

1. Einleitung

1.1. Arzneiformen zur oralen Anwendung bei Kindern

In 2007 trat eine neue EU-Verordnung über Kinderarzneimittel (Verordnung EG Nr. 1901/2006) in Kraft [EU-Verordnung, 2006]. Ziel dieser Verordnung ist die Qualitätsverbesserung der Arzneimittelversorgung von Kindern. Zum einen wurde der Industrie auferlegt, für jedes neu zuzulassende Arzneimittel ein pädiatrisches Prüfkonzept (PIP) zu entwickeln, das eine Entwicklungsstrategie für eine altersgerechte Darreichungsform enthalten muss. Zum anderen ermöglicht die Verordnung, dass für Arzneistoffe, die bereits für Erwachsene zugelassen sind, bei Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform ein Verwendungsschutz (*Paediatric use marketing authorisation*, PUMA) erwirkt werden kann.

Die Entwicklung einer kindgerechten Darreichungsform stellt aufgrund der speziellen Anforderungen und Einschränkungen eine besondere Herausforderung dar. Kindgerechte Arzneimittel erfordern eine Darreichungsform, die einen angenehmen Geschmack aufweist, für Kinder einfach zu schlucken ist, unbedenkliche Hilfsstoffe beinhaltet sowie ein einfaches Dosierschema und Dosiersystem ermöglicht. Von Strickley et al. wurden 2008 17 verschiedene handelsübliche orale Darreichungsformen für Kinderarzneimittel beschrieben. Sie können in gebrauchsfertige Zubereitungen und solche, die noch zubereitet werden müssen, unterteilt werden. Zu den gebrauchsfertigen Zubereitungen gehören flüssige Darreichungsformen wie Lösungen, Sirupe und Suspensionen und feste Darreichungsformen wie Minitabletten, Kautabletten, orodispersible Tabletten, orodispersible Filme, Pulver und Granulate sowie spezielle Arzneiformen wie Lutscher, „Fruchtgummi“ und tablettähnliche Matrices, die mit Hilfe eines Dosiersystems individuell dosiert werden können [Garsuch 2009, Strickley et al. 2008, Wening 2011, Stoltenberg et al. 2010]. Darreichungsformen die vor der Anwendung einer Zubereitung bedürfen, sind beispielsweise Pulver, Pellets oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension, konzentrierte Lösungen, die verdünnt werden müssen, Brausetabletten sowie Kapseln, die vor der Anwendung geöffnet und zum Beispiel mit Nahrungsmitteln oder Getränken gemischt werden [Stoltenberg et al. 2010, Strickley et al. 2008]. Die chemische und physikalische Stabilität dieser Arzneimittel muss vor und nach der Zubereitung gewährleistet sein, außerdem müssen genaue Herstellungsanweisungen verfügbar sein. Die Zubereitung durch nicht geschulte Personen wie z.B. Eltern, wie es in Deutschland üblich ist, ist kritisch zu sehen.

Tabelle 1. Modifizierte erweiterte Matrix altersgerechter peroraler Darreichungsformen empfohlen von CHMP/EMA und ergänzt durch Krause und Breitkreutz [2008] (grau unterlegt).

	Frühgeborene	Neugeborene (0-28 Tage)	Säuglinge/Kleinkinder (1 Monat-2 Jahre)	Vorschuldinder (2-5 Jahre)	Schulkinder (6-11 Jahre)	Jugendliche (12-16/18 Jahre)
Perorale Darreichungsformen						
Lösungen	2	4	5	5	4	4
Emulsionen/Suspensionen	2	3	4	5	4	4
Brausezubereitungen	2	4	5	5	4	4
Multipartikuläre Darreichungsformen	1	2	2	4	4	5
Pulver	1	2	4	4	4	4
Granulate	1	3	4	5	5	5
Pellets	1	3	4	5	5	5
Tabletten	1	1	1	3	4	5
Minitabletten	1	1	3	4	5	5
Kapseln	1	1	1	2	4	5
Filme mit verlängerter Freisetzung	1	1	2	3	4	5
Schnellzerfallenden Darreichungsformen						
Orodispersible Tabletten	1	3	4	5	5	5
Lyophilisate	1	3	4	5	5	5
Orodispersible Filme	1	3	4	5	5	5
Kautabletten	1	1	1	3	5	5

1 = keine Akzeptanz; 2 = Akzeptanz unter Vorbehalt; 3 = Akzeptanz; 4 = bevorzugte Akzeptanz; 5 = Darreichungsform der Wahl

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) veröffentlichte 2006 im „*Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*“ eine Matrix zu altersgerechten Darreichungsformen. Eine Erweiterung dieser Matrix für die perorale Applikation wurde von Krause und Breitkreutz 2008 vorgeschlagen (Tabelle 1).

