerhalb der ODFs wurden diese mit dem NIR-CI 2450 (Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien) vermessen. Das Gerät war mit Polarisatoren und einem $38,7 \text{ }\mu\text{m}/\text{Pixel}$ bzw. $21 \text{ }\mu\text{m}/\text{Pixel}$ Objektiv ausgerüstet. Ein Spektralbereich von 1200 bis 2400 nm wurde bei einer Auflösung von 10 nm untersucht. Bei der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie wird neben der spektralen Information auch eine

ortsaufgelöste Information erhalten. Es entsteht ein dreidimensionaler Datensatz. Die ortsaufgelöste Information ist dabei durch die x- und y-Richtung angegeben. Diese ist in Pixel eingeteilt. In z-Richtung wird die spektrale Information angegeben. Für jedes Pixel kann also eine Reflexionsintensität für Licht jeder gemessenen Wellenlänge angegeben werden. Zur Aufnahme der Datensätze wurde der ‚guided mode‘ der SapphireGo-Software (Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien) verwendet: Bevor dabei die Probe vermessen werden kann, müssen zunächst Datensätze für eine ‚dark‘-Probe (keine Reflexion) und eine ‚background‘-Probe (99 % Reflexion) aufgenommen werden. Anschließend wurden die Probandaten durch folgende Korrektur erhalten:

$$R = \frac{S - D}{B - D} \quad \text{(Gleichung 3)}$$

Dabei ist R der resultierende Reflexions-Datensatz der Probe, S der Originaldatensatz der Probe, D der Datensatz der ‚dark‘-Probe und B der Datensatz der ‚background‘-Probe. Diese Berechnung wurde für jedes Pixel und für jede Wellenlänge durchgeführt. Als Hintergrund für die Proben wurde die ‚background‘-Probe verwendet.

Die Auswertung erfolgte mit der ISys 5.0 Software (Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien). Zunächst wurden sogenannte ‚bad pixels‘ (Pixel ohne Reflexionswert durch Defekte im Detektor) durch den jeweils errechneten Mittelwert der umliegenden Pixel ersetzt. Anschließend wurden die Daten mit der folgenden Gleichung von Reflexion in Absorption transformiert:

$$A = \log \frac{1}{R} \quad \text{(Gleichung 4)}$$

Dabei ist A der Absorptionswert und R der Reflexionswert.

Die Spektren wurden mit einer Standardisierung der Spektren mittels ‚Standard Normal Variate‘ (SNV) Transformation normalisiert (Gendrin *et al.* 2008; Kessler 2007).

Neben den arzneistoffhaltigen ODFs wurden Datensätze arzneistofffreier ODFs und der reinen Arzneistoffe aufgenommen und ebenfalls wie beschrieben vorbehandelt. Eine Referenzbibliothek wurde aus jeweils mindestens 800 der vorbehandelten Spektren der reinen Arzneistoffe und eines arzneistofffreien ODFs erstellt. Diese Referenzspektren wurde genutzt, um ein multivariate Regression zu erstellen. Es wurde eine Partial Least Square Regression 2 (PLS 2) mit drei Hauptkomponenten durchgeführt (Kessler 2007). Das erstellte Modell wurde auf die Datensätze der arzneistoffhaltigen ODFs angewendet. Jedem Pixel wird damit eine Ähnlichkeit mit den Referenzsubstanzen zugewiesen. Diese liegt zwischen 0 (keine Ähnlichkeit mit der Referenzsubstanz) und 1 (vollkommene Übereinstimmung mit der Referenzsubstanz), wobei auch Werte unterhalb von 0 und oberhalb von 1 nicht ausgeschlossen sind. Der Vorteil der PLS 2 liegt darin, dass die Berechnung für alle Referenzsubstanzen gleichzeitig erfolgt. Da bei der bildgebenden Nahinfrarotspektroskopie auch ortsaufgelöste Information verwertet werden kann, wird eine Ähnlichkeitsverteilung in Form eines Falschfarbenbildes erhalten. Die Farbskala reicht dabei von blau (geringe Ähnlichkeit mit der Referenzsubstanz) bis rot (höhere Ähnlichkeit mit

der Referenzsubstanz). Dabei kann die Farbskala von 0 bis 1 oder auch über einen kleineren Bereich der Ähnlichkeitswerte skaliert sein. Anhand der Falschfarbenbilder wurde die Verteilung einer Substanz in den ODFs bewertet.

Zur Überprüfung des Modells wurde es auf zusammengesetzte Aufnahmen der Referenzsubstanzen angewendet. Das Modell wurde nur dann akzeptiert, wenn die Ähnlichkeiten mit den Referenzsubstanzen richtig vorhergesagt wurden.

Nach Erstellen der Falschfarbenbilder wurden stichprobenartig Spektren verschiedenfarbiger Pixel mit den Spektren der Referenzsubstanzen verglichen.

6.11. Zugprüfungen

Die mechanischen Eigenschaften der ODFs wurden nach DIN EN ISO 527-1 und 527-3 bestimmt (Deutsches Institut für Normung 1996, 2003; Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2009). Dazu wurde der spezifizierte Probekörper (Abbildung 89) in ein Universalprüfgerät H 10 KM (Hess, Sonsbeck, Deutschland) eingespannt und mit einer Geschwindigkeit von 50 mm/min auseinandergezogen.

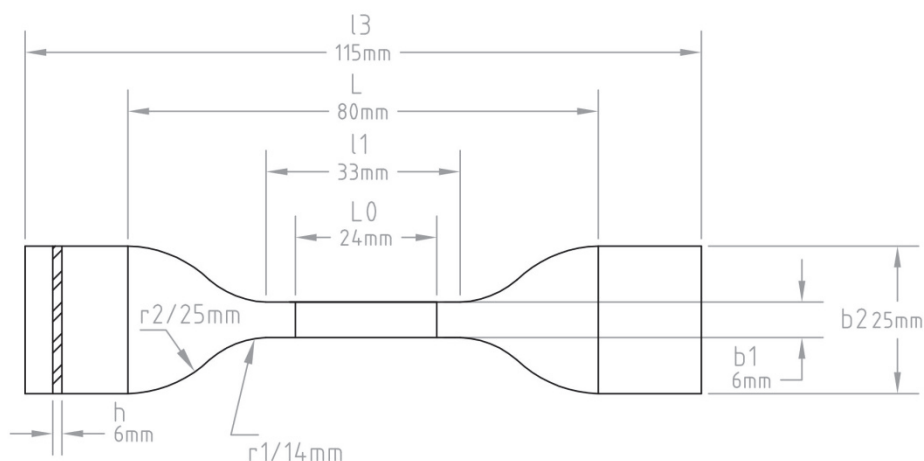


Abbildung 89: Probekörper für Zugprüfungen (Deutsches Institut für Normung 2003); L - Anfangsabstand der Einspannklemmen; L0 - Messlänge

Die Zugkraft F [N] und die Dehnung ε_t [%] wurden aufgenommen. Die nominelle Dehnung ε_t [%] errechnet sich aus:

$$\varepsilon_t \% = \frac{\Delta L}{L} \times 100 \quad (\text{Gleichung 5})$$

mit:

- ΔL - Vergrößerung der Probekörperlänge zwischen den Klemmen [mm]
- L - Einspannlänge am Probekörper zum Zeitpunkt 0 [mm]

Die Spannung σ [MPa] ist die auf die Anfangsquerschnittsfläche bezogene Zugkraft. Die Zugkraft zum Zeitpunkt des Bruchs F_B [N] und die nominelle Dehnung zum Zeitpunkt des Bruchs ε_{tB} [%] wurden bestimmt und die Bruchspannung σ_B [MPa] berechnet. Des Weiteren

wurden die maximale Zugkraft $F_{\max}$ [N] und die maximale nominelle Dehnung $\varepsilon_{\max}$ [%] bestimmt. Die Messung wurde an fünf weiteren Probekörpern wiederholt und Mittelwert und Standardabweichung berechnet ($n = 6$). Messungen wurden nur dann als gültig bewertet, wenn der Probekörper innerhalb der Messlänge L_0 (Abbildung 89) riss.

6.12. Zerfallstests

6.12.1. Petrischalenmethode

Die Bestimmung der Zerfallszeit der ODFs wurde in einer Petrischale mit einem Durchmesser von 5,6 cm mit 3 ml Wasser durchgeführt (El-Setouhy und El-Malak 2010; Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2010). Der ODF wurde in die Petrischale mit Wasser gegeben und diese gleichmäßig bewegt. Die Zeit bis zum vollständigen Zerfall des Films wurde gestoppt. Der Test wurde fünfmal wiederholt ($n = 6$). Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

6.12.2. Diarahmenmethode

Für die Diarahmenmethode zur Bestimmung der Zerfallszeit der ODFs wurde der Film in einen Diarahmen geklemmt und dieser waagrecht auf den Rand einer Petrischale gelegt (Garsuch 2009; Garsuch und Breitzkreutz 2010). Ein Tropfen Wasser von 200 μ l wurde zentral auf dem Film platziert. Die Zeit bis der Tropfen durch den Film durchgesickert war, wurde gestoppt. Es wurden jeweils sechs Tests durchgeführt und Mittelwert und Standardabweichung bestimmt.

