

# Agomelatin-Schmelztabletten...weniger ist mehr

Christine Becker, Laura Dirkmorfeld, Monika Grinberg, Dorothea Hartmann, Rose Heidari, Mohammad Obaidah, Hazem Raslan, Alexander Robert, Bérénice van Straelen, Solveig Vorfeld

## Einleitung

Agomelatin ist ein Melatoninanalogon und wird als Antidepressivum bei Major Depressionen bei Erwachsenen eingesetzt. [1] Es reguliert als Agonist am MT1- und MT2-Rezeptor den Schlaf-Wach-Rhythmus, der bei Depressionen häufig gestört ist. Zusätzlich wirkt es als Antagonist am 5-HT<sub>2c</sub> Rezeptor. [2]

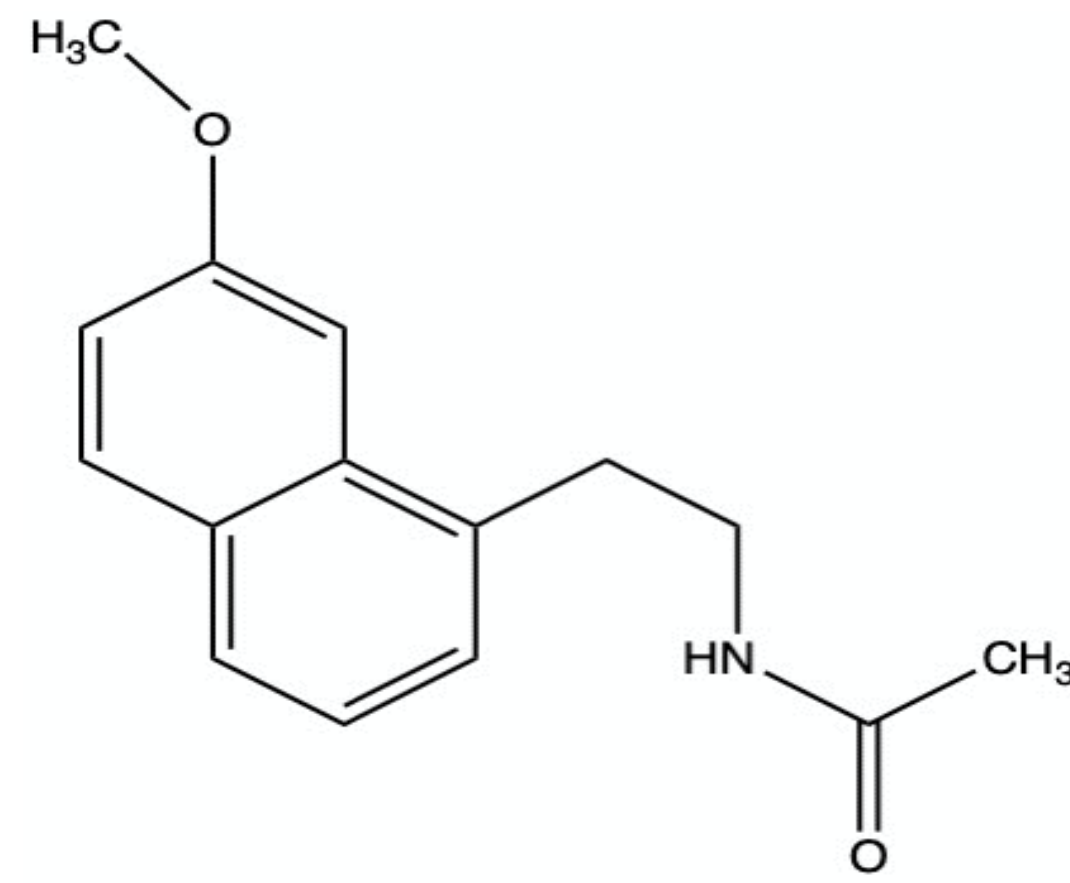


Abbildung 1: Strukturformel von Agomelatin

Auf dem Markt erhältlich ist bisher eine Filmtablette (Valdoxan<sup>®</sup>) mit 25mg Agomelatin. Die absolute Bioverfügbarkeit ist mit <5% [3] sehr gering. Die geringe Bioverfügbarkeit von Agomelatin beruht auf dem hohen first-pass-Effekt. Durch eine Schmelztablettenformulierung soll diese verbessert werden, in dem der first-pass-Effekt umgangen wird. Durch die Erhöhung der Bioverfügbarkeit soll eine geringere Arzneistoffmenge bei der Herstellung eingesetzt werden, die zu besseren Ergebnissen führen soll. Es wird eine Rezeptur entwickelt und der Gehalt per HPLC überprüft.

