

Freisetzungsexponent n Werte zwischen 0.5 und 1 annimmt; in diesen Fällen spricht man von »anomaler« Matrixfreisetzung [14].

Teilbarkeit und Sondenverabreichung von Gerüst- und Hydrogelmatrixtableten

Gerüsttableten und erodierende Hydrogelmatrixtableten sind typische Vertreter von monolithischen Arzneiformen, die üblicherweise nicht geteilt werden sollen. Einige Vergleichsstudien belegen jedoch sehr gut, dass die geringfügig schnellere Freisetzung, die sich durch Teilen des Monolithen ergibt, keinerlei klinische Relevanz hat, z.B. [15]. Aus pharmazeutischer Sicht ist daher ein Teilen von Matrixtableten zur Dosishalbierung akzeptabel; mehrfaches Teilen (Vierteln) sollte jedoch unterbleiben, da dann das Wirkstoff/Oberflächenverhältnis zu ungünstig und die Diffusionswege zu kurz werden. Die Fachinformation der jeweiligen Präparate leistet hier ebenfalls Hilfestellung. Für die Sondenapplikation oder Zerkleinerung und Weiterverarbeitung sind monolithische Matrixtableten generell nicht geeignet, es sein denn, dass das Retardprinzip bewusst zerstört werden soll, was allerdings aus ökonomischer Sicht wenig sinnvoll erscheint. In diesen Fällen kann einfacher auf eine schnell zerfallende Form ausgewichen werden.

Fallbeispiel

Einem in einem Pflegeheim untergebrachten Patienten wurde eine perkutane Gastralsonde (PEG) gelegt. Zur Behandlung der chronischen Schmerzen wurde Tramadol Stada retard 200 mg verordnet; das Heimpersonal fragt an, ob die Tablette zerkleinert bzw. aufgelöst werden darf.

Bewertung

Bei dem verordneten Präparat handelt es sich um eine Hydrogelmatrixtablette, die in den höheren Stärken (150 und 200 mg) zwar teilbar, aber nicht zerkleinerbar und sondengängig ist.

Abhilfe

- Umschwenken auf ein nicht-retardiertes Präparat (z.B. Tramadol Stada Tabs, Tramadol Tabs). Umrechnen auf die erforderliche Einzeldosis sowie Berechnen des Dosisintervalls.
- Verwenden eines multipartikulären Retard-Präparates (z.B. Tramadol Long Retardkapseln, Tramadol ratiopharm Retardkapseln); Pellets nach Öffnen der Kapseln in Flüssigkeit aufnehmen und zügig über die Sonde verabreichen; Sondendurchmesser beachten (> 10 Ch).

Wirkstofffreisetzung aus oralen osmotischen Systemen, OROS

Die Idee zur Entwicklung von oralen osmotischen Systemen (OROS = Oral Osmotic Delivery System ist ein eingetragenes Warenzeichen der Alza Corp.) stammt aus den frühen 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts [16]. Bei der *elemen-*

taren osmotischen Pumpe handelt es sich um Reservoirsysteme (Tablettenkerne) mit einem oder mehreren osmotisch aktiven Hilfsstoffen, die mit einer semi-permeablen Membran umhüllt sowie mit einer Freisetzungsoffnung versehen sind. Der sich aufbauende osmotische Gradient kommt durch das Eindiffundieren von Wasser in den Tablettenkern und die Bildung einer gesättigten Lösung mit hohem osmotischem Druck im Reservoir zustande und kann mit Gleichung 3 beschrieben werden:

$$\frac{\Delta V}{\Delta t} = \frac{A \cdot Q \cdot \Delta \pi}{L} \quad \text{Gleichung 3}$$

mit

$$\frac{\Delta V}{\Delta t} \quad \text{Wassereinstrom pro Zeit [cm}^3\text{/h]}$$

$$A \quad \text{Oberfläche [cm}^2\text{]}$$

$$Q \quad \text{Permeabilität [} \frac{\text{cm}^3 \cdot \text{cm}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{atm}} \text{]}$$

$$L \quad \text{Dicke der Membran [cm]}$$

$$\Delta \pi \quad \text{osmotische Druckdifferenz [atm]}$$

Der Flüssigkeitseinstrom durch die (im Idealfall wahre semi-permeable) Membran führt zu einer Volumenvergrößerung, der das System ausweicht, indem die Wirkstofflösung aus dem Reservoir durch die Freisetzungsoffnung herausgedrückt wird. Solange die Permeabilität und Dicke der Membran sowie deren Form unverändert bleiben und noch ungelöster osmotisch-aktiver Stoff im Inneren der Tablette vorhanden ist, steht das System im Gleichgewicht ($\frac{A \cdot Q \cdot \Delta \pi}{L} = \text{const.}$) und drückt die Wirkstofflösung/-suspension mit einer konstanten Geschwindigkeit aus der Öffnung. Es resultiert, nach einer Verzögerungszeit von circa ein bis zwei Stunden, die das System braucht, um ins Gleichgewicht zu kommen, eine Freisetzung nach 0. Ordnung Kinetik [17].

Ein weiterer etablierter Aufbau moderner OROS-Systeme sind sogenannte Zweikompartiment- oder Zweischichtsysteme. Diese bestehen aus einer wirkstoffhaltigen Schicht und einer quellenden, osmotisch aktiven Schicht, die zu einer Zweischichttablette verpresst und mit einem semi-permeablen Film umhüllt sind (Abbildung 5) [18]. Unter Wassereintritt kommt es zum Lösen des osmotischen Stoffes sowie zur Quellung des enthaltenen Hydrokolloids; gleichzeitig beginnt sich die wirkstoffhaltige Schicht zu lösen. Treibende Kraft ist wie bei den elementaren osmotischen Systemen die osmotische Druckdifferenz, die für den kontinuierlichen Flüssigkeitseinstrom sorgt. Mit zunehmender Ausdehnung der Quellschicht wird die Wirkstofflösung/-suspension durch die Öffnung herausgedrückt. Der Reihenfolge der Vorgänge nach (Wasser wird *eingezogen*, Wirkstofflösung *herausgedrückt*) werden diese Systeme auch als Pull-Push-Systeme bezeichnet und mit dem Präparate-Suffix PP versehen. Die Abbildung 6 zeigt eine Schnittaufnahme einer solchen Pull-Push-Tablette; die zwei Schichten und die Austrittsoffnung sind sehr gut zu sehen.

Im Gegensatz zu vielen anderen Systemen erfolgt die Freisetzung aus OROS-Systemen nahezu unabhängig vom pH-Wert und vom Füllungszustand des Magens. Sie können