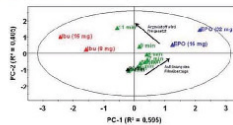
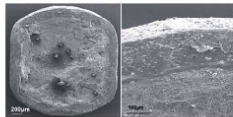




Corinna Tißen (Autor)
**Entwicklung und Charakterisierung von
geschmacksmaskierten, multipartikulären, festen Arzneiformen**

Corinna Tißen

**Entwicklung und Charakterisierung
von geschmacksmaskierten,
multipartikulären, festen Arzneiformen**



Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/270>

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

1.1. Multipartikuläre perorale Arzneiformen

Perorale Arzneiformen können sowohl als monolithische als auch multipartikuläre Systeme vorliegen. Monolithische Systeme sind dadurch gekennzeichnet, dass die funktionellen Bestandteile der Arzneiform bis zum Magenausgang keine kleineren Einheiten als 2 mm ergeben. Im Gegensatz dazu bestehen multipartikuläre Arzneiformen entweder aus einer Vielzahl einzelner Partikel oder zerfallen kurz nach der Einnahme in solche (Kleinebudde 1997).

Handelsübliche multipartikuläre Arzneiformen wie Pellets, Pulver oder auch Granulate weisen einige Vorteile gegenüber den monolithischen Systemen auf. Ein grundlegender Vorteil der multipartikulären Arzneiformen stellt die Möglichkeit zur individuellen, flexiblen Dosierung dar. Insbesondere in der Pädiatrie sind Dosisanpassungen an Alter und Gewicht der Kinder notwendig. Das Zerteilen einer monolithischen Arzneiform kann zu ungenauen Dosierungen führen. Auch die Funktionalität und der Geschmack der Arzneiform können durch das Zerstören von Filmüberzügen verändert werden. Während der letzten Jahre wurde der Mangel an altersgerechten Arzneimitteln für Kinder immer deutlicher (Schirm et al. 2003). Als Folge wurden etablierte Arzneimittel ohne Zulassung für die entsprechende Indikation verwendet, was zu schwer kalkulierbaren Risiken für den Patienten führen kann (Conroy et al. 2000; McIntyre et al. 2000). Um diesem Missstand zu begegnen, wurden die regulatorischen Anforderungen auf europäischer Ebene verändert (Regulation (EC) No 1901/2006, 2006). Diese verpflichten die pharmazeutische Industrie zu verstärkter Forschung an pädiatrischen Arzneiformen. Individuelle, flexible Dosierungsmethoden gewinnen auch in der Geriatrie immer mehr an Bedeutung. Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Vorerkrankungen der multimorbiden Patienten machen Dosisanpassungen notwendig (Breitkreutz und Boos 2007).

Ein weiterer Vorteil der multipartikulären Arzneiformen ist die verbesserte Schluckbarkeit verglichen mit monolithischen Arzneiformen. Bei peroralen, monolithischen Arzneiformen handelt es sich häufig um relativ große Tabletten oder Kapseln. Ältere Menschen aber auch kleine Kinder können Tabletten ab einer gewissen Größe nur noch schwer schlucken, die regelmäßige Einnahme kann folglich nicht mehr gewährleistet werden. Auch hier können multipartikuläre Arzneiformen Abhilfe schaffen, da diese aus einer Vielzahl kleinerer, leicht schluckbarer Partikel bestehen.

Zusätzlich zu der flexiblen Dosierung und der leichten Schluckbarkeit führen multipartikuläre Arzneiformen nach der Einnahme zu Plasmaspiegeln mit geringeren Schwankungen (Follonier 1992). Im Vergleich zu monolithischen Arzneiformen, die den Pylorus erst mit der Nahrung verlassen können, sind die multipartikulären Arzneiformen flexibler. Insbesondere bei Pellets wird diskutiert, ob diese auf Grund ihrer geringen Größe den Pylorus unabhängiger vom Füllungsgrad des Magens passieren (Newton 2010). Verglichen mit den monolithischen Arzneiformen soll die Wirkstoffresorption dadurch gleichmäßiger erfolgen.

