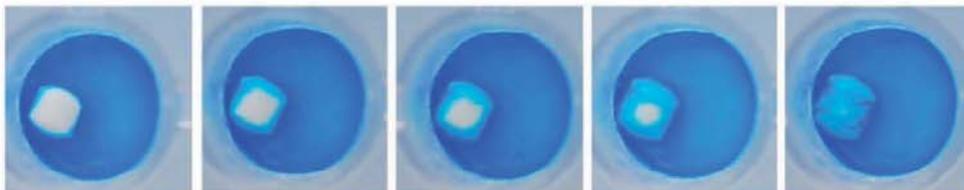


Orodispersible Minitabletten

Entwicklung und Charakterisierung
einer neuen festen Darreichungsform
für die Pädiatrie









Orodispersible Minitabletten

—

**Entwicklung und Charakterisierung
einer neuen festen Darreichungsform
für die Pädiatrie**

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Ines Stoltenberg
aus Haltern am See

Düsseldorf, Januar 2012



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2012

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2012

978-3-95404-070-4

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

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

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitreutz

Koreferent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 26.01.2012

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2012

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2012

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-95404-070-4



Inhalt

<i>Inhalt</i>	<i>V</i>
<i>Abkürzungen</i>	<i>VIII</i>
<i>1. Einleitung</i>	<i>1</i>
1.1. Arzneiformen zur oralen Anwendung bei Kindern	1
1.2. Minitabletten.....	5
1.3. Orodispersible Tabletten	7
1.4. Bedeutung der Modellarzneistoffe für die Pädiatrie.....	10
1.4.1. Hydrochlorothiazid	11
1.4.2. Zinksulfat	12
<i>2. Ziele der Arbeit</i>	<i>14</i>
<i>3. Ergebnisse und Diskussion</i>	<i>15</i>
3.1. Orodispersible Minitabletten mit Ludiflash® als Hilfsstoff.....	15
3.1.1. Einleitung.....	15
3.1.2. Arzneistofffreie orodispersible Minitabletten	16
3.1.2.1. Qualität der Modelle	17
3.1.2.2. Ergebnisse des statistischen Versuchsplans	18
3.1.3. ODMTs mit Ludiflash® und Hydrochlorothiazid	19
3.1.4. Untersuchung der Arzneistofffreisetzung	22
3.1.5. Zusammenfassung.....	24
3.2. Vergleich gebrauchsfertiger Hilfsstoffe zur Direkttablettierung.....	25
3.2.1. Einleitung.....	25
3.2.2. Röntgendiffraktometrische Untersuchungen	27
3.2.3. Pulvereigenschaften.....	28
3.2.4. Mechanische Stabilität und Kompaktibilität.....	31
3.2.5. Zerfallsuntersuchungen	34
3.2.6. Gehaltsbestimmung	36
3.2.7. Untersuchung der Arzneistofffreisetzung	37
3.2.8. Lagerungsstabilität.....	38
3.2.9. Zusammenfassung.....	42
3.3. Vergleich von physikalischen Mischungen und Trockengranulaten mit gebrauchsfertigen Hilfsstoffen.....	43
3.3.1. Einleitung.....	43
3.3.2. Fließverhalten	44
3.3.3. Mechanische Stabilität und Kompaktibilität.....	46
3.3.4. Zerfallsuntersuchungen	47
3.3.5. Gleichförmigkeit des Gehalts.....	50
3.3.6. Zusammenfassung.....	52



