

TTS – Alles im Rahmen

Min-Kyung Baek, Carolin Eberlein, Justus Gaminek, Chiara Hensen, Marieke Prill, Linus Robert, Jakob Schiwy, Nadine Wiemers

Zielsetzung

Ziel des Projekts ist eine Optimierung der aus der pharmazeutischen Technologie bekannten und etablierten Rezeptur und des dazugehörigen Verfahrens für die Herstellung transdermaler therapeutischer Systeme (TTS). Bei der bekannten Rezeptur wurde Nicotin als Modellarzneistoff verwendet. Problematisch war hierbei, dass die Rezeptur zu flüssig war, um sie gleichmäßig ausstreichen zu können. Das Resultat waren somit inhomogene TTS, wodurch es zu ungleichmäßiger Wirkstoffverteilung und -Freisetzung kommen kann. Auch die Reproduzierbarkeit kann so nicht gewährleistet werden. Daher sind im Folgenden zwei Lösungsansätze zur Verbesserung der Rezeptur und Herstellungsmethode dargestellt.



Methodik



Im ersten Lösungsansatz wurde eine Verbesserung der etablierten Rezeptur angestrebt, um die Ausstreichbarkeit der Polymermatrix und die Homogenität der TTS zu erhöhen. Die Herstellungsmethode blieb dabei unverändert. Hierfür wurden vier verschiedene Rezepturansätze getestet, auf die im unten stehenden Workflow näher eingegangen wird.

Für den zweiten Lösungsansatz wurde die etablierte Rezeptur verwendet und nur das Herstellungsverfahren verbessert. Dazu diente ein Metallrahmen mit genau definiertem Füllvolumen, der das unkontrollierte Verfließen der Polymermatrix verhinderte.

Lösungsansatz: Verbesserte Rezeptur mit Rakel



Aufbau Transdermales Therapeutisches System (TTS)

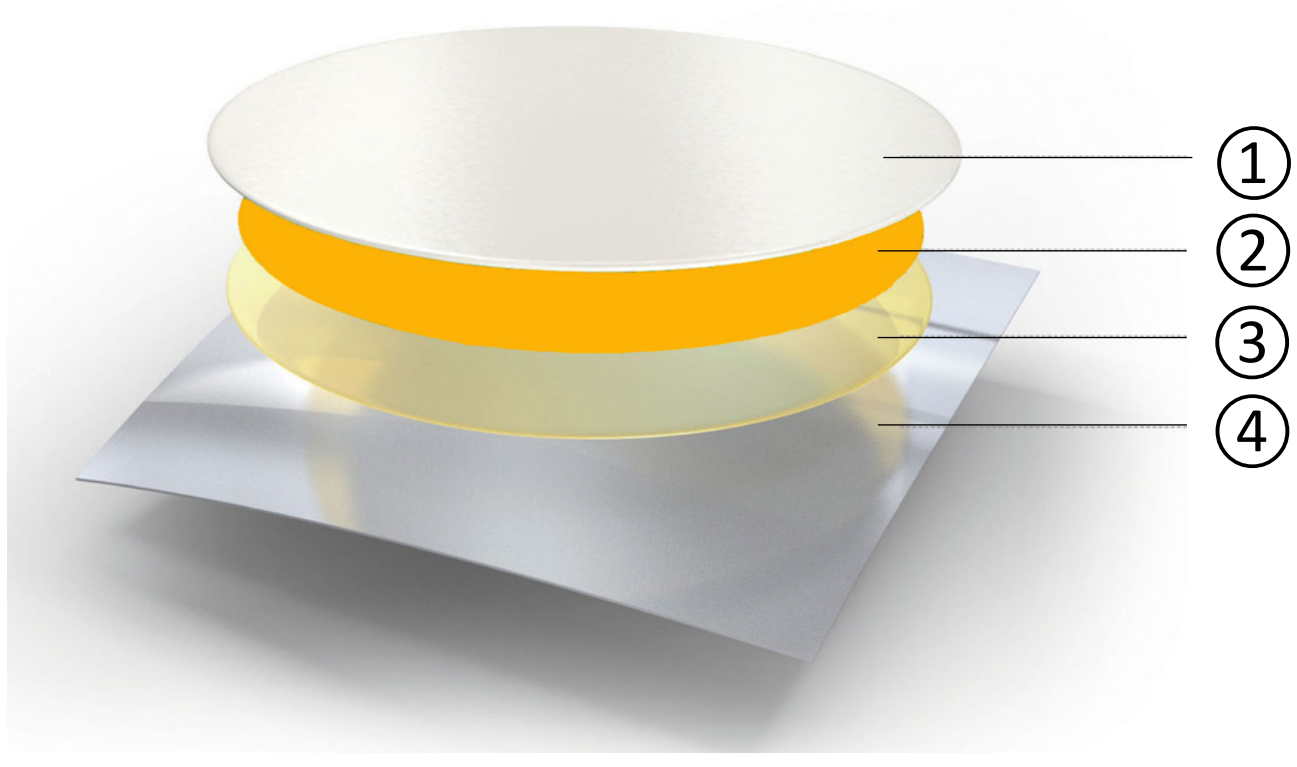


Abb. 1: Aufbau eines TTS¹

- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1 Backing Layer | 3 Adhäsivschicht |
| 2 Wirkstoffhaltige Matrix | 4 Release Liner |