6.12.3. Zerfallstester nach Ph. Eur.

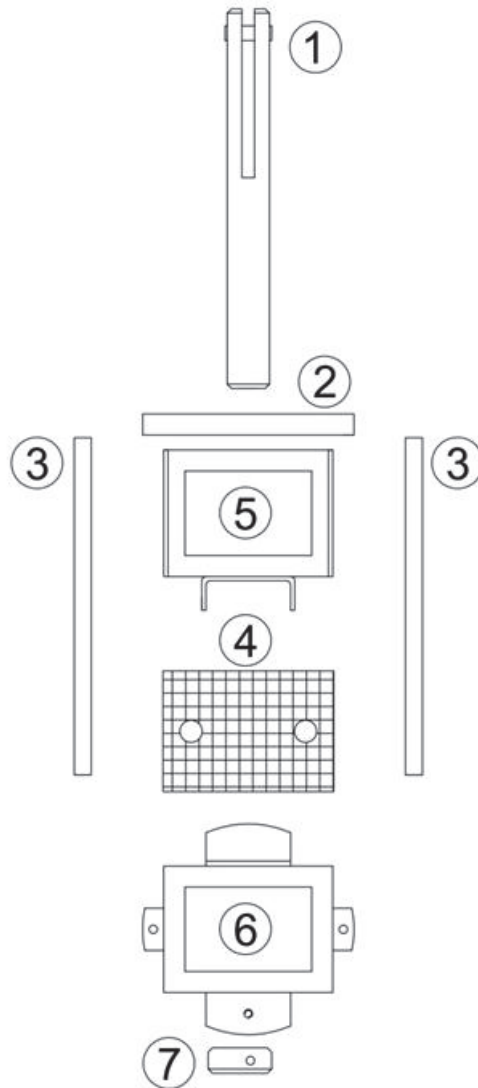
Die Zerfallszeit der ODFs wurde nach der Arzneibuchmonographie 2.9.1 „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ (Ph. Eur. 7.0) bestimmt. Als Prüfmedium wurde Phosphatpuffer pH 7,4 Ph. Eur., temperiert auf 37 °C, verwendet. Der Test wurde in einem Zerfallstester ZT4 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) jeweils sechsmal durchgeführt. Es wurden Disks verwendet. Die Zeit bis zum vollständigen Zerfall des ODFs wurde gestoppt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

6.12.4. Modifizierter Zerfallstester

Der Zerfallstester ZT4 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) nach Ph. Eur. wurde mit einem neuen Probenhalter ausgerüstet, der ein waagrechtes Eintauchen der ODFs in das Prüfmedium ermöglichte. Für den Prototyp wurde eine Plexiglasvorrichtung mit einem Diarahmen als Filmhalterung eingesetzt (Hoffmann *et al.* 2011b). Als Prüfmedium wurden 300 ml Wasser oder Phosphatpuffer pH 7,4, temperiert auf 37 °C, verwendet.

Basierend auf dem Prototyp wurde ein optimierter Probenhalter aus Edelstahl entwickelt und hergestellt. Eine Übersichtszeichnung und die Detailzeichnung der sieben Bauteile zeigen Abbildung 90 und Abbildung 91. Als neues Gefäß für das Prüfmedium wurde ein typisches Düsseldorfer Altbierglas mit einem Durchmesser von 65 mm, einer Höhe von 105 mm und einem Eichvolumen von 0,2 l in das Wasserbad des Zerfallstesters eingehängt. Als Prüfmedium wurde 75 ml Wasser bei 37 °C verwendet.

Es wurden jeweils sechs Tests durchgeführt und Mittelwert und Standardabweichung berechnet.



**Abbildung 90: Übersichtszeichnung des Probenhalters aus Edelstahl für den modifizierten Zerfallstester;
1- Aufhänger, 2 - Querbalken, 3 - seitliche Halterungen, 4 - Drahtnetz, 5 - Klemmvorrichtung, 6 - Unterteil,
7 - SchlieÙe**

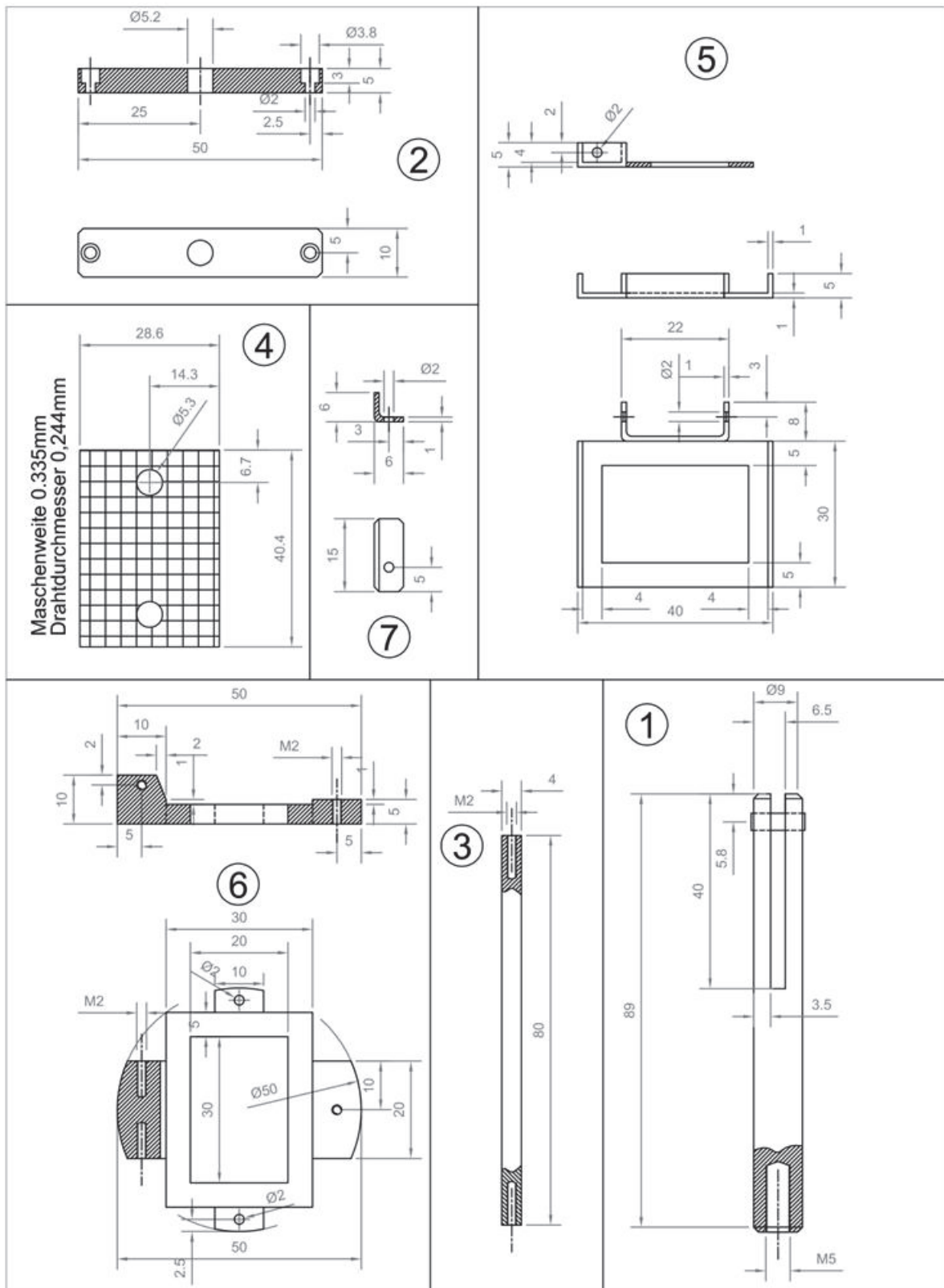


Abbildung 91: Detailzeichnung des Probenhalters aus Edelstahl für den modifizierten Zerfallstest; Angaben in mm;
 1- Aufhänger, 2 - Querbalken, 3 - seitliche Halterungen, 4 - Drahtnetz, 5 - Klemmvorrichtung, 6 - Unterteil,
 7 - Schließe

6.12.5. Rotierender Schwamm

Ein neu entwickelter Zerfallstest „Rotierender Schwamm“ wurde mit ODFs in der Form des Prüfkörpers nach DIN EN ISO 527-3 Typ 2 (siehe 6.11) durchgeführt (Deutsches Institut für Normung 2003; Hoffmann *et al.* 2011b). Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 92 dargestellt. Ein Ende des Prüfkörpers wurde fixiert, das zweite Ende mit einem magnetischen Gewicht beschwert, damit der Film senkrecht herabhing. Eine Farbbrolle, imprägniert mit Wasser, rotierte an einer Seite des Prüfkörpers. Das Reißen des ODFs und das Herabfallen des Gewichts markierten den Endpunkt des Tests. Der Test wurde zweimal wiederholt. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