Bezogen auf die Sicherheit sind multipartikulären Arzneiformen den monolithischen überlegen. Durch die Anwendung von multipartikulären Arzneiformen können Irritationen und unerwünschte Wirkungen bedingt durch lokal auftretende zu hohe Arzneistoffkonzentrationen vermindert werden (Bechgaard und Nielsen 1978). Durch Risse in der Filmschicht von überzogenen monolithischen und multipartikulären Retardarzneiformen kann es zur vollständigen Freisetzung des Arzneistoffes innerhalb kurzer Zeit kommen. Da die einzelnen Einheiten multipartikulärer Systeme verglichen mit den monolithischen nur geringe Teile der Gesamtarzneistoffdosis enthalten, kommt es durch die ungewollte Freisetzung seltener zu Intoxikationen. Das Risiko des sogenannten dose-dumpings ist somit niedriger, da die absolute Menge des freigesetzten Arzneistoffes bei den einzelnen Einheiten einer multipartikulären Arzneiform geringer ist.

Im Hinblick auf die Freisetzungskinetiken von inkorporierten Arzneistoffen bieten multipartikuläre Arzneiformen ebenfalls Vorteile. Durch die Kombination von Partikeln mit zeitlich unterschiedlichem Freisetzungsverhalten können multipartikuläre Systeme mit gesteuerten Freisetzungsprofilen erhalten werden (Ishida et al. 2008). Innerhalb einer Arzneiform können Inkompatibilitäten zwischen Arzneistoffen verhindert werden, indem gemischte multipartikuläre Systeme verwendet werden. Verschiedene Dosierungen können einfach erreicht werden, indem lediglich die Füllmenge von multipartikulären Partikeln in Kapseln variiert wird.

Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten gesehen weist jedoch die Herstellung von monolithischen Arzneiformen Vorteile auf. Die Produktion von multipartikulären Arzneiformen erfordert oft zusätzliche Produktionsschritte und ist dadurch zeit- und kostenintensiver.

Unter einer Vielzahl von multipartikulären Arzneiformen werden insbesondere Pellets verwendet. Diese weisen meist einen Durchmesser kleiner oder gleich 2 mm auf und verfügen über eine vorwiegend isometrische Form (Knop 1991). Hergestellt werden Pellets durch verschiedene Verfahren. Von besonderer Bedeutung sind das Granulieren und das Beschichten in Wirbelschichtapparaturen, das Verpressen an Tablettenmaschinen und das Extrudieren mit anschließender Sphäronisation (Ghebre-Sellassie 1989).

Minitabletten

Eine Sonderform der Pellets sind durch Verpressen hergestellte Minitabletten von höchstens 3,0 mm Durchmesser (Lennartz und Mielck 1998). Tabletten mit größerem Durchmesser werden auf Grund ihrer Eigenschaften zu den monolithischen Tabletten gezählt. Die kontinuierliche Produktion der Minitabletten erfolgt mit Hilfe handelsüblicher Rundläufertablettenpressen und ist dadurch mit wenigen Produktionsschritten durchführbar. Mehrfachtablettenstempel mit bis zu 55 Einzelstempeln (Ritter-Pharma-Technik GmbH 2011) ermöglichen die Produktion der multipartikulären Arzneiform im industriellen Maßstab.

Verglichen mit anderen multipartikulären Arzneiformen wie unregelmäßig geformten Granulaten weisen Minitabletten einige Vorteile auf. Bedingt durch den Tablettierprozess zeigen bikonvexe Minitabletten häufig nur geringe Schwankungen in Höhe und Breite sowie eine annähernd sphärische Form (Munday und Fassihi 1989). Zusätzlich zu robusten mechanischen Eigenschaften bewirken ein geringerer Abrieb und glatte Oberflächen gute Grundvoraussetzungen für einen nachfolgenden Filmüberzugsschritt. Munday (1994) zeigte, dass Minitabletten verglichen mit Granulaten weniger Filmpolymer zum Überziehen benötigten und darüber hinaus gleichmäßigere Filme produziert werden konnten. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Arzneistoffe mit anspruchsvollem Pressverhalten einfacher zu Minitabletten als zu Tabletten üblicher Größe verarbeitet werden konnten. Pich und Moest (1989) gelang es, Minitabletten mit 99,5 % Pankreatingehalt zu entwickeln, jedoch konnte die Rezeptur nicht auf 10,0 mm Tabletten übertragen werden. Als weiterer schwer tablettierbarer Arzneistoff konnte das nadelförmige Paracetamol von Lennartz und Mielck (1998) erfolgreich zu Minitabletten unterschiedlicher Größe verarbeitet werden. Dabei gelang es, die Deckeltendenz von Tabletten mit einem Durchmesser von 5,0 mm zu reduzieren, indem die Tablettierformulierung zu Minitabletten von höchstens 3,0 mm verpresst wurde.

Minitabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung wurden bereits in mehreren Arbeiten entwickelt und charakterisiert (Rouge et al. 1997, Sujja-areevath et al. 1998). Dabei wurde unter anderem schmelzextrudiertes Granulat von De Brabander et al. (2000) zu Wachsmatrixminitabletten verarbeitet. Goole et al. (2008) entwickelten verlängert freisetzende schwimmende Levodopa-Minitabletten, wobei auch hier die Retardierung des Arzneistoffes durch einen vorgelagerten Schmelzextrusionschritt erfolgte. Direktverpresste, biphasisch freisetzende Ibuprofentabletten wurden von Lopes et al. (2006a) hergestellt. Dabei wurden verlängert freisetzende Ibuprofenminitabletten mit einer schnell löslichen Arzneistoffpulvermischung zu Tabletten von 13 mm Durchmesser verarbeitet.

Die Applikation von Minitabletten ist vielfältig. Sie können sowohl in Kapseln (Ishida et al. 2008) als auch über individuell einstellbare Dosierspender (Bredenberg et al. 2003)

verabreicht werden. Bereits seit 1995 existieren Studien über den Einsatz von Minitabletten als Augeninserte (Saettone et al. 1995).

Als multipartikuläre, flexibel dosierbare Arzneiform erweisen sich Minitabletten für die Pädiatrie als besonders vorteilhaft. Erste klinische Studien belegen, dass Tabletten < 3,0 mm bereits bei Kindern ab zwei Jahren sicher angewendet werden können (Thomson et al. 2009). 76 % der Vorschulkinder ab vier Jahren schluckten die Minitabletten unzerkaut. Anstelle der üblichen flüssigen Arzneiformen stellen Minitabletten somit eine vielversprechende alternative Darreichungsform für kleine Kinder dar.

Für eine breite Anwendung der Minitabletten ist jedoch ein kostengünstiges Herstellungsverfahren notwendig. Die Produktion im industriellen Maßstab muss daher kontinuierlich und mit großen Stückzahlen durchführbar sein. Mit Blick auf die bisher genannten Studien fällt jedoch auf, dass fast alle Arbeitsgruppen die Minitabletten lediglich im Labormaßstab entwickelt haben. Mit Ausnahme von Pich und Moest (1989) und Kraas (2005) wurden in den anderen genannten Studien Exzentertablettenpressen oder andere Laborpressen genutzt. Um eine bessere Übertragung der entwickelten Tablettenformulierungen auf die industrielle Produktion zu ermöglichen, wurden alle in der folgenden Arbeit entwickelten Minitabletten mit einer Rundläufertablettenpresse hergestellt. Betrachtet man die Größe der in bisherigen Studien entwickelten Minitabletten, so fällt auf, dass diese mindestens 1,5 mm Durchmesser aufweisen. Munday (1994) stellte Minitabletten der Größe 3,0 mm her. Obwohl Lennartz und Mielck bereits 1998 Tabletten von 1,5 mm bis 5,0 mm Durchmesser verglichen, wurden in den folgenden Jahren keine Studien mit Tabletten geringerer Größe publiziert. De Brabander et al. (2000) (2,0 mm), Lopes et al. (2006b) (2,5 mm), Saettone et al. (1995) (3,5 mm) und Goole et al. (2008) (> 3,0 mm) entwickelten wieder relativ große Minitabletten, da der Fokus auf den Applikationsort sowie veränderte Wirkstofffreisetzungen gelegt wurde. Pich und Moest (1989) wurde zwar ein Patent für 1,0 mm Minitabletten erteilt, die kleinsten beschriebenen Tabletten waren jedoch 1,5 mm groß. Erst seit den letzten Jahren ist es durch Weiterentwicklung der Tablettenstempel möglich geworden, mit Rundläufertablettenpressen Minitabletten kleiner 1,5 mm herzustellen. In dieser Arbeit sollten erstmalig Minitabletten mit 1,0 mm Durchmesser an einer Rundläufertablettenpresse entwickelt werden. Bezogen auf die Anwendbarkeit in der pharmazeutischen Industrie müssen jedoch Einschränkungen gemacht werden. Da die Produktion auf Grund der geringen Masse zeitaufwändig ist, können die Minitabletten die in großen Mengen herstellbaren Pellets nicht ersetzen. Industrielle Anwendung können die 1,0 mm Minitabletten allerdings in der Umgehung von bestehenden Pelletpatenten finden.

