

Herstellung oraler Mehrkompartiment-Filme zur Optimierung von Stabilität, Handhabung und Wirkstofffreisetzung

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Anja Maria Vanessa Göbel
aus Düsseldorf

Langenfeld, Dezember 2023

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

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Breitzkreutz

2. Prof. Dr. Anne Seidlitz

Tag der mündlichen Prüfung: 02.05.2024

1 Publikationen

1.1 Forschungsartikel

Artikel 1

Alopaeus, J. F., Göbel, A., Breitzkreutz, J., Sande, S.A., Tho, I., 2021. Investigation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexation of two poorly soluble model drugs and their taste-sensation - Effect of electrolytes, freeze-drying and incorporation into oral film formulations. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 61, 102245.

Das Manuskript entstand durch eine Zusammenarbeit der genannten Autoren. Die Beiträge aller Autoren zum Manuskript sind in Tabelle I aufgeführt. Die Idee und das Studiendesign wurden von Julia Alopaeus und Ingunn Tho entwickelt. Die praktischen Arbeiten wurden von Julia Alopaeus und Anja Göbel durchgeführt. Die Auswertung und die Anfertigung des ersten Manuskripts erfolgten durch Julia Alopaeus. Das Manuskript wurde durch Anja Göbel, Jörg Breitzkreutz, Sverre-Arne Sande und Ingunn Tho überarbeitet.

I Bewertung der Autorenschaft: *Investigation of hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complexation of two poorly soluble model drugs and their taste-sensation - Effect of electrolytes, freeze-drying and incorporation into oral film formulations. Anteile der Beiträge in %.*

Autor/In	Idee	Studiendesign	Experimentelles	Auswertung	Manuskript
Julia Alopaeus	50	50	80	100	60
Anja Göbel	0	0	20	0	10
Jörg Breitzkreutz	0	0	0	0	10
Sverre-Arne Sande	0	0	0	0	10
Ingunn Tho	50	50	0	0	10

Artikel 2

Göbel, A., Bassi da Silva, J., Cook, M., Breitzkreutz, J., 2021. Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models. *Int. J. Pharm.*, 121233.

Das Manuskript entstand durch eine Zusammenarbeit der genannten Autoren. Die Beiträge aller Autoren sind in Tabelle II aufgeführt. Die Idee und das Studiendesign kamen von Anja Göbel und Jörg Breitzkreutz. Die praktischen Versuche wurden von Anja Göbel und Jessica Bassi da Silva

Publikationen

durchgeführt. Die Auswertung wurde durch Anja Göbel durchgeführt und durch Jörg Breitzkreutz unterstützt. Das Manuskript wurde von Anja Göbel und Michael Cook verfasst und durch Jörg Breitzkreutz und Jessica Bassi da Silva überarbeitet.

II Bewertung der Autorenschaft: *Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models. Anteile der Beiträge in %.*

Autor/In	Idee	Studiendesign	Experimentelles	Auswertung	Manuskript
Anja Göbel	90	80	80	90	70
Jessica Bassi da Silva	0	0	20	0	10
Michael Cook	0	20	0	0	10
Jörg Breitzkreutz	10	0	0	10	10

Artikel 3

Göbel, A., Breitzkreutz, J., 2022. Concept of orodispersible or mucoadhesive „Tandem films“ and their pharmaceutical realization. *Pharmaceutics*, 14(2), 264.

Das Manuskript entstand durch eine Zusammenarbeit der genannten Autoren. Die Beiträge aller Autoren zum Manuskript sind in Tabelle III aufgeführt. Die Idee kam zu gleichen Anteilen von Anja Göbel und Jörg Breitzkreutz. Das Studiendesign wurde durch Anja Göbel entwickelt. Alle praktischen Arbeiten und die Auswertung wurden von Anja Göbel durchgeführt. Das Manuskript wurde von Anja Göbel geschrieben und durch Jörg Breitzkreutz überarbeitet.

III Bewertung der Autorenschaft: *Concept of orodispersible or mucoadhesive „Tandem films“ and their pharmaceutical realization. Anteile der Beiträge in %.*

Autor/In	Idee	Studiendesign	Experimentelles	Auswertung	Manuskript
Anja Göbel	70	90	100	100	90
Jörg Breitzkreutz	30	10	0	0	10

1.2 Posterbeiträge

Göbel, A., Breitzkreutz, J., 2019. *Preparation of oral two-component “tandem films” by extension of the solvent casting technique*. 11th Conference of the European Paediatric Formulation Initiative, Malmö, Sweden.

Göbel, A., Cook, M., Breitzkreutz, J., 2020. *Evaluation of mucoadhesive buccal films using porcine mucosa and synthetic mucosa-mimetic material*. 12th Conference of the European Paediatric Formulation Initiative, virtual.

Göbel, A., Breitzkreutz, J., 2021. *Development of applicator films for simplified administration*. 12th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, virtual.

Göbel, A., Breitzkreutz, J., 2021. *Orodispersible “tandem” films for fixed-dose combinations of incompatible APIs*. 13th Conference of the European Paediatric Formulation Initiative, virtual.

2 Inhalt

1	Publikationen.....	I
1.1	Forschungsartikel.....	I
1.2	Posterbeiträge.....	III
2	Inhalt.....	IV
3	Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
3.1	Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Reagenzien.....	VIII
3.2	Sonstige verwendete Abkürzungen.....	IX
4	Einleitung.....	1
4.1	Vorteile und Limitationen oraler Filme im Vergleich zu anderen Arzneiformen.....	1
4.2	Applikatoren zur Verbesserung der Handhabbarkeit von Filmen.....	4
4.3	Mukoadhäsive Filme.....	6
4.3.1	Verwendung mukoadhäsiver Polymere zur Herstellung von MBFs.....	6
4.3.2	Herausforderungen bei der Bewertung der Mukoadhäsivität.....	8
4.4	Stabilität von Wirkstoffkombinationen.....	9
4.5	Verwendete Modellarzneistoffe.....	11
5	Ziele der Arbeit.....	15
6	Ergebnisse und Diskussion.....	16
6.1	Konzeptionelle Entwicklung von Tandemfilmen.....	16
6.1.1	Herstellungsverfahren.....	16
6.1.2	Mukoadhäsive Filme mit optimierter Wirkstofffreisetzung.....	16
6.1.3	Verbesserung der Stabilität von Wirkstoffkombinationen.....	18
6.2	Entwicklung und Beurteilung von Rakeleinsätzen zur Herstellung von Tandemfilmen.....	20
6.2.1	Trennschärfe.....	20
6.2.2	Beständigkeit der für die Rakeleinsätze verwendeten Materialien.....	22
6.2.3	Benetzbarkeit.....	24
6.2.4	Fazit.....	25
6.3	Kombination von Lösungen unterschiedlicher Polymere zu Tandemfilmen.....	26
6.3.1	Auswahl der Polymere.....	26
6.3.2	Rheologische Charakterisierung der Polymerlösungen.....	27
6.3.3	Physikochemische Charakterisierung der hergestellten Filme.....	28
6.3.4	Zugprüfung.....	29
6.3.4.1	Eignung verschiedener Probenkörper.....	29
6.3.4.2	Herstellbarkeit und mechanische Eigenschaften der Tandemfilme.....	32
6.3.5	Theoretische Evaluation der Mischbarkeit anhand von Löslichkeitsparametern.....	34

Inhalt

6.3.6	Untersuchung der Mischbarkeit der Polymerlösungen.....	35
6.3.7	Charakterisierung mittels dynamischer Wärmestromdifferenzkalorimetrie.....	36
6.3.8	Fazit.....	38
6.4	Entwicklung von Applikatorfilmen	40
6.4.1	Formulierungsentwicklung eines Bisoprolol-haltigen ODFs	40
6.4.2	Entwicklung der Applikatorformulierungen.....	43
6.4.3	Herstellung und Charakterisierung der Applikatorfilme	45
6.4.4	Fazit.....	46
6.5	Untersuchung und Optimierung von Mukoadhäsivität und Wirkstofffreisetzung.....	48
6.5.1	Einfluss verwendeter Methodenparameter auf die gemessene Adhäsion.....	48
6.5.2	Einfluss der Viskosität filmbildender Polymere	51
6.5.3	Untersuchungen zur Oberflächenfeuchte der tierischen Mukosa.....	53
6.5.4	Formulierungsentwicklung und Vergleich adhäsionssteigernder Polymere.....	54
6.5.5	Weiterführende Charakterisierung der hergestellten Filmzubereitungen.....	57
6.5.5.1	Optische Beurteilung und Faltwiderstand	57
6.5.5.2	Zerfallseigenschaften	58
6.5.5.3	Benetzbarkeit	59
6.5.6	Vergleich biomimetischer Modelle zur Beurteilung der Mukoadhäsion	62
6.5.6.1	Messungen an ösophagealer Mukosa.....	62
6.5.6.2	Messungen am HEMA/AGA-Copolymer.....	63
6.5.6.3	Messungen an Gelatinegelen.....	64
6.5.6.4	Methodenvergleich mittels statistischer Auswertung	65
6.5.7	Fazit und Interpretation hinsichtlich mukoadhäsiver Filmzubereitungen	68
6.5.8	Charakterisierung und Optimierung der Wirkstofffreisetzung.....	69
6.5.9	Fazit in Bezug auf die Wirkstofffreisetzung mukoadhäsiver Filme	73
6.6	Stabilitätsverbesserung einer Wirkstoffkombination.....	74
6.6.1	Charakterisierung der Partikelgröße der wasserunlöslichen Wirkstoffe	74
6.6.2	Stabilität der Wirkstoffe gegenüber Stressbedingungen	75
6.6.3	Voruntersuchungen zur Stabilität ausgewählter Wirkstoffe in ODFs	76
6.6.3.1	Amlodipin-beladene Filme	76
6.6.3.2	Bisoprolol-haltige Filme	80
6.6.3.3	Hydrochlorothiazid-beladene Filme	82
6.6.4	Evaluierung Stabilitäts-beeinflussender Eigenschaften von Filmen	84
6.6.4.1	Untersuchung des Wassergehalts.....	84
6.6.4.2	pH-Wert-Bestimmung der Polymerlösungen und -filme	85

Inhalt

6.6.5	Fazit aus den Voruntersuchungen.....	86
6.6.6	Wirkstoffstabilität in Tandemfilmen und konventionell hergestellten Filmen.....	88
6.6.6.1	Bestimmung des anfänglichen Wirkstoffgehalts	88
6.6.6.2	Langzeitstabilität der Kombinationsfilme.....	90
6.6.6.3	Überprüfung des Oberflächen-pH-Werts	95
6.6.6.4	Betrachtung der Wirkstoffverteilung im Tandemfilm	96
6.6.6.5	Dynamische Wärmestromdifferenzkalorimetrie zur Erfassung gelöster WS ..	98
6.6.7	Fazit zur Stabilität der Kombinationsfilme.....	100
7	Zusammenfassung.....	102
8	Summary.....	104
9	Experimenteller Teil.....	106
9.1	Materialien	106
9.2	Methoden	108
9.2.1	Datenauswertung und Grafiken.....	108
9.2.2	Herstellung der Nassfilmmassen.....	108
9.2.3	Solvent Casting	110
9.2.4	Zuschnitt getrockneter Filme	110
9.2.5	Primärverpackung zugeschnittener Filme.....	110
9.2.6	Herstellung von Tandemfilmen.....	111
9.2.7	Rheologische Untersuchung der Nassfilmmassen	112
9.2.8	Löslichkeits- und Mischbarkeitsuntersuchungen filmbildender Polymere.....	113
9.2.8.1	Löslichkeitsparameter	113
9.2.8.2	Dynamische Wärmestromdifferenzkalorimetrie	113
9.2.9	Morphologische Untersuchung der Filme	114
9.2.9.1	Visuelle und haptische Bewertung.....	114
9.2.9.2	Bestimmung der Masse.....	115
9.2.9.3	Messung der Trockenfilmdicke.....	115
9.2.9.4	Polarisationsmikroskopie.....	115
9.2.9.5	Rasterelektronenmikroskopie	115
9.2.9.6	Konfokale Raman-Mikroskopie.....	116
9.2.9.7	Prüfung der mechanischen Festigkeit der Filme.....	116
9.2.9.8	Zerfallsuntersuchungen.....	117
9.2.9.9	Tropfenkonturanalyse.....	118
9.2.9.10	Bestimmung des Wassergehalts	119
9.2.9.11	Oberflächen-pH-Wert-Bestimmung in den trockenen Filmen.....	119

Inhalt

9.2.10	Mukoadhäsionsuntersuchungen.....	119
9.2.10.1	Messungen am Texturprüfgerät	119
9.2.10.2	Präparation der Mukosa und Herstellung biomimetischer Modelle	120
9.2.11	Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung	122
9.2.11.1	Versuchsaufbau	122
9.2.11.2	Gehaltsbestimmung und freigesetzte Arzneistoffmenge.....	123
9.2.12	Gehaltsbestimmung mittels Hochleistungsflüssigchromatographie.....	124
9.2.12.1	Allgemeine Methodik und Probenvorbereitung	124
9.2.12.2	Simultane Bestimmung von Amlodipin und Hydrochlorothiazid	125
9.2.12.3	Simultane Bestimmung von Bisoprolol und Hydrochlorothiazid	129
9.2.13	Durchführung von Stresstests	133
9.2.14	Langzeit-Stabilitätsuntersuchung	134
9.2.15	Partikelgrößenbestimmung.....	135
10	Literaturverzeichnis.....	X
11	Anhang	XXVI
11.1	Mischungen zur Untersuchung der Mischbarkeit eingesetzter Filmbildner.....	XXVI
12	Danksagung	XXVIII
13	Eidesstattliche Erklärung	XXX

3 Abkürzungsverzeichnis

3.1 Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Reagenzien

Abkürzung	Bedeutung
ACN	Acetonitril
AGA	N-acryloyl-D-glucosamin
Aml	Amlodipinbesilat
Biso	Bisoprololfumarat
CMC-Na	Carboxymethylcellulose-Natrium
HCT	Hydrochlorothiazid
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
MCC	Mikrokristalline Cellulose (engl. <i>microcrystalline cellulose</i>)
PAA	Polyacrylsäure (engl. <i>polyacrylic acid</i>)
PVA	Polyvinylalkohol
PVP	Povidon (engl. <i>polyvinylpyrrolidone</i>)
PVP-CI	Crospovidon (engl. <i>cross-linked polyvinylpyrrolidone</i>)
SA	Natriumalginat (engl. <i>sodium alginate</i>)
SSG	Natriumstärkeglykolat (engl. <i>sodium starch glycolate</i>)
TEC	Triethylcitrat

3.2 Sonstige verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
% m/m	Massenprozent
aq.	In wässriger Lösung
AV	Akzeptanzwert (engl. <i>acceptance value</i>)
δd	Dispersionsanteil des Löslichkeitsparameters
δh	Wasserstoffbrückenbindungsanteil des Löslichkeitsparameters
δp	Polaritätsanteil des Löslichkeitsparameters
δt	Totaler Löslichkeitsparameter
δv	Volumenbezogener Anteil des Löslichkeitsparameters
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie (engl. <i>differential scanning calorimetry</i>)
F_{max}	Maximale Adhäsionskraft
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. <i>high performance liquid chromatography</i>)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
KI	Konfidenzintervall
MBF	Mukoadhäsiver bukkaler Film
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht beurteilbar
n.d.	Nicht detektierbar
ODF	Orodispersibler Film
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch (engl. <i>Pharmacopoeia Europaea</i>)
pHeq	Festkörper-Äquivalent-pH (engl. <i>equivalent pH</i>)
r.F.	Relative Feuchte
SD	Standardabweichung
SSE	Summe der Fehlerquadrate (engl. <i>sum of square errors</i>)
T_g	Glasübergangstemperatur
USP	Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika (engl. <i>United States Pharmacopeia</i>)
VK	Variationskoeffizient
W_a	Adhäsionsarbeit
WS	Wirkstoff

4 Einleitung

4.1 Vorteile und Limitationen oraler Filme im Vergleich zu anderen Arzneiformen

Orodispersible und mukoadhäsive bukkale Filme stellen vergleichsweise neuartige Arzneiformen dar, welche im Umfeld einer zunehmend patientenorientierten Pharmazie wachsendes Interesse erfahren [1]. Die am weitesten verbreitete Methode zur Herstellung solcher filmförmigen Zubereitungen ist die Solvent Casting-Technik [2]. Bei dieser Technologie wird eine Polymerlösung hergestellt, welcher in der Regel ein oder mehrere Wirkstoff(e), Weichmacher und ggf. weitere Bestandteile wie Geschmackskorrigenzien, Farbstoffe und / oder Lösungsvermittler zugegeben werden [3]. Die auf diese Weise hergestellte wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension wird anschließend in eine Form ausgegossen oder, beispielsweise mit Hilfe einer Filmziehbank, ausgezogen und anschließend getrocknet. Im Labormaßstab kommen hierbei überwiegend diskontinuierliche Filmziehbänke zum Einsatz, während im Herstellungsmaßstab kontinuierliche oder semikontinuierliche Beschichtungsanlagen Anwendung finden. Im Anschluss an die Trocknung kann die so ausgezogene Polymerschicht zu Filmstücken zugeschnitten werden, welche üblicherweise eine Größe von etwa 0,8 bis 7,0 cm² aufweisen [4-6].

Filme bringen gegenüber klassischen oralen Arzneiformen wie Tabletten und Kapseln eine Vielzahl von Vorteilen mit, jedoch auch einige Limitationen (Tabelle 1):

*Tabelle 1: Übersicht: Vor- und Nachteile oraler Filme gegenüber herkömmlichen Arzneiformen wie Tabletten oder Kapseln. Die mit * markierten Nachteile werden im Rahmen dieser Arbeit diskutiert und Lösungsvorschläge erarbeitet.*

Vorteile	Nachteile
<p>Umgehen von Schluckbeschwerden und dadurch verbesserte Akzeptanz [2]</p> <p>Einnahme ohne Wasser [2]</p> <p>Möglichkeit, den First-Pass-Effekt zu umgehen / höhere Bioverfügbarkeit möglich [8]</p> <p>Schneller Wirkungseintritt möglich [2]</p>	<p>Begrenzte Wirkstoffbeladung (meist ≤ 25 mg) [7]</p> <p>Hohe Anforderungen an eine Primärverpackung (insbesondere Schutz vor Feuchtigkeit) [2]</p> <p>Eingeschränkte Möglichkeiten zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung *</p> <p>Fehlende / eingeschränkte Möglichkeiten einer Unterteilung oder eines Überzugs *</p> <p>Mögliche Schwierigkeiten bei der Handhabung kleiner und dünner Filme *</p>

Der bedeutendste Vorteil orodispersibler und mukoadhäsiver bukkaler Filme besteht in ihrer besonderen Eignung für Kinder und ältere Patienten, welche bei der Einnahme von Tabletten

häufig Schwierigkeiten haben [9, 10]. Eine weitere Zielgruppe sind Patienten mit Dysphagien aufgrund von Vorerkrankungen wie Parkinson oder Nausea [11, 12]. Orale Filme lösen aufgrund ihres schnellen Zerfalls in der Mundhöhle (orodispersible Filme, ODF) und / oder ihrer Anhaftung an die Mundschleimhaut (mukoadhäsive bukkale Filme, MBF), anders als Tabletten und Kapseln, keine Probleme beim Schlucken der Arzneiform aus. Aufgrund ihrer oftmals besseren Akzeptanz im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten [11] oder Sirup [13] können sie dazu beitragen, die Therapietreue dieser Patientengruppen zu verbessern. Die Möglichkeit einer Einnahme ohne Wasser [2] ermöglicht eine unkomplizierte Anwendung der Arzneiform, auch auf Reisen oder bei beruflichen Verpflichtungen.

Zudem bieten mukoadhäsive Filme die Möglichkeit, den intestinalen First-Pass-Effekt zu umgehen, indem der Wirkstoff nicht über den Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, sondern durch Anhaftung an der Mundschleimhaut unmittelbar in die Blutgefäße aufgenommen wird (oromukosale Absorption). Dies begünstigt eine hohe Bioverfügbarkeit sowie einen schnellen Wirkungseintritt durch ein rasches Anfluten der Wirkstoffe [14, 15].

Ein Beispiel für in Deutschland zugelassene und auf dem Markt befindliche orodispersible Filme ist Emylif® 50 mg (Abbildung 1a). Hierbei handelt es sich um 32 x 22 mm große Riluzol-haltige Filme zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose. [6]. Der zurzeit einzige in Deutschland zugelassene mukoadhäsive Bukkalfilm ist Breakyl® (Abbildung 1b). Dieser enthält Fentanyl in einer Dosierung zwischen 200 und 1200 µg, was durch die Herstellung von Größen von 0,8 bis 4,7 cm² erzielt wird. Breakyl® wird eingesetzt zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, bei denen eine Basistherapie mit Opioiden nicht ausreichend ist [16].

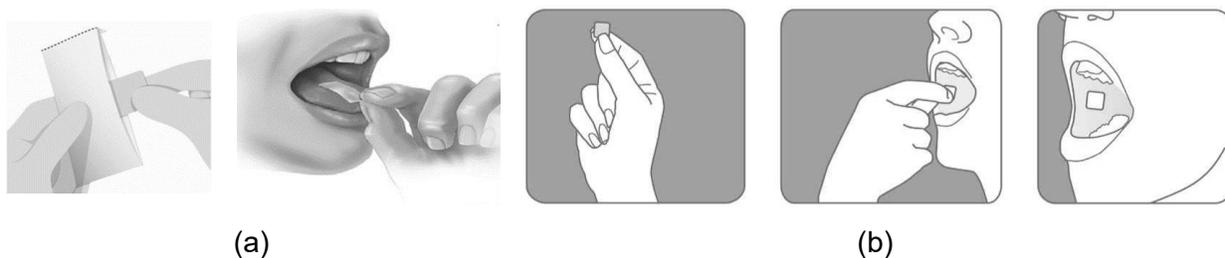


Abbildung 1: Schematische Darstellung und Applikation oraler Filme gemäß Gebrauchsinformation:
(a) ODF Emylif® 50 mg (Zambon) [6]; (b) MBF Breakyl® (Meda) [16].

Eine wesentliche Limitation oraler Filme liegt in der begrenzten möglichen Wirkstoffbeladung, weswegen Filme vor allem für hochpotente Arzneistoffe geeignet sind. Übliche Beladungen oraler Filme umfassen bis zu 25 mg Wirkstoff [7], wobei vereinzelt auch höhere Beladungen mit mehr als 60 mg pro Film beschrieben sind [17, 18]. In diesem Zusammenhang ergibt sich ein weiterer Nachteil herkömmlicher oraler Filme: Arzneiformen mit hochpotenten Wirkstoffen enthalten üblicherweise einen Filmüberzug (Tabletten) bzw. eine wirkstofffreie Hülle (Kapseln), welche

verhindert, dass im Zuge der Einnahme Wirkstoffreste auf den Händen der applizierenden Person verbleiben und in die Umwelt gelangen. Ein solcher Schutz ist bei oralen Filmen, die mittels Solvent Casting aus einer Polymerdispersion hergestellt werden, in der Regel nicht möglich. Weiterhin nimmt die Funktionalität der Hand, zu der beispielsweise Feinmotorik und Greifkraft zählen, ab einem Alter von etwa 65 Jahren ab [19]. Bei geriatrischen Patienten, welche eine wichtige Zielgruppe für orale Filme darstellen, sind somit Schwierigkeiten bei der Handhabung der handelsüblichen kleindimensionierten, dünnen Filme denkbar.

Bedingt durch das Herstellungsverfahren ergibt sich ein weiterer Nachteil oraler Filme: Werden mehrere Wirkstoffe innerhalb eines Films verarbeitet, ist eine Trennung einzelner Komponenten im Allgemeinen nicht möglich. Damit unterscheiden sich Filme von anderen Arzneiformen wie zum Beispiel Tabletten, in welchen Arzneistoffe unter anderem durch vorgeschaltete Granulationsschritte oder durch das Auftragen von Filmüberzügen vergleichsweise einfach voneinander getrennt werden können [20]. Arzneistoffkombinationen bieten das Risiko von Inkompatibilitäten zwischen den Wirkstoffen oder Instabilitäten, die sich beispielsweise aufgrund unterschiedlicher pH-Optima, ionischer Wechselwirkungen oder der Beschleunigung von Abbaureaktionen ergeben.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines neuen Konzepts zur Herstellung oraler Filme sowie seine Umsetzung und Evaluierung anhand von praktischen Beispielen. Bei diesem Verfahren werden zwei oder mehrere Polymerlösungen zeitgleich unmittelbar nebeneinander ausgezogen, sodass nach anschließender Trocknung eine Polymerschicht vorliegt, die aus zwei oder mehreren Streifen besteht. Diese Polymerschicht kann anschließend in Zwei- oder Multi-Kompartiment-Filme zugeschnitten werden, welche im Folgenden als „Tandemfilme“ bezeichnet werden. Zur besseren Abgrenzung wird der Begriff „konventionell hergestellte Filme“ für nicht unterteilte Filme verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Umsetzbarkeit dieses Herstellungskonzepts sowie die sich daraus ergebenden Vorteile, möglichen Anwendungsgebiete und Limitationen solcher Tandemfilme untersucht und bewertet. Verschiedene Varianten wurden im Rahmen dieser Arbeit konzeptioniert und umgesetzt.

4.2 Applikatoren zur Verbesserung der Handhabbarkeit von Filmen

Ein mögliches Konzept zur Vereinfachung der Handhabbarkeit von Filmen stellt die Herstellung von Applikatorfilmen dar. Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) wurde bereits 2013 die Notwendigkeit eines Applikators für die Anwendung oromukosaler Zubereitungen im pädiatrischen Bereich beschrieben [21]. Auch wenn sich orodispersible oder mukoadhäsive Filme (ODFs/MBFs), anders als beispielsweise Mundgele oder -spülungen, grundsätzlich auch ohne Applikator in den Mund einbringen lassen, kann ein solcher Applikator für einige Patientengruppen von großem Vorteil sein.

Die Grundidee eines Applikatorfilms wurde bereits in einer früheren Dissertationsschrift beschrieben [4]. Eine im Jahr 2016 veröffentlichte Patentschrift beschreibt das weiterhin das Prinzip und mögliche Vorteile von oromukosalen Filmen mit Applikationshilfe [22]. Ein solcher Applikator kann im Zuge der Einnahme des Films entweder abgerissen werden oder der Film kann bei Kontakt mit der Zunge oder Mundschleimhaut sofort zerfallen und der Applikatorteil anschließend aus dem Mund genommen werden. Die daraus resultierende größere Fläche könnte die Handhabung der Filme insbesondere für Patienten, die in ihrer Feinmotorik eingeschränkt sind, vereinfachen. Weiterhin bietet ein solcher Applikator hygienische Vorteile im Falle der Verabreichung durch eine andere Person, da der Film mit Hilfe des Applikatorteils in den Mundraum des Patienten eingebracht werden kann, ohne dem Patienten direkt in den Mund zu greifen.

Ein weiteres Konzept besteht aus einem kleineren, schnell zerfallenden und wirkstofflosen Applikator, welcher mit dem wirkstoffhaltigen Teil zusammen eingenommen wird. Bei Verabreichung des Films durch eine andere Person (wie beispielsweise Eltern, Kranken- bzw. Pflegepersonal oder pflegende Angehörige) kann ein solcher Film am wirkstofflosen Applikatorteil angefasst und somit eine Übertragung der zumeist hochpotenten Wirkstoffe auf die Hände der applizierenden Person verhindert werden [22]. Somit kann möglicherweise das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen durch übertragene Rückstände potentiell toxischer Arzneistoffe wie Zytostatika oder Hormone vermindert und eine weitere Übertragung in die Umwelt vermieden werden. Eine alternative Möglichkeit, die applizierende(n) Person(en) vor der Übertragung von Wirkstoffresten zu schützen, besteht in der Mikroverkapselung des Wirkstoffs beispielsweise durch eine vorgehende Sprühtrocknung. Dieses Verfahren bringt jedoch einen deutlichen höheren zeitlichen und apparativen Herstellungsaufwand mit sich. Außerdem könnte eine solche Verkapselung die Freisetzung des Wirkstoffs verzögern, da zunächst eine Erosion bzw. Auflösung der Mikrokapsel oder eine Diffusion durch die Barriere erfolgen muss, bevor der Wirkstoff zur Auflösung und / oder Permeation der Mundschleimhaut zur Verfügung steht. Die Entwicklung von

Applikatorfilmen könnte somit sowohl im Hinblick auf den Herstellungsprozess als auch im Hinblick auf das spätere pharmakokinetische Verhalten des Films Vorteile bringen.

Die in [22] genannten Herstellungsmöglichkeiten beinhalten das Anbringen eines Applikators durch Verpressen oder Extrusion eines Applikators an den wirkstoffhaltigen Film. Ein paralleles oder nacheinander erfolgendes Ausziehen verschiedener Polymerlösungen wird in dieser Patentschrift ebenfalls als Möglichkeit zur Generierung von Applikatorfilmen dargestellt (Abbildung 2). Eine über den Kleinmaßstab hinausgehende, skalierbare Herstellungstechnik wird hingegen nicht beschrieben. Eine kürzlich durchgeführte Literaturrecherche ergab zudem keine Hinweise auf eine tatsächlich erfolgte Entwicklung wirkstoffhaltiger Applikatorfilme.

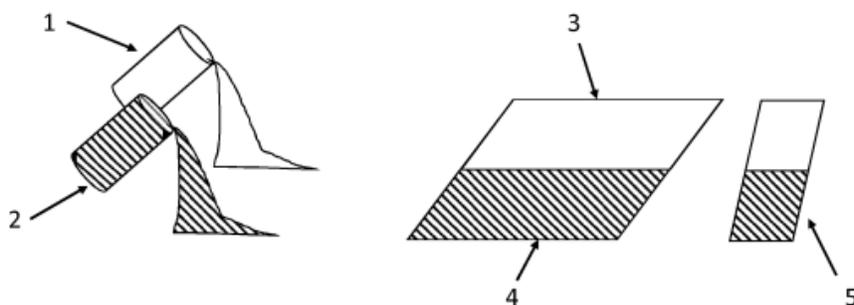


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Herstellung von oromukosalem Film mit Applikationshilfe [22]. 1 und 2 zeigen die wirkstoffhaltige bzw. wirkstofffreie Polymerlösung, 3 zeigt den wirkstoffhaltigen, 4 den wirkstofffreien Flächenbereich der Zubereitung. 5 zeigt einen daraus abgeteilten oromukosalen Film.

Die für orale Filme übliche maximale Größe liegt bei etwa 2 x 3 cm [5]. In Anwendungsstudien wurde für Filme dieser Größe eine hohe Akzeptanz durch Patienten unterschiedlicher Altersgruppen ab sechs Monaten belegt [13, 23, 24]. Für Neugeborene und jüngere Kleinkinder wurde die Akzeptanz von Filmen einer Größe von 3 cm² klinisch nachgewiesen [13]. Ein ablösbarer Applikator vergrößert die durch den Patienten greifbare Fläche, ohne dass das tatsächlich eingenommene Filmstück größer und somit potentiell unangenehm für den Patienten wird.

4.3 Mukoadhäsive Filme

4.3.1 Verwendung mukoadhäsiver Polymere zur Herstellung von MBFs

Durch eine Permeation des Arzneistoffs durch die Mundschleimhaut kann mit Hilfe mukoadhäsiver Filme ein schnellerer Wirkungseintritt gewährleistet werden und der First-Pass-Effekt umgangen werden [25]. Eine ausreichende Adhäsion des Films an die Mundschleimhaut ist dabei essentiell, da eine Ablösung des Films zu einer Auflösung des Wirkstoffs im Speichel führen und ein daraus resultierendes Abschlucken des Wirkstoffs bewirken kann. Mukoadhäsion stellt ein komplexes Phänomen dar, bei dem verschiedene Mechanismen zum Tragen kommen. Als essentiell werden dabei Interaktionen zwischen der Arzneiform und Mucinen - den Glykoproteinen, welche für die viskoelastischen Eigenschaften des Speichels verantwortlich sind - betrachtet [26, 27]. Die Interaktionsmechanismen umfassen dabei unter anderem mechanische Wechselwirkungen, Diffusion, Dehydratation der Schleimhaut durch die Arzneiform, Adsorption infolge von Wasserstoffbrückenbindungen, die Ausbildung von Disulfidbrücken oder Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, elektronische Wechselwirkungen und Benetzung [26]. Zur Formulierungsentwicklung mukoadhäsiver Filme werden oftmals zwei oder mehr filmbildende Polymere miteinander kombiniert [28-31], um eine ausreichende Mukoadhäsivität sicherzustellen und gleichzeitig einen flexiblen und mechanisch stabilen Film mit den gewünschten Freisetzungseigenschaften zu erhalten. Für diese Arbeit wurden vier verschiedene Hilfsstoffe zur Erhöhung der mukoadhäsiven Eigenschaften ausgewählt. Diese interagieren auf unterschiedliche Art und Weise mit den humanen Mucinen auf der Mundschleimhaut und wurden in verschiedenen Konzentrationen auf ihre Eignung zur Erhöhung der Mukoadhäsion geprüft. Chitosan (Abbildung 3a) ist ein kationisches Biopolymer, welches durch die Deacetylierung von Chitin gewonnen wird. Durch diese Deacetylierung wird die Löslichkeit des Polymers insbesondere bei saurem pH-Wert erhöht [32]. Chitosan interagiert insbesondere durch kationische Wechselwirkungen und Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit Mucinen [33]. Es wird für die Herstellung mukoadhäsiver Bukkalfilme und -tabletten verwendet [30, 34], findet aber auch Anwendung bei der Herstellung von nasal und peroral applizierten mukoadhäsiven Arzneiformen [35]. Natriumalginat (SA, Abbildung 3b) hingegen ist ein Block-Copolymer aus Glucuronsäure und Mannuronsäure, welches aus Braunalgen gewonnen wird und als Polyanion vorliegt [36]. Bei Polyacrylsäure (PAA, Abbildung 3c) handelt es sich um ein ebenfalls anionisches, synthetisch hergestelltes Polymer [36]. Auch SA und PAA werden für die Herstellung mukoadhäsiver Filme und Tabletten verwendet, wobei ihre ionischen Eigenschaften genutzt werden. Povidon (PVP, Abbildung 3d) hingegen ist ein nichtionisches Polymer, welches maßgeblich durch seine Quellungseigenschaften in Wasser und seine Rolle als Wasserstoffbrückenakzeptor mukoadhäsiv

wirkt [37, 38]. Ionische mukoadhäsive Polymere wie Chitosan, Alginate und Polyacrylate werden auch als thiolisierte Derivate eingesetzt (Thiomere), welche die Bildung von Disulfidbrücken zwischen Mucinen und den so modifizierten Polymeren erlauben. Durch diese Ausbildung kovalenter Bindungen sind die mukoadhäsiven Eigenschaften der so modifizierten Polymere zum Teil um ein Vielfaches stärker als die der nicht modifizierten Polymere [39]. Aufgrund der hohen Reaktivität von Thiomeren in flüssigen Medien [39] und der mangelnden kommerziellen Verfügbarkeit wurden im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich die unmodifizierten Basispolymere eingesetzt.

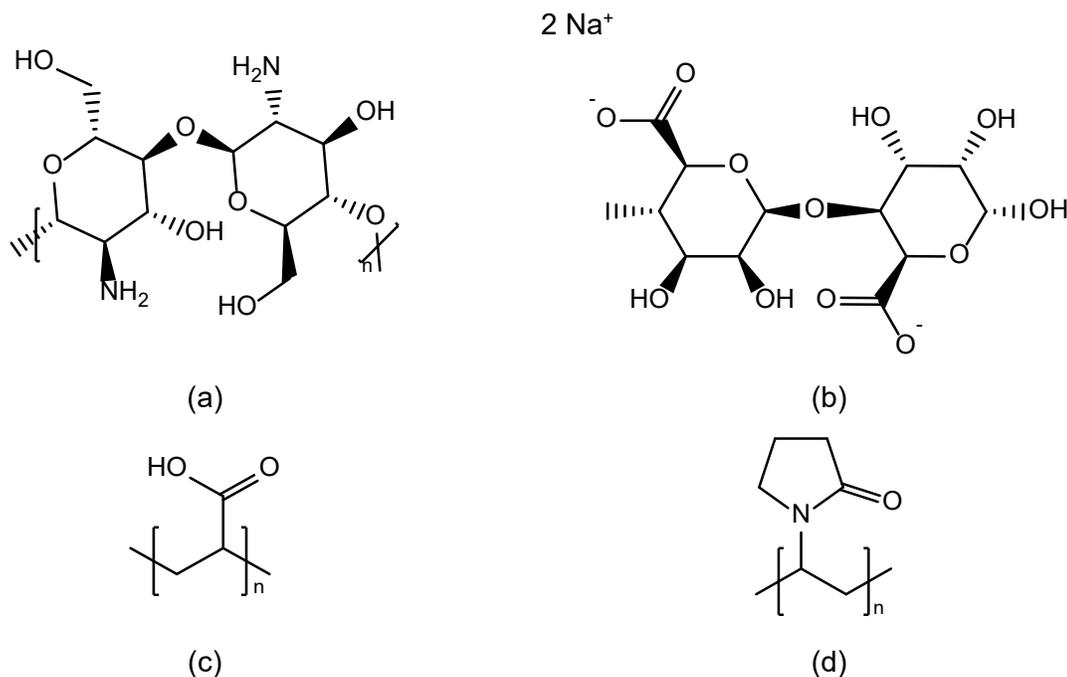


Abbildung 3: Strukturen der verwendeten Hilfsstoffe zur Verstärkung der Mukoadhäsion.
 (a) Chitosan; (b) SA; (c) PAA; (d) PVP.

Chitosan, SA und PAA sind gemäß Literatur außerdem dazu geeignet, die Freisetzungseigenschaften von Arzneiformen zu verändern, weswegen diese Polymere auch zur Entwicklung von Arzneiformen mit verlängerter Wirkstofffreisetzung genutzt werden [29, 40]. Für die Entwicklung von Bukkalfilmen, bei denen zumeist eine schnelle Freisetzung und eine rasche Permeation durch die Mukosa angestrebt werden, können diese Eigenschaften hingegen nachteilig sein.

In der Literatur werden weiterhin mehrschichtige, mukoadhäsive Filme beschrieben. Die Beschreibungen umfassen hierbei sowohl Zweischichtfilme bestehend aus einer wirkstoffhaltigen mukoadhäsiven Schicht und einer wirkstofffreien Abdeckschicht (z.B. Breakyl®) als auch Dreischichtfilme bestehend aus mukoadhäsiver, wirkstoffhaltiger und abdeckender Schicht [16, 41]. Ein Nachteil beider Konzepte besteht darin, dass der Wirkstoff erst aus der mukoadhäsiven

Schicht heraus diffundieren oder diese vollständig durchdringen muss. Bei Verwendung mukoadhäsiver Zusätze, welche häufig die Wirkstofffreisetzung aus dem Film verlangsamen können, kann dies zu einer Verzögerung des Wirkungseintritts führen.

4.3.2 Herausforderungen bei der Bewertung der Mukoadhäsivität

Obwohl im Europäischen Arzneibuch sowie im ergänzenden Arzneibuchkommentar mukoadhäsive Arzneiformen zur Anwendung in der Mundhöhle beschrieben werden [42, 43], gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine standardisierte Methode zur Beurteilung der mukoadhäsiven Eigenschaften einer Arzneiform. Auch im Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika (USP) fehlt eine solche Methode bislang. Nichtsdestotrotz gibt es in der Literatur eine Fülle von Methoden, welche zur Charakterisierung der Mukoadhäsivität herangezogen werden. Zu den beschriebenen Methoden gehören die Oszillationsrheologie [44], Rasterkraftmikroskopie [45] sowie die rotierender Zylinder-Methode [46]. Am häufigsten werden jedoch Ablösetests verwendet, bei denen Texturprüfgeräte [47-49] oder modifizierte Waagen [46, 50] zum Einsatz kommen. Die Vielzahl an Methoden erschwert dabei den Vergleich der mukoadhäsiven Eigenschaften von in unterschiedlichen Studien untersuchten Polymeren. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit zunächst verschiedene Polymere hinsichtlich ihrer mukoadhäsiven Eigenschaften untersucht, um geeignete Filmzubereitungen zu entwickeln. Bei der Methodenentwicklung von Ablösetests besteht eine weitere Herausforderung in der Wahl des Schleimhautmodells, welches zur Charakterisierung der Mukoadhäsivität genutzt wird. Als Standardmaterial wurde in dieser Arbeit porcine Wangenschleimhaut verwendet. Diese weist eine hohe Ähnlichkeit zu menschlicher Wangenschleimhaut auf und besteht wie diese - anders als bei den meisten Nagetieren wie beispielsweise Ratten - aus nicht-keratinisierten Zellen [51]. Aufgrund ihrer tierischen Herkunft bestehen jedoch einige Schwächen, zu denen eine hohe Variabilität [52], Empfindlichkeit gegenüber Lagerungsbedingungen und -dauer [53], ein hoher Aufwand in Probenbeschaffung und -aufbereitung, sowie ethische Fragen in Bezug auf die Tötung von Versuchstieren gehören. Aus diesem Grund gibt es seit einiger Zeit Bemühungen, geeignete biomimetische Materialien zu finden, welche die tierische Wangenmukosa imitieren und somit ersetzen könnten. In der Literatur werden beispielsweise Gelatinegele oder Presslinge aus Mucin [54] sowie synthetische Copolymere [47] als mögliche Ersatzmaterialien beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene biomimetische Materialien systematisch untersucht, um zu evaluieren, welche Materialien zur Substitution von tierischem Wangenmaterial geeignet sind. Porcine Speiseröhre wurde als eine kostengünstige Variante getestet, welche aufgrund der Abwesenheit von Schlachtverletzungen und der gleichmäßigeren Beschaffenheit häufig bei

Permeationsuntersuchungen zum Einsatz kommt [55, 56]. Als synthetische Alternative wurde ein Copolymer bestehend aus Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und N-Acryloyl-D-Glucosamin (AGA) verwendet, welches vor einiger Zeit durch Hall et al. als ein mögliches Biomimetikum entwickelt und charakterisiert wurde [47]. Die Eignung des Polymers wurde bislang nur anhand der gemessenen Adhäsivität von Tabletten mit variierenden Anteilen der Polymere HPMC und PAA bewertet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde es für die Charakterisierung der Adhäsivität von Filmzubereitungen mit weiteren mukoadhäsiven Polymeren evaluiert. Als weitere, kostengünstige Alternative wurden Gelatinegele untersucht, welche bereits als Ersatzmaterial für tierische Schleimhäute bei der Durchführung von Mukoadhäsionsuntersuchungen vorgeschlagen wurden [54].

4.4 Stabilität von Wirkstoffkombinationen

Eine Kombination verschiedener Wirkstoffe ist bei vielen Krankheitsbildern vorteilhaft, um den Therapieerfolg zu verbessern und Nebenwirkungen zu verringern. Zu diesen Krankheitsbildern gehören beispielsweise Parkinson, HIV oder arterielle Hypertonie [57-59]. Komplizierte Dosisschemata und eine hohe Anzahl einzunehmender Arzneiformen pro Tag können jedoch die Compliance von Patienten vermindern und somit den Therapieerfolg gefährden [60-62]. Einen Lösungsansatz zur Verbesserung der Therapietreue stellen daher Kombinationsarzneimittel mit zwei oder mehr Wirkstoffen dar. Hinderlich sind dabei jedoch mögliche Inkompatibilitäten verschiedener Wirkstoffe miteinander oder zwischen Wirk- und Hilfsstoffen. Ursache für solche Inkompatibilitäten können chemischer Natur sein (etwa Reaktionen zwischen den Wirkstoffen) oder, im Falle wasserhaltiger Zubereitungen, pH-abhängige Stabilitätsoptima in unterschiedlichen Bereichen. In Arzneimitteln entstehende Abbauprodukte können die Wirksamkeit herabsetzen sowie abhängig vom jeweiligen Arzneistoff toxische oder mutagene Effekte hervorrufen [63], weswegen bei der Entwicklung neuer Arzneimittel ihre Identifikation, Bewertung und Eingrenzung regulatorisch vorgeschrieben ist [64]. Mögliche Strategien, inkompatible Wirkstoffe innerhalb einer Arzneiform zu verarbeiten, sind zum Beispiel die Entwicklung von Zweischicht-Tabletten, in welchen die Wirkstoffe in getrennten Schichten vorliegen [65], von Hartgelatinekapseln, welche mit wirkstoffhaltigen Pellets, Minitabletten, oder kleineren Kapseln gefüllt sind [66], sowie von 3D-gedruckten Arzneiformen aus verschiedenen Filamenten, welche unterschiedliche Wirkstoffe enthalten [67]. Neben einer räumlichen Trennung inkompatibler Wirkstoffe erlauben diese Herstellungstechniken auch die Realisierung unterschiedlicher Freisetzungskinetiken innerhalb einer Arzneiform. Um eine Trennung verschiedener Wirkstoffe innerhalb von ODFs oder MBFs zu ermöglichen, können Zweischicht- oder Mehrschichtfilme hergestellt werden [68]. Alle

vorangehend genannten Techniken bedeuten jedoch einen hohen Herstellungsaufwand aufgrund einer Vielzahl an Prozessschritten beziehungsweise der Notwendigkeit von hochspezialisiertem Equipment.

Obwohl eine pH-Wert-abhängige Zersetzung in Lösungen deutlich schneller verläuft, spielt sie auch im festen Zustand eine Rolle [69]. Aufgrund der Tatsache, dass pH-Werte nur für wässrige Lösungen / Suspensionen definiert sind, werden in diesem Zusammenhang oft Begriffe wie Festkörper-Äquivalent-pH (*solid-state equivalent*, pHeq) [70], Mikroumgebungs- oder Mikroklima-pH (*microenvironmental / microclimate pH*) [71, 72] oder Mikroacidität (*microacidity*) [73] verwendet. In dieser Arbeit wird die Abkürzung pHeq zur Beschreibung des pH-Äquivalents von Festkörpern verwendet. Zur Stabilisierung von Arzneistoffen durch Anpassung des pHeq können Puffersalze, aber auch in Wasser praktisch unlösliche Hilfsstoffe wie Magnesiumoxid verwendet werden [70]. Es ist bekannt, dass absorbiertes Wasser die molekulare Mobilität von fest vorliegenden Polymeren – und somit möglicherweise auch die Reaktionsgeschwindigkeit von Abbaureaktionen - erhöhen kann [74]. Filme, die basierend auf wässrigen Lösungen oder Suspensionen hergestellt wurden, enthalten in der Regel 2 bis 11 % Restfeuchte, wobei der ermittelte Wert nicht nur von der Filmformulierung, sondern auch der gewählten Messmethode beeinflusst wird [75-77]. Ein unpassendes pH-Milieu kann somit einen beschleunigten Abbau von Wirkstoff zur Folge haben. Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei Wirkstoffe näher auf ihre pH-abhängige Stabilität untersucht und die gewonnenen Erkenntnisse auf die möglichen Vorteile einer Herstellung von Tandemfilmen übertragen.

Bei der Auswahl eines für ein Arzneimittel geeigneten pH-Werts ist neben der Stabilität der verwendeten Wirkstoffe auch die Patientenverträglichkeit zu beachten, da ein zu hoch oder zu niedrig eingestellter pH- bzw. pHeq-Wert zu Irritationen und Schäden an der Mundschleimhaut führen kann [78]. Orodispensible Filme mit pHeq-Werten zwischen 4,5 und 6,5 wurden in In-vivo-Studien als nicht irritierend beurteilt [79]. Einige Arzneimittel, wie beispielsweise die vom DAC/NRF beschriebene Hydrochlorothiazid-Suspension 2mg/ml (pH 3,0) [80], weisen niedrigere pH-Werte auf, ebenso wie einige Nahrungsmittel und Getränke [81]. Im Fall orodispersibler Filme, welche nur kurzfristig mit dem Mund in Kontakt kommen und rasch zerfallen bzw. vom Speichel neutralisiert werden, wird daher eine gute Verträglichkeit auch bei niedrigeren pHeq-Werten ($\geq 3,0$) angenommen. Im Fall mukoadhäsiver Filme, die über einen längeren Zeitraum an der Mundschleimhaut anhaften, besteht durch die längere Kontaktzeit naturgemäß ein höheres Risiko für Irritationen. Für solche mukoadhäsiven Filme werden daher zum Teil engere Toleranzbereiche von beispielsweise $7,0 \pm 1,5$ als gut verträglich eingeschätzt [82]. Für eine mögliche Irritation der Mundschleimhaut spielt nicht nur der pH-Wert einer Arzneiform eine Rolle, sondern insbesondere

ihre Pufferkapazität, welche den sich nach der Anwendung auf der Mundschleimhaut einstellenden pH-Wert entscheidend beeinflusst.

4.5 Verwendete Modellarzneistoffe

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ODFs hergestellt und charakterisiert, welche die Wirkstoffe Amlodipinbesilat, Bisoprololfumarat und Hydrochlorothiazid enthielten. Alle drei Wirkstoffe sind weit verbreitet in der Therapie von Bluthochdruck. Gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zum Management arterieller Hypertonie ist eine Kombination von Wirkstoffen verschiedener Wirkstoffklassen in den meisten Fällen gegenüber einer Monotherapie zu bevorzugen [57, 83]. Da alle drei untersuchten Wirkstoffe in der Regel im gleichen Dosierungsintervall - aufgrund ihrer langen Halbwertszeit einmal täglich - oral eingenommen werden [84-86], bietet sich eine Herstellung von Kombinationsarzneiformen an. Auf dem Markt befinden sich aktuell sowohl Kombinationspräparate mit den Wirkstoffen Bisoprololfumarat und Hydrochlorothiazid (z.B. Concor® plus [87]) als auch Präparate mit den Wirkstoffen Amlodipinbesilat, HCT sowie einem weiteren Antihypertensivum (z.B. Exforge HCT® [88]). In Deutschland zugelassene orale Filme mit einem oder mehreren dieser Wirkstoffe gibt es hingegen bislang nicht.

Zur Herstellung von MBFs wurde Theophyllin als Modellarzneistoff verwendet.

Amlodipin

Amlodipin ist ein Dihydropyridin-Derivat aus der Klasse der Calciumkanalblocker und wird üblicherweise als Einzeldosis von 5 mg einmal täglich verabreicht [84]. Es ist photoinstabil und säureempfindlich [89-91]. Das einzige im europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) beschriebene Abbauprodukt von Amlodipin ist Amlodipin Verunreinigung D (Dehydroamlodipin, Abbildung 4). Es wird unter oxidativen und sauren Bedingungen sowie durch Lichteinfluss gebildet [91-93]. In der Regel wird Amlodipin aufgrund der Basizität der Seitenkette (primäres Amin) als Salz eingesetzt, wobei unter anderem das Besilat verwendet wird [84].

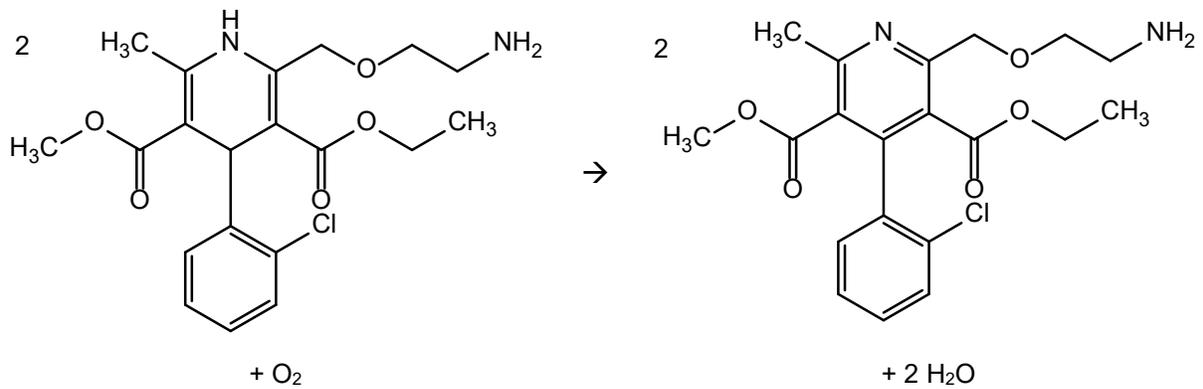


Abbildung 4: Oxidation von Amlodipin zu Amlodipin Verunreinigung D.

Bisoprolol

Bei dem Wirkstoff Bisoprololfumarat (Biso) handelt es sich um einen kardioselektiven Beta-Rezeptor-Antagonisten. Die übliche Tagesdosis für einen erwachsenen Patienten beträgt 1,25 - 10 mg und wird üblicherweise als Einzeldosis verabreicht [85]. Unter Stressbedingungen wurden Inkompatibilitäten mit einigen Hilfsstoffen (z.B. PVP, Citronensäure und Glycerol) beobachtet [94]. Des Weiteren weist der Wirkstoff eine pH-abhängige Zersetzung auf, welche bei pH-Werten unterhalb von 5 schneller verläuft [95]. Einschränkend ist zu sagen, dass die Untersuchungen in der referenzierten Arbeit unter erhöhten Temperaturbedingungen (> 50 °C) durchgeführt wurden, und die Ergebnisse somit nicht ohne Weiteres auf übliche Lagerbedingungen übertragbar sind. Demgegenüber wurde unter stark sauren Bedingungen (0,01M HCl) die Bildung von Bisoprolol Verunreinigung A gemäß Ph. Eur. (Des(isopropoxyethyl)-Bisoprolol, Abbildung 5) als Hauptabbauprodukt bereits bei Raumtemperatur beobachtet [96].

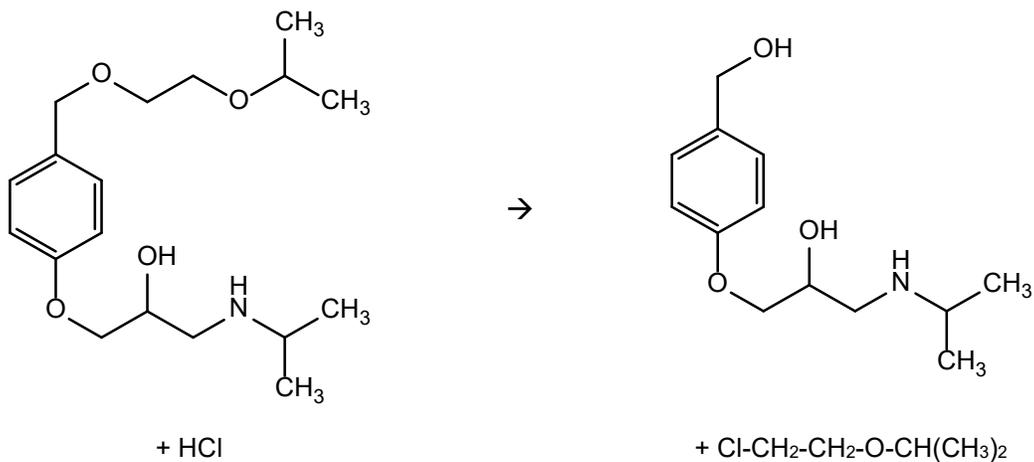


Abbildung 5: Abbau von Bisoprolol zu Bisoprolol Verunreinigung A.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid (HCT) wirkt als reversibler Hemmstoff des Natrium-Chlorid-Cotransporters in der Niere. Die übliche Tagesdosis für erwachsene Patienten zur Behandlung arterieller Hypertonie beträgt 12,5 mg / Tag [86], für Kinder sind unterschiedliche körperegewichtsbezogene Dosen beschrieben [97]. HCT wird in wässrigen Medien schnell zum Abbauprodukt HCT Verunreinigung B nach Ph. Eur. (Salamid) hydrolysiert [98]. Erwähnenswert ist hierbei auch Formaldehyd als zweites, toxisches Hydrolyseprodukt. Die Reaktion ist untenstehend dargestellt (Abbildung 6). Das Stabilitätsoptimum von HCT liegt im sauren Bereich (pH 2 – 3). Im neutralen Bereich wird der Wirkstoff schnell hydrolysiert [99].

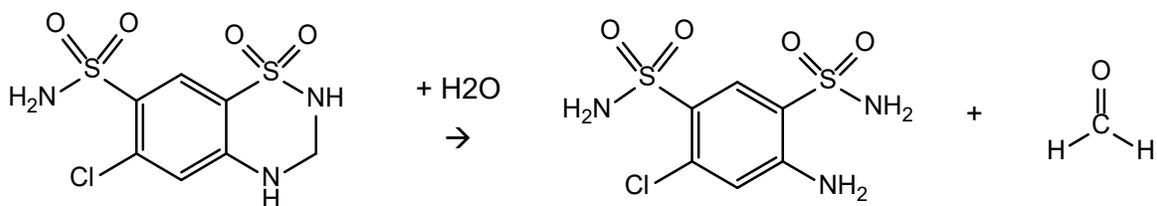


Abbildung 6: Hydrolyse von Hydrochlorothiazid zu HCT Verunreinigung B und Formaldehyd.

Die drei voranstehend beschriebenen Arzneistoffe wurden im Rahmen dieser Arbeit zur Herstellung oraler Filme mit einer patientenrelevanten Wirkstoffbeladung verwendet, welche anschließend hinsichtlich ihrer Stabilität charakterisiert wurden.

Theophyllin

Bei dem Wirkstoff Theophyllin (Abbildung 7) handelt es sich um ein Bronchospasmolytikum, welches bei chronischem Asthma und der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) eingesetzt wird [100].

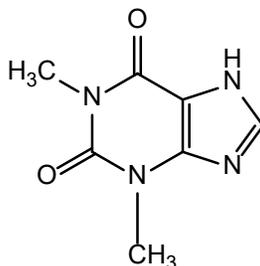


Abbildung 7: Modellarzneistoff Theophyllin

Theophyllin wird sowohl intravenös als auch oral verwendet. Der genaue Wirkmechanismus ist unbekannt. Mutmaßlich ergibt sich die klinische Wirkung durch eine Vielzahl molekularer Mechanismen, zu denen eine unspezifische Inhibition der Phosphodiesterase, ein Antagonismus

an den Adenosinrezeptoren A_1 und A_2 , und eine Verminderung der Expression proinflammatorischer Gene gehören [101]. Aufgrund seiner hohen Dosierung von 11 – 13 mg pro kg Körpergewicht bei peroraler Einnahme [102] eignet sich Theophyllin weniger für die Einarbeitung in ODFs.

Wegen seiner hohen Stabilität [103] und der Absorptionseigenschaften im UV-Bereich wurde Theophyllin als reiner Modellarzneistoff zur Untersuchung der Wirkstofffreisetzung ausgewählt.

5 Ziele der Arbeit

Die Herstellung orodispersibler und mukoadhäsiver bukkaler Filme mittels Solvent Casting ist bislang wenig variabel, da sie in der Regel auf der Herstellung einzelner Polymerlösungen oder -suspensionen basiert, welche anschließend auf einer Filmziehbank zu Filmen ausgezogen werden. In der vorliegenden Arbeit sollte eine Modifikation der bisherigen Solvent Casting-Technik konzeptionell entwickelt und umgesetzt werden, welche eine Unterteilung der Arzneiform in zwei oder mehrere nebeneinander angeordnete, miteinander verbundene Segmente erlaubt. Die so hergestellten Filme werden im Folgenden als „Tandemfilme“ bezeichnet. Neben den in der Literatur bereits beschriebenen Filmen mit wirkstofffreier Applikationshilfe sollten weitere mögliche Anwendungsgebiete für Tandemfilme entwickelt und umgesetzt werden. In der Literatur beschriebene Limitationen bei der Herstellung, Charakterisierung und Anwendung von oralen Filmen wurden in der Einleitung aufgezeigt. Basierend auf der Idee für Tandemfilme sollten Konzepte mit dem Ziel entwickelt und überprüft werden, einige dieser Limitationen zu überwinden.

Für die Arbeit wurden folgende Zielsetzungen festgelegt:

- (1) Konzeptionelle Entwicklung von Tandemfilmen mit verschiedenen Funktionalitäten
- (2) Entwicklung eines Rakeleinsatzes zur Fertigung von Tandemfilmen
- (3) Entwicklung von Tandemfilmen aus einem wirkstoffbeladenem ODF mit wirkstofffreiem Applikatorteil
- (4) Evaluierung verschiedener biomimetischer Modelle zur Untersuchung der Mukoadhäsion von Filmen
- (5) Entwicklung mukoadhäsiver (Tandem-)Filme und Charakterisierung sowie Optimierung der Wirkstofffreisetzung
- (6) Verbesserung der Langzeitstabilität von Filmen mit instabilen Wirkstoffkombinationen

Um diese Ziele zu erreichen, wurden Formulierungsentwicklungen durchgeführt und sowohl Herstellungs- als auch analytische Methoden weiterentwickelt. Dadurch werden neue Möglichkeiten in der Herstellung oraler Filme aufgezeigt und bisherige Limitationen der Solvent Casting-Technologie sowie in der Charakterisierung und Anwendbarkeit von oralen filmförmigen Arzneizubereitungen überwunden.

6 Ergebnisse und Diskussion

6.1 Konzeptionelle Entwicklung von Tandemfilmen

6.1.1 Herstellungsverfahren

Aufbauend auf den im Einleitungsteil beschriebenen, bestehenden Ideen zur Einbringung einer wirkstofffreien Applikationshilfe an oromukosale Filme [4, 22] wurde ein neues Verfahren im Labormaßstab entwickelt, mit dem sich eine Vielzahl von Tandemfilmen innerhalb eines Arbeitsgangs herstellen lassen. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren zur Herstellung von Tandemfilmen bestand darin, das Auftragswerkzeug – in diesem Fall eine Rakel – in mehrere Segmente zu unterteilen, in welche die verschiedenen Polymerlösungen gegossen und anschließend ausgezogen werden konnten. Abbildung 8 zeigt den Herstellungsprozess mittels modifizierter Rakel, welche die Produktion von Tandemfilmen im Labormaßstab erlaubt. Die so entstandene Polymerschicht aus mehreren angrenzenden Bahnen kann nach der Trocknung in Tandemfilme zugeschnitten werden.

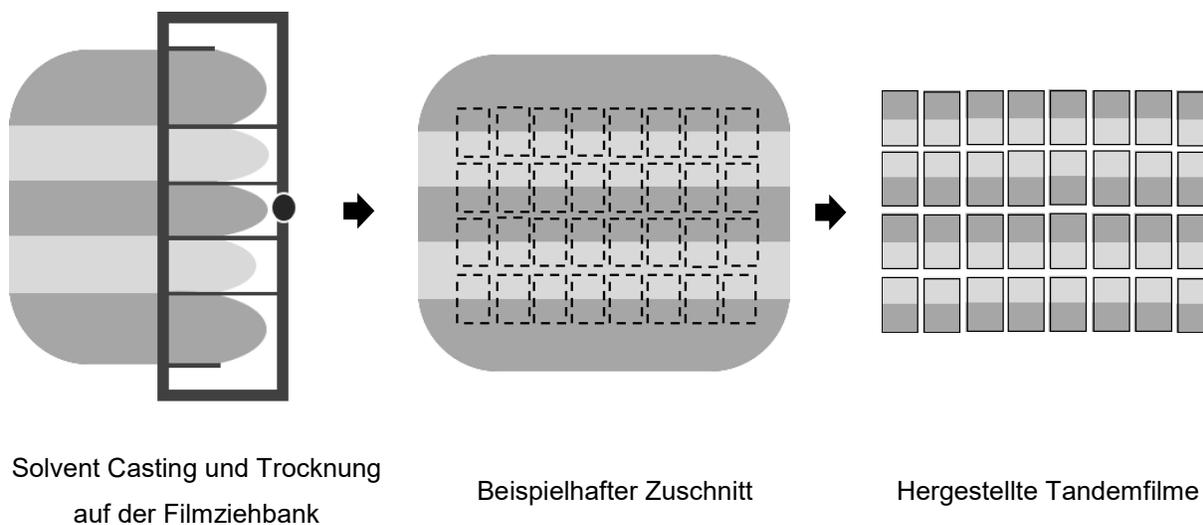


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Herstellung von Tandemfilmen auf einer diskontinuierlichen Filmziehbank

Die praktische Entwicklung des Herstellungsverfahrens und die Auswahl geeigneter Kombinationen filmbildender Polymere wird in den Abschnitten 6.2 und 6.3 beschrieben.

