

**Orodispersible Filme mit
schwerlöslichem, hochdosiertem
Arzneistoff:
Herstellungstechniken und
biorelevante Beurteilung**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Raphael Krampe

aus Essen

Düsseldorf, August 2015

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

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

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

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

Tag der mündlichen Prüfung: 05. Oktober 2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition orodispersibler Filme	1
1.2	Herstellung orodispersibler Filme	1
1.3	Charakterisierung orodispersibler Filme	2
1.4	Vorteile gegenüber peroralen und anderen orodispersiblen Arzneiformen	2
1.5	Probleme bei der Entwicklung orodispersibler Filme	3
1.5.1	Anforderung an den Arzneistoff	3
1.5.2	Herstellungsprozess	4
1.5.3	Lagerung	7
1.5.4	Akzeptanz	7
1.5.5	Biopharmazeutische Aspekte	10
1.6	Biorelevante Beurteilung orodispersibler Filme	11
2	Ziele der Arbeit	13
3	Ergebnisse und Diskussion	15
3.1	Entwicklung orodispersibler Filme	15
3.1.1	Einleitung	15
3.1.2	Ketoprofen	15
3.1.3	Löslichkeitsversuche mit Ketoprofen	16
3.1.4	Auswahl der Polymere	18
3.1.5	Ermittlung der Ketoprofen-Einwaage	23
3.1.6	Rezepturen mit ausgewählten Polymeren	24
3.2	Charakterisierung orodispersibler Filme	27
3.2.1	Charakterisierung der Polymermassen	27
3.2.2	Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel und Filmbildner auf den Arzneistoffgehalt	28
3.2.3	Anpassung des Arzneistoffgehalts	30
3.2.4	Mechanische Eigenschaften	33
3.2.5	Auflösung der orodispersiblen Filme	36
3.2.6	Vorliegen des Arzneistoffs im Film	38
3.2.7	Zusammenfassung	45
3.3	Erhöhung der Wirkstoffbeladung in orodispersiblen Filmen	46
3.3.1	Einleitung	46
3.3.2	Orodispersible Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln	46
3.3.3	Vorversuche	47
3.3.4	Entwicklung und Charakterisierung orodispersibler Filme mit arzneistoffbeladenen Silica-Partikeln	48

IV Inhaltsverzeichnis

3.3.5	Abschließende Bewertung der silicabeladenen Filme	56
3.4	Biorelevante Charakterisierung orodispersibler Filme	57
3.4.1	Einleitung.....	57
3.4.2	Biorelevante Beurteilung der Auflösung	58
3.4.3	Entwicklung einer neuen Methode zur Evaluierung des Auflösungsvorgangs	58
3.4.4	Auflösungsverhalten der entwickelten Filmzubereitungen.....	62
3.4.5	Biorelevante Beurteilung: Irritation	65
3.4.6	Biorelevante Beurteilung: Wirkstofffreisetzung im Mund und Gastrointestinaltrakt.....	67
3.4.7	Entwicklung einer Freisetzungsmethode unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum	70
3.4.8	Wirkstofffreisetzung im Mund	86
3.4.9	Beurteilung des Geschmacks.....	88
3.4.10	Biorelevante Beurteilung der Permeation	96
3.4.11	Fazit und Ausblick	98
3.5	Kompositarzneiform aus Filmen und Minitabletten	100
3.5.1	Einleitung.....	100
3.5.2	Entwicklung und Charakterisierung der verwendeten Tabletten und Filme.....	100
3.5.3	Herstellungstechniken	102
3.5.4	Freisetzung unter biorelevanten Bedingungen	105
3.5.5	Ausblick und abschließende Bewertung der neuen Arzneiform	107
4	Zusammenfassung.....	109
5	Summary	111
6	Experimenteller Teil	113
6.1	Materialien	113
6.2	Herstellungsmethoden.....	117
6.2.1	Herstellung von Filmzubereitungen	117
6.2.2	Herstellung orodispersibler Tabletten und Minitabletten.....	118
6.3	Analysemethoden.....	119
6.3.1	HPLC-Methodenentwicklung	119
6.3.2	Löslichkeitsuntersuchungen	121
6.3.3	Bestimmung der Dicke	121
6.3.4	Bestimmung der Masse.....	122
6.3.5	Viskositätsuntersuchungen.....	122
6.3.6	Bestimmung der Dichte	122
6.3.7	Bestimmung des Arzneistoffgehalts	122
6.3.8	Mechanische Charakterisierung	123
6.3.9	Auflösungszeit der Filme	124

6.3.10	Polarisationsmikroskopie	124
6.3.11	Röntgendiffraktometrie.....	125
6.3.12	Kohärente-Anti-Stokes-Raman-Streuung	125
6.3.13	Bestimmung des Oberflächen-pH-Wertes der Filme.....	125
6.3.14	Freisetzungsuntersuchungen.....	126
6.3.15	Abzieh-Methode.....	127
6.3.16	Analytische Erfassung der Geschmacksmaskierung	128
6.3.17	Permeationsuntersuchungen	128
6.3.18	Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Zerfall.....	129
6.3.19	Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Bruchkraft	129
6.3.20	Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Friabilität	129
7	Literatur	131
8	Publikationen	151
9	Danksagung	155

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aPMMA	Copolymer aus Dimethylaminoethylmethacrylaten, Butylmethacrylaten und Methylmethacrylaten
AV-Wert	Akzeptanzwert
BCS	Biopharmazeutisches Klassifikationssystem
BG	Bestimmungsgrenze
CARS	Coherent Anti Stokes Raman Spectroscopy
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CRS	Chemische Referenzsubstanz
EC	Ethylcellulose
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
FDA	Arzneimittelbehörde der Vereinigten Staaten von Amerika (Food and Drug Administration)
HPC	Hydroxypropylcellulose, Hyprolase
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose, Hypromellose
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
KI	Konfidenzintervall
LSC	Liquid Szintillation Counting
NG	Nachweisgrenze
NaOH _{aq}	Wässrige Natriumhydroxidlösung

VIII Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ODF	Orodispersibler Film
ODMT	Orodispersible Minitabletten
ODT	Orodispersible Tabletten
PBS	Phosphatpuffer
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PVA	Copolymer aus Vinylacetat und Vinylalkohol
PVP	Polyvinylpyrrolidon
qPMMA	Copolymer aus Methacrylsäureestern mit quartären Ammoniumverbindungen, Ethylacrylaten, Methylmethacrylaten
RSD	Relative Standardabweichung
s	Standardabweichung
TH	Theophyllin
UV	Ultraviolett
USP	United States Pharmacopeia

1 Einleitung

1.1 Definition orodispersibler Filme

Das Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.) führt die in der deutschen Version „Schmelzfilme“ genannte Arzneiform seit der Auflage 7.4 auf [1]. Die United States Food and Drug Administration (FDA) bezeichnet die Arzneiform in ihrer „Structured Product Labeling“ Liste [2] als „soluble film“, zu Deutsch „löslicher Film“. Da der Begriff Schmelzfilm aufgrund des fehlenden Schmelzvorganges im Mund bei einer dort vorherrschenden Temperatur von ca. 37 °C irreführend ist, soll im Folgenden der in der englischen Version des Ph. Eur. und am häufigsten in der Literatur verwendete Begriff „orodispersible film“, zu Deutsch „orodispersibler Film“, verwendet werden.

Das Europäische Arzneibuch beschreibt orodispersible Filme als „ein- oder mehrschichtige Blättchen aus geeignetem Material, die im Mund behalten werden, wo sie sich schnell verteilen“ [1]. Die schnelle Verteilung wird allerdings nicht weiter spezifiziert. So wird nicht definiert, ob unter „Verteilung“ ein Zerfall in einzelne schluckbare Stücke oder die komplette Auflösung des Films verstanden wird.

1.2 Herstellung orodispersibler Filme

In der Literatur sind mehrere Herstellungstechniken für orodispersible Filme beschrieben [3]. Die am häufigsten beschriebene Methode ist die so genannte „solvent casting“-Methode (deutsch: Ausziehen einer Lösung), welche aus der Kino- und Fotofilmindustrie stammt [4]. Lösungen oder Suspensionen, bestehend aus Arzneistoff, Filmbildner, Weichmacher, Lösungsmittel und anderen Hilfsstoffen, wie Füllstoffen, Geschmackskorrigenzen oder Farbstoffen, werden zunächst bis zur Homogenität gerührt, anschließend ausgegossen oder in dünnen Schichten ausgezogen, bevor sie getrocknet und in Einzelfilme geschnitten werden [3, 5]. Die Herstellung kann in unterschiedlichen Maßstäben erfolgen. So können im Labormaßstab Filme zunächst durch Ausgießen in Behältnisse, wie z.B. Petrischalen [6, 7] und anschließendes Schneiden der entstehenden Filme hergestellt werden. Das Ausziehen auf sogenannten Trägerfilmen unter Verwendung von Filmziehbänken stellt eine andere Methode im Labormaßstab dar [8, 9]. Diese Filmziehbänke finden inzwischen auch Anwendung in der Krankenhausversorgung [10]. Im Industriemaßstab hingegen werden kontinuierliche Filmbeschichtungsmaschinen verwendet, die eine Produktion in größerem Umfang gewährleisten [5]. Zwischen dem Labor- und Industriemaßstab sind kleinere kontinuierliche Beschichtungsmaschinen anzusiedeln, die primär zu

Forschungszwecken eingesetzt werden, jedoch eine bessere Vergleichbarkeit des Prozesses und somit ein leichteres „Scale-up“ auf den Industriemaßstab zulassen als die Filmziehbanken. Neben der Herstellung mittels „solvent casting“-Methode sind vor allem die Schmelzextrusion [11, 12], aber auch die Rollmethode [13] und das Elektrosponnen [14-16] als weitere Technologien aufzuführen. Das Bedrucken von zuvor mittels „solvent casting“-Methode hergestellter Filme kann als gesonderte Herstellungsmethode betrachtet werden [17-19].

1.3 Charakterisierung orodispersibler Filme

Die einzigen Anforderungen, die das Ph. Eur. stellt, sind zufriedenstellende mechanische Eigenschaften für die Herstellung und ein passender Test, der die Freisetzung des Arzneistoffs aus der Filmzubereitung zeigt [1]. Auch in der Literatur haben sich bis jetzt noch keine einheitlich genutzten Methoden für die Überprüfung von mechanischen Eigenschaften, Verteilung beziehungsweise Auflösung oder Freisetzung etabliert. Für die Überprüfung der mechanischen Eigenschaften werden häufig Zug- oder Durchstechprüfungen mittels Texture Analyser oder Zugprüfgerät durchgeführt [20, 21]. Eine weitere Möglichkeit stellen Faltungstests [22, 23] dar, bei denen die Anzahl der möglichen Faltungen des Films bis zum Bruch bestimmt wird. Anstelle der Auflösung oder Verteilung des Films wird in der Literatur häufig der Begriff Zerfall verwendet. Die Auflösungs- oder Zerfallszeit der Filme wird in geringen Volumina Wasser oder künstlichem Speichel, in kleinen Gefäßen (z.B. Petrischalen) [20, 24] oder durch die Dia-Rahmen-Methode [8] bestimmt. Des Weiteren wurde für die Bestimmung der Zerfallszeit ein Adapter für Filmzubereitungen entwickelt, der in einen normalen konventionellen Zerfallstester eingebaut werden kann [25]. Die am häufigsten verwendete Methode zur Bestimmung der Freisetzung aus orodispersiblen Filmen ist die Blattrührermethode des Ph. Eur. [26]. Um ein Aufschwimmen der Arzneiform zu verhindern, werden Drahtnetze oder Glasplatten verwendet [6, 27]. Andere beschriebene Methoden verwenden kleine Volumina [28] oder simulieren den Speichelfluss [29].

1.4 Vorteile gegenüber peroralen und anderen orodispersiblen Arzneiformen

Die Vorteile der orodispersiblen Arzneiformen sind primär in der Therapie beziehungsweise Therapietreue durch den Patienten zu sehen.

Im Gegensatz zu konventionellen peroralen Arzneiformen wie Tabletten oder Kapseln zerfallen oder lösen sich orodispersible Arzneiformen bereits im Mundraum. Dadurch können viele Probleme, die bei konventionellen peroralen Arzneiformen bestehen, gelöst werden. Vor allem für Kinder, Jugendliche [30], ältere Menschen [31] oder Patienten, die durch ihre Parkinsonkrankheit oder

einen Schlaganfall an Dysphagie leiden [32], wurden Probleme bei der Einnahme von Tabletten oder Kapseln berichtet [33]. Die Folge sind häufig Compliance- (Therapietreue) Probleme oder eine Modifikation der Arzneiform durch den Patienten [33]. Zerkleinern oder Lösen der Arzneiform kann zu einer Unwirksamkeit des Arzneimittels führen. Bei flüssigen Zubereitungen bestehen zwar keine Schluckprobleme, allerdings treten hier Dosierungsprobleme aufgrund ungenauer Dosierungshilfen auf [34]. Auch durch orodispersible Tabletten können die Schluckprobleme überwunden werden, jedoch bleibt die Gefahr einer Aspiration (Eindringen von Partikeln in die Atemwege) [35]. Die Klebrigkeit der orodispersiblen Filme ermöglicht eine direkte Anhaftung der Filme an der Mundschleimhaut sofort nach der Applikation. Eine Aspiration einzelner Partikel oder der gesamten Arzneiform kann somit ausgeschlossen werden. Außerdem ist ein Ausspucken der Arzneiform nach der Applikation erschwert [3, 36]. Auch die Einnahme ohne Wasser ist ein weiterer Vorteil der orodispersiblen Filme gegenüber konventionellen peroralen Arzneiformen. So können die Arzneimittel auch unterwegs unproblematisch eingenommen werden [3] und fördern somit die Therapietreue. Das Schlucken sehr geringer Mengen stellt außerdem einen Vorteil für die antiemetische Therapie dar [37]. Schließlich konnten Nishigaki et al. zeigen, dass orodispersible Filme hinsichtlich der Akzeptanz und Einfachheit der Einnahme herkömmlichen Tabletten überlegen sind [38]. Die in den letzten Jahren immer bedeutender gewordene patientenindividuelle Dosierung kann auch durch Zuschneiden der orodispersiblen Filme ermöglicht werden [39, 40]. Ebenso gewinnt die patientenindividuelle Herstellung im Krankenhausmaßstab an Bedeutung [10]. Durch die Adhäsion der Filme an die Mundschleimhaut und die Freisetzung des Arzneistoffs bereits in der Mundhöhle ist, im Gegensatz zu konventionellen festen Arzneiformen, eine oromukosale Resorption möglich, die zu einer Erhöhung der Bioverfügbarkeit aufgrund des fehlenden First-Pass-Effekts führen kann.

Die neue Arzneiform bietet somit viele therapeutische Vorteile für den Patienten, jedoch sind auch einige Schwierigkeiten bezüglich der Herstellung, Lagerung und Akzeptanz zu nennen, die bei konventionellen Arzneiformen unproblematisch sind. Diese sollen im folgenden Kapitel erläutert werden.

1.5 Probleme bei der Entwicklung orodispersibler Filme

1.5.1 Anforderung an den Arzneistoff

Die größte Einschränkung bei der Entwicklung von orodispersiblen Filmen besteht in der Eignung nur weniger Arzneistoffe für die Filmherstellung. Da orodispersible Filme im Idealfall aus wässrigen Lösungen ausgezogen werden, sollten geeignete Arzneistoffe leicht wasserlöslich sein. Die geringe Masse der orodispersiblen Filme von nur wenigen Milligramm limitiert die einsetzbare Wirkstoffmenge, sodass niedrig dosierte Wirkstoffe bevorzugt werden. Erwünscht ist ein

Arzneistoffanteil von 5 bis 30 % an der getrockneten Masse des Films [41]. Für gewöhnlich liegt die maximale Arzneistoffbeladung unter 25 mg/ 6 cm² [3]. Allerdings wurden von Wörtz et al. Suspensionsfilme mit Ibuprofen entwickelt, die 50 mg/ 6 cm² enthalten [42]. Gas-X[®] Filme der Novartis Consumer Health, Basel, konnten mit einem Arzneistoffgehalt von 62,5 mg hergestellt werden [3]. Schließlich kann die Beladung durch Erhöhung der Filmdicke und der Filmfläche deutlich gesteigert werden. So wurden von Upreti et al. 2 mm dicke Filme mit einem Paracetamol Gehalt von 125 mg entwickelt [43]. Der Nachteil dieser dicken Filme ist eine verminderte Akzeptanz durch den Patienten, unter anderem hervorgerufen durch lange Zerfallszeiten. Die durch Upreti et al. entwickelten Filme zerfielen so erst nach 4 Minuten [43]. Die hohe Beladung der Filme kann zusätzlich zu einer Auskristallisation des Arzneistoffs im Film und zu brüchigen Filmen führen [3, 20]. Eine unkontrollierte Rekristallisation des Wirkstoffs führt zu einem schlechten Erscheinungsbild und eventuell zu unterschiedlichen Freisetzungprofilen. Brüchige Filme sind im Herstellungsprozess unerwünscht, da das Aufrollen des trockenen Films zu einem Bruch der Zubereitung führen würde. Außerdem sind brüchige Filme schwer durch den Patienten zu handhaben [44].

1.5.2 Herstellungsprozess

Da die „solvent casting“-Methode in der Literatur und Produktion am häufigsten Anwendung findet und auch in dieser Arbeit zur Herstellung von orodispersiblen Filmen verwendet wurde, soll im Folgenden ausschließlich auf Probleme bei dieser Methode eingegangen werden. In jedem Abschnitt der sechs Herstellungsschritte – Homogenisieren, Ausziehen oder Ausgießen, Trocknen, Trennen vom Trägerfilm, Zerschneiden und Verpacken [3] – können Probleme auftreten, die die Qualität der Filme beeinträchtigen. Da bukkale mukoadhäsive Filme, die an die Mundschleimhaut anhaften, um eine systemische Resorption des Wirkstoffs über die Mundschleimhaut zu ermöglichen [1], und orodispersible Filme mit den gleichen Techniken hergestellt werden, sind in der Literatur aufgezeigte Probleme und Lösungsvorschläge für bukkale Filme auch für die Herstellung orodispersibler interessant und werden im folgenden Kapitel berücksichtigt.

Während des Homogenisierungsvorgangs ist vor allem die Viskosität ein entscheidender Faktor. So erschweren hoch viskose Lösungen den Homogenisierungsvorgang [45]. Luftblasen, die bei einer hochviskosen Lösung während des Rührvorgangs schwer zu entfernen sind oder erst beim Ausgießvorgang inkorporiert werden, führen neben Dosisabweichungen durch unterschiedliche Filmdicken [5] zu mechanischer Instabilität der Filme, zu langen Herstellungszeiten und zu einer Veränderung des Freisetzungsverhaltens [46]. Allerdings ist der Einschluss von Luftblasen nur im Labormaßstab problematisch. Im Produktionsmaßstab gibt es ausreichend Möglichkeiten, um die Luftblasen während des Rührvorgangs zu entfernen. So können die Lösungen unter Vakuum

gerührt [17, 47], in Ultraschallbädern behandelt [48, 49] oder zentrifugiert werden [50, 51]. Außerdem wird die Verwendung von entgastem Wasser [50] sowie die Lagerung im Gefrierschrank beschrieben [51, 52]. Falls schaumbildende Tenside in der Rezeptur vorhanden sind, empfiehlt sich eine separate Produktion von zwei Lösungen, die erst zum Ende der Herstellung kombiniert werden [46]. Schließlich ist die Viskosität der Polymerlösung auch für Suspensionsfilme ein kritischer Faktor. Eine zu geringe Viskosität führt zum Absinken der Partikel und so zu einer unregelmäßigen Verteilung des Arzneistoffs im Film [53]. Eine dauerhafte Durchmischung und konstante Temperierung wird empfohlen, um die Viskosität konstant zu halten [5].

Die Dosierung der Arzneiform wird durch die Nassfilmdicke des unzerschnittenen Films während des Auszieh- beziehungsweise Ausgießvorgangs bestimmt. Die Nassfilmdicke wird durch die Rakelhöhe bei der Nutzung von Filmziehbänken und kontinuierlichen Verfahren sowie durch die ausgegossene Masse bei der Anwendung von Petrischalen vorgegeben. Bei Rakelprozessen unterscheidet man zwischen der theoretischen Nassfilmdicke, die der Rakelhöhe entspricht und der praktischen Nassfilmdicke, die aufgrund von Scherungen während des Ausziehvorgangs eine abweichende Höhe aufweist. Eine konstante praktische Nassfilmdicke über den gesamten Film ist somit ein entscheidendes Qualitätskriterium, um eine gleichmäßige Dosierung zu ermöglichen. Die Viskosität der Polymerlösung kann die Gleichförmigkeit der Nassfilmdicke beeinflussen. Hier muss allerdings zwischen dem Labormaßstab und dem Produktionsmaßstab unterschieden werden. Für die Herstellung durch das Ausgießen in Petrischalen ist die Viskosität weniger kritisch, da das Verteilen der Polymermasse durch die Wand der Petrischale begrenzt ist. So sollte bei einer fein austarierten Stellung des Gefäßes ein gleichmäßiger Film entstehen. Dennoch wurden Gehaltsschwankungen auf eine zu niedrige Viskosität zurückgeführt [54] und Behältnisse mit separaten Gussformen für jede Einzeldosis entwickelt, um so die Gleichförmigkeit des Gehalts zu verbessern [55, 56]. Auf der anderen Seite kann eine zu hohe Viskosität zu Problemen beim Ausgießen der Polymermassen führen [45]. Für den Petrischalenmaßstab werden in der Literatur praktikable Viskositäten über einen weiten Bereich von 1,7 – 64,8 mPa*s [57], 207 mPa*s [58] bis hin zu 1843 mPa*s [59] beschrieben. Wird im Labormaßstab keine Petrischale, sondern eine Filmziehbank verwendet, treten bei zu niedriger Viskosität Probleme, wie das Zerlaufen auf dem Trägerfilm, auf was in unterschiedlich dicken und so auch unterschiedlich dosierten Filmen resultiert [60]. Die Beziehung zwischen Dicke des Films und Dosis ermöglicht eventuell die Nutzung der Messung der Dicke als Kontrollelement für die Dosis [60]. Eine zu hohe Viskosität kann zu erschwertem Ausgießen und späterer Durchströmung der Rakel führen. Viskositäten von 0,3 bis 6,2 Pa*s werden in der Literatur als geeignet für die Herstellung mit Hilfe von Filmziehrakeln beschrieben [60, 61]. Auch im Produktionsmaßstab muss die Viskosität hoch genug sein, um ein Verlaufen auf der Trägerfilmoberfläche zu minimieren, jedoch auch noch einen Durchfluss durch den Filmapplikator und die Pumpen zuzulassen.

6 Probleme bei der Entwicklung orodispersibler Filme

Neben der Viskosität hat während des Ausziehvorgangs die theoretische Nassfilmdicke, also die Rakelhöhe, einen Einfluss auf die Qualität des Produkts. So muss die Spaltbreite bei Suspensionsfilmen groß genug sein, um ein freies Durchströmen der Partikel zu gewährleisten. Eine große Spaltbreite führt allerdings zu sehr dicken Filmen, die eine lange Trocknungsdauer benötigen.

Die Trocknung erfolgt entweder bei Raumtemperatur oder durch Zuführen von Wärme. Durch Einstellen der in Petrischalen ausgegossenen Lösungen in Trockenschränke [62], Temperieren der Auflageplatte der Filmziehbank beziehungsweise des kontinuierlichen Filmziehgerätes oder durch Aufbau in einem Abzug kann die Trocknung beschleunigt werden. Auch Konvektionstrocknungsprozesse [60] oder Trocknung durch IR-Strahlung [63] sind in der Literatur beschrieben. Durch eine erhöhte Temperatur während des Trocknungsprozesses besteht die Gefahr einer Instabilität des Wirkstoffes [64]. Des Weiteren ist bei der Trocknung immer darauf zu achten, dass sich, vor allem bei organischen Lösungsmitteln, durch schnelle Trocknung keine Luftblasen im Film bilden und der sogenannte Ripple-Effekt (schnelles Trocknen der Filmoberfläche, das Evaporation des Lösungsmittels aus dem Inneren verhindert) ausbleibt [65]. Der Vorteil einer schnellen Trocknung wiederum ist die geringere Zeit, die dem Film zum Zerlaufen und somit zur Bildung inhomogener Dicken bleibt. Schließlich beeinflusst die Dauer und Art der Trocknung auch die mechanischen Eigenschaften des Films [66], die entscheidend für die auf die Trocknung folgenden Schritte sind.

Die Literatur nennt Filme mit einem geringen Elastizitätsmodul und einer großen möglichen Dehnung als wünschenswert für orodispersible Filme [6, 67]. So kann es bei sprödebrüchigen Filmen durch das Aufrollen bei kontinuierlichen Prozessen, das Abtrennen vom Trägerfilm oder das Herauslösen aus der Petrischale im Labormaßstab zum Bruch kommen [66]. Sehr flexible Filme dagegen dehnen sich beim Abtrennen vom Trägerfilm [44]. Dies führt beim darauf folgenden Schneidevorgang zu geringeren Dosierungen.

Der Schneidevorgang muss präzise erfolgen. Schon eine Abweichung der Präzision um 0,1 mm an jeder Seite eines 6 cm² großen Films führt zu einer Dosisabweichung von 1,66 % [68]. Eine Lösung der Problematik des Schneidens besteht in der Bedruckung von arzneistofffreien Filmen. Hier wird nur das Zentrum des Films bedruckt, sodass eine Abweichung am Rand während des Schneidens keinen Einfluss auf die Dosis hat [17, 19, 68].

Die stark voneinander abweichenden Verfahren zwischen Labormaßstab und Produktion erschweren ein Up-Scaling. Große Probleme bestehen hier bei dem unterschiedlichen Ausziehvorgang sowie bei der unterschiedlichen Trocknung [44].

1.5.3 Lagerung

Die Lagerung und Verpackung ist ein wichtiger zu beachtender Aspekt in der Entwicklung und Nutzung orodispersibler Filme. So muss durch die Verpackung eine andauernde Evaporation des Lösungsmittels verhindert werden. Die Lagerung unter unterschiedlichen Bedingungen kann zu einer Veränderung der mechanischen Eigenschaften [21] und der Zerfallseigenschaften der Filme führen [25]. Filme sollten deswegen z.B. einzeldosiert in Aluminium verpackt werden, um einen Verlust des Lösungsmittels und eine Aufnahme von Feuchtigkeit aus der Umgebung zu verhindern [3]. Dies erhöht allerdings die Materialkosten erheblich. Eine Lagerung mehrerer Filme in einem Behältnis mit abgetrennten Kammern bietet die sogenannte Rapid-Card [69].

Da orodispersible Filme oft aus wässrigen Lösungen ausgezogen werden und auch eine gewisse Menge an Wasser in der Zubereitung vorhanden ist, muss zum Schutz vor Mikroorganismen während der Herstellung und Lagerung auf ausreichende Konservierung geprüft werden [44, 70].

1.5.4 Akzeptanz

Bezüglich der Akzeptanz durch den Patienten sind orodispersible Filme vielen konventionellen Arzneiformen, wie z.B. Tabletten, überlegen [38]. Im Gegensatz zu Kapseln und Tabletten müssen bei orodispersiblen Zubereitungen allerdings andere Faktoren beachtet werden, die bei konventionellen Arzneiformen eine untergeordnete Rolle spielen. Neben dem Aussehen der Arzneiform spielen eine mögliche lokale Irritation im Mundraum, das Mundgefühl, die Textur und der Geschmack, aber auch die mechanischen Eigenschaften des Films eine wichtige Rolle.

1.5.4.1 Aussehen

Orodispersible Filme sollten frei von Luftblasen sein und eine glatte, transparente Erscheinung haben [71, 72]. Teilweise können Rekristallisationen der Wirkstoffe auftreten, die die Erscheinung negativ beeinflussen. Die Wahl oder Hinzugabe anderer Polymere kann in einigen Fällen die Rekristallisation unterdrücken oder das Aussehen der Arzneiform verbessern [20, 72-74]. Auch der Einsatz von unlöslichen Füllstoffen kann eine unerwünschte Erscheinung, z.B. durch Rekristallisationen, überdecken.

1.5.4.2 Lokale Irritation

Die Verarbeitung von sauren und alkalischen Arzneistoffen oder Hilfsstoffen, wie Filmbildnern oder Lösungsvermittlern, kann den pH-Wert der Oberfläche der Filme verändern [74-76]. Der direkte Kontakt von Filmzubereitungen mit der Mundschleimhaut kann Irritationen auslösen, wenn der pH-Wert der Zubereitung von dem natürlichen pH-Wert des menschlichen Speichels abweicht [75, 76]. Das resultierende Schmerzempfinden und das Risiko einer Infektion können zu einer

ungenügenden Therapietreue der Patienten führen. Auch die Permeabilität des Arzneistoffs durch die Mundschleimhaut kann durch eine Beschädigung oder Infektion verändert werden. Für bukkale Filme wurde von Patel et al. und Goudanavar et al. ein pH-Bereich von $7 \pm 1,5$ als nicht irritierend definiert [77, 78]. Dennoch entwickelte Yehia et al. bukkale Filme mit pH-Werten zwischen 4,5 und 6,5, die am menschlichen Zahnfleisch keine lokale Irritation zeigten [79]. Da bei orodispersiblen Filmen ein deutlich kürzerer Kontakt mit der Mundschleimhaut erfolgt als bei bukkalen mukoadhäsiven Zubereitungen, ist auch hier ein ähnlicher pH-Bereich als akzeptabel anzunehmen.

1.5.4.3 Palatabilität/Textur

Im Gegensatz zu peroralen Arzneiformen, die nur sehr kurze Zeit im Mund verweilen und anschließend sofort geschluckt werden, verbleiben die orodispersiblen Arzneiformen bis zum Verlust ihrer Integrität im Mundraum. Folglich ist die Textur und Palatabilität der Filmzubereitungen ein wichtiges Qualitätsmerkmal. Neben der anfänglichen Textur der Filme sollte auch die Palatabilität während des Zerfalls berücksichtigt werden. So können beispielsweise verbleibende Partikel nach dem Verlust der Integrität der Filme die Palatabilität beeinflussen [80]. Da große Partikel ein schlechtes Mundgefühl hervorrufen können, sollten bevorzugt kleine Partikel nach dem Verlust der Filmstruktur verbleiben [81]. Auch ein gummiartiges Verhalten der Filme kann zu einer geringen Akzeptanz führen [82]. Neben dem Gefühl im Mund sollte bei der Bewertung der Akzeptanz von Filmzubereitungen auch die Größe berücksichtigt werden. Ein größerer und dickerer Film ermöglicht eine höhere Arzneistoffbeladung. Die Größe der Arzneiform ist allerdings durch den im Mundraum verfügbaren Platz begrenzt. Der Mundraum verfügt bukkal über eine Fläche von 50,2 cm². Die ventrale Zunge bietet eine Fläche von 26,5 cm² und der Gaumen 20,1 cm² [83]. In der Literatur werden orodispersible Filme mit einer Größe von 2 x 2 cm und 3 x 2 cm mit Dicken von maximal 350 µm als akzeptabel beschrieben [38, 80].

1.5.4.4 Geschmack

Da orodispersible Arzneiformen im Mund einen Teil des Arzneistoffs freisetzen, ist auch der Geschmack der Arzneizubereitung kritischer zu betrachten als bei peroralen festen Arzneiformen. Durch die Freisetzung eines Teils des Arzneistoffs im Mundraum kann dieser mit den Geschmacksrezeptoren interagieren und eine unangenehme Geschmacksempfindung hervorrufen. Schließlich kann diese sogar zu einer Ablehnung der Arzneiform und somit zu einer schlechten Therapietreue führen [38, 84]. Aus diesem Grund ist für orodispersible Arzneiformen mit unangenehm schmeckenden Arzneistoffen eine zufriedenstellende Geschmacksmaskierung nötig. Hier muss zwischen der Eliminierung des schlechten Geschmacks und einer Erzeugung eines angenehmen Geschmacks unterschieden werden [85, 86]. Nachteil einer gut schmeckenden Arzneiform ist der mögliche Arzneimittelmisbrauch durch Kinder [87]. Die unterschiedlichen

Möglichkeiten der Geschmacksmaskierung von orodispersiblen Filmen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Möglichkeiten der Geschmacksmaskierung orodispersibler Filme

Methode	Substanzgruppe	Substanzen	Literatur
Geschmacksüberlagerung durch andere Substanzen	Natürliche Süßstoffe	Sucrose Glucose Fructose Dextrose Maltose Stevia	Große Mengen nötig, die zu Problemen hinsichtlich der mechanischen Stabilität führen Kariogen Problematisch bei Diabetikern
	Künstliche Süßstoffe	Sucralose Aspartam Saccharin Natrium Acesulfam Kalium Neotam Alitam	Geringere Mengen nötig; Nicht kariogen [88] Bitterer, metallischer Nachgeschmack [89], der durch Aromastoffe vermindert werden kann [90]
	Zuckeralkohole	Sorbitol Mannitol Xylitol	Kühlender Effekt kann Palatabilität verbessern [90]
Geschmacksüberlagerung durch andere Substanzen	Aromastoffe	Minzaroma Milcharoma Fruchtaroma	Evaporierende Komponenten werden über die Nase detektiert Können Irritation im Rachen reduzieren [91]
	Andere Hilfsstoffe	Glycerol Propylenglykol Maltodextrine	Glycerol hat süßeren Geschmack als Propylenglykol [80] Maltodextrine rufen eine süße Geschmacksempfindung hervor; verbessern die Palatabilität [71]
	Alle geschmacksüberlagernden Substanzen		Sollten schneller an den Geschmacksrezeptoren anfluten als Bitterstoffe. Auftragen der Hilfsstoffe auf die Oberfläche der Filme ermöglicht ein beschleunigtes Anfluten [82]

Methode	Substanzgruppe	Substanzen	Literatur
Bitterrezeptor- Inaktivierung	Bitterrezeptor- Blocker	G-Protein- Antagonisten	Reduzieren bitteren Geschmack des Wirkstoffs und den Nachgeschmack von Süßstoffen [92]
Unterbrechung der Arzneistoff – Rezeptor Interaktion	Partikel- Ummantelung	Speichelresistente Polymere	Ummantelte Partikel werden geschluckt ohne den Wirkstoff im Mund freizusetzen [82]
	Komplexbildung oder Adhäsion	Cyclodextrine Maltodextrine	Einschluss vermindert Bindung an die Rezeptoren [9, 73].
	Ionenaustauscherharze	Cholestyramin	Bindung vermindert Interaktion mit Rezeptoren [93].
Prodrug	Chemisch	-	Akzeptabler Geschmack des Prodrugs [94]

Neben natürlichen und künstlichen Süßstoffen, die den unangenehmen Geschmack des Arzneistoffs überlagern sollen, können auch Aromastoffe eingesetzt werden, die zwar keinen Einfluss auf den Geschmack, wohl aber durch die verbesserte Geruchsempfindung auf die allgemeine Akzeptanz der Arzneiform haben. Weitere Möglichkeiten sind die Blockade der Bitterrezeptoren in den Geschmacksknospen durch Antagonisten und die Komplexbildung oder Bindung der Arzneistoffe, sodass keine Wechselwirkung mit den Geschmacksrezeptoren auftritt. Schließlich muss für jeden Arzneistoff individuell eine Geschmacksmaskierungsstrategie entwickelt werden.

1.5.4.5 Mechanische Eigenschaften

Nicht nur bezogen auf die Herstellung können die mechanischen Eigenschaften problematisch sein. So führen elastische, häufig auch klebrige Filme zu Problemen in der Handhabung durch den Patienten [66]. Bei sprödebrüchigen Filmen kann eine mechanische Beanspruchung in der Primärverpackung zum Bruch führen. Hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften muss folglich ein Kompromiss zwischen den für die Herstellung und den für die Handhabung durch den Patienten erforderlichen Eigenschaften geschlossen werden.

1.5.5 Biopharmazeutische Aspekte

Orodispersible Filme sind dazu bestimmt, eine lokale oder systemische Arzneistoffwirkung zu erzielen. Wird das Ziel einer lokalen Wirkung angestrebt, so ist die systemische Aufnahme des Wirkstoffs nicht gewollt, da unerwünschte Arzneimittelwirkungen entstehen können. So kann Lidocain durch eine transmukosale, systemische Resorption toxische Arzneimittelwirkungen bei

Kindern hervorrufen [95]. Die Dosis der Filme sollte so gewählt werden, dass nach der Einnahme eine ausreichende Konzentration im Speichel erzielt wird und die systemische Konzentration unter der unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufenden Schwelle liegt. Ist eine systemische Wirkung erwünscht, kann die Resorption des Arzneistoffs nach Schlucken des im Speichel gelösten Arzneistoffs oder von Filmstücken über den Gastrointestinaltrakt erfolgen. Ferner ist auch eine Aufnahme über die Mundschleimhaut möglich, die aufgrund des fehlenden First-Pass-Mechanismus eine erhöhte Bioverfügbarkeit bedingen könnte [96, 97]. Auch für Domperidon enthaltende Filme, die eine Verweilzeit im Mund von unter 120 Sekunden [12] haben und für Fentanyl enthaltende, bukkal sich schnell lösende Filme wurde dieser Effekt beobachtet [98, 99]. In der Literatur wird häufig, durch die teilweise über die Mundschleimhaut erfolgende Permeation des Wirkstoffs, ein schnellerer Wirkeintritt erwartet [5]. Allerdings zeigten Nishimura et al. in einem Tierexperiment vergleichbare pharmakokinetische Profile zwischen einer Prochlorperazin-Lösung und einem orodispersiblen Film [100]. Kim et al. beobachteten sogar ein höheres $t_{\max}$ für Sildenafil enthaltende orodispersible Filme verglichen mit einer herkömmlichen, peroral verabreichten Tablette. Die zeitliche Verzögerung wird auf eine fehlende oromukosale Permeation und eine, durch die Einnahme der Arzneiform ohne Wasser, gesteigerte Transitzeit vom Mund in den Gastrointestinaltrakt zurückgeführt [101]. Auch die akzeptanzsteigernde Einnahme ohne Wasser, die das Magenvolumen verringert, kann $t_{\max}$ beeinflussen. So wurde für orodispersible Filme, die Ondansetron enthalten, ein erhöhtes $t_{\max}$ bei der Einnahme ohne Wasser verglichen mit der Einnahme mit Wasser ermittelt [102, 103]. Bei bukkalen Filmen wird des Weiteren eine Akkumulation in der Mundschleimhaut [54] sowie eine langsamere Freisetzung aus der matrixartigen Struktur als Grund für ein verzögertes $t_{\max}$ genannt [12, 104].

Insgesamt ist eine veränderte Pharmakokinetik sowohl positiv als auch negativ zu bewerten. Für generische Produkte, die sich in ihrer Zulassung auf eine perorale Arzneiform beziehen, kann ein veränderter Plasmakonzentrationszeit-Verlauf problematisch sein. So können z.B. Biowaiver-Studien nur durchgeführt werden, wenn eine Resorption im Mundraum ausgeschlossen ist [105]. Produkte, die neu zugelassen werden, können durch eine eventuell schnellere Anflutung des Wirkstoffs im Blut oder eine erhöhte Bioverfügbarkeit einen Vorteil gegenüber konventionellen Arzneiformen haben.

1.6 Biorelevante Beurteilung orodispersibler Filme

In den vorherigen Abschnitten wurde erläutert, dass sich orodispersible Filme hinsichtlich ihrer Akzeptanz durch den Patienten und ihres Verhaltens im menschlichen Körper deutlich von konventionellen Arzneiformen, wie z.B. Tabletten oder Kapseln, unterscheiden. Somit ist die Entwicklung neuer biorelevanter Methoden, die nicht immer ausschließlich der Qualitätskontrolle

12 Biorelevante Beurteilung orodispersibler Filme

dienen müssen, unabdingbar für die Entwicklung dieser neuen Arzneiform. Da sich Auflösung und Freisetzung der orodispersiblen Filme vor allem im Mundraum abspielen und für die Magendarmpassage bereits biorelevante Methoden existieren, ist der Fokus der Entwicklung neuer Tests auf die Simulation der Bedingungen im Mund zu legen. Hierbei sind neben dem Verhalten der Filme während der Auflösung und der Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform auch der Geschmack, eventuelle Irritationen im Mundraum und eine mögliche Permeation durch die Mundschleimhaut zu nennen.

2 Ziele der Arbeit

Diese Arbeit handelt von der Herstellung sowie der Charakterisierung und der biorelevanten Beurteilung orodispersibler Suspensions- und Lösungsfilme basierend auf verschiedenen Filmbildnern und Lösungsmitteln.

Der Fokus soll hierbei auf die Verarbeitung eines in die BCS (Biopharmazeutisches Klassifikationssystem)-Klasse II einzuordnenden, für orodispersible Filme hoch dosierten Arzneistoffs gelegt werden. Der verwendete Modellarzneistoff Ketoprofen (KTP) stellt aufgrund seiner schweren Löslichkeit in Wasser und einer Einzeldosierung von 25 mg hohe Anforderungen an die Filmentwicklung. Natürliche, synthetische und ionische Filmbildner sowie organische und wässrige Lösungsmittel sollen zur Entwicklung der Zubereitungen verwendet werden. Zunächst sollen der Einfluss dieser Hilfsstoffe auf die Herstellung und Qualität der orodispersiblen Filme sowie neue Möglichkeiten der Erhöhung der Beladung diskutiert werden.

Die biorelevante Beurteilung hat einen großen Stellenwert bei der Entwicklung orodispersibler Filme. So sollen Unterschiede zwischen den auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und Filmbildnern basierenden orodispersiblen Filmen herausgestellt werden. Da für orodispersible Filme in der Literatur bisher nur wenige Methoden beschrieben sind, die eine biorelevante Beurteilung ermöglichen, sollen in dieser Arbeit sowohl das Verhalten im Mundraum als auch das im Magen-Darm-Trakt durch neu entwickelte beziehungsweise für orodispersible Filme adaptierte *in vitro*-Methoden simuliert werden. Vor allem der Mundraum stellt hierbei aufgrund des geringen Speichelvolumens und der auf die Arzneiform einwirkenden Zungenkraft hohe Anforderungen an die Entwicklung einer *in vitro*-Methode. Neben der Untersuchung der mechanischen Eigenschaften orodispersibler Filme während des Auflösens sollen biorelevante Freisetzungsuntersuchungen sowie *ex vivo*-Permeationsmessungen und Messungen mittels elektronischer Zunge durchgeführt werden.

Abschließend sollen die Zubereitungen hinsichtlich ihres biorelevanten Verhaltens sowie ihrer Qualitätsattribute verglichen werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Entwicklung orodispersibler Filme

3.1.1 Einleitung

In der vorliegenden Arbeit wurden Filme mit Hilfe einer Filmziehbank mit temperierbarer Vakuumsaugplatte und höhenverstellbarer Rakel nach der „solvent casting“-Methode hergestellt (6.2.1). Üblicherweise werden hierbei wässrige Polymerlösungen verwendet. Deswegen sind vor allem leicht wasserlösliche Wirkstoffe für die Entwicklung von orodispersiblen Filmen geeignet. Da die Masse der orodispersiblen Filme häufig geringer als 100 mg ist, ist auch die Arzneistoffbeladung begrenzt. Die Entwicklung orodispersibler Filmzubereitungen für einen schwerlöslichen, hochdosierten Arzneistoff erfordert somit den Einsatz verschiedener Herstellungstechniken. Deren Praktikabilität und Auswirkung auf die finale Arzneiform sollen in diesem Kapitel diskutiert werden. Der in dieser Arbeit zur Entwicklung orodispersibler Filme ausgewählte Modellarzneistoff Ketoprofen ist hierfür aufgrund seiner geringen Löslichkeit in Wasser und der für Filme hohen Dosierung sehr gut geeignet.

3.1.2 Ketoprofen

Ketoprofen (2-(3-Benzoylphenyl)propionsäure) gehört zur Gruppe der nicht steroidalen Antirheumatika und hemmt somit in der Prostaglandinsynthese die Cyclooxygenase [106]. Die daraus resultierenden antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Wirkungen werden unter anderem in der Therapie von akuten und chronischen Arthritiden, Weichteilrheumatismus, schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen eingesetzt [107, 108]. In Deutschland ist Ketoprofen in den Darreichungsformen Tabletten, Kapseln, Injektionslösung und als Gel verfügbar. Die Einzeldosis liegt zwischen 12,5 bis 200 mg [109, 110]. Chemisch lässt sich Ketoprofen in die Gruppe der Arylpropionsäurederivate einsortieren. Es besteht aus einem Benzophenon, an das eine Propionsäure substituiert ist (Abbildung 1). Aufgrund der Propionsäurestruktur werden pKs-Werte von 3,7 [111] bis 4,39 [112] in der Literatur genannt. Der logP beträgt 3,12 [113] und das Molekulargewicht 254,28 g/mol. Die Schmelztemperatur von Ketoprofen liegt bei 94 °C [114]. Ketoprofen kommt in zwei enantiomeren Formen vor, wobei das S-Enantiomer primär für die entzündungshemmenden Eigenschaften und das R-Enantiomer für die analgetische Wirkung verantwortlich ist [115]. Die Substanz ist sehr schwer in Wasser (100 mg/l [116]), jedoch leicht in organischen und basischen Lösungsmitteln löslich [114]. Aufgrund der guten Permeabilität im menschlichen Jejunum ($8,70 \times 10^{-4}$ cm/s [117]) und der schweren Löslichkeit kann Ketoprofen nach dem BCS [118] in die Klasse II einsortiert werden [119]. Ketoprofen ist

lichtempfindlich und muss deswegen, vor allem in wässriger Lösung, lichtgeschützt verarbeitet werden [120].

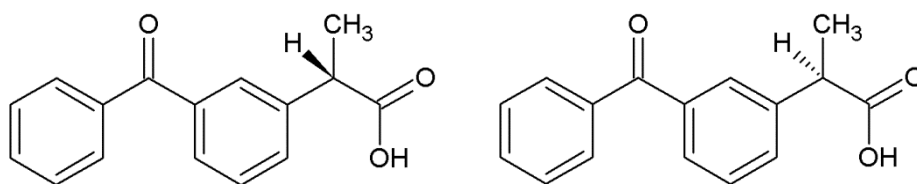


Abbildung 1 Strukturformel des Modellarzneistoffs Ketoprofen; links S-Enantiomer, rechts R-Enantiomer

3.1.3 Löslichkeitsversuche mit Ketoprofen

Die Dosierung bei Rakelprozessen wird über die Nassfilmdicke und damit über die Rakelhöhe bestimmt. So ist von einer möglichen Berechnung der Einwaage für eine konkrete Dosierung über die Rakelhöhe, die Fläche und die Breite der Rakel auszugehen. Unter Verwendung von Formel 1 wurde die nötige Einwaage des Wirkstoffs für eine 25 mg Dosierung für zwei Rakelhöhen (300 und 500 µm) berechnet. In Tabelle 2 sind die berechneten Ketoprofen-Einwaagen auf 100 ml Polymermasse bei unterschiedlichen Rakelhöhen dargestellt.

Formel 1 Gleichung zur Berechnung der Arzneistoffeinwaage für die Polymermasse

$$\text{Einwaage [g] auf 100 ml Gießmasse} = \frac{\text{Dosis [mg]} \times 1000}{\text{Filmgröße [cm}^2]} \div \text{Rakelhöhe [\mu m]}$$

Tabelle 2 Berechnete Ketoprofen-Einwaagen auf 100 ml Polymermasse bei unterschiedlichen Rakelhöhen

Filmfläche (cm ²)	Rakeleinstellung (µm)	Zieldosis (mg)	Einwaage (g)
6	300	25	13,88
6	500	25	8,33

Die erforderliche Löslichkeit des Ketoprofens in den unterschiedlichen Polymermassen wurde folglich auf 138,8 beziehungsweise 83,3 mg/ml festgelegt. Aufgrund der schweren Löslichkeit des Arzneistoffs in Wasser, die laut Literatur 0,1 mg/ml [116] beträgt, wurde zunächst nach Möglichkeiten gesucht, die Löslichkeit des Arzneistoffs in der Polymerlösung zu erhöhen. Cosolventien, Cyclodextrine und alkalische Substanzen wurden bereits eingesetzt, um die Löslichkeit des Ketoprofens zu erhöhen [121-123]. So wurde die Löslichkeit in destilliertem Wasser, Ethanol-Wasser-Gemischen (50:50 und 70:30 v/v), 2-Propanol-Wasser-Gemischen (50:50 und 70:30 v/v) sowie unter Zugabe einer, zur Ketoprofeneinwaage äquimolaren Menge, wässrigen Natriumhydroxidlösung (NaOH_{aq}) bestimmt (6.3.2). Außerdem wurde die Löslichkeitsverbesserung in

einer äquimolaren wässrigen Hydroxypropyl- β -Cyclodextrinlösung ermittelt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 dargestellt.

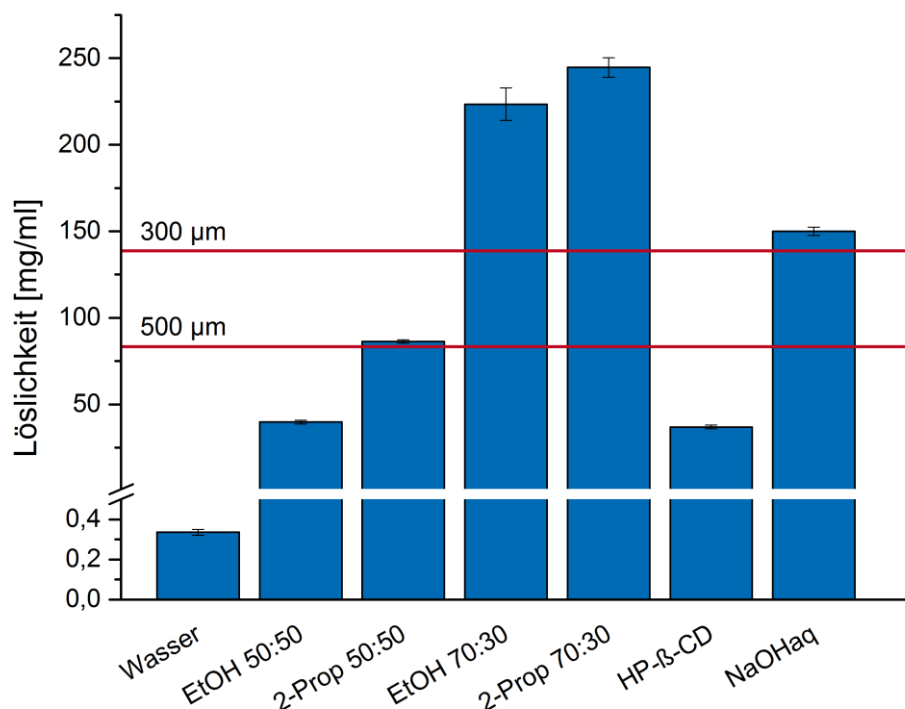


Abbildung 2 Ausreichende Löslichkeit bei verschiedenen Rakeleinstellungen und Löslichkeit des Ketoprofens in Wasser und unter Zugabe von verschiedenen Lösungsvermittlern; EtOH 50:50: Ethanol-Wasser-Mischung 50:50 v/v; 2-Prop 50:50: 2-Propanol-Wasser-Mischung 50:50 v/v; EtOH 70:30: Ethanol-Wasser-Mischung 70:30 v/v; 2-Prop 70:30: 2-Propanol-Wasser-Mischung 70:30 v/v; HP- β -CD: Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin-Lösung; NaOH_{aq}: äquimolare Menge Natriumhydroxid_{aq}; Mittelwert $\pm$ s, n=3 (EtOH, 2-Prop), n=6 (Wasser, NaOH_{aq}, HP- β -CD); bestimmt bei Raumtemperatur

Die experimentell ermittelte Löslichkeit von Ketoprofen in Wasser liegt zwar mit 0,335 mg/ml über der in der Literatur beschriebenen, reicht jedoch trotzdem zur Herstellung orodispersibler Lösungsfilme mit ausreichender Ketoprofendosis nicht aus. Auch die Zugabe von Cyclodextrinen erhöht die Löslichkeit nur um den Faktor 100. Die zur Herstellung orodispersibler Lösungsfilme benötigte Löslichkeit von 138,8 mg/ml beziehungsweise 83,3 mg/ml wird nur durch den Gebrauch von Cosolventien und äquimolaren Mengen Natriumhydroxid_{aq} erreicht. Bei der Verwendung von Cosolventien erreichen allerdings auch nur die Mischungen mit einem 70 %-Anteil an organischem Lösungsmittel akzeptable Löslichkeiten. Die Löslichkeit in einer 2-Propanol-Wasser-Mischung (50:50 v/v) würde ausreichen, um Lösungsfilme mit einer Nassfilmdicke von 500 μ m herzustellen.

3.1.4 Auswahl der Polymere

Die Wahl des geeigneten Polymers ist entscheidend in der Entwicklung orodispersibler Filme. Prinzipiell können einzelne Polymere oder auch Polymergemische verwendet werden [5, 13, 124]. Für die Entwicklung orodispersibler Filme werden wasserlösliche Polymere bevorzugt, da hiermit ein schnelles Auflösen der finalen Filmzubereitung erreicht wird [13, 124]. Die Wahl des Polymers hat starken Einfluss auf die Eigenschaften des Films wie die Auflösungszeit, die mechanischen Eigenschaften und die Freisetzung des Arzneistoffs [8, 25]. Je höher das Molekulargewicht der Polymere, desto kürzer ist die Auflösungszeit [13, 82, 124] und desto besser sind die mechanischen Eigenschaften [82]. Die für die Entwicklung orodispersibler Filme verwendeten Polymere können in synthetische, semisynthetische und natürliche Polymere unterteilt werden [3, 5, 13, 124, 125]. Zu den natürlichen Polymeren gehören Pullulan [126], Pektin, Gelatine, Natrium-alginat [127] und polymerisiertes Kolophonium (fester Bestandteil von Baumharz) [125]. Zu den semisynthetischen Polymeren können Stärkederivate [128], Maltodextrine [129], die Celluloseether, wie Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) [130] oder Hydroxypropylcellulose (HPC) [131] und Carboxymethylcellulose [132] gezählt werden. Polyvinylalkohol [128, 133, 134], Macrogolpolyvinylalkohole [21] und Polyacrylsäuren [61] zählen zu den synthetisch hergestellten Filmbildnern genauso wie Polyvinylpyrrolidon. Teilweise werden auch in Wasser schwerlösliche ionische Polymere, wie z.B. Dimethylaminoethylmethacrylate (aPMMA) [135] und Methacrylsäureester mit quartären Ammoniumverbindungen (qPMMA) [136], mit leicht löslichen Polymeren gemischt.

3.1.4.1 Polymerscreening

Verschiedene Polymere wurden für die Herstellung ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme ausgewählt. Von den semisynthetischen Polymeren wurden fünf verschiedene HPMC-Typen (Pharmacoat 606 und 615, Metolose SH 1500, Methocel E4M und Walocel HM 50) sowie zwei HPC-Typen (Klucel JXF und LF) untersucht. Aus der Gruppe der synthetischen Polymere wurden ein Copolymer aus Vinylacetat und Vinylalkohol (PVA, Emprove 4-88) sowie Macrogol-Polyvinyl-Alkohol-Copolymere (Kollicoat Protect) und Polyacrylsäuren (Carbopol 974 NF) ausgewählt. Bei den semisynthetischen Polymeren wurde ein HPMC-Typ (Pharmacoat 606, Viskosität einer 2 % igen Lösung: 6 mPa*s) als überlegen, vor allem gegenüber den untersuchten HPC-Typen (Klucel LF, Klucel JXF) angesehen, da diese eine hohe Adhäsionskraft auf dem Trägerfilm zeigten und ein Abtrennen kaum möglich war. Bei den anderen untersuchten HPMC-Typen war der Ausziehvorgang aufgrund zu hoher Viskositäten nicht möglich. Aus der Gruppe der synthetischen Polymere wurden die PVA-Filme als am besten für die Herstellung von ketoprofenhaltigen Filmen bewertet, da die Polyacrylsäuren einen zu geringen Feststoffanteil zur Bildung von homogenen Filmen hatten und die Macrogol-Polyvinyl-Alkohol-Filme eine sehr lange Auflösung zeigten. Neben dem Einsatz von semisynthetischen und synthetischen Polymeren wurde der Einsatz

von Polymergemischen aus HPMC mit ionischen Copolymeren, aPMMA und qPMMA untersucht. Bei dem Einsatz der PMMA-Polymere, sollten die in der Literatur beschriebenen Gesundheitsrisiken für Methacrylat-Monomere beachtet werden [137-139]. Die European Food Safety Authority (EFSA) kam allerdings in einer Untersuchung zu dem Schluss, dass keine gesundheitlichen Bedenken bei der Verwendung von basischen Polymethacrylaten als Überzugsmateriel in Nahrungsergänzungsmitteln bestehen [140], sodass diese als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen wurden [141]. Folglich sollte auch eine Verwendung in orodispersiblen Filmen unkritisch sein.

Auf Basis der Vorversuche sollen in dieser Arbeit Filme basierend auf einem semisynthetischen Polymer (HPMC, Pharmacoat 606), einem synthetischen Polymer (PVA, Emprove 4-88) sowie zwei Polymergemischen, die ionische Polymere (HPMC + aPMMA, Eudragit EPO oder qPMMA, Eudragit RSPO) beinhalten, entwickelt und verglichen werden.

3.1.4.2 Ermittlung der Polymerkonzentration

Neben der Auswahl des Polymertyps hat auch die Polymerkonzentration einen entscheidenden Einfluss auf die Qualität eines Films. In dieser Arbeit soll beispielhaft ein mögliches Vorgehen für die Findung des richtigen Polymergehalts für ketoprofenhaltige HPMC-Filme, die mit einer Nassfilmdicke von 300 µm ausgezogen werden sollen, beschrieben werden.

Die Zugabe unterschiedlicher Mengen an Filmbildner beeinflusst unter anderem die Viskosität der Polymerlösung, welche einen entscheidenden Einfluss auf den Ausziehvorgang mittels Filmziehbank hat. So kommt es bei zu niedrigen Viskositäten zum Verlaufen des Films auf dem Trägerfilm und bei zu hohen Viskositäten zu Problemen während des Ausgießens der Lösung vor die Rakel beziehungsweise beim Fließen durch die Rakel [60, 61]. Außerdem verlängern hochviskose Lösungen die notwendige Homogenisierung vor dem Ausziehvorgang und führen zur Bildung von Luftblasen in der Polymerlösung und im Film [5, 45]. Die aufgrund falsch gewählter Viskositäten resultierenden, unebenen Filme führen zu starken Abweichungen des Gehalts.