1.2. Geschmacksmaskierung fester Arzneiformen

Geschmack

Der Geschmack ist ein komplexer Sinneseindruck welcher sich aus einem Zusammenspiel verschiedener sensorischer Systeme ergibt. Insbesondere gustatorische und olfaktorische Reize, aber auch haptische und visuelle Eindrücke beeinflussen den Geschmack (Oram et al. 1995). Die Geschmacksempfindung des Einzelnen wird zusätzlich zu den rein sensorischen Signalen von subjektiven Faktoren beeinflusst. Dazu zählen unter anderem die Geschmackserfahrungen, das Alter und die jeweilige Stimmungslage (Dulac 2000).

Die gustatorischen Sinneseindrücke werden in Empfindungen wie salzig, sauer, bitter, süß und umami unterteilt. Einige Forschergruppen postulieren zusätzlich sensorische Systeme für Wasser (Gilbertson 2006) und Fettsäuren (Laugerette et al. 2007). Die Geschmacksknospen sind hauptsächlich an der Zunge, aber auch im Rachenraum, Gaumen und Kehlkopfbereich lokalisiert und detektieren die Geschmacksreize. Neueren Erkenntnissen zufolge sind die einzelnen Geschmacksrichtungen nicht bestimmten Arealen des Mund- und Rachenraumes zugeordnet. In jeder Geschmacksknospe befinden sich Rezeptoren aller Geschmacksrichtungen. Menge und Art der unterschiedlichen Geschmacksrezeptoren sind jedoch variabel. Auf molekularer Ebene erfolgt die Signaltransduktion des salzigen und sauren Geschmacks über Ionenkanäle. Die Geschmacksrichtungen bitter und umami werden über G-Proteine, der süße Geschmack sowohl über G-Proteine als auch über Ionenkanälen vermittelt (Gilbertson 2000).

Evolutionsbiologisch gesehen warnt insbesondere der bittere Geschmack vor Noxen und wird von den meisten Menschen als unangenehm empfunden. Viele Arzneistoffe weisen ebenfalls einen unangenehmen und oft bitteren Geschmack auf, der auch in der Arzneiform deutlich wahrnehmbar ist. Die Bereitschaft vieler Patienten, eine solche Arzneiform regelmäßig und dauerhaft zu schlucken, ist gering. Problematisch wird der unangenehme Geschmack mancher Arzneistoffe vor allem bei Kindern. Diese empfinden den bitteren Geschmack als besonders unangenehm und es kann dadurch zu Einnahmeverweigerung und damit zum Therapieversagen kommen. Arzneiformen ohne unangenehmen Geschmack liefern somit große Vorteile bezüglich der Compliance der Patienten. Durch die regelmäßige Einnahme verglichen mit schlecht schmeckenden Arzneiformen ergibt sich ein therapeutischer Vorteil. Nicht nur flüssige Arzneizubereitungen, welche direkt mit den Geschmacksknospen interagieren können, sondern auch feste Arzneizubereitungen schmecken häufig unangenehm. Dies kann durch die Auflösung der Arzneiform im Mund oder Rachen bedingt sein. Unangenehmer Geschmack oder Geruch kann jedoch auch nach dem Schlucken über den Schlund bis zu den sensorischen Systemen von Zunge und Nase aufsteigen (Mennella und

Beauchamp 2008). Es ist somit nicht ausreichend, unangenehm schmeckende Arzneistoffe lediglich zu festen Arzneiformen zu verarbeiten. Auch für die festen Arzneiformen ist eine Geschmacksmaskierung von Vorteil.