6.1.2 Mukoadhäsive Filme mit optimierter Wirkstofffreisetzung

Ein neues Anwendungsgebiet für das entwickelte Verfahren zur Herstellung von Tandemfilmen besteht in der Herstellung mukoadhäsiver, bukkaler Filme mit schneller Freisetzung. Wie im Einleitungsteil dargelegt wird, können einige Polymere, welche für die Herstellung mukoadhäsiver Arzneiformen häufig verwendet werden, eine Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung bewirken.

Eine Unterteilung oromukosaler Filme in wirkstoffhaltige Segmente, welche den Arzneistoff schnell freisetzen, und mukoadhäsive Segmente, welche sich langsamer auflösen und somit eine kontinuierliche Anhaftung des Films an die Mundschleimhaut bewirken, könnte somit für die Herstellung schnell freisetzender MBFs vorteilhaft sein. Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten MBFs wurden hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung charakterisiert und optimiert. Konventionell hergestellte Filme ohne Unterteilung in Kompartimente wurden dabei mit Tandemfilmen verglichen, welche in wirkstoffhaltige, schnell freisetzende Segmente und wirkstofffreie, mukoadhäsive Segmente unterteilt wurden (Abbildungen 9a + 9b). Die Wirkstofffreisetzung sollte mit Hilfe einer biorelevanten Methode untersucht werden.

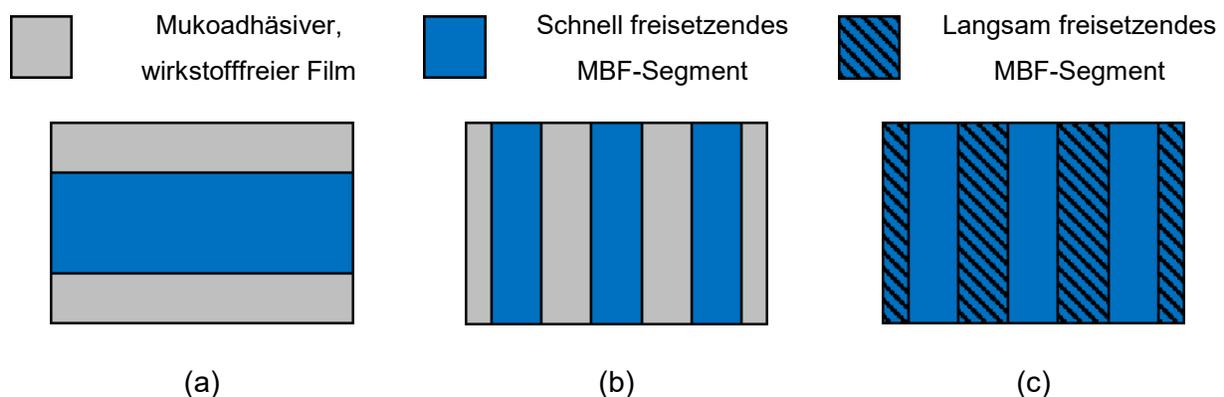


Abbildung 9: Konzept von Tandemfilmen zur Optimierung der Freisetzungseigenschaften. (a) Schnell freisetzender MBF in „Pflaster“-Form; (b) schnell freisetzender MBF in Streifenform; (c) Kombination aus langsam und schnell freisetzenden Segmenten.

Des Weiteren ist prinzipiell auch eine Kombination unterschiedlicher Freisetzungseigenschaften in einem einzigen Film mittels Tandemfilm-Technologie denkbar (Abbildung 9c). Ein ähnlicher Ansatz wird durch die Einarbeitung wirkstoffbeladener Pellets mit verzögerter Freisetzungskinetik in ODFs verfolgt [104]. Nachteilig sind dabei der erhöhte apparative und zeitliche Aufwand, ein mögliches Auftreten von Schwierigkeiten bei der Sicherstellung der Gleichförmigkeit des Gehalts und offene Fragen hinsichtlich der Akzeptanz durch den Patienten. Mittels Tandemfilm-Technologie ist aufgrund der geringeren Anzahl an Prozessschritten eine kürzere Herstelldauer zu erwarten. Kritisch ist hierbei allerdings das für eine verlängerte Freisetzung ungünstige Oberflächen-Volumen-Verhältnis von Filmen im Vergleich zu herkömmlichen Arzneiformen wie beispielsweise Tabletten. Darüber hinaus bestehen offene Fragen im Hinblick auf die Praktikabilität und Akzeptanz einer Arzneiform, welche über mehrere Stunden im Mund verbleiben soll, um dort kontinuierlich Arzneistoff freizusetzen [29, 105]. Problematisch kann hierbei insbesondere eine zwischenzeitliche Einnahme von Flüssigkeit oder Nahrung sein. Der Fokus dieser Arbeit liegt daher auf der Herstellung schnell freisetzender Filme.

Die Entwicklung und Charakterisierung mukoadhäsiver (Tandem-)Filme, sowie die Untersuchung des Einflusses verschiedener mukoadhäsiver Polymere auf die Wirkstofffreisetzung, werden in Abschnitt 6.5 beschrieben.

6.1.3 Verbesserung der Stabilität von Wirkstoffkombinationen

Ein weiteres neues Anwendungsgebiet für das Konzept der Tandemfilme besteht in der räumlichen Trennung von Wirkstoffen, welche sich aufgrund von Inkompatibilitäten oder Instabilitäten nicht in einem konventionell hergestellten Film kombinieren lassen. Ein solcher Tandemfilm kann aus zwei wirkstoffhaltigen Segmenten bestehen (Abbildung 10a) oder noch ein weiteres intermediäres Segment aufweisen (Abbildung 10b), um eine Vermischung der beiden Segmente zu verhindern. Eine solche Vermischung kann sowohl während des Auszieh- und Trocknungsvorgangs als auch im weiteren Verlauf der Lagerung durch eine Migration von Wirkstoffen oder (insbesondere ionischen) Hilfsstoffen auftreten.

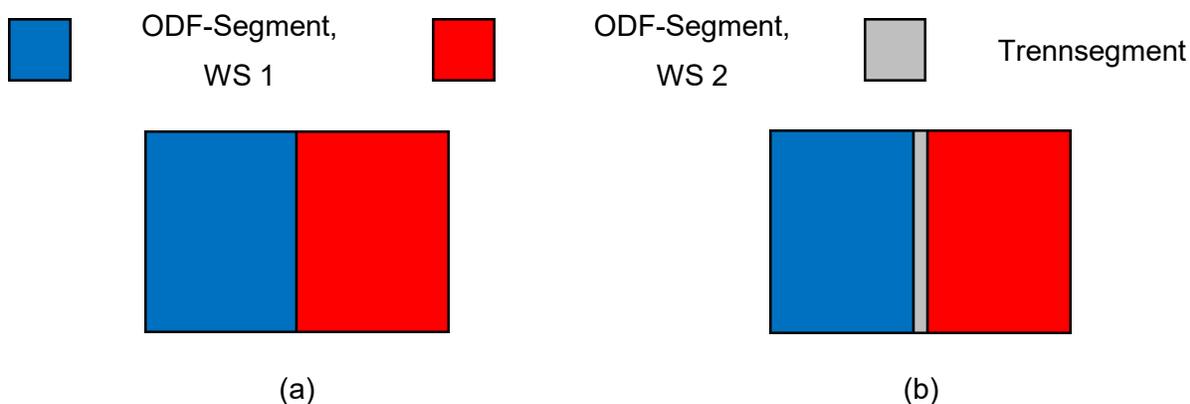


Abbildung 10: Konzept von Tandemfilmen zur Stabilitätsverbesserung inkompatibler oder instabiler Wirkstoffe (WS) in Kombinationspräparaten. (a) Zwei-Kompartiment-Film; (b) drei-Kompartiment-Film mit zusätzlicher Trennschicht.

Die potentiellen Vorteile einer räumlichen Trennung von Wirkstoffen durch Einarbeitung in Tandemfile sollte anhand der ausgewählten Antihypertensiva Amlodipin, Bisoprolol und Hydrochlorothiazid untersucht werden, deren pH-abhängige Stabilität sowie mögliche Zersetzungsreaktionen im Einleitungsteil beschrieben wurden. Ein alternativer, bereits in der Literatur beschriebener Ansatz zur räumlichen Trennung von Wirkstoffen besteht in der Herstellung von Mehrschichtfilmen. Ein Beispiel stellt die Entwicklung von Filmen mit den Wirkstoffen HCT und Enalaprilmaleat dar, bei deren Herstellung bis zu drei verschiedene Polymerschichten übereinander ausgezogen wurden [68]. Nachteile dieses Verfahrens sind ein höherer zeitlicher Aufwand durch die aufeinanderfolgenden Beschichtungs- und Trocknungsschritte sowie die erhöhte Filmdicke, welche in der Regel mit einer Verlangsamung des Zerfalls sowie der Wirkstofffreisetzung einhergeht [68, 106-108]. Darüber hinaus ergibt sich

durch die große Kontaktfläche zwischen den Schichten das potentielle Risiko einer Migration von Wirk- oder Hilfsstoffen in andere Schichten. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mittels Herstellung von Tandemfilmen eine neuartige Technik auf ihre Eignung geprüft, inkompatible oder instabile Wirkstoffe in einem Film zu verarbeiten. Die durchgeführten Untersuchungen zur möglichen Verbesserung der Stabilität von Wirkstoffkombinationen durch Einarbeitung in Tandemfilme werden in Abschnitt 6.6 dargestellt.

6.2 Entwicklung und Beurteilung von Rakeleinsätzen zur Herstellung von Tandemfilmen

6.2.1 Trennschärfe

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei verschiedene Rakeleinsätze hergestellt und auf ihre Eignung untersucht. Edelstahlmodell 1 entsprach einem Rechteck mit den Maßen 50 x 210 mm, welches in 30 mm-Abständen in insgesamt sieben Segmente unterteilt wurde (Abbildung 11a). Das optimierte Modell (Edelstahlmodell 2) verfügte über die gleichen Maße, wurde aber um Überstände mit einer Länge von 7 mm und einer Höhe von 5 mm erweitert, welche die Trennschärfe beim Ausziehen der Tandemfilme verbessern sollten (Abbildung 11b). Ein dritter Rakeleinsatz wurde aus Polymilchsäure (PLA) bzw. Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) mittels 3D-Druck hergestellt und ermöglichte eine variable Einstellung der Segmentbreiten durch die Anfertigung herausnehmbarer Trennstücke (Abbildung 11c). Die Herstellung sowie die Maße der Rakeleinsätze werden in Abschnitt 9.2.6 beschrieben.

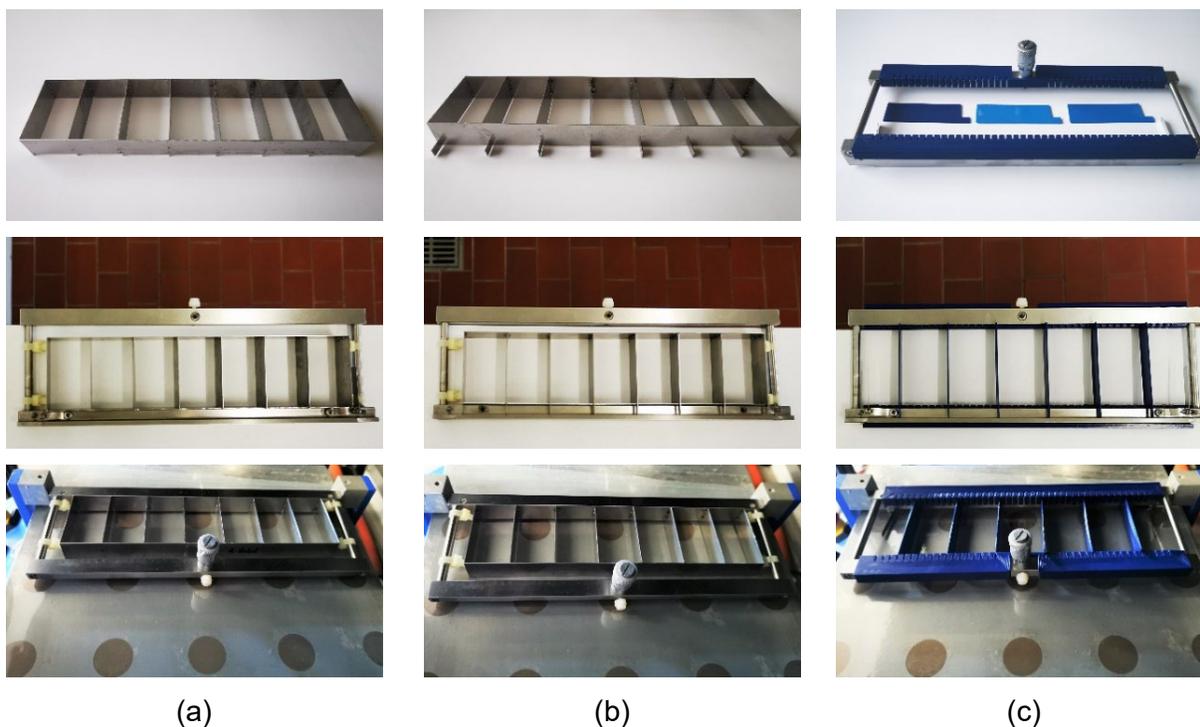


Abbildung 11: Entwickelte Rakeleinsätze als Aufsicht, Ansicht von unten sowie auf der Filmziehbank positioniert (von oben nach unten).

(a) Edelstahlmodell 1; (b) Edelstahlmodell 2; (c) 3D-gedruckter Einsatz.

Um die mit den verschiedenen Rakeleinsätzen erzielte Trennung der einzelnen Filmsegmente zu untersuchen, wurden HPMC-Lösungen mittlerer (1,0 Pa·s) und niedriger (0,2 Pa·s) dynamischer Viskosität hergestellt und bei 500 μm Rakelhöhe zu Tandemfilmen ausgezogen. Hierfür wurden HPMC-Qualitäten verschiedener nominaler Viskositäten verwendet. Die nominale dynamische Viskosität der verwendeten Polymere lag bei 3 mPa·s (Pharmacoat® 603) bzw. 6 m·Pas

(Pharmacoat® 606, jeweils bezogen auf eine zweiprozentige wässrige Lösung). Die Herstellungstechnik wird in den Abschnitten 9.2.3 und 9.2.6 im Detail beschrieben. Zur visuellen Unterscheidung der Filmsegmente wurde jeweils eine Hälfte der Tandemfilme mit durch Amaranth-Zusatz angefärbter Polymerlösung hergestellt. Die Zusammensetzungen und mittels Rheometer (vgl. Abschnitt 9.2.7) ermittelten dynamischen Viskositäten der Lösungen sind in Tabelle 2 ausgeführt.

Tabelle 2: Zusammensetzung und dynamische Viskosität der HPMC-Lösungen zur Untersuchung der Trennschärfe (Massenanteile in %).

Substanz	Mittlere Viskosität (farblos)	Mittlere Viskosität (rot angefärbt)	Niedrige Viskosität (rot angefärbt)
HPMC (Pharmacoat® 606)	15,0	15,0	/
HPMC (Pharmacoat® 603)	/	/	15,0
Glycerol	3,0	3,0	3,0
Amaranth-Lösung (wässrig, 3 % m/m)	/	0,15	0,15
Wasser	Ad 100,0	Ad 100,0	Ad 100,0
Viskosität	0,96 ± 0,06 Pa·s	0,97 ± 0,10 Pa·s	0,19 ± 0,02 Pa·s

Alle drei angefertigten Rakeleinsätze erwiesen sich als geeignet für die Herstellung von Tandemfilmen, da die nebeneinander ausgezogenen Polymerlösungen nach Solvent Casting und Trocknung einen kohärenten Film bildeten, dabei jedoch in visuell erkennbar getrennten Bahnen vorlagen (Abbildung 12). Die visuell beurteilte Trennschärfe (Ausmaß, in welchem eine teilweise Vermischung der Polymerlösungen oder Unterschiede in der Breite der einzelnen Polymerstreifen zu erkennen waren) war jedoch abhängig von dem verwendeten Rakeleinsatz und von den ausgezogenen Polymerlösungen. Wie in Abbildung 12 erkennbar ist, war bei Verwendung der HPMC-Lösungen mittlerer Viskosität kein vom verwendeten Rakeleinsatz abhängiger Unterschied in der Trennschärfe der Tandemfilme sichtbar. Bei der Kombination mit einer niedrigviskosen HPMC-Lösung hingegen kam es bei Verwendung des Edelstahlmodells 1 zu einem Verlaufen der Polymerlösungen und somit zu einer unzureichenden Trennung beider Zonen (Abbildung 12a, unteres Bild). Dies ist begründet durch die konstruktionsbedingte Entstehung einer etwa 5 mm breiten Mischzone im Bereich unmittelbar vor der Raketklinge, in welcher die zuvor getrennten Polymerlösungen während des Solvent Castings teilweise ineinanderliefen. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Edelstahlmodell 2 als optimierter Rakeleinsatz konstruiert. Durch die Überstände im optimierten Edelstahlmodell, welche eine vollständige Trennung der Polymere bis zur Raketklinge gewährleisteten, konnte die Problematik des Verlaufs behoben und die

Trennschärfe verbessert werden (Abbildung 12b). Ein anfänglich beobachtetes Anheben der Edelstahlinsätze durch die Polymerlösungen während des Solvent Castings, welches die Trennschärfe ebenfalls negativ beeinflusste, ließ sich durch das Beschweren der Einsätze mit einem Gewicht verhindern.

Um die Unterteilungen variabel positionieren und somit die Segmentbreite der resultierenden Tandemfilme einstellen zu können, wurde ein 3D-gedruckter Rakeleinsatz mit variabler Segmentbreite konstruiert. Die Konstruktion bestand aus zwei Halterungen, die an der Edeldstahlraketel befestigt wurden, sowie aus herausnehmbaren Trennstücken. Hierdurch wurde eine flexible Unterteilung der Raketel in 5 mm-Schritten möglich.

Bei Verwendung des 3D-gedruckten Rakeleinsatzes resultierte eine zufriedenstellende Trennschärfe sowohl bei Verwendung der Polymerlösungen mittlerer Viskosität als auch bei Kombination mit der niedrigviskosen Polymerlösung (Abbildung 12c).

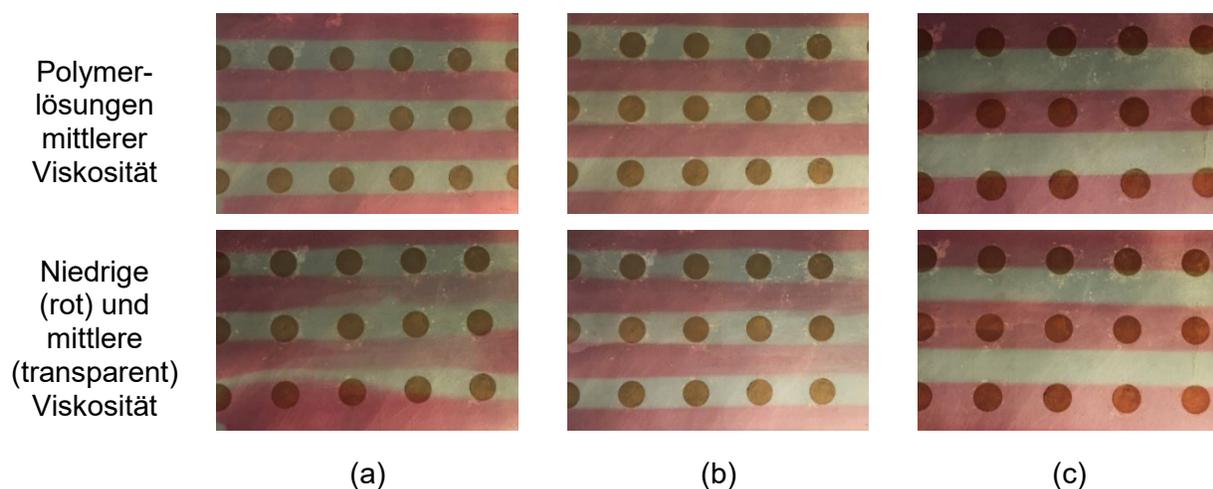


Abbildung 12: Fotografien der mittels unterschiedlicher Rakeleinsätze ausgezogenen Polymerbahnen nach der Kontakttrocknung bei 40 °C. Die Herstellung erfolgte mittels (a) Edelstahlmodell 1; (b) Edelstahlmodell 2; (c) 3D-gedrucktem Modell. Die gelb erscheinenden, kreisförmigen Ansaugflächen ermöglichten das Anlegen eines Vakuums zur Fixierung des Liners.

6.2.2 Beständigkeit der für die Rakeleinsätze verwendeten Materialien

Neben der Trennschärfe wurde weiterhin die Beständigkeit der verwendeten Materialien im Hinblick auf thermische und mechanische Belastungen sowie auf saure und alkalische pH-Werte, welche für das Solvent-Casting-Verfahren relevant sind, bewertet. Hierbei wurden sowohl empirische Erfahrungen als auch Literaturdaten berücksichtigt. Bei der Trocknung oraler Filme mittels Kontakttrocknung, beispielsweise durch Trocknung auf der Filmziehbank im Labormaßstab, werden oftmals Trocknungstemperaturen zwischen 30 °C und 80 °C verwendet [109-111]. Im Labormaßstab findet die Trocknung zum Teil auch bei Raumtemperatur statt [112]. Des Weiteren wurden ein physiologisch verträglicher pH-Bereich von 3 – 9, sowie Isopropanol,

Ethanol und Aceton als gängige Lösungsmittel beim Solvent Casting oraler Filme [113] einbezogen. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Bewertung der Materialien für die Rakeleinsätze anhand von Literaturdaten und mittels empirisch ermittelter Werte (++: ausgezeichnet, +: gut, -: schlecht, --: sehr schlecht).

Parameter	Edelstahl-Modelle		3D-gedruckter Einsatz	
	Modell 1	Modell 2	PLA	ABS
Robustheit gegenüber thermischem und mechanischem Stress [114, 115]	++	++	-	-
Resistenz gegenüber organischen Lösemitteln, Säuren und Basen [116, 117]	++	++	+	-
Herstellungsaufwand	-	-	++	++
Variabilität der Segmentbreiten	--	--	++	++
Trennschärfe	-	+	++	++

Ein Nachteil bei Verwendung der 3D-gedruckten Einsätze bestand in der geringen mechanischen Stabilität verglichen mit den Edelstahlinsätzen, was bei der Verwendung zu einem schnelleren Verschleiß führte (Tabelle 3). Bei direktem Vergleich der für den 3D-Druck verwendeten Materialien PLA und ABS zeigte sich kein Unterschied in der Trennschärfe. PLA weist gegenüber einigen Lösungsmitteln (beispielsweise Aceton) eine höhere Stabilität auf als ABS [116], was sowohl für das Solvent Casting von Formulierungen mit organischen Lösungsmitteln als auch für eine anschließende Reinigung einen Vorteil darstellen kann. Demgegenüber ist ABS verglichen mit PLA weniger sprödebrüchig [114] und weist eine höhere Temperaturbeständigkeit auf: Die Glasübergangstemperatur von ABS liegt bei 100 – 110 °C, die Glasübergangstemperatur von PLA bei 60 – 65 °C [115]. Dies kann im Fall höherer Trocknungstemperaturen relevant sein. Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen lag die standardmäßig verwendete Trocknungstemperatur mit 40 °C deutlich unterhalb der Glasübergangstemperatur beider Polymere. Der Grund hierfür war die Verwendung von Celluloseethern wie HPMC und HPC, welche aus wässrigen Lösungen zum Teil bereits bei Temperaturen unterhalb von 60 °C präzipitieren [118, 119]. Außerdem ist anzumerken, dass die Rakel bei Verwendung größerer, (semi)kontinuierlicher Beschichtungsanlagen üblicherweise statisch ist [120]. In diesem Fall wird lediglich der Liner durch den Trocknungsofen befördert, sodass die Hitzebeständigkeit der Rakel weniger relevant ist. Die Anfertigung der Rakeleinsätze mittels 3D-Druck erwies sich als einfach, kostengünstig und schnell durchzuführen. Zudem ermöglichte das Modell die flexible Anpassung

der Segmentbreiten. Sie zeigten jedoch während der praktischen Arbeiten eine höhere Verschleißanfälligkeit (z.B. durch Bruch) verglichen mit den aus Edelstahl gefertigten Einsätzen.

6.2.3 Benetzbarkeit

Im Rahmen von Vorversuchen mit den 3D-gedruckten Rakeleinsätzen fiel insbesondere bei der Wahl kleiner Segmentbreiten (≤ 5 mm) auf, dass zwischen den einzelnen Trennstücken wirkende Kapillarkräfte ein gleichmäßiges Ausstreichen der Nassfilmmassen erschwerten. Die Benetzbarkeit der verwendeten Materialien wurde daher mittels Tropfenkonturanalyse untersucht (vgl. Abschnitt 9.2.9.9). Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt. Mit gemessenen Kontaktwinkeln zwischen 50° und 80° sind alle für die Herstellung der Rakeleinsätze verwendeten Materialien als hydrophil einzustufen [121]. Bei den 3D-gedruckten Einsätzen fiel auf, dass sich die auf beiden Seiten der Trennstücke gemessenen Kontaktwinkel herstellungsbedingt signifikant voneinander unterschieden ($\alpha = 0,05$). Die unmittelbar auf dem beheizten Druckbett aufliegenden und somit einer höheren Temperatur ausgesetzten Unterseiten wiesen eine glattere Oberfläche auf als die Oberseiten, welche während des 3D-Drucks schneller abkühlten. Um ein uneinheitliches Ausstreichen durch das Auftreten unterschiedlicher Benetzungseigenschaften zu vermeiden, wurde ein einheitlicher Kontaktwinkel angestrebt, welche dem Kontaktwinkel von Edelstahl als für die Rakel verwendetes Material möglichst ähnlich sein sollte. Durch Aufbringen einer Schicht aus Epoxidharz-Kleber ließ sich eine einheitlich glatte Oberfläche erzeugen. Der für Edelstahl gemessene Kontaktwinkel (49°) unterschied sich nicht signifikant von dem Kontaktwinkel von Wasser auf dem mit Epoxidharz beschichteten PLA-Einsatz (51°).

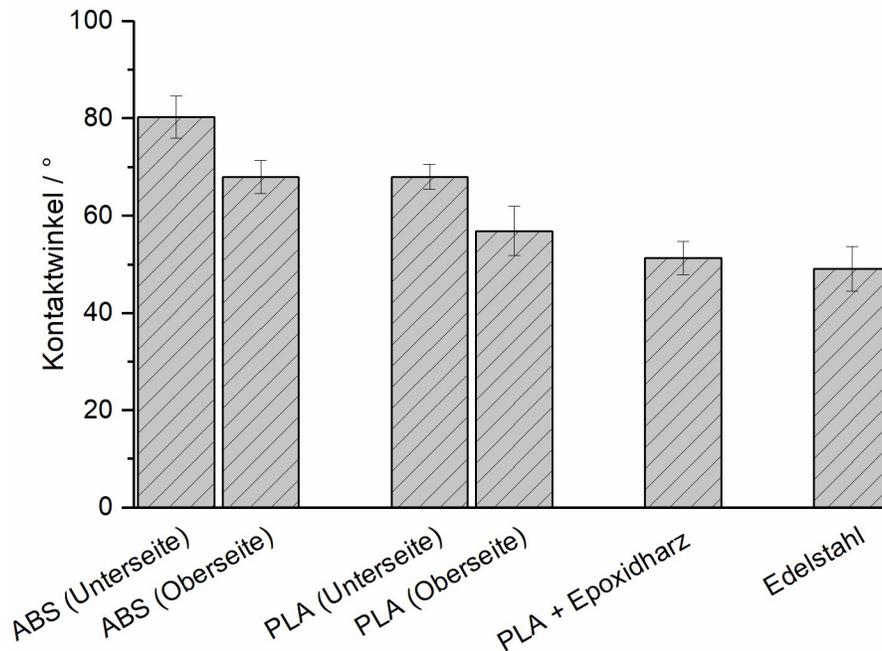


Abbildung 13: Kontaktwinkel von Wasser auf den für die Rakeleinsätze verwendeten Materialien ($n = 6$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$).

6.2.4 Fazit

Der 3D-gedruckte Rakeleinsatz eignete sich aufgrund seiner leichten Anpassbarkeit der Segmentbreiten durch ein Versetzen der Trennstücke für experimentelle Arbeiten im Labormaßstab am besten und wurde daher für alle folgenden Arbeiten zur Entwicklung und Herstellung von Tandemfilmen verwendet. Als Material für den Rakeleinsatz wurde PLA aufgrund seiner (verglichen mit ABS) höheren Beständigkeit gegenüber organischen Lösungsmitteln ausgewählt. Durch eine zusätzliche Beschichtung der herausnehmbaren Trennstücke mit einer Schicht aus Epoxidharz wurde eine regelmäßige und glatte Oberfläche erhalten. Hinsichtlich ihrer Benetzbarkeit mit Wasser unterschieden sich die so überzogenen Trennstücke nicht von Edelstahl. Edelstahl bietet eine höhere Resistenz gegenüber thermischen und mechanischen Belastungen sowie organischen Lösungsmitteln. Für Scale-Up-Prozesse und Routine-Herstellungen, bei denen keine flexible Anpassung der Segmentbreiten mehr vonnöten ist, wurde Edelstahl daher als am besten geeignetes Material bewertet. Mit Edelstahlmodell 2 (optimiertes Modell) konnte im Rahmen der Vorversuche eine ebenso hohe Trennschärfe wie mit dem 3D-gedruckten Modell erzielt werden.

6.3 Kombination von Lösungen unterschiedlicher Polymere zu Tandemfilmen

6.3.1 Auswahl der Polymere

Im vorstehenden Abschnitt wurde gezeigt, dass Lösungen aus HPMC-Qualitäten verschiedener Molekulargewichte und Viskositäten erfolgreich zu Tandemfilmen kombiniert werden konnten. Die Übertragung auf eine mögliche Kombination verschiedener filmbildender Polymere sollte im Folgenden untersucht werden. Die Auswahl des filmbildenden Polymers beeinflusst unter anderem die Zerfalls- und Freisetzungseigenschaften, die mechanische Stabilität und die Mukoadhäsivität eines Films sowie die Stabilität der verarbeiteten Wirkstoffe [5, 122, 123]. Sie stellt somit einen essentiellen Schritt in der Formulierungsentwicklung dar. Zur Untersuchung der Kombinierbarkeit verschiedener Filmbildner zu Tandemfilmen wurden fünf in der Literatur häufig für die Herstellung oraler Filme beschriebene Polymere ausgewählt. Dabei handelte es sich um HPMC, HPC, Polyvinylalkohol (PVA), Pullulan und Ethylcellulose (EC). Bei den vier erstgenannten Polymeren handelt es sich um Filmbildner, welche aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit zur Herstellung orodispersibler oder mukoadhäsiver Filme geeignet sind. EC hingegen ist praktisch unlöslich in Wasser und wird häufig als Filmbildner für eine zweite (abdeckende) Schicht bei der Herstellung mukoadhäsiver Filme verwendet [30, 41, 124-126]. Somit kommt EC für die Herstellung eines nicht wasserlöslichen Applikators infrage. Um einen Vergleich zwischen den einzelnen Filmbildnern zu ermöglichen, wurde ihre Konzentration für alle Formulierungen auf 20 % (bezogen auf die Nassfilmmasse) festgelegt. Eine gleichbleibende Weichmacherkonzentration in den Polymerzubereitungen konnte hingegen nicht realisiert werden. In Vorversuchen bewirkte beispielsweise ein zu hoher Anteil Glycerol eine starke Klebrigkeit der HPC-Filme, während eine Absenkung des Weichmacheranteils in der HPMC-Formulierung zu sprödebrüchigen Filmen führte. Die für die jeweiligen Polymere geeigneten Weichmachermengen wurden daher im Rahmen von Vorversuchen ermittelt (nicht gezeigt). Bei der Entwicklung der 20%igen Pullulanlösung fiel zudem die sehr niedrige dynamische Viskosität ($< 1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$) auf. Zur Herstellung oraler Filme wird Pullulan häufig mit Viskositätserhöhern kombiniert [127, 128]. Der Pullulanlösung wurden daher 0,2 % Tragant als Viskositätserhöher zugesetzt. Die entwickelten Filmzubereitungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4: Filmzubereitungen zur Untersuchung der Kombinierbarkeit unterschiedlicher Polymere in Tandemfilmen (Pharmacoat® 606 = HPMC, PE-05JPS = PVA, Aqualon™ N22 = EC, Massenanteile in %, aufgefüllt mit Lösungsmittel zu 100,0 %).

Bezeichnung der Formulierung	Filmbildner (Handelsname)	Weichmacher	Viskositäts-erhöher	Lösungsmittel
HPMC	Pharmacoat® 606 (20,0)	Glycerol (4,0)	/	Wasser
HPC	HPC SL (20,0)	Glycerol (0,10)	/	Wasser
PVA	PE-05JPS (20,0)	Glycerol (3,0)	/	Wasser
Pullulan	Pullulan (20,0)	Glycerol (5,0)	Tragant (0,2)	Wasser
EC	Aqualon™ N22 (20,0)	Triethylcitrat (5,0)	/	Wasser (5,0) + Ethanol

6.3.2 Rheologische Charakterisierung der Polymerlösungen

Die vorangehenden Versuche zeigten, dass es (abhängig vom verwendeten Rakeleinsatz) bei Verwendung der Filmsätze mit niedriger Viskosität (0,2 Pa·s) während des Solvent Castings mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu einer unerwünschten Vermischung der Polymerbahnen kam. Bei Nutzung des 3D-gedruckten Rakeleinsatzes sowie des optimierten Edelstahlmodells konnte jedoch auch bei Verwendung der niedrigviskosen Polymerlösung eine ausreichend hohe Trennschärfe erzielt werden. Dahingegen können zu hohe Viskositäten die Entstehung von Luftblasen während der Trocknung begünstigen, sodass sowohl zu hohe, als auch zu niedrige Viskositäten eine höhere Varianz in Masse, Dicke und Arzneistoffgehalt bewirken können [129]. Ein allgemeingültiger Zielbereich für die Viskosität von Filmsätzen ist kaum definierbar, da das Verhalten beim Solvent Casting unter anderem von der Technik des Ausgießens oder Ausziehens, dem rheologischen Verhalten der verwendeten Polymerlösung und der Ausziehgeschwindigkeit abhängt. Für das Ausstreichen wasserbasierter Polymerlösungen auf einer diskontinuierlichen Filmziehbank mittels Rakel wurde ein Bereich von etwa 0,7 – 6,7 Pa·s als geeignet angenommen [129]. Die gemessenen dynamischen Viskositäten der für den Versuch verwendeten Polymerlösungen sind in Abbildung 14 dargestellt.

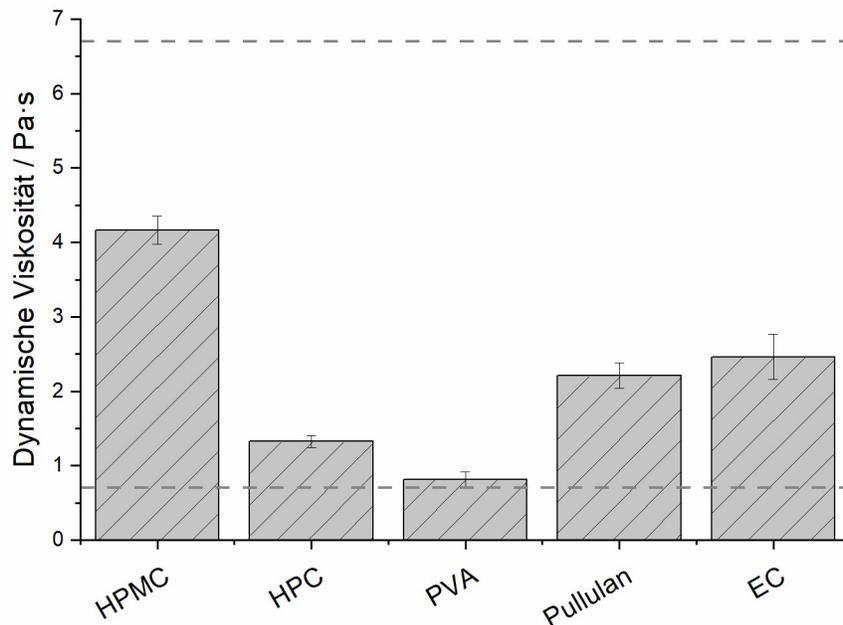


Abbildung 14: Dynamische Viskositäten der Nassfilmmassen zur Herstellung von Tandemfilmen, gestrichelte Linien markieren die Ober- und Untergrenze für den optimalen Bereich gemäß Krampe [129] ($n = 6$, $MW \pm s$).

Die Viskosität der hergestellten Filmansätze bewegte sich zwischen $0,8 \pm 0,1$ Pa·s und $4,2 \pm 0,2$ Pa·s. Somit lagen die dynamischen Viskositäten aller Formulierungen deutlich oberhalb der Viskosität von $0,2$ Pa·s, bei welcher unter Verwendung des 3D-gedruckten Rakeleinsatzes noch eine ausreichend hohe Trennschärfe erzielt werden konnte (Abschnitt 6.2.1), sowie innerhalb des in der Literatur beschriebenen optimalen Bereichs [129]. Folglich wurde angenommen, dass alle hergestellten Polymerlösungen eine geeignete Viskosität für die Herstellung von Tandemfilmen aufweisen.

6.3.3 Physikochemische Charakterisierung der hergestellten Filme

Die entwickelten Filmansätze wurden mit dem in Abschnitt 9.2.3 beschriebenen Solvent Casting-Verfahren bei einer Rakelhöhe von $500 \mu\text{m}$ zu Filmen ausgezogen. Eine Übersicht über die grundlegenden physikalischen Eigenschaften der Filme ist in Tabelle 5 zusammengestellt. Alle Filme erschienen visuell glatt und transparent und ermöglichten zehnmaliges Falten und Entfalten, ohne dass es zum Bruch kam. Trotz gleicher Nassfilmdicke und gleichem Anteil an filmbildendem Polymer fiel auf, dass die resultierende Trochenseether HPVC und HPC mit $65 - 73 \mu\text{m}$ deutlich niedriger war als die der PVA- bzw. Pullulan-basierten Filme (156 bzw. $143 \mu\text{m}$). Diese Unterschiede könnten nicht nur auf die unterschiedliche Viskosität der Nassfilmmassen, sondern auch auf unterschiedlich hohe Restwassergehalte, eingeschlossene Luft sowie Unterschiede im Aufbau des Polymernetzwerks zurückzuführen sein. Neben einer

ausreichenden Flexibilität und Homogenität wird für orodispersible Filme in der Regel eine Zerfallszeit von maximal 30 – 180 s vorausgesetzt, welche jedoch zum Teil mit unterschiedlichen, nicht vergleichbaren Methoden ermittelt wird [2, 108, 130]. Bei der Bestimmung der Zerfallszeit mithilfe der in Abschnitt 9.2.9.8 beschriebenen „*Slide frame and ball*“-Methode lagen die HPMC-, HPC- und PVA-basierten Filme in einem vergleichbaren Bereich (40 – 47 s), während die Pullulanfilme deutlich schneller zerfielen (9 s). Zu beachten ist hierbei, dass es sich um eine nicht kompendiale Methode handelt, sodass die erhobenen Werte nur bei Sicherstellung derselben Testbedingungen vergleichbar sind. Da die Zerfallszeit durch Änderungen in der Rakelhöhe oder Änderungen in der Formulierung (beispielsweise durch Einarbeitung suspendierter Partikel) vergleichsweise einfach gesteuert werden kann [108], wurden alle vier Polymere als geeignet zur Herstellung orodispersibler Filme betrachtet. Die mit Ethylcellulose hergestellte Filme zerfielen erwartungsgemäß nicht. Um die Benetzbarkeit der Filme einschätzen zu können, wurde der Kontaktwinkel mit der in Abschnitt 9.2.9.9 beschriebenen Methode bestimmt, wobei der Winkel jeweils 5 s nach Aufbringen des Wassertropfens abgelesen wurde. Die HPMC- und EC-Filme wiesen mit 63° bzw. 64° den höchsten Kontaktwinkel auf, während die Pullulanfilme mit einem Kontaktwinkel von 46° am hydrophilsten waren. Trotz chemisch ähnlichem Aufbau wiesen die HPMC-Filme einen signifikant höheren Kontaktwinkel auf als die HPC-Filme (Winkel = 63° bzw. 51°, $p = 0,01$).

Tabelle 5: Physikalische Eigenschaften der Filme ($n = 6$, $MW \pm s$).

Formulierung	Trockenfilmdicke / μm	Zerfallszeit / s	Kontaktwinkel / °
HPMC	70 \pm 1,7	44 \pm 3,0	63 \pm 8,1
HPC	65 \pm 3,0	47 \pm 2,4	51 \pm 5,1
PVA	156 \pm 4,6	40 \pm 5,5	53 \pm 2,1
Pullulan	143 \pm 4,0	9 \pm 1,2	46 \pm 1,5
EC	73 \pm 10,2	Kein Zerfall	64 \pm 1,9

6.3.4 Zugprüfung

6.3.4.1 Eignung verschiedener Probenkörper

Zur Ermittlung der mechanischen Eigenschaften von Folien, zu welchen auch orale Filme gezählt werden können, spezifiziert die DIN-Norm ISO 527 zur Bestimmung der Zugeigenschaften von Folien und Tafeln verschiedene Probenkörper [131]. Für die hergestellten Filme kamen Probenkörper Typ 2 (im Folgenden als Streifenform bezeichnet) und Probenkörper Typ 4 (im Folgenden als Hantelform bezeichnet) infrage (Abbildung 15a). Probenkörper Typ 2 stellt einen

rechteckigen Streifen dar und ist die gemäß DIN-Norm allgemein empfohlene Form. Probenkörper Typ 4 kann verwendet werden, um zu verhindern, dass die getesteten Folien bzw. Filme in unmittelbar an den Backen der Zugprüfungsapparatur reißen [131]. Um zu beurteilen, welche der beiden Formen für die hergestellten Filme besser geeignet ist, wurden aus den fünf hergestellten Filmzubereitungen zunächst beide Probenkörper ausgeschnitten und Zugprüfungen gemäß der Beschreibung in Abschnitt 9.2.9.7 durchgeführt. Der anfängliche Abstand zwischen den Backen des Zugprüfungsmoduls betrug dabei 49 mm. Zur Beurteilung der Eignung wurde für die Streifenform untersucht, ob die Filme unter Zug bevorzugt in Backennähe (Abbildung 15a, 10 mm breiter, rot markierter Bereich) reißen. Dies könnte beispielsweise durch die Kanten an den Backen auftreten, welche bei Einwirkung der Zugkraft eine zusätzliche mechanische Belastung der Filme bewirken können. Für die Hantelform hingegen wurde geprüft, ob durch die Verengung eine Schwachstelle entsteht, welche ebenfalls zu einem begünstigten Bruch in diesem Bereich führen könnte (Abbildung 15a, Bereich ebenfalls rot markiert). Beides würde eine zielführende Untersuchung der Tandemfilme stören, da mithilfe der Zugprüfungen untersucht werden sollte, ob die Verbindungsstelle der Tandemfilm-Segmente eine mechanische Schwachstelle darstellt, an der es bevorzugt zum Bruch kommt. Bei Verwendung eines ungeeigneten Probenkörpers bzw. Entstehung einer methodenbedingten Schwachstelle würde diese möglicherweise nicht detektiert.

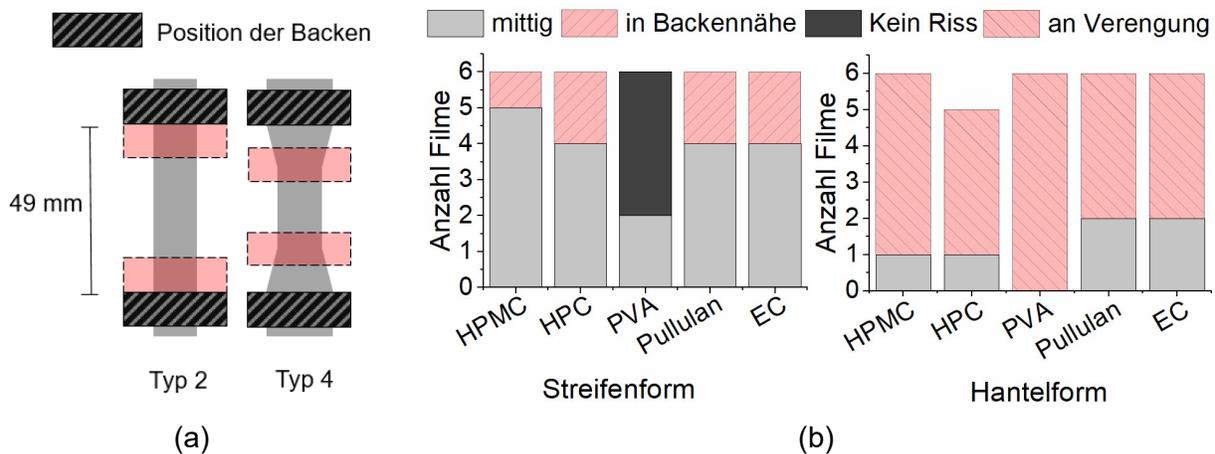


Abbildung 15: (a) Probenkörper für Zugprüfungen mit Markierung des jeweils 10 mm breiten, als kritisch beurteilten Bereichs; (b) Bruchverhalten der Filme bei Verwendung von Probenkörper Typ 2 (Streifenform) und Typ 4 (Hantelform).

Aus Abbildung 15b lässt sich erkennen, dass die getesteten Filme in Streifenform nicht häufiger im Bereich der Backen rissen, als aufgrund der statistischen Wahrscheinlichkeit zu erwarten war. Bei gleichmäßiger Belastung der Filme und einer Filmlänge von 49 mm zwischen den Backen liegt die statistische Wahrscheinlichkeit für einen Riss im Backenbereich (bis zu 10 mm von den Backen entfernt, rot markierter Bereich in Abb. 13a) bei 40 %. Bei der praktischen Durchführung der Versuche rissen 7 von 26 Filmen in Backennähe. Bei Verwendung der Hantelform hingegen

fiel auf, dass im Bereich der Verengung eine Schwachstelle vorlag: 79 % der getesteten Filme rissen in dem in Abbildung 15a rot markierten kritischen Bereich. Möglicherweise traten bedingt durch die geometrische Form beim Zuschnitt mittels Schneideplotter oder beim Ablösen der Filme vom Liner bereits Mikrorisse auf, welche einen Riss an dieser Stelle begünstigten.

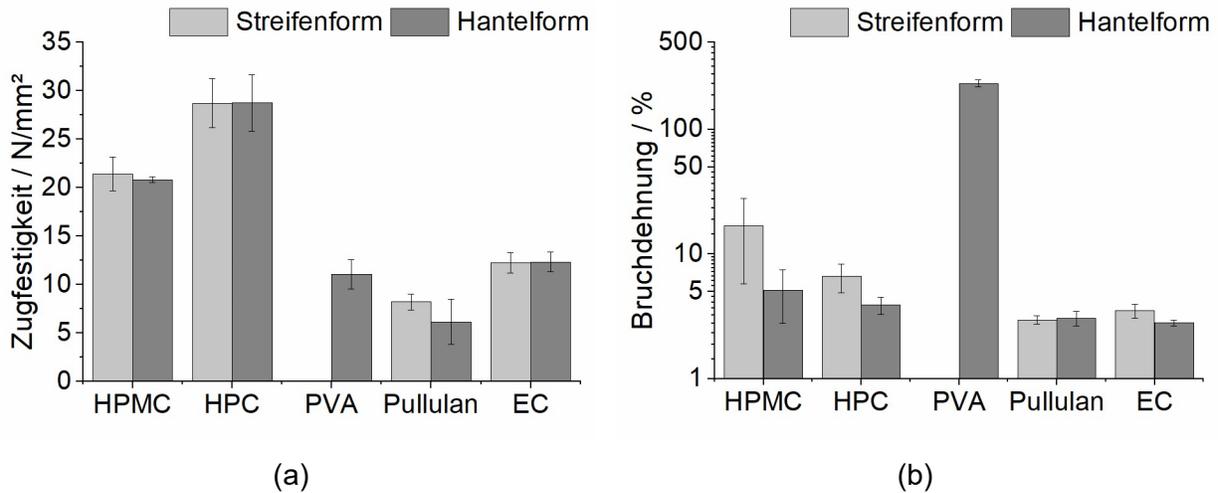


Abbildung 16: Vergleich von Streifen- und Hantelform. (a) Zugfestigkeit; (b) Bruchdehnung ($n = 6$, $MW \pm s$). Bei den PVA-Filmen in Streifenform wurde zum Teil die maximale Wegstrecke des Geräts erreicht, bevor es zum Bruch kam.

Abbildung 16 stellt die mittels Streifen- und Hantelform gemessenen Werte für die Zugfestigkeit sowie die Bruchdehnung vergleichend gegenüber. Im Hinblick auf die Zugfestigkeit führten die verschiedenen Probenkörper nicht zu signifikant unterschiedlichen Ergebnissen ($\alpha = 0,05$). Die ermittelten Werte für die Bruchdehnung hingegen fielen bei Verwendung der Hantelform etwas niedriger aus als bei Verwendung der Streifenform (Unterschied statistisch signifikant für die HPMC-, HPC- und EC-basierten Filme, $\alpha = 0,05$). Bei Vermessung der PVA-Filme hingegen wurde bei Verwendung der Streifenform wurde zum Teil die maximale Wegstrecke des Geräts (entspricht einer Dehnung von etwa 300 %) erreicht, bevor es zum Riss des Films kam. Bei der Untersuchung stark dehnbarer Materialien kann die Verwendung der Hantelform somit einen Vorteil bedeuten. In einem ähnlichen Versuchsdesign, in welchem die Eignung der Probenkörper Typ 2 und Typ 4 gemäß DIN-Norm für die Analytik von Fließspannung und Sekantenmodul oraler Filme untersucht wurde, konnte keine klare Überlegenheit für eine der beiden Formen hinsichtlich der Messpräzision festgestellt werden [132].

Beim Vergleich der mechanischen Stabilität der verschiedenen Filme führten die HPMC- und HPC-Formulierungen zu den Filmen mit der höchsten Zugfestigkeit, wohingegen die Pullulan-basierten Filme die geringste mechanische Stabilität aufwiesen. Alle Filme wiesen Zugfestigkeiten zwischen 5 N/mm² und 30 N/mm² (Mittelwerte) auf, wohingegen sich gemessenen Bruchdehnungen der einzelnen Filmzubereitungen deutlich stärker voneinander unterschieden.

Die PVA-haltigen Filme wiesen eine sehr hohe Bruchdehnung (etwa 230 % bei Verwendung der Hantelform und > 300 % bei Verwendung der Streifenform) auf, während sich die Bruchdehnung aller anderen Filmzubereitungen im Bereich zwischen 3 % und 17 % bewegte. Die hohe Dehnbarkeit PVA-basierter Filme im Vergleich zu anderen gängigen Polymeren, welche für die Herstellung oraler Filme verwendet werden, ist aus der Literatur bekannt [133-135].

In Bezug auf die untersuchten DIN-Probenkörper wurde die Streifenform gegenüber der Hantelform aufgrund der Abwesenheit einer geometriebedingten mechanischen Schwachstelle sowie der schnelleren Probenherstellung als besser geeignet beurteilt. Für alle folgenden Zugprüfungs-Versuche wurde somit die Streifenform verwendet.

6.3.4.2 Herstellbarkeit und mechanische Eigenschaften der Tandemfilme

Aus den fünf vorangehend hergestellten Nassfilmmassen (Abschnitt 6.3.1) wurden im nächsten Schritt Tandemfilme hergestellt, wobei eine Rakelhöhe von 500 µm eingestellt wurde. Die getrocknete Polymerbahn wurde anschließend so in Streifenform zugeschnitten, dass beide Tandemfilm-Segmente jeweils die gleiche Fläche einnahmen. Die verwendete Pullulan-Zubereitung ließ sich als einzige Formulierung nicht mit den anderen Polymerzubereitungen zu Tandemfilmen kombinieren, da die getrockneten und zugeschnittenen Filme bereits beim Ablösen vom Liner an der Verbindungsstelle rissen. Eine mögliche Ursache ist die hohe Hydrophilie des Filmbildners Pullulan. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass das zur Erhöhung der Viskosität zugesetzte Tragant einen negativen Einfluss auf die Kompatibilität der Pullulan-Masse mit den anderen Filmmassen hatte. Im Rahmen von Vorversuchen zur Formulierungsentwicklung wurden weitere Viskositätserhöher getestet, welche jedoch die Viskosität nicht maßgeblich erhöhten (Gummi arabicum), zu sehr klebrigen Filmen führten (Xanthan) oder zur Entmischung der Polymere während der Trocknung führten (Metolose® 400). Da während dieser Vorversuche zur Herstellung Pullulan-basierter Filme weitere Nachteile wie ein mikrobieller Befall der Nassfilmmasse nach wenigen Tagen Standzeit und eine hohe Brüchigkeit der Mehrheit der hergestellten Pullulan-basierten Filme zutage traten, wurde in den weiteren Versuchen auf Pullulan als Filmbildner verzichtet. HPMC wies die beste Kompatibilität mit den anderen verwendeten Filmbildnern auf und ließ sich mit HPC, PVA und EC zu Tandemfilmen kombinieren. HPC als im Vergleich zu HPMC hydrophileres Celluloseetherderivat ließ sich zwar mit PVA, nicht aber mit EC kombinieren.

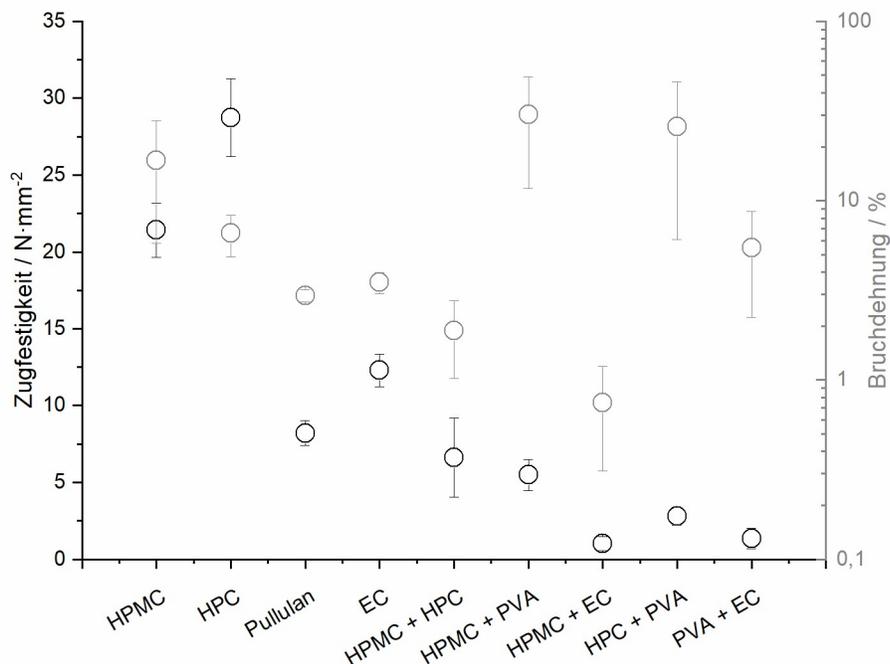


Abbildung 17: Zugfestigkeit und Dehnung bis zum Bruch der Einzel- und Tandemfilme ($n = 6$, $MW \pm s$).

Anhand von Abbildung 17 lässt sich erkennen, dass die Zugfestigkeit aller Tandemfilme niedriger ausfiel als die der aus einer einzigen Filmmasse hergestellten Filme (konventionelle Filme). Dies deutet auf eine unvollständige Mischbarkeit aller getesteten Polymerkombinationen hin, welche im Fall der Tandemfilme erwünscht ist, um das getrennte Vorliegen der Tandemfilmsegmente zu unterstützen. Für den PVA-basierten Film konnte keine Zugfestigkeit bzw. Bruchdehnung bestimmt werden. Die gemessenen Werte für die Zugfestigkeit der konventionellen Filme bewegen sich zwischen 8 und 30 N/mm², während die Tandemfilme nur eine Zugfestigkeit zwischen 1 und 7 N/mm² aufweisen. Dies ist ein Hinweis darauf, dass letztere an der Verbindungsstelle eine geringere Kohäsion aufgrund von schwächeren intermolekularen Bindungen aufweisen. Im direkten Vergleich fiel auf, dass der Tandemfilm aus HPMC und HPC die höchste Zugfestigkeit aufwies. Dies ist insofern plausibel, als dass HPMC und HPC chemisch sehr ähnlich aufgebaut sind. Eine hohe strukturelle Ähnlichkeit zweier Substanzen begünstigt im Allgemeinen ihre Mischbarkeit, jedoch stützen Literaturquellen die Beobachtung, dass HPMC und HPC nicht vollständig miteinander mischbar sind [136]. Die niedrigste Zugfestigkeit wiesen Tandemfilme auf, welche die EC-Formulierung enthielten. Auch dies ist angesichts der deutlich abweichenden Löslichkeitseigenschaften von EC - beispielsweise ihrer Unlöslichkeit in Wasser - im Vergleich zu den übrigen, wasserlöslichen Filmbildnern plausibel. Bei Betrachtung der Bruchdehnung fiel erneut eine sehr hohe Verformbarkeit der PVA-basierten konventionellen Filme

(Bruchdehnung > 300 %) sowie der PVA-haltigen Tandemfilme (26 – 30 %) auf. Am ehesten rissen die Tandemfilme aus HPMC + HPC sowie HPMC + EC (Bruchdehnung < 2 %).

Um eine bessere Einordnung der mittels Zugprüfungen erhaltenen Ergebnisse zu ermöglichen, wurde die Mischbarkeit der verwendeten filmbildenden Polymere sowohl praktisch, als auch anhand von Löslichkeitsparametern evaluiert.

6.3.5 Theoretische Evaluation der Mischbarkeit anhand von Löslichkeitsparametern

Die zur Berechnung der Löslichkeitsparameter verwendeten Molekulargewichte sowie die gemäß Methodenbeschreibung in Abschnitt 9.2.8.1 bestimmten Löslichkeitsparameter sind in Tabelle 6 dargestellt. Das angenommene Molekulargewicht von PVA ergab sich aus der Spezifikation im USP, welche eine Anzahl von 500 – 5000 Wiederholungseinheiten angibt [137]. Die zum Teil großen Spannen im angegebenen Molekulargewicht führten bei Berechnung der Löslichkeitsparameter zu Änderungen der Parameter von nicht mehr als 0,04 MPa^{0,5}.

Tabelle 6: Löslichkeitsparameter für die verwendeten filmbildenden Polymere, berechnet nach den Gruppenbeitragsparametern von Just et al. [138]

Filmbildendes Polymer	Molekulargewicht [137, 139-143]	δd / MPa^{0,5}	δp / MPa^{0,5}	δh / MPa^{0,5}	δt / MPa^{0,5}	δv / MPa^{0,5}
HPMC (Pharmacoat® 606)	35.000 – 135.000	16,1	13,5	4,2	21,5	21,1
HPC (Nisso HPC SL)	100.000	15,1	15,5	8,5	23,3	21,6
PVA (PE-05JPS)	24.600 – 245.000	16,8	10,9	12,4	23,5	20,0
Pullulan	200.000 – 600.000	20,0	19,3	12,9	30,6	27,8
EC (Aqualon™ N22)	140.000	16,1	11,4	7,2	21,0	19,7

Um eine visuelle Beurteilung der Daten zu ermöglichen, wurden diese in einem dreidimensionalen Diagramm (Abbildung 18a) sowie im Bagley-Diagramm (Abbildung 18b) abgebildet. In letzterem werden Dispersionsanteil des Löslichkeitsparameters (δd) und Polaritätsanteil des Löslichkeitsparameters (δp) zu einem volumenbezogenen Anteil des Löslichkeitsparameters (δv) zusammengefasst, um eine zweidimensionale Darstellung zu ermöglichen. Aus den für δh berechneten Werten wird ersichtlich, dass HPMC am wenigsten, Pullulan hingegen am stärksten mit anderen Molekülen durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen wechselwirken kann (Reihenfolge: HPMC < EC < HPC < PVA < Pullulan). Zur Beurteilung der Mischbarkeit der Polymere sind die Abstände der Polymere im Diagramm zu berücksichtigen, welche auch als „Störungsdichte“ bezeichnet werden [144]. Sowohl in der dreidimensionalen Darstellung als auch

im Bagley-Diagramm lag der Datenpunkt für Pullulan weit von den übrigen Polymeren entfernt. Auch der totale Löslichkeitsparameter δt von Pullulan unterschied sich mit einem Wert von 30,6 deutlich von denen der anderen Polymere ($21,5 \leq \delta t \leq 23,5$). Dies erklärt die Beobachtung, dass sich Pullulan als einziges Polymer mit keinem der anderen Polymerlösungen zu Tandemfilmen ausziehen ließ. HPMC und HPC hingegen weisen fast identische Werte für δv auf und unterscheiden sich lediglich in ihrem Wasserstoffbrückenbindungsanteil des Löslichkeitsparameters (δh) voneinander – eine Kombination dieser beiden Polymere führte zu Tandemfilmen mit sehr hoher mechanischer Stabilität. EC und HPC hingegen ließen sich trotz ihres geringen Abstands im Bagley-Diagramm nicht zu Tandemfilmen kombinieren, was möglicherweise in der starken Haftung der HPC-basierten Formulierung am verwendeten Liner begründet lag. Möglicherweise ist auch die x-Dimension (δv) bzw. die zugrundeliegenden einzelnen Parameter (δd und δp) für die Einschätzung der Herstellbarkeit und Stabilität von Tandemfilmen stärker zu bewerten als die y-Dimension (Vermögen, Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen).

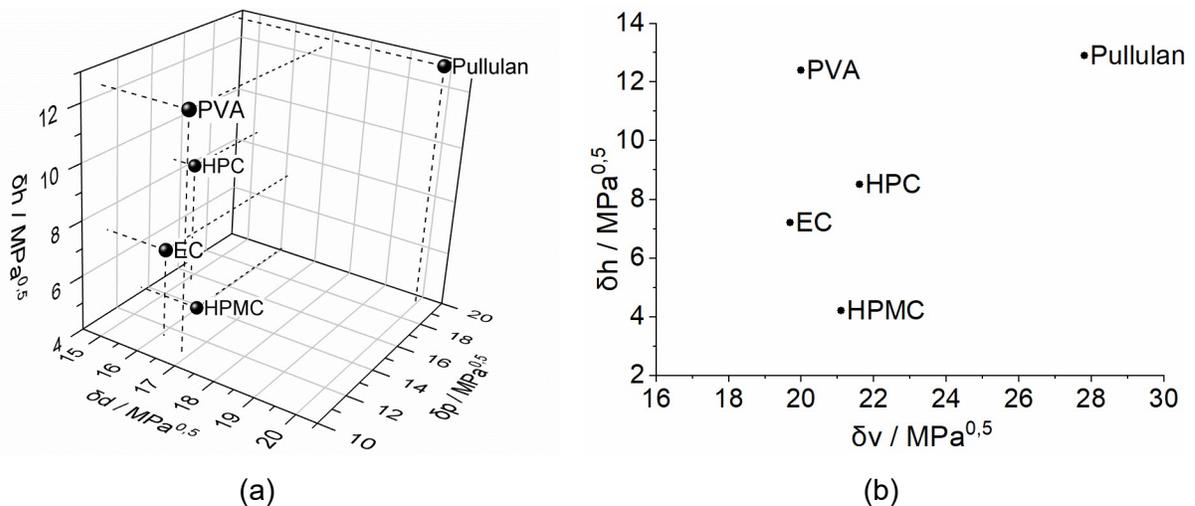


Abbildung 18: Ermittelte Löslichkeitsparameter für die verwendeten Filmbildner. (a) Darstellung im dreidimensionalen Diagramm; (b) Darstellung im Bagley-Diagramm.