Zunächst wurden arzneistofffreie Ansätze mit unterschiedlichem Polymergehalt ausgezogen (Tabelle 3), um einen Viskositätsbereich zu definieren, in dem das Ausziehen ohne starke Abweichung in Dicke und Gewicht möglich ist.

Tabelle 3 Zusammensetzung arzneistofffreier HPMC-Zubereitungen zur Ermittlung einer geeigneten Viskosität

HPMC (%)	Glycerol (%)	Wasser (g)	Theoretische Nassfilmdicke (µm)
5; 8; 10; 12,5; 15; 17,5; 20; 25; 27; 30	2	ad 100	300

Die Viskositäten der unterschiedlichen Lösungen sowie der Einschluss von Luftblasen und die Homogenisierungsdauer wurden beobachtet. Die Dicke und

Masse der Filme wurden bestimmt (6.3.3 und 6.3.4). Die 6 cm² großen Filmproben wurden an vorab festgelegten Stellen des Films ausgeschnitten. Die ermittelten relativen Standardabweichungen (RSD) der Dicken und der Massen wurden berechnet und sind in Abbildung 3 dargestellt.

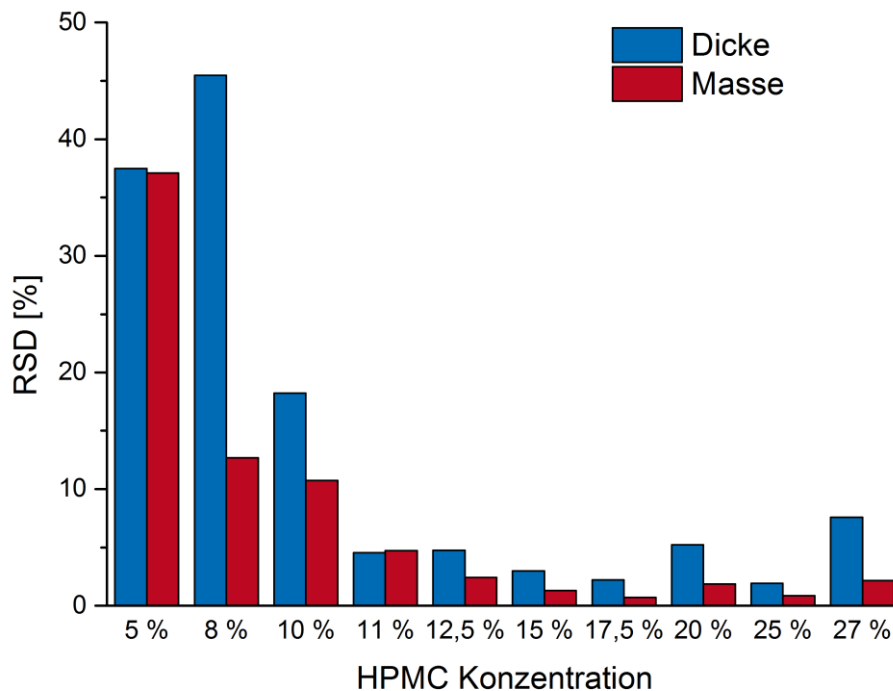


Abbildung 3 Abweichungen in Dicke und Masse, ausgedrückt als relative Standardabweichung der Filmzubereitungen mit steigendem HPMC-Gehalt; n=6

Die relativen Standardabweichungen und somit die Variationen in Dicke und Masse der einzelnen Filmzubereitungen nehmen zunächst mit steigendem HPMC-Gehalt ab. Ab einem Polymergehalt von 11 % HPMC sinken die relativen Standardabweichungen für Masse und Dicke unter 5 %. Eine Abweichung unter 3 % ist ab einer Konzentration von 15 % festzustellen. Ab einem Polymergehalt von 20 % nahm die Homogenisierungsdauer der Polymerlösungen stark zu. Der Homogenisierungsvorgang betrug hier mehrere Tage. Außerdem kam es zu Lufteinschlüssen in den Lösungen. Der leichte Anstieg in der relativen Standardabweichung der Dicke für die 27 % Filme lässt sich so erklären. Ab einer Konzentration von 30 % war ein Ausgießen auf die Filmziehbank und ein Ausziehen nicht mehr möglich.

Die gemessenen Viskositäten (6.3.5) der Polymerlösungen, die für einen homogenen Ausziehvorgang und eine akzeptable Homogenisierungsdauer in Frage kommen, sind in Abbildung 4 dargestellt.

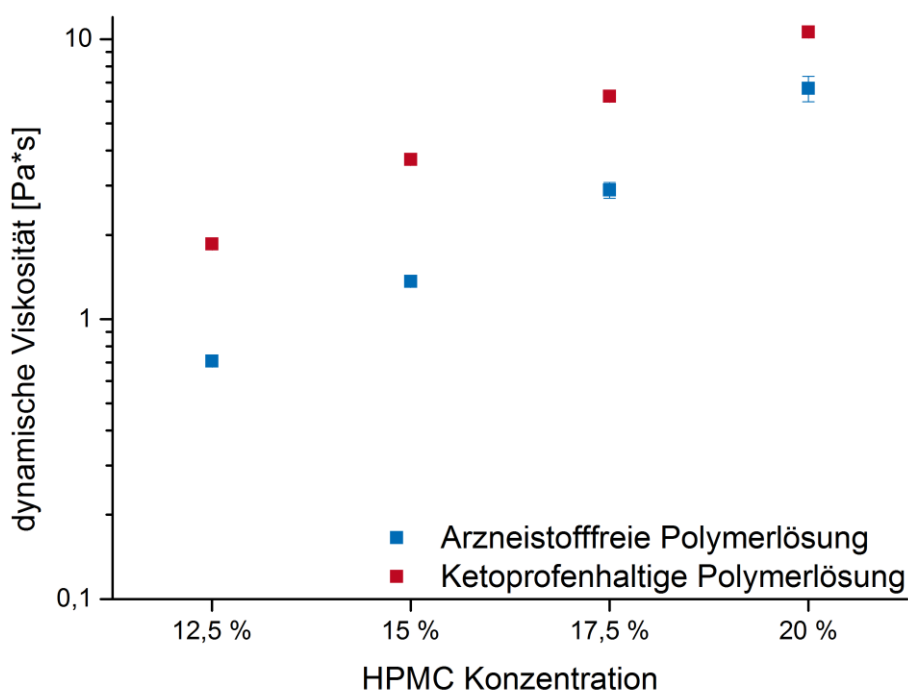


Abbildung 4 Dynamische Viskositäten arzneistofffreier und ketoprofenhaltiger Polymermassen; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Für das Ausziehen von orodispersiblen Filmen aus wässrigen HPMC-Lösungen mittels „solvent casting“-Methode bei einer Rakeleinstellung von 300 μm wurde somit ein HPMC-Gehalt von 12,5 bis 20 % und eine Viskosität von 0,71 bis 6,67 Pa*s als geeignet bewertet.

Auf Basis dieses definierten Bereichs wurden ketoprofenhaltige Polymerlösungen in einem ähnlichen Viskositätsbereich hergestellt, um eine homogene Verteilung des Wirkstoffs im Film zu gewährleisten. In Tabelle 4 sind die hergestellten ketoprofenhaltigen Polymermassen angegeben.

Tabelle 4 Zusammensetzung untersuchter ketoprofenhaltiger HPMC-Filmzubereitungen

HPMC (%)	Ketoprofen (%)	Glycerol (%)	NaOH _{aq} (%)	Theoretische Nassfilmdicke (μm)
12,5	17,5	2	ad 100	300
15				
17,5				
20				

Durch den Zusatz von Ketoprofen stieg die Viskosität der Polymerlösungen im Vergleich zu den arzneistofffreien Polymermassen an. Die HPMC-Konzentrationen 12,5 %, 15 % und 17,5 % wiesen allerdings immer noch

Viskositäten im vorab definierten Bereich auf (Abbildung 4). Die ermittelten Arzneistoffgehalte (6.3.7) sowie deren relative Standardabweichung sind in Abbildung 5 dargestellt.

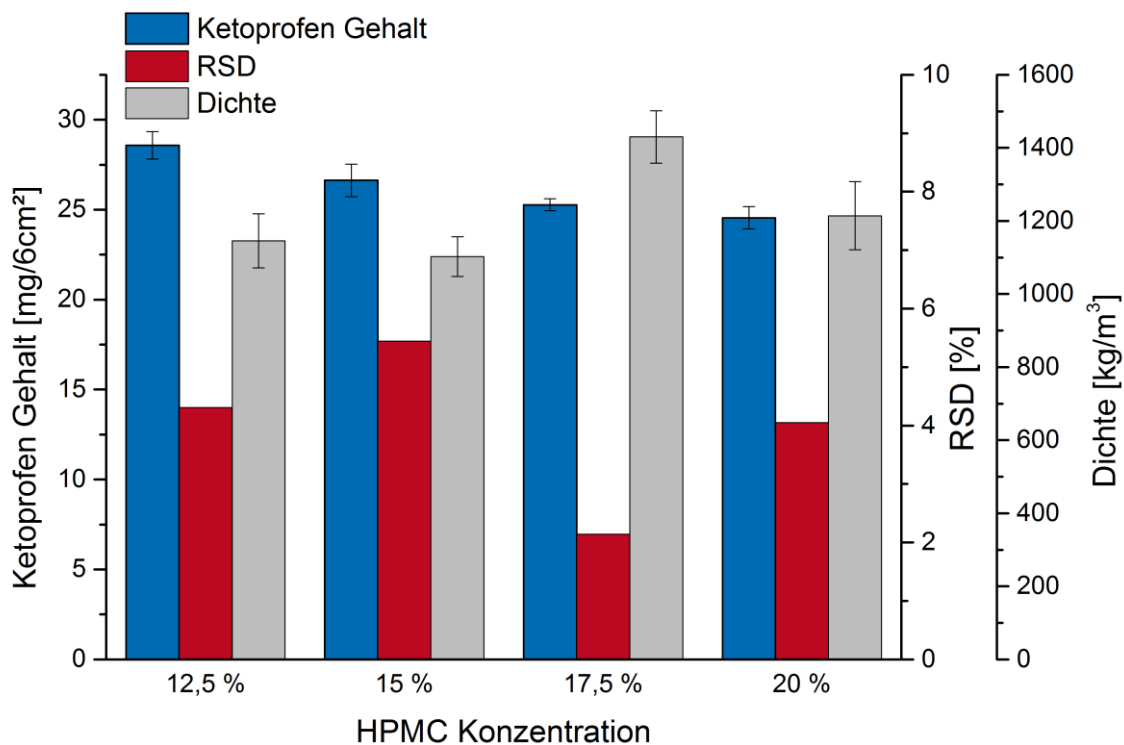


Abbildung 5 Ketoprofengehalt der Filmzubereitungen (Tabelle 4); Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=10$, Relative Standardabweichung des Gehalts, Dichte der Polymerlösungen; Mittelwert $\pm$ s, $n=3$

Die relativen Standardabweichungen der Zubereitungen sind mit 2,14 bis 5,44 % etwas höher als die Abweichungen in Masse und Dicke der arzneistofffreien Zubereitungen. Grund dafür ist die durch den höheren Feststoffanteil gestiegene Sprödb Brüchigkeit der Filme, was ein Schneiden der Filme erschwerte.

Abschließend lässt sich feststellen, dass für ketoprofenthaltige Filme, die bei einer Rakelhöhe von 300 μ m aus einer wässrigen HPMC-Lösung ausgezogen werden, ein Polymergehalt von 12,5 bis 20 % akzeptabel ist. Um eine annehmbare Homogenisierungsdauer zu erhalten, wurde für die weiteren Filmzubereitungen eine Polymerkonzentration von 15 % ausgewählt. Außerdem wurde der Weichmachergehalt auf 3,5 % erhöht, um eine bessere Schneidbarkeit der Filme zu gewährleisten.

Neben der Auswirkung auf die Ausziehbarkeit einer Polymerlösung und die Homogenität der Filme hat der Polymergehalt beziehungsweise die Viskosität, wie in Abbildung 5 deutlich wird, auch einen Einfluss auf den Arzneistoffgehalt einer Filmzubereitung. So nimmt mit steigendem Polymergehalt und mit steigender Viskosität der Arzneistoffgehalt in den Lösungen ab. Ein Einfluss der Dichte (6.3.6) der Filmzihlösung, die sich bei einer Volumendosierung auch auf den

Gehalt auswirkt, wurde ausgeschlossen. So wurden bei Filmen mit geringerer Dosierung sogar höhere Dichten der Filmziehlösung ermittelt (Abbildung 5). Eine mögliche Begründung ist ein viskoelastisches Verhalten der Polymerlösungen, was nach einer Verformung durch die Durchströmung des Rakelspaltes zu einer Rückdehnung der Polymermasse hinter der Rakel führt. Um dieses Phänomen zu erklären, wurden Oszillationsmessungen durchgeführt, die allerdings keine abschließende Erklärung lieferten. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Oberflächenspannung und des Strömungsverhalten der Polymerlösungen sind nötig, um dieses Phänomen zu erklären.

3.1.5 Ermittlung der Ketoprofen-Einwaage

Entscheidend bei der Entwicklung eines orodispersiblen Films ist zunächst nicht die Herstellung von Filmen mit dem richtigen Gehalt, sondern die Varianz beziehungsweise Präzision des Gehalts innerhalb einer Charge. Zumindest bei Lösungsfilmen kann von einer homogenen Polymerlösung ausgegangen werden. Somit ist die Variation des Gehalts zum einen auf den Ausziehvorgang und damit auf die Viskosität der Polymermasse zurückzuführen; zum anderen kann auch das Zerschneiden der Filme, abhängig von deren mechanischen Eigenschaften und der Schneidemethode [68], einen Einfluss haben. Die Präzision des Wirkstoffgehalts wird folglich durch die Auswahl des Polymer- und Weichmachergehalts gewährleistet. Im Folgenden soll nun das weitere Vorgehen zur Ermittlung des richtigen Arzneistoffgehalts beschrieben werden.

Die Dosierung orodispersibler Filme wird über die Nassfilmdicke gesteuert. Wie schon in der Einleitung erwähnt, entspricht die eingestellte Rakelhöhe oder theoretische Nassfilmdicke allerdings nicht der praktischen, tatsächlichen Nassfilmdicke. Aufgrund des Restlösemittels im trockenen Film kann auch die Trockenfilmdicke oder Masse der Filme nicht zur Berechnung des Gehalts herangezogen werden. Allenfalls eine Bezugnahme zu vorher ermittelten Filmdicken oder Filmmassen kann prozessbegleitend eine annähernde Schätzung des Gehalts ermöglichen [60]. Somit kann die Dosierung nicht wie z.B. bei Tabletten über die Einstellung des Volumens und Justierung über die Tablettenmasse bestimmt werden.

Um den Gehalt der Filmzubereitungen richtig einzustellen, wurden zunächst Filme, basierend auf den drei ausgewählten Polymeren, ausgezogen und die Abweichungen vom Sollgehalt bestimmt (6.3.7). Anschließend wurde durch Einwaage einer anderen Arzneistoffmenge und durch Variation der Rakelhöhe der richtige Gehalt erzielt.

Aus Vorversuchen wurden Ketoprofeneinwaagen für die einzelnen Zubereitungen ermittelt. So wurde für HPMC-Zubereitungen basierend auf NaOH_{aq} eine Mehreinwaage von 22,5 % für die 300 μm Filme und 20 % für die 500 μm Filme ermittelt. Bei Filmen, die aus einer Mischung aus HPMC und aPMMA oder qPMMA hergestellt wurden, wurde 39,26 % Ketoprofen mehr eingewogen. Bei

den PVA-Zubereitungen wurde die Ketoprofeneinwaage im Vergleich zu der berechneten um 16 % reduziert.

3.1.6 Rezepturen mit ausgewählten Polymeren

Ausgehend von den Löslichkeitsuntersuchungen, dem Polymerscreening und den Viskositätsuntersuchungen sowie den Vorversuchen zum Ketoprofengehalt der Filmzubereitungen wurden Rezepturen entwickelt. Als Filmbildner dienten HPMC, PVA und Mischungen aus HPMC mit ionischen Copolymeren (aPMMA oder qPMMA). Als Lösungs- oder Suspensionsmittel wurden Wasser, Ethanol-Wasser-Gemische (70 und 50 % m/m), 2-Propanol-Wasser-Gemische (70 und 50 % m/m) sowie eine zum Ketoprofen äquimolare Natriumhydroxidlösung (NaOH_{aq}) gewählt. Die Zusammensetzungen der Zubereitungen sind in Tabelle 5 dargestellt. Die Bezeichnung der Zubereitungen beinhaltet bei den HPMC- und PVA-Filmen das verwendete Polymer, das Lösungsmittel und die theoretische Nassfilmdicke. Bei den Filmen basierend auf Methacrylsäureestern wurden das verwendete ionische Polymer sowie dessen Einwaage in die Beschriftung aufgenommen.

Tabelle 5 Zusammensetzung ketoprofenthaltiger Filmzubereitungen

Zube- reitung	Film- bildner (%)	Glycerol (%)	Keto- profen (%)	Lösungsmittel (g)	Theor. Nassfilm- dicke (μm)
HPMC NaOH 300	HPMC 15	3,5	17	Äquimolare Menge NaOH_{aq} ad 100	300
HPMC EtOH 300	HPMC 15	3,5	17	Ethanol-Wasser 70 : 30 (m/m) ad 100	300
HPMC 2-Prop 300	HPMC 15	3,5	17	2-Prop.-Wasser 70 : 30 (m/m) ad 100	300
HPMC Susp 300	HPMC 15	3,5	17	Wasser ad 100	300
HPMC NaOH 500	HPMC 15	3,5	10	Äquimolare Menge NaOH_{aq} ad 100	500
HPMC EtOH 500	HPMC 15	3,5	10	Ethanol-Wasser 70 : 30 (m/m) ad 100	500
HPMC 2-Prop 500	HPMC 15	3,5	10	2-Prop.-Wasser 70 : 30 (m/m) ad 100	500
HPMC Susp 500	HPMC 15	3,5	10	Wasser ad 100	500
PVA NaOH 500	PVA 18	4	7	Äquimolare Menge NaOH_{aq} ad 100	500
PVA EtOH 500	PVA 12	4	10	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
PVA 2-Prop 500	PVA 12	4	10	2-Prop.-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
PVA Susp 500	PVA 18	4	7	Wasser ad 100	500

Zube- reitung	Film- bildner (%)	Glycerol (%)	Keto- profen (%)	Lösungsmittel (g)	Theor. Nassfilm- dicke (µm)
aPMMA 5	aPMMA 5 +HPMC 10	2	11,6	Ethanol-Wasser 50 :50 (m/m) ad 100	500
aPMMA 10	aPMMA 10 +HPMC 10	2	11,6	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
aPMMA 16	aPMMA 16 +HPMC 10	2	11,6	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
qPMMA 10	qPMMA 10 +HPMC10	2	11,6	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
qPMMA 15	qPMMA 10 +HPMC 15	2	11,6	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
PMMA 0	HPMC 10	2	10	Ethanol-Wasser 50 : 50 (m/m) ad 100	500
aPMMA Ref	aPMMA 10 +HPMC 10	2	0	Ethanol-Wasser 70 : 30 (m/m) ad 100	500

Sowohl HPMC-Suspensions- als auch Lösungsfilme wurden hergestellt. Die Lösungsfilme wurden aus einer wässrigen Natriumhydroxidlösung und entweder aus einer Ethanol-Wasser-(70:30 m/m)- oder einer 2-Propanol-Wasser-(70:30 m/m)-Mischung ausgezogen. Der Polymergehalt der HPMC-Filme wurde ausgehend von den Viskositätsuntersuchungen auf 15 % festgelegt. Der Weichmacheranteil betrug 3,5 %. Basierend auf Vorversuchen mit HPMC/NaOH-Filmen wurde der Ketoprogengehalt auf 17 % beziehungsweise 10 % festgelegt. Auch die Filme mit PVA als Filmbildner wurden basierend auf wässrigen und organisch-wässrigen Lösungen und Suspensionen hergestellt. Allerdings wurde der Ethanol- und 2-Propanol-Gehalt auf 50 % gesenkt, da PVA eine geringe Löslichkeit in Ethanol und 2-Propanol aufweist. Aufgrund des reduzierten Ketoprogengehalts auf 7 % reichte die Löslichkeit des Ketoprogens in den Lösungen basierend auf einer Mischung aus organischen und wässrigen Lösungsmitteln (50:50 m/m) aus. Der Gehalt der PVA-Copolymere wurde bei den Zubereitungen basierend auf organischen Lösungsmitteln auf 12 % festgesetzt, da eine höhere Konzentration zu unlöslichen Polymerneuern in der Polymerlösung führte. Im Gegensatz zu den wässrigen Lösungen war die Viskosität der organischen Polymerlösungen bei einem PVA-Copolymergehalt von 12 % ausreichend, um ein Zerlaufen der Filmlösung auf dem Trägerfilm zu vermeiden. Bei den wässrigen Lösungen beziehungsweise Suspensionen wurde die Polymerkonzentration auf 18 % erhöht. Der Weichmacheranteil betrug in beiden Fällen 4 %. Der Ketoprogengehalt wurde aufgrund der unterschiedlichen Polymergehalte der wässrigen und organisch-wässrigen Polymermassen separat in Vorversuchen bestimmt. Die Filme basierend auf Polymethylmethacrylaten wurden ausschließlich auf ethanolwässriger Basis hergestellt, da eine Lösung der Polymere und anschließende Quellung in rein wässrigem Milieu nicht möglich war. Ein im Gegensatz zu den HPMC-Filmen reduzierter Ethanol-Gehalt von 50 % sollte eine erwünschte, stärkere Wechselwirkung der ionischen Komponenten des Polymers mit der Säureform des Ketoprogens ermöglichen. Die erfolgte ionische Interaktion erhöhte zudem die Löslichkeit des Ketoprogens in der Ethanol-

26 Entwicklung orodispersibler Filme

Wasser-Mischung (50:50 m/m), sodass eine Herstellung mit diesem Mischungsverhältnis möglich war. Um eine zusätzliche Einwaage von bis zu 16 % Polymethylmethacrylat zu gewährleisten, wurde die HPMC-Konzentration in diesen Filmen auf 10 % gesenkt.

3.2 Charakterisierung orodispersibler Filme

3.2.1 Charakterisierung der Polymermassen

Wie in Kapitel 3.1 geschildert, spielt die Viskosität der Filmziehlösung eine entscheidende Rolle bei der Herstellung orodispersibler Filme. In Abbildung 6 sind die dynamischen Viskositäten (6.3.5) und Dichten (6.3.6) der Polymermassen, aus denen die ketoprofenhaltigen orodispersiblen Filme (Tabelle 5) hergestellt wurden, dargestellt. Neben den stationären Viskositätsmessungen wurden Scherrampen aufgenommen (6.3.5.1). Alle Polymermassen zeigten pseudoplastisches Verhalten.

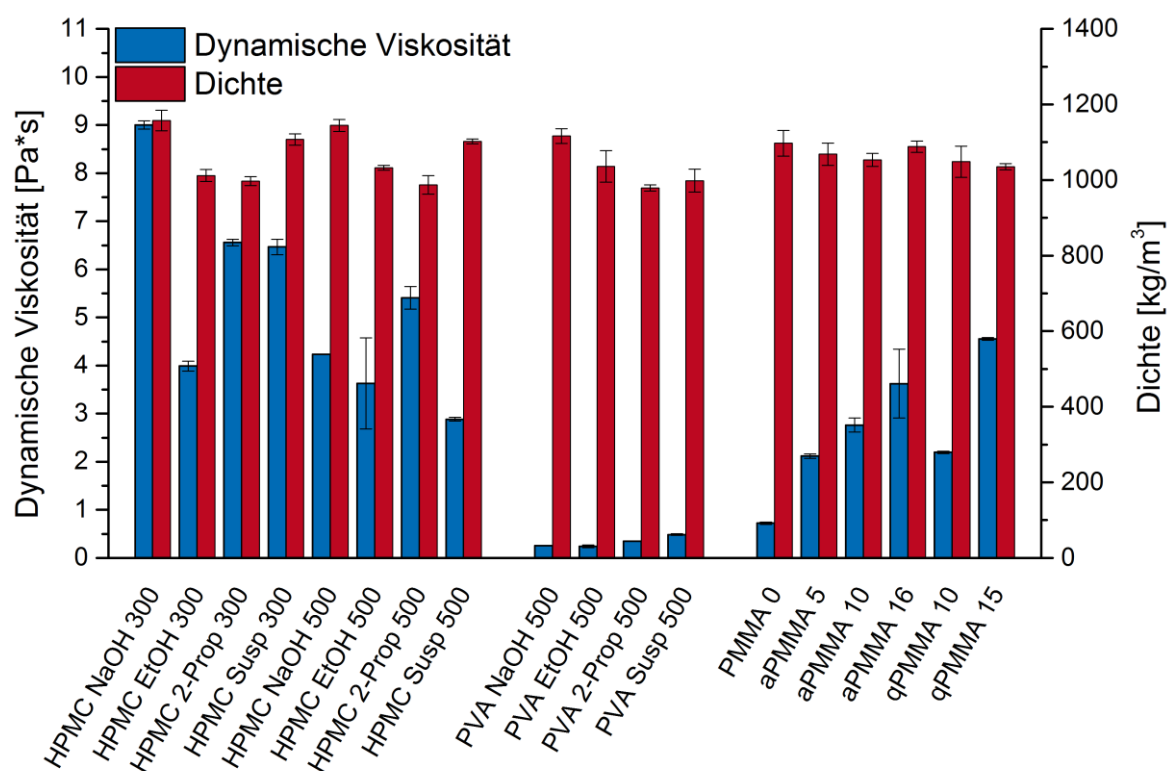


Abbildung 6 Viskosität und Dichte der Polymermassen zur Herstellung ketoprofenthaltiger orodispersibler Filme; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Die HPMC sowie die Filmziehlösungen basierend auf ionischen Polymeren weisen alle eine Viskosität auf, die in dem zuvor für 300 μ m Filme definierten Bereich liegen. Aufgrund der größeren Nassfilmdicke der 500 μ m Zubereitungen verlängert sich die Trocknungszeit und die Zeit zum möglichen Verlaufen auf dem Trägerfilm. Die ermittelten Viskositätsbereiche sind somit nicht unbedingt auf die 500 μ m Zubereitungen zu übertragen. Da sich deren Viskositäten allerdings im oberen Bereich der zuvor festgelegten Spanne befinden, ist in diesen Fällen von einer Herstellung homogener Filme auszugehen. Im Gegensatz dazu sind die gemessenen dynamischen Viskositäten der PVA-Lösungen deutlich geringer.

Aufgrund der geringen Löslichkeit des Polymers in einer Ethanol-Wasser-Mischung war jedoch eine Mehreinwaage des PVA und eine somit gesteigerte Viskosität nicht möglich.

Der Vergleich der Dichten zeigt eine geringere Dichte der Lösungen basierend auf einer Mischung aus organischen und wässrigen Lösungsmitteln. Dies ist durch die geringere Dichte der organischen Lösungsmittel im Vergleich mit Wasser zu erklären. Eine Einwaage nach Masse führt zu einem höheren Volumen und damit zu einer geringeren Dichte der Polymerlösung. Die Dichten der aus Ethanol-Wasser-Lösungen hergestellten PMMA-Filme sind vergleichbar, da sie auf dem gleichen Lösungsmittel basieren.

Der Einfluss der eingesetzten Polymere und Lösungsmittel auf den Wirkstoffgehalt der Filmzubereitungen soll im Folgenden diskutiert werden.

3.2.2 Einfluss unterschiedlicher Lösungsmittel und Filmbildner auf den Arzneistoffgehalt

Das europäische Arzneibuch bietet mehrere Möglichkeiten, den Gehalt einer Arzneiform zu bewerten. So werden in der Monographie „Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen“ (2.9.6.) [142], Abweichungen der Einzelgehalte vom Mittelwert und vom Sollgehalt für verschiedene Zubereitungen beschrieben. Für orodispersible Filme werden keine Grenzwerte genannt. Allerdings werden für transdermale Pflaster, die nach einem ähnlichen Verfahren wie die orodispersiblen Filme hergestellt werden, maximale Abweichungen des mittleren Gehalts vom Sollgehalt von 10% und eine maximale Streuung der Einzelgehalte um den Mittelwert von 25 % akzeptiert. Für Tabletten wird eine maximale Abweichung der Einzelgehalte von 15 % vom Mittelwert akzeptiert, wobei ein Einzelgehalt unter bestimmten Voraussetzungen auch höhere Abweichungen zeigen darf. Eine weitere Möglichkeit zur Bewertung des Gehalts bietet die Berechnung des Akzeptanzwertes (AV-Wert), die in der Monographie „Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen“ (2.9.40.) gelistet ist. Hiermit wird sichergestellt, dass eine enge Streuung der Einzelgehalte um den vom Hersteller deklarierten Gehalt besteht [143]. Laut Arzneibuch gibt es zwei Methoden zur Berechnung des AV-Wertes: Gleichförmigkeit der Masse oder Gleichförmigkeit des Gehalts. Letztere kommt bei den orodispersiblen Filmen zur Anwendung, da Filme zwar aus einer homogenen Lösung ausgezogen werden, jedoch kann es beim Ausziehvorgang noch zu Variationen im Gehalt kommen, die sich aufgrund der Evaporation des Lösungsmittels nicht unbedingt durch Abweichungen in der Masse zeigen. Für die Formulierungsentwicklung ist die alleinige Betrachtung des AV-Wertes nicht sinnvoll, da keine Aussage getroffen werden kann, ob eine hohe Abweichung vom deklarierten Gehalt oder eine hohe Standardabweichung der Stichprobe einen zu hohen AV-Wert bedingen. Deswegen soll im Folgenden zunächst der Arzneistoffgehalt und die relative Standardabweichung des Gehalts betrachtet werden. Die mittels HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)

ermittelten Gehalte (6.3.1 und 6.3.7) und relativen Standardabweichungen der in Tabelle 5 geschilderten Zubereitungen sind in Abbildung 7 dargestellt.

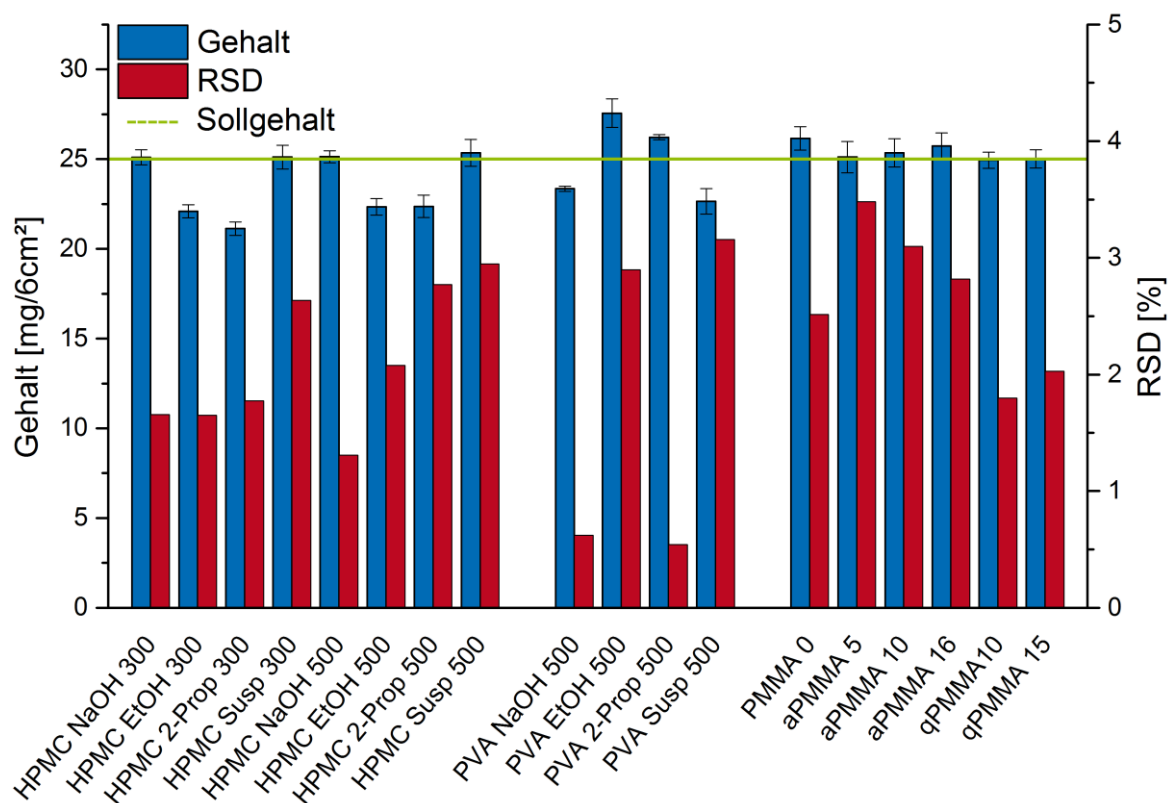


Abbildung 7 Gehalt und relative Standardabweichung ketoprofenhaltiger Filmzubereitungen (Tabelle 5); Gehalt: Mittelwert $\pm$ s, n=10 (PVA-Zubereitungen n=3), RSD: n=10 (PVA-Zubereitungen n=3)

Alle ermittelten relativen Standardabweichungen sind kleiner als 4 %. Auffällig sind die im Vergleich zu den Lösungsfilmen höheren Standardabweichungen bei den Suspensionsfilmen. Dies ist durch eine eventuell verringerte Homogenität der Polymermasse zu erklären, da ein Absinken von Wirkstoffpartikeln zwischen dem Homogenisierungs- und dem Ausziehvorgang möglich ist. Ein anderer möglicher Grund ist der bei den Suspensionsfilmen abweichend durchgeführte Schneidevorgang. Auf Grund der fehlenden Transparenz der Filme konnten diese nicht auf ein kariertes Papier gelegt und zugeschnitten werden. Stattdessen kam eine Schablone zum Einsatz. Ein leicht schräges Ansetzen des Skalpell kann hier zu unterschiedlichen Dosierungen führen. Auch die sprödebrüchigen Eigenschaften der Suspensionsfilme können die Dosisabweichungen bedingt haben. Die aPMMA-Filme zeigen vergleichsweise hohe relative Standardabweichungen, die auf deren sprödebrüchigeres Verhalten zurückzuführen sind.

Der Gehalt der HPMC/NaOH- und HPMC/Susp-Filme entspricht annähernd dem Sollgehalt von 25 mg. Auffällig ist die Abweichung des Gehalts vom Sollwert, sobald eine Mischung aus organischen und wässrigen Lösungsmitteln eingesetzt wurde. Dies ist durch die geringe Dichte der eingesetzten Filmziehlösungen zu

erklären. Bei den PVA-Filmen ist dieser Trend nicht zu erkennen. Hier weisen die auf organischen Lösungsmitteln basierenden Filme zwar auch eine geringere Dichte auf, jedoch unterscheidet sich der Polymergehalt von dem der wässrigen Zubereitungen, sodass ein Vergleich schwierig ist. Die PMMA-Zubereitungen zeigen einen vergleichbaren Gehalt von annähernd 25 mg.

3.2.3 Anpassung des Arzneistoffgehalts

Um eine bessere Vergleichbarkeit der Filme hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften zu ermöglichen, wurde der Arzneistoffgehalt der einzelnen Filmzubereitungen durch Anpassung der Rakelhöhe eingestellt (Tabelle 6). Da die PMMA-Zubereitungen sowie die wässrigen HPMC-Zubereitungen einen Arzneistoffgehalt von annähernd 25 mg aufwiesen, wurden ausschließlich PVA- und HPMC-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln erneut ausgezogen (6.2.1).

Tabelle 6 Anpassung der Rakelhöhe

Zubereitung	Alte Rakel-einstellung (μm)	Ketoprofen-gehalt (mg)	Neue Rakel-einstellung (μm)
HPMC EtOH 300	300	22,10	340
HPMC 2-Prop 300	300	21,13	355
HPMC EtOH 500	500	22,35	560
HPMC 2-Prop 500	500	22,37	559
PVA NaOH 500	500	23,35	535
PVA EtOH 500	500	27,56	454
PVA 2-Prop 500	500	26,22	477
PVA Susp 500	500	22,65	552

Die finalen Filmzubereitungen wurden hinsichtlich ihrer Homogenität anhand ihrer Masse (6.3.4), ihrer Dicke (6.3.3) und ihres Gehalts (6.3.7) mittels der oben beschriebenen Arzneibuchmethoden verglichen.

Die Abweichungen in Dicke und Masse sind in Abbildung 8, der Gehalt, die relative Standardabweichung sowie der berechnete AV-Wert der finalen Zubereitungen sind in Abbildung 9 dargestellt.

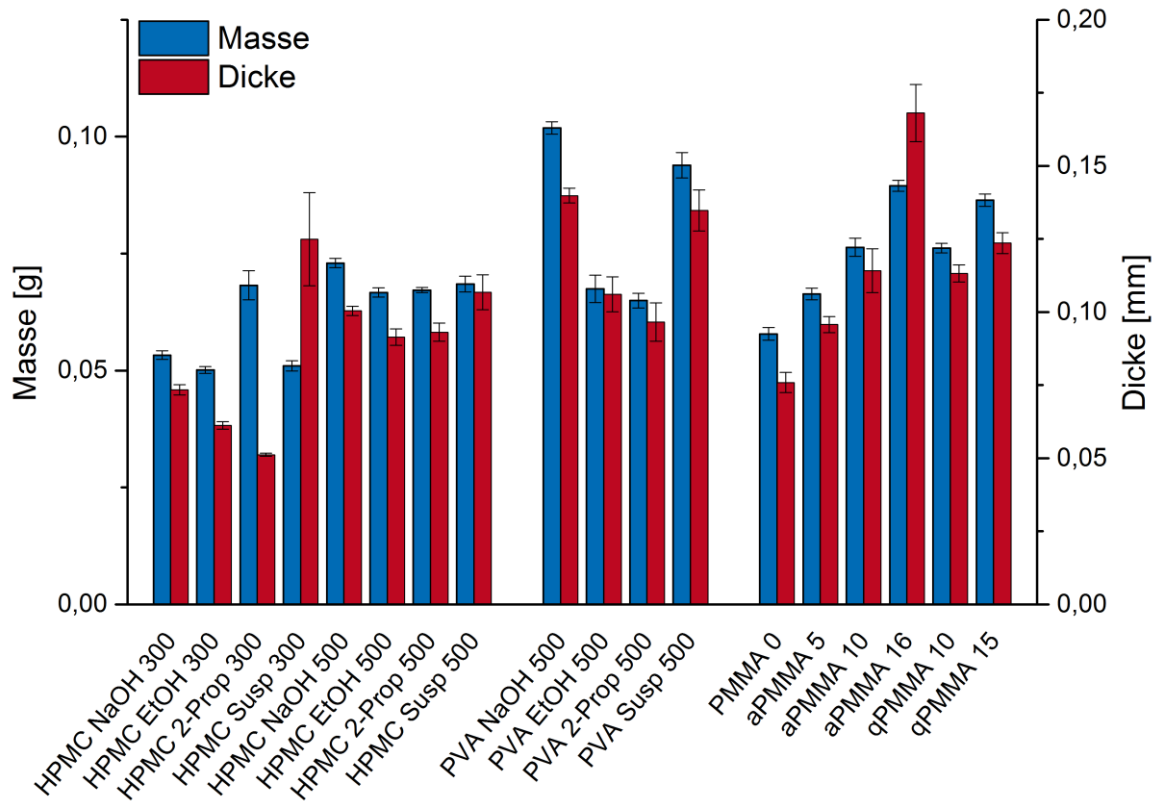


Abbildung 8 Masse und Dicke ketoprofenhaltiger Filmzubereitungen; Mittelwert $\pm$ s, n=10

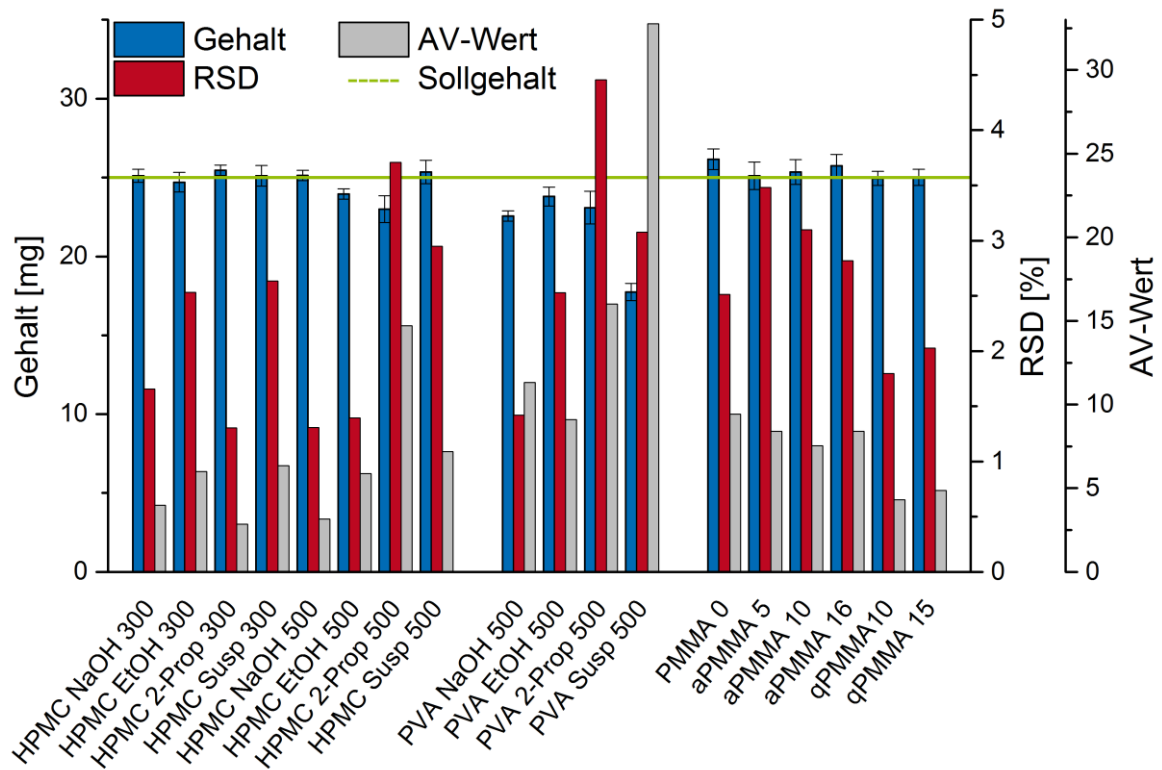


Abbildung 9 Gehalt, RSD und AV-Wert ketoprofenhaltiger Filmzubereitungen; Mittelwert $\pm$ s, n=10

Vergleicht man zunächst die Dicken und Massen der hergestellten Filme, so ist von einer homogenen Zubereitung auszugehen, da nur geringe Standardabweichungen beobachtet wurden. Mit Ausnahme der Masse, der HPMC/2-Prop/300-Zubereitung, zeigen die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln geringere Massen und Dicken als die Filme basierend auf wässrigen Lösungsmitteln. Dies lässt auf einen höheren Restwasseranteil in den Suspensions- und NaOH-Filmen schließen. Im Fall der PVA-Filme trägt auch der höhere Polymeranteil in den wässrigen Filmen zu erhöhten Massen und Dicken bei. Der steigende Polymeranteil wirkt sich auch bei den PMMA-Zubereitungen auf eine steigende Masse und Dicke aus.

Vergleicht man den Gehalt der HPMC-Filmzubereitungen, die mit der neuen Rakeleinstellung hergestellt wurden, so ist zunächst festzustellen, dass die Erhöhung der Rakelhöhe nicht proportional zum Gehalt beziehungsweise der praktischen Nassfilmdicke verläuft. So wurde der Gehalt der auf organischen Lösungsmitteln basierenden Zubereitungen zwar erhöht, erreichte jedoch im Falle der 500 µm-Zubereitungen nicht den Sollgehalt von 25 mg. Dennoch erfüllten alle HPMC-Zubereitungen die Anforderungen des Arzneibuchs hinsichtlich der Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Auch die PMMA-Filme erfüllten, mit einem AV-Wert unter 15, die Anforderungen des Arzneibuchs. Sowohl für die HPMC- als auch für die PMMA-Zubereitungen wurden Abweichungen vom Sollwert von weniger als 10 % festgestellt. Keiner der Einzelgehalte hatte eine höhere Abweichung vom Mittelwert als 15 %.

Auch bei den PVA-Zubereitungen wurde der Sollwert von 25 mg durch eine Variation der Rakelhöhe nicht ganz erreicht. Die Gehalte der Zubereitungen basierend auf Polymerlösungen waren allerdings vergleichbar. Der Gehalt der Suspensionsfilme dagegen wich stark vom Zielgehalt 25 mg ab. Ein Grund für die Unterdosierung ist ein Absinken der Wirkstoffpartikel während der Homogenisierung. Die, verglichen mit den HPMC-Zubereitungen, geringe dynamische Viskosität (Abbildung 6) begünstigt nach dem Stokesschen Gesetz diesen Vorgang [144]. So wurde der im Rollrandglas, welches zur Homogenisierung verwendet wurde, oben befindliche Teil der Suspension vor die Rakel gegossen. In diesem Teil befanden sich, durch das Absinken bedingt, deutlich weniger Wirkstoffpartikel, was zu einer Unterdosierung führte. Die Erhöhung der Viskosität durch einen erhöhten Polymeranteil oder die Zugabe von Viskositätserhöhern, wie Xanthangummi, könnte eine stabilere Suspension ermöglichen [53]. Der ermittelte AV-Wert der Suspensionsfilme überstieg aufgrund der geringeren Dosierung deutlich den Grenzwert von 15. Auch die PVA-Zubereitung, basierend auf einer 2-propanolhaltigen Lösung, überstieg den Grenzwert. Grund hierfür ist die hohe relative Standardabweichung, die aus der geringen Viskosität und einem Verlaufen auf dem Trägerfilm resultieren könnte.

3.2.4 Mechanische Eigenschaften

Sowohl für die Produktion als auch für die Handhabung durch den Patienten sind die mechanischen Eigenschaften der orodispersiblen Filme entscheidend. In der Literatur werden ein geringer Elastizitätsmodul und eine größtmögliche Dehnung als wünschenswert [6, 67] genannt. Wie schon in der Einleitung näher erläutert, können sowohl eine zu hohe Elastizität als auch eine hohe Sprödb Brüchigkeit der Filme Nachteile während der Herstellung und der Handhabung durch den Patienten mit sich bringen. Bei elastischen Filmen kann durch das Ablösen vom Trägerfilm eine Dehnung entstehen, die beim anschließenden Zerschneiden zu Unterdosierungen führen kann. Bei sprödb rüchigen Filmen besteht die Gefahr eines unerwünschten Bruches der getrockneten Filme beim Aufrollen im Industriemaßstab. Außerdem ist ein Bruch der Filme in der Primärverpackung während der Lagerung oder Entnahme des Films durch den Patienten möglich.

Die mechanischen Eigenschaften sind gerade für hochbeladene Filme mit schwerlöslichem Wirkstoff kritisch. So kann ein hoher Feststoffanteil zu brüchigen Filmen führen [6]. Die Zugabe von Weichmachern kann die Elastizität und Flexibilität von Filmen beeinflussen [129, 145-147], aber auch die Klebrigkeit erhöhen [66]. In den hergestellten Filmen wurde Glycerol als äußerer Weichmacher verwendet, der die molekularen Interaktionen in den Polymerketten reduziert. Außerdem verbleibt in den Filmen immer noch ein geringer Anteil an Restwasser (3-10 % [10, 21]), welches auch als äußerer Weichmacher dient [66, 128].

Die mechanischen Eigenschaften der entwickelten Filme wurden mittels eines von Preis et al. entwickelten Tests zur Ermittlung der mechanischen Eigenschaften von Filmen [21] bestimmt (6.3.8), der sich an den in der DIN EN 14477 Norm „Verpackung, Flexible Packstoffe - Bestimmung der Durchstoßfestigkeit“ beschriebenen Test anlehnt [148]. Dabei wird der Film in horizontaler Ebene liegend mit einem Stab durchstoßen. Die Kraft und die Verlängerung der Probe werden aufgezeichnet und daraus die Durchstoßfestigkeit [148], „gesamte Dehnung beim Bruch“ [149] und die aufgewendete Arbeit berechnet. Der Begriff Durchstoßfestigkeit ist allerdings nicht mit der Zugfestigkeit zu verwechseln, bei der die aufgewendete Kraft auf eine orthogonal liegende Fläche bezogen wird. Die Durchstoßfestigkeit bezieht sich auf die Fläche des aufliegenden Probenstabs. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 und Abbildung 11 dargestellt.

34 Charakterisierung orodispersibler Filme

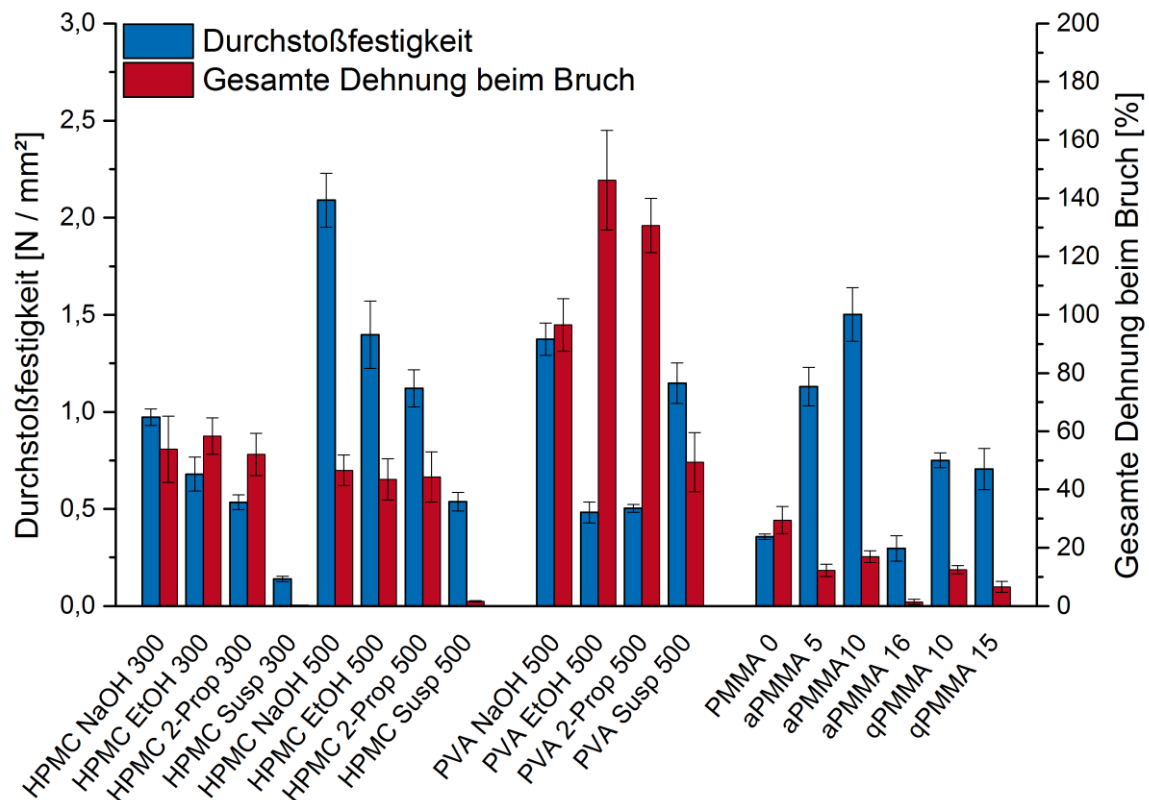


Abbildung 10 Mechanische Eigenschaften ketoprofenhaltiger Filme (neue Rakeleinstellung), Durchstoßfestigkeit, „gesamte Dehnung beim Bruch“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

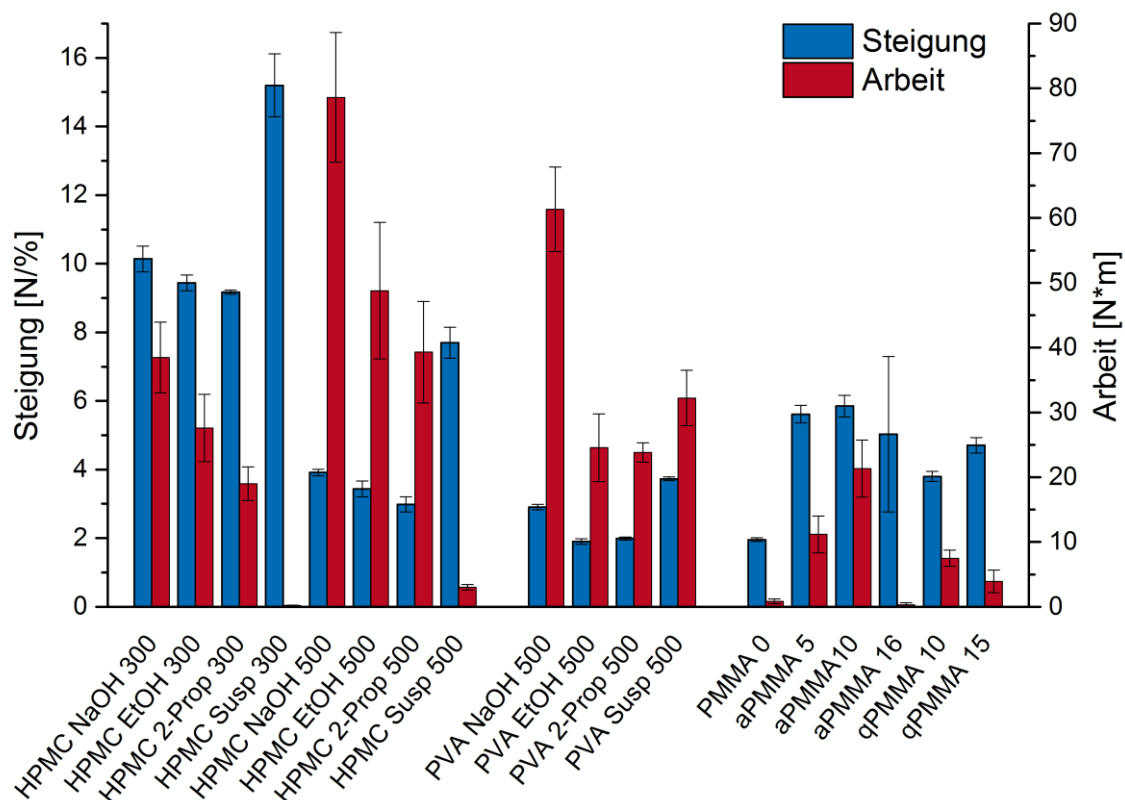


Abbildung 11 Mechanische Eigenschaften ketoprofenhaltiger Filme (neue Rakeleinstellung), Steigung und Arbeit; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Vergleicht man zunächst die HPMC-Zubereitungen, so ist ein Unterschied zwischen den bei einer theoretischen Nassfilmdicke von 300 μm und 500 μm hergestellten Filme zu erkennen. Die bei einer größeren Nassfilmdicke ausgezogenen Filme wiesen eine stärkere Durchstoßfestigkeit sowie eine höhere zum Durchstoß benötigte Arbeit auf. Die „gesamte Dehnung beim Bruch“ war jedoch bis auf die HPMC/Susp/500-Zubereitung bei den 500 μm -Filmen geringer. Die höchste Durchstoßfestigkeit und Arbeit bei den HPMC-300 μm - und 500 μm -Filmen konnte bei den Zubereitungen basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung festgestellt werden. Im Vergleich zu den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln ist dies vermutlich durch die etwas höhere Dicke der HPMC/NaOH-Filme zu erklären (Abbildung 8). Die Dicke der Filme begründet allerdings nicht die in etwa vierfach geringere Durchstoßfestigkeit, die bei den Suspensionsfilmen festgestellt wurde. Bei den Suspensionsfilmen waren die Arzneistoffmoleküle in der Polymermasse nicht vollständig gelöst. Stattdessen waren Arzneistoffpartikel in der Polymermatrix suspendiert. Die geringere Interaktion des Arzneistoffs mit der Polymermasse und der Polymermoleküle untereinander führte somit zu einer geringeren Durchstoßfestigkeit. Die im Vergleich zu den Filmen aus wässriger Natriumhydroxidlösung und organischen Lösungsmitteln beobachtete geringere aufgewendete Arbeit lässt sich sowohl durch die geringere Durchstoßfestigkeit als auch durch die geringere Dehnung der Filme erklären. So lag die Ausdehnung der Suspensionsfilme bis zum Bruch bei unter 2 %, wohingegen die Lösungsfilme eine Ausdehnung von 40 % bis 60 % aufwiesen. Die geringere Ausdehnung lässt auf ein weniger flexibles Verhalten beziehungsweise höhere Steifigkeit der Suspensionsfilme schließen. Eine höhere Steifigkeit, ausgedrückt durch den Elastizitätsmodul, von Filmen, die hohe Anteile an ungelösten Substanzen enthalten, ist auch schon in der Literatur beschrieben [150]. Der Elastizitätsmodul beschreibt die Beziehung zwischen der Spannung und Dehnung eines Materials [151]. Bei Filmzubereitungen wird in der Literatur die Spannung aus der Kraft und aus der Querschnittsfläche des Films (Dicke $\times$ Breite) berechnet [6, 129, 150, 152]. Durch die Beachtung des Querschnitts der Filme wird nicht die Elastizität der Filmzubereitungen, sondern die des Filmmaterials verglichen. Um einen Vergleich der Filme zu ermöglichen, sollte anstelle des Elastizitätsmoduls die Steigung im Kraft-Dehnungsdiagramm als Maß für die Steifigkeit herangezogen werden. Die Steigung wurde ausschließlich im linearen Teil der Kraft- Dehnungskurven berechnet. Wie erwartet, waren die Steigungen der Kurven, die aus der Vermessung von Suspensionsfilmen resultierten, höher als die Steigungen, die für Lösungsfilme beobachtet wurden. Dies weist auf ein steiferes Verhalten der Suspensionsfilme im Gegensatz zu den nachgiebigeren, flexibleren Lösungsfilmen hin.