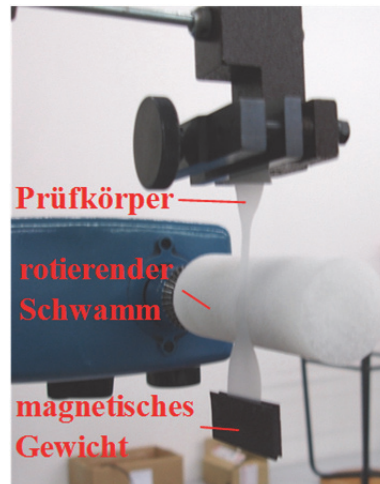


Abbildung 92: Versuchsaufbau der Testmethode "Rotierender Schwamm"

6.12.6. *In vivo* Zerfallstest

Mit arzneistofffreien ODFs wurde ein *in vivo* Zerfallstest einfach verblindet mit acht freiwilligen Testpersonen über 18 Jahren (je vier Frauen und Männer) durchgeführt. Die Probanden sollten dabei die Zeit stoppen, bis sich der ODF ihrer Meinung nach komplett aufgelöst hatte. Zunächst erhielt jeder Proband zwei ODFs zur Probe, um ein Gefühl für die neue Arzneiform entwickeln zu können. Anschließend wurde jede Filmcharge von jedem Probanden zweimal in variierender Reihenfolge getestet und die Zeit bis zum vollständigen Zerfall gestoppt. Vor jedem Test sollten die Probanden Wasser trinken. Mittelwert und Standardabweichung wurden berechnet.

6.13. Gehaltsbestimmung

Die Gehaltsbestimmung der arzneistoffhaltigen ODFs erfolgte mit validierten HPLC-Methoden. Es kam eine Hewlett Packard 1090 Series II Anlage (Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland) mit UV-Detektion zum Einsatz. Jede Probe wurde dreifach vermessen. Für jede Charge wurden 4 bis 10 Bestimmungen durchgeführt und anschließend Mittelwert und Standardabweichung berechnet.

Nach Ph. Eur. 2.9.40 „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ wurden Mittelwert und Standardabweichung für jeweils zehn ODFs bestimmt und der Akzeptanzwert berechnet:

$$AV = |M - \bar{X}| + k \times s \quad (\text{Gleichung 6})$$

Dabei ist $\bar{X}$ der Mittelwert der Einzelgehalte, angegeben als Prozentsatz des vorgegebenen Werts. M ist der Referenzwert, s die Standardabweichung und k die Akzeptanzkonstante (für n = 10 ist k = 2,4). Die Gleichförmigkeit des Gehalts ist nach Ph. Eur. Kapitel 2.9.40 bei Akzeptanzwerten ≤ 15 gegeben.

6.13.1. Rasagilinmesilat

Für die Gehaltsbestimmung von Rasagilinmesilat wurde eine LiChroCART Purospher STAR RP 18-e (5 μ m, 125 x 4,0 mm) Säule verwendet. Die Flussrate betrug 1 ml/min, die Ofentemperatur 40 °C. Die Absorption wurde bei einer Wellenlänge von 210 nm detektiert (Kumar *et al.* 2010). Das Injektionsvolumen betrug 20 μ l. Als Fließmittel und als Lösungsmittel für Proben, Standards und Referenzsubstanzen wurde eine 60:40 (V/V) Mischung aus Acetonitril und Kaliumdihydrogenphosphatpuffer pH 7 (0,020 M) eingesetzt (Kumar *et al.* 2010). Proben, bestehend aus einem 2 x 3 cm großen ODF, wurden in 25 ml dieser Mischung gelöst und vor der Injektion durch einen 0,45 μ m Polypropylenfilter filtriert. Als Standard wurde eine Arzneistofflösung mit einem Gehalt von 40 μ g/ml hergestellt.

Abbildung 93 zeigt ein typisches Chromatogramm einer Lösung eines Rasagilinmesilat-Films. Die Retentionszeit des Rasagilinmesilats betrug 2,3 min.

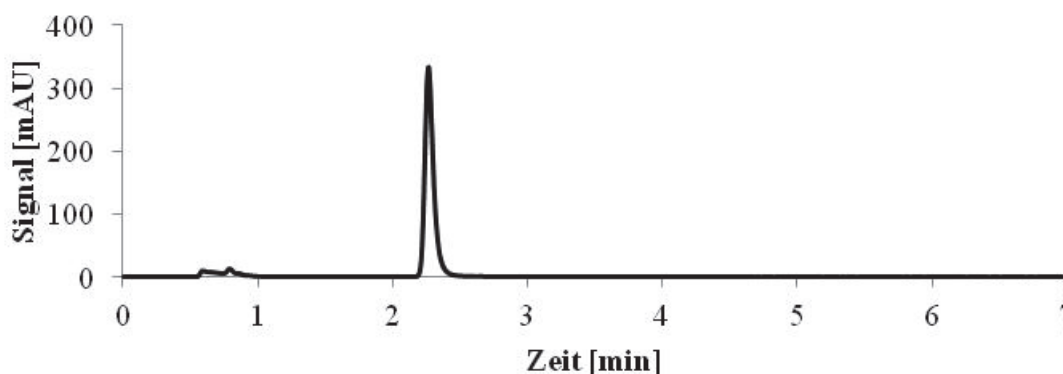


Abbildung 93: Typisches Chromatogramm einer Lösung eines Rasagilinmesilat-ODFs bei 210 nm

Die HPLC-Methode wurde hinsichtlich Wiederfindung, Präzision, Spezifität, Linearität und Robustheit nach ICH Leitlinie Q2 validiert. Nachweis- und Bestimmungsgrenze müssen bei Verfahren zur Gehaltsbestimmung nicht bestimmt werden (ICH 2005).

Zur Bestimmung der Wiederfindung wurden arzneistofffreie ODFs gelöst und mit drei unterschiedlichen Konzentrationen an Arzneistoff versetzt. Die Proben wurden auf 25 ml aufgefüllt, filtriert und vermessen. Die Wiederfindung lag zwischen 100,2 % und 101,1 %, bezogen auf die eingewogene Arzneistoffmenge.

Zur Bestimmung der Systempräzision wurde eine Probe mit einem Gehalt 40 µg/ml sechsmal vermessen. Die relative Standardabweichung betrug 0,7 %.

Zur Bestimmung der Wiederholpräzision an einem Tag wurden drei Proben mit einem Gehalt von 40 µg/ml hergestellt, mit einem arzneistofffreien ODF versetzt, filtriert und vermessen. Die relative Standardabweichung betrug 0,4 %. Zur Bestimmung der Wiederholpräzision über drei Tage wurden an jedem Tag jeweils drei Proben mit einem Gehalt von 40 µg/ml hergestellt, mit einem arzneistofffreien ODF versetzt, filtriert und vermessen. Die relative Standardabweichung zwischen den Tagen betrug 1,0 %.

Zur Bestimmung der Spezifität wurden reines Fließmittel und eine Probe aus arzneistofffreiem ODF vermessen. Das Fließmittel zeigte keine Absorption bei der Messwellenlänge, die Probe aus arzneistofffreiem ODF führte zu einer Vergrößerung des Injektionspeaks, zeigte aber kein Signal bei der Retentionszeit des Arzneistoffs. Die Zugabe von arzneistofffreien ODFs zu Arzneistofflösungen mit drei verschiedenen Konzentrationen führte im Vergleich zur reinen Arzneistofflösung zu keinem Einfluss auf die Retentionszeit oder die Signalfäche des Arzneistoffs. Verunreinigungen von Rasagilinmesilat standen nicht zur Verfügung. Daher wurden Reinstoff oder Lösungen von Rasagilinmesilat verschiedenen Stressbedingungen ausgesetzt, um eventuelle Abbauprodukte zu produzieren:

- Hitze: 70 °C, 24 h, Reinstoff
- Säure: Salzsäure 1 N, 70 °C, 4 h, Lösung
- Base: Natronlauge 1 N, 70 °C, 4 h, Lösung
- Oxidation: Wasserstoffperoxid 3 %, 30 min, Lösung
- Hydrolyse: Wasser, 70 °C, 4 h, Lösung
- Licht: Ultraviolettes Licht und Neonlicht, 55 d, Reinstoff
- Humidität: 85 % r.F., 20 °C, 55 d, Reinstoff

Überraschenderweise zeigte sich nur bei der durch Oxidation gestressten Probe eine Veränderung im Chromatogramm (Abbildung 94). Das Signal bei der Retentionszeit des Rasagilinmesilats zeigte nur noch eine geringe Intensität. Die Intensität des Injektionspeaks stieg erheblich. Außerdem zeigten sich zahlreiche weitere Signale zwischen Injektionspeak und Rasagilinmesilat-Signal. Alle anderen Stressbedingungen schienen zu keiner im Chromatogramm sichtbaren Abbaureaktion des Rasagilinmesilats geführt zu haben. Abbaureaktionen von Rasagilinmesilat wurden allerdings von Fernández *et al.* und Kumar *et al.* beschrieben (Fernandez *et al.* 2009; Kumar *et al.* 2010). Fernández *et al.* zeigten, dass eine Zersetzung durch Base oder Säure nicht bereits bei Raumtemperatur stattfand, sondern erst bei längerer Zersetzungszeit und bei erhöhter Temperatur. Auch die von Kumar *et al.* beschriebenen Signale nach Zersetzung durch Hitze, Licht, Hydrolyse und Humidität wiesen nur geringe Signalfächen auf. Trotzdem war die hier aufgeführte Methode nur für die Gehaltsbestimmung von Rasagilinmesilat-ODFs valide, nicht aber für die Bestimmung und Quantifizierung von Abbauprodukten.