TTS-Herstellung

1. Klebstoff mit einem Rakel auf Backing Layer und Release Liner ausstreichen, aushärten lassen
2. Triethylcitrat, Eudragit E 12,5 und Nicotin abwiegen, im Becherglas homogenisieren
3. Ansatz mit einem Rakel auf den Backing Layer auftragen, aushärten lassen
4. Release Liner aufsetzen
5. TTS mit Lochreihen ausstanzen

Vergleichsrezeptur:

Tabelle 1: Zusammensetzung der Vergleichsrezeptur

Substanz	Soll-Einwaage	Funktion
Triethylcitrat	0,14 g	Weichmacher
Eudragit E 12,5	10 ml $\hat{=}$ 1,25 g	Polymer
Nicotin	0,46 g	Wirkstoff

Workflow:



- | | | | |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| ✗ Backing Layer wellt sich | ✓ Backing Layer | ✓ Backing Layer | ✓ Backing Layer |
| ✓ Viskosität | ✓ Viskosität | ✓ Viskosität | ✓ Viskosität |
| ✓ Ausbeute | ✗ Ausbeute ↓ | ✓ Ausbeute | ✓ Ausbeute |
| ✗ Blasenbildung | ✗ Blasenbildung | ✗ Blasenbildung | ✓ Blasenbildung |
| ✓ Aufwand | ✗ Aufwand | ✓ Aufwand | ✓ Aufwand |
| ✗ Reproduzierbar | ✗ Reproduzierbar | ✓ Reproduzierbar | ✓ Reproduzierbar |

Verbesserte Rezeptur:

Tabelle 2: Zusammensetzung der verbesserten Rezeptur

Substanz	Soll-Einwaage	Funktion
Triethylcitrat	2,68 g	Weichmacher
Eudragit E 12,5	10 ml $\hat{=}$ 1,25 g	Polymer
Eudragit EPO	5,0 g	Polymer (Erhöhung des Feststoffanteils)
Nicotin	0,46 g	Wirkstoff

Die verbesserte Rezeptur lässt sich durch die erhöhte Viskosität leichter mit einem beidseitig ausgesparten Rakel auftragen.

Lösungsansatz: Vergleichsrezeptur mit Rahmen



Rahmen

- ✓ Einfache Anwendung
- ✓ Homogene Verteilung
- ✓ Materialsparend
- ✗ Limitierte Größe

