

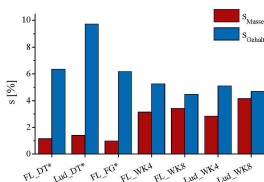


Martin Hermes (Autor)

# Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat

Martin Hermes

## Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat



Cuvillier Verlag Göttingen  
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

<https://cuvillier.de/de/shop/publications/6172>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentsch-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>



## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Off-label und unlicensed use .....	1
1.2.	EU-Verordnung 1901/2006.....	2
1.3.	Subgruppen der pädiatrischen Population: Begriffsdefinition und Abgrenzungen .....	3
1.4.	Altersgerechte Darreichungsformen .....	4
1.5.	Rezepturarzneimittelanalyse (2006).....	5
2.	Ziele der Arbeit .....	7
3.	Ergebnisse und Diskussion .....	9
3.1.	Therapiefelder mit dringendem Handlungsbedarf.....	9
3.1.1.	Einleitung .....	9
3.1.2.	Auswirkung der EU-Verordnung auf Wirkstoffe aus der Rezepturarzneimittelanalyse 2006.....	9
3.1.3.	Schlussfolgerung.....	16
3.1.4.	Auswahl eines Wirkstoffs.....	17
3.2.	Stabilität und Dosierungsgenauigkeit manipulierter Fertigarzneimittel und flüssiger Zubereitungen mit Enalaprilmaleat .....	19
3.2.1.	Eigenschaften und Dosierung.....	19
3.2.2.	Manipulation eines Fertigarzneimittels – Halbieren von Tabletten .....	20
3.2.3.	Manipulation eines Fertigarzneimittels – Herstellen einer Suspension.....	24
3.2.4.	Untersuchung einer Enalapril-Lösung .....	28
3.2.5.	Zusammenfassung .....	33
3.3.	Entwicklung einer kindgerechten festen Arzneiform.....	34
3.3.1.	Alternativen zu flüssigen Zubereitungen .....	34
3.3.2.	Orodispensible Mini-Tabletten .....	35
3.3.3.	Charakterisierung von Enalaprilmaleat und der eingesetzten Hilfsstoffe .....	36
3.3.4.	Versuchsplan zur ODMT-Entwicklung .....	39
3.3.5.	Weitere Untersuchungen .....	48
3.3.6.	Zusammenfassung .....	51
3.4.	Optimierung der Gleichförmigkeit des Gehalts niedrigdosierter orodispersibler Mini-Tabletten .....	52
3.4.1.	Gleichförmigkeit des Gehalts – Theoretischer Hintergrund.....	52
3.4.2.	Feuchtgranulierung .....	54
3.4.3.	Mehrstufenmischverfahren.....	56
3.4.4.	Trockengranulierung .....	57
3.4.5.	Entmischungsversuch .....	59
3.4.6.	Zusammenfassung .....	60
3.5.	Weitere Einsatzmöglichkeiten.....	62
3.6.	Entwicklung eines neuen, biorelevanten Tests zur Bestimmung der Zerfallszeit orodispersibler Mini-Tabletten.....	64
3.6.1.	In der Literatur beschriebene Zerfallstests .....	64



3.6.2.	Prinzip und Konstruktion eines neuen Zerfallstests.....	66
3.6.3.	Entwicklung eines biorelevanten Mediums .....	71
3.6.4.	Zerfallszeit arzneistofffreier ODMTs in unterschiedlichen Medien .....	79
3.6.5.	Vergleich mit in vivo Daten .....	81
3.6.6.	Zusammenfassung .....	83
4.	Zusammenfassung .....	85
5.	Summary .....	87
6.	Experimenteller Teil .....	89
6.1.	Materialien .....	89
6.1.1.	Packmittel.....	90
6.1.2.	Lagerbedingungen .....	90
6.2.	Herstellungsmethoden .....	90
6.2.1.	Halbieren von Tabletten .....	90
6.2.2.	Flüssige EM-Zubereitungen .....	91
6.2.3.	Versuchsplan.....	91
6.2.4.	Mischen.....	91
6.2.5.	Tablettierung .....	92
6.2.6.	Feuchtgranulierung .....	92
6.2.7.	Mehrstufenmischverfahren.....	92
6.2.8.	Trockengranulierung.....	93
6.3.	Sammlung von Speichelproben.....	94
6.4.	Messung der Zungenkraft.....	94
6.5.	Auswertung der Literaturdaten zu Speichel.....	95
6.6.	Verfügbarkeit kindgerechter Fertigarzneimitteln.....	95
6.7.	Analysenmethoden .....	95
6.7.1.	Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC).....	95
6.7.2.	Gekoppelte Flüssigchromatographie-Massenspektroskopie (LC-MS).....	98
6.7.3.	Laserdiffraktometrie .....	98
6.7.4.	Rasterelektronenmikroskopie (REM) .....	99
6.7.5.	Heliumpyknometrie .....	99
6.7.6.	Fließfähigkeit (ffc-Wert).....	99
6.7.7.	Bildanalyse.....	99
6.7.8.	Friabilität .....	99
6.7.9.	Bruchkraft .....	100
6.7.10.	EM-Freisetzung .....	100
6.7.11.	Zerfallszeit.....	100
6.7.12.	Potentiometrische Geschmacksmessung.....	100
6.7.13.	Dynamische Wasserdampfsorption und Desorption .....	101
6.7.14.	Restfeuchtebestimmung .....	101
6.7.15.	Osmolalitätsmessung .....	101
6.7.16.	Viskositätsmessung.....	102
6.7.17.	Bildgebende Nahinfrarotspektroskopie (NIR-CI).....	102



7. Literatur .....	103
8. Danksagung.....	117