

**Kindgerechte Arzneizubereitungen
mit diuretischen Wirkstoffen**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

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

vorgelegt von

Lutz Barnscheid
aus Mönchengladbach

November 2007

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 Breitzkreutz

Koreferent: Prof. Dr. Peter Kleinebudde

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 01. 2008

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	6
1.	Einleitung	7
2.	Allgemeiner Teil	9
2.1.	<i>off-label Gebrauch im internationalen Umfeld</i>	9
2.2.	<i>In der Arbeit verwendete Hilfsstoffe in pädiatrischen Zubereitungen</i>	11
2.2.1.	<i>Süßungsmittel</i>	11
2.2.2.	<i>Konservierungsmittel</i>	13
2.2.3.	<i>Gelbildner und Verdickungsmittel</i>	13
2.2.4.	<i>Lösungsvermittler und Netzmittel</i>	14
2.2.5.	<i>Farbstoffe & Aromen</i>	15
3.	Ergebnisse	17
3.1.	<i>Rezepturarzneimitteln in den pädiatrischen Fachabteilungen</i>	17
3.1.1.	<i>Studienzentren</i>	17
3.1.2.	<i>Arzneistoffe</i>	19
3.1.3.	<i>Darreichungsformen</i>	24
3.1.4.	<i>Detailauswertung diuretischer Arzneistoffe</i>	27
3.1.4.1.	Hydrochlorothiazid	27
3.1.4.2.	Spironolacton	31
3.1.4.3.	Furosemid	34
3.2.	<i>Bisherige Zubereitungen diuretischer Wirkstoffe für die Pädiatrie</i>	37
3.2.1.	<i>Hydrochlorothiazid</i>	37
3.2.1.1.	Kapseln	37
3.2.1.1.1.	Kapseln NRF 26.3. (2005)	40
3.2.1.1.2.	Kapseln NRF 26.3. (2006)	45
3.2.1.2.	Flüssige Zubereitungen	51
3.2.1.2.1.	Suspension nach Bruns und Lemcke aus Wirkstoffsubstanz	51
3.2.1.2.2.	Suspension nach Griffiths <i>et al.</i> aus Wirkstoffsubstanz	54
3.2.1.2.3.	Suspension nach Griffiths <i>et al.</i> aus verriebenen Tabletten	57
3.2.1.3.	Bewertung	58
3.2.2.	<i>Spironolacton</i>	60
3.2.2.1.	Flüssige Zubereitungen	60
3.2.2.1.1.	Suspension nach Allen und Erickson	62
3.2.2.1.2.	Suspension nach Bruns und Lemcke	65
3.2.2.1.3.	Suspension nach Mathur und Wickmann	67
3.2.2.1.4.	Suspension nach Nahata <i>et al.</i>	70
3.2.2.2.	Bewertung	74

3.2.3.	<i>Furosemid</i>	75
3.2.3.1.	Fertigarzneimittel Lasix® liquidum	75
3.2.3.2.	Flüssige Zubereitungen	76
3.2.3.2.1.	Lösung nach Alvarez	76
3.2.3.2.2.	Lösung nach Ghanekar <i>et al.</i>	79
3.2.3.2.3.	Suspension nach ADKA-Formularium Hospitale	81
3.2.3.2.4.	Lösung nach NRF 26.2.	84
3.2.3.3.	Bewertung	86
3.3.	<i>Optimierte Zubereitungen für Hydrochlorothiazid</i>	88
3.3.1.	<i>Hydrochlorothiazid Kapseln NRF 26.3. (2006)</i>	88
3.3.2.	<i>Entwicklung eines neuen Hydrochlorothiazid Saftes</i>	89
3.3.2.1.	Anforderungen	89
3.3.2.2.	Ansätze als Emulsionssysteme	91
3.3.2.3.	Ansätze auf Zuckeralkoholbasis	92
3.3.2.4.	Ansätze auf Glycerolbasis	94
3.3.2.5.	Ansätze auf Maltitol-Glycerolbasis	94
3.3.2.6.	Ansätze auf Maltitol-Xanthangummibasis	95
3.3.2.7.	Untersuchung der bevorzugten Zubereitung	99
4.	Experimenteller Teil: Material und Methoden	103
4.1.	<i>Substanznachweis</i>	103
4.1.1.	<i>Arzneistoffe und Fertigarzneimittel</i>	103
4.1.2.	<i>Primäre analytische Standards</i>	103
4.1.3.	<i>Hilfsstoffe und Laborchemikalien</i>	103
4.1.4.	<i>HPLC-Fließmittel und Lösungsmittel</i>	105
4.2.	<i>Untersuchungsmethoden</i>	105
4.2.1.	<i>Auswertung der Verordnungsstudie</i>	105
4.2.2.	<i>Stabilitätsanzeigende HPLC-Methoden</i>	107
4.2.2.1.	Herstellung der Zersetzungsproben	108
4.2.2.2.	Methoden für den Arzneistoff Hydrochlorothiazid	108
	Methode modifiziert nach Allen	108
	Methode nach Ph.Eur.	113
	Methode nach USP	115
	Wahl der Methode	117
	Probenvorbereitung	117
4.2.2.3.	Methode für den Arzneistoff Spironolacton	118
	Probenvorbereitung	120
4.1.2.4.	Methode für den Arzneistoff Furosemid	120
	Probenvorbereitung	122
4.1.2.5.	Methodentransfer	122
4.2.3.	<i>Massenspektrometrie</i>	123
4.2.4.	<i>Stabilitätsprüfung, Einlagerung der Proben</i>	124
4.2.4.1.	Gebrauchsstabilität	124

4.2.4.2.	Lagerstabilität	124
4.2.4.3.	Schaukeltest	125
4.2.5.	<i>Gaschromatographie zur Restlösemittelbestimmung</i>	125
4.2.6.	<i>Rheologische Untersuchungen</i>	126
4.2.7.	<i>Mikroskopische Untersuchung</i>	127
4.2.8.	<i>Osmometrie</i>	127
4.2.8.1	Bestimmung der Osmolalität mittels Gefrierpunktsosmometrie	127
4.2.8.2	Bestimmung der Osmolalität mittels Dampfdruckosmometrie	128
4.1.9.	<i>Dichtebestimmung</i>	128
4.2.10.	<i>Partikelgrößenbestimmung durch Laserbeugung</i>	128
4.2.11.	<i>Differential Scanning Calorimetry – DSC</i>	128
4.2.12.	<i>Wasserbestimmung nach Karl Fischer</i>	129
4.2.13.	<i>Stampfdichte</i>	129
4.2.14.	<i>Röntgendiffraktometrie</i>	129
4.2.15.	<i>Benetzungswinkel durch Tropfenkonturanalyse</i>	129
4.3.	<i>Herstellungsmethoden</i>	130
4.3.1.	<i>Herstellung der Kapseln</i>	130
4.3.2.	<i>Herstellung der Suspensionen</i>	130
4.3.3.	<i>Herstellung der Entwicklungsansätze</i>	130
5.	Zusammenfassung	132
5.1.	<i>Zusammenfassung in deutscher Sprache</i>	132
5.2.	<i>Zusammenfassung in englischer Sprache</i>	133
6.	Literaturverzeichnis	135
	Danksagung	140

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
ADI	acceptable daily intake
ADKA	Arbeitsgemeinschaft deutscher Krankenhausapotheker
AV-Wert	Acceptance-Value entsprechend Ph.Eur. 2.9.40
Da	Einheit des Molekulargewichts
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DSC	Differential Scanning Calorimetry, Differential-Leistungsdifferenz-Kalorimetrie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
gt., gtt.	Mengenangabe: Tropfen, <i>Pl.</i>
HPLC	Hochleistungs-Flüssigchromatographie
MW	arithmetischer Mittelwert
n	Stichprobenumfang
NF	National Formulary der U.S.A.
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
Ph.Eur.	Europäische Arzneibuch, in der aktuell gültigen Fassung
q.s.	Notwendig
s	Standardabweichung
T	Mengenangabe: Teile
USP	Amerikanisches Arzneibuch, in der aktuell gültigen Fassung
VB	Vertrauensbereich
ZL	Zentrallabor deutscher Apotheker
®	eingetragenes Warenzeichen

1. Einleitung

Eine wichtige Voraussetzung für die effektive Arzneimitteltherapie von Krankheiten ist eine geeignete Arzneiform, die es ermöglicht, den Arzneistoff mit einer hohen Bioverfügbarkeit zum Bestimmungsort zu bringen und die gleichzeitig eine hohe Stabilität des Wirkstoffs sicherstellt. Gerade für die Behandlung von Kindern fehlen häufig solche Zubereitungen, die auf die speziellen Bedürfnisse des Kindes zugeschnitten sind [1]. Dabei sind gegebenenfalls die unterschiedlichen Entwicklungsstufen in Abhängigkeit des Alters der Kinder zu berücksichtigen. So können Kleinkinder keine Tabletten oder Kapseln schlucken, älteren Kindern jedoch kann auch ein für Kleinkinder geeigneter Saft verabreicht werden. Ein Reflection-Paper der EMA mit dem Titel „Formulations of choice for the paediatric population“ trägt dem Rechnung [2]. Doch nicht nur die Arzneiform muss für die Anwendung am Kind geeignet sein. Häufig sind die Wirkstoffe nicht an Kindern klinisch erprobt worden. Wichtige Angaben, beispielsweise zur Dosierung, sind somit nur aus der ärztlichen Erfahrung im Rahmen individueller Heilversuche bekannt. Die Angaben zur Dosierung, die in der Fachliteratur gemacht werden, sind nicht übereinstimmend und teilweise sogar widersprüchlich.

Die europäische Zulassungsbehörde EMA hat für die europäische Union die Bedürfnisse der pädiatrischen Pharmakotherapie in mehreren Dokumenten zu den „Paediatric Needs“ und einer Prioritätenliste für Arzneimittel mit patentfreien Wirkstoffen für pädiatrische Studien benannt, die für neue Produktentwicklungen maßgeblich sein wird [3]. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass diese Liste nicht auf Grund statistisch abgesicherter Daten des Verschreibungsverhaltens von Kinderärzten, sondern lediglich auf Meinungsäußerungen von Experten basiert.

Am 26. Januar 2007 trat die EU-Verordnung über Kinderarzneimittel [4] europaweit in Kraft. Ziel dieser Verordnung ist es, durch Anforderungen und Anreize für die pharmazeutische Industrie die Qualität der Arzneimittelversorgung der Kinder zu verbessern. Neben Anreizen und Auflagen für die pharmazeutische Industrie bezüglich der Entwicklung von Arzneimitteln mit neuen, patentgeschützten Wirkstoffen [5] wurde für die in der Pädiatrie häufig verwendeten „alten“ Arzneistoffe, für die keine Marktexklusivität für den pharmazeutischen Unternehmer mehr besteht und für die meist generische Produkte existieren, ein Förderprogramm beschlossen. Pharmazeutische Unternehmen haben die Möglichkeit, eine neue Art der Marktexklusivität zu erwerben, die so genannte „Paediatric Use Marketing

Authorisation (PUMA)“. Auch für eine PUMA müssen Daten über die pharmazeutische Qualität, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des Produktes bei der Verwendung bei Kindern ermittelt werden. Hierbei müssen insbesondere Ergebnisse von klinischen Studien bei Kindern zu geeigneten Dosierungen vorgelegt und Angaben über die Arzneiform sowie die Verabreichung des Produktes gemacht werden. Diese Daten unterliegen dann einem zehnjährigen Schutz vor einer bezugnehmenden Zulassung eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, so dass das Produkt *de facto* eine zehnjährige Marktexklusivität für die Anwendung bei Kindern bekommt.

In der vorliegenden Arbeit sollte weltweit erstmalig das Ausmaß der Therapie von Kindern mit nicht zugelassenen Arzneimitteln quantifiziert werden. Hierfür sollten für den Betrachtungszeitraum von einem Jahr in deutschen Krankenhäusern die Daten zur Verschreibung von Rezepturarzneimitteln für die Pädiatrie erhoben werden. Ausgehend von den erhaltenen Daten soll eine Prioritätsliste der Arzneistoffe, für die vordringlich ein Arzneimittel zu entwickeln und zuzulassen sind, erstellt werden. Für die Wirkstoffgruppe mit den meisten Verschreibungen, den Diuretika, sollten detaillierte Auswertungen zum Ordnungsverhalten einschließlich der Dosierung, dem Alter, der Indikation und der verwendeten Arzneiform im klinischen Alltag durchgeführt werden.

Publizierte Rezepturen von Zubereitungen für die Individualrezeptur mit den wichtigsten diuretischen Wirkstoffen Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Furosemid sollten vergleichend hinsichtlich ihrer stofflichen Zusammensetzung und ihrer Stabilität für die Verwendung in der Pädiatrie untersucht werden.

Für einen Arzneistoff, für den keine geeigneten Zubereitungen verfügbar sind, sollten neue Zubereitungen mit verbesserten Eigenschaften entwickelt werden. Die Entwicklung einer neuen Form umfasst die Suche und Charakterisierung der Ausgangssubstanz, die Wahl der optimalen Darreichungsform für die entsprechende Altersgruppe sowie die toxikologische Eignung aller eingesetzten Hilfsstoffe für diesen Zweck.

In jedem Arbeitsschritt war vorgesehen, die verwendeten Materialien und Methoden auf die beabsichtigte Verwendung des Arzneimittels zu prüfen. Dabei sollten Lösungsmöglichkeiten für die öffentlichen Apotheken, die Krankenhausapotheken einschließlich der krankenhausesversorgenden Apotheken und die pharmazeutische Industrie aufgezeigt werden.

2. Allgemeiner Teil

2.1. off-label Gebrauch im internationalen Umfeld

In den vergangenen Jahren wurde durch verschiedene Studien gezeigt, dass in allen Ländern der Welt Kindern Fertigarzneimittel, die außerhalb der von den Behörden für Arzneimittelzulassungen erlaubten Bestimmungen verwendet werden sollen, und Rezepturarzneimittel verordnet werden. Die Daten zur Qualität der Arzneimittelversorgung von Kindern mit Arzneimitteln wurden sowohl für den stationären wie den ambulanten Bereich erhoben. Im stationären Bereich wurde neben mehreren nationalen Studien, beispielsweise durch 't Jong [6] in den Niederlanden, Langebner [7] in Österreich oder O'Donnell [8] in Australien, vom European Network on Drug Investigation in Children (ENDIC) auch eine vergleichende Studie in Krankenhäusern fünf verschiedener Staaten durchgeführt [9]. Aus dieser viel beachteten Untersuchung ergab sich, dass im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit in großem Umfang Arzneizubereitungen von Wirkstoffen ohne Zulassung oder zugelassener Wirkstoffe in Darreichungsformen oder Einzeldosen, die bei keinem Fertigarzneimittel zur Verfügung stehen, als Rezepturarzneimittel rezeptiert werden („unlicensed-use“). Die Gabe eines behördlich zugelassenen Fertigarzneimittels außerhalb der Zulassungsbestimmungen, beispielsweise in einer anderen Altersgruppe, wird als „off-label-use“ bezeichnet. 7 % aller Verordnungen erfolgten in der vergleichenden Untersuchung unlicensed und 39 % off-label [9]. 67 % aller Patienten erhielten entweder eine unlicensed oder off-label Behandlung. Hierbei variiert sowohl die Häufigkeit des unlicensed-use bzw. des off-label-use als auch die Häufigkeit der verschriebenen Substanzen von Studienort zu Studienort teilweise erheblich.

Auch im ambulanten Bereich wurden in mehreren nationalen Erhebungen Daten über die Arzneimittel-Versorgung von Kindern gewonnen, so durch Schirm *et al.* in den Niederlanden [10], Chalumeau in Frankreich [11], McIntyre *et al.* in England [12] oder Ufer *et al.* in Schweden [13].

Für Deutschland wurde im ambulanten Bereich bisher nur der Bereich des off-label Gebrauchs von Arzneimitteln untersucht [14]. Unter Verwendung der Rezeptverordnungen einer großen Krankenkasse wurde ein off-label Anteil bei den ärztlichen Verordnungen von 13 % ermittelt. Aussagen zum unlicensed-use konnten aus den Daten nicht abgeleitet werden, weil Rezepturarzneimittel nicht über den ATC-Code erfasst werden konnten.

Eine Umfrage der Arbeitsgemeinschaft deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) ergab, dass nahezu alle Krankenhausapotheken spezielle Dienstleistungen für die pädiatrischen Abteilungen, soweit in der Einrichtung vorhanden, anbieten [15]. In 94 % aller Fälle handelt es sich um die Anfertigung von Rezeptur Arzneimitteln für Kinder, was somit das flächendeckende Vorkommen des unlicensed-use auf deutschen Kinderstationen dokumentiert.

Der unlicensed-use, also Herstellung und Verwendung behördlich nicht zugelassener Arzneizubereitungen als Rezeptur Arzneimittel, ist in Deutschland im Rahmen des individuellen Therapieversuchs zulässig, wobei die Verantwortung dem verordnenden Arzt obliegt. Nicht zulässig ist das Inverkehrbringen nicht zugelassener Fertigarzneimittel oder von Rezeptur Arzneimitteln, die einen negativ monographierten Wirkstoff enthalten oder einen Wirkstoff enthalten, dem die Zulassung in einem Fertigarzneimittel ausdrücklich von der zuständigen Behörde versagt wurde.