Im Gegensatz zu den HPMC-Filmen wiesen die PVA-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zwar eine geringere Durchstoßfestigkeit, aber stärkere Dehnbarkeit auf als die Filme basierend auf NaOH_{aq} . Dies ist durch den geringeren Polymergehalt in den Filmen basierend auf Ethanol und 2-Propanol zu erklären. Der geringere Polymeranteil führte gleichzeitig zu einem, bezogen auf

die Polymermenge, erhöhten Weichmacheranteil, was die erhöhte Dehnbarkeit bedingte. Im Gegensatz zu den HPMC-Suspensionsfilmen war bei den PVA-Suspensionsfilmen kein deutlicher Anstieg in der Steigung zu erkennen, was eine stärkere Flexibilität der Filme vermuten lässt.

Die Filme, in denen eine Mischung aus PMMA und HPMC als Filmbildner diente, weisen im Gegensatz zu der reinen HPMC-Zubereitung (PMMA 0) eine höhere Durchstoßfestigkeit auf, die der HPMC-Zubereitungen entspricht. Nur für die Filme mit einem aPMMA-Anteil von 16 % wurden geringere Werte erhalten. Durch die geringere Dehnung der Filme im Vergleich zu den HPMC-Zubereitungen in Kombination mit der hohen Durchstoßfestigkeit könnten sie sowohl für die Produktion als auch für die Handhabung durch den Patienten geeignet sein.

Abschließend lässt sich sagen, dass die HPMC-Filme basierend auf Suspensionen eine geringere Dehnung und Durchstoßfestigkeit haben als die Lösungsfilme. Durch die Verwendung von PVA als Filmbildner in den Suspensionsfilmen lassen sich die Durchstoßfestigkeit und auch die Dehnbarkeit erhöhen. Der Einsatz von PMMA führt zu Filmen mit hoher Durchstoßfestigkeit, aber geringer Dehnung.

Welche der Zubereitungen sowohl für die Produktion als auch für die Handhabung durch den Patienten am besten geeignet ist, kann schwer durch die reine mechanische Charakterisierung der Filme gesagt werden und muss durch Versuche im Produktionsmaßstab und Handhabungsversuche durch Probanden ermittelt werden.

3.2.5 Auflösung der orodispersiblen Filme

Da sich orodispersible Filme laut Arzneibuch schnell im Mundraum verteilen sollen [1], ist eine rasche Auflösung des Films oder ein schneller Zerfall in einzelne Partikel notwendig. Eine Charakterisierung der Filme hinsichtlich ihrer Auflösungszeit ist folglich sinnvoll. Die Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und Polymeren wurden mithilfe eines automatisierten Zerfallstesters mit einem Einsatz für orodispersible Filme getestet (6.3.9.1) [25]. Der Endpunkt wird durch den Kontaktschluss eines am Film hängenden Clips mit der Bodensiebplatte des Zerfallstesters detektiert. So kann eine Auflösung des Films oder ein Riss, aber auch eine starke Dehnung zum Endpunkt der Messung führen. Durch die erhaltenen Zeiten kann noch keine Aussage über das tatsächliche Verhalten im Mund gemacht werden. Die ermittelten Zeiten dienen ausschließlich dazu, die Filme untereinander zu vergleichen. In Abbildung 12 sind die für die ketoprofenhaltigen orodispersible Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und Polymeren ermittelten Zeiten angegeben. Bei allen Zubereitungen kam es zu einem Riss der Filme vor der Detektion. Jedoch wurden für die HPMC-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln und PMMA-Zubereitungen starke Dehnungen vor dem Riss beobachtet.

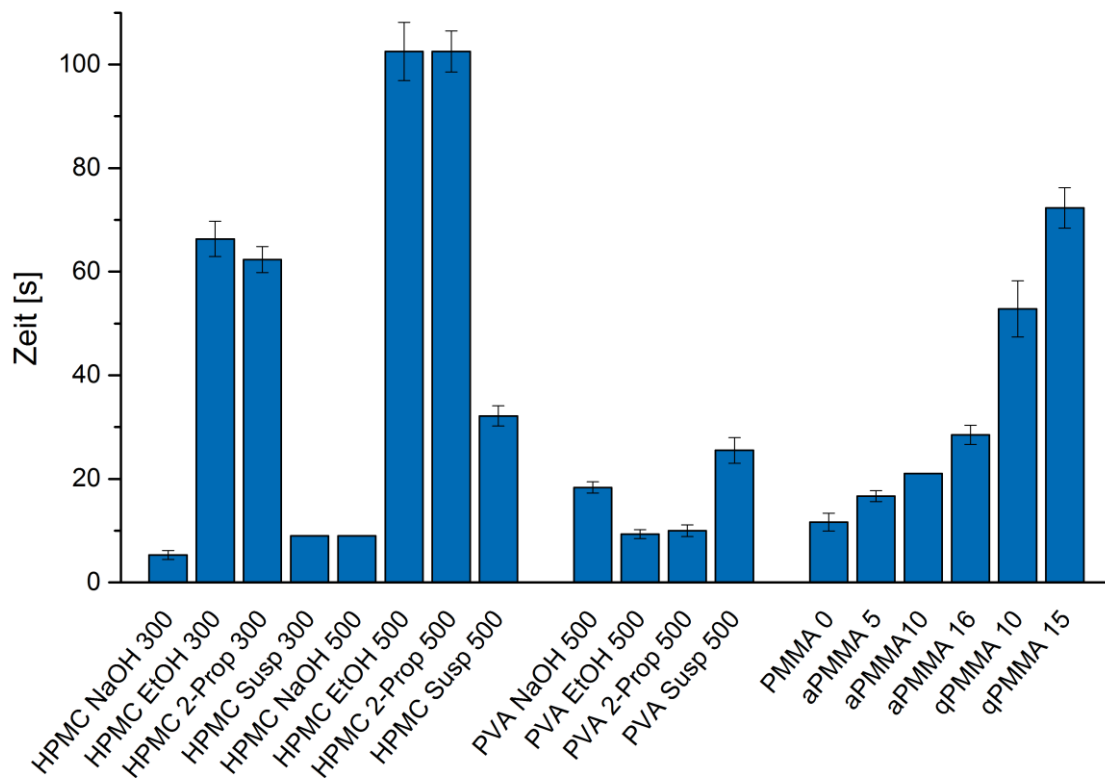


Abbildung 12 Zeit bis zum Kontaktschluss (entspricht nach Preis et al. der Zerfallszeit [25]), Phosphatpuffer, 25 mM, pH 7,35; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Vergleicht man die HPMC-Zubereitungen, so sind die ermittelten Zeiten für die jeweiligen Lösungsmittel der 300 μm -Filme kürzer als die der 500 μm -Filme. Dies ist durch die geringere Dicke der 300 μm -Zubereitungen zu erklären. Die Filme basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung zeigen kürzere Zeiten als die basierend auf organischen Lösungsmitteln und Suspensionen. Durch den Einsatz von Natriumhydroxid wird der schwer lösliche Arzneistoff Ketoprofen in sein leicht lösliches Salz umgesetzt, was das schnellere Auflösen des Films bedingt. Auffällig ist die kürzere ermittelte Zeit für die Suspensionsfilme im Vergleich zu den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln. In beiden Filmen liegt der schwer lösliche Arzneistoff als freie Säure vor. Der Unterschied in der Auflösungszeit ist vermutlich durch ein unterschiedliches Vorliegen des Arzneistoffs in den Filmen, bedingt durch eine mögliche Rekristallisation, zu erklären. Dies soll im nächsten Kapitel näher untersucht werden. Die PVA-Filme zeigen einen entgegengesetzten Trend. So werden kürzere Zeiten für die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln gemessen als für die Filme basierend auf Suspensionen und Natriumhydroxid. Eine mögliche Begründung ist der geringere Polymergehalt der Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Auch die geringere Dicke der PVA-Filme im Vergleich zu den HPMC-Filmen kann zu einem schnelleren Auflösen führen. Eine weitere Begründung ist der Einsatz von 50 % igem (m/m) Ethanol und 2-Propanol bei den PVA-Zubereitungen, im Gegensatz zu den HPMC-Zubereitungen, wo 70 % Mischungen verwendet wurden. Der zu erwartende höhere Restwasseranteil kann die Auflösungszeit

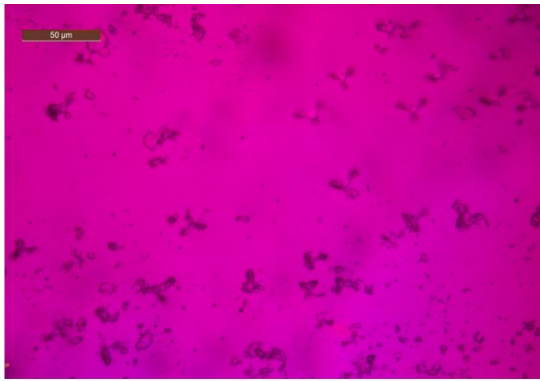
beeinflussen. Vergleicht man die PVA-Filme mit den HPMC-Filmen basierend auf einer 50 % igen Ethanol-Mischung (PMMA 0), so sind ähnliche Zeiten zu erkennen. Mit zunehmendem Einsatz von PMMA steigen die Auflösungszeiten. Der Einsatz von qPMMA führt zu längeren Auflösezeiten als die aPMMA-Polymere. Die Begründung hierfür ist die geringe Löslichkeit der ionischen Polymere bei neutralem pH-Wert.

Um die Unterschiede hinsichtlich der mechanischen Eigenschaften und der Auflösung besser erklären zu können, sollen im Folgenden mögliche Rekristallisationserscheinungen in den Filmzubereitungen diskutiert werden.

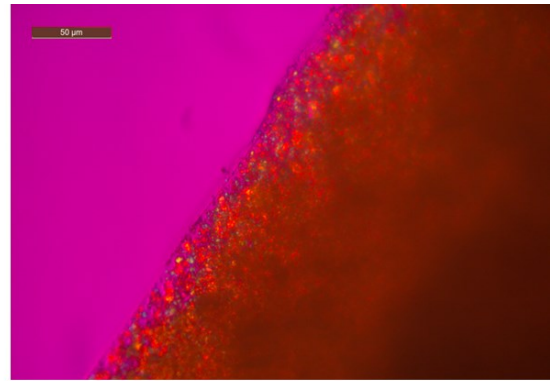
3.2.6 Vorliegen des Arzneistoffs im Film

Neben dem Erscheinungsbild können auch die physikochemischen Eigenschaften der Filme durch Rekristallisationen, die bei hochdosierten Arzneistoffen mit geringer Löslichkeit in der Polymerlösung auftreten können, beeinflusst werden [3]. Um Unterschiede in der Textur der Filme oder dem Auflösen zu erklären, sollen Rekristallisationserscheinungen untersucht und hinsichtlich ihres Auftretens in den verschiedenen Filmen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und Polymeren verglichen werden. Die Präsenz von Kristallen wurde mittels Polarisationsmikroskopie (6.3.10), Röntgendiffraktometrie (6.3.11) und Kohärenter-Anti-Stokes-Raman-Streuung (CARS, 6.3.12) untersucht.

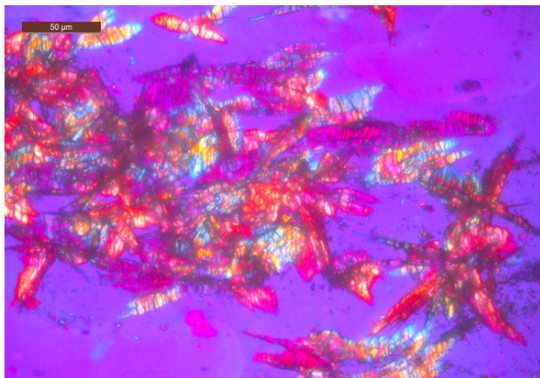
Orodispersible Filme basierend auf HPMC: Die polarisationsmikroskopischen Aufnahmen der Ketoprofen-Filme basierend auf HPMC, hergestellt bei einer theoretischen Nassfilmdicke von 300 µm, sind in Abbildung 13 dargestellt. Wie zu erwarten, wiesen die Filme basierend auf einer Suspension kristalline Strukturen auf. Bei den Filmen basierend auf organischen oder Natriumhydroxid enthaltenden Lösungsmitteln lag der Arzneistoff während des Homogenisierungsvorgangs sowie während des Ausziehvorgangs gelöst vor. Während des Trocknungsvorgangs evaporierte ein Großteil des Lösungsmittels aus den Filmen. Bei den Filmen basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung blieben ein geringer Teil des Wassers sowie die Natriumionen im Film zurück, welche mit der Propionsäuregruppe des Ketoprofens ein leicht lösliches Salz bildeten [153]. Bei den mit organischen Lösungsmitteln hergestellten Filmen evaporierte neben dem Wasser das organische Lösungsmittel, das als Cosolvens die Lösung des Arzneistoffs ermöglichte. Das im Film verbliebende Ketoprofen lag in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln als schwer lösliche Säure vor. Eine Rekristallisation des Arzneistoffs konnte makroskopisch direkt nach der Trocknung beobachtet werden.



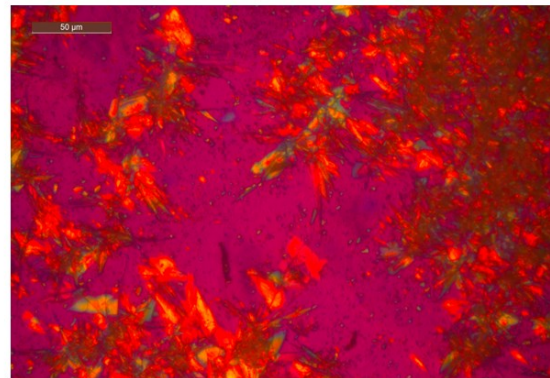
HPMC NaOH 300



HPMC Susp 300



HPMC EtOH 300



HPMC 2-Prop 300

Abbildung 13 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Ketoprofen-HPMC-Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln; einmonatige Lagerung bei 21 °C und 45 % relativer Luftfeuchtigkeit; 40-fache Vergrößerung

Nach einmonatiger Lagerung waren, wie Abbildung 13 zeigt, in den HPMC-Filmen Rekristallisationstendenzen des Arzneistoffs zu beobachten. Auch die Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometer führen zu den gleichen Ergebnissen (Abbildung 14). So ist für die Filme basierend auf wässriger Natriumhydroxidlösung ein amorphes Halo zu erkennen, wohingegen die Suspensionsfilme, als auch die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln dem Enantiomerengemisch des Ketoprofens [154] entsprechende Peaks aufweisen, welche auf ein Vorliegen von Kristallen hinweisen. Die Vergleichbarkeit der Peaks der Filme mit denen des Reinstoffs weist außerdem darauf hin, dass es sich bei den gefundenen Kristallen um Ketoprofen handelt.

Auch eine Verringerung des Arzneistoffgehalts bezogen auf die Polymermenge führte nicht zu einem Ausbleiben der Rekristallisation. Die Filme, die bei 500 µm theoretischer Nassfilmdicke hergestellt wurden, zeigten ein vergleichbares Verhalten.

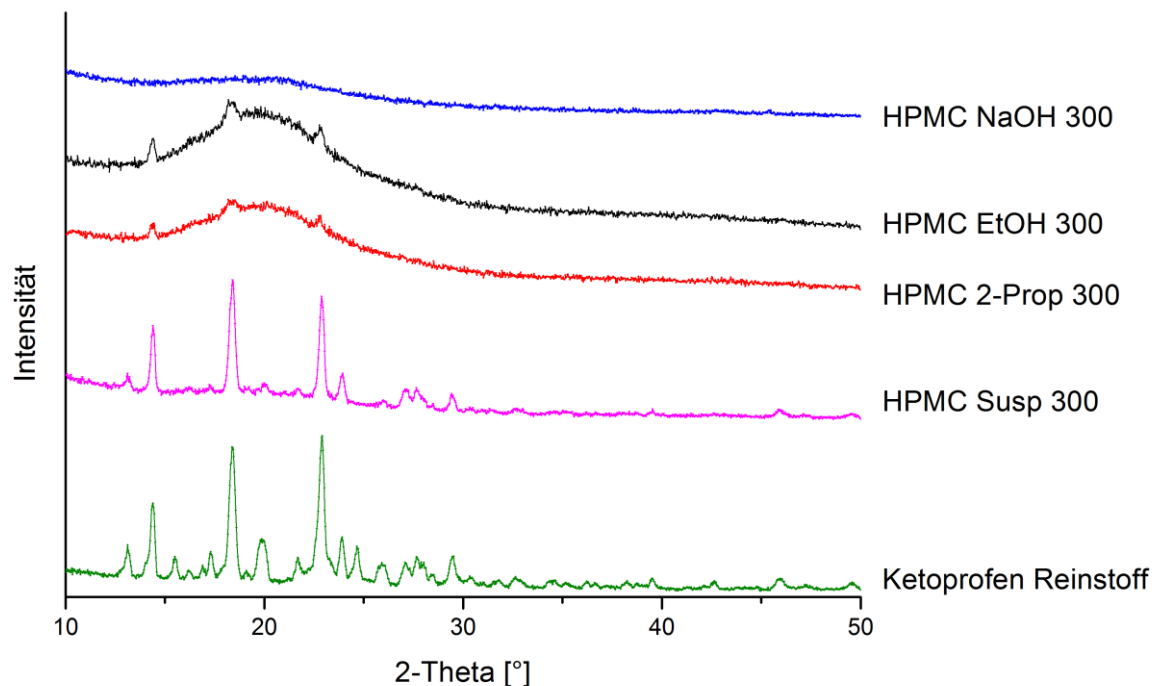
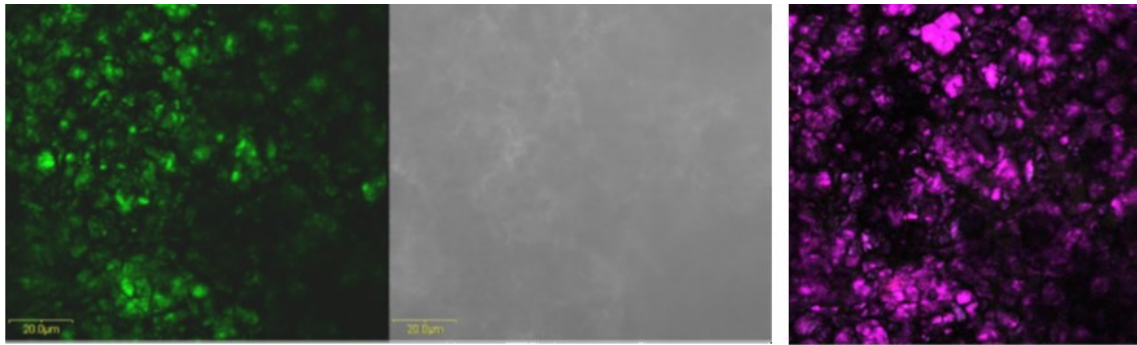
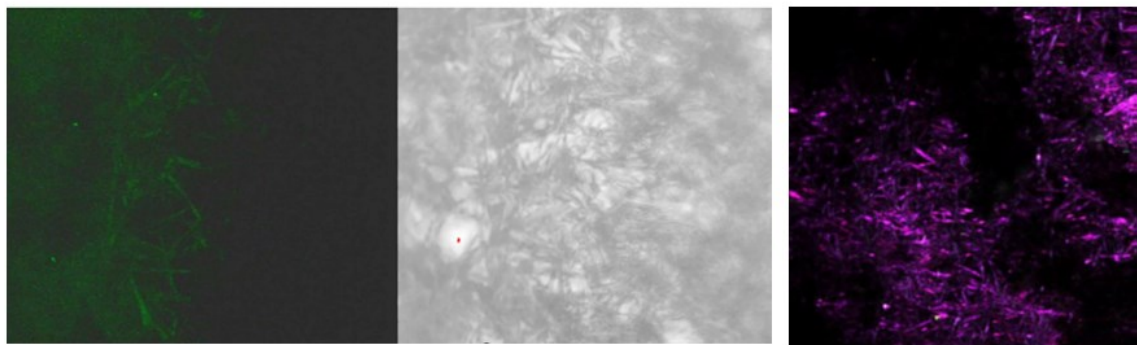


Abbildung 14 Röntgendiffraktogramme ketoprofenhaltiger HPMC-Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und Ketoprofenreinstoff

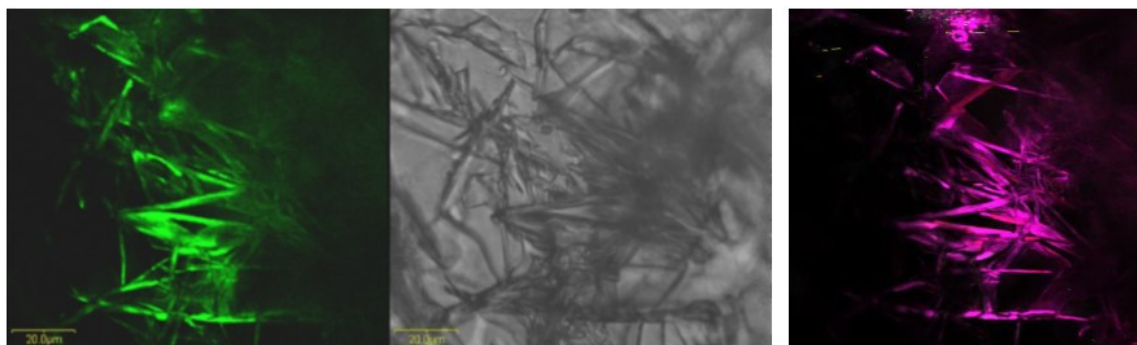
Anhand der unterschiedlichen Rekristallisation lassen sich auch die zuvor diskutierten physikochemischen Eigenschaften erklären. Das schnellere Auflösen der Natriumhydroxid-Filme lässt sich auf das Vorliegen des Ketoprofens als leicht lösliches Natriumsalz und die ausbleibende Rekristallisation zurückführen. Das kristalline Vorliegen des Wirkstoffs dagegen bedingt eine langsamere Auflösung. Das Auftreten von Kristallen in den Filmen erklärt jedoch noch nicht das unterschiedliche Auflösungsverhalten der Suspensionsfilme und Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Um den Unterschied zwischen diesen Filmen zu erklären, wurden Messungen zur Kristallstruktur durchgeführt. Sowohl der Kristallhabitus als auch die Lokalisation der Kristalle im Film wurden untersucht. Mittels CARS wurden sowohl hyperspektrale Aufnahmen sowie Stapelaufnahmen in z-Richtung vorgenommen. Abbildung 15 zeigt die hyperspektralen Aufnahmen der Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln sowie Ausschnitte der Stapelaufnahmen, an denen Kristalle festgestellt wurden.



HPMC Susp 300



HPMC EtOH 300

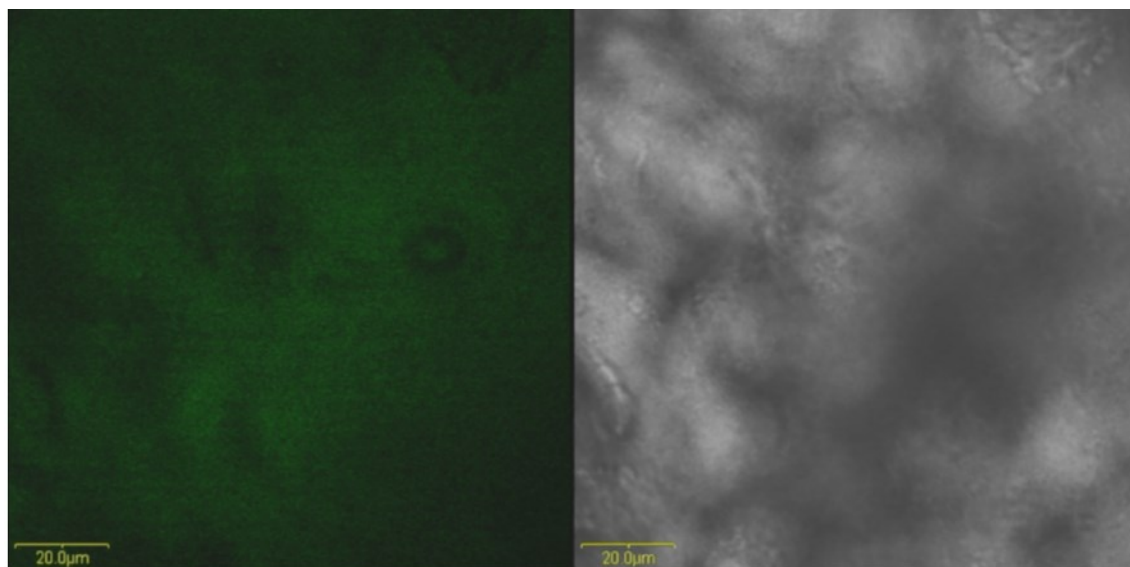


HPMC 2-Prop 300

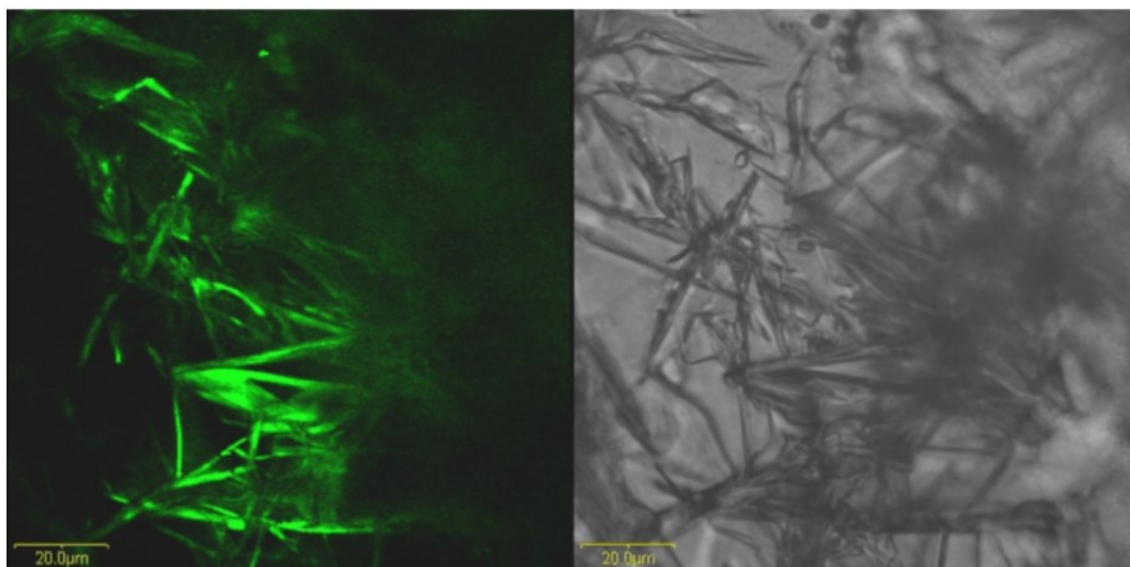
Abbildung 15 Hyperspektrale Aufnahmen (rechts) und Stapelaufnahmen in z-Richtung mittels Kohärenter-Anti-Stokes-Raman-Streuung (links) der HPMC-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln und Suspensionen.

Ein Unterschied ist zwischen den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln und den Filmen basierend auf Suspensionen festzustellen. So wiesen die Suspensionsfilme eher rundliche Kristalle auf, wogegen die Filme auf ethanolischer und 2-propanolischer Basis eine nadelförmige Kristallform zeigten. Dies ist durch die unterschiedlichen Lösungsmittel zu erklären. In den Ketoprofenkristallen sind die funktionellen Gruppen wie die Carbonylgruppe und die Arylpropionsäuregruppe zu unterschiedlichen Seiten ausgerichtet [155], sodass an den Kristalloberflächen verschiedene Polaritäten entstehen. Eine von Weissbuch et al. beschriebene Theorie nennt „tailormade“ (deutsch: maßgeschneiderte) Zusätze, die an eine Seite der Kristalle binden und an dieser

das Kristallwachstum hemmen [156]. Auch Lösungsmittel können „tailormade“ Zusätze sein, die durch Wasserstoffbrücken [156], aber auch durch andere Wechselwirkungen [157] binden. Binden die Lösungsmittel Ethanol oder 2-Propanol an eine Seite der Ketoprofenkristalle, so kann ein Kristallwachstum nur noch an der anderen Seite erfolgen, sodass ein nadelförmiges Aussehen der Kristalle entsteht. Im Gegensatz zu den Lösungsfilmen basierend auf organischen Lösungsmitteln liegen die ursprünglich rundlichen Ketoprofenkristalle bei der Verwendung von reinem Wasser suspendiert vor. Durch den geringen Anteil an gelöstem Arzneistoff ist ausschließlich ein Kristallwachstum möglich. Da nur Wasser verwendet wurde, kann dies zu einer anderen Anlagerung an die Kristalloberfläche und so zu einem veränderten Wachstum und zu rundlichen Kristallen führen.



Zentrum des Films



Oberfläche des Films

Abbildung 16 Stapelaufnahmen in z-Richtung mittels Kohärenter-Anti-Stokes-Raman-Streuung; Messungen durch einen ketoprofenhaltigen HPMC-Film basierend auf 2-Propanol, ausgezogen bei einer theoretischen Nassfilmdicke von 300 µm

Die Ausbildung von nadelförmigen und kugelförmigen Kristallen alleine liefert jedoch noch keine Erklärung für die unterschiedlichen Eigenschaften der Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln und Suspensionen. Neben der Kristallform wurde bei den z-Stapelmessungen festgestellt, dass sich die Kristalle zunächst ausschließlich an der Oberfläche der Filme bilden (Abbildung 16). Dies ist durch die schnellere Evaporation des Lösungsmittels aus den oberen Schichten des Films zu erklären. Somit entsteht bei den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln eine schwerlösliche Verflechtung aus vernetzten Ketoprofenkristallen. Bei den Suspensionfilmen dagegen sind die einzelnen Kristalle vermutlich durch leicht lösliche HPMC-Bereiche voneinander getrennt, was eine bessere Benetzung der Filme und auch eine schnellere Auflösung ermöglicht.

Orodispersible Filme basierend auf PVA: Auch die Auswahl des synthetischen Polymers PVA führte zu einer Rekristallisation des Arzneistoffs in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln (Abbildung 17). Um eine Quellung des Polymers zu ermöglichen, wurde hier die Ethanolkonzentration auf 50 % reduziert, was keinen Einfluss auf die Rekristallisation hatte. Wie erwartet, wurden auch in den Suspensionsfilmen Kristalle detektiert. Die Filme basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung zeigten keine Rekristallisation.

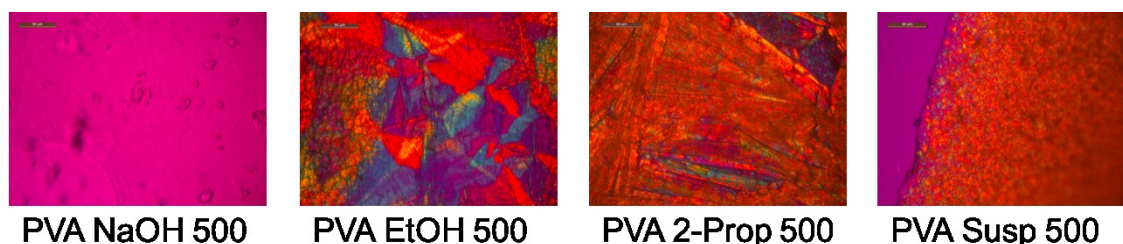


Abbildung 17 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Ketoprofen-PVA-Filme basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln nach einmonatiger Lagerung bei 21 °C und 45 % relativer Luftfeuchtigkeit; 40-fache Vergrößerung

Orodispersible Filme basierend auf PMMA: Auch in den Filmen, die aus aPMMA- oder qPMMA-Polymermassen hergestellt wurden, wurde Ethanol als Cosolvens verwendet, um die Löslichkeit des Ketoprofens in der Polymerlösung zu erhöhen. Allerdings wurde hier die Ethanolkonzentration auf 50 % (m/m) reduziert, um eine Protonierung beziehungsweise Deprotonierung zu ermöglichen, sodass eine ionische Wechselwirkung zwischen den kationischen funktionellen Gruppen der Polymere und der anionischen funktionellen Gruppe des Ketoprofens entsteht.

Wie Abbildung 18 zeigt wurde nur für die qPMMA 10-Zubereitungen und die PMMA 0-Vergleichsfilme eine Rekristallisation beobachtet.

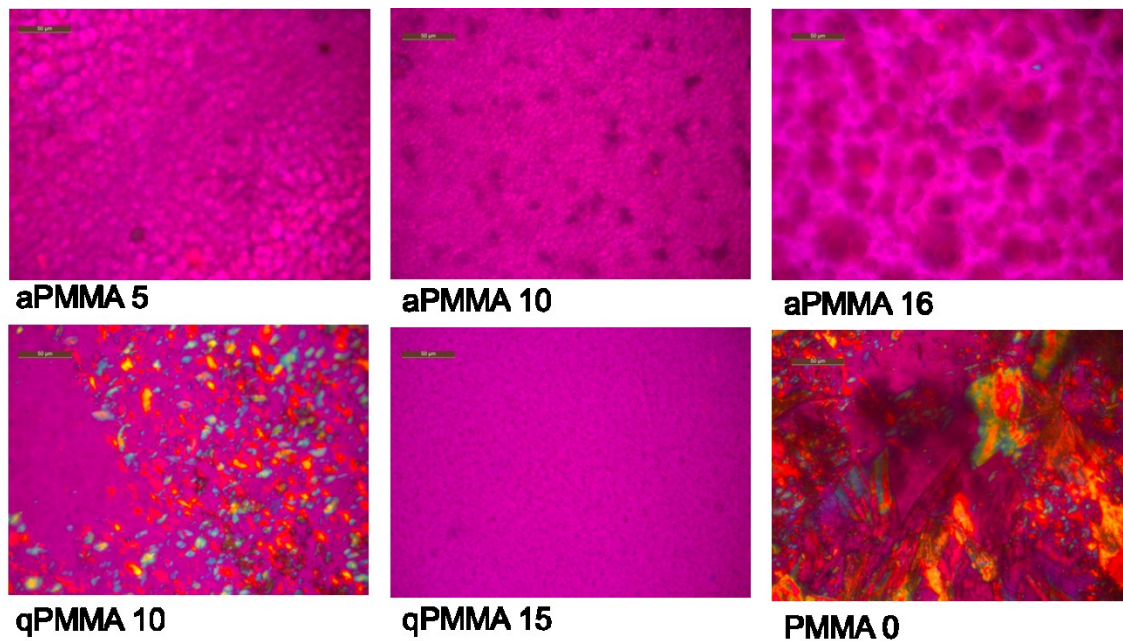


Abbildung 18 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen der Ketoprofen-PMMA-Filme nach einmonatiger Lagerung bei 21 °C und 45 % relativer Luftfeuchtigkeit; 40-fache Vergrößerung

Die ausbleibende Rekristallisation nach einmonatiger Lagerung könnte zum einen auf die geringere Ethanolkonzentration in der Polymermasse zurückzuführen sein, zum anderen könnte auch die ionische Wechselwirkung eine Rekristallisation reduzieren. Da die HPMC-Filme ohne ionische Polymere basierend auf 50 % (m/m) Ethanol (PMMA 0) eine Rekristallisation zeigen, ist von einer Hemmung der Rekristallisation durch die ionischen Polymere auszugehen. Wie bei den Filmen basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung, kommt es bei den aPMMA-Filmen zu einem Protonenübergang von der Arylpropionsäuregruppe des Ketoprofens auf die tertiäre Aminogruppe des aPMMA. Das anionisch vorliegende Ketoprofen bindet anschließend an das positiv geladene Amin. Da bei den qPMMA-Polymeren kein Protonenakzeptor vorhanden ist, ist von einer verminderten Deprotonierung des Ketoprofens auszugehen, was zu einer geringeren Interaktion des Wirkstoffs mit dem Polymer führt. Die Rekristallisation bei den qPMMA 10-Zubereitungen könnte so erklärt werden. Die verminderte Rekristallisation bei den qPMMA 15-Zubereitungen kann neben der ionischen Wechselwirkung auch durch eine im Vergleich zur qPMMA 10-Filmziehlösung höhere Viskosität begründet werden. Eine geringere Beweglichkeit der Wirkstoffmoleküle bedingt eine geringere Rekristallisation [158].

3.2.7 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden mehrere Ansätze verfolgt, orodispersible Filme mit einem schwerlöslichen und hochdosierten Arzneistoff zu entwickeln. Filme basierend auf vier verschiedenen Polymeren sowie auf organischen Lösungsmitteln, Suspensionen und unter Verwendung von Natriumhydroxid, was in der Bildung des leicht löslichen Ketoprofennatriumsalzes resultierte, wurden entwickelt und hinsichtlich ihrer Eignung als orodispersible Filme verglichen und bewertet.

Die HPMC-Filme basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung können hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften abschließend als am geeignetsten angesehen werden. So waren im Gegensatz zu den anderen Zubereitungen keine Rekristallisationen zu beobachten, die zu unerwünschtem Kristallwachstum führen können und so die physikochemischen Eigenschaften der Filme verändern. Außerdem wurde eine im Vergleich zu den anderen Zubereitungen schnelle Auflösung und hohe Durchstoßfestigkeit bei mittlerer Dehnung der Zubereitung festgestellt. Die HPMC-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zeigten eine Rekristallisation und daraus resultierend eine verlängerte Auflösung. Die Geschwindigkeit der Auflösung war bei den Suspensionsfilmen, die unter Verwendung von HPMC hergestellt wurden, zwar etwas schneller als die der Zubereitungen mit organischen Lösungsmitteln, allerdings wurden unter Verwendung von Suspensionen kaum dehnbare Filme mit geringer Durchstoßkraft hergestellt, die somit Schwierigkeiten bei der Handhabung durch den Patienten und bei der Herstellung hervorrufen können. Die Wahl des synthetischen Polymers PVA anstelle des HPMC führt bei den organischen Zubereitungen zwar zu einem schnelleren Auflösen der Arzneiform, allerdings bleiben Probleme hinsichtlich der Rekristallisation des Arzneistoffs. Auch die im Vergleich zu den HPMC-Zubereitungen starke Dehnbarkeit und schwächere Durchstoßfestigkeit der Filme sind Nachteile der PVA-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Einen Vorteil scheint der Einsatz von PVA als Filmbildner bei der Herstellung von Suspensionsfilmen zu haben. Hier wurde eine höhere Dehnbarkeit und stärkere Durchstoßfestigkeit bei vergleichbarer Auflösungszeit festgestellt. Der Einsatz von höheren Konzentrationen an PMMA scheint die Rekristallisationserscheinungen zu vermindern. Allerdings nimmt bei hohem PMMA-Anteil die Dehnbarkeit und Durchstoßfestigkeit der Filme ab sowie die Auflösungszeit im Vergleich zu den reinen HPMC-Zubereitungen zu.

3.3 Erhöhung der Wirkstoffbeladung in orodispersiblen Filmen

3.3.1 Einleitung

Im Kapitel 3.1 wurde nach Möglichkeiten gesucht, den hochdosierten und schwerlöslichen Arzneistoff Ketoprofen in Filmzubereitungen unter Verwendung verschiedener Lösungsmittel, Cosolventien, Komplexbildnern und Polymeren zu verarbeiten. Der Einsatz von organischen Lösungsmitteln führte dabei im Falle des semisynthetischen Polymers HPMC und des synthetischen Polymers PVA zu einer Rekristallisation des Wirkstoffs nach dem Trocknen des Films und damit zu einer Veränderung der Erscheinung und der physikochemischen Eigenschaften. Der Einsatz von ionischen PMMA-Polymeren führte zwar zunächst zu einer Verringerung der Rekristallisation, allerdings sollte der Einsatz, trotz der positiven Bewertung durch die EFSA [140] vor allem in der Pädiatrie mit Bedacht verwendet werden [159]. Deshalb sollte nach anderen Methoden gesucht werden, die Arzneistoffbeladung in orodispersiblen Filmen zu erhöhen.

3.3.2 Orodispersible Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln

Die Beladung von mesoporösen Silica-Partikeln, d.h. Partikeln aus Siliciumdioxid mit einer Porengröße von 2 bis 50 nm, ist bereits in der Literatur beschrieben [160-164]. Aufgrund der geringen Porengröße der Silica-Partikel, die nur etwas größer als die Molekülgröße des Wirkstoffs (Ketoprofen: 1,5 nm [165]) ist und somit eine Auskristallisation unterbindet, liegt der Wirkstoff im amorphen Zustand vor [166]. Der Einsatz von Silica-Partikeln wurde in der Literatur bereits für Tabletten beschrieben [162]. Auch in Filmen wurden arzneistoffbeladene Silica-Partikel verarbeitet, allerdings deutlich unterhalb der therapeutischen Dosis [167].

Die Verwendung von arzneistoffbeladenen Silica-Partikeln kann sowohl in einer schnelleren [161, 168, 169] als auch in einer verlängerten Freisetzung [170] resultieren. So ist bei einer schnellen Freisetzung der freien, nicht an Silica-Partikel gebundenen Wirkstoffe eine langsamere Freisetzung aus den Poren der Silica-Partikel zu erwarten. Bei langsam freisetzenden freien Wirkstoffen erhöht sich die Freisetzungsrage, wenn die Arzneistoffe an Silica-Partikel gebunden vorliegen [166]. Die schnellere Freisetzung kann durch das amorphe Vorliegen der Arzneistoffe sowie durch eine vergrößerte Oberfläche begründet werden [166, 171]. Neben der veränderten Freisetzung wurde für Ibuprofen eine pH-unabhängige Freisetzung beschrieben [160]. Auch eine gesteigerte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs kann durch die Bindung an Silica-Partikel ermöglicht werden [172].

Durch den Einsatz von arzneistoffbeladenen Silica-Partikeln kann folglich eventuell eine unerwünschte Rekristallisation des Ketoprofens in orodispersiblen Filmen vermieden werden. Außerdem könnte eine schnellere Lösung des amorphen Ketoprofens so zu einer schnelleren Auflösung der Filme und einer schnelleren Freisetzung des Arzneistoffs führen.

3.3.3 Vorversuche

Orodispersible Filme wurden mit arzneistofffreien Silica-Partikeln unter Verwendung von HPMC und PVA als Filmbildner und Wasser als Lösungsmittel hergestellt (6.2.1). Die entstehenden Suspensionen enthielten 10 bis 23 % wirkstofffreie Silica-Partikel und 10 bis 15 % Filmbildner bezogen auf die Gesamtmasse. Nur Filme basierend auf PVA hatten zufriedenstellende mechanische Eigenschaften, um ein Ablösen des Films vom Trägerfilm und weitere Charakterisierungen zu ermöglichen. Die HPMC-Filme konnten zwar vom Trägerfilm gelöst werden, waren allerdings zu sprödebrüchig, um eine weitere Handhabung zu ermöglichen. Auch HPMC-Filme, die mit ketoprofenthaltigen Silica-Partikeln hergestellt wurden, zeigten ein brüchiges Verhalten. Folglich wurde in den folgenden Versuchen ausschließlich mit Filmen basierend auf PVA weitergearbeitet.

Um die Einwaage von ketoprofenthaltigen Silica-Partikeln abschätzen zu können, wurde zunächst der Arzneistoffgehalt mittels HPLC bestimmt (6.3.1 und 6.3.7). Die ermittelten Gehalte der unterschiedlichen Chargen sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 Ketoprofengehalt der beladenen Silica-Partikel; Mittelwert $\pm$ s n=3

Charge	Ketoprofengehalt (%) (m/m)	s
1	30,06	0,18
2	30,32	0,71

Um einen Zielgehalt von 25 mg / 6 cm² Film bei einer theoretischen Nassfilmdicke von 500 μ m zu erhalten, wurden zunächst Polymermassen hergestellt, die 30 % ketoprofenbeladene Silica-Partikel bezogen auf die gesamte Polymermasse enthielten. PVA wurde als Filmbildner verwendet. Der hohe Feststoffanteil und die hygroskopischen Eigenschaften der Silica-Partikel sowie deren hydrogel-bildende Eigenschaften führten allerdings zu hochviskosen Polymermassen, die nicht homogenisiert werden konnten. Eine Erhöhung der Arzneistoffbeladung durch den Einsatz von ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln konnte folglich nicht erreicht werden. In weiteren Zubereitungen wurde der Gehalt an ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln verringert, um einen möglichen Einfluss auf die Rekristallisation, die Auflösungsgeschwindigkeit oder die Freisetzung zu analysieren.

3.3.4 Entwicklung und Charakterisierung orodispersibler Filme mit arzneistoffbeladenen Silica-Partikeln

3.3.4.1 Zubereitungen

Orodispersible Filme mit verringertem Gehalt an ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln wurden entwickelt und hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften verglichen. Die entwickelten Zubereitungen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 Zusammensetzung orodispersibler Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln

Zubereitung	KTP (g)	KTP- Silica (g)	Silica (g)	Glycerol (g)	PVA (g)	Lösungsmittel (ad 100 g)
KTP_Silica_H2O		20	0	4	15	H ₂ O
KTP_Silica_EtOH		13	0	4	12	Ethanol : H ₂ O (50:50 m/m)
KTP_Susp	5		0	4	15	H ₂ O
KTP_EtOH	5		0	4	15	Ethanol : H ₂ O (50:50 m/m)
KTP_NaOH	5		0	4	15	NaOH _{aq} (äquimolar)
KTP + Silica	5		10	4	15	H ₂ O

Orodispersible Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln wurden sowohl mit reinem Wasser als auch einer Ethanol-Wasser-Mischung (50:50 m/m) hergestellt. PVA wurde als Filmbildner und Glycerol als Weichmacher verwendet. Als Vergleich zu den Silica-Partikel enthaltenden Filmen wurden orodispersible Filme mit freiem Arzneistoff unter Verwendung von Wasser, Ethanol-Wasser und einer wässrigen Natriumhydroxidlösung entwickelt. Außerdem wurde eine Zubereitung entwickelt, in die sowohl freies Ketoprofen als auch unbeladene Silica-Partikel eingearbeitet wurden, um die Notwendigkeit einer vorangehenden Beladung der Silica-Partikel mit Ketoprofen zu untersuchen.

3.3.4.2 Arzneistoffgehalt

Zunächst wurde der Arzneistoffgehalt der orodispersiblen Filme bestimmt, um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Zubereitungen zu zeigen (6.3.1 und 6.3.7). Der mittels HPLC ermittelte Gehalt ist in Abbildung 19 dargestellt.

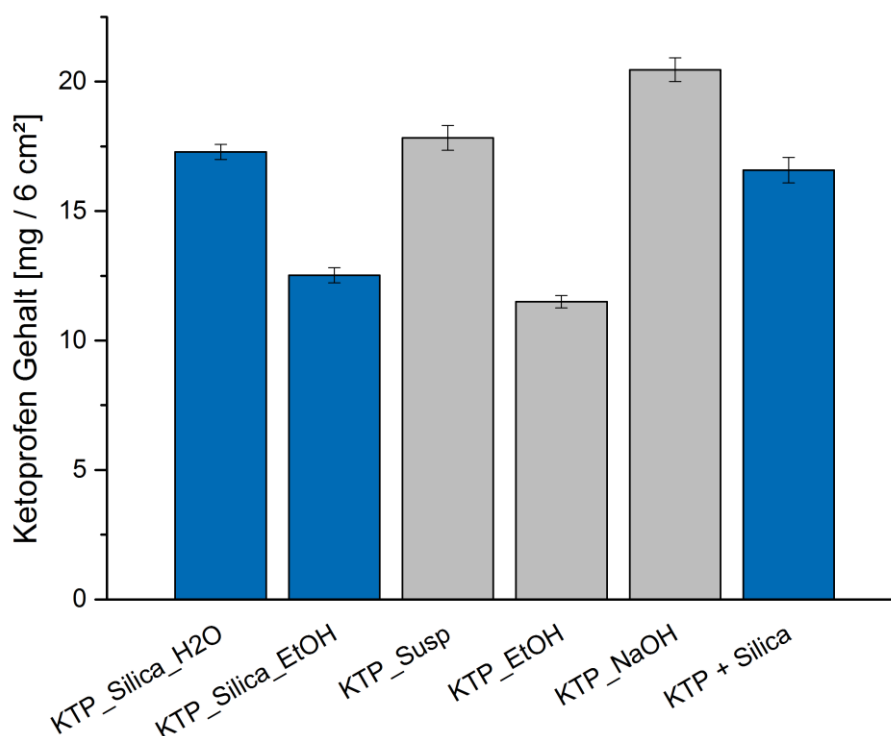


Abbildung 19 Ketoprogengehalt orodispersibler Filme mit beladenen Silica-Partikeln und deren Referenzfilme; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$) $n=6$

Die entwickelten Filme zeigen einen Arzneistoffgehalt, der unter 25 mg / 6 cm² liegt. Die Filme basierend auf einer Suspension sowie auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung haben einen ähnlichen Gehalt wie die Filme mit inkorporierten ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln basierend auf rein wässrigem Lösungsmittel. Auch die Filme mit separater Einwaage von freiem Ketoprofen und unbeladenen Silica-Partikeln haben einen zu den mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln vergleichbaren Gehalt. Die Gehalte der Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln basierend auf einer Ethanol-Wasser-Mischung und deren ethanolischen Vergleichsfilme sind zwar geringer als die der rein wässrigen Filme, jedoch untereinander vergleichbar.

3.3.4.3 Vorliegen des Wirkstoffs im Film

Ein in der Literatur beschriebener Vorteil ist das amorphe Vorliegen des Arzneistoffs in den Silica-Partikeln [166]. Untersuchungen mittels Röntgendiffraktometrie (6.3.11) lassen keine Kristalle in den ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln erkennen (Abbildung 20), sondern ausschließlich das für amorphe Substanzen übliche Halo.

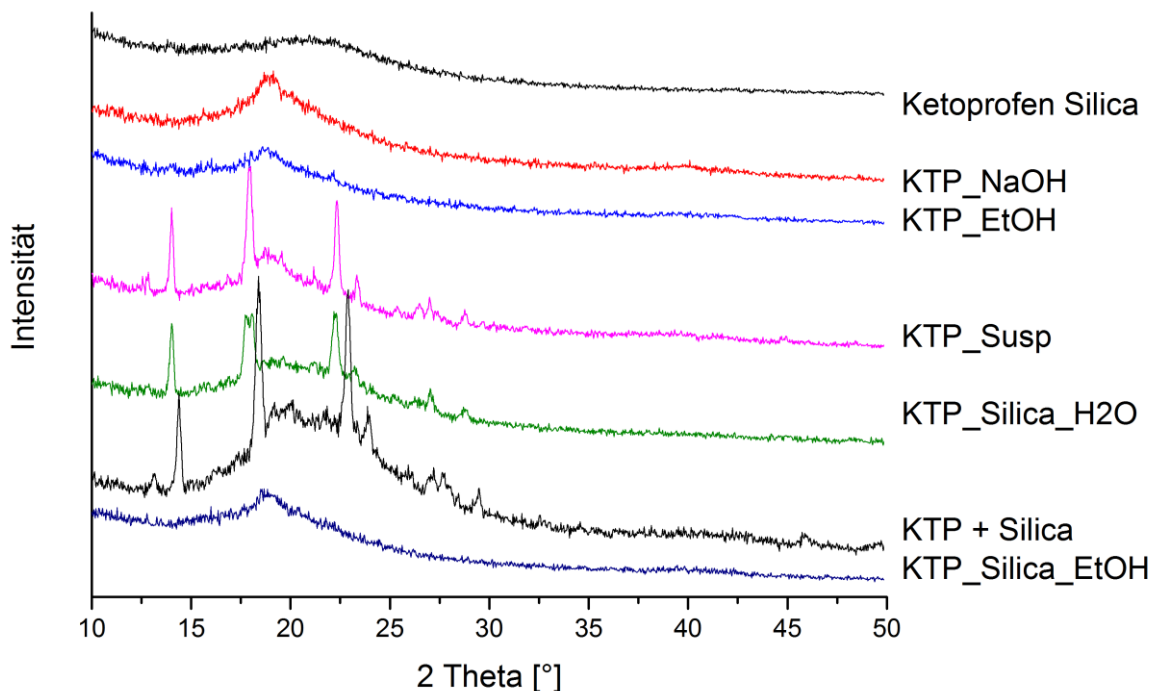


Abbildung 20 Röntgendiffraktogramme orodispersibler Filme mit beladenen Silica-Partikeln und deren Referenzfilme

Nach der Inkorporation der beladenen Silica-Partikel in orodispersible Filme lassen sich allerdings kristalline Strukturen erkennen, die denen des reinen Ketoprofens entsprechen. Diese Rekristallisation wurde sowohl für die Filme basierend auf reinem Wasser als auch auf einer Ethanol-Wasser-Mischung (50:50 m/m) beobachtet.

Da eine Rekristallisation, z.B. in den KTP_EtOH-Filmen, aufgrund der zu geringen Kristallkonzentration in den Filmen, mittels Röntgendiffraktometrie nicht detektiert wurde, wurden außerdem Aufnahmen der Filme mittels Polarisationsmikroskopie (6.3.10) gemacht. In Abbildung 21 sind die Aufnahmen der Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln und der Referenzfilme dargestellt.

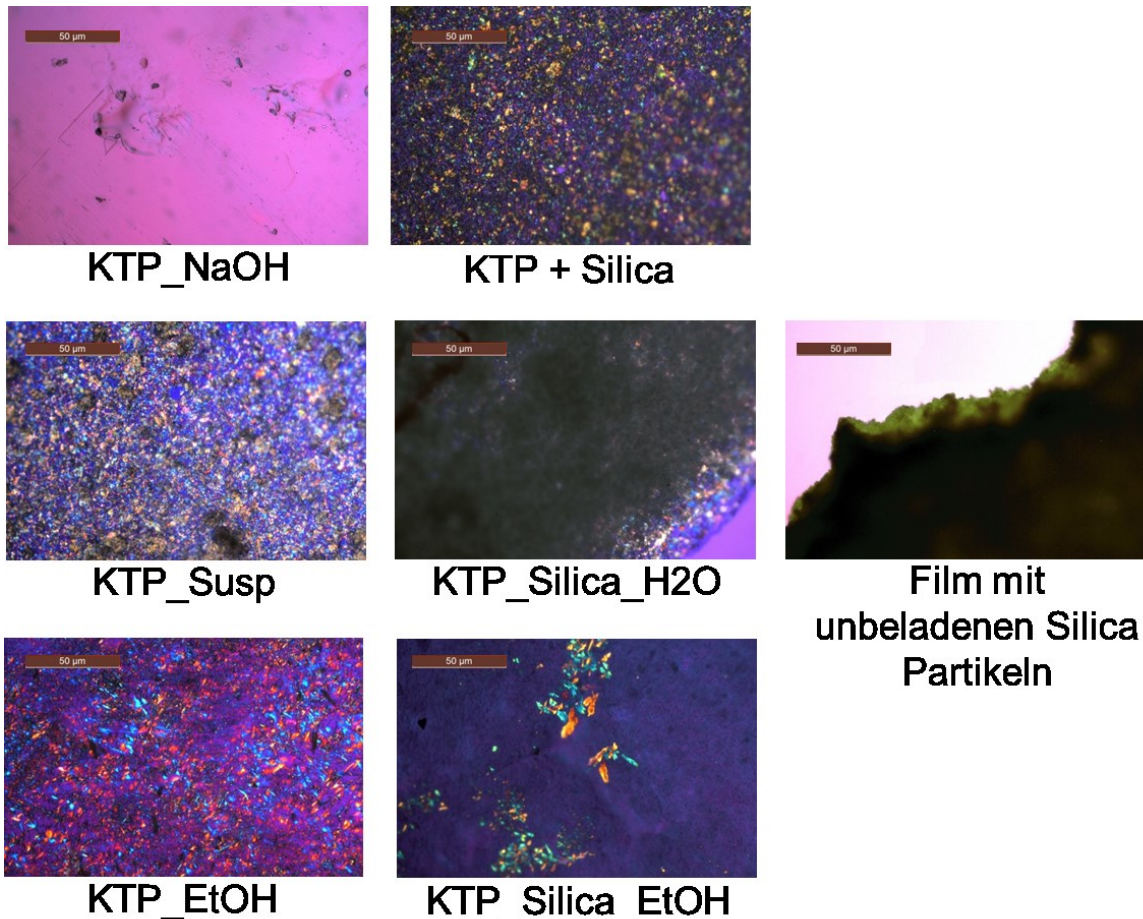


Abbildung 21 Polarisationsmikroskopische Aufnahmen orodispersibler Filme mit beladenen Silica-Partikeln und deren Referenzfilme; bei 40-facher Vergrößerung bestimmt

Die anisotrope Struktur der Kristalle bewirkt im Polarisationsmikroskop eine Drehung des polarisierten Lichts, die im Mikroskop durch ein Aufleuchten detektiert wird. Wie erwartet, zeigt der Film mit unbeladenen Silica-Partikeln keine Kristallstrukturen. Auch die Filme basierend auf einer Natriumhydroxidlösung zeigen wie auch schon bei den in Kapitel 3.2.6 beschriebenen Zubereitungen keine Rekristallisation. Im Gegensatz dazu wurden in den ethanolischen und in den Suspensionsfilmen Kristalle detektiert. Auch in allen Filmen, die ketoprofenbeladene Silica-Partikel enthalten, wurden Kristalle gefunden. So wurden Kristalle nicht nur in den Filmen beobachtet, die mit zuvor beladenen Silica-Partikeln hergestellt wurden, sondern auch bei Filmen, bei denen freies Ketoprofen und unbeladene Silica-Partikel separat zur Polymermasse gegeben wurden. Die Rekristallisation des Ketoprofens aus den Silica-Partikeln nach Einarbeitung in die Filme lässt sich wie folgt erklären: Vermutlich kommt es während des Homogenisierungsvorgangs in den Polymerlösungen zu einem Herauslösen des Ketoprofens aus den Silica-Partikeln. Nach dem Ausziehen und anschließenden Trocknen liegt ein Teil des Ketoprofens nicht mehr in den Poren der Silica-Partikel vor, was eine Rekristallisation des Arzneistoffs im Film ermöglicht.

Schließlich scheint die Inkorporation ketoprofenbeladener Silica-Partikel hinsichtlich einer Rekristallisation des Wirkstoffs keine Vorteile gegenüber dem Einsatz des reinen Arzneistoffs zu haben.

3.3.4.4 Freisetzung aus der Arzneiform

Neben einer verminderten Rekristallisation sind in der Literatur Unterschiede im Freisetzungsverhalten von freiem Arzneistoff und mit Wirkstoff beladenen Silica-Partikeln beschrieben [168-170]. Ob diese Unterschiede auch bei orodispersiblen Filmen zu beobachten sind, soll anhand der in Tabelle 8 beschriebenen Zubereitungen untersucht werden. Die Freisetzungsprofile der Filmzubereitungen sind in Abbildung 22 und Abbildung 23 dargestellt (6.3.14.3).

