

1. Einleitung und Ziele der Arbeit

1.1 Einleitung

Die individuelle Arzneimitteltherapie von Patienten ist ein aktuelles und herausforderndes Forschungsgebiet. Zahlreiche Publikationen wurden in den letzten Jahren veröffentlicht, welche Problematiken hinsichtlich unterschiedlich metabolisierender Enzyme, Biomarkern, Testmethoden zur Identifizierung der Metabolisierungskapazität in ethnischen Gruppen oder weiterer externer Faktoren, die den Arzneistoffmetabolismus beeinflussen, erörtern. Im Bereich der personalisierten Medizin konnte gezeigt werden, dass insbesondere durch die Problematik des langsamen (poor) oder sehr schnellen (ultra-rapid) Metabolisierens eine Dosisanpassung erforderlich ist, um eine sichere und effektive Arzneimitteltherapie durchzuführen (Cholerton et al., 1992; Ingelman-Sundberg et al., 2007; Zhou et al., 2008). Für einige der Enzyme aus der Cytochrom-P450 Reihe, z.B. CYP2D6, sind schon Methoden etabliert, die eine schnelle Bestimmung der Metabolisierungskapazität eines einzelnen Patienten zulassen (Dingermann und Zündorf, 2006). Pädiatrische und geriatrische Patienten benötigen häufig eine individuelle Dosierung mit adäquaten Darreichungsformen. Im Alter verändern sich pharmakokinetische und pharmakodynamische Größen wie hepatische und renale Clearance, Plasmaproteinbindung oder Verteilungsvolumina, die eine Dosisanpassung erfordern (Kearns et al., 2003). In der Pädiatrie können einzeldosierte feste Arzneiformen auf Grund ihrer Größe und ihres hohen Arzneistoffgehaltes häufig nicht eingesetzt werden (Breitkreutz und Boos, 2007). Weiterhin wird für Arzneistoffe mit geringer therapeutischer Breite eine präzise individuelle Dosierung benötigt. Dies ist vor allem zu Beginn einer Therapie in der Phase der Dosistitration nötig. Aus diesen Beispielen wird ersichtlich, dass ein dringender Bedarf an Arzneiformen besteht, die das Auswählen und die Applikation individueller Einzeldosen ermöglichen. Nur so kann das erworbene Wissen über die Vorteile der personalisierten Medizin im Allgemeinen und die Ergebnisse aus genetischen oder enzymatischen Tests hinsichtlich der Metabolisierungskapazität eines jeden Patienten in die tägliche Praxis übertragen werden. Im besten Fall kann eine solche Therapie für alle Altersgruppen von der Pädiatrie bis zur Geriatrie angewandt werden (Standing und Tuleu, 2005; Stegemann et al., 2010). Die individuelle Dosierung wird oft im Zusammenhang mit parenteraler Therapie mit flüssigen Darreichungsformen im Krankenhaus erwähnt. In der häuslichen Versorgung mit Arzneimitteln sind jedoch nur wenige individuelle Therapiemöglichkeiten etabliert. Dazu gehören die Applikation von Insulin mittels

Insulin-Pens oder Insulin-Pumpen, sowie die Zufuhr von Wachstumsfaktoren mittels kindgerechter Dosiersysteme. Diese Art der Applikation kann jedoch nicht vollständig den Bedarf an Arzneimitteln mit individueller Therapieoption decken, da sie im Vergleich mit oralen Darreichungsformen von vielen Patienten schlecht akzeptiert wird und mit einem hohen Herstellungs- und Kostenaufwand verbunden ist. Die Therapie mit oralen Darreichungsformen ist nach wie vor die am häufigsten verwendete und wichtigste Applikationsart. Aus diesem Grund werden dringend Arzneiformen benötigt, die eine individuell dosierbare orale Therapie ermöglichen (Ingelman-Sundberg et al., 2007).

Bisher können die Erkenntnisse aus der personalisierten Medizin nur mit wenigen oralen Therapiemöglichkeiten praktisch angewandt werden. Neben dosierbaren flüssigen Arzneiformen, können feste Arzneiformen nur in Form von multipartikulären Einheiten, dosierbaren Pulvern oder teilbaren Tabletten mit eingeschränkter Flexibilität dosiert werden. Eine frei wählbare Dosis, die in Form einer einzelnen festen Darreichungsform eingenommen werden kann, gibt es bisher nicht.