Neben der Einteilung nach Strickley et al. [2008] kann auch eine Einteilung nach flüssigen und festen Darreichungsformen erfolgen [Krause und Breitzkreutz 2008]. Vorteile der flüssigen Darreichungsformen sind die gute Applizierbarkeit schon bei Neugeborenen (Tabelle 1) und die Möglichkeit der individuellen Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche, unter Voraussetzung eines geeigneten Dosiersystems, das eine genaue Dosierung ermöglicht, z.B. einer oralen Spritze [Breitzkreutz et al. 1999, Gießmann et al. 2007]. Als problematischer stellt sich die Auswahl an unbedenklichen Hilfsstoffen dar. Die meisten flüssigen Arzneimittel bedürfen eines Zusatzes an Konservierungsmittel, das möglicherweise starke unerwünschte Wirkungen bei Kindern bewirkt [Breitzkreutz 2004]. Beispiele dafür sind Benzylalkohol, das bei Kindern neurotoxisch wirkt, sowie Parabene, die potente Allergene darstellen. Auch die Verwendung von Lösungsmitteln wie Propylenglykol, die bei Erwachsenen als wenig toxisch gelten, können bei Kindern zum Teil lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen auslösen. Es ist zu beachten, dass im Gegensatz zu Erwachsenen Kinder eine stärker durchlässige Blut-Hirn-Schranke aufweisen, die Reifung der Enzymausstattung noch nicht abgeschlossen und das Immunsystem noch nicht vollständig ausgebildet ist [Breitzkreutz 2004]. Die unzureichende chemische Stabilität von Arzneistoffen in flüssigen Darreichungsformen stellt ein weiteres mögliches Problem dar [Barnscheid 2007]. Darüber hinaus ist die Geschmacksmaskierung von unangenehm schmeckenden flüssigen Zubereitungen schwierig zu erzielen [Nunn und Williams 2005]. Betrachtet man die Anwendung der Kinderarzneimittel in Entwicklungsländern, ist zusätzlich die geringe Verfügbarkeit von sauberem Wasser zu beachten. Die hohen Transport- und Lagerungskosten für flüssige Arzneimittel sowie die ungenügende chemische, physikalische und mikrobielle Stabilität während der Lagerung bei hohen Temperaturen sind ebenfalls kritisch zu betrachten. Dies sind einige der Gründe, die kürzlich einen Paradigmenwechsel von flüssigen hin zu festen oralen Darreichungsformen für Kinder bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bewirkten. Es werden nun flexible orale Darreichungsformen gefordert, die für ältere und auch für jüngere Kinder eingesetzt werden können, wie z.B. (oro)dispersible Tabletten. Die Darreichungsform sollte zudem als Plattformtechnologie für verschiedene Arzneistoffe geeignet sein [WHO 2008, 2011a].

Aus pharmazeutisch-technologischer Hinsicht kann bei gebrauchsfertigen festen Zubereitungen zwischen monolithischen und multipartikulären Arzneiformen unterschieden werden. Zu den monolithischen Arzneiformen zählen klassischerweise herkömmliche Tabletten und Kapseln, wohingegen man unter multipartikulären Arzneiformen feste, kleindimensionierte Träger von Arzneistoffen versteht, die einen Bruchteil der benötigten Einzeldosis enthalten, wie z.B. Pellets oder Granulate [Breitzkreutz 2004]. Diese klare Einteilung lässt sich auf die modernen, neuen Arzneiformen nicht uneingeschränkt übertragen.

Die Eignung von festen Darreichungsformen hängt von der Entwicklungsstufe des Kindes ab. So eignen sich die klassisch monolithischen Arzneiformen, wie große Tabletten erst für Kinder ab einem Alter von 6 Jahren [CHMP 2006]. Neben der Applizierbarkeit ergibt sich auch das Problem der unzureichenden Möglichkeiten der Dosisanpassung. Das Teilen von Tabletten führt häufig zu ungleichmäßigen Bruchstücken und mitunter potentiell toxischem Feinstaub [Breitkreutz 2004]. Wohingegen Hartkapseln, die multipartikuläre Zubereitungen als Füllmittel enthalten, vor der Applikation geöffnet und dann den Kindern appliziert werden können.

Multipartikuläre Arzneiformen stellen alternative Darreichungsformen für jüngere Kinder dar. Säuglinge bzw. Kleinkinder ab sechs Monaten sind bereits in der Lage, kleine, weiche Partikel zu schlucken [Bowles et al. 2010]. Multipartikuläre und orodispersible Arzneiformen, die direkt im Mund innerhalb weniger Sekunden in Partikel zerfallen, stellen daher eine geeignete feste Darreichungsform für Kinder ab sechs Monaten dar. Die Ergänzung der Matrix zu altersgerechten Darreichungsformen [Krause und Breitkreutz 2008] mit schnellzerfallenden Arzneiformen als akzeptable feste Darreichungsform für Säuglinge und Kleinkinder stellt somit eine sinnvolle Erweiterung dar (Tabelle 1).