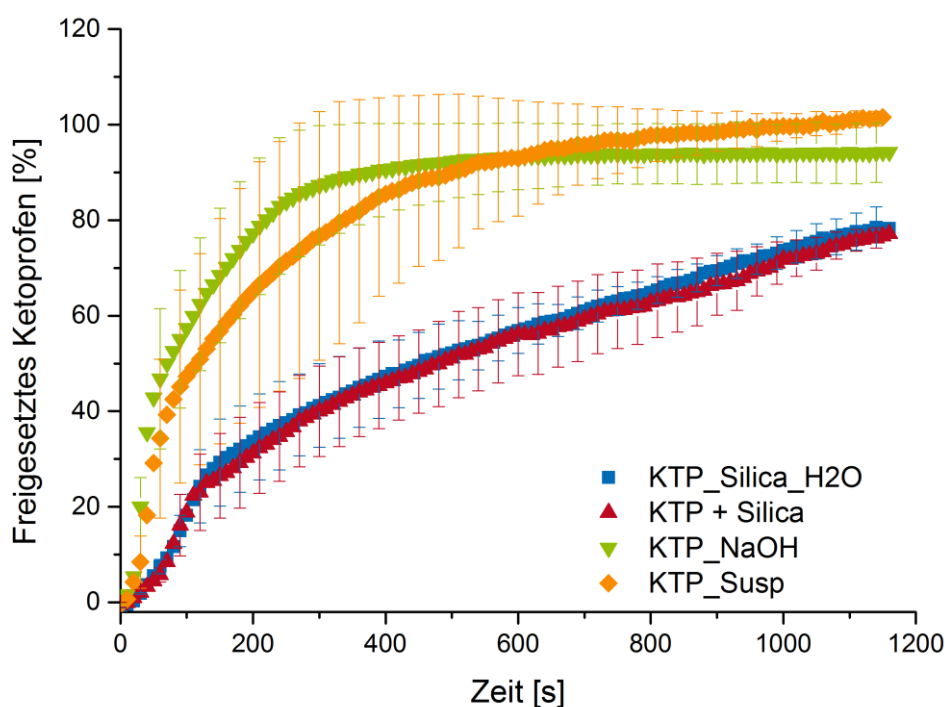


Abbildung 22 Freisetzungsprofile Filmzubereitungen basierend auf wässrigen Lösungsmitteln; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Die Freisetzungskurven der Zubereitungen basierend auf wässrigen Lösungsmitteln unterscheiden sich je nach Einsatz von freiem Ketoprofen oder ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln. So zeigen die Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln im Vergleich zu den Filmen mit freiem Ketoprofen eine geringere Freisetzungsrates. Ein Unterschied zwischen den im Vorfeld beladenen Silica-Partikeln und dem separat hinzugegebenen Ketoprofen zusammen mit den Silica-Partikeln besteht nicht. Die verlängerte Freisetzung der ketoprofenbeladenen Silica-Partikel entspricht dem in der Literatur beschriebenen Freisetzungsverhalten. So wird für leicht lösliche Arzneistoffe durch die Bindung an Silica-Partikel eine verlängerte Freisetzung berichtet [166]. Durch die Verwendung von künstlichem Speichel als Freisetzungsmedium erhöht sich die

Löslichkeit des schwerlöslichen Wirkstoffs um das Zehnfache auf 3656,12 mg/l, was einen schnellen Konzentrationsanstieg bei der Vermessung der Filme mit reinem Ketoprofen erklärt. Werden Silica-Partikel verarbeitet, in deren Poren ein Teil des Ketoprofens vorliegt, so wird eine gewisse Zeit zur Diffusion aus den Poren benötigt. Dies bedingt eine langsamere Freisetzung.

Auffällig ist die nach anfänglich höherer Freisetzungsrates verlangsamte Freisetzung bei den Filmen mit Silica-Partikeln. Dies ist dadurch zu erklären, dass nicht alle Ketoprofen-Moleküle in den Poren der Silica-Partikel vorliegen, sondern auch auf deren Außenseite. So werden zu Beginn die Moleküle an der Oberfläche der Partikel freigesetzt, bis eine langsamere Diffusion der Moleküle aus den Poren der Partikel erfolgt. Ein Eindringen und Trocknen des Polymers in den Poren der Silica-Partikel das zu einer Verzögerung der Freisetzung führen könnte, ist außerdem möglich. Eine langsamere Freisetzung könnte durch eine geringere mögliche Interaktion der Arzneistoffmoleküle mit den Geschmacksrezeptoren und Schleimhäuten im Mund zu einer Verminderung der unangenehmen Geschmacksempfindung des Ketoprofens und somit auch zu einer verbesserten Akzeptanz durch den Patienten führen.

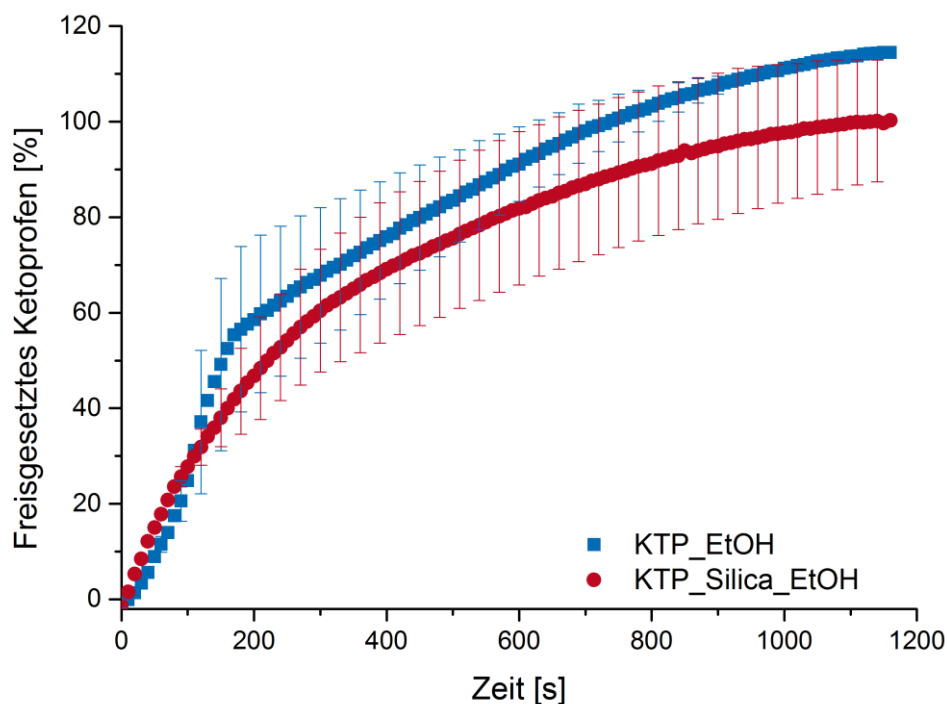


Abbildung 23 Freisetzungsprofile der Filmzubereitungen basierend auf einer Ethanol-Wasser-Mischung; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Im Vergleich zu den wässrigen Zubereitungen ist bei den ethanolischen Zubereitungen kein Unterschied zwischen den Filmen mit freiem Ketoprofen und an Silica gebundenem Ketoprofen festzustellen (Abbildung 23). Durch den Einsatz einer Ethanol-Wasser-Mischung zur Herstellung der Polymermasse wird

ein Lösungsmittel vorgelegt, in dem Ketoprofen deutlich besser löslich ist als in Wasser. Während des Homogenisierungsvorgangs kann es folglich zu einer Lösung des Ketoprofens aus den Poren der Silica-Partikel kommen. Eine schnellere Freisetzung des nun außerhalb der Partikel vorliegenden Ketoprofens wäre die Folge.

3.3.4.5 Auflösung

Eine veränderte Freisetzung kann auch auf eine unterschiedliche Auflösung der Filme zurückzuführen sein. Die Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln wurden mit einem automatisierten Zerfallstester mit einem Adapter für orodispersible Filme (6.3.9.1) [25] analysiert und mit den Referenzfilmen verglichen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 24 dargestellt.

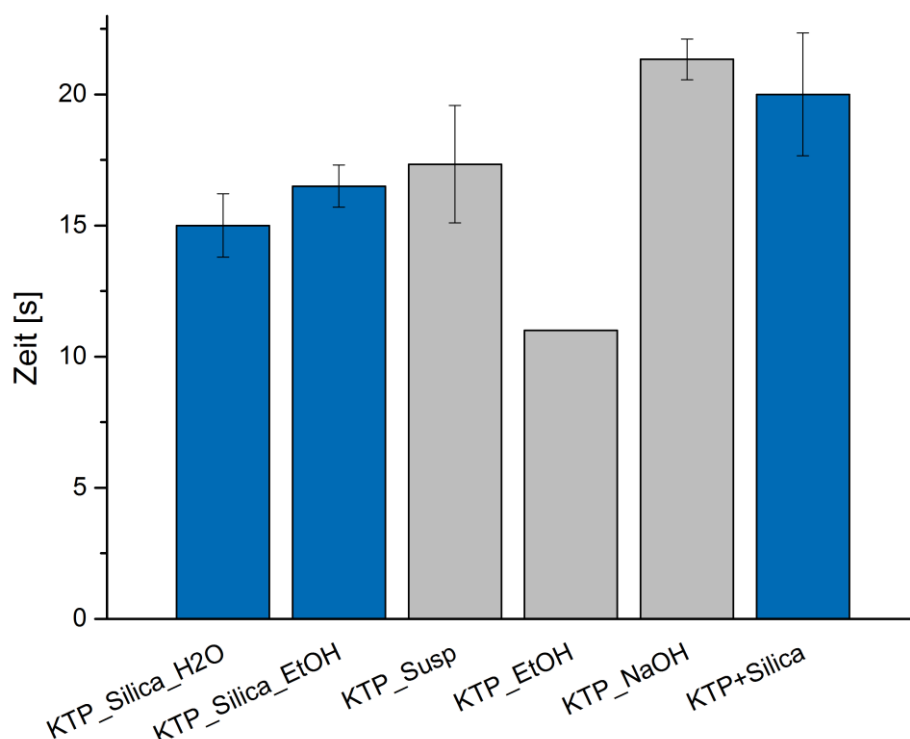


Abbildung 24 Auflösungszeiten orodispersibler Filme mit beladenen Silica-Partikeln und deren Referenzfilme; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Die gemessenen Zerfallszeiten aller Zubereitungen lagen zwischen 9 und 25 Sekunden. Durch die Inkorporation von Silica-Partikeln kam es bei Filmen basierend auf wässrigen Lösungsmitteln zu einer verkürzten Auflösungszeit verglichen mit den Referenzfilmen. Dagegen wurde eine längere Zeit für die Silica-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln gemessen. Da ein entgegengesetztes Verhalten zwischen Auflösungszeit und Freisetzung festgestellt wurde, sind die unterschiedlichen Freisetzungsprofile nicht auf die Auflösungszeiten zurückzuführen.

3.3.4.6 Mechanische Eigenschaften

Bei hochbelasteten Filmen sind häufig die mechanischen Eigenschaften kritische Parameter. Diese wurden mittels eines von Preis et al. entwickelten Tests bestimmt [21] (6.3.8). Die Durchstoßfestigkeit und „gesamte Dehnung beim Bruch“ wurde berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 25 dargestellt.

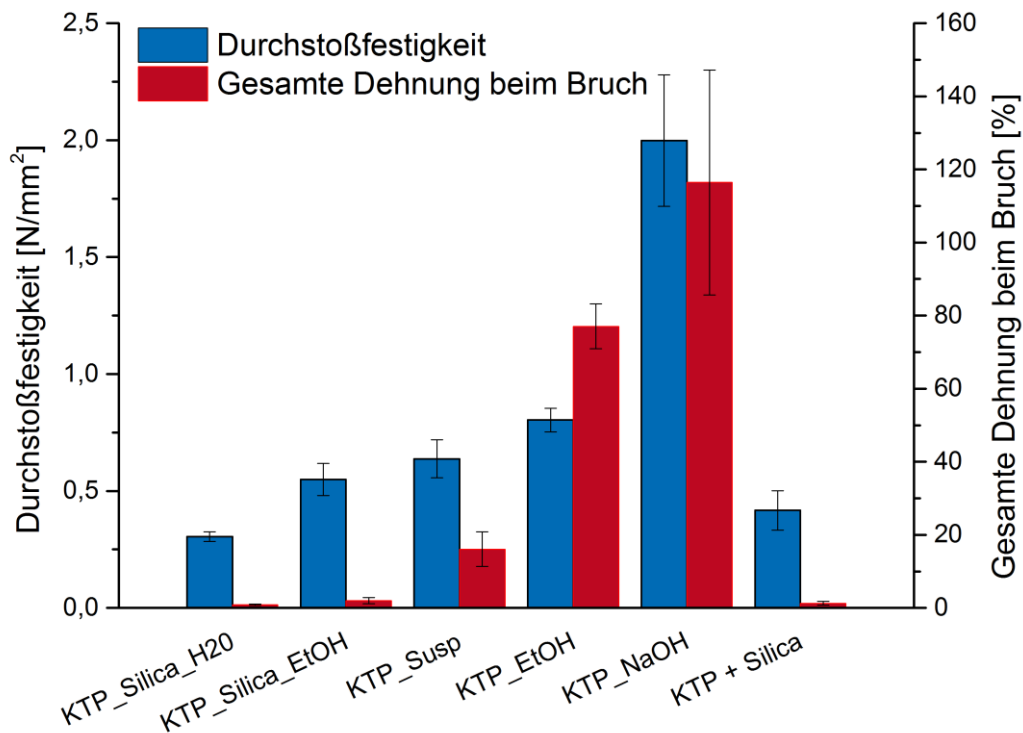


Abbildung 25 Mechanische Eigenschaften orodispersibler Filme mit beladenen Silica-Partikeln und deren Referenzfilme; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Die Referenzfilme, die freies Ketoprofen enthalten, zeigen eine stärkere Dehnung unter Belastung als die Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln. Dies ist durch den erhöhten Feststoffanteil zu erklären, der zu brüchigen Filmen führt [6]. Da auch die Suspensionsfilme mit freiem Ketoprofen eine geringere Dehnung zeigen, kann der Feststoffanteil alleine nicht die geringere „gesamte Dehnung beim Bruch“ bedingen. Durch die in der Polymermasse ungelösten Arzneistoffmoleküle oder Silica-Partikel wird vermutlich die Interaktion der Polymerketten unterbrochen, was einen schnelleren Bruch bedingen kann. Die in der Literatur geforderten flexiblen Eigenschaften orodispersibler Filme [6, 67] gehen mit der Inkorporation von Silica-Partikeln teilweise verloren.

3.3.5 Abschließende Bewertung der silicabeladenen Filme

Die erhoffte Erhöhung der Arzneistoffbeladung der orodispersiblen Filme durch den Einsatz von arzneistoffbeladenen Silica-Partikeln konnte nicht erzielt werden. Auch eine Rekristallisation des Wirkstoffs in ethanolischen Filmen konnte nicht gezeigt werden. Ein Vorteil der wässrigen Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln scheint allerdings in der geringeren Freisetzungsrates der Filme zu liegen, die z.B. eine Verringerung des schlechten Geschmacks ermöglichen könnte und so die Akzeptanz durch den Patienten erhöhen würde. Die verlangsamte Freisetzung wurde sowohl durch eine Beladung der Silica-Partikel in einem vorausgehenden Herstellungsschritt erreicht als auch durch die separate Zugabe von Silica-Partikeln und Ketoprofen. Die veränderte Freisetzung konnte für die Filme basierend auf einer Ethanol-Wasser-Mischung nicht gezeigt werden. Einen Nachteil der Verarbeitung von Silica-Partikeln in orodispersiblen Filmen stellt der erhöhte Feststoffanteil dar, der für Filme ungeeignete mechanische Eigenschaften zur Folge hat.

3.4 Biorelevante Charakterisierung orodispersibler Filme

3.4.1 Einleitung

Im Gegensatz zu peroralen Arzneiformen verteilen sich orodispersible Filme bereits im Mundraum [1]. Die dadurch entstehenden Vorteile und Nachteile hinsichtlich der Akzeptanz durch den Patienten oder der Pharmakokinetik sind bereits in der Einleitung näher erläutert worden. Aufgrund der großen Relevanz dieser Faktoren für die Entwicklung orodispersibler Filme ist ein Verständnis des Verhaltens der neuen Arzneiform im Körper notwendig. Bisher sind nur wenige Informationen, vor allem über das Verhalten im Mundraum, bekannt. Auch die Definition, die das europäische Arzneibuch für orodispersibler Filme gibt, ist nicht spezifisch [1]. So wird z.B. von einer „Verteilung“ des Films im Mundraum gesprochen. In vivo-Untersuchungen, wie z.B. Geschmacksuntersuchungen, Akzeptanzstudien oder Bioverfügbarkeitsstudien könnten helfen, das Verständnis über die Arzneiform zu verbessern. Diese sind allerdings teuer, schwer durchzuführen oder riskant für die Probanden. Außerdem liefern solche Verfahren häufig subjektive Resultate. Deswegen ist die Bewertung orodispersibler Filme mittels biorelevanter Methoden wichtig, um ein Verhalten der Arzneiform in vivo abschätzen zu können und zu objektivieren. Im Folgenden sollen die in Kapitel 3.1 entwickelten HPMC- und PMMA-Filme unter Berücksichtigung von in vivo-Bedingungen charakterisiert werden. Der Fokus soll dabei auf den Auflösungsprozess, eine potentielle Irritation, die Freisetzung, den Geschmack und auf die Wirkstoffpermeation im Mundraum gelegt werden.

3.4.2 Biorelevante Beurteilung der Auflösung

Die Akzeptanz orodispersibler Arzneiformen ist, wie schon in der Einleitung diskutiert, unter anderem abhängig von der Palatabilität der Zubereitung. Da sich bei orodispersiblen Filmen das Mundgefühl während des Auflösens verändert, ist es für die Entwicklung orodispersibler Filme wichtig, neben der Definition eines Auflösungszeitpunkts den Auflösungsprozess zu analysieren.

In der Literatur wird häufig anstelle eines Verteilungs- oder Auflösungsprozesses im Mund von einem Zerfall der Arzneiform gesprochen [8, 13, 20, 25, 173-175]. Beschriebene Methoden sind die Messung von Kontaktwinkeln bei der Benetzung der Filme, thermoanalytische Methoden [20], das einfache Auflösen in geringen Flüssigkeitsmengen [8, 13] oder der Umbau von Zerfallstestern für Tabletten [25, 173, 174, 176]. In einigen Fällen wird durch das Anwenden einer mechanischen Kraft auf den Film versucht, die Belastung der Filme durch die Zunge während des Auflösens zu simulieren [25, 174]. Als harter Endpunkt dieser Ein-Punkt-Messmethoden wird häufig ein Riss der Arzneiform verwendet [8, 25, 174, 176]. Unterschiedliche Methoden zeigen zwar in Relation zu anderen Filmen einen ähnlichen Zerfall an, die absoluten Zerfallszeiten unterscheiden sich allerdings erheblich [177]. Somit ist die Definition eines Grenzwertes schwierig und ohne vorherige Definition einer Methode nicht sinnvoll. Für die Bewertung der Palatabilität orodispersibler Filme ist unter anderem die Charakterisierung der mechanischen Eigenschaften während des Auflösungsprozesses wichtig. Die Entwicklung einer neuen Methode zur Charakterisierung dieses Verhaltens soll im folgenden Kapitel beschrieben werden.

3.4.3 Entwicklung einer neuen Methode zur Evaluierung des Auflösungsprozesses

3.4.3.1 Methodenbeschreibung

Aufbauend auf einer Methode zur Bestimmung der Zugeigenschaften von orodispersiblen Filmen [20, 178] wurde eine neue Methode entwickelt (6.3.9.2), die eine kontinuierliche Betrachtung der mechanischen Eigenschaften orodispersibler Filme während der Benetzung mit Flüssigkeiten ermöglicht. Der Aufbau und der Ablauf der neuen „Dehnung- & Bruch-Methode“ sind in Abbildung 27 dargestellt. Zunächst wird ein Prüfkörper (Abbildung 26) aus den orodispersiblen Filmen zugeschnitten. Eine Hantelform wurde gewählt, um einen Bruch in der Mitte des Films zu gewährleisten. Dieser wird mit zwei Klemmen am Texture Analyser befestigt. Anschließend wird ein 100 ml Becherglas hinzugegeben, das den befestigten Film umgibt. Beim Start der Messung wird der Film mit einer Kraft von 0,03 N auseinander gezogen. Anschließend werden 80 ml auf 37 °C temperiertes Wasser in das Becherglas innerhalb von 2 Sekunden injiziert, um den Auflösungsprozess zu starten. Die aufgewendete Kraft und Verlängerung des Films werden gegen die Zeit aufgezeichnet.

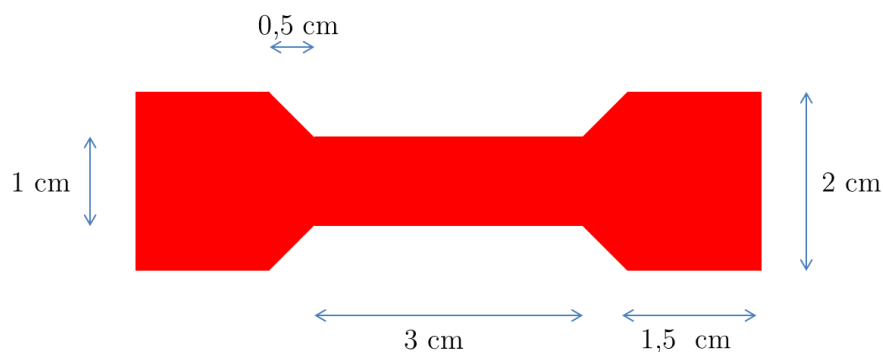


Abbildung 26 Probenkörper für die „Dehnung- & Bruch-Methode“

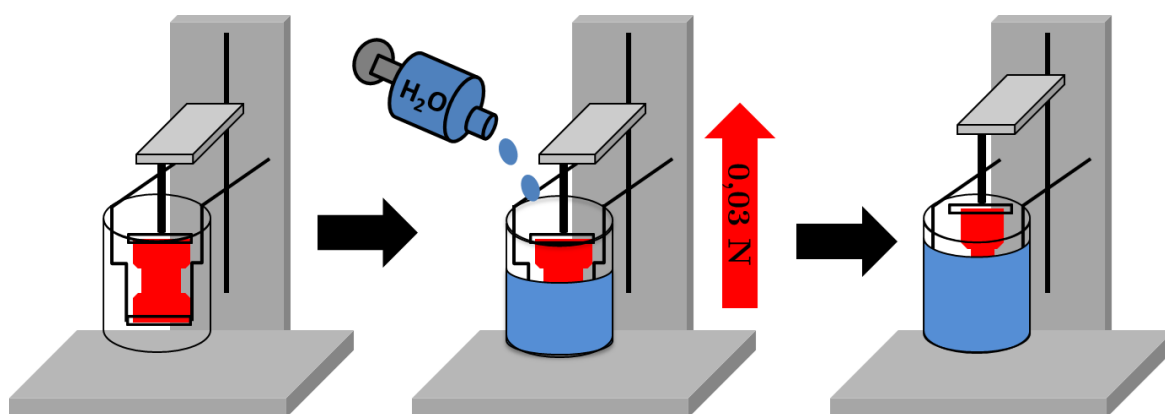


Abbildung 27 Aufbau und Ablauf der „Dehnung- & Bruch-Methode“

3.4.3.2 Zur Methodenentwicklung verwendete Filme

Filme auf Basis von Filmbildnern mit unterschiedlicher Löslichkeit in Wasser wurden zur Methodenentwicklung ausgewählt. Die Zusammensetzung der Zubereitungen ist in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9 Zusammensetzung der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme

Zubereitung	Filmbildner	Weichmacher	Lösungsmittel	Theoretische Nassfilmdicke
HPMC	HPMC 15 %	Glycerol 2 %	Wasser ad 100 %	500 µm
PVA-PEG	PVA-PEG 30 %	Glycerol 1 %	Wasser ad 100 %	500 µm
EC-HPMC	EC 10 % HPMC 10 %	Glycerol 2 %	Aceton : Wasser (50 % m/m) ad 100 %	500 µm

Aufgrund der hohen Löslichkeit des HPMC in Wasser wird eine schnelle Auflösung dieser Zubereitung erwartet, wohingegen die geringe Löslichkeit der Ethylcellulose (EC) für eine langsame Auflösung spricht.

3.4.3.3 Auswertung der experimentellen Daten

Die Auswertung der experimentellen Daten soll beispielhaft an, den in Abbildung 28 dargestellten, Kraft- und Wegkurven erläutert werden.

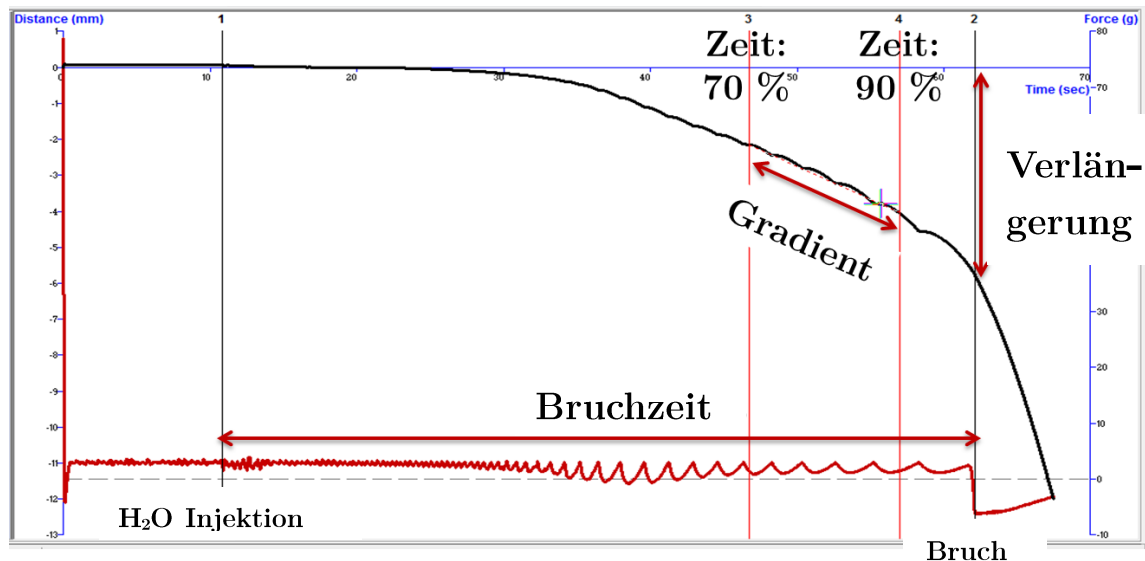


Abbildung 28 Experimentelle Daten und beispielhafte Auswertung der Vermessung eines PVA-PEG-Films; Abszissenachse: Zeit (s), linke Ordinatenachse: Weg (mm), rechte Ordinatenachse: Kraft (g)

Die gemessene Kraft (rechte Ordinatenachse) und Verlängerung (linke Ordinatenachse) werden gegen die Zeit (Abszissenachse) aufgetragen. Obwohl mit einer konstanten Kraft von 0,03 N gezogen wird, sind im Kraft-Zeit-Diagramm Schwankungen zu erkennen. Diese entstehen durch eine ständige Adjustierung der Kraft auf 0,03 N nach erfolgter Dehnung. Erste starke Schwankungen sind nach ca. 10 Sekunden festzustellen. Diese sind auf die Injektion des Wassers in das Becherglas zurückzuführen, was zu einem Auftrieb des Films und der oberen Klemme führt und somit zu einer Anpassung der Kraft. Diese Schwankungen stellen den Startpunkt des Auflösungsprozesses dar. Mit zunehmender Dehnung der Filme steigen auch die Schwankungen in der Kraftmessung, da die Kraft immer stärker nachjustiert werden muss. Zum Zeitpunkt des Bruches ist schließlich ein starker Abfall der Kraft zu erkennen. Dieser Punkt stellt den definierten Endpunkt der Auflösungs-messung dar. Der darauffolgende Anstieg der Kraft ist durch ein Auftauchen der oberen Klammer aus dem Medium zu erklären. Der erste ermittelte Parameter ist somit die Zeit von der Wasserinjektion bis zum Bruch des Films. Dieser soll im Folgenden, analog zu der Benennung in Zeitstandversuchen [179], mit „Bruchzeit“ benannt werden.

Der im Diagramm angezeigte Weg der oberen Klemme entspricht der Verlängerung des Films während des Auflösungsvorgangs. Die Verlängerung kann folglich an der linken Ordinatenachse abgelesen werden und entspricht dem zurückgelegten Weg zwischen der Injektion des Wassers und dem Bruch der Zubereitung. Aus der Verlängerung und der Ausgangslänge des Probenkörpers lässt sich die Dehnung berechnen.

Schließlich wird aus den gemessenen Kurven ein weiterer Parameter, nämlich die Steigung der Weg-Zeit-Kurve, ermittelt. Die Steigung wird zwischen den Zeitpunkten 70 % der Bruchzeit und 90 % der Bruchzeit und somit kurz vor dem Bruch der Filme gemessen. Diese gibt Auskunft über die Geschwindigkeit der Dehnung des Films. Im Folgenden wird hierfür der Begriff „Gradient“ verwendet.

In Abbildung 29 sind die Zeiten bis zum Bruch und die mechanischen Eigenschaften während des Auflösungsvorgangs der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme dargestellt.

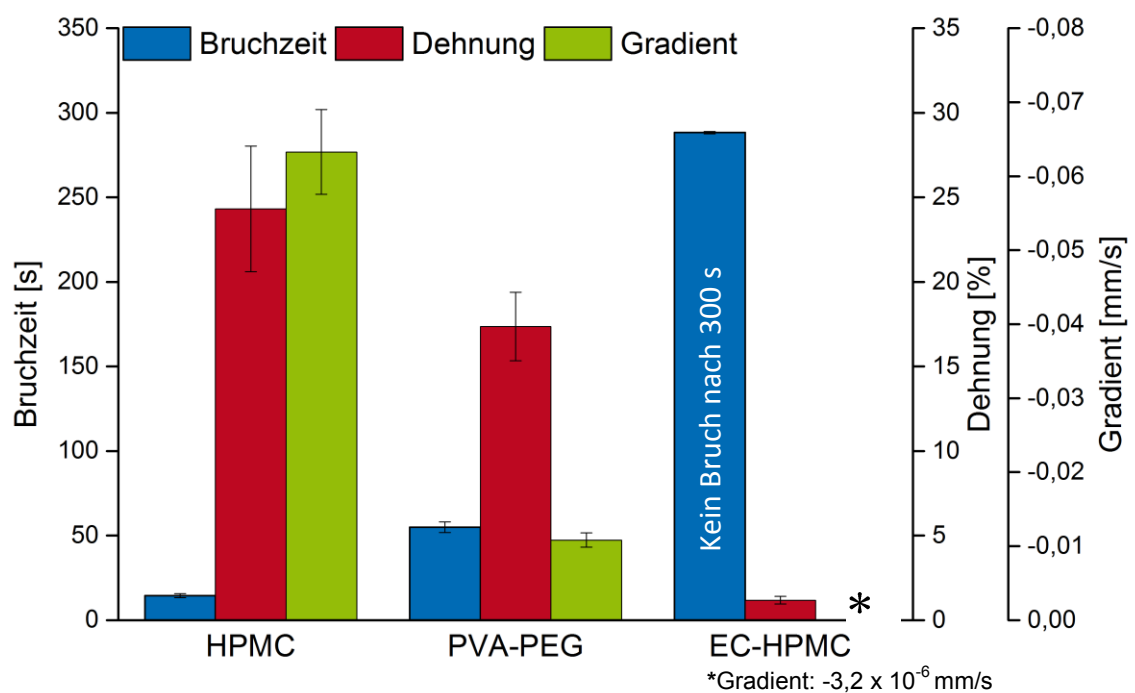


Abbildung 29 Bruchzeit und mechanische Eigenschaften während des Auflösens der in Tabelle 9 beschriebenen Zubereitungen; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Wie zu erwarten, zeigten die Filme mit dem in Wasser leicht löslichen Filmbildner HPMC eine kurze Bruchzeit und damit ein schnelles Auflösen. Für die Filme basierend auf den weniger löslichen Filmbildnern PVA-PEG und EC wurde ein langsames Auflösen verzeichnet. Die Filme, bei denen eine Mischung aus EC und HPMC als Filmbildner verwendet wurde, zeigten keinen Bruch nach 300 Sekunden Messdauer. Eine Diskriminierung der drei Zubereitungen hinsichtlich

der Bruchzeit war somit möglich. Diese oder vergleichbare Ergebnisse hätten auch mit den in der Literatur beschriebenen Methoden erzielt werden können. Neu an der entwickelten „Dehnung- & Bruch-Methode“ ist die mögliche Beurteilung der mechanischen Eigenschaften während des AuflöSENS. Hier zeigte sich ein zu den „Zeiten bis Bruch“ entgegengesetzter Verlauf. Die Filme, die ausschließlich mit dem Filmbildner HPMC hergestellt wurden, zeigten eine starke Dehnung bevor ein Bruch des Films detektiert wurde. Filme basierend auf einer Kombination von EC und HPMC als Filmbildner zeigten eine sehr geringe Dehnung. Die Filme, die auf PVA-PEG-Basis hergestellt wurden, dehnten sich stärker als die EC-, jedoch schwächer als die HPMC-Filme. Auch die Dehnung eignet sich folglich als Parameter, um die drei Zubereitungen zu diskriminieren. Die Berechnung des Gradienten ermöglicht eine weitere Betrachtung der mechanischen Eigenschaften und eine Möglichkeit der Diskriminierung der Filmzubereitungen. So beschreibt ein hoher Gradient bei den HPMC-Zubereitungen eine schnelle Dehnung der Filme. Die EC-Zubereitungen dehnen sich während der Auflösung sehr langsam.

3.4.3.4 Abschließende Bewertung der Methode

Die neu entwickelte „Dehnung- & Bruch-Methode“ war in der Lage, drei Filmzubereitungen hinsichtlich ihrer Bruchzeiten, Dehnung und ihres Gradienten zu diskriminieren. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das Auflösungsverhalten orodispersibler Filme nicht nur hinsichtlich ihrer Auflösungszeiten, sondern auch hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften unterscheidet. Diese Information, die durch die neue „Dehnung- & Bruch-Methode“ generiert wird, ist für das Verhalten orodispersibler Filme im Mundraum wichtig und sollte bei der Definition des Zerfalls oder der Auflösung beachtet werden. So kann eine starke Dehnung der Filme ein Abschlucken erschweren. Ein sehr langsam dehnender Film kann ein unangenehmes, gummiartiges Mundgefühl hervorrufen [82]. Eine finale Definition des Auflösungs Vorgangs orodispersibler Filme und somit auch ein Grenzwert kann erst gegeben werden, wenn der Auflösungs Vorgang dieser neuen Arzneiform vollständig verstanden ist. Das Verständnis der mechanischen Eigenschaften während der Auflösung trägt dazu bei.

3.4.4 Auflösungsverhalten der entwickelten Filmzubereitungen

Die in Kapitel 3.1 entwickelten HPMC- und PMMA-Filme wurden bezüglich ihres Auflösungsverhaltens im Mund mittels der dafür entwickelten neuen „Dehnung- & Bruch-Methode“ analysiert (6.3.9.2). Um unter möglichst biorelevanten Bedingungen zu arbeiten, wurde anstelle von Wasser künstlicher Speichel zur Benetzung der Filme eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 30 dargestellt.

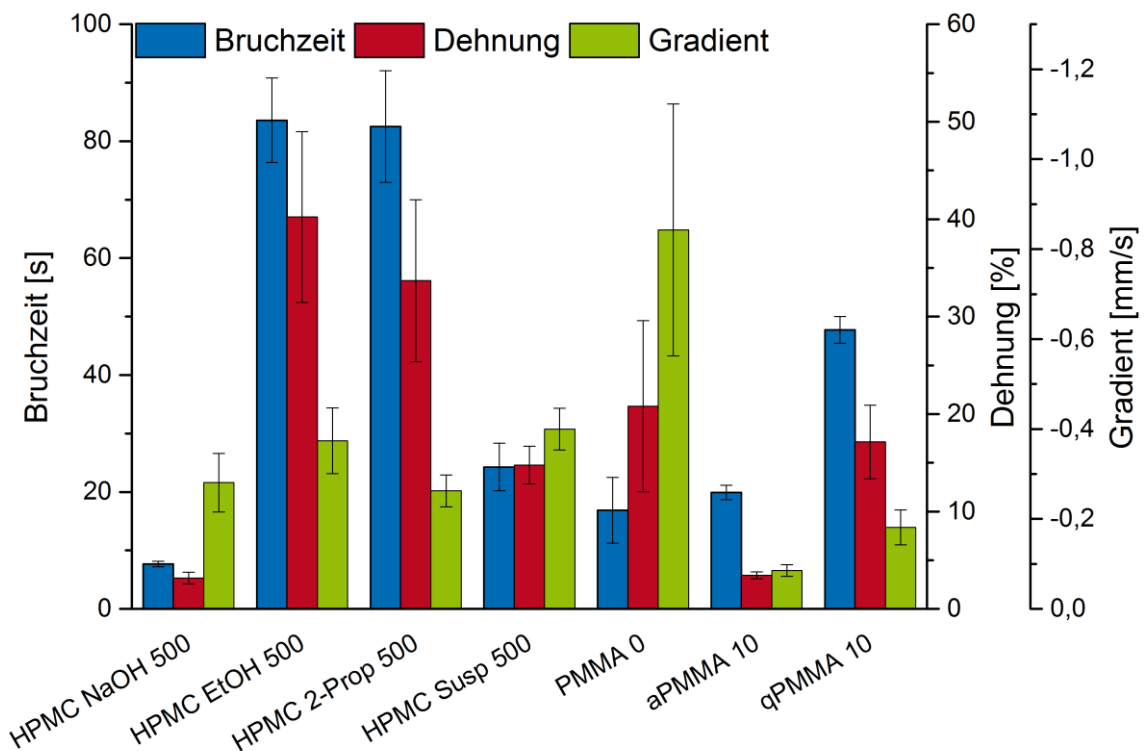


Abbildung 30 Bruchzeit, Dehnung und Gradient der PMMA- und HPMC-Filmzubereitungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln, „Dehnung- & Bruch-Methode“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Die Bruchzeiten der HPMC-Zubereitungen zeigen den gleichen Trend, der auch schon mit dem automatisierten Zerfallstester (Abbildung 12) ermittelt wurde. So wurde für die Filme basierend auf einer Natriumhydroxidlösung eine schnelle Auflösung beobachtet. Die Filme, die aus einer Filmziehlösung basierend auf einer Mischung aus organischen und wässrigen Lösungsmitteln ausgezogen wurden, brauchten dagegen eine deutlich längere Bruchzeit. Dies ist, wie bereits oben beschrieben, auf die Bildung des Ketoprofen-Natrium-Salzes und ferner auf das auf der Oberfläche ausgebildete Netz an schwerlöslichen Ketoprofenkristallen zurückzuführen. Genau wie bei dem automatischen Zerfallstester wurde für die Suspensionsfilme ein schnellerer Bruch als für die Filmzubereitungen basierend auf einer Mischung aus organischen und wässrigen Lösungsmitteln beobachtet. Auch die Bruchzeiten, die für die PMMA-Zubereitungen erhalten wurden, entsprechen tendenziell den mit dem automatischen Zerfallstester erhaltenen Ergebnissen (Abbildung 12). Die neue Methode liefert allerdings im Gegensatz zum automatischen Zerfallstester weitere Informationen über das Verhalten der Filme während des Auflösungs Vorgangs. So wurde für die HPMC-Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln eine deutlich höhere Dehnung beobachtet als für die Filme basierend auf wässrigen Lösungsmitteln. Dies ist ein Indiz für ein von Corniello et al. beschriebenes gummiartiges Verhalten der Filme im Mund, das zu einer geringen Akzeptanz durch den Patienten führt [82]. Eine Begründung für die hohe Dehnung der Filme könnten die, die Filmoberfläche durchziehenden,

nadelförmigen Kristalle sein. Während des Auflösungsvorgangs löste sich der Filmbildner zwischen den Kristallen auf, was eine Verschiebung der schwerlöslichen Kristalle ermöglichte, jedoch ein Reißen des Films verhinderte. Die eher rundlichen Kristalle der Suspensionsfilme, die während des Zugvorgangs kleinere Flächen zur Interaktion aufweisen, ermöglichten dagegen einen Bruch nach kürzerer Dehnung. Auffällig ist, dass trotz der großen Unterschiede in der Dehnung die Gradienten, d.h. die Geschwindigkeiten im letzten Abschnitt der Dehnung, bei den HPMC-Zubereitungen sehr ähnlich sind. Mit geringer Kraft von 0,03 N lassen sich somit alle HPMC-Zubereitungen nach Benetzung mit künstlichem Speichel schnell dehnen.

Die Ergebnisse nach Benetzung mit künstlichem Speichel widersprechen den Ergebnissen der mechanischen Charakterisierung im trockenen Zustand (Abbildung 10). So wurden für NaOH-Filme und Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln ähnliche Dehnungen festgestellt, wogegen die Suspensionsfilme eher ein starres sprödebrüchiges Verhalten zeigten.

Im Vergleich zu den HPMC/EtOH/500-Zubereitungen nahm die Bruchzeit bei den PMMA-Zubereitungen ab. Dies ist bei den auf reinem HPMC basierenden PMMA 0-Zubereitungen zunächst auf den geringeren Anteil an HPMC und auf die, im Verhältnis zu Wasser, geringere Menge Ethanol zurückzuführen. Durch Einsatz der aPMMA- und qPMMA-Polymere würde man aufgrund der schweren Löslichkeit in künstlichem Speichel zunächst von einer längeren Bruchzeit ausgehen. Im Falle des aPMMA zeigten die Zubereitungen allerdings deutlich kürzere Zeiten als die HPMC/EtOH/500-Filme und vergleichbare Zeiten wie die PMMA 0-Filme. Eine Begründung liefert zunächst die ionische Interaktion der Polymere mit dem Wirkstoff, die zu einer besseren Löslichkeit des Wirkstoffs führt und somit den Bruch begünstigt. Eine andere Begründung sind die anderen mechanischen Eigenschaften der Filme nach Benetzung mit künstlichem Speichel. So wurde eine geringere Dehnung für die aPMMA-Filme festgestellt, die zu einer kürzeren Bruchzeit führt. Die stärkere Dehnung der qPMMA-Filme resultierte wiederum in einer längeren Bruchzeit. Die Gradienten nahmen im Vergleich zu dem PMMA 0-Referenzfilm ab. Dies beschreibt eine langsamere Dehnung der Filme im finalen Teil der Auflösung.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine ausschließliche Betrachtung der Auflösungszeit nicht ausreicht, um das Verhalten im Mundraum zu beschreiben. Neben der Definition eines akzeptablen Zeitraums, in dem sich der Film aufgelöst haben oder gebrochen sein sollte, wird eine Analyse der mechanischen Eigenschaften benötigt, die z.B. Rückschlüsse auf ein gummiartiges Verhalten, wie bei den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln beobachtet, zulässt. Die Definition einer maximal zulässigen Dehnung bis zum Bruch ist denkbar, um ein unangenehmes Mundgefühl zu vermeiden und eine genauere Beschreibung des Auflösungsprozesses zu geben.

3.4.5 Biorelevante Beurteilung: Irritation

Da orodispersible Filme im Mundraum an Schleimhäute adhäreren, ist beim Einsatz von sauer oder basisch agierenden Hilfsstoffen oder Wirkstoffen eine Irritation oder Verletzung der Schleimhäute möglich [75, 76]. Um dies auszuschließen, wurden die Filme hinsichtlich ihres Oberflächen-pH-Wertes untersucht (6.3.13). Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10 Oberflächen pH-Wert orodispersibler Filme

Zubereitung	Oberflächen pH-Wert
HPMC NaOH 500	7
HPMC EtOH 500	5-6
HPMC 2-Prop 500	5-6
HPMC Susp 500	6
PMMA 0	5-6
aPMMA 5	6
aPMMA 10	6
aPMMA 16	6
qPMMA 10	5
qPMMA 15	5

Durch die hohe Beladung orodispersibler Filme mit dem sauer agierenden Wirkstoff Ketoprofen (pKs-Wert: 4,39 [112]), kann der Oberflächen-pH-Wert der Zubereitung Werte im sauren Bereich annehmen. Bis auf die HPMC/NaOH/500-Zubereitung weisen alle Filme einen sauren pH-Wert auf. Der neutrale pH-Wert der HPMC/NaOH/500-Zubereitung lässt sich durch die Neutralisierung der Säurefunktion des Ketoprofens mit der basischen Natriumhydroxidlösung erklären. Der, im Vergleich zu den anderen Zubereitungen, leicht erhöhte Oberflächen-pH-Wert der aPMMA-Zubereitungen lässt sich auf eine Protonenübertragung vom Ketoprofen auf das tertiäre Amin des aPMMA erklären. Bei der quartären Ammoniumfunktion des qPMMA ist dies aufgrund der positiven Eigenladung nicht möglich, sodass ein niedriger pH-Wert resultiert. Die Abweichungen vom neutralen pH-Wert haben hinsichtlich einer Irritation der Schleimhäute keine Relevanz für den Patienten. So definierten Patel et al. und Goudanavar et al. [77, 78] einen pH-Bereich von $7 \pm 1,5$ als akzeptabel für Filmzubereitungen. Die qPMMA-Zubereitungen könnten leichte Irritation auf der Mundschleimhaut hervorrufen.

Neben der sauren Irritation der Schleimhäute ist für Ketoprofen auch eine saure Irritation im Rachenraum in der Literatur beschrieben [180, 181]. Im Jahr 2015

konnten Schobel et al. in einer in vivo-Akzeptanzstudie zeigen, dass eine Neutralisation des Ketoprofens durch alkalische Substanzen zu einer Reduktion der sauren Irritation im Rachen führt [181]. Somit kann auch für die HPMC/NaOH/500-Zubereitungen von einer verminderten Irritation ausgegangen werden.

3.4.6 Biorelevante Beurteilung: Wirkstofffreisetzung im Mund und Gastrointestinaltrakt

Nach erfolgter Applikation der orodispersiblen Filme und Adhäsion an die Mundschleimhaut erfolgt, zeitgleich zur Auflösung des Films, die Freisetzung des Wirkstoffs. Die Untersuchung der Freisetzung des Wirkstoffs aus orodispersiblen Filmen unter biorelevanten Bedingungen hilft, das Verhalten der Zubereitung im Körper zu verstehen und eventuell Vorhersagen über deren Pharmakokinetik zu machen [182]. Die Freisetzung in biorelevanten Medien kann teilweise sogar für eine Zulassung von Generika als Biowaiver ausreichen [105, 183].

Der in dieser Arbeit verwendete Modellarzneistoff Ketoprofen ist der Klasse II des BCS zuzuordnen [119]. Um Aussagen über eine mögliche Bioverfügbarkeit dieser Wirkstoffe machen zu können, sind Freisetzungsuntersuchungen über einen breiten pH-Bereich nötig, da eine Resorption stark von veränderten in vivo-Bedingungen und der Zusammensetzung der Zubereitung abhängt [184]. Eine biorelevante Simulation der Freisetzung im Mund und Gastrointestinaltrakt soll deswegen in diesem Kapitel beschrieben werden.

Die im europäischen Arzneibuch geforderte Freisetzungsuntersuchung für orodispersible Filme wird nicht weiter spezifiziert [1]. Des Weiteren wurden die in der Monographie „Wirkstofffreisetzung aus festen Arzneiformen“ 2.9.3. [26] beschriebenen Freisetzungsuntersuchungen für perorale Arzneiformen primär zur Qualitätskontrolle entwickelt [185]. Sie eignen sich somit nicht unbedingt zur biorelevanten Charakterisierung orodispersibler Filme. Zwar sind in der Literatur diverse biorelevante Freisetzungsmethoden für perorale Arzneimittel beschrieben [186, 187], jedoch werden bei diesen für orodispersible Arzneiformen wichtige in vivo-Parameter vernachlässigt. So beginnt die Freisetzung orodispersibler Filme bereits im Mundraum, was einen Einfluss auf das Verhalten und die Resorption des Wirkstoffs im restlichen Gastrointestinaltrakt haben kann [188]. Außerdem findet die Applikation orodispersibler Filme häufig ohne Wasser statt, wodurch das Volumen der Magenflüssigkeit deutlich reduziert wird [186]. Die Eignung eines orodispersiblen Films, z.B. als Biowaiver, würde so unter falschen Bedingungen erfolgen. So legen die EMA (European Medicines Agency) und FDA eine mögliche Löslichkeit der höchsten Dosis in 250 ml für leicht lösliche Wirkstoffe fest [105, 183]. Die 250 ml sollen dem Magenvolumen nach der Einnahme der Arzneiform zusammen mit einem Glas Wasser entsprechen [189]. Für orodispersible Filme, die ohne Wasser eingenommen werden, ist ein Magenvolumen von 20 bis 25 ml im nüchternen Zustand realistisch [190].

In der Literatur ist für den Vergleich von Diclofenac mit freier Säuregruppe und zweien seiner Salze von Guhmann et al. ein biorelevanter Test beschrieben, der die Bedingungen sowohl im Mund als auch im Gastrointestinaltrakt simulieren soll [188]. Diese Methode wurde adaptiert, um biorelevante Freisetzungsuntersuchungen der Filmzubereitungen durchzuführen (6.3.14.1). Der adaptierte Test simuliert den Übergang von der Freisetzung in 5 ml

künstlichem Speichel, 25 ml künstlicher Magenflüssigkeit ohne Pepsin Pulver [191] und dem Darmvolumen entsprechenden [186] 250 ml künstlicher Darmflüssigkeit ohne Pankreaspulver [191]. In Abbildung 31 ist der Freisetzungsverlauf für drei HPMC-Filme basierend auf einer Suspension, einer Natriumhydroxidlösung und einer 2-Propanol-Wasser-Mischung sowie für zwei PMMA-Filme dargestellt.

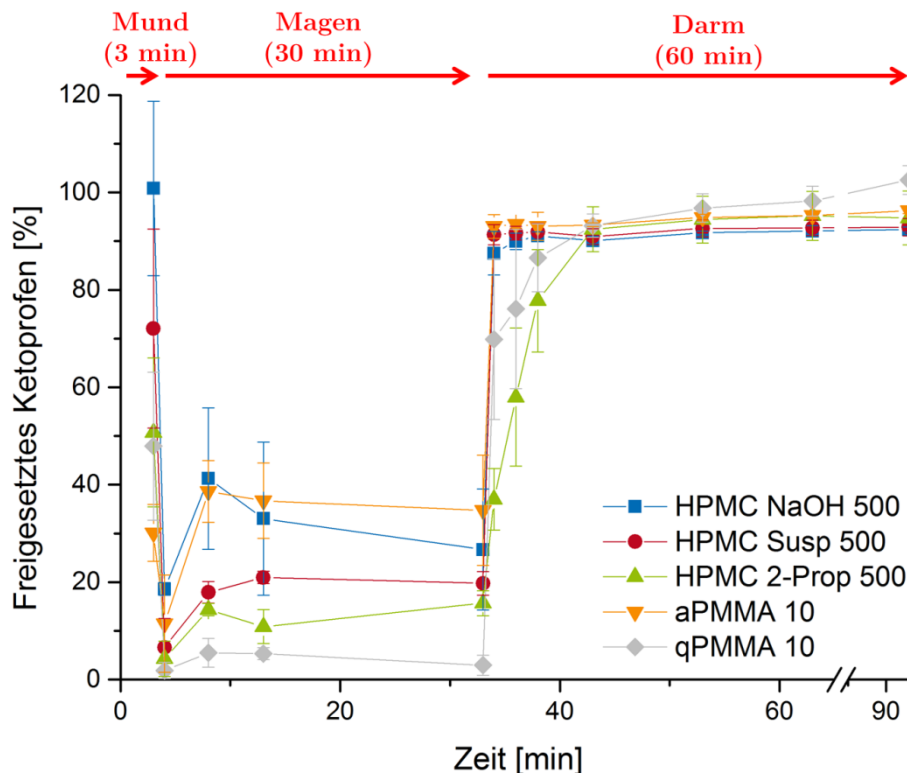


Abbildung 31 Biorelevante Freisetzung von Ketoprofen unter Simulation von Mund- und Gastrointestinaltrakt-Bedingungen, Freisetzungsprofile dreier HPMC-Filmzubereitungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und 2 PMMA-Filmzubereitungen; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Die ersten Messpunkte stellen die Konzentration des Wirkstoffs nach dreiminütiger Freisetzung in 5 ml künstlichem Speichel dar. Ein kleineres Probenzugintervall war praktisch nicht durchführbar. Wie zu erwarten, zeigten die Filme, die das leicht lösliche Ketoprofen-Natrium-Salz enthielten, den höchsten Konzentrationsanstieg. 100 % des Wirkstoffs waren bereits nach drei Minuten in künstlichem Speichel freigesetzt. Die Freisetzung aus den Suspensionsfilmen und den Filmen basierend auf einer 2-Propanol-Wasser-Mischung setzten mit ca. 72 % und 50 % geringere Mengen an Ketoprofen in künstlichem Speichel frei. Dies entspricht der Bruchzeit, die mit der „Dehnung- & Bruch-Methode“ für die einzelnen Filme ermittelt wurde (Abbildung 30). Konträr zu den Auflösungszeiten verhielten sich die PMMA-Filme. So werden aus den aPMMA 10-Filmen trotz einer recht kurzen Bruchzeit von ca. 20 Sekunden nur 30 % des Wirkstoffs freigesetzt. Aus den qPMMA-Filmen mit einer Bruchzeit von 45 Sekunden wurden dagegen fast 50 % freigesetzt. Diese Unterschiede sind allerdings nicht

signifikant. Nach Zugabe der simulierten Magenflüssigkeit mit einem pH-Wert von 1,2, in der das Ketoprofen schwer löslich ist (Löslichkeit in 5 ml künstlichem Speichel und 20 ml künstlicher Magenflüssigkeit: 0,14 mg/ml), sank die Konzentration des gelösten Ketoprofens zunächst ab. Dies resultierte aus dem Ausfallen des im künstlichen Speichel bereits gelösten Anteils an Ketoprofen im sauren Freisetzungsmilieu. Anschließend stieg die Menge an gelöstem Ketoprofen wieder an. Im Falle der HPMC/NaOH/500-Filme und aPMMA-Filme wurde eine, im Vergleich zu den restlichen Filmen, größere Menge an gelöstem Ketoprofen detektiert. Dies kann durch die basischen Eigenschaften der eingesetzten Hilfsstoffe begründet werden. Durch den Einsatz von NaOH_{aq} bildete sich das auch im sauren Milieu besser lösliche Natrium-Salz des Ketoprofens. Bei den aPMMA-Filmen kam es zunächst zu einer wenigstens partiellen Lösung des leicht im Sauren löslichen aPMMA. Die protonierten Säuren der Dimethylaminoethyl-Gruppen der gelösten aPMMA-Moleküle weisen, aufgrund des +I-Effekts der Alkylgruppen, einen pKs-Wert zwischen 9 und 10 auf. Dies führte zum Abfangen von Protonen in der Lösung. Die dadurch entstandenen Ketoprofenanionen gingen in Lösung und erhöhten die gemessene Konzentration. Waren keine Basen in der Zubereitung enthalten, erhöhte sich die gemessene Konzentration wie im Falle der Suspension bis zur Sättigungslöslichkeit des Ketoprofens in simulierter Magenflüssigkeit. Die geringere Konzentration, die für die qPMMA- und HPMC/2-Prop/500-Filme gemessen wurde, resultierte aus der nicht vollständigen Auflösung der Zubereitung im Freisetzungsmilieu. Zwar zerfielen beide Filme im künstlichen Speichel in kleinere Stücke, eine komplette Auflösung blieb jedoch aus. Im Falle des HPMC/2-Prop/500-Films ist dies durch die an der Oberfläche der Filme beobachteten, schwerlöslichen Kristallvernetzungen zu erklären. Bei den qPMMA-Filmen dagegen bewirkte alleine die geringe Löslichkeit des Polymers eine verlängerte Freisetzung. Zum Ende der simulierten Magenpassage lagen die Ketoprofenpartikel bei den HPMC/NaOH/500-, aPMMA- und HPMC/Susp/500-Filmen zwar nicht gelöst, jedoch frei vor. Bei den restlichen Zubereitungen verblieb ein Teil des Ketoprofens im Film.

Zum Zeitpunkt der Zugabe von künstlicher Darmflüssigkeit mit einem pH-Wert von 6,8, bei dem eine bessere Löslichkeit des Ketoprofens vorliegt, gingen die frei vorliegenden Wirkstoffpartikel der Suspensions-, NaOH- und aPMMA-Zubereitungen sofort in Lösung. Eine 100 % ige Freisetzung wurde somit schon nach einer Minute erreicht. Bei den Zubereitungen basierend auf 2-Propanol und qPMMA wurde der nun besser lösliche Wirkstoff über einen Zeitraum von 10 Minuten freigesetzt, bis 100 % des Wirkstoffs detektiert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass abhängig vom eingesetzten Polymer und Lösungsmittel, die Freisetzungseigenschaften orodispersibler Filme differieren. So wurden in allen drei Phasen je nach Zubereitung unterschiedliche Freisetzungsprofile erhalten. Außerdem wurde festgestellt, dass die Profile in den einzelnen Phasen durch die Vorgängerphase beeinflusst werden. Eine biorelevante Betrachtung des gesamten Gastrointestinaltrakts wird deswegen für

die Beurteilung orodispersibler Filme empfohlen. Durch den Einsatz von aPMMA in einer Mischung mit HPMC als Filmbildner können beispielsweise Filme erhalten werden, die eine langsame Freisetzung im Mund, jedoch eine schnelle Freisetzung im Gastrointestinaltrakt haben. Vergleicht man die Freisetzungsprofile, so fällt auf, dass sie sich vor allem in der „Mund“-Phase unterscheiden. Die Aufzeichnung eines Freisetzungsprofils war aufgrund der nötigen kurzen Probenintervalle nicht durchführbar, sodass nur ein Freisetzungspunkt zum Ende der Phase besteht. Die Implementierung einer faseroptischen UV-Sonde kann ein Probenintervall von wenigen Millisekunden ermöglichen, ist allerdings erst ab einem Volumen von ca. 10 ml einsetzbar. Des Weiteren wurden in der vorliegenden Methode wichtige biorelevante Parameter, wie die Zungenkraft oder der Speichelfluss, nicht beachtet. Um ein besseres Verständnis über die Vorgänge im Mund zu generieren, sollte deswegen eine neue biorelevante Freisetzungsmethode entwickelt werden, die die Bedingungen im Mundraum simuliert.