Die rezepturmäßige Herstellung von Arzneimitteln in Krankenhäusern kann unterschiedliche Gründe haben:

1. Die Herstellung erfolgt aus wirtschaftlichen Gründen, wenn ein vergleichbares Fertigarzneimittel zur Verfügung steht, die Eigenherstellung jedoch kostengünstiger ist.
2. Eine Darreichungsform für Kinder fehlt, obwohl das Fertigarzneimittel eine Dosierungsanleitung enthält, beispielsweise bei den Wirkstoffen Spironolacton und Captopril. In diesem Fall kann die Industrie aufgerufen werden, kindgerechte Darreichungsformen zur Verfügung zu stellen.
3. Das Fertigarzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Kindern bestimmt. Kinder werden jedoch nicht unter den Kontraindikationen aufgeführt, beispielsweise bei dem Wirkstoff Hydrochlorothiazid. Wird das Fertigarzneimittel unverändert dispensiert, liegt ein off-label use vor, erfolgt die Herstellung eines Rezeptur Arzneimittels z.B. mit einer angepassten Dosierung, handelt es sich um einen unlicensed use.
4. Im Fertigarzneimittel gilt die Anwendung bei Kindern als kontraindiziert, wie zum Beispiel bei Wirkstoff Irbesartan, da keine ausreichenden Daten vorliegen. Dieser Fall erscheint in Hinblick auf eine mögliche Gefährdungshaftung besonders delikat. In den Beispielen 3 & 4 kann die Industrie aufgerufen werden, klinische Studien durchzuführen.

Aufrufe an die Industrie, Daten zur Verfügung zu stellen und kindgerechte Arzneiformen bereit zustellen, wie in den Punkten 2 bis 4 dargestellt wurde, sollten von Seiten der Zulassungsbehörde auf Verlangen pädiatrischer und pharmazeutischer Fachgesellschaften erfolgen.

Welche Substanzen in welcher Häufigkeit, in welcher Darreichungsform und in welcher Dosierung benötigt werden, ist aus den bisherigen Untersuchungen für die Bundesrepublik Deutschland nicht abzuleiten. Auch in anderen nationalen und internationalen Untersuchungen wurden hierüber keine Daten erhoben. Aus der europäischen Studie von Conroy *et al.* [9] lässt sich lediglich für das Klinikum Marburg entnehmen, dass 4 % der Verordnungen Rezeptur Arzneimittel waren. Die erforderlichen Darreichungsformen für die verwendeten Arzneistoffe, die Dosierungen in Abhängigkeit von der Indikation und vom Alter des Kindes wurden bisher in Deutschland nicht ermittelt.

2.2. In der Arbeit verwendete Hilfsstoffe für pädiatrische Zubereitungen

Nicht nur die Arzneistoffe, auch die Hilfsstoffe müssen für die pädiatrische Anwendung mit besonderer Umsicht ausgewählt werden. Substanzen, die für Erwachsene problemlos geeignet sind, können für Kinder teilweise nur eingeschränkt verwendet werden [1]. Die im Verlauf dieser Arbeit eingesetzten Hilfsstoffe werden im Anschluss hinsichtlich ihrer Eignung für die pädiatrische Rezeptur betrachtet. Die Einstufung der Eignung folgt weitgehend den Angaben von Breitzkreutz [16], sofern keine anderen Angaben gemacht werden.

2.2.1. Süßungsmittel

Saccharose ist das Disaccharid von Fructose und Glucose. Auf Grund der freigesetzten Glucose ist für die Verstoffwechslung Insulin erforderlich, was den Zucker für Diabetiker ungeeignet macht. Weiterhin ist seine kariogene Wirkung zu beachten. Auch für Patienten, die an Fructoseintoleranz leiden, ist Saccharose nicht geeignet. Abgesehen von diesen Einschränkungen ist Saccharose in allen Altersstufen geeignet.

Das Monosaccharid Glucose ist kariogen und auf Grund einer möglichen Verstoffwechslung zu Fructose für Patienten mit Fructoseintoleranz nicht geeignet. Da die Verstoffwechslung der Glucose Insulinabhängig ist, ist sie als Süßungsmittel

für Diabetiker ungeeignet. Abgesehen davon ist Glucose jedoch prinzipiell ein geeigneter Süßstoff unabhängig vom Alter des Kindes.

Der Zuckeralkohol Sorbitol besitzt nur etwa die Hälfte der Süßkraft von Saccharose, allerdings wird für seine Verstoffwechslung kein Insulin benötigt, womit eine diabetikergerechte Süßung ermöglicht wird. Ein weiterer Vorteil gegenüber Saccharose ist die fehlende kariogene Wirkung. Sorbitol wird zu Fructose oxidiert, wodurch die Substanz für Patienten mit Fructoseintoleranz ungeeignet ist. Auf Grund der hohen Hygroskopizität kann Fructose in größeren Mengen abführend wirken, was bei den verabreichten kleinen Mengen im Rahmen der Pharmakotherapie jedoch vernachlässigbar ist. Sorbitol kann ab einem Lebensalter von 2 Jahren als geeignet betrachtet werden, bei jüngeren Kindern ist es jedoch nur bedingt geeignet, da auf Grund des deutlich geringeren Volumens an Flüssigkeit im Gastrointestinaltrakt die verabreichte Menge einen deutlich stärkeren osmotischen Effekt hat.

Saccharin-Natrium ist ein synthetischer, nicht kariogener, diabetikergerechter Süßstoff. Seit mehreren Jahrzehnten wird eine kanzerogene Wirkung diskutiert, eine abschließende Klärung dieser Frage ist jedoch auf Grund widersprüchlicher Studienlage bisher nicht erfolgt. Der ADI-Wert ist mit 5 mg/kg/d angegeben. Saccharin-Natrium scheint daher unabhängig von der Altersgruppe als Zusatz nur bedingt geeignet zu sein.

Maltitolsirup wird durch Hydrolyse aus Stärke gewonnen. Im Gastrointestinaltrakt wird Maltitol durch Disaccharidasen abgebaut, wobei hauptsächlich Glucose und Sorbitol freigesetzt werden. Die Glucosebildung erfolgt sehr langsam, durch die gleichzeitige rasche Glucoseabsorption resultiert eine sehr flache Blutglucosekurve und somit eine langsame Insulinantwort [17]. Maltitolsirup kann in allen Altersgruppen als geeignet betrachtet werden, sofern die Gesamtosmolalität der Zubereitung gering bleibt.

Xylitol ist ein Zuckeralkohol, der in jedem Lebensalter als Süßstoff geeignet ist. Er ist schwach laxativ, auf die Festlegung eines ADI-Wertes wurde wegen der günstigen Datenlage in toxikologischen Untersuchungen verzichtet.

Sucralose wird durch Chlorierung von Saccharose zu 4,1',6'-Trichlorogalactosaccharose dargestellt. Die Süßkraft ist ungefähr 600fach stärker als die der Saccharose. Anders als bei anderen Süßstoffen fehlt ein bitterer Nachgeschmack. Die Substanz ist weder akut toxisch, noch verfügt sie über ein

mutagenes, teratogenes, carcinogenes oder neurotoxisches Potential [17]. Der ADI-Wert wurde auf 15 mg/kg/d festgelegt [18]. Als Süßstoff ist Sucralose in allen Altersstufen geeignet.

2.2.2. Konservierungsmittel

Die *para*-Hydroxybenzoesäureester (Parabene) sind für ihre allergisierende Wirkung bekannt. Da sich das Immunsystem in den ersten Lebenswochen nur allmählich ausbildet, sind sie für Früh- und Neugeborene nicht empfehlenswert. Bei älteren Kindern sollten Parabene nach Möglichkeit vermieden werden. Für Methyl- und Ethylparaben wurden ADI-Werte von 10 mg/kg/d festgelegt.

Sorbinsäure und ihre Salze, wie z.B. Kaliumsorbat, sind aus toxikologischer Sicht eher unbedenkliche Konservierungsstoffe. Ein schwach kontaktallergenes Potential ist dennoch vorhanden. Durch ein vergleichsweise geringes Spektrum an Keimen, gegen das die Sorbinsäure wirksam ist, ist häufig ein weiteres Konservierungsmittel erforderlich. Bei einem ADI-Wert von 25 mg/kg/d [19] ist die Verwendung bei Kindern aller Altersgruppen möglich.

Das Konservierungsmittel Natriumbisulfit wird im Körper enzymatisch abgebaut. Bei einem angeborenen Enzymmangel kann es zu Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Kopfschmerzen kommen. Schwefelverbindungen können bei Asthmatikern Asthmaanfälle provozieren. Allergische Reaktionen sind ebenfalls bekannt. Der ADI-Wert wurde auf 0,7 mg/kg/d festgelegt [20]. Sulfite müssen als ungeeignet für die pädiatrische Rezeptur betrachtet werden.

Für die Konservierungsmittel Chlorhexidinacetat und Domiphenbromid sind keine ADI-Werte festgelegt. Chlorhexidin wird verbreitet als Desinfektionsmittel eingesetzt und ist wenig toxisch. Bei der Anwendung als Spülung in der Mundhöhle sind die Nebenwirkungen verzögerte Wundheilung, Verfärbung der Zähne (reversibel) sowie eine Störung der Geschmacksempfindung bekannt. Domiphenbromid wird nur in einem Fertigarzneimittel verwendet, das jedoch ausdrücklich zur Anwendung bei Kindern ab 6 Monaten zugelassen wurde. Beide Konservierungsmittel können als geeignet für die pädiatrische Verwendung betrachtet werden.

2.2.3. Gelbildner und Verdickungsmittel

Tragant wird als Strukturbildner eingesetzt. Toxikologisch ist das Polysaccharid unbedenklich, weswegen es als geeignet eingestuft werden kann. Allerdings ist die

mikrobielle Qualität der Substanz nicht gegeben, was sich bei der Herstellung des Suspensionsmediums in einem Sterilisationsschritt niederschlägt.

Auch Mikrokristalline Cellulose wird als Strukturbildner verwendet. Die Resorption aus dem menschlichen Intestinum ist für diese Substanz nachgewiesen. Langzeitwirkungen sind bisher nicht ausreichend untersucht worden, daher ist mikrokristalline Cellulose in den ersten beiden Lebensjahren ungeeignet und für ältere Kinder nur bedingt geeignet.

Das Polysaccharid Xanthan Gummi hingegen gilt als gesundheitlich unbedenklich. Es ist daher gut geeignet im Rahmen der pädiatrischen Rezeptur.

Auch das Polysaccharid Carrageenan wird als Verdickungsmittel eingesetzt. Carrageenan wird nicht resorbiert und ist für den Gastrointestinaltrakt unbedenklich. Die Joint Food and Agriculture Organization/World Health Organization Expert Committee on Food Additives bewertet Carrageenan als unbedenklich und verzichtet auf die Festlegung eines ADI-Wertes [21]. Poligeenan, ein Abbauprodukt der Carrageenans mit einer durchschnittlichen Molekülmasse <100.000 Da hingegen hat eine karzinogene Wirkung. Auf Grund der bekannten entzündungsfördernden Wirkung von Poligeenan wird vor der Einnahme auch des selbst unbedenklichen Carrageenans bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gewarnt, da eine Verunreinigung mit niedermolekularen Anteilen nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Warnung bezieht sich auf Lebensmittel, in denen Carrageenan als Verdicker und Stabilisator eingesetzt wird [22, 23]. Poligeenan darf nur in kleinen Mengen in Carrageenan enthalten sein; im Gastrointestinaltrakt wird Carrageenan nicht weiter abgebaut. Die Eignung zum Einsatz in Kinderarzneimitteln ist gegeben.

Carboxymethylcellulose-Natrium ist ein weiteres Verdickungsmittel. Das Derivat der Cellulose ist als nicht-toxisch bekannt, weshalb es als geeigneter Hilfsstoff in der pädiatrischen Formulierung angesehen werden kann.

Der als Suspensionsstabilisator eingesetzte Bentonit ist ein Quellton und besteht hauptsächlich aus einem Dreischichtsilikat. Bentonit gilt als unbedenklich, ein ADI-Wert wurde nicht festgelegt.

2.2.4. Lösungsvermittler und Netzmittel

Propylenglykol wird sowohl als Lösungsmittel und Cosolvens als auch, in Konzentrationen über 20 %, auf Grund seiner antimikrobiellen Eigenschaften, die die

Verwendung eines zusätzlichen Konservierungsmittels erübrigen, eingesetzt. Propylenglykol wirkt neurotoxisch und schleimhautreizend. Während es bei Erwachsenen als wenig toxisch gilt, sind von der Anwendung bei Kindern gravierende, teils lebensbedrohliche Vergiftungserscheinungen bekannt. Die Altersabhängigkeit der Toxizität lässt sich durch eine gesteigerte Bioverfügbarkeit bei peroraler und kutaner Anwendung sowie eine durch die noch nicht vollständig ausgebildete Blut-Hirn-Schranke verursachte höhere Konzentration im Zentralnervensystem erklären. Der ADI-Wert wurde auf 25 mg/kg/d festgelegt. In Arzneizubereitungen für Kinder sollte es nur in Ausnahmefällen und in möglichst niedrigen Tagesdosen verwendet werden.

Das Tensid Polysorbat 80 wird in den vorliegenden Untersuchungen als Netzmittel eingesetzt. Darüber hinaus findet es als Emulgator Verwendung. Polysorbate werden als unbedenklich eingestuft, ein ADI-Wert wurde auf 10 mg/kg/d als Summe aller Polysorbate festgelegt. Polysorbate sind für die pädiatrische Formulierung geeignet.

Ethanol wird als Lösungsmittel oder Cosolvens in der Pädiatrie kontrovers diskutiert. Bei der sachgemäßen Verwendung von ethanolhaltigen Arzneimittel werden Plasmakonzentrationen erreicht, die in der Regel unter denen nach dem Genuss von Fruchtsäften liegen. Insbesondere Neugeborene reagieren jedoch empfindlich auf Ethanol, wobei die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke ein möglicher Grund für die erhöhte Sensibilität ist. Langzeitstudien zum Gebrauch von Ethanol bei Kindern liegen nicht vor. Auf die Verwendung von Ethanol in pädiatrischen Zubereitungen sollte, soweit möglich, verzichtet werden.

Glycerol ist als Cosolvens in den meisten Fällen für Zubereitungen für Kinder geeignet. Ein ADI-Wert wurde nicht festgelegt. Zu beachten ist allerdings eine Erhöhung der Osmolalität einer Zubereitung durch Glycerol, so dass eine geringe Gesamtosmolalität der Zubereitung sicherzustellen ist.

2.2.5. Farbstoffe und Aromen

Für den Chinolfarbstoff Chinolingelb wurden als ADI 10 mg/kg/d festgesetzt [24]. Gelborange S ist ein Azofarbstoff. Der ADI-Wert wurde auf 2,5 mg/kg/d festgelegt [25]. Auf die Verwendung von Farbstoffen sollte im Rahmen der pädiatrischen Arzneiformentwicklung verzichtet werden, da sie ausschließlich aus optischen Gründen in der Zubereitung enthalten sind. Überflüssige Inhaltsstoffe mit potentiell toxischem Charakter müssen vermieden werden.

Aromen sollten nur sehr zurückhaltend verwendet werden, auch wenn eine Gesundheitsgefährdung weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Für einzelne Substanzen sind toxische Wirkungen bekannt, so kann beispielsweise Menthol bei Kleinkindern zu Atemkrämpfen führen. Oftmals sind Aromen jedoch nötig, um einen unangenehmen Geschmack effektiv zu maskieren. Beispielsweise wird häufig Kirscharoma eingesetzt, um einen bitteren Geschmack und Nachgeschmack des Arzneistoffes zu überdecken.

3. Ergebnisse

3.1. Rezeptur Arzneimittel in den pädiatrischen Fachabteilungen

Das Fehlen von Daten zum unlicensed-use von Arzneimitteln in Deutschland macht es unmöglich, den tatsächlichen Bedarf an kindgerechten Arzneizubereitungen zu benennen. In den Dokumenten zu den „Paediatric Needs“ der EMEA sind die nach Expertenmeinung fehlenden Arzneimittel aufgelistet. Diese müssen jedoch nicht unbedingt mit dem sich in der Praxis ergebenden Bedarf übereinstimmen. Daher wurden im Rahmen einer Studie Daten zum tatsächlichen Bedarf an kindgerechten Arzneimitteln erhoben.

Im Zeitraum von September 2005 bis Juni 2006 wurde an deutschen Krankenhäusern eine Umfrage zur Verschreibung von Rezeptur Arzneimitteln für die pädiatrischen Fachabteilungen in Form einer Sammlung von anonymisierten Verordnungsblatt-Durchschlägen durchgeführt. Insgesamt gibt es in Deutschland 234 Krankenhäuser mit einer pädiatrischen Abteilung. An der von uns durchgeführten Studie nahmen 40 Krankenhausapotheken teil.

Die Beteiligung an der Studie war freiwillig und wurde nicht finanziell entschädigt, es wurden lediglich Anreize, an der Erhebung teilzunehmen, geschaffen, wie z.B. die Verlosung eines Abendessens für die Belegschaft besonders engagierter Krankenhausapotheken. Häufige Ablehnungsgründe waren Arbeitsüberlastung, die befürchtete Störung der Stationsroutine durch ein zusätzliches Formular sowie das Vorhandensein eines hauseigenen Rezeptiersystems auf EDV-Basis, in dem der Rückgriff auf „klassische“ Verordnungsblätter mit erheblichem Mehraufwand verbunden wäre.

