



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