3.4.7 Entwicklung einer Freisetzungsmethode unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum

3.4.7.1 Biorelevante Freisetzungsmethoden für orodispersible Filme

Die bisher in der Literatur beschriebenen biorelevanten Freisetzungsmethoden [186, 192, 193] wurden zum größten Teil für perorale Arzneiformen entwickelt. Die Bedingungen, in denen orodispersible Zubereitungen zerfallen und auch einen Teil ihres Arzneistoffs freisetzen, weichen allerdings von den Bedingungen ab, in denen konventionelle perorale Arzneiformen im Körper zerfallen beziehungsweise ihren Wirkstoff freisetzen. So erfolgt die Freisetzung im Mund mit einem durchschnittlichen Speichelvolumen von 230 bis 1310 μl [194, 195] in deutlich kleinerem Volumen, als es im Magen (20 - 25 ml [190]) oder Darm (250 - 500 ml [186]) zu finden ist. Außerdem ist im Mund eine durch den Speichelfluss von 0,22-0,82 ml/min [195-197] ständige Erneuerung des Mediums gegeben. Auch der pH-Wert weicht mit 7,22-7,36 [198] jedenfalls von den Bedingungen im Magen (1,1-1,6 [199]) ab. Schließlich kommt durch die Zungenkraft von 0,128-0,141 N [198] eine mechanische Kraft hinzu, die auf die Arzneiform einwirkt. Die in der Literatur beschriebenen Freisetzungsmethoden für orodispersible Filme beachten die Bedingungen im Mund nicht ausreichend. Die meisten Methoden basieren auf der Blattrührer-Methode des europäischen Arzneibuchs [20, 27, 37, 200]. Teilweise wurde ein Drahtnetz oder eine Glasplatte verwendet, um ein Aufschwimmen der Arzneiform zu verhindern [6, 27]. Andere verwendete Methoden sind die Drehkörbchen-Methode [201, 202] und Durchflusszellen [62]. Boateng et al. verwendete einen Durchflussapparat [203], der von McInnes et al. für Nasalinserte entwickelt wurde [204], um die Freisetzung orodispersibler Filme zu untersuchen. Xia et al. entwickelte eine Methode, bei der die Filme zwischen zwei Siebe gelegt wurden und eine biorelevante Flussrate eingestellt werden konnte [29]. Ein mit 50 ml 0,1 M PBS (phosphate buffered saline) Puffer gefülltes

Becherglas wurde von Ayensu et al. entwickelt, um das Freisetzungsverhalten gefriergetrockneter Filme zu beobachten [28]. Der Abschirmeffekt eines Schutzfilms eines zweilagigen Films wurde von Preis et al. unter Verwendung einer Blattrührer-Apparatur überprüft, in die der Film durch Aufkleben auf eine Glasplatte getaucht wurde [61]. Einige der in der Literatur beschriebenen Verfahren verwenden künstlichen Speichel [6, 27, 201], andere simulieren den Speichelfluss [29]. Auch die im Europäischen Arzneibuch beschriebenen Methoden [26] eignen sich nicht zur biorelevanten Überprüfung der Freisetzung im Mundraum, da sie primär zur Qualitätskontrolle eingesetzt werden [185] und für feste, orale Arzneiformen entwickelt wurden, die erst im Magen zerfallen und Wirkstoff freisetzen. Aufgrund der fehlenden biorelevanten Methoden in der Literatur und der abweichenden Bedingungen zwischen Mund, Magen und Darm ist es wichtig, eine neue biorelevante Freisetzungsmethode für orodispersible Filme zu entwickeln [205-207].

In diesem Kapitel soll die Entwicklung einer solchen neuen biorelevanten Freisetzungsmethode beschrieben werden, die die in vivo-Bedingungen im Mund berücksichtigt. Des Weiteren soll diese Methode mit drei anderen Methoden verglichen werden, die auf der Blattrührer-Methode des europäischen Arzneibuchs basieren (6.3.14.2) [26].

3.4.7.2 Herstellung und Charakterisierung der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme

Orodispersible Filme mit dem Wirkstoff Ketoprofen wurden mittels „solvent casting“-Methode hergestellt (6.2.1). Die Zusammensetzung und Rakeleinstellung der Filme entsprach der HPMC/NaOH/300-Zubereitung (Tabelle 5). Vor der Vermessung der Filme wurden die Filme für mindestens 24 Stunden bei 21 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 45 % gelagert. Die physikochemischen Eigenschaften der hergestellten Filme sind in Tabelle 11 dargestellt. Der Wirkstoffgehalt wurde mittels HPLC untersucht (6.3.7 und 6.3.1). Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktometrie wurden verwendet, um eine Rekristallisation des Wirkstoffs im Film auszuschließen. Die Auflösungszeit wurde mit einem automatischen Zerfallstester für Tabletten, der mit einem Adapter für Filmzubereitungen ausgestattet war, untersucht (6.3.9.1). Die Abweichungen in Masse und Dicke wurden mit Hilfe einer Mikrometerschraube und einer Waage bestimmt (6.3.3 und 6.3.4).

Tabelle 11 Physikochemische Eigenschaften der zur Methodenentwicklung verwendeten Filme; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$) $n=6$

Masse	Dicke	Gehalt	Rekristallisation	Auflösung
56.53 mg	78.50 μm	25.21 mg/6 cm^2	Nein	5.00 s
± 1.33	± 1.00	± 0.63		± 0.92

Nur geringe Abweichungen wurden in Masse und Dicke der Filme festgestellt, was auf eine zufriedenstellende Homogenität hindeutet. Auch die Variation des Gehalts, mit einer relativen Standardabweichung von weniger als 5 %, weist auf gleichförmige Filme hin. Es wurden keine Rekristallisationen, die das Freisetungsverhalten der Arzneiform beeinträchtigen könnten, festgestellt. Die Filme zeigten in der von Preis et al. [25] entwickelten Apparatur eine Auflösungszeit von 5 Sekunden, die unter der für diese Methode definierten Grenze von 30 Sekunden liegt.

3.4.7.3 Beschreibung der Freisetzungsmethoden

Vier verschiedene Methoden sollen in dieser Arbeit miteinander verglichen werden. Alle vier Methoden basieren auf der Blattrührer-Methode des europäischen Arzneibuchs [26]. Die Freisetzungsuntersuchungen wurden unter Verwendung eines 500 ml Gefäßes, gefüllt mit 400 g entgastem Natriumphosphat-Puffer, der auf 25 mM und einen pH von 7,35 eingestellt war, durchgeführt. Die Temperatur wurde auf 37 °C ($\pm 0,5$ °C) eingestellt. Die Bestimmung der Konzentration erfolgte mit einer in das Freisetzungsmedium getauchten faseroptischen UV-Sonde. Um einen Einfluss der Hilfsstoffe auf die Konzentrationsmessung auszuschließen, wurden Spektren der verwendeten Hilfsstoffe aufgezeichnet, die alle kein Signal bei der verwendeten Wellenlänge aufwiesen. Die vier untersuchten Methoden können in zwei Subgruppen unterteilt werden. Bei drei Methoden wurde die Freisetzung in einer Kammer, dem 500 ml Freisetzungsgefäß, durchgeführt. Die vierte, biorelevante Methode, die so genannte „Stempel & Filter Methode“, berücksichtigt die in vivo-Bedingungen im Mund, in dem die Kammer, in der die Freisetzung stattfindet, von der getrennt wird, in der die Konzentration detektiert wird.

Ein-Kammer-Methode

Der Aufbau der Methode ist in Abbildung 32 dargestellt. Drei verschiedene Hilfsmittel zum Einbringen der Filme in das Freisetzungsmedium wurden verwendet. So wurden die Filme zunächst ohne zusätzliche Vorrichtung (1) in das Freisetzungsmedium gegeben. Des Weiteren wurden die Filme in einem Drahtkörbchen (3) mit einer Maschenweite von 0,36 – 0,44 mm in das Freisetzungsmedium getaucht, um ein Aufschwimmen der Arzneiform zu vermeiden. Die dritte Applikationsform wurde von Okamoto et al. übernommen [27]. Die Filme wurden an eine Glasplatte adhäriert, bevor sie in das Medium verbracht wurden (2). Kein doppelseitiges Klebeband wurde verwendet, um die Filme zu fixieren.

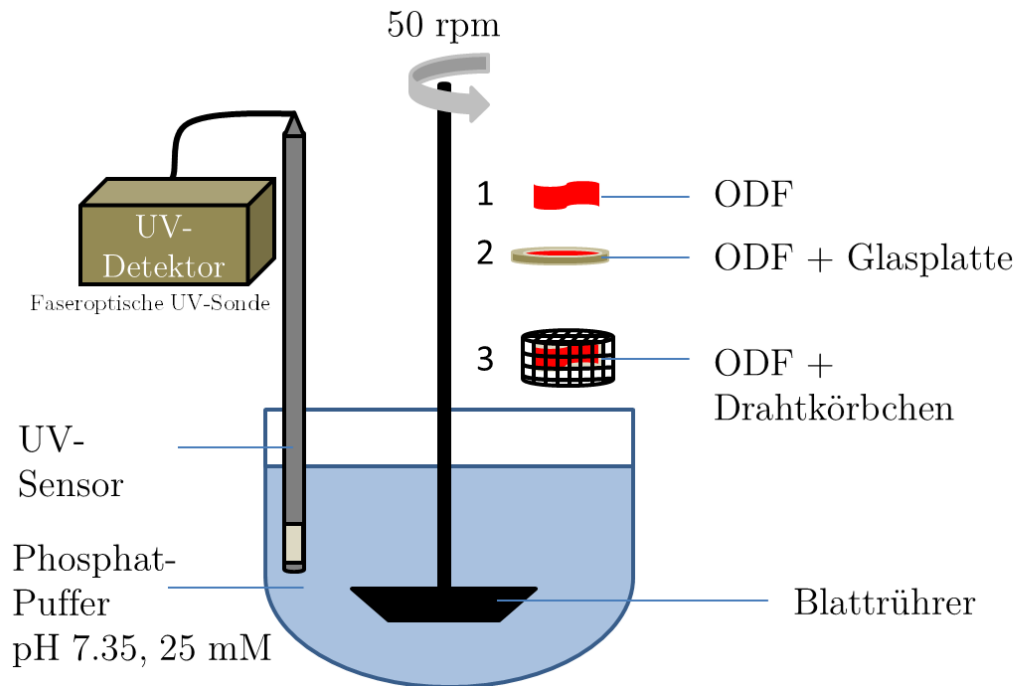


Abbildung 32 Ein-Kammer-Methode [26] mit faseroptischer UV-Sonde und verschiedenen Hilfsmitteln zur Fixierung der orodispersiblen Filme

„Stempel & Filter Methode“

Die neu entwickelte „Stempel & Filter Methode“ (Abbildung 33) basiert auf der Blattrührer-Methode des europäischen Arzneibuchs [26]. Der Hauptunterschied dieser Methode besteht in einer zusätzlichen Vorrichtung (Abbildung 34), die den Ort der Freisetzung von dem Volumen trennt, an dem die Wirkstoffkonzentration gemessen wird. Die Vorrichtung besteht aus einem Filterpapier, welches auf eine Größe von 2,6 x 3,6 cm zugeschnitten wird. Dieses wird in einen Edelstahlrahmen geklemmt, der so gebaut ist, dass seine Unterseite eine flache Oberfläche mit dem Filter ergibt. Der zu testende orodispersible Film, mit einer Größe von 6 cm², wird auf den Filter gelegt. Auf den Film wird ein Stempel mit der Masse von 14 g gestellt, der die Zungenkraft simulieren soll. Die Zunge hat nach Hermes et al. eine Kraft von etwa 0,14 N [198]. Die Vorrichtung wird anschließend exakt auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums gestellt, sodass der Filter von der Unterseite befeuchtet wird. Die Vorrichtung teilt so den Bereich der Freisetzung von der Konzentrationsdetektion. Auf der Oberseite des Filters, wo sich der Film befindet, findet die Freisetzung statt. Während der Freisetzung diffundiert ausschließlich der freigesetzte Wirkstoff durch den Filter in das Akzeptormedium auf der Unterseite des Filters, wo die Konzentration durch die eingetauchte faseroptische UV-Sonde detektiert wird. Die Konzentrationsmessung wird simultan zum Aufsetzen der Vorrichtung auf die Oberfläche des Freisetzungsmediums gestartet. Während des Prozesses wird der Stempel alle 30 Sekunden angehoben und wieder abgesetzt. Gleichzeitig werden alle 30 Sekunden 250 µl aus dem Akzeptormedium entnommen und auf den Filter gegeben. Dies soll den Speichelfluss simulieren. Um einen limitierenden Effekt

des Filters auszuschließen, wurde der Konzentrationsanstieg nach einer Injektion einer Ketoprofenlösung auf den Filter vermessen.

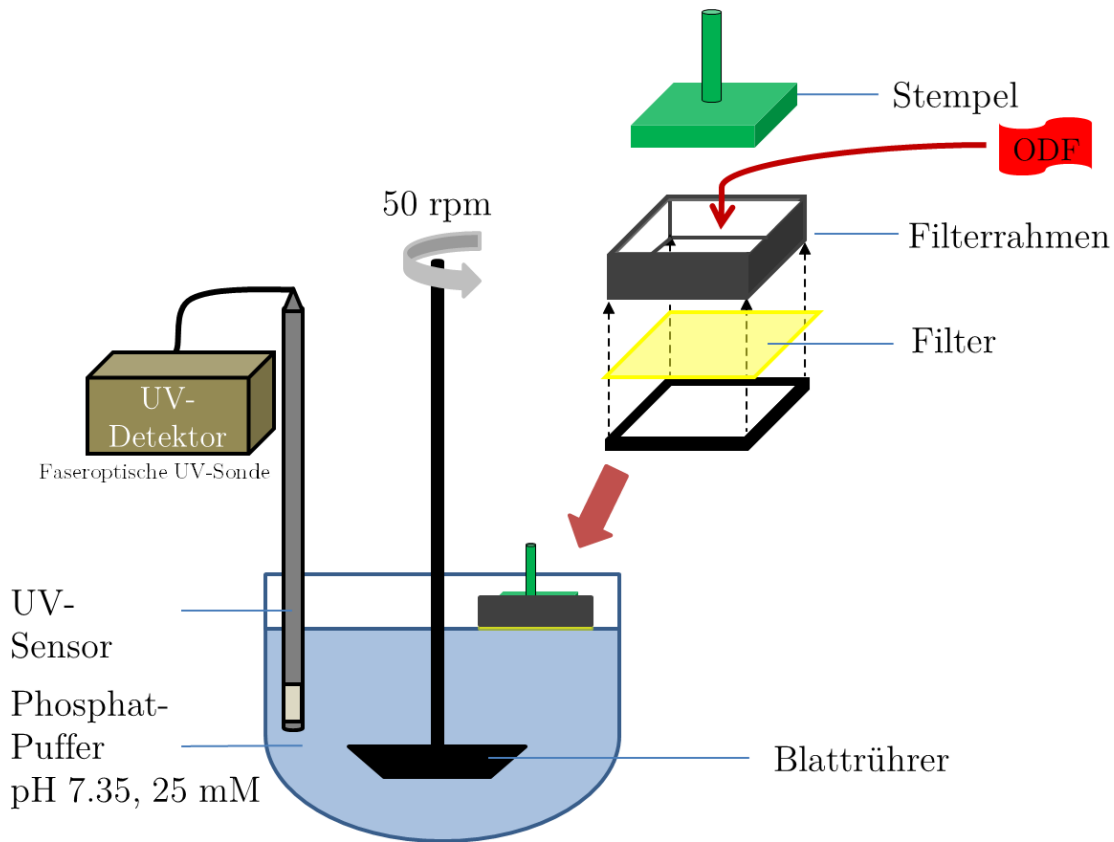


Abbildung 33 „Stempel & Filter Methode“

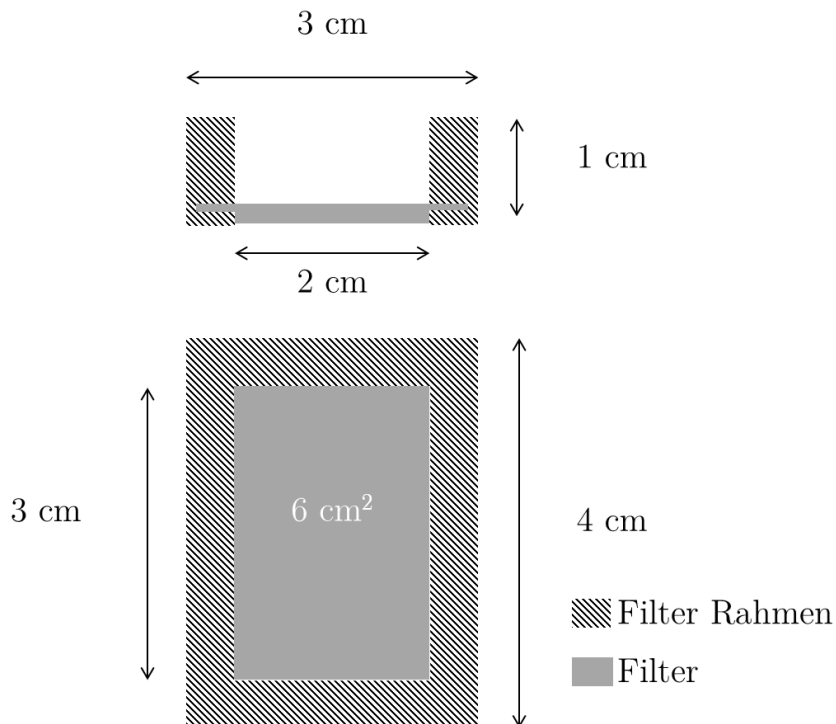


Abbildung 34 Rahmen mit eingesetztem Filter; oben: Querschnitt in vertikaler Richtung; unten: Unterseite des Rahmens

3.4.7.4 Vergleich der Methoden hinsichtlich in vivo-Bedingungen und Durchführbarkeit

Die neue „Stempel & Filter Methode“ wurde entwickelt, um das Freisetzungsverhalten von orodispersiblen Filmen unter Berücksichtigung von in vivo-Bedingungen zu untersuchen. Sie unterscheidet sich in vielen Parametern von den konventionellen Methoden. Tabelle 12 gibt einen Überblick über die bei den verschiedenen Freisetzungsmethoden verwendeten Parameter und die Bedingungen im Mundraum.

Tabelle 12 In vivo-Bedingungen und verwendete Parameter [194, 196, 198, 208]

Variable	Mundraum	Ein-Kammer-Methoden	„Stempel & Filter Methode“
Freisetzungs-medium	Speichel: pH 7,22 – 7,36 55,1 – 51,2 mosmol/kg 33,2 – 38,2 °C	Phosphatpuffer: pH 7,35 52 mosmol/kg 25 mM 37 ($\pm$ 0,5) °C	Phosphatpuffer: pH 7,35 52 mosmol/kg 25 mM 37 ($\pm$ 0,5) °C
Freisetzungsvolumen	230 – 1310 μ l	400 ml	Abhängig vom Speichelfluss
Speichelfluss	0,22 – 0,82 ml/min	-	0,5 ml/min
Benetzung durch Speichel	Speichel und Zunge	Drahtkörbchen: Beide Seiten des Films Kein Drahtkörbchen, Glasplatte: Eine Seite	Simulierter Speichelfluss und benetztes Filterpapier
Mechanische Zungenkraft	0,128 – 0,141 N	--	0,14 N

Ein dem menschlichen Speichel vergleichbares Medium wurde für alle Freisetzungsmethoden verwendet. Der Natriumphosphat-Puffer wurde auf pH 7,35 und eine dem menschlichen Speichel ähnliche Ionenkonzentration eingestellt [198]. Da die Temperatur im Mund eine weite Variation von 33,2 bis 38,2 °C [208] hat, wurde die Temperatur des Mediums auf 37 °C eingestellt, was der vom europäischen Arzneibuch empfohlenen Temperatur entspricht [26]. Das mittlere Speichelvolumen beträgt etwa 1 ml [194]. Unter Verwendung der Ein-Kammer-Methode wurde die Freisetzung allerdings in 400 g durchgeführt. Bei der „Stempel & Filter Methode“ dagegen wurde der Ort der Freisetzung vom 400 g umfassenden Akzeptormedium, in dem die Konzentration erfasst wird, getrennt. Das Volumen des Freisetzungsmediums wurde ausschließlich durch den Speichelfluss bestimmt. Damit ist das Volumen oberhalb des Filters bei der „Stempel & Filter Methode“ vergleichbar mit dem Speichelvolumen im Mundraum, wogegen das verwendete Volumen bei der Ein-Kammer-Methode das menschliche Speichelvolumen um das 400-fache übersteigt.

Der Speichelfluss im menschlichen Mund beträgt 0,22 bis 0,82 ml/min [196]. Dieser wird von der Ein-Kammer-Methode nicht beachtet. Die Verwendung der „Stempel & Filter Methode“ dagegen ermöglicht die Simulation des Speichelflusses durch eine Entnahme von 250 µl Puffer aus dem Akzeptormedium und anschließendes Auftragen auf die Oberseite des Filters.

Da orodispersible Filme nach der Applikation normalerweise an der Zunge und dem Gaumen kleben, werden sie von beiden Seiten, Mukosa und Speichel, benetzt. Diese beidseitige Benetzung wird unter Verwendung der „Stempel & Filter Methode“ ermöglicht. Die Filme werden von der Unterseite durch den Filter und von der Oberseite durch den Medium-Fluss benetzt. Durch Einbringen der Filme in ein Drahtkörnchen, wie bei der Ein-Kammer-Methode durchgeführt, wurden die Filme zwar von beiden Seiten benetzt, allerdings mit einem viel höheren, nicht realistischen Volumen. Die anderen Applikationsformen erlaubten eine Benetzung nur von einer Seite, da ein Aufschwimmen der Filme zu erkennen war, wenn die Arzneiformen nicht auf einer Glasscheibe adhäriert wurden.

Die letzte zu bewertende Variable stellt die mechanische Kraft der Zunge dar, die während der Freisetzung auf die Arzneiform einwirkt. Abgesehen vom hydrodynamischen Effekt wurde bei der Ein-Kammer-Methode keine Kraft ausgeübt, die den Zerfall und damit auch die Freisetzung der Filme beschleunigen könnte. Die „Stempel & Filter Methode“ dagegen verfügt über einen Stempel, der eine Kraft von 0,14 N auf die Arzneiform ausüben kann, die der Kraft der menschlichen Zunge entspricht [198].

Neben der Beachtung der in vivo-Bedingungen wurde die Durchführbarkeit der Methoden bewertet. Ein Hauptproblem der Entwicklung einer neuen Methode ist die schnelle Auflösung der orodispersiblen Arzneiform und die damit einhergehende zu erwartende schnelle Freisetzung. Das erzeugt Probleme hinsichtlich des Probenzugs und der Konzentrationserfassung. Durch den Einsatz einer faseroptischen UV-Sonde konnte jede Sekunde ein Datenpunkt erfasst werden. Die Eignung der Sonde, einen schnellen Konzentrationsanstieg zu erfassen, wurde durch Injektion einer Ketoprofenlösung (25 mg/ 250 ml) direkt in das Freisetzungsgefäß gezeigt. Wie Abbildung 35 zeigt, wurde ein schneller Konzentrationsanstieg erfasst, der durch manuellen Probenzug nicht zu detektieren gewesen wäre. Bei der „Stempel & Filter Methode“ muss der gelöste Wirkstoff zunächst den Filter passieren, bevor dieser detektiert wird. Um eine schnelle Diffusion des gelösten Ketoprofens durch den Filter zu zeigen, wurde eine Ketoprofenlösung (25 mg /205 µl) auf den Filter gegeben. Auch hier wurde ein schneller Konzentrationsanstieg festgestellt (

Abbildung 36). Obwohl der gemessene Konzentrationsanstieg der Ketoprofenlösung, die direkt in das Freisetzungsgefäß injiziert wurde, schneller war, wurde für die auf den Filter gegebene Lösung trotzdem ein schnellerer Konzentrationsanstieg festgestellt als für die vermessenen orodispersiblen Filme. Somit konnte ein limitierender Effekt des Filters auf die Freisetzung

ausgeschlossen werden. Zwei weitere Probleme hinsichtlich der Konzentrationsdetektion werden durch die neu entwickelte „Stempel & Filter Methode“ gelöst. So wäre eine Konzentrationsmessung in geringem Volumen von weniger als 10 ml, wie es im Mund vorliegt, nicht möglich. Durch die Trennung von Freisetzungskammer und Akzeptorkammer, in der die Konzentrationsmessung stattfindet, ist eine Freisetzung in kleinem Volumen und gleichzeitiger Detektion mittels faseroptischer UV-Sonde möglich. Des Weiteren muss die Konzentrationsdetektion mittels faseroptischer UV-Sonde im Lambert-Beerschen Bereich liegen. Durch eine mögliche Anpassung der Verdünnung der Wirkstoffkonzentration im Akzeptormedium, ohne Eingriff in die eigentlichen Freisetzungsbedingungen, wird eine Messung bei fast jedem Wirkstoffgehalt im Lambert-Beerschen Bereich mit der neuen Methode ermöglicht.

Andere kritische Faktoren für eine Freisetzung sind das Kleben der Arzneiform am Blattrührer, der faseroptischen UV-Sonde oder der Wand des Freisetzungsgefäßes sowie das Aufschwimmen der Filme. Die Verwendung der Ein-Kammer-Methode ohne zusätzliche Verwendung einer Applikationshilfe, führte zum Aufschwimmen und teilweise zur Anheftung an den Blattrührer. Um dies zu vermeiden, wurden die Filme entweder auf eine Glasscheibe geklebt oder in ein Drahtkörbchen platziert. Die Verwendung eines Drahtkörbchens kann die Benetzung der Filme negativ beeinflussen. Um eine Glasplatte zu verwenden, müssen die Filme eine ausreichende Klebrigkeit aufweisen. Okamoto et al. verwendete doppelseitiges Klebeband für Filme mit geringer Klebekraft [27]. Dabei kann allerdings die Freisetzung durch eindringendes Lösungsmittel des Klebers in die Filme beeinflusst werden. Durch die Verwendung der „Stempel & Filter Methode“ konnte das Problem der Klebrigkeit und des Aufschwimmens gelöst werden.

Die „Stempel & Filter Methode“ weicht in vielen Parametern von den herkömmlichen Methoden ab. Sie ist die einzige Methode, die die Bedingungen im Mund zufriedenstellend simuliert. Gleichzeitig löst sie bei der Freisetzungsuntersuchung von Filmen auftretende Probleme wie Aufschwimmen der Arzneiform oder das Kleben an Teilen der Apparatur.

3.4.7.5 Vergleich der mit den unterschiedlichen Methoden gemessenen Freisetzungsprofilen

Eine Abweichung der Freisetzungsprofile, welche unter Verwendung der biorelevanten „Stempel & Filter Methode“ erhalten wurden, von denen, die mit Hilfe der konventionellen Methoden ermittelt wurden, hätte einen großen Einfluss auf die Entwicklung von orodispersiblen Filmen. Deswegen wurden Freisetzungsprofile mit und ohne Berücksichtigung der in vivo-Parameter aufgezeichnet, um den Einfluss der in vivo-Bedingungen auf die Freisetzung orodispersibler Filme zu ermitteln. In Abbildung 35 sind die mit den unterschiedlichen Methoden ermittelten Freisetzungsprofile aufgezeigt.

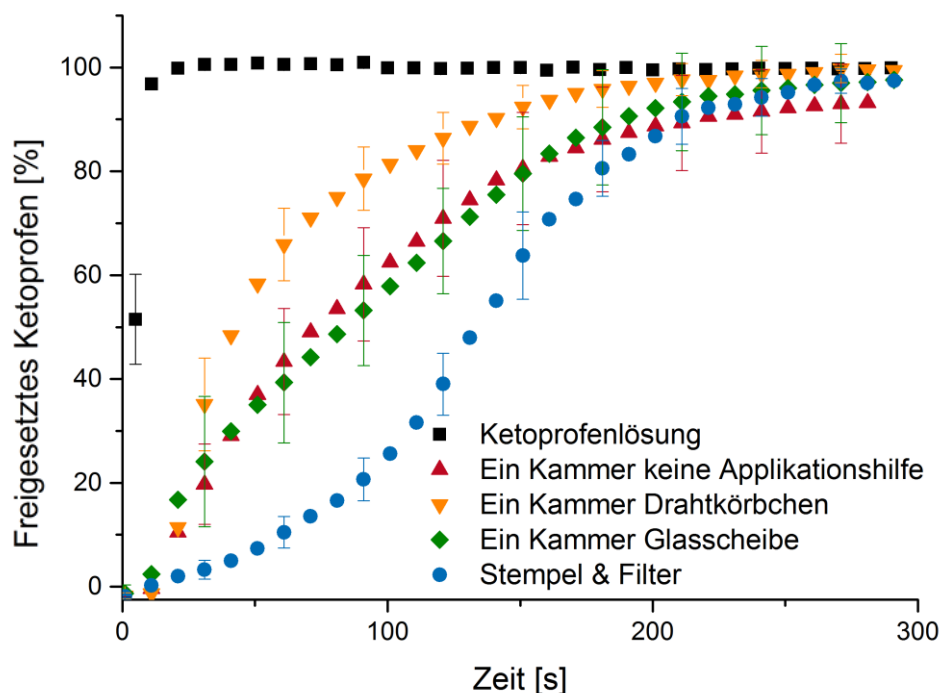


Abbildung 35 Freisetzungsprofile ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme, Vergleich der biorelevanten „Stempel & Filter Methode“ mit drei konventionellen Methoden; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$) $n=6$

Vergleicht man die Freisetzungsprofile, die aus den drei verschiedenen Ein-Kammer-Methoden erhalten wurden, so wurde eine 100 % ige Freisetzung am schnellsten unter Verwendung des Drahtkörbchens erhalten. Trotzdem war die Freisetzung im Gegensatz zu der Verwendung der Glasscheibe zu Beginn etwas langsamer. Dies ist auf den negativen Einfluss des Drahtkörbchens auf die Benetzung der Filme zurückzuführen. So musste das Freisetzungsmedium zunächst die Maschen des Drahtkörbchens durchdringen, bevor die Oberfläche der Arzneiform benetzt werden konnte. Die schnellere Freisetzung unter Verwendung des Drahtkörbchens im weiteren Verlauf ist auf die Benetzung der Arzneiform von beiden Seiten des Films zurückzuführen. Wurde keine

Applikationshilfe verwendet, so kam es zu einem Aufschwimmen der Arzneiform, sodass die Filme nur noch von der Unterseite benetzt wurden. Die Verwendung der Glasscheibe führte zu einer Benetzung nur von der Oberseite, da die Unterseite auf der Glasscheibe festklebte. Die Benetzung von ausschließlich einer Seite führte zu einer verringerten Freisetzungsrates. Die beim Freisetzungsprofil, welches ohne Applikationshilfe aufgezeichnet wurde, festgestellte unvollständige Freisetzung, kann auf ein Kleben der Arzneiform am Schaft des Blattrührers oder der faseroptischen UV-Sonde zurückgeführt werden.

Vergleicht man die Freisetzungsprofile, welche mit der „Stempel & Filter Methode“ aufgezeichnet wurden, mit dem Ein-Kammer-Prinzip, so ist eine langsamere Freisetzung am Anfang festzustellen. In den ersten 100 Sekunden ist die freigesetzte Menge Ketoprofen fünfmal niedriger als bei der Verwendung der Ein-Kammer-Methode mit Drahtkörnchen. Eine mögliche Erklärung ist das deutlich geringere Freisetzungsvolumen, welches bei der biorelevanten Methode zur Verfügung steht. So wurden ausschließlich 250 µl Puffer in den ersten 30 Sekunden auf den Film gegeben. Da die getrockneten Filme hygroskopische Eigenschaften aufweisen, wird vermutlich ein Teil des Freisetzungsmediums vom Film absorbiert. Eine Freisetzung des Wirkstoffs ist erst bei weiterer Zugabe von Freisetzungsmedium möglich. Im Vergleich dazu verfügt die Ein-Kammer-Methode über ein deutlich höheres Volumen an Freisetzungsmedium, sodass die Benetzung, Absorption und auch Freisetzung des Arzneistoffs simultan erfolgen kann. Die Berücksichtigung biorelevanter Parameter führt, verglichen mit den konventionellen Methoden, zu abweichenden Freisetzungsprofilen. Folglich bietet die neue Methode zusätzliche Informationen über den Freisetzungsprozess von orodispersiblen Filmen und hilft das Verhalten dieser im Mundraum zu verstehen.

3.4.7.6 Analyse der Einflussparameter

Da sich die Freisetzungsprofile der biorelevanten „Stempel & Filter Methode“ von denen der Ein-Kammer-Methoden unterscheiden, kann ein Einfluss der berücksichtigten in vivo-Parameter angenommen werden. Neben der Zusammensetzung und dem Volumen des Mediums werden sicherlich auch der Medium-Fluss und die mechanische Kraft die Freisetzung beeinflussen. Um dies näher zu untersuchen, wurden orodispersible Filme mittels der „Stempel & Filter Methode“ vermessen, wobei ausschließlich einer der beiden Parameter oder keiner simuliert wurde (Abbildung 36).

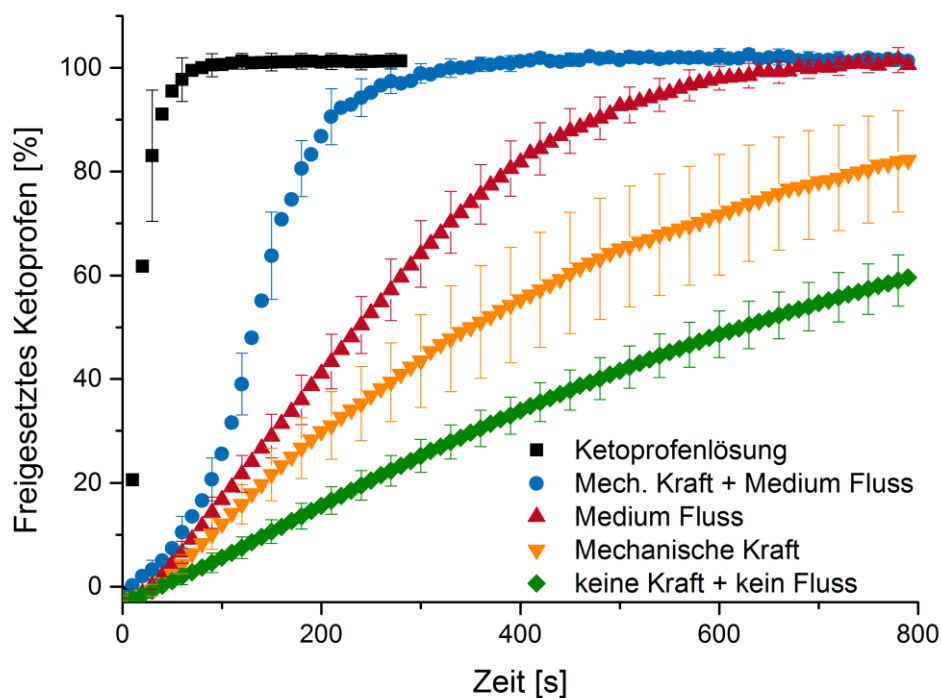


Abbildung 36 Einfluss der bei der „Stempel & Filter Methode“ simulierten in vivo-Parameter auf die Freisetzung orodispersibler Filme; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$) $n=6$

Die langsamste Freisetzung wurde ohne Simulation eines der beiden Parameter ermittelt. Wurde entweder der Speichelfluss oder die Zungenkraft simuliert, so kam es zu gesteigerten Freisetzungsraten. Deshalb kann ein positiver Einfluss beider Parameter auf die Freisetzung orodispersibler Filme angenommen werden. Durch die mechanische Kraft des Stempels wurde vermutlich ein schnellerer Zerfall der Arzneiform generiert, welcher durch die entstehende größere Oberfläche zu einer schnelleren Freisetzung führte. Durch die Injektion von 250 μ l frischem Puffer alle 30 Sekunden auf die Oberfläche der Arzneiform wird diese sowohl von oben als auch von der Unterseite durch den Filter benetzt. Dies führt, im Gegensatz zur ausschließlichen Benetzung durch den Filter, beim Ausbleiben der Simulation des Speichelflusses zu einer schnelleren Freisetzung. Ein steilerer Kurvenverlauf des Freisetzungsprofils, welcher durch ausschließliche Berücksichtigung des Medium-Flusses im Gegensatz zur reinen Simulation der mechanischen Kraft festgestellt wurde, führt zu der Annahme, dass der simulierte Speichelfluss einen höheren Einfluss auf die Freisetzung orodispersibler Filme hat als die mechanische Kraft.

3.4.7.7 Vergleich zu orodispersiblen Minitabletten

Das Freisetungsverhalten der orodispersiblen Filme unter biorelevanten Bedingungen wurde anschließend mit dem Verhalten einer anderen orodispersiblen Arzneiform verglichen. Freisetzungsuntersuchungen mit ketoprofen- und theophyllinhaltigen orodispersiblen Minitabletten (ODMT) wurden mit zwei konventionellen Freisetzungsmethoden und der neu entwickelten „Stempel & Filter Methode“ durchgeführt und mit den Freisetzungsprofilen der orodispersiblen Filme verglichen.

Orodispersible Minitabletten

ODMT mit den Wirkstoffen Ketoprofen und Theophyllin (TH) wurden verwendet. Die Zusammensetzung der Tabletten ist in Tabelle 13 dargestellt. Natriumstearyl fumarat wurde als Schmiermittel verwendet und Ludiflash® mit den Bestandteilen Mannitol, Crospovidon und Polyvinylacetat als Füllstoff und Zerfallhilfsmittel. Die Minitabletten wurden mit Presskräften von 5 kN oder 8 kN verpresst. Der Zielgehalt der Tabletten betrug 2 mg Ketoprofen beziehungsweise 1 mg Theophyllin.

Tabelle 13 Zusammensetzung der ODMT; *Ludiflash®: Mannitol 90 %, Crospovidon 5 %, Polyvinylacetat 5 %

Wirkstoff	Hilfstoffe	Presskraft	Wirkstoffgehalt
Ketoprofen (32 %)	Natriumstearyl fumarat (2 %), Ludiflash®* (ad 100 %)	5 kN	2 mg/Tablette
TH (16 %)	Natriumstearyl fumarat (2 %), Ludiflash®* (ad 100 %)	8 kN	1 mg/Tablette

Praktische Durchführbarkeit der Methoden

Zunächst wurde die praktische Durchführbarkeit sowohl der biorelevanten „Stempel & Filter Methode“ als auch der konventionellen Ein-Kammer-Methoden für orodispersiblen Minitabletten überprüft. 12 ketoprofenhaltige ODMT wurden zusammen vermessen. Obwohl die ketoprofenhaltigen ODMT bei der Anwendung ohne Applikationshilfe kein Aufschwimmen zeigten, wurden trotzdem Freisetzungskurven unter Verwendung eines Drahtkörbchens aufgezeichnet, um die grundsätzliche Eignung auch für andere ODMT zu überprüfen. Die ermittelten Freisetzungsprofile der ketoprofenhaltigen ODMT sind in Abbildung 37 dargestellt.

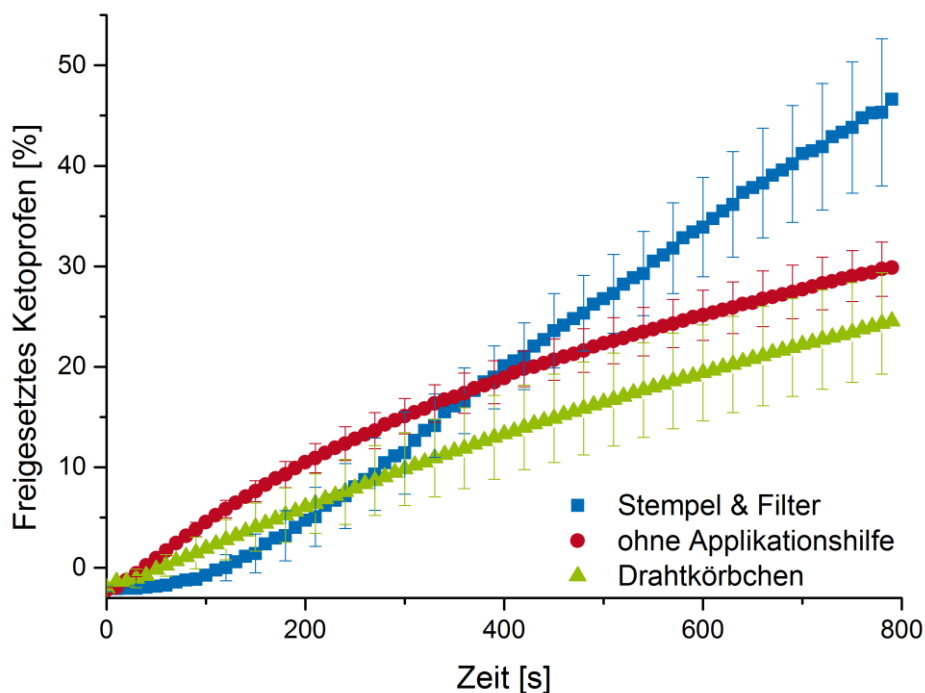


Abbildung 37 Freisetzungsprofile ketoprofenhaltiger ODMT, Vergleich der biorelevanten „Stempel & Filter Methode“ mit zwei konventionellen Methoden; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Die aufgezeichneten Freisetzungsprofile aller Methoden zeigten nach 800 Sekunden keine 100 % ige Freisetzung des Ketoprofens. Dennoch sind zwischen den durch die unterschiedlichen Methoden aufgezeichneten Kurven gerade in dem für orodispersible Arzneiformen wichtigen ersten Teil der Freisetzung, Unterschiede zu erkennen. So führte die Verwendung eines Drahtkorbchens zu einer flacheren Freisetzung als das Auslassen einer Applikationshilfe. Dies ist gegensätzlich zu den Kurvenverläufen der orodispersiblen Filme. Eine Begründung liefert das Ausbleiben des Aufschwimmens, das bei den Filmen beobachtet wurde. Der negative Einfluss der Drahtkorbchen auf die Benetzung der Arzneiformen bleibt allerdings bestehen, sodass ein dauerhaft flacherer Kurvenverlauf beobachtet wurde.

Genau wie bei den Filmen führt die „Stempel & Filter Methode“ zu Beginn zu einer langsameren Freisetzung als die konventionellen Methoden. Dies ist, wie bei den orodispersiblen Filmen, durch ein zu Beginn vermindertes Angebot an Medium zu erklären, was zunächst zur Quellung der Arzneiform, nicht jedoch zur Freisetzung des Wirkstoffs führt. Der anschließende, im Gegensatz zu den konventionellen Methoden, beobachtete steile Anstieg der Kurve lässt sich durch die bei dieser Methode verwendete mechanische Kraft erklären. So blieb bei den konventionellen Freisetzungsmethoden die Integrität der Tabletten bis zum Ende der Freisetzungsuntersuchung intakt, wogegen die Struktur der ODMT durch die mechanische Kraft zerstört wurde. Dies wiederum führte zu einer erhöhten

Freisetzungsoberfläche und zu einer schnelleren Freisetzung. Da die Tabletten ihre Integrität unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum verlieren, können sie als orodispersibel bezeichnet werden. Um den Einfluss der Kraft und des Medium-Flusses besser zu erklären, wurden, genau wie zuvor bei den orodispersiblen Filmen, Freisetzungsuntersuchungen mit der „Stempel & Filter Methode“ gemacht, bei denen entweder nur die Kraft, nur der Fluss oder keiner der Parameter eingesetzt wurde. Die ermittelten Freisetzungskurven sind in Abbildung 38 dargestellt.

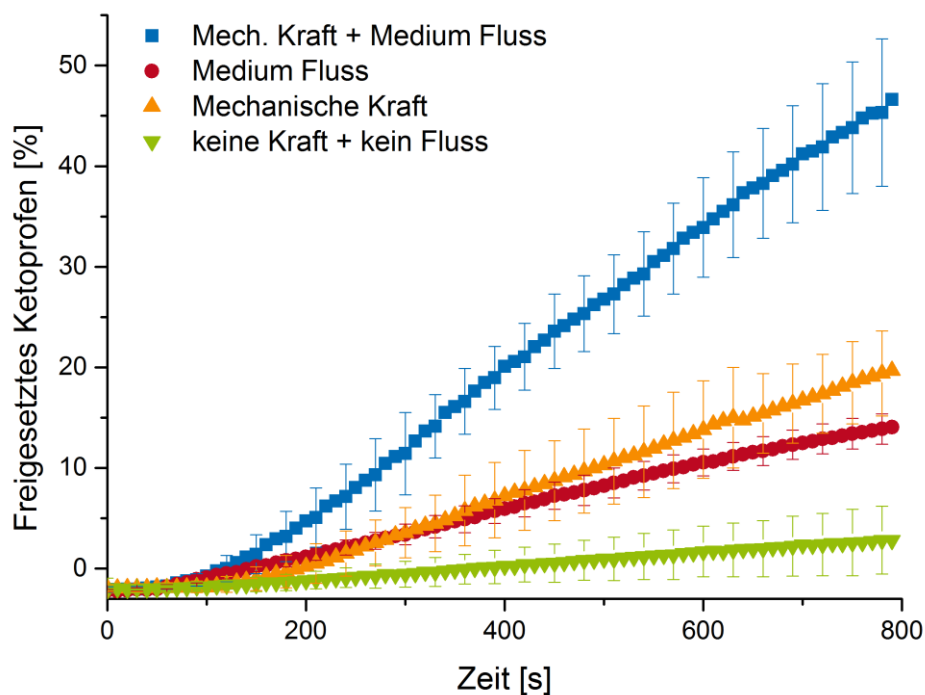


Abbildung 38 Einfluss der, bei der „Stempel & Filter Methode“ simulierten, in vivo-Parameter auf die Freisetzung ketoprofenhaltiger ODMT; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Wie zu erwarten, zeigt die Freisetzung, welche unter Beachtung beider Parameter durchgeführt wurde, die schnellste Freisetzung. Wie auch schon bei den orodispersiblen Filmen beobachtet, haben beide simulierten in vivo-Parameter einen positiven Einfluss auf die Freisetzung. So verlaufen sowohl die Freisetzungskurve des simulierten Speichelflusses als auch die der simulierten Zungenkraft oberhalb der Kurve, die ohne Simulation eines der Parameter ermittelt wurde. Im Unterschied zu den orodispersiblen Filmen, wo über den gesamten Freisetzungsverlauf ein stärkerer Einfluss des Medium-Flusses gegenüber der mechanischen Kraft beobachtet wurde, tritt bei ODMT eine Kreuzung der Kurven nach ca. 300 Sekunden auf. Da dieser Wechsel in den aufgeführten Kurven allerdings nur schwer zu erkennen ist und die Unterschiede aufgrund der überlappenden Konfidenzintervalle auch nur zufällig aufgetreten sein könnten, wurden ODMT mit dem besser löslichen Wirkstoff Theophyllin

untersucht. Jeweils 8 theophyllinhaltige ODMT wurden gleichzeitig vermessen. Die Ergebnisse der Freisetzungsuntersuchung sind in Abbildung 39 dargestellt.

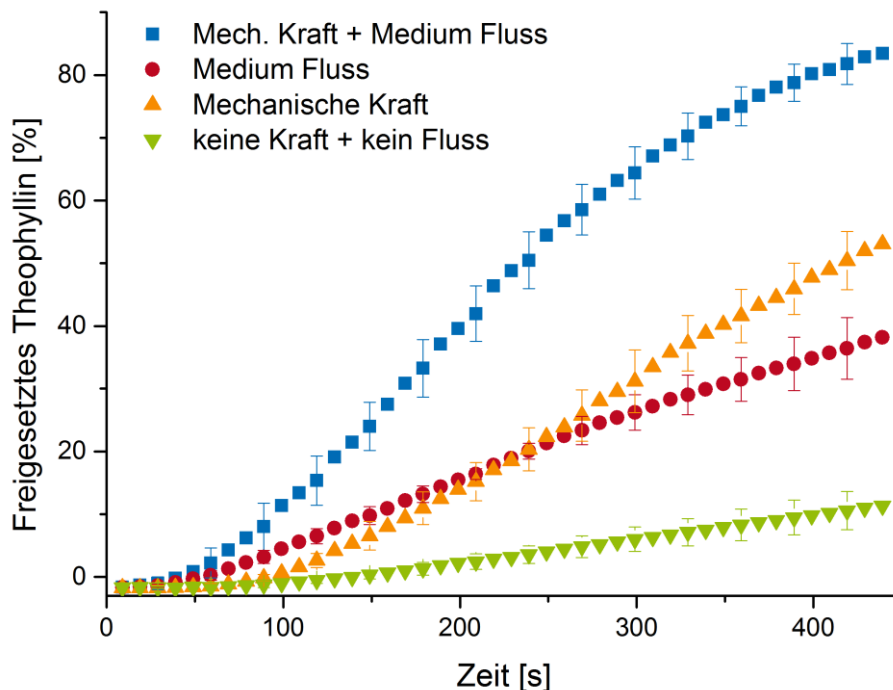


Abbildung 39 Einfluss der bei der „Stempel & Filter Methode“ simulierten in vivo-Parameter auf die Freisetzung TH-haltiger ODMT; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Auch die TH-haltigen ODMT zeigen eine Kreuzung der „Medium-Fluss“- und „Mechanische-Kraft“-Kurven und so einen Wechsel zwischen der Bedeutung des Einflusses auf die Freisetzung. So wurde auch hier zu Beginn eine schnellere Freisetzung unter Anwendung des Medium-Flusses beobachtet, wogegen im späteren Verlauf die Bedeutung der mechanischen Kraft wächst. Wurde nur der Medium-Fluss angewendet, so kam es zu Beginn der Freisetzung zur Auflösung von Wirkstoffpartikeln an der Oberfläche der Tablette, die vom Freisetzungsmedium umspült wurden. Im Vergleich dazu wurden, bei der ausschließlichen Verwendung der mechanischen Kraft, die ODMT nur von der Unterseite durch den Filter benetzt. Folglich stand nur ein geringeres Volumen an Freisetzungsmedium zur Verfügung. Die Auflösung der Partikel an der Oberseite erfolgte dadurch langsamer. Im weiteren Verlauf der Freisetzung wurde die Integrität der Tablette durch die mechanische Kraft zerstört. Die Freisetzungsoberfläche nahm zu und auch Partikel aus dem Inneren der ODMT wurden freigesetzt. Wurde nur der Medium-Fluss angewendet, so blieb die Integrität der Tablette intakt. Der Arzneistoff musste nun aus dem Inneren der Tablette herausgelöst werden, was zu einer im Vergleich zur simulierten Zungenkraft verlangsamten Freisetzung führte.

3.4.7.8 Abschließende Bewertung

Zum ersten Mal wurde eine Freisetzungsmethode entwickelt, die sowohl die mechanische Kraft der Zunge, den Speichelfluss, das Speichelvolumen sowohl als auch die Speichelzusammensetzung simuliert. Die Vermessung orodispersibler Filme mit dieser neuen biorelevanten Methode führte, vor allem zu Beginn der Freisetzung, zu geringeren Freisetzungsraten als die konventionellen Methoden. Diese Information ist von großem Interesse für die Entwicklung orodispersibler Filme, da eine geringere Freisetzung in den ersten Sekunden auf einen besseren Geschmack der Arzneiform hinweisen könnte. Außerdem könnte ein flacheres Freisetzungsprofil auch zu einer anderen Bewertung einer möglichen Resorption durch die Mundschleimhaut führen oder die Begründung für die in der Literatur beschriebene längere Mund-Magen-Transitzeit sein [101]. Zusätzlich konnte mit der neuen Methode ein Einfluss sowohl des Medium-Flusses als auch der mechanischen Kraft auf die Freisetzung festgestellt werden, was das Verständnis des Freisetzungsprozesses orodispersibler Arzneiformen fördert. So wurde für orodispersible Filme ein stärkerer Einfluss des Medium-Flusses auf die Freisetzung festgestellt, wogegen der Einfluss auf die Freisetzung von ODMT von zunächst Medium-Fluss dominiert zu einer Dominanz der mechanischen Kraft wechselte.

Die neue Methode könnte während einer Zubereitungsentwicklung helfen, eine passende Geschmacksmaskierung zu entwickeln oder die Resorption durch die Mundschleimhaut zu bewerten. Dennoch müssen in vivo-Studien durchgeführt werden, um zu zeigen, dass die „Stempel & Filter Methode“ die Vorhersage von Wirkstoffkonzentrationen im Speichel ermöglicht.

3.4.8 Wirkstofffreisetzung im Mund

Die in Kapitel 3.4.6 hinsichtlich ihrer biorelevanten Freisetzung im Gastrointestinaltrakt untersuchten Filme wurden mit der neu entwickelten, die in vivo-Bedingungen im Mund simulierenden Methode verglichen (6.3.14.2). Die Freisetzungsprofile der HPMC- und PMMA-Filme sind in Abbildung 40 dargestellt.

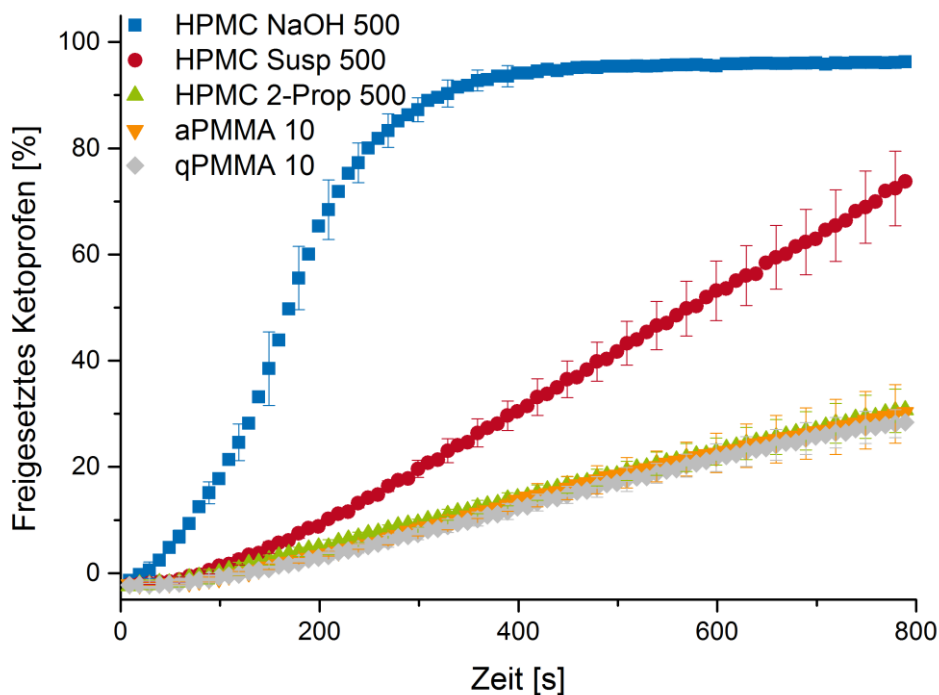


Abbildung 40 Freisetzungsprofile von 3 HPMC-Filmzubereitungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln und 2 PMMA-Filmzubereitungen, „Stempel & Filter Methode“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Mit der neuen Methode konnten für die erste Phase der Freisetzung Freisetzungsprofile erstellt werden. Die Präzision der neuen Methode scheint dabei deutlich höher zu sein, als die der Freisetzungsmethode zur Simulation des gesamten Gastrointestinaltrakts. Der Trend der ermittelten Ergebnisse stimmt mit den zuvor in Kapitel 3.4.6, durch Simulation der Passage durch den Mund und Gastrointestinaltrakt, erhaltenen überein. Vergleicht man zunächst die HPMC-Zubereitungen basierend auf unterschiedlichen Lösungsmitteln, so wurde die schnellste Freisetzung für die HPMC/NaOH/500-Filme aufgrund der hohen Löslichkeit des Ketoprofen-Natriumsalzes in künstlichem Speichel erhalten. Die Zubereitungen basierend auf ethanolischen (Daten nicht gezeigt) und 2-propanolhaltigen Lösungen zeigten deutlich geringere Freisetzungsraten. Eine Begründung hierfür ist zum einen die Existenz von schwer löslichen Ketoprofenkristallen an der Oberfläche der Filme, aber auch die deutlich langsamere Auflösung beziehungsweise der Zerfall in kleine Bruchstücke, der

allerdings auch durch die Kristallbildung an der Oberfläche bedingt ist. Für die HPMC-Suspensionsfilme wurde eine geringere Freisetzungsrates als für die HPMC/NaOH-Filme beobachtet. Allerdings setzten sie den Wirkstoff schneller frei als die Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln. Die schnellere Auflösung beziehungsweise der schnellere Zerfall in kleine Bruchstücke aufgrund des fehlenden Kristallnetzes resultierte in einer größeren Oberfläche, die eine größere Benetzung der Filmstücke durch das Freisetzungsmittel ermöglichte. Zusätzlich schienen die Kristalle in den Suspensionsfilmen kleiner zu sein als die Kristalle, die in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln detektiert wurden. Die dadurch entstehende größere Benetzungsoberfläche könnte auch die schnellere Freisetzung begründen.

Keine Unterschiede zwischen den PMMA-Zubereitungen wurden hinsichtlich der biorelevanten Freisetzung mittels „Stempel & Filter Methode“ festgestellt. Beide Polymere sind schwer in dem neutralen Freisetzungsmittel löslich, was eine kontinuierliche Diffusion des Wirkstoffs aus der Polymermatrix bedingte. Der lineare Anstieg der Konzentration lässt sich so erklären.

Unter Implementierung aller biorelevanten Parameter mittels „Stempel & Filter Methode“ wurden, verglichen mit der in Kapitel 3.4.6 geschilderten Freisetzung, geringere Mengen Ketoprofen freigesetzt. Dies ist auf das geringere Freisetzungsvolumen zurückzuführen. So war in den ersten Sekunden der Freisetzung nur ein geringer Anstieg der Konzentration zu erkennen, der aus der Resorption des zu Verfügung stehenden Freisetzungsmittels resultierte. Erst durch den im weiteren Verlauf simulierten Speichelfluss kam es zu einer Freisetzung des Wirkstoffs.