3.1.1. Studienzentren

Im Rahmen der durchgeführten Verordnungsstudie konnte die Auswertung auf Basis der Verordnungen aus diesen 40 Krankenhäusern mit allgemein-pädiatrischer Abteilung durchgeführt werden. Diese 40 Studienzentren verteilen sich gleichmäßig über die Bundesrepublik Deutschland. Diese Verteilung ist sowohl geografisch, wie die Abbildung 1 zeigt, als auch demografisch, wie die Abbildung 2 zeigt, homogen.

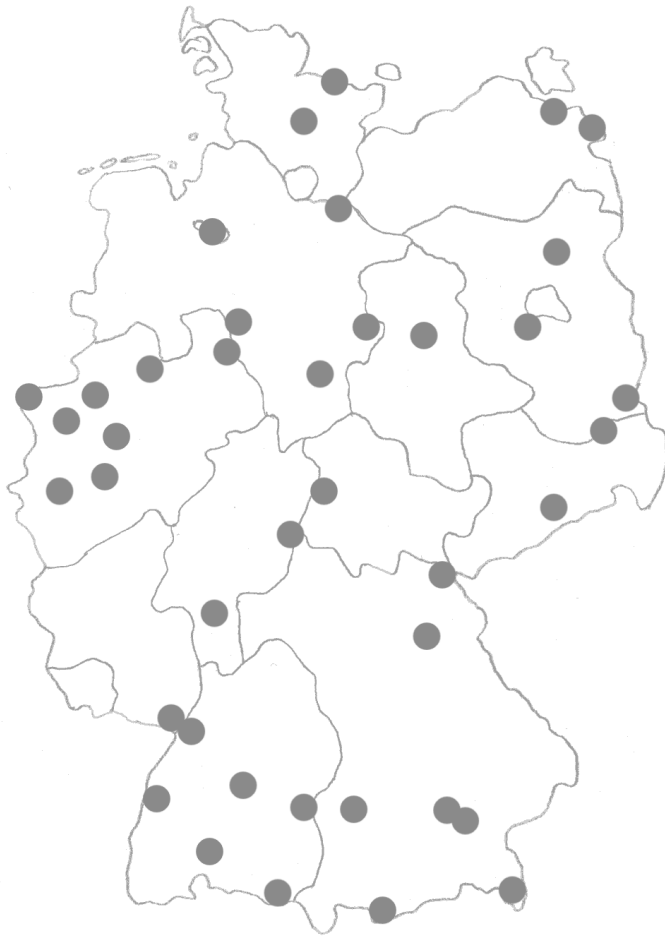


Abbildung 1: Geografische Verteilung der Studienorte

dennoch gegeben, so befindet sich in unmittelbarer Nähe zu Berlin das Studienzentrum Potsdam und im Falle von Hamburg wurden Daten in dem benachbarten Lüneburg erhoben.

Dem entspricht die Auftragung der Anzahl der teilnehmenden Kliniken eines Bundeslandes gegen die Bevölkerungszahl des jeweiligen Landes. Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,910$ besteht eine gute Korrelation zwischen den beiden Variablen.

Eine Häufung von Studienzentren fällt in den Ballungsgebieten Nordrhein-Westfalens und Süddeutschlands auf, während weniger dicht besiedelte Gebiete, wie beispielsweise Mecklenburg-Vorpommern weniger Studienzentren aufweisen. Abgesehen von diesen Besonderheiten verteilen sich die Studienzentren gleichmäßig über alle Bundesländer mit Ausnahme der kleinen Länder Berlin, Hamburg und Saarland. Die flächendeckende Darstellung ist

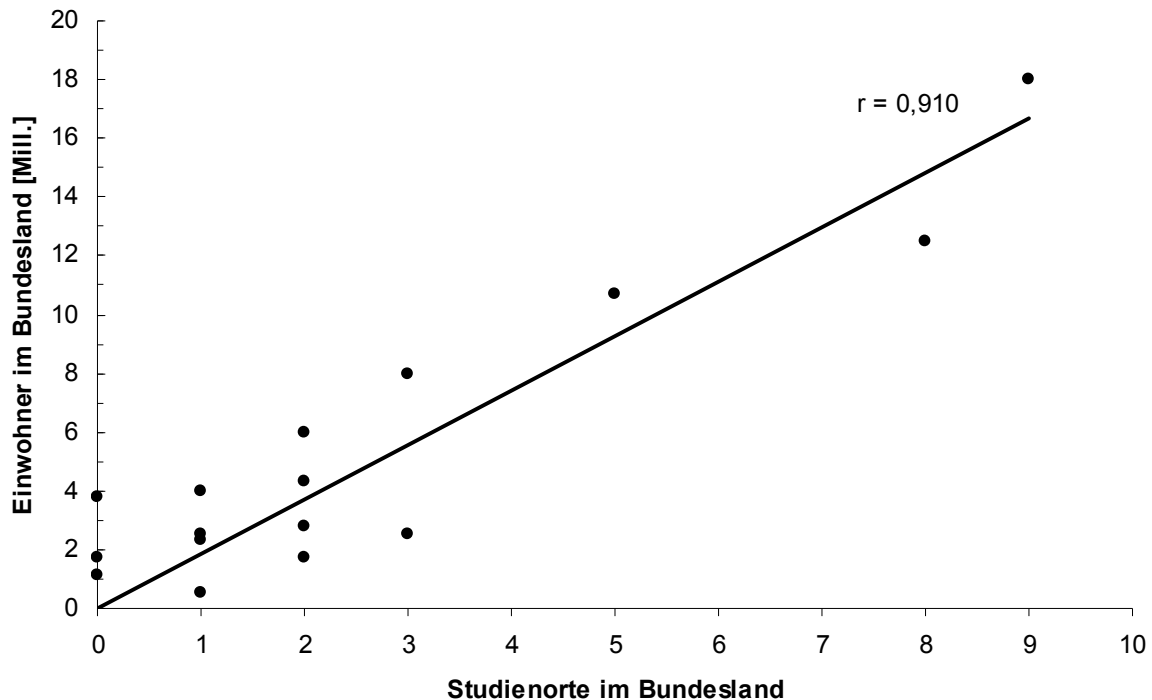


Abbildung 2: Anzahl der Studienorte in einem Bundesland in Bezug auf dessen Einwohnerzahl

Auch in Bezug auf die Trägerschaft sind die Studienzentren breit verteilt. 13 % der Studienzentren stellen Universitätskliniken und 28 % akademische Lehrkrankenhäuser dar. 39 % der Krankenhäuser befinden sich in kommunaler Trägerschaft, bei den übrigen 20 % handelt es sich um private oder kirchliche Einrichtungen.

3.1.2. Arzneistoffe

Von den insgesamt 4.895 im Sammelzeitraum eingegangenen Verordnungen konnten 1.034 der Kohorte I, in der die Verordnungen mit vollständigen Patientendaten zusammengefasst wurden, zugeordnet werden, 3.861 waren mit nicht vollständigen Angaben der Kohorte II zuzuordnen. Insgesamt wurden 77.162 unterschiedliche Gebinde rezeptiert. Die Hochrechnung auf den einheitlichen Betrachtungszeitraum von einem Jahr führt zu 12.710 Verordnungen und geschätzte 307.000 Einzeldosen. Die Hochrechnung war erforderlich, um die erhaltenen Verordnungsdaten sowohl innerhalb der Erhebung zu harmonisieren, da in den Studienzentren teilweise in abweichende Zeiträumen Daten erhoben wurden, als auch um eine Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien zu ermöglichen. Darüber hinaus erlaubt die Hochrechnung auf ein Jahr eine grobe Abschätzung des

Bedarfs, was pharmazeutischen Unternehmen für eine Wirtschaftlichkeitsberechnung etwaig zu entwickelnder Produkte von Nutzen ist.

Unter der Annahme, dass die teilnehmenden 40 Krankenhäuser repräsentativ für alle Krankenhäuser in Deutschland sind, ergibt sich somit ein Schätzwert von etwa 75.000 Verordnungen und 1,8 Millionen Einzeldosen für die pädiatrischen Abteilungen in deutschen Krankenhäusern. Dies sind bedeutend weniger als die rund 936.000 Rezepturen, die von den öffentlichen Apotheken im Jahr 2006 für die Pädiatrie hergestellt wurden [26].

Neben der absoluten Anzahl an Verordnungen und Einzeldosen eines Arzneistoffes wurde auch berechnet, wie groß die relative Häufigkeit des Einsatzes des Arzneistoffes war. Die Zahl der Einzeldosen, die Zahl der Verordnungen und die relative Häufigkeit des Arzneistoffes wurden zur Erstellung von Ranglisten herangezogen. Die Tabelle 1 zeigt die zehn am häufigsten verordneten Arzneistoffe, sortiert nach der Häufigkeit der Verwendung in den Krankenhäusern.

Tabelle 1: Arzneistoffe im unlicensed-use, sortiert nach der relativen Häufigkeit f_r [%] in unseren Studienzentren

Platzierung	Arzneistoff	f_r[%]	Verordnungen *
1	Spironolacton	80	912
2	Hydrochlorothiazid	75	672
3	Coffein / -citrat	63	1.527
4	Chloralhydrat	50	831
5	Theophyllin / -na-glycinat	48	609
6	Phenobarbital	45	224
7	Midazolam	43	1.909
8	Captopril	33	232
9	Acetylsalicylsäure	33	121
10	Propafenon	33	120

* hochgerechnet auf ein Jahr

Spironolacton wurde in 80 % aller Krankenhäuser unserer Studie als Rezeptur-Arzneimittel verordnet. Die Zahl der Verordnung betrug 912 pro Jahr. Midazolam hingegen wurde lediglich in 43 % der Krankenhäuser eingesetzt, erreichte dort aber 1.909 Verordnungen pro Jahr. Gemessen an der Zahl der Verordnungen übersteigt dies den Wert von Spironolacton um mehr als das Doppelte. Sehr verbreitet wurden auch die Substanzen Hydrochlorothiazid und Coffein bzw. Coffeincitrat eingesetzt. In 75 % der Krankenhäuser wurde Hydrochlorothiazid als Rezeptur-Arzneimittel verordnet. 672 Verordnungen pro Jahr entfallen auf diesen Arzneistoff. Coffein bzw. Coffeincitrat liegt an dritter Stelle in dieser Rangliste. Mit einer relativen Häufigkeit

des Einsatzes von 63 % und 1.527 Verordnungen pro Jahr handelt es sich sowohl um eine verbreitete als auch eine häufige Medikation.

Werden die Arzneistoffe nach der Anzahl der auf ein Jahr prognostizierten Einzeldosen sortiert, ergibt sich eine andere Reihenfolge (Tab. 2).

Tabelle 2: Arzneistoffe im unlicensed-use, sortiert nach der Zahl der benötigten Einzeldosen in unseren Studienzentren

Platzierung	Arzneistoff	Einzeldosen *
1	Midazolam	23.968
2	Spironolacton	23.655
3	Hydrochlorothiazid	21.120
4	Coffein / -citrat	17.340
5	Theophyllin / -na-glycinat	16.412
6	Chloralhydrat	16.049
7	Calciumgluconat	11.357
8	Captopril	9.701
9	Colistin / -sulfat	8.659
10	Hydrocortison	8.518

* geschätzt auf ein Jahr

Midazolam ist mit 23.968 verabreichten Einzeldosen pro Jahr der führende Arzneistoff, dicht gefolgt von Spironolacton mit 23.655 und Hydrochlorothiazid mit 21.120 Einzeldosen pro Jahr. Coffein bzw. Coffeincitrat schließen sich mit 17.340 Einzeldosen pro Jahr auf dem vierten Platz an. Diese Aufstellung zeigt, dass die in vielen Krankenhäusern verwendeten Arzneistoffe Spironolacton, Hydrochlorothiazid und Coffein / -citrat trotz Unterschieden in der Anzahl der Verordnungen auch bei der Anzahl der jährlichen Einzeldosen eine herausragende Position einnehmen. Trotz der weniger flächendeckenden Verbreitung von Midazolam führt dieser Arzneistoff die Liste der Substanzen mit den meisten Einzeldosen an, nicht zuletzt auch auf Grund der hohen Anzahl von Verordnungen in den Studienzentren, in denen der Arzneistoff verordnet wurde.

Die Aufstellung einer Rangliste nach Arzneistoffgruppen ist ebenfalls interessant. In der Tabelle 3 ist sich die Reihenfolge von indikationsbezogenen Arzneistoffgruppen, sortiert nach der Anzahl der geschätzten Einzeldosen, aufgeführt.

Tabelle 3: Arzneistoffgruppen, sortiert nach der Zahl der prognostizierten Einzeldosen

Platzierung	Arzneistoffgruppe	Einzeldosen **	Verordnungen *
1	Diuretika	56.911	2.161
2	Sedativa	43.648	2.831
3	Stoffwechselfsupplemente	35.459	348
4	Analeptika	33.752	2.136
5	Antihypertensiva	30.588	827
6	Antibiotika / Protozoika	29.023	623
7	Antiepileptika	16.642	532
8	Analgetika	9.070	393
9	Antiphlogistika	7.392	211
10	Antikoagulantien	3.305	128

* hochgerechnet auf ein Jahr; ** geschätzt auf ein Jahr

Gemessen an den jährlichen Einzeldosen führen die Diuretika mit 56.911 Einzeldosen deutlich vor den Sedativa mit 43.648 Einzeldosen auf Rang zwei. Diese Reihenfolge ist an Hand der Anzahl der Verordnungen umgekehrt, was darauf schließen lässt, dass die Diuretika häufig als Dauermedikation eingesetzt werden, während die Sedativa, z.B. in der Operationsvorbereitung vermehrt kurzzeitig, zum Teil in Form einer einzigen Dosis, gegeben werden.

Die rangdritte Arzneistoffgruppe bilden die Stoffwechselfsupplemente mit 35.459 Einzeldosen pro Jahr, die in nur 348 Verordnungen rezeptiert wurden. Dies ist ein ganz eindeutiger Hinweis darauf, dass die Stoffwechselfsupplemente wenigen Patienten sehr lange, möglicherweise ein Leben lang, verordnet werden müssen, was auf Grund der behandelten Erkrankung nachvollziehbar ist. Analeptika hingegen sind mit 33.752 Einzeldosen und 2.136 Verordnungen pro Jahr als rangvierte Arzneistoffgruppe ein Beispiel für eine kurzzeitig verwendete Arzneistoffgruppe.

Bei der Betrachtung der Arzneistoffgruppen darf nicht übersehen werden, dass es durchaus Überschneidung hinsichtlich der Indikation von Arzneistoffen gibt, die hier getrennten Wirkstoffgruppen zugeordnet wurden. Dies ist insbesondere im Bereich der Diuretika und Antihypertensiva der Fall. Diuretika werden sehr häufig zur Senkung des Blutdruckes eingesetzt, allerdings finden sie auch Anwendung im Bereich der Ödemausschwemmung. Ähnlich ist die Situation bei den Analgetika und den Antiphlogistika. Neben reinen Analgetika, wie beispielsweise dem Morphin und reinen Antiphlogistika, wie beispielsweise dem Cortison gibt es eine Reihe von Wirkstoffen, die sowohl analgetisch als auch antiphlogistisch wirken. Hier sei auf Substanzen wie Paracetamol, Ibuprofen und Acetylsalicylsäure verwiesen, die wiederum auch als Antikoagulanzen Verwendung finden.

Tabelle 4: Arzneistoffe die bei kardiovaskulären Erkrankungen angewendet werden, sortiert nach Substanzklasse und Einzeldosen

Platzierung	Arzneistoff	Einzeldosen **	Verordnungen *
Diuretika			
1	Spironolacton	23.655	912
2	Hydrochlorothiazid	21.120	672
3	Spironolacton/Hydrochlorothiazid	6.000	300
4	Furosemid	4.025	242
ACE-Hemmer / AT1-Antagonisten			
1	Captopril	9.701	232
2	Enalapril / -maleat	806	29
3	Ramipril	171	7
4	Irbesartan	74	7
Gefäßwirksame Antihypertensiva			
1	Clonidin	6.906	326
2	Sildenafil	3.141	85
3	Diazoxid	252	8
4	Bosentan	203	6
β-Blocker			
1	Propranolol	6.173	177
2	Sotalol	2.555	78
3	Metoprolol	2.108	68
4	Carvedilol	1.826	62
Antiarrhythmika			
1	Propafenon	4.192	120
2	Verapamil	2.039	54
3	Amiodaron	720	36
4	Mexiletin	369	8

* hochgerechnet auf ein Jahr; ** geschätzt auf ein Jahr

Werden die einzelnen Arzneistoffe innerhalb der Indikationsgruppen betrachtet, ergibt sich ebenfalls ein aufschlussreiches Bild über die in der Praxis verwendeten Therapieoptionen. Am Beispiel der Herz-Kreislaufmittel ist dies in der Tabelle 4 gezeigt, wobei gerade bei den in dieser Tabelle aufgeführten Substanzen der Fall vorliegt, dass jede Einzelsubstanz sehr klar einer Arzneistoffgruppe zugeordnet werden kann. Dennoch wird die Überlappung der möglichen Indikationen über diese Arzneistoffgruppengrenzen hinaus ersichtlich. Eine Aufstellung nach tatsächlicher Häufigkeit in den einzelnen Indikationen einer Substanz erfolgt auf Grund der lückenhaften Angaben auf den Verordnungsblättern nicht.