In einer Patentanmeldung aus dem Jahr 2002 wurde ein Dosiersystem vorgeschlagen, bei dem ein zylindrischer Träger, in dem ein Arzneistoff homogen verteilt vorliegt, mit einem Dosiersystem in individuell dosierbare Darreichungsformen für eine orale Therapie abgeteilt werden kann (Schomakers und Grummel, 2002). Dieser vielversprechende Ansatz dient als Basis der vorliegenden Arbeit. Für die Herstellung eines solchen Systems muss zunächst ein Dosiersystem entwickelt werden, in das der Arzneiträger integriert ist oder eingelegt werden kann. Das System muss über einen Mechanismus verfügen, der den definierten Vorschub des Arzneiträgers ermöglicht. Zur exakten Abteilung individuell dosierter Arzneiträger muss eine Abteilverrichtung entwickelt werden.

Weiterhin müssen neue Zubereitungen zur Herstellung der Arzneiträger entwickelt werden. Dabei sind verschiedene Möglichkeiten zur Kontrolle der Arzneistofffreisetzung denkbar, von schnell löslichen bis zu retardierenden Systemen. Auch für die Herstellung muss ein geeignetes Verfahren ermittelt werden. Es können Gießverfahren, Kompaktier- bzw. Pressverfahren oder Extrusionsverfahren zum Einsatz kommen. Für eine kontinuierliche Herstellung einer zylindrischen Arzneiform im industriellen Maßstabe kann sich ein Zweischnellenextruder eignen, mit dem der zylindrische Träger mittels Feucht- oder Schmelzextrusion hergestellt werden kann. Über unterschiedliche Arzneistoffbeladungen und Durchmesser könnte zusätzlich die Applikation für ein breites Patientenkollektiv möglich werden.

Im Rahmen der Arbeit werden Modellarzneistoffe ausgewählt, für die ein besonderer Bedarf in der individuellen Therapie besteht. Arzneistoffe, die eine geringe therapeutische Breite aufweisen, sind besonders geeignet. Warfarin ist eines der am meisten untersuchten Beispiele für einen solchen Arzneistoff (Gak und Halkin, 2008).

Um Gefahren insbesondere durch Staubentwicklung bei der Herstellung zu vermeiden, wird in der Arbeit auf den Einsatz von diesem und ähnlichen Arzneistoffen verzichtet.

Zur Anwendung kommt der Beta-Rezeptorenblocker Carvedilol, für den ein dringender Bedarf individueller Therapiemöglichkeiten besteht. Dieser findet Einsatz in allen Altersgruppen, insbesondere zur Behandlung der Herzinsuffizienz bei Kindern (Hermes et al., 2010). Auch die WHO hat kürzlich über den besonderen Bedarf kindgerechter Arzneiformen mit Carvedilol berichtet (WHO, 2009a). Carvedilol ist ein Substrat für das Enzym CYP2D6 und wird zu etwa 50% darüber verstoffwechselt (Behn, 2001; Giessmann et al., 2004). Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass Teile der Bevölkerung dieses Enzym in zu hoher oder zu niedriger Konzentration besitzen und damit zur Gruppe der langsamen oder sehr schnellen Metabolisierern gehören. Des Weiteren kann CYP2D6 auch einer Induktion durch andere Arzneistoffe unterliegen, was einer Anpassung der Carvediloldosierung bedarf (Giessmann et al., 2004; Albers et al., 2008). Carvedilol besitzt eine Halbwertszeit von ca. 6,5 h und ist praktisch unlöslich in Wasser, aber wenig löslich in verdünnten Mineralsäuren. Die Standarddosis für einen Erwachsenen liegt bei zweimal täglich 10 mg. Die niedrigste auf dem Markt befindliche Einzeldosis einer Tablette enthält 3,75 mg. Für die Behandlung von Kleinkindern ist dies deutlich zu hoch, was die Bedeutung einer speziellen oder für alle Altersgruppen zu verabreichenden Zubereitung verstärkt.

Als zweiter Arzneistoff wird in der Arbeit Metoprololtartrat verwendet, das ebenfalls zur Gruppe der Beta-Rezeptorenblocker gehört und als Substrat von CYP2D6 einer individuellen Verstoffwechselung unterliegt und eine hohe Variabilität in der Pharmakokinetik aufweist (Frobel, 2010). Erhöhte Risiken in Form schwerwiegender Nebenwirkungen auf Grund unterschiedlicher Metabolisierungskapazität konnten für Metoprololtartrat jedoch nicht gezeigt werden (Zineh et al., 2004; Fux et al., 2005). Die Halbwertszeit liegt bei ca. 3,5 h, die Standarddosis für einen Erwachsenen liegt bei 200 mg täglich und die niedrigste erhältliche Einzeldosis beträgt 50 mg. Metoprololtartrat wird in der Pädiatrie zur Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt. Eine kindgerechte Arzneiform existiert bisher nicht (Hermes et al., 2010). Wesentlicher Unterschied zu Carvedilol ist neben der deutlich höheren Dosierung in der praktischen Anwendung, die sehr leichte Löslichkeit von Metoprololtartrat in Wasser. Damit eignet sich Metoprololtartrat auch für schnell freisetzende Arzneizubereitungen wie orodispersible Arzneiformen und Brausezubereitungen.