6.3.6 Untersuchung der Mischbarkeit der Polymerlösungen

Die Mischbarkeit der verwendeten Polymere wurde weiterhin untersucht, indem die Polymere in drei verschiedenen Masseverhältnissen (25:75, 50:50 und 75:25) mit Wasser und / oder Ethanol als Lösungsmittel zu binären kolloidalen Lösungen vermischt wurden. Eine genaue Zusammensetzung der Nassfilmmassen ist im Anhang (Abschnitt 11.1) aufgeführt. Alle so hergestellten Ansätze enthielten 20 % m/m gelöstes Polymer. Für die Kombinationen aus EC und PVA sowie EC und Pullulan konnte kein Wasser-Ethanol-Verhältnis ermittelt werden, in dem beide Polymere zu Beginn vollständig gelöst vorlagen. Von den übrigen Mischungen wurden jeweils

etwa 20 g in transparente, dicht verschlossene Gefäße abgefüllt, über sieben Tage im Kühlschrank gelagert und anschließend visuell beurteilt. In allen Mischungen, abgesehen von den Ansätzen mit HPMC:HPC 50:50 sowie HPMC:HPC 75:25, wurde nach sieben Tagen Standzeit eine Phasentrennung beobachtet.

Diese klare Tendenz zur Entmischung ist ein bekanntes Phänomen bei der Herstellung kolloidaler Lösungen unterschiedlicher Polymere [145]. Diese Beobachtung bietet eine Erklärung für die geringere mechanische Stabilität der Tandemfilme im Vergleich zu den Filmen, welche nur ein filmbildendes Polymer enthielten. Offenbar traten bei fast allen Polymermischungen deutlich stärkere intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Molekülen desselben Polymers als zwischen den Molekülen unterschiedlicher Polymere auf. Weitere mögliche Erklärungen für eine Phasentrennung sind Dichteunterschiede zwischen den kolloidal gelösten Polymermolekülen und eine niedrige Mischungsentropie [146].

6.3.7 Charakterisierung mittels dynamischer Wärmestromdifferenzkalorimetrie

Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebenen Polymermischungen in den Verhältnissen 25:75, 50:50 und 75:25 wurden außerdem zu Filmen ausgezogen, welche anschließend mittels dynamischer Wärmestromdifferenzkalorimetrie (DSC) gemäß der in Abschnitt 9.2.8.2 spezifizierten Methodenbeschreibung charakterisiert wurden. Weiterhin wurden Filme aus den reinen Polymeren hergestellt und ebenfalls mittels DSC untersucht. Da mit Wasser und Ethanol zwei verschiedene Lösungsmittel für die Filmherstellung verwendet wurden, welche bei Verbleib im Film Einfluss auf die ermittelten Glasübergangs- und Schmelztemperaturen haben können, wurden die thermischen Ereignisse aus der zweiten Aufheizphase für die Auswertung verwendet.

Tabelle 7: Ermittelte Schmelz- bzw. Glasübergangstemperaturen für die verwendeten Filmbildner (HPMC: n = 2, HPC, PVA, Pullulan, EC: n = 3, MW oder MW ± s, n.d. = nicht detektierbar).

Polymer	Ermittelte Glasübergangstemperatur / °C	Ermittelter Schmelzpunkt / °C
HPMC	145	n.d.
HPC	n.d.	n.d.
PVA	70 ± 0,3	136 ± 3,1
Pullulan	n.d.	n.d.
EC	127	n.d.

Nicht für alle untersuchten Polymere konnten reproduzierbare Glasübergangs- und Schmelztemperaturen identifiziert werden (Tabelle 7). Für HPMC (Pharmacoat® 606) wurde eine

Glasübergangstemperatur (T_g) bei etwa 145 °C ermittelt, die aber aufgrund der sehr geringen Enthalpieänderung nur in 2 von 3 Messungen erfasst wurde. Die ermittelte T_g ist jedoch fast identisch mit der für Pharmacoat® 606 herstellerseitig mittels DSC ermittelten T_g von 146 °C [147]. Bei Vermessung von HPC wurden zwar einzelne thermische Ereignisse detektiert, diese waren jedoch nicht reproduzierbar und wurden somit nicht in die Auswertung einbezogen. PVA wies die am besten reproduzierbaren thermischen Ereignisse bei 70 °C (T_g) und 136 °C (Schmelzpunkt) auf. Bei der Vermessung der Pullulanfilme wurden keine thermischen Ereignisse erfasst. Die in der Literatur angegebenen, mittels DSC für Pullulan ermittelten Glasübergangstemperaturen weisen eine sehr hohe Variabilität auf, so werden z.B. Werte von 96 °C [148], 116 °C [76], 242 °C [149] oder 261 °C [150] genannt. Die für EC ermittelte Glasübergangstemperatur von etwa 127 °C stand in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten von 128 bis 130 °C [151].

Ausgehend von den für PVA erhaltenen Ergebnissen wurde untersucht, ob die T_g in den binären Mischungen von der T_g , welche für den reinen PVA-Film erhalten wurde, abwichen (Abbildung 19). Eine solche Verschiebung würde auf eine Vermischung mit dem anderen Polymer hinweisen. Die Enthalpieänderungen für die zuvor beobachteten T_g für HPMC und EC waren in den binären Mischungen zu schwach, um von der Software detektiert zu werden. Angesichts des bereits nur sehr schwachen thermischen Ereignisses bei Untersuchung der reinen HPMC- bzw. EC-Filme war dies vermutlich der Auflösung der Messung geschuldet.

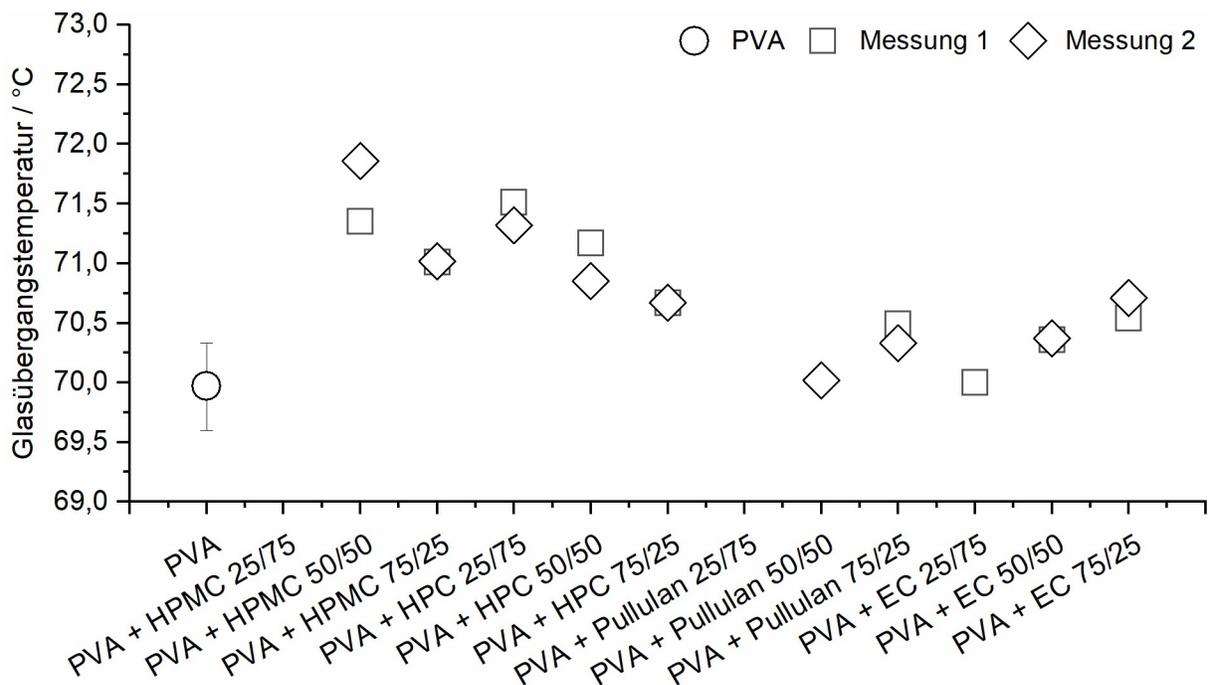


Abbildung 19: Detektierte Glasübergangstemperaturen bei DSC-Untersuchung der reinen PVA-Filme ($n = 3$, $MW \pm s$) sowie der binären Mischungen ($n = 2$, Darstellung der Einzelwerte).

Die beobachteten Verschiebungen in den Glasübergangstemperaturen in den PVA-haltigen Mischungen verglichen mit dem reinen PVA-Film deuten auf eine mindestens partielle Vermischung von PVA mit HPMC sowie mit HPC hin. Nachdem bereits bei Untersuchung der einzelnen Filme für HPMC und HPC keine reproduzierbaren T_g s detektiert wurden, war auch in den Thermogrammen der binären Mischungen mit PVA kein zweiter Peak zu sehen. In der Literatur beschriebene Untersuchungen zur Mischbarkeit von HPMC und PVA, in welchen Viskosität, Dichte, Brechungsindex und Ultraschall-Interferometrie berücksichtigt wurden, deuten auf eine Mischbarkeit hin, wenn der HPMC-Anteil mindestens 60 % beträgt [152]. HPMC und HPC hingegen wurden trotz der hohen strukturellen Ähnlichkeit mittels DSC-Untersuchungen als nicht miteinander mischbar beurteilt [136]. In den binären Mischungen von PVA + Pullulan sowie PVA + EC war die Verschiebung der T_g s deutlich schwächer ausgeprägt. Für diese Mischungen konnte mittels DSC-Untersuchungen keine eindeutige Aussage über die Mischbarkeit der Polymere getroffen werden.

6.3.8 Fazit

Alle fünf untersuchten Filmzubereitungen waren zur Herstellung oraler Filme mittels Solvent Casting-Verfahren geeignet. Die grundlegende Charakterisierung der Filmösungen und daraus hergestellten Filme ermöglichte eine anfängliche Einschätzung der Vor- und Nachteile der jeweiligen Polymere. Die Pullulan-basierten Filme zeigten eine hohe Benetzbarkeit mit Wasser und einen sehr schnellen Zerfall, die Ethylcellulose-basierten Filme verhielten sich besonders hydrophob und zerfielen nicht. Bei Herstellung von Tandemfilmen zeigte sich, dass sich nur fünf der zehn möglichen Kombinationen aus den Polymerlösungen zu mechanisch ausreichend stabilen Tandemfilmen verarbeiten ließen. Die Kombinationen von Filmösungen, die chemisch ähnlich aufgebaute Polymere enthielten (beispielsweise HPMC + HPC oder HPMC + EC) ließen sich dabei mit höherer Wahrscheinlichkeit erfolgreich zu Tandemfilmen ausziehen als Kombinationen von chemisch stärker unterschiedlichen Polymeren (beispielsweise EC + Pullulan). Diese Beobachtung wurde durch die Berechnung von Löslichkeitsparametern gestützt. Die Koordinate für Pullulan befand sich im Bagley-Diagramm weit entfernt von denen der übrigen Polymere und Pullulan ließ sich mit keinem der anderen Polymere zu Tandemfilmen kombinieren. Die durchgeführten Versuche machten weiterhin deutlich, dass sich die verschiedenen Methoden zur Mischbarkeitsuntersuchung gegenseitig ergänzten. Eine ausschließlich DSC-basierte Beurteilung der Mischbarkeit war für die verwendeten Polymere nicht zielführend, da nicht für alle Polymere reproduzierbare Glasübergangstemperaturen oder Schmelzpunkte ermittelt werden konnten. Auch die Untersuchung der Mischbarkeit mittels visueller Beurteilung binärer Polymermischungen nach definierter Standzeit war wenig aussagekräftig, da es in nahezu allen

Lösungen zur Entmischung kam und eine quantitative Aussage über die Zeit bis zur beginnenden Entmischung aufgrund der Subjektivität der Beurteilung nicht möglich war. Die Berechnung von Löslichkeitsparametern war vergleichsweise schnell und ohne apparativen Aufwand durchführbar und stellte daher eine einfache prädiktive Möglichkeit für die Einschätzung von Mischbarkeit und Herstellbarkeit von Tandemfilmen dar. Auch hier wurde jedoch deutlich, dass eine anschließende empirische Überprüfung erforderlich ist. Die unterschiedlichen Viskositäten der hergestellten Polymerlösungen wirkten sich nicht negativ auf die Kombinierbarkeit zu Tandemfilmen aus. Die Nassfilmmassen mit der höchsten Viskosität (HPMC-basiert, 4,2 Pa·s) und mit der niedrigsten Viskosität (PVA, 0,8 Pa·s) ließen sich zu mechanisch stabilen Tandemfilmen ausziehen. Eine stärkere Eingrenzung der Viskosität zur Herstellung von Tandemfilmen verglichen mit den Anforderungen an konventionelle Filme wurde daher als nicht notwendig beurteilt.

6.4 Entwicklung von Applikatorfilmen

6.4.1 Formulierungsentwicklung eines Bisoprolol-haltigen ODFs

Um das eingangs beschriebene Konzept eines Tandemfilms aus wirkstoffbeladenem, orodispersiblen Film mit einem wirkstofflosen Applikationsteil (im Folgenden als Applikatorfilm bezeichnet) umzusetzen, war zunächst die galenische Entwicklung geeigneter Filmzubereitungen notwendig. Bisoprolol wurde als Modellarzneistoff verwendet, um einen Applikatorfilm mit dem Ziel einer vereinfachten Administration oder der Erhöhung der Anwendersicherheit im Fall hochpotenter Arzneistoffe zu entwickeln. Zur Erarbeitung einer Filmzubereitung, welche sich sowohl mit einem löslichen als auch einem unlöslichen Applikatoreil kombinieren lässt, wurde die Wahl eines geeigneten Filmbildners als essentiell betrachtet. Im vorangegangenen Abschnitt konnte gezeigt werden, dass sich sowohl HPMC als auch PVA mit dem wasserunlöslichen Polymer EC zu Tandemfilmen verarbeiten ließen. HPC und Pullulan hingegen schieden als mögliche Filmbildner für einen Film mit unlöslichem Applikatoreil aus, da sie sich nicht mit EC kombinieren ließen. Des Weiteren wurde insbesondere für den Applikatorfilm mit unlöslichem Applikatoreil ein schneller Zerfall als essentiell angesehen, da die Anwendungs idee des Films darin besteht, den Film auf der Zunge zu platzieren und den Applikator nach Zerfall des ODFs wieder aus der Mundhöhle zu nehmen. Weder das Ph. Eur. noch das USP nennen Spezifikationen für die Zerfallszeit orodispersibler Filme [43, 153]. In der Literatur werden häufig maximale Zerfallszeiten von 30 bzw. 180 s als Grenzwert definiert [2, 108, 130], abgeleitet von den im Ph. Eur. bzw. USP spezifizierten Vorgaben für den Zerfall orodispersibler Tabletten [42, 153, 154]. Bei der Angabe von Zerfallszeiten ist anzumerken, dass für die Charakterisierung der Zerfallseigenschaften orodispersibler Filme eine Vielzahl verschiedener Methoden existiert [108, 155, 156]. Die beschriebenen Methoden unterscheiden sich stark in ihrer Ausführung und den resultierenden Zerfallszeiten. Ein Vergleich von Zerfallszeiten ist somit nur bei Verwendung derselben Methodik sinnvoll. Ziel der Formulierungsentwicklung war eine mittlere Zerfallszeit des wirkstoffbeladenen Teils des Tandemfilms von ≤ 30 s.

Zunächst wurden zwölf verschiedene HPMC- und PVA-basierte Filmzubereitungen (Tabelle 8) mit fünf unterschiedlichen Zerfallshilfsmitteln im Hinblick auf ihre Zerfallseigenschaften untersucht. Bei Povidon handelt es sich, anders als bei den anderen eingesetzten Hilfsstoffen, nicht um ein klassisches Zerfallshilfsmittel im Sinne eines wasserunlöslichen, stark quellenden Hilfsstoffs. Anknüpfend an die Beobachtung, dass die hergestellten Tandemfilme aus zwei verschiedenen Polymeren eine geringere mechanische Stabilität aufwiesen als Filme aus nur einem Polymer (vgl. Abschnitt 6.3.4), stellt jedoch auch die Kombination zweier wasserlöslicher Polymere eine mögliche Strategie zur Erreichung eines schnelleren Zerfalls dar. In diesem Fall könnte man sich

Ergebnisse und Diskussion

die Entstehung eines labileren Gelgerüsts bzw. eine nicht vollständige Mischbarkeit der Filmbildner zunutze machen.

Tabelle 8: Formulierungen zur Optimierung der Zerfallszeit (CMC-Na = Carboxymethylcellulose-Natrium, PVP = Povidon, PVP-Cl = Crospovidon, SSG = Natriumstärkeglykolat, MCC = Mikrokristalline Cellulose, Massenanteile in %). Alle Formulierungen wurden mit Wasser zu 100 % ergänzt.

Nr.	Filmbildner		Zerfallshilfsmittel		Glycerol / %	Bisoprolol / %
	Substanz	Anteil / %	Substanz	Anteil / %		
1		15,0	/	/		
2		10,0	CMC-Na	5,0		
3	HPMC (Pharmacoat® 606)	10,0	PVP	5,0	6,0	2,50
4		10,0	PVP-Cl	5,0		
5		10,0	SSG	5,0		
6		10,0	MCC	5,0		
7		20,0	/	/		
8		15,0	CMC-Na	5,0		
9	PVA (PE-05JPS)	15,0	PVP	5,0	2,0	2,50
10		15,0	PVP-Cl	5,0		
11		15,0	SSG	5,0		
12		15,0	MCC	5,0		

Wenn das zugesetzte Zerfallshilfsmittel lediglich einen Teil des verwendeten Lösungsmittels (in diesem Fall Wasser) ersetzt, kann der bei gleich eingestelltem Rakelspalt resultierende höhere Feststoffanteil zu höheren Trockenfilmdicken und somit auch zu höheren Zerfallszeiten führen [108]. Daher wurden die Formulierungen so gewählt, dass das zugesetzte Zerfallshilfsmittel die gleiche Menge an filmbildendem Polymer (HPMC bzw. PVA) ersetzte. Alle Filmzubereitungen wurden bei einem Rakelspalt von 650 µm ausgezogen. Die Zerfallszeit aller hergestellten Ausgangsformulierungen lag zwischen 30 und 180 s (Abbildung 20) und somit oberhalb von der angestrebten Zerfallszeit von ≤ 30 s.

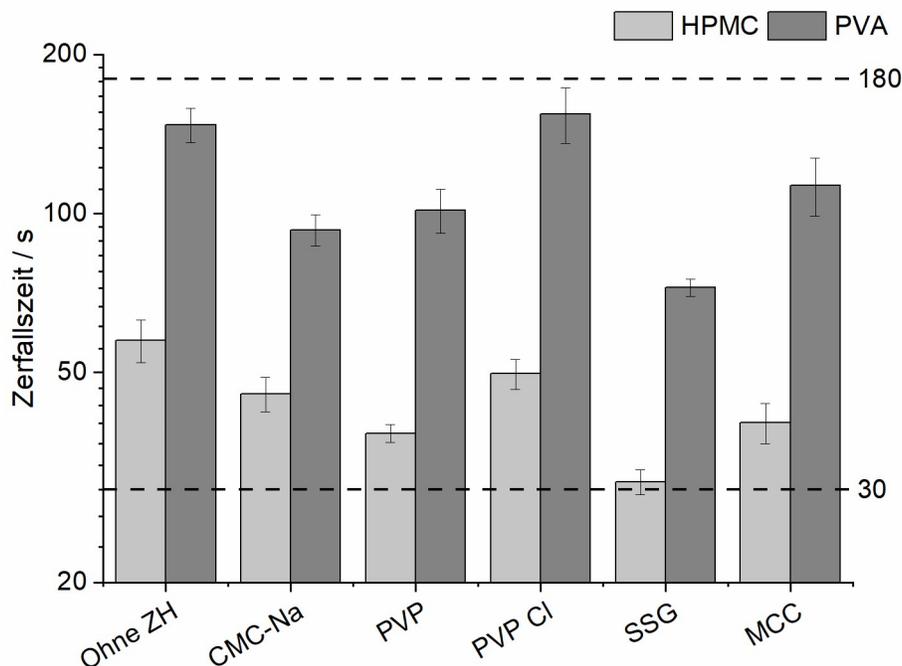


Abbildung 20: Zerfallszeiten der Bisoprolol-haltigen Filmzubereitungen („Slide frame and ball“-Methode, $n = 6$, $MW \pm s$, ZH = Zerfallshilfsmittel).

Die PVA-basierten Filme wiesen eine durchgängig höhere Zerfallszeit auf als die HPMC-basierten Filme. Carboxymethylcellulose-Natrium (CMC-Na), Povidon (PVP), Natrium-Stärke-Glykolat (SSG) und Mikrokristalline Cellulose (MCC) beschleunigten den Zerfall. Die Einarbeitung von Crospovidon (PVP-Cl) verringerte nur die Zerfallszeit der HPMC-basierten Filme signifikant. Bei Verwendung beider Filmbildner bewirkte SSG den deutlichsten Einfluss auf die Zerfallszeit und führte zu einer Reduktion der mittleren Zerfallszeit um annähernd 50 %.

Die Einarbeitung wasserunlöslicher Feststoffe in wasserbasierte Filmzubereitungen kann die mechanische Stabilität von Filmen herabsetzen [108]. Dies könnte zu Schwierigkeiten sowohl in der weiteren Verarbeitung im Produktionsmaßstab (z.B. Aufwickeln, Zuschneiden, Verpacken) als auch bei der Handhabung durch den Patienten führen. Um zu untersuchen, ob die Einarbeitung der, mit Ausnahme von PVP, wasserunlöslichen Zerfallshilfsmittel zu einer verminderten Flexibilität und erhöhten Brüchigkeit führte, wurde ein Test zur Beurteilung der mechanischen Stabilität durchgeführt. Hierfür wurde die Anzahl der Faltungen zum Bruch [157, 158] bestimmt (vgl. Abschnitt 9.2.9.1). Nach zehnmalem Falten und Entfalten wurde der Test beendet und als bestanden bewertet, da eine darüberhinausgehende Beanspruchung angesichts der limitierten Herstellungsschritte als nicht relevant erachtet wurde. Alle PVA-basierten Filmzubereitungen ließen mindestens 10 Faltungen zu, ohne dass es zum Bruch der Filme kam. Bei den HPMC-basierten Filmen hingegen ließen lediglich die Zubereitung ohne Zerfallshilfsmittel und die

Zubereitung mit PVP ein zehnmaliges Falten und Entfalten zu, ohne dass es zum Bruch kam. Am wenigsten stabil waren die Filme mit PVP-Cl sowie mit MCC, bei denen im Mittel drei- bzw. viermaliges Falten und Entfalten zum Bruch führte.

Um die Zerfallszeit weiter zu senken und weiterhin eine ausreichende Flexibilität der Filme sicherzustellen, wurde die HPMC-basierte SSG-Formulierung aufgrund ihrer geringen Zerfallszeit ausgewählt und modifiziert. Eine Reduktion des HPMC-Anteils und / oder die Verwendung einer HPMC-Qualität mit geringerer nominaler Viskosität führten zwar zu einer Reduktion der mittleren Zerfallszeit, gleichzeitig wurde dadurch jedoch die Brüchigkeit der Filme weiter erhöht. Diese Filme brachen nach wenigen Faltungen oder bereits bei dem Versuch, sie vom Liner abzulösen, und wurden daher als ungeeignet bewertet. Daher wurde in weiteren Versuchen untersucht, ob sich die Zerfallszeit und mechanische Stabilität durch das Einrühren von Luft unmittelbar vor dem Ausziehen verbessern lassen. Dieses "Aufschäumen" der Nassfilmmassen wird in Abschnitt 9.2.2 detailliert beschrieben. Als Ausgleich für die eingerührte Luft und die damit einhergehende Dichteabnahme wurde der Bisoprololanteil in der Filmzubereitung von 2,5 % auf 5,0 % erhöht. Der eingestellte Rakelspalt wurde nicht verändert. Die geänderte Herstellungstechnik führte zu einem porösen Film mit schnellerem Zerfall, welcher überdies eine verbesserte Flexibilität aufwies und ein zehnmaliges Falten und Entfalten ohne Bruch ermöglichte. Die so modifizierten Filme wiesen eine Zerfallszeit von 25 ± 3 s auf und entsprachen somit dem Zielwert von ≤ 30 s. Die entwickelte Formulierung und die angepasste Herstellungstechnik wurden im Folgenden zur Herstellung der Applikatorfilme verwendet.

6.4.2 Entwicklung der Applikatorformulierungen

In Abschnitt 6.3.4 konnte gezeigt werden, dass EC als Filmbildner dazu geeignet ist, Tandemfilme mit HPMC zu bilden. Zur Entwicklung eines in Wasser bzw. Speichel unlöslichen Applikortteils wurden verschiedene EC-basierte Formulierungen (Tabelle 9) hergestellt und auf ihre physikochemischen Eigenschaften untersucht. Das Ziel dieser Versuche war dabei die Entwicklung eines flexiblen und ausreichend steifen Applikortteils, um eine unkomplizierte Anwendung zu ermöglichen.

Während der Trocknung von Formulierung EC02 bildeten sich Luftblasen, welche zu einem inhomogenen Erscheinungsbild führten. Bei Verwendung der Formulierungen EC06 und EC09 (Formulierungen ohne Wasser) bildeten sich nach der Trocknung Risse, weswegen diese ebenfalls als nicht prozessierbar bewertet wurden. Alle anderen Formulierungen ließen sich zu kohärenten, transparenten und homogen erscheinenden Filmen ausziehen. Erwartungsgemäß führte die Verwendung höhermolekularer EC zu flexibleren und weniger steifen Filmen.

Demgegenüber führte die Verwendung niedermolekularer EC zu steiferen Filmen, welche jedoch beim Faltungstest eher zerbrachen. Formulierung EC10 war mit einer Kombination aus EC verschiedener Kettenlängen, einem geeigneten Weichmacheranteil und dem Zusatz von 5 % Wasser so zusammengesetzt, dass ein flexibler (≥ 10 Faltungen zum Bruch) und ausreichend steifer Film resultierte.

Tabelle 9: Zusammensetzung EC-basierter Filme zur Entwicklung eines wasserunlöslichen Applikators und visuelle und haptische Beurteilung (TEC = Triethylcitrat, Massenanteile in %, + zufriedenstellend, - unzureichend, n.b. nicht beurteilbar).

Nr.	Aqualon™			TEC	Wasser	Ethanol	Prozessier- barkeit	Flexi- bilität	Steifig- keit
	N 50	N 22	N 10						
EC01	15,0	/	/	3,0	5,0	70,0	+	+	-
EC02	/	20,0	/	5,0	5,0	70,0	-	n.b.	n.b.
EC03	/	/	25,0	4,0	5,0	60,0	+	-	+
EC04	/	/	30,0	6,0	5,0	59,0	+	-	+
EC05	/	/	30,0	10,0	5,0	55,0	+	-	+
EC06	/	/	30,0	10,0	/	60,0	-	n.b.	n.b.
EC07	5,0	/	25,0	6,0	5,0	59,0	+	-	+
EC08	5,0	/	25,0	10,0	5,0	55,0	+	-	+
EC09	/	15,0	15,0	5,0	/	65,0	-	n.b.	n.b.
EC10	/	10,0	20,0	10,0	5,0	55,0	+	+	+

Ein weiteres im Rahmen dieser Arbeit umgesetztes Konzept bestand in der Herstellung eines Tandemfilms aus einem wirkstoffbeladenen Film mit einem orodispersiblen Applikatorstück. Die Zusammensetzung des schnell zerfallenden Applikators entsprach der vorangehend beschriebenen, hinsichtlich der Zerfallseigenschaften optimierten Bisoprolol-haltigen Formulierung als Placeboformulierung, wobei die entfallende Menge Wirkstoff durch Wasser substituiert wurde. Eine Trennung des Applikatorteils vom wirkstoffhaltigem ODF während der Anwendung sollte vermieden werden, weshalb durch die Verwendung des gleichen filmbildenden Polymers eine ausreichende mechanische Stabilität des resultierenden Tandemfilms sichergestellt werden sollte. Für eine bessere Unterscheidung von Applikator- und wirkstoffhaltigem Teil wurde der Applikatorformulierung etwa 0,2 % m/m einer dreiprozentigen (m/m) wässrigen Amaranthlösung zugegeben.

6.4.3 Herstellung und Charakterisierung der Applikatorfilme

Die Applikatorfilme wurden mit Hilfe des 3D-gedruckten Rakeleinsatzes ausgezogen, getrocknet und zugeschnitten (Abbildung 21a + 21c). Die Filme mit EC-Applikator wurden auf eine Größe von 50 x 20 mm zugeschnitten, wobei eine Fläche von 20 x 20 mm auf den wirkstoffhaltigen Teil entfiel. Die Filme mit orodispersiblen Applikatorteil hingegen wurden eine Größe von 30 x 20 mm zugeschnitten, von denen eine Fläche von 3 cm² auf den wirkstoffbeladenen Teil entfiel. In den daraus resultierenden Filmen war eine deutliche Trennung von wirkstoffhaltigem und wirkstofffreien Teil zu erkennen (Abbildung 21b + 21d).

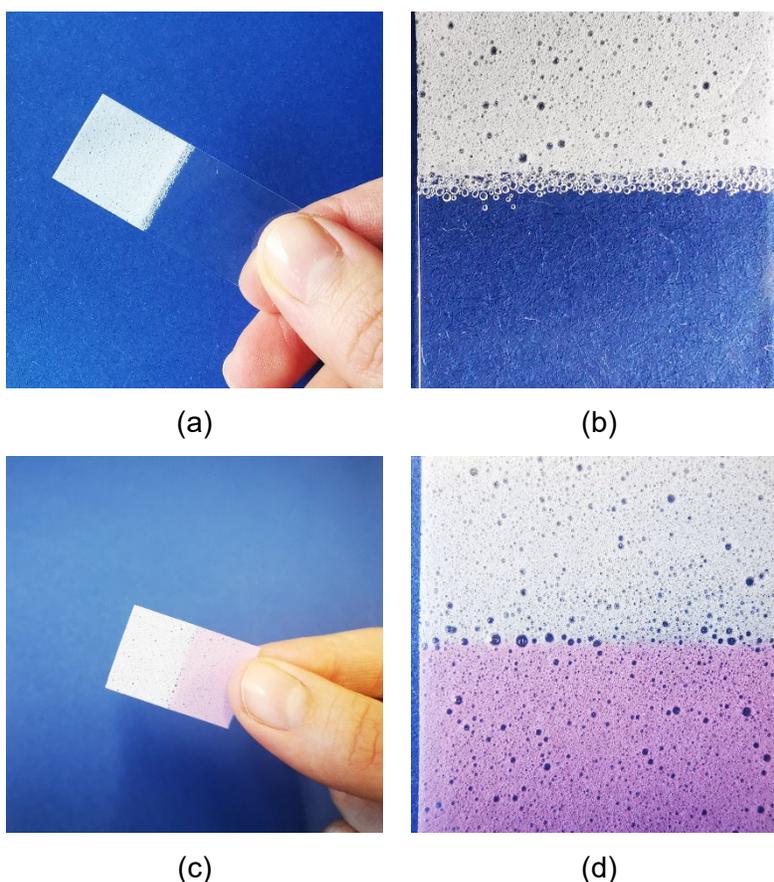


Abbildung 21: Fotografien der Applikatorfilme. (a) + (b) Tandemfilme mit abtrennbarem, nicht wasserlöslichem Applikatorteil; (c) + (d) Filme mit wasserlöslichem Applikatorteil.

Im Hinblick auf den resultierenden Wirkstoffgehalt sind sowohl die Volumenerhöhung durch das Aufschäumen als auch der Zuschnitt zu Tandemfilmen als kritisch zu betrachten. Beim Zuschnitt der Tandemfilme musste, anders als bei konventionell hergestellten Filmen, an definierten Stellen geschnitten werden. Beim Aufschäumen musste ein wiederholbares Aufschäumen sichergestellt werden oder die Raketelhöhe der tatsächlichen Volumen- bzw. Dichteänderung angepasst werden. Um die Reproduzierbarkeit des Herstellverfahrens zu untersuchen, wurden sowohl die Filme mit unlöslichem Applikatorteil, als auch die Filme mit orodispersiblen Applikatorteil jeweils zweifach

hergestellt und mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) auf ihren Gehalt untersucht (Abbildung 22). Da für den Applikatorfilm mit unlöslichem Applikatoreil eine pharmazeutisch relevante Dosis von 5 mg Bisoprololfumarat angestrebt wurde, wurde die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts gemäß Ph. Eur. 2.9.40 [159] durchgeführt. Mit einem mittleren Gehalt von $4,9 \pm 0,2$ mg (Charge 1) und $5,2 \pm 0,2$ mg (Charge 2, je $n = 10$, $MW \pm s$) Bisoprololfumarat entsprachen beide Chargen den Anforderungen des Arzneibuchs.

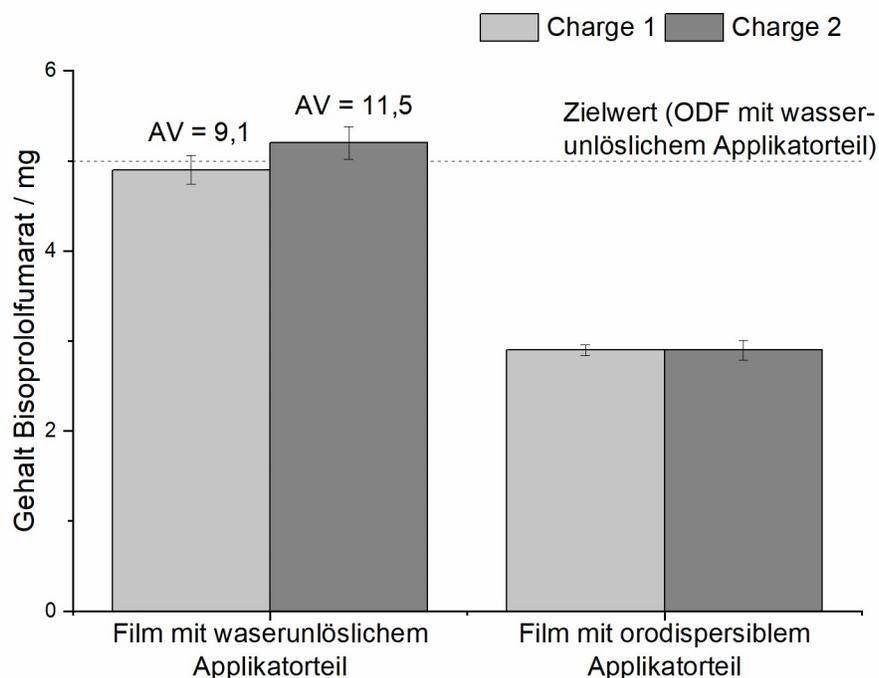


Abbildung 22: Wirkstoffbeladung in den Applikatorfilmen ($n = 10$, $MW \pm s$).

Im Fall des Tandemfilms mit schnell zerfallendem Applikatoreil stellt Bisoprololfumarat lediglich einen Modellarzneistoff dar, da das Konzept insbesondere für hochpotente und potentiell toxische Arzneistoffe gedacht ist. Auf deren Einsatz wurde im Rahmen dieser Arbeit aus Sicherheitsgründen verzichtet. Bei der Herstellung dieser Filme wurde daher keine zuvor festgelegte Wirkstoffbeladung angestrebt, der Gehalt sowie die Reproduzierbarkeit der Herstellung aber dennoch überprüft. Mit einer Wirkstoffbeladung von $2,9 \pm 0,1$ mg Bisoprololfumarat in beiden Chargen wiesen auch diese Filme eine sehr gute Gleichförmigkeit und Reproduzierbarkeit des Arzneistoffgehalts auf.

6.4.4 Fazit

Die Entwicklung und Herstellung von Tandemfilmen, welche aus einem wirkstoffbeladenen orodispersiblen Film und einem wirkstofflosen Applikatoreil bestehen, wurden erfolgreich umgesetzt. Die Herstellung eines Films aus einem in Wasser bzw. Speichel unlöslichem EC-

Applikatorteil und einem schnell zerfallenden wirkstoffbeladenen Teil stellt ein praktisches Anwendungsbeispiel für eine zielführende Kombination verschiedener Polymere in einem Tandemfilm dar, welche im vorangegangenen Abschnitt untersucht wurde. Durch das Aufschäumen der Filmdispersion konnten sowohl ein schnellerer Zerfall als auch eine Verbesserung der Trennschärfe erzielt werden.

Ein Nachteil bei der Formulierung von Tandemfilmen mit schnell zerfallendem Applikatorteil besteht in der Reduzierung der verbleibenden Fläche, welche für den wirkstoffhaltigen Teil des Films zur Verfügung steht (3 cm² im Fall der hier gezeigten Filme). Dies limitiert die mögliche maximale Wirkstoffbeladung, welche eine grundlegende Einschränkung bei der Herstellung oraler Filme darstellt. Aus Gründen der Anwendbarkeit und Akzeptanz durch die Patienten kann die Fläche oraler Filme nicht beliebig vergrößert werden. Hierzu ist anzumerken, dass das entwickelte Konzept insbesondere auf eine sichere Applikation von Filmen mit hochpotenten und potentiell toxischen Wirkstoffen abzielt, welche für gewöhnlich in sehr geringen Dosen verabreicht werden. In diesen Fällen stellt die geringe für den Wirkstoff zur Verfügung stehende Fläche keine Einschränkung dar.

6.5 Untersuchung und Optimierung von Mukoadhäsivität und Wirkstofffreisetzung

6.5.1 Einfluss verwendeter Methodenparameter auf die gemessene Adhäsion

Da die Quantifizierung mukoadhäsiver Eigenschaften mittels verschiedenster Methoden häufig mit sehr hohen Streuungen einhergeht [52, 160], wurde im ersten Schritt untersucht, inwiefern die Wahl der Methodenparameter am Texturprüfgerät die Messergebnisse beeinflusst. Der Versuchsaufbau wird in Abschnitt 9.2.10.1 beschrieben. Im Rahmen von Voruntersuchungen wurde der Einfluss von Testgeschwindigkeit, Probengröße, Kontaktzeit und Andruckkraft auf die Ergebnisse für die maximale Adhäsionskraft (F_{\max}) und die Adhäsionsarbeit (W_a) evaluiert. Als biomimetisches Modell wurden Gelatinegele (Gelatine Typ A) ausgewählt, welche kostengünstig in ausreichender Stückzahl und mit verhältnismäßig geringem zeitlichen Aufwand hergestellt werden konnten. Die glatte Oberfläche und Homogenität der ausgegossenen Gelatinegele ließen zudem eine höhere Wiederholungspräzision und somit ein leichteres Erkennen des Einflusses der untersuchten Methodenparameter erwarten als bei Verwendung tierischer Schleimhäute.

Tabelle 10: Filmzubereitungen zur Untersuchung des Einflusses verschiedener Methodenparameter auf die gemessene Adhäsion (Pharmacoat® 606 = HPMC, PE-05JPS = PVA, Massenanteile in %).

Formulierung	Pharmacoat® 606	PE-05JPS	Glycerol	Wasser
HPMC	12,0	/	4,0	ad 100,0
PVA	/	12,0	4,0	ad 100,0

Als Testformulierungen wurden HPMC- und PVA-Filme ausgewählt, welche neben Glycerol als Weichmacher und Wasser als Lösungsmittel keine weiteren Zusätze enthielten (Tabelle 10). Abbildung 23 zeigt die gemessenen Adhäsionskräfte in Abhängigkeit von den zuvor eingestellten Parametern. Wie aus Abbildung 23a hervorgeht, hatten die Testgeschwindigkeit und Probengröße den größten Einfluss auf die gemessene Adhäsion (F_{\max} und W_a).

Ergebnisse und Diskussion

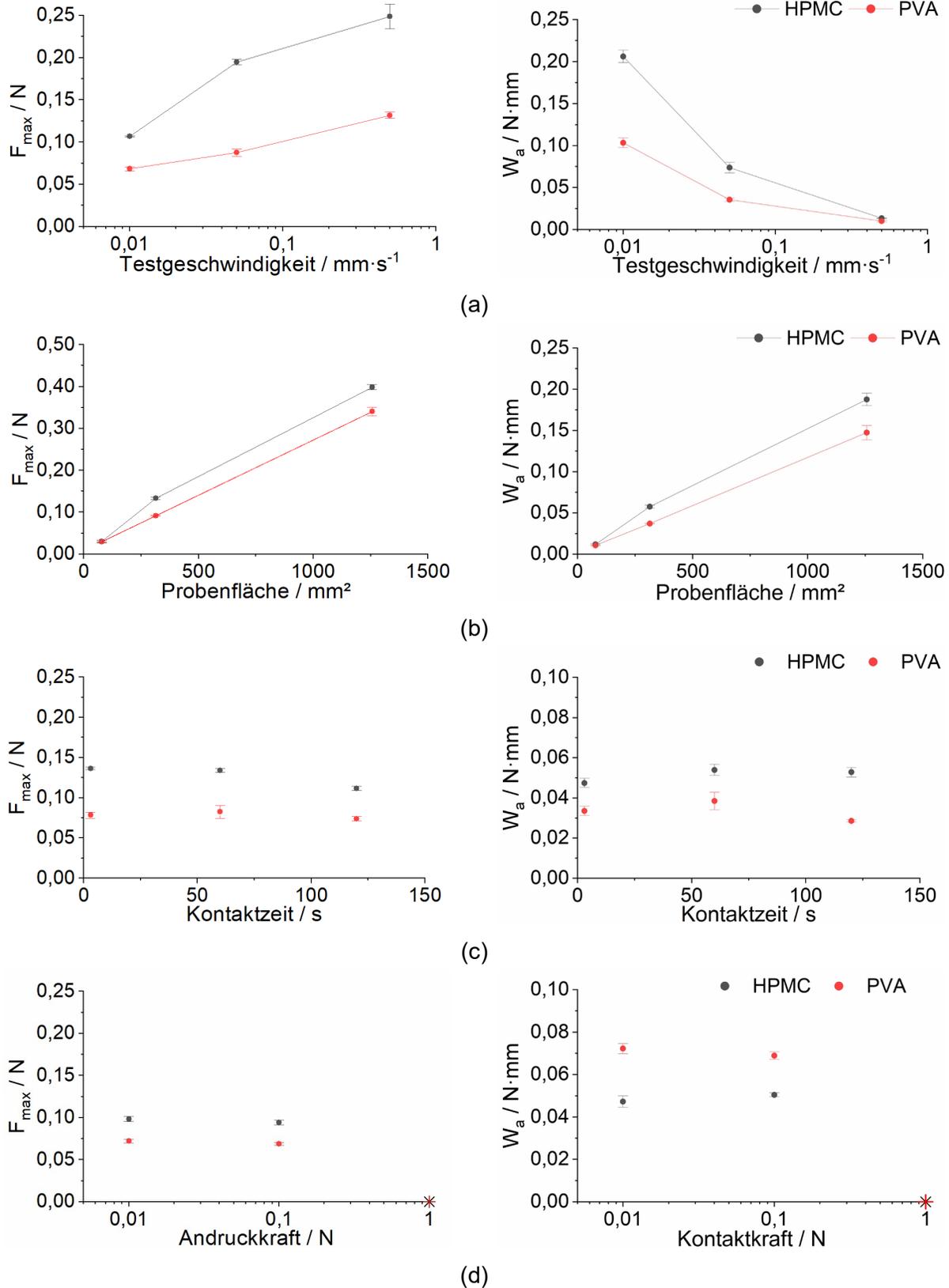


Abbildung 23: Einfluss gewählter Methodenparameter auf die gemessenen Adhäsionskräfte HPMC- und PVA-basierter Filme ($n = 3$, $MW \pm s$, Fehlerbalken aufgrund der geringen Streuung z.T. nicht sichtbar).
 (a) Testgeschwindigkeit; (b) Probenfläche; (c) Kontaktzeit; (d) Andruckkraft.

Höhere Testgeschwindigkeiten führten zu steileren und kürzeren Zeit-Kraft-Kurven (Abbildung 24). Dabei führte eine schnellere Testgeschwindigkeit zu einer höheren Streuung in der maximalen Adhäsionskraft (F_{\max}). Die niedrigste Testgeschwindigkeit hingegen machte die Messung aufgrund langer Messzeiten von etwa 3 Minuten weniger geeignet für hohe Probenzahlen und Stichprobengrößen.

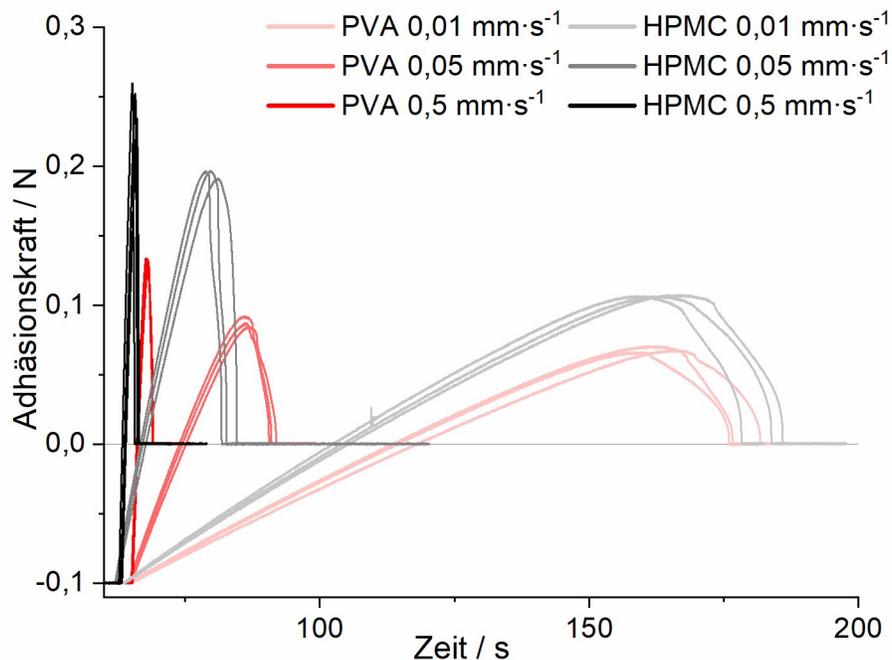


Abbildung 24: Einfluss der Testgeschwindigkeit auf den Kraft-Zeit-Verlauf ($n = 3$, Darstellung der Einzelmessungen).

Zwischen der Adhäsionskraft (F_{\max} bzw. W_a) und der Fläche des zugeschnittenen Filmstücks bestand ein linearer Zusammenhang mit R^2 -Werten von 0,98 (HPMC) und 1,00 (PVA, Abbildung 23b). Die Verwendung der niedrigsten Probengröße ($\varnothing 5$ mm) führte zu einer höheren Streuung in den Ergebnissen verglichen mit der mittleren Probengröße ($\varnothing 10$ mm), wodurch hinsichtlich F_{\max} und W_a keine signifikanten Unterschiede zwischen HPMC- und PVA-Filmen detektiert wurden ($p > 0,20$). Eine Erhöhung des Probendurchmessers von 10 mm auf 20 mm hingegen führte nicht zu einer weiteren Verringerung der Streuung. Aufgrund der begrenzten Größe der Mukosastücke (insbesondere bei Verwendung der bukkalen Mukosa) wurde ein Probendurchmesser von 10 mm als am besten geeignet bewertet.

Für die Kontaktzeit konnte kein eindeutiger Einfluss auf die gemessene Adhäsion festgestellt werden. Jedoch wurde eine leichte Zunahme der gemessenen Adhäsivität festgestellt, wenn die Kontaktzeit von 3 s auf 60 s erhöht wurde (Abbildung 23c, $p < 0,05$ nur für W_a der HPMC-Probe). Die Ergebnisse lassen sich nicht unmittelbar auf die Messung mit tierischen Schleimhäuten

übertragen. Es wurde angenommen, dass eine Quellung der Filmstücke bei Verwendung der vorkonditionierten tierischen Schleimhäute eine deutlich größere Rolle für die gemessenen Adhäsionskräfte spielt als bei Verwendung der Gelatinegele. Letztere wiesen eine weniger feuchte Oberfläche auf, da eine Vorkonditionierung unter biorelevanten Bedingungen (37 °C / 100 % relative Feuchte (r.F.)) aufgrund der temperaturabhängigen Gel-Sol-Umwandlung von Gelatine nicht möglich war.

In einem ähnlichen Versuchsdesign wurde der Einfluss der Hydratationszeit auf die Adhäsion von PAA-basierten, zuvor angefeuchteten Komprimaten an porciner Wangenmukosa untersucht. Dabei wurde ein signifikanter negativer Einfluss einer längeren Hydratationszeit auf F_{\max} und W_a festgestellt [161]. In einer weiteren Studie wurde hingegen ein Maximum in der gemessenen W_a festgestellt, wenn Tabletten aus HPMC und PAA für 10 Minuten vorgequollen wurden [162].

Bei Verwendung von Gelatine als biomimetisches Modell führte eine Andruckkraft von 1 N zu einer Ruptur des Gelatinegels, wodurch die Ergebnisse nicht auswertbar waren (Abbildung 23d). Eine Kraft von $\leq 0,1$ N hingegen führte nicht zu einer solchen Beschädigung und erwies sich in weiteren Vorversuchen (nicht dargestellt) auch bei Verwendung der tierischen Schleimhäute als geeignet. Um einen möglichst vollständigen Kontakt zwischen Filmstück und Mukosa (bzw. Mukosa-mimetischem Modell) herzustellen, wurde eine Andruckkraft von 0,1 N für alle folgenden Versuche verwendet.

6.5.2 Einfluss der Viskosität filmbildender Polymere

Anhand des Typ A-Gelatinegels als biomimetisches Modell wurde weiterhin untersucht, wie sich die nominale Viskosität des verwendeten filmbildenden Polymers auf die gemessene Adhäsion auswirkt. Drei verschiedene HPMC- und zwei PVA-Qualitäten wurden hierfür im Hinblick auf die resultierende F_{\max} und W_a verglichen.

Die dafür hergestellten Filme enthielten 12,0 % HPMC bzw. PVA, 4,0 % Glycerol sowie Wasser als Lösungsmittel. Die nominale Viskosität von Pharmacoat® 603, 606 und 615 betrug 3, 6 und 15 mPa·s bezogen auf eine zweiprozentige wässrige Lösung. Die verwendeten PVA-Qualitäten wiesen eine nominale Viskosität von 5 mPa·s (PE-05JPS) und 18 mPa·s (Emprove® essential 18-88) bezogen auf eine vierprozentige wässrige Lösung auf. Für beide Polymere war ein Trend einer gesteigerten Adhäsionskraft und -arbeit mit zunehmender nominaler Viskosität erkennbar (Abbildung 25). Der Unterschied in F_{\max} und W_a zwischen den beiden PVA-Qualitäten war statistisch signifikant ($p < 0,05$), für die verschiedenen HPMC-Qualitäten war lediglich ein statistisch nicht signifikanter Trend erkennbar. Die höhere gemessene Adhäsion bei Verwendung höhermolekularer Polymere entsprach den Erwartungen. Durch die resultierende höhere

Viskosität der durch Quellung gebildeten Gele fiel die benötigte Kraft für eine Deformation und anschließende Ablösung der Filme vom Gelatinegel höher aus.

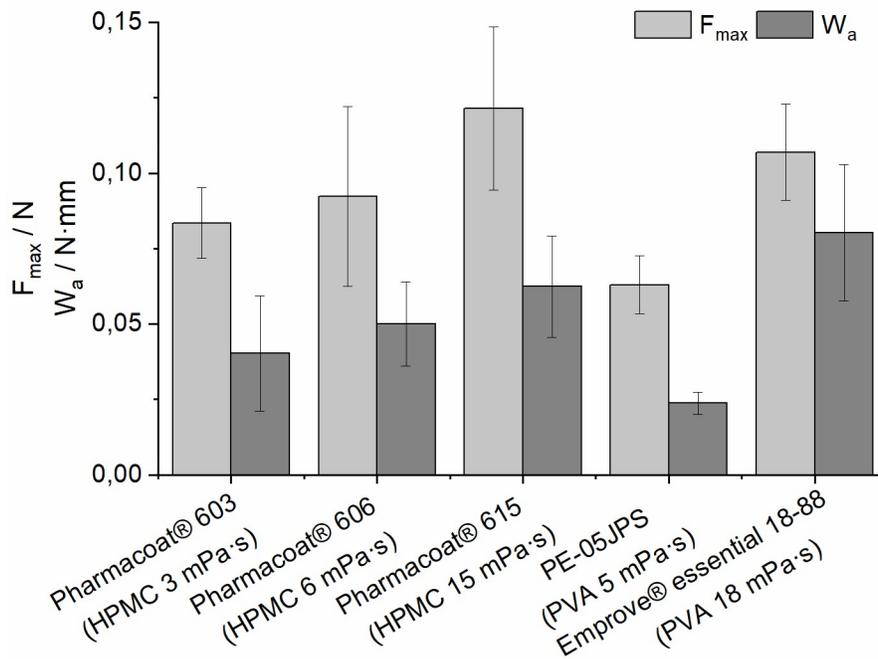


Abbildung 25: Einfluss der Viskositäten der HPMC- und PVA-basierten Filme auf F_{max} und W_a ($n = 6$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$).

Ein direkter Vergleich der Eignung von HPMC und PVA als Filmbildner zur Entwicklung mukoadhäsiver Filme war mit diesem Versuchsdesign nicht möglich, da beide Polymere auf unterschiedliche Arten mukoadhäsiv wirken. So handelt es sich bei HPMC um ein nichtionisches Polymer, dessen Mukoadhäsivität überwiegend auf Quellung, die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen und ein Eindringen der HPMC-Moleküle in die Mucinketten zurückzuführen ist [46, 163]. Das verwendete PVA hingegen liegt bei annähernd neutralem pHeq-Wert im Film aufgrund des Anteils nicht hydrolysierter Acetatgruppen anionisch vor, wodurch es ionische Wechselwirkungen mit dem (vorwiegend kationischen) Gelatinegel eingehen kann. Um eine eindeutige Aussage hinsichtlich einer möglichen überlegenen mukoadhäsiven Wirkung für eines der Polymere zu treffen, sind ergänzende Messungen an Wangenmukosa oder einem geeigneten bio-mimetischen Modell notwendig. Aufgrund der breiten Kompatibilität mit einer Vielzahl an Hilfsstoffen [36] sowie ihrer nichtionischen Eigenschaften wurde HPMC als Filmbildner für die Herstellung der folgenden Formulierungen ausgewählt. Pharmacoat® 606 wurde dabei als Kompromiss zur Erzielung einer möglichst hohen Adhäsivität bei einer gleichzeitig ausreichend niedrigen Viskosität ausgewählt, um weitere adhäsionssteigernde Hilfsstoffe in die Formulierungen einarbeiten zu können.

6.5.3 Untersuchungen zur Oberflächenfeuchte der tierischen Mukosa

Aufgrund der in der Literatur beschriebenen hohen Variabilität der Ergebnisse bei der Charakterisierung mukoadhäsiver Eigenschaften bestand ein grundlegendes Ziel der Vorversuche darin, eine Messmethode zu entwickeln, welche zu möglichst niedrigen Streuungen führen würde. Neben der Festlegung geeigneter Parameter am Texturprüfgerät (vgl. Abschnitt 6.5.1) wurde auch die Vorbereitung der biomimetischen Modelle sowie der tierischen Schleimhäute als kritischer Einflussfaktor betrachtet. Ein zwischenzeitliches Einfrieren und Wiederauftauen der Mukosastücke war aufgrund der Vielzahl der untersuchten Filmzubereitungen und der dementsprechend resultierenden Messzeiten unumgänglich. Nach dem Wiederauftauen der tierischen Schleimhäute wurden diese möglichst zeitnah für die Messungen verwendet. Um das mögliche Auftreten einer Veränderung der Mukosastücke (zum Beispiel durch Austrocknung) im Zeitraum zwischen Auftauen und Messung zu untersuchen, wurden Messungen der Wasseraktivität der Wangenstücke über einen Zeitraum von 90 Minuten nach dem Auftauen der Proben durchgeführt. Das Messverfahren wird in Abschnitt 9.2.10.2.6 beschrieben. Die Proben wurden im untersuchten Zeitraum bei $37 \pm 2 \text{ °C}$ und 100 % relativer Feuchte gelagert, um biorelevante Bedingungen zu erzeugen. Insgesamt wurden 12 Wangenstücke über einen Zeitraum von 90 Minuten vermessen, wobei die gemessene Wasseraktivität bei 0,94 bis 0,97 lag (Abbildung 26a). Eine vergleichende Messung mit deionisiertem Wasser ($n = 6$) ergab Werte zwischen 0,96 und 0,98 bei einem theoretisch zu erwartenden Wert von 1,00. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Wasseraktivität im verwendeten AW-Quick-Modus des Sensors, bei welchem die Wasseraktivität durch Extrapolation ermittelt wurde, leicht unterschätzt wurde. Durch das unvermeidbare Öffnen und Schließen des Trockenschanks, in welchem die Proben gelagert wurden, nahm die Temperatur über die Zeit leicht ab. Sie bewegte sich jedoch innerhalb des gewünschten Bereichs von $37 \pm 2 \text{ °C}$ (Abbildung 26b). Insgesamt ließ sich kein Austrocknen der Mukosaoberflächen über den untersuchten Zeitraum feststellen. Um dennoch mögliche nicht sichtbare Veränderungen der tierischen Mukosa auf ein Minimum zu begrenzen, wurde die Dauer der Zwischenlagerung nach dem Auftauen auf einen Zeitraum von 60 Minuten begrenzt.

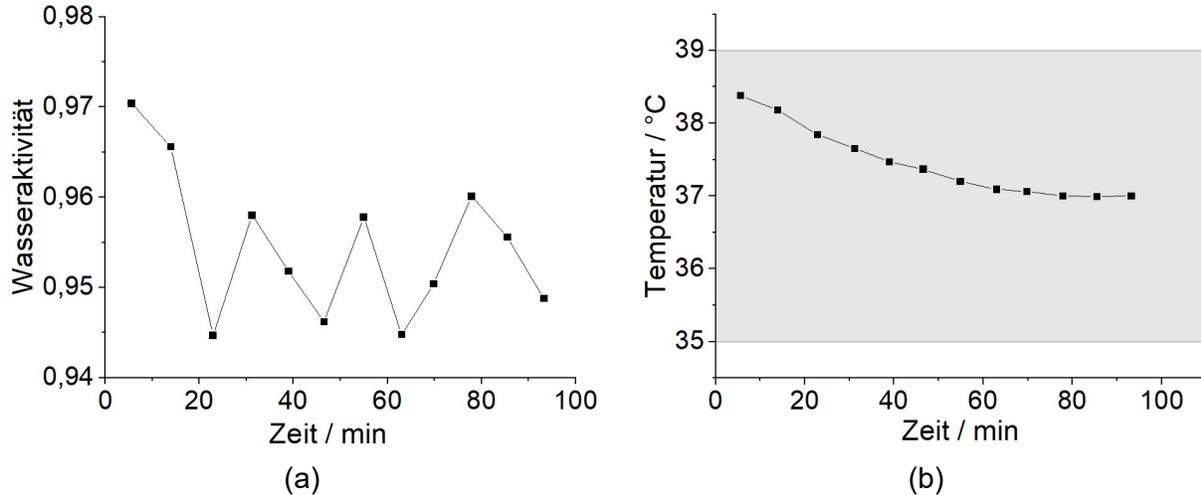


Abbildung 26: Veränderung von (a) Wasseraktivität und (b) gemessener Temperatur bei simulierter Messung (zeigt zwischenzeitliches Öffnen und Schließen des Trockenschanks für die Dauer der Probenentnahme).

6.5.4 Formulierungsentwicklung und Vergleich adhäsionssteigernder Polymere

Elf verschiedene mukoadhäsive Filmzubereitungen wurden hergestellt und charakterisiert. Die Zusammensetzung der Filmzubereitungen ist untenstehend aufgeführt (Tabelle 11).

Vorversuche mit den ausgewählten als mukoadhäsiv beschriebenen Polymeren SA, PVP, PAA und Chitosan zeigten, dass eine Herstellung von Filmen ausschließlich auf Basis dieser Polymere nicht zielführend war. So waren Filme, welche neben Glycerol als Weichmacher und Wasser als Lösungsmittel ausschließlich PAA enthielten, sehr klebrig und zeigten beim Ablösen vom Liner eine starke plastische Deformation. Chitosan als alleiniger Filmbildner ließ sich nur in geringem Maße lösen und führte folglich zu sehr dünnen und brüchigen Filmen. Als Basis für alle Filmzubereitungen wurde daher HPMC ausgewählt, welche aufgrund ihrer nichtionischen Eigenschaften kaum Inkompatibilitäten mit anderen Hilfsstoffen zeigt [36].

Tabelle 11: Placebo-Filmzubereitungen zur Untersuchung der mukoadhäsiven Eigenschaften (Massenanteile in %)

Referenz	1 % SA/ 2 % SA	1 % PVP/ 2 % PVP/ 5 % PVP	1 % PAA/ 2 % PAA/ 5 % PAA	1 % Chitosan/ 2 % Chitosan
HPMC (Pharmacoat® 606, 12,0)				
/	SA (1,0 / 2,0)	PVP (1,00 / 2,0 / 5,0)	PAA (1,0 / 2,0 / 5,0)	Chitosan (1,0 / 2,0)
Glycerol (4,0)				
Wasser (ad 100,0)	Wasser (ad 100,0)	Wasser (ad 100,0)	Wasser + NaOH (ad 100,0)	HCl 0,1M (ad 100,0)

Abweichend vom üblichen Herstellungsverfahren wurden zur Herstellung der PAA-Filme zunächst alle Bestandteile sowie etwa 90 % des benötigten Wassers eingewogen, der pH-Wert mit Natronlauge auf einen Wert von 6 eingestellt und anschließend das fehlende Wasser ergänzt. Eine solche pH-Erhöhung auf einen annähernd neutralen Bereich bewirkt neben einer Viskositätssteigerung [36] auch eine Verstärkung der mukoadhäsiven Eigenschaften [164]. Eine Einstellung auf einen pH-Bereich von zwischen 5,5 und 6,8 wurde als Optimum für eine maximale Mukoadhäsion PAA-haltiger Filme an porciner Mukosa angenommen [165].

Filme mit 5 % Chitosan konnten nicht hergestellt werden, da die benötigte Menge Chitosan nicht vollständig in verwendetem Lösungsmittel (0,1M HCl) löslich war. Eine gute Löslichkeit lässt sich durch Verwendung von verdünnter Essigsäure als Lösungsmittel erzielen, welche häufig zur Herstellung Chitosan-haltiger Formulierungen verwendet wird [166-168]. Aufgrund ihrer schlechten Geschmackseigenschaften wurde Essigsäure für die Herstellung bukkaler Filme jedoch als ungeeignet bewertet. Auch eine geplante Herstellung einer Filmzubereitung mit 5 % Natriumalginat wurde aufgrund der sehr hohen resultierenden Viskosität der Nassfilmmasse abgebrochen. Alle in Tabelle 11 aufgeführten Filmzubereitungen wurden erfolgreich hergestellt. Die Filme, die Natriumalginat oder PAA enthielten, wurden bei Raumtemperatur ausgezogen und getrocknet, da es bei höheren Temperaturen zu sichtbaren Trübungen kam. Die restlichen Formulierungen wurden bei 40 °C getrocknet.