Bei den Diuretika waren Spironolacton und Hydrochlorothiazid die am häufigsten verwendeten Arzneistoffe. Beide liegen in der statistischen Betrachtung nahezu gleichauf und gehören zu den am meisten verwendeten Arzneistoffen im unlicensed use überhaupt. Unter den Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

wird der ACE-Hemmer Captopril mit deutlichem Abstand am häufigsten eingesetzt. Neuere Wirkstoffe dieser Substanzgruppe werden verhaltener eingesetzt. Auch AT1-Antagonisten werden sehr zurückhaltend verwendet, was sich in der abgeschlagenen Platzierung des Irbesartans zeigt. Die Arzneistoffgruppe der gefäßwirksamen Antihypertensiva wird vom Wirkstoff Clonidin dominiert, wobei auch Sildenafil als Mittel der Wahl bei pulmonaler Hypertension relativ häufig verordnet wird. Unter den β -Blockern wird Propranolol mit Abstand am häufigsten verwendet, gefolgt von Sotalol und Metoprolol. Bei den Antiarrhythmika wird die Rangfolge der Arzneistoffe von Propafenon angeführt. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass auch β -Blocker, insbesondere Sotalol, als Antiarrhythmika eingesetzt werden.

3.1.3. Darreichungsformen

Wie bereits dargestellt wurde, ist die Wahl einer geeigneten Arzneiform von großer Wichtigkeit für das Arzneimittel. Neben einer guten Bioverfügbarkeit und einer hohen Stabilität des Arzneistoffs muss altersgerechte Darreichungsform die Applikation bei Kindern erleichtern, teilweise gar erst ermöglichen, da ungeeignete Arzneiformen zum Teil von den Kindern verweigert werden. Daher ist die Betrachtung der erhobenen Daten hinsichtlich der Arzneiform, in der die jeweilige Verordnung ausgeführt wurde, geboten.

In der Abbildung 3 sind Verabreichungswege der verordneten Arzneistoffe dargestellt.

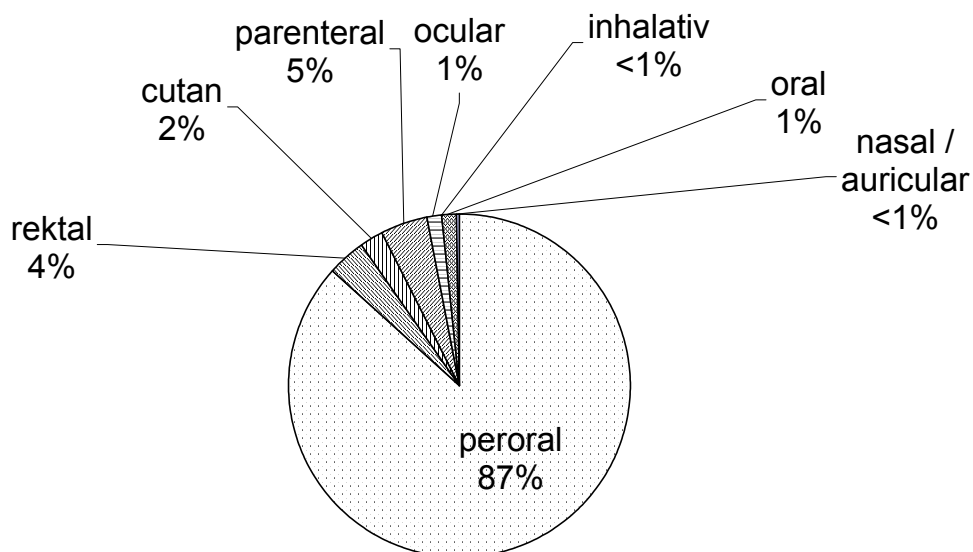


Abbildung 3: Applikationswege der Verordnungen

In fast 90 % der Verordnungen werden Zubereitungen zur peroralen Gabe verschrieben, während das in Deutschland als „klassische Kinderarzneiform“ vermutete Suppositorium bei nur 4 % rektalen Darreichungsformen ein Nischendasein führt. Erfreulich ist darüber hinaus die mit 5 % sehr geringe Verwendung von Parenteralia, die auf Grund ihrer schmerzhaften Applikation wenig geeignete Arzneiformen für Kinder darstellen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die parenterale Gabe bei Früh- und Neugeborenen den bevorzugten Applikationsweg darstellt.

Eine weitere Aufteilung der peroralen Zubereitung auf die jeweiligen Arzneiformen ist in der Abbildung 4 dargestellt.

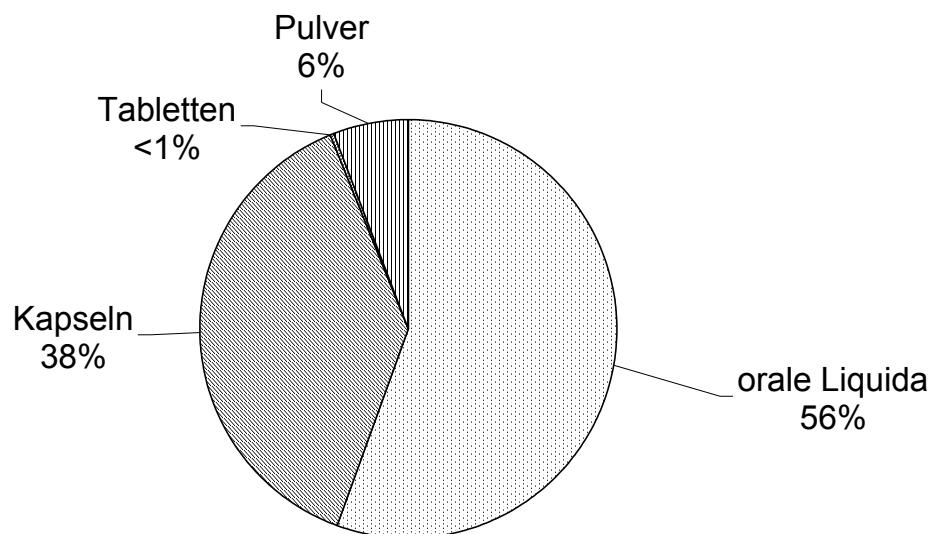


Abbildung 4: Arzneiformen der peroralen verabreichten Verordnungen

Mehr als die Hälfte der peroralen Verordnungen entfallen auf die oralen Liquida, wie Tropfen, Lösungen, Suspensionen oder Säfte. 38 % stellen Kapseln dar, die im Zusammenhang mit der pädiatrischen Pharmakotherapie jedoch nicht unbedingt als monolithische Arzneiform einzustufen sind. Üblicherweise wird die Kapsel vor der Anwendung geöffnet und der enthaltene Inhalt dem Kind verabreicht. Es handelt sich also um eine spezielle Konfektionierung eines abgeteilten Pulvers. Pulver selbst machen noch knapp 6 % der peroralen Verordnungen aus, während Tabletten in weniger als 1 % der Verordnungen verschrieben werden.

Eine altersbezogene Auswertung der verordneten Darreichungsform erlaubt einen Vergleich mit dem „Formulations of Choice“ reflection paper [2] der europäischen Zulassungsbehörde EMA. Eine tabellarische Übersicht ist der Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Vergleich zwischen „Formulations of Choice“ [2] und den Ergebnissen der Studie bei peroraler Applikation. Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Verordnungen innerhalb der jeweiligen Altersgruppe, wobei für Frühgeborene und Jugendliche die Datenlage zu gering ist, um belastbare Daten zu nennen. In Klammern wird die Eignung der Arzneiform entsprechend den „Formulations of Choice“ angegeben.

	<i>Frühgeborene Kinder</i>	<i>Neugeborene Kinder (0-28T)</i>	<i>Kleinkinder (1M-2J)</i>	<i>Vorschulkinder (2-5J)</i>	<i>Schulkinder (6-11J)</i>	<i>Jugendliche (12-16/18J)</i>
Lösung / Tropfen	0	21,4 (4)	8,2 (5)	13,0 (5)	18,5 (4)	38,1
Emulsion / Suspension	0	0,8 (3)	0,2 (4)	1,1 (5)	0,0 (4)	0,0
Pulver / Multipartikuläre Arzneiformen	50	22,2 (2)	19,2 (2)	10,9 (4)	7,4 (4)	23,8
Kapseln zum Ausfüllen	50	38,3 (2)	60,1 (2)	46,7 (4)	48,1 (4)	23,8
Kapseln, monolithisch	0	0,0 (1)	0,0 (1)	0,0 (2)	0,0 (4)	0,0
Tabletten	0	0,0 (1)	0,2 (1)	1,1 (3)	0,0 (4)	0,0

1: nicht geeignet; 2: unter Vorbehalt geeignet; 3: geeignet; 4: bevorzugt geeignet; 5: Arzneiform der Wahl

Dabei ist zu beachten, dass die „Formulations of Choice“ nicht das Mögliche auf empirischer Basis, sondern das Wünschenswerte ausgehend von Expertenmeinungen wiedergeben. Entgegen deren deutlicher Empfehlung, bis zu einem Alter von 2 Jahren vornehmlich orale Liquida zu verabreichen, wurden von den die Verordnung ausführenden Apothekern die Arzneiformen Pulver und Kapseln gewählt. Ein Grund könnte die Sorge vor einer geringeren Stabilität der Arzneistoffe in flüssigen Zubereitungen sein. Auch die Herstellung von flüssigen Zubereitungen könnte ein Grund für ihre geringe Verbreitung sein. Lösungen lassen sich noch sehr leicht herstellen. Ist der Arzneistoff jedoch schlecht wasserlöslich, wird die aufwändige Herstellung einer Suspension fast unumgänglich. Dabei ergibt sich, in Abhängigkeit von Suspensionsmedium und Wirkstoff für fast jede Rezeptur ein anderer Herstellungsgang. Da die Kapsel als Routine-Arzneiform in Krankenhausapotheken verwendet wird, wobei die Herstellung weitgehend unabhängig vom verwendeten Arzneistoff erfolgt, wird vermutlich eher auf diese Darreichungsform zurückgegriffen, als dass ein Herstellungsgang für jede einzelne Suspension entwickelt wird.

Mit der Herstellung eines Suspensionsvehikels geht ein erhöhter Bedarf an Hilfsstoffen einher. Als Kapselfüllmittel finden in der Regel Mannitol oder Lactose und Aerosil Verwendung, die in Form einer fertigen Mischung vorrätig gehalten werden können. Suspensionsvehikel weisen eine komplexere Zusammensetzung auf und benötigen daher eine größere Anzahl verschiedener Hilfsstoffe. Auch ist die Herstellung eines universellen Suspensionsmediums auf Vorrat nicht ohne weiteres möglich. Einen entsprechenden Vorschlag machten Bruns und Lemcke, aus dem jedoch wieder die aufwändige Entwicklungsarbeit und Herstellung ersichtlich wird [27].

3.1.4. Detailauswertung diuretischer Arzneistoffe

Abgesehen von dem bisher gegebenen Überblick zur pädiatrischen Pharmakotherapie ist es auch möglich, aus den erhaltenen Daten Detailauswertungen für einzelne Arzneistoffe anzufertigen. Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, zeigt sich der größte Bedarf für kindgerechte Arzneizubereitungen für die Arzneistoffgruppe der Diuretika. Der Tabelle 4 ist dabei zu entnehmen, dass insbesondere die Arzneistoffe Hydrochlorothiazid und Spironolacton als Rezeptur verordnet werden, während Furosemid im Vergleich deutlich seltener verordnet wird. Eine exemplarische Detailauswertung erfolgt nun jeweils separat für die diuretischen Arzneistoffe Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Furosemid.

3.1.4.1. Hydrochlorothiazid

Die Abbildung 5 zeigt die Anteile der einzelnen Arzneiformen an den Hydrochlorothiazid-Verordnungen.

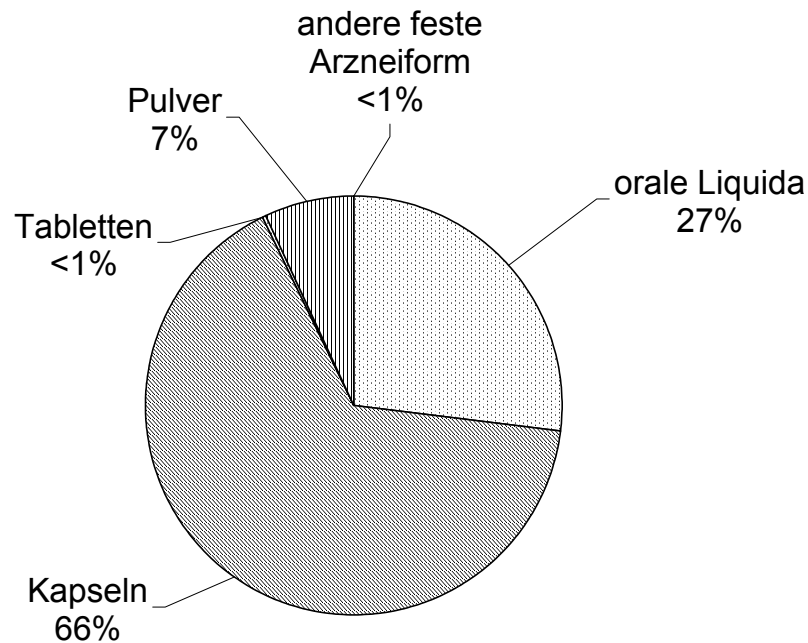


Abbildung 5: Anteile der verschiedenen Arzneiformen an den Hydrochlorothiazid-Verordnungen (n = 378)

27 % aller Verordnungen wurden als flüssige orale Zubereitungen ausgeführt. Kapseln dominieren jedoch mit knapp 66 % und ergeben, unter der Annahme, dass sie vor der Anwendung ausgefüllt werden, zusammen mit den rund 7 %, die auf die abgeteilten Pulver entfallen, einen Anteil von fast 73 % für die multipartikulären festen Arzneiformen. Die übrigen Arzneiformen einschließlich der Tabletten sind nur marginal vertreten.

Im Rahmen der Auswertung konnten 21 verschiedene Einzeldosen zwischen 0,25 mg und 7 mg bei den abgegebenen Hydrochlorothiazid-Rezepturen ermittelt werden.

In der Abbildung 6 ist die Verteilung der Verordnungen auf die verschiedenen Altersklassen der Patienten dargestellt.

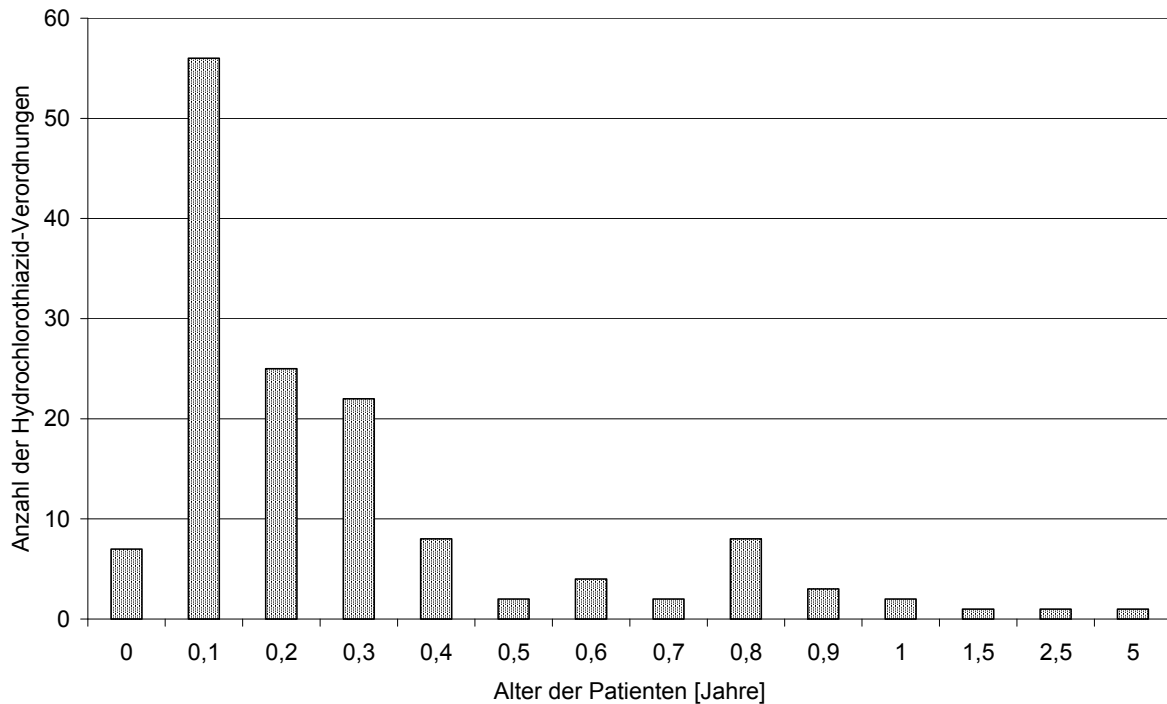


Abbildung 6: Verteilung der Hydrochlorothiazid-Rezepturarzneimittel-Verordnungen über die verschiedenen Altersgruppen (n = 142)

Auffällig ist das Alter behandelten Kinder. Fast alle Verordnungen entfallen auf Kleinkinder und Neugeborene, für Kinder über zwei Jahren gab es weniger als 1 % der Hydrochlorothiazid-Verordnungen. In Bezug auf die Verteilung der Arzneiformen bedeutet dies, dass nur rund ein Drittel der Verordnungen in einer altersgerechten flüssigen Darreichungsform ausgeführt wurden. Im Gegenschluss bedeutet dies, dass erschreckende 70 % der behandelten Kinder aus pharmazeutisch-technologischer Sicht nicht *lege-artis* versorgt werden.