Inhaltsverzeichnis

3.4.	Orodispensible Minitabletten mit Geschmacksmaskierung.....	52
3.4.1.	Einleitung.....	52
3.4.2.	Auswahl der geschmacksmaskierenden Hilfsstoffe.....	53
3.4.3.	Einfluss von Zinksulfat und Hilfsstoffen auf Bruchkraft und Benetzungszeit.....	54
3.4.3.1.	Qualität der Modelle.....	56
3.4.3.2.	Ergebnisse des statistischen Versuchsplans.....	57
3.4.4.	Untersuchung der Zerfallseigenschaften bedingt durch Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Hilfsstoff.....	58
3.4.5.	Geschmacksuntersuchungen.....	63
3.4.5.1.	Qualität der Modelle.....	66
3.4.5.2.	Ergebnisse des statistischen Versuchsplans.....	67
3.4.6.	Zusammenfassung.....	69
3.5.	Zerfallstests für orodispersible Minitabletten.....	70
3.5.1.	Einleitung.....	70
3.5.2.	In-vivo Zerfallstest.....	72
3.5.3.	Zerfallstest nach Europäischem Arzneibuch.....	73
3.5.4.	Simulated Wetting Test.....	74
3.5.5.	Zerfallstest mit dem Texture Analyser.....	75
3.5.6.	Zerfallstest mit dem Electro Force [®] Instrument.....	76
3.5.7.	Zerfallstest mit rotierendem Stempel.....	77
3.5.8.	Einfluss des Zerfallsmediums.....	78
3.5.9.	Einfluss der mechanischen Belastung.....	80
3.5.10.	Durchführung, Endpunktbestimmung und Auswertung.....	80
3.5.11.	Zusammenfassung.....	83
4.	Zusammenfassung.....	84
5.	Summary.....	86
6.	Experimenteller Teil.....	88
6.1.	Materialien.....	88
	Weitere Substanzen.....	89
6.2.	Methoden.....	90
6.2.1.	Herstellungsmethoden.....	90
6.2.1.1.	Herstellung der Pulvermischungen zur Tablettierung.....	90
6.2.1.2.	Walzenkompaktierung.....	90
6.2.1.3.	Herstellung der Minitabletten.....	91
6.2.1.4.	Herstellung der großen Tabletten.....	91
6.2.2.	Statistische Versuchsplanung (DoE).....	91
6.2.3.	Analytische Methoden.....	91
6.2.3.1.	Rasterelektronenmikroskopie(REM).....	91
6.2.3.2.	Röntgendiffraktometrie.....	92
6.2.3.3.	Laserdiffraktometrie.....	92
6.2.3.4.	Bestimmung der Haufwerksdichte.....	92
6.2.3.5.	Messungen mit der Ringscherzelle.....	92
6.2.3.6.	Bestimmung der spezifischen Oberfläche.....	93



6.2.3.7.	Dynamische Wasserdampfsorption/-desorption.....	93
6.2.3.8.	Kontaktwinkelmessungen	93
6.2.3.9.	Bestimmung der Porosität.....	94
6.2.3.10.	Bruchkraft	94
6.2.3.11.	Friabilität.....	94
6.2.3.12.	Zerfallstests für orodispersible Minitabletten.....	95
6.2.3.13.	Zerfallstests für große Tabletten	99
6.2.3.14.	Freisetzungsmethoden.....	99
6.2.3.15.	Gehaltsbestimmung mittels HPLC.....	100
6.2.3.16.	Stabilitätsuntersuchungen	101
6.2.3.17.	Analytische Methoden zur Evaluierung der Geschmacksmaskierung	101
7.	<i>Literatur</i>	104
8.	<i>Publikationen</i>	116
9.	<i>Danksagung</i>	118



Abkürzungen

ADI	Acceptable Daily Intake
AV	Akzeptanzwert
BCS	Biopharmazeutische Klassifizierungssystem
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel
d(p,q)	Euklidischer Abstand zwischen zwei Proben
EF	Electro Force [®] Instrument
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FAM	Fertigarzneimittel/Handelsprodukt
FDA	Food and Drug Administration
ffc	Fließfähigkeit
Gl.	Gleichung
HCT	Hydrochlorothiazid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
ICH	International Conference on Harmonisation
IQB	Interquartilsbreite
KI	Konfidenzintervall
n	Stichprobenumfang bzw. Anzahl der Messungen
n.b.	nicht bestimmt
NRF	Neues Rezeptur Formularium
MW	Mittelwert
ODMT	Orodispersible Minitablette
ODT	Orodispersible Tablette
PCA	Hauptkomponentenanalyse
Ph. Eur.	Europäisches Arzneibuch
PIP	Pädiatrisches Prüfkonzept
PUMA	Genehmigung für die pädiatrische Verwendung