Um umwelt- und zeitabhängigen Einflüssen durch Schwankungen in der Luftfeuchtigkeit vorzubeugen, wurden die Filmproben vor Vermessung an den tierischen Mukosastücken für 24 Stunden bei 45 ± 5 % r.F. / 22 ± 1 °C gelagert und zur Messung einzeln entnommen.

Etwa 15 % der bezogenen Wangenstücke wurden aufgrund von Schlachtverletzungen, vernarbtem Gewebe im Bereich der Wangenschleimhaut oder sonstigen Unregelmäßigkeiten verworfen. Die verbleibenden Stücke wurden gemäß der Methodenbeschreibung in Abschnitt 9.2.10.2.1 präpariert, eingefroren und nach erneutem Auftauen für die Messungen verwendet.

Während ein zwischenzeitliches Einfrieren und Wiederauftauen im Fall von Permeationsuntersuchungen zu systematischen Änderungen der Messwerte führen kann [169], wurde dieses Vorgehen im Fall von Mukoadhäsionsmessungen als weniger kritisch bewertet. Das intakte Vorliegen der unterliegenden Epithelschicht ist, anders als bei Untersuchungen zum Permeationsverhalten, zur Evaluierung der mukoadhäsiven Eigenschaften von Arzneiformen nicht zwingend erforderlich [53]. In stichprobenartig durchgeführten Messungen an frischen und zwischenzeitlich eingefrorenen Mukosastücken wurden keine signifikanten Unterschiede im Adhäsionsverhalten von frischen und zwischenzeitlich eingefrorenen Proben gefunden. Auch in

vergleichbaren Untersuchungen wurde kein signifikanter Effekt eines zwischenzeitlichen Einfrierens auf die gemessenen Adhäsionseigenschaften festgestellt [170-174]. Demgegenüber wurde im Rahmen von Vorversuchen beobachtet, dass die Wangenstücke bereits nach wenigen Minuten begannen auszutrocknen, was zu einer deutlichen Verringerung der gemessenen Adhäsionskräfte führte. Aus diesem Grund wurden sie erst unmittelbar vor der Messung einzeln aus der temperierten Hygrostatenkammer entnommen.

Die Ergebnisse für die maximale Adhäsionskraft sowie die Adhäsionsarbeit, welche durch Messung der hergestellten Filmzubereitungen an porciner Wangenschleimhaut erhalten wurden, sind untenstehend dargestellt (Abbildung 27).

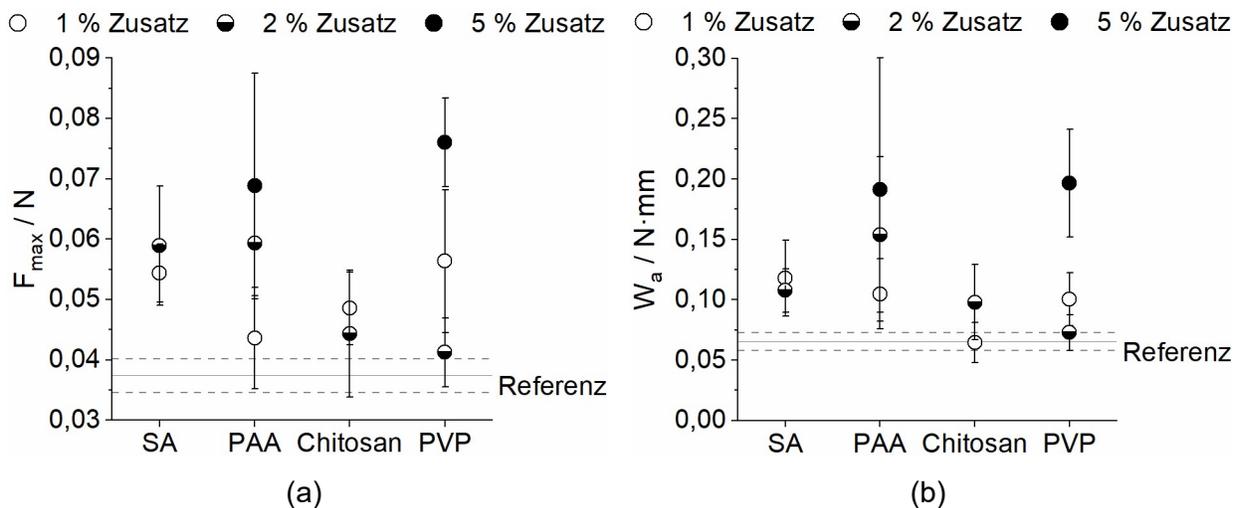


Abbildung 27: Adhäsionskräfte gemessen mit der porcinen Wangenschleimhaut ($n = 8 - 9$, Referenz: $n = 48$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$). (a) F_{max} ; (b) W_a .

Die gemessenen Werte für F_{max} und W_a zeigen, dass ein Zusatz der Polymere PAA, PVP und SA zu einer signifikanten Steigerung der Adhäsion zwischen Mukosa-Oberfläche und den Filmstücken führte. Die stärkste Mukoadhäsion wurde durch die Filmzubereitungen mit 5 % PAA sowie 5 % PVP erzielt. Im Fall von PAA war ein deutlicher Trend einer gesteigerten Adhäsion mit steigendem PAA-Zusatz erkennbar. Diese Ergebnisse bestätigen die Erkenntnisse von Hall et al. welche die mukoadhäsiven Eigenschaften von Tabletten aus HPMC und PAA in unterschiedlichen Zusammensetzungen untersuchten [47]. Die für die PVP-Formulierungen erhaltenen Daten für F_{max} und W_a hingegen entsprachen nicht den Erwartungen. Hier führte die Formulierung mit 2 % PVP zu einer niedrigeren Adhäsion als die Formulierungen mit 1 % PVP und 5 % PVP, wobei die Unterschiede zwischen der ein- und zweiprozentigen Formulierung bei einem Konfidenzlevel von 95 % statistisch nicht signifikant waren. Um mögliche Ursachen für diese Beobachtung zu finden, wurden die Filmzubereitungen näher untersucht. Die Ergebnisse werden in Abschnitt 6.5.5 beschrieben. Der Zusatz von 1 % oder 2 % Chitosan führte nicht zu einer signifikanten Steigerung

von F_{\max} und W_a . Dies könnte auf starke intermolekulare Bindungen zwischen HPMC und Chitosan oder auf die schlechte Wasserlöslichkeit von Chitosan zurückzuführen sein, welche die Interaktionen zwischen Chitosan und der Mukosa-Oberfläche möglicherweise verzögerte. Eine Einarbeitung höherer Mengen Chitosan könnte durch die Verwendung anderer Lösungsmittel wie Essigsäure anstelle von 0,1M HCl ermöglicht werden [175]. Aufgrund ihrer negativen Eigenschaften wie einem unangenehmen Geschmack und einer hohen resultierenden Viskosität wurde Essigsäure zur Herstellung von Zubereitungen zur oromukosalen Anwendung jedoch als ungeeignet beurteilt [175, 176].

Aufgrund des Fehlens standardisierter Methoden zur Beurteilung der Mukoadhäsivität konnte kein Zielwert spezifiziert werden, oberhalb welchem eine Zubereitung als ausreichend mukoadhäsiv beurteilt wurde. Die Ergebnisse können daher ausschließlich relativ zueinander betrachtet werden. Da der bislang einzige in Deutschland zugelassene mukoadhäsive Film (Breakyl®) als Betäubungsmittel klassifiziert ist, konnte dieser nicht als Referenz hinzugezogen werden. Im Diagramm wird weiterhin deutlich, dass die Messwerte eine hohe Streuung innerhalb derselben Formulierung aufweisen (Mittelwert der Variationskoeffizienten: 25,3 % für F_{\max} und 43,5 % für W_a). Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse und bestätigt den Bedarf eines besser reproduzierbaren Modells zur Beurteilung der mukoadhäsiven Eigenschaften von Arzneiformen.

6.5.5 Weiterführende Charakterisierung der hergestellten Filmzubereitungen

6.5.5.1 Optische Beurteilung und Faltwiderstand

Alle erfolgreich ausgezogenen Filmzubereitungen resultierten in flexiblen und dünnen Filmen, welche ein zehnmaliges Falten und Entfalten ohne Bruch zuließen. Von den insgesamt elf hergestellten Filmzubereitungen waren neun transparent, glatt und ohne sichtbare Lufteinschlüsse. Unter linear polarisiertem Licht erschienen diese Filme dunkel. Der Film mit 5 % PVP hingegen war opak und optisch inhomogen und der Film mit 5 % PAA enthielt deutlich sichtbare Lufteinschlüsse, welche sich aufgrund der hohen Viskosität der Polymerlösung auch durch Behandlung im Ultraschallbad nicht entfernen ließen. Unter linear polarisiertem Licht war im Film mit 5 % PVP eine netzartige Struktur erkennbar, die in allen restlichen Filmzubereitungen nicht vorhanden war (Abbildung 28). Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen bestätigten, dass alle Proben mit Ausnahme der Filme mit 5% PVP oder 5 % PAA eine glatte und regelmäßige Oberfläche aufwiesen (nicht gezeigt). Die Unregelmäßigkeiten in der Oberfläche dieser beiden Filme wurden auf vorhandene Lufteinschlüsse (PAA) sowie die mutmaßlich unvollständige Mischbarkeit mit HPMC (PVP) zurückgeführt.

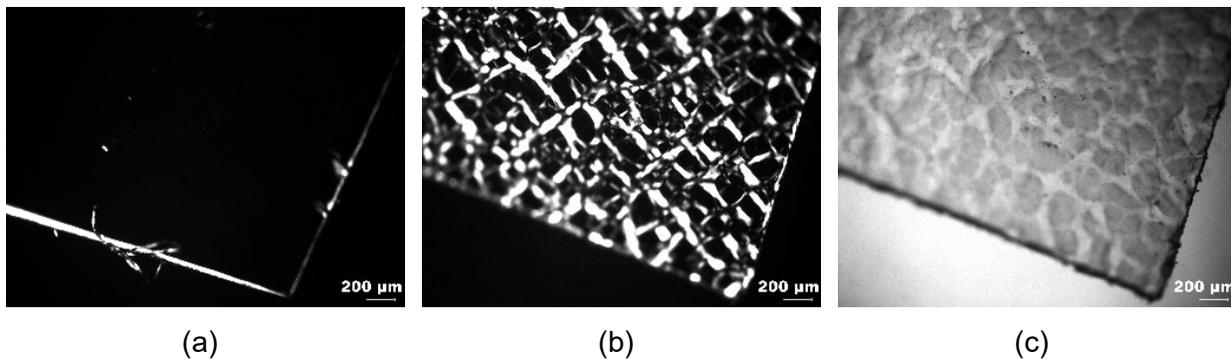


Abbildung 28: Mikroskopische Aufnahmen der PVP-Filme. (a) Film mit 2 % PVP unter linear polarisiertem Licht; (b) Film mit 5 % PVP unter linear polarisiertem Licht; (c) Film mit 5 % PVP im Lichtmikroskop.

6.5.5.2 Zerfallseigenschaften

Der Referenzfilm sowie alle Filmzubereitungen mit nur 1 % adhäsionssteigerndem Zusatz zerfielen in 75 bis 100 Sekunden (Mittelwert, Abbildung 29). Für die Filme, die Chitosan oder PAA beinhalteten, wurde eine Zunahme der Zerfallszeit mit zunehmendem Anteil an adhäsionssteigerndem Polymer (und somit zunehmendem Feststoffanteil in der Nassfilmmasse) beobachtet. Bei den PVP-haltigen Filmen hingegen führte die Steigerung von 1 % auf 2 % Zusatz zu einer verlängerten Zerfallszeit, wohingegen der Film mit 5 % PVP trotz des höheren Feststoffanteils ebenso schnell zerfiel wie der Referenzfilm. Dies deutet, wie die zuvor unter dem Mikroskop beobachtete Inhomogenität des Films mit 5 % PVP, auf eine unvollständige Vermischung von HPMC und PVP hin.

Anders als für orodispersible Filme, für welche meist eine maximale Zerfallszeit von 30 bzw. 180 s angegeben wird (vgl. Abschnitt 6.4.1) gibt es für mukoadhäsive Filme, welche das Ziel einer Permeation des Wirkstoffs durch die Schleimhaut haben, keine vorgeschriebenen Anforderungen an ihre Zerfallseigenschaften. Es ist naheliegend, dass ein allzu rascher Zerfall eine ungenügende Adhäsion und ein vermehrtes Abschlucken des Wirkstoffs zusammen mit dem Speichel begünstigen kann, während ein sehr langsamer Zerfall möglicherweise die Wirkstofffreisetzung verzögert. Durch das Aufbringen einer Abdeckschicht kann eine unidirektionale Freisetzung erzielt werden [177], sodass die Gefahr des Abschluckens von Wirkstoff stark reduziert wird. Ein Zerfall des wirkstoffhaltigen Films innerhalb weniger Minuten wurde somit als zielführend angenommen, um eine rasche Wirkstofffreisetzung zu ermöglichen und eine hohe Patientenakzeptanz zu erzielen.

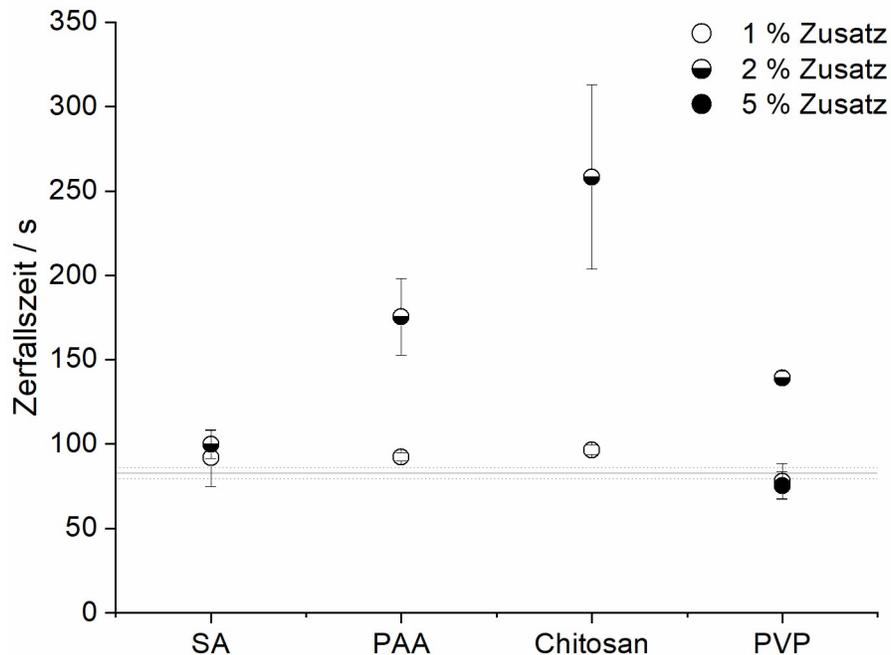


Abbildung 29: Zerfallszeiten der mukoadhäsiven Filme mit 1, 2 oder 5 % Zusatz ($n = 6$, MW mit KI). Die Zerfallszeit von PAA 5 % betrug > 1200 s (nicht abgebildet).

6.5.5.3 Benetzbarkeit

Da die Benetzbarkeit einer Arzneiform eine relevante Rolle bei der Entstehung mukoadhäsiver Wechselwirkungen spielt [26], ist sie bei der Entwicklung mukoadhäsiver Filme als wichtige Eigenschaft zu betrachten. Die Benetzbarkeit der hergestellten Filme wurde mittels Tropfenkonturanalyse über einen Zeitraum von 120 s nach Aufbringen eines Wassertropfens untersucht. Das genaue Vorgehen wird in Abschnitt 9.2.9.9 beschrieben. Abbildung 30 zeigt die Seitenansicht von auf die Filme aufgetragenen Wassertropfen nach jeweils 10, 30 und 120 Sekunden (Darstellung des Referenzfilms sowie der Filme mit 2 % adhäsionssteigerndem Zusatz).

Ergebnisse und Diskussion

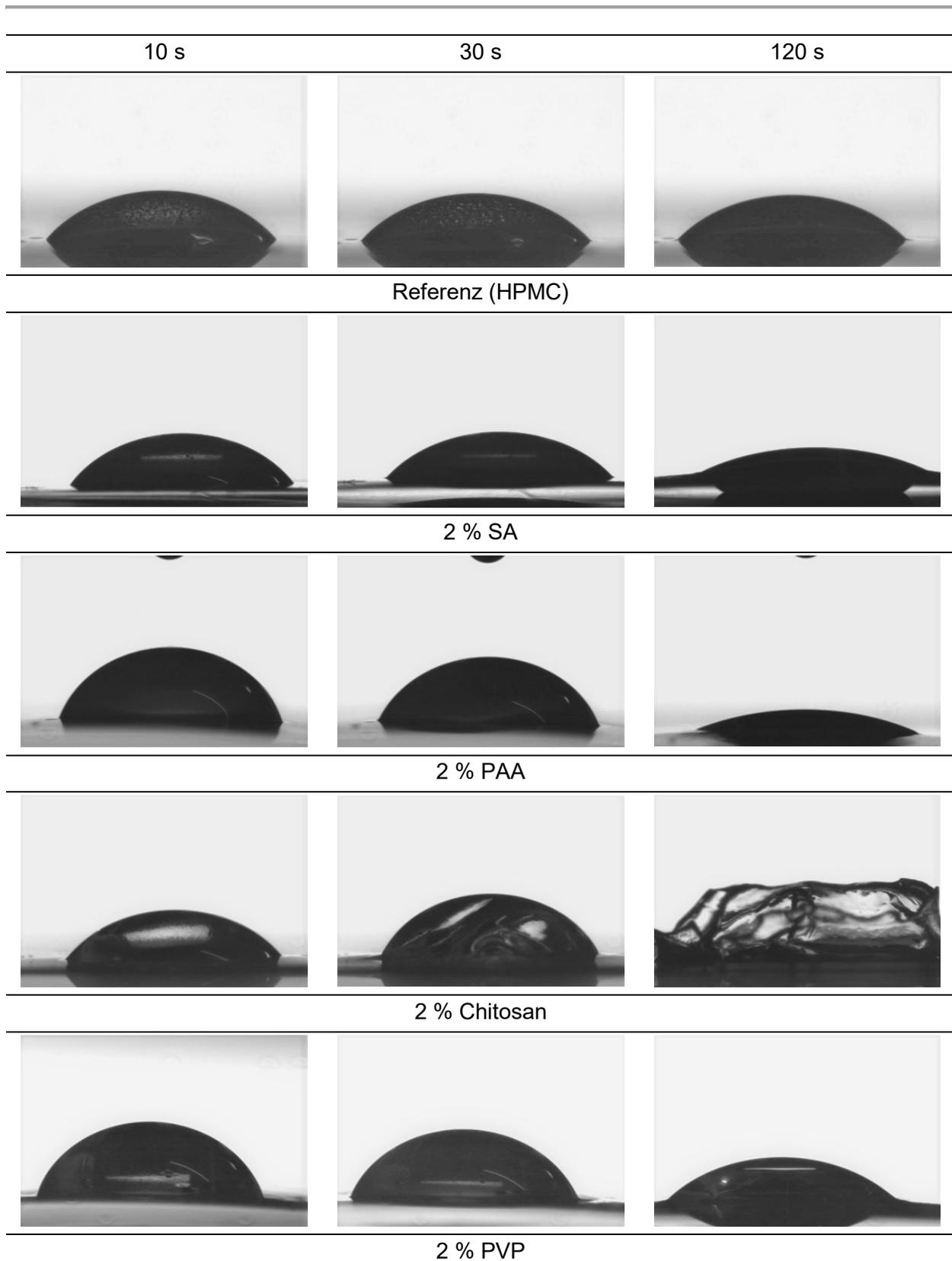


Abbildung 30: Kontaktwinkelbestimmung von deionisiertem Wasser auf dem Referenzfilm (HPMC) sowie auf Filmen mit 2 % adhäsionssteigerndem Zusatz mittels Tropfenkonturanalyse, Bilder aufgenommen nach 10 s, 30 s und 120 s.

Die Wasseraufnahme der Filme – und somit die Veränderung des Kontaktwinkels im Laufe der Zeit – war stark von der jeweiligen Filmformulierung abhängig. Bei der Referenzformulierung (HPMC-Film) war innerhalb von 120 s kein Einsinken des Tropfens bzw. keine signifikante Veränderung des Kontaktwinkels erkennbar. Bei den Filmzubereitungen mit Zusatz von SA, PAA oder PVP kam es hingegen zu einem deutlich schnelleren Einsinken des Tropfens, was mit einer Abnahme des Kontaktwinkels im Laufe der Zeit und einer beginnenden Quellung des Films einherging. Bei der Kontaktwinkelmessung des Films mit 2 % Chitosan wurden die Ausbildung einer Polymerschicht auf der Oberfläche des Tropfens und infolgedessen eine atypische Tropfenform beobachtet, was eine zielführende Bestimmung des Kontaktwinkels verhinderte. Bei Vermessung des Films mit 5 % PAA durchdrang der Wassertropfen den Film vollständig, sodass auch hier nach 120 s keine Messung des Kontaktwinkels mehr möglich war.

Abbildung 31 zeigt eine vollständige Übersicht der nach 10, 30 und 120 s gemessenen Kontaktwinkel für alle Filmzubereitungen. Zum ersten Messzeitpunkt lagen die bestimmten Kontaktwinkel zwischen 45° und 75°, womit sie mit Kontaktwinkeln von deutlich unter 90° als hydrophil einzustufen sind [121]. Eine statistisch signifikante Abnahme des Kontaktwinkels in dem betrachteten Zeitraum durch Wasseraufnahme konnte für alle Formulierungen mit Ausnahme der Referenzformulierung, der Filme mit 5 % PAA und 1 % PVP sowie der Chitosan-haltigen Filme festgestellt werden.

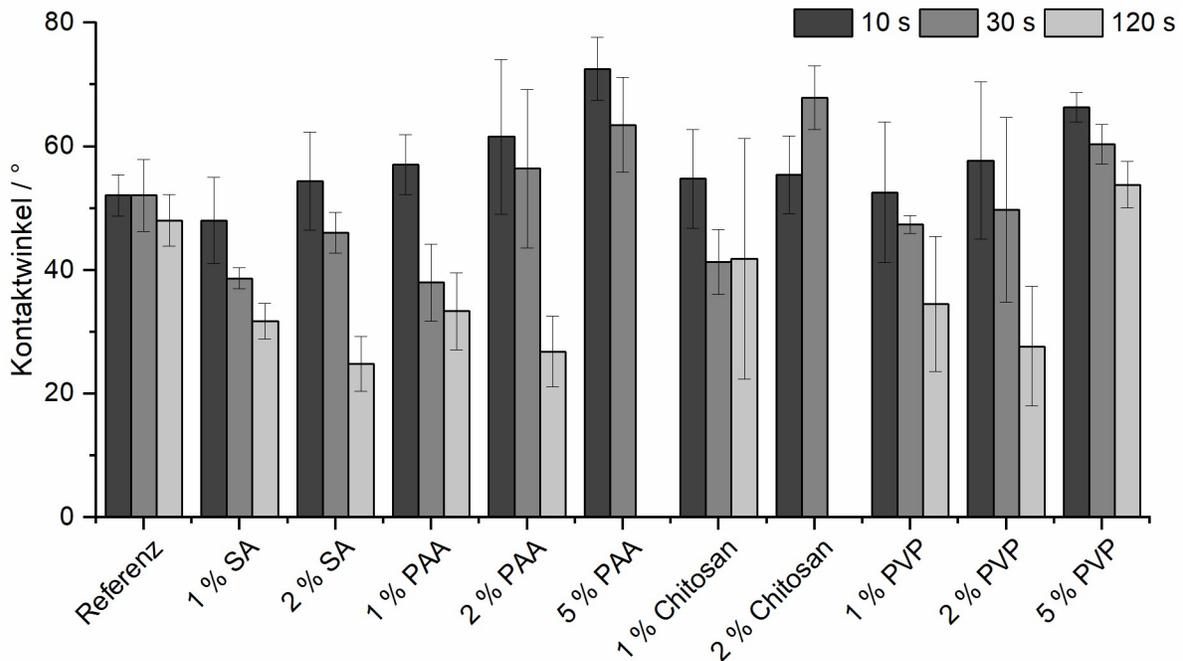


Abbildung 31: Kontaktwinkel von Wasser auf den Filmzubereitungen nach 10, 30 und 120 s (n = 6, MW mit KI). Für die Formulierungen mit 5 % PAA und 2 % Chitosan war nach 120 s keine Kontaktwinkelbestimmung möglich.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der Zusatz der Polymere SA, PAA und PVP die Wasseraufnahme der Filme beschleunigte, was sowohl bei visueller Betrachtung als auch durch Messung der Kontaktwinkel festzustellen war. Neben der Steigerung der Adhäsion durch ionische Wechselwirkungen (SA, PAA, Chitosan) und die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen (PVP) trugen diese Polymere somit vermutlich auch über eine Verbesserung der Wasseraufnahme zur Erhöhung der mukoadhäsiven Eigenschaften bei.

6.5.6 Vergleich biomimetischer Modelle zur Beurteilung der Mukoadhäsion

6.5.6.1 Messungen an ösophagealer Mukosa

Die Messungen an porciner Ösophagusk Mukosa und den biomimetischen Modellen wurden analog zu denen an der Wangenschleimhaut durchgeführt. Bei Betrachtung der für F_{\max} und W_a erhaltenen Daten (Abbildung 32) ließen sich ähnliche Effekte durch Zusatz der Adhäsionsverstärker feststellen wie zuvor bei der Untersuchung der Formulierungen mittels porciner Wangenschleimhaut. Bei Zusatz von PAA ließ sich auch hier ein positiver Trend (höhere F_{\max} bzw. W_a bei steigendem PAA-Anteil) erkennen. Weiterhin ließ sich bei Untersuchung der PVP-haltigen Filme erneut beobachten, dass eine Steigerung des Anteils von 1 % auf 2 % keinen positiven Effekt auf die Adhäsion bewirkte, während es bei weiteren Erhöhung auf 5 % zu einem Anstieg der gemessenen Adhäsion kam. Aufgrund der sehr hohen Streuungen innerhalb der Daten war lediglich die Steigerung der maximalen Adhäsionskraft durch Zusatz von 5 % PAA im Vergleich zur Referenzformulierung statistisch signifikant ($p < 0,05$), was eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse deutlich erschwerte.

Bei der praktischen Durchführung der Versuche wurde die unkompliziertere und schnellere Probenvorbereitung als vorteilhaft gegenüber der Arbeit mit der porcinen Wangenmukosa betrachtet. Anders als erwartet, führte die Verwendung der Ösophagus-Mukosa jedoch nicht zu einer Reduktion der Standardabweichung, sondern zu höheren Streuungen als bei Verwendung der Wangenmukosa. Im Rahmen histologischer Untersuchungen konnten sekretorische Mucine sowohl in humanem auch in porcinem Ösophagus nachgewiesen werden, jedoch war ihre Menge zu gering, um eine durchgängige „gelartige“ Schicht zu bilden [178]. Möglicherweise führte dieses Fehlen einer kohärenten Oberfläche oder eine nicht ausreichend homogene Verteilung der Mucine zu den beobachteten hohen Streuungen in den gemessenen Adhäsionsdaten. Basierend auf den gemessenen Ergebnissen ist die Verwendung porciner Speiseröhre zur Charakterisierung der Mukoadhäsion somit als wenig geeignet anzusehen.

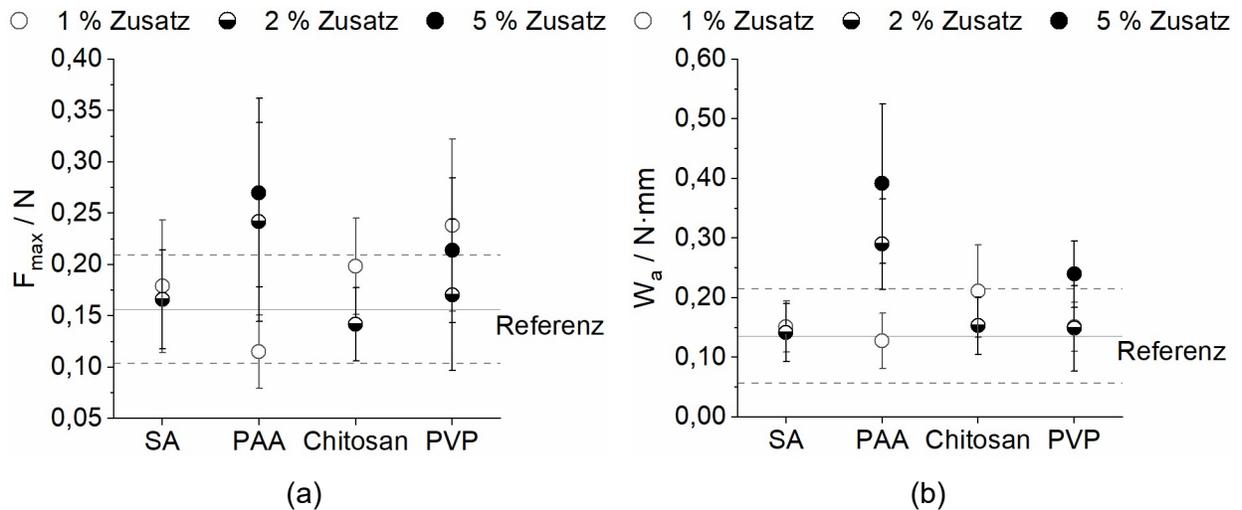


Abbildung 32: Mittels porcinem Ösophagus gemessene Adhäsion ($n = 6$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$). (a) F_{max} ; (b) W_a .

6.5.6.2 Messungen am HEMA/AGA-Copolymer

Die für F_{max} und W_a bei Verwendung des HEMA/AGA-Copolymers erhaltenen Daten wiesen insgesamt eine niedrigere Streuung auf als zuvor bei Verwendung tierischer Mukosastücke beobachtet. Eine statistisch signifikante Steigerung der Adhäsionsarbeit im Vergleich zum HPMC-Film wurde durch Zusatz von 5 % PAA bzw. 5 % PVP erreicht (Abbildung 33). Insgesamt wiesen die erhaltenen Daten eine hohe Vergleichbarkeit mit den Daten auf, welche bei Messung mittels porciner Wangenschleimhaut erzielt wurden. Auch hier war der Trend einer steigenden F_{max} und W_a mit steigendem PAA-Anteil sichtbar. Weiterhin war die Beobachtung, dass sich der Film mit 5 % PVP deutlich stärker adhäsiv verhielt als der Film mit 2 % PVP, hier ebenfalls sichtbar. Die Streuungen der Messergebnisse (Variationskoeffizienten) fielen insgesamt niedriger aus als bei Verwendung der tierischen Schleimhäute, jedoch höher als bei Verwendung der Gelatinegele.

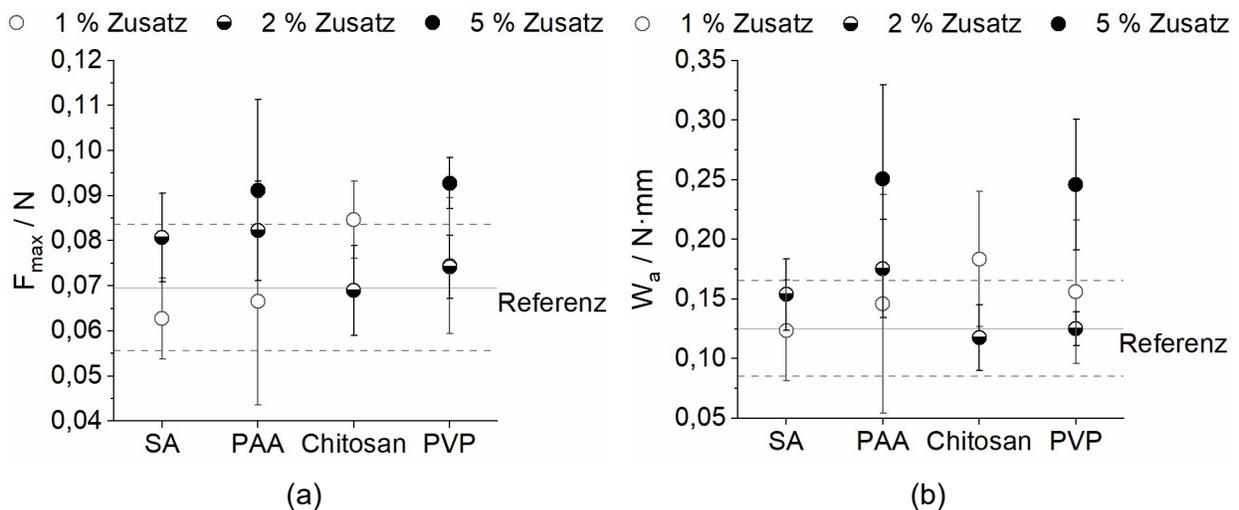


Abbildung 33: Mittels HEMA/AGA-Copolymer gemessene Adhäsion ($n = 6$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$). (a) F_{max} ; (b) W_a .

6.5.6.3 Messungen an Gelatinegelen

Die pH-Werte der hergestellten Gelatinelösungen lagen bei pH 5,0 (Gelatine Typ A) und 5,1 (Gelatine Typ B, entspricht dem isoelektrischen Wert). Die Dicke der ausgegossenen und getrockneten Gele lag bei 6 – 7 mm. Die für F_{max} und W_a erhaltenen Werte sind in Abbildung 34 dargestellt.

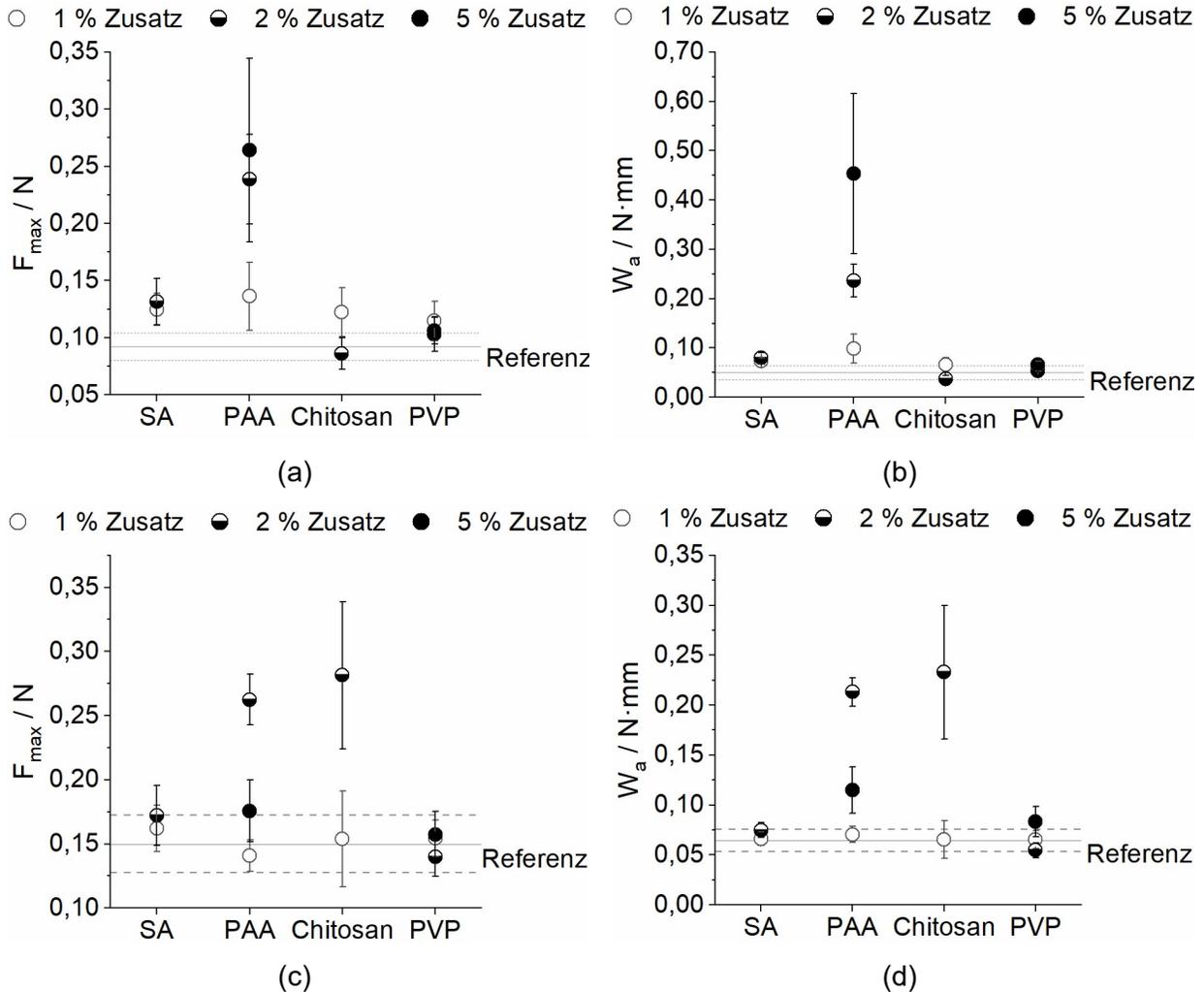


Abbildung 34: Mittels Gelatinegelen gemessene Adhäsion ($n = 6$, MW mit KI, $\alpha = 0,05$). (a) + (b) F_{max} bzw. W_a bei Verwendung von Gelatine Typ A; (c) + (d) F_{max} bzw. W_a bei Verwendung von Gelatine Typ B.

Abbildung 34 lässt erkennen, dass sich die mittels Gelatinegelen gemessenen Adhäsionskräfte sowohl je nach Gelatinetyp als auch von den mittels Wangenschleimhaut ermittelten Ergebnissen deutlich unterschieden. Bei Verwendung des kationisch vorliegenden Typ A-Gelatinegels war vor allem für die PAA-Formulierungen eine starke Steigerung der Adhäsionskräfte gegenüber der Referenz sichtbar. Bereits bei einem Zusatz von 1 % PAA wurden gegenüber der Referenzformulierung signifikant höhere Werte für F_{max} und W_a erhalten ($p < 0,05$). Auch die Einarbeitung von SA führte zu einer signifikanten Steigerung von F_{max} und W_a gegenüber der

Referenzformulierung. Der Zusatz von Chitosan oder PVP führte hingegen nicht zu signifikant höheren Adhäsionskräften. Im Gegensatz dazu führte bei Verwendung von Gelatine Typ B der Zusatz von 2 % Chitosan und 2 % PAA zu den höchsten gemessenen Adhäsionskräften sowohl für F_{\max} als auch für W_a . In diesem Fall führten die Zusätze von SA oder PVP nicht zu einer signifikanten Änderung der Adhäsivität im Vergleich zur Referenz. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Verwendung der Gelatinegele die ionischen Wechselwirkungen maßgeblich für die gemessene Adhäsivität sind: Während das kationische Gelatinegel Typ A insbesondere mit den anionischen SA- und PAA-Formulierungen wechselwirkte, kam es bei dem zuvor auf den isoelektrischen Wert eingestellten Gelatinegel Typ B sowohl mit Chitosan als auch überraschenderweise mit dem anionischen PAA zu stärkeren Wechselwirkungen als bei der Referenzformulierung.

Insgesamt ließen sich die Messungen an den Gelatinegele am unkompliziertesten und mit dem geringsten zeitlichen Aufwand durchführen. Die Ergebnisse für F_{\max} und W_a für die Wiederholungsmessungen der einzelnen Filmzubereitungen wiesen zudem eine deutlich kleinere Streuung auf als bei Verwendung tierischer Materialien. Während die Verwendung der Gelatinegele jedoch zu einer Überschätzung der Mukoadhäsion aufgrund von ionischen Wechselwirkungen führte, wurden die mukoadhäsiven Eigenschaften der PVP-haltigen Formulierungen unterschätzt. Ein systematischer Vergleich der verschiedenen Modelle mit der porcinen Wange als Referenzmaterial erfolgt im folgenden Abschnitt.

6.5.6.4 Methodenvergleich mittels statistischer Auswertung

Um eine Beurteilung der untersuchten biomimetischen Modelle und eine Einschätzung der Richtigkeit der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden die mittels Ösophagus, Gelatinegele und HEMA/AGA-Copolymer gemessenen Daten (F_{\max} und W_a) mit den Ergebnissen verglichen, die mittels porciner Wangenstücke erhalten wurden. Für den Vergleich der verschiedenen Modelle mit den für die Wange erhaltenen Ergebnisse wurden Streudiagramme erstellt (Abbildung 35). In diesen wurden die mit den verschiedenen Modellen gemessene Adhäsionskraft bzw. -arbeit (Ordinate) mit den mit der Referenzmethode (Wangenschleimhaut; Abszisse) erhaltenen Werten verglichen.

Ergebnisse und Diskussion

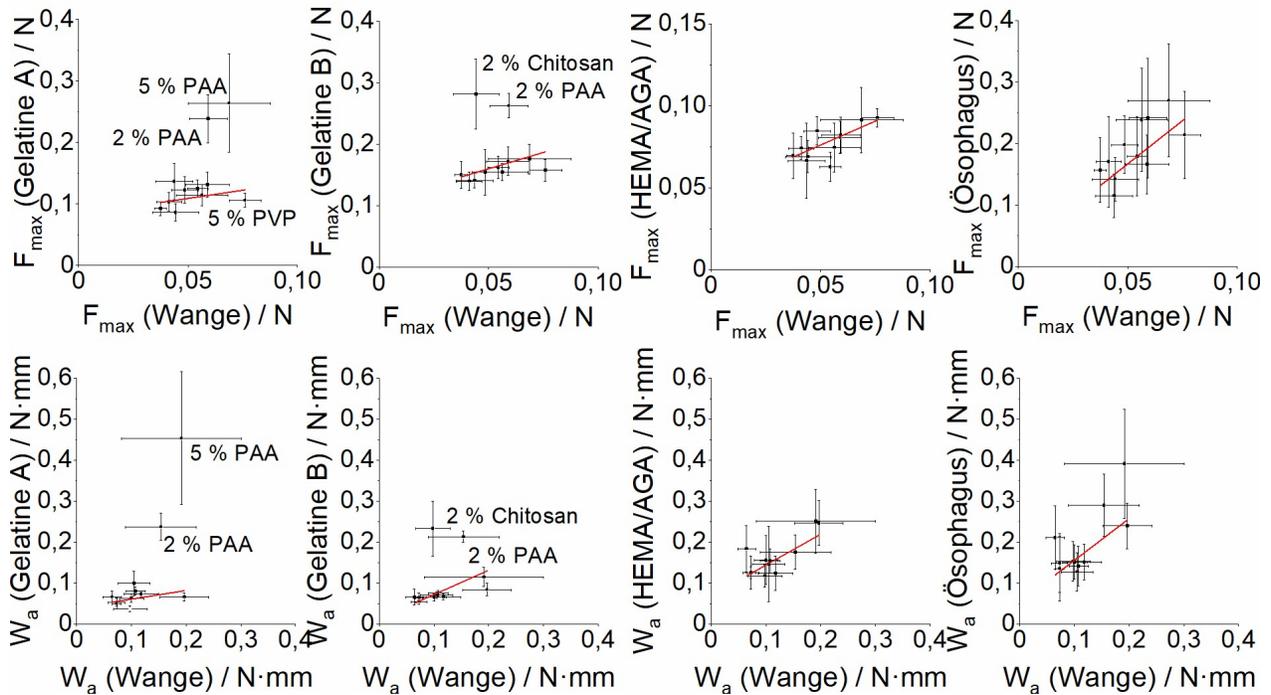


Abbildung 35: Streudiagramme mit der Auftragung der F_{\max} oder W_a der mukosa-mimetischen Modelle mit den Daten aus dem Wangenmodell.

Bei optimaler Übereinstimmung der Daten beider Modelle würde sich für eine gezeichnete Ausgleichsgerade somit ein Pearson R von 1, eine Abszisse von 0 und eine Steigung von 1 ergeben. Bereits bei visueller Betrachtung der Streudiagramme ist erkennbar, dass bei Verwendung der beiden Gelatine-Modelle für einzelne Filmzubereitungen starke Abweichungen von der Ausgleichsgerade auftreten. So werden F_{\max} und W_a der PAA-haltigen Formulierungen durch das Gelatine Typ A-Modell deutlich überschätzt, während F_{\max} der PVP 5 %-Formulierung unterschätzt wird. Der isoelektrische Punkt der verwendeten Typ A-Gelatine liegt mit pH 7,6 – 9,0 im alkalischen pH-Bereich (Gelita, persönliche Kommunikation, 13.10.2020). Durch den sauren pH-Wert der hergestellten Lösung liegt das Gel somit überwiegend kationisch vor, was eine Interaktion mit der anionischen Polyacrylsäure begünstigt. Der pH-Wert der Gelatine Typ B-Lösung wurde vor dem Ausziehen zu einem Gel auf den isoelektrischen Punkt (pH 5,1) eingestellt, sodass sich der pH-Wert des resultierenden Gels annähernd im physiologischen Bereich befand. Auf diese Weise sollte einer Über- oder Unterschätzung ionischer Wechselwirkungen vorgebeugt werden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse (Abbildung 34c + 34d) sowie der Streudiagramme (Abbildung 35) wird jedoch deutlich, dass es auch hier zu einer Fehleinschätzung der ionischen Wechselwirkungen kam. Insbesondere der Zusatz des kationischen Chitosans (Formulierung mit 2 %) verstärkte die Adhäsion am Gelatine Typ B-Gel deutlich stärker als die Adhäsion an der

Wange. Auch wurde der Einfluss des Zusatzes von 2 % PAA auf die Adhäsionseigenschaften bei Verwendung des Typ B-Gelatinegels deutlich überschätzt.

Um die Korrelation der biomimetischen Modelle mit dem Referenzmodell Wange quantifizieren zu können, wurden neben Abszisse, Steigung und Pearson R auch der p-Wert sowie die Residuenquadratsumme (SSE) berechnet. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Korrelationsparameter für den Vergleich der biomimetischen Modelle (r = Pearson R, n = Abszissenabschnitt, m = Steigung).

Modell	F_{\max}					W_a				
	r	n	m	P-Wert	SSE	r	n	m	P-Wert	SSE
Gel. Typ A	0,350	0,08 ± 0,031	0,40 ± 0,359	0,383	25,7	0,491	0,04 ± 0,025	0,21 ± 0,219	0,361	51,4
Gel. Typ B	0,349	0,11 ± 0,051	1,06 ± 0,948	0,292	32,3	0,727	0,01 ± 0,034	0,59 ± 0,307	0,085	82,8
HEMA/AGA	0,770	0,05 ± 0,009	0,58 ± 0,161	0,006	5,01	0,794	0,07 ± 0,019	0,75 ± 0,191	0,003	3,44
Ösophagus	0,680	0,03 ± 0,051	2,81 ± 1,009	0,021	3,29	0,688	0,05 ± 0,042	1,02 ± 0,358	0,019	4,76

Wie bereits aus den Streudiagrammen ersichtlich wurde, führte die Verwendung der Gelatinegele zu den schwächsten Korrelationskoeffizienten (Pearson R). Die Summen der Fehlerquadrate zeigen an, wie weit die einzelnen Datenpunkte von der angelegten Ausgleichsgerade abweichen. Durch die Ausreißer aufgrund der starken ionischen Wechselwirkungen führte die Verwendung der Gelatinegele zu den höchsten SSE-Werten (zwischen 25 und 85). Aus den berechneten Korrelationsparametern geht weiterhin hervor, dass die mittels HEMA/AGA-Copolymer erhaltenen Daten für F_{\max} und W_a die größte Übereinstimmung mit den Referenzdaten zeigen. Für die Korrelation zwischen HEMA/AGA-Copolymer und porcine Wangenmukosa wurden mit 0,77 (F_{\max}) und 0,79 (W_a) die höchsten Werte für Pearson R erhalten, was für eine starke Korrelation der erhaltenen Ergebnisse spricht. Auch die p-Werte deuten mit Werten $< 0,01$ (HEMA/AGA) bzw. $< 0,05$ (Ösophagus) auf eine ausreichende Modellgüte für die lineare Regression hin. Sowohl bei Verwendung des HEMA/AGA-Copolymers auch der Ösophagus-Mukosa kam es nicht zu systematischen Abweichungen von der Ausgleichsgerade, sodass die SSE-Werte mit Werten ≤ 5 für das Ösophagus-Modell und das HEMA/AGA-Copolymer ähnlich niedrig sind. Im Rahmen der Auswertung wurde weiterhin untersucht, wie sich die Korrelationsparameter verändern, wenn die Ausgleichsgeraden als Ursprungsgeraden definiert wurden. In diesem Fall wurden zwar deutlich höhere Werte für Pearson R ($> 0,9$ für alle vier Modelle) und niedrigere Zahlenwerte für die SSE erhalten, die Reihenfolge und Gesamtaussage der statistischen Analyse änderte sich jedoch

nicht. Aus diesem Grund wurde der Nullpunkt von der Analyse ausgeschlossen und nur die empirischen Messwerte einbezogen.

Bei der praktischen Versuchsdurchführung zeigte sich, dass die Präparation der Wangenschleimhaut einen sehr hohen zeitlichen Aufwand bedeutete. Des Weiteren wurde im Rahmen von Vorversuchen eine starke Abhängigkeit der Ergebnisdaten von der Probenvorbereitung sichtbar, was zu einer hohen Fehleranfälligkeit der Messungen führte. Die Ösophagusmukosa ließ sich schneller und leichter präparieren und wies eine geringere Varianz in Größe und Dicke sowie weniger Verletzungen auf, sodass weniger Material verworfen werden musste. Diese höhere Einheitlichkeit spiegelte sich jedoch nicht in den Ergebnissen wieder. Die Streuungen der Ergebnisse lagen trotz einer annehmbaren Korrelation mit den mittels Wangenschleimhäuten erhaltenen Daten höher als bei Verwendung dieser. Die Gelatinegele ließen sich mit geringem Aufwand herstellen und führten zu der niedrigsten Streuung der Ergebnisse, jedoch korrelierten sie nicht mit den zuvor mittels Wange erhaltenen Adhäsionsdaten. Die HEMA/AGA-Gele wurden bereits einsatzbereit zur Verfügung gestellt, weswegen der Aufwand der Probenvorbereitung nicht beurteilt werden konnte. Aufgrund ihrer langen Haltbarkeit und einfachen Handhabbarkeit bei der Vorbereitung und Messung ließen sich die Messungen ähnlich unkompliziert durchführen wie bei Verwendung der Gelatinegele. Auch zeigten sie die höchste Korrelation mit den Wangenmaterialien, was sie zu einem vielversprechenden Ersatzmaterial für die Formulierungsentwicklung mukoadhäsiver Arzneiformen macht.

6.5.7 Fazit und Interpretation hinsichtlich mukoadhäsiver Filmzubereitungen

Von den untersuchten Mukoadhäsions-steigernden Polymeren erwiesen sich insbesondere Polyacrylsäure (2 oder 5 % m/m) und Povidon (5 % m/m) als geeignet, die Adhäsionskraft und –arbeit statistisch signifikant gegenüber der Referenzformulierung (HPMC) zu erhöhen. Die maximale Adhäsionskraft konnte durch den Zusatz geeigneter Hilfsstoffe dabei verdoppelt (Steigerung von 0,037 N (Referenz) auf 0,076 N (5 % PVP)) und die Adhäsionsarbeit annähernd verdreifacht werden (Steigerung von 0,073 N·mm (Referenz) auf 0,191 N·mm (5 % PAA) bzw. 0,197 N·mm (5 % PVP)). Der Zusatz von Chitosan oder Natriumalginat hingegen führte zu keiner signifikanten oder nur einer geringen Steigerung der Mukoadhäsion.

Die in der Literatur beschriebenen Herausforderungen bei der Charakterisierung des Adhäsionsverhaltens – insbesondere das Auftreten hoher Streuungen in den Ergebnissen bei Verwendung tierischer Mukosa – wurden in dieser Arbeit bestätigt. Durch eine präzise Probenvorbereitung und definierte Rahmenbedingungen bei der praktischen Durchführung der Experimente war es dennoch möglich, Unterschiede zwischen den einzelnen Formulierungen

herauszuarbeiten. Bei der Untersuchung verschiedener Mukosa-mimetischer Modelle erwies sich das synthetische HEMA/AGA-Copolymer als am besten geeignet, die Adhäsionskräfte zwischen Mukosa und Arzneiform zu quantifizieren. Die Messungen an der Ösophagus-Mukosa führten zwar ebenfalls zu ähnlichen Ergebnissen wie die Verwendung der Wangenschleimhaut, jedoch zu noch höheren Streuungen, weshalb hier kaum signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Formulierungen erhalten wurden. Die Verwendung der Gelatinegele erwies aufgrund der mangelnden Korrelation mit den mittels Wange erhaltenen Daten als ungeeignet für eine biorelevante Beurteilung der mukoadhäsiven Eigenschaften. Aufgrund der deutlich höheren Messpräzision und der wenig aufwändigen Probenvorbereitung ist ein Einsatz von Gelatinegele zur Messung der Adhäsion dennoch denkbar, wenn bereits bekannte ionische Wechselwirkungen verifiziert und quantifiziert werden sollen. Sie könnten somit als Modell für eine Routinemessung im Rahmen der Qualitätskontrolle von Filmzubereitungen verwendet werden, deren Mukoadhäsivität maßgeblich auf ionischen Wechselwirkungen beruht.

Einschränkend ist für alle durchgeführten Versuche zu erwähnen, dass die Wahl der porcinen Wangenschleimhaut als Referenzmodell zur Beurteilung der Mukoadhäsion ausschließlich aufgrund von Literaturdaten über die hohe histologische Vergleichbarkeit mit menschlicher Wangenschleimhaut erfolgte. Systematische Messungen zur Vergleichbarkeit der Adhäsion an porciner mit humaner Wangenschleimhaut wurden nicht gefunden.

6.5.8 Charakterisierung und Optimierung der Wirkstofffreisetzung

Wie in Abschnitt 6.5.4 beschrieben, wurden die stärksten mukoadhäsiven Eigenschaften für die Filmzubereitungen mit einem Zusatz von 5 % PAA oder PVP ermittelt. Dies entspricht einem Anteil von etwa 30 % PAA bzw. PVP bezogen auf den Gesamtfeststoffanteil. Der Einfluss dieser beiden Polymere auf die Arzneistofffreisetzung wurde im Folgenden anhand des Modellarzneistoffs Theophyllin untersucht. Ziel der Untersuchungen war die Entwicklung eines mukoadhäsiven Films mit schneller Wirkstofffreisetzung. Insbesondere die im vorherigen Abschnitt beschriebenen PAA-haltigen Formulierungen waren sehr hochviskos, was eine gleichmäßige Verteilung des Arzneistoffs in der Nassfilmmasse und folglich auch in den hergestellten Filmen erschweren kann [129]. Die im Folgenden für die Freisetzungsuntersuchungen angefertigten Filmzubereitungen wurden daher mit einem im Vergleich zum vorherigen Abschnitt reduzierten Polymeranteil von 10 % bezogen auf die Nassfilmmasse hergestellt (Tabelle 13). Die Formulierungen wurden bei einer Rakelhöhe von 650 µm ausgezogen, getrocknet und auf eine Filmgröße von 20 x 30 mm zugeschnitten.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 13: Filmzubereitungen zur Herstellung mukoadhäsiver, schnell freisetzender Theophyllinfilme (Massenanteile in %).

Substanz	Formulierung				
	A _v	B _v	C _v	D _v	E _v
HPMC (Pharmacoat® 606)	10,0	8,5	7,0	8,5	7,0
Carbomer (Carbopol® 971P NF)	/	1,5	3,0	/	/
PVP (Kollidon® 90F)	/	/	/	1,5	3,0
Glycerol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Theophyllin	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
NaOH 4M	/	q.s.	q.s.	/	/
Wasser	ad 100,0				

Alle in Tabelle 13 dargestellten Filmzubereitungen wurden mit der in Abschnitt 9.2.11 beschriebenen biorelevanten Freisetzungsmethode untersucht. Bei der Charakterisierung der Theophyllin-beladenen Filme waren deutliche Unterschiede in der Wirkstofffreisetzung erkennbar. Aus der Filmformulierung A_v (10 % HPMC) war nach 15 Minuten mehr als 80 % des im Film enthaltenen Wirkstoffs freigesetzt (Abbildung 36a). Nach ICH-Guideline Q6A entspricht der Film somit den Anforderungen an eine schnell freisetzende Arzneiform [179]. Anders als durch die Guideline gefordert, wurde die Wirkstofffreisetzung nicht zusätzlich bei niedrigen pH-Werten untersucht. Aufgrund der Umgehung des Magen-Darm-Trakts und der ausschließlichen Wirkstofffreisetzung im Mund wurde das Freisetzungsprofil im Säuren für diese Arzneiform als nicht relevant erachtet.

Nach einer Lag-Zeit von etwa einer Minute, welche vermutlich für die Sättigung des verwendeten Papierfilters mit Flüssigkeit benötigt wurde, ließ sich die Wirkstofffreisetzung aus dem HPMC-Film sowie den PVP-haltigen Filmen einer Wurzel-t-Kinetik zuordnen (Abbildung 36b, R² > 0,995 für den Bereich bis 90 % Wirkstofffreisetzung). Obwohl dieses Modell primär die Freisetzung aus wasserunlöslichen Matrices beschreibt [180], bestätigen viele Literaturquellen eine Wurzel-t-Freisetzungs kinetik oraler, auf wasserlöslichen Polymeren basierter Filme [76, 181-184]. Mutmaßlich erfolgte die Auflösung des Wirkstoffs in diesem Fall schneller als die Auflösung des Quellverhalten zeigenden HPMC-Films, sodass eine diffusionskontrollierte Freisetzung resultierte. Bei der Betrachtung von Abbildung 36 ist erkennbar, dass der Einsatz von PAA (Formulierungen B_v bzw. C_v) zu einer deutlichen Verlangsamung der Wirkstofffreisetzung führte. Hier führte das deutlich stärkere Quellverhalten von PAA vermutlich zur Ausbildung einer Diffusionsbarriere. Die Wirkstofffreisetzung aus den Filmen B_v und C_v sich weder eindeutig einer

Wurzel-t-Kinetik ($R^2 \leq 0,985$), noch einer Kinetik nullter Ordnung zuordnen, womit von einer Mischkinetik auszugehen ist. Die durch den Einsatz von PAA stark verlangsamte Freisetzung ist nachteilig, wenn eine schnelle Anflutung des Wirkstoffs erwünscht ist.

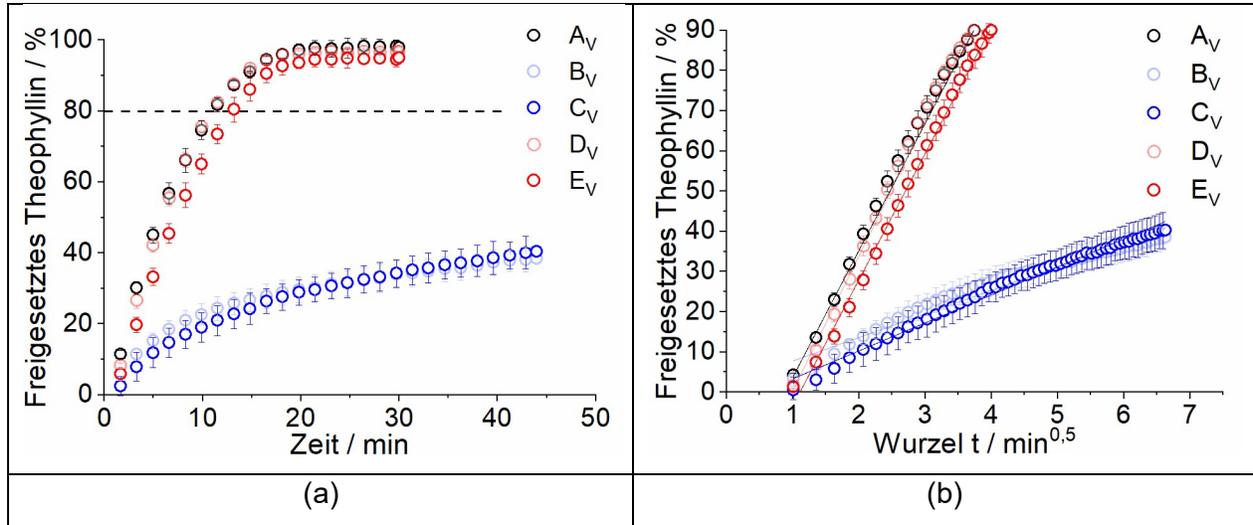


Abbildung 36: Freigesetztes Theophyllin in Abhängigkeit von der Zeit. (a) Auftragung von freigesetztem Wirkstoff gegen Zeit; (b) Darstellung zur Untersuchung auf Wurzel t-Kinetik. A_V = HPMC, B_V = HPMC:PAA 85:15, C_V = HPMC:70:30, D_V = HPMC:PVP 85:15, E_V = HPMC:PVP 70:30.

PVP als alternativer Mukoadhäsions-steigernder Zusatz führte nicht zu einer relevanten Verlangsamung der Freisetzungskinetik. Zwar erfolgte die Theophyllinfreisetzung aus dem Film E_V leicht verzögert im Vergleich zum HPMC-Film A_V, auch hier wurde jedoch eine Freisetzung von > 80 % des Wirkstoffs innerhalb von 15 Minuten beobachtet. Die in Abschnitt 6.5.5 beschriebene fehlende Mischbarkeit von HPMC und PVP könnte jedoch ein möglicher Auslöser für physikalische Stabilitätsprobleme sein. Auch kann der produktionsbedingte Rückstand von Peroxiden in PVP insbesondere für oxidationsempfindliche Wirkstoffe problematisch sein und einen verstärkten Abbau bewirken [185]. PVP ist somit nicht uneingeschränkt für alle oralen Filmzubereitungen geeignet. Daher wurde im Folgenden untersucht, ob mittels Tandemfilm-Technologie auch Hilfsstoffe mit einem potentiell freisetzungsverlangsamenden Effekt wie PAA als Mukoadhäsions-steigernder Zusatz in schnell freisetzenden Filmen nutzbar gemacht werden könnten.

Ziel der folgenden Versuche war somit die Entwicklung PAA-haltiger Tandemfilme, welche sowohl das Kriterium einer ausreichenden Mukoadhäsion als auch eine schnelle Freisetzung in sich vereinen. Hierzu wurden die Formulierungen B_V und C_V als Placeboformulierungen hergestellt (B_P, C_P), wobei die fehlende Wirkstoffmasse durch Wasser ersetzt wurde. Der 3D-gedruckte Rakeleinsatz zur Herstellung von Tandemfilmen wurde in Abständen von 5 mm bzw. 10 mm mit den Trennstücken bestückt. Die Tandemfilme wurden nach den im Einleitungsteil dargestellten

Schemata („Pflasterform“ und „Streifenform“) hergestellt und auf eine Größe von 20 x 30 mm zugeschnitten. Die Filme in Pflasterform bestanden aus einem 10 mm breiten wirkstoffhaltigen inneren Bereich und wirkstofffreien, PAA-haltigen Randbereichen (Abbildung 37a). Die Filme in Streifenform (Abbildung 37b) wiesen drei wirkstoffhaltige, je 5 mm breite, sowie vier wirkstofffreie Segmente mit erhöhter Mukoadhäsion auf. Die Theophyllin-haltigen Segmente erschienen aufgrund des suspendierten Wirkstoffs weiß bis opak. Die PAA-haltigen mukoadhäsiven Segmente hingegen waren transparent und wiesen aufgrund der hohen Viskosität der Nassfilmmasse vereinzelte Luftpinschlüsse auf.