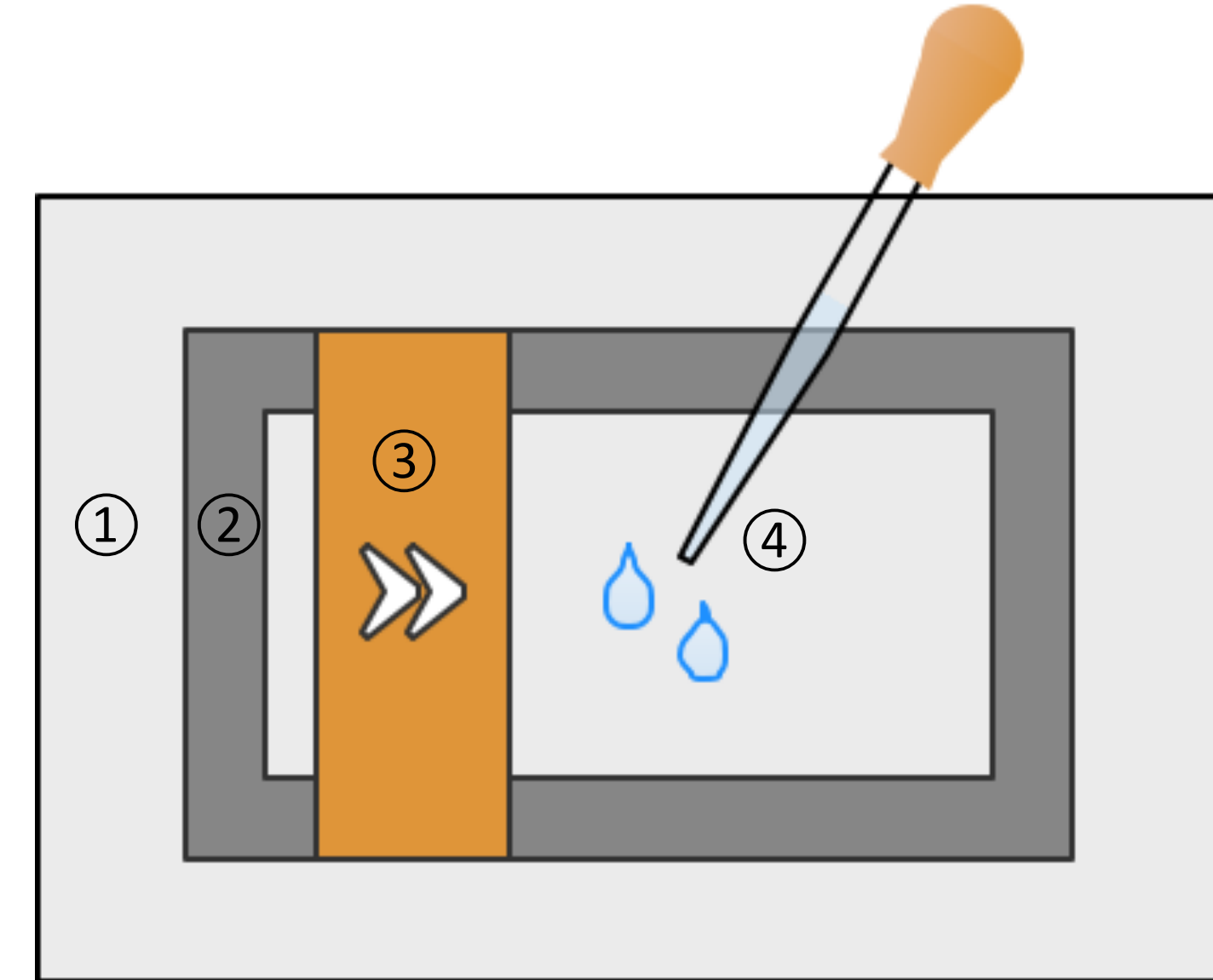


Abb. 2: Versuchsaufbau mit Rahmen

Ergebnisse



Prüfung auf Massengleichheit:

Signifikanz: *** p < 0,001

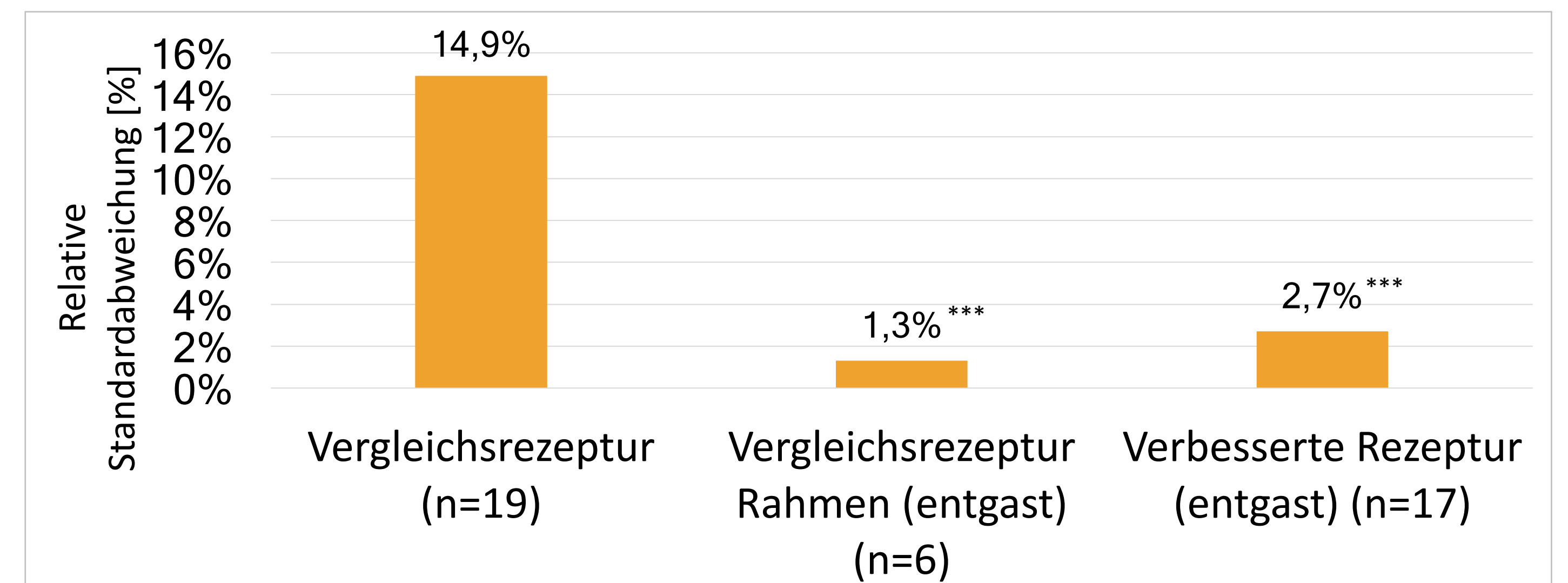


Abb. 3: Prüfung auf Massengleichheit für die verschiedenen Herstellungsverfahren

Dissolutionstest:

Es wurde die "Paddle Over Disc"-Apparatur 5 nach USP verwendet.