Minitabletten können aufgrund ihrer Größe zu den multipartikulären Arzneiformen gezählt werden [Lennartz und Mielck 1998]. Wenn jedoch eine einzelne Minitablette die insgesamt zu verabreichende Dosis enthält, lässt sie sich nicht mehr in dieses Schema einteilen. Eine Akzeptanzstudie belegte, dass Minitabletten mit einem Durchmesser von 3 mm bereits bei Kindern ab 4 Jahren sicher und mit einer hohen Akzeptanz angewendet werden können [Thomson et al. 2009]. Eine kürzlich durchgeführte Studie des eigenen Arbeitskreises belegte die Akzeptanz von 2 mm Minitabletten schon bei Kindern ab 6 Monaten [Spomer et al. 2012].

Die Auswahl geeigneter Hilfsstoffe für feste Darreichungsformen für Kinder ist größer als bei flüssigen. Eine Übersicht über die Eignung oder Bedenklichkeit von Hilfsstoffen ist bei Breitkreutz und Boos [2007] und speziell für Hilfsstoffe in festen oralen Darreichungsformen bei Stoltenberg et al. [2010] nachzulesen.

Die Akzeptanz herkömmlicher Minitabletten ist bei kleinen Kindern gegeben, könnte jedoch bei Anwendung orodispersibler Minitabletten (ODMTs) verbessert werden. Deshalb sollten in der vorliegenden Arbeit sollten ODMTs entwickelt werden. Beurteilt man diese neue Darreichungsform hinsichtlich ihrer Eignung für die Anwendung bei Kindern lassen sich folgende Aussagen treffen: Aufgrund der geringen Größe und des schnellen Zerfalls im Mund in kleine, weiche Partikel sollte eine sichere Applizierbarkeit bei Kindern ab 6 Monaten gegeben sein. Außerdem wird eine flexible Anpassung der Dosis durch das Abzählen einzelner ODMTs ermöglicht. Die Verwendung von etablierten Hilfsstoffen ist ein weiterer vorteilhafter Aspekt. Aufgrund der Herstel-

lung unter Verwendung von Standardtablettenpressen, sowie der kostengünstigen Lagerung und Transport eignet sich die ODMT darüber hinaus auch als pädiatrische Arzneiform für Entwicklungsländer.

1.2. Minitabletten

Tabletten sind die am häufigsten verwendete Arzneiform zur oralen Anwendung. Sie bieten als Vorteile eine kostengünstige Herstellung, eine einfache Anwendbarkeit und hohe Akzeptanz beim Patienten.

Als Minitabletten werden Komprimat mit einem Durchmesser von maximal 3,0 mm bezeichnet [Lennartz und Mielck 1998]. Die Produktion von Minitabletten kann mit Hilfe handelsüblicher Rundläufertablettenpressen und Mehrfach-Minitablettenstempeln erfolgen. Bedingt durch den Herstellungsprozess weisen bikonvexe Minitabletten eine gleichmäßige, annähernd sphärische Form auf. Die Varianz der Abmessungen bei den Minitabletten ist gering und die Homogenität höher als beispielweise bei Pellets. Problematisch für die Minitablettierung können die Belastbarkeit der Stempelwerkzeuge und die Fließigenschaften der Tablettiermischungen sein [Flemming und Mielck 1995].

Schlecht tablettierbare Arzneistoffe wie Paracetamol, Ibuprofen und Pankreatin, die sich nicht, oder nur schlecht zu herkömmlichen Tabletten verarbeiten lassen, konnten jedoch zu bikonvexen Minitabletten verpresst werden [Pich und Moest 1989, Lennartz 1998, Röttger 2010, Tißen 2011]. Darüber hinaus wurde eine deutlich reduzierte Deckeltendenz beobachtet. Begründet wurden die verbesserten Tablettiereigenschaften mit einer höheren Energieübertragung des Stempelwerkzeugs auf die Minitabletten im Vergleich zu herkömmlichen Tabletten. Darüber hinaus sind die Randbereiche hochverdichtet, was durch das bei Minitabletten größere Verhältnis von Oberfläche zum Volumen verursacht wird.

Bisher wurden Minitabletten für die orale Anwendung vor allem als multipartikuläre Arzneiform betrachtet und sind in dieser Form in der Literatur beschrieben und als Handelspräparate auf dem Markt [Fleischmann 2005, Kraas 2005, Mittwollen 2002, Tißen 2011]. Die Dosierung und Applikation kann mit verschiedenen Hilfsmitteln wie z.B. Dosierlöffeln erfolgen. Meist werden die Minitabletten in Kapseln oder Sachets abgefüllt.