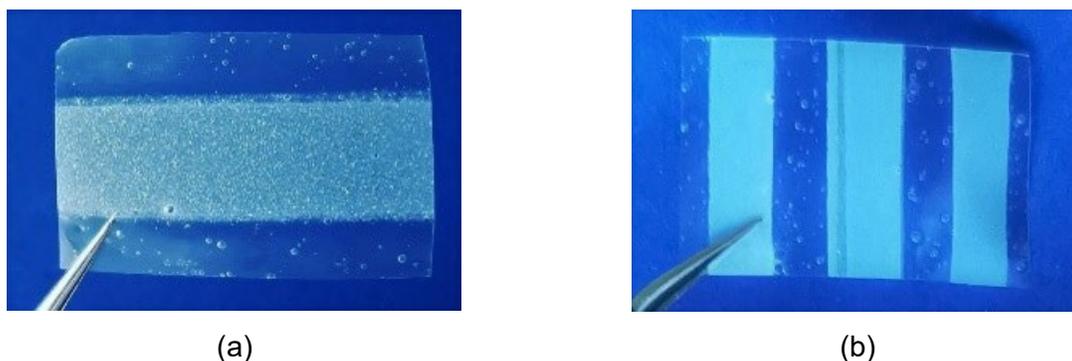


Abbildung 37: Mukoadhäsive Tandemfilme. (a) Streifenform; (b) Pflasterform.

Beide Formen erwiesen sich als geeignet, um die Freisetzungseigenschaften der mukoadhäsiven Filme deutlich zu beschleunigen (Abbildung 38). Bei Verwendung von Formulierung $A_V B_P$ (Verhältnis HPMC:PAA im wirkstofffreien Teil 85:15) wurde mittels Pflasterform eine schnellere Freisetzung erzielt als mittels Streifenform. Die Formulierung $A_V B_P$ in Pflasterform setzte im Mittel 91 %, die Formulierung $A_V B_P$ in Streifenform 85 % des Theophyllingehalts innerhalb von 15 Minuten frei, womit beide Formulierungen die Anforderungen ICH-Guideline an schnell freisetzende Arzneiformen erfüllten. Die zweite Formulierung $A_V C_P$ (Verhältnis HPMC:PAA im wirkstofffreien Teil 70:30) ließ sich aufgrund der höheren Viskosität der PAA-haltigen Nassfilmmasse nur in Pflasterform erfolgreich ausziehen. Beim Einfüllen in die 5 mm breiten Segmente, die für die Herstellung von Tandemfilmen in Streifenform benötigt wurden, floss die PAA-haltige Nassfilmmasse nicht ausreichend schnell nach, sodass kein kohärenter Film entstand. Bei der Freisetzungsanalytik der Formulierung $A_V C_P$ in Pflasterform quollen die Filme durch den höheren PAA-Gehalt stärker auf, was die Freisetzung gegenüber der Formulierung $A_V B_P$ in Pflasterform verlangsamte (Abbildung 38). Auch hier wurde jedoch eine deutlich schnellere Freisetzung verglichen mit den konventionell hergestellten PAA-haltigen Filmen beobachtet.

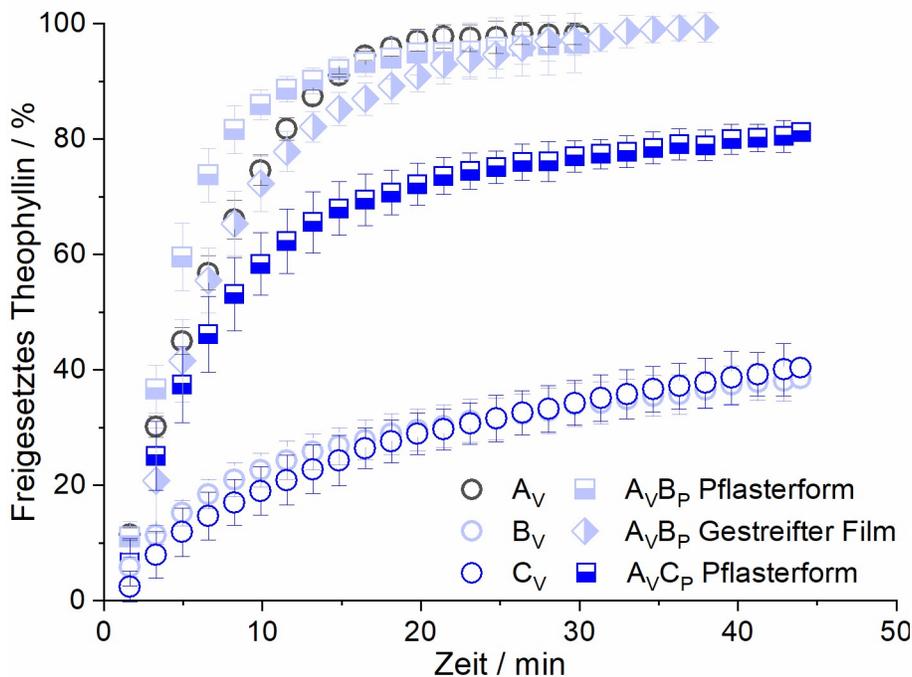


Abbildung 38: Vergleich der Freisetzungseigenschaften der konventionellen PAA-haltigen Filme und der Tandemfilme.

6.5.9 Fazit in Bezug auf die Wirkstofffreisetzung mukoadhäsiver Filme

Theophyllin-haltige mukoadhäsive Filmformulierungen wurden auf Basis der in den vorhergegangenen Abschnitten gewonnenen Erkenntnisse hergestellt. Dabei wurden PAA und PVP zur Steigerung der Mukoadhäsion verwendet und die Filme hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung charakterisiert. Erwartungsgemäß führte der Einsatz von PAA zu einer starken Verlangsamung der Freisetzung, was im Fall bukkaler Filme in der Regel einen unerwünschten Effekt darstellt. Der Zusatz von PVP hingegen veränderte das Freisetzungsprofil kaum. Durch die Herstellung von Tandemfilmen mit mukoadhäsiven (wirkstofffreien) und schnell zerfallenden (wirkstoffhaltigen) Segmenten war es möglich, schnellfreisetzende, PAA-haltige Filme zu entwickeln. Diese Technik erlaubt somit die gezielte Nutzung mukoadhäsiver Polymere zur Verbesserung der Anhaftung an die Mundschleimhaut, ohne dass diese die Geschwindigkeit der Wirkstofffreisetzung beeinflussen.

Aufgrund der geringen Probengröße bei der zuvor verwendeten Methode zur Quantifizierung der Mukoadhäsion eignete sich diese nicht dazu, die adhäsiven Eigenschaften der so hergestellten Tandemfilme erneut zu überprüfen. In-vivo-Versuche wären notwendig, um mit einer ausreichenden Sicherheit zu zeigen, ob eine ausreichende Mukoadhäsion mithilfe der neu entwickelten Tandemfilme gewährleistet ist.

6.6 Stabilitätsverbesserung einer Wirkstoffkombination

6.6.1 Charakterisierung der Partikelgröße der wasserunlöslichen Wirkstoffe

Von den drei im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Antihypertensiva sind die beiden Wirkstoffe Amlodipinbesilat und Hydrochlorothiazid in Wasser schwer bzw. sehr schwer löslich [93, 98]. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel ist somit die Entstehung von Suspensionsfilmen zu erwarten. Zu große Partikel – sowie auch ein zu hoher partikulärer Anteil - können beim Solvent Casting-Verfahren störend sein, da sie sowohl die Gleichförmigkeit der Wirkstoffverteilung als auch die mechanische Stabilität der Filme negativ beeinflussen können [108, 186]. Des Weiteren können grobe Partikel in oralen Filmen zu einem schlechteren Mundgefühl führen [187]. Um eine Einschätzung der Eignung der Wirkstoffqualitäten für die Herstellung von Suspensionsfilmen zu erhalten, wurden die Wirkstoffe mit der in Abschnitt 9.2.15 beschriebenen Methode auf ihre Partikelgrößen untersucht. Die Partikelgrößenverteilungen beider Wirkstoffe (Abbildung 39) sowie die ermittelten Werte für d_{50} , d_{90} und d_{99} (Tabelle 14) sind untenstehend dargestellt. Sie deuteten nicht darauf hin, dass bei den für das Solvent Casting verwendeten Rakelhöhen ($\geq 650 \mu\text{m}$) durch eine zu hohe Partikelgröße bedingte Probleme zu erwarten sind. Der d_{99} -Werte beider Wirkstoffe betragen weniger als ein Viertel des eingestellten Rakelspalts (Tabelle 14) und es wurden keine Partikel detektiert, deren Durchmesser die Hälfte des Rakelspalts überschritten (Abbildung 39).

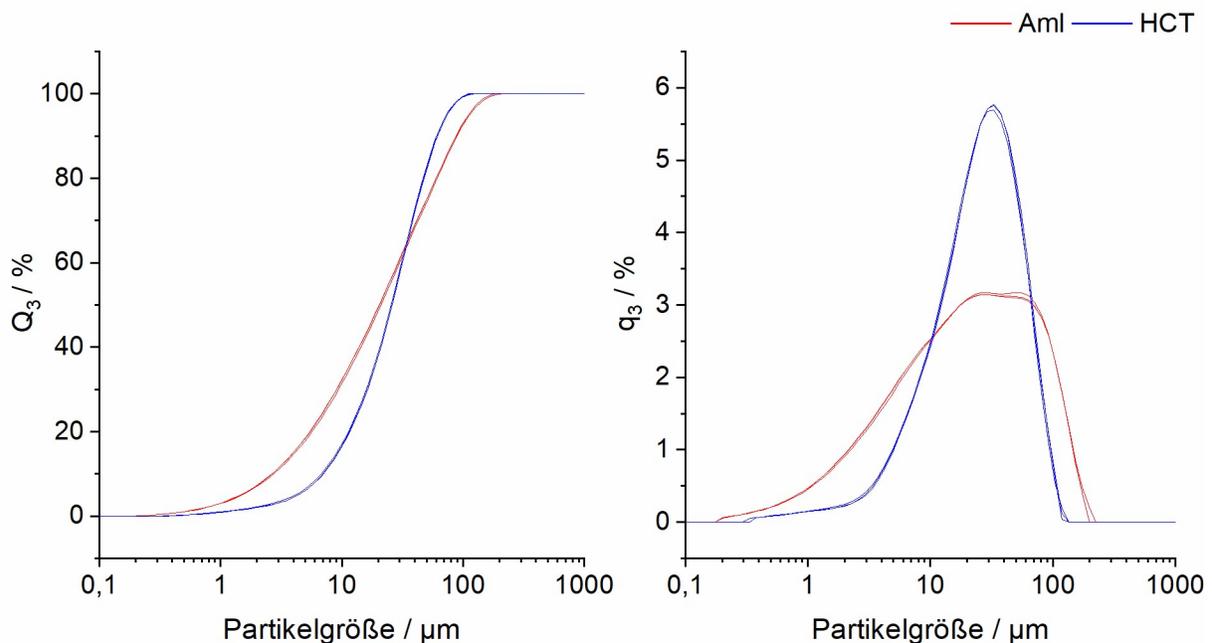


Abbildung 39: Partikelgrößenverteilung von Amlodipinbesilat und Hydrochlorothiazid, Darstellung der Summenverteilung (links) und Häufigkeitsverteilung (rechts), $n = 3$.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 14: d_x -Werte für Amlodipinbesilat (Aml) und Hydrochlorothiazid (HCT; je $n = 3$, $MW \pm s$).

	d_{50}	d_{90}	d_{99}
Aml	20,5 \pm 0,40	88,2 \pm 0,86	154,0 \pm 4,20
HCT	25,7 \pm 0,26	61,3 \pm 0,58	96,5 \pm 0,71

Die ursprüngliche Partikelgrößenverteilung von Bisoprololfumarat spielte aufgrund seiner hohen Wasserlöslichkeit keine Rolle für das Solvent Casting-Verfahren. Bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel und den eingesetzten Wirkstoffkonzentrationen war ein komplettes Auflösen des Wirkstoffs während der Herstellung zu erwarten.

6.6.2 Stabilität der Wirkstoffe gegenüber Stressbedingungen

Um eine anfängliche Einschätzung der pH-Empfindlichkeit von Amlodipinbesilat (Aml), Bisoprololfumarat (Biso) und Hydrochlorothiazid (HCT) zu ermöglichen, wurden alle drei Wirkstoffe auf ihren Abbau unter sauren (0,1 N HCl), alkalischen (0,1 N NaOH) und neutralen Bedingungen untersucht. Die hierfür hergestellten Lösungen bzw. Suspensionen wurden für eine Stunde auf 60 °C erwärmt und anschließend analysiert. Auf die Verwendung von Cosolventien wurde verzichtet, da für die späteren Filmzubereitungen ebenfalls Wasser als Lösungsmittel verwendet werden sollte. Eine detaillierte Methodenbeschreibung zur Durchführung der Stresstests ist in Abschnitt 9.2.13 zu finden. Die Methoden zur Quantifizierung der Wirkstoffe mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie werden in Abschnitt 9.2.12 beschrieben.

Die in der Literatur beschriebenen Einflüsse des pH-Werts auf die Wirkstoffstabilitäten konnten bestätigt werden (Abbildung 40). Aml erwies sich als empfindlich gegenüber sauren und alkalischen Bedingungen, wobei unter alkalischen Bedingungen (- 22,0 %) eine stärkere Zersetzung stattfand als im Säuren (- 5,9 %). Im neutralen Milieu wurde hingegen keine Zersetzung beobachtet. Bisoprolol zersetzte sich im Säuren ebenfalls rasch (- 24,0 %), während im Neutralen und im Alkalischen keine Abnahme des Wirkstoffs zu beobachten war. Die hohe Stabilität von Bisoprolol im alkalischen Milieu wurde mutmaßlich durch die Ausbildung der freien Base begünstigt, welche kaum wasserlöslich ist [188]. Im Fall von HCT wurde unter allen drei Bedingungen eine Zersetzung beobachtet. Erwartungsgemäß fiel die Zersetzung im Neutralen (- 7,6 %) stärker aus als im Säuren (-2,0 %) und im Alkalischen (-0,4 %). Da die pH-Optima von 2-3 bzw. 11 [99] unter den gewählten Stressbedingungen unter- bzw. überschritten wurden, war eine Zersetzung hier ebenfalls zu erwarten. Unter neutralen sowie sauren Bedingungen wurde die Entstehung von HCT Verunreinigung B (7,8 % bzw. 2,1 %) beobachtet. Erwartungsgemäß war

die hydrolytische Zersetzung somit die dominierende Abbaureaktion. Angesichts der raschen Zersetzung – trotz der sehr geringen Wasserlöslichkeiten von Aml und HCT - sollte bereits während der Herstellung der Nassfilmmassen auf eine geeignete pH-Einstellung sowie auf möglichst kurze Homogenisierungs- und Standzeiten geachtet werden.

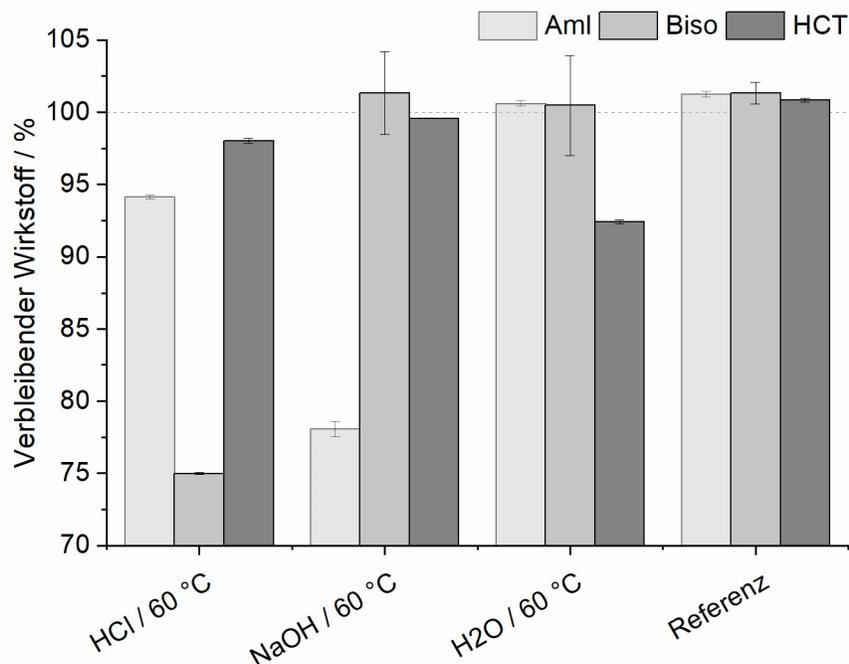


Abbildung 40: Verbleibender Wirkstoffgehalt nach Stressbedingungen ($n = 3$, $MW \pm s$).

6.6.3 Voruntersuchungen zur Stabilität ausgewählter Wirkstoffe in ODFs

6.6.3.1 Amlodipin-beladene Filme

6.6.3.1.1 Optische und haptische Beurteilung

Nachdem eine pH-abhängige Zersetzung von Aml, Biso und HCT im Rahmen von Stresstests bestätigt wurde, wurde im folgenden Schritt für die einzelnen Wirkstoffe untersucht, inwiefern Abbaureaktionen während der Lagerung auch in den getrockneten Filmen sowie unter mildereren Umgebungsbedingungen eine relevante Rolle spielen. Insgesamt wurden sechs verschiedene Amlodipin-haltige Filmzubereitungen hergestellt und ausgezogen (Tabelle 15). Um das Auftreten von Zersetzungsreaktionen bereits während der Herstellung zu minimieren, wurde Amlodipin erst nach vollständiger Lösung der sonstigen Bestandteile hinzugefügt und für etwa drei Stunden in den vor Licht geschützten Filmansätzen dispergiert. Anschließend wurde der pH-Wert erneut überprüft und, wenn nötig, angepasst. Erwartungsgemäß lagen die Aml-haltigen Nassfilmmassen als Suspensionen vor. Diese wurden bei 650 μm Rakelhöhe ausgezogen, bei einer Plattentemperatur von 40 °C für etwa 30 Minuten getrocknet und auf Filme einer Fläche von

Ergebnisse und Diskussion

20 x 20 mm zugeschnitten. Die so hergestellten Filme waren flexibel (≥ 10 Faltungen ohne Bruch) und erschienen aufgrund der suspendierten Partikel opak und farblos bis weiß. Sie wurden anschließend bei 40 °C und 75 % r.F. (beschleunigende Bedingungen gemäß ICH-Guideline [189]) offen eingelagert.

Tabelle 15: Amlodipinbesilat-haltige Filmzubereitungen (Massenanteile in %, o.P. = ohne Pufferzusatz).

Substanz	Aml HPMC o.P.	Aml HPMC pH 3,0	Aml HPMC pH 6,0	Aml PVA o.P.	Aml PVA pH 3,0	Aml PVA pH 6,0
HPMC (Pharmacoat® 606)	15,0	15,0	15,0	/	/	/
PVA (PE-05JPS)	/	/	/	20,0	20,0	20,0
Glycerol	6,0	6,0	6,0	2,0	2,0	2,0
Citronensäure Monohydrat	/	2,1	/	/	2,1	/
Trinatriumcitrat Dihydrat	/	/	2,9	/	/	2,9
Amlodipinbesilat	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30
HCl 1M / NaOH 1M	/	q.s.	q.s.	/	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0

Bereits nach sechs Wochen wurde eine Gelbfärbung der auf pH 3,0 gepufferten HPMC- sowie PVA-basierten Amlodipin-Filme beobachtet, welche sich mit fortschreitender Lagerungszeit verstärkte. Eine solche Verfärbung war für die auf pH 6 gepufferten Filme sowie Filme ohne Pufferzusatz weniger ausgeprägt (HPMC-basierte Filme) bzw. nicht festzustellen (PVA-basierte Filme). Abbildung 41 zeigt die Filme nach 12 Wochen. Außerdem wurde ein lagerungsbedingtes Einrollen der Filme beobachtet, welches bei den PVA-basierten Filmen stärker auftrat als bei den HPMC-basierten Filmen.

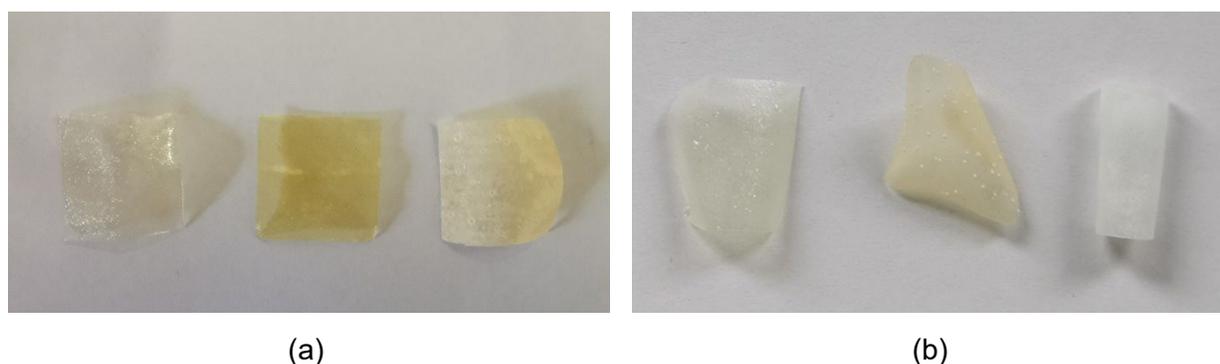


Abbildung 41: Aml-Filme nach 12 Wochen Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F., jeweils v.l.n.r.: Filme ohne Pufferzusatz, pH 3,0, pH 6,0. (a) HPMC-basierte Filme; (b) PVA-basierte Filme.

Ein solches Einrollen wird in der Literatur sowohl für orale Filme als auch für Polymerfilme zur technischen Anwendung, wie z.B. historische Fotografien aus Gelatine-basiertem Papier, beschrieben. Das Phänomen tritt insbesondere in feuchtwarmer Umgebung infolge von Wasseraufnahme auf [190, 191]. Während alle PVA-basierten Filme auch nach 24 Wochen Lagerungszeit unverändert flexibel waren (≥ 10 Faltungen ohne Bruch möglich), waren die HPMC-basierten, auf pH 6 gepufferten Filme nach 12 Wochen Lagerdauer sehr brüchig. Von Suspensionsfilmen ist bekannt, dass eine höhere Feststoffbeladung sowie Rekristallisierungsprozesse während der Lagerung mit einer geringeren mechanischen Stabilität einhergehen können, was die Handhabbarkeit solcher Filme erschweren kann [78, 104]. Im Fall der hergestellten Amlodipin-haltigen Filme könnte die beobachtete Brüchigkeit sowohl durch den suspendiert vorliegenden Wirkstoff als auch durch möglicherweise rekristallisierte Puffersubstanzen bedingt sein. Ein aus den Beobachtungen abgeleitetes Ziel für die weitere Formulierungsentwicklung war es daher, eine ausreichende Flexibilität der Filme auch nach sechsmonatiger Lagerung unter beschleunigenden Bedingungen zu gewährleisten.

6.6.3.1.2 Wirkstoffbeladung und Veränderung des Wirkstoffgehalts über die Zeit

Die Amlodipin-beladenen Filme wiesen zu Anfang einen Wirkstoffgehalt von 4,3 bis 4,6 mg pro Film (Mittelwert) auf, wobei die RSD mit Werten von $\leq 3\%$ in einem für Suspensionsfilme üblichen Bereich lag [129].

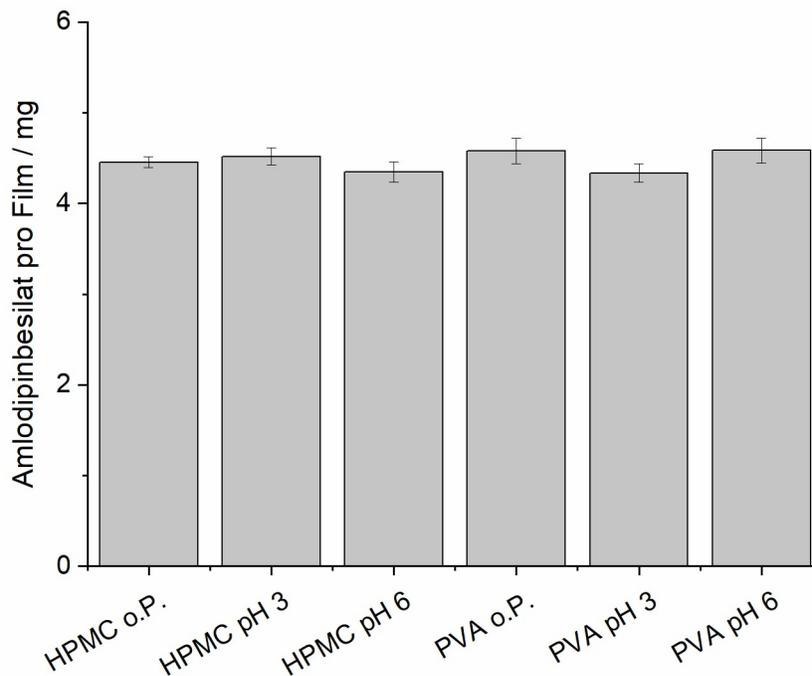


Abbildung 42: Anfängliche Wirkstoffbeladung je Film ($n = 6$, $MW \pm s$); o.P. = ohne Pufferzusatz.

Nach offener, lichtgeschützter Lagerung der Filme bei 40 °C / 75 % r.F. zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der verbleibenden Wirkstoffmenge von dem zuvor eingestellten pH-Wert sowie dem verwendeten Filmbildner (Abbildung 43). Nach 24 Wochen waren in den sauer gepufferten Filmen nur noch $51 \pm 1,2$ % (HPMC-basierte Filme) bzw. $75 \pm 1,5$ % (PVA-basierte Filme) des ursprünglichen Amlodipingehalts vorhanden. Bei den PVA-basierten Filmen erwies sich eine Pufferung auf einen pH-Wert von 6,0 (Restgehalt $98 \pm 1,8$ % nach 24 Wochen) als vorteilhaft gegenüber einer Herstellung der Filme ohne Puffer (verbleibender Aml-Gehalt $81 \pm 4,8$ %). Bei den HPMC-basierten Filmen hingegen war dieser Trend nicht zu beobachten: Hier wiesen die Filme ohne Pufferzusatz nach 24 Wochen einen Restgehalt von $92 \pm 2,3$ % auf, während die auf pH 6 gepufferten Filme nur noch einen Gehalt von $82 \pm 1,9$ aufwiesen. Eine mögliche Erklärung stellt der Einfluss der Polymere auf den pH-Wert dar: Die PVA-haltige Filmdispersion ohne Pufferzusatz war mit einem pH von 5,9 - bedingt durch den nicht hydrolysierten Polyvinylacetat-Anteil von 11 - 15 mol% gemäß Herstellerdeklaration [192] - deutlich saurer als die HPMC-basierte nicht gepufferte Filmmasse (pH etwa 6,8). Eine Pufferung auf einen pH von 6,0 bedeutete somit für die PVA-Formulierungen eine Anhebung des pH-Wertes, für die HPMC-basierten Formulierung eine Verschiebung ins leicht saure Milieu.

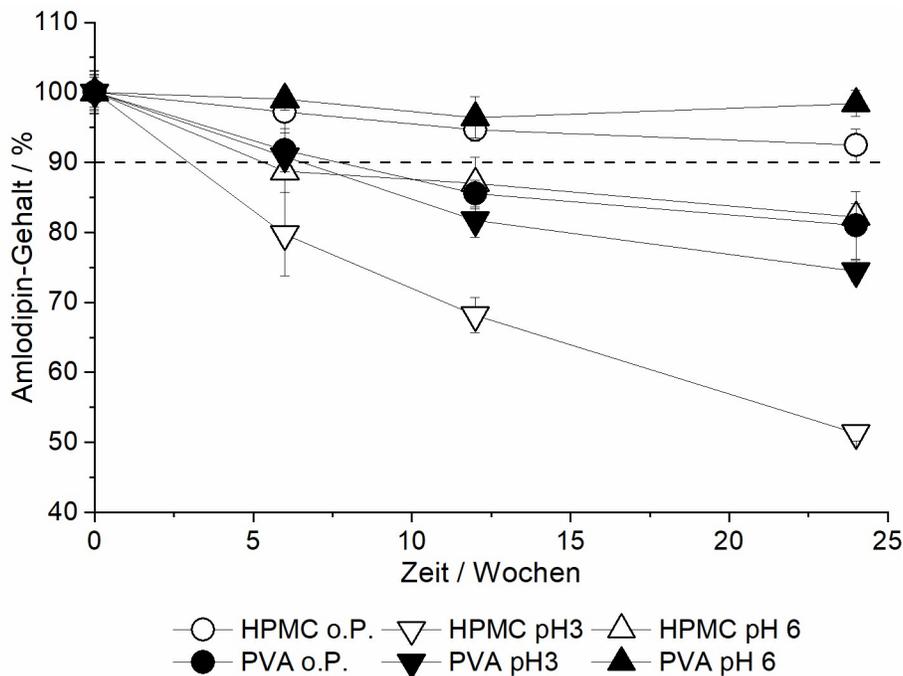


Abbildung 43: Amlodipingehalt nach offener Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. ($n = 6$, $MW \pm s$); o.P. = ohne Pufferzusatz.

Die erwartete Aromatisierung zu Amlodipin Verunreinigung D gemäß Ph.Eur. (Dehydroamlodipin) konnte bestätigt werden. Anders als erwartet, entstand das Produkt jedoch nur in geringem Maße (< 1 %), wodurch die Konzentration unterhalb der für die Methode ermittelten Bestimmungsgrenze

lag. Möglicherweise kam es nach einer anfänglichen Aromatisierung zu weiteren Abbaureaktionen, wie beispielsweise Hydrolysereaktionen an den Esterfunktionen. Eine solche Zersetzung findet auch unter In-vivo-Bedingungen statt [193]. In den HPLC-Chromatogrammen wurde eine hohe Anzahl weiterer Signale detektiert. Dies lässt auf die Entstehung weiterer Zersetzungsprodukte schließen, welche im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht näher untersucht wurden.

6.6.3.1.3 Fazit zur Stabilität Amlodipin-beladener Filme

Erwartungsgemäß führte ein saures pH-Milieu in den Aml-Filmen zu einer beschleunigten Zersetzung. Diese machte sich sowohl in einer Veränderung der optischen Eigenschaften (Gelbfärbung der Filme) als auch in einem signifikant geringeren verbleibenden Gehalt der sauer gepufferten Filme im Vergleich zu den Filmen ohne Pufferzusatz sowie den auf pH 6,0 gepufferten Filmen bemerkbar. Nur die auf pH 6,0 gepufferten PVA-basierten Filme und die nicht gepufferten HPMC-basierten Filme wiesen nach 24 Wochen einen Restgehalt von > 90 % auf. Sowohl in Bezug auf die haptischen Eigenschaften als auch auf den verbleibenden Wirkstoffgehalt war die PVA-basierte, auf pH 6,0 gepufferte Filmformulierung der HPMC-basierten, nicht gepufferten Formulierung überlegen, weswegen erstere als am besten geeignet bewertet wurde. Auch bei gleichartiger Pufferung waren die PVA-haltigen Filme den HPMC-haltigen Filmen hinsichtlich der Wirkstoffstabilität nach 24 Wochen signifikant überlegen. Mögliche Gründe hierfür werden an späterer Stelle näher diskutiert. Für die Herstellung Amlodipin-haltiger Filme wurde PVA insgesamt als der besser geeignete Filmbildner bewertet, sofern ein geeigneter pH-Wert eingestellt wird.

6.6.3.2 Bisoprolol-haltige Filme

6.6.3.2.1 Optische Beurteilung

Die hergestellten Bisoprolol-haltigen Nassfilmmassen (Zusammensetzung: Tabelle 16) lagen zunächst als kolloidale Lösungen vor. Die Parameter für Solvent Casting, Trocknung und Zuschnitt blieben gegenüber der Herstellung der Amlodipin-beladenen Filme unverändert. Die ausgezogenen und getrockneten Bisoprolol-Filme waren farblos und transparent. Die Anzahl der Faltungen zum Bruch betrug für alle Formulierungen ≥ 10 . Nach 24-wöchiger Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. wurden keine optischen Veränderungen der Bisoprolol-beladenen Filme festgestellt. Zudem waren die Filme unverändert flexibel.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 16: Bisoprololfumarat-haltige Filmzubereitungen (Massenanteile in %, o.P. = ohne Pufferzusatz).

Substanz	Biso HPMC o.P.	Biso HPMC pH 3,0	Biso PVA o.P.	Biso PVA pH 3,0
HPMC (Pharmacoat® 606)	15,0	15,0	/	/
PVA (PE-05JPS)	/	/	20,0	20,0
Glycerol	6,0	6,0	2,0	2,0
Citronensäure Monohydrat	/	2,1	/	2,1
Bisoprololfumarat	2,50	2,50	2,50	2,50
NaOH 1M	/	q.s.	/	q.s.
Wasser	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0

6.6.3.2.2 Wirkstoffbeladung und Veränderung des Wirkstoffgehalts über die Zeit

Die hergestellten Bisoprolol-beladenen Filme enthielten zwischen 4,8 und 5,5 mg Wirkstoff pro Film (n = 6, Mittelwerte, Abbildung 44a). Die RSD der Wirkstoffgehalte innerhalb einer Formulierung fiel mit $\leq 1,5\%$ geringer aus als im Fall der Amlodipin-beladenen Filme, was vermutlich auf die vollständige Löslichkeit des Wirkstoffs in den Nassfilmmassen zurückzuführen ist.

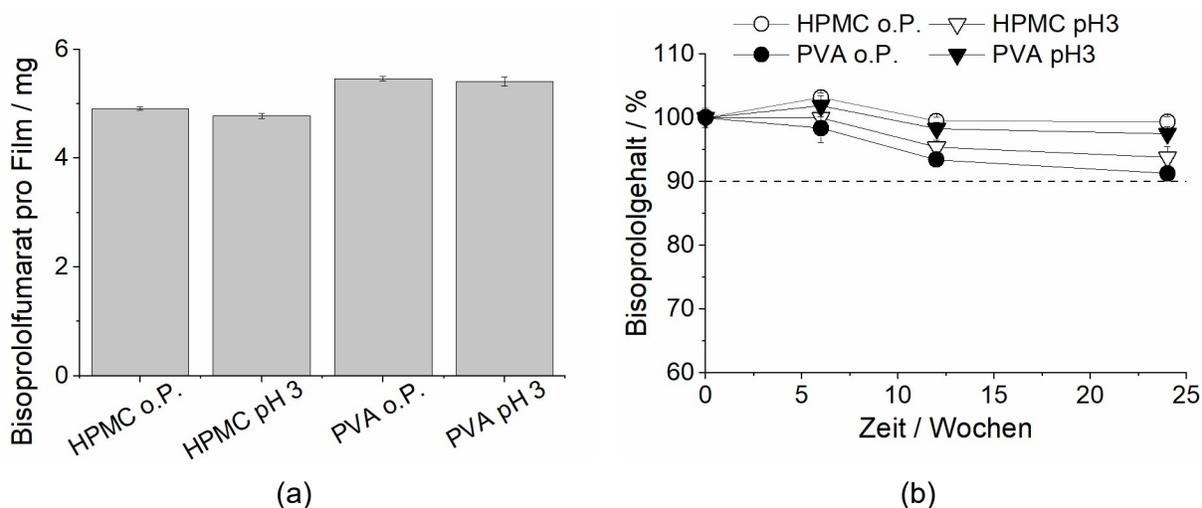


Abbildung 44: (a) anfängliche Wirkstoffbeladung je Film (n = 6, MW \pm s); (b) Bisoprololgehalt nach offener Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. (n = 6, MW \pm s); o.P. = ohne Pufferzusatz.

Nach Lagerung über 24 Wochen betrug der verbleibende Wirkstoffgehalt aller Filmzubereitungen mehr als 90 % (Abbildung 44b), womit alle vier hergestellten Formulierungen zunächst als stabil eingestuft wurden. Auch hier ließen sich jedoch ähnliche Beobachtungen anstellen wie bereits zuvor bei den Amlodipin-beladenen Filmen: Bei Pufferung auf pH 3,0 waren die PVA-basierten Filme signifikant stabiler als die HPMC-basierten Filme, während es sich in den nicht gepufferten

Filmen, mutmaßlich bedingt durch ein saures pH-Milieu in den PVA-basierten Filmen, umgekehrt verhielt. Die Entstehung von Bisoprolol Verunreinigung A, welche in der Literatur als Hauptabbauprodukt unter sauren Bedingungen beschrieben wird [96], konnte aufgrund des Fehlens eines Referenzstandards nicht bestätigt werden. Möglicherweise spielen die in der Literatur beschriebenen Abbaureaktionen bzw. die detektierte Instabilität von Bisoprolol in Anwesenheit von Zitronensäure [94] erst bei höheren Temperaturen oder bei längerer Lagerungsdauer eine relevantere Rolle.

6.6.3.2.3 Fazit zur Stabilität Bisoprolol-beladener Filme

Eine Pufferung der Bisoprolol-haltigen Filme auf einen pH-Wert von 3,0 führte im Fall der HPMC-basierten Filmzubereitungen zu einer Abnahme der Stabilität. Bei den PVA-basierten Filmen hingegen ließ sich dieser Trend nicht beobachten. Insgesamt war die pH-Abhängigkeit der Zersetzung deutlich geringer ausgeprägt als bei den Amlodipin-beladenen Filmen. Alle vier untersuchten Filmzubereitungen enthielten nach 24-wöchiger Lagerung einen verbleibenden Wirkstoffgehalt von > 90 % und zeigten weder visuell wahrnehmbare Veränderungen noch Veränderungen in ihrer Flexibilität, womit sie als ausreichend stabil bewertet wurden.

6.6.3.3 Hydrochlorothiazid-beladene Filme

6.6.3.3.1 Optische Beurteilung

Die HCT-haltigen Filmzubereitungen (Tabelle 17) wurden analog zu den Amlodipin-haltigen Formulierungen hergestellt, indem zunächst alle Hilfsstoffe vollständig gelöst und homogenisiert wurden, bevor der Wirkstoff hinzugefügt, für drei Stunden dispergiert und anschließend der pH-Wert erneut überprüft bzw. eingestellt wurde. Die für Solvent Casting, Trocknung und Zuschnitt gewählten Parameter blieben unverändert. In den getrockneten Filmen der vier hergestellten Filmzubereitungen war das suspendierte Vorliegen des Wirkstoffs klar erkennbar. Die Anzahl der Faltungen zum Bruch betrug für die PVA-basierten Filme und die sauer gepufferten HPMC-basierten Filme ≥ 10 , für die HPMC-basierten nicht gepufferten Filme 7 (Mittelwert). Nach Lagerung über 24 Wochen bei 40 °C / 75 % r.F. wurden keine optischen oder haptischen Veränderungen der HCT-Filme festgestellt.

Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 17: Hydrochlorothiazid-haltige Filmzubereitungen (Massenanteile in %, o.P. = ohne Pufferzusatz).

Substanz	HCT HPMC o.P.	HCT HPMC pH 3,0	HCT PVA o.P.	HCT PVA pH 3,0
HPMC (Pharmacoat® 606)	15,0	15,0	/	/
PVA (PE-05JPS)	/	/	20,0	20,0
Glycerol	6,0	6,0	2,0	2,0
Citronensäure Monohydrat	/	2,10	/	2,1
Hydrochlorothiazid	3,13	3,13	3,13	3,13
NaOH 1M	/	q.s.	/	q.s.
Wasser	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0	ad 100,0

6.6.3.3.2 Wirkstoffbeladung und Veränderung des Wirkstoffgehalts über die Zeit

Der anfängliche mittlere Wirkstoffgehalt der Filme betrug zwischen 5,8 und 7,6 mg Hydrochlorothiazid (Abbildung 45a). Mit einer RSD von 0,9 – 4,4 % lag die Gleichförmigkeit des Gehalts in einem ähnlichen Bereich wie zuvor bei den Amlodipin-beladenen Filmen beobachtet.

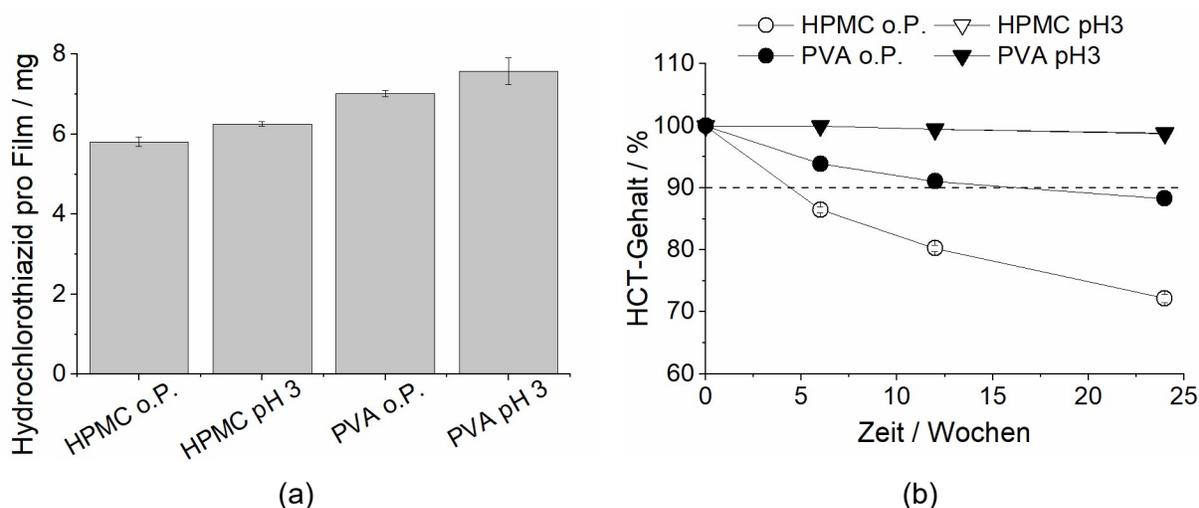


Abbildung 45: (a) anfängliche Wirkstoffbeladung je Film (MW ± s, n = 6); (b) verbleibender HCT-Gehalt nach offener Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. (MW ± s, n = 3 - 6); o.P.= ohne Pufferzusatz.

Den Erwartungen entsprechend war über den Zeitraum von 24 Wochen ein Abbau von Hydrochlorothiazid zu HCT Verunreinigung B nach Ph. Eur. (Salamid) zu sehen, welcher in den Filmen ohne Pufferzusatz deutlich schneller erfolgte als bei den auf pH 3,0 gepufferten Filmen (Abbildung 45b). Neben den Peaks, die sich Hydrochlorothiazid und HCT Verunreinigung B zuordnen ließen, wurden in den HPLC-Chromatogrammen keine weiteren Signale detektiert. Eine Aufsummierung der in den Einzelmessungen erfassten Stoffmengen HCT Verunreinigung B und Hydrochlorothiazid nach 12 Wochen führte zu Wiederfindungsraten im Bereich von 100 ± 6 %, was auf eine hohe Stabilität der Wirkstoffe in den gepufferten Filmen hinweist.

was angesichts der Streuung der Wirkstoffbeladung im zu erwartenden Bereich liegt. Die in der Literatur beschriebene Hydrolyse war somit offenbar die einzige in relevantem Maß ablaufende Abbaureaktion. Formaldehyd als zweites Hydrolyseprodukt wurde aufgrund des Fehlens eines Chromophors mit der verwendeten HPLC-Methode nicht erfasst. Zur Auswertung wurde das Signal für HCT Verunreinigung B zur Berechnung des verbleibenden HCT-Gehalts verwendet, was insbesondere bei geringen Mengen an entstandenem Zersetzungsprodukt zu kleineren Streuungen in den Ergebnissen führte.

Bei Abwesenheit eines Puffers war die PVA-basierte Filmformulierung den HPMC-basierten Filmen bereits nach sechs Wochen signifikant überlegen (verbleibender Wirkstoffgehalt: $94 \pm 0,2$ % bzw. $87 \pm 0,5$ %). Das durch PVA zu erwartende leicht saure pH-Milieu könnte sich hier, anders als bei dem Wirkstoff Amlodipinbesilat, positiv auf die Wirkstoffstabilität ausgewirkt haben. Weitere mögliche Gründe für die höhere Stabilität der PVA-basierten Filme werden in den folgenden Abschnitten diskutiert. Im Verlauf der Lagerung nahm der Gehalt der Filme ohne Pufferzusatz weiter auf bis zu $72 \pm 0,7$ % ab (HPMC-Film). Wurde die Nassfilmmasse gepuffert, so war kein Vorteil mehr für eines der filmbildenden Polymere zu erkennen. Sowohl PVA- als auch die HPMC-basierte, auf pH 3,0 gepufferte Filmformulierung erschienen als geeignet, eine ausreichende Wirkstoffstabilität zu gewährleisten (verbleibender Gehalt nach 24 Wochen: $99 \pm 0,01$ % bzw. $99 \pm 0,1$ %).

6.6.3.3 Fazit zur Stabilität Hydrochlorothiazid-beladener Filme

Die in der Literatur beschriebene und in den durchgeführten Stresstests beobachtete pH-abhängige Hydrolyse von HCT zu HCT Verunreinigung B trat auch in den eingelagerten Filmen auf. Hinweise auf weitere auftretende Abbaureaktionen und -produkte wurden nicht gefunden. Bei Pufferung auf einen geeigneten pH-Wert von 3,0 waren die Filme unabhängig vom verwendeten Filmbildner über den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen stabil. Die PVA-basierten Filme erwiesen sich als mechanisch stabiler und flexibler als die HPMC-basierten Filme.

6.6.4 Evaluierung Stabilitäts-beeinflussender Eigenschaften von Filmen

6.6.4.1 Untersuchung des Wassergehalts

Die Stabilität hydrolysierbarer Wirkstoffe in einer Arzneiform hängt entscheidend von deren Wassergehalt ab [194-196]. Um den Einfluss der eingesetzten Hilfsstoffe auf den Wassergehalt zu untersuchen, wurden die HPMC- sowie PVA-basierten Filmzubereitungen ohne Pufferzusatz sowie mit Pufferung auf pH 3 und pH 6 als Placeboformulierungen hergestellt. Zudem wurde ein auf pH 4,5 gepufferter PVA-Film hergestellt, indem die Substanzen analog zur Formulierung PVA pH 3,0 eingewogen und der Film mittels NaOH 1M anschließend auf pH 4,5 eingestellt wurde. Der

Wassergehalt der Placebofilme wurde mittels Karl-Fischer-Titration untersucht (vgl. Abschnitt 9.2.9.10). Er lag zwischen 4,9 und 9,6 % (Abbildung 46) und somit innerhalb der üblicherweise in der Literatur beschriebenen Werte von etwa 2 – 11 % [75-77]. Bei gleich durchgeführter pH-Einstellung (sowie auch bei den Filmen ohne puffernde Zusätze) wiesen die HPMC-Formulierungen einen höheren Wassergehalt auf als die PVA-basierten Filme. Diese Beobachtung kann nicht alleine auf die verschiedenen Polymere zurückgeführt werden, da sich die Weichmacheranteile in den Formulierungen ebenfalls voneinander unterscheiden. Der Zusatz von Glycerol kann aufgrund seiner hygroskopischen Eigenschaften den Wassergehalt oraler Filme deutlich erhöhen [197]. Gleichzeitig erfüllt das im Film vorhandene Wasser ebenfalls Weichmacherfunktionen [198-200]. Bei Verwendung des gleichen Polymers und Weichmacheranteils erhöhte der Zusatz von Puffersubstanzen, insbesondere bei höheren pH-Werten, den Wassergehalt im Vergleich zu den nicht gepufferten Filmen.

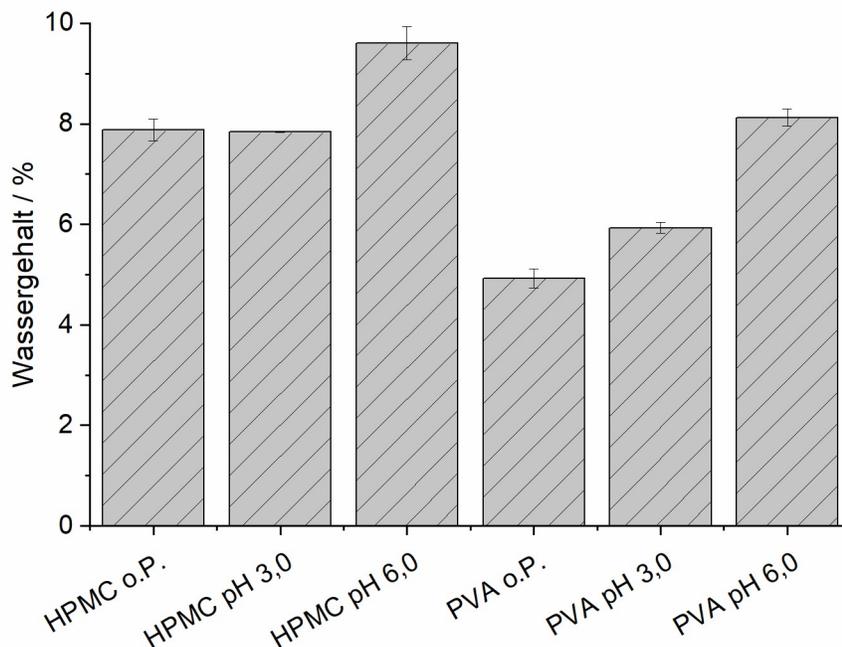


Abbildung 46: Wassergehalt der Placeboformulierungen, bestimmt mittels Karl Fischer-Titration ($n = 6$, $MW \pm s$, o.P. = ohne Pufferzusatz, Standardabweichung bei HPMC pH 3,0 nicht sichtbar).

6.6.4.2 pH-Wert-Bestimmung der Polymerlösungen und -filme

Bei der Herstellung der Filme wurden die pH-Werte der Filmzubereitungen ausschließlich anhand der Nassfilmmassen überprüft bzw. eingestellt. Die angestrebten pH-Werte wurden mittels pH-Meter eingestellt, wobei eine Abweichung um maximal 0,05 pH-Einheiten vom gewünschten Wert toleriert wurde (Tabelle 18). Um eine Aussage über das pH-Milieu (pHeq) in den getrockneten Filmen treffen zu können, wurde der resultierende Oberflächen-pH-Wert zusätzlich durch das

Auflegen angefeuchteter pH-Streifen überprüft (vgl. Abschnitt 9.2.9.11). Um eine höhere Aussagekraft zu erzielen, wurden pH-Streifen verschiedener Hersteller und Skalierungen verwendet.

Tabelle 18: pH-Werte in den Nassfilmmassen sowie den resultierenden Filmen ($n = 3$, $MW \pm s$, o.P. = ohne Pufferzusatz, n.b. = nicht beurteilbar).

Filmformulierung	Filmlösung pH-Sonde ($n = 3$, $MW \pm s^*$)	Film (Auflegemethode)		
		pH-Fix 0-14	pH-Fix 0,0 – 6,0	Chemsolute® 2,5 – 4,5
HPMC o.P.	7,00 ± 0,01	7	n.b.	n.b.
HPMC pH 3	2,99 ± 0,01	3	3,0	3,0
HPMC pH 6	6,01 ± 0,01	6	n.b.	n.b.
PVA o.P.	6,00 ± 0,02	7	n.b.	n.b.
PVA pH 3	2,97 ± 0,01	3	3,0	3,0
PVA pH 4,5	4,54 ± 0,01	5	4,5	4,2
PVA pH 6	6,04 ± 0,01	6	n.b.	n.b.

* Die untersuchten Filmzubereitungen wurden jeweils einfach hergestellt und der pH-Wert durch dreimaliges Eintauchen der Sonde bis zum Erreichen eines für 10 s konstanten Wertes bestimmt.

Während der pH-Wert der nicht gepufferten HPMC-basierten Nassfilmmasse erwartungsgemäß neutral war, reagierte die PVA-basierte Nassfilmmasse aufgrund des Vorliegens von Acetatgruppen (herstellereitig deklarierter Hydrolysegrad 85 – 89 % [192]) leicht sauer. Die mittels Auflegemethode bestimmten pH-Werte wichen um maximal eine Einheit von dem zuvor in der Nassfilmmasse eingestellten pH-Wert ab. Zur Bestimmung des pH-Werts von Filmen mit einem eingestellten pH von ≥ 6 stand nur eine Sorte pH-Streifen zur Verfügung. Aufgrund der großschrittigen Unterteilung der pH-Streifen (Ablesbarkeit = 1 für pH-Fix 0-14; 0,3 für pH-Fix 0,0 – 6,0 und Chemsolute® 2,5 – 4,5) handelt es sich insgesamt um ein wenig präzises Messverfahren, welches lediglich eine grobe Einschätzung des tatsächlichen pH_{eq} -Werts der Filme ermöglicht. Eine durch die Trocknung bedingte Verschiebung des pH_{eq} -Werts im Vergleich zum anfänglich eingestellten pH der Nassfilmmasse war jedoch nicht zu erkennen. Der zugesetzte Citratpuffer wurde somit als geeignet für die pH-Wert-Einstellung der entwickelten Filmzubereitungen bewertet.

6.6.5 Fazit aus den Voruntersuchungen

Die in den vorangehenden Abschnitten beschriebenen Untersuchungen bestätigten, dass sowohl das pH-Milieu als auch das verwendete filmbildende Polymer einen Einfluss auf die Stabilität der hergestellten Filme hatten. Erwartungsgemäß war HCT im Sauren (pH 3) stabiler als im

annähernd neutralen Bereich (pH 6-7), während es sich für Amlodipin umgekehrt verhielt. Für Bisoprolol konnte eine relevante pH-abhängige Zersetzung ($\geq 10\%$) zwar im Rahmen von Stresstests, nicht aber in den hergestellten Filmen nachgewiesen werden. Hierzu ist anzumerken, dass die in der Literatur beschriebene Zersetzung [95, 96] lediglich für hohe Temperaturen und / oder in gelöstem Zustand untersucht wurde. Unter milderer Lagerungsbedingungen und bei für pharmazeutische Produkte üblichen pH-Werten schien die beschriebene Zersetzung keine relevante Rolle zu spielen. Ein eindeutiger Einfluss des verwendeten Filmbildners auf die Stabilität konnte hingegen für den Wirkstoff Bisoprolol verifiziert werden. Amlodipin und HCT waren unter geeigneten pH-Bedingungen sowohl in den HPMC-basierten als auch in den PVA-basierten Filmen stabil, unter ungünstigeren pH-Bedingungen erwiesen sich die PVA-Formulierungen als stabiler. Anzunehmen ist, dass insbesondere für die hydrolytische Zersetzung von HCT zu HCT Verunreinigung B neben den chemischen Eigenschaften des verwendeten Filmbildners auch der je nach Formulierung unterschiedliche Wassergehalt der Filme eine wichtige Rolle spielt. Dieser war bei den HPMC-basierten Filmen (bei gleicher Menge an zugesetztem Puffer) höher als bei den PVA-basierten Filmen. Des Weiteren könnte der in der Nassfilmmasse gemessene leicht saure pH-Wert der PVA-haltigen Ansätze zu der geringeren Stabilität von Aml und Biso in den nicht gepufferten PVA-basierten Filmen, verglichen mit den nicht gepufferten HPMC-Filmen, geführt haben.

Die in den vorangehenden Abschnitten dargestellten Ergebnisse unterstreichen die potentiellen Vorteile einer räumlichen Trennung instabiler Wirkstoffe, welche eine geeignete pH-Wert-Einstellung der jeweiligen Bereiche ermöglichen würde. Eine solche Trennung sollte im Folgenden anhand der Wirkstoffe Amlodipinbesilat und Hydrochlorothiazid umgesetzt werden. Außerdem wurden auf verschiedene pH-Werte gepufferte Filme hergestellt, welche ebenfalls Aml und HCT enthielten, jedoch keine Unterteilung innerhalb des Films aufwiesen. Diese wurden als Referenzfilme ebenfalls auf ihre Stabilität untersucht.

6.6.6 Wirkstoffstabilität in Tandemfilmen und konventionell hergestellten Filmen

6.6.6.1 Bestimmung des anfänglichen Wirkstoffgehalts

Basierend auf den Stabilitätsdaten der im vorherigen Abschnitt beschriebenen Filmzubereitungen wurden die folgenden Filme mit einer Kombination aus Aml und HCT hergestellt (Tabellen 19 + 20).

Tabelle 19: Zusammensetzung der konventionell hergestellten Filme mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid (Massenanteile in %).

Ausgangsstoffe	Konventioneller Film pH 3,0	Konventioneller Film pH 4,5	Konventioneller Film pH 6,0
PVA (PE-05JPS)	20,0	20,0	20,0
Glycerol	2,0	2,0	2,0
Citronensäure monohydrat	2,1	2,1	/
Trinatriumcitrat Dihydrat	/	/	2,9
Amlodipinbesilat	1,67	1,67	1,67
Hydrochlorothiazid	2,08	2,08	2,08
NaOH 1M	q.s.	q.s.	/
HCl 1M	/	/	q.s.
Wasser	Ad 100,0	Ad 100,0	Ad 100,0

Tabelle 20: Zusammensetzung der Tandemfilm-Formulierungen mit Amlodipin und Hydrochlorothiazid (Massenanteile in %).

Ausgangsstoffe	Tandemfilm Aml	Tandemfilm HCT
PVA (PE-05JPS)	20,0	20,0
Glycerol	2,0	2,0
Citronensäure Monohydrat	/	2,1
Trinatriumcitrat Dihydrat	2,9	/
Amlodipinbesilat	4,37	/
Hydrochlorothiazid	/	6,43
NaOH 1M	q.s.	/
HCl 1M	/	q.s.
Wasser	Ad 100,0	Ad 100,0

Die konventionellen Filme wurden bei einer Rakelhöhe von 650 µm ausgezogen und in Filmstücke von 20 x 30 mm zugeschnitten. Gemäß der im Methodenteil beschriebenen Näherung ergab sich somit ein ungefähr zu erwartender Gehalt von 5,0 mg Aml und 6,25 mg HCT pro Film.

Die Nassfilmmassen mit Aml bzw. HCT zur Herstellung von Tandemfilmen wurden bei hoher Geschwindigkeit gerührt, bis sich das Volumen der Polymersuspension durch das Einbringen von Luft annähernd verdoppelte. Durch die auf diese Weise erhöhte Viskosität der so erzeugten Schäume im Vergleich zu den zuvor aufgezogenen Nassfilmmassen sollte ein Verlaufen der Suspensionen verhindert und eine noch bessere Trennung der beiden Kompartimente erzielt werden. Die so aufgeschäumten Nassfilmmassen wurden unmittelbar danach bei einer Rakelhöhe von 975 µm als Tandemfilme ausgezogen. Der jeweils benötigte Anteil Wirkstoff in der Nassfilmmasse zum Erreichen einer Dosis von 5,0 mg Aml und 6,25 mg HCT wurde zuvor experimentell bestimmt. Die auf diese Weise hergestellten Tandem-Schaumfilme wurden zweifach hergestellt und im Anschluss der AV-Wert berechnet. Auch die auf pH 4,5 gepufferten Filme wurden zweifach hergestellt (jeweils mit (1) und (2) bezeichnet).

In Abbildung 47 sind die zu Beginn erhaltenen Wirkstoffgehalte der Filme mit und ohne räumliche Trennung von Aml und HCT dargestellt.

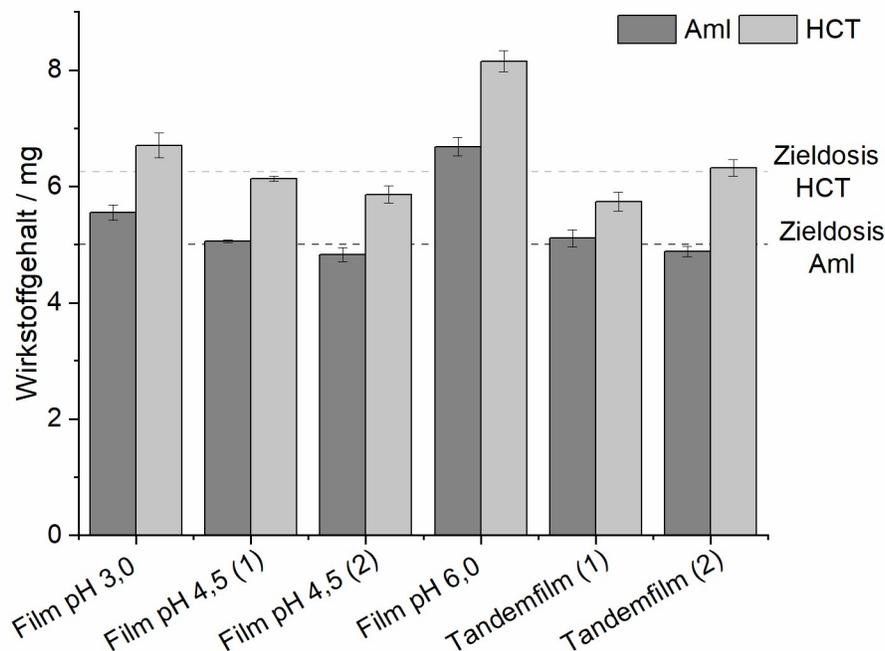


Abbildung 47: Anfängliche Wirkstoffbeladung je Film (n = 6 - 10, MW ± s).

Die Formulierungen für die konventionell hergestellten Filme unterschieden sich ausschließlich in ihrem Pufferzusatz. Für ihre Herstellung wurde die theoretisch benötigte Wirkstoffmenge für einen

Film mit 5,0 mg Aml und 6,25 mg HCT berechnet, wobei dieser theoretisch anzunehmende Wirkstoffgehalt nur für die Filme mit einem pH von 3,0 und 4,5 annähernd erreicht wurde. Der deutlich abweichende Gehalt in den auf pH 6,0 gepufferten Filmen ist vermutlich auf die unterschiedlichen Viskositäten der Polymersuspensionen zurückzuführen.

Für die Tandemfilme wurde ebenfalls ein Gehalt von 5,0 mg Aml und 6,25 mg HCT angestrebt. Um die Reproduzierbarkeit der Tandemfilm-Herstellung zu untersuchen, wurden zwei Ansätze der gleichen Zusammensetzung an verschiedenen Arbeitstagen hergestellt. Die resultierenden Filme wurden gemäß Arzneibuch auf die Gleichförmigkeit ihrer Wirkstoff-Gehalte [159] untersucht. Mit AV-Werten ≤ 8 für Aml und ≤ 13 für HCT bestanden beide hergestellten Chargen die Prüfung im ersten Durchgang (Abbildung 48b). Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Herstellungsverfahren von Tandemfilmen wurde somit als reproduzierbar beurteilt. Der Vergleich der Variationskoeffizienten zeigte, dass die Herstellung der Tandemfilme nicht zu höheren Schwankungen im Wirkstoffgehalt führte (Abbildung 48a). Trotz vorangehendem Aufschäumen der Nassfilmmassen und erhöhter Anforderungen an einen präzisen Zuschnitt, welcher bei den Tandemfilmen manuell durchgeführt werden musste, traten keine größeren Streuungen im Vergleich zu den konventionell hergestellten Filmen auf.