Geschmacksmaskierung

Die Geschmacksmaskierung ist die Reduktion eines unangenehmen Geschmacks und kann durch unterschiedliche Verfahren erreicht werden. Da die Technologien zur Geschmacksmaskierung vielfältig sind und häufig in Kombinationen angewendet werden, wird in Abbildung 1 nur eine grobe Übersicht bzw. Einteilung gezeigt (nach Sohi et al. 2004; Douroumis 2007, Ayenew et al. 2009).

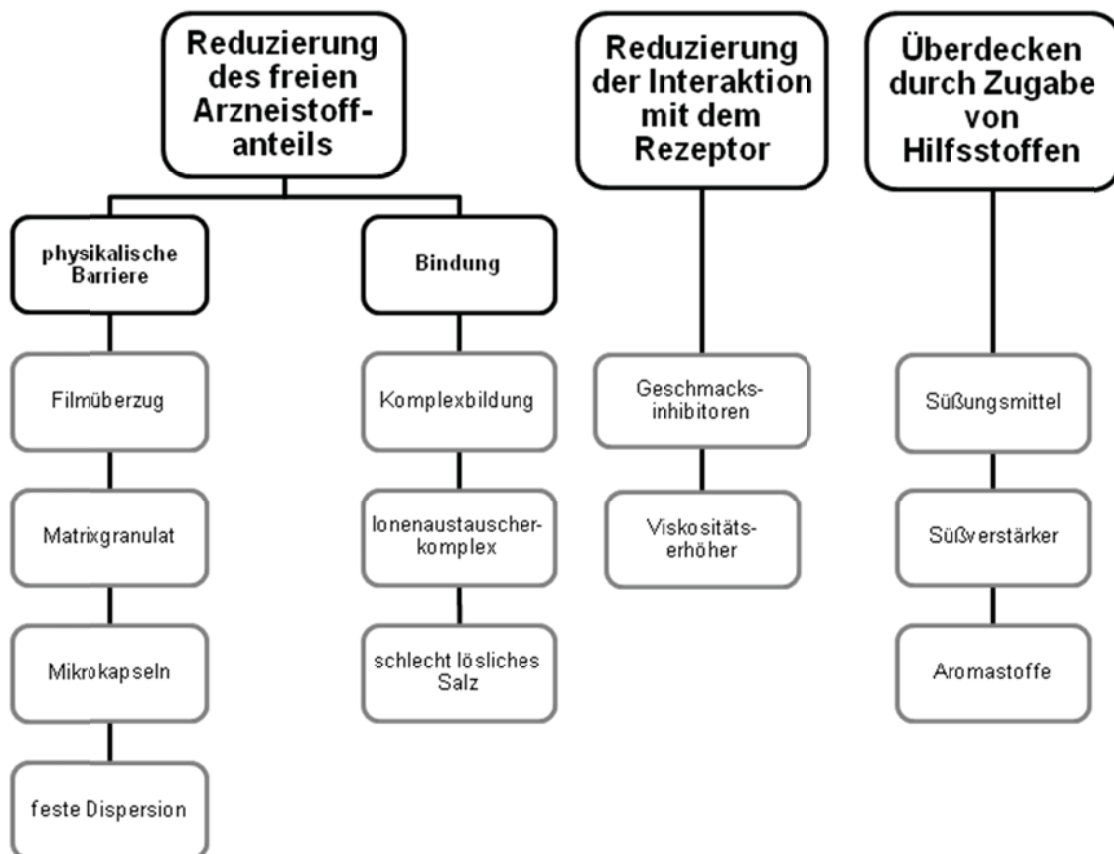


Abbildung 1: Mögliche Methoden zur Geschmacksmaskierung, modifiziert nach Sohi et al. (2004), Douroumis (2007), Ayenew et al. (2009).

Damit ein unangenehmer Geschmack nicht mehr wahrgenommen wird, kann die Interaktion zwischen den Geschmacksrezeptoren und der Substanz verhindert oder zumindest verringert werden. Dies kann durch eine physikalische Barriere um den unangenehm schmeckenden Arzneistoff oder die Arzneiform erreicht werden. Feste