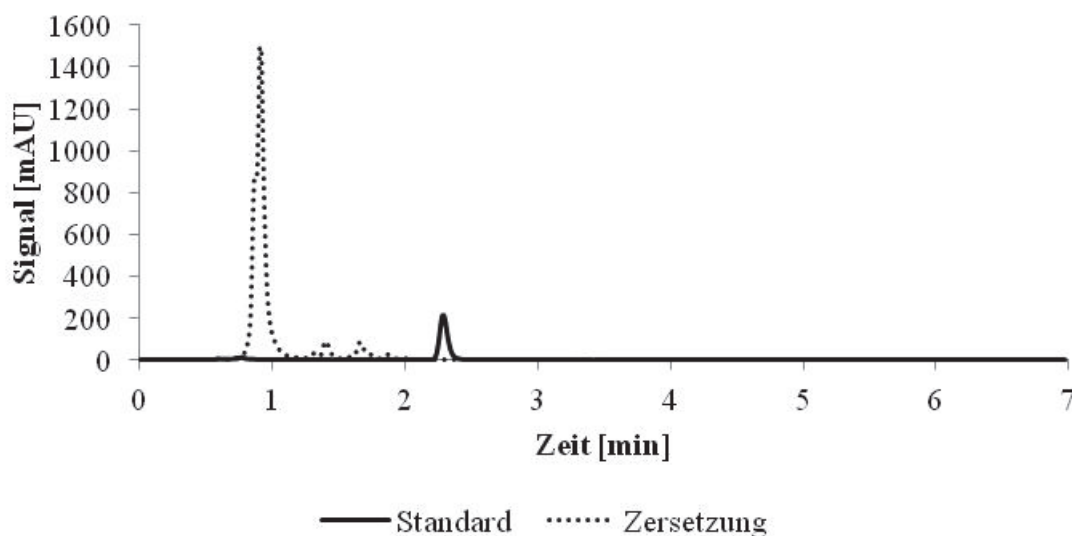


Abbildung 94: Chromatogramme des Standards und der Zersetzungsproduktes von Rasagilinmesilat nach H_2O_2 - Einwirkung; 210 nm

Die Linearität der Methode wurde für einen Konzentrationsbereich von $0,5 \mu\text{g/ml}$ bis $75,6 \mu\text{g/ml}$ gezeigt. Dazu wurden von sechs Konzentrationen in diesem Bereich die Signalflächen bestimmt und gegen die Konzentration aufgetragen. Die Geradengleichung lautete

$$y = 30 \frac{\text{mAU} \times s \times \text{ml}}{\mu\text{g}} \times x \quad (\text{Gleichung 7})$$

mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 1,0000$ bei Einbeziehung des Nullpunktes.

Tabelle 48: Robustheit der HPLC-Methode für Rasagilinmesilat, $\text{MW} \pm s$, $s = 0$ für Retentionszeit, $n = 3$

	Signalfläche [mAU*s]	Retentionszeit [min]
Standardmethode	1198 ± 7	2,3
Flussrate 1,1 ml/min	1088 ± 6	2,1
Flussrate 0,9 ml/min	1349 ± 2	2,5
Wellenlänge 215 nm	1026 ± 5	2,3
Wellenlänge 205 nm	1631 ± 3	2,3
Temperatur 35 °C	1207 ± 8	2,3
Temperatur 45 °C	1218 ± 6	2,3
Puffer:Acetonitril 50:50	1227 ± 8	3,3
Puffer:Acetonitril 30:70	1226 ± 14	1,8
Puffer pH 7,5	1204 ± 26	2,3
Puffer pH 6,5	1194 ± 8	2,2

Zur Überprüfung der Robustheit der Methode wurden Flussrate, Detektionswellenlänge, Ofentemperatur, Zusammensetzung und pH-Wert der mobilen Phase variiert (Tabelle 48). Die Signalfläche wurde vor allem von den Geräteparametern Flussrate und Wellenlänge stark beeinflusst, während die Signalfläche gegen Schwankungen in der Zusammensetzung und pH-Wert der mobilen Phase robust war. Die Retentionszeit wurde besonders von der Flussrate und der Zusammensetzung der mobilen Phase beeinflusst.

Die HPLC-Methode konnte für die Bestimmung des Gehalts von Rasagilinmesilat-ODFs validiert werden. Aufgrund der Ergebnisse konnte für die Gehaltsbestimmung mit einem externen Standard, der jeweils mindestens zu Beginn und zum Ende jeder Testreihe vermessen wurde, gearbeitet werden. Der Gehalt einer Probe konnte über das Verhältnis der Signalflächen der Probe und des Standards, multipliziert mit dem Gehalt des Standards errechnet werden.

6.13.2. Tadalafil

Für die Gehaltsbestimmung von Tadalafil wurde eine Pinnacle DB RP 18 (5 μm , 250 x 4,6 mm) Säule verwendet. Die Flussrate betrug 1 ml/min, die Ofentemperatur 40 °C. Die Absorption wurde bei 225 nm detektiert (Shakya *et al.* 2007). Das Injektionsvolumen betrug 20 μl . Als Fließmittel wurde eine 50:50 (V/V) Mischung aus Acetonitril und einer wässrigen Lösung aus Triethylamin (0,012 M) und Orthophosphorsäure (0,020 M) eingesetzt (Shakya *et al.* 2007). Proben, Standards und Referenzsubstanzen wurden in einer 50:50 (V/V) Mischung aus Acetonitril und Wasser gelöst. Je ein 2 x 3 cm großer ODF wurde in 25 ml dieser Mischung gelöst und vor der Injektion durch einen 0,45 μm Polypropylenfilter filtriert. Als Standard wurde eine Arzneistofflösung mit einem Gehalt von 40 $\mu\text{g/ml}$ hergestellt.

Abbildung 95 zeigt ein typisches Chromatogramm einer Lösung eines Tadalafil-ODFs. Die Retentionszeit betrug 4,4 min.

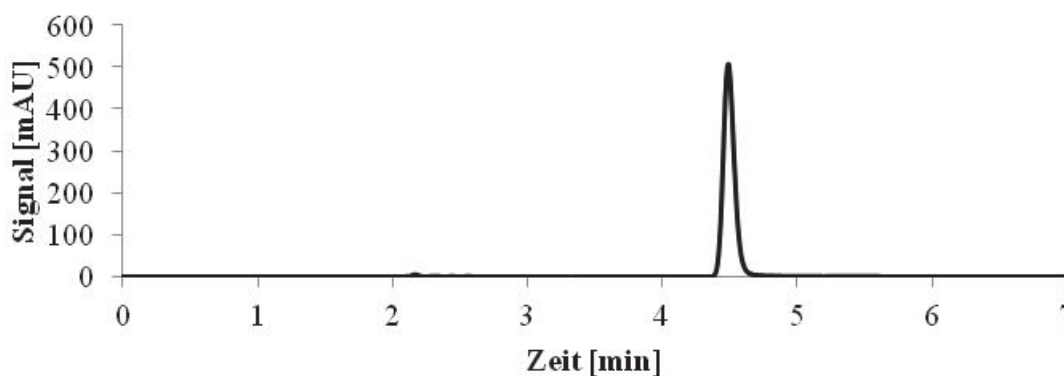


Abbildung 95: Typisches Chromatogramm einer Lösung eines Tadalafil-ODFs bei 225 nm

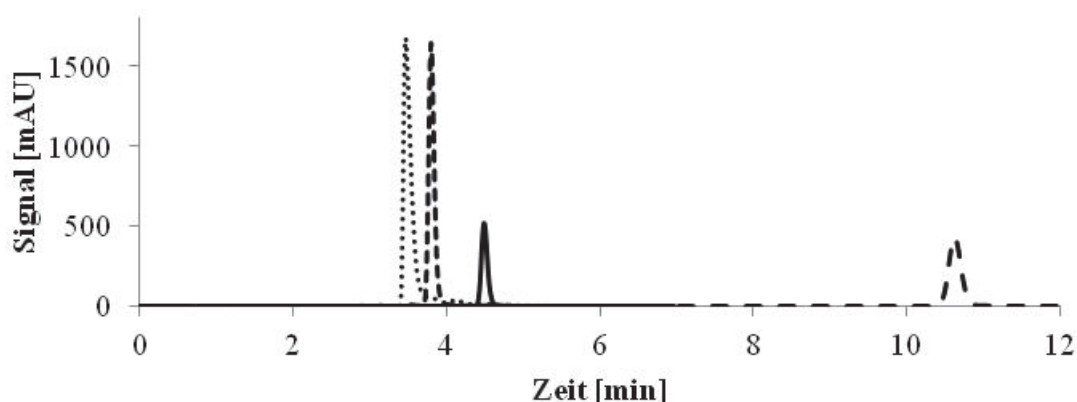
Die HPLC-Methode wurde hinsichtlich Wiederfindung, Präzision, Spezifität, Linearität und Robustheit nach ICH Leitlinie Q2 validiert. Nachweis- und Bestimmungsgrenze müssen bei Verfahren zur Gehaltsbestimmung nicht bestimmt werden (ICH 2005).

