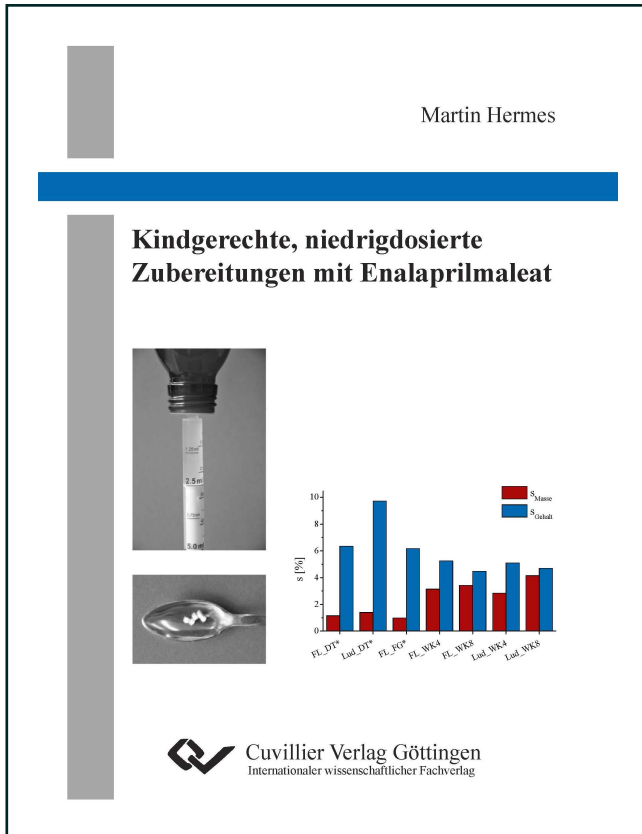




Martin Hermes (Autor)  
**Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit  
Enalaprimaleat**



<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 |