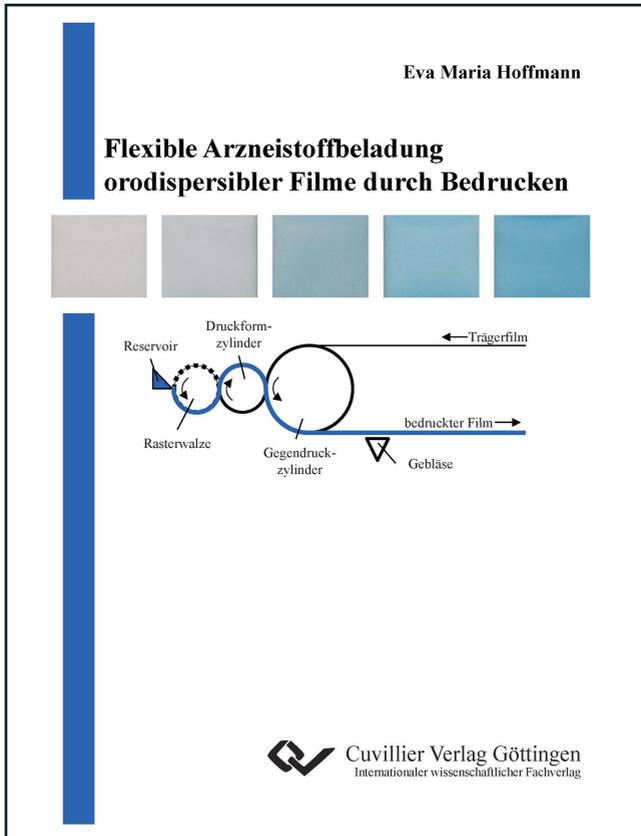




Eva Maria Hoffmann (Autor)

Flexible Arzneistoffbeladung orodispersibler Filme durch Bedrucken



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6207>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany

Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: info@cuvillier.de, Website: <https://cuvillier.de>



1. Einleitung und Ziele der Arbeit

1.1. Einleitung

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

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

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

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

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

Rasagilinmesilat

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

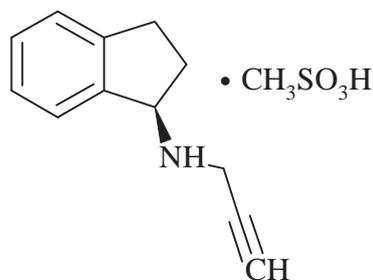


Abbildung 1: Strukturformel von Rasagilinmesilat

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



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

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

Tadalafil

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

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

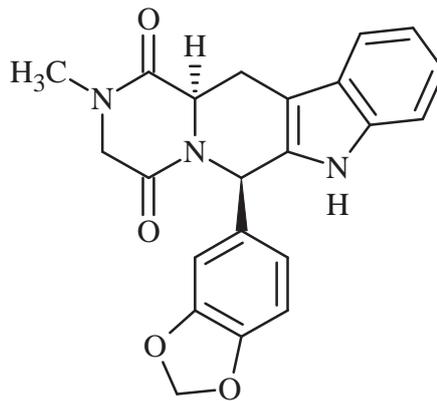


Abbildung 2: Strukturformel von Tadalafil

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

Druckverfahren

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

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

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



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

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

Arzneistoffhaltige Druckfarben

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

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



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

Bedrucken von ODFs

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



1.2. Zielsetzung der Arbeit

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

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

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

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

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



2. Allgemeiner Teil

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

2.1. Orodispersible Filme

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

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



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

Tabelle 1: Auf dem Markt erhältliche ODFs mit lokaler Wirkung

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

Tabelle 2: Auf dem Markt erhältliche ODFs mit systemischer Wirkung

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



2.1.1. Vor- und Nachteile von orodispersiblen Filmen

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

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

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

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

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