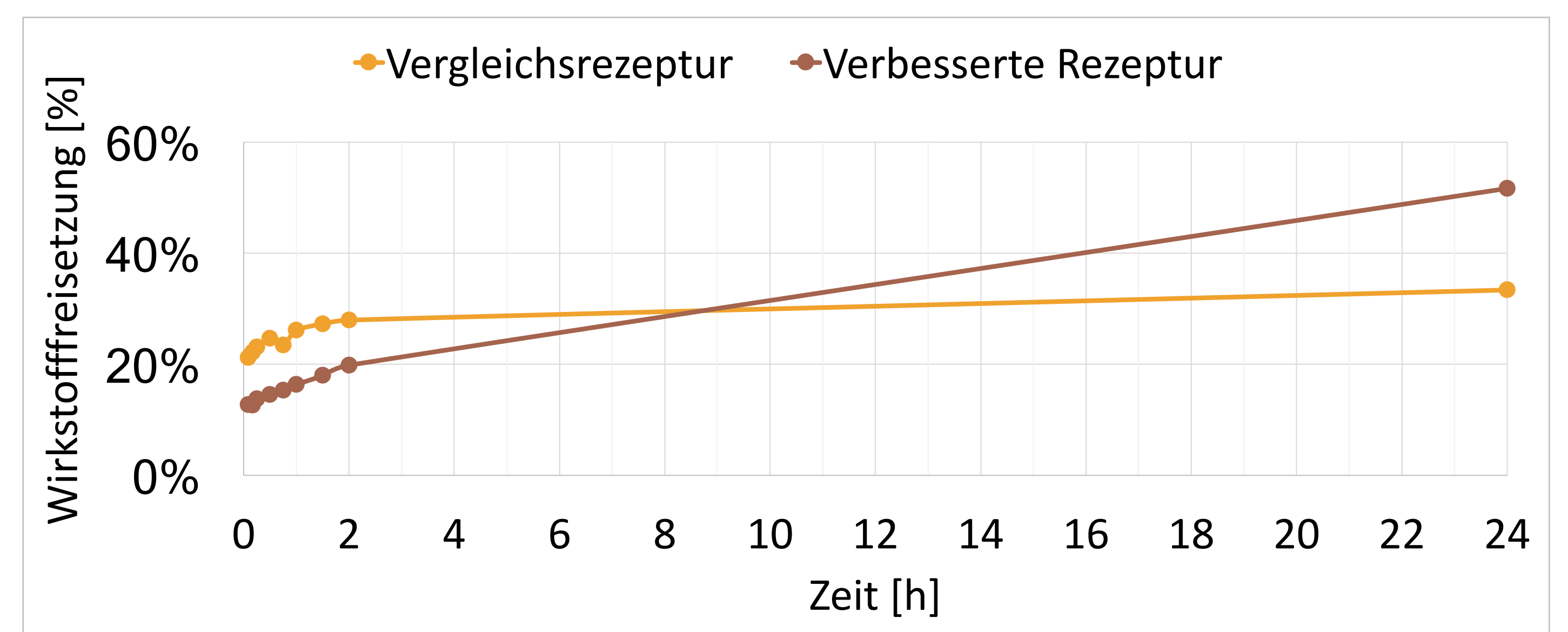


Abb. 4: Wirkstofffreisetzung aus der Vergleichsrezeptur und verbesserten Rezeptur

Sowohl die Massengleichheit als auch die Freisetzung konnten durch Verbesserung der Rezeptur bzw. Verwendung des Rahmens erhöht werden.

Diskussion/Fazit



Die Prüfung auf Massengleichheit der Vergleichsrezeptur zeigt, dass die TTS in ihrem Gewicht stark schwanken. Durch die Hinzugabe von Eudragit EPO und Entgasung konnte eine deutlich geringere relative Standardabweichung erzielt werden. Der Dissolutionstest zeigt eine erhöhte Wirkstofffreisetzung, was auf die erhöhte Menge an Weichmacher zurückzuführen sein könnte. Durch den Metallrahmen ist die Verarbeitung der entgasten Vergleichsrezeptur deutlich vereinfacht worden. Der Rahmen sorgt für eine gute und gleichmäßige Verteilung der Rezeptur. Auch hier kann dies durch die deutlich geringere relative Standardabweichung bestätigt werden.

Ausblick



Bis heute werden nur industriell hergestellte TTS verwendet. Durch die vereinfachte und verbesserte Herstellung kann in Erwägung gezogen werden, patientenindividuelle TTS in Apotheken oder in Kliniken herzustellen. So wäre in naher Zukunft eine Behandlung mit TTS in verschiedenen Bereichen, wie z.B. in der Pädiatrie denkbar, wobei die Vorteile der TTS genutzt werden können.

Mit diesem Herstellungsprozess wurden im weiteren Verlauf des Phar^{MS}chool-Projekts TTS mit Cytisin, dem Hauptalkaloid des Goldregens *Laburnum anagyroides Medic.* hergestellt und hinsichtlich ihrer Permeabilität durch ein Hautmodell getestet.

Referenzen



1. In Anlehnung an <https://itslohm.de/de/technologie/transdermale-therapeutische-systeme/> (zuletzt geprüft am 24.01.2021)

Danksagung



An dieser Stelle möchten wir uns herzlich beim Phar^{MS}chool-Koordinationsteam, sowie unserem Mentor Prof. Schmidt für Ihre tatkräftige Unterstützung und Mithilfe bei der Umsetzung unseres Projekts bedanken.

