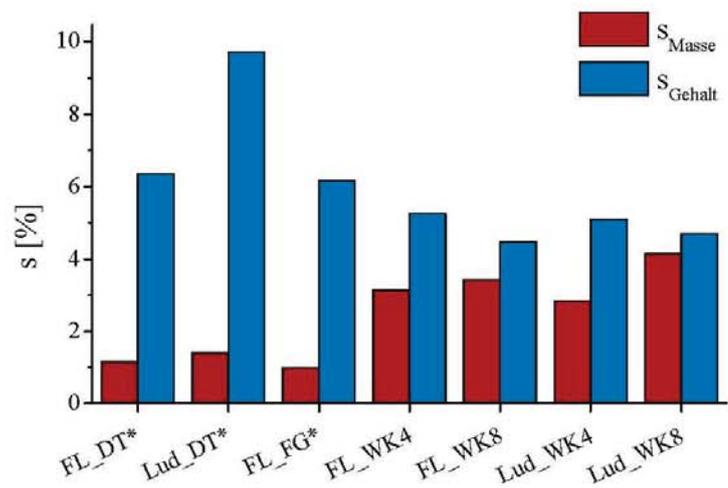


Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat









Kindgerechte, niedrigdosierte Zubereitungen mit Enalaprilmaleat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Martin Franz Karl Hermes

aus Scherzingen (CH)

Düsseldorf

2012



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2012

Zugl.: Düsseldorf, Univ., Diss., 2012

978-3-95404-216-6

aus dem Institut für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Jörg Breitreutz

Koreferent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juli 2012

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2012

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2012

Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-95404-216-6



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.	Orodispersible 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



Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Conversions-Enzym
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AV	Acceptance Value
CHMP	Committee on Human Medicinal Products
CRS	Chemical Reference Substance
DKP	Diketopiperazin-Derivat
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care
EM	Enalaprilmaleat
EMA	European Medicine Agency
ET	Enalaprilat
EU	Europäische Union
FAM	Fertigarzneimittel
FDA	Food and Drug Administration
HCT	Hydrochlorothiazid
HPLC	Hochleistungsflüssigchromatographie
ICH	International Conference on Harmonisation
Inj. Lsg.	Injektionslösung
KG	Körpergewicht
LED	Light-Emitting Diode
LC-MS	Liquid Chromatography–Mass Spectrometry
MgS	Magnesiumstearat
MW	Mittelwert
NaSF	Natriumstearyl fumarat
NIR-CI	Near Infrared-Chemical Imaging
ODMT	Orodispersible Mini-Tablette
ODT	Orodispersible Tablette
p. a.	pro analysis
PDCO	Paediatric Committee
Ph. Eur.	Pharmacopoea Europaea
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
PUMA	Paediatric Use Marketing Authorisation
Q ²	Maß für die Vorhersagekraft eines statistischen Modells



R ²	Bestimmtheitsmaß
REM	Rasterelektronenmikroskop
rF	relative Feuchte
RT	Raumtemperatur
σ	Bruchfestigkeit
s	Standardabweichung
s _{rel}	relative Standardabweichung
Tab.	Tablette
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
USP	United States Pharmacopeia
WHO	World Health Organization





1. Einleitung

1.1. Off-label und unlicensed use

Im Jahr 2009 waren von 500 Mio. Einwohnern der 27 EU-Staaten 15,6% (78 Mio.) 14 Jahre oder jünger (Eurostat, 2011). Ungefähr ein Drittel hiervon (26 Mio.) ist jünger als 5 Jahre - eine Zahl, vergleichbar mit der Gesamtbevölkerung Belgiens und der Niederlande. Doch sofern eine Krankheit keine ausgeprägte Prävalenz in Kindern und Jugendlichen zeigt, werden indizierte Arzneistoffe aus mehreren Gründen oft nicht für Kinder zugelassen (Nahata und Allen Jr, 2008). Zum einen sind für die Erschließung eines relativ kleinen Absatzmarktes hohe Investitionen nötig, zum anderen stellen klinische Studien mit Kindern besondere Ansprüche hinsichtlich regulatorischer Vorgaben und juristischer Haftung (Nahata und Allen Jr, 2008). Zwar erlaubt das deutsche Arzneimittelgesetz seit 2004 Studien mit Kindern auch ohne gesicherten Individualnutzen, doch bleibt es schwierig, ausreichende Patientenzahlen in allen pädiatrischen Altersgruppen zu erreichen.