Aus der auffälligen Altersverteilung ergibt sich die Frage nach der Therapie älterer Kinder. Möglicherweise werden ältere Kindern nach einer stationären Initialbehandlung ambulant weiterversorgt, weshalb sich die Verordnungen in der vorliegenden Erhebung nicht niederschlagen. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass ältere Kinder eventuell nicht mehr auf Rezepturarzneimittel angewiesen sind. Die geringstdosierte Hydrochlorothiazid-Tablette, die als Fertigarzneimittel in Deutschland verfügbar ist, enthält 12,5 mg Arzneistoff und ist teilbar, so dass eine Einzeldosis von 6,25 mg zugänglich ist. Diese Menge entspricht einer Einzeldosis für Kinder mit einem Körpergewicht von 5 bis 6 kg.

Eine genaue Betrachtung der Dosierung des Arzneistoffs ermöglicht die Abbildung 7.

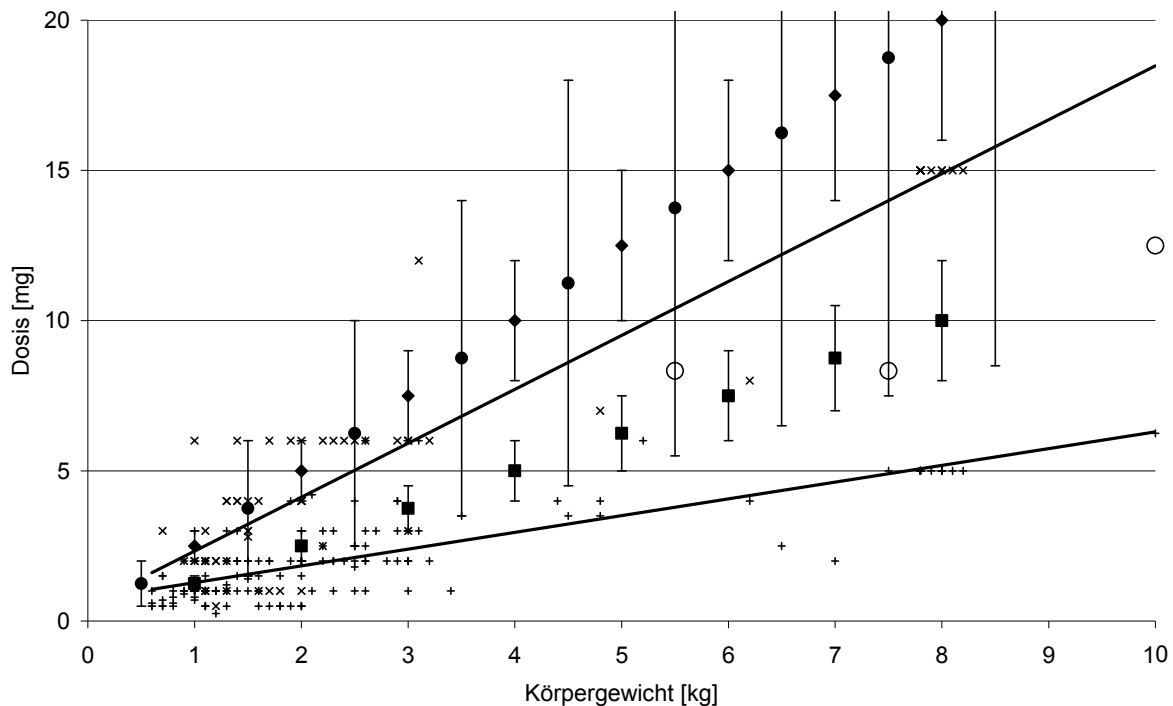


Abbildung 7: Hydrochlorothiazid-Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht des Patienten und die Dosierungsempfehlungen in der Literatur (n = 166);
 + Einzeldosierung dieser Studie, x Tagesdosierung dieser Studie sowie deren jeweilige Linearisierung —;

Literaturangaben nach (mittlere Dosis und Dosisbereich, soweit angegeben):

- Pädiatrische Dosistabellen, Einzeldosis=Tagesdosis [28];
- Fakten! Arzneimittel in der Pädiatrie, Einzeldosis=Tagesdosis [29];
- Einzeldosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter [30];
- ◆ Tagesdosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter [30]

Aufgetragen sind die Dosis gegen das Körpergewicht sowohl der in der Studie erhobenen Daten in Einzel- und Tagesdosen als auch der direkte Vergleich mit entsprechenden Dosierungsempfehlungen aus der Literatur. Nahezu alle Patienten erhielten zwei Einzeldosen am Tag. Die Linearisierung der Daten zeigt eine Übereinstimmung mit der Dosierungsempfehlung nach Ankermann und Fölster-Holst [30]. Unabhängig davon ergaben sich jedoch auch Dosierungsunterschiede von bis zu 600 % bezogen auf die Tagesdosis, so z. B. bei einem Körpergewicht von 2 kg, bei dem die Dosierung von 1 mg bis 6 mg reicht.

Außerdem ergeben sich einige auffällige Häufungen gleicher Dosen bei unterschiedlichem Körpergewicht. Bei einem Körpergewicht zwischen 1 kg und 3,5 kg beträgt die Dosierung in einigen Fällen 6 mg am Tag. Ein ähnliches Muster findet sich bei der Einzeldosis im gleichen Körpergewichtsbereich mit 2 mg Dosen. Ein möglicher Grund wird das Vorhandensein von Kapseln einer bestimmten Dosierung in der Krankenhausapotheke sein. Unabhängig von der tatsächlich

benötigten Dosis verführt dies den behandelnden Arzt dazu, die „vorhandene“ Dosierung zu verordnen. Ob es sich hier um eine optimale Dosierung handelt, darf sicher bezweifelt werden.

Der Umkehrschluss, eine solche Dosierung erfolge außerhalb von anerkannten Dosierungsempfehlungen, ist jedoch nicht zulässig. Grund dafür sind die deutlich variierenden Dosierungsempfehlungen in der Literatur. Während sich die Angaben aus [30] wie oben beschrieben gut mit unseren Ergebnissen korrelieren lassen, wird in [28] die Gabe der Tagesdosis in einer Einzelgabe empfohlen. Diese Dosierung entspricht in etwa einer Einzeldosis nach Ankermann und Fölster-Holst [30]. Ebenfalls als Einzeldosis soll die Tagesdosierung nach Renner [29] gegeben werden. Allerdings entspricht die Einzeldosis hier eher der Tagesdosierung nach [30], allerdings mit einer doppelt so weiten Dosisbreite.

Die divergierenden Angaben zur Dosierung von Hydrochlorothiazid in der Pädiatrie müssen als Indiz für mangelndes Wissen um die korrekte Dosierung des Arzneistoffs im Kindesalter gewertet werden. Sicherlich ist die nötige Dosierung auch von der Indikation, in welcher der Arzneistoff verwendet wird, abhängig. Die Dosierungsempfehlungen spiegeln dieses Erfordernis jedoch bislang nur unzureichend wieder.

Im Rahmen unserer Erhebung fanden wir insgesamt 17 verschiedene Indikationen. So wird Hydrochlorothiazid in der Pädiatrie beispielsweise mit den Indikationen bronchopulmonale Dysplasie, pulmonaler Hypertonus, Diabetes insipidus renalis, Herzinsuffizienz, Ventrikelseptumdefekt oder auch Nephrektomie eingesetzt. Bei einer solchen Vielfalt an Indikationen sind differenzierte Dosierungen zu erwarten.

3.1.4.2. Spironolacton

Die Verteilung der Arzneiformen auf die Verordnungen von Spironolacton lässt sich der Abbildung 8 entnehmen.

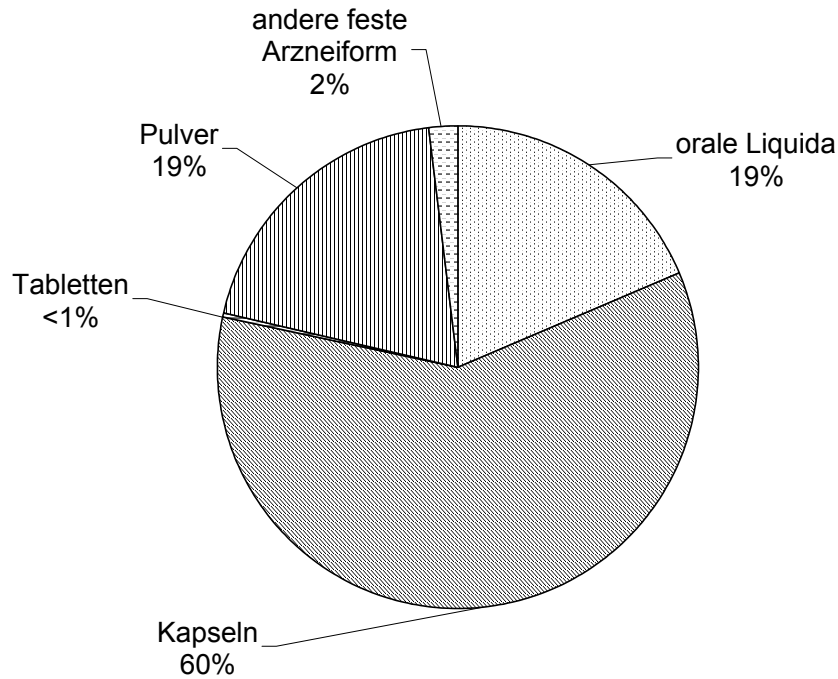


Abbildung 8: Anteile der verschiedenen Arzneiformen an den Spironolacton-Verordnungen (n = 370)

Auf 19 % der Verordnungen erfolgte die Abgabe einer flüssigen Zubereitung, alle übrigen Verordnungen erfolgten als feste Arzneiform, wobei die Kapseln mit 60 % den Hauptteil ausmachen. Unter der Annahme, dass auch diese Kapseln vor der Applikation ausgefüllt werden, werden rund vier Fünftel der Rezepturen als multipartikuläre feste Arzneiform gegeben.

Im Rahmen der Auswertung konnten 29 verschiedene Einzeldosen zwischen 0,5 mg und 40 mg bei den abgegebenen Spironolacton-Rezepturen gezählt werden.

Die Altersstruktur der mit Spironolacton behandelten Patienten ist der Abbildung 9 zu entnehmen.

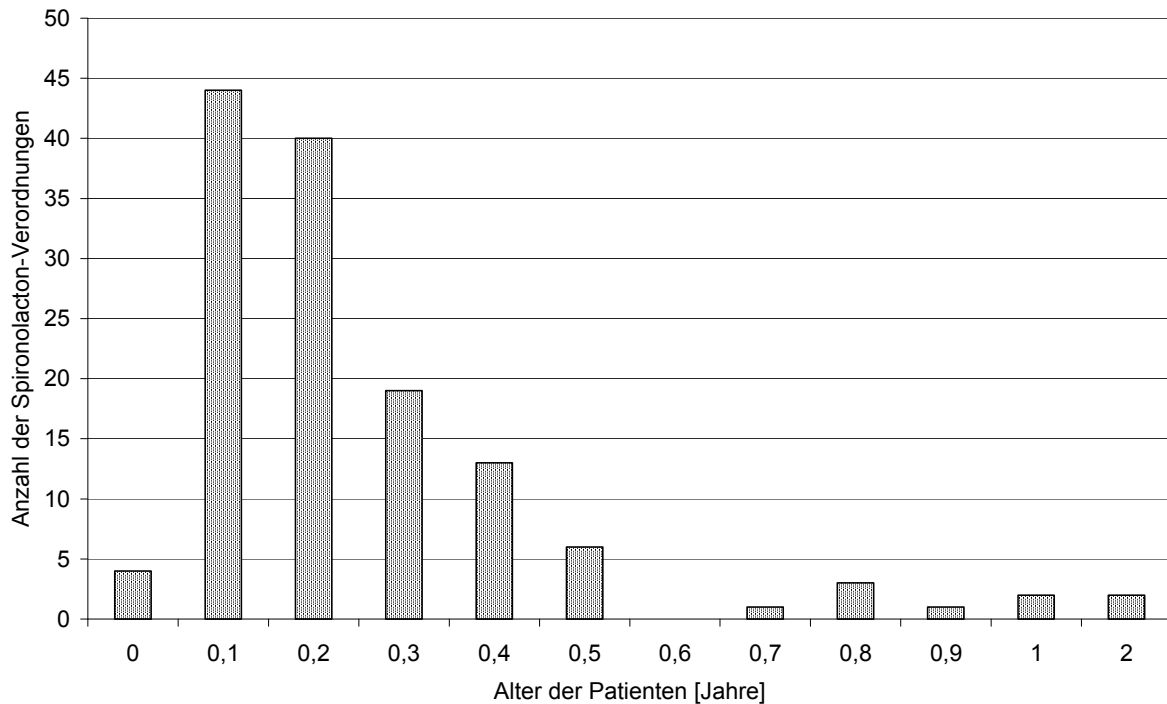


Abbildung 9: Verteilung der Spironolacton-Verordnungen über die verschiedenen Altersgruppen (n = 135)

Wie die Abbildung zeigt, werden ausschließlich Neugeborene und Kleinkinder mit Rezeptur Arzneimitteln mit Spironolacton behandelt. Unter Berücksichtigung der Empfehlung der EMEA zu pädiatrischen Arzneiformen [2] zeigt sich auch am Beispiel des Spironolactons die Wahl einer für die behandelte Altersgruppe nicht idealen Arzneiform. Auffällig ist, dass der Anteil flüssiger Zubereitungen geringer ist als bei Hydrochlorothiazid. Somit werden 80 % der behandelten Kinder mit einer ungeeigneten Darreichungsform versorgt.

Dem Vergleich zwischen verordneten Dosierungen und den Dosierungsempfehlungen aus der Literatur dient die Abbildung 10.

Der Auftragung von Dosisstärke in Milligramm und Körpermasse in Kilogramm können mehrere Informationen entnommen werden.

Die in der Studie ermittelte Dosierung deckt sich hinsichtlich der Tagesdosierung mit den Empfehlungen bezüglich der Dauerdosierung des Spironolactons laut [28], [29] und [30]. Auch die höhere Initialdosis analog der Empfehlung nach Harnack [28] ist an einzelnen Dosen erkennbar.

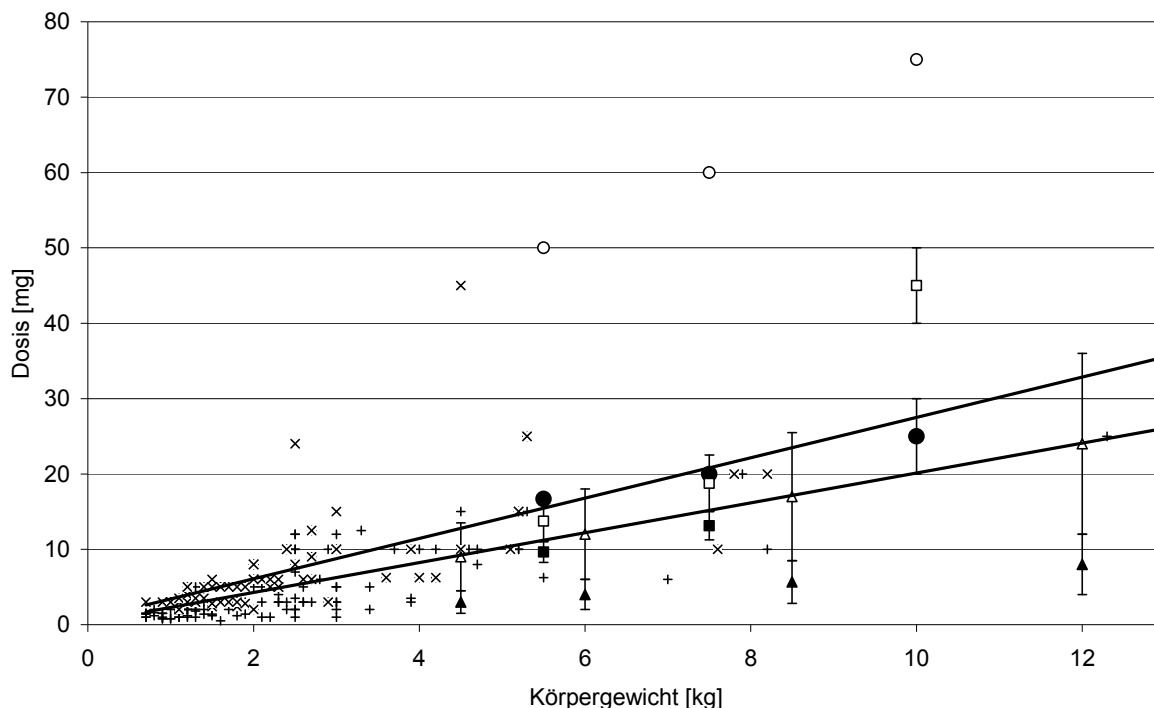


Abbildung 10: Spironolacton-Dosierung in Bezug auf das Körpergewicht des Patienten im Vergleich mit verschiedenen Dosierungsempfehlungen aus der Literatur (n = 165);

ED = Einzeldosis, TD = Tagesdosis, DT = Dauertherapie, IT = Initialtherapie;
 + Einzeldosierung dieser Studie, x Tagesdosierung dieser Studie sowie deren jeweilige Linearisierung —;

Literaturangaben nach (mittlere Dosis und Dosisbereich, soweit angegeben):

- Pädiatrische Dosistabellen, Initialtherapie, Einzeldosis=Tagesdosis [28];
- Pädiatrische Dosistabellen, Dauertherapie, Einzeldosis=Tagesdosis [28];
- Fakten! Arzneimittel in der Pädiatrie, Initialtherapie, Einzeldosis=Tagesdosis [29];
- Fakten! Arzneimittel in der Pädiatrie, Dauertherapie, Einzeldosis=Tagesdosis [29];
- ▲ Einzeldosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter [30];
- △ Tagesdosis nach Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter [30]

Aus den gewonnenen Daten kann gesehen werden, dass in der therapeutischen Praxis mehrere Dosierungsempfehlungen verwendet werden. Diese Empfehlungen weisen Unterschiede auf, die am deutlichsten bei den Angaben zur Initialdosis auffallen.