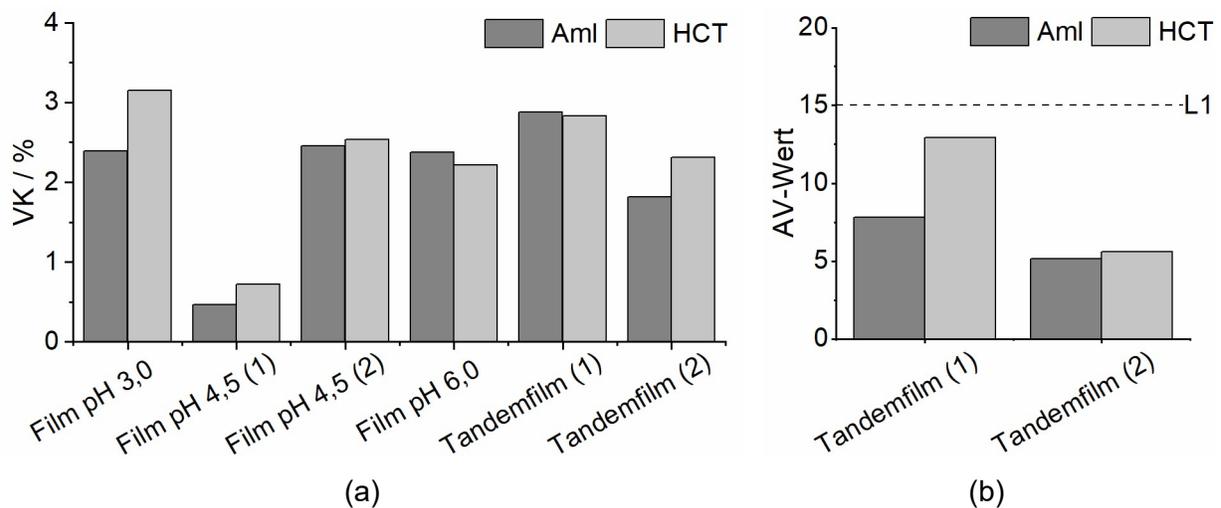


Abbildung 48: (a) Variationskoeffizienten (VK) der Wirkstoffgehalte; (b) AV-Werte der Tandemfilme.

6.6.6.2 Langzeitstabilität der Kombinationsfilme

Die konventionell hergestellten Filme sowie die Tandem-Schaumfilme wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten eingelagert und nach jeweils drei Monaten visuell sowie in Hinblick auf ihren Wirkstoffgehalt und eventuelle Zersetzungsprodukte verglichen. Bereits bei visueller Betrachtung ließ sich das Auftreten von Abbaureaktionen anhand der auftretenden Farbveränderungen beobachten (Abbildungen 49 + 50). Da die Belichtungsverhältnisse

tagesabhängigen Schwankungen unterlagen, sind die Aufnahmen nicht zur alleinigen quantitativen Beurteilung des Abbaus geeignet. Dennoch liefern sie einen ersten Eindruck über das Deformationsverhalten der Filme (Einrollen infolge der Lagerung bei hoher Luftfeuchte) sowie die auftretende Zersetzung.

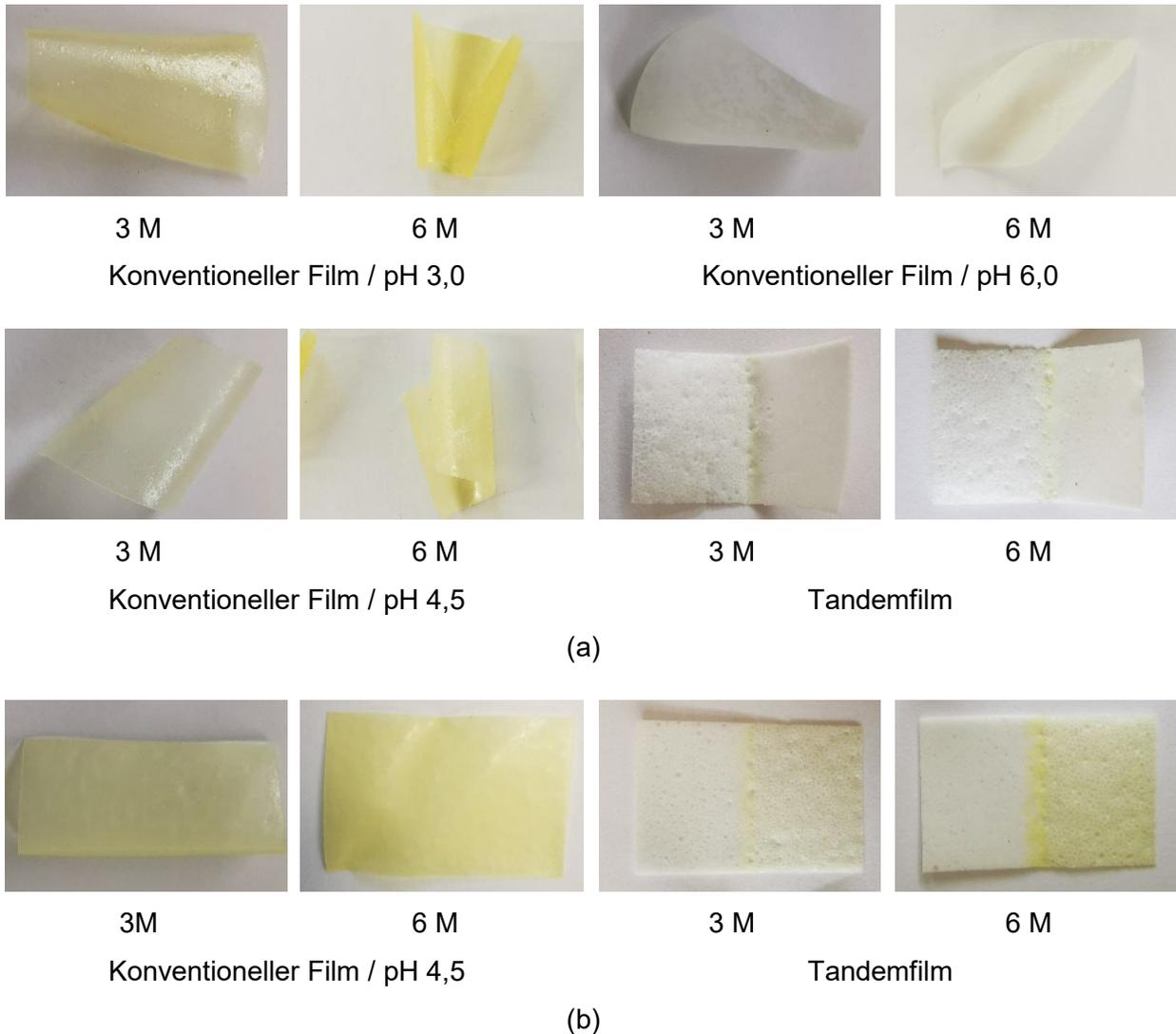


Abbildung 49: Visueller Vergleich von konventionellen Filmen und Tandemfilmen nach Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. (a) Aussehen nach offener und lichtgeschützter Lagerung; (b) Aussehen nach Lagerung im Aluminiumblister.

Bei visueller Untersuchung der konventionell hergestellten Filme war deutlich erkennbar, dass eine Pufferung auf höhere pH-Werte mit einer geringeren Gelbfärbung im Verlauf der Lagerung einherging. Überraschenderweise trat unter denselben Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen (40 °C / 75 % r.F.) nach drei- bzw. sechsmonatiger Lagerung im Aluminiumblister eine stärkere Gelbverfärbung auf als bei offener Lagerung im Rollrandglas. Dies war sowohl bei den konventionell hergestellten Filmen (pH 4,5) als auch bei den Tandemfilmen sichtbar. Dass eine höhere Luftfeuchtigkeit die Stabilität von Amlodipinbesilat positiv beeinflusst,

erscheint unwahrscheinlich. Eine mögliche Erklärung der Beobachtung stellt die Löslichkeit der verwendeten Puffersubstanzen dar. Die verwendete Zitronensäure ist mit $> 1000 \text{ g/l}$ [201] besser löslich als Natriumcitrat Dihydrat (720 g/l [202]). Vernachlässigt man mögliche hygroskopische Effekte der beiden Wirkstoffe, so liegt der anzunehmende Restwassergehalt bei etwa 8 % (vgl. Abschnitt 6.6.4). Die eingesetzte Menge Natriumcitrat wäre in diesem Fall nicht vollständig im Wasseranteil löslich. Ein Einfluss der verschiedenen Lagerbedingungen auf die Restfeuchte in den Filmen ist anzunehmen. Möglicherweise kam es bei Lagerung der Filme in den Aluminiumblisten zu einer Rekristallisation von Natriumcitrat und somit zu einer unerwünschten pHeq-Wert-Absenkung, während dieses Phänomen in den bei hoher Luftfeuchtigkeit offen gelagerten Filmen nicht oder in geringerem Ausmaß auftrat. Im Rahmen einer weiterführenden Formulierungsentwicklung wäre somit die Ermittlung der optimalen Menge an Puffersubstanzen notwendig, um pH-Verschiebungen zu vermeiden. Bei Lagerung unter mildereren Bedingungen (25 °C / 60 % r.F. im Aluminiumblister) war lediglich eine sehr schwache Gelbverfärbung der konventionell hergestellten Filme nach 6 Monaten sichtbar (Abbildung 50).

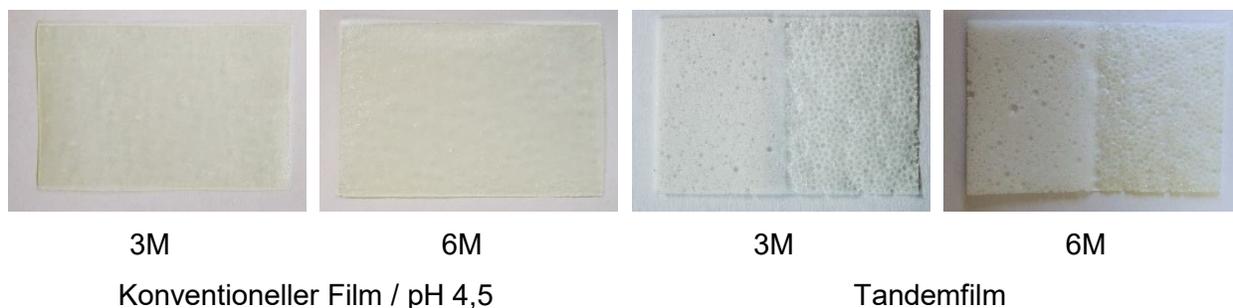


Abbildung 50 Visueller Vergleich von konventionellen Filmen und Tandemfilmen nach Lagerung bei 25 °C / 60 % r.F. im Aluminiumblister.

Eine weitere Beobachtung war die Ausbildung einer gelb gefärbten Linie von etwa 2 mm Breite in der Mitte der Tandemfilme, welche erstmalig nach dreimonatiger Lagerung bei 40 °C festgestellt wurde (Abbildung 49). Die Verfärbung deutet darauf hin, dass in diesem Bereich vermehrt Amlodipin zersetzt wurde. Mögliche Ursachen sind sowohl eine partielle Vermischung der beiden Kompartimente während der Herstellung als auch eine Migration der Wirkstoffe oder Puffersubstanzen im Verlauf der Lagerung. Eine herstellungsbedingte Vermischung beider Kompartimente wurde durch das vorangehende Aufschäumen der Nassfilmmassen und die Verkürzung der Trocknungsdauer durch Beheizung der Filmziehbank auf 40 °C bereits so weit wie möglich reduziert. Da die beiden Wirkstoffe suspendiert vorlagen, erschien eine Diffusion von Pufferbestandteilen – und damit verbunden eine pH-Änderung im mittleren Bereich der Tandemfilme – als wahrscheinlichste Ursache für die Zersetzung. In den folgenden Abschnitten wurden mögliche Änderungen des pHeq-Werts sowie der Wirkstoffverteilung näher untersucht.

Bei Quantifizierung des verbleibenden Wirkstoffgehalts nach dreimonatiger bzw. sechsmonatiger Lagerung mittels HPLC wurden ebenfalls deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung und den Lagerungsbedingungen detektiert. Bei offener Lagerung bei 40 °C / 75 % r.F. war bereits nach 3 Monaten erkennbar, dass ausschließlich in den Tandemfilmen keine signifikante Abnahme des Gehalts an Aml und HCT stattgefunden hatte (Abbildung 51). In allen konventionell hergestellten Filmen betrug der Restgehalt von mindestens einem der beiden Wirkstoffe weniger als 90 % des Ursprungsgehalts. Nach sechs Monaten betrug der verbleibende Gehalt beider Wirkstoffe in den Tandemfilmen weiterhin > 90 %, wenngleich mit einem Restgehalt von $93 \pm 2,9$ % Amlodipin bereits ein partieller Abbau erkennbar war. In den konventionell hergestellten Filmen nahm der Wirkstoffgehalt weiter stark ab auf bis zu $51 \pm 1,5$ % (Aml) bzw. $77 \pm 0,6$ % (HCT) nach 6 Monaten. Die Einstellung auf einen pH-Wert von 4,5, welcher einen Kompromiss zwischen den Stabilitätsoptima beider Wirkstoffe darstellen sollte, führte nicht zu einer ausreichenden Stabilität der Wirkstoffe in den Filmzubereitungen. Der verbleibende Gehalt beider Wirkstoffe war in diesen Filmen mit < 90 % nach 3 Monaten und < 80 % nach 6 Monaten deutlich niedriger als bei Pufferung auf den für den jeweiligen Wirkstoff geeigneten pH-Wert.

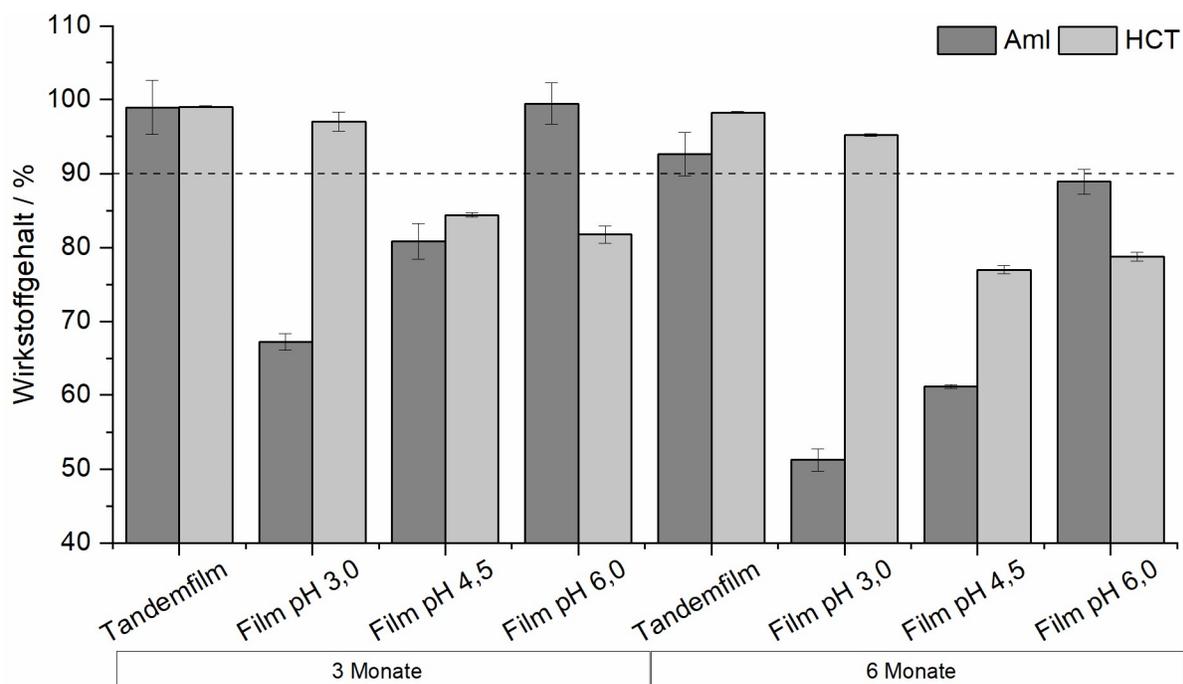


Abbildung 51: In den konventionell hergestellten Filmen und Tandemfilmen verbleibender Gehalt an Aml und HCT nach 3 bzw. 6 M offener Lagerung bei 40 °C / 75 % relativer Feuchte (n = 6, MW ± s).

Bei der Abbaureaktion von Hydrochlorothiazid zu HCT Verunreinigung B handelt es sich um eine pH-abhängige Hydrolysereaktion (vgl. Abschnitt 4.5). Durch Ausschluss von Feuchtigkeit, wie hier durch das Abpacken in einen Aluminiumblister, ist somit eine Verbesserung der Wirkstoffstabilität

zu erwarten. Diese konnte (für eine Lagerung bei 40 °C und 75 % r.F.) bestätigt werden. In den verblisternten konventionellen Filmen aus der Nassfilmmasse, welche auf einen pH-Wert von 4,5 gepuffert wurde, wurden nach sechs Monaten lediglich 6,4 % Hydrochlorothiazid zu HCT Verunreinigung B zersetzt (Abbildung 52), während sich bei offener Lagerung im selben Zeitraum 23,0 % zersetzten (Abbildung 51).

Die Zersetzung von Amlodipin wurde durch die Primärverpackung hingegen nicht reduziert. Entgegen der ursprünglichen Erwartungen war der verbleibende Restgehalt der vor Feuchtigkeit geschützt gelagerten Filme mit 57,9 % (konventionelle, auf pH 4,5 gepufferte Filme) bzw. 86,8 % (Tandemfilme) nach 6 Monaten sogar etwas niedriger als in den offen gelagerten Filmen (61,1 % bzw. 92,6 %). Der Unterschied war in beiden Fällen statistisch signifikant ($p < 0,01$) und bestätigte die visuellen Beobachtungen des Verfärbungsverhaltens der Filme (stärkere Gelbfärbung der Filme bei Lagerung im Blister). Wie vorangehend beschrieben, könnte eine durch Auskristallisation von Puffersubstanzen bedingte pH_{eq} -Wert-Verschiebung eine stärkere Zersetzung von Amlodipin in den verpackten Filmen herbeigeführt haben.

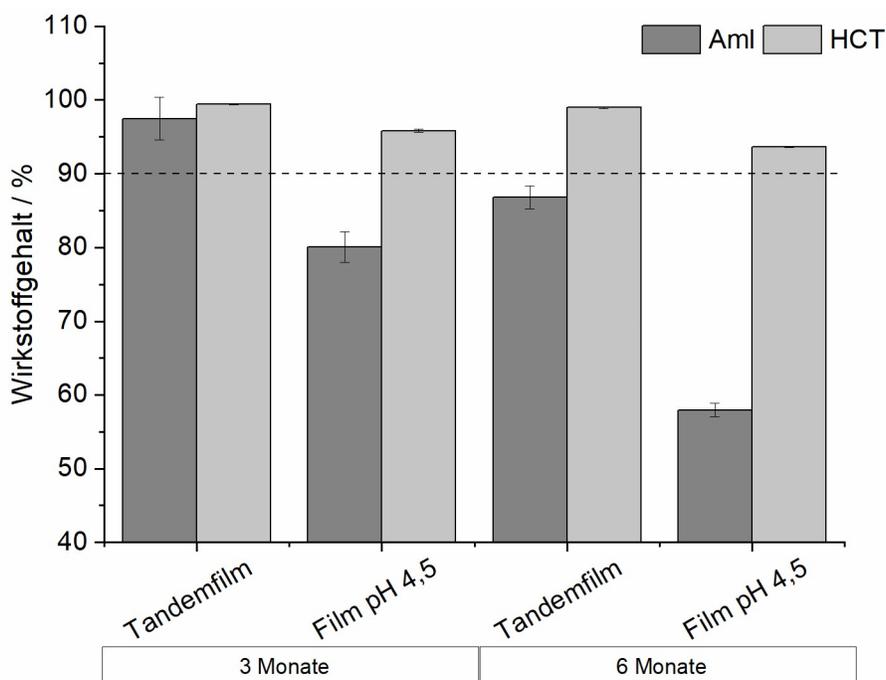


Abbildung 52: Verbleibender Gehalt Aml und HCT nach 3 bzw. 6M Lagerung im Aluminiumblister bei 40 °C / 75 % relativer Feuchte ($n = 6$, $MW \pm s$).

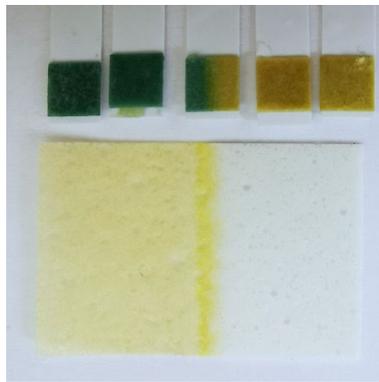
Unter Langzeit-Bedingungen (25 °C / 60 % r.F.) wurde nach sechsmonatiger Lagerung in keinem der hergestellten Filme ein Abbau von Aml und HCT auf weniger als 90 % des Restgehalts festgestellt. Der Anteil an zu HCT Verunreinigung B hydrolysiertem Wirkstoff betrug sowohl in den Tandemfilmen als auch in den auf pH 4,5 gepufferten konventionell hergestellten Filmen nach

sechs Monaten weniger als 1 %. Im Hinblick auf die Stabilität des Amlodipins hingegen waren die Tandemfilme den konventionell hergestellten Filmen deutlich überlegen. Während in den Tandemfilmen nach 6 Monaten noch $98 \pm 2,4$ % des ursprünglichen Wirkstoffgehalts nachgewiesen wurden, war in den auf pH 4,5 gepufferten, konventionell hergestellten Filmen nur noch $92 \pm 0,8$ % des ursprünglichen Gehalts vorhanden. Insgesamt wurden neben den Tandemfilmen auch die auf pH 4,5 gepufferten, konventionell hergestellten Filme über den betrachteten Zeitraum als stabil beurteilt (verbleibender Wirkstoffgehalt > 90 %). Gemäß ICH-Guideline sollte unter diesen Langzeit-Bedingungen eine Lagerdauer von mindestens 24 Monaten untersucht werden [189]. Für solche Lagerzeiträume, wie sie beispielsweise im Rahmen einer Arzneimittelzulassung untersucht werden, ist angesichts der Zersetzung von 8 % des Amlodipins nach nur 6 Monaten unter milden Lagerbedingungen ein deutlicher Vorteil für die neu entwickelten Tandemfilme gegenüber den auf pH 4,5 gepufferten konventionell hergestellten Filmen zu erwarten.

6.6.6.3 Überprüfung des Oberflächen-pH-Werts

Um zu überprüfen, inwiefern sich der eingestellte pH-Wert der Tandemfilme in Abhängigkeit von den gewählten Lagerungsbedingungen ändert, wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Oberflächen-pH-Wert-Untersuchungen mittels Auflegen von angefeuchteten Indikatorstreifen durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden an den Tandemfilmen sowie an den konventionell hergestellten Filmen durchgeführt.

Die Filme wurden nach Einlagerung in Aluminiumblister unter Stressbedingungen sowie unter Langzeitbedingungen untersucht. Sowohl nach zehntägiger Lagerung unter Stressbedingungen (80 °C) als auch nach etwa zehnmonatiger Lagerung unter milden Bedingungen (25 °C / 60 % r.F.) wurde keine eindeutig erkennbare pH-Wert-Veränderung detektiert (Abbildung 53). In beiden Fällen konnte eine mögliche durch Diffusion von Puffersubstanzen bedingte pH-Verschiebung auf den Bereich des etwa 5 mm breiten mittig aufgelegten pH-Streifens eingegrenzt werden. Die gelbe, leicht verschwommen erscheinende Linie in den Tandemfilmen nach Lagerung auf 80 °C ist dennoch ein deutlicher Hinweis auf eine beginnende, temperaturabhängige Elektrolytverschiebung, welche einen verstärkten Abbau von Amlodipin bewirkte.

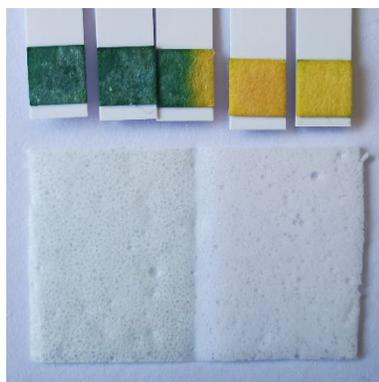


Chemsolute® pH 2,5 – 4,5



pH-Fix 0,0 – 6,0 (pH-Bereich 0,0 – 6,0)

(a)



Chemsolute® pH 2,5 – 4,5



pH-Fix 0,0 – 6,0 (pH-Bereich 0,0 – 6,0)

(b)

Abbildung 53: Verfärbung der pH-Indikatorstreifen nach Auflegen auf die Tandemfilme.
(a) Nach zehntägiger Lagerung der Filme bei 80 °C im Aluminiumblister; (b) nach zehnmonatiger Lagerung bei 25 °C / 60 % r.F. im Aluminiumblister.

Verglichen mit mehrschichtigen Filmen, welche in aller Regel eine Trockenfilmdicke von < 1 mm aufweisen, könnten Tandemfilme somit einen deutlichen Vorteil hinsichtlich der Wirkstoffstabilität aufweisen. Bei gleicher zurückgelegter Wegstrecke der Puffersalze würde sich im Fall der Tandemfilme ein deutlich geringerer Anteil des Films hinsichtlich des pHeq-Werts verändern. Mit den Untersuchungen wurde gezeigt, dass die mutmaßliche Diffusion von in der Matrix gelösten Bestandteilen so langsam ablief, dass eine ausreichende Stabilität der pH-Wert-Einstellung unter milden Lagerungsbedingungen (25 °C / 60 % r.F.) und bei Verwendung einer geeigneten Primärverpackung für mindestens 10 Monate gewährleistet war.

6.6.6.4 Betrachtung der Wirkstoffverteilung im Tandemfilm

Die Verteilung der Wirkstoffe Aml und HCT in den Tandemfilmen wurde mittels Raman-Mikroskopie untersucht. Die mit Hilfe von Reinsubstanzen aufgenommenen Raman-Spektren ermöglichten eine Unterscheidung von Aml, HCT und dem Filmbildner PVA (Abbildung 54).

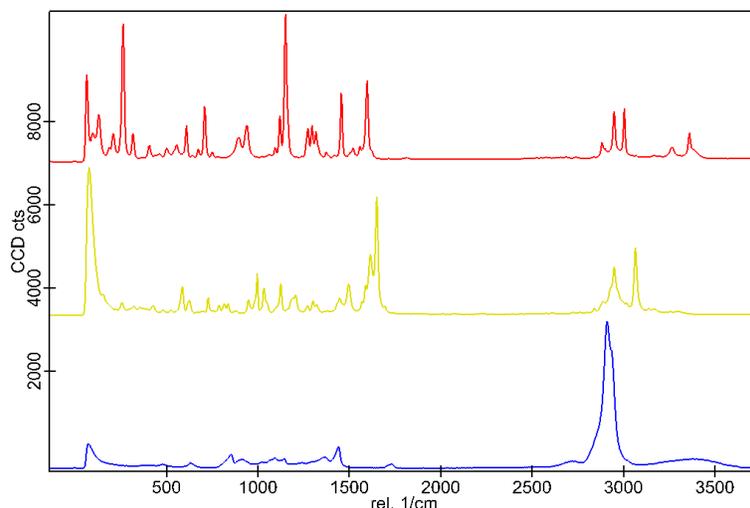


Abbildung 54: Ramanspektren von HCT (rot), Amlodipin (gelb) und PVA (blau).

Anschließend wurde ein 4 x 4 mm großes Filmsegment im Grenzbereich der beiden Kompartimente analysiert. Die mittels Raman-Mikroskopie erstellten Darstellungen bestätigten das getrennte und partikuläre Vorliegen von Aml und HCT, wobei sich ein Grenzbereich von etwa 1 mm Länge feststellen ließ, in welchem beide Wirkstoffe vermischt vorlagen (Abbildung 55a).

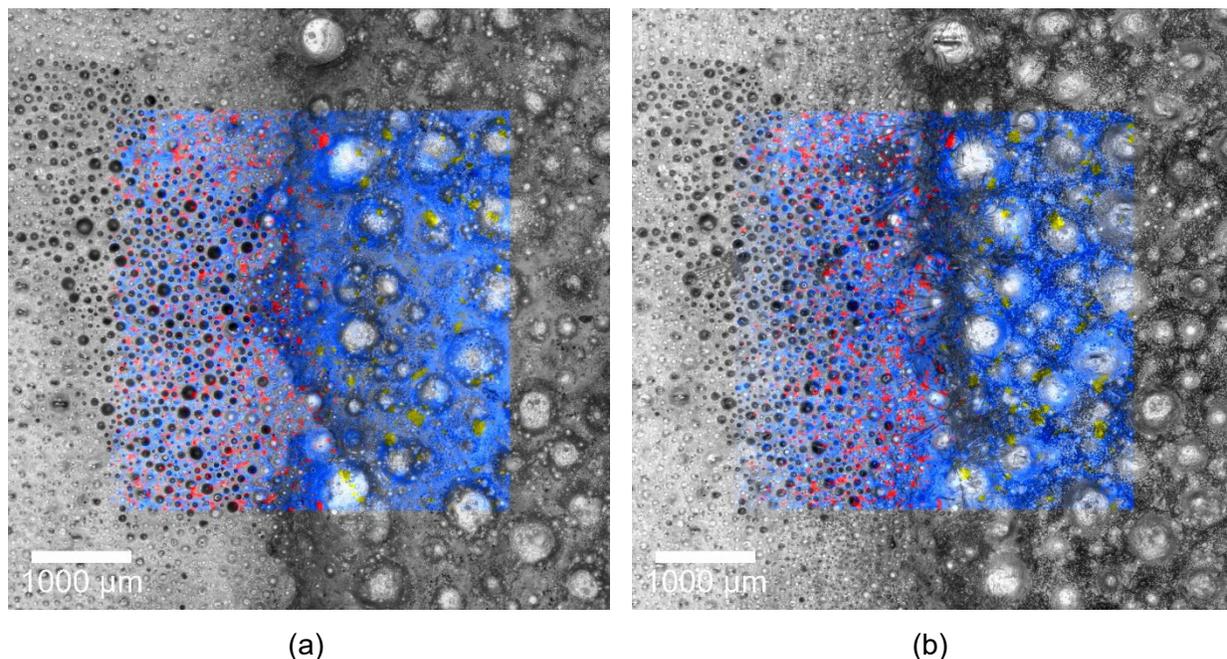


Abbildung 55: Wirkstoffverteilung von Amlodipin (gelb) und HCT (rot) in den Tandemfilmen. (a) Messung 3 Wochen nach der Herstellung; (b) Messung nach etwa zehntonatiger Lagerung.

Auch nach neunmonatiger offener Lagerung unter Umgebungsbedingungen lagen die Wirkstoffe weitestgehend getrennt voneinander vor (Abbildung 55b). Aufgrund der unterschiedlichen Porengröße der entstandenen Schäume ließen sich auch die beiden aneinandergrenzenden

PVA-Matrizes optisch voneinander unterscheiden. Die mikroskopischen Aufnahmen wurden an dem gleichen Bildausschnitt desselben Films aufgenommen. Eine Zu- oder Abnahme der Partikelgrößen, welche auf ein nachträgliches Auflösen des Wirkstoffs im Polymer oder Rekristallisationsvorgänge hinweisen würde, wurde nicht detektiert. Aufgrund der vergleichsweise großen aufgenommenen Fläche und somit geringer Bildauflösung war es nicht möglich, kleine Wirkstoffpartikel ($\varnothing < 20 \mu\text{m}$) oder in der Matrix gelösten Wirkstoff (WS) darzustellen. Eine teilweise Diffusion von in der Matrix gelöstem WS konnte somit nicht vollständig ausgeschlossen werden. In den Aufnahmen ist erkennbar, dass sich zum Teil HCT-Partikel in dem dunkler erscheinenden, rechten Bereich des Tandemfilms detektieren ließen. Eine teilweise Vermischung der Segmente ließ sich offenbar trotz Aufschäumen der Nassfilmmassen nicht verhindern. Es ist anzunehmen, dass diese teilweise Vermischung über eine Strecke von bis zu etwa 1 mm im Falle der Tandemfilme einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Stabilität des Wirkstoffs hat, da der größte Teil des Wirkstoffs im für den Wirkstoff geeigneten Teil des Films verblieb. Im Falle von Mehrschichtfilmen ließe eine Vermischung über eine ähnliche Wegstrecke weitaus größere Stabilitätsprobleme erwarten, da dies angesichts der geringen Trockenfilmdicke oraler Filme eine nahezu vollständige Vermischung der Wirkstoffe bedeuten würde. Um eine Vermischung der Wirkstoffe in den Tandemfilmen auszuschließen, könnte durch eine Anpassung des Rakeleinsatzes ein weiteres Zwischensegment in den Film eingebracht werden. Anders als beim Hinzufügen einer Trennschicht in Mehrschichtfilme würde hierdurch bei der Herstellung kein zusätzlicher Zeitaufwand aufgrund eines weiteren Beschichtungs- und Trocknungsschrittes entstehen.

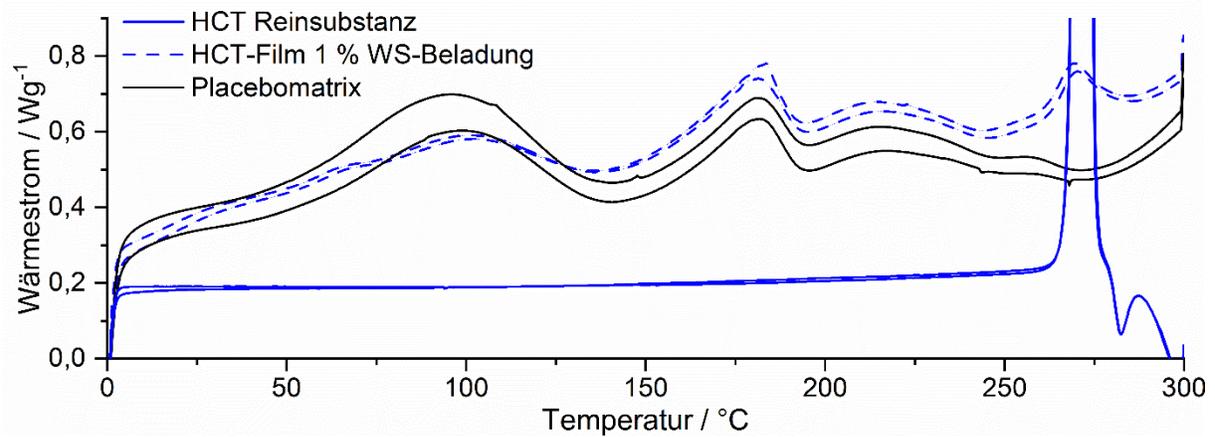
Neben der Wirkstoffverteilung lieferten die Aufnahmen auch Informationen über die physikalische Stabilität der Filme. Nach 10 Monaten wurden an der Grenzfläche zwischen beiden Segmenten feine schwarze Linien sichtbar (Abbildung 55b), welche auf die Entstehung von Mikrorissen in der Polymermatrix hindeuteten. Makroskopisch waren diese Risse nicht wahrnehmbar und die Tandemfilme waren unabhängig von den gewählten Lagerungsbedingungen über mindestens 6 Monate flexibel.

6.6.6.5 Dynamische Wärmestromdifferenzkalorimetrie zur Erfassung gelöster WS

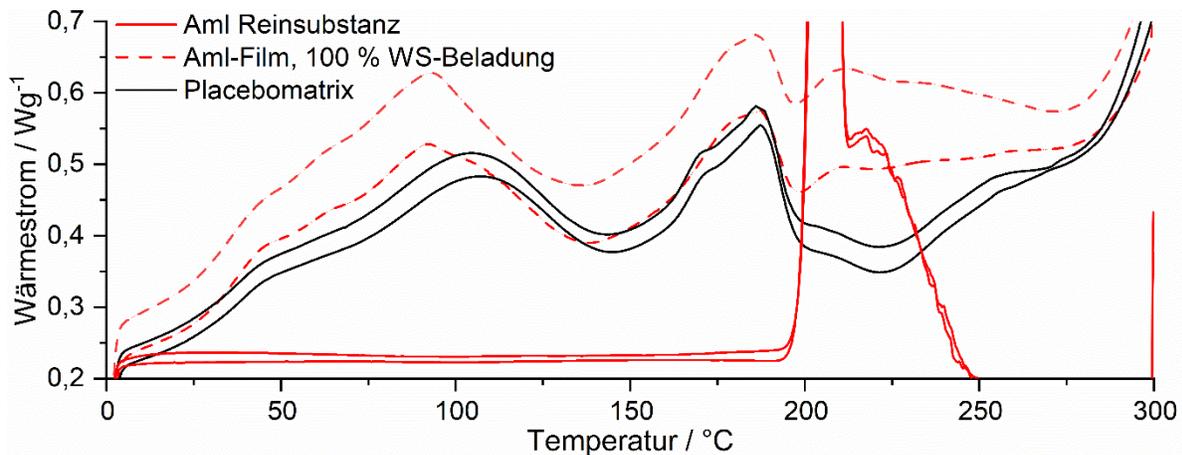
Um ein mögliches Vorliegen von in der Polymermatrix gelöstem Wirkstoff – und somit eine potentielle Diffusion von Wirkstoffen innerhalb der Tandemfilme - beurteilen zu können, wurden Proben mit unterschiedlichen Anteilen an Aml und HCT hergestellt und mittels DSC charakterisiert. Insgesamt wurden Proben mit 1 %, 5 %, 10 % und 100 % Wirkstoff bezogen auf den jeweiligen Wirkstoffanteil in den zuvor hergestellten Tandemfilmen hergestellt. Alle weiteren

Bestandteile entsprachen in Art und Menge den Tandemfilm-Formulierungen. Zusätzlich wurden die beiden Wirkstoffe als Reinsubstanzen mit denselben DSC-Einstellungen charakterisiert.

Bei Untersuchung der HCT-haltigen Filme ließen die DSC-Chromatogramme den Schmelzpunkt des Wirkstoffs selbst in den Filmen mit nur 1 % HCT-Gehalt bezogen auf die Tandemfilm-Formulierung deutlich erkennen (Abbildung 56a). Der detektierte Schmelzpunkt von 270 °C wies dabei eine gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten von 263 – 275 °C auf [203]. Für die Reinsubstanz wurde ebenfalls ein Schmelzpunkt von 270 °C ermittelt. Hinweise auf eine Interaktion zwischen Hydrochlorothiazid und den sonstigen Matrixbestandteilen wurden somit nicht detektiert.



(a)



(b)

Abbildung 56: DSC-Chromatogramme von (a) HCT-Reinsubstanz, Placebofilm und Film mit 1 % Wirkstoffbeladung und (b) Amlodipin-Reinsubstanz, Placebofilm und Film mit 100 % Wirkstoffbeladung ($n = 2$, Darstellung der Einzelkurven).

Bei Untersuchung der Amlodipin-beladenen Filme hingegen ließ sich lediglich für den Film mit 100 % Wirkstoffbeladung ein schwaches endothermes Ereignis bei etwa 211 °C identifizieren, welcher dem Schmelzpunkt von Amlodipin zugeordnet wurde (Abbildung 56b). Der für die Amlodipinbesilat-Reinsubstanz detektierte Schmelzpunkt lag bei 206 °C (Literaturwert: 198 - 203 °C [92]). Die Chromatogramme der Filme mit einem geringeren Anteil Aml unterschieden sich visuell nicht von den Chromatogrammen des Placebofilms. Die Abwesenheit eines Schmelzpeaks in den DSC-Chromatogrammen der Filme mit geringerer Wirkstoffbeladung deutete auf eine Vermischung zwischen Aml und den Matrixbestandteilen und somit ein amorphes Vorliegen des Wirkstoffs hin. Da der Schmelzpeak jedoch selbst in den Filmen mit 100 % Wirkstoffbeladung bezogen auf die Tandemfilm-Formulierung, in denen das partikuläre Vorliegen visuell deutlich zu erkennen war, nur sehr schwach ausgeprägt war, ließ die DSC-Untersuchung keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Im Fall der HCT-beladenen Filme kann davon somit ausgegangen werden, dass der Wirkstoff nahezu vollständig suspendiert vorlag, da in allen hergestellten Filmzubereitungen kristallin vorliegender Wirkstoff detektiert wurde. Eine Wirkstoffdiffusion in relevanten Ausmaß wurde somit auch bei mehrmonatiger Lagerung als unwahrscheinlich beurteilt. Für Amlodipin war mittels DSC-Untersuchungen keine eindeutige Aussage möglich, da die thermischen Ereignisse der weiteren Bestandteile im Film die Auswertung der Chromatogramme erschwerten. Liu et al. beobachteten eine teilweise Mischbarkeit von Amlodipin mit dem Filmbildner PVA, welche bei PVA-Qualitäten mit geringerem Hydrolysegrad stärker ausfiel als bei PVA-Qualitäten mit hohem Hydrolysegrad [204]. Da in den Tandemfilmen ein partikuläres Vorliegen von Aml mikroskopisch eindeutig zu erkennen war, wurde eine in relevantem Maß ablaufende Migration der gut wasserlöslichen Pufferbestandteile insgesamt als wahrscheinlicher beurteilt als eine Migration von zum Teil in der Matrix gelöstem Wirkstoff.

6.6.7 Fazit zur Stabilität der Kombinationsfilme

Das erarbeitete Konzept eines Tandemfilms zur Verbesserung der Langzeitstabilität einer festen Wirkstoffkombination wurde anhand eines praktischen Beispiels erfolgreich umgesetzt. Die in der Literatur beschriebene pH-abhängige Zersetzung der Wirkstoffe Amlodipin, Bisoprolol und Hydrochlorothiazid wurde im Rahmen von Stresstests bestätigt. In den hergestellten oralen Filmen wurde eine pH-abhängige Zersetzung von Amlodipin und HCT ebenfalls nachgewiesen. Für Bisoprolol hingegen wurde im betrachteten Zeitraum kein relevanter Zusammenhang zwischen eingestelltem pH-Wert und Stabilität des Wirkstoffs gefunden. Ein Kombinationsfilm mit den Wirkstoffen Amlodipin und HCT in einer für beide Wirkstoffe für Erwachsene üblichen Tagesdosis wurde entwickelt. Die Tandemfilme, in welchen Amlodipin und HCT voneinander

getrennt und auf ihr jeweiliges Stabilitätsoptimum gepuffert vorlagen, waren dabei im Hinblick auf die Stabilität der Wirkstoffe den konventionell hergestellten Filmen signifikant überlegen. Durch das vorhergehende Aufschäumen der Nassfilmmassen konnten eine sehr gute Trennung beider Segmente und eine deutlich geringere Tendenz zum Einrollen der Filme auch nach Lagerung bei hoher Luftfeuchtigkeit erzielt werden. Anhand dieser beispielhaft ausgewählten Kombination konnte gezeigt werden, dass die Herstellung von Tandemfilmen eine einfach umzusetzende Möglichkeit darstellt, inkompatible oder instabile Wirkstoffe in einer Kombinationsarzneiform zu vereinen. Gegenüber den bereits in der Literatur beschriebenen Mehrschichtfilmen wiesen die hergestellten Tandemfilme eine geringere Kontaktfläche zwischen den beiden angrenzenden Segmenten auf. Hierdurch kann möglicherweise das Ausmaß der Migration von in der Polymermatrix gelösten Bestandteilen deutlich verringert werden, was einen entscheidenden Vorteil in Bezug auf die Langzeitstabilität darstellen kann. Nach sechsmonatiger Lagerung unter beschleunigenden Bedingungen wurde in den Tandemfilmen eine beginnende Wirkstoffzersetzung beobachtet. Diese könnte sowohl auf eine Rekristallisation zuvor gelöster Pufferbestandteile als auch auf eine Diffusion gelöster Pufferbestandteile in das andere Segment und eine resultierende pHeq-Wert-Verschiebung zurückzuführen sein. Um dies im Rahmen einer weitergehenden Entwicklung zu vermeiden, könnten durch ein erweitertes Screening filmbildender Polymere und Weichmacher(-anteile) gezielt Filmzubereitungen entwickelt werden, welche eine geringere Mobilität der Pufferbestandteile zulassen. Außerdem könnten verschiedene Pufferkonzentrationen getestet werden, um eine Konzentration zu ermitteln, welche sowohl eine ausreichende Pufferkapazität aufweist als auch vollständig in der Polymermatrix löslich ist. Um die potentiellen Vorteile von Tandemfilmen gegenüber Mehrschichtfilmen eindeutig zu belegen, sind zudem weitere Versuche, insbesondere auch mit in der Matrix gelöst vorliegenden Wirkstoffen, notwendig.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Konzept zur Herstellung von Tandemfilmen mit zwei oder mehreren Segmenten, welche zeitgleich und parallel zueinander ausgezogen werden, erfolgreich entwickelt und umgesetzt. Verschiedene Rakeleinsätze zur Herstellung solcher Tandemfilme im Labormaßstab wurden konstruiert und erprobt. Zudem wurden geeignete Filmzubereitungen hergestellt und Kombinationen verschiedener Filmbildner untersucht und im Hinblick auf die Löslichkeits- und Mischbarkeitseigenschaften der verwendeten Polymere ausgewertet. Im Anschluss an diese Voruntersuchungen wurden Tandemfilme mit drei verschiedenen Zielsetzungen entwickelt.

Bisoprolol-beladene Filme mit einem wirkstofflosen Applikatorteil wurden erfolgreich hergestellt. Hierbei wurden sowohl die Konzeption eines orodispersiblen Applikators, welcher mit dem wirkstoffbeladenen Teil zusammen eingenommen wird, als auch der Ansatz eines abtrennbaren, nicht im Speichel löslichen Applikators praktisch umgesetzt. Mit diesem Konzept könnte in Zukunft die Anwendungssicherheit der applizierenden Person erhöht werden, da ein direkter Hautkontakt zu den meist hochpotenten Arzneistoffen verhindert wird. Außerdem bieten Filme mit unlöslichem Applikatorteil die Möglichkeit, die Handhabung der Filme durch die größere zu greifende Fläche zu vereinfachen. Bei der Verabreichung filmförmiger Arzneizubereitungen durch eine dritte Person kann ein abtrennbarer Applikatorteil weiterhin eine erhöhte Hygiene und Sicherheit sowohl für den Patienten als auch die verabreichende Person bedeuten, da somit vermieden werden kann, dem Patienten für das Einbringen des Films in den Mund zu greifen. Die hergestellten Filme wiesen eine zufriedenstellende Gleichförmigkeit des Gehalts auf und verfügten zudem über eine ausreichend scharfe Trennung zwischen wirkstoffhaltigem und wirkstofflosem Segment.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurden schnell freisetzende, mukoadhäsive Filme hergestellt. Die adhäsiven Eigenschaften verschiedener Polymere sowie ihr Einfluss auf das Freisetzungsprofil oraler Filme wurden untersucht und die Ergebnisse auf das Konzept der Tandemfilme übertragen. Der Zusatz von Polyacrylsäure und Povidon erwies sich als geeignet, die mukoadhäsiven Eigenschaften HPMC-basierter Filme annähernd zu verdoppeln. Nachteilig bei der Verwendung von Polyacrylsäure war die starke Verzögerung der Wirkstofffreisetzung, welche anhand des Modellarzneistoffs Theophyllin aufgezeigt wurde. Um die Freisetzung zu beschleunigen, wurden Tandemfilme hergestellt, welche in ein oder mehrere wirkstoffhaltige und mehrere mukoadhäsive, wirkstofffreie Segmente unterteilt waren. Die so hergestellten mukoadhäsiven Tandemfilme zeigten eine schnellere Wirkstofffreisetzung als die konventionell hergestellten mukoadhäsiven Filme.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden hohe Streuungen in den Ergebnissen für die gemessene Adhäsion an porciner Wangenmukosa beobachtet, welche in der Literatur ebenfalls beschrieben werden. Zudem erwiesen sich die aufwändige Beschaffung und der hohe präparative Aufwand als nachteilig für die Versuchsdurchführung. Ein weiteres Ziel war daher die Suche nach einem geeigneten Material, welches in der Lage sein sollte, porcine Wangenschleimhäute als Material für Mukoadhäsionsmessungen zu ersetzen. Dabei wurden verschiedene biomimetische Modelle auf ihre Eignung als Ersatzmaterial untersucht. Porcine Speiseröhre erwies sich zwar prinzipiell als geeignet, den Einfluss der zugegebenen Additive auf die mukoadhäsiven Eigenschaften der Filme zu erfassen. Anders als erwartet, konnte die Streuung der Ergebnisse damit jedoch nicht verringert werden. Zwei verschiedene hergestellte Gelatinegele erwiesen sich als ungeeignet, die porcine Wangenmukosa zu imitieren, da es zu einer starken Überbewertung der ionischen Wechselwirkungen kam. Die Eignung eines synthetischen Copolymers aus HEMA und AGA wurde zuvor in der Literatur ausschließlich für die Erfassung der Adhäsionssteigerung durch anionische Polymere beschrieben. Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Eignung auch für mukoadhäsive Polymere mit anderen Mechanismen (insbes. kationische Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen) bestätigt werden.

Abschließend wurde demonstriert, dass die Stabilität zweier pH-empfindlicher Wirkstoffe mit unterschiedlichen Stabilitätsoptima durch eine räumliche Trennung mittels Einarbeitung in Tandemfilme signifikant verbessert werden konnte. Zunächst wurde die pH-Abhängigkeit der Stabilität verschiedener Wirkstoffe aus der Gruppe der Antihypertensiva untersucht, welche hierfür in orale Filme eingearbeitet wurden. Eine feste Dosiskombination mit den Wirkstoffen Amlodipinbesilat und Hydrochlorothiazid in einer für erwachsene Patienten üblichen Tagesdosis wurde anschließend ausgewählt und sowohl im Tandemfilme als auch in konventionelle Filme eingearbeitet. Anders als in den konventionell hergestellten Filmen waren beide Wirkstoffe in den Tandemfilmen nach dreimonatiger Lagerung unter beschleunigenden Lagerungsbedingungen gemäß Guideline ICH Q1A ausreichend stabil.

Im Produktionsmaßstab werden filmförmige Arzneizubereitungen typischerweise auf (semi)kontinuierlichen Beschichtungsanlagen hergestellt, welche eine Herstellung in größerem Maßstab erlauben. Für eine weitere Entwicklung und den Transfer in den Produktionsmaßstab sind daher nach Abschluss der Formulierungsentwicklung Scale-up-Versuche erforderlich. Notwendige Schritte sind sowohl die Entwicklung und Erprobung eines geeigneten Auftragswerkzeugs als auch die Festlegung geeigneter Prozessparameter, um mechanisch stabile Tandemfilme mit einer scharfen Trennung zwischen den einzelnen Segmenten herstellen zu können.

8 Summary

A concept for the production of tandem films with two or more segments, which are cast simultaneously and parallel to each other, was successfully developed and implemented within the scope of this work. Various coating knife inserts for the production of such tandem films on a laboratory scale were constructed and tested. In addition, suitable film formulations were prepared and combinations of different film formers were investigated and evaluated with respect to the solubility and miscibility properties of the polymers used. Following these preliminary investigations, tandem films were developed with three different objectives.

Bisoprolol-loaded films with a drug-free applicator were successfully prepared. Both the concept of an orodispersible applicator, which is taken together with the drug-laden part, and the approach of a detachable applicator that is not soluble in saliva were implemented in practice. In the future, this concept could increase the application safety of the person applying the drug, since direct skin contact with the frequently used highly potent drugs is avoided. In addition, films with an insoluble applicator offer the possibility to simplify the handling of the films due to the larger area that can be gripped. In case of the administration of an oral film by a third person, a detachable applicator can also provide increased hygiene and safety for both the patient and the administering person, as it avoids having to reach into the patient's mouth to apply the film. The films produced exhibited satisfactory content uniformity and had a sufficiently sharp separation between the active and inactive segments.

In another part of this work, immediate release mucoadhesive films were prepared. The adhesive properties of various polymers and their influence on the dissolution behavior of oral films were investigated and the results transferred to the concept of tandem films. The addition of polyacrylic acid and povidone was found to nearly double the mucoadhesive properties of HPMC-based films. A disadvantage of using polyacrylic acid was the strong delay in release behavior, which was demonstrated using the model drug theophylline. To accelerate the release, tandem films were prepared, which were divided into one or more drug-loaded segments and several mucoadhesive drug-free segments. The mucoadhesive tandem films prepared in this way showed a faster release profile than the conventionally prepared mucoadhesive films.

Within the scope of this work, a high amount of scattering of the results of the measured adhesion to porcine buccal mucosa was observed, a problem that has been described in the literature. In addition, the high costs and the high preparative effort were considered disadvantageous for the experimental performance. Therefore, another aim was to find a suitable material that would be able to replace porcine buccal mucosa as material for mucoadhesion measurements.

Various biomimetic models were investigated for their suitability as a substitute material. Porcine esophageal mucosa was found to be suitable in principle to capture the influence of the added excipients on the mucoadhesive properties of the films, but contrary to expectations, its use did not lead to smaller scattering of the results. Two different gelatin gels were found to be unsuitable to mimic the porcine buccal mucosa due to a strong overestimation of ionic interactions. The suitability of a synthetic copolymer of HEMA and AGA was previously reported in the literature exclusively for capturing adhesion enhancement by anionic polymers. In this work, the suitability could also be confirmed for mucoadhesive polymers with other mechanisms such as cationic interactions or hydrogen bonds.

Finally, it was demonstrated that the stability of two pH-sensitive drugs with different stability optima could be significantly improved by spatial separation through incorporation into tandem films. First, the pH dependence of the stability of various antihypertensive drugs was investigated, which were incorporated into oral films for this purpose. A fixed dose combination with the active ingredients amlodipine besylate and hydrochlorothiazide in a daily dose suitable for adult patients was then selected and incorporated into both tandem films and conventional films. Unlike in the conventionally prepared films, both active ingredients in the tandem films were sufficiently stable after three months of storage under ICH Q1A-compliant accelerated storage conditions.

At production scale, films are typically produced on (semi-)continuous coating machines, which enable the manufacturing of larger batch sizes. Therefore, for further development, scale-up trials are required after completion of the formulation development to allow for the transfer to a larger production scale. Required steps include both the development and testing of a suitable application tool and the determination of suitable process parameters in order to be able to produce mechanically stable tandem films with a sharp separation between the individual segments.

9 Experimenteller Teil

9.1 Materialien

Im Rahmen der Promotionsarbeit wurden die folgenden Ausgangsstoffe und Reagenzien verwendet:

Wirkstoffe zur Herstellung von Filmen

Substanz	Hersteller	Chargenbezeichnung
Amlodipinbesilat	Glochem Industries, Telangana, Indien	LABJ-18001
Bisoprololhemifumarat	Arevipharma, Radebeul, Germany	17Z17741
Hydrochlorothiazid	Unichem, Mumbai, Indien	RHCTP50236
Theophyllin Monohydrat	BASF, Ludwigshafen, Deutschland	287031AX20

HPLC-Standards

Substanz	Hersteller	Chargenbezeichnung
Amlodipinbesilat CRS	EDQM, Straßburg, Frankreich	Y0000049/5.0
Bisoprololfumarat CRS	EDQM, Straßburg, Frankreich	Y0000812/1.2
Hydrochlorothiazid CRS	EDQM, Straßburg, Frankreich	H1200000/8.0
Ph. Eur. Aml Verunreinigung D (Dehydroamlodipin)	Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA	LRAC8511
Ph. Eur. HCT Verunreinigung B (Salamid)	Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA	LRAC4018

Hilfsstoffe zur Herstellung von Filmen

Substanz (Herstellerbezeichnung)	Synonym / Abkürzung	Hersteller
Ac-Di-Sol SD-711	Croscarmellose-Natrium, CMC-Na	DuPont de Nemours, Wilmington, Delaware, USA
Amaranth 85	Amaranth, E123	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Aqualon™ N10	Ethylcellulose, EC (10 mPa·s)	Ashland, Wilmington, Delaware, USA
Aqualon™ N22	Ethylcellulose, EC (22 mPa·s)	Ashland, Wilmington, Delaware, USA
Aqualon™ N50	Ethylcellulose, EC (50 mPa·s)	Ashland, Wilmington, Delaware, USA
Carbopol 971P NF	Polyacrylsäure, PAA	Lubrizol, Wickliffe, Ohio, USA

Experimenteller Teil

Substanz (Herstellerbezeichnung)	Synonym / Abkürzung	Hersteller
Chitosan 5 - 20 mPa·s	Chitosan	Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Tokyo, Japan
Citronensäure Monohydrat	Citronensäure	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Emprove essential 18-88	Polyvinylalkohol, PVA (18 mPa·s)	Merck Millipore, Burlington, Massachusetts, USA
Ethanol p.a.	Ethanol, EtOH	Applichem, Darmstadt, Deutschland
Glycerol	Wasserfreies Glycerol	Caelo, Hilden, Deutschland
HPC SL	Hydroxypropylcellulose, HPC	Nippon Soda, Chiyoda, Tokyo, Japan
Kollidon® 90F	Povidon, PVP	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Kollidon® Cl	Crospovidon, PVP-Cl	BASF, Ludwigshafen, Deutschland
Natriumalginat	SA	AppliChem, Darmstadt, Deutschland
PE-05JPS	Polyvinylalkohol, PVA (5,3 mPa·s)	Japan Vam & Poval, Sakai, Osaka, Japan
Pharmacoat® 603	Hypromellose, HPMC (3 mPa·s)	Shin Etsu, Chiyoda, Tokyo, Japan
Pharmacoat® 606	Hypromellose, HPMC (6 mPa·s)	Shin Etsu, Chiyoda, Tokyo, Japan
Pullulan	/	Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Tokyo, Japan
Tragant	/	Merck Millipore, Burlington, Massachusetts, USA
Citrofol Al	Triethylcitrat, TEC	Jungbunzlauer, Basel, Schweiz
Trinatriumcitrat Dihydrat	Natriumcitrat	VWR International, Darmstadt, Deutschland
Vivapur® 101	Mikrokristalline Cellulose, MCC	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland
Vivastar P	SSG	JRS Pharma, Rosenberg, Deutschland

Reagenzien zur Analytik

Substanz	Synonym / Abkürzung	Hersteller
Acetonitril	ACN	Honeywell Specialty Chemicals, Seelze, Deutschland
Natriumchlorid	Kochsalz, NaCl	Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, USA
Natronlauge 1M	NaOH (1M)	Roth, Karlsruhe, Deutschland
Phosphorsäure 85 %	H ₃ PO ₄	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland

Experimenteller Teil

Substanz	Synonym / Abkürzung	Hersteller
Pharmagelatine Typ A, 160 Bloom	Gelatine Typ A	Gelita, Eberbach, Deutschland
Pharmagelatine Typ B, 160 Bloom	Gelatine Typ B	Gelita, Eberbach, Deutschland
Dinatriumhydrogenphosphat Anhydrat	Na ₂ HPO ₄	Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland
Salzsäure 1M	HCl (1M)	VWR Chemicals, Radnor, Pennsylvania, USA

Frische biologische Materialien (porcine Speiseröhren und Wangenstücke) wurden von der Großschlachtere Thönes e.K, Wachtendonk, Deutschland, bezogen. Die Schweine wiesen ein Schlachtgewicht von etwa 95 kg (Lebendgewicht 120 kg) und ein Alter von acht Monaten auf. Reinstwasser für HPLC-Zwecke wurde in-house mittels Micropure™-Anlage, (Thermo Fisher, Waltham, Massachusetts, USA) hergestellt. In Methodenbeschreibungen und Filmzubereitungen ist unter „Wasser“ ohne weitere Angaben deionisiertes Wasser zu verstehen.

9.2 Methoden

9.2.1 Datenauswertung und Grafiken

Computergestützte Berechnungen und statistische Auswertungen von Datensätzen wurden mit Excel 2016 (Microsoft, Albuquerque, New Mexico, USA) durchgeführt. Die gezeigten Grafiken wurden mit der Software Origin 2020 (Originlab, Northampton, Massachusetts, USA) erstellt. In einigen Fällen sind die Fehlerbalken (Standardabweichungen oder Konfidenzintervalle) nicht erkennbar, da diese kleiner als das dargestellte Datensymbol sind. Zur Auswertung der HPLC-Daten wurde die Software OpenLab ChemStation (Agilent, Santa Clara, Kalifornien, USA) verwendet. Die Darstellungen chemischer Strukturformeln und Reaktionen wurden mit der Software Chemdraw Professional Version 20.1 (PerkinElmer, Waltham, Massachusetts, USA) erstellt.

9.2.2 Herstellung der Nassfilmmassen

Zur Herstellung von Filmen wurden zunächst alle Bestandteile eingewogen und bis zum Erreichen einer homogenen Mischung auf einer beheizbaren Magnetrührplatte (z.B. RCT classic, IKA, Breisgau, Deutschland) verrührt. Um gegebenenfalls entstandene Lufteinschlüsse zu beseitigen, wurden die Filmmassen über eine ausreichend lange Zeit bei niedriger Geschwindigkeit durchmischt oder mittels Ultraschallbad entgast. Bei der Herstellung von Suspensionsfilmen

wurde die Entstehung von Luft einschlüssen bereits bei der Herstellung durch eine ausreichend niedrige Drehzahl des Magnetrührers vermieden.

Der Wirkstoffgehalt pro Film ergibt sich als Konsequenz aus der Wirkstoff-Konzentration in der ausgegossenen Filmmasse, der tatsächlichen Nassfilmdicke sowie der Länge und Breite des Films:

$$m_{WS/Film} = \frac{m_{WS}}{V} \times l \times b \times h \quad \text{Formel 1}$$

Dabei entspricht $m_{WS/Film}$ der Wirkstoffmenge pro Film in g, m_{WS} der Gesamtmenge Wirkstoff im Ansatz in g, V dem Gesamtvolumen der Nassfilmmasse in ml und l , b und h der Filmlänge bzw. –breite sowie der Nassfilmhöhe in cm.

Der benötigte Wirkstoff-Anteil in der Nassfilmmasse wurde somit wie folgt berechnet:

$$m_{WS} = \frac{m_{WS/Film} \times V}{l \times b \times h} \quad \text{Formel 2}$$

Aufgrund des sehr hohen Wasseranteils wurde bei der Berechnung vereinfachend davon ausgegangen, dass 100 g Filmmasse in etwa ein Volumen von 100 ml einnehmen. Da die tatsächliche Nassfilmdicke aufgrund von einwirkenden Scherkräften viskositätsabhängig in der Regel geringer ist als die eingestellte Rakelhöhe [205, 206], wurde basierend auf empirischen Erfahrungswerten mit einem Höhenzuschlag von 30 % gearbeitet. Somit wurde beispielsweise ein Rakelspalt von 650 μm eingestellt, um eine tatsächliche Nassfilmdicke von 500 μm zu erreichen.

Zur Herstellung von aufgeschäumten Filmen (auch als „Schaumfilme“ bezeichnet) wurden Nassfilmmassen wie oben beschrieben hergestellt und anschließend für wenige Minuten bei hoher Drehzahl gerührt, bis eine Volumenzunahme von etwa 100 % erreicht war. Hierfür wurde ein haushaltsüblicher Rührbesen (Handmixer-Aufsatz) in ein Laborrührwerk (Eurostar 20 digital, IKA, Staufen, Deutschland) eingespannt und Luft bei einer Drehzahl von etwa 1000/min – 1300/min in die Nassfilmmasse eingerührt. Die Berechnung für die benötigte Wirkstoffmenge änderte sich in diesem Fall wie folgt:

$$m_{WS} = \frac{m_{WS/Film} \times V}{l \times b \times h} \times \frac{V_{Ende}}{V_{Start}} \quad \text{Formel 3}$$

V_{Start} und V_{Ende} entsprechen dabei dem Volumen der Nassfilmmasse in ml vor bzw. nach dem Aufschäumen. Um die durch das Aufschäumen resultierende Dichteabnahme zu kompensieren, wurden der Wirkstoffanteil in der Nassfilmmasse oder die eingestellte Spalthöhe der Rakel erhöht.

9.2.3 Solvent Casting

Auf die beheizbare Filmziehbank (Coatmaster 510, Erichsen, Hemer, Deutschland) wurde ein Polyamid-beschichteter Liner (Mediflex® XM AMWL (45/105), Amcor Flexibles, Gent, Belgien) aufgelegt, welcher durch Anlegen eines Vakuums sowie mit Hilfe von Klebestreifen planar auf der Filmziehbank fixiert wurde. Zum Ausziehen der Filme wurde die Nassfilmmasse gleichmäßig in den Bereich vor der Rakelklinge ausgegossen und die Rakel (Multicator 411, Erichsen, Hemer, Deutschland) mit einer Geschwindigkeit von 6 mm/s über die Filmziehbank bewegt. Sofern nicht anders angegeben, wurde die Filmziehbank auf 40 °C temperiert und der Film unmittelbar auf der Filmziehbank getrocknet.