Q^2	Qualität der Vorhersage des Modells
r	Korrelationskoeffizient
R^2	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskopie
r.F.	Relative Feuchte
s	Standardabweichung
SWT	Simulated Wetting Test
TA	Texture Analyser
USP	Amerikanisches Arzneibuch
VAS	Visuelle Analogskala
UNICEF	Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen
U/min	Umdrehungen pro Minute
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ε	Porosität
ρ_{Helium}	Heliumdichte
$\rho_{\text{scheinbar}}$	scheinbare Dichte
ρ_{Stampf}	Stampfdichte
$\rho_{\text{Schütt}}$	Schüttdichte



1. Einleitung

1.1. Arzneiformen zur oralen Anwendung bei Kindern

In 2007 trat eine neue EU-Verordnung über Kinderarzneimittel (Verordnung EG Nr. 1901/2006) in Kraft [EU-Verordnung, 2006]. Ziel dieser Verordnung ist die Qualitätsverbesserung der Arzneimittelversorgung von Kindern. Zum einen wurde der Industrie auferlegt, für jedes neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) zu entwickeln, das eine Entwicklungsstrategie für eine altersgerechte Darreichungsform enthalten muss. Zum anderen ermöglicht die Verordnung, dass für Arzneistoffe, die bereits für Erwachsene zugelassen sind, bei Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform ein Verwendungsschutz (*Paediatric use marketing authorisation*, PUMA) erwirkt werden kann.

Die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform stellt aufgrund der speziellen Anforderungen und Einschränkungen eine besondere Herausforderung dar. Kindgerechte Arzneimittel erfordern eine Darreichungsform, die einen angenehmen Geschmack aufweist, für Kinder einfach zu schlucken ist, unbedenkliche Hilfsstoffe beinhaltet sowie ein einfaches Dosierschema und Dosiersystem ermöglicht. Von Strickley et al. wurden 2008 17 verschiedene handelsübliche orale Darreichungsformen für Kinderarzneimittel beschrieben. Sie können in gebrauchsfertige Zubereitungen und solche, die noch zubereitet werden müssen, unterteilt werden. Zu den gebrauchsfertigen Zubereitungen gehören flüssige Darreichungsformen wie Lösungen, Sirupe und Suspensionen und feste Darreichungsformen wie Minitabletten, Kautabletten, orodispersible Tabletten, orodispersible Filme, Pulver und Granulate sowie spezielle Arzneiformen wie Lutscher, „Fruchtgummi“ und tablettähnliche Matrices, die mit Hilfe eines Dosiersystems individuell dosiert werden können [Garsuch 2009, Strickley et al. 2008, Wening 2011, Stoltenberg et al. 2010]. Darreichungsformen die vor der Anwendung einer Zubereitung bedürfen, sind beispielsweise Pulver, Pellets oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension, konzentrierte Lösungen, die verdünnt werden müssen, Brausetabletten sowie Kapseln, die vor der Anwendung geöffnet und zum Beispiel mit Nahrungsmitteln oder Getränken gemischt werden [Stoltenberg et al. 2010, Strickley et al. 2008]. Die chemische und physikalische Stabilität dieser Arzneimittel muss vor und nach der Zubereitung gewährleistet sein, außerdem müssen genaue Herstellungsanweisungen verfügbar sein. Die Zubereitung durch nicht geschulte Personen wie z.B. Eltern, wie es in Deutschland üblich ist, ist kritisch zu sehen.

Tabelle 1. Modifizierte erweiterte Matrix altersgerechter peroraler Darreichungsformen empfohlen von CHMP/EMA und ergänzt durch Krause und Breitkreutz [2008] (grau unterlegt).

	Frühgeborene	Neugeborene (0-28 Tage)	Säuglinge/Kleinkinder (1 Monat-2 Jahre)	Vorschulinder (2-5 Jahre)	Schulkinder (6-11 Jahre)	Jugendliche (12-16/18 Jahre)
Perorale Darreichungsformen						
Lösungen	2	4	5	5	4	4
Emulsionen/Suspensionen	2	3	4	5	4	4
Brausezubereitungen	2	4	5	5	4	4
Multipartikuläre Darreichungsformen	1	2	2	4	4	5
Pulver	1	2	4	4	4	4
Granulate	1	3	4	5	5	5
Pellets	1	3	4	5	5	5
Tabletten	1	1	1	3	4	5
Minitabletten	1	1	3	4	5	5
Kapseln	1	1	1	2	4	5
Filme mit verlängerter Freisetzung	1	1	2	3	4	5
Schnellzerfallenden Darreichungsformen						
Orodispersible Tabletten	1	3	4	5	5	5
Lyophilisate	1	3	4	5	5	5
Orodispersible Filme	1	3	4	5	5	5
Kautabletten	1	1	1	3	5	5

