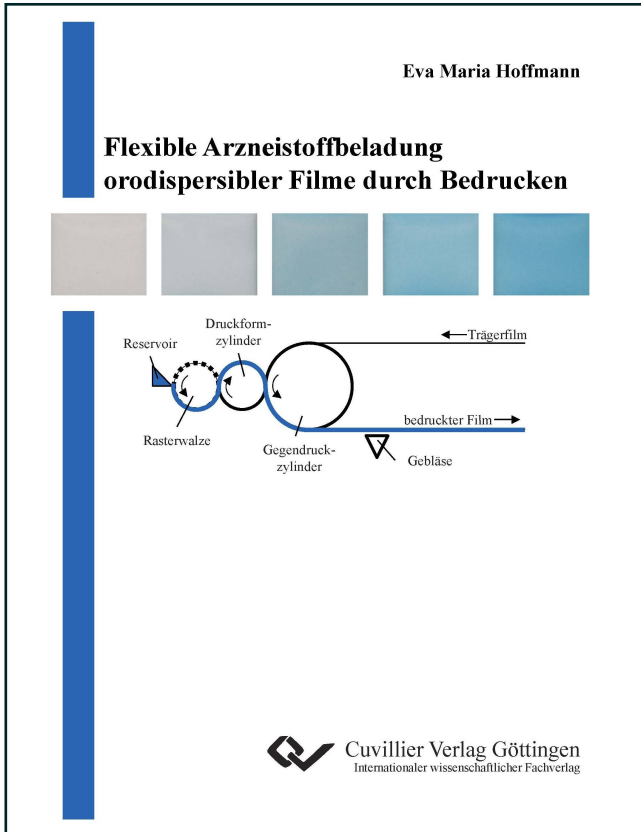




Eva Maria Hoffmann (Autor)

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>



Inhaltsverzeichnis

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



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



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



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