Die Herstellung Amlodipinbesilat-beladener Filme wurde aufgrund der Photoinstabilität des Wirkstoffs [90] unter Lichtausschluss durchgeführt. Hierzu wurden die Nassfilmmassen in Schraubdeckelgläsern aus Braunglas hergestellt und die Front- und Seitenscheiben des Abzugs, unter welchem die Filmziehbank positioniert wurde, mit lichtundurchlässiger Folie verkleidet.

9.2.4 Zuschnitt getrockneter Filme

Die auf dem Liner getrockneten Filme wurden im Anschluss an die Trocknung auf der Filmziehbank auf die benötigte Form und Größe zugeschnitten. Bevorzugt wurden hierfür ein Schneideplotter (Silhouette Cameo 3, Silhouette America, Lindon, Utah, USA) mit automatisch verstellbarer Klingentiefe (AutoBlade, Silhouette America, Lindon, Utah, USA) sowie die zugehörige Software (Silhouette Studio 4.1, Silhouette America, Lindon, Utah, USA) verwendet. Abhängig von der jeweiligen Filmformulierung war in einigen Fällen ein manueller Zuschnitt mittels Skalpell notwendig, da die zuführenden Rollen des Schneideplotters den Film nicht ausreichend fixierten, sodass eine Verschiebung des Films während des Zuschnitts auftrat. Tandemfilme wurden grundsätzlich manuell zugeschnitten, da die exakte Position, an der die eingestellte Form ausgeschnitten wurde, mittels Schneideplotter nicht ausreichend genau vorgegeben werden konnte.

9.2.5 Primärverpackung zugeschnittener Filme

Filme, die zur Analytik innerhalb weniger Tage bestimmt waren, wurden in Polyethylen-Beuteln zwischengelagert. Filme, die für eine spätere Verwendung bestimmt waren oder zur

Untersuchung der Stabilität im Primärpackmittel eingelagert wurden, wurden in Aluminiumblister verpackt. Hierfür wurden mit siegelfähigem Material beschichtete Aluminiumfolien auf eine geeignete Größe zugeschnitten und mit Hilfe eines Zangenschweißgeräts (Polystar 100 GE, Rische + Herfurth, Hamburg, Deutschland) zu Siegelrandbeuteln verarbeitet, welche nachfolgend mit den Filmen bestückt und versiegelt wurden.

9.2.6 Herstellung von Tandemfilmen

Um die Herstellung von Tandemfilmen zu ermöglichen, wurden unterschiedliche Einsätze hergestellt, die an der Rakel befestigt werden konnten und den Bereich vor der Rakelklinge, in welchen die Polymermassen ausgegossen wurden, in verschiedene Segmente unterteilten. Die maximale Filmbreite wurde durch die beiden seitlichen Fixierschrauben an der Rakel begrenzt und betrug 22 cm. Die Einsätze bewirkten eine seitliche Begrenzung, ließen aber den Rakelspalt frei, sodass die Nassfilmmasse während des Solvent Castings unter diesem hindurchfließen konnten. Zum Ausziehen von Tandemfilmen wurden die Nassfilmmassen in die durch die Rakeleinsätze vorgegebenen Segmente gegossen und die Rakel anschließend über die Filmziehbank bewegt.

Zwei verschiedene Edelstahl-Einsätze (Abbildung 57) wurden aus einem 0,5 mm starken und 20 mm breiten Edelstahlband gefertigt. Die Unterteilungen wiesen einen Abstand von 30 mm auf, welcher die Segmentbreite in den damit herstellbaren Tandemfilmen definierte. Edelstahlmodell 1 (Abbildung 57a) wurde aufgrund der in Abschnitt 6.2.1 erläuterten Limitationen angepasst. Abbildung 57b zeigt das optimierte Edelstahlmodell (Modell 2). Im Gegensatz zu Modell 1 verfügte es über Überstände, welche während des Solvent Castings die Trennung der Polymerlösungen bis zur Rakelklinge sicherstellen und so die Trennschärfe verbessern sollten.

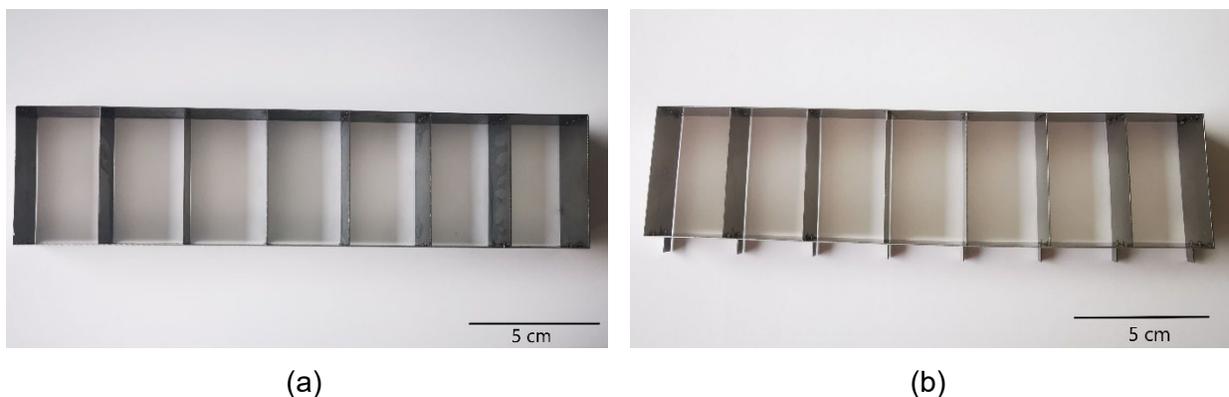


Abbildung 57: Rakeleinsätze aus Edelstahl. (a) Modell 1; (b) Modell 2 (optimiertes Modell).

Der 3D-gedruckte Rakeleinsatz wurde aus kommerziell erhältlichen Filamenten aus Polymilchsäure (PLA) und Acrylnitril-Butadien-Styrol (ABS) mittels 3D-Druck im Fused Deposition

Modeling-Verfahren hergestellt. Der Rakeleinsatz umfasste zwei aus PLA gefertigte Halterungen, die an der Edelstahlraker befestigt wurden und eine flexible Unterteilung der Raker in 5 mm-Schritten ermöglichten (Abbildung 58a), sowie herausnehmbare Trennstücke (Abbildung 58b). Die Trennstücke wurden aus PLA oder aus ABS hergestellt. Die Modelle wurden mithilfe der Software Fusion 360® (Autodesk, San Rafael, Kalifornien, Vereinigte Staaten) erstellt, mithilfe der Software Simplify3D® (Simplify3D, Cincinnati, Ohio, USA) konvertiert und anschließend an einem 3D-Drucker (Prusa i3 MK3, Prusa Research, Prag, Tschechien) verdruckt. PLA-Filamente wurden bei 215 °C Düsentemperatur und 70 °C Heizbetttemperatur verdruckt, ABS-Filamente bei 255 °C Düsentemperatur und 100 °C Heizbetttemperatur. Um Unregelmäßigkeiten in den Oberflächen auszugleichen, wurden die Trennstücke mit einer Schicht aus Zwei-Komponenten-Epoxidharzkleber (XTC-3D™, Smooth-On, Macungie, Pennsylvania, USA) überzogen.

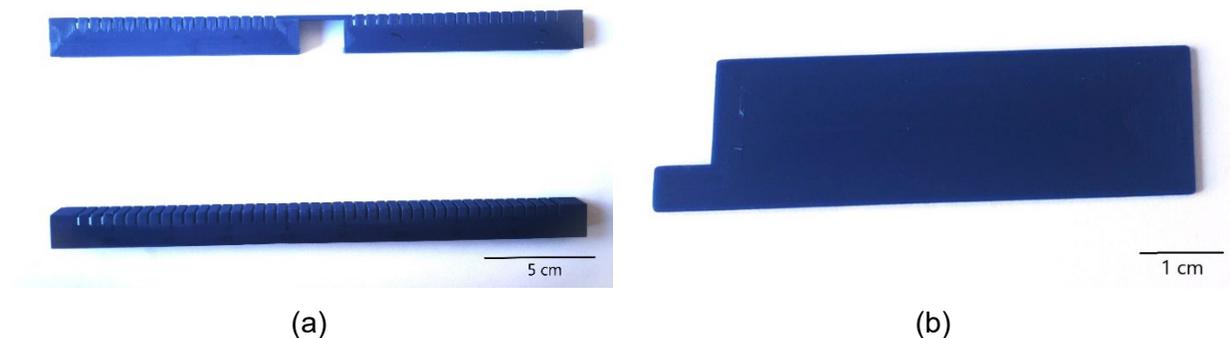


Abbildung 58: 3D-gedruckte Rakeleinsätze. (a) Halterungen zur Befestigung an der Raker; (b) herausnehmbares Trennstück.

9.2.7 Rheologische Untersuchung der Nassfilmmassen

Die dynamische Viskosität der hergestellten Nassfilmmassen wurde mithilfe eines Rotationsviskosimeters (Kinexus pro, Malvern Panalytical, Worcestershire, Vereinigtes Königreich) mittels Kegel-Platte-Methode (\varnothing 60 mm, Winkel des Kegels 1 °C) untersucht. Bei einer Temperatur von 40 °C wurde eine lineare Scherrampe von 0/s bis 20/s über 5 Minuten eingestellt und die dynamische Viskosität bei 12/s bestimmt. Dies entspricht den Scherbedingungen, die auf der Filmziehbank bei einer Ausziehgeschwindigkeit von 6 mm/s und einer Rakerhöhe von 500 μ m entstehen. Die Messung wurde als Sechsfachbestimmung durchgeführt.

9.2.8 Löslichkeits- und Mischbarkeitsuntersuchungen filmbildender Polymere

9.2.8.1 Löslichkeitsparameter

Die dreidimensionalen Löslichkeitsparameter (Dispersionsanteil (δ_d), Polaritätsanteil (δ_p) und Wasserstoffbrückenbindungsanteil des Löslichkeitsparameters (δ_h)) wurden mit den von Just et al. [138] beschriebenen Gruppenbeitragsparametern und –methoden bestimmt. Hierfür wurden zunächst die funktionellen Gruppen der charakterisierten Polymere identifiziert und quantifiziert. Mit Hilfe die publizierten Gruppenbeitragsparameter für die jeweiligen molekularen Kräfte und das molare Volumen wurden die dreidimensionalen Löslichkeitsparameter δ_d , δ_p und δ_h kalkuliert [138]. Darüber hinaus wurden der volumenbezogene Anteil des Löslichkeitsparameters (δ_v) sowie der totale Löslichkeitsparameter nach Hansen (δ_t) nach der folgenden Formel berechnet:

$$\delta_v = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2} \quad \text{Formel 4}$$

$$\delta_t = \sqrt{\delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2}. \quad \text{Formel 5}$$

Die für die Berechnung verwendeten Molekulargewichte bzw. Kettenlängen und Substitutionsmuster der Polymere sind untenstehend aufgeführt (Tabelle 21).

Tabelle 21: Zur Berechnung verwendete Molekulargewichte und Substitutionsmuster. (kursiv gedruckte Werte wurden aus Literaturwerten errechnet).

Polymer	Molekulargewicht	Anzahl der Wiederholeinheiten	Substitutionsmuster
Pharmacoat® 606 (HPMC)	35,000 – 135,000 [140, 141]	86 - 332	Methoxyl: M.S. \approx 29 Hydroxypropoxyl: M.S. \approx 10 [207]
Nisso HPC SL (HPC)	100.000 [208]	134	M.S. = 3,62 [209]
PE-05JPS (PVA)	24.600 – 245.300	500 – 5000 [137]	Hydrolysegrad \approx 88 mol% [192]
Pullulan	200.000 – 600.000 [142]	411 - 1235	/
Aqualon™ N22 (EC)	140.000 [143]	345	Ethoxylsubstitution 48,0 – 49,0 % [143]

9.2.8.2 Dynamische Wärmestromdifferenzkalorimetrie

Zur Untersuchung der Mischbarkeit der filmbildenden Polymere mittels dynamischer Wärmestromdifferenzkalorimetrie (DSC) wurden Filme aus jeweils zwei verschiedenen

Polymeren hergestellt, welche im Masseverhältnis 25:75, 50:50 oder 75:25 vorlagen. Als Lösungsmittel zur Herstellung der Filme wurden Wasser, Ethanol oder eine Mischung dieser Bestandteile verwendet, um die bestmögliche Löslichkeit zu erzielen. Weiterhin wurden verschiedene Amlodipin- und HCT-beladene Filme mittels DSC charakterisiert.

Zur Durchführung der Messung wurde eine DSC-1 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) verwendet und die Daten mit Hilfe der Software Star^e 16.10 (Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) ausgewertet. Dafür wurden jeweils etwa 5 mg Probe in den Aluminiumtiegel mit perforiertem Deckel gegeben, auf 0 °C abgekühlt und anschließend nach einem definierten Schema (Tabelle 22) in zwei Heizzyklen temperiert. Hierbei wurde der Wärmestrom gemessen und ein leerer Tiegel als Referenz verwendet. Als Spülgas wurde Stickstoff mit einer Flussrate von 50 ml/min verwendet. Bei der Durchführung der Mischbarkeitsuntersuchungen betrug die maximale Temperatur 250 °C, im Fall der Amlodipin- und HCT-beladenen Filme 300 °C.

Tabelle 22: Heiz- und Kühleinstellungen an der DSC.

Erstes Aufheizen	
Heizrate	10 °C / min
Endtemperatur	250 °C oder 300 °C
Abkühlung	
Kühlrate	10 °C / min
Endtemperatur	0 °C
Zweites Aufheizen	
Heizrate	10 °C / min
Endtemperatur	250 °C oder 300 °C

9.2.9 Morphologische Untersuchung der Filme

9.2.9.1 Visuelle und haptische Bewertung

Die visuelle Beurteilung der Filme beinhaltete die Prüfung auf Transparenz und Farbe sowie das Vorliegen von Luftblasen oder sichtbaren Partikeln. Zur Bewertung der Flexibilität wurde die Anzahl der Faltungen bis zum Bruch bestimmt (vgl. [157, 158]). Hierfür wurde ein Film einer Größe von 20 x 30 mm wiederholt mittig gefaltet und entfaltet, bis an der Faltkante ein sichtbarer Bruch entstand. Kam es nach zehnmalem Falten nicht zur Entstehung eines Bruchs, wurde die Prüfung beendet und als „bestanden“ bewertet. Die Messung wurde als Sechsfachbestimmung durchgeführt. Um die Steifigkeit der EC-basierten Applikatoren zu beurteilen, wurden Filme einer

Größe von 20 x 50 mm ausgeschnitten und beurteilt, ob sich die Filme bei Festhalten an der kurzen Seite durchbogen.

9.2.9.2 Bestimmung der Masse

Zur Bestimmung der Trockenfilmmasse der hergestellten Filme wurde eine Präzisionswaage (MCE225P, Sartorius, Göttingen, Deutschland) mit einer Ablesbarkeit von 0,01 mg verwendet. Die Messung wurde mindestens als Sechsfachbestimmung durchgeführt und Mittelwert sowie Standardabweichung berechnet.

9.2.9.3 Messung der Trockenfilmdicke

Zur Bestimmung der Trockenfilmdicke wurde eine modifizierte Mikrometerschraube (MDC-25SX, Mitutoyo, Neuss, Deutschland) verwendet. Die Mikrometerschraube war so modifiziert, dass sie Platten mit einer Fläche von 20 x 30 mm enthielt, zwischen welche der Film eingespannt wurde. Zur Bestimmung der Trockenfilmdicke wurden jeweils mindestens 6 Filme vermessen und Mittelwert sowie Standardabweichung berechnet.

9.2.9.4 Polarisationsmikroskopie

Polarisationsmikroskopische Aufnahmen wurden mit einem Mikroskop mit herausnehmbarem Polfilter (Leica DMLB 100S, Leica Camera, Wetzlar, Deutschland), das mit einer digitalen Kamera (Leica DFC450, Leica Camera, Wetzlar, Deutschland) ausgestattet war, aufgenommen. Mittels der zugehörigen Software (LAS Version 4.6, Leica Camera, Wetzlar, Deutschland) erfolgte eine Umwandlung in Graustufen zur Verbesserung des Kontrasts.

9.2.9.5 Rasterelektronenmikroskopie

Die Oberflächenmorphologie ausgewählter Filme wurde mittels eines Rasterelektronenmikroskops (SEM, Phenom G2 pro, PhenomWorld, Eindhoven, Niederlande) untersucht. Dafür wurden Filmstücke auf eine geeignete Größe zurechtgeschnitten und auf doppelseitig klebende Carbon-Tabs mit einem Durchmesser von 12 mm (EM-Tec CT12, Micro to Nano, Haarlem, Niederlande) aufgeklebt, welche auf dem Probenhalter platziert wurden. Um einen höheren Kontrast zu erzielen, wurden die Filme vor der mikroskopischen Untersuchung mit einer 15 nm dicken Goldschicht überzogen (Sputter Coater MSC1T, Ingbuero Peter Liebscher, Wetzlar, Deutschland).

9.2.9.6 Konfokale Raman-Mikroskopie

Für die Raman-spektroskopischen Untersuchungen wurde das konfokale Raman-Mikroskop alpha 300 R (WITec, Ulm, Deutschland) verwendet. Das System war mit einem WITec UHTS 300 Spektrometer und einer iDus Deep Depletion CCD-Kamera (Andor Technology, Belfast, Nordirland) ausgestattet, welche auf -60 °C gekühlt wurde. Durch den Einsatz eines Reflexionsgitters mit 600 Linien/mm wurde eine durchschnittliche spektrale Auflösung von $3,8\text{ cm}^{-1}/\text{Pixel}$ erreicht. Die Raman-Images wurden mit einem EC Epiplan-Neofluar HD 20x/0.5 Mikroskopobjektiv (Carl Zeiss, Oberkochen, Deutschland) aufgenommen. Zur Anregung kam ein Single-mode Laser mit einer Wellenlänge von 532 nm zum Einsatz. Die Laserleistung auf der Probe betrug etwa 20 mW. Vom Grenzbereich der Tandemfilme wurden Raman-Images mit einer Fläche von $4000 \times 4000\ \mu\text{m}$ bei einer Ortsauflösung von $20\ \mu\text{m}$ erstellt. Die Belichtungszeit lag bei 0,05 s pro Spektrum. Des Weiteren wurden lichtmikroskopische Hellfeldaufnahmen der Tandemfilme über eine Fläche von $6000 \times 6000\ \mu\text{m}$ mit einem EC Epiplan HD 10x/0,25 Mikroskopobjektiv (Carl Zeiss, Oberkochen, Deutschland) aufgenommen. Die Bearbeitung der Bilddaten und Raman-Spektren, sowie die Erstellung der Raman-Images erfolgte mit der Software WITec FIVE (Version 5.3.18.110, WITec, Ulm, Deutschland). Neben der Entfernung kosmischer Strahlung wurde eine Basislinienkorrektur sowie eine Normalisierung der Raman-Intensitäten durchgeführt.

9.2.9.7 Prüfung der mechanischen Festigkeit der Filme

Die Zugfestigkeit von Filmen wurde mittels eines Texturprüfgeräts (TA.XT2i, Stable Micro Systems, Surrey, England) beurteilt. Das Gerät wurde mit zwei Paar konvexen Edelstahlbacken ausgestattet, zwischen welche der Film vor der Messung eingespannt wurde. Um während der Messung eine Beschädigung der Filme durch die Kanten an den Metallbacken zu verhindern, wurden diese mit Moosgummistücken gepolstert. Aus dem resultierenden Kraft-Weg-Diagramm wurden Zugfestigkeit und Dehnung bis zum Bruch berechnet.

Die verwendeten Messeinstellungen und Probenkörpergeometrien wurden unter Berücksichtigung der DIN-Norm zur Bestimmung der Zugeigenschaften von Folien und Tafeln [131, 210] festgelegt. Für die Messung wurden die ausgezogenen Filme zu den Probenkörpern Typ 2 (Streifenform) und Typ 4 (Hantelform) geschnitten (Abbildung 59). Die Ausmaße der Probenkörper (Gesamtlänge l_3 gemäß DIN-Norm mindestens 150 mm (Typ 2) bzw. mindestens 152 mm (Typ 4)) wurden in Abweichung von der DIN-Norm um 50 % verringert, da die maximale Wegstrecke des Prüfgeräts bei dem verwendeten Versuchsaufbau auf etwa 150 mm begrenzt

war. Beim Zuschnitt der Probenkörper erfolgte ihre Ausrichtung stets quer zur Ausziehrichtung während des Solvent Casting-Verfahrens.

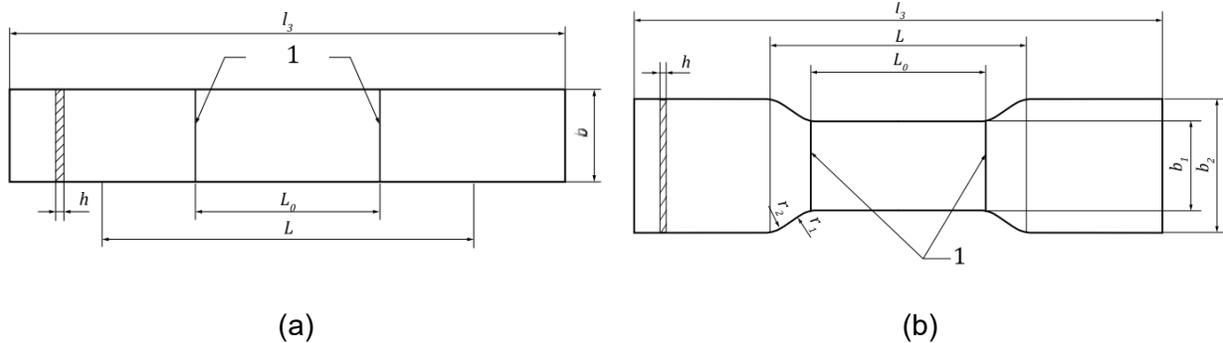


Abbildung 59: Probenkörper zur Messung der mechanischen Eigenschaften gemäß DIN-Norm [131, 210].
(a) Typ 2 (Streifenform); (b) Typ 4 (Hantelform).

Bei Einspannen der Filme in die Backenstücke wiesen diese einen Anfangsabstand von 49 mm auf. Anschließend bewegte sich das obere Backenstück mit einer Geschwindigkeit von 0,1 mm/s nach oben und dehnte somit den Film. Die Messung wurde automatisch beendet, wenn der Film riss.

9.2.9.8 Zerfallsuntersuchungen

Die Zerfallseigenschaften orodispersibler Filme wurden mit Hilfe der von Steiner et al. entwickelten [211] und durch Speer et al. modifizierten [108] „Slide frame and ball“-Methode untersucht. Eine entsprechende Apparatur wurde anhand der in der Literatur beschriebenen Vorgaben angefertigt (Abbildung 60a). Zur Durchführung einer Messung wurde ein auf 30 x 40 mm zugeschnittener Film so in die Halterung eingespannt, dass eine Filmfläche in der Größe der Aussparung von 20 x 30 mm für den Test zur Verfügung stand. 900 µl auf 37 ± 0,5 °C temperiertes deionisiertes Wasser wurden auf den Film pipettiert und eine 4 g schwere Edelstahlkugel mittig auf dem Film platziert. Die Zeit, bis die Kugel den Film durchdrang und auf die Bodenplatte der Apparatur fiel, wurde gemessen.

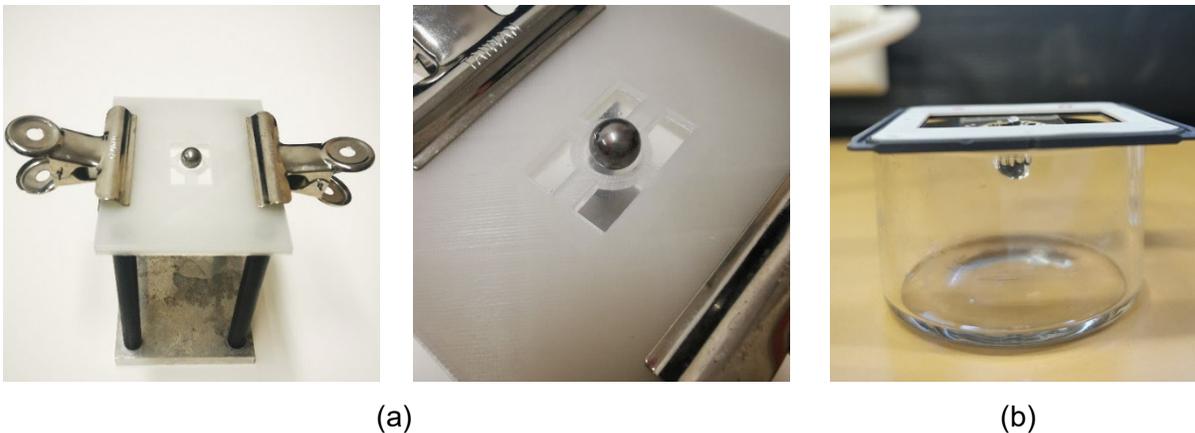


Abbildung 60: Zerfallstester. (a) „Slide frame and ball“-Methode; (b) Dia-Rahmen-Methode.

Die Zerfallseigenschaften mukoadhäsiver Filme zur bukkalen Anwendung, bei denen die Zungenkraft keine relevante Rolle für den Zerfall spielt, wurden mittels Dia-Rahmen-Methode [108, 212] untersucht (Abbildung 60b). Hierbei wurden Filme einer Größe von 20 x 30 mm quer in einen Dia-Rahmen eingespannt, welcher auf eine Petrischale aufgelegt wurde. Zur Messung wurden 200 μl auf $37 \pm 0,5$ °C temperiertes deionisiertes Wasser auf den Film pipettiert und ebenfalls die Zeit gemessen, bis der Wassertropfen den Film vollständig durchdrang. Bei Verwendung beider Methoden wurden jeweils sechs Filme charakterisiert und Mittelwert sowie Standardabweichung berechnet.

9.2.9.9 Tropfenkonturanalyse

Zur Charakterisierung von Benetzbarkeit und Wasseraufnahme der hergestellten Filme wurden Kontaktwinkel und Tropfenform mithilfe eines Tropfenkonturanalysegeräts (Drop Shape Analyser DSA100, Krüss, Hamburg, Germany) im „Liegender Tropfen“-Modus charakterisiert. Dazu wurde das Gerät mit einer 500 μl -Spritze ausgestattet, auf welche eine Dosiernadel mit 0,8 mm Innendurchmesser aufgesetzt wurde. Als Medium wurde deionisiertes Wasser verwendet und das Tropfenvolumen auf 12 μl eingestellt. Nach Aufbringen des Tropfens auf Filmstücke einer Größe von etwa 4 cm^2 nahm die integrierte Kamera automatisch Bilder auf (1 Bild/s). Pro Filmformulierung wurde mindestens eine Dreifachbestimmung durchgeführt. Die Bilder wurden visuell verglichen und Kontaktwinkel wurden durch Anlegen einer Polynomfunktion (Tangente-2-Methode) bestimmt. Aufgrund der potentiellen Anfälligkeit der Methode gegenüber nicht steuerbaren Einflussfaktoren wie Luftfeuchtigkeit und Umgebungstemperatur wurden die miteinander verglichenen Messungen innerhalb eines Arbeitstages durchgeführt. Weiterhin wurde die Benetzbarkeit des 3D-gedruckten sowie aus der Edelstahlband gefertigten Rakeleinsätze

untersucht. Dabei wurde abweichend die „Tangente-1“-Methode verwendet, welche einen elliptischen, statischen Tropfen voraussetzt.

9.2.9.10 Bestimmung des Wassergehalts

Zur Ermittlung des Wassergehalts oraler Filme wurde ein Karl-Tischer-Titrator (V20 Volumetric KF Titrator, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) verwendet. Alle Proben wurden vor der Messung für mindestens 24 Stunden bei 22 ± 3 °C und 45 ± 5 % relativer Feuchte äquilibriert. Hierfür wurden die Filme offen in einer mit wässriger gesättigter Kaliumbromidlösung gefüllten Hygrostatenkammer gelagert [213]. Die Titration wurde mit Hydranal Solvent (Honeywell, Offenbach, Deutschland) als Arbeitsmedium und Hydranal Titrant 5 (Honeywell, Offenbach, Deutschland) als Zweikomponenten-Reagenz durchgeführt. Vor Beginn der Messungen wurde das System mit einem Standard (Hydranal-Water Standard 10.0, Honeywell, Offenbach, Deutschland) kalibriert. Pro Messung wurde ein Filmstück mit einer Größe von 20 x 20 mm (Masse etwa 30 – 50 mg) kleingeschnitten und in den Titrator gegeben. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt.

9.2.9.11 Oberflächen-pH-Wert-Bestimmung in den trockenen Filmen

Der Oberflächen-pH-Wert in den trockenen Filmen wurde mittels Auflegemethode [129] bestimmt. Hierfür wurde ein pH-Streifen angefeuchtet, durch leichtes Andrücken in Kontakt mit dem zu untersuchenden Film gebracht und der pH-Wert durch Ablesen des pH-Streifens nach 30 s ausgewertet. Die Untersuchung wurde als Dreifachbestimmung durchgeführt.

9.2.10 Mukoadhäsionsuntersuchungen

9.2.10.1 Messungen am Texturprüfgerät

Zur Beurteilung der Mukoadhäsion wurde ein Texturprüfgerät (TA.XT2i, Stable Micro Systems, Surrey, England) im „Adhäsion“-Modus verwendet. Ein zylinderförmiger Stempel mit einem Durchmesser, der dem Durchmesser der Probe entsprach, wurde als Prüfwerkzeug genutzt. Für die Untersuchungen wurden die Filme auf doppelseitiges Klebeband aufgeklebt und kreisförmige Proben ausgestanzt. Die so erhaltenen Ausstanzungen aus Film und Klebeband wurden an dem Stempel befestigt und vermessen (Abbildung 61).

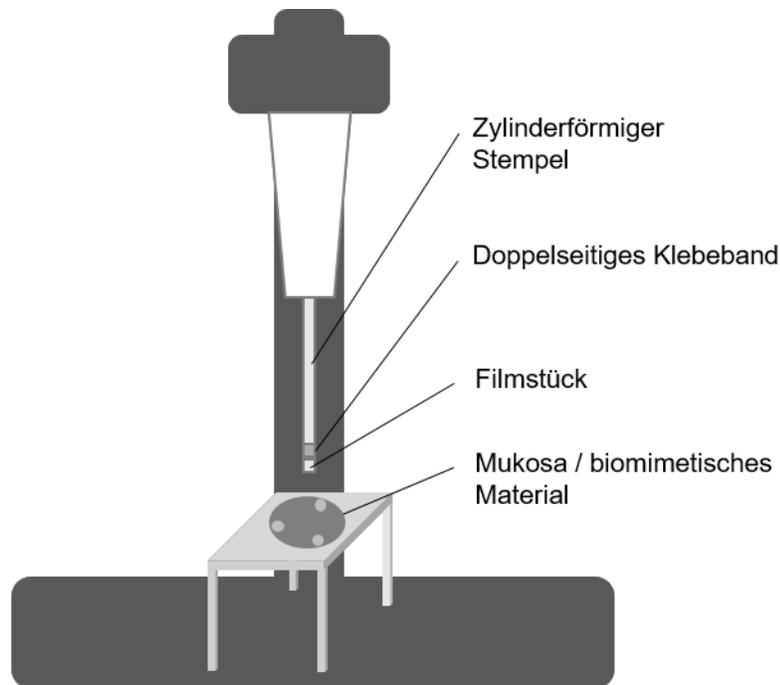


Abbildung 61: Versuchsaufbau zur Evaluierung der Mukoadhäsivität.

Im Rahmen von Voruntersuchungen an Typ-A-Gelatinegelen wurden verschiedene Geräteparameter und Probendurchmesser untersucht. Für die späteren Messungen wurden eine Testgeschwindigkeit von 0,05 mm/s, eine Andruckkraft von 0,1 N und eine Andruckzeit von 60 s eingestellt und kreisförmige Proben mit 10 mm Durchmesser ausgestanzt. Die Messungen wurden als Sechsfachbestimmung durchgeführt. Abweichend hiervon wurde an den Wangenstücken mit einer Stichprobengröße von mindestens $n = 10$ gemessen. Zur Beurteilung der Adhäsivität wurden die maximal ausgeübte Kraft (F_{\max}) sowie die Adhäsionsarbeit (W_a , entspricht der Fläche unter der Kurve im Kraft-Weg-Diagramm) bestimmt.

9.2.10.2 Präparation der Mukosa und Herstellung biomimetischer Modelle

9.2.10.2.1 Schweinewange

Frisches Wangenmaterial von etwa acht Monate alten Schweinen wurde von einer lokalen Schlachtereier bezogen. Das Material wurde in isotonischer Kochsalzlösung transportiert. Die Stücke wurden auf den Mukosa-haltigen Teil zugeschnitten und die äußere Hautschicht abgeschnitten. Die Wangenstücke wurden visuell auf eventuelle Verletzungen, Vernarbungen und sonstige Unregelmäßigkeiten überprüft. Im Anschluss wurden die als akzeptabel beurteilten Stücke durch Eintauchen in Flüssigstickstoff eingefroren, einzeln in PE-Beuteln verpackt und bei -20 °C gelagert.

9.2.10.2.2 Ösophagus

Frisches Ösophagusmaterial wurde ebenfalls von etwa acht Monate alten Schweinen gewonnen und in isotonischer Kochsalzlösung transportiert. Das Material wurde längsweise aufgeschnitten und mithilfe einer Pinzette wurde die Schleimhaut (Epithel und Basallamina) von der unterliegenden Muskelschicht abgezogen, wodurch eine einheitlichere Dicke von $1,0 \pm 0,09$ mm erzielt wurde. Die so präparierte Ösophaguskosa wurde in etwa 5 cm lange Stücke geschnitten und anschließend in PE-Beutel verpackt sowie ebenfalls eingefroren und bei -20 °C gelagert.

9.2.10.2.3 HEMA/AGA-Gele

Die gebrauchsfertig vom Pharmazeutischen Institut der Universität von Hertfordshire zur Verfügung gestellten Hydrogele wurden durch eine Copolymerisation von 80 mol% 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) mit 20 mol% N-acryloyl-D-glucosamin (AGA) hergestellt. Eine detaillierte Methodenbeschreibung findet sich in [47] und [214]. Die Lagerung bei Nichtnutzung erfolgte dicht verschlossen und mit deionisiertem Wasser überschichtet im Kühlschrank bei 6 ± 2 °C.

9.2.10.2.4 Gelatinegele

Zehnprozentige (m/m) Gelatinegele wurden hergestellt, indem Gelatine (Typ A oder Typ B) portionsweise unter ständigem Rühren in 80 °C heißem Wasser gelöst wurde. Der pH-Wert der Typ A-Gelatinelösungen lag bei 5,0 (Temperatur = 30 °C) und wurde nicht verändert. Im Fall der Typ B-Gelatinegele wurde die Gelatine zunächst in 90 % des insgesamt benötigten Wassers gelöst, unter ständigem Rühren auf eine Temperatur von etwa 30 °C abgekühlt und der pH auf einen Wert von 5,1 (isoelektrischer Wert gemäß Herstellerangaben: 4,8 – 5,4) angepasst und das fehlende Wasser ergänzt. Zum Ausgießen wurden jeweils 130 g Gelatinelösung in eine Petrischale mit einem Innendurchmesser von 13,8 cm gegossen. Die Lösungen wurden für 3 Stunden bei kontrollierter Raumtemperatur (22 ± 1 °C) gelagert, sodass diese zu Gelen mit einer Dicke von 6 – 7 mm erstarrten.

9.2.10.2.5 Probenäquibrierung am Tag der Messung

Die Mukosastücke (Wange und Ösophagus) wurden am Tag der Messung bei 37 ± 1 °C aufgetaut. Zur Simulation von In-vivo-Bedingungen wurden sie im Anschluss bis zur Messung in einer mit deionisiertem Wasser gefüllten Hygrostatenkammer gelagert, welche in einen auf 37 °C eingestellten Trockenschrank (ST6200, Heraeus, Hanau, Deutschland) eingebracht wurde. Die resultierenden Bedingungen wurden mithilfe eines Thermo-Hygrometers (testo 175H1, Testo, Titisee-Neustadt, Deutschland) überprüft und betragen 37 ± 2 °C bei 100 % relativer Feuchte. Die

HEMA/AGA-Hydrogele wurden vor Beginn der Messung für mindestens 4 Stunden unter denselben Bedingungen äquilibriert. Im Fall der Gelatinegele war eine solche Äquilibrierung aufgrund des temperaturabhängigen Gel-Sol-Übergangs nicht möglich. Diese wurden daher nach der Herstellung ohne weitere Vorbehandlung innerhalb einer Stunde für die Messungen verwendet.

9.2.10.2.6 Untersuchung der Wasseraktivität der tierischen Wangenmukosa

Um zu untersuchen, ob es zwischen dem Auftauen der Schweinewangenmukosa und der Verwendung zur Charakterisierung der Mukoadhäsion der hergestellten Filme zu einer Veränderung der Mukosa durch Austrocknung kam, wurde die Wasseraktivität über einen Zeitraum von 90 Minuten nach dem Auftauen bestimmt. Hierfür wurde ein Sensor (HC2-AW, Rotronic, Ettlingen, Deutschland) verwendet, mit welchem die Wasseraktivität der untersuchten Proben durch Extrapolation ermittelt wurde (AW-Quick-Modus). Vor der Messung wurde aufgetaute, auf 37 °C temperierte Wangenmukosa in die vorgesehenen Probengefäße gegeben und diese dicht verschlossen. Der verwendete Sensor wurde durch Einbringen in einen Trockenschrank (ST6200, Heraeus, Hanau, Deutschland) ebenfalls auf 37 °C temperiert. Anschließend wurde die Wasseraktivität der Mukosastücke über einen Zeitraum von 90 Minuten bestimmt, wobei die zur Messung verwendeten Mukosastücke unmittelbar nach der Messung verworfen wurden. Im neunzigminütigen Zeitraum wurden 12 Mukosastücke untersucht.

9.2.11 Untersuchungen zur Wirkstofffreisetzung

9.2.11.1 Versuchsaufbau

Zur Durchführung von Freisetzungsuntersuchungen wurde die von Krampe entwickelte „Stempel & Filter“-Apparatur [129] in einer leicht modifizierten Form verwendet. Die Apparatur bestand aus einem Blattrührer gemäß Europäischem Arzneibuch, einem 500 ml fassenden Freisetzungsgefäß mit 400 ml auf $37 \pm 0,5$ °C temperiertem künstlichem Speichel sowie einer Halterung für Filmstücke mit einer Größe von 20 x 30 mm. Als künstlicher Speichel wurde eine frisch hergestellte Phosphatpufferlösung (67 mosmol / kg, pH 7,35) verwendet. Die Probenhalterung schloss auf der Unterseite mit einem Stück Filterpapier ab, welches sich auf Höhe der Mediumsoberfläche befand (Abbildung 62). Alle 30 s wurden 250 µl Medium entnommen und auf den Film pipettiert, um einen Speichelfluss zu simulieren. In Abweichung von der ursprünglichen Methode wurde auf das wiederholte Aufsetzen eines Stempels auf die Filmprobe verzichtet. Dieses soll gemäß Methodenbeschreibung die Zungenkraft simulieren, welche im Fall von mukoadhäsiven, zur Anhaftung an die Wange bestimmten Bukkalfilmen als irrelevant

betrachtet wurde. Für eine leichtere Handhabung wurde die von Krampe beschriebene Filmhalterung in eine 3D-gedruckte Halterung eingebettet, welche eine Befestigung am Rand des Freisetzungsgefäßes ermöglichte.

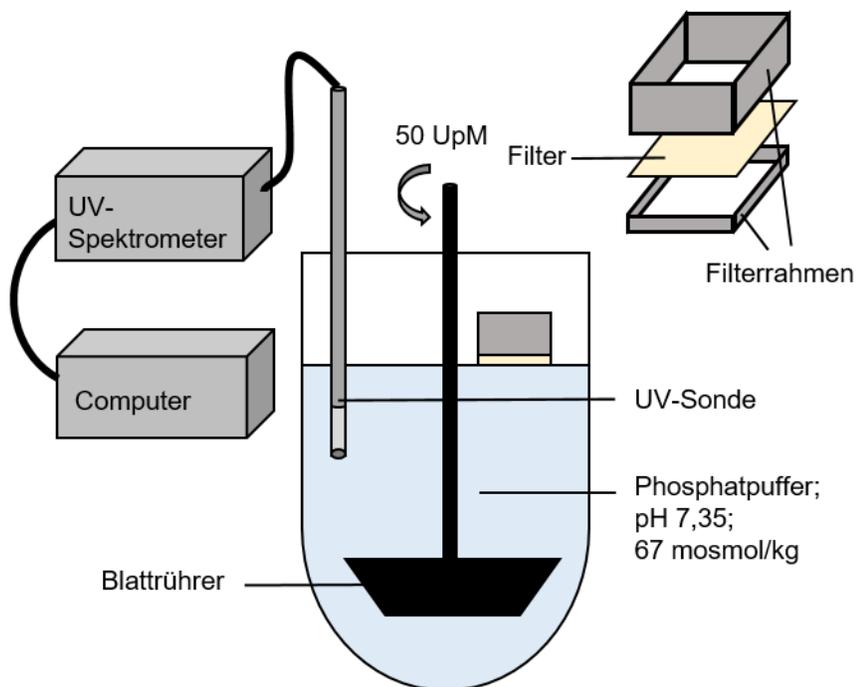


Abbildung 62: Freisetzungsapparatur in Anlehnung nach Krampe [129].

9.2.11.2 Gehaltsbestimmung und freigesetzte Arzneistoffmenge

Zur Detektion des freigesetzten Arzneistoffsgehalts Theophyllin-haltiger Filme wurde eine UV-Sonde bestehend aus Lichtquelle (DH-2000-BAL), Lichtwellenleiter (T300-RT-UV-VIS) und faseroptischem Spektrometer (USB 4000) verwendet und das Signal mit der Software SpektraSuite® (alle von Ocean Insight, Florida, USA) ausgewertet. Zur Quantifizierung der freigesetzten Arzneistoffmenge wurde die Absorption bei einer Wellenlänge von 270 nm (Referenzwellenlänge: 350 nm) aufgezeichnet. Die Integrationszeit wurde auf 100 ms eingestellt und aus jeweils 10 Werten ein Mittelwert gebildet. Zuvor wurde sichergestellt, dass keiner der verwendeten Hilfsstoffe in der jeweils eingesetzten Konzentration und bei der verwendeten Messwellenlänge eine Absorption zeigte. Bei der Referenzwellenlänge von 350 µm absorbierten weder Wirkstoff noch einer der verwendeten Hilfsstoffe. Die Referenzmessung diente als Kontrolle, um Störungen des Signals insbesondere durch sich absetzende Luftblasen auszuschließen. Durch dreimalige Herstellung und Vermessung von Kalibrierreihen wurde eine ausreichend hohe Linearität ($R^2 = 0,998$) der Methode sichergestellt. Die Messpräzision wurde

durch die Aufnahme von jeweils 10 Messwerten der Kalibrierlösungen bestimmt und lag bei < 1 % (RSD).

9.2.12 Gehaltsbestimmung mittels Hochleistungsflüssigchromatographie

9.2.12.1 Allgemeine Methodik und Probenvorbereitung

Zur quantitativen Bestimmung von Wirkstoffgehalt und gegebenenfalls entstandenen Zersetzungsprodukten wurde ein HPLC-System (Agilent 1260 Infinity, Agilent Technologies, Santa Clara, USA) verwendet. Das System bestand aus einem Entgaser (G4225A), einer binären Pumpe (G1312B), einem automatischen Probengeber (G1329B), einem Säulenofen (G1316A) sowie einem Diodenarray-Detektor (G4212B). Als stationäre Phase wurde eine 125 mm lange Säule mit octadecylsiliiertem Kieselgel, einem Durchmesser von 4,6 mm und einer Partikelgröße von 5 µm verwendet (Eurospher II 100-5 C18 A, Knauer Wissenschaftliche Geräte, Berlin, Deutschland).

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei verschiedene HPLC-Methoden entwickelt, die sich lediglich im Gradientenprofil, der Messdauer und den zur Detektion verwendeten Wellenlängen unterschieden. HPLC-Methode 1 ermöglichte die simultane Quantifizierung von Amlodipin, HCT sowie den Abbauprodukten Amlodipin Verunreinigung D (Dehydroamlodipin) und HCT Verunreinigung B (Salamid). HPLC-Methode 2 ermöglichte die Quantifizierung von Bisoprolol, HCT und HCT Verunreinigung B. Fließmittel, Flussrate, Säulentemperatur und injiziertes Probenvolumen blieben unverändert und sind in Tabelle 23 aufgelistet.

Tabelle 23: Methodenübergreifende Parameter für die entwickelten HPLC-Methoden.

Methodenparameter	Eigenschaft
Fließmittel A	1 % H ₃ PO ₄ in Wasser (%V/V)
Fließmittel B	1 % H ₃ PO ₄ in Acetonitril (%V/V)
Flussrate	1 ml / min
Säulentemperatur	25 °C
Injiziertes Probenvolumen	20 µl

Beide Bestimmungsmethoden wurden anhand der ICH-Guideline Q2 R1 [215] sowie der ergänzenden Reviewer Guidance [216] validiert. Die Totzeit wurde durch dreimaliges Einspritzen von Aceton bestimmt und lag für beide Methoden bei etwa 2 Minuten, was einem Totvolumen von ca. 2000 µl entsprach. Nach spätestens 6 Monaten sowie nach Wartungs- und Reparaturarbeiten wurden neue Kalibriergeraden erstellt.

Als Lösungs- bzw. Dispergiermittel für die Probenvorbereitung wurde eine Mischung aus Acetonitril und deionisiertem Wasser (25:75 V/V) verwendet. Je ein Film wurde unter Verwendung eines Ultraschallbads zu 100.0 ml gelöst bzw. dispergiert. Aufgrund der Thermolabilität insbesondere von Amlodipin wurde die Zeit im Ultraschallbad auf max. 30 Minuten begrenzt und eine Erwärmung des Ultraschallbads auf maximal 30 °C sichergestellt. Im Fall von HPMC-basierten Filmen ergaben sich klare Lösungen, im Fall von PVA-basierten Filmen Dispersionen. Die Probenlösungen bzw. -dispersionen wurden durch einen Nylonfilter mit 0,45 µm Porengröße (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) filtriert, wobei mindestens 8 ml als Vorlauf verworfen wurden, um eine vollständige Sättigung des Filters sicherzustellen.

Die Proben wurden am Tag der Herstellung vermessen. War dies in Ausnahmefällen nicht möglich, wurden die entsprechenden HPLC-Vials eingefroren, bis zum Tag der Messung bei -20 °C gelagert und nach dem Auftauen mittels eines Vibrationsmischers (ZX3 Vortexmischer, Fisherbrand, Schwerte, Deutschland) homogenisiert.

9.2.12.2 Simultane Bestimmung von Amlodipin und Hydrochlorothiazid

9.2.12.2.1 Methodenbeschreibung

Der zur Bestimmung angelegte Fließmittelgradient wird in Tabelle 24 spezifiziert. Amlodipin und Amlodipin Verunreinigung D (Dehydroamlodipin) wurden bei einer Wellenlänge von 237 nm, HCT und HCT Verunreinigung B bei einer Wellenlänge von 314 nm quantifiziert. Die Messdauer betrug 17 Minuten.

Tabelle 24: Gradientenprofil der HPLC-Methode 1 zur simultanen Bestimmung von Amlodipin und Hydrochlorothiazid.

Zeit / min	Fließmittel A / %V/V	Fließmittel B / %V/V
3,00	95,0	5,0
6,00	60,0	40,0
7,00	60,0	40,0
10,00	40,0	60,0
12,00	5,0	95,0
14,00	5,0	95,0
15,00	95,0	5,0
17,00	95,0	5,0

9.2.12.2.2 Methodenvalidierung

Systempräzision

Zur Ermittlung der Systempräzision wurden Lösungen der zu untersuchenden Substanzen hergestellt und jeweils zehnmal hintereinander in das System eingespritzt. Für die beiden Wirkstoffe wurden Konzentrationen gewählt, welche dem Zielgehalt der hergestellten Tandem- und Mischfilme entsprachen. Für die beiden untersuchten Abbauprodukte wurden Konzentrationen gewählt, die weniger als 1 % Abbauprodukt entsprachen.

Tabelle 25: Systempräzision der HPLC-Methode 1.

Substanz	Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Zielwert RSD / % [216]	RSD / %
Amlodipin	50	≤ 1	0,21
Hydrochlorothiazid	62,5	≤ 1	0,36
Aml Verunreinigung D	0,4	n.v.	3,28
HCT Verunreinigung B	0,3	n.v.	1,16

Für die beiden Wirkstoffe liegt die jeweils ermittelte RSD unter dem empfohlenen maximalen Wert von 1 % (Tabelle 25). Für Abbauprodukte nennt die ICH-Guideline keine definierte Vorgabe. Jedoch wird in der Literatur häufig ein Zielwert von ≤ 5 % an der Bestimmungsgrenze angegeben [217], welcher hier ebenfalls erfüllt wurde. Die Bestimmungsgrenze wurde somit auf $0,4 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Amlodipin Verunreinigung D) bzw. $0,3 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Hydrochlorothiazid Verunreinigung B) festgelegt (entsprechend einem Abbau von < 1 % bezogen auf den Zielgehalt pro Arzneiform).

Linearität und Messbereich

Die Linearität wurde für beide zu detektierenden Wirkstoffe und Abbauprodukte durch Herstellung von jeweils 3 Kalibrierreihen sichergestellt. Tabelle 26 gibt einen Überblick über den abgedeckten Bereich sowie das jeweils ermittelte Bestimmtheitsmaß.

Tabelle 26: Linearer Bereich und Bestimmtheitsmaß der HPLC-Methode 1.

Substanz	Untersuchter Bereich / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Steigung	Abszisse	Zielwert R^2 [216]	R^2
Amlodipin	20 - 100	36,36	-12,67	$\geq 0,999$	1,0000
Hydrochlorothiazid	20 - 100	11,28	3,73	$\geq 0,999$	0,9999
Aml Verunreinigung D	0,1 - 40	17,46	1,31	$\geq 0,999$	0,9998
HCT Verunreinigung B	0,3 - 60	14,13	-0,41	$\geq 0,999$	0,9998

Ein Bestimmtheitsmaß von $\geq 0,999$ wurde somit für alle vier zu quantifizierenden Substanzen nachgewiesen.

Spezifität (Selektivität)

Zur Untersuchung der Spezifität wurden Lösungen von Amlodipin (Wirkstoff sowie CRS-Substanz), Hydrochlorothiazid (Wirkstoff sowie CRS-Substanz), Amlodipin Verunreinigung D und HCT Verunreinigung B jeweils einzeln vermessen. Zusätzlich wurden zwei weitere Lösungen hergestellt, welche neben diesen vier Analyten auch die Matrixbestandteile enthielten, welche in den HPMC- bzw. PVA-basierten Filmen eingesetzt wurden. Die resultierenden Chromatogramme sind in Abbildung 63 dargestellt. Die Peaksymmetrie und Trenngüte wurden visuell als zufriedenstellend bewertet. Wie aus der Abbildung hervorgeht, unterschieden sich die Chromatogramme der CRS-Substanzen und der eingesetzten Wirkstoffe nicht voneinander. Die Matrixbestandteile (Polymer, Weichmacher und Puffersubstanzen) bewirkten keine Veränderung von Retentionszeit, Peakform oder –fläche der untersuchten Analyten.

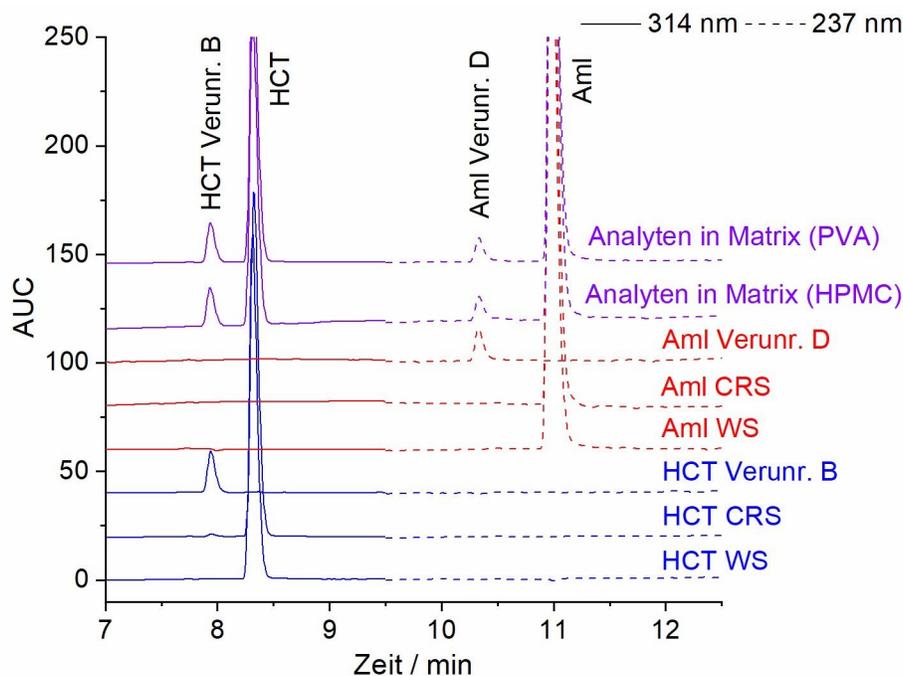


Abbildung 63: Chromatogramme der mittels HPLC-Methode 1 untersuchten Analyten- bzw. Probenlösungen. HCT und seine Verunreinigung wurden bei 314 nm, Amlodipin und seine Verunreinigung bei 237 nm bestimmt. Zur besseren Übersicht wurden die Chromatogramme in vertikaler Richtung verschoben.

Robustheit

Die Robustheit der Methode wurde anhand der beiden Wirkstoffe Aml und HCT untersucht. Gleichbleibende Bedingungen während der Messungen wurden durch die Überwachung der

eingestellten Parameter (Temperatur und Flussrate) und gleichbleibende Herstellungsschritte (Anteil Phosphorsäure im Fließmittel) sichergestellt.

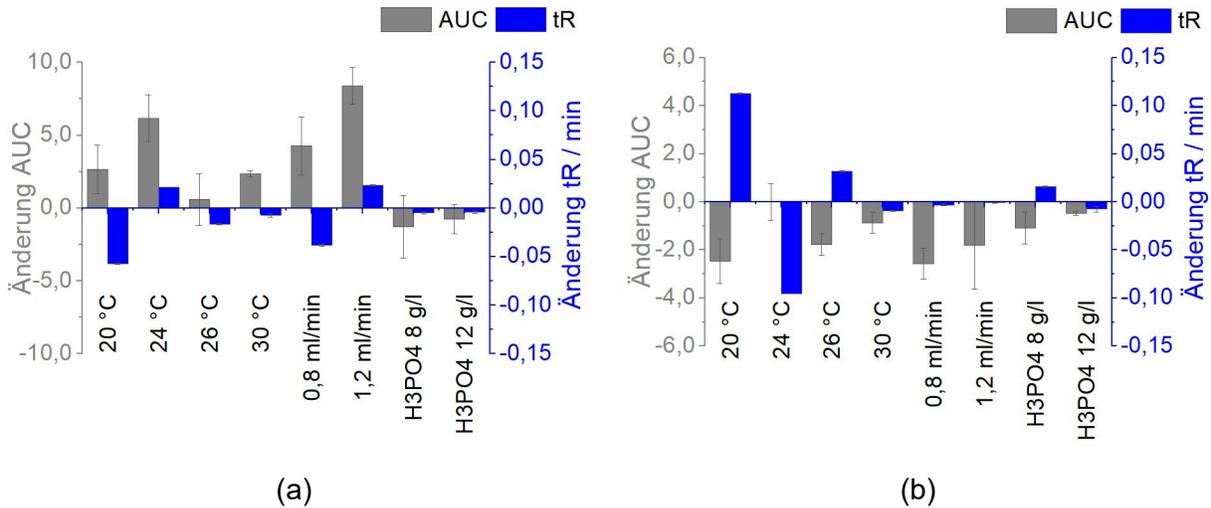


Abbildung 64: Veränderung von AUC und Retentionszeiten der Peaksignale (HPLC-Methode 1) in Abhängigkeit von den Methodenparametern ($n = 3$, MW mit KI). (a) Aml; (b) HCT.

Obwohl sich die Veränderung von Säulentemperatur, Flussrate und Anteil Phosphorsäure zum Teil signifikant auf die gemessenen AUCs auswirkte, wurden diese Änderungen nicht als kritisch bewertet, da sie eine Änderung von weniger als 0,5 % bezogen auf den gemessenen Arzneistoffgehalt bewirkten (Abbildung 64). Dies liegt unterhalb der üblicherweise geforderten Systempräzision von $\pm 1 \%$ [216]. Die Retentionszeiten variierten um nur wenige Sekunden (< 7 s). Die beobachteten Verschiebungen ließen sich nicht eindeutig auf die veränderten Einstellungen zurückführen. Innerhalb der untersuchten Grenzen wurde die Methode somit als ausreichend robust bewertet.

Richtigkeit und Wiederholbarkeit

Die Richtigkeit und Wiederholbarkeit der HPLC-Methode 1 wurden ebenfalls für die Quantifizierung beider Wirkstoffe untersucht.

Der relative Fehler als Maß für die Richtigkeit lag bei $\leq 2,0 \%$ (Tabelle 27) und entsprach somit den für HPLC-Methoden im Arzneimittelbereich üblicherweise festgelegten Anforderungen [217]. Die intermediäre Präzision betrug $\leq 1,0 \%$.

Experimenteller Teil

Tabelle 27: Richtigkeit und Wiederholbarkeit der HPLC-Methode 1.

	Nominale Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Detektierte Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Relativer Fehler / %	MW Rel. Fehler / %	Intermediäre Präzision / CV%
Aml	30	30,44	+ 1,46	+ 1,59	0,12
		30,49	+ 1,63		
		30,51	+ 1,69		
	50	50,51	+ 1,02	+ 1,34	0,44
		50,57	+ 1,15		
		50,93	+ 1,82		
	70	70,54	+0,78	+ 0,96	0,23
		70,60	+0,86		
		70,86	+ 1,22		
HCT	37,5	37,8	+ 0,89	+ 1,69	0,43
		38,0	+1,41		
		38,2	+1,77		
	62,5	63,0	+0,84	+ 1,36	0,77
		63,7	+ 1,87		
		64,0	+ 2,37		
	87,5	87,7	+ 0,19	+ 1,23	1,03
		88,6	+ 1,22		
		89,5	+ 2,28		

9.2.12.3 Simultane Bestimmung von Bisoprolol und Hydrochlorothiazid

9.2.12.3.1 Methodenbeschreibung

HPLC-Methode 2 wurde zur Quantifizierung von Bisoprolol, Hydrochlorothiazid und HCT Verunreinigung B in den hergestellten Einzelfilmen verwendet.

Tabelle 28: Gradientenprofil der HPLC-Methode 2 zur simultanen Bestimmung von Bisoprolol und Hydrochlorothiazid.

Zeit / min	Fließmittel A / %V/V	Fließmittel B / %V/V
3,00	95,0	5,0
11,00	80,0	20,0
19,00	20,0	80,0
20,00	20,0	80,0
22,00	5,0	95,0

Alle drei Substanzen wurden bei einer Wellenlänge von 225 nm quantifiziert. Die Messdauer der verwendeten Gradientenmethode (Tabelle 28) betrug 22 Minuten.

9.2.12.3.2 Methodvalidierung

Systempräzision

Zur Ermittlung der Systempräzision wurden Lösungen der zu untersuchenden Substanzen hergestellt und jeweils zehnmal hintereinander in das System eingespritzt. Für die beiden Wirkstoffe wurden Konzentrationen gewählt, welche dem Zielgehalt der hergestellten Tandem- und Mischfilme entsprechen. Für das untersuchte Abbauprodukt HCT Verunreinigung B wurde eine Konzentration gewählt, die weniger als 1 % Abbauprodukt bezogen auf den Zielgehalt für HCT entsprach.

Tabelle 29: Systempräzision der HPLC-Methode 2.

Substanz	Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Zielwert RSD / % [216, 217]	RSD / %
Bisoprolol	50	$\leq 1,00$	0,42
Hydrochlorothiazid	62,5	$\leq 1,00$	0,28
HCT Verunreinigung B	0,45	$\leq 5,00$	2,66

Für die beiden Wirkstoffe liegt die jeweils ermittelte RSD unter dem maximal zulässigen Wert von 1 %, für das quantifizierte Abbauprodukt unter 5 %. Die Bestimmungsgrenze wurde auf $0,45 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ festgelegt (entspricht einem Abbau von < 1 % bezogen auf den Zielgehalt pro Arzneiform).

Linearität und Messbereich

Die Linearität wurde für beide zu detektierenden Wirkstoffe und Abbauprodukte durch Herstellung von jeweils 3 Kalibrierreihen sichergestellt. Tabelle 30 gibt einen Überblick über den abgedeckten Bereich sowie das jeweils ermittelte Bestimmtheitsmaß.

Tabelle 30: Linearer Bereich und Bestimmtheitsmaß der HPLC-Methode 2.

Substanz	Untersuchter Bereich / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Steigung	Abszisse	Zielwert R^2 [216]	R^2
Bisoprolol	16 - 80	33,67	22,93	$\geq 0,999$	0,9998
Hydrochlorothiazid	20 - 100	129,63	33,69	$\geq 0,999$	0,9999
HCT Verunreinigung B	0,3 - 60	147,96	-17,10	$\geq 0,999$	0,9998

Ein Bestimmtheitsmaß von $\geq 0,999$ wurde für alle drei zu quantifizierenden Substanzen nachgewiesen.

Spezifität (Selektivität)

Zur Untersuchung der Spezifität wurden Lösungen von Hydrochlorothiazid (Wirkstoff und CRS-Substanz), Bisoprolol (Wirkstoff und CRS-Substanz) und HCT Verunreinigung B jeweils einzeln vermessen. Zusätzlich wurden zwei Lösungen hergestellt, die neben den zu quantifizierenden Bestandteilen auch die Matrixbestandteile enthielten, welche in den HPMC- bzw. PVA-basierten Filmen eingesetzt wurden. Die resultierenden Chromatogramme sind in Abbildung 65 dargestellt. Auch in diesem Fall wurden eine ausreichende Peaksymmetrie und –trennung erreicht. Weiterhin wurden auch bei dieser Methode weder ein Unterschied zwischen den Peaks der CRS-Substanzen und der für die Herstellung verwendeten Wirkstoffe noch ein Einfluss der Matrixbestandteile auf die resultierenden Chromatogramme identifiziert. Fumarat als Gegenion zum basisch reagierenden Bisoprolol eluierte innerhalb der experimentell bestimmten Totzeit und wurde nicht zur Quantifizierung verwendet.