TTS – Alles im Rahmen

Min-Kyung Baek, Carolin Eberlein, Justus Gaminek, Chiara Hensen, Marieke Prill, Linus Robert, Jakob Schiwy, Nadine Wiemers

Zielsetzung

Ziel des Projekts ist eine Optimierung der aus der pharmazeutischen Technologie bekannten und etablierten Rezeptur und des dazugehörigen Verfahrens für die Herstellung transdermaler therapeutischer Systeme (TTS). Bei der bekannten Rezeptur wurde Nicotin als Modellarzneistoff verwendet. Problematisch war hierbei, dass die Rezeptur zu flüssig war, um sie gleichmäßig ausstreichen zu können. Das Resultat waren somit inhomogene TTS, wodurch es zu ungleichmäßiger Wirkstoffverteilung und - Freisetzung kommen kann. Auch die Reproduzierbarkeit kann so nicht gewährleistet werden. Daher sind im Folgenden zwei Lösungsansätze zur Verbesserung der Rezeptur und Herstellungsmethode dargestellt.



Methodik



Im ersten Lösungsansatz wurde eine Verbesserung der etablierten Rezeptur angestrebt, um die Ausstreichbarkeit der Polymermatrix und die Homogenität der TTS zu erhöhen. Die Herstellungsmethode blieb dabei unverändert. Hierfür wurden vier verschiedene Rezepturansätze getestet, auf die im unten stehenden Workflow näher eingegangen wird.

Für den zweiten Lösungsansatz wurde die etablierte Rezeptur verwendet und nur das Herstellungsverfahren verbessert. Dazu diente ein Metallrahmen mit genau definiertem Füllvolumen, der das unkontrollierte Verfließen der Polymermatrix verhinderte.

Lösungsansatz: Verbesserte Rezeptur mit Rakel



Aufbau Transdermales Therapeutisches System (TTS)

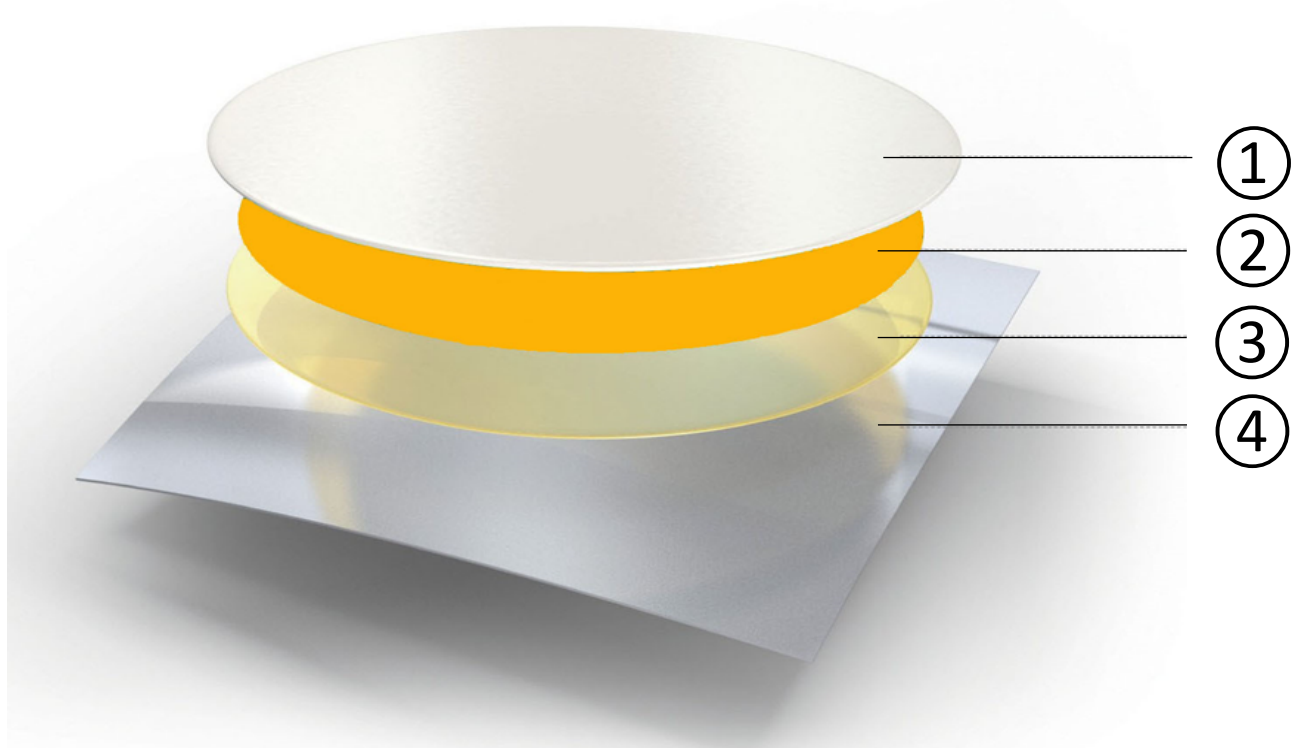


Abb. 1: Aufbau eines TTS¹

- | | |
|---------------------------|------------------|
| 1 Backing Layer | 3 Adhäsivschicht |
| 2 Wirkstoffhaltige Matrix | 4 Release Liner |