1 = keine Akzeptanz; 2 = Akzeptanz unter Vorbehalt; 3 = Akzeptanz; 4 = bevorzugte Akzeptanz; 5 = Darreichungsform der Wahl

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) veröffentlichte 2006 im „*Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*“ eine Matrix zu altersgerechten Darreichungsformen. Eine Erweiterung dieser Matrix für die perorale Applikation wurde von Krause und Breitkreutz 2008 vorgeschlagen (Tabelle 1).

Neben der Einteilung nach Strickley et al. [2008] kann auch eine Einteilung nach flüssigen und festen Darreichungsformen erfolgen [Krause und Breitzkreutz 2008]. Vorteile der flüssigen Darreichungsformen sind die gute Applizierbarkeit schon bei Neugeborenen (Tabelle 1) und die Möglichkeit der individuellen Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche, unter Voraussetzung eines geeigneten Dosiersystems, das eine genaue Dosierung ermöglicht, z.B. einer oralen Spritze [Breitzkreutz et al. 1999, Gießmann et al. 2007]. Als problematischer stellt sich die Auswahl an unbedenklichen Hilfsstoffen dar. Die meisten flüssigen Arzneimittel bedürfen eines Zusatzes an Konservierungsmittel, das möglicherweise starke unerwünschte Wirkungen bei Kindern bewirkt [Breitzkreutz 2004]. Beispiele dafür sind Benzylalkohol, das bei Kindern neurotoxisch wirkt, sowie Parabene, die potente Allergene darstellen. Auch die Verwendung von Lösungsmitteln wie Propylenglykol, die bei Erwachsenen als wenig toxisch gelten, können bei Kindern zum Teil lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen auslösen. Es ist zu beachten, dass im Gegensatz zu Erwachsenen Kinder eine stärker durchlässige Blut-Hirn-Schranke aufweisen, die Reifung der Enzymausstattung noch nicht abgeschlossen und das Immunsystem noch nicht vollständig ausgebildet ist [Breitzkreutz 2004]. Die unzureichende chemische Stabilität von Arzneistoffen in flüssigen Darreichungsformen stellt ein weiteres mögliches Problem dar [Barnscheid 2007]. Darüber hinaus ist die Geschmacksmaskierung von unangenehm schmeckenden flüssigen Zubereitungen schwierig zu erzielen [Nunn und Williams 2005]. Betrachtet man die Anwendung der Kinderarzneimittel in Entwicklungsländern, ist zusätzlich die geringe Verfügbarkeit von sauberem Wasser zu beachten. Die hohen Transport- und Lagerungskosten für flüssige Arzneimittel sowie die ungenügende chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität während der Lagerung bei hohen Temperaturen sind ebenfalls kritisch zu betrachten. Dies sind einige der Gründe, die kürzlich einen Paradigmenwechsel von flüssigen hin zu festen oralen Darreichungsformen für Kinder bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bewirkten. Es werden nun flexible orale Darreichungsformen gefordert, die für ältere und auch für jüngere Kinder eingesetzt werden können, wie z.B. (oro)dispersible Tabletten. Die Darreichungsform sollte zudem als Plattformtechnologie für verschiedene Arzneistoffe geeignet sein [WHO 2008, 2011a].

Aus pharmazeutisch-technologischer Hinsicht kann bei gebrauchsfertigen festen Zubereitungen zwischen monolithischen und multipartikulären Arzneiformen unterschieden werden. Zu den monolithischen Arzneiformen zählen klassischerweise herkömmliche Tabletten und Kapseln, wohingegen man unter multipartikulären Arzneiformen feste, kleindimensionierte Träger von Arzneistoffen versteht, die einen Bruchteil der benötigten Einzeldosis enthalten, wie z.B. Pellets oder Granulate [Breitzkreutz 2004]. Diese klare Einteilung lässt sich auf die modernen, neuen Arzneiformen nicht uneingeschränkt übertragen.