



## 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