Zur Bestimmung der Wiederfindung wurden arzneistofffreie ODFs gelöst und mit drei unterschiedlichen Konzentrationen an Arzneistoff versetzt. Die Proben wurden auf 25 ml

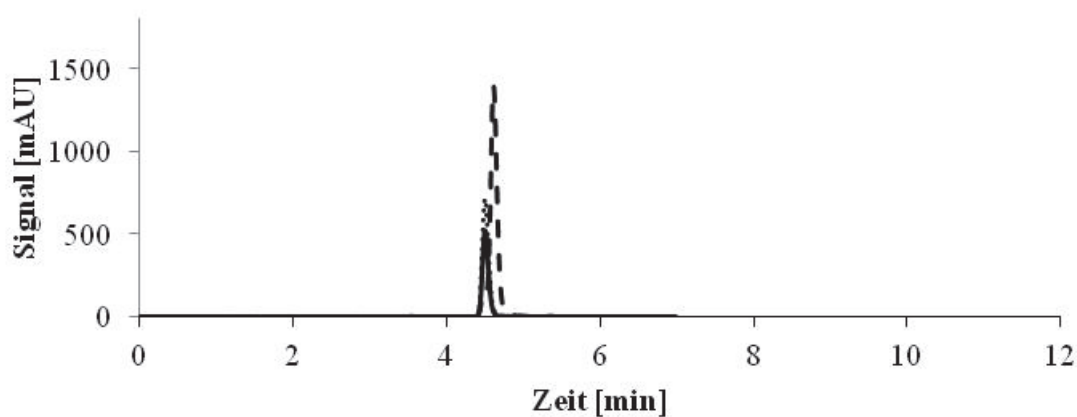
aufgefüllt, filtriert und vermessen. Als Referenz dienten drei entsprechende Konzentrationen eines reinen Arbeitsstandards für Tadalafil. Die Wiederfindung lag zwischen 97,9 % und 99,7 %.

Zur Bestimmung der Systempräzision wurde eine Probe des Arbeitsstandards mit einem Gehalt 40 µg/ml sechsmal vermessen. Die relative Standardabweichung betrug 0,5 %.

Zur Bestimmung der Wiederholpräzision an einem Tag wurden drei Proben mit einem Gehalt von 40 µg/ml hergestellt, mit einem arzneistofffreien ODF versetzt, filtriert und vermessen. Die relative Standardabweichung betrug 1,3 %. Zur Bestimmung der Wiederholpräzision über drei Tage wurden an jedem Tag jeweils drei Proben mit einem Gehalt von 40 µg/ml hergestellt, mit einem arzneistofffreien ODF versetzt, filtriert und vermessen. Die relative Standardabweichung zwischen den Tagen betrug 1,1 %.



..... Dimethylamino-Verunreinigung --- Desmethyl-Verunreinigung
 - - - Chloro-Acetyl-Verunreinigung — Arbeitsstandard 40 µg/ml



- - - Transisomer L-Tadalafil — Arbeitsstandard 40 µg/ml

Abbildung 96: Chromatogramme der Tadalafil-Verunreinigungen und des Tadalafil-Arbeitsstandards bei 225 nm

Zur Bestimmung der Spezifität wurden reines Fließmittel und eine Probe aus arzneistofffreiem ODF vermessen. Das Fließmittel zeigte keine Absorption bei der Messwellenlänge, die Probe aus arzneistofffreiem ODF führte zu einer Vergrößerung des Injektionspeaks, zeigte aber kein Signal bei der Retentionszeit des Arzneistoffs. Die Zugabe von arzneistofffreien ODFs zu

Arzneistofflösungen mit drei verschiedenen Konzentrationen führte im Vergleich zur reinen Arzneistofflösung zu keinem Einfluss auf die Retentionszeit oder die Signalfäche des Arzneistoffs. Es lagen fünf typische Verunreinigungen von Tadalafil als Referenzsubstanzen vor. Abbildung 96 zeigt die Chromatogramme der Verunreinigungen im Vergleich zum Chromatogramm des Arbeitsstandards. Die Signale der Dimethylamino-Verunreinigung, der Chloro-Acetyl-Verunreinigung und der Desmethyl-Verunreinigung ließen sich eindeutig vom Signal des Tadalafil-Arbeitsstandards trennen. Hingegen lagen die Signale des Transisomers und des L-Tadafil über dem Signal des Tadalafil-Arbeitsstandards. Die hier beschriebene Methode war also nur für die Gehaltsbestimmung des Tadafil valide, eine Identifizierung und Quantifizierung von Verunreinigungen war nicht möglich.

Die Linearität der Methode wurde für einen Konzentrationsbereich von 0,8 µg/ml bis 76,1 µg/ml gezeigt. Dazu wurden von acht Konzentrationen in diesem Bereich die Signalfächen bestimmt und gegen die Konzentration aufgetragen. Die Geradengleichung lautete

$$y = 73 \frac{\text{mAU} \times s \times \text{ml}}{\mu\text{g}} \times x \quad (\text{Gleichung 8})$$

mit einem Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 1,0000$ bei Einbeziehung des Nullpunktes.

Tabelle 49: Robustheit der HPLC-Methode für Tadalafil, MW ± s, s = 0 für Retentionszeit, n = 3

	Signalfäche [mAU*s]	Retentionszeit [min]
Standardmethode	2935 ± 27	4,4
Flussrate 1,1 ml/min	2658 ± 65	4,0
Flussrate 0,9 ml/min	3257 ± 29	4,8
Wellenlänge 230 nm	2497 ± 37	4,4
Wellenlänge 220 nm	2988 ± 29	4,4
Temperatur 35 °C	2971 ± 3	4,5
Temperatur 45 °C	2967 ± 4	4,3
Wasser:Acetonitril 60:40	2935 ± 60	7,2
Wasser:Acetonitril 40:60	2980 ± 21	3,4
pH 4,1	2956 ± 31	4,4
pH 2,0	2966 ± 24	4,5

Zur Überprüfung der Robustheit der Methode wurden Flussrate, Detektionswellenlänge, Ofentemperatur, Zusammensetzung und pH-Wert der mobilen Phase variiert (Tabelle 49). Die Signalfäche wird vor allem von den Geräteparametern Flussrate und Wellenlänge stark beeinflusst, während die Signalfäche gegen Schwankungen in der Zusammensetzung und pH-Wert der mobilen Phase robust war. Die Retentionszeit wurde vor allem von der Flussrate und der Zusammensetzung der mobilen Phase beeinflusst, gegen pH-Wertverschiebungen war sie hingegen robust.

Die HPLC-Methode konnte für die Bestimmung des Gehalts von Tadalafil-ODFs validiert werden. Aufgrund der Ergebnisse konnte für die Gehaltsbestimmung mit einem externen Standard, der mindestens zu Beginn und am Ende jeder Testreihe vermessen wurde, gearbeitet werden. Der Gehalt einer Probe konnte über das Verhältnis der Signalflächen der Probe und des Standards, multipliziert mit dem Gehalt des Standards errechnet werden.

6.14. Freisetzung

Zur Untersuchung der Freisetzung der Arzneistoffe aus bedruckten ODFs wurde der modifizierte Zerfallstester ZT4 (Erweka, Heusenstamm, Deutschland) mit dem Probenhalter aus Edelstahl (6.12.4) verwendet. Als Freisetzungsmedium wurden 75 ml Wasser eingesetzt. Es wurden Proben von je 5 ml nach 15 s, 45 s, 75 s, 105 s, 180 s und ggf. nach 900 s von Hand gezogen und durch frisches Medium wieder ersetzt. Bei der Untersuchung von Rasagilinmesilat-haltigen ODFs wurde nach 180 s der Probenhalter geöffnet und eine weitere Probe gezogen, nachdem der ODF komplett zerfallen war. Der Wert dieser Probe wurde als 100 % definiert und die vorherig gezogenen Proben darauf bezogen. Die Proben wurden direkt durch einen 0,45 µm Polypropylenfilter filtriert und anschließend mit den in Abschnitt 6.12 beschriebenen HPLC-Methoden untersucht. Dabei wurden die gezogenen Proben unverdünnt eingespritzt. Als Standards wurden eine wässrige Rasagilinmesilat-Lösung mit einem Gehalt von 8,5 µg/ml und eine wässrige Tadalafil-Lösung mit einem Gehalt von 0,8 µg/ml eingesetzt.