Wie der Auftragsung auch zu entnehmen ist, wird die Tagesdosis meistens als Einzeldosis gegeben. Nur vereinzelt wird die Tagesdosis über mehrere Dosen verteilt. Besonders deutlich kann dies an der Linearisierung der Einzel- bzw. Tagesdosierung gesehen werden.

3.1.4.3. Furosemid

Mit 96 ausgefüllten Verordnungsblättern ist die Datenlage für diesen Arzneistoff deutlich schlechter als für die beiden bisher besprochenen Diuretika.

Die Verteilung der Verordnungen auf die Darreichungsformen zeigt die Abbildung 11.

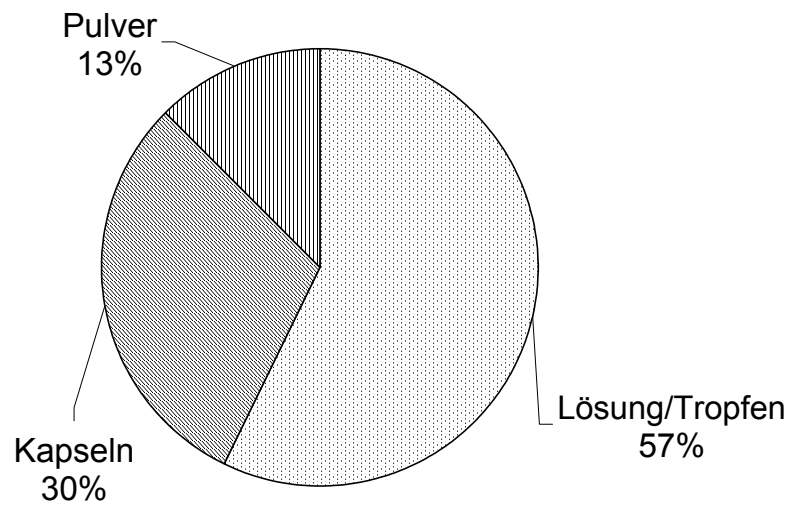


Abbildung 11: Arzneiformen, die für den verordneten Arzneistoff Furosemid verwendet ausgeführt wurden (n = 96)

Die Furosemid-Verordnungen wurden mehrheitlich als Lösungen oder Tropfen ausgeführt. Auf 30 % der Verordnungen wurden Kapseln abgegeben, die restlichen 13 % wurden als Pulver dispensiert. Hier ist, im Vergleich zu Hydrochlorothiazid und Spironolacton, eine altersangepasste Wahl der Arzneiform deutlich zu erkennen. Ursächlich dafür könnte die Veröffentlichung der Rezeptur einer konservierten und einer unkonservierten Furosemid-Lösung im Neuen Rezeptur-Formularium sein [31, 32]. Das Vorliegen einer solchen Standardrezeptur ermöglicht die qualitätsgesicherte Herstellung der Zubereitung. Hierdurch entfällt die Sorge vor Instabilitäten in der wässrigen Lösung, was sich in der zahlreichen Anwendung der Rezeptur niederschlägt. Der Anteil flüssiger Zubereitungen ist für Furosemid mit 57 % deutlich höher als bei den Arzneistoffen Hydrochlorothiazid mit 27 % und Spironolacton mit 19 %. Allein die Veröffentlichung einer validierten Rezeptur verbessert also merklich die Versorgung von Kindern mit Arzneimitteln.

Im Rahmen der Auswertung konnten 11 verschiedene Einzeldosen zwischen 0,5 mg und 10 mg bei den abgegebenen Furosemid-Rezepturen gezählt werden. Es wurden 6 verschiedenen konzentrierte Lösungen von 1 mg/mL bis 10 mg/mL hergestellt. Die festen einzeldosierten Arzneiformen wurden in 9 verschiedenen Dosierungen von 0,5 mg bis 8 mg ausgeführt.

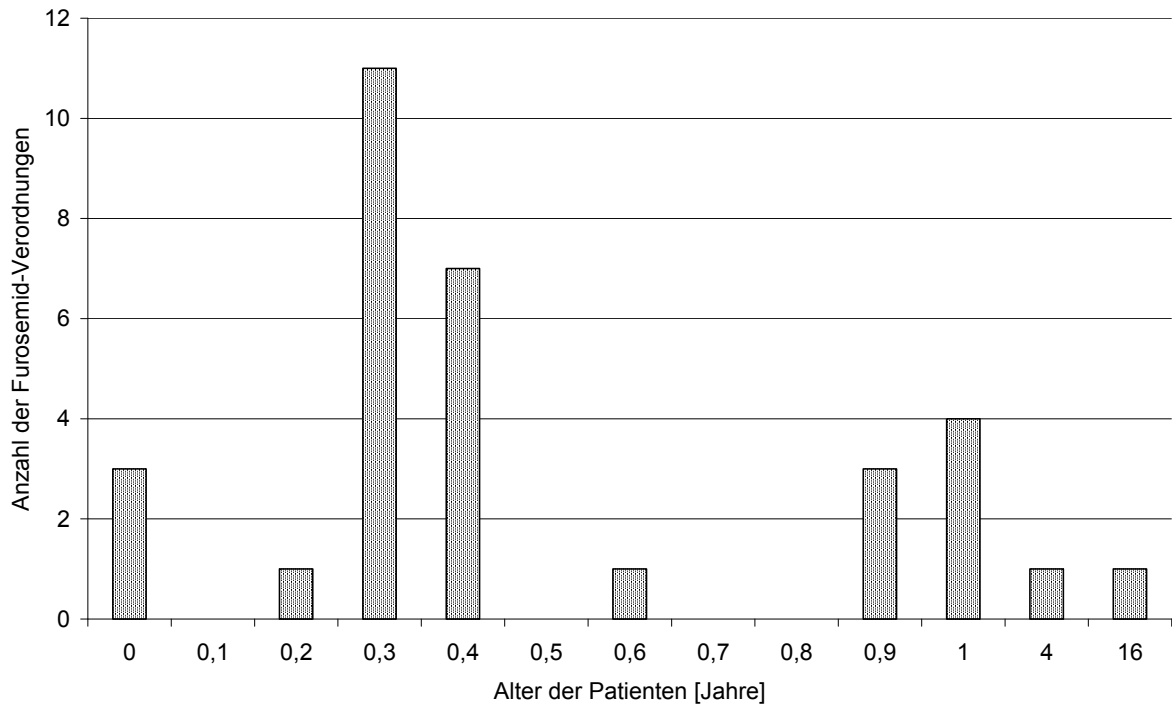


Abbildung 12: Verteilung der Furosemid-Verordnungen über die verschiedenen Altersgruppen (n = 32)

Wie aus der Abbildung 12 zu ersehen ist, sind über 90 % der Empfänger von Furosemid-Verordnungen ein Jahr oder jünger. Anhand des hohen Anteils von flüssigen Darreichungsformen für den Wirkstoff kann daher gefolgert werden, dass bereits über die Hälfte der Kinder, die mit Furosemid therapiert werden, mit einer altersgerechten Darreichungsform versorgt werden.

Es bleibt zu hoffen, dass die Furosemid-Lösung des NRF sukzessive die festen Darreichungsformen verdrängt, so dass künftig alle Kinder altersgerecht versorgt werden können.

Für eine Übersicht über die verwendeten Dosierungen bei Furosemid liegen auf Grund der deutlich selteneren Verordnung als bei den beiden anderen Diuretika leider zu wenig entsprechend ausgefüllte Verordnungsblätter vor.

3.2. Bisherige Zubereitungen diuretischer Wirkstoffe für die Pädiatrie

3.2.1. Hydrochlorothiazid

Das Thiazid-Diuretikum Hydrochlorothiazid ist mit einer Löslichkeit von 0,06 g / 100 mL schlecht wasserlöslich [33]. Maximale Stabilität zeigt die Substanz bei einem pH-Wert von 7,2, wogegen sie bei einem pH-Wert von 2,7 die maximale Zersetzungsgeschwindigkeit aufweist. Protonenkatalysiert hydrolysiert die Substanz zu 4-Amino-6-chlor-1,3-benzodisulfonamid und Formaldehyd (Abb. 13) [34].

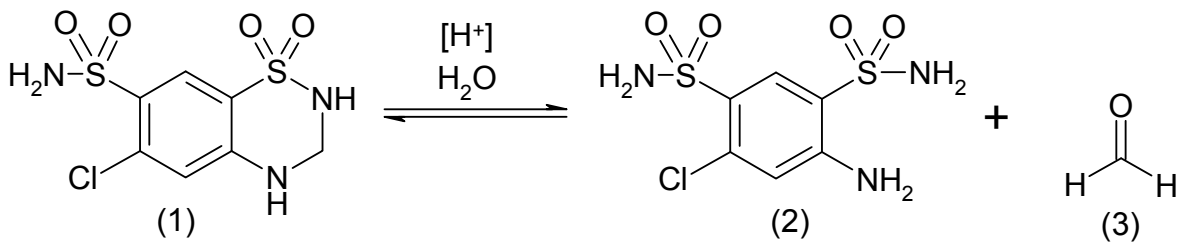


Abbildung 13: Protonenkatalysierte Hydrolyse von Hydrochlorothiazid (1) zu 4-Amino-6-chlor-1,3-benzodisulfonamid (2) und Formaldehyd (3) (nach [34])

Der Benetzungswinkel von Hydrochlorothiazid mit Wasser wurde mit $51,7 \pm 5,2^\circ$ ($n = 5$) bestimmt. Ein Benetzungswinkel $< 90^\circ$ zeigt eine gute Benetzbarkeit an. Der Arzneistoff Paracetamol, der in pädiatrischen Suspensionszubereitungen angeboten wird, weist einen Benetzungswinkel von $51,8 \pm 2,0^\circ$ ($n = 5$) auf. Die Herstellung einer Hydrochlorothiazid-Suspension sollte somit möglich sein.

3.2.1.1. Kapseln

Kapseln sind aus mehreren Gründen die bevorzugte perorale Arzneiform im Rahmen einer rezepturmäßigen Herstellung eines Arzneimittels. Feste Arzneiformen zeigen in der Regel eine höhere Arzneistoffstabilität als flüssige Arzneiformen. Weiterhin ist die Herstellung von Kapseln einfach und rasch zu bewerkstelligen. Rezepturstoffe oder feste Fertigarzneimittel können so in kurzer Zeit auf geringere Einzeldosen „verdünnt“ werden. Als nachteilig muss jedoch die schwierige Einnahme aufgeführt werden, die diese Arzneiform auszeichnet. Die EMA betrachtet sie daher für alle Kinder unter etwa sechs Jahren als ungeeignet. Ungeachtet dessen werden gerade auch für Kinder in dieser Altersgruppe Kapseln angefertigt, die dann jedoch vor der Verabreichung ausgefüllt werden. Die Kapselfüllung stellt dann die eigentliche Arzneizubereitung dar, während die Kapselhülle als reine Verpackung zu betrachten ist. Kapseln zum Ausfüllen entsprechen somit der Arzneiform der abgeteilten Pulver.

Diese werden in den „Formulations of Choice“ erst ab einem Alter von zwei Jahren als geeignet eingestuft.

Auf Grund ihrer Bedeutung im Rezepturbereich führte das Zentrallabor der deutschen Apotheker im vierten Quartal 2005 einen Rezepturringversuch zur Herstellung von Hydrochlorothiazid-Kapseln durch. Im Vorfeld dieses Ringversuches wurden eigene Untersuchungen zur Qualität von Hydrochlorothiazid-Kapseln der Dosierstärken 1,3 mg, 2,0 mg und 10,0 mg durchgeführt.

Die Abbildung 14 stellt die die Abweichungen der einzelnen Kapseln sowohl hinsichtlich der Masse der Kapselfüllung von der Durchschnittsmasse als auch, soweit bestimmt, des Arzneistoffgehaltes vom Sollgehalt dieser Kapselchargen dar. Die Masse der Kapselfüllung wurde bei allen Kapseln bestimmt, der Arzneistoffgehalt entsprechend der Monographie 2.9.40 des europäischen Arzneibuchs bei zehn zufällig gewählten Kapseln.

Deutlich zu erkennen ist der systematische Mindergehalt der erhaltenen Kapseln. Dieser fällt relativ betrachtet bei den geringstdosierten Kapseln mit 1,3 mg Wirkstoff am Höchsten aus. Obwohl einzelne Kapselfüllungen überdurchschnittlich schwer sind, ist der Arzneistoffgehalt zu gering. Dies erklärt sich aus der inhomogenen Verteilung des Arzneistoffes in der Pulvermischung der Kapselfüllung. Die Korrelation zwischen dem Wirkstoffgehalt und der Masse der Kapselfüllung war mit Korrelationskoeffizienten von $r = 0,63$ (Kapseln mit 10 mg Arzneistoff), $r = 0,75$ (Kapseln mit 2 mg Arzneistoff) und $r = 0,86$ (Kapseln mit 1,3 mg Arzneistoff) schlecht. Trotz einer zu hohen Masse kann dagegen nicht immer auf einen Mindergehalt geschlossen werden, so haben beispielsweise die Kapseln Nummer 8 und 20 der Charge mit 2,0 mg Hydrochlorothiazid eine ähnliche Massenabweichung von rund 2 %. Der Gehalt der Kapsel Nummer 8 ist allerdings 2 % zu gering, während der Gehalt der Kapsel 20 mehr als 2 % zu hoch ist.

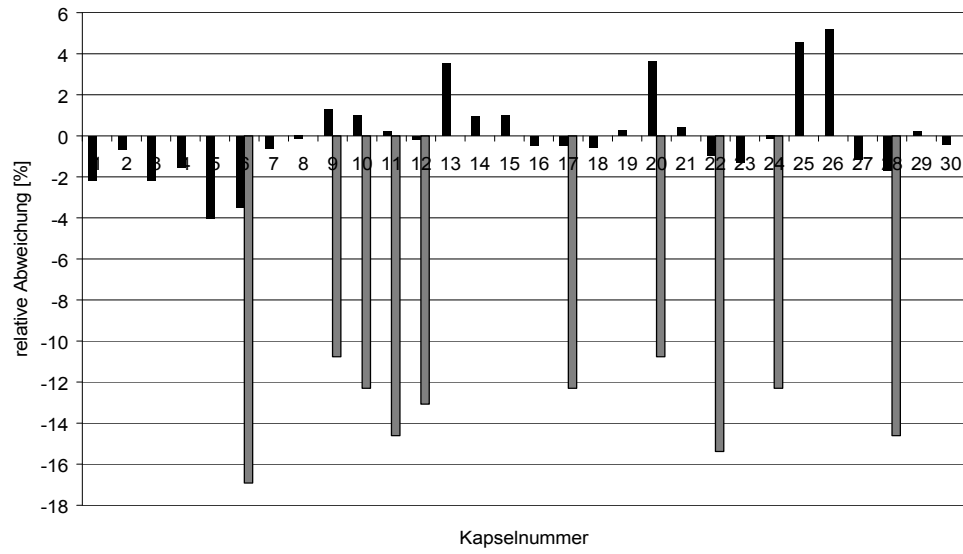
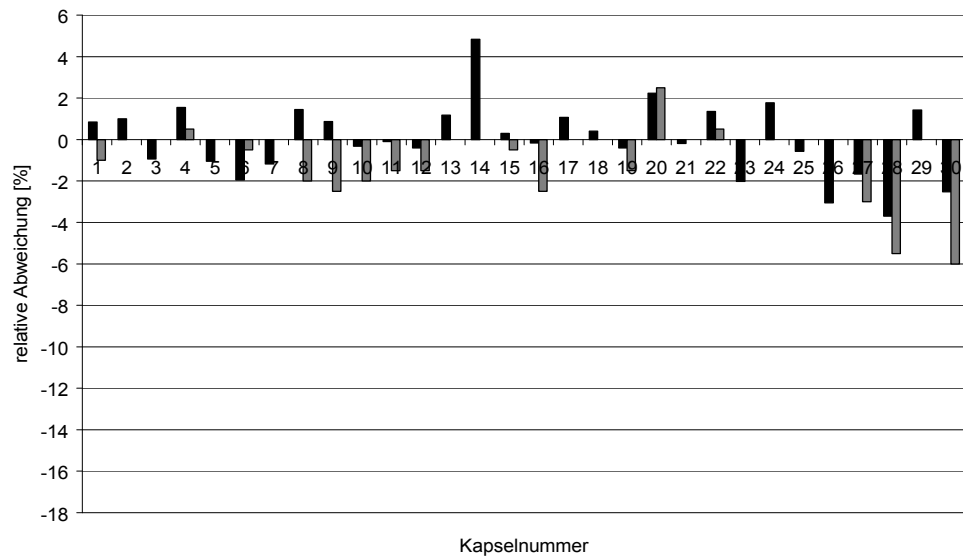
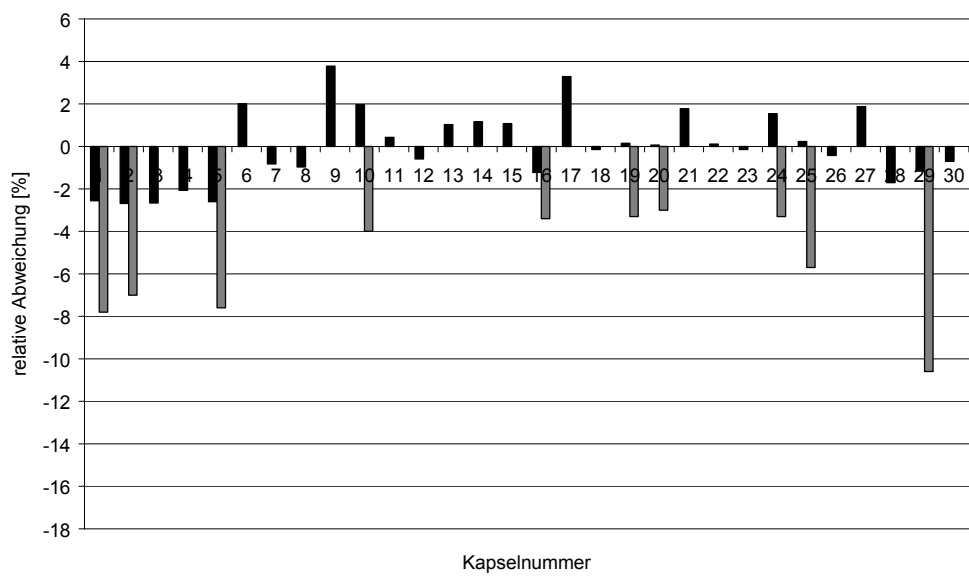
A**B****C**

Abbildung 14: Relative Abweichung von Gehalt (■) und Masse (■) der Kapselfüllung der Hydrochlorothiazid-Kapseln mit 1,3 mg (A), 2,0 mg (B) und 10,0 mg (C) Wirkstoff

3.2.1.1.1. Kapseln NRF 26.3. (2005)

Etwa zeitgleich mit der Durchführung des Ringversuches zur Herstellung von Hydrochlorothiazid-Kapseln veröffentlichte das NRF die Monographie „Hydrochlorothiazid-Kapseln 2 mg / 5 mg / 10 mg (NRF 26.3.)“ [35].