## Material und Methoden

Für die Entwicklung der optimalen Rezeptur wurden unterschiedliche Ansätze getestet. Variiert wurden die Zucker nach Art (Glucose, Lactose, Saccharose und Mannose) und die Gelatine nach Gehalt (zwischen 3 und 20%).

Die Herstellung ist nach folgendem Vorgehen erfolgt:

Tabelle 1: Bestandteile der Schmelztabletten

Bestandteil	Funktion
Agomelatin	Wirkstoff
Gelatine	Gerüstbildner
Zucker	Füllstoff
Mannitol	Kryoprotektor
Ätherisches Öl	Geschmacks-korrigenz
Farbstoff	Optik
Wasser	Lösungsmittel

- Lösen der Gelatine unter Erwärmen
- Einarbeiten von Zucker und Mannitol unter Rühren
- Einarbeiten des Wirkstoffs
- Evtl. Zugabe von Farbstoff und ätherischem Öl
- Überführen der Suspension in die vorgesehenen Blister
- Gefriertrocknung
- Sichtprüfung und Prüfung auf Zerfall bei 37°C in Wasser

Für die Gehaltbestimmung wurde eine Kalibriergerade erstellt und der Gehalt mittels HPLC bestimmt. Detektiert wurde mit einem UV/VIS-Detektor. Die Schmelztabletten wurden analog dazu vorbereitet und quantifiziert.

## Referenzen

- [1] <https://www.fachinfo.de/pdf/011672>, 13.02.2020, 15:38 Uhr  
[2] Guardiola-Lemaitre B. Melatonergic receptor agonists and antagonists: therapeutic perspectives. J Soc Biol. 2007. 201(1):105-13  
[3] Kassenärztliche Bundesvereinigung „Wirkstoff AKTUELL“, 22. April 2010

## Ergebnisse



Abbildung 3: Gefriergetrocknete Tabletten in verschiedenen Farbabstufungen

- **Lactose:** ausgefallen
- **Mannose:** ausgefallen, sehr klebrig
- **Saccharose:** fast klar, elastisch
- **Glucose:** klar, elastisch
- **Ätherisches Öl:** angenehmer Geruch
- **Farbstoff:** gleichmäßige Färbung
- **Zerfallszeit:** alle Tabletten sind innerhalb von 2 min bei 37° C zerfallen
- **Gehalt:** durchschnittlich bei 4,21 mg



Abbildung 4: Arzneiform mit auskristallisiertem Wirkstoff.

Tabelle 2: Finale Zusammensetzung der Schmelztabletten

Bestandteil	Menge
Agomelatin	0,05 g
Glucose	5 g
Gelatine	2 g
Mannitol	0,2 g
Farbstoff	2 Tropfen
Wasser	Zu 15 g

## Diskussion und Ausblick

Es wurden Schmelztabletten hergestellt, die hinsichtlich Gehalt, Zerfallszeit, Stabilität und Aussehen überzeugen konnten. Nicht alle Zucker waren geeignet. Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, kann es zu Auskristallisation des Wirkstoffs und Klumpenbildung kommen. Glucose war in der Verarbeitung am besten und lieferte gleichmäßige Schmelztabletten.

Die verwendete Methode führt zwar zu einer hohen Ausbeute, aber ist in der Durchführung aufwendig. Zudem ist auf geeignete Blister zu achten, da die Schmelztabletten sehr hygroskopisch sind. Die Blister sollten am besten direkt nach der Gefriertrocknung verschlossen werden.

Es ist gelungen eine Arzneiform zur bukkalen Applikation zu entwickeln, um den first-pass-Effekt zu umgehen. In pharmakokinetische Studien müsste getestet werden, in wie weit sich die Bioverfügbarkeit verbessert hat. Anschließend müsste die Dosierung dementsprechend angepasst werden.

## Danksagung

Wir bedanken uns herzlich bei dem Koordinationsteam, dem Arbeitskreis um Prof. Langer für die Unterstützung in technologischen Fragen, unserem Mentor Dr. Schepmann und speziell bei Nora Stein für die Mitbenutzung ihres Gefriertrockners.