6.15. Stabilitätsuntersuchungen

6.15.1. Hygrostatenkammern

Die ODFs wurden in Hygrostatenkammern bei 20 °C gelagert. Die relative Feuchte wurde durch die Verwendung gesättigter Salzlösungen eingestellt (Tabelle 50). Die ODFs wurden in den Hygrostatenkammern für drei Monate gelagert. Dabei wurden sie in Diarahmen eingespannt, um ein Verkleben zu vermeiden.

Tabelle 50: Für die Hygrostatenkammern verwendete Salze und damit eingestellte relative Luftfeuchten

verwendetes Salz	relative Luftfeuchte [%] bei 20 °C
Lithiumchlorid	15
Calciumchlorid	31
Natriumbromid	59
Kaliumbromid	82

6.15.2. Lagerung im Primärpackmittel nach ICH

Die ODFs wurden mit einem Folienschweißgerät Fermant 22 N (joke Folienschweißtechnik, Bergisch-Gladbach, Deutschland) einzeln in das aluminiumbeschichtete Primärpackmittel

DanaExtra 15-06 (danapakflexibles, Slagelse, Dänemark) eingesiegelt und anschließend für drei Monate bei 40 °C und 75 % r.F. („*accelerated conditions*“) bzw. 25 °C und 60 % r.F. eingelagert (ICH 2003). Dazu wurde ein 25 °/ 60 % r.F. Klimaraum mit AMICO Klimasystem (Uniflair, Conselve, Italien) der Firma Alphaterm (Frechen-Königsdorf, Deutschland) bzw. ein Klimaschrank KBF 720 (Binder, Tuttlingen, Deutschland) eingesetzt.

7. Literatur

- Ali S und Quadir A (2007). High molecular weight povidone polymer-based films for fast-dissolving drug delivery applications. *Drug Delivery Technology* 7(6): 36-43.
- Allen J, Mungall DR, Cobb ME, Ostolch VE, Hillman RS und Stroy GH (1986). Integrated drug dosage form and metering system. Biotrack Inc.. EP 0224335
- Anderson NR und Gullapalli RP (2000). β -Carboline pharmaceutical compositions. Lilly Icos LLC. US 6841167
- Anhäuser D und Klein R-P (1987a). Tampondruckvorrichtung zur Übertragung definierter Mengen Druckmedium pro Flächeneinheit. LTS Lohmann Therapie-Systeme. DE 3727214
- Anhäuser D und Klein R-P (1987b). Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und/oder Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe. LTS Lohmann Therapie-Systeme. DE 3727232
- Arya A, Chandra A, Sharma V und Pathak K (2010). Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form. *International Journal of ChemTech Research* 2(1): 576-583.
- Asane GS, Nirmal SA, Rasal KB, Naik AA, Mahadik MS und Rao YM (2008). Polymers for mucoadhesive drug delivery system: A current status. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 34(11): 1246-1266.
- Barnhart SD (2008). Thin film oral dosage forms. in: *Modified release drug delivery technology*. M Rathborne, J Hadgraft, M Roberts und M Lane. New York, Marcel Dekker Inc.: 209-216.
- Barnhart SD und Sloboda MS (2007). The future of dissolvable films. *Drug Delivery Technology* 7(8): 34-37.
- Becher F (1999). Verfahren zum Auftragen einer wirkstoffhaltigen Zubereitung in flüssiger Phase auf ein flächenhaftes Substrat im freien Strahl. LTS Lohmann Therapie-Systeme. DE 19940242
- Boateng JS, Auffret AD, Matthews KH, Humphrey MJ, Stevens HNE und Eccleston GM (2010). Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. *International Journal of Pharmaceutics* 389(1-2): 24-31.
- Boateng JS, Matthews KH, Auffret AD, Humphrey MJ, Stevens HN und Eccleston GM (2009a). In vitro drug release studies of polymeric freeze-dried wafers and solvent-cast films using Paracetamol as a model soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics* 378(1-2): 66-72.
- Boateng JS, Stevens HNE, Eccleston GM, Auffret AD, Humphrey MJ und Matthews KH (2009b). Development and mechanical characterization of solvent-cast polymeric films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 35(8): 986-996.
- Boll MC, Alcaraz-Zubeldia M und Rios C (2011). Medical management of Parkinson's disease: Focus on neuroprotection. *Current Neuropharmacology* 9(2): 350-359.

- Borsadia SB, O'Halloran D und Osborne JL (2003). Quick-dissolving films - a novel approach to drug delivery. *Drug Delivery Technology* 3(3).
- Braun S, Breitenbach A und Becker U (2010). Transdermal patch formulation. Labtec GmbH. EP 2010/005546
- Breitkreutz J (2010). Schnell zerfallende orale Arzneiformen. in: *Innovative Arzneiformen*. K Mäder und U Weidenauer. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: 37-52.
- Breitkreutz J und Boos J (2007). Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 4(1): 37-45.
- Buanz ABM, Saunders MH, Basit AW und Gaisford S (2011). Preparation of personalized-dose Salbutamol sulphate oral films with thermal ink-jet printing. *Pharmaceutical Research* 28(10): 2386-2392.
- Bukka R, Prakasam K und Patel CD (2010). Preparation and evaluation of intraoral drug delivery system for Rasagiline mesylate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* 2(4): 294-301.
- Chen MJ, Tirol G, Bass C, Corniello CM, Watson G und Sanchez I (2008). Castable edible pharmaceutical films. *Drug Delivery Technology* 8(6): 34-41.
- China VI und Chen T (2004). System and a method for starch-based, slow-release oral dosage forms. Hewlett Packard. US 2005/0238697
- Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Buratti S, Gennari CGM und Montanari L (2010a). Diclofenac fast-dissolving film: Suppression of bitterness by a taste-sensing system. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 37(3): 252-259.
- Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Buratti S, Selmin F, Gennari CG und Montanari L (2010b). Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study. *AAPS PharmSciTech* 11(4): 1511-1517.
- Cilurzo F, Cupone IE, Minghetti P, Selmin F und Montanari L (2008). Fast dissolving films made of maltodextrins. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 70(3): 895-900.
- Clarke A, Brewer F, Johnson ES, Mallard N, Hartig F, Taylor S und Corn TH (2003a). A new formulation of Selegiline: Improved bioavailability and selectivity for MAO-B inhibition. *Journal of Neural Transmission* 110(11): 1241-1255.
- Clarke A, Johnson ES, Mallard N, Corn TH, Johnston A, Boyce M, Warrington S und MacMahon DG (2003b). A new low-dose formulation of Selegiline: Clinical efficacy, patient preference and selectivity for MAO-B inhibition. *Journal of Neural Transmission* 110(11): 1257-1271.
- Corniello CM (2006). Quick-dissolve strips: From concept to commercialization. *Drug Delivery Technology* 6(2): 68-71.
- Culpitt PJ (1978). Paper compositions incorporating medicaments. G. T. Culpitt & Sons Limited. GB 2022999

- Dahiya M, Saha S und Shahiwala AF (2009). A review on mouth dissolving films. *Current Drug Delivery* 6: 469-476.
- Davidson RS und Kehoe GS (2003). Water-soluble film for oral use. EP 1532973
- Deadman LLF (1964). New impregnated or coated films. GB 1061557
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008a). Diagnostik und Therapie der erektilen Dysfunktion. in: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2008b). Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie. in: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- Deutsches Institut für Normung (1996). DIN EN ISO 527-1 Bestimmung der Zugeigenschaften Teil 1: Allgemeine Grundsätze. Berlin, Beuth Verlag GmbH.
- Deutsches Institut für Normung (2003). DIN EN ISO 527-3 Bestimmung der Zugeigenschaften Teil 3: Prüfbedingungen für Folien und Tafeln. Berlin, Beuth Verlag GmbH.
- Dinge A und Nagarsenker M (2008). Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of Triclosan to the oral cavity. *AAPS PharmSciTech* 9(2): 349-356.
- Dixit RP und Puthli SP (2009). Oral strip technology: Overview and future potential. *Journal of Controlled Release* 139(2): 94-107.
- El-Setouhy DA und El-Malak NS (2010). Formulation of a novel Tianeptine sodium orodispersible film. *AAPS PharmSciTech* 11(3): 1018-1025
- ElMeshad AN und El Hagrasy AS (2011). Characterization and optimization of orodispersible Mosapride film formulations. *AAPS PharmSciTech* 12(4): 1384-1392.
- European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) (2012). European Pharmacopoeia 7.4. Strasbourg.
- Farshi F, Avci R, Soylemez S und Dude U (2010). Pharmaceutical formulations of Rasagiline. Abdi Ibrahim Ilac Sanyı ve Ticaret Anonim Sirketi. EP 2389927
- Fernandez M, Barcia E und Negro S (2009). Development and validation of a reverse phase liquid chromatography method for the quantification of Rasagiline mesylate in biodegradable PLGA microspheres. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 49(5): 1185-1191.
- Figuerola ID und Ruiz O (2004). System and a method for producing layered oral dosage forms. Hewlett Packard. US 2005/0233000
- Food and Drug Administration (FDA) (2010). Structured product labeling.
- Friend DR, Levine AW, Ziegler KL und Manna E (2003). Fast dissolving films for oral administration of drugs. US 2004/0208931
- Fuh JL, Lee RC, Wang SJ, Lin CH, Wang PN, Chiang JH und Liu HC (1997). Swallowing difficulty in Parkinson's disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 99(2): 106-112.