Gegenüber der bisher üblichen Herstelltechnik nach der Methode B der DAC-Anlage G hat sich die Herstellung nach der neuen NRF-Monographie 26.3. deutlich verändert. An die Stelle einer Pulververreibung ist das Imprägnieren des Füllstoffes mit einer acetonischen Wirkstofflösung getreten. Die Herstellung der Füllstoffmischung wird ausführlich beschrieben. Vor deren Weiterverarbeitung werden im Rahmen einer Inprozesskontrolle sowohl Aussehen und Geruch, als auch die Schüttdichte bestimmt und somit die Beschaffenheit des Füllmittels definiert. Dies ist insofern wichtig, als bei der eigentlichen Kapselherstellung wiederholt darauf geprüft wird, dass das erhaltene Pulver „in der Beschaffenheit dem Füllmittel entspricht“. Nach Ermittlung des Kalibriervolumens wird nun die benötigte Füllmittelmenge in zwei gleiche Teile geteilt und das Hydrochlorothiazid in einer der Wirkstoffmasse angepassten Menge Aceton gelöst. Die erste Portion Füllmittel wird mit dieser Wirkstofflösung locker verrieben. Nachdem der Acetongeruch verflogen ist, wird die erste Inprozesskontrolle des erhaltenen Pulvers durchgeführt. Mit einer weiteren Portion Aceton werden Schale und Pistill abgespült, das Aceton wird mit dem zweiten Füllmittelteil wie oben verrieben und geprüft. Nun werden die Ansätze vereinigt und ggf. mit weiterem Füllmittel zum Kalibriervolumen ergänzt, verrieben und erneut geprüft. Hier wird erstmals auf die visuelle Prüfung auf eine Beschaffenheit der Pulvermischung entsprechend dem Füllmittel verzichtet.

Die aufwändige Herstellung unter dreimaliger Bestimmung der Schüttdichte führt zu einer Herstellzeit von 1,5 bis 2 Stunden. Eine Herstellung nach Methode B der DAC-Anlage G hingegen nimmt nur 30 bis 40 Minuten in Anspruch. Die behauptete Zeitersparnis [36] konnte nicht bestätigt werden. Ein möglicher Grund ist, dass die Beschreibung der Inprozesskontrollen möglicherweise so ausgelegt wurde, dass die Schüttdichte nicht erneut geprüft werden muss. Dies brächte sicherlich eine Zeitersparnis mit sich. Eine Beschleunigung der Herstellung gegenüber der „klassischen“ Methode ist dennoch unwahrscheinlich.

Die Ermittlung der Schüttdichte ist aus einem weiteren Grund problematisch. Von insgesamt neun Bestimmungen der Schüttdichte, sowohl mit wirkstofffreiem Füllmittel als auch als Inprozesskontrolle während der weiteren Herstellung, wurde

der vorgegebene Bereich nur ein Mal eingehalten. Die übrigen Werte lagen um bis zu 22 % über dem oberen Grenzwert. Von daher erscheinen die Grenzen der zulässigen Schüttdichte im NRF ungünstig gewählt zu sein.

Die Abbildung 15 zeigt den Gehalt der in den Dosierungen 2 mg, 5 mg und 10 mg hergestellten Kapseln. Jede der dieser Dosierungen wurde sowohl mit einer Lactose-Aerosil-Mischung als auch mit einer Mannitol-Aerosil-Mischung als Füllmittel nach der Methode B der DAC Anlage G und nach der Monographie NRF 26.3. (2005) hergestellt.

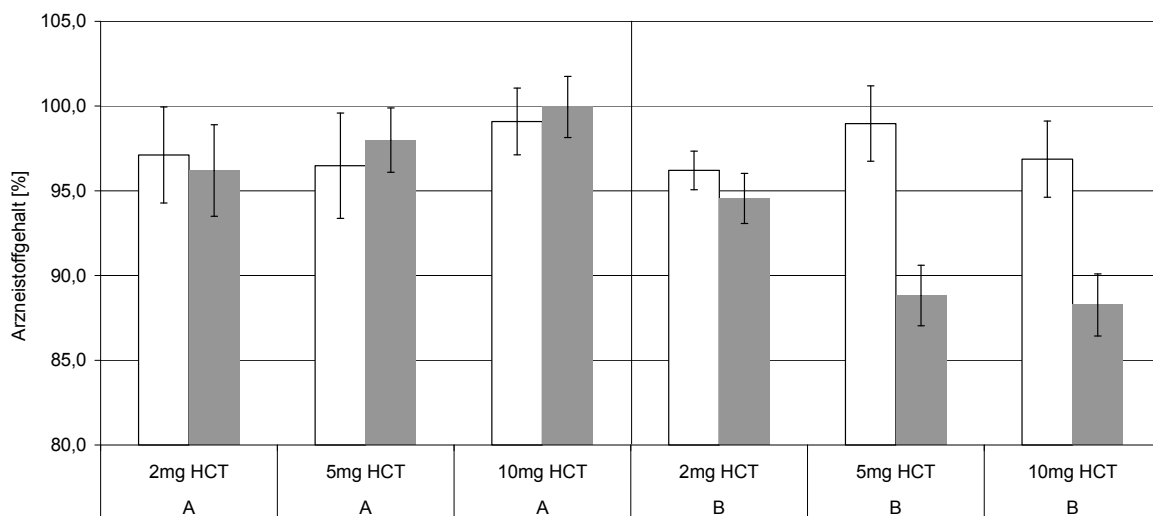


Abbildung 15: Prozentualer Gehalt von Hydrochlorothiazid-Kapseln, die in unterschiedlichen Dosierungen nach unterschiedlichen Herstellvorschriften unter Verwendung verschiedener Füllstoffmischungen hergestellt wurden. MW ± VB, $\alpha = 0,05$, n = 10

Füllstoffe: A Lactose-Monohydrat / Aerosil (99,5/0,5), B Mannitol / Aerosil (99,5/0,5)
 Herstellvorschriften: □ DAC Anlage G Methode B, ■ NRF 26.3. (2005)

Werden Kapseln auf Basis einer Füllstoffmischung aus Lactose-Monohydrat und hochdisperssem Siliziumdioxid hergestellt, unterscheiden sich die nach unterschiedlichen Herstellvorschriften hergestellten Kapseln hinsichtlich ihres Wirkstoffgehaltes praktisch nicht. Ein Gehalt zwischen 95 % und 100 % des Sollgehaltes wird erreicht, wobei die geringer dosierten Kapseln etwas schlechter abschneiden als die Kapseln mit 10 mg Hydrochlorothiazid.

Bei Herstellung auf Grundlage einer Mannitol-Aerosil-Mischung (wie in NRF 26.3. beschrieben) zeigen sich für die 5 mg und die 10 mg Dosierung jedoch Unterschiede zwischen den nach unterschiedlichen Herstellvorschriften hergestellten Kapselchargen. Die Herstellung nach der Monographie 26.3. zeigt einen deutlich geringeren Gehalt als die Herstellung nach DAC Anlage G Methode B mit der

gleichen Füllstoffmischung. Wird diese Füllstoffmischung jedoch zu Anfertigung von Kapseln nach der Herstellvorschrift des DAC eingesetzt, entspricht der Gehalt dem der Kapseln, die auf Lactose-Aerosil-Basis hergestellt wurden.

Sowohl im ZL-Ringversuch als auch in den Untersuchungen des NRF [36] wurde ein deutlicher Mindergehalt der Kapseln bemerkt. Das NRF stellte fest, dass mit der neuen Vorschrift 26.3. der Mindergehalt um 6 % geringer ausfällt als bei der klassischen Verreibung und der Gehalt zwischen 95 % und 97 % der eingewogenen Arzneistoffmenge liegt. Bei unseren Untersuchungen ergab sich jedoch ein Mindergehalt von bis zu 12 % für die Herstellung nach der NRF-Vorschrift, während sich für die klassische Verreibung der Mindergehalt mit weniger als 4 % deutlich geringer darstellte (Abb. 16).

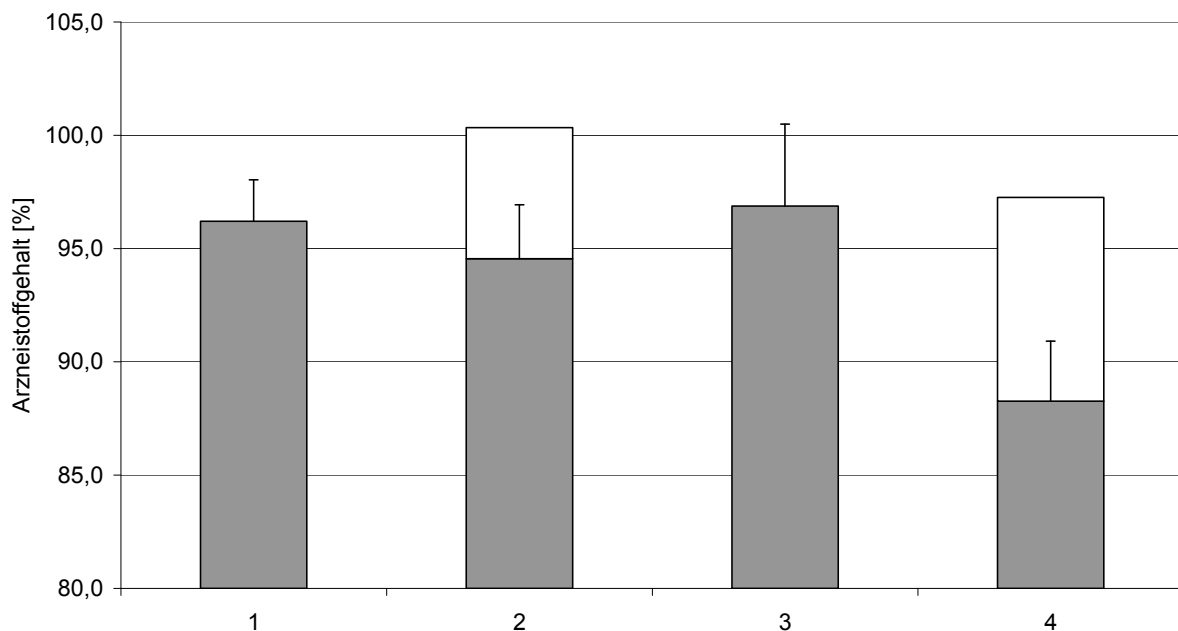


Abbildung 16: Gehalt ausgewählter Kapselchargen und Wiederfindung des am Sollgehalt fehlenden Wirkstoffanteiles in der Spüllösung; MW \pm s, n = 10;

1: 2 mg DAC Anl. G,

2: 2 mg NRF 26.3. (2005),

3: 10 mg DAC Anl. G,

4: 10 mg NRF 26.3. (2005); Füllstoff jeweils Mannitol / Aerosil (99,5/0,5)

■ Gehalt,

□ zusätzlicher Wirkstoffanteil in der Spüllösung

Ein Nachspülen der verwendeten Arbeitsgeräte mit Methanol, einschließlich des für die Schüttdichtenbestimmung verwendeten Messzylinders, bei den nach der Herstellvorschrift NRF 26.3. angefertigten Kapseln erbrachte in der Spüllösung den

zu 100 % noch fehlenden Arzneistoffanteil. Daraus ist zu folgern, dass mit einer größeren Kontaktfläche des Pulvers (durch ein Mehr an Gerätschaften) ein größerer Anteil des Pulvers dort adhärert, was letztlich zum Mindergehalt führt. Auch aus diesem Grund sollte die Schüttdichtenbestimmung während der Herstellung unterbleiben.

Für die Anwendung bei Kindern erscheint das organische Lösungsmittel Aceton, das in der neuen NRF-Methode verwendet wird, wenig geeignet. Zwar verflüchtigt sich ein Großteil des eingesetzten Acetons während des Herstellungsprozesses, aber der verbleibende Gehalt ist nach der Arzneibuchmonographie „5.4 Lösungsmittel-Rückstände“ zu limitieren und zu prüfen. Hier argumentiert das NRF mit dem zugelassenen Grenzwert Permitted Daily Exposure (PDE), der für Aceton als Lösungsmittel der Klasse 3 bei 50 mg pro Tag festgelegt wurde. Aus dem PDE wird eine Grenzkonzentration von maximal 0,5 Prozent Aceton abgeleitet [36]. Sowohl die Festlegung des PDE als auch die berechnete Grenzkonzentration können im Falle der pädiatrischen Anwendung nicht akzeptiert werden. Die Angaben des Arzneibuchs beziehen sich auf eine Leitlinie der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH), die bei der Risikobewertung von Lösungsmitteln einen 50 kg schweren Erwachsenen zugrunde legt. Unter der Annahme, dass sich die zulässige Tageshöchstmenge an Aceton über die Körpermasse umrechnen lässt, würden sich zum Beispiel für ein Neugeborenes (3 kg) maximal 3 mg pro Tag und für ein zweijähriges Kind (10 kg) höchstens 10 mg pro Tag als PDE berechnen. Die zulässige Grenzkonzentration wäre dann nicht mehr sinnvoll über den Trocknungsverlust zu kontrollieren, wie vom NRF vorgeschlagen wurde. Zur exakten Kontrolle der Aceton-Restmengen in den hergestellten Hydrochlorothiazid-Kapseln wurden Untersuchungen unter Verwendung eines Headspace-Gaschromatographen mit einer validierten Methode durchgeführt. Die höchste gemessene Konzentration von Aceton betrug 119 ppm in einer der hergestellten Kapseln. Berechnet auf die dreimal tägliche Gabe der Kapseln würde sich eine maximale tägliche Belastung von 0,09 mg Aceton ergeben, also deutlich weniger als für Neugeborene als Tageshöchstmenge errechnet. Fraglich ist indes, ob im Falle des Acetons die Umrechnung der PDE-Werte über die Körpermasse statthaft ist. Viele Beispiele im Bereich der Arzneistoffe zeigen, dass sich die physiologischen, pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Gegebenheiten bei Kindern und Erwachsenen stark unterscheiden [37]. Die toxikologischen Auswirkungen einer

dauerhaften oralen Einnahme von Aceton im Kindes- und Jugendalter sind nie untersucht worden. Auch in der Zukunft wird eine systematische Studie aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können. Aus toxikologischer Sicht sollte daher auf den Zusatz von Aceton verzichtet werden, auch wenn die in den Hydrochlorothiazid-Kapseln bestimmte Menge deutlich unterhalb eines theoretisch ermittelten Grenzwertes liegt.