Unterschiede in der Freisetzung im Mundraum können die Pharmakokinetik beeinflussen. Eine verlängerte Freisetzung aus mukoadhäsiven Filmen im Mund, wie sie für die PMMA- und HPMC-Zubereitungen basierend auf organischen Lösungsmitteln und Suspensionen gezeigt wurde, verlängert die Passagezeit vom Mund in den Magen. Ein langsamerer Konzentrationsanstieg im Plasma und damit auch Wirkeintritt wäre die Folge [101]. Schließlich können auch der Geschmack und die Permeation durch die Mundschleimhaut durch die Freisetzung beeinflusst werden. Eine verminderte Geschmacksempfindung ist so für die PMMA-Filme zu vermuten. Da für die Permeation durch die Schleimhaut zunächst eine Freisetzung des Wirkstoffs im Speichel oder in das die Schleimhaut benetzende Fluid nötig ist, ist zunächst auch von einer höheren Resorption des Wirkstoffs aus Filmen basierend auf Natriumhydroxidlösungen auszugehen. Hier sind allerdings auch noch weitere Faktoren zu beachten. Sowohl die zu vermutende Auswirkung auf die Geschmacksempfindung als auch die erfolgende Permeation durch die Schleimhaut sollen in den folgenden Kapiteln erörtert werden.

3.4.9 Beurteilung des Geschmacks

Für orodispersible Filme, die nach der Applikation an der Mundschleimhaut adhären und so eine gewisse Zeit im Mundraum verbleiben, ist eine zufriedenstellende Geschmacksmaskierung essentiell. Der in dieser Arbeit verwendete bitter schmeckende Modellarzneistoff Ketoprofen erzeugt aufgrund seiner Propionsäurestruktur eine saure Irritation im Rachen [180, 181]. Nicht alle in der Einleitung erläuterten Geschmacksmaskierungsstrategien eignen sich für die Geschmacksmaskierung ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme. So ist eine saure Irritation im Mundraum nicht durch Hilfsstoffe, wie z.B. Zucker, zu überdecken. Die Neutralisierung der Arylpropionsäurefunktion des Ketoprofens mit Natriumhydroxid könnte, wie oben beschrieben, eine saure Irritation reduzieren [181]. Eine Möglichkeit besteht in der Unterbrechung der Interaktion des Arzneistoffs mit den Geschmacksrezeptoren und somit auch mit der Schleimhaut. Eine Geschmacksmaskierung ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme durch den Einsatz des Anionenaustauschers Cholestyramin ist bereits in der Literatur beschrieben [93]. Die unter biorelevanten Bedingungen vergleichsweise recht niedrige Freisetzungsrates der PMMA- und HPMC-Filmzubereitungen basierend auf organischen Lösungsmitteln lässt eine mögliche Geschmacksmaskierung vermuten (Abbildung 40). Da die HPMC-Zubereitungen eine lange, für orodispersible Filme nicht akzeptable, Auflösungszeit beziehungsweise Bruchzeit (Abbildung 30) aufwiesen, ist die langsame Freisetzungsgeschwindigkeit darauf zurückzuführen. Bei den aPMMA-Filmzubereitungen kann die niedrige Freisetzungsrates dagegen nicht durch eine langsame Auflösung erklärt werden. Eine verminderte Freisetzung durch eine Interaktion der Wirkstoffmoleküle mit dem ionischen Polymer (Abbildung 41) sowie eine langsame Diffusion durch die schwerlösliche Polymermatrix sind denkbar.

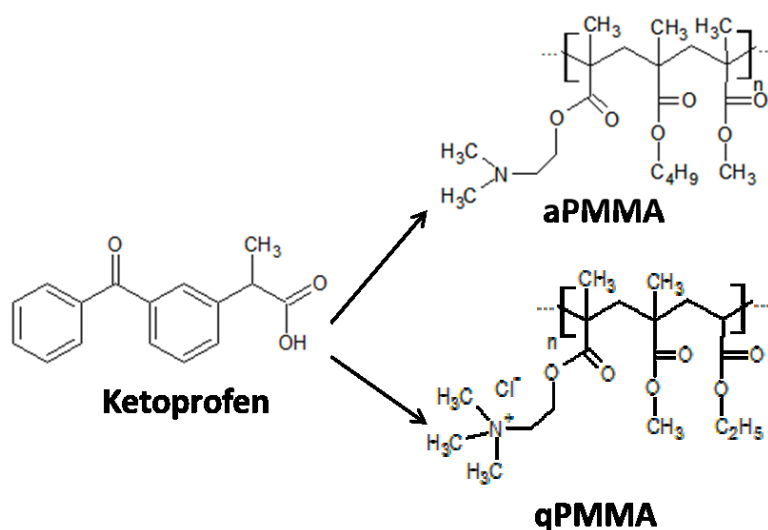


Abbildung 41 Mögliche ionische Wechselwirkung der Arylpropionsäurefunktion des Ketoprofens mit den ionischen Polymeren

Eine mögliche Geschmacksmaskierung kann durch mehrere Methoden analysiert werden [207]. So bestehen neben der Durchführung von Geschmacksuntersuchungen am Menschen, die häufig teuer sind und gleichzeitig Gesundheitsrisiken für den Patienten darstellen, diverse objektive in vitro-Methoden. Neben den einfachen Freisetzungsuntersuchungen, die am besten unter Berücksichtigung von in vivo-Bedingungen durchgeführt werden [207], sind potentiometrische Systeme, sogenannte elektronische Zungen, zu nennen. Nicht alle Systeme eignen sich für die Charakterisierung aller Geschmacksmaskierungstechniken. So ist die Überdeckung eines bitteren Geschmacks durch Süßstoffe nicht durch eine UV-Detektion zu messen. Auch die Komplexierung oder Inklusion in Cyclodextrine und eine dadurch verminderte Interaktion mit den Geschmacksknospen lässt sich schwer durch eine UV-Messung zeigen. Eine verminderte oder verzögerte Freisetzung durch einen speichelresistenten Überzug dagegen lässt sich gut durch eine UV-Messung darstellen. Elektronische Zungen, die auf einer potentiometrischen Messung basieren, können sowohl verminderte Freisetzungen als auch eine verminderte Interaktion des Wirkstoffs mit der Polymermembran der Sensoren bestimmen [207]. Da sich die Geschmacksmaskierung vermutlich sowohl durch eine langsamere Freisetzung durch die schwerlösliche Polymermatrix als auch durch eine Bindung des Wirkstoffs an die ionischen Strukturen des Polymers erklären lässt, sollen beide Methoden zur Analyse der geschmacksmaskierenden Eigenschaften eingesetzt werden (6.3.14.2 und 6.3.16). Abbildung 42 und Abbildung 43 zeigen die Freisetzungsprofile unterschiedlicher ketoprofenhaltiger Zubereitungen mit steigendem PMMA-Gehalt, die mit der „Stempel & Filter Methode“, unter Berücksichtigung der in vivo-Bedingungen im Mund, aufgenommen wurden. Die Freisetzung der aPMMA 5-Zubereitung konnte nur bis zum Zeitpunkt 300 Sekunden durchgeführt werden, da danach eine Adhäsion des Films an Stempel und Filterraahmen festgestellt wurde, was eine Messung nicht weiter ermöglichte.

Im Vergleich zu den Filmen, die mit reinem HPMC als Filmbildner ausgezogen wurden, zeigen die Filme basierend auf einer HPMC-PMMA-Mischung eine verlängerte Freisetzung. Zwischen den aPMMA-Filmen ist allerdings mit steigendem Polymergehalt nur ein geringer Unterschied zu erkennen. Erst im späteren Verlauf der Freisetzung wird die erwartete geringere Freisetzung des aPMMA 16-Films im Vergleich zum aPMMA 10-Film deutlich. Nach anfänglicher Freisetzung des Wirkstoffs an der Filmoberfläche erschwert der höhere Anteil an schwerlöslichem Polymer die Diffusion und damit die Freisetzung aus den inneren Teilen der Polymermatrix.

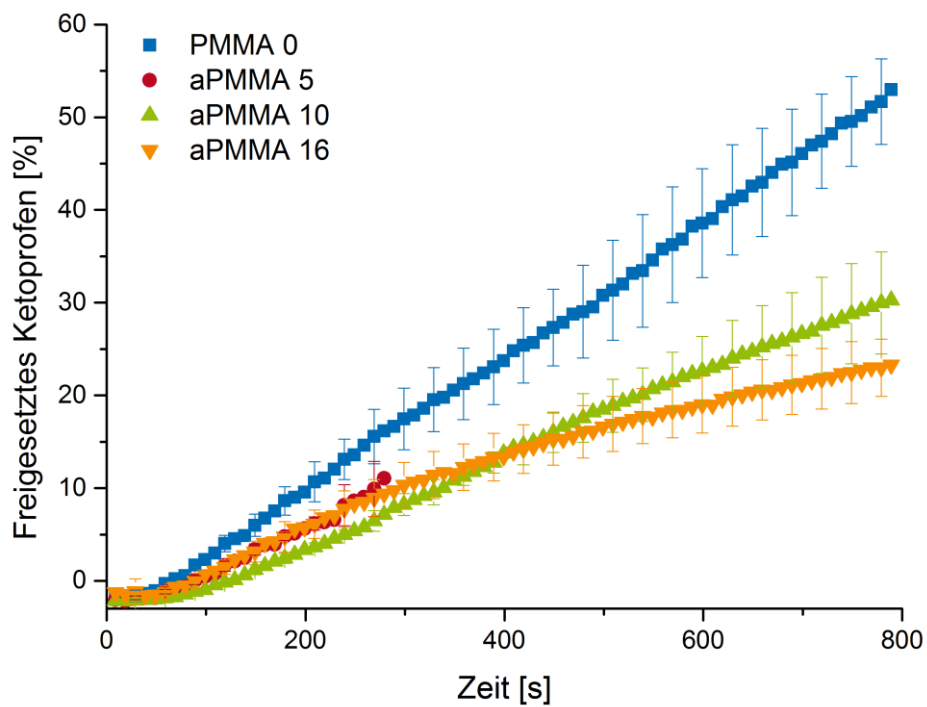


Abbildung 42 Freisetzungssprofile ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme mit steigendem aPMMA-Gehalt, „Stempel & Filter Methode“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

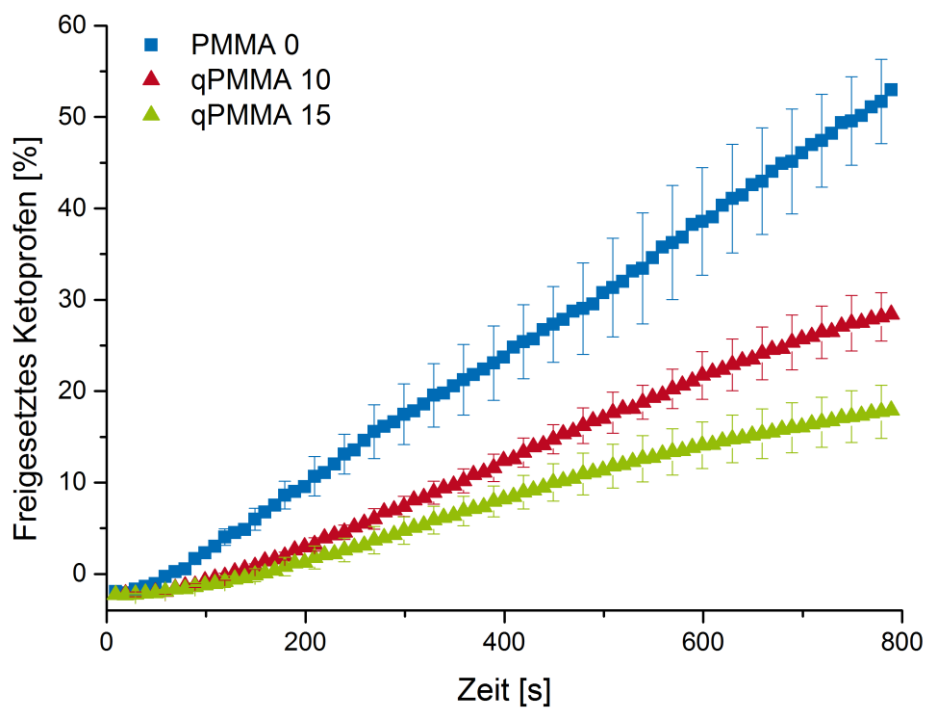


Abbildung 43 Freisetzungssprofile ketoprofenhaltiger orodispersibler Filme mit steigendem qPMMA-Gehalt, „Stempel & Filter Methode“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$) $n=6$

Im Gegensatz zu den aPMMA-Zubereitungen, zeigen die qPMMA-Zubereitungen den erwarteten Verlauf. So setzen beide Filmzubereitungen den Wirkstoff langsamer frei als die Filmzubereitungen basierend auf reinem HPMC. Mit zunehmendem Anteil an qPMMA sinkt die Freisetzungsgeschwindigkeit. Dies ist auf der einen Seite auf die längere Bruchzeit, die mit der „Dehnung- & Bruch-Methode“ festgestellt wurde, zurückzuführen (Abbildung 44). Auf der anderen Seite bedingt das in künstlichem Speichel schwer lösliche Polymer eine langsamere Diffusion des Wirkstoffs aus der Polymermatrix als dies für die reinen HPMC-Zubereitungen zu erwarten ist.

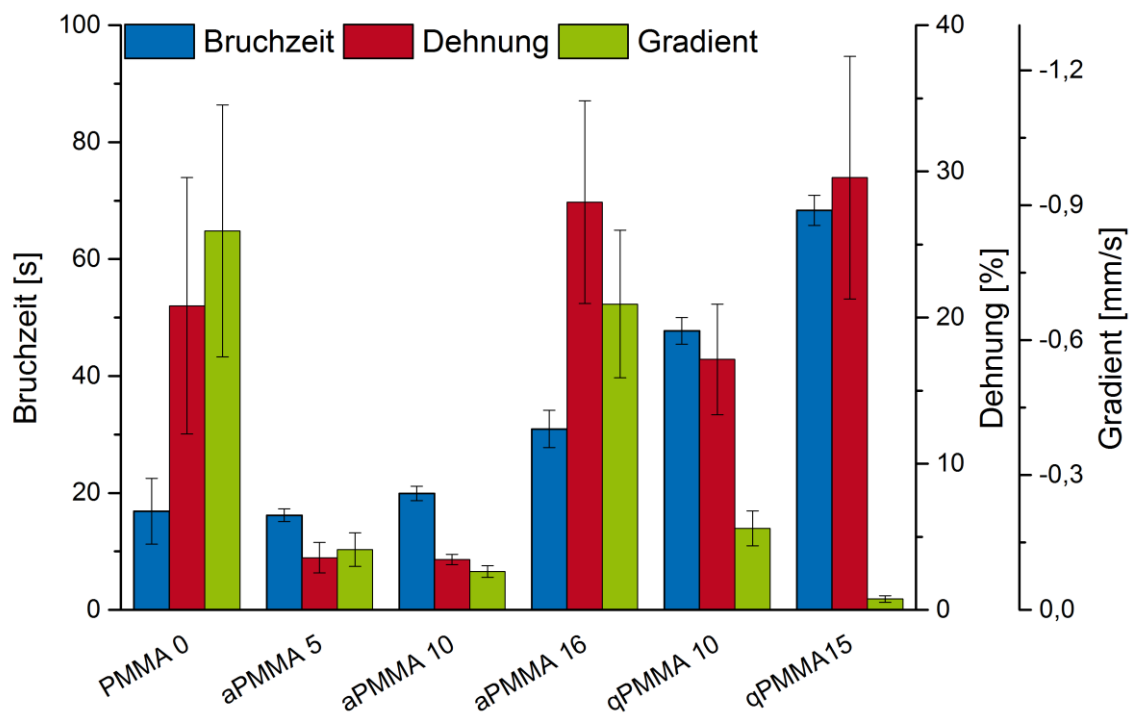


Abbildung 44 Bruchzeit, Dehnung und Gradient der PMMA-Zubereitungen, „Dehnung- & Bruch-Methode“; Mittelwert $\pm$ KI ($\alpha=0,05$), $n=6$

Die gezeigten Ergebnisse lassen bereits eine Geschmacksmaskierung vermuten, die jedenfalls bei den qPMMA-Zubereitungen abhängig von der Polymerkonzentration ist.

Neben den Freisetzungsforschungen wurden die Zubereitungen auch mittels elektronischer Zunge vermessen, um einen Einfluss der Hilfsstoffe auf die Geschmacksmaskierung beurteilen zu können, der sich nicht durch eine Freisetzungsforschung mittels UV-Detektion zeigen lässt. Um eine Geschmacksmaskierung mittels elektronischer Zunge analysieren zu können, muss zunächst eine Kalibrierung durchgeführt werden. Ein Bereich muss gefunden werden, in dem sich die Sensorantworten proportional zur logarithmischen Konzentrationsänderung des Wirkstoffs im Untersuchungsmedium verhalten. Da die später erfolgenden Messungen der

Zubereitungen in künstlichem Speichel erfolgen sollten, wurde die Kalibrierung der elektronischen Zunge in dem gleichen Medium durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 45 dargestellt.

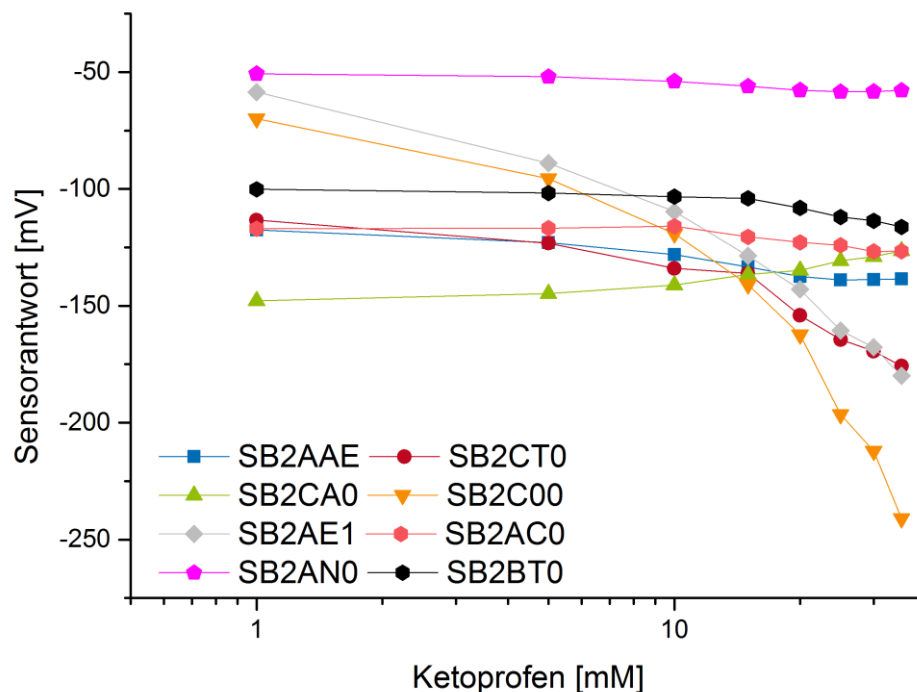


Abbildung 45 Sensorantworten verschiedener Sensoren der elektronischen Zunge auf steigende Ketoprofenkonzentrationen in künstlichem Speichel; n=1 drei Messzyklen

Ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen den Sensorantworten und dem dekadischen Logarithmus der Konzentration wurde nur für einige Sensoren beobachtet. So zeigten die, laut Hersteller für die Detektion von bitteren Substanzen verantwortlichen Sensoren BT0, AN0 und AC0, nur geringe konzentrationsabhängige Veränderungen in der Sensorantwort im oberen Teil der Konzentrationsreihe. Auch der AAE-Sensor, verantwortlich für die Detektion des Umami-Geschmackseindrucks, und der, laut Hersteller saure Substanzen detektierende, CA0-Sensor zeigen nur eine leichte Konzentrationsabhängigkeit. Ein steiler Verlauf der Sensorantworten und damit eine hohe Konzentrationsabhängigkeit sind bei den Sensoren AE1, C00 und CT0 festzustellen. Laut Hersteller und Literatur sollen diese Sensoren die Geschmacksrichtungen adstringierend (AE1), azide Bitterkeit (C00) und salzig (CT0) detektieren [209]. Da für Ketoprofen in der Literatur sowohl saure als auch bittere Eigenschaften beschrieben werden und durch den Einsatz von ionischen Polymeren eventuell Salze gebildet werden, ist der konzentrationsabhängige Verlauf gerade dieser Sensoren vorteilhaft. Zur Vermessung der Zubereitungen wurde eine Konzentration von 10 mM Ketoprofen gewählt. Die Konzentration liegt damit noch im linearen Teil der Kalibrierung der elektronischen Zunge, erreicht jedoch noch nicht die Sättigungskonzentration des Ketoprogens in künstlichem

Speichel. Zur Vermessung der Zubereitungen wurden Filmstücke, die 1 mM (254,28 mg) Ketoprofen enthalten, ausgeschnitten und für drei Minuten in 100 ml künstlichem Speichel bei 37 °C freigesetzt. Nach Filtrierung wurden die Lösungen mittels elektronischer Zunge, nach einer von Wörtz et al. entwickelten Methode vermessen [210]. Die Sensorantworten wurden anschließend multivariat ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 46 dargestellt.

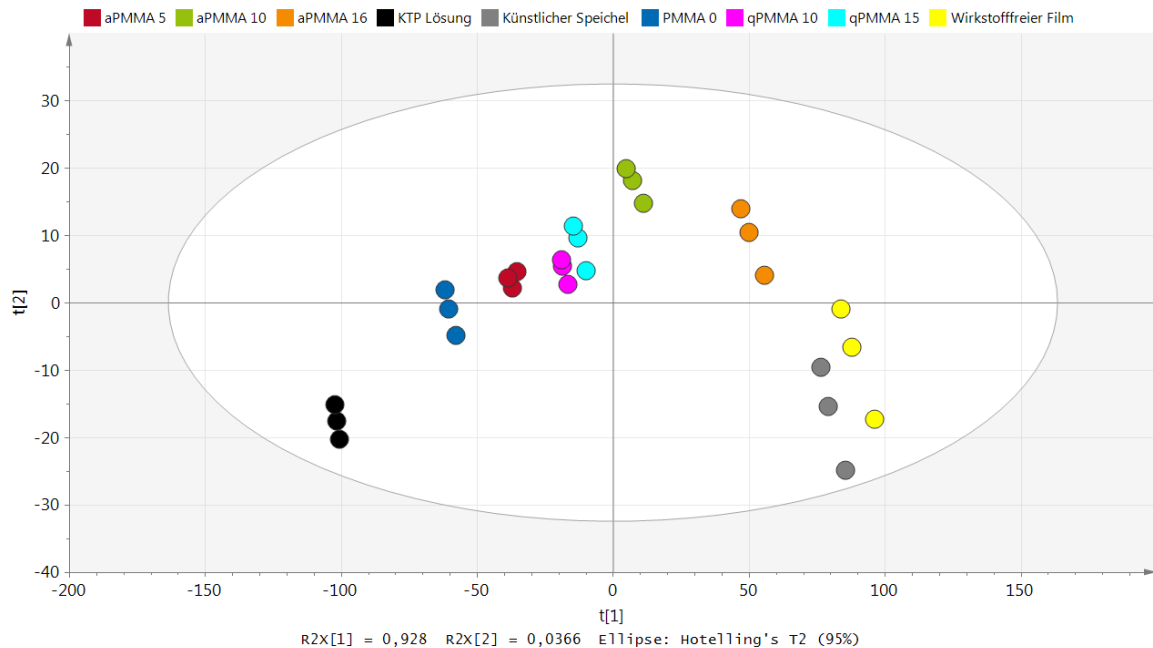


Abbildung 46 Hauptkomponentenanalyse der Sensorantworten des potentiometrischen Messsystems bei Vermessung der Filmzubereitungen; n=1, drei Messzyklen

Betrachtet man zunächst die auf X und Y-Achse aufgetragenen Hauptkomponenten, so ist eine deutlich höhere Varianz (R^2_X : 0,928) in der Hauptkomponente 1 als in der Hauptkomponente 2 (R^2_X : 0,0366) zu erkennen. Folglich wird eine Veränderung der Sensorantworten primär durch eine Verschiebung der Datenpunkte in horizontaler Richtung angezeigt. Im Diagramm der Hauptkomponentenanalyse sind die Sensorantworten einer 10 mM Ketoprofenlösung (schwarz) im linken unteren Quadranten zu sehen, während die Sensorantworten eines reinen Puffers (grau) Datenpunkte im rechten unteren Quadranten generieren. Auch die Datenpunkte, die aus den Sensorantworten wirkstofffreier Filme (gelb) generiert wurden, liegen im rechten unteren Quadranten. Somit weist eine Verschiebung von der linken Seite des Diagramms auf die rechte Seite auf eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung hin. Betrachtet man zunächst die orodispersiblen Filme ohne Zusatz von PMMA (dunkelblau), so ist eine leichte Verschiebung von der ketoprofenhaltigen Lösung hin zu den wirkstofffreien Filmen zu erkennen. Dies ist auf die unvollständige Freisetzung des Ketoprofens aus den PMMA 0-Filmen nach dreiminütiger Freisetzung zurückzuführen. Die Verschiebung der Datenpunkte in Richtung der arzneistofffreien Lösungen der qPMMA-Filme lässt sich, wie vorher beschrieben, auch auf eine verminderte Freisetzung aus der, in künstlichem Speichel

schwerlöslichen, qPMMA-Matrix zurückführen. Die Verschiebung der qPMMA 15 (hellblau)- gegenüber den qPMMA 10 (pink)-Filmen kann durch eine langsamere Freisetzung der qPMMA 10-Zubereitungen (Abbildung 43) erklärt werden. Eine leichte Verschiebung der Datenpunkte lässt sich so erklären. Die Freisetzungsuntersuchungen alleine erklären jedoch nicht die, mit zunehmendem aPMMA-Gehalt, auftretende Verschiebung. So liegen die aPMMA 5 (rot)-Datenpunkte in der Nähe der PMMA 0-Zubereitungen. Die aPMMA 10 (grün)- und 16 (orange)-Zubereitungen zeigen allerdings eine stärkere Verschiebung hin zu den wirkstofffreien Filmen, die nicht durch die ähnlich verlaufenden Freisetzungsprofile der unterschiedlichen aPMMA-Zubereitungen zu erklären sind. Eine mögliche Erklärung für die starke Verschiebung sind ionische Wechselwirkungen zwischen dem sauer agierenden Ketoprofen und den basischen tertiären Amingruppen des Polymers. Eine ionische Bindung des Wirkstoffs könnte so, auch in Lösung, die Wechselwirkung des Wirkstoffs mit den Sensoren der elektronischen Zunge vermindern und so zu einer veränderten Sensorantwort führen.

Um diese Interaktion genauer zu untersuchen, wurden sowohl physikalische Mischungen von Ketoprofen mit PMMA sowie qPMMA 10- und aPMMA 10-Filme für fünf Stunden in künstlichem Speichel im Ultraschallbad behandelt. Die Sensorantworten wurden multivariat ausgewertet. Die Ergebnisse der Hauptkomponentenanalyse sind in Abbildung 47 dargestellt.

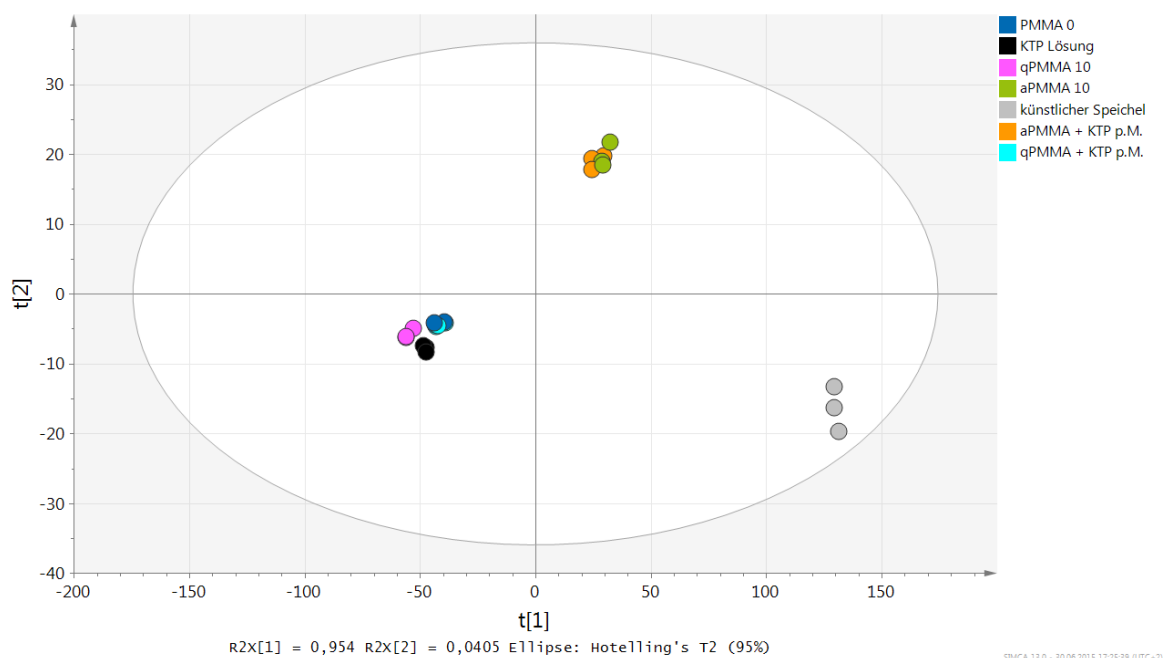


Abbildung 47 Hauptkomponentenanalyse der Sensorantworten des potentiometrischen Messsystems bei Vermessung der Filmzubereitungen nach fünfstündiger Behandlung im Ultraschallbad; n=1, drei Messzyklen

Die Analyse der im Ultraschallbad behandelten Filme bestätigt die obige Annahme. So waren die Sensorantworten der qPMMA-Zubereitungen bei

vollständiger Auflösung der Filme vergleichbar mit denen der Referenz Filme. Dagegen wiesen die aPMMA-Filme eine deutliche Verschiebung in Richtung des reinen Puffers auf. Dies ist nicht durch eine geringere Menge an gelöstem Ketoprofen, sondern durch eine Interaktion des aPMMA mit dem Wirkstoff zu erklären. Eine Interaktion des Polymers mit der Sensormembran wurde ausgeschlossen, da der wirkstofffreie Film ähnliche Signale zeigte wie der künstliche Speichel.

Abschließend lässt sich sagen, dass die aPMMA 16-Zubereitung vielversprechend für eine Geschmacksmaskierung des Ketoprofens in orodispersiblen Filmen ist. Die aPMMA-Polymere könnten in der Zubereitung folglich nicht ausschließlich als Filmbildner, sondern auch als geschmacksmaskierender Hilfsstoff dienen. Eine Eignung als geschmacksmaskierender Hilfsstoff müsste allerdings zunächst durch eine in vivo-Geschmacksuntersuchung bestätigt werden.

3.4.10 Biorelevante Beurteilung der Permeation

Das 1995 von Amidon et al. eingeführte BCS [184] versucht, anhand von in vitro erhobenen Daten und Permeationsdaten einer Arzneizubereitung, eine Vorhersage über die in vivo-Bioverfügbarkeit zu machen. Dabei werden als limitierende Parameter die Lösungsgeschwindigkeit und die Permeabilität des Arzneistoffs angenommen. Das BCS unterteilt vier Klassen, die in Tabelle 14 dargestellt sind.

Tabelle 14 BCS Einteilung nach Amidon et al. (1995) [184]

Klasse	Löslichkeit	Permeabilität
I	Hoch	Hoch
II	Gering	Hoch
III	Hoch	Gering
IV	Gering	Gering

Der in dieser Arbeit verwendete Modellarzneistoff Ketoprofen ist in die Klasse II einzusortieren [118, 119]. So verfügt er über eine hohe Permeabilität (P_{eff} in vivo: $8.4 \pm 3.3 \times 10^{-4} \text{ cm/s}$) [119] und eine geringe Löslichkeit bei niedrigen pH-Werten (pH 1: 0,13 mg/ml; pH 5: 0,38 mg/ml) [211]. Ab einem pH-Wert von 5 steigt die Löslichkeit an (pH 7,4: $> 1,4 \text{ mg/ml}$) [211]. Für die Klasse II ist somit die in vivo-Freisetzung der limitierende Faktor [184]. Da die Bioverfügbarkeit von Wirkstoffen dieser Klasse stark von der Zubereitung und den in vivo-Bedingungen abhängt, werden von Amidon et al. Freisetzungsuntersuchungen gefordert, die die in vivo-Bedingungen berücksichtigen. Diese wurden in den vorherigen Kapiteln durchgeführt und diskutiert. Gerade die erste Phase der biorelevanten Untersuchungen, die Freisetzung im Mund, stellt für orodispersible Arzneiformen einen kritischen Faktor dar. Eine hier erfolgende Permeation des freigesetzten Wirkstoffs kann das pharmakokinetische Profil stark beeinflussen [44]. In den oben geschilderten biorelevanten Untersuchungen, unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum, wurden große Unterschiede zwischen den Freisetzungsprofilen der Filme basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung, Suspensionen und organischen Lösungsmitteln beobachtet. Ob sich diese Unterschiede auch in der Permeation des Wirkstoffes zeigen, soll im Folgenden untersucht werden. Die Untersuchungen wurden mit den in Tabelle 5 aufgeführten Zubereitungen ohne Anpassung der Rakelhöhe zur Einstellung der Dosis durchgeführt. Somit waren etwas geringere Mengen Ketoprofen in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln enthalten. Die auch mit diesen Zubereitungen durchgeführten Freisetzungsuntersuchungen zeigten zu den Filmen mit neuer Rakeleinstellung vergleichbare Ergebnisse.

Die Permeationsmessungen wurden von der Firma Across Barriers GmbH (Saarbrücken, Deutschland) durchgeführt (6.3.17). Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 48 dargestellt.

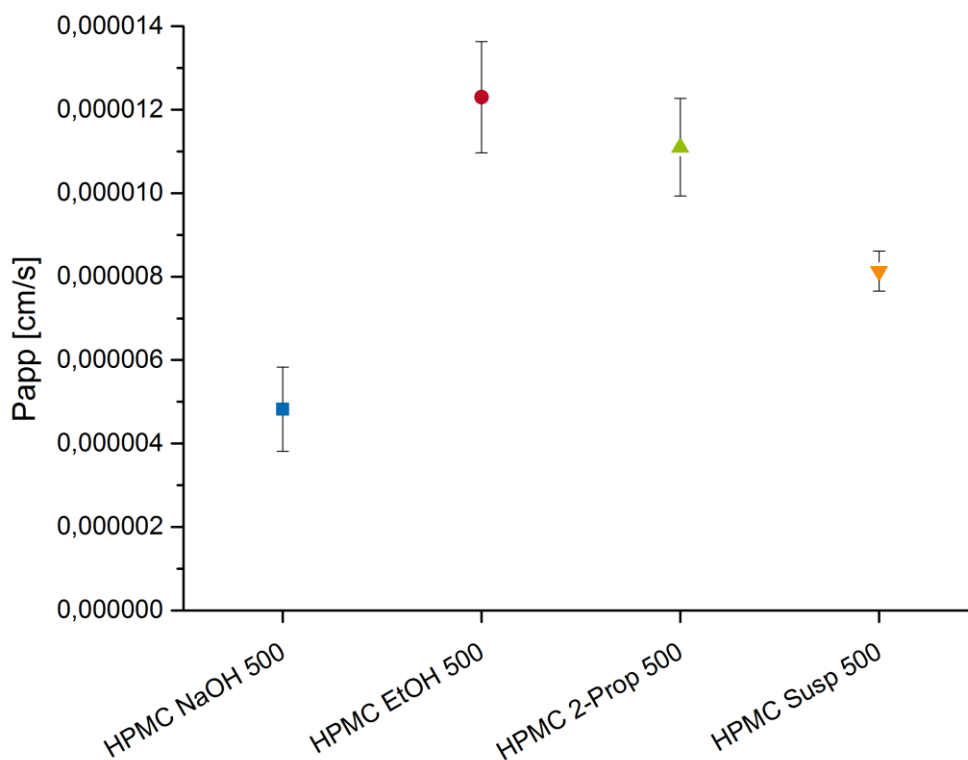


Abbildung 48 Scheinbare Permeabilität durch Schweinemukosa; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Nach dem LADME-Modell (Liberation, Resorption, Distribution, Metabolisierung und Excretion) muss der Wirkstoff zunächst aus der Arzneiform freigesetzt werden, bevor eine Resorption stattfinden kann. Nach dem BCS ist bei Klasse II-Wirkstoffen die Freisetzung der limitierende Schritt für die Resorption. Aufgrund der kürzeren Bruchzeiten und der schnelleren Freisetzungsraten der Zubereitungen basierend auf einer Natriumhydroxidlösung wurde zunächst auch eine schnellere Permeation durch die Mukosa erwartet. Die Messungen der Permeation zeigten allerdings ein gegensätzliches Verhalten. So wurde für die NaOH-Filme eine geringere scheinbare Permeabilität gemessen. Der schnellere Bruch der Filme und die schnellere Freisetzung des Wirkstoffs wurden mit der Bildung des leicht löslichen Natrium-Salzes begründet. Dadurch können sich jedoch auch die Permeationseigenschaften verändern. So zeigen Arzneistoffe in ihrer ionisierten Form für gewöhnlich eine geringere Permeation, als wenn sie in ihrer ungeladenen Form vorliegen [212, 213]. Auch Lipinski et al. definierte in den „rules of five“ schlechte Permeationseigenschaften für Wirkstoffe, die unter anderem viele Wasserstoffbrücken ausbauen können und einen niedrigen Verteilungskoeffizienten zwischen Octanol und Wasser haben [214]. Da Ketoprofen durch die Bildung eines Natriumsalzes ionisch vorliegt und deutlich hydrophiler ist als die korrespondierende Säure, ist so die geringere scheinbare Permeabilität durch die lipophile Mukosa zu erklären.

Die im Vergleich zu den Suspensionsfilmen erhaltenen höheren scheinbaren Permeabilitäten, gemessen für die Filme basierend auf organischen

Lösungsmitteln, lassen sich nicht durch die Veränderung der Hydrophilie erklären. So liegt das Ketoprofen in beiden Zubereitungen als freie Säure vor. Eine Begründung könnte die, in den organischen Filmen, nur teilweise auftretende Rekristallisation sein. So ist der Habitus der Kristalle in den Suspensionfilmen und Filmen basierend auf organischen Lösungsmittel unterschiedlich, ferner liegt in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln ein größerer Teil des Ketopropens in seiner amorphen Form vor. Die schnellere Freisetzung des Wirkstoffs aus den Suspensionsfilmen kann durch den schnelleren Bruch der Filme in kleine Stücke begründet werden, was eine höhere Oberfläche und damit eine schnellere Freisetzung ermöglicht. In den Permeationsuntersuchungen wurden die Filme jedoch ausschließlich auf die Mukosa aufgelegt. Eine mechanische Beanspruchung oder kontinuierliche Umspülung mit künstlichem Speichel blieb aus. Eine etwas schnellere Lösungsgeschwindigkeit des amorphen Anteils in den Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln könnte so die schnellere Permeation bedingen.

Abschließend kann geschlussfolgert werden, dass eine hohe Freisetzungsrates nicht unmittelbar zu einer erhöhten Permeation führt. Bei orodispersiblen Filmen muss außerdem das Abschlucken des Wirkstoffs bei der Bewertung einer Permeation durch die Mundschleimhaut berücksichtigt werden. So kann eine schnelle Lösung großer Mengen an Wirkstoff im Speichel auch zu einem schnellen Abschlucken führen. Dagegen verlieren Filme, die eine langsamere Freisetzung zeigen, ihre Integrität später und verbleiben so auch länger auf der Mundschleimhaut, um ihren Wirkstoff in Richtung der Permeationsbarriere freizusetzen.

Um eine Permeation durch die Mundschleimhaut besser abschätzen zu können, müsste das bestehende Modell hinsichtlich der Bedingungen im Mundraum angepasst werden. So müsste unter anderem ein Speichelfluss und eine Zungenkraft simuliert werden.

3.4.11 Fazit und Ausblick

Die biorelevante Beurteilung der in Kapitel 3.1 entwickelten Filme zeigt, dass das Verhalten der Filme unter Berücksichtigung von in vivo-Bedingungen abhängig von den eingesetzten Polymeren und Lösungsmitteln ist. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse gibt Tabelle 15. Die auf unterschiedlichen Lösungsmitteln basierenden HPMC-Zubereitungen wichen in jedem Merkmal stark voneinander ab. Für die Filme basierend auf wässrigen Natriumhydroxidlösungen wurde eine schnelle Auflösung und Freisetzung, jedoch eine geringe Permeation ermittelt. Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zeigten ein gegensätzliches Verhalten. Im Gegensatz zu den HPMC-Zubereitungen führte der Einsatz von aPMMA-Polymeren zu einem schnelleren Bruch, jedoch trotzdem zu einer geringen Freisetzung unter Beachtung der in vivo-Bedingungen im Mundraum. Die Anflutung des Wirkstoffs in künstlicher Darmflüssigkeit erfolgte wiederum mit

einer den HPMC/NaOH/500-Filmen vergleichbaren Geschwindigkeit. Der Austausch des aPMMA-Polymers gegen ein qPMMA-Polymer führte vor allem bei der Simulation des Gastrointestinaltrakts, aber auch bei der Vermessung mittels elektronischer Zunge zu anderen Ergebnissen. So wurde ein flacherer Anstieg der Ketoprofenkonzentration in künstlicher Darmflüssigkeit und eine verminderte ionische Interaktion mit den Ketoprofenmolekülen beobachtet.

Tabelle 15 Zusammenfassung der biorelevanten Beurteilung der orodispersiblen Filme

Zubereitung	Auflösungs- geschwindigkeit	Dehnung während der Auflösung	Saure Irritation	Freisetzungs- geschwindigkeit im Mund	Freisetzungs- geschwindigkeit im Darm	Geschmack	Permeation
HPMC Susp 500	+/-	+/-	+/-	+/-	++		+/-
HPMC 2-Prop 500	--	+	+/-	--	-		++
HPMC EtOH 500	--	+	+/-	--			++
HPMC NaOH 500	++	-	-	++	++		--
PMMA 0	+/-	+/-	+/-	-		--	
aPMMA 10	+/-	-	+/-	--	++	++	
qPMMA 10	-	+/-	+	--	-	+	

Durch die Entwicklung neuer biorelevanter Methoden und die biorelevante Charakterisierung der entwickelten orodispersiblen Filme konnte das Verständnis über das Verhalten orodispersibler Filme unter Berücksichtigung von in vivo-Bedingungen gesteigert werden. Um eine noch detailliertere biorelevante Betrachtung des Verhaltens orodispersibler Filme im Mundraum zu ermöglichen, muss eine Methode entwickelt werden, die alle zuvor beschriebenen Parameter und deren Interaktion berücksichtigt. Die in dieser Arbeit entwickelte „Stempel & Filter Methode“ könnte Ausgangspunkt eines solchen Verfahrens sein.

3.5 Kompositarzneiform aus Filmen und Minitabletten

3.5.1 Einleitung

Die Inkorporation von hohen Mengen eines in Wasser schwerlöslichen Arzneistoffs in orodispersible Filme beeinträchtigte die mechanischen Eigenschaften und führte zu Rekristallisationserscheinungen. Die Ergebnisse der biorelevanten Charakterisierung variierten abhängig von den eingesetzten Polymeren und Lösungsmitteln. Um die in den vorherigen Kapiteln diskutierten Schwierigkeiten zu umgehen, wurde ein weiterer Ansatz verfolgt, bei dem der Wirkstoff nicht in die Polymermassen eingearbeitet, sondern von Filmen umgeben wird. So können Filme mit gewünschten mechanischen Eigenschaften hergestellt werden und eine unkontrollierte Rekristallisation wird ausgeschlossen. Der Wirkstoff sollte sowohl als kristallines Pulver als auch als Tabletten verarbeitet werden, um eine bessere Handhabbarkeit zu gewährleisten. Da die ketoprofenthaltigen ODMTs, wie in Kapitel 3.4.7.7 gezeigt, ein sehr flaches Freisetzungsprofil aufwiesen, wurde für die Entwicklung der neuen Arzneiform das besser lösliche Theophyllin (TH) als Wirkstoffbeispiel verwendet, um den Einfluss der den Wirkstoff umhüllenden Filme in Freisetzungsuntersuchungen besser deutlich machen und vergleichen zu können.

3.5.2 Entwicklung und Charakterisierung der verwendeten Tabletten und Filme

Vier verschiedene Filmzubereitungen wurden für die Herstellung der neuen Arzneiform entwickelt. Dabei werden Vehikelfilme, auf die der Wirkstoff beziehungsweise die Tabletten aufgelegt werden, von dem Schutzfilm, der auf der Oberseite die neue Arzneiform abschließt, unterschieden (Abbildung 49). Die Zusammensetzung ausgezogenen Filme (6.2.1) ist in Tabelle 16 angegeben.

Tabelle 16 Zusammensetzung der Filme

Funktion	Zube- reitung	Filmbildner	Weich- macher	Lösungs- mittel	Theor. Nass- filmdicke
Schutzfilm	HPMC 300	HPMC 12 %	Glycerol 2 %	Wasser ad 100 %	300 µm
Vehikel-film	HPMC 500	HPMC 12 %	Glycerol 2 %	Wasser ad 100 %	500 µm
Vehikel-film	HPMC 800	HPMC 12 %	Glycerol 2 %	Wasser ad 100 %	800 µm
Vehikel-film	EC 500	EC 10 % HPMC 10 %	Glycerol 3 %	Aceton ad 100 %	500 µm

Um eine bessere Handhabung des Wirkstoffpulvers zu ermöglichen, wurden sowohl ODT als auch, um eine variierende Dosierung zu ermöglichen, ODMT hergestellt (6.2.2). Die Zusammensetzung der Zubereitungen ist in Tabelle 17 angegeben. Die hier exemplarisch gewählte Einwaage von 10 mg weist zwar eine für orodispersible Filme bereits akzeptable Dosierung auf, kann allerdings durch eine höhere Beladung der Tabletten deutlich vergrößert werden.

Tabelle 17 Zusammensetzung der ODTs und ODMTs; * Mannitol 90 %; Crospovidon 5 %; Polyvinylacetat 5 %

Zube- reitung	TH	Natrium- stearyl- fumarat	Ludiflash®*	Tabletten- durchmesser	Press- kraft	Ziel- gehalt
ODMT	16 %	2 %	ad 100 %	2 mm bikonvex	5 kN	1 mg
ODT	4 %	2 %	ad 100 %	10 mm biplan	7,5 kN	10 mg

Die verwendeten Zubereitungen zur Entwicklung der neuen Arzneiform wurden zunächst hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften analysiert und bewertet.

Die physikochemischen Eigenschaften der verwendeten ODTs und ODMTs sind in Tabelle 18 dargestellt. Der Gehalt, die Zerfallszeit (6.3.18), die Bruchkraft (6.3.19) und die Friabilität (6.3.20) wurden bestimmt.

Tabelle 18 Physikochemische Eigenschaften der verwendeten Tabletten (Mittelwert $\pm$ s)

Zube- reitung	Gehalt n=6	Masse n=6	Zerfallszeit n=6	Bruchkraft n=6	Friabilität
ODMT	0,97 mg ($\pm$ 0,06)	5,8 mg ($\pm$ 0,3)	8,6 s ($\pm$ 2,0)	22,2 N ($\pm$ 5,5)	0,65 %
ODT	9,83 mg ($\pm$ 0,46)	252,5 mg ($\pm$ 1,0)	19,8 s ($\pm$ 6,9)	18,2 N ($\pm$ 1,0)	0,69 %

Die Tabletten zeigen mit einer relativen Standardabweichung von 5,84 % für die ODTs und 4,67 % für die ODMTs einen einheitlichen Gehalt. Mit Zerfallszeiten von deutlich unter drei Minuten und einem Abrieb von weniger als 1 % entsprechen sie den Anforderungen des Arzneibuchs [215-217]. Auch die Bruchkraft [218] von etwa 20 N lässt auf eine zufriedenstellende mechanische Stabilität schließen.

In Tabelle 19 sind die physikochemischen Eigenschaften der verwendeten Filmzubereitungen aufgeführt. Die Filmdicke (6.3.3) und Auflösungszeit (6.3.9.1) wurden bestimmt.

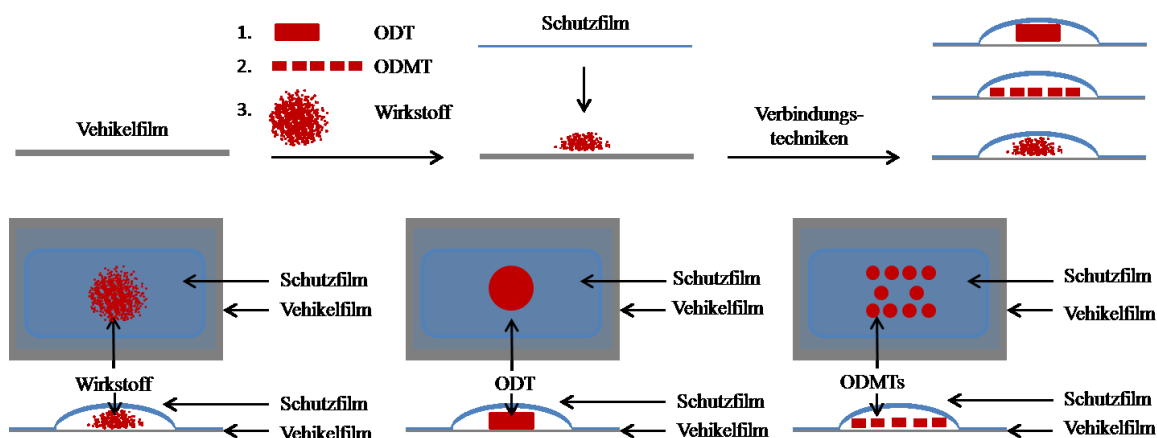
Tabelle 19 Physikochemische Eigenschaften der verwendeten Filmzubereitungen

Zubereitung	Filmdicke Mittelwert $\pm$ s; RSD n=6	Auflösungszeit Mittelwert $\pm$ s n=6
HPMC 300	23,0 μ m ($\pm$ 1,7 μ m; 7,53 %)	12,8 s ($\pm$ 2,0)
HPMC 500	51,7 μ m ($\pm$ 0,6 μ m; 1,88 %)	68,2 s ($\pm$ 3,1)
HPMC 800	62,0 μ m ($\pm$ 3,6 μ m; 5,82 %)	132,0 s ($\pm$ 16,7)
EC 500	75,7 μ m ($\pm$ 1,5 μ m; 2,02 %)	Kein Auflösen nach 10 min

Die geringen relativen Standardabweichungen der Dicke der Filme weisen auf homogene Filme hin. Ein Unterschied ist zwischen den Auflösungszeiten der Filme festzustellen. So löst sich der Schutzfilm recht schnell, wohingegen die Vehikelfilme eine längere oder keine Auflösung zeigen. Bei Zubereitungen, die beispielsweise mit dem Schutzfilm an die bukkale Mukosa geklebt werden, könnte durch den Vehikelfilm ein abschirmender Effekt in Richtung Mundhöhle erfolgen, der eine Verbesserung des Geschmacks oder erhöhte Permeation durch die Mundschleimhaut zur Folge haben könnte. Die Verwendung des nach ca. zwei Minuten aufgelösten HPMC-Vehikelfilms würde anschließend ein Schlucken des gelösten Wirkstoffs oder der Wirkstoffpartikel zur Folge haben. Der sich nicht auflösende EC 500-Film, der nach der Anwendung entfernt werden müsste, hätte den Vorteil einer dauerhaften Abschirmung.

3.5.3 Herstellungstechniken

Jeweils ein Vehikelfilm wurde unter Anwendung unterschiedlicher Techniken mit einem Schutzfilm unter Inkorporation des Wirkstoffs in Pulver oder Tablettenform verbunden. Abbildung 49 stellt schemenhaft die einzelnen Herstellungsschritte dar.

**Abbildung 49** Herstellungsablauf (oben) und finale Arzneiform (unten)

Zur Evaluierung der verschiedenen Verbindungstechniken wurden die Vehikel-Filme HPMC/500 und EC/500 sowie der Schutzfilm HPMC/300 ausgewählt.

Lösungsmittel-Methode:

Sowohl der Vehikelfilm als auch der Schutzfilm wurden mit Wasser oder einer Ethanol-Wasser-Mischung (50 % m/m) an den Rändern angelöst. Anschließend wurden die Ränder des Schutzfilms auf die Ränder des Vehikelfilms gedrückt.

Thermische-Methode:

Vehikel- und Schutzfilm wurden aufeinander gelegt und an den Rändern mit einer erhitzten Spatelspitze zusammengedrückt.

Klebstoff-Methode:

Der Vehikelfilm wurde mit einer 20 % igen PVP-K90-Lösung bestrichen. Anschließend wurde der Schutzfilm aufgelegt und an den Rändern auf den Vehikelfilm gedrückt.

Die Methoden wurden hinsichtlich ihrer Machbarkeit untersucht. Die Lösungsmittel-Methode wies viele Nachteile auf. So kam es während des Auftragens des Lösungsmittels an einigen Stellen der Schutzfilme nicht nur zum Anlösen, sondern zum kompletten Auflösen der Filme. Außerdem wurde beim Aufbringen des Wirkstoffs auf den Vehikelfilm ein partielles Anlösen des Pulvers oder der Tabletten beobachtet. Die Thermische-Methode stellte zwar eine starke Verbindung zwischen den zwei Filmen her, allerdings wurde an den Rändern der Filme eine Schwarzfärbung beobachtet, was auf eine Verkohlung der Polymere hindeutet. Eine genaue Adjustierung der Temperatur auf den Schmelzpunkt der Polymere könnte dieses Problem beheben. Der Nachteil einer thermischen Belastung des Arzneistoffs bleibt jedoch bestehen. Schließlich wurde die Klebstoff-Methode als beste Methode für die Verbindung von Vehikel- und Schutzfilm ausgewählt. Ein partielles Auflösen des Schutzfilms, wie bei der Lösungsmittel-Methode, wurde nicht beobachtet. Auch wurde kein Anlösen der wirkstoffhaltigen Tabletten oder des Pulvers festgestellt. Durch ein Bestreichen ausschließlich der Randbereiche der Filme mit dem Klebstoff Povidon-K90 könnte eine Anlösung des Wirkstoffs komplett ausgeschlossen werden.

Um eine ausreichende Haftung des Schutzfilms an den Trägerfilm zu untersuchen, wurde eine Abzieh-Methode entwickelt (Abbildung 50; Kapitel 6.3.15).

Die Schutz- und Vehikelfilme wurden mit den unterschiedlichen Verbindungsmethoden adhäriert. Die zum Auseinanderziehen der Filme und diverser Referenzmaterialien benötigte Maximalkraft wurde gemessen und ist in Abbildung 51 dargestellt.

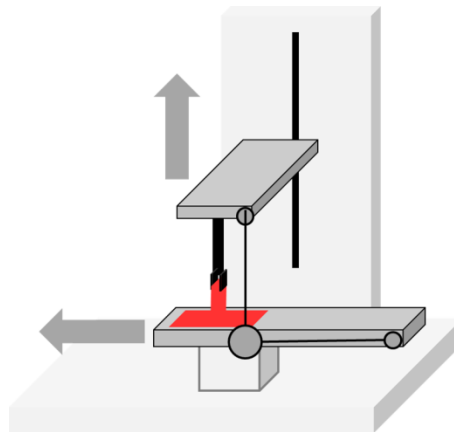


Abbildung 50 Abzieh-Methode zur Messung der zum Auseinanderziehen benötigten Maximalkraft

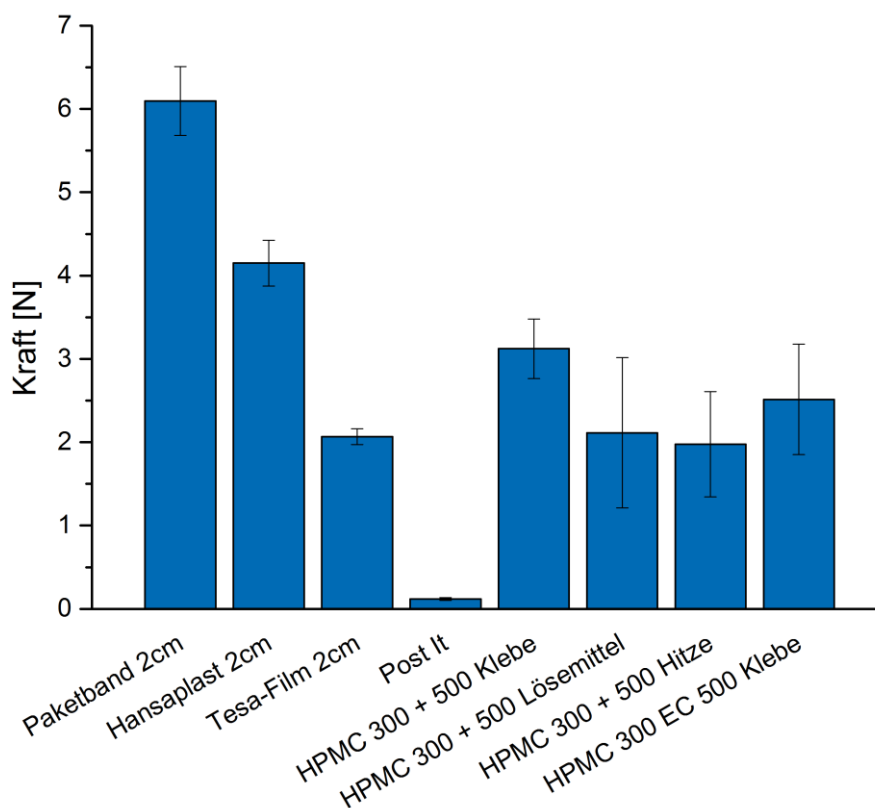


Abbildung 51 Ermittelte Maximalkraft zum Auseinanderziehen von Vehikel- und Schutzfilm und Referenzprodukten; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Die ermittelten Maximalkräfte zur Trennung von Vehikel- und Schutzfilm verlaufen im Bereich 2 bis 3 N. Die Zubereitungen, die mit der Klebstoff-Methode hergestellt wurden, zeigen die höchsten Ablösekräfte. Mit ca. 2 N entsprechen alle Zubereitungen in etwa der Kraft, die für das Auseinanderziehen zweier Tesa-Filme benötigt wird, die mit den klebenden Seiten aneinander geheftet wurden. Diese Haftkraft wurde als zufriedenstellend bewertet.