In der Konsequenz fehlen speziell bei der Therapie schwerer Erkrankungen im Kindesalter kindgerechte Arzneimittel. Medikamente werden daher außerhalb ihrer zugelassenen Bestimmung (*off-label use*), in veränderter Darreichungsform oder als Rezepturarzneimittel im Rahmen eines Therapieversuchs (*unlicensed use*) eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition *des unlicensed-* und *off-label use* nach Hermes *et al.* (2010) und Conroy *et al.* (1999)

<i>unlicensed use</i> Veränderung eines Arzneimittels oder Herstellung eines Rezepturarzneimittels	<i>off-label use</i> Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels, die nicht durch die Zulassung abgedeckt ist
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abgabe in anderer Darreichungsform ▪ Herstellung eines Rezepturarzneimittels aus einem Fertigarzneimittel ▪ klinische Prüfpräparate vor der Zulassung ▪ Gabe von Arzneizubereitungen aus Chemikalien / Arzneistoffen im Rahmen eines Therapieversuchs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abweichende Dosierung (höhere Dosen, kürzere Dosierintervalle) ▪ Gabe an Patientengruppen, für die das Präparat nicht zugelassen ist ▪ Gabe trotz ausdrücklicher Kontraindikation ▪ Gabe auf alternativem Applikationsweg



Die Problematik wurde Ende der 60er Jahre in den USA thematisiert und der Begriff der „therapeutischen Waisen“ (*therapeutic orphans*) geprägt (Shirkey, 1968). Wie verbreitet diese Praxis in Europa ist, zeigte eine Studie in fünf europäischen Krankenhäusern (Conroy *et al.*, 2000). Ihr zufolge erhielten 67% der Patienten auf pädiatrischen Stationen mindestens ein Medikament außerhalb der zugelassenen Bestimmung. Andere, zur gleichen Zeit durchgeführte Studien in Großbritannien und Israel ermittelten 36 bzw. 42% (Turner *et al.*, 1998; Gavrilov *et al.*, 2000). Von niedergelassenen Pädiatern in Frankreich erhielten 56 bzw. 42% der Patienten mindestens ein Medikament außerhalb der Zulassung verordnet (Chalumeau *et al.*, 2000; Horen *et al.*, 2002). Aktuellere Studien lassen den Schluss zu, dass sich an der Situation nicht viel geändert hat. Sie stellten in Deutschland, Finnland und Schweden mit 61, 76 und 67% ein vergleichbares Ausmaß fest (Hsien *et al.*, 2008; Lindell-Osuagwu *et al.*, 2009; Olsson *et al.*, 2011).

Studien aus der stationären wie ambulanten Pädiatrie zeigten ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern, wenn sie mit Medikamenten außerhalb der Zulassung behandelt werden (Turner *et al.*, 1998; Horen *et al.*, 2002). Einer dänischen Studie zufolge waren 17% der berichteten UAW mit *off-label use* assoziiert, bei Herz-Kreislauf-Medikamenten sogar 42% (Aagaard und Hansen, 2011). In ihrem Review fanden Mason *et al.* (2011) allerdings einen eindeutigen Zusammenhang nicht bestätigt.