- Gaisford S, Verma A, Saunders M und Royall PG (2009). Monitoring crystallisation of drugs from fast-dissolving oral films with isothermal calorimetry. *International Journal of Pharmaceutics* 380(1-2): 105-111.
- Gardner L, Bragg N, Dido J, Webster M, Paluch L und Bierer T (2003). Edible films having distinct regions. Mars Inc. WO 2004/021917
- Garsuch V (2009). Preparation and characterization of fast-dissolving oral films for pediatric use. Doktorarbeit. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Garsuch V und Breitzkreutz J (2009). Novel analytical methods for the characterization of oral wafers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73(1): 195-201.
- Garsuch V und Breitzkreutz J (2010). Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 62(4): 539-545.
- Gavaskar B, Kumar SV, Sharan G und Rao YM (2010). Overview on fast dissolving films. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science* 2(3): 29-33.
- Gendrin C, Roggo Y und Collet C (2008). Pharmaceutical applications of vibrational chemical imaging and chemometrics: A review. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 48(3): 533-553.
- Goel H, Rai P, Rana V und Tiwary AK (2008). Orally disintegrating systems: Innovations in formulation and technology. *Recent Patents on Drug Delivery and Formulation* 2(3): 258-274.
- Griessmann K, Breitzkreutz J, Schubert-Zsilavecz M und Abdel-Tawab M (2007). Dosing accuracy of measuring devices provided with antibiotic oral suspensions. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy* 8: 61-70.
- Hao J und Heng PW (2003). Buccal delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 29(8): 821-832.
- Haralambopoulos C und Ryan P (1998). Adhesive matrix type transdermal patch and method of manufacturing same. PLC Holding LLC. US 5958447
- Hariharan M und Bogue A (2009). Orally dissolving film strips (ODFs): The final evolution of orally dissolving dosage forms. *Drug Delivery Technology* 9(2): 24-29.
- Heinig R, Weimann B, Dietrich H und Bottcher MF (2011). Pharmacokinetics of a new orodispersible tablet formulation of Vardenafil: Results of three clinical trials. *Clinical Drug Investigation* 31(1): 27-41.
- Hexal AG (2010). Fachinformation Risperidon HEXAL SF Schmelzfilm.
- Hilborn GR (1991). Branding pharmaceutical dosage forms, food and confectionery products with aqueous ingestible inks. Berwind Pharmaceutical Services Inc. US 5435840
- Hoffmann EM, Breitenbach A und Breitzkreutz J (2011a). Advances in orodispersible films for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 8(3): 299-316.

Hoffmann EM, Preis M, Akyüz G, Son Ö und Breitzkreutz J (2011b). Development of new disintegration tests for orodispersible films. Posterbeitrag. 3rd Conference of the European Paediatric Formulation Initiative. Strasbourg.

Hudak SJ, Haber K, Sando G, Kidder LH und Lewis EN (2007). Practical limits of spatial resolution in diffuse reflectance NIR chemical imaging. NIR News 18(6): 6-8.

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (1998). Toxicological data for class 3 solvents Q3C Appendix 6 (draft guidance).

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2003). Stability testing of new drug substances and products Q1A(R2).

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2005). Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1).

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2011). Impurities: Guideline for residual solvents Q3C(R5).

Ishiguro S, Ishiguro F und Minamiki A (1982). Adhäsions-Pflaster und Verfahren zur Herstellung eines Adhäsions-Pflasters. Taikyo Pharmaceutical Co. Ltd. DE 3202775

Kane JR (1969). Edible indelible ink for pharmaceutical pellets. Rex Laboratories. US 3475187

Katstra WE, Palazzolo RD, Rowe CW, Giritlioglu B, Teung P und Cima MJ (2000). Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™. Journal of Controlled Release 66(1): 1-9.

Kessler W (2007). Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik. Weinheim, Wiley-VCH Verlag

Khinast J, Brenn G, Zimmer A, Eichinger R und Bauer W (2009). A system and method for manufacturing a medication. Research Center Pharmaceutical Engineering GmbH. WO 2010/012470

Koland M, Sandeep V und Charyulu N (2010). Fast dissolving sublingual films of Ondansetron hydrochloride: Effect of additives on in vitro drug release and mucosal permeation. Journal of Young Pharmacists 2(3): 216-222.

Köster M und Thommes M (2010). Hot-melt extrusion - a new production technique for oral applicable films? Posterbeitrag. Jahrestagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Braunschweig.

Kulkarni AS, Deokule HA, Mane MS und Ghadge DM (2010). Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips. Journal of Current Pharmaceutical Research 2(1): 33-35.

- Kumar RN, Rao GN und Naidu PY (2010). Stability indicating RP-LC method for determination of Rasagiline mesylate in bulk and pharmaceutical dosage forms. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology* 1(2): 247-259.
- Kunstmann J, Mayer B, Rathenow J und Asgari S (2003). Method for coating implants by way of a printing method. Blue Membranes. WO 2005/042045
- Kunte S und Tandale P (2010). Fast dissolving strips: A novel approach for the delivery of Verapamil. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2(4): 325-328.
- Leathers T (2003). Biotechnological production and applications of Pullulan. *Applied Microbiology and Biotechnology* 62(5-6): 468-473.
- Lehrke I, Vommer U und Maier S (2006). Primary packaging unit for flat administration forms. Labtec GmbH. WO 2006/056161
- Liang AC und Chen L-IH (2001). Fast-dissolving intraoral drug delivery systems. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 11(6): 981-986.
- Lilly Deutschland GmbH (2007). Fachinformation Cialis.
- Ludwig K und Krumme M (1999). Filmförmige Zubereitung zur biphasigen Freisetzung pharmakologisch wirksamer oder anderer Substanzen. LTS Lohmann Therapie-Systeme. DE 19954421
- Mahesh A, Shastri N und Sadanandam M (2010). Development of taste masked fast disintegrating films of Levocetirizine dihydrochloride for oral use. *Current Drug Delivery* 7(1): 21-27.
- Martinez-Salamanca JI, Carballido J, Eardley I, Giuliano F, Gratzke C, Rosen R, Salonia A und Stief C (2011). Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms: Critical analysis of current evidence. *European Urology* 60(3): 527-535.
- Martz JD (1990). Vapor permeable dressing with releasable medication. US 5061258
- Mashru RC, Sutariya VB, Sankalia MG und Parikh PP (2005). Development and evaluation of fast-dissolving film of Salbutamol sulphate. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 31(1): 25-34.
- Meconi R und Schumann K (2005). Faserfreies transdermales therapeutisches System und Verfahren zu seiner Herstellung. LTS Lohmann Therapie-Systeme. DE 102005010255
- Meyer K-H und Deutschsprachige Flexodruck-Fachgruppe e.V. (DFTA) (2006). Technik des Flexodrucks. St. Gallen, Rek & Thomas Medien AG.
- Mishra R und Amin A (2009). Formulation development of taste-masked rapidly dissolving films of Cetirizine hydrochloride. *Pharmaceutical Technology* 33(2): 48-56.
- Murata Y, Isobe T, Kofuji K, Nishida N und Kamaguchi R (2010). Preparation of fast dissolving films for oral dosage from natural polysaccharides. *Materials* 3(8): 4291-4299.

- Nagy ZK, Nyul K, Wagner I, Molnar K und Marosi G (2010). Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of Donepezil HCl. *Express Polymer Letters* 4(12): 763-772.
- Nick E, Asmussen B und Guse G (1984). Selbstklebendes Pflaster. Beiersdorf AG. DE 3423293
- Nicolazzo JA, Reed BL und Finnin BC (2005). Buccal penetration enhancers - How do they really work? *Journal of Controlled Release* 105(1-2): 1-15.
- Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Sugiyama T und Itoh Y (2009). In vitro and in vivo characteristics of Prochlorperazine oral disintegrating film. *International Journal of Pharmaceutics* 368(1-2): 98-102.
- Okabe H, Suzuki E, Sugiura Y, Yanagimoto K, Takanashi Y, Hoshi M, Nogami E, Nakahara K, Sekiguchi T, Baba M und Saitoh E (2008). Development of an easily swallowed film formulation. *International Journal of Pharmaceutics* 355(1-2): 62-66.
- Pardeike J, Strohmeier DM, Schroedl N, Voura C, Gruber M, Khinast JC und Zimmer A (2011). Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines. *International Journal of Pharmaceutics* 420(1): 93-100.
- Patel AR, Prajapati DS und Raval JA (2010). Fast dissolving films (FDFs) as a newer venture in fast dissolving dosage forms. *International Journal of Drug Development and Research* 2(2): 232-246.
- Patel R, Shardul N, Patel J und Baria A (2009). Formulation development and evaluation of mouth melting film of Ondansetron. *Archives of Pharmaceutical Sciences and Research* 1(2): 212-217.
- Peh KK und Wong CF (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: Swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2(2): 53-61.
- Poston KL und Waters C (2007). Zydis Selegiline in the management of Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 8(15): 2615-2624.
- Reiner V, Giarratana N, Monti NC, Breitenbach A und Klaffenbach P (2010). Rapidfilm: An innovative pharmaceutical form designed to improve patient compliance. *International Journal of Pharmaceutics* 393(1-2): 55-60.
- Rowe CW, Katstra WE, Palazzolo RD, Giritlioglu B, Teung P und Cima MJ (2000). Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™. *Journal of Controlled Release* 66(1): 11-17.
- Sakuda Y, Ito A, Sasatsu M und Machida Y (2010). Preparation and evaluation of medicinal carbon oral films. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokio)* 58(4): 454-457.
- Sandler N, Maattanen A, Ihalainen P, Kronberg L, Meierjohann A, Viitala T und Peltonen J (2011). Inkjet printing of drug substances and use of porous substrates-towards individualized dosing. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 100(8): 3386-3395.
- Schink M, Köhler U, Kartheus H und Philipp P (2001). Oberflächendotierte wirkstoffhaltige Pflaster. Beiersdorf AG. DE 10121471