TTS-Herstellung

1. Klebstoff mit einem Rakel auf Backing Layer und Release Liner ausstreichen, aushärten lassen
2. Triethylcitrat, Eudragit E 12,5 und Nicotin abwägen, im Becherglas homogenisieren
3. Ansatz mit einem Rakel auf den Backing Layer auftragen, aushärten lassen
4. Release Liner aufsetzen
5. TTS mit Lochzangen ausstanzen

Vergleichsrezeptur:

Tabelle 1: Zusammensetzung der Vergleichsrezeptur

Substanz	Soll-Einwaage	Funktion
Triethylcitrat	0,14 g	Weichmacher
Eudragit E 12,5	10 ml $\hat{=}$ 1,25 g	Polymer
Nicotin	0,46 g	Wirkstoff

Workflow:



- | | | | |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| ✗ Backing Layer wellt sich | ✓ Backing Layer | ✓ Backing Layer | ✓ Backing Layer |
| ✓ Viskosität | ✓ Viskosität | ✓ Viskosität | ✓ Viskosität |
| ✓ Ausbeute | ✗ Ausbeute ↓ | ✓ Ausbeute | ✓ Ausbeute |
| ✗ Blasenbildung | ✗ Blasenbildung | ✗ Blasenbildung | ✓ Blasenbildung |
| ✓ Aufwand | ✗ Aufwand | ✓ Aufwand | ✓ Aufwand |
| ✗ Reproduzierbar | ✗ Reproduzierbar | ✓ Reproduzierbar | ✓ Reproduzierbar |

Verbesserte Rezeptur:

Tabelle 2: Zusammensetzung der verbesserten Rezeptur

Substanz	Soll-Einwaage	Funktion
Triethylcitrat	2,68 g	Weichmacher
Eudragit E 12,5	10 ml $\hat{=}$ 1,25 g	Polymer
Eudragit EPO	5,0 g	Polymer (Erhöhung des Feststoffanteils)
Nicotin	0,46 g	Wirkstoff

Die verbesserte Rezeptur lässt sich durch die erhöhte Viskosität leichter mit einem beidseitig ausgesparten Rakel auftragen.

Lösungsansatz: Vergleichsrezeptur mit Rahmen



Rahmen

- ✓ Einfache Anwendung
- ✓ Homogene Verteilung
- ✓ Materialsparend
- ✗ Limitierte Größe