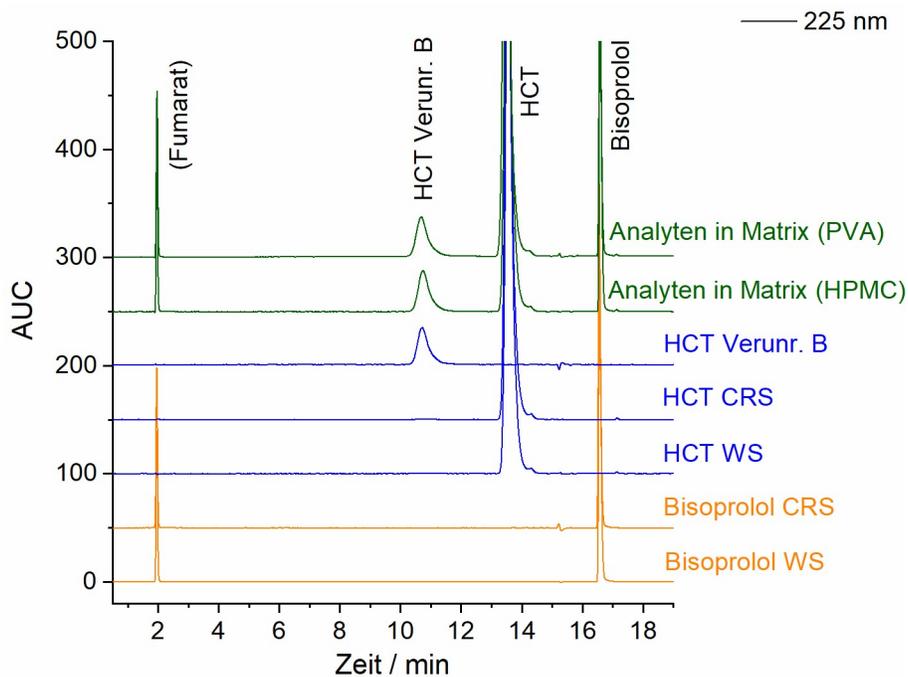


Abbildung 65: Chromatogramme der mittels HPLC-Methode 2 untersuchten Analyten- bzw. Probenlösungen. Zur besseren Übersicht wurde eine Basislinienkorrektur durchgeführt und die Chromatogramme in vertikaler Richtung verschoben. Die Detektion erfolgte bei einer Wellenlänge von 225 nm (Referenzwellenlänge: 400 nm).

Robustheit

Für die HPLC-Methode 2 wurde die Robustheit der Methode ebenfalls anhand von beiden Wirkstoffen untersucht. Auch während der Messungen mit dieser Methode wurden gleichbleibende Bedingungen während der Messungen durch die Überwachung der eingestellten Parameter (wie Temperatur und Flussrate) und gleichbleibende Herstellungsschritte (z.B. Anteil Phosphorsäure im Fließmittel) sichergestellt.

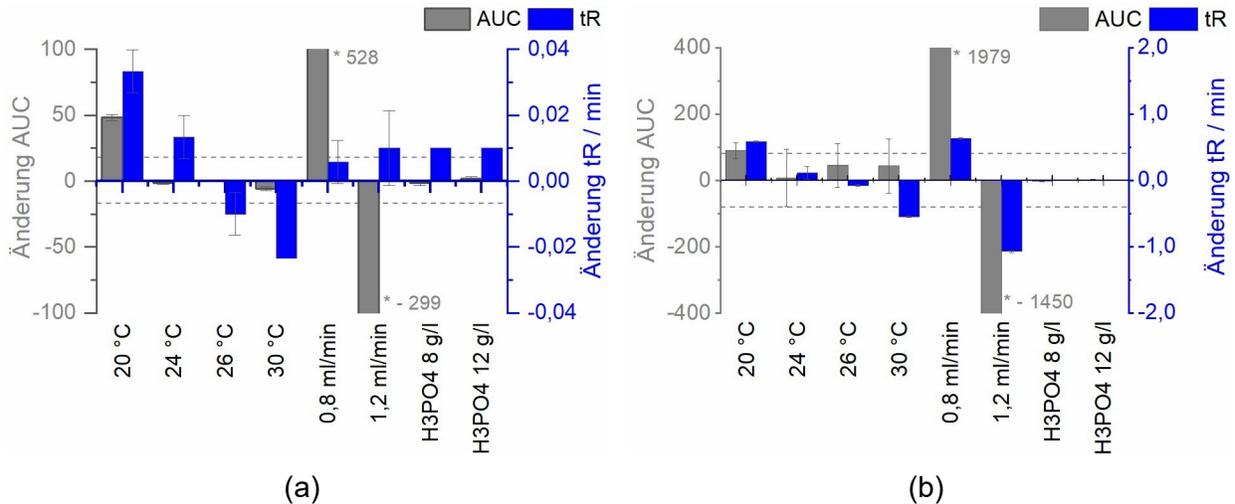


Abbildung 66: Veränderung von AUC und Retentionszeit (HPLC-Methode 2) in Abhängigkeit von den HPLC-Einstellungen (n = 3, MW mit KI). (a) Bisoprolol; (b) Hydrochlorothiazid. Die gestrichelten Linien markieren eine Änderung der Wiederfindungsrate um mehr als 1 %.

Die Absenkung der Säulentemperatur um 5 °C sowie die Änderung der Fließgeschwindigkeit änderten die Wiederfindungsrate beider Wirkstoffe signifikant um mehr als 1 %, sodass die Methode gegenüber diesen Veränderungen nicht als robust beurteilt werden konnte (Abbildung 66). Des Weiteren wurde mit steigender Säulentemperatur eine Abnahme der Retentionszeiten beobachtet. Die Modifikation der Fließgeschwindigkeit bewirkte eine Änderung der Retentionszeit von Bisoprolol und HCT um mehr als 30 s. Die Änderung der Phosphorsäurekonzentration führte hingegen nicht zu signifikanten Änderungen der Wiederfindungsraten oder Retentionszeiten. Eine präzise Pumpenleistung und gleichbleibende Säulentemperatur (Abweichung um maximal ± 1 °C) wurden somit als essentiell beurteilt, um die Analyten mit ausreichender Genauigkeit messen zu können.

Richtigkeit und Wiederholbarkeit

Die Richtigkeit und Wiederholbarkeit der HPLC-Methode 2 wurde ebenfalls für beide Wirkstoffe untersucht.

Tabelle 31: Richtigkeit und Wiederholbarkeit der HPLC-Methode 2.

	Nominale Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Detektierte Konzentration / $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	Relativer Fehler / %	MW Rel. Fehler / %	Intermediäre Präzision / VK%	
Bisoprolol	30	30,0	+ 0,07	- 0,60	1,23	
		29,9	- 0,55			
		29,3	+ 0,99			
	50	50,1	-0,19	- 0,86	0,77	
		49,7	-0,64			
		49,3	-1,34			
	70	69,6	- 0,55	- 1,00	0,46	
		69,3	- 0,99			
		69,0	- 1,47			
	HCT	37,5	38,1	+ 1,66	+ 1,35	1,32
			38,1	+ 1,53		
			37,2	- 0,72		
62,5		63,9	+ 2,21	+ 0,82	0,74	
		63,1	+ 0,96			
		63,0	+ 0,87			
87,5	88,4	+ 1,07	+ 0,45	0,65		
	87,9	+ 0,50				
		87,3	- 0,24			

Der relative Fehler als Maß für die Richtigkeit betrug $\leq 2,0$ % (Tabelle 31) und entsprach somit den für HPLC-Methoden im Arzneimittelbereich üblicherweise angegebenen Anforderungen [217]. Die intermediäre Präzision betrug $\leq 1,5$ %.

9.2.13 Durchführung von Stresstests

Um die in der Literatur beschriebenen Angaben zur pH-abhängigen Zersetzung von Amlodipin, Bisoprolol und Hydrochlorothiazid zu verifizieren und die Stabilität der einzelnen Wirkstoffe miteinander zu vergleichen, wurden zunächst Stresstests durchgeführt. Hierbei wurden die Wirkstoffe im Hinblick auf ihre Stabilität gegenüber sauren, alkalischen und thermischen

Bedingungen in wässriger Umgebung untersucht. Die Wirkstoffe wurden den in Tabelle 32 genannten Bedingungen ausgesetzt, wobei unter Ausschluss von Licht gearbeitet wurde.

Tabelle 32: Stressbedingungen zur Bewertung der Stabilität von Amlodipin, Bisoprolol und Hydrochlorothiazid.

Stressfaktor	Medium	Temperatur (°C)	Dauer (min.)
Acidität	0,1 N HCl	60	60
Basizität	0,1 N NaOH	60	60
Temperatur	Deion. Wasser	60	60
Referenz	Deion. Wasser	RT	/

Hierfür wurden die Wirkstoffe zunächst in 125 ml wässriger Lösung oder Wasser gelöst bzw. suspendiert und unter kontinuierlichem Rühren im Wasserbad den oben genannten Stressbedingungen ausgesetzt. Die Temperatureinstellung wurde mittels eines zweiten Thermometers verifiziert. Im Anschluss daran wurden die Ansätze abgekühlt, mit derselben Menge wässrigem Medium neutralisiert bzw. verdünnt und mittels HPLC auf den verbleibenden Gehalt sowie eventuelle Abbauprodukte untersucht.

9.2.14 Langzeit-Stabilitätsuntersuchung

Zur Beurteilung der Langzeitstabilität wurden die hergestellten Filmzubereitungen unter Anwendung der ICH-Guideline Q1A (R2) [189] untersucht (Tabelle 33).

Tabelle 33: Im Rahmen der Stabilitätsuntersuchungen verwendete Lagerbedingungen und Behältnisse.

Bedingung Nr.	Temperatur / °C	Relative Feuchte / %	Primärpackmittel
1	40 ± 2	75 ± 5	Rollrandglas (offen)
2	40 ± 2	75 ± 5	Aluminiumblister
3	25 ± 2	60 ± 5	Aluminiumblister

Zur Lagerung unter beschleunigenden Bedingungen (40 °C / 75 % r.F.) wurde ein Klimaschrank (KBF-720, Binder, Tuttlingen, Deutschland) verwendet. Zur Lagerung unter Langzeitbedingungen (25 °C / 60 % r.F.) wurde eine Hygrostatenkammer mit einer gesättigten wässrigen Natriumbromid-Lösung verwendet (vgl. [213]), welche in einem Trockenschrank (Memmert B40, Memmert, Schwabach, Deutschland) aufgestellt wurde. Alle Proben wurden vor Licht geschützt gelagert. Die eingestellten Temperatur- und Feuchtebedingungen wurden stichprobenartig mittels eines Thermo-Hygrometers (testo 175H1, Testo, Titisee-Neustadt, Deutschland) verifiziert.

Der untersuchte Zeitraum für die unter beschleunigenden Bedingungen sowie für die unter Normalbedingungen gelagerten Proben betrug sechs Monate.

9.2.15 Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgrößenverteilung der schwer bzw. sehr schwer wasserlöslichen Wirkstoffe wurde mittels Laserbeugung bestimmt. Das Laserdiffraktometer (Mastersizer 3000, Malvern Panalytical, Kassel, Deutschland) wurde hierfür mit einer Trockendispergiereinheit (Aero S, Malvern Panalytical, Deutschland) bestückt und ein Überdruck von 4,0 barg angelegt. Die Berechnung der Partikelgrößen wurde mittels Fraunhofer-Approximation durchgeführt.

10 Literaturverzeichnis

- [1] A.F. Borges, C. Silva, J.F.J. Coelho, S. Simões, *Oral films: Current status and future perspectives II - Intellectual property, technologies and market needs*, J. Control. Release, 206 (2015) 108-121.
- [2] E.M. Hoffmann, A. Breitenbach, J. Breitzkreutz, *Advances in orodispersible films for drug delivery*, Expert opin. Drug Deliv., 8 (2011) 299-316.
- [3] H. Kathpalia, A. Gupte, *An introduction to fast dissolving oral thin film drug delivery systems: a review*, Curr. Drug Del., 10 (2013) 667-684.
- [4] M. Preis, *Oromucosal film preparations for pharmaceutical use – formulation development and analytical characterization* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, 2014.
- [5] S. Karki, H. Kim, S.-J. Na, D. Shin, K. Jo, J. Lee, *Thin films as an emerging platform for drug delivery*, AJPS, 11 (2016) 559-574.
- [6] Zambon, *Gebrauchsinformation: Information für Patienten. Emylif 50 mg Schmelzfilm*, 2023, verfügbar unter: <https://app.fagg-afmps.be/pharma-status/api/files/63c68deb69327f06e78c6f2e>, zuletzt aufgerufen am 26.11.2023.
- [7] M. Dahiya, S. Saha, A. Shahiwala, *A review on mouth dissolving films*, Curr. Drug Del., 6 (2009) 469-476.
- [8] J.D. Smart, *Buccal drug delivery*, Expert Opin. Drug Deliv., 2 (2005) 507-517.
- [9] N. Drumond, S. Stegemann, *Better medicines for older patients: Considerations between patient characteristics and solid oral dosage form designs to improve swallowing experience*, Pharmaceutics, 13 (2020) 32.
- [10] F. Abbas, A. Luhar, D. Terry, *Swallowing medicines: A study of paediatric patients*, Neonatal and Paediatric Pharmacists Group (NPPG) 19th annual conference, London, 2013.
- [11] 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*, Int. J. Pharm., 424 (2012) 12-17.
- [12] K.L. Lai, Y. Fang, H. Han, Q. Li, S. Zhang, H.Y. Li, S.F. Chow, T.N. Lam, W.Y.T. Lee, *Orally-dissolving film for sublingual and buccal delivery of ropinirole*, Colloids Surf. B. Biointerfaces, 163 (2018) 9-18.
- [13] V. Klingmann, C.E. Pohly, T. Meissner, E. Mayatepek, A. Möltner, K. Flunkert, J. Breitzkreutz, H.M. Bosse, *Acceptability of an orodispersible film compared to syrup in neonates and infants: A randomized controlled trial*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 151 (2020) 239-245.
- [14] S. Venkat, *Mucoadhesive films - an over review*, AJST, 8 (2017) 4790-4802.

- [15] S. Alaei, H. Omidian, *Mucoadhesion and mechanical assessment of oral films*, Eur. J. Pharm. Sci., 159 (2021) 105727.
- [16] Meda Pharma, *Gebrauchsinformation: Information für den Anwender. Breakyl 200 Mikrogramm Buccalfilm, Breakyl 400 Mikrogramm Buccalfilm, Breakyl 600 Mikrogramm Buccalfilm, Breakyl 800 Mikrogramm Buccalfilm, Breakyl 1200 Mikrogramm Buccalfilm, Breakyl Start 200, 400, 600 und 800 Mikrogramm Buccalfilm*, 2015, verfügbar unter: <https://imedikament.de/breakyl>, zuletzt aufgerufen am 26.11.2023.
- [17] M. Siddiqui, G. Garg, P. Sharma, *A short review on "a novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents"*, Adv. Biol. Res., 5 (2010) 274-283.
- [18] G.I. Ouda, E.Z. Dahmash, H. Alyami, A. Iyire, *A novel technique to improve drug loading capacity of fast/extended release orally dissolving films with potential for paediatric and geriatric drug delivery*, AAPS PharmSciTech, 21 (2020) 126.
- [19] E. Carmeli, H. Patish, R. Coleman, *The aging hand*, J. Gerontol. A Med. Sci., 58 (2003) 146-152.
- [20] X. Wang, F. Cui, Y. Yonezawa, H. Sunada, *Preparation and evaluation of combination tablet containing incompatible active ingredients*, Chem. Pharm. Bull., 51 (2003) 772-778.
- [21] EMA - European Medicines Agency, *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*, 2014, verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-development-medicines-paediatric-use_en.pdf, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [22] N. Roewer, J. Broscheit, *Oromukosale Filmzubereitung*, WO 2016/058790 A1, Sapiotec, verfügbar unter: <https://patents.google.com/patent/WO2016058790A1/de>, zuletzt aufgerufen am 24.04.2023.
- [23] M. Orlu, S.R. Ranmal, Y. Sheng, C. Tuleu, P. Seddon, *Acceptability of orodispersible films for delivery of medicines to infants and preschool children*, Drug Deliv., 24 (2017) 1243-1248.
- [24] H. Abdelhakim, G. Williams, D. Craig, M. Orlu, C. Tuleu, *Human mouthfeel panel investigating the acceptability of electrospun and solvent cast orodispersible films*, Int. J. Pharm., 585 (2020) 119532.
- [25] J.O. Morales, J.T. McConville, *Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 77 (2011) 187-199.
- [26] S.L. Cook, S.P. Bull, L. Methven, J.K. Parker, V.V. Khutoryanskiy, *Mucoadhesion: a food perspective*, Food Hydrocolloids, 72 (2017) 281-296.
- [27] V.V. Khutoryanskiy, *Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers*, Macromol. Biosci., 11 (2011) 748-764.

-
- [28] A. Choudhary, G. Tiwari, M. Pandey, K. Mamman, S. Saraf, *Formulation and characterization of carvedilol buccal mucoadhesive patches*, Int. J. Res. Pharm. Sci., 1 (2010) 396-401.
- [29] S.V. Deshmane, M.A. Channawar, A.V. Chandewar, K.R. Biyani, P. Wadhvani, *Chitosan based sustained release mucoadhesive buccal patches containing verapamil HCl*, Int. J. Pharm. Pharm. Sci., 1 (2009) 216-229.
- [30] B. Satishbabu, B. Srinivasan, *Preparation and evaluation of buccoadhesive films of atenolol*, Indian J. Pharm. Sci., 70 (2008) 175-179.
- [31] 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.
- [32] J.C. Roy, Fabien Salaün, Stéphane Giraud, A. Ferri, Z. Xu (Ed.), *Solubility of chitin: Solvents, solution behaviors and their related mechanisms*, in: Solubility of Polysaccharides, IntechOpen, London, United Kingdom, 2017.
- [33] T.M. M Ways, W.M. Lau, V.V. Khutoryanskiy, *Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems*, Polymers, 10 (2018) 267.
- [34] N.R. Kotagale, C.J. Patel, A.P. Parkhe, H.M. Khandelwal, J.B. Taksande, M.J. Umekar, *Carbopol 934-sodium alginate-gelatin mucoadhesive ondansetron tablets for buccal delivery: Effect of pH modifiers*, Indian J. Pharm. Sci., 72 (2010) 471-479.
- [35] L. Illum, *Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient*, Pharm. Res., 15 (1998) 1326-1331.
- [36] R.C. Roew, Paul J. Sheskey, M.E. Quinn (Eds.), *Carbomer*, in: Handbook of pharmaceutical excipients 6th edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009.
- [37] R.H. Sizilio, J.G. Galvao, G.G.G. Trindade, L.T.S. Pina, L.N. Andrade, J. Gonsalves, A.A.M. Lira, M.V. Chaud, T.F.R. Alves, M. Arguelho, R.S. Nunes, *Chitosan/PVP-based mucoadhesive membranes as a promising delivery system of betamethasone-17-valerate for aphthous stomatitis*, Carbohydr. Polym., 190 (2018) 339-345.
- [38] S.-W. Kuo, *Hydrogen-bonding in polymer blends*, J. Polym. Res., 15 (2008) 459-486.
- [39] A. Bernkop-Schnürch, *Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers*, Adv. Drug Del. Rev., 57 (2005) 1569-1582.
- [40] H.O. Ammar, M.M. Ghorab, A.A. Mahmoud, H.I. Shahin, *Design and in vitro/in vivo evaluation of ultra-thin mucoadhesive buccal film containing fluticasone propionate*, AAPS PharmSciTech, 18 (2017) 93-103.
- [41] P. Rana, R.S. Murthy, *Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal films impregnated with carvedilol nanosuspension: a potential approach for delivery of drugs having high first-pass metabolism*, Drug Deliv., 20 (2013) 224-235.

- [42] European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), *Tablets*, in: European Pharmacopoeia 11.0, 2018, 1004-1006.
- [43] F. Bracher, P. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, T. Schirmeister, G.K.E. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz, *Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle - Kommentar zu Ph. Eur. 9.3*, in: Arzneibuch-Kommentar - Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart und Govi-Verlag.
- [44] F. Madsen, K. Eberth, J.D. Smart, *A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration*, J. Control. Release, 50 (1998) 167-178.
- [45] M.P. Deacon, S. McGurk, C.J. Roberts, P.M. Williams, S.J.B. Tendler, M.C. Davies, S.S. Davis, S.E. Harding, *Atomic force microscopy of gastric mucin and chitosan mucoadhesive systems*, Biochemical Journal, 348 (2000) 557-563.
- [46] V. Grabovac, D. Guggi, A. Bernkop-Schnürch, *Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers*, Adv. Drug Del. Rev., 57 (2005) 1713-1723.
- [47] D.J. Hall, O.V. Khutoryanskaya, V.V. Khutoryanskiy, *Developing synthetic mucosa-mimetic hydrogels to replace animal experimentation in characterisation of mucoadhesive drug delivery systems*, Soft Matter, 7 (2011) 9620-9623.
- [48] M.T. Cook, V.V. Khutoryanskiy, *Mucoadhesion and mucosa-mimetic materials - a mini-review*, Int. J. Pharm., 495 (2015) 991-998.
- [49] A.B. Nair, R. Kumria, S. Harsha, M. Attimarad, B.E. Al-Dhubiab, I.A. Alhaider, *In vitro techniques to evaluate buccal films*, J. Control. Release, 166 (2013) 10-21.
- [50] T. Shailaja, K. Latha, S. Yarragudi, A.M. Alkabab, M. Uhumwangho, *A novel bioadhesive polymer: Grafting of tamarind seed polysaccharide and evaluation of its use in buccal delivery of metoprolol succinate*, Der Pharmacia Lettre, 4 (2012) 487-508.
- [51] A.H. Shojaei, *Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review*, J. Pharm. Pharm. Sci., 1 (1998) 15-30.
- [52] C. Woertz, M. Preis, J. Breitreutz, P. Kleinebudde, *Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: an overview*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 85 (2013) 843-853.
- [53] U. Kulkarni, R. Mahalingam, I. Pather, X. Li, B. Jasti, *Porcine buccal mucosa as in vitro model: Effect of biological and experimental variables*, J. Pharm. Sci., 99 (2010) 1265-1277.
- [54] S. Lindert, *Entwicklung und Charakterisierung filmförmiger Zubereitungen zur oromukosalen Anwendung von Peptiden* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2016.
- [55] I. Diaz Del Consuelo, G.P. Pizzolato, F. Falson, R.H. Guy, Y. Jacques, *Evaluation of pig esophageal mucosa as a permeability barrier model for buccal tissue*, J. Pharm. Sci., 94 (2005) 2777-2788.

- [56] D. Kottke, H. Majid, J. Breitreutz, B.B. Burckhardt, *Development and evaluation of mucoadhesive buccal dosage forms of lidocaine hydrochloride by ex-vivo permeation studies*, Int. J. Pharm., 581 (2020) 119293.
- [57] B. Williams, G. Mancina, W. Spiering, E. Agabiti Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D.L. Clement, A. Coca, G. de Simone, A. Dominicczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S.E. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G.Y.H. Lip, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R.E. Schmieder, E. Shlyakhto, C. Tsioufis, V. Aboyans, I. Desormais, E.S.D. Group, *ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*, Eur. Heart J., 39 (2018) 3021-3104.
- [58] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), *Parkinson's disease in adults NICE guideline*, 2017, verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>, zuletzt aufgerufen am 18.11.2023.
- [59] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, *Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV*, 2021, verfügbar unter: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf, zuletzt aufgerufen am 20.08.2022.
- [60] A. Baumgartner, K. Drame, S. Geutjens, M. Airaksinen, *Does the polypill improve patient adherence compared to its individual formulations? A systematic review*, Pharmaceutics, 12 (2020) 190.
- [61] S.J. Kim, O.D. Kwon, E.B. Han, C.M. Lee, S.-W. Oh, H.-K. Joh, B. Oh, H. Kwon, B. Cho, H.C. Choi, *Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: A nationwide population-based study*, Medicine, 98 (2019).
- [62] M.T. Brown, J.K. Bussell, *Medication adherence: WHO cares?*, Mayo Clin. Proc., 86 (2011) 304-314.
- [63] S.R. Melo, M. Homem-de-Mello, D. Silveira, L.A. Simeoni, *Advice on degradation products in pharmaceuticals: a toxicological evaluation*, PDA J. Pharm. Sci. Technol., 68 (2014) 221-238.
- [64] EMA - European Medicines Agency, *ICH topic Q 3 B (R2) Impurities in new drug products*, 2006.
- [65] R.K.W. Anand D. Savkare, *Review on the fixed dose combination drugs and their incompatibilities*, International Journal of pharmaceutical sciences and research, 8 (2017) 2798-2807.
- [66] J. Bhat, A. Solanki, *Delivering fixed-dose combination therapies with hard capsules: part II*, 2021, verfügbar unter: https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Delivering_fixed-dose_combination_therapies_with_hard_capsules_part_II/179525, zuletzt aufgerufen am 04.11.2023.
- [67] H. Windolf, R. Chamberlain, J. Breitreutz, J. Quodbach, *3D Printed Mini-Floating-Polypill for Parkinsons Disease: Combination of Levodopa, Benserazide, and Pramipexole in Various Dosing for Personalized Therapy*, Pharmaceutics, 14 (2022) 931.

- [68] Y. Thabet, D. Lunter, J. Breitzkreutz, *Continuous manufacturing and analytical characterization of fixed-dose, multilayer orodispersible films*, Eur. J. Pharm. Sci., 117 (2018) 236-244.
- [69] S.R. Byrn, W. Xu, A.W. Newman, *Chemical reactivity in solid-state pharmaceuticals: formulation implications*, Adv. Drug Del. Rev., 48 (2001) 115-136.
- [70] S.A. Hailu, R.H. Bogner, *Solid-state surface acidity and pH-stability profiles of amorphous quinapril hydrochloride and silicate formulations*, J. Pharm. Sci., 99 (2010) 2786-2799.
- [71] A. Schädlich, S. Kempe, K. Mäder, *Non-invasive in vivo characterization of microclimate pH inside in situ forming PLGA implants using multispectral fluorescence imaging*, J. Control. Release, 179 (2014) 52-62.
- [72] S.I. Badawy, M.A. Hussain, *Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms*, J. Pharm. Sci., 96 (2007) 948-959.
- [73] K. Mäder, B. Bittner, Y. Li, W. Wohlauf, T. Kissel, *Monitoring microviscosity and microacidity of the albumin microenvironment inside degrading microparticles from poly(lactide-co-glycolide) (PLG) or ABA-triblock polymers containing hydrophobic poly(lactide-co-glycolide) A blocks and hydrophilic poly(ethyleneoxide) B blocks*, Pharm. Res., 15 (1998) 787-793.
- [74] V. Andronis, G. Zografii, *The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity*, Pharm. Res., 15 (1998) 835-842.
- [75] D. Nirmala, S. Nandhini, M. Sudhakar, *Design and evaluation of fast dissolving oral films of zolpidem by solvent casting method*, Asian J. Pharm. Res., 6 (2016) 67.
- [76] V.I. Garsuch, *Preparation and characterization of fast-dissolving oral films for pediatric use* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität, 2009.
- [77] F.V.d.C. Alves, *Preparation and characterization of orodispersible films* (Dissertation), Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, 2013.
- [78] R. Krampe, J.C. Visser, H.W. Frijlink, J. Breitzkreutz, H.J. Woerdenbag, M. Preis, *Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes*, Expert Opin. Drug Deliv., 13 (2016) 493-506.
- [79] S.A. Yehia, O.N. El-Gazayerly, E.B. Basalious, *Fluconazole mucoadhesive buccal films: in vitro/in vivo performance*, Curr. Drug Del., 6 1 (2009) 17-27.
- [80] AVOXA - Mediengruppe Deutscher Apotheker, *Hydrochlorothiazid-Suspension 2 mg/mL (NRF 26.4.)*, in: Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium, 2019.
- [81] J.H. Meurman, I. Rytömaa, K. Kari, T. Laakso, H. Murtomaa, *Salivary pH and glucose after consuming various beverages, including sugar-containing drinks*, Caries Res., 21 (1987) 353-359.

- [82] V.M. Patel, B.G. Prajapati, J.K. Patel, M.M. Patel, *Physicochemical characterization and evaluation of buccal adhesive patches containing propranolol hydrochloride*, *Curr. Drug Deliv.*, 3 (2006) 325-331.
- [83] Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung (2019) / Deutsche Hochdruckliga, *Management der arteriellen Hypertonie*, Version 2018, Börm Bruckmeier Verlag, 2018.
- [84] V. Maucher, N. Alnouri, *Amlodipin*, in: Gelbe Liste Online, Vidal MMI Germany, 2019, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Amlodipin_20531, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [85] M. Klingler, *Bisoprolol*, in: Gelbe Liste Online, Vidal MMI Germany, 2019, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Bisoprolol_21863, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [86] C. Kahle, *Hydrochlorothiazid*, in: Gelbe Liste Online, Vidal MMI Germany, 2020, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Hydrochlorothiazid_10079#, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [87] Redaktion Gelbe Liste Pharmindex, *Concor® 5 plus Filmtabletten*, in: Gelbe Liste Online, Vidal MMI Germany, 2022, https://www.gelbe-liste.de/produkte/Concor-5-plus-Filmtabletten_122328, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [88] Redaktion Gelbe Liste Pharmindex, *Exforge HCT® 5 mg/ 160 mg/ 12,5 mg Filmtabletten*, in: Gelbe Liste Online, Vidal MMI Germany, 2022, https://www.gelbe-liste.de/produkte/Exforge-HCT-5-mg-160-mg-12-5-mg-Filmtabletten_521741, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [89] W. Gul, S. Basheer, F. Karim, S. Ayub, *Effect of acid, base, temperature and U.V light on amlodipine besylate*, *Int. J. Adv. Res. Chem. Sci.*, 2 (2015) 21-24.
- [90] A. Jakimska, M. Śliwka-Kaszyńska, P. Nagórski, J. Namieśnik, A. Kot-Wasik, *Phototransformation of amlodipine: Degradation kinetics and identification of its photoproducts*, *PLoS One*, 9 (2014) e109206.
- [91] Z.Ž. Stoiljković, M. Jadranin, S.L.J. Durić, S.D. Petrović, M. Ivic, D. Mijin, *Investigation of forced and total degradation products of amlodipine besylate by liquid chromatography and liquid chromatography-mass spectrometry*, *Chem. Ind. Chem. Eng. Q*, 20 (2014) 295-304.
- [92] F. Bracher, P. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, T. Schirmeister, G.K.E. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz, *Amlodipinbesilat - Kommentar zu Ph. Eur. 8.7*, in: *Arzneibuch-Kommentar - Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart und Govi-Verlag, 2017.
- [93] European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), *Amlodipine besilate*, in: *European Pharmacopoeia 11.0*, 2016, 1947-1948.
- [94] V.K. Marothu, P. Yerramothu, M. Gorrepati, S. Majeti, S.K. Mamidala, A. Nellutla, *Application of HPLC to assess the compatibility of bisoprolol fumarate with selected excipients in mixtures by isothermal stress testing*, *Ann. Pharm. Fr.*, 73 (2015) 442-451.

- [95] W.A. Dulin, *Degradation of bisoprolol fumarate in tablets formulated with dicalcium phosphate*, Drug Dev. Ind. Pharm., 21 (1995) 393-409.
- [96] I. Kasagić-Vujanović, B.J. Stojanović, D. Ivanović, A. Badnjevic (Ed.), *Monitoring of bisoprolol fumarate stability under different stress conditions*, International Conference on Medical and Biological Engineering, Springer Singapore, Singapore, 2017, 415-424.
- [97] P.Y. Chu, M.J. Campbell, S.G. Miller, K.D. Hill, *Anti-hypertensive drugs in children and adolescents*, World J. Cardiol., 6 (2014) 234-244.
- [98] European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), *Hydrochlorothiazide*, in: European Pharmacopoeia 11.0, 2013, 3019-3020.
- [99] J.A. Mollica, C.R. Rehm, J.B. Smith, *Hydrolysis of hydrochlorothiazide*, J. Pharm. Sci., 58 (1969) 635-636.
- [100] I.V. Maucher, *Theophyllin*, in: Gelbe Liste Online, 2020, https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Theophyllin_305, zuletzt aufgerufen am 28.10.2023.
- [101] P.J. Barnes, *Theophylline*, Pharmaceuticals (Basel), 3 (2010) 725-747.
- [102] Ratiopharm, *Fachinformation Theophyllin retard-ratiopharm Retardkapseln*, 2014, verfügbar unter: <https://www.ratiopharm.de/assets/products/de/label/Theophyllin%20retard-ratiopharm%20Retardkapseln%20-%202.pdf?pzn=1001303>, zuletzt aufgerufen am 28.10.2023.
- [103] R. Regenthal, D. Stefanovic, T. Albert, H. Trauer, T. Wolf, *The pharmacologic stability of 35-year old theophylline*, Hum. Exp. Toxicol., 21 (2002) 343-346.
- [104] I. Speer, V. Lenhart, M. Preis, J. Breitreutz, *Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenac-loaded micropellets*, Int. J. Pharm., 554 (2019) 149-160.
- [105] M. Koland, R.N. Charyulu, K. Vijayanarayana, P. Prabhu, *In vitro and in vivo evaluation of chitosan buccal films of ondansetron hydrochloride*, Int. J. Pharm. Investig., 1 (2011) 164-171.
- [106] B. Kevadiya, M. Barvaliya, L. Zhang, A. Anovadiya, B. Harshad, P. Paul, C. Tripathi, *Fenofibrate nanocrystals embedded in oral strip-films for bioavailability enhancement*, Bioengineering, 5 (2018) 16.
- [107] P. Panraksa, P. Tipduangta, K. Jantanasakulwong, P. Jantrawut, *Formulation of orally disintegrating films as an amorphous solid solution of a poorly water-soluble drug*, Membranes, 10 (2020) 376.
- [108] I. Speer, D. Steiner, Y. Thabet, J. Breitreutz, A. Kwade, *Comparative study on disintegration methods for oral film preparations*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 132 (2018) 50-61.
- [109] S. Velaga, D. Nikjoo, P.R. Vuddanda, *Experimental studies and modeling of the drying kinetics of multicomponent polymer films*, AAPS PharmSciTech, 19 (2017).

- [110] I. Fernández-Pan, K. Ziani, R. Pedroza, J. Maté, *Effect of drying conditions on the mechanical and barrier properties of films based on chitosan*, *Drying Technol.*, 28 (2010) 1350-1358.
- [111] K. Olechno, B. Maciejewski, K. Głowacz, J. Lenik, P. Ciosek-Skibińska, A. Basa, K. Winnicka, *Orodispersible films with rupatadine fumarate enclosed in ethylcellulose microparticles as drug delivery platform with taste-masking effect*, *Materials*, 15 (2022) 2126.
- [112] K. Pamlényi, K. Kristó, O. Jójárt-Laczkovich, G. Regdon, Jr., *Formulation and optimization of sodium alginate polymer film as a buccal mucoadhesive drug delivery system containing cetirizine dihydrochloride*, *Pharmaceutics*, 13 (2021) 619.
- [113] E.M. Hoffmann, *Flexible Arzneistoffbeladung orodispersibler Filme durch Bedrucken* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012.
- [114] G.A. Oosthuizen, D. Hagedorn-Hansen, T. Gerhold, *Evaluation of rapid product development technologies for production of prosthesis in developing communities*, *Southern African Institute for Industrial Engineering Proceedings*, Stellenbosch, South Africa, 2013.
- [115] Z. Ujfalusi, A. Pentek, R. Told, A. Schiffer, M. Nyitrai, P. Maroti, *Detailed thermal characterization of acrylonitrile butadiene styrene and polylactic acid based carbon composites used in additive manufacturing*, *Polymers*, 12 (2020) 2960.
- [116] K.S. Erokhin, E.G. Gordeev, V.P. Ananikov, *Revealing interactions of layered polymeric materials at solid-liquid interface for building solvent compatibility charts for 3D printing applications*, *Sci. Rep.*, 9 (2019) 20177.
- [117] S. Sato, D. Gondo, T. Wada, S. Kanehashi, K. Nagai, *Effects of various liquid organic solvents on solvent-induced crystallization of amorphous poly(lactic acid) film*, *J. Appl. Polym. Sci.*, 129 (2013) 1607-1617.
- [118] ShinEtsu Chemical, *Cloud points of aqueous solution of water-soluble cellulose ethers*, verfügbar unter: <https://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/technical.html>, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [119] P. Khuman, W. Singh, S. Devi, H. Naorem, *Viscosity-temperature behavior of hydroxypropyl cellulose solution in presence of an electrolyte or a surfactant: A convenient method to determine the cloud point of polymer solutions*, *J. Macromol. Sci.*, 51 (2014).
- [120] M. Amin, A.B. Gangurde, V. Alai, *Oral film technology: Challenges and future scope for pharmaceutical industry*, *Int. J. Pharm. Pharm. Res.*, 3 (2015) 183 - 203.
- [121] K.-Y. Law, *Definitions for hydrophilicity, hydrophobicity, and superhydrophobicity: Getting the basics right*, *J. Phys. Chem. Lett.*, 5 (2014) 686-688.
- [122] R. Sevinç Özakar, E. Özakar, *Current overview of oral thin films*, *Turk. J. Pharm. Sci.*, 18 (2021) 111-121.

- [123] A. Borges, C. Silva, J. Coelho, S. Simões, *Oral films: Current status and future perspectives: I-Galenical development and quality attributes*, J. Control. Release, 206 (2015) 1 - 19.
- [124] C. Remuñán-López, A. Portero, J.L. Vila-Jato, M.a.J. Alonso, *Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery*, J. Control. Release, 55 (1998) 143-152.
- [125] I. Speer, M. Preis, J. Breitreutz, *Novel dissolution method for oral film preparations with modified release properties*, AAPS PharmSciTech, 20 (2018) 7.
- [126] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM), *Ethylcellulose*, in: European Pharmacopeia 11.0, 2022, 2718-2720.
- [127] S.M. Krull, Z. Ma, M. Li, R.N. Davé, E. Bilgili, *Preparation and characterization of fast dissolving pullulan films containing BCS class II drug nanoparticles for bioavailability enhancement*, Drug Dev. Ind. Pharm., 42 (2016) 1073-1085.
- [128] M.M.D.C. Vila, E.R. Tardelli, M.V. Chaud, M. Tubino, V.M. Balcão, *Development of a buccal mucoadhesive film for fast dissolution: mathematical rationale, production and physicochemical characterization*, Drug Deliv., 21 (2014) 530-539.
- [129] R. Krampe, *Orodispersible Filme mit schwerlöslichem, hochdosiertem Arzneistoff: Herstellungstechniken und biorelevante Beurteilung* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2015.
- [130] M. Saab, M.M. Mehanna, *Disintegration time of orally dissolving films: various methodologies and in-vitro/in-vivo correlation*, Pharmazie, 74 (2019) 227-230.
- [131] DIN Deutsches Institut für Normung, *Kunststoffe - Bestimmung der Zugeigenschaften - Teil 3: Prüfbedingungen für Folien und Tafeln (ISO 527-3:2018)*, Beuth Verlag, Berlin, 2018.
- [132] S. Niese, *Development of a dosing system for individualized therapy with oral films* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2019.
- [133] C.M.P. Yoshida, M.S. Pacheco, M.A. de Moraes, P.S. Lopes, P. Severino, E.B. Souto, C.F. da Silva, *Effect of chitosan and aloe vera extract concentrations on the physicochemical properties of chitosan biofilms*, Polymers, 13 (2021) 1187.
- [134] M.N. Aamir, A. Manzoor, H. Hussain, Z. Javaid, T. Mahmood, K. Abbas, A. Rasul, *Orodispersible films of an antipsychotic drug: development and physicochemical characterization*, J. Chem. Soc. Pak., 41 (2019) 469.
- [135] R.D. Lipsa, N. Tudorachi, C. Vasile, *Poly(vinyl alcohol)/Poly(lactic acid) blends biodegradable films doped with colloidal silver*, Rev. Roum. Chim., 53 (2008) 405-413.
- [136] N. Nyamweya, S.W. Hoag, *Assessment of polymer-polymer interactions in blends of HPMC and film forming polymers by modulated temperature differential scanning calorimetry*, Pharm. Res., 17 (2000) 625-631.

- [137] United States Pharmacopeia, *Polyvinylalcohol*, in: USP 41 - NF 36, 2018, 3352-3353.
- [138] S. Just, F. Sievert, M. Thommes, J. Breitzkreutz, *Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 85 (2013) 1191-1199.
- [139] S. Amores, J. Domenech, H. Colom, A.C. Calpena, B. Clares, Á. Gimeno, J. Lauroba, *An improved cryopreservation method for porcine buccal mucosa in ex vivo drug permeation studies using Franz diffusion cells*, Eur. J. Pharm. Sci., 60 (2014) 49-54.
- [140] R.C. Rowe, *The molecular weight and molecular weight distribution of hydroxypropyl methylcellulose used in the film coating of tablets*, J. Pharm. Pharmacol., 32 (1980) 116-119.
- [141] S.-C. Shi, T.-H. Chen, P.K. Mandal, *Enhancing the mechanical and tribological properties of cellulose nanocomposites with aluminum nanoadditives*, Polymers, 12 (2020) 1246.
- [142] K.Y. Lee, Y.J. Yoo, *Optimization of pH for high molecular weight pullulan*, Biotechnology Letters, 15 (1993) 1021-1024.
- [143] Ashland, *Pharmaceutical product grades available*, Ashland Pharmaceutical industries, verfügbar unter: https://www.ashland.com/file_source/Ashland/Industries/Pharmaceutical/Links/PHA17-1002_Pharma_Product_Grades.pdf, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [144] S. Just, *Entwicklung eines neuen Parametersatzes für die Anwendung partieller Löslichkeitsparameter auf Arzneistoff-Polymer-Systeme* (Dissertation), Institut für Pharm. Technologie und Biopharmazie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2015.
- [145] A. Hunyar, E. Wiesner, *Über Phasentrennung bei kolloiden Lösungen makromolekularer Gemische*, J. Polym. Sci., 30 (1958) 645-650.
- [146] R.J. Kern, R.J. Slocombe, *Phase separation in solutions of vinyl polymers*, J. Polym. Sci., 15 (1955) 183-192.
- [147] ShinEtsu Chemical, *Glass transition temperature of hypromellose*, 2016, verfügbar unter: <https://www.shinetsu.co.jp/cellulose/en/pharmaceutical/technical.html>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [148] Z. Li, T. Pan, Y. Wu, W. Kang, Y. Liu, *Preparation and characterization of long-term stable pullulan nanofibers via in situ cross-linking electrospinning*, Adsorp. Sci. Technol., 37 (2018) 401-411.
- [149] Y. Tian, J. Visser, J.S. Klever, H. Woerdenbag, H. Frijlink, W. Hinrichs, *Orodispersible films based on blends of trehalose and pullulan for protein delivery*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 133 (2018) 104 - 111.
- [150] N. Teekamp, Y. Tian, J. Visser, P. Olinga, H. Frijlink, H. Woerdenbag, W. Hinrichs, *Addition of Pullulan to Trehalose Glasses Improves the Stability of β -Galactosidase at High Moisture Conditions*, Carbohydr. Polym., 176 (2017) 374 - 380.

- [151] H.L. Lai, K. Pitt, D.Q. Craig, *Characterisation of the thermal properties of ethylcellulose using differential scanning and quasi-isothermal calorimetric approaches*, Int. J. Pharm., 386 (2010) 178-184.
- [152] C. Fadnis, S.R. Illiger, K.P. Rao, T. Demappa, *Miscibility studies of HPMC/PVA blends in water by viscosity, density, refractive index and ultrasonic velocity method*, Carbohydr. Polym., 74 (2008) 779-782.
- [153] United States Pharmacopeia, *Pharmaceutical dosage forms*, in: USP 43 - NF 38 2021, 7929-7954.
- [154] Food and Drug Administration, *Guidance for Industry. Orally Disintegrating Tablets*, 2008, verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/70877/download>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [155] J. Nink, K. Obermüller, J. Pichler, A. Wotzko, *Method and device for determining the disintegration time of film-shaped pharmaceutical dosage forms, WO2016020438A1*, Hexal, verfügbar unter: <https://patents.google.com/patent/WO2016020438A1/en>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [156] W.C. Foo, Y.M. Khong, R. Gokhale, S.Y. Chan, *A novel unit-dose approach for the pharmaceutical compounding of an orodispersible film*, Int. J. Pharm., 539 (2018) 165-174.
- [157] S. Vidyadhara, R.L. Sasidhar, T. Balakrishna, M.S. Vardhan, *Formulation of rizatriptan benzoate fast dissolving buccal films by emulsion evaporation technique*, Int. J. Pharm. Investig., 5 (2015) 101-106.
- [158] R. Patel, N. Shardul, P. Jayvadan, A. Baria, *Formulation development and evaluation of mouth melting film of ondansetron*, Arch Pharm Sci Res, 1 (2009) 212-217.
- [159] European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (EDQM), *Uniformity of dosage units*, in: European Pharmacopoeia 11.0, 2017, 421-423.
- [160] R. Gurny, J.-M. Meyer, N.A. Peppas, *Bioadhesive intraoral release systems: design, testing and analysis*, Biomaterials, 5 (1984) 336-340.
- [161] S. Tamburic, D.Q.M. Craig, *A comparison of different in vitro methods for measuring mucoadhesive performance*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 44 (1997) 159-167.
- [162] G. Ponchel, F. Touchard, D. Duchêne, N.A. Peppas, *Bioadhesive analysis of controlled-release systems. I. Fracture and interpenetration analysis in poly(acrylic acid)-containing systems*, J. Control. Release, 5 (1987) 129-141.
- [163] E. Mašková, K. Kubová, B.T. Raimi-Abraham, D. Vilasaliu, E. Vohlídalová, J. Turánek, J. Mašek, *Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery*, J. Control. Release, 324 (2020) 695-727.

- [164] I.-J. Jeon, *Development and formulation of carbomer 934P-containing mucoadhesive pellets by fluid-bed techniques* (Dissertation), Institut für Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 2007.
- [165] D. Solomonidou, K. Cremer, M. Krumme, J. Kreuter, *Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films*, J. Biomater. Sci. Polym. Ed., 12 (2001) 1191-1205.
- [166] E. Melro, F.E. Antunes, G.J. da Silva, I. Cruz, P.E. Ramos, F. Carvalho, L. Alves, *Chitosan films in food applications. Tuning film properties by changing acidic dissolution conditions*, Polymers, 13 (2021) 1.
- [167] M. Rinaudo, G. Pavlov, J. Desbrières, *Influence of acetic acid concentration on the solubilization of chitosan*, Polymer, 40 (1999) 7029-7032.
- [168] S. Bhuvaneshwari, S. D, S. Velmurugan, N. Kalyani, J. Sugunabai, *Development and characterization of chitosan film*, Int. J. Eng. Res. Appl., 1 (2011) 292-299.
- [169] J. Lee, S.K. Lee, Y.W. Choi, *The effect of storage conditions on the permeability of porcine buccal mucosa*, Arch. Pharm. Res., 25 (2002) 546-549.
- [170] S. Rossi, G. Sandri, F. Ferrari, M.C. Bonferoni, C. Caramella, *Buccal delivery of acyclovir from films based on chitosan and polyacrylic acid*, Pharm. Dev. Technol., 8 (2003) 199-208.
- [171] G. Sandri, S. Rossi, F. Ferrari, M.C. Bonferoni, C. Muzzarelli, C. Caramella, *Assessment of chitosan derivatives as buccal and vaginal penetration enhancers*, Eur. J. Pharm. Sci., 21 (2004) 351-359.
- [172] G. Sandri, S. Rossi, M.C. Bonferoni, F. Ferrari, Y. Zambito, G. Di Colo, C. Caramella, *Buccal penetration enhancement properties of N-trimethyl chitosan: Influence of quaternization degree on absorption of a high molecular weight molecule*, Int. J. Pharm., 297 (2005) 146-155.
- [173] C.R. Park, D.L. Munday, *Development and evaluation of a biphasic buccal adhesive tablet for nicotine replacement therapy*, Int. J. Pharm., 237 (2002) 215-226.
- [174] Y. Yaziksiz Iscan, Y. Capan, S. Senel, M.F. Sahin, S. Kes, D. Duchene, A.A. Hincal, *Formulation and in vitro/in vivo evaluation of buccal bioadhesive captopril tablets*, STP Pharma Sci., 8 (1998) 357-363.
- [175] R. Jayakumar, R.L. Reis, J.F. Mano, *Synthesis and characterization of N - methylenephenyl phosphonic chitosan*, J. Macromol. Sci. A, 44 (2007) 271-275.
- [176] G. Romanazzi, F.M. Gabler, D. Margosan, B.E. Mackey, J.L. Smilanick, *Effect of chitosan dissolved in different acids on its ability to control postharvest gray mold of table grape*, Phytopathology, 99 (2009) 1028-1036.
- [177] P. Govindasamy, B.R. Kesavan, J.K. Narasimha, *Formulation of unidirectional release buccal patches of carbamazepine and study of permeation through porcine buccal mucosa*, Asian Pac. J. Trop. Biomed., 3 (2013) 995-1002.

- [178] J. Dixon, V. Strugala, S.M. Griffin, M.R. Welfare, P.W. Dettmar, A. Allen, J.P. Pearson, *Esophageal mucin: an adherent mucus gel barrier is absent in the normal esophagus but present in columnar-lined Barrett's esophagus*, *Am. J. Gastroenterol.*, 96 (2001) 2575-2583.
- [179] EMA - European Medicines Agency, *Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, 2000.
- [180] M.L. Bruschi (Ed.), *Mathematical models of drug release*, in: *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*, Woodhead Publishing, 2015, 63-86.
- [181] V.A. Perumal, D. Lutchman, I. Mackraj, T. Govender, *Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities*, *Int. J. Pharm.*, 358 (2008) 184-191.
- [182] M.A. Bonsu, K. Ofori-Kwakye, S.L. Kipo, M.E. Boakye-Gyasi, M.A. Fosu, *Development of oral dissolvable films of diclofenac sodium for osteoarthritis using albizia and khaya gums as hydrophilic film formers*, *J. Drug. Deliv.*, 2016 (2016) 6459280.
- [183] S. Biyani, S. Gattani, S. Kothawade, R. Moon, *Formulation and evaluation of cevimeline hydrochloride orally dissolving film for Sjogrens syndrome by optimal design*, *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, 5 (2019) 166-178.
- [184] R. Bala, S. Khanna, P. Pawar, *Design optimization and in vitro-in vivo evaluation of orally dissolving strips of clobazam*, *J. Drug Deliv.*, 2014 (2014) 392783.
- [185] S. Bharate, S. Bharate, A. Bajaj, *Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review*, *J. Excip. Food Chem.*, 1 (2010) 3-26.
- [186] K. Centkowska, E. Ławrecka, M. Sznitowska, *Technology of orodispersible polymer films with micronized loratadine-influence of different drug loadings on film properties*, *Pharmaceutics*, 12 (2020) 250.
- [187] K.B. Liew, P. Kok-Khiang, Y.T. Tan, *Orally disintegrating dosage forms: Breakthrough solution for non-compliance*, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 5 (2013) 4-8.
- [188] N. Charoo, A. Shamsheer, L. Lian, B. Abrahamsson, R. Cristofolletti, D. Groot, S. Kopp, P. Langguth, J. Polli, V. Shah, J. Dressman, *Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: Bisoprolol fumarate*, *J. Pharm. Sci.*, 103 (2014) 378-391.
- [189] EMA - European Medicines Agency, *ICH Topic Q1A(R2) Stability testing of new drug substances and products*, 2003.
- [190] J. Liu, Y. Li, D. Hu, X. Chao, Y. Zhou, J. Wang, *An essential role of gelatin in the formation process of curling in long historical photos*, *Polymers*, 13 (2021) 3894.

- [191] R.C.F. Robert K. Yang, Gary L. Myers, Joseph M. Fuisz, *Polyethylene oxide-based films and drug delivery systems made therefrom*, WO2006031209A1, verfügbar unter: <https://patents.google.com/patent/WO2006031209A1/en>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [192] Japan VAM & Poval, *POVAL grade and quality specifications, Pharmaceutical grade POVAL (PE Series)*, 2010, verfügbar unter: https://www.j-vp.co.jp/english/s_pva/pe#sec01, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [193] Y. Zhu, F. Wang, Q. Li, M. Zhu, A. Du, W. Tang, W. Chen, *Amlodipine metabolism in human liver microsomes and roles of CYP3A4/5 in the dihydropyridine dehydrogenation*, Drug Metab. Dispos., 42 (2014) 245.
- [194] A. Kumar, B. Banarsi, A. Das Nagar, *Moisture content: A stability problem in pharmaceutical products*, Pharmatutor, 2011, verfügbar unter: <https://www.pharmatutor.org/articles/moisture-content-stability-problem-in-pharmaceutical-products>, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [195] J. Carstensen, *Effect of moisture on the stability of solid dosage forms*, Drug Dev. Ind. Pharm., 14 (2008) 1927-1969.
- [196] Y. Matsunaga, R. Ohta, N. Bando, H. Yamada, H. Yuasa, Y. Kanaya, *Effects of water content on physical and chemical stability of tablets containing an anticancer drug TAT-59*, Chem. Pharm. Bull., 41 (1993) 720-724.
- [197] A.N. ElMeshad, A.S. El Hagrasy, *Characterization and optimization of orodispersible mosapride film formulations*, AAPS PharmSciTech, 12 (2011) 1384-1392.
- [198] G. Perfetti, T. Alphazan, W.J. Wildeboer, G.M.H. Meesters, *Thermo-physical characterization of Pharmacoat® 603, Pharmacoat® 615 and Mowiol® 4-98*, J. Therm. Anal. Calorim., 109 (2012) 203-215.
- [199] R. Shi, J. Bi, Z. Zhang, A. Zhu, D. Chen, X. Zhou, L. Zhang, W. Tian, *The effect of citric acid on the structural properties and cytotoxicity of the polyvinyl alcohol/starch films when molding at high temperature*, Carbohydr. Polym., 74 (2008) 763-770.
- [200] H. Oliver-Ortega, J.A. Méndez, F.X. Espinach, Q. Tarrés, M. Ardanuy, P. Mutjé, *Impact strength and water uptake behaviors of fully bio-based PA11-SGW composites*, Polymers, 10 (2018) 717.
- [201] R. C. Roew, Paul J. Sheskey, M.E. Quinn (Eds.), *Citric acid monohydrate*, in: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009, 181 - 183.
- [202] LabChem, *Safety data sheet sodium citrate dihydrate*, verfügbar unter: <http://www.labchem.com/tools/msds/msds/LC23650.pdf>, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [203] F. Bracher, P. Heisig, P. Langguth, E. Mutschler, T. Schirmeister, G.K.E. Scriba, E. Stahl-Biskup, R. Troschütz, *Hydrochlorothiazid - Kommentar zu Ph. Eur. 7.6*, in: Arzneibuch-Kommentar - Wissenschaftliche Erläuterungen zum Arzneibuch, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart und Govi-Verlag, 2013.

- [204] J. Liu, Y. Zhang, H. Li, C. Liu, P. Quan, L. Fang, *The role of hydrophilic/hydrophobic group ratio of polyvinyl alcohol on the miscibility of amlodipine in orodispersible films: From molecular mechanism study to product attributes*, Int. J. Pharm., 630 (2023) 122383.
- [205] S. Niese, J. Quodbach, *Application of a chromatic confocal measurement system as new approach for in-line wet film thickness determination in continuous oral film manufacturing processes*, Int. J. Pharm., 551 (2018) 203-211.
- [206] Erichsen, *Film Applicators - TBE 284/286/288/358/360/411/421 - V/16*, verfügbar unter: <https://www.erichsen.it/wp-content/uploads/2022/05/Applicatori-284-286-288-358-360-411-421.pdf>, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [207] Cellulose and Pharmaceutical Excipients Department, *USP Hypromellose Pharmacoat - film coating material and binder*, ShinEtsu, verfügbar unter: <https://www.metolose.jp/en/pharmaceutical/>, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [208] Nippon Soda, *Nisso HPC grades and applications*, in: Technical data sheets for pharmaceutical applications, 2017, verfügbar unter: https://www.quadraingredients.com/wp-content/uploads/2020/09/NISSO_HPC-TDS_2017-08.pdf, zuletzt aufgerufen am 16.04.2023.
- [209] E.S. Naotaka Sakamoto, *Differential Analysis of O-(2-hydroxypropyl cellulose by Using Two-Dimensional 1H-NMR Spectroscopy*, Arch. Biomed. Sci. Eng., 6 (2020) 10 - 15.
- [210] DIN Deutsches Institut für Normung, *Kunststoffe - Bestimmung der Zugeigenschaften - Teil 1: Allgemeine Grundsätze (ISO 527-1:2012)*, Beuth Verlag, Berlin, 2012.
- [211] D. Steiner, J.H. Finke, A. Kwade, *Efficient production of nanoparticle-loaded orodispersible films by process integration in a stirred media mill*, Int. J. Pharm., 511 (2016) 804-813.
- [212] V. Garsuch, J. Breitzkreutz, *Comparative investigations on different polymers for the preparation of fast-dissolving oral films*, J. Pharm. Pharmacol., 62 (2010) 539-545.
- [213] L. Greenspan, *Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions*, J. Res. Natl. Bur. Stand. Technol. A Phys. Chem., (1977) 89-96.
- [214] A. Göbel, J. Bassi da Silva, M. Cook, J. Breitzkreutz, *Development of buccal film formulations and their mucoadhesive performance in biomimetic models*, Int. J. Pharm., (2021) 121233.
- [215] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, *Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1)*, EMA - European Medicines Agency, 2005.
- [216] Center for Drug Evaluation and Research (CDER), *Reviewer guidance. Validation of chromatographic methods*, 1994, verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/75643/download>, zuletzt aufgerufen am 07.04.2023.
- [217] G. Shabir, *A practical approach to validation of HPLC methods under current good manufacturing practices*, J. Validation Technol., 10 (2004) 210-218.

11 Anhang

11.1 Mischungen zur Untersuchung der Mischbarkeit eingesetzter Filmbildner

Tabelle 34: Zusammensetzung der Filme für die Mischbarkeitsuntersuchungen in Lösung sowie mittels DSC
(Pharmacoat® 606 = HPMC, PE-05JPS = PVA, Aqualon™ N22 = EC, Angaben in Massenprozent).

Nr.	Polymer 1		Polymer 2		Ethanol	Wasser
1	Pharmacoat® 606	20,0	/	/	/	80,0
2	Nisso HPC SL	20,0	/	/	/	80,0
3	PE-05JPS	20,0	/	/	/	80,0
4	Pullulan	20,0	/	/	/	80,0
5	Aqualon™ N22	20,0	/	/	80,0	/
6	Pharmacoat® 606	15,0	Nisso HPC SL	5,0	/	80,0
7	Pharmacoat® 606	10,0	Nisso HPC SL	10,0	/	80,0
8	Pharmacoat® 606	5,0	Nisso HPC SL	15,0	/	80,0
9	Pharmacoat® 606	15,0	PE-05JPS	5,0	/	80,0
10	Pharmacoat® 606	10,0	PE-05JPS	10,0	/	80,0
11	Pharmacoat® 606	5,0	PE-05JPS	15,0	/	80,0
12	Pharmacoat® 606	15,0	Pullulan	5,0	/	80,0
13	Pharmacoat® 606	10,0	Pullulan	10,0	/	80,0
14	Pharmacoat® 606	5,0	Pullulan	15,0	/	80,0
15	Pharmacoat® 606	15,0	Aqualon™ N22	5,0	80,0	/
16	Pharmacoat® 606	10,0	Aqualon™ N22	10,0	80,0	/
17	Pharmacoat® 606	5,0	Aqualon™ N22	15,0	60,0	20,0
18	Nisso HPC SL	15,0	PE-05JPS	5,0	/	80,0
19	Nisso HPC SL	10,0	PE-05JPS	10,0	/	80,0
20	Nisso HPC SL	5,0	PE-05JPS	15,0	/	80,0
21	Nisso HPC SL	15,0	Pullulan	5,0	/	80,0
22	Nisso HPC SL	10,0	Pullulan	10,0	/	80,0
23	Nisso HPC SL	5,0	Pullulan	15,0	/	80,0
24	Nisso HPC SL	15,0	Aqualon™ N22	5,0	80,0	/
25	Nisso HPC SL	10,0	Aqualon™ N22	10,0	80,0	/

Anhang

Nr.	Polymer 1		Polymer 2		Ethanol	Wasser
26	Nisso HPC SL	5,0	Aqualon™ N22	15,0	60,0	20,0
27	PE-05JPS	15,0	Pullulan	5,0	/	80,0
28	PE-05JPS	10,0	Pullulan	10,0	/	80,0
29	PE-05JPS	5,0	Pullulan	15,0	/	80,0
30	PE-05JPS	15,0	Aqualon™ N22	5,0	60,0	20,0
31	PE-05JPS	10,0	Aqualon™ N22	10,0	40,0	40,0
32	PE-05JPS	5,0	Aqualon™ N22	15,0	20,0	60,0
33	Pullulan	15,0	Aqualon™ N22	5,0	60,0	20,0
34	Pullulan	10,0	Aqualon™ N22	10,0	40,0	40,0
35	Pullulan	5,0	Aqualon™ N22	15,0	20,0	60,0

12 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Ein besonderer Dank geht an meinen Betreuer Herrn Professor Dr. Jörg Breitzkreutz für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Vergabe des aktuellen und interessanten Promotionsthemas. Vielen Dank für die fortwährende Unterstützung, fachlichen Diskussionen und den regelmäßigen konstruktiven Austausch.

Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Norbert Roewer und Herrn Professor Dr. Jens Broscheit danke ich für die Möglichkeit, parallel zu meiner Tätigkeit für Sapiotec diese Arbeit anzufertigen. Ein weiterer Dank gilt dafür, dass Sie die Teilnahme an wissenschaftlichen Konferenzen und Fortbildungen stets gefördert und unterstützt haben.

Ein großer Dank geht weiterhin an Herrn Professor Dr. Dr. h.c. Peter Kleinebudde für die Übernahme des Mentorats. Danke für Ihre stetige Diskussionsbereitschaft und viele konstruktive Anmerkungen, die diese Arbeit vorangetrieben haben.

Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich außerdem herzlich bei Frau Professor Dr. Anne Seidlitz bedanken.

Für den regelmäßigen Austausch im Rahmen der Fokusgruppen, aber auch darüber hinaus möchte ich mich bei Jun.-Prof. Dr. Michael Hacker, Dr. Raphael Widey und Dr. Klaus Knop bedanken.

Dorothee Eikeler und Andrea Michel gilt ein großer Dank für die Unterstützung bei der Durchführung von DSC-Untersuchungen, Karl-Fischer-Titrations, Freisetzungsuntersuchungen sowie bei der Hilfe bei der Präparation der tierischen Schleimhäute. Danke auch an Stefan Stich sowie die Feinmechanik der Heinrich-Heine-Universität für die Anfertigung technischer Teile. Bei Dr. Björn Fischer möchte ich mich außerdem für die Anfertigung der Raman-mikroskopischen Aufnahmen bedanken.

Meinen Wahlpflichtfachstudentinnen Leonie Buhl und Agata Moritz danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung von Mukoadhäsionsmessungen. Zudem danke ich Betül Dalgali und Esmâ Öztürk für die Unterstützung bei der Erprobung einer geeigneten Freisetzungsmethode zur Charakterisierung mukoadhäsiver Filme.

Meinen Kollegen und Kolleginnen am Institut danke ich für die unvergessliche und prägende Zeit und die bleibenden Freundschaften. Insbesondere bedanke ich mich bei Dr. Olga Kiefer für den Austausch zur Herstellung und Charakterisierung oraler Filme und die gemeinsamen Stunden im Labor und bei Dr. Philipp Kiefer für zahlreiche Gespräche über die besonderen

Danksagung

Herausforderungen im Rahmen von Projektarbeiten. Meinem Büronachbarn Dr. Jerome Hansen danke ich für den fachlichen und weniger fachlichen Austausch während der gemeinsamen Kaffeepausen. Ein großer Dank geht auch an Dr. Hellen Mazur und Dr. Laura Falkenstein für die Hilfe bei der Anfertigung des Rakeleinsatzes mittels 3D-Druck.

Zuletzt geht ein großer Dank an Julian Hummel, der mich über die gesamte Promotionszeit hinweg unterstützt, begleitet und, wenn nötig, aufgebaut hat.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist. Die vorliegende Dissertation wurde bisher bei keiner anderen Fakultät vorgelegt.

Anja Göbel