Im weiteren Verlauf der Entwicklung der Arzneiform wurde die Klebstoff-Methode unter Verwendung der EC/500 als Vehikelfilm und der HPMC/300-Zubereitung als Schutzfilm verwendet. Die HPMC/500-Zubereitung wurde, um eine bessere Handhabung der Arzneiform zu ermöglichen, gegen die HPMC/800-Zubereitung als Vehikelfilm getauscht. Die Zusammensetzungen der hergestellten

Zubereitungen sind in Tabelle 20 dargestellt. Zubereitungen, die TH sowohl als Arzneistoffpulver als auch in ODT und ODMT verpresst enthalten, wurden hergestellt.

Tabelle 20 Zusammensetzung der entwickelten Zubereitungen

Zubereitung	Vehikelfilm	Vorliegen des TH	Schutzfilm	Kleber
EC/TH Pulver/HPMC	EC 500	Pulver (10 mg TH)	HPMC 300 µm	20 %-ige PVP K90 Lösung
EC/ODT/HPMC	EC 500	1 ODT (10 mg TH)	HPMC 300 µm	
EC/ODMT/HPMC	EC 500	10 ODMT (1 mg TH)	HPMC 300 µm	
HPMC/ODT/HPMC	HPMC 800	1 ODT (10 mg TH)	HPMC 300 µm	
HPMC/ODMT/HPMC	HPMC 800	10 ODMT (1 mg TH)	HPMC 300 µm	

3.5.4 Freisetzung unter biorelevanten Bedingungen

Die Freisetzung des Wirkstoffs aus der neuen Arzneiform wurde unter biorelevanten Bedingungen getestet (6.3.14.4). Im Gegensatz zu konventionellen Arzneiformen, wie Tabletten oder Kapseln, die im Gastrointestinaltrakt zerfallen und ihren Wirkstoff freisetzen, findet die Freisetzung aus oromukosalen Arzneiformen bereits im Mundraum statt. Um das Freisetzungsverhalten im Mundraum zu verstehen, sollten möglichst biorelevante Methoden verwendet werden. Da die neue Arzneiform an die Mundschleimhaut adhäriert wird, um dort den Arzneistoff aus den Tabletten oder dem Pulver freizusetzen, ist eine Methode zu wählen, die die ausschließliche Benetzung der Arzneiform mit geringem Flüssigkeitsvolumen vonseiten des Schutzfilms ermöglicht. Die in Kapitel 3.4.7 beschriebene Methode wurde so angepasst, dass weder die Zungenkraft, noch der Speichelfluss simuliert wurden. Die neue Arzneiform wurde mit der Schutzfilmseite nach unten zeigend auf den Filter gelegt.

Die Einflüsse der unterschiedlichen Filmzubereitungen und der Einfluss des unterschiedlich vorliegenden TH auf die Freisetzung wurden verglichen. In Abbildung 52 und Abbildung 53 sind die Freisetzungsprofile der in Tabelle 20 genannten Zubereitungen sowie die Freisetzungsverläufe unter biorelevanter Betrachtung von reinen ODT und ODMT dargestellt.

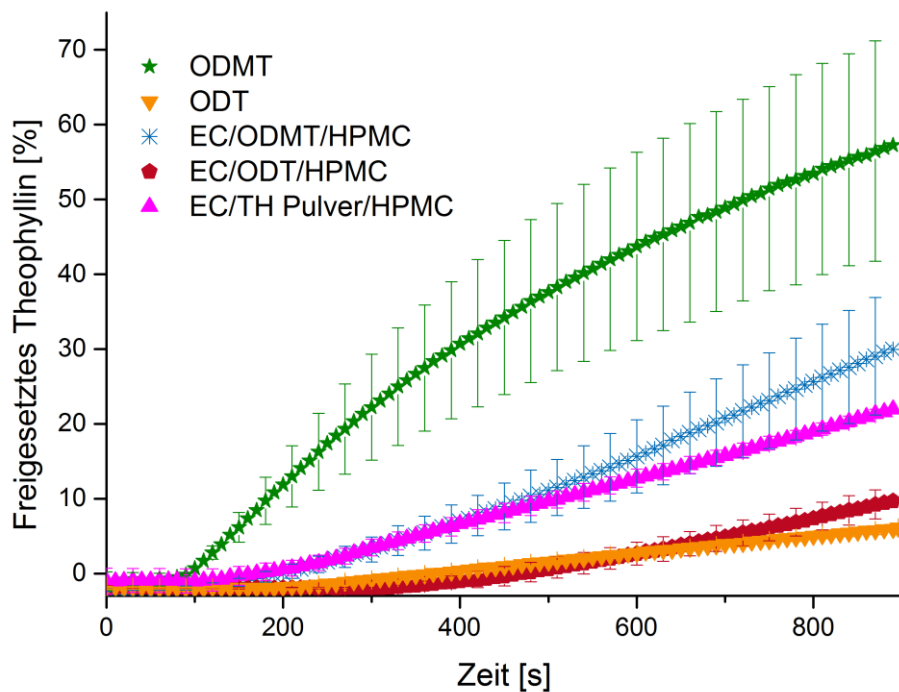


Abbildung 52 Freisetzungssprofile freier ODT und ODMT sowie der Zubereitungen mit einem EC/500-Vehikelfilm, modifizierte „Stempel & Filter Methode“; Mittelwert $\pm$ s, n=3

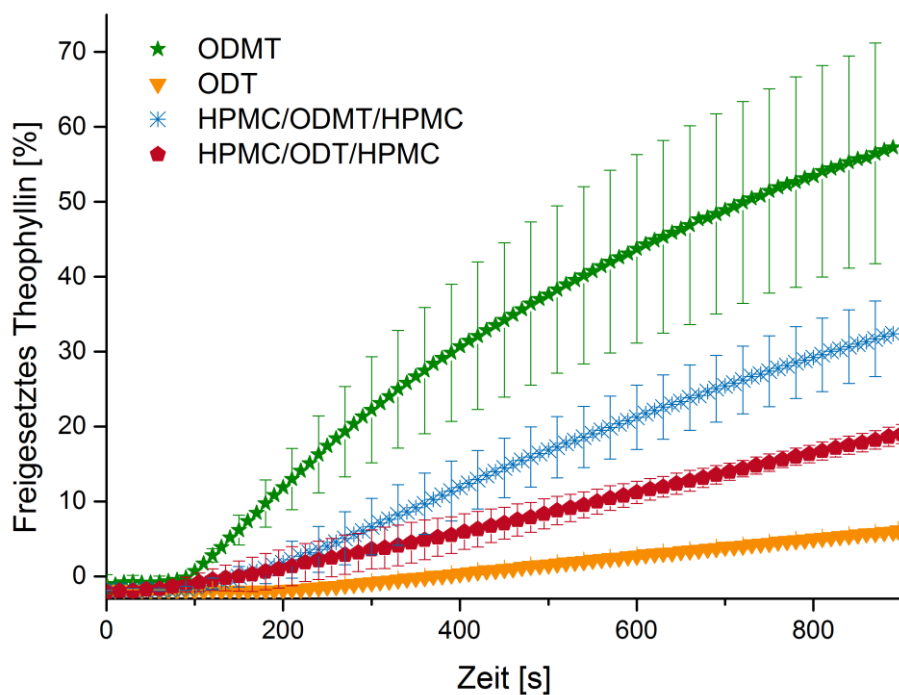


Abbildung 53 Freisetzungssprofile freier ODT und ODMT sowie der Zubereitungen mit einem HPMC/800-Vehikelfilm, modifizierte „Stempel & Filter Methode“; Mittelwert $\pm$ s, n=3

Alle Kurven zeigen zu Beginn einen verzögerten Anstieg der Freisetzung. Dies ist vermutlich auf die geringe Flüssigkeitsmenge, die auf dem Filter zur Verfügung steht zurückzuführen. Dieser Flüssigkeitsfilm wird, ähnlich wie vermutlich im Mund, durch die Zubereitungen absorbiert, bevor der Wirkstoff freigesetzt werden kann. Vergleicht man die Freisetzungsverläufe der reinen Tabletten, so wurde ein steilerer Anstieg der TH-Konzentration während der Vermessung der ODMT ermittelt. Dies lässt sich durch die größere Oberfläche der Minitabletten erklären. Die größere Menge an TH an der Oberfläche der 10 ODMT im Gegensatz zu einer ODT führt zu einem schnelleren Konzentrationsanstieg des Wirkstoffs im Freisetzungsmedium. Die Umhüllung der Tabletten mit Filmen beeinträchtigte die Freisetzungseigenschaften. So ist der Eintritt der Freisetzung der umhüllten ODMT im Gegensatz zu den reinen ODMT verzögert. Die Ursache ist der Schutzfilm, welcher sich zunächst auflösen muss, bevor die ODMT in Kontakt mit dem Freisetzungsmedium kommen. Eine Verzögerung der Freisetzung durch den Schutzfilm ist bei den ODT nicht zu erkennen. Im späteren Verlauf der Freisetzung ist sogar eine höhere Freisetzungsrates der umhüllten ODT im Vergleich zu den reinen Tabletten zu beobachten. Ein möglicher Grund ist die Absorption des Freisetzungsmediums durch den Vehikelfilm, was zu einer mechanischen Belastung und einer Benetzung der Tabletten auf der Oberseite führt. Der Einfluss des HPMC/800-Vehikelfilms scheint größer zu sein als der des EC-Films, da die freigesetzte TH-Menge bei den HPMC-Zubereitungen nach 500 Sekunden ca. 10 mal höher ist als bei den EC-Zubereitungen. Dies bewirkt vermutlich auch die schnellere Freisetzung der ODMT-Zubereitung basierend auf HPMC/800-Filmen verglichen mit den EC/ODMT/HPMC-Zubereitungen. Der Unterschied zwischen der Verwendung von ODT und ODMT wurde auch für die mit Filmen umhüllten Tabletten beobachtet. So ist der Freisetzungsverlauf der ODMT-Zubereitungen mit einem EC- und einem HPMC-Vehikelfilm steiler als der der ODT-Zubereitungen. Die Verwendung von reinem TH-Pulver führte zwar im Vergleich zu den ODT zu einer schnelleren Freisetzung des Wirkstoffs, nicht jedoch im Vergleich zu den umhüllten ODMT. Ein zum Ende der Freisetzung zu erkennender schnellerer Anstieg der TH-Konzentration bei Vermessung der umhüllten ODMT im Gegensatz zu dem umhüllten Pulver, lässt sich durch die hygroskopischen Eigenschaften der Tablettierhilfsstoffe erklären, die in einem größeren Freisetzungsvolumen oberhalb des Filters resultieren. Eine Absorption von Flüssigkeit aus der Mundschleimhaut wäre ebenso denkbar. Dass dieser Effekt noch nicht von Anfang an zu erkennen ist, resultiert aus der zunächst noch bestehenden Integrität der Tabletten.

3.5.5 Ausblick und abschließende Bewertung der neuen Arzneiform

Durch die Umhüllung von Wirkstoff entweder als Pulver oder verpresst in Tabletten wurde eine neue Arzneiform hergestellt, die die gleichen Vorteile wie orodispersible Filme aufweist, jedoch Probleme, wie hohe Arzneistoffbeladung,

Rekristallisation und geringe Löslichkeit des Wirkstoffs vermeidet. Die Auswahl der Filme und der Tabletten hat einen großen Einfluss auf das Freisetzungsverhalten der neuen Arzneiform unter biorelevanten Bedingungen. Aufgrund der besseren Handhabung der Tabletten gegenüber dem reinen Pulver und der schnelleren Freisetzung des Wirkstoffs aus den ODMT verglichen mit den ODT, sind ODMT für die Herstellung der neuen Arzneiform zu empfehlen. Die Auswahl des Films muss hinsichtlich einer möglichen Abschirmung durch den Vehikelfilm und hinsichtlich der Handhabbarkeit der neuen Arzneiform getroffen werden.

Neben der Anwendung als orodispersible Zubereitungen kann durch Anheften der neuen Arzneiform an die Mundschleimhaut und Verwendung eines sehr langsam oder sich nicht auflösenden Vehikelfilms, der eine abschirmende Funktion hat, auch eine mukoadhäsive Zubereitung hergestellt werden, die Vorteile hinsichtlich des Geschmacks und der oromukosalen Permeation mit sich bringen könnte. Auch die Anwendung als Kombinationsarzneimittel, in dem ein Arzneistoff im Film und der andere in den Tabletten verarbeitet wird, ist denkbar. Die Verarbeitung des gleichen Wirkstoffs im Film und in einer überzogenen Tablette könnte darüber hinaus auch eine zunächst schnelle und anschließend verlängerte Freisetzung ermöglichen.

4 Zusammenfassung

Orodispersible Filme bieten für den Patienten viele Vorteile. Bei der Entwicklung dieser Arzneiform sind viele kritische Aspekte zu beachten, die bei konventionellen Arzneiformen nicht bestehen. Neben der Beschränkung der eingesetzten Wirkstoffe auf niedrig dosierte Substanzen, können Probleme hinsichtlich der Palatabilität und einer Permeation durch die Mundschleimhaut bestehen. Die Erforschung neuer Methoden zur Entwicklung orodispersibler Filme mit hochdosierten, schwerlöslichen Wirkstoffen und deren biorelevante Charakterisierung sind deshalb von großem Interesse.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von orodispersiblen Filmen mit dem für Filme hochdosierten, schwer wasserlöslichen Arzneistoff Ketoprofen sowie deren physikochemische und biorelevante Charakterisierung.

Durch die Entwicklung und Anwendung verschiedener Techniken konnten ketoprofenthaltige, orodispersible Filme erfolgreich hergestellt werden. Neben dem Einsatz organischer Lösungsmittel und wässriger Natriumhydroxidlösungen, die die Löslichkeit des Ketoprofens verbesserten, wurden auch Suspensionsfilme entwickelt. Als geeignete Filmbildner erwiesen sich HPMC-, PVA- und PMMA-Polymere.

Alle Filme zeigten eine homogene Arzneistoffverteilung mit einer relativen Standardabweichung unter 5 %. Die physikochemischen Eigenschaften der einzelnen Zubereitungen wichen, abhängig von Filmbildner und Lösungsmittel, voneinander ab. Die HPMC-Filme zeigten ein vom verwendeten Lösungsmittel abhängiges Verhalten. So wurde für die Filme basierend auf einer wässrigen Natriumhydroxidlösung eine schnelle Auflösung (< 9 s) und eine hohe Durchstoßfestigkeit ($> 0,97$ N/mm²) beobachtet. Dagegen zeigten auf organischen Lösungsmitteln basierende Filme eine langsame Auflösung (> 60 s) und Filme basierend auf Suspensionen ein brüchiges Verhalten (Durchstoßfestigkeit $< 0,54$ N/mm²). Als Begründung wurden die, im Gegensatz zu dem rundlichen Kristallhabitus der Suspensionsfilme, in Filmen basierend auf organischen Lösungsmitteln gefundenen nadelförmigen Kristalle identifiziert. Der Einsatz von PVA- oder aPMMA-Polymeren reduzierte die Auflösungszeiten ($< 28,5$ s) und führte im Fall der aPMMA-Zubereitungen zu Filmen ohne Rekristallisation und hoher Durchstoßfestigkeit bei geringer Dehnung.

Neben den oben beschriebenen Techniken wurden zwei weitere Methoden entwickelt, um die Problematik einer schweren Wasserlöslichkeit bei gleichzeitiger hoher Dosierung zu umgehen. So wurden Ketoprofenmoleküle in Silicapartikel inkorporiert, um eine Rekristallisation zu unterdrücken. Während der Herstellung der Filmziehlösungen in wässrigem Milieu kam es allerdings zu einer Diffusion des Wirkstoffs aus den Silica Partikeln und zu einer Rekristallisation. Der zweite

Ansatz, der verfolgt wurde, war die Entwicklung einer neuen Kompositarzneiform aus orodispersiblen Filmen und Tabletten. Diese kombiniert die Vorteile von orodispersiblen Tabletten und Filmen und ermöglicht durch eine ausbleibende unkontrollierte Rekristallisation des Wirkstoffs eine höhere Beladung.

Neben der physikochemischen Charakterisierung hat auch die biorelevante Beurteilung orodispersibler Filme eine hohe Bedeutung. Da in der Literatur bisher keine adäquaten Verfahren zur biorelevanten Charakterisierung von Filmzubereitungen beschrieben sind, wurden zunächst neue Methoden entwickelt, die die in vivo-Bedingungen berücksichtigen. So wurde mit der „Dehnung- & Bruch-Methode“ eine Apparatur entwickelt, um die mechanischen Eigenschaften während der Auflösung orodispersibler Filmzubereitungen zu beschreiben. Die „Stempel & Filter Methode“ ermöglicht die Erfassung der Freisetzung der Wirkstoffs unter den biorelevanten Bedingungen des Mundraums. Neben der Zusammensetzung des Speichels wurden das Volumen, die Flussrate und die auf die Arzneiform einwirkende Zungenkraft berücksichtigt. Im Vergleich zu konventionellen Freisetzungsmethoden detektierte die biorelevante Methode eine geringere Freisetzungsrates vor allem zu Beginn der Freisetzung. Des Weiteren konnte ein Einfluss sowohl des simulierten Speichelflusses als auch der mechanischen Kraft auf die Freisetzung orodispersibler Filme gezeigt werden. Neben den entwickelten Methoden wurden weitere in der Literatur beschriebene Verfahren für orodispersible Filme adaptiert. So wurden biorelevante Freisetzungsuntersuchungen zur Simulation des Gastrointestinaltrakts, Oberflächen-pH-Messungen, Permeationsmessungen und Messungen, die einen Hinweis auf eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung geben können, durchgeführt.

Die biorelevante Beurteilung der zuvor entwickelten Zubereitungen zeigte, dass der Einsatz von unterschiedlichen Polymeren und Lösungsmitteln nicht nur die physikochemischen Eigenschaften verändert, sondern auch einen Einfluss auf das Verhalten der Filme unter physiologischen Bedingungen hat. So wurde für HPMC-Filme basierend auf einer Natriumhydroxidlösung eine schnelle Freisetzung sowohl im Mund als auch in künstlicher Darmflüssigkeit gemessen, jedoch eine geringe Permeation. Filme basierend auf organischen Lösungsmitteln zeigten ein entgegengesetztes Verhalten. Durch den Einsatz von aPMMA-Polymeren konnte die Freisetzung unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum reduziert werden, ohne eine verminderte Freisetzungsrates in künstlicher Darmflüssigkeit zu zeigen. Die geringe Freisetzung im Mund wies auf eine Geschmacksmaskierung hin, die durch Messungen mittels elektronischer Zunge bekräftigt werden konnte.

Mit den in dieser Arbeit neu entwickelten Methoden konnte das Verständnis über das Verhalten orodispersibler Filme unter Berücksichtigung physiologischer Bedingungen verbessert werden, was eine große Bedeutung für die in den nächsten Jahren durchzuführende Bewertung der neuen Arzneiform durch die pharmazeutische Industrie und die Aufsichtsbehörden hat.

5 Summary

Orodispersible films offer many benefits to the patient. Nevertheless, some critical aspects, which do not exist for conventional dosage forms, have to be mentioned. Beside the limitation on lowly dosed drugs, problems may occur regarding palatability and possible oromucosal absorption. Therefore, the development of new techniques for the production of orodispersible films with poorly soluble, highly dosed drugs and their biorelevant characterization is of high interest.

The development of orodispersible films, containing the highly dosed and poorly soluble drug Ketoprofen as well as their biorelevant and physicochemical characterization were the final aims of this work.

Orodispersible films were successfully developed by applying different techniques. Sodium hydroxide solutions and organic solvents were used to increase the solubility of the API in polymer solutions. In addition, films based on a suspension were developed. HPMC, PVA and PMMA polymers were found to be suitable film formers.

All films were rated as homogeneous regarding their content, as the relative standard deviation was less than 5 %. Differences regarding the physicochemical characteristics were depending on the film forming agent and the used solvent. Films based on sodium hydroxide solution showed a short time to dissolving (< 9 s) and a high puncture strength (> 0.97 N/mm²). In contrast, films based on organic solvents showed a long time to dissolving (> 60 s) and films based on a suspension showed a brittle behavior (puncture strength < 0.54 N/mm²). The reason was found in the different Ketoprofen crystal structure observed for the films based on a suspension (circle shape) and based on organic solvents (needle shape). The use of PVA and aPMMA reduced the time to dissolving (< 28.5 s). Films based on aPMMA did not show any recrystallization and had a high puncture strength and a low elongation.

In addition to the techniques mentioned before, two new methods were developed to increase the drug load of poorly soluble drugs in orodispersible films. The first was to incorporate Ketoprofen into silica particles to reduce recrystallization. As the particles are dispersed in aqueous solvents during production, some Ketoprofen molecules diffused out of the silica particles resulting in a recrystallization in the films. The second was to encase Ketoprofen powder or orodispersible tablets with orodispersible or mucoadhesive films. The new dosage form combines the advantages of orodispersible tablets and films and enables a higher drug load due to missing uncontrolled recrystallization.

Beside the physicochemical analysis, a biorelevant evaluation of orodispersible films is of high interest. As there are no adequate biorelevant methods described

for orodispersible films in the literature yet, new methods had to be developed. The “Strain & Rupture Method” enables the analysis of mechanical properties of orodispersible films during dissolving. The “Punch & Filter Method” detects dissolution profiles of orodispersible films under consideration of saliva composition, volume, flow rate and tongue force. In contrast to conventional dissolution tests, the newly developed “Punch & Filter Method” led to lower dissolution rates in the beginning of the measurement. In addition, an influence of the simulated saliva flow and the simulated tongue force was observed on the dissolution of orodispersible films. Beside the new developed methods, some methods described in the literature were adapted for orodispersible films. Methods simulating the gastro intestinal tract, surface pH measurements, permeation measurements and measurements indicating a successful taste masking were performed.

The biorelevant evaluation of the film formulations showed an influence of the polymers and different solvents not only on the physicochemical characteristics but also on the behavior under physiological conditions. A poor permeation and a high dissolution rate considering biorelevant conditions of the mouth and of the intestine were observed for films based on sodium hydroxide. In contrast, films based on organic solvents behaved the other way around. The use of aPMMA polymers combined slow dissolution rates considering the conditions in the mouth, with high dissolution rates considering the intestine conditions. The assumed taste masking effect of the aPMMA was confirmed by electronic tongue measurements.

Finally, the knowledge about the behavior of orodispersible films under consideration of in vivo parameters was increased in this work. This is of high interest for the development of new formulations and also for the assessment of the new dosage forms by the pharmaceutical industry and the competent authorities.

6 Experimenteller Teil

6.1 Materialien

Tabelle 21 Wirkstoffe und Referenzsubstanzen

Substanz	Qualität	Charge	Hersteller
Ketoprofen	Ph. Eur.	KPO-1203005H	Hubei Xunda Pharmaceutical, Hubei, China
Ketoprofen	CRS	K200000 2.1	EDQM, Straßburg, Frankreich
Ketoprofen Verunreinigung A	CRS	K2000010 4.1	EDQM, Straßburg, Frankreich
Ketoprofen Verunreinigung C	CRS	K20000015 3.0	EDQM, Straßburg, Frankreich
Theophyllin	Ph. Eur.		BASF, Ludwigshafen, Deutschland

Tabelle 22 Hilfsstoffe zur Film- und Tablettenherstellung

Substanz	Handelsname	Hersteller
Hydroxypropylmethylcellulose	Pharmacoat® 606	Shin Etsu, Tokio, Japan
Hydroxypropylmethylcellulose	Metolose® SH 1500	Shin Etsu, Tokio, Japan
Hydroxypropylmethylcellulose	Methocel® E4M	Dow, Midland, USA
Hydroxypropylmethylcellulose	Walocel® HM 50	Dow, Midland, USA
Hydroxypropylcellulose	Klucel® JXF	Ashland, Wilmington, USA
Hydroxypropylcellulose	Klucel® LF	Ashland, Wilmington, USA

Substanz	Handelsname	Hersteller
Polyacrylsäure	Carbopol 974 NF	Lubrizol, Wickliffe, USA
Copolymer aus Vinylacetat und Vinylalkohol	Emprove [®] exp 4-88	Merck, Darmstadt, Deutschland
Dimethylaminoethylmethacrylat	Eudragit [®] E PO	Evonik, Darmstadt, Deutschland
Methacrylsäureester mit quartären Ammoniumverbindungen	Eudragit [®] RS PO	Evonik, Darmstadt, Deutschland
Copolymer Polyvinylalkohol und Polyethylenglycol	Kollicoat [®] IR Brilliant Blue	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Ethylcellulose	Aqualon [®] N 22	Ashland, Wilmington, USA
PVP K 90	Kollidon [®] 90	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Glycerol (wasserfrei)		Caesar & Lorentz, Hilden, Deutschland
Natriumhydroxid _{aq} 1 M		Applichem, Darmstadt, Deutschland
Ethanol, abs		VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
2-Propanol		VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	Nihon Shokuhin Kako, Tokio, Japan
Natriumstearyl fumarat	PRUV [®]	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland

Substanz	Handelsname	Hersteller
Mannitolbasierte Direkttablettiermischung	Ludiflash®	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Ketoprofenbeladene Silica-Partikel	Silica Gel 60 beladen mit 30 % Ketoprofen	Merck, Darmstadt, Deutschland
Mesoporöse Silica-Partikel	Silica Gel 60 (4-8 µm)	Merck, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 23 Für die Analytik verwendete Substanzen

Substanz	Qualität	Hersteller
Acetonitril	p.a.	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Essigsäure, 100 %	p.a.	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Destilliertes Wasser		Durch Destillation hergestellt
Demineralisiertes Wasser		Durch Umkehrosmose hergestellt
Natriumchlorid	p.a.	Fisher Chemical, Schwerte, Deutschland
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat	p.a.	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Di-Natriumhydrogenphosphat	p.a.	VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich
Kaliumdihydrogenphosphat	p.a.	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Salzsäure	p.a.	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Natriumhydroxid 1 M	p.a.	Applichem, Darmstadt, Deutschland

Tabelle 24 Zusammensetzung der künstlichen Körperflüssigkeiten

Puffer	Zusammensetzung	pH-Wert
Künstlicher Speichel	2,07 g Di-Natriumhydrogenphosphat, 1,0 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Wasser ad 1000 ml	7,35 (25 mM)
Künstliche Magenflüssigkeit	2,0 g Natriumchlorid, 80 ml 1 M Salzsäure, Wasser ad 1000 ml	1,2
Künstliche Darmflüssigkeit	77 ml 0,2 M Natriumhydroxid, 6,8 g Kaliumdihydrogenphosphat, Wasser ad 1000 ml	6,8

6.2 Herstellungsmethoden

6.2.1 Herstellung von Filmzubereitungen

Die in dieser Arbeit entwickelten Filmzubereitungen wurden mittels „solvent casting“-Methode [3, 5] (Abbildung 54) mit einer Filmziehbank (Coatmaster 510, Erichsen, Hemer, Deutschland), ausgestattet mit einer elektrisch beheizbaren Vakuumsaugplatte mit Ansaugflächen aus Sintermetall, hergestellt. Der Ausziehvorgang erfolgte mit einer höhenverstellbaren Rakel mit einer Breite von 22 cm (Filmziehgerät Multicoater 411, Erichsen, Hemer, Deutschland).

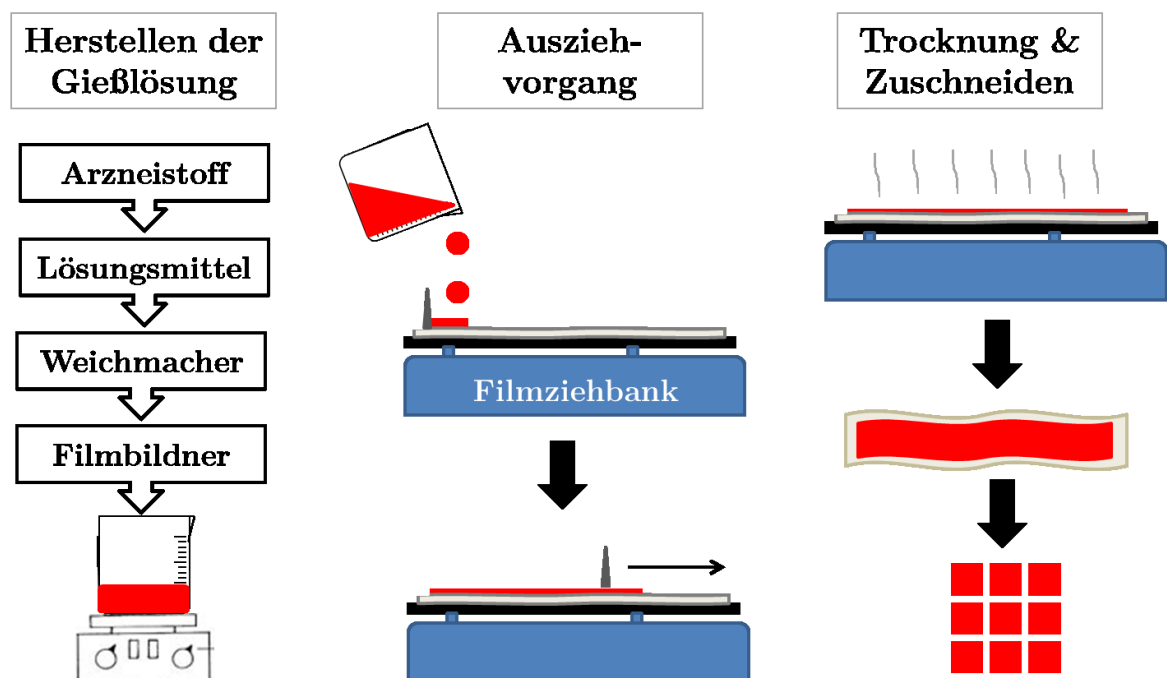


Abbildung 54 Herstellung orodispersibler Filme mittels „solvent casting“-Methode im Labormaßstab

6.2.1.1 Herstellen der Polymer-Lösungen und Suspensionen

Die Polymermassen wurden wie in Abbildung 54 beschrieben hergestellt. Zunächst wurde der Arzneistoff im Lösungsmittel oder der Dispergierflüssigkeit durch Rühren gelöst oder suspendiert. Anschließend wurden Weichmacher und Filmbildner hinzugegeben. Bei jeder Filmziehlösung betrug die Gesamtmasse 100 g. Die Filmbildner wurden zunächst unter starkem Rühren (350 rpm) auf dem Magnetrührer in der vorgelegten Flüssigkeit dispergiert. Anschließend wurde die Rührgeschwindigkeit verringert (50 rpm). Die Polymermassen wurden nun bei Raumtemperatur bis zur Homogenität der Masse ohne Polymernester und Luftblasen gerührt.

6.2.1.2 Ausziehvorgang

Um während des Ausziehvorgangs und Trocknungsvorgangs konstante Bedingungen zu ermöglichen, wurde die Vakuumsaugplatte der Filmziehbank auf 30 °C temperiert. Die Filme wurden auf einem Mediflex Type-AMWL-(45/105)-Trägerfilm (Ampcor, Melbourne, Australien) mit einer einseitigen Polyamid-Beschichtung ausgezogen. Der Trägerfilm wurde mit der Polyamid Beschichtung nach oben auf die Vakuumsaugplatte der Filmziehbank gelegt. Anschließend wurde der Trägerfilm durch Anlegen des Vakuums eben auf die Oberfläche der Filmziehbank gezogen. Die Rakel wurde auf die gewünschte Höhe beziehungsweise theoretische Nassfilmdicke eingestellt und anschließend auf die Filmziehbank aufgelegt. Nach dem Ausgießen ausreichender Menge Polymermasse vor die Rakel wurde der Ausziehvorgang mit einer Geschwindigkeit von 6 mm/s gestartet. Der Vorgang wurde bei einer Strecke von 40 cm gestoppt. Um ein Zurücklaufen überschüssiger Polymerlösung zu vermeiden, wurde die Rakel händisch bis über den Rand der Filmziehbank gezogen, sodass überschüssige Polymermasse in ein Auffangbecken laufen konnte.

6.2.1.3 Trocknung und Zuschneiden

Die Filme wurden auf der auf 30 °C temperierten Vakuumsaugplatte getrocknet. Um ein eventuelles Verlaufen noch nicht getrockneter Schichten unter der schon trockenen Oberfläche zu vermeiden, wurden die Filme mindestens 2 h auf der Filmziehbank belassen. Die trockenen Filme wurden anschließend auf dem Trägerfilm mit einem Skalpell in 6 cm² große Stücke geschnitten und danach vom Trägerfilm abgelöst.

6.2.2 Herstellung orodispersibler Tabletten und Minitabletten

Vor der Tablettierung wurden die Wirk- und Hilfsstoffe für 10 Minuten im Turbula-Mischer T2F der Firma WAB (Muttensz, Schweiz) gemischt. Natriumstearylumarat wurde 2 min vor Ende der Mischung hinzugegeben.

Orodispersible Tabletten: Die Tabletten wurden auf einer Exzenterpresse der Firma Korsch (Berlin, Deutschland) mit einer Presskraft von 7,5 kN verpresst. Die verwendeten planen Stempel der Firma Ritter Pharma-Technik (Stapelfeld, Deutschland) hatten einen Durchmesser von 10 mm.

Orodispersible Minitabletten: Die Tabletten wurden auf einer Rundläuferpresse Pressima MX-EU-B/D der Firma IMA Kilian (Köln, Deutschland) hergestellt. Die Presskraft betrug 5 beziehungsweise 8 kN. Die verwendeten 19-fachen, konkaven Stempel der Firma Ritter Pharma-Technik (Stapelfeld, Deutschland) hatten einen Durchmesser von 2 mm und Wölbungsradius von 1,4 mm.

6.3 Analysemethoden

6.3.1 HPLC-Methodenentwicklung

Für die Bestimmung des Gehalts und der Stabilität des Arzneistoffs in der Formulierung wurde eine Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) Methode entwickelt, welche anschließend nach der ICH Leitlinie Q2 R1 [219] validiert wurde. Grenzwerte für die entsprechenden Validierungsparameter wurden der „Reviewer Guidance Validation of Chromatographic Methods“ des „Centers for Drug Evaluation and Research“ (CDER) [220] entnommen.

Es wurde eine HPLC-Anlage der Firma Hitachi-VWR (Elite LaChrom System, VWR, Darmstadt, Deutschland) mit automatischem Probengeber L 2200, einer Hochdruckpumpe L-2130, dem Säulenofen L-2300 und dem UV-Detektor L-2400 verwendet. Als stationäre Phase wurde eine EC 125/4 Nucleodur C18 Gravity, 5 µm (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) gewählt. Als mobile Phase wurde ein Acetonitril / Essigsäure (0,06 M, pH 3)-Gemisch in einem Verhältnis von 40 zu 60 (V/V) gewählt. Dieses wurde zum Entgasen vor dem Anschluss an die HPLC 15 Minuten im Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt. Die Fließgeschwindigkeit betrug 0,7 ml/min und die Temperatur der Säule 30 °C. Es wurden jeweils 10 µl injiziert. Die Detektion erfolgte bei 250 nm.

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

Präzision: Die Wiederholbarkeit der Probenherstellung (Wiederholpräzision) wurde gezeigt, indem sechsmal die 0,015 mg/ml Ketoprofen Verdünnung hergestellt und anschließend vermessen wurde. Die relative Standardabweichung war kleiner als 1 %. Die Injektionswiederholbarkeit wurde durch zehnmaliges Vermessen einer Injektion aus demselben Probengefäß gezeigt. Die relative Standardabweichung war kleiner als 1 %, was von der CDER als Grenzwert angegeben wird. Die Reproduzierbarkeit wurde durch die Bestätigung der Linearität an 5 aufeinander folgenden Tagen gezeigt (Vergleichspräzision) und durch die Vermessung einer Kalibrierkurve bestätigt, die von einer unabhängigen Person erstellt wurde, der ausschließlich die Validierungsvorschrift ausgehändigt wurde.

Nachweis- (NG) /Bestimmungsgrenze (BG): Die beiden Grenzen wurden mittels folgender Formeln berechnet:

- i. $BG = 10 \cdot s / \text{Steigung}$
 - ii. $NG = 3.3 \cdot s / \text{Steigung}$
- s: Standardabweichung von Nullwert (blank)
 - Steigung: Steigung der Regressionsgerade einer Kalibrierung nahe des NG/BG

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

Steigung: 201344286

s: 20752,6

Daraus errechnet sich das BG und NG zu:

BG = 0,0010307 mg/ml

NG = 0,00034013 mg/ml

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

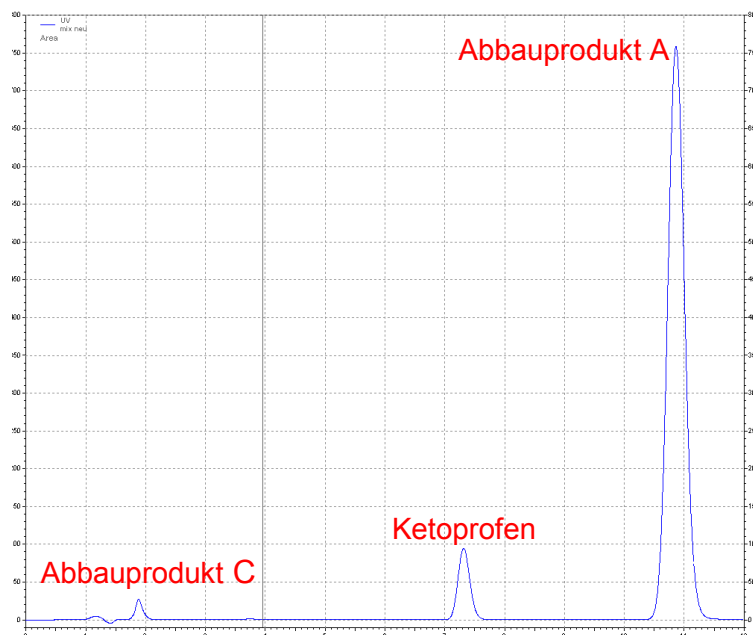


Abbildung 55 HPLC-Chromatogramm einer Mischung aus Ketoprofen, Abbauprodukten A und C

Verunreinigungen: Die Identifikation der Abbauprodukte des Ketoprogens erfolgte mittels CRS-Substanzen (Abbildung 55). Die Abbauprodukte des KTPs können mit der vorliegenden Methode detektiert, jedoch nicht quantifiziert werden.

6.3.2 Löslichkeitsuntersuchungen

Die Löslichkeit von Ketoprofen in Wasser unter Zugabe verschiedener Lösungsvermittler wurde bei Raumtemperatur bestimmt. Die gesättigten Ketoprofenlösungen wurden für 48 h geschüttelt. Anschließend wurde die Konzentration nach Filtration durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) mittels HPLC bestimmt.

Tabelle 25 Löslichkeitsuntersuchungen

	Ketoprofen	Löslichkeitsvermittler	Wasser
Wasser	7 g	-	50 ml
EtOH 50:50 (m/m)	2,5 g	Ethanol 5 ml	5 ml
2-Prop 50:50 (m/m)	2,5 g	2-Propanol 5 ml	5 ml
EtOH 70:30 (m/m)	3 g	Ethanol 7 ml	3 ml
2-Prop 70:30 (m/m)	3 g	2-Propanol 7 ml	3 ml
HP-β-CD	0,7 g	Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin 3,85 g	5 ml
NaOH _{aq}	7 g	Natriumhydroxid _{aq} (1M) 27,53 ml	22,47 ml

Die Löslichkeit von Ketoprofen in künstlichem Speichel, künstlicher Magenflüssigkeit und künstlicher Darmflüssigkeit (Tabelle 24) wurde bei $37 \pm 0,5$ °C bestimmt. Die Ketoprofenlösungen mit Bodensatz wurden für 48 h bei 350 rpm gerührt. Anschließend wurde der Gehalt nach Filtration durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) mittels HPLC bestimmt.

6.3.3 Bestimmung der Dicke

Die Dicke der Filme wurde mit einer Mikrometerschraube der Firma Mitutoyo (Kawasaki, Japan) bestimmt.

6.3.4 Bestimmung der Masse

Die Masse der Filme und Tabletten wurde mit der Waage CP 224 S von Sartorius (Göttingen, Deutschland) bestimmt.

6.3.5 Viskositätsuntersuchungen

Die Viskositätsmessungen wurden an einem Rotationsviskosimeter (Kinexus Pro, Malvern Instruments, Worcestershire, Großbritannien) mit einem Platte-Kegel (4° , 60 mm)-Aufsatz durchgeführt. Das System wurde vor der Messung auf 25°C temperiert. Sowohl Scherrampen als auch stationäre Messungen der dynamischen Viskosität wurden durchgeführt.

6.3.5.1 Scherrampe

Scherrampen mit zunächst steigenden und danach fallenden Deformationsgeschwindigkeiten ($0,1\text{ s}^{-1}$ – 100 s^{-1}) wurden aufgezeichnet. Die Deformationsgeschwindigkeit wurde dabei stufenweise und exponentiell erhöht. 10 Stufen wurden pro Dekade vermessen. Auf jeder Stufe wurde die im Gleichgewicht (max. 1 % Abweichung innerhalb von 2 Sekunden) befindliche Scherkraft (Pa) gemessen und daraus die dynamische Viskosität ($\text{Pa}\cdot\text{s}$) berechnet.

6.3.5.2 Stationäre Messung

Die dynamische Viskosität der Filmziehlösungen wurde für die $300\text{ }\mu\text{m}$ Zubereitungen bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 20 s^{-1} und für die $500\text{ }\mu\text{m}$ Zubereitungen bei einer Deformationsgeschwindigkeit von 12 s^{-1} bestimmt. Damit entsprechen sie den bei einem Rakelprozess auftretenden Deformationsgeschwindigkeiten. 60 Messpunkte wurden über einen Zeitraum von 5 Minuten aufgezeichnet und der Mittelwert der dynamischen Viskosität berechnet.

6.3.6 Bestimmung der Dichte

$500\text{ }\mu\text{l}$ Polymerlösung wurde mit einer $1000\text{ }\mu\text{l}$ Eppendorfpipette in eine Pipettenspitze aufgezogen. Anschließend wurde die Masse der Polymerlösung durch Wiegen (Waage: CP 224 S, Sartorius, Göttingen, Deutschland) der gefüllten Pipettenspitze und Subtraktion des Leergewichts bestimmt.

6.3.7 Bestimmung des Arzneistoffgehalts

Orodispersible Filme: 6 cm^2 große Filmstücke wurden in 100 ml dem zur HPLC-Analytik verwendeten Fließmittel gelöst, durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße $0,45\text{ }\mu\text{m}$ (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) filtriert und anschließend mittels HPLC vermessen.

Ketoprofenbeladene Silica-Partikel: 100 mg ketoprofenbeladene Silica-Partikel wurden in 100 ml Fließmittel über eine Stunde im Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt. Nach Filtration durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) wurde der Gehalt mittels HPLC bestimmt.

Orodispersible Filme mit Ketoprofen beladenen Silica-Partikeln: 6 cm² große Filme wurden in 100 ml Fließmittel über eine Stunde im Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt. Nach Filtration durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) wurde der Gehalt mittels HPLC bestimmt.

Theophyllinhaltige Tabletten: Jeweils eine Tablette wurde in 100 ml 0,1 M Natriumhydroxidlösung gelöst. Nach Filtration durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) wurde der Gehalt UV-spektrometrisch (Spekol 1500, Analytik Jena, Jena, Deutschland) bei einer Wellenlänge von 272 nm bestimmt.

6.3.8 Mechanische Charakterisierung

Die von Preis et al. entwickelte Methode [21] wurde zur mechanischen Charakterisierung der Filme verwendet. Ein Texture Analyser TA XT2i der Firma Stable Micro Systems (Godalming, Großbritannien) wurde mit dem Testkörper A (Ø = 4,80 mm) ausgestattet. Die Filme (6 cm²) wurden in den Probenhalter eingespannt. Anschließend wurde der Probenkörper mit einer Geschwindigkeit von 1,0 mm/s in vertikaler Richtung nach unten bewegt. Als Start der Messung wurde die erste Berührung des Probenkörpers mit dem Film und als Stopp der Bruch des Films angenommen.

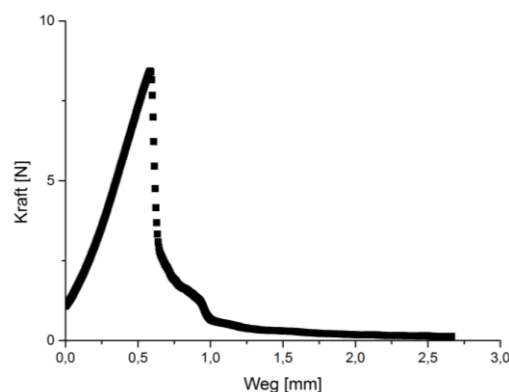


Abbildung 56 Beispieldiagramm einer HPMC Susp 500 Zubereitung

Folgende Parameter wurden berechnet:

$$\text{Durchstoßfestigkeit} = \frac{\text{Kraft zum Zeitpunkt des Bruches}}{\text{Kontaktfläche des Probenkörpers mit Film}} \quad [\text{N/mm}^2]$$

$$\text{Gesamte Dehnung beim Bruch} = \left(\frac{(\sqrt{a'^2 + b^2}) - r}{a} - 1 \right) * 100 \quad [\%]$$

$$\text{Arbeit} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (x_{i+1} - x_i) x(y_i + y_{i+1}) [N * m]$$

$$\text{Steigung} = \frac{\text{maximale Kraft im linearen Bereich}}{\text{Dehnung bei maximaler Kraft}} [N/\%]$$

a: Radius der Aussparung im Probenhalter; r: Radius des Testkörpers; a': a – r; b: Weg des Testkörpers; Arbeit berechnet aus Fläche unter der Kraft-Weg-Kurve (x: Weg; y: Kraft)

6.3.9 Auflösungszeit der Filme

6.3.9.1 Automatischer Zerfallstester

Es wurde ein Tablettenzerfallstester (Pharmatest, Hainburg, Deutschland), der mit einem Adapter für orodispersible Filme ausgestattet war, verwendet [25, 221]. Die 2 x 3 cm Filme wurden mit den 2 cm Kanten, auf der einen Seite in den Adapter geklemmt. Auf der anderen Seite wurde eine Klemme (0,03 N) befestigt. Künstlicher Speichel diente als Freisetzungsmedium. Vor dem Start der Messung wurde ein 1000 ml Becherglas bis zur 800 ml Markierung mit Freisetzungsmedium gefüllt, um ein vollständiges Eintauchen der Filme im Freisetzungsmedium zu ermöglichen. Das Medium wurde auf $37 \pm 0,5$ °C temperiert. Der Freisetzungskorb wurde mit der oberen Einbuchtung am Arm des Tablettenzerfallstesters befestigt. Nach dem Start bewegte sich der Arm in vertikaler Richtung mit einer Geschwindigkeit von 30 Hüben pro Minute. Der Endpunkt des Tests, der Riss oder eine starke Dehnung des Films, wurde durch ein Absinken der metallischen Klemme auf den Siebboden des Zerfallstesters festgestellt.

6.3.9.2 Dehnung- & Bruch-Methode

Ein Textureanalyser TA XT2i der Firma Stable Micro Systems (Godalming, Großbritannien) wurde mit der in Kapitel 3.4.3.1 entwickelten Apparatur ausgestattet. Orodispersible Filme wurden mittels einer Schablone (Abbildung 26) in die gewünschte Hantelform geschnitten. Die hantelförmige Filme wurden in die Apparatur eingespannt. Zur Methodenentwicklung diente Wasser als Auflösungsmedium, für die biorelevante Charakterisierung der Filme wurde künstlicher Speichel (Natrium Phosphatpuffer pH 7,35, 25 mM) verwendet. Ein 100 ml Becherglas wurde mit 80 ml, auf $37 \pm 0,5$ °C temperiertes, Medium gefüllt. Der Ablauf der Messprozedur ist in Kapitel 3.4.3.1 näher erläutert.

6.3.10 Polarisationsmikroskopie

Die Filme wurden mit einem DM LB Polarisationsmikroskop der Firma Leica Microsystems (Wetzlar, Deutschland) bei 40-facher Vergrößerung untersucht. Transmissionsmessungen wurden durchgeführt. Aufnahmen der Filme wurden mit der Kamera DFC 450 (Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) gemacht.

6.3.11 Röntgendiffraktometrie

Die Filme wurden mittels Röntgendiffraktometrie unter Verwendung eines X' Pert Pro Diffraktometer (Panalytical, Almelo, Niederlande) untersucht. Eine Cu-K α Strahlungsquelle: $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$, die bei 40 kV, 40 mA betrieben wurde, wurde verwendet. Die Proben wurden im Transmissionsmodus vermessen. Der Messwinkel betrug 10° bis 50° 2 Theta, die Abtastschrittweite $0,0334^\circ$ und das Messintervall 0,508 Sekunden.

6.3.12 Kohärente-Anti-Stokes-Raman-Streuung

Hyperspektrale Aufnahmen der Reinkomponenten

Hyperspektrale Bilder der reinen Komponenten wurden aufgezeichnet, um die Resonanzen zu finden, bei denen Aufnahmen in z-Richtung durchgeführt werden konnten. Die Aufnahmen wurden mit Signal- und Idler-Strahlen unter der Verwendung eines 60X/1.20NA Objektivs gemacht. Die Aufnahmen erfolgten nach Durchstrahlen auf der Unterseite der Probe. Hyperspektrale Aufnahmen wurden zwischen 2800 bis 3100 cm^{-1} aufgezeichnet und bestanden aus 50 oder 60 Einzelbildern, die mit einer Geschwindigkeit von $1,12 \text{ s/Bild}$ oder $3,36 \text{ s/Bild}$ aufgenommen wurden. Charakteristische Ketoprofen-Peaks wurden bei 2830 cm^{-1} , 2875 cm^{-1} und 2935 cm^{-1} beobachtet.

Hyperspektrale Aufnahmen der Filme

Die hyperspektralen Aufnahmen der Filme erfolgten mit Signal- und Grundschiwingung-Strahl unter Verwendung eines 40X/0.9NA oder 60X/1,20NA Objektivs. Die Bilder wurden wie bei den Reinkomponenten von unten aufgenommen. Die Scanweite betrug 2940 bis 3070 cm^{-1} und bestand aus 50 Einzelbildern, welche mit einer Geschwindigkeit von $1,12 \text{ s}$ pro Bild aufgenommen wurden.

Aufnahmen der Filme in z-Richtung

Die Aufnahmen in z-Richtung wurden mit Signal- und Grundschiwingung-Strahl unter Verwendung eines 60X/1,20NA Objektivs aufgezeichnet. Die Bilder (512×512 Pixel) wurden bei einer Wellenzahl von 3050 cm^{-1} aufgenommen, da ab 3000 cm^{-1} kein Signal des HPMC-Reinstoffes festzustellen war. Je nach Dicke der Filme wurden 30 bis 130 Einzelschritte mit einem Abstand von $1 \text{ }\mu\text{m}$ aufgezeichnet.

6.3.13 Bestimmung des Oberflächen-pH-Wertes der Filme

Der Oberflächen-pH-Wert der Zubereitungen wurde durch Anfeuchten eines pH-Papiers mit destilliertem Wasser und anschließendes Auflegen des Papiers auf die Filmzubereitung bestimmt. Das pH-Papier wurde 3 Minuten auf dem Film belassen, bevor der pH-Wert abgelesen wurde.

6.3.14 Freisetzungsuntersuchungen

6.3.14.1 Freisetzungsuntersuchung: Mund und Gastrointestinaltrakt

Eine von Guhmann et al. entwickelte Methode wurde für orodispersible Filme adaptiert [188]. Ein 250 ml Becherglas wurde in einem auf $37 \pm 0,5$ °C temperierten Wasserbad auf einem Magnetrührer platziert. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 150 rpm eingestellt.

Phase 1 (Mund): Ein 6 cm² großes Filmstück wurde in 5 ml, auf $37 \pm 0,5$ °C vortemperierten, künstlichen Speichel gegeben. Eine Probe wurde nach 3 minütiger Freisetzung gezogen.

Phase 2 (Magen): Ein 6 cm² großes Filmstück wurde in 5 ml, auf $37 \pm 0,5$ °C vortemperierten, künstlichen Speichel gegeben. Nach 3 min wurden 20 ml künstliche Magenflüssigkeit ($37 \pm 0,5$ °C) über einen Trichter hinzugegeben. Proben wurden nach 4, 8, 13 und 33 min gezogen.

Phase 3 (Darm): Ein 6 cm² großes Filmstück wurde in 5 ml, auf $37 \pm 0,5$ °C vortemperierten, künstlichen Speichel gegeben. Nach 3 min wurden 20 ml künstliche Magenflüssigkeit ($37 \pm 0,5$ °C) über einen Trichter hinzugegeben. Zum Zeitpunkt 33 Minuten wurden 225 ml künstliche Darmflüssigkeit ($37 \pm 0,5$ °C) über einen Trichter hinzugefügt. Nach 34, 36, 38, 43, 53, 63, 93 min wurden Proben gezogen.

Probenzug: Die Proben wurden durch einen Polypropylenfilter mit der Porengröße 0,45 µm (VWR, Fontenay-sous-Bois, Frankreich) gezogen. Zunächst wurde eine 1 ml Probe verworfen. Eine weitere 1 ml Probe wurde gezogen und direkt mittels HPLC vermessen. Die Proben aus Phase 1 wurden zunächst in einem Verhältnis von 1:10 mit Fließmittel (Acetonitril / Essigsäure 0,06 M, 40:60 V/V) verdünnt. Nach erfolgreichem Probenzug wurden 2 ml frisches Freisetzungsmittel in umgekehrter Richtung durch den Filter in das Freisetzungsgefäß gegeben. Mittels HPLC wurde eine Adhäsion des Ketoprofens am Filter für die Freisetzung in simulierter Darmflüssigkeit ausgeschlossen. In den Filtern, die in Phase 2 verwendet wurden, konnte ein geringer, nicht quantifizierbarer Ketoprofenrückstand nachgewiesen werden.

6.3.14.2 Freisetzungsmethode unter Berücksichtigung der Bedingungen im Mundraum

Die Freisetzungsuntersuchungen wurden in einem 500 ml Freisetzungsgefäß, gefüllt mit 400 g entgastem Natriumphosphat Puffer, der auf 25 mM und einen pH-Wert von 7,35 eingestellt war, durchgeführt. Die Temperatur wurde auf $37 \pm 0,5$ °C eingestellt. Der Blattrührer wurde in senkrechter Position in dem Freisetzungsgefäß positioniert. Um einen Vortex während des Rührens zu vermeiden, wurde die Rührgeschwindigkeit auf 50 rpm eingestellt. Die Konzentrationsdetektion erfolgte „in-line“ mittels einer faseroptischen UV-Sonde (T 300 dip probe, 5 mm tip, USB 4000 Detektor, DH 2000 BAL Lichtquelle, Ocean

Optics, Dunedin, USA). Die faseroptische UV-Sonde wurde in der Mitte zwischen der Oberfläche des Freisetzungsmediums und der Oberseite des Blattrührers sowie 1 cm entfernt von der Wand des Freisetzungsgefäßes eingetaucht. Die Konzentration wurde bei einer Wellenlänge von 234 nm (Ketoprofen) und 272 nm (Theophyllin) aufgezeichnet. Die faseroptische UV-Sonde wurde bezüglich der Linearität mit einer 5-Punkt-Kalibrierkurve kalibriert. Die aufgezeichneten Daten wurden mit der Software „Spectra suite“ (Ocean Optics, Dunedin, USA) ausgewertet. Die Integrationszeit wurde auf 40 ms eingestellt. Ein Datenpunkt je Sekunde wurde als Mittelwert aus den detektierten Daten erstellt.

6.3.14.3 Freisetzung: Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln

Die Freisetzungen wurden in 900 ml künstlichem Speichel unter Verwendung der Blattrührerapparatur des europäischen Arzneibuchs durchgeführt. Das Medium wurde auf $37 \pm 0,5$ °C temperiert. Die Rührgeschwindigkeit wurde auf 50 Umdrehungen pro Minute eingestellt. Die Konzentrationserfassung erfolgte mittels einer faseroptischen UV-Sonde (T 300 dip probe, 5 mm tip, USB 4000 Detektor, DH 2000 BAL Lichtquelle, Ocean Optics, Dunedin, USA). Die faseroptische UV-Sonde wurde in der Mitte zwischen der Oberfläche des Freisetzungsmediums und der Oberseite des Blattrührers sowie 1 cm entfernt von der Wand des Freisetzungsgefäßes eingetaucht. Die Konzentration wurde bei einer Wellenlänge von 234 nm aufgezeichnet. Die faseroptische UV-Sonde wurde bezüglich der Linearität mit einer 5-Punkt-Kalibrierkurve kalibriert. Die aufgezeichneten Daten wurden mit der Software „Spectra suite“ (Ocean Optics, Dunedin, USA) ausgewertet. Die Integrationszeit wurde auf 40 ms eingestellt. Ein Datenpunkt je Sekunde wurde als Mittelwert aus den detektierten Daten erstellt. Die Filme wurden ohne zusätzliches Hilfsmittel in das Freisetzungsmedium eingebracht.

6.3.14.4 Freisetzung: Kompositarzneiform

Die „Stempel & Filter“-Apparatur wurde zur Freisetzungsuntersuchung verwendet. Im Gegensatz zur „Stempel & Filter Methode“ wurde jedoch weder eine mechanische Kraft ausgeübt noch wurde der Speichelfluss simuliert. Die Arzneiform wurde mit dem Schutzfilm nach unten auf den mit Freisetzungsmedium benetzten Filter gelegt, sodass der Bereich, der nicht zuvor mit dem Vehikelfilm verklebt worden war, vom Filter benetzt wurde. Als Freisetzungsmedium wurde künstlicher Speichel verwendet, der auf $37 \pm 0,5$ °C temperiert war. Die Umdrehungsgeschwindigkeit betrug 50 Umdrehungen pro Minute.

6.3.15 Abzieh-Methode

Ein Textureanalyser TA-XT Plus der Firma Stable MicroSystems (Godalming, Großbritannien) ausgestattet mit einer Abziehvorrichtung (SMS 90° Peel Rig, Godalming, Großbritannien) wurde verwendet. Die Filme (6 cm²) wurden mit den unterschiedlichen Techniken aneinander adhäriert (Breite: 2 cm; Länge: 1 cm).

Das freiliegende Ende des unteren Films wurde mit Klebeband an der unteren Platte der Abziehvorrichtung fixiert. Der obere Film wurde zwischen zwei am Arm des Textureanalysers befestigte Backen geklemmt. Durch die horizontale Bewegung der Platte wurde der Abziehwinkel dauerhaft bei 90 ° gehalten. Die zum Auseinanderziehen der Filme benötigte Maximalkraft wurde gemessen.