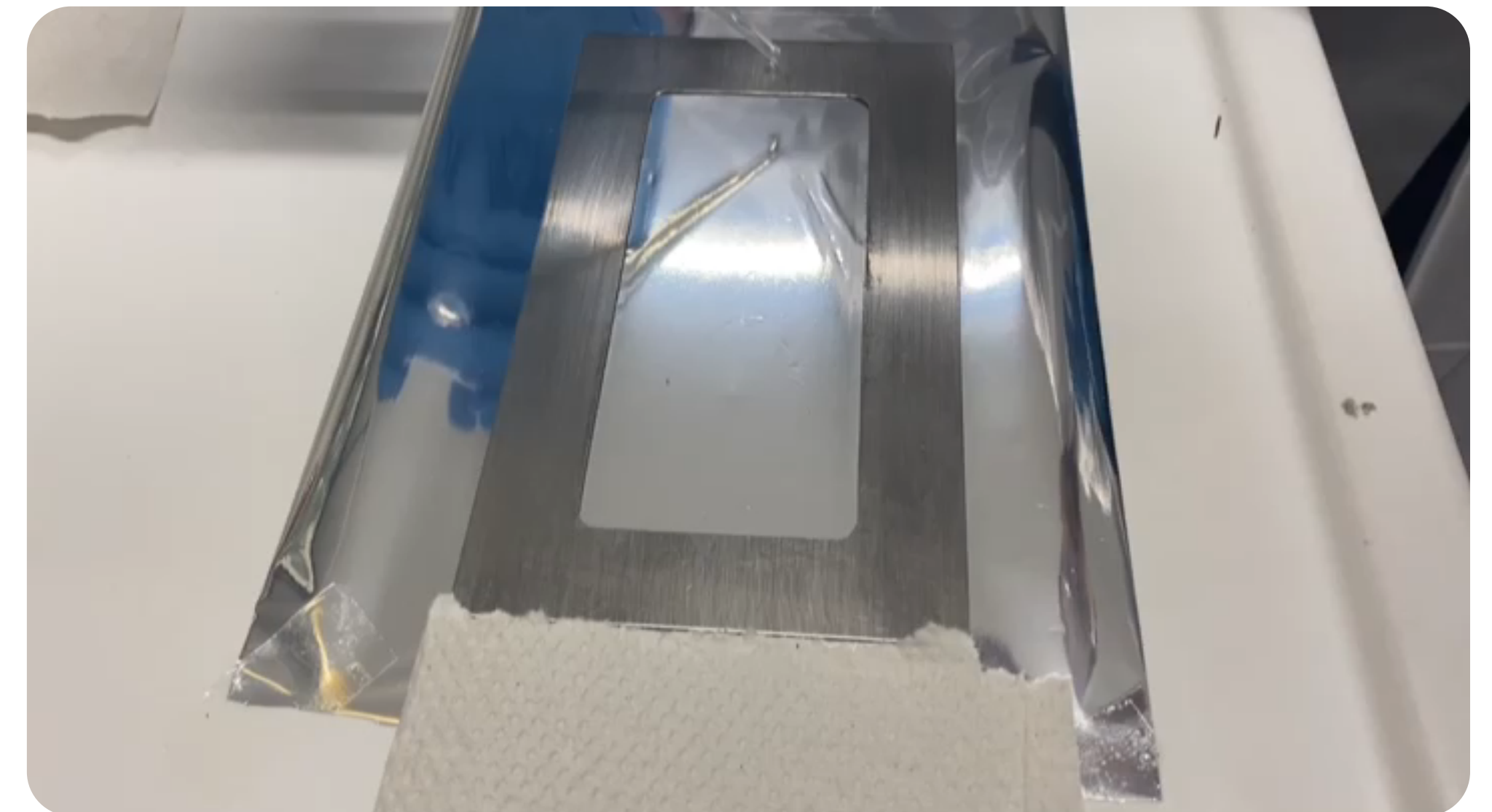


Abb. 2: Versuchsaufbau mit Rahmen

Ergebnisse



Prüfung auf Massengleichheit:

Signifikanz: *** p < 0,001

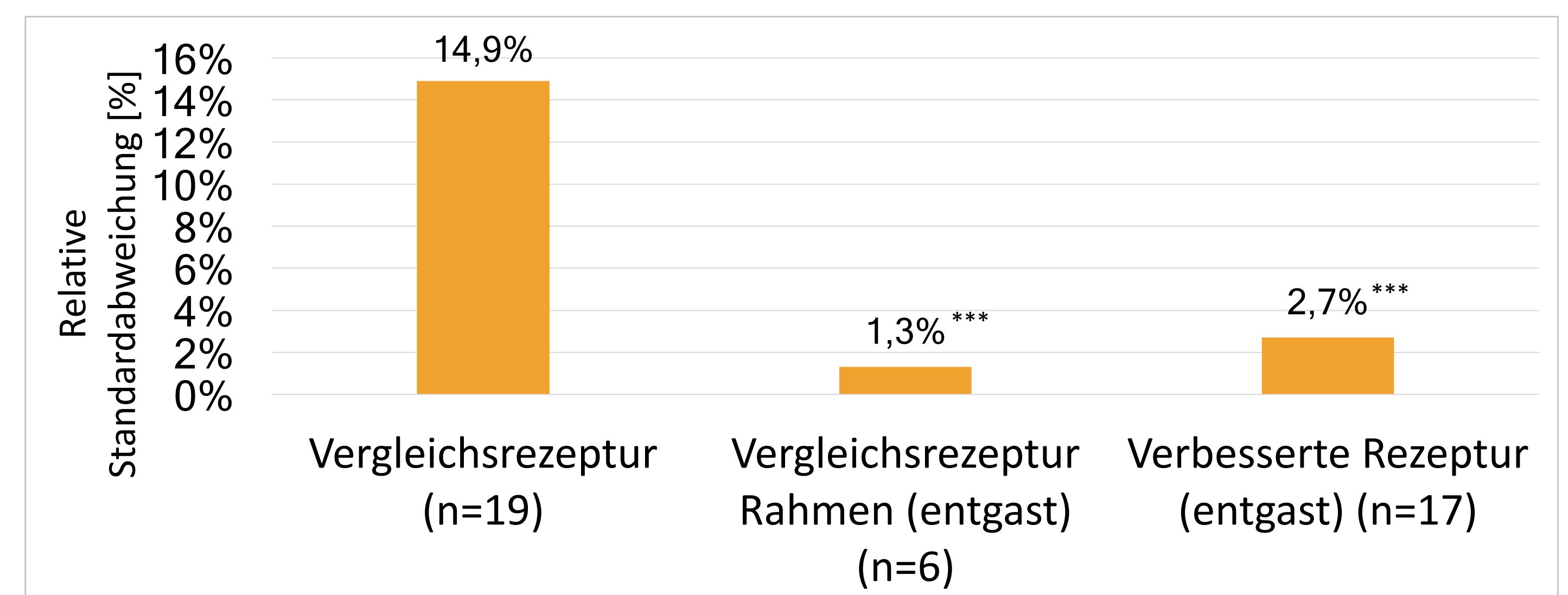


Abb. 3: Prüfung auf Massengleichheit für die verschiedenen Herstellungswege

Dissolutionstest:

Es wurde die "Paddle Over Disc"-Apparatur 5 nach USP verwendet.