Bei den in der Literatur beschriebenen Entwicklungen handelt es sich zum einen um überzogene Minitabletten [Munday und Fassihi 1989, Vetter et al. 2010] sowie Matrixminitabletten [De Brabander et al. 2000, Jambwa et al. 2011, Krenzlin et al. 2011, Siepe et al. 2008, Sunil et al.

2011], die eine kontrollierte Arzneistofffreisetzung aufweisen. Darüber hinaus entwickelte Tißen [2011] überzogene Minitabletten mit dem zusätzlichen Ziel einer Geschmacksmaskierung. Ein weiterer Ansatz ist die Kombination von Minitabletten mit unterschiedlichen Freisetzungseigenschaften, sowie das Verpressen von Minitabletten mit verlängerten Freisetzungseigenschaften in eine schnell freisetzende Tablettenmatrix, um biphasische Freisetzungsprofile zu erlangen [Ishida et al 2008, Li und Zhu 2004, Lingam et al. 2008, Lopes et al. 2006, Patel et al. 2011].

Die Direkttablettierung zählt zu den zeit- und kostengünstigsten Herstellungsmethoden. Die Verarbeitung von Pulvern zu Minitabletten erfordert jedoch eine gute Fließfähigkeit wie auch Kompaktibilität der Pulvermischungen. Erfolgreich gezeigt werden konnte die Direkttablettierung von 90 % Chininhydrochlorid und 90% Enzianextrakt zu 1 mm und 2 mm Minitabletten [Tißen 2011], von 60 % Mesalazin zu 2 mm Minitabletten [Krenzlin et al. 2011], von 50 % Paracetamol zu 1,5 mm, 2 mm und 3 mm Minitabletten [Lennartz und Mielck 1998] sowie von 85 % Ibuprofen zu 2,5 mm Minitabletten. Für die Tablettierung von 30 % eines autoadhäsiven schlecht fließenden Wirkstoffs, Sultiam, wurde statt einer Direkttablettierung eine Feuchtgranulierung durchgeführt [Kraas 2005]. Es wurden darüber hinaus im Rahmen der eigenen Arbeit 2 mm Minitabletten mit Methylenblau und einem gebrauchsfertigen co-prozessierten Hilfsstoff direkttablettiert [Hodzic 2011].

Die Gabe einzelner Minitabletten als eine niedrigdosierte, kindgerechte Darreichungsform wurde bisher nur von Thomson et al. [2009] und Spomer et al. [2012] näher untersucht. Damit eine solche Anwendung sicher ist, sollte die Dosierung einer genauen Anzahl an Minitabletten möglich sein. Die Dosierung könnte mit Hilfe eines Dosiersystems erfolgen, das eine Einzeleinheit pro Aktivierung freigibt. Entwicklungen dazu gibt es schon seit den 1940er Jahren [Wening 2011]. Problematisch wird es, wenn mehrere Minitabletten für eine Einzeldosis freigegeben und abgezählt werden müssen, da dies ein hohes Fehlerpotential birgt. Die Dosierung ist flexibler und sicherer, wenn hierbei Systeme verwendet werden, die eine frei wählbare Anzahl an Minitabletten freigeben können. Ein Gerät, das dies ermöglicht, beruht auf einer rotierenden Scheibe mit Bohrungen, die in eine ausgewählte Position gebracht werden, wodurch eine Anzahl an Minitabletten ausgewählt wird [Breitkreutz und Wazlawik 2005]. Die Minitabletten werden durch eine Röhre automatisch freigegeben. Jedoch können auch bei diesem System Dosierungsfehler durch Blockaden der Näpfe auf der Lochscheibe auftreten. Das sicherste, jedoch auch kostenintensivste System stellt ein elektronischer Minitabletten-Spender dar, der nach einem ähnlichen Konzept funktioniert, jedoch automatisch die korrekte Ausführung überprüft [Bredenberg et al. 2003]. Ein vielversprechender Prototyp für ein neues Dosiersystem für Minitabletten wurde kürzlich von der Firma Balda Medical entwickelt [Eilers 2011].

Die Direkttablettierung mit gebrauchsfertigen co-prozessierten Hilfsstoffen zu Minitabletten wird in dieser Arbeit erstmals untersucht.