1.2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, ein neuartiges Applikations- und Messsystem zu entwickeln, welches die Bereitstellung eines festen monolithischen Arzneiträgers mit individuell dosierbarem Arzneistoffgehalt ermöglicht. Dieses System soll für die orale Anwendung in der individuellen Therapie für alle Altersgruppen einsetzbar sein.

Zunächst musste ein modulares, funktionsfähiges und praktikables Dosiersystem, basierend auf der Patentanmeldung von Schomakers und Grummel (2002), entwickelt und konstruiert werden. Dazu musste ein Stell- und Vorschubmechanismus entwickelt werden, der die Auswahl einer Dosis und den definierten Vorschub einer zylindrischen Arzneiform ermöglicht. Weiterhin musste ein Bauteil entwickelt werden, das die Fixierung und Positionierung eines zylindrischen Arzneiträgers, aber gleichzeitig auch dessen Vorschub ermöglicht. Zur Abteilung definierter Arzneiträger von der zylindrischen Arzneiform musste eine Schneidevorrichtung entwickelt werden.

Es wurden Modellarzneistoffe gewählt, die für eine individuelle Therapie in der Literatur vorgeschlagen wurden. Im Rahmen einer umfassenden Untersuchung im Kleinmaßstab sollten Zubereitungen entwickelt und technische Möglichkeiten für die Herstellung einer zylindrischen Arzneiform getestet werden, die sich über die Lagerungszeit in exakt bestimmbare Untereinheiten dosieren lässt. Die Herstellung sollte auch auf industriell gängige Methoden, z.B. die Extrusion mittels Zweischnellenextruder, übertragen werden. Die Arzneiformen sollten nach Möglichkeit verschiedene Eigenschaften hinsichtlich ihres Freisetzungsverhaltens aufweisen, z.B. schnell oder verlängert freisetzen. Das System sollte auch für die Anwendung bei Kindern und geriatrischen Patienten geeignet sein.

Die Arzneiformen sollten in einer praktischen Anwendung des entwickelten Dosiersystems in individuell dosierte, orale, monolithische Arzneiträger geteilt werden und nach den Methoden des Ph.Eur. für feste Arzneiformen untersucht werden.

Zusätzlich sollten geeignete Methoden zur Prüfung und Charakterisierung dieser abgeteilten Arzneiträger entwickelt und angewendet werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Einleitung

Im Folgenden werden bisher bekannte Systeme oraler Darreichungsformen mit individuellen Dosen vorgestellt und diskutiert. Dabei werden sowohl auf dem Markt erhältliche Systeme, als auch in wissenschaftlichen Veröffentlichungen und in Patenten vorgeschlagene Ansätze betrachtet. Die Anwendbarkeit, die potentiellen Produktions- und Behandlungskosten, die Dosierungsflexibilität, die Handhabung, die Stabilität und die Eignung der Systeme werden herausgestellt und kritisch bewertet.

2.2 Kategorisierung individuell dosierbarer oraler Darreichungsformen

Eine generelle Unterteilung der Systeme kann zunächst in die flüssigen und die festen oralen Darreichungsformen erfolgen. Weiterhin kann zwischen einer Dosierung durch Abteilen kleiner Dosisanteile aus einer größeren Gesamtheit und einer Dosierung durch Kumulation einzelner niedrigdosierter Arzneiträger differenziert werden (Abb. 1).