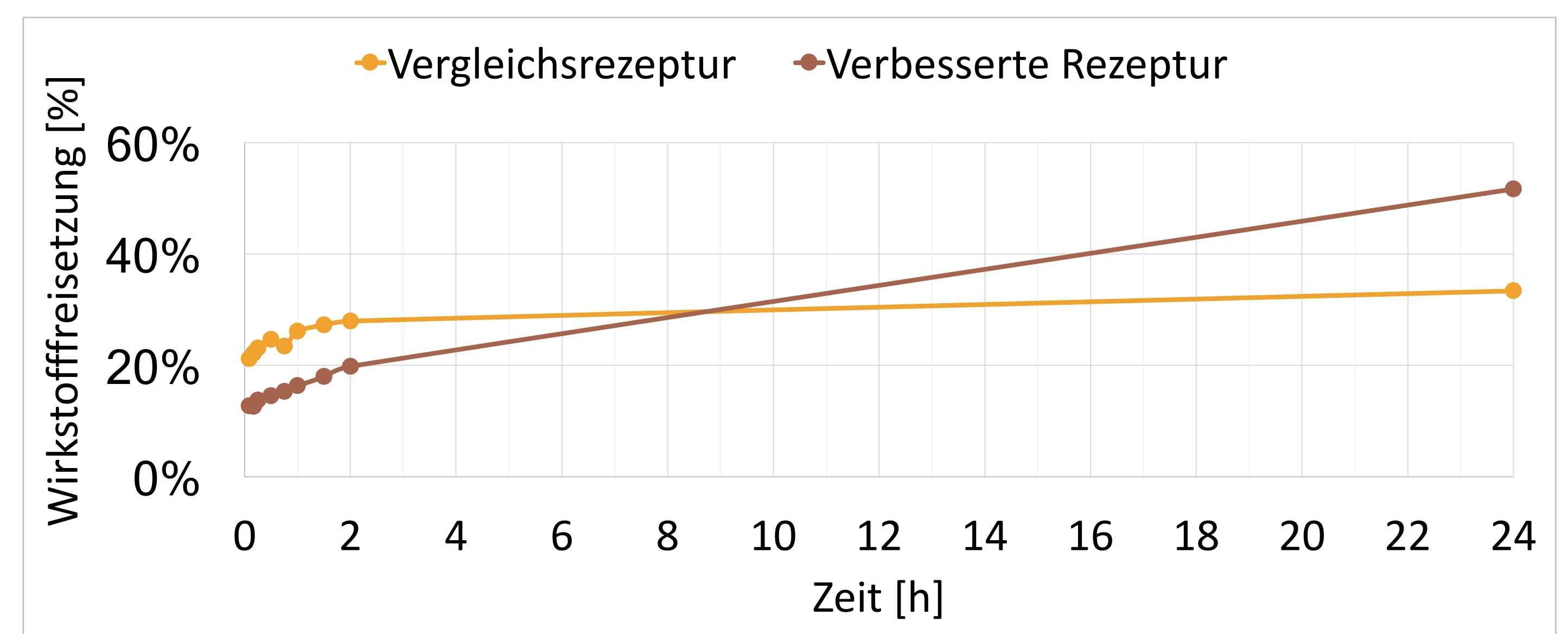


Abb. 4: Wirkstofffreisetzung aus der Vergleichsrezeptur und verbesserten Rezeptur

Sowohl die Massengleichheit als auch die Freisetzung konnten durch Verbesserung der Rezeptur bzw. Verwendung des Rahmens erhöht werden.

Diskussion/Fazit



Die Prüfung auf Massengleichheit der Vergleichsrezeptur zeigt, dass die TTS in ihrem Gewicht stark schwanken. Durch die Hinzugabe von Eudragit EPO und Entgasung konnte eine deutlich geringere relative Standardabweichung erzielt werden. Der Dissolutionstest zeigt eine erhöhte Wirkstofffreisetzung, was auf die erhöhte Menge an Weichmacher zurückzuführen sein könnte. Durch den Metallrahmen ist die Verarbeitung der entgasten Vergleichsrezeptur deutlich vereinfacht worden. Der Rahmen sorgt für eine gute und gleichmäßige Verteilung der Rezeptur. Auch hier kann dies durch die deutlich geringere relative Standardabweichung bestätigt werden.

Ausblick



Bis heute werden nur industriell hergestellte TTS verwendet. Durch die vereinfachte und verbesserte Herstellung kann in Erwägung gezogen werden, patientenindividuelle TTS in Apotheken oder in Kliniken herzustellen. So wäre in naher Zukunft eine Behandlung mit TTS in verschiedenen Bereichen, wie z.B. in der Pädiatrie denkbar, wobei die Vorteile der TTS genutzt werden können.

Mit diesem Herstellungsprozess wurden im weiteren Verlauf des Phar^{MS}chool-Projekts TTS mit Cytisin, dem Hauptalkaloid des Goldregens *Laburnum anagyroides Medic.* hergestellt und hinsichtlich ihrer Permeabilität durch ein Hautmodell getestet.

Referenzen



1. In Anlehnung an <https://itslohm.de/de/technologie/transdermale-therapeutische-systeme/> (zuletzt geprüft am 24.01.2021)

Danksagung



An dieser Stelle möchten wir uns herzlich beim Phar^{MS}chool-Koordinationsteam, sowie unserem Mentor Prof. Schmidt für Ihre tatkräftige Unterstützung und Mithilfe bei der Umsetzung unseres Projekts bedanken.