1.3. Orodispersible Tabletten

Orodispersible Arzneiformen werden in die Mundhöhle des Patienten gegeben, wo sie schnell in eine Vielzahl kleiner Partikel zerfallen. Der Zerfall erfolgt in der Regel innerhalb weniger Sekunden. In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Arzneizubereitungen zum raschen Zerfall in der Mundhöhle entwickelt, patentiert und in den Markt eingeführt [Liang und Chen 2001, Breitreutz 2010]. Dazu zählen Lyophilisate, orodispersible Filme und orodispersible Tabletten (ODTs). Einsatzmöglichkeiten liegen unter anderem bei geriatrischen Patienten und bei Patienten, die unter Schluckbeschwerden leiden. Außerdem ist eine Einnahme ohne Wasser möglich, so dass auch Patienten, die zum Anwendungszeitpunkt keinen Zugang zu Getränken haben, das Arzneimittel problemlos einnehmen können. Kinder sind ebenfalls eine wichtige Zielgruppe, da gerade junge Kinder noch nicht in der Lage sind, herkömmliche Tabletten zu schlucken. Eine klinische Studie zeigte, dass Kinder zwischen 2 und 12 Jahren jedoch die Einnahme orodispersibler Tabletten akzeptieren [Rancé et al. 2004]. Vorteile gegenüber herkömmlichen Tabletten gibt es auch bei bestimmten Erkrankungen, wie z.B. bei einem akuten Migräneanfall oder chronischem Erbrechen. Es sollte berücksichtigt werden, dass bei Wirkstoffen, die bereits über die Mundschleimhaut resorbiert werden, sich die Pharmakokinetik nach Gabe einer orodispersiblen Arzneiform verändern kann [Breitreutz 2010]. Wünschenswerte Charakteristika orodispersibler Arzneiformen sind ein schneller Zerfall in einer geringen Flüssigkeitsmenge, ein akzeptabler Geschmack und Mundgefühl, ausreichende Bruchfestigkeit, eine geringe Empfindlichkeit gegenüber Feuchtigkeit sowie eine hohe Arzneistoffbeladung [Fu et al. 2004].

ODTs besitzen im Vergleich zu Lyophilisaten zum Einnehmen und orodispersiblen Filmen einige Vorteile. So weisen sie im Gegensatz zu Lyophilisaten eine hohe mechanische Stabilität auf, wodurch Weiterverarbeitung, Verpackung und Transport kein Problem darstellen. Die durch Gefriertrocknungstechnologien (z.B. Zydis[®], Scherer DDS) hergestellten Produkte führen zwar zu einem schnellen Zerfall, besitzen jedoch eine geringe mechanische Festigkeit und eine hohe Friabilität [Seager 1998]. Darüber hinaus werden einigen Lyophilisaten Konservierungsmittel zugesetzt, um einer Verkeimung der Wirkstofflösung im Herstellungsprozess vorzubeugen. Gerade bei der Beurteilung der Eignung für Kinder sollte die Verwendung von Konservierungsmitteln berücksichtigt werden (1.1). Im Vergleich zu orodispersiblen Filmen weisen ODTs zum einen Vorteile bezüglich der Herstellung auf. Zur Herstellung von Filmen werden spezielle Geräte

wie eine Filmziehbank (*Solvent Casting-Methode*) oder ein Extruder (*Schmelzextrusion*) benötigt [Hoffmann et al. 2011], während bei der Tablettierung auf Standardgeräte pharmazeutischer Unternehmen (Mischer, Tablettenpresse) zurückgegriffen werden kann. Darüber hinaus werden für die Herstellung von Filmen gewöhnlich organische Lösungsmittel verwendet, die als Restlösemittel im Film zurückbleiben können, was hinsichtlich der Toxizität kritisch für die Anwendung bei Kindern zu bewerten ist. Lyophilisate und orodispersible Filme erfordern zudem eine spezielle luft- und wasserdichte Verpackung.

Die deutsche Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur.) verwendet für ODTs den irreführenden Begriff „Schmelztabletten“ und definiert sie als „nicht überzogene Tabletten, die im Mund behalten werden, wo sie sich schnell verteilen, bevor sie geschluckt werden“. Zur Charakterisierung wird der Zerfallstest nach Ph. Eur. 2.9.1 mit einer Zerfallszeit von <3 min herangezogen. Die amerikanische *Food and Drug Administration* (FDA) beschreibt ODTs als eine feste Darreichungsform, die Arzneistoffe enthält und schnell, innerhalb weniger Sekunden, im Mund zerfällt, nachdem sie auf die Zunge gelegt worden ist [Center for drug evaluation and research (CDER) 2008]. Die FDA gibt eine maximale Zerfallszeit von 30 s unter Verwendung des Zerfallstest des Amerikanischen Arzneibuchs (USP) vor. Die Eignung der beschriebenen Zerfallstests für orodispersible Arzneiformen, im speziellen für die neu entwickelten ODMTs, wird in dieser Arbeit näher untersucht.