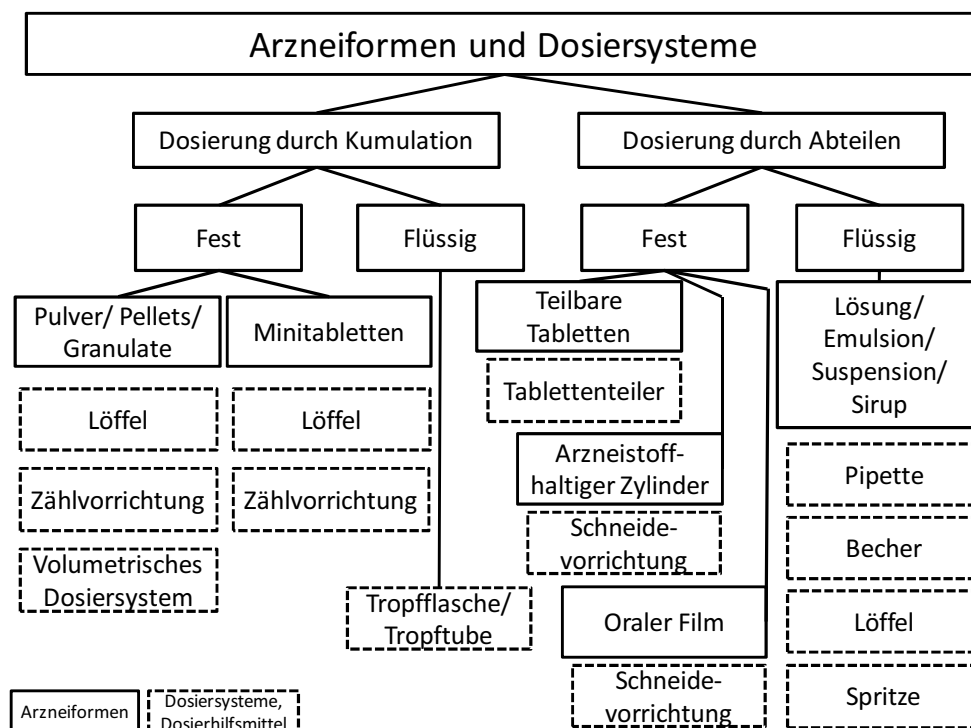


Abb. 1 Einteilung oraler Darreichungsformen und Dosierungsmöglichkeiten für die individuelle Therapie.

Der erste Ansatz für individuelle Dosierung war das Tropfen von Flüssigkeiten aus Mehrdosenbehältnissen mit geeigneten Tropfeinsätzen (Zentral- oder Randtropfer). Dadurch wurde das auf Alter oder Körpergewicht bezogene Dosieren für Kinder, insbesondere für Neugeborene und Kleinkinder, möglich. Später wurden weitere Dosierhilfen wie volumetrische Messkappen, Dosierlöffel, Tropfpipetten und kürzlich orale Spritzen in den Markt eingeführt. Flüssige Arzneiformen weisen jedoch erhebliche Nachteile, im Vergleich zu festen Darreichungsformen auf. Dazu gehören die mögliche Instabilität des Arzneistoffs, schlechter Geschmack, die Toxizität diverser Hilfsstoffe beim Einsatz für Kinder und höhere Kosten für Transport und Lagerung (Breitkreutz et al., 1999). Die WHO hat deshalb kürzlich gefordert, für die weltweite Versorgung pädiatrischer Patienten, flexibel dosierbare, feste Arzneiformen zu entwickeln (WHO, 2009b). Allerdings wird in dieser Veröffentlichung kein Vorschlag unterbreitet, wie eine exakte und sichere Dosierung einer solchen Darreichungsform für Kinder durchgeführt und gewährleistet werden kann. Wichtige Faktoren für den Markterfolg dieser Arzneiformen sind die variierenden Kosten durch Entwicklungs-, Herstellungs- und Logistikaufwand, der zusätzliche Nutzen für die Arzneimitteltherapie allgemein und der Vorteil für den einzelnen Patienten. Um die verschiedenen Ansätze für individuelles Dosieren oraler Arzneiformen zu klassifizieren, wird in der vorliegenden Arbeit ein einfaches Schema verwendet, welches eine Einteilung in vier Basiskategorien nach den beiden Kriterien Aufwand und Dosierungsflexibilität ermöglicht (Abb. 2).

