



Ines Stoltenberg (Autor)

## **Orodispersible Minitabletten**

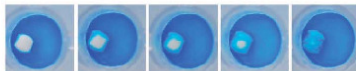
Entwicklung und Charakterisierung einer neuen festen Darreichungsform für die Pädiatrie

Ines Stoltenberg



### Orodispersible Minitabletten

Entwicklung und Charakterisierung  
einer neuen festen Darreichungsform  
für die Pädiatrie



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/32>

Copyright:

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

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



# 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 <sup>®</sup> 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