Es gibt verschiedene Methoden, zur Herstellung von ODTs, z.B. mittels Sublimation, Gießen (*Moulding*) und Tablettierung. Eine Vielzahl der Technologien wurden in der Vergangenheit patentiert (Tabelle 2) und für eine Reihe von Handelsprodukten verwendet [Ghosh et al. 2011, Jeong et al. 2005, Shukla et al. 2009a]. Neben den patentierten Technologien gehört die Direkttablettierung von Füllmittel, Bindemittel, Sprengmittel und Schmiermittel zu den einfachsten und kosteneffektivsten Herstellungsweisen für ODTs. Der am häufigsten verwendete Hilfsstoff ist der Zuckeralkohol Mannitol, der sich durch eine geringe Hygroskopizität, eine moderate Süßkraft und ein angenehmes Mundgefühl auszeichnet [Bauer 2000, Breitkreutz et al. 2010], jedoch eine schlechte Fließfähigkeit und Tablettierbarkeit sowie eine Klebeneigung an den Stempelflächen zeigt [Bauer 2000]. Daher ist die Verwendung modifizierter Mannitolqualitäten zu empfehlen.

Tabelle 2. Patentierte Technologien für die Herstellung von ODTs, (modifiziert nach Ghosh et al. [2011], Jeong et al. [2005] und Shukla et al. [2009a])

Patentierte Technologie	Firma	Kurzbeschreibung
Flashtab [®]	Ethypharm	mikroverkapselter Arzneistoff und Hilfsstoffgranulat
OraSolv [®]	Cima Labs	Brausereagenzien, Mikropartikel, geringe Bruchkraft
DuraSolv [®]	Cima Labs	siehe OraSolv [®] , höhere Bruchkraft
Wowtab [®]	Yamanouchi	Kombination aus zwei verschiedenen Saccharid- Typen
Ziplets [®]	Eurand	Kombination aus wasserunlöslichem anorganischem Hilfsstoff und Sprengmittel
AdvaTab [®]	Eurand	Geschmacksmaskierung und kontrollierte Arzneistoff-Freisetzung
Flashdose [®]	Fuisz	Herstellung: Spinnverfahren, faserige kristalline Struktur
OraQuick [®]	KV Pharmaceuticals	Mikroverkapselung
Frosta [®]	Akina	Kombination aus hochplastischem Granulat und Wasserpenetrationsförderer

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Mannitolqualitäten für die Direkttablettierung zu ODTs stellt die Co-Prozessierung dar. Als Co-Prozessierung bezeichnet man die Verarbeitung von zwei oder mehreren Hilfsstoffen, durch Co-Sprühtrocknung oder Co-Sprühgranulierung [Nachaegari und Bansal 2004, Gohel und Jogani 2005, Saha und Shahiwala 2009]. Ziel ist es, durch Synergie-Effekte eine Verbesserung der Funktionalität zu erzielen, sowie die Maskierung der unerwünschten Eigenschaften der einzelnen Hilfsstoffe und somit eine Überlegenheit gegenüber der physikalischen Mischung zu erreichen [Saha und Shahiwala 2009]. Es resultieren gebrauchsfertige co-prozessierte Hilfsstoffe, die den Zusatz eines Schmiermittels erfordern. Die Zahl der Herstellungsschritte ist somit reduziert (kein Granulationsschritt). Verschiedene co-prozessierte gebrauchsfertige Hilfsstoffe für die Direkttablettierung von ODTs sind in der Literatur beschrieben und im Handel erhältlich [Berthourmie et al. 2010, Chaudhary et al. 2010, Kruse et al. 2008, Ohrem und Ognibene 2009, Tillotson et al. 2009].



Sie erfordern den Zusatz des Wirkstoffs und eines Schmiermittels und können nach dem Mischen direkttablettiert werden. Bei den Grundbausteinen handelt es sich meistens um Mannitol und ein Sprengmittel. Das verwendete Sprengmittel hat einen großen Einfluss auf den Zerfall der ODTs. Eingesetzt werden hierfür häufig sogenannte *Superdisintegrants* in vergleichsweise hohen Konzentrationen von 5-10 %. Bei den *Superdisintegrants* handelt es sich um effektive Sprengmittel, die die Tablettierbarkeit der Mischung nur gering beeinflussen. Dazu zählen Crospovidon, Croscarmellose-Natrium und Natriumstärkeglykolat [Ritschel und Bauer-Brandl 2002]. Zusätzlich werden zum Teil Fließregulierungsmittel mit verarbeitet sowie Substanzen, die die Tablettierbarkeit verbessern (z.B. Sorbitol oder Mikrokristalline Cellulose). Die WHO [2008] empfiehlt die Verwendung von standardisierten Hilfsstoffen sowie gebrauchsfertigen Hilfsstoffmischungen für eine einfache Handhabung für den Hersteller bei der Produktion von Kinderarzneimitteln für Entwicklungsländer.