6.3.16 Analytische Erfassung der Geschmacksmaskierung

Probenvorbereitung 1: Orodispersible Filme wurden in ein 250 ml Becherglas, welches auf einem Magnetrührer platziert war, gegeben. 100 ml künstlicher Speichel (37 ± 0,5 °C) wurde hinzugefügt. Der Wirkstoff aus den Zubereitungen wurde anschließend für 3 Minuten bei einer Rührgeschwindigkeit von 150 Umdrehungen pro Minute freigesetzt. Das vollständige Freisetzungsmittel wurde nach 3 Minuten unter Anlegen von Vakuum durch einen Filter (MN 615, Ø 185 mm, Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) filtriert.

Probenvorbereitung 2: Die Filmzubereitungen sowie die physikalischen Mischungen wurden in 100 ml künstlichem Speichel für 5 Stunden im Ultraschallbad (RK 514 BH, Bandelin, Berlin, Deutschland) behandelt.

Ein potentiometrisches Detektionssystem (SA402B, Insent, Kanagawa, Japan) wurde verwendet, um Hinweise auf eine erfolgreiche Geschmacksmaskierung zu erhalten. Die Proben wurden nach der von Wörtz in der Literatur beschriebenen Methode [210] in drei Messzyklen vermessen. Alle Sensoren AAE, CT0, CA0, C00, AE1, AN0, AC0, BT0 wurden verwendet. Die Sensorantworten wurden univariat und multivariat mit Hilfe einer Hauptkomponenten-Analyse unter Verwendung des Programms Simca 13.0.0.0 (Umetrics, Umea, Schweden) ausgewertet.

6.3.17 Permeationsuntersuchungen

Es wurden modifizierte Franz-Zellen verwendet, die mit einer bukkalen Mukosa von Schweinen ausgestattet waren [222]. Die Schichtdicke der Membran betrug ~ 800 µm. Als Akzeptormedium diente ein PBS Puffer (pH 7,4). Zusammen mit den vermessenen Filmen wurden 200 µl 14C-Mannitol-Lösung auf die Mukosaoberfläche gegeben, um die Unversehrtheit der Mukosa zu zeigen. Die Permeation durch die Mukosa wurde über 4 Stunden beobachtet. An 6 verschiedenen Zeitpunkten wurden 520 µl PBS-Puffer (pH 7,4) aus dem Akzeptormedium entnommen. Die Ketoprofen-Konzentration wurde mittels HPLC und die 14C-Mannitol-Konzentration mittels LSC (Liquid Szintillation Counting) vermessen. Die scheinbare Permeabilität wurde mit folgender Formel berechnet:

$$P_{app} = \frac{dQ}{dt} \times \frac{1}{A \times c}$$

Papp: scheinbare Permeabilität; dQ/dt: Rate des Arzneistofftransports; A: Fläche der Membran; c: Ausgangskonzentration in der Donorkammer

6.3.18 Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Zerfall

Zur Bestimmung der Zerfallszeit wurde die in der Monographie „Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln“ (2.9.1.) des europäischen Arzneibuchs beschriebene Methode A adaptiert [217].

Orodispersible Tabletten: Die Zerfallszeit der ODT wurde mit einem Zerfallstester für Tabletten DT2 der Firma Sotax (Basel, Schweiz) bestimmt. Sechs Tabletten wurden gleichzeitig vermessen. Als Zerfallsmedium wurde künstlicher Speichel gewählt, der auf $37 \pm 0,5$ °C temperiert wurde. Die Hubfrequenz der Apparatur wurde auf 30 Hübe pro Minute eingestellt. Der Endpunkt des Zerfalls wurde erreicht, sobald alle Tablettenteile den Siebboden durchquert hatten.

Orodispersible Minitabletten: Die Prüfung auf Zerfall wurde analog zu den Bedingungen der orodispersiblen Tabletten durchgeführt. Allerdings wurde, basierend auf einer Zerfallsmethode für Pellets [223], in die Zerfallsapparatur ein Plexiglasröhrchen eingesetzt, das an der Ober- und Unterseite über einen Siebboden mit der Maschenweite von 710 µm verfügte. Dadurch wurde ein direktes Durchfallen der Minitabletten durch die Siebmaschen des Zerfallstesters verhindert.

6.3.19 Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Bruchkraft

Zur Bestimmung der Bruchkraft wurde die in der Monographie „Bruchfestigkeit von Tabletten“ (2.9.8.) des europäischen Arzneibuchs beschriebene Methode verwendet [218]. Der Bruchkrafttester TBH 210 der Firma Erweka (Heusenstamm, Deutschland) wurde verwendet.

6.3.20 Orodispersible Tabletten und Minitabletten: Friabilität

Zur Bestimmung des Abriebs der Tabletten wurde die in der Monographie „Friabilität von nicht überzogenen Tabletten“ (2.9.7.) des europäischen Arzneibuchs beschriebene Methode adaptiert [216]. Jeweils 10 orodispersible Tabletten oder Minitabletten wurden entstaubt, gewogen und anschließend in einen Abriebtester der Firma Erweka (Heusenstamm, Deutschland) gegeben. Die Tabletten wurden für 4 Minuten in dem Abriebtester bei 25 Umdrehungen pro Minute belassen. Anschließend wurden die Tabletten erneut entstaubt und gewogen. Der prozentuale Massenverlust wurde als Abrieb berechnet.

7 Literatur

- [1] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Oromucosal preparations, European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [2] Food and Drug Administration (FDA), Structured product labeling, available:
<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/ucm162038.htm>, [accessed 27 July 2015].
- [3] E.M. Hoffmann, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, Advances in orodispersible films for drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8 (2011) 299-316.
- [4] U. Siemann, Solvent cast technology – a versatile tool for thin film production, in: *Scattering methods and the properties of polymer materials*, Springer (2005) 1-14.
- [5] R.P. Dixit, S.P. Puthli, Oral strip technology: Overview and future potential, *Journal of Controlled Release*, 139 (2009) 94-107.
- [6] R.C. Mashru, V.B. Sutariya, M.G. Sankalia, P.P. Parikh, Development and evaluation of fast-dissolving film of salbutamol sulphate, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31 (2005) 25-34.
- [7] D.A. El-Setouhy, N.S. Abd El-Malak, Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film, *AAPS PharmSciTech*, 11 (2010) 1018-1025.
- [8] V. Garsuch, J. Breitzkreutz, Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 62 (2010) 539-545.
- [9] M. Preis, M. Pein, J. Breitzkreutz, Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate, *Pharmaceutics*, 4 (2012) 551-562.
- [10] J.C. Visser, H.J. Woerdenbag, S. Crediet, E. Gerrits, M.A. Lesschen, W.L. Hinrichs, J. Breitzkreutz, H.W. Frijlink, Orodispersible films in individualized pharmacotherapy: The development of a formulation for pharmacy preparations, *International Journal of Pharmaceutics*, 478 (2015) 155-163.
- [11] M.A. Repka, S. Prodduturi, S.P. Stodghill, Production and characterization of hot-melt extruded films containing clotrimazole, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 29 (2003) 757-765.
- [12] C.R. Palem, S. Kumar Battu, S. Maddineni, R. Gannu, M.A. Repka, M.R. Yamsani, Oral transmucosal delivery of domperidone from immediate release films produced via hot-melt extrusion technology, *Pharmaceutical Development and Technology*, 18 (2013) 186-195.

- [13] A. Arya, A. Chandra, V. Sharma, K. Pathak, Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system and dosage form, *International Journal of ChemTech Research*, 2 (2010) 576-583.
- [14] U.E. Illangakoon, H. Gill, G.C. Shearman, M. Parhizkar, S. Mahalingam, N.P. Chatterton, G.R. Williams, Fast dissolving paracetamol/caffeine nanofibers prepared by electrospinning, *International Journal of Pharmaceutics*, 477 (2014) 369-379.
- [15] D. Yu, J. Yang, C. Branford-White, P. Lu, L. Zhang, L. Zhu, Third generation solid dispersions of ferulic acid in electrospun composite nanofibers, *International Journal of Pharmaceutics*, 400 (2010) 158-164.
- [16] Z.K. Nagy, K. Nyúl, I. Wagner, K. Molnár, G. Marosi, Electrospun water soluble polymer mat for ultrafast release of donepezil HCl, *eXPRESS Polymer Letters*, 4 (2010) 763-772.
- [17] E.M. Janßen, R. Schliephacke, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, Drug-printing by flexographic printing technology - a new manufacturing process for orodispersible films, *International Journal of Pharmaceutics*, 441 (2013) 818-825.
- [18] N. Genina, E.M. Janßen, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, N. Sandler, Evaluation of different substrates for inkjet printing of rasagiline mesylate, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (2013) 1075-1083.
- [19] M. Preis, J. Breitzkreutz, N. Sandler, Perspective: Concepts of printing technologies for oral film formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, (2015) doi:10.1016/j.ijpharm.2015.1002.1032.
- [20] V. Garsuch, J. Breitzkreutz, Novel analytical methods for the characterization of oral wafers, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (2009) 195-201.
- [21] M. Preis, K. Knop, J. Breitzkreutz, Mechanical strength test for orodispersible and buccal films, *International Journal of Pharmaceutics*, 461 (2014) 22-29.
- [22] D. Heer, G. Aggarwal, S.H. Kumar, Development of fast dissolving oral films and tablets of cinnarizine: Effect of superdisintegrants, *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 6 (2014) 186-191.
- [23] K. Poluri, E. Mulpur, S.B. Puttugunta, K.B. Govada, Formulation development and evaluation of novel oral soluble films of ziprasidone hydrochloride in the treatment of schizophrenia, *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 5 (2013) 619-627.

-
- [24] D. Karthikeyan, S. Sri, C.S. Kumar, Development of fast dissolving oral film containing of rizatriptan benzoate as an antimigraine medication, *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 3 (2013) 2642-2654.
- [25] M. Preis, D. Gronkowsky, D. Grytzan, J. Breitzkreutz, Comparative study on novel test systems to determine disintegration time of orodispersible films, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66 (2014) 1102-1111.
- [26] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Dissolution test for solid dosage forms (2.9.3.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [27] H. Okamoto, H. Taguchi, K. Iida, K. Danjo, Development of polymer film dosage forms of lidocaine for buccal administration: I. Penetration rate and release rate, *Journal of Controlled Release*, 77 (2001) 253-260.
- [28] I. Ayensu, J.C. Mitchell, J.S. Boateng, Development and physico-mechanical characterisation of lyophilised chitosan wafers as potential protein drug delivery systems via the buccal mucosa, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 91 (2012) 258-265.
- [29] Y. Xia, F. Chen, H. Zhang, C. Luo, A new method for evaluating the dissolution of orodispersible films, *Pharmaceutical Development and Technology*, 20 (2015) 375-379.
- [30] D. Hansen, D. Tulinius, E. Hansen, Adolescents' struggles with swallowing tablets: Barriers, strategies and learning, *Pharmacy World & Science*, 30 (2008) 65-69.
- [31] O. Ekberg, M.J. Feinberg, Altered swallowing function in elderly patients without dysphagia: Radiologic findings in 56 cases, *American Journal of Roentgenology*, 156 (1991) 1181-1184.
- [32] T. Rittig, M. Jäger, I. Füsgen, Prävalenz und Bedeutung von Schluckstörungen bei Patienten in geriatrischen Einrichtungen – eine biometrische Multicentererhebung (Teil 1), *European Journal of Geriatrics*, 11 (2009) 69-78.
- [33] J. Schiele, R. Quinzler, H.-D. Klimm, M. Pruszydlo, W. Haefeli, Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: Prevalence, causes, and relationship to dosage forms, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69 (2013) 937-948.
- [34] S. Tanner, M. Wells, M. Scarbecz, B.W. McCann Sr, Drugs: Parents' understanding of and accuracy in using measuring devices to administer liquid oral pain medication, *Journal of the American Dental Association*, 145 (2014) 141-149.

- [35] S. Stegemann, Challenges and opportunities in the design of age-appropriate drug products, *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 45 (2012) 479-484.
- [36] V. Garsuch, Preparation and characterization of fast-dissolving oral films for pediatric use, Dissertation, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2009.
- [37] H. Shimoda, K. Taniguchi, M. Nishimura, K. Matsuura, T. Tsukioka, H. Yamashita, N. Inagaki, K. Hirano, M. Yamamoto, Y. Kinoshita, Y. Itoh, Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 73 (2009) 361-365.
- [38] M. Nishigaki, K. Kawahara, M. Nawa, M. Futamura, M. Nishimura, K. Matsuura, K. Kitaichi, Y. Kawaguchi, T. Tsukioka, K. Yoshida, Y. Itoh, Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: Clinical usefulness, *International Journal of Pharmaceutics*, 424 (2012) 12-17.
- [39] S. Malke, S. Shidhaye, J. Desai, V. Kadam, Oral films - patient compliant dosage form for pediatrics, *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology*, 11 (2009). Available: ispub.com/IJPN/11/2/4129 [accessed: 09 November 2015]
- [40] J.D. Allen, M.E. Cobb, R.S. Hillman, D.R. Mungall, V.E. Ostoich, G.H. Stroy, Integrated drug dosage form and metering system, Patent, United States of America, US4712460 A, 1987.
- [41] N. Kulkarni, L. Kumar, A. Sorg, Fast dissolving orally consumable films containing an antitussive and a mucosa coating agent, Patent, United States of America, US20030206942 A1, 2003.
- [42] C. Woertz, P. Kleinebudde, Development of orodispersible polymer films containing poorly water soluble active pharmaceutical ingredients with focus on different drug loadings and storage stability, *International Journal of Pharmaceutics*, 493 (2015) 134-145.
- [43] K. Upreti, L. Kumar, S.P. Anand, V. Chawla, Formulation and evaluation of mouth dissolving films of paracetamol, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (2014) 200-202.
- [44] R. Krampe, J.C. Visser, H.J. Woerdenbag, H.W. Frijlink, J. Breitskreutz, M. Preis, Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2015. Available: <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1118048> [accessed: 21 December 2015]

-
- [45] C.F. Wong, K.H. Yuen, K.K. Peh, Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches, *International Journal of Pharmaceutics*, 178 (1999) 11-22.
- [46] F. Kianfar, B.Z. Chowdhry, M.D. Antonijevic, J.S. Boateng, Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (2012) 1207-1220.
- [47] R.K. Averineni, S.G. Sunderajan, S. Mutalik, U. Nayak, G. Shavi, K. Armugam, S.R. Meka, S. Pandey, U. Nayanabhirama, Development of mucoadhesive buccal films for the treatment of oral sub-mucous fibrosis: A preliminary study, *Pharmaceutical Development and Technology*, 14 (2009) 199-207.
- [48] A.M. Avachat, K.N. Gujar, K.V. Wagh, Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate, *Carbohydrate Polymers*, 91 (2013) 537-542.
- [49] S. Furtado, S. Bharath, B.V. Basavaraj, S. Abraham, R. Deveswaran, V. Madhavan, Development of chitosan based bioadhesive bilayered patches of metoprolol tartarate, *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (2010) 198-202.
- [50] N.G. Das, S.K. Das, Development of mucoadhesive dosage forms of buprenorphine for sublingual drug delivery, *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents*, 11 (2004) 89-95.
- [51] S. Garg, G. Kumar, Development and evaluation of a buccal bioadhesive system for smoking cessation therapy, *Pharmazie*, 62 (2007) 266-272.
- [52] C. He, F. Cui, L. Yin, F. Qian, C. Tang, C. Yin, A polymeric composite carrier for oral delivery of peptide drugs: Bilaminated hydrogel film loaded with nanoparticles, *European Polymer Journal*, 45 (2009) 368-376.
- [53] C. Woertz, Entwicklung und Charakterisierung von orodispersiblen Polymerfilmen mit suspendiertem Arzneistoff, Dissertation, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2015.
- [54] D.M. Park, Y.K. Song, J.P. Jee, H.T. Kim, C.K. Kim, Development of chitosan-based ondansetron buccal delivery system for the treatment of emesis, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (2012) 1077-1083.
- [55] V.A. Perumal, T. Govender, D. Lutchman, I. Mackraj, Investigating a new approach to film casting for enhanced drug content uniformity in polymeric films, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 34 (2008) 1036-1047.

- [56] E. Jones, E. Ojewole, V. Pillay, P. Kumar, S. Rambharose, T. Govender, Monolayered multipolymeric buccal films with drug and polymers of opposing solubilities for arv therapy: Physico-mechanical evaluation and molecular mechanics modelling, *International Journal of Pharmaceutics*, 455 (2013) 197-212.
- [57] G. Kaur, D. Singh, V. Brar, Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 70 (2014) 408-419.
- [58] J.M. Llabot, S.D. Palma, R.H. Manzo, D.A. Allemandi, Design of novel antifungal mucoadhesive films Part 1. Pre-formulation studies, *International Journal of Pharmaceutics*, 330 (2007) 54-60.
- [59] D.J. Mukherjee, S. Bharath, V. Madhavan, Bilayered muco-adhesive delivery system for extended release of bisphosphonates, *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 3 (2012) 304-313.
- [60] R. Susarla, L. Sievens-Figueroa, A. Bhakay, Y. Shen, J.I. Jerez-Rozo, W. Engen, B. Khusid, E. Bilgili, R.J. Romañach, K.R. Morris, B. Michniak-Kohn, R.N. Davé, Fast drying of biocompatible polymer films loaded with poorly water-soluble drug nano-particles via low temperature forced convection, *International Journal of Pharmaceutics*, 455 (2013) 93-103.
- [61] M. Preis, C. Woertz, K. Schneider, J. Kukawka, J. Broscheit, N. Roewer, J. Breitzkreutz, Design and evaluation of bilayered buccal film preparations for local administration of lidocaine hydrochloride, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 86 (2014) 552-561.
- [62] L. Sievens-Figueroa, A. Bhakay, J.I. Jerez-Rozo, N. Pandya, R.J. Romañach, B. Michniak-Kohn, Z. Iqbal, E. Bilgili, R.N. Davé, Preparation and characterization of hydroxypropyl methyl cellulose films containing stable BCS class II drug nanoparticles for pharmaceutical applications, *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2012) 496-508.
- [63] P.C. Srinivasa, M.N. Ramesh, K.R. Kumar, R.N. Tharanathan, Properties of chitosan films prepared under different drying conditions, *Journal of Food Engineering*, 63 (2004) 79-85.
- [64] A.R. Patel, D.S. Prajapati, J.A. Raval, Fast dissolving films (FDFS) as a newer venture in fast dissolving dosage forms, *International Journal of Drug Development and Research*, 2 (2010) 232-246.
- [65] H. Goel, P. Rai, V. Rana, A.K. Tiwary, Orally disintegrating systems: Innovations in formulation and technology, *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 2 (2008) 258-274.

-
- [66] J.S. Boateng, H.N.E. Stevens, G.M. Eccleston, A.D. Auffret, M.J. Humphrey, K.H. Matthews, Development and mechanical characterization of solvent-cast polymeric films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 35 (2009) 986-996.
- [67] K.K. Peh, C.F. Wong, Polymeric films as vehicle for buccal delivery: Swelling, mechanical, and bioadhesive properties, *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2 (1999) 53-61.
- [68] J. Jansen, M. Horstmann, Gut abschneiden - Feindosierung in oralen Filmen, *Technopharm*, 06 (2014) 306-313.
- [69] I. Lehrke, U. Vollmer, S. Maier, Primary packaging unit for flat administration forms, Patent, Germany, DE102004056576 A1, 2005.
- [70] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Efficacy of antimicrobial preservation (5.1.3.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [71] A.S. Daud, N.P. Sapkal, M.N. Bonde, Development of zingiber officinale in oral dissolving films: Effect of polymers on in vitro, in vivo parameters and clinical efficacy, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 5 (2011) 183-189.
- [72] R. Bahri-Najafi, N. Tavakoli, M. Senemar, M. Peikanpour, Preparation and pharmaceutical evaluation of glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film, *Research in Pharmaceutical Sciences*, 9 (2014) 213-223.
- [73] R. Patel, S. Naik, J. Patel, A. Baria, Formulation development and evaluation of mouth melting film of ondansetron, *Archives of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1 (2009) 212-217.
- [74] V.M. Patel, B.G. Prajapati, M.M. Patel, Effect of hydrophilic polymers on buccoadhesive eudragit patches of propranolol hydrochloride using factorial design, *AAPS PharmSciTech*, 8 (2007) 119-126.
- [75] S. Singh, S. Jain, M.S. Muthu, S. Tiwari, R. Tilak, Preparation and evaluation of buccal bioadhesive films containing clotrimazole, *AAPS PharmSciTech*, 9 (2008) 660-667.
- [76] P. Bottenberg, R. Cleymaet, C. De Muynck, J.P. Remon, D. Coomans, Y. Michotte, D. Slop, Development and testing of bioadhesive, fluoride-containing slow-release tablets for oral use, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 43 (1991) 457-464.
- [77] V.M. Patel, B.G. Prajapati, J.K. Patel, M.M. Patel, Physicochemical characterization and evaluation of buccal adhesive patches containing propranolol hydrochloride, *Current Drug Delivery*, 3 (2006) 325-331.

- [78] P. Goudanavar, R. Bagali, S. Patil, S. Chandashkhara, Formulation and in-vitro evaluation of mucoadhesive buccal films of glibenclamide, *Der Pharmacia Lettre*, 2 (2010) 382-387.
- [79] S.A. Yehia, O.N. El-Gazayerly, E.B. Basalious, Fluconazole mucoadhesive buccal films: In vitro/in vivo performance, *Current Drug Delivery*, 6 (2009) 17-27.
- [80] A.N. Elmeshad, A.S. El Hagrasy, Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations, *AAPS PharmSciTech*, 12 (2011) 1384-1392.
- [81] K.B. Liew, K.K. Peh, Y.T. Fung Tan, Orally disintegrating dosage forms: Breakthrough solution for non-compliance, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5 (2013) 4-8.
- [82] C.M. Corniello, Quick-dissolve strips: From concept to commercialization, *Drug Delivery Technology*, 6 (2006) 68-71.
- [83] L.M. Collins, C. Dawes, The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa, *Journal of Dental Research*, 66 (1987) 1300-1302.
- [84] J.D. Smart, Buccal drug delivery, *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2 (2005) 507-517.
- [85] A. Zajicek, M. Fossler, J. Barrett, J. Worthington, R. Ternik, G. Charkoftaki, S. Lum, J. Breitreutz, M. Baltezor, P. Macheras, M. Khan, S. Agharkar, D. MacLaren, A report from the pediatric formulations task force: Perspectives on the state of child-friendly oral dosage forms, *The AAPS Journal*, 15 (2013) 1072-1081.
- [86] R.G. Strickley, Q. Iwata, S. Wu, T.C. Dahl, Pediatric drugs – a review of commercially available oral formulations, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97 (2008) 1731-1774.
- [87] A. Cram, J. Breitreutz, S. Dessetbrethes, T. Nunn, C. Tuleu, Challenges of developing palatable oral paediatric formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, 365 (2009) 1-3.
- [88] S.G. Wiet, P.K. Beyts, Sensory characteristics of sucralose and other high intensity sweeteners, *Journal of Food Science*, 57 (1992) 1014-1019.
- [89] K.B. Liew, Y.T. Tan, K.K. Peh, Characterization of oral disintegrating film containing donepezil for Alzheimer disease, *AAPS PharmSciTech*, 13 (2012) 134-142.
- [90] A. Ding, M. Nagarsenker, Formulation and evaluation of fast dissolving films for delivery of triclosan to the oral cavity, *AAPS PharmSciTech*, 9 (2008) 349-356.

-
- [91] F. Cilurzo, I. Cupone, P. Minghetti, S. Buratti, F. Selmin, C. Gennari, L. Montanari, Nicotine fast dissolving films made of maltodextrins: A feasibility study, *AAPS PharmSciTech*, 11 (2010) 1511-1517.
- [92] J.P. Slack, A. Brockhoff, C. Batram, S. Menzel, C. Sonnabend, S. Born, M.M. Galindo, S. Kohl, S. Thalmann, L. Ostopovici-Halip, C.T. Simons, I. Ungureanu, K. Duineveld, C.G. Bologa, M. Behrens, S. Furrer, T.I. Oprea, W. Meyerhof, Modulation of bitter taste perception by a small molecule hTAS2R antagonist, *Current Biology*, 20 (2010) 1104-1109.
- [93] M.H.C. Li, M. Krumme, Edible oral strip or wafer dosage form containing ion exchange resin for taste masking, Patent, United States of America, US20140155483 A1, 2014.
- [94] M.A. Hussain, B.J. Aungst, C.A. Koval, E. Shefter, Improved buccal delivery of opioid analgesics and antagonists with bitterless prodrugs, *Pharmaceutical Research*, 5 (1988) 615-618.
- [95] A. Leopold, S. Wilson, J.S. Weaver, A.M. Moursi, Pharmacokinetics of lidocaine delivered from a transmucosal patch in children, *Anesthesia Progress*, 49 (2002) 82-87.
- [96] M.I. Mohamed, M. Haider, M.A.M. Ali, Buccal mucoadhesive films containing antihypertensive drug: In vitro/in vivo evaluation, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3 (2011) 665-686.
- [97] J. Loetsch, C. Walter, M.J. Parnham, B.G. Oertel, G. Geisslinger, Pharmacokinetics of non-intravenous formulations of fentanyl, *Clinical Pharmacokinetics*, 52 (2013) 23-36.
- [98] N. Vasisht, L.N. Gever, I. Tagarro, A.L. Finn, Formulation selection and pharmacokinetic comparison of fentanyl buccal soluble film with oral transmucosal fentanyl citrate: A randomized, open-label, single-dose, crossover study, *Clinical Drug Investigation*, 29 (2009) 647-654.
- [99] N. Vasisht, L.N. Gever, I. Tagarro, A.L. Finn, Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film, *Pain Medicine*, 11 (2010) 1017-1023.
- [100] M. Nishimura, K. Matsuura, T. Tsukioka, H. Yamashita, N. Inagaki, T. Sugiyama, Y. Itoh, In vitro and in vivo characteristics of prochlorperazine oral disintegrating film, *International Journal of Pharmaceutics*, 368 (2009) 98-102.
- [101] E.Y. Kim, S.Y. Lee, J.Y. Jeon, Y.J. Im, Y. Kim, H.I. Kim, K.S. Shin, S.J. Park, Y.H. Seo, J.Y. Lee, J.K. Park, S.W. Chae, M.G. Kim, Pharmacokinetics of a new orally soluble film formulation of sildenafil administered without water, *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 52 (2014) 437-445.

- [102] E. Dadey, Bioequivalence of ondansetron oral soluble film 8 mg (Zuplenz) and ondansetron orally disintegrating tablets 8 mg (Zofran) in healthy adults, *American Journal of Therapeutics*, 22 (2015) 90-97.
- [103] Center for Drug Evaluation and Research, Zuplenz orally dissolving film; ondansetron 4 and 8 mg, *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s)*, 2010.
Available: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022524Orig1s000ClinPharmR.pdf [accessed: 09 November 2015]
- [104] K.C. Sekhar, K.V. Naidu, Y.V. Vishnu, R. Gannu, V. Kishan, Y.M. Rao, Transbuccal delivery of chlorpheniramine maleate from mucoadhesive buccal patches, *Drug Delivery*, 15 (2008) 185-191.
- [105] European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the investigation of bioequivalence, London, United Kingdom, 2010.
- [106] J.R. Vane, Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature: New Biology*, 231 (1971) 232-235.
- [107] E.C. Huskisson, D.L. Woolf, H.W. Balme, J. Scott, S. Franklin, Four new anti-inflammatory drugs: Responses and variations, *British Medical Journal*, 1 (1976) 1048-1049.
- [108] Mibe GmbH Arzneimittel, Gabrielen N 50 mg Zulassungsnummer 74245.00.00, Fachinformation, Brehna, Deutschland, 2014.
- [109] Food and Drug Administration (FDA), Drugs@fda: FDA approved drug products, Available: www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/, [accessed 06 June 2015].
- [110] Rote Liste Service GmbH, Ketoprofen, Rote Liste, available: online.rote-liste.de [accessed: 15 June 2015].
- [111] C.D. Herzfeldt, R. Kümmel, Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 9 (1983) 767-793.
- [112] M. Tubic-Grozdanis, M. Bolger, P. Langguth, Application of gastrointestinal simulation for extensions for biowaivers of highly permeable compounds, *The AAPS Journal*, 10 (2008) 213-226.
- [113] R. Sanghvi, D. Evans, S.H. Yalkowsky, Stacking complexation by nicotinamide: A useful way of enhancing drug solubility, *International Journal of Pharmaceutics*, 336 (2007) 35-41.
- [114] H. Ammon, Ketoprofen, *Hunnius Pharmazeutisches Wörterbuch*, 9, De Gruyter, Verlag Walter Berlin, Deutschland, (2004) 836.

-
- [115] P. Ghezzi, G. Melillo, C. Meazza, S. Sacco, L. Pellegrini, C. Asti, S. Porzio, A. Marullo, V. Sabbatini, G. Caselli, Bertini R, Differential contribution of R and S isomers in ketoprofen anti-inflammatory activity: Role of cytokine modulation, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 287 (1998) 969-974.
- [116] L. Maggi, E.O. Machiste, M.L. Torre, U. Conte, Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 48 (1999) 37-42.
- [117] N.A. Kasim, M. Whitehouse, C. Ramachandran, M. Bermejo, H. Lennernäs, A.S. Hussain, H.E. Junginger, S.A. Stavchansky, K.K. Midha, V.P. Shah, G.L. Amidon, Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification, *Molecular Pharmaceutics*, 1 (2004) 85-96.
- [118] L. Yu, G. Amidon, J. Polli, H. Zhao, M. Mehta, D. Conner, V. Shah, L. Lesko, M.L. Chen, V.H. Lee, A. Hussain, Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions, *Pharmaceutical Research*, 19 (2002) 921-925.
- [119] I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.V. Ramenskaya, B. Abrahamsson, S. Kopp, P. Langguth, J.E. Polli, V.P. Shah, D. Groot, D.M. Barends, Dressman JB, Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: Ketoprofen, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101 (2012) 3593-3603.
- [120] F. Boscó, M.A. Miranda, New trends in photobiology photosensitizing drugs containing the benzophenone chromophore, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 43 (1998) 1-26.
- [121] M. Gantiva, A. Yurquina, F. Martínez, Solution thermodynamics of ketoprofen in ethanol + water cosolvent mixtures, *Journal of Chemical & Engineering Data*, 55 (2010) 113-118.
- [122] H.J. Ann, K.M. Kim, J. Choi, C. Kim, Effects of cyclodextrin derivatives on bioavailability of ketoprofen, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 23 (1997) 397-401.
- [123] J.J. Sheng, N.A. Kasim, R. Chandrasekharan, G.L. Amidon, Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (2006) 306-314.
- [124] P. Patil, S. Shrivastava, Fast dissolving oral films: An innovative drug delivery system, *International Journal of Science and Research*, 3 (2014) 2088-2093.
- [125] P. Nagar, I. Chauhan, M. Yasir, Insights into polymers: Film formers in mouth dissolving films, *Drug Invention Today*, 3 (2011) 280-289.

- [126] Y. Murata, T. Isobe, K. Kofuji, N. Nishida, R. Kamaguchi, Preparation of fast dissolving films for oral dosage from natural polysaccharides, *Materials*, 3 (2010) 4291-4299.
- [127] L. Shia, W. Xua, Q. Caoa, M. Yanga, J. Cui, Preparation, characterization and in vitro evaluation of a polyvinyl alcohol/sodium alginate based orodispersible film containing sildenafil citrate, *Die Pharmazie*, 69 (2014) 327-334.
- [128] D. El-Setouhy, N. El-Malak, Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film, *AAPS PharmSciTech*, 11 (2010) 1018-1025.
- [129] F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti, F. Selmin, L. Montanari, Fast dissolving films made of maltodextrins, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (2008) 895-900.
- [130] T.H. Sagban, K.Y. Ismail, Formulation and evaluation of orodispersible film of sildenafil citrate, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (2014) 81-86.
- [131] C. Woertz, P. Kleinebudde, Development of orodispersible polymer films with focus on the solid state characterization of crystalline loperamide, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94 (2015) 52-63.
- [132] A. Kumar, P.K. Sharma, A. Ali, HPMC/CMC based fast dissolvable oral films of an anxiolytic: In vitro drug release and texture analysis, *International Journal of Drug Delivery*, 5 (2013) 344.
- [133] P.K. Kulkarni, D. Mudit, K. Gunashekara, A. Shahnawaz, M. Singh, A. Kulkarni, Formulation and evaluation of mouth dissolving film containing rofecoxib, *International Research Journal of Pharmacy*, 2 (2011) 273-278.
- [134] J.G. Patel, A.D. Modi, Formulation, optimization and evaluation of levocetirizine dihydrochloride oral thin strip, *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 4 (2012) 35-36.
- [135] R. Sharma, R. Parikh, M. Gohel, M. Soniwala, Development of taste masked film of valdecoxib for oral use, *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69 (2007) 320-323.
- [136] A. Kulkarni, H. Deokule, M. Mane, D. Ghadge, Exploration of different polymers for use in the formulation of oral fast dissolving strips, *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 2 (2010) 33-35.
- [137] A. Singh, W. Lawrence, J. Autian, Embryonic-fetal toxicity and teratogenic effects of a group of methacrylate esters in rats, *Journal of Dental Research*, 51 (1972) 1632-1638.

-
- [138] J.F. Borzelleca, P.S. Larson, G.R. Hennigar Jr, E.G. Huf, E.M. Crawford, R.B. Smith Jr, Studies on the chronic oral toxicity of monomeric ethyl acrylate and methyl methacrylate, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 6 (1964) 29-36.
- [139] C.J. Powell, Colonic toxicity from pancreatins: A contemporary safety issue, *The Lancet*, 353 (1999) 911-915.
- [140] European Food Safety Authority (EFSA), Scientific opinion on the use of basic methacrylate copolymer as a food additive, *EFSA Journal*, 8 (2010) 1513.
- [141] Europäische Kommission, Verordnung (EU) Nr. 231/2012, 2012.
- [142] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Uniformity of content of single-dose preparations (2.9.6.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [143] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Uniformity of dosage units (2.9.40.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [144] G.G. Stokes, On the effect of the internal friction of fluids on the motion of pendulums, *Transactions of the Cambridge Philosophical Society*, 9 (1851) 8.
- [145] K.B. Liew, Y.T. Tan, K.K. Peh, Effect of polymer, plasticizer and filler on orally disintegrating film, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40 (2014) 110-119.
- [146] P. Lakshmi, J. Sreekanth, A. Sridharan, Formulation development of fast releasing oral thin films of levocetirizine dihydrochloride with Eudragit® EPO and optimization through taguchi orthogonal experimental design, *Asian Journal of Pharmaceutics*, 5 (2011) 84.
- [147] S. Kalyan, M. Bansal, Recent trends in the development of oral dissolving film, *International Journal of PharmTech Research*, 4 (2012) 725-733.
- [148] DIN Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 14477:2004-06 Verpackung, flexible Packstoffe - Bestimmung der Durchstoßfestigkeit, Beuth Verlag, Berlin, 2004.
- [149] DIN Deutsches Institut für Normung, DIN EN 10002-1:2001 Metallische Werkstoffe, Zugversuch, Teil 1: Prüfung bei Raumtemperatur, Beuth Verlag, Berlin, 2001.
- [150] F. Cilurzo, I.E. Cupone, P. Minghetti, S. Buratti, C.G.M. Gennari, L. Montanari, Diclofenac fast-dissolving film: Suppression of bitterness by a taste-sensing system, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37 (2011) 252-259.

- [151] T. Young, Course of lectures on natural philosophy and the mechanical arts, Volume I, London, 1807.
- [152] T. Wu, W. Pan, J. Chen, R. Zhang, Studies of the drug permeability and mechanical properties of free films prepared by cellulose acetate pseudolatex coating system, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26 (2000) 95-102.
- [153] G.E. Hildebrand, C.C. Müller-Goymann, Ketoprofen sodium: Preparation and its formation of mixed crystals with ketoprofen, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86 (1997) 854-857.
- [154] Y. Hong Lu, C. Bun Ching, Physicochemical properties, binary and ternary phase diagrams of ketoprofen, *Chirality*, 16 (2004) 541-548.
- [155] R.G. Gonnade, S. Iwama, R. Sugiwake, K. Manoj, H. Takahashi, H. Tsue, R. Tamura, Occurrence of spontaneous resolution of ketoprofen with a racemic crystal structure by simple crystallization under nonequilibrium preferential enrichment conditions, *Chemical Communications*, 48 (2012) 2791-2793.
- [156] I. Weissbuch, L. Addadi, L. Leiserowitz, Molecular recognition at crystal interfaces, *Science*, 253 (1991) 637-645.
- [157] C. Stoica, P. Verwer, H. Meekes, P.J.C.M. van Hoof, F.M. Kaspersen, E. Vlieg, Understanding the effect of a solvent on the crystal habit, *Crystal Growth & Design*, 4 (2004) 765-768.
- [158] R.S. Tipson, Theory, scope, and methods of recrystallization, *Analytical Chemistry*, 22 (1950) 628-636.
- [159] I. Stoltenberg, G. Winzenburg, J. Breitreutz, Solid oral dosage forms for children - formulations, excipients and acceptance issues, *European Industrial Pharmacy*, (2011) 4-7.
- [160] T. Heikkilä, J. Salonen, J. Tuura, N. Kumar, T. Salmi, D.Y. Murzin, M.S. Hamdy, G. Mul, L. Laitinen, A.M. Kaukonen, J. Hirvonen, V.-P. Lehto, Evaluation of mesoporous TCPSi, MCM-41, SBA-15, and TUD-1 materials as API carriers for oral drug delivery, *Drug Delivery*, 14 (2007) 337-347.
- [161] P. Kinnari, E. Mäkilä, T. Heikkilä, J. Salonen, J. Hirvonen, H.A. Santos, Comparison of mesoporous silicon and non-ordered mesoporous silica materials as drug carriers for itraconazole, *International Journal of Pharmaceutics*, 414 (2011) 148-156.
- [162] T. Linnell, H.A. Santos, E. Mäkilä, T. Heikkilä, J. Salonen, D.Y. Murzin, N. Kumar, T. Laaksonen, L. Peltonen, J. Hirvonen, Drug delivery formulations of ordered and nonordered mesoporous silica: Comparison of three drug loading methods, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (2011) 3294-3306.

-
- [163] R. Mellaerts, J.A.G. Jammaer, M. van Speybroeck, H. Chen, J. van Humbeeck, P. Augustijns, G. van den Mooter, J.A. Martens, Physical state of poorly water soluble therapeutic molecules loaded into SBA-15 ordered mesoporous silica carriers: A case study with itraconazole and ibuprofen, *Langmuir*, 24 (2008) 8651-8659.
- [164] M. Vallet-Regi, A. Rámila, R.P. del Real, J. Pérez-Pariente, A new property of MCM-41: Drug delivery system, *Chemistry of Materials*, 13 (2001) 308-311.
- [165] A. Abd-elbary, M.A. El Nabarawi, D.H. Hassen, A.A. Taha, Inclusion and characterization of ketoprofen into different mesoporous silica nanoparticles using three loading methods, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (2014) 183-191.
- [166] J. Salonen, L. Laitinen, A.M. Kaukonen, J. Tuura, M. Björkqvist, T. Heikkilä, K. Vähä-Heikkilä, J. Hirvonen, V.P. Lehto, Mesoporous silicon microparticles for oral drug delivery: Loading and release of five model drugs, *Journal of Controlled Release*, 108 (2005) 362-374.
- [167] J.H. Finke, S. Melzig, A. Kwade, Embedding of a poorly water-soluble drug in silica particle systems for the application in orodispersible films, in: 1st European Conference on Pharmaceutics: Drug Delivery, Reims, France, 2015.
- [168] V. Ambroggi, L. Perioli, F. Marmottini, O. Accorsi, C. Pagano, M. Ricci, C. Rossi, Role of mesoporous silicates on carbamazepine dissolution rate enhancement, *Microporous and Mesoporous Materials*, 113 (2008) 445-452.
- [169] T. Heikkilä, J. Salonen, J. Tuura, M.S. Hamdy, G. Mul, N. Kumar, T. Salmi, D.Y. Murzin, L. Laitinen, A.M. Kaukonen, J. Hirvonen, V.P. Lehto, Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system, *International Journal of Pharmaceutics*, 331 (2007) 133-138.
- [170] A.L. Doadrio, E.M. Sousa, J.C. Doadrio, J. Pérez Pariente, I. Izquierdo-Barba, M. Vallet-Regí, Mesoporous SBA-15 HPLC evaluation for controlled gentamicin drug delivery, *Journal of Controlled Release*, 97 (2004) 125-132.
- [171] B. Hancock, M. Parks, What is the true solubility advantage for amorphous pharmaceuticals?, *Pharmaceutical Research*, 17 (2000) 397-404.
- [172] Y. Zhang, J. Wang, X. Bai, T. Jiang, Q. Zhang, S. Wang, Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs, *Molecular Pharmaceutics*, 9 (2012) 505-513.

- [173] Y. Sakuda, A. Ito, M. Sasatsu, Y. Machida, Preparation and evaluation of medicinal carbon oral films, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58 (2010) 454-457.
- [174] E.M. Hoffmann, Flexible Arzneistoffbeladung orodispersibler Filme durch Bedrucken, Dissertation, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2012.
- [175] D. Satyanarayana, K. Keshavarao, Fast disintegrating films containing anastrozole as a dosage form for dysphagia patients, *Archives of Pharmacal Research*, 35 (2012) 2171-2182.
- [176] R. Gowthami, H. Sujitha, T.Nagaraju, M. Rajashekar, K. Murali Krishna, Y. Shravan Kumar, Y. Madhusudhan Rao, Formulation and evaluation of sumatriptan succinate fast disintegrating films and tablets, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 6 (2013) 2087-2096
- [177] E. M. Hoffmann, M. Preis, G. Akyüz, Ö. Son, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, Comparison of different disintegration tests for oral soluble films, *AAPS Annual Meeting*, Washington DC, 2011.
- [178] DIN Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 527-1 Bestimmung der Zugeigenschaften Teil 1: Allgemeine Grundsätze, Beuth Verlag, Berlin, 1996.
- [179] DIN Deutsches Institut für Normung, DIN EN ISO 204:2009-10 Metallische Werkstoffe - Einachsiger Zeitstandversuch unter Zugbeanspruchung – Prüfverfahren, Beuth Verlag, Berlin, 2009.
- [180] F.J. Bunick, F. Lin, Adding fumaric acid to reduce throat burn sensation, Patent, United States of America, US6627214 B1, 2003.
- [181] A.M. Schobel, S.S. Vangala, Solid dosage form containing a taste masked active agent, Patent, United States of America, US20150157717 A1, 2015.
- [182] E. Jantratid, V. De Maio, E. Ronda, V. Mattavelli, M. Vertzoni, J.B. Dressman, Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37 (2009) 434-441.
- [183] Food and Drug Administration (FDA), Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system, Rockville, MD, United States of America, 2000.

-
- [184] G. Amidon, H. Lennernäs, V. Shah, J. Crison, A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharmaceutical Research*, 12 (1995) 413-420.
- [185] E.S. Kostewicz, B. Abrahamsson, M. Brewster, J. Brouwers, J. Butler, S. Carlert, P.A. Dickinson, J. Dressman, R. Holm, S. Klein, J. Mann, M. McAllister, M. Minekus, U. Muenster, A. Müllertz, M. Verwei, M. Vertzoni, W. Weitschies, P. Augustijns, In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 57 (2014) 342-366.
- [186] S. Klein, The use of biorelevant dissolution media to forecast the in vivo performance of a drug, *The AAPS Journal*, 12 (2010) 397-406.
- [187] C. Reppas, H.-D. Friedel, A. Barker, L. Buhse, T. Cecil, S. Keitel, J. Kraemer, J.M. Morris, V. Shah, M. Stickelmeyer, C. Yomota, C. Brown, Biorelevant in vitro performance testing of orally administered dosage forms – workshop report, *Pharmaceutical Research*, 31 (2014) 1867-1876.
- [188] M. Guhmann, M. Thommes, F. Gerber, N. Pöllinger, S. Klein, J. Breitzkreutz, W. Weitschies, Design of biorelevant test setups for the prediction of diclofenac in vivo features after oral administration, *Pharmaceutical Research*, 30 (2013) 1483-1501.
- [189] A. Dahan, J. Miller, G. Amidon, Prediction of solubility and permeability class membership: Provisional BCS classification of the world's top oral drugs, *The AAPS Journal*, 11 (2009) 740-746.
- [190] A. Lydon, C. Murray, J. McGinley, R. Plant, F. Duggan, G. Shorten, Cisapride does not alter gastric volume or pH in patients undergoing ambulatory surgery, *Canadian Journal of Anesthesia*, 46 (1999) 1181-1184.
- [191] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM) Recommendations on dissolution testing (5.17.1.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [192] S. Blanquet, E. Zeijdner, E. Beyssac, J.-P. Meunier, S. Denis, R. Havenaar, M. Alric, A dynamic artificial gastrointestinal system for studying the behavior of orally administered drug dosage forms under various physiological conditions, *Pharmaceutical Research*, 21 (2004) 585-591.
- [193] G. Garbacz, R.-S. Wedemeyer, S. Nagel, T. Giessmann, H. Mönnikes, C.G. Wilson, W. Siegmund, W. Weitschies, Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics in vivo physical stresses, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (2008) 421-428.

- [194] K. Müller, C. Figueroa, C. Martínez, M. Medel, E. Obreque, A. Peña-Neira, I. Morales-Bozo, H. Toledo, R.O. López-Solis, Measurement of saliva volume in the mouth of members of a trained sensory panel using a beetroot (*beta vulgaris*) extract, *Food Quality and Preference*, 21 (2010) 569-574.
- [195] F. Lagerlof, C. Dawes, The volume of saliva in the mouth before and after swallowing, *Journal of Dental Research*, 63 (1984) 618-621.
- [196] J.K. Lam, Y. Xu, A. Worsley, I.C. Wong, Oral transmucosal drug delivery for pediatric use, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73 (2014) 50-62.
- [197] N. Zwier, M.C. Huysmans, D.H. Jager, J. Ruben, E.M. Bronkhorst, G.J. Truin, Saliva parameters and erosive wear in adolescents, *Caries Research*, 47 (2013) 548-552.
- [198] M. Hermes, Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat, Dissertation, Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2012.
- [199] T. Russell, R. Berardi, J. Barnett, L. Dermentzoglou, K. Jarvenpaa, S. Schmaltz, J. Dressman, Upper gastrointestinal pH in seventy-nine healthy, elderly, north American men and women, *Pharmaceutical Research*, 10 (1993) 187-196.
- [200] B.D. Shen, C.Y. Shen, X.D. Yuan, J.X. Bai, Q.Y. Lv, H. Xu, L. Dai, C. Yu, J. Han, H.L. Yuan, Development and characterization of an orodispersible film containing drug nanoparticles, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (2013) 1348-1356.
- [201] G.M. El-Mahrouk, O.N. El-Gazayerly, A.A. Aboelwafa, M.S. Taha, Chitosan lactate wafer as a platform for the buccal delivery of tizanidine HCl: In vitro and in vivo performance, *International Journal of Pharmaceutics*, 467 (2014) 100-112.
- [202] A.Q.J. Low, J. Parmentier, Y.M. Khong, C.C.E. Chai, T.Y. Tun, J.E. Berania, X. Liu, R. Gokhale, S.Y. Chan, Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films, *International Journal of Pharmaceutics*, 455 (2013) 138-147.
- [203] J.S. Boateng, K.H. Matthews, A.D. Auffret, M.J. Humphrey, H.N. Stevens, G.M. Eccleston, 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 (2009) 66-72.
- [204] F.J. McInnes, P. Thapa, A.J. Baillie, P.G. Welling, D.G. Watson, I. Gibson, A. Nolan, H. Stevens, In vivo evaluation of nicotine lyophilised nasal insert in sheep, *International Journal of Pharmaceutics*, 304 (2005) 72-82.

-
- [205] H.K. Batchelor, N. Fotaki, S. Klein, Paediatric oral biopharmaceutics: Key considerations and current challenges, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 73 (2014) 102-126.
- [206] S. Azarmi, W. Roa, R. Löbenberg, Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms, *International Journal of Pharmaceutics*, 328 (2007) 12-21.
- [207] M. Pein, M. Preis, C. Eckert, F.E. Kiene, Taste-masking assessment of solid oral dosage forms – A critical review, *International Journal of Pharmaceutics*, 465 (2014) 239-254.
- [208] M. Sund-Levander, C. Forsberg, L.K. Wahren, Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: A systematic literature review, *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 16 (2002) 122-128.
- [209] Y. Kobayashi, M. Habara, H. Ikezaki, R. Chen, Y. Naito, K. Toko, Advanced taste sensors based on artificial lipids with global selectivity to basic taste qualities and high correlation to sensory scores, *Sensors*, 10 (2010) 3411-3443.
- [210] K. Woertz, C. Tissen, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 51 (2010) 497-506.
- [211] M. Yazdani, K. Briggs, C. Jankovsky, A. Hawi, The "high solubility" definition of the current FDA guidance on biopharmaceutical classification system may be too strict for acidic drugs, *Pharmaceutical Research*, 21 (2004) 293-299.
- [212] L.S. Schanker, P.A. Shore, B.B. Brodie, C.A.M. Hogben, Absorption of drugs from the stomach 1. The rat, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 120 (1957) 528-539.
- [213] C.A.M. Hogben, D.J. Tocco, B.B. Brodie, L.S. Schanker, On the mechanism of intestinal absorption of drugs, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 125 (1959) 275-282.
- [214] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (1997) 3-25.
- [215] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Tablets, *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [216] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Friability of uncoated tablets (2.9.7.), *European Pharmacopoeia*, 8.0, Strasbourg, France, 2014.

- [217] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Disintegration of tablets and capsules (2.9.1.), European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [218] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Resistance to crushing of tablets (2.9.8.), European Pharmacopoeia, 8.0, Strasbourg, France, 2014.
- [219] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1), ICH Guideline, 1994.
- [220] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Validation of chromatographic methods, Reviewer Guidance, 1994.
- [221] D. Beilke, M. Preis, Zerfallsprüfung von Schmelzfilmen, Technopharm, 6 (2014) 334.
- [222] T.J. Franz, Percutaneous absorption. On the relevance of in vitro data, Journal of Investigative Dermatology, 64 (1975) 190-195.
- [223] P. Kleinebudde, Pharmazeutische Pellets durch Extrudieren, Sphäronisieren: Herstellung, Eigenschaften, Modifizierung, Habilitationsschrift, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 1997.

8 Publikationen

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits in Fachjournalen oder auf Konferenzen veröffentlicht.

Research Paper:

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein-Hackelbusch, J. Breitzkreutz, A new dissolution method for orodispersible films, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 98 (2016) 20-25.

Review Paper:

R. Krampe, C. Visser, E. Frijlink, J. Breitzkreutz, H. Woerdenbag, M. Preis, Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes, Expert opinion on drug delivery, (2015) online verfügbar: <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1118048>

Vorträge:

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, A new dissolution method for orodispersible films and minitables, 9th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2014, Lissabon, Portugal

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Herstellung und Eigenschaften orodispersibler Filme, FAH Informationsveranstaltung: Orodispersible Arzneiformen (insbesondere Filme, Tabletten, Minitabletten) – Darreichungsformen mit hohem Innovations- und Marktpotential, 2014, Bonn, Deutschland

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Taste masked orodispersible films containing ketoprofen, 2013, PSSRC annual Symposium, Lille, Frankreich

Poster (Erstautor):

R. Krampe, D. Sieber, C. Stolze, V. Lenhart, M. Preis, J. Breitzkreutz, Fillet: A New Dosage Form Combining Orodispersible Films and Orodispersible Tablets - Influence of Different Films and Tablets, 1st European Conference on Pharmaceutics, 2015, Reims, Frankreich

R. Krampe, D. Sieber, M. Sacha, E. Haltner-Ukomado, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz Interrelation between disintegration, dissolution and permeation of orodispersible films (ODFs) containing ketoprofen, 2014, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, USA

R. Krampe, J. Quodbach, V. Lenhard, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Orodispersible films: A novel method for the evaluation of mechanical properties during disintegration, 6th Eupfi conference, Athen, Griechenland

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Orodispersible films: Taste masking strategies and their evaluation by an e-tongue. 9th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2014, Lissabon, Portugal

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Influence of different solvents on the properties of orodispersible films, 2013, 5th Eupfi conference, Barcelona, Spanien

Poster (Zweit- und Drittautor):

D. Sieber, R. Krampe, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Fillet: A New Dosage Form Combining Orodispersible Films and Orodispersible Tablets Preparation concepts, 1st European Conference on Pharmaceutics, 2015, Reims, Frankreich

M. Sacha, A. Fargier, R. Krampe, D. Sieber, P. Kleinbudde, J. Breitzkreutz, E. Haltner, Correlation between dissolution and buccal permeation of ketoprofen orodispersible films, 1st European Conference on Pharmaceutics, 2015, Reims, Frankreich

D. Sieber, R. Krampe, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Critical Evaluation of Different Disintegration Testers for Orodispersible Minitablets Regarding their Correlation with In Vivo Data, 2014, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, USA

D. Sieber, R. Krampe, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Hot Melt Ram Extrusion of Polymethacrylates – A Suitable Taste Masking Approach for Orodispersible Minitablets?, 6th Eupfi conference, Athen, Griechenland

D. Sieber, R. Krampe, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Performance verification of the novel disintegration tester od-mate for orodispersible tablets and minitables, 9th Worldmeeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 2014, Lissabon, Portugal

D. Sieber, R. Krampe, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Critical evaluation of disintegration tests regarding their suitability for OD(M)Ts, 2013, 5th Eupfi conference, Barcelona, Spanien

Veröffentlichte Sachberichte:

R. Krampe, D. Sieber, M. Pein, P. Kleinebudde, J. Breitzkreutz, Geschmacksoptimierte Arzneizubereitungen, FAH (Forschungsvereinigung der Arzneimittel-Hersteller e.V.) Abschlussbericht des IGF Vorhabens 17435 N, online verfügbar unter:

<http://www.fah-sinzig.de/site/fileadmin/docs/2014/Abschlussbericht-17435N-orodispersible-Arzneiformen.pdf>, 2014

9 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz, danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis. Besonders hervorheben möchte ich die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit ohne eine enge Fokussierung ausschließlich auf das Dissertationsthema. In Erinnerung bleiben wird mir seine immer fundierte, diskussionsoffene Unterstützung, seine Kenntnis über aktuelle Fragestellungen im Fachgebiet und sein Vertrauen in meine Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde danke ich für die Übernahme des Koreferats sowie die vielen konstruktiven Anregungen, die das Thema teilweise auch aus einem anderen Blickwinkel betrachteten.

Beiden Professoren danke ich für die exzellente Betreuung während meiner Tätigkeit, die nicht nur den fachlichen Bereich betraf, sondern auch eine durchgehende finanzielle Sicherheit und die Schaffung einer sehr angenehmen, kollegialen Atmosphäre im Institut beinhaltete. Vor allem die vielen Besuche auch weltweiter Konferenzen ermöglichten mir Kontakte in die internationale wissenschaftliche Fachwelt zu knüpfen und unterschiedlichste Herangehensweisen an Probleme kennenzulernen.

Frau Dr. Miriam Pein danke ich für die fachliche Unterstützung und die vielen kritischen Diskussionen über die in dieser Arbeit neu entwickelten Methoden.

Herrn Dr. Klaus Knop danke ich für die Hilfsbereitschaft und die Unterstützung in den Fokus-Gruppen.

Frau Carolina Visser, Herrn Dr. Herman Woerdenbag, Herrn Prof. Dr. Henderik Frijlink und Frau Dr. Maren Preis danke ich für die gute Zusammenarbeit im Bereich der orodispersiblen Filme und die Mitarbeit an der Veröffentlichung "Oromucosal film preparations: Critical issues and problem solving in development in large or small scale manufacture, Expert opinion on drug delivery".

Frau Dr. Christina Wörtz und Frau Sandra Lindert danke ich für die Mitarbeit bei den Viskositätsmessungen arzneistofffreier Filmzubereitungen.

Herrn Dr. Andrew Fussell und Herrn Dr. Herman Offerhaus danke ich für die Möglichkeit und Hilfe bei der Vermessung der Filme mittels Kohärenter-Anti-Stokes-Raman-Streuung.

Frau Yasmin Thabet, Herrn Marius Graband und Herrn Dr. Dieter Lubda danke ich für die Idee zur und Hilfe bei der Entwicklung der orodispersiblen Filme mit ketoprofenbeladenen Silica-Partikeln. Der Firma Merck Millipore (Darmstadt, Deutschland) danke ich für die Finanzierung dieses Projektes.

Herrn Daniel Sieber danke ich für die Herstellung der mittels „Stempel & Filter Methode“ vermessenen orodispersiblen Minitabletten.

Herrn Dr. Julian Quodbach, Frau Dr. Miriam Pein und Herrn Vincent Lenhardt danke ich für die Mithilfe bei der Entwicklung der „Dehnung- & Bruch-Methode“.

Herrn Stefan Stich und Herrn Gerd Büttgenbach sowie den Mitarbeitern in der Feinmechanik danke ich für die Anfertigung technischer Zeichnungen und den Bau der Apparaturen für die „Stempel & Filter Methode“ sowie die „Dehnung- & Bruch-Methode“.

Herrn Daniel Sieber, Frau Chritina Stolze, Herrn Vincent Lenhart und Herrn Dennis Steinhoff danke ich für die Mitarbeit bei der Entwicklung der Kompositarzneiform.

Für die engagierte Mitarbeit während des Wahlpflichtpraktikums danke ich Frau Anna Steeger und Frau Katharina Krug.

Frau Annemarie Schmitz danke ich für die finanzielle Koordination des IGF Vorhaben 17435 N.

Dem AIF danke ich für die Finanzierung eines Teils dieser Arbeit, dem IGF Vorhaben 17435 N.

Frau Dr. Elenore Haltner-Ukomado und Herrn Manuel Sacha sowie der Firma Across Barriers (Saarbrücken, Deutschland) danke ich für die Durchführung der Permeationsmessungen.

Allen Arbeitsgruppenmitgliedern, danke ich für die hilfsbereite, kollegiale Zusammenarbeit und die erfolgreichen gemeinsamen Konferenzen, die die Promotionszeit unvergesslich gemacht haben.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern für die durchgehende Unterstützung vor und während der Promotionszeit.

Zuletzt möchte ich mich bei Kim für die andauernde Unterstützung und das Ertragen teilweise angespannter und gestresster Laune sowie das geduldige Anhören der immer wiederkehrenden Probevorträge bedanken.