1.2. EU-Verordnung 1901/2006

Mit der im Januar 2007 in Kraft getretenen EU Verordnung 1901/2006 reagierte die Europäische Kommission auf die aufgezeigten Missstände in der Arzneimittelversorgung von Kindern (EU, 2006). Ihr Ziel ist es, die Verfügbarkeit von Arzneimitteln sowie die Qualität von für Kinder zugelassenen Medikamenten zu steigern. Für neue Arzneistoffe soll dies durch Auflagen bei der Zulassung erreicht werden. Daneben sollen finanzielle Anreize die pharmazeutischen Unternehmen bewegen, für bereits zugelassene Wirkstoffe geeignete Darreichungsformen anzubieten oder neue klinische Studien durchzuführen.

Die Verordnung gliedert sich in drei wesentliche Bausteine:

Neue Wirkstoffe (Artikel 7):

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens für ein Produkt mit neuem Wirkstoff muss ein pädiatrisches Prüfkonzept (*paediatric investigation plan* – PIP) vom Antragsteller ausgearbeitet werden. Es soll sicherstellen, dass für das neue Medikament ausreichend Daten zur Anwendung bei Kindern erhoben wurden und eine kindgerechte Darreichungsform entwickelt wurde. Der



Antragsteller kann in begründeten Fällen auf die Untersuchung in bestimmten oder allen Altersgruppen verzichten (*waiver*), oder diese auf einen Zeitpunkt nach Markteinführung verschieben (*deferral*). Anlass können Sicherheitsbedenken, aber auch fehlender Nutzen für die Pädiatrie sein. Über den PIP entscheidet der Pädiatrieausschuss (*paediatric committee* – PDCO) der zuständigen EU-Behörde (*European Medicines Agency* – EMA).

Dieses Element soll langfristig die Qualität der Arzneimittelversorgung für Kinder verbessern.

Bereits auf dem Markt befindliche, noch unter Patentschutz stehende Arzneimittel (Artikel 8):

Um auch für bereits zugelassene Arzneimittel Verbesserungen zu erzielen, wurde ein Anreiz in Form einer sechsmonatigen, bei bedeutendem klinischen Nutzen einjährigen Verlängerung der Marktexklusivität (*supplementary protection certificate* – SPC) geschaffen. Sie wird vom nationalen Patentamt erteilt, sollte der Antragsteller durch zusätzliche Studiendaten eine Ausweitung der Indikation auf pädiatrische Patienten erlangen oder eine kindgerechte Darreichungsform entwickeln. Im Falle einer Anerkennung als Medikament zur Behandlung seltener Leiden (*orphan drug*) kann der Patentschutz um 24 Monate verlängert werden.

Nicht mehr patentgeschützte Wirkstoffe (Artikel 30):

Über ein pädiatrisches Prüfkonzept kann ein pharmazeutisches Unternehmen eine Genehmigung zur pädiatrischen Verwendung (*paediatric use marketing authorisation* – PUMA) beantragen. Es muss hierfür, z.B. durch neue Studien, Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Kindern nachgewiesen haben. Auf diese Daten erhält das Unternehmen einen zehnjährigen Verwendungsschutz; bezugnehmende Zulassungen von Mitbewerbern sind nicht möglich. Da in diesem Zeitraum die Daten von jedem Mitbewerber neu erhoben werden müssten – verbunden mit erheblichem finanziellen Aufwand – ergibt sich aus dem Verwendungsschutz eine Marktexklusivität.

1.3. Subgruppen der pädiatrischen Population: Begriffsdefinition und Abgrenzungen

Die EU-Verordnung fasst unter dem Begriff der „pädiatrischen Population“ den Teil der Bevölkerung zwischen Geburt und einem Alter von 18 Jahren zusammen und differenziert ebenso wenig wie der übliche Begriff „Kinder“ zwischen unterschiedlichen Entwicklungsstufen. Daher ist eine Einteilung in Subgruppen sinnvoll. Die EMA adaptierte die Differenzierung der *International Conference on Harmonisation* (ICH) in fünf Altersgruppen, wobei die Gruppen „Säuglinge/Kleinkinder“ (28 Tage bis 23 Monate) sowie „Kinder“ (2 bis 11 Jahre) große Entwicklungsschritte umfassen (ICH, 2001; EMA, 2001). Eine zusätzliche Differenzierung in