Die Verwendung von gebrauchsfertigen co-prozessierten Hilfsstoffen im Vergleich zu physikalischen Mischungen für die Herstellung von orodispersiblen Minitabletten wird in dieser Arbeit zum ersten Mal untersucht.

1.4. Bedeutung der Modellarzneistoffe für die Pädiatrie

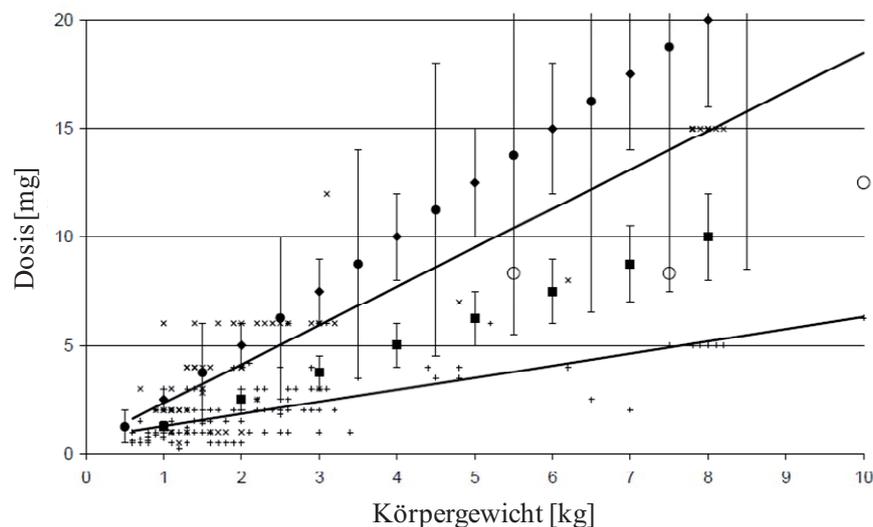
1.4.1. Unentbehrliche Arzneimittel für Kinder

Seit 2007 wird eine Liste der unentbehrlichen Arzneimittel für Kinder im Alter von bis zu 12 Jahren (*Model List of Essential Medicines for Children*) von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mittlerweile in der dritten Auflage, herausgegeben [WHO, 2011b]. Die Liste enthält die wichtigsten Wirkstoffe, mit denen die pädiatrische Bevölkerung versorgt sein sollte. Die Wirkstoffe sind unterteilt in die *Core List* und die *Complementary List*. Die *Core List* enthält die effizientesten, sichersten und kosteneffektivsten Wirkstoffe. Die *Complementary List* führt Wirkstoffe für Krankheiten auf, die eine spezielle Diagnostik oder spezielle Therapien erfordern sowie kostenintensivere Substanzen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden niedrigdosierte Modellarzneistoffe ausgewählt, die zu den *Essential Medicines for Children* zählen. Zinksulfat ist in der *Core List* und Hydrochlorothiazid (HCT) in der *Complementary List* aufgeführt.

1.4.2. Hydrochlorothiazid

Bei HCT handelt es sich um ein Thiazid-Diuretikum, das in der Pädiatrie bei bronchopulmonaler Dysplasie, pulmonalem Hypertonus, Diabetes insipidus renalis, Aszites und Herzinsuffizienz in divergierenden Dosierungen eingesetzt wird [Van der Vorst et al. 2006, Barnscheid 2007]. Laut Van der Vorst et al. [2006] liegt die Tagesdosis bei Kindern unter 6 Monaten bei 2-3,3 mg/kg und bei Kindern ab 6 Monaten bei 2 mg/kg. Weitere Literaturangaben zur Dosierung sind in Abbildung 1 dargestellt. Die am geringsten dosierte HCT-Tablette, die als Fertigarzneimittel in Deutschland verfügbar ist, enthält 12,5 mg Arzneistoff und ist teilbar, so dass eine minimale Einzeldosis von 6,25 mg zugänglich ist. Diese Menge entspricht einer Einzeldosis für Kinder mit einem Körpergewicht von 5 bis 6 kg. Kinder, die eine abweichende Dosis benötigen, können damit nicht versorgt werden.



+ Einzeldosierungen, x Tagesdosierungen der Studie zu Verschreibungen von Rezeptur Arzneimitteln in deutschen Krankenhäusern [Barnscheid 2007] sowie deren jeweilige Linearisierung—;

Literaturangaben:

- Pädiatrische Dositabellen, (Einzeldosis=Tagesdosis);
- Fakten! Arzneimittel in der Pädiatrie, (Einzeldosis=Tagesdosis);
- Einzeldosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter;
- ◆ Tagesdosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter.