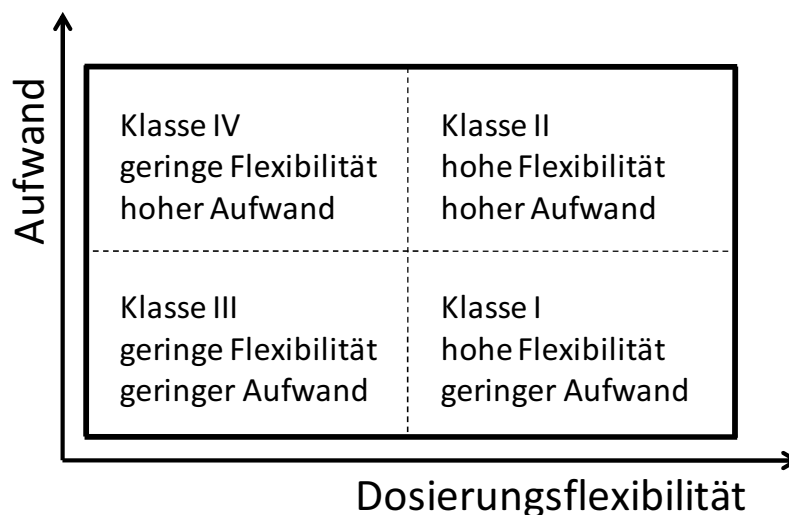


Abb. 2 Klassifizierung der Konzepte für orale Darreichungsformen und Dosiersysteme hinsichtlich der Dosierungsflexibilität und des Produktions-/Entwicklungsaufwands.

Im besten Fall gehört ein individuell zu dosierendes System in Klasse I, im schlechtesten Fall in Klasse IV. Einige Systeme haben einen hohen Entwicklungs- oder Produktionsaufwand, können aber sehr flexibel dosiert werden (Klasse II).

Andere sind zwar günstig in der Herstellung, weisen aber nur geringe Dosierungsflexibilität auf und sind deswegen weniger geeignet (Klasse III). Meistens werden zusätzliche Arzneiformen oder Dosiersysteme benötigt, um dem Bedarf aller Patienten gerecht zu werden, was zu einem Anstieg der Gesamtkosten einer Arzneimitteltherapie führen würde. Daneben müssen weitere Aspekte bei der Beurteilung der neuen Therapieansätze in Betracht gezogen werden. Das ideale Dosierungsprinzip sollte in der Praxis einfach, genau, günstig, robust für eine Langzeitanwendung und gut geeignet für ein großes Patientenkollektiv sein.

2.3 Flüssige Darreichungsformen

Flüssige Darreichungsformen für die individuelle Therapie umfassen Lösungen, Sirupe, Emulsionen und Suspensionen. Der Vorteil von Lösungen und Sirupen liegt im Gegensatz zu Emulsionen und Suspensionen darin, dass der Arzneistoff vollständig gelöst vorliegt. Dadurch ist eine gleichmäßige Dosierung in der aus dem Mehrdosenbehältnis entnommenen Einzeldosis gewährleistet, wenn die volumetrische Abmessung exakt erfolgt ist. Zur Dosierung von Flüssigkeiten werden stets Dosierhilfsmittel benötigt. Unter den Bereich flüssige, kumulative Darreichungsformen fallen Flaschen und neuerdings Tuben, in die ein Tropfeinsatz im Primärpackmittel integriert ist. Im Bereich der Dosierung durch Abteilen aus einem Mehrdosenbehältnis, liegt ein separates Dosiersystem wie Löffel, Becher, Tropfpipette oder orale Spritze bei (Abb. 1).

2.3.1 Kumulierende Dosierung aus Primärpackmitteln

Ein Tropfeinsatz in einem Mehrdosenbehältnis erlaubt die Entnahme von individuell abgezählten Flüssigkeitstropfen. Diese Systeme sind sehr nützlich, um kleine Volumina, insbesondere für Kinder bereitzustellen. Ein großes Problem sind Zählfehler, die bei der Dosierung mit Tropfflaschen auftreten können. Darüber hinaus ist häufig der Hinweis der Packungsbeilage, in welcher Haltung der Tropfer bei der Anwendung gehalten werden muss, entscheidend für eine richtige und präzise Dosierung. Einige Flaschen müssen senkrecht gehalten werden, andere in einem definierten Winkel, z.B. 45°, um eine gleichmäßiges Volumen der Tropfen und eine korrekte Arzneistoffdosis zu gewährleisten (Brown et al., 2004). Kürzlich wurde eine schwerwiegende Nebenwirkung aufgezeigt, die durch eine Fehldosierung von Codein bei gleichzeitiger Morphinbehandlung auf Grund einer ungeeigneten Tropfflasche ausgelöst wurde (Hermanns-Clausen et al., 2009). Neu eingeführte Dosiertuben können eine sichere Dosierung gewährleisten, da sie unabhängig von der Haltung der Tube bzw. dem Winkel während des Dosierens gleichmäßige Tropfen freigeben. Diese Systeme sollten trotz höherer Kosten für hoch potente Arzneistoffe, z.B. Codein, Anwendung finden.