- Schliephacke R, Braun S, Breitenbach A, Hoffmann EM und Breitzkreutz J (2011a). Orodispersible films for the manufacturing of individualised medicine or for large scale production. Labtec GmbH. EP-Patentanmeldung
- Schliephacke R, Breitenbach A und Braun S (2011b). Verfahren zur Herstellung und Kontrolle von oralen Wirkstoff-Filmen. tesa SE. deutsche Patentanmeldung. Aktenzeichen 10 2011 080 870.1
- Schmidt W (1986). Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder dergleichen sowie Verfahren zu deren Herstellung. Desitin Arzneimittel GmbH. DE 3630603
- Schmidt W (1987). Verfahren zur Herstellung einer Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittel-Wirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe. Desitin Arzneimittel GmbH. EP 0219762
- Scoutaris N, Alexander MR, Gellert PR und Roberts CJ (2011). Inkjet printing as a novel medicine formulation technique. *Journal of Controlled Release* 156(2): 179-185.
- Shakya AK, Abu-Awwad ANA, Arafat TA und Melhim M (2007). Validated liquid chromatographic-ultraviolet method for the quantitation of Tadalafil in human plasma using liquid-liquid extraction. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 852(1-2): 403-408.
- Sharma R, Parikh RK, Gohel MC und Soniwala MM (2007). Development of taste masked film of Valdecixib for oral use. *Indian Journal of Pharmaceutical Science* 69(2): 320-323.
- Shimoda H, Taniguchi K, Nishimura M, Matsuura K, Tsukioka T, Yamashita H, Inagaki N, Hirano K, Yamamoto M, Kinoshita Y und Itoh Y (2009). Preparation of a fast dissolving oral thin film containing Dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 73(3): 361-365.
- Shojaei AH (1998). Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 1(1): 15-30.
- Siebenand S (2010). Auf die Zunge, fertig, los. *Pharmazeutische Zeitung* 155(38): 28-29.
- Siewert M, Dressman J, Brown C und Shah V (2003). FIP/AAPS Guidelines for dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms. *AAPS PharmSciTech*. 4(1): 43-52.
- Smart JD (2005). Buccal drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2(3): 507-517.
- Sobhani P, Christopherson J, Ambrose PJ und Corelli RL (2008). Accuracy of oral liquid measuring devices: Comparison of dosing cup and oral dosing syringe. *The Annals of Pharmacotherapy* 42: 46-52.
- Sturzenegger A, Mlodozieniec AR und Lipinsky ES (1977). Manufacture of pharmaceutical unit dosage forms. Hoffmann-La Roche. US 4128445
- Traas AM, Fleck T, Ellings A, Mahabir S, Stuebner K, Brown DC, Durso D, DiGregorio M, Bode L, Kievit KI und McCall R (2010). Ease of oral administration and owner-perceived

acceptability of triglyceride oil, dissolving thin film strip, and gelatin capsule formulations to healthy cats. *American Journal of Veterinary Research* 71(6): 610-614.

US Department of Health and Human Services FDA, CDER, (2008). Guidance for industry - orally disintegrating tablets.

Van Santen E, Barends DM und Frijlink HW (2002). Breaking of scored tablets: A review. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 53: 139-145.

Vondrak B und Barnhart S (2008). Dissolvable films for flexible product format in drug delivery. *Pharmaceutical Technology (Supplement)* April: 20-28.

Voura C, Gruber M, Schroedl N, Strohmeier D, Eitzinger B, Bauer W, Brenn G, Khinast JG und Zimmer A (2011). Printable medicines: A microdosing device for producing personalised medicines. *Pharmaceutical Technology Europe* 23(1): 32-36.

Weinreb O, Amit T, Bar-Am O und Youdim MBH (2010). Rasagiline: A novel anti-parkinsonian Monoamine Oxidase-B inhibitor with neuroprotective activity. *Progress in Neurobiology* 92(3): 330-344.

Xu R und Di Guida OA (2003). Comparison of sizing small particles using different technologies. *Powder Technology* 132(2–3): 145-153.

Yang RK, Fuisz RC, Myers GL und Fuisz JM (2008). Thin film with non-self-aggregating uniform heterogeneity and drug delivery systems made therefrom. *Monosol RX*. US 2008/0226695

Yu D-G, Yang J-M, Branford-White C, Lu P, Zhang L und Zhu L-M (2010). Third generation solid dispersions of Ferulic acid in electrospun composite nanofibers. *International Journal of Pharmaceutics* 400(1–2): 158-164.

Zugates G, Dewitt DM, Kendale A, Gitlin I und Carbeck J (2008). Method and apparatus for composite drug delivery medical devices. *Arsenal Medical*. US 2009/0041824

8. Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in Zusammenarbeit mit der Labtec GmbH in Langenfeld und der tesa SE in Hamburg.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz danke ich ganz herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das spannende Thema dieser Arbeit und die ständige Unterstützung. Während meiner Zeit am Institut und beim Besuch zahlreicher Kongresse und Weiterbildungen habe ich auch privat viele lehrreiche, spannende und schöne Momente erlebt.

Herrn Prof. Dr. Peter Kleinebudde danke ich für seine ständige Hilfsbereitschaft, anregende Diskussionen und die Übernahme des Koreferats. Ich habe viel gelernt.

Bei meinen Betreuern Herrn Dr. Armin Breitenbach und Herrn Dr. Sebastian Braun bei der Labtec GmbH möchte ich mich für gemeinsame Gespräche, konstruktive Diskussionsrunden und Anregungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken. Des Weiteren danke ich dem Laborteam der Labtec GmbH für die vielen praktischen Hilfestellungen.

Für die Ermöglichung der Filmherstellung im Großmaßstab und der Flexodruckversuche gilt ein weiterer Dank Herrn Hannes Wicke und dem Team vom Technologiezentrum der tesa SE sowie insbesondere Herrn Ralf Schliephacke. Er hat durch seine Ratschläge und Hilfe einen grundlegenden Beitrag zu dieser Arbeit geleistet.

I thank Prof. Niklas Sandler and PhD Natalja Genina from the Åbo Akademi University Turku in Finland for carrying out the inkjet printing process, their support and the email correspondence.

Ein weiterer Dank gilt meinem Fokusgruppenleiter Herrn Dr. Klaus Knop sowie Herrn Dr. Markus Thommes und Frau Dr. Miriam Pein für ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Herrn Stefan Stich und dem Team der Feinmechanik danke ich für die Hilfe beim Design und der Herstellung des Probenhalters für den Zerfallstester. Den Studierenden Frau Gonca Akyüz und Frau Özgül Son danke ich für die Durchführung zahlreicher Zerfallstests. Bei Frau Karin Matthée möchte ich mich für das Vermessen der DSC-Proben bedanken, bei Herrn Jonathan Vaassen für seine Hilfe bei den REM-Aufnahmen. Ein weiterer Dank gilt Herrn Christian Mühlenfeld und Frau Elena Reitz für die Einführung in die Röntgendiffraktometrie.

Den Firmen BASF und Ashland Aqualon danke ich für die Bereitstellung diverser Materialien.

Zum Gelingen dieser Arbeit haben auch alle Angehörigen des Instituts für pharmazeutische Technologie und Biopharmazie beigetragen. Ich möchte mich daher bei meinen Kollegen für die gemeinsame Zeit und die vielen Erinnerungen bedanken, insbesondere bei Frau Antje Below und Frau Dr. Eva Schornick für die schönen Stunden auf U2. Ein herzliches Dankeschön geht außerdem an Herrn Dr. Martin Hermes und Frau Dr. Cornelia Krüger für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre immerwährende Unterstützung und Ermutigungen sowie Achim für bedingungslose Geduld und ständigen Rückhalt.