Abbildung 1. Hydrochlorothiazid-Dosierungen, die als Rezeptur Arzneimitteln in deutschen Krankenhäusern in 2006 verschrieben wurden, im Vergleich zu Literaturempfehlungen (modifiziert nach Barnscheid 2007).

Eine Studie zu Verschreibungen von Rezeptur Arzneimitteln für Kinder in deutschen Krankenhäusern, die in 2006 durchgeführt wurde, zeigte, dass in 75% der untersuchten Krankenhäuser pädiatrische Dosierungen von HCT benötigt wurden, die nicht durch Fertigarzneimittel abgedeckt

werden konnten [Barnscheid 2007]. Die hohe Differenz zwischen den tatsächlichen Dosierungen auf den Verschreibungen und den Literaturempfehlungen ist in Abbildung 1 zu erkennen.

In den Krankenhäusern erfolgte die Therapie hauptsächlich mit Hartkapseln als Arzneiform, die vor der Anwendung ausgefüllt werden. Im Neuen Rezeptur Formularium (NRF) sind Hydrochlorothiazid-Kapseln mit Dosierungen von 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg zur Anwendung in der Pädiatrie monographiert [Neues Rezeptur Formularium 2010]. Bei der Herstellung der Kapseln bestehen jedoch Defizite hinsichtlich der Dosiergenauigkeit [Barnscheid 2007].

Darüber hinaus sind in der Literatur verschiedene Rezepturen für kindgerechte flüssige Zubereitungen beschrieben worden [Bruns und Lemcke 2001, Griffiths et al. 2000], die jedoch auf Grund von Stabilitätsproblemen und Dosierungsungenauigkeiten, nicht ohne Einschränkung eingesetzt werden können. Barnscheid [2007] entwickelte eine Hydrochlorothiazid-Lösung, die den Anforderungen an eine kindgerechte Zubereitung gerecht wurde. Jedoch konnte eine Lagerstabilität nicht über einen, für ein Fertigarzneimittel ausreichenden Zeitraum sichergestellt werden.

Somit besteht der Bedarf für ein niedrigdosiertes, kindgerechtes Arzneimittel mit HCT, welches die Stabilität des Wirkstoffs während der Lagerung gewährleistet und eine exakte Dosierung ermöglicht.

1.4.3. Zinksulfat

Durchfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache bei Kindern [UNICEF, WHO 2009]. Lebensbedrohliche Durchfallerkrankungen sind aufgrund des Mangels an sauberem Trinkwasser und Hygiene sowie des insgesamt schlechteren Gesundheits- und Ernährungszustands vor allem in den Entwicklungsländern verbreitet.

Die WHO und das Kinderhilfswerk der Vereinten Nationen (UNICEF) empfehlen Zink in Kombination mit einer oralen Rehydratationslösung gegen Durchfallerkrankungen [WHO 2007]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Zink die Sterblichkeitsrate aufgrund von Durchfallerkrankungen um 23 % senkt [Walker und Black 2010]. Die Dosis liegt bei 10 mg Zink/Tag bei Kindern zwischen 1 und 5 Monaten und 20 mg Zink/Tag bei Kindern zwischen 6 und 59 Monaten [Walker und Black 2010]. Die WHO fordert die Entwicklung von Tabletten mit Zink, die in einem geringen Volumen (5 ml) an Wasser oder Muttermilch in weniger als einer Minute zerfallen, damit auch Säuglinge und Kleinkinder damit versorgt werden können [WHO 2007].

Zinksulfat ist das am häufigsten verwendete Zink-Salz, da es im Vergleich zu anderen Salzen das preisgünstigste ist und in klinischen Studien vergleichbare Ergebnisse wie teurere Zink-Salze

erzielt [WHO 2007]. Im Europäischen Arzneibuch (Ph. Eur.) sind drei verschiedene Zinksulfat-Hydrate beschrieben: Monohydrat, Hexahydrat und Heptahydrat. Das Heptahydrat wandelt sich oberhalb von 39°C in das Hexahydrat um. Beide Hydrate neigen unter Abgabe von Wasser zu „Verwitterung“ an der Luft. Im Vergleich dazu ist das Monohydrat stabil und verliert erst oberhalb von 240°C sein Kristallwasser [Ph. Eur. Kommentar 2010]. In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich Zinksulfat-Monohydrat verwendet.

Zinksulfat-Monohydrat ist gut löslich in Wasser (350 g/l bei 20°C) und weist einen stark bitter-metallischen Geschmack und einen unangenehmen Nachgeschmack auf, der maskiert werden sollte, damit Kinder die Einnahme nicht verweigern [WHO 2007].

Bis heute fordern UNICEF und WHO zur Entwicklung und Produktion kindgerechter, geschmacksmaskierter Darreichungsformen mit Zink auf [UNICEF, WHO 2009].