Die NRF-Monographie 26.3. enthält eine zerstörungsfreie Freigabepfung. In Anlehnung an die Arzneibuchmonographie 2.9.5 wird die Einzelabweichung der Masse von der Durchschnittsmasse der Kapseln an Hand einer Stichprobe bewertet. Diese Prüfung ist etwas strenger als die offizinelle Monographie 2.9.5, was jedoch auch erforderlich ist, da laut Arzneibuch nur der Kapselinhalt gewogen wird, hier jedoch die Kapsel mit Hülle gewogen wird. Wird durch die Kapselhülle die Masse vergrößert, sinkt die relative Abweichung, was durch die strikteren Grenzen vermutlich kompensiert werden soll. Ungeachtet dessen müssen Hartkapseln nach dem gültigen Arzneibuch jedoch nicht auf Masseneinheitlichkeit untersucht werden, sondern, sondern sie müssen bei weniger als 25 mg Wirkstoff der Arzneibuchmonographie 2.9.40 „Dosiereinheitlichkeit einzeldosierter Arzneiformen: Gehaltseinheitlichkeit“ entsprechen. Hintergrund dafür ist, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen der Masse einer Kapsel und ihrem Arzneistoffgehalt gibt, wie in 3.2.1.1. auch in den eigenen Untersuchungen festgestellt werden konnte. Die zerstörende Prüfung ist jedoch erheblich aufwändiger und wegen der analytischen Erfordernisse in der Apotheke in der Regel nicht durchführbar. Daher ist es von besonderem Interesse, ob an Hand der NRF-Prüfung eine Aussage über die Einhaltung der Arzneibuchvorschrift 2.9.40 möglich ist. Alle von uns hergestellten Kapselchargen entsprachen der NRF-Prüfung, obwohl bei zwei Chargen die Kriterien der Arzneibuchprüfung überschritten wurden. Eine Anwendung der NRF-Prüfung kann also dazu führen, dass ein Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird, das nicht den Vorschriften des Arzneibuches entspricht.

Am Beispiel der nach der NRF-Monographie 26.3. hergestellten Kapselcharge mit 10 mg Hydrochlorothiazid soll dies verdeutlicht werden. Nach der Ph.Eur. Monographie 2.9.40 berechnet sich der Akzeptanzwert (AV) nach der folgenden Formel:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks$$

Dabei ist \bar{X} der Mittelwert der Einzelgehalte, ausgedrückt als Prozentsatz des deklarierten Werts und M der Referenzwert, der für $\bar{X} < 98,5 \%$ den Wert 98,5 % annimmt. Die Standardabweichung der Probe ist s, k ist die Akzeptanzkonstante, die den Wert 2,4 (n = 10, erste Prüfbedingung) oder 2,0 (n = 30, zweite Prüfbedingung). Die Prüfung ist erfüllt, falls der AV-Wert ≤ 15 ist. Aus einer Stichprobe von 30 Kapseln werden zunächst 10 Kapseln untersucht. Wird die Prüfung nicht erfüllt, werden die übrigen 20 Kapseln in die Prüfung einbezogen. Im vorliegenden Beispiel ergab die Prüfung der ersten 10 Kapseln eine Standardabweichung von 2,96 % und einen Mittelwert von 88,26 %. Der hieraus ermittelte AV-Wert lag mit 17,3 über dem größten zulässigen Akzeptanzwert. Nach Einbeziehung der weiteren Kapseln ergab sich eine Standardabweichung von 2,65 % bei einem Mittelwert von 87,22 %. Der AV-Wert berechnet sich nun zu 16,6, womit die Charge endgültig der Prüfung nicht entspricht. Trotz einer geringen Standardabweichung verfehlt die Kapselcharge die Arzneibuchprüfung aufgrund ihres Mindergehaltes.

Nach der Prüfvorschrift in der NRF-Monographie 26.3. würde sie dennoch freigegeben werden. Ursächlich dafür ist, dass auf Masseneinheitlichkeit innerhalb der Charge geprüft wird. Dazu werden 20 % der Kapseln einer Charge einzeln gewogen. Die prozentuale Abweichung vom Durchschnittswert wird für jede Kapsel bestimmt. Keine der geprüften Kapseln darf um mehr als 15 % vom Durchschnittswert abweichen, maximal 10 % der geprüften Kapseln dürfen um mehr als 10 % vom Durchschnittswert abweichen. In diesem Beispiel sind bei einer Chargengröße von 60 Kapseln 12 Kapseln zu prüfen. Die maximale Abweichung von der Durchschnittsmasse betrug 3,3 %, die Charge hat somit die Freigabepfung bestanden. Der Verzicht auf eine Gehaltsbestimmung, die in einer Apotheke nicht ohne weiteres durchführbar ist, hat somit zur fälschlichen Freigabe einer Charge Kapseln geführt, die, da die entsprechende Prüfung nach dem gültigen Arzneibuch nicht erfüllt wurde, nicht verkehrsfähig ist.

3.2.1.1.2. *Kapseln NRF 26.3. (2006)*

Nach Veröffentlichung der im Rahmen dieser Arbeit aufgezeigten Probleme [38] wurde die Monographie 26.3. mit der folgenden Ergänzungslieferung im Jahr 2006 von der Redaktion des NRF revidiert [39]. Neben der Klarstellung, dass die Prüfung der Schüttdichte als Inprozesskontrolle nicht erfolgen soll, wurde die Dosierung der

Kapseln an den tatsächlichen Bedarf in der Pädiatrie angepasst. So sind nun Kapseln der Stärken 0,5 mg, 1 mg, 2 mg und 5 mg Gegenstand der Monographie. Nicht geändert wurde hingegen die Forderung einer Schüttdichte zwischen 0,475 und 0,525 g/mL für das Füllmittel unmittelbar nach dessen Herstellung. Da dieser Wert in eigenen Untersuchungen nicht erreicht werden konnte, wurde untersucht, ob es durch Wasser, das im Aceton enthalten ist, zu einer Granulatbildung gekommen sein könnte. Dazu wurden verschiedene Chargen von Pulvermischungen mit steigendem Wasseranteil im Aceton hergestellt. In der Pulvermischung mit einer Zusammensetzung laut der Monographie wurde Mannitol 60 verwendet. Die Größe des Ansatzes wurde auf 50 g festgelegt, was bei einer Kapselfüllung von 0,3 g Pulvermasse dem Äquivalent von 167 Kapseln entspricht. Bei einem Volumen der Kapselhülle der Größe 1 von 0,5 mL ergibt sich ein Kalibriervolumen von insgesamt 83,5 mL. Der Wasseranteil im Aceton wurde mit der Karl-Fischer-Titration bestimmt. Für jede Pulvermischung wurden Schütt- und Stampfdichte bestimmt. Außerdem wurde die Inprozessprüfung, nach der das Pulvervolumen mindestens 80 % des Kalibriervolumens betragen muss, durchgeführt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Schütt- und Stampfdichte sowie die Prüfung auf Kalibriervolumen der jeweiligen Pulvermischung in Abhängigkeit vom Wasseranteil im Aceton

<i>Acetonqualität</i>	<i>Wassergehalt [% (m/m)]</i>	<i>Prozent des Kalibriervolumens</i>	<i>Schüttdichte [g/mL]</i>	<i>Stampfdichte [g/mL]</i>
Aceton p.a.	0,20	65,87	0,692	0,807
1 % Wasser	1,43	69,46	0,662	0,759
2 % Wasser	2,67	82,63	0,585	0,671
5 % Wasser	6,36	91,02	* 0,606	* 0,709
10 % Wasser	12,06	107,78	* 0,636	* 0,729
Aceton tech.	0,25	77,84	* 0,658	* 0,780

* Die auftretenden Agglomerate wurden vor der Bestimmung zerstört.

Bei der Herstellung der Chargen „5 %“, „10 %“ und „Aceton techn.“ wurde nach dem Auffüllen auf das Kalibriervolumen das Pulver getrocknet und dann nochmals verrieben, um der Inprozessprüfung nach NRF 26.3. („Es muss ein fast weißes, feines und praktisch geruchloses Pulver vorliegen. Bei visueller Prüfung erkennbare Klumpen dürfen nicht größer als 2 mm sein und müssen sich durch schwachen Druck mit dem Kartenblatt leicht zerteilen lassen.“) zu genügen. Es ist zu erkennen, dass mit steigendem Wassergehalt ein höherer Prozentsatz des Kalibriervolumens erreicht wird. Sowohl Schütt- als auch Stampfdichte sinken. Bei den

nachbearbeiteten Pulvern ist es schwierig, einen solchen Zusammenhang zu erkennen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass sich insbesondere im Pulver „10 %“ vor der Nachbearbeitung Agglomerate gebildet hatten. Außerdem lassen die Bilder vermuten, dass mit steigendem Wassergehalt der Feinanteil des Pulvers sinkt. Um zu überprüfen, ob es zu einer Änderung der Teilchengrößen mit steigendem Wassergehalt kommt, haben wir die Teilchengrößenverteilung durch Laserbeugung bestimmt. Die Auftragung der Durchgangssummen verschiedener Partikelgrößen gegen den Wassergehalt zeigt die Abbildung 17.

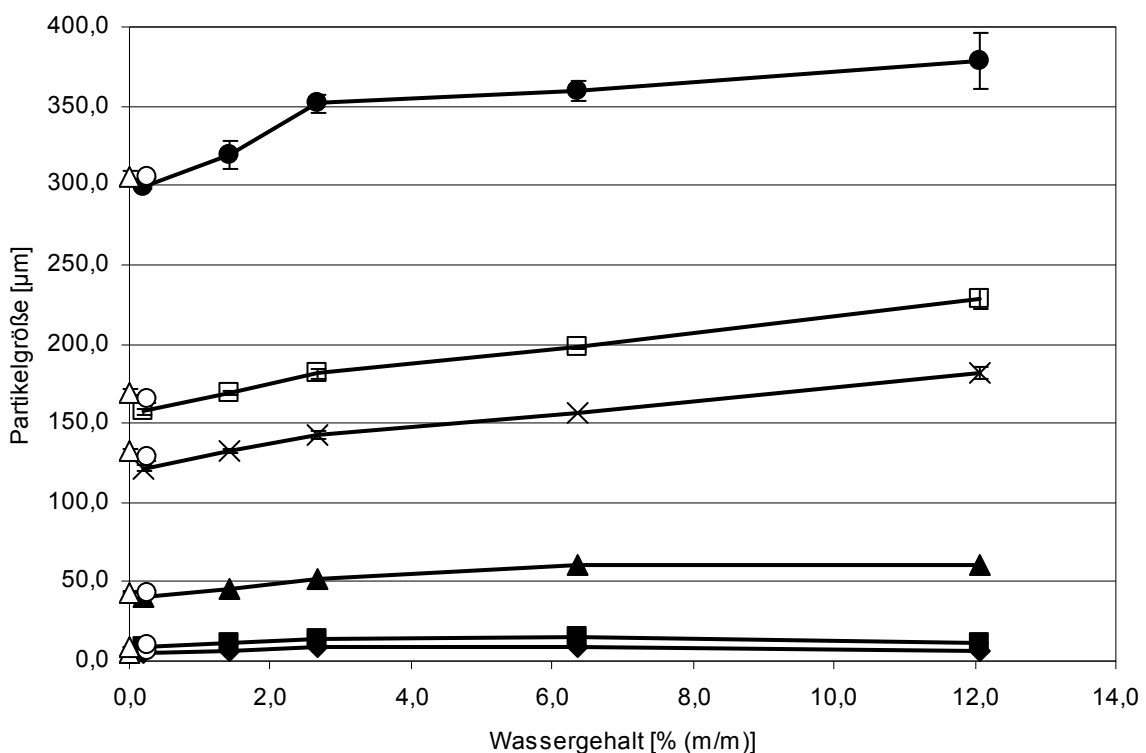


Abbildung 17: Änderung der Durchgangssummen zu höheren Partikelgrößen mit steigendem Wassergehalt im Aceton bei der Herstellung der Pulvermischung; MW ± s, n = 5

Durchgangssummen: -◆- d10, -■- d16, -▲- d50, -x- d84, -□- d90, -●- d99

△ Messwerte des Füllmittels, das ohne die Zugabe von Aceton hergestellt wurde,

○ Messwerte der Pulvermischung nach Herstellung mit technischem Aceton

Mit steigendem Wassergehalt nehmen der d84-, d90- und der d99-Wert zu, während der d10- und der d16-Wert abnehmen. Während der Herstellung erfolgte also ein Wachstum der größeren Partikel auf Kosten der kleineren Partikel. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt im Bereich bis etwa 3 % Wassergehalt.

Die Partikelgrößen des reinen Füllmittels sind gegenüber den Partikelgrößen der Charge „Aceton p.a.“ erhöht, da durch die Nassverreibung kleinere Partikel erreicht wurden. Zwar sind auch die Werte der Charge „Aceton techn.“ immer etwas größer als die der Charge „Aceton p.a.“, allerdings lässt sich durch diese geringe Änderung der Partikelgrößen die zu hohe Schüttdichte für die Verwendung des Füllmittels nach NRF 26.3. nicht erklären. Des Weiteren wird die geforderte Schüttdichte auch schon bei der Füllmittelherstellung nicht erreicht, die ohne Verwendung von Aceton erfolgt. Um zu untersuchen, ob die Neufassung der Monographie in Bezug auf den Gehalt, den AV-Wert und den Zeitaufwand eine Verbesserung darstellt, wurden Kapseln der Stärke 2 mg und 10 mg jeweils nach beiden Fassungen der Monographie hergestellt. Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse in einer Übersicht.

Tabelle 7: Vergleich zwischen alter und neuer Fassung der Monographie 26.3. des NRF; Wirkstoffgehalt in Prozent bezogen auf den Sollgehalt, MW \pm s, n = 10

	2 mg (2005)	2 mg (2006)	10 mg (2005)	10 mg (2006)
Wirkstoffgehalt [%]	93,96 \pm 2,10	95,25 \pm 2,93	92,18 \pm 1,22	93,09 \pm 1,55
AV-Wert	9,57	10,27	9,25	12,13
Freigabeprüfung Ph.Eur. 2.9.40	entspricht	entspricht	entspricht	entspricht
Freigabeprüfung NRF	entspricht	entspricht	entspricht	entspricht

Der Durchschnittsgehalt der Kapseln ist bei Herstellung nach der Neufassung der Monographie geringfügig höher, während die AV-Werte etwas schlechter sind. Alle Kapseln entsprachen der sowohl Monographie Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen des Europäischen Arzneibuchs als auch der Freigabeprüfung nach der NRF Monographie. Der Zeitaufwand zur Herstellung war mit ungefähr 100 Minuten gleich groß. Die Neufassung der Monographie führt zu keiner spürbaren Verbesserung des erhaltenen Produktes. Die Zeitersparnis durch das Wegfallen der zweimaligen Schüttdichtebestimmung fällt in Relation zur Gesamtherstellungszeit praktisch nicht ins Gewicht.

Da in der Monographie die zu verwendende Mannitolsorte nicht spezifiziert ist und mit Mannitol 60 die Anforderung an die Schüttdichte nicht erfüllt wird, wurden die Unterschiede hinsichtlich Gehalt, AV-Wert und Handhabbarkeit bei der Herstellung im Vergleich mit Mannitol 200 untersucht. Hergestellt wurden jeweils drei Chargen mit 2 mg Hydrochlorothiazid. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vergleich zwischen Mannitol 60 und Mannitol 200 an Hand von Kapseln mit 2mg Wirkstoff; Wirkstoffgehalt in Prozent bezogen auf den Sollgehalt, MW \pm s, n = 10 (#: n = 30)

	<i>Mannitol 60</i>			<i>Mannitol 200</i>		
Durchschnittsgehalt	95,25 \pm 2,93	93,94 \pm 1,94	94,89 \pm 2,24	95,63 \pm 4,10 #	91,63 \pm 1,61	91,29 \pm 2,38
AV-Wert	10,27	9,21	8,97	11,08	10,73	12,92
Schüttdichte der Pulvermischung	0,598	0,596	0,596	0,495	0,492	0,492

Bei Verwendung von Mannitol 200 entspricht die Schüttdichte immer der Spezifikation (0,475 bis 0,525 mg/mL), während die Schüttdichte mit Mannitol 60 diesen Wert immer deutlich verfehlt. Die Durchschnittsgehalte unterscheiden sich bei statistischer Betrachtung mittels des t-Tests nicht oder nur zufällig ($\alpha = 0,05$). Die AV-Werte sind jedoch signifikant besser bei Verwendung von Mannitol 60 ($\alpha = 0,05$).

Mannitol 200 lässt sich besser verarbeiten, da die statische Aufladung geringer ist. Durch die besseren Fließeigenschaften lassen sich Kalibrier- und Schüttvolumen einfacher bestimmen. Auch das Einfüllen der Pulvermischung in die Kapseln geht leichter. Bemerkenswert ist darüber hinaus eine schnellere Verdunstung des Acetons, wodurch sich die Herstellungszeit ein wenig verkürzt.

Die zu beobachtenden Unterschiede lassen es ratsam erscheinen, in der Monographie das einzusetzende Mannitol zukünftig näher zu spezifizieren.

Zur Ermittlung des erforderlichen Rezepturzuschlages, mit dem der systematische Mindergehalt an Hydrochlorothiazid ausgeglichen werden soll, wurden die Kapseln basierend auf einer Pulvermischung mit Mannitol 200 untersucht, da diese die Anforderungen an das Füllmittel der Herstellungsmonographie erfüllen. Der aus den drei Chargen mit 2 mg Wirkstoff ermittelte Rezepturzuschlag beträgt 7,7 %.

Bei der Herstellung von drei Chargen mit 7,7%-igem Rezepturzuschlag waren erwartungsgemäß höhere Gehalte an Arzneistoff feststellbar. Den direkten Vergleich der Chargen mit und ohne Zuschlag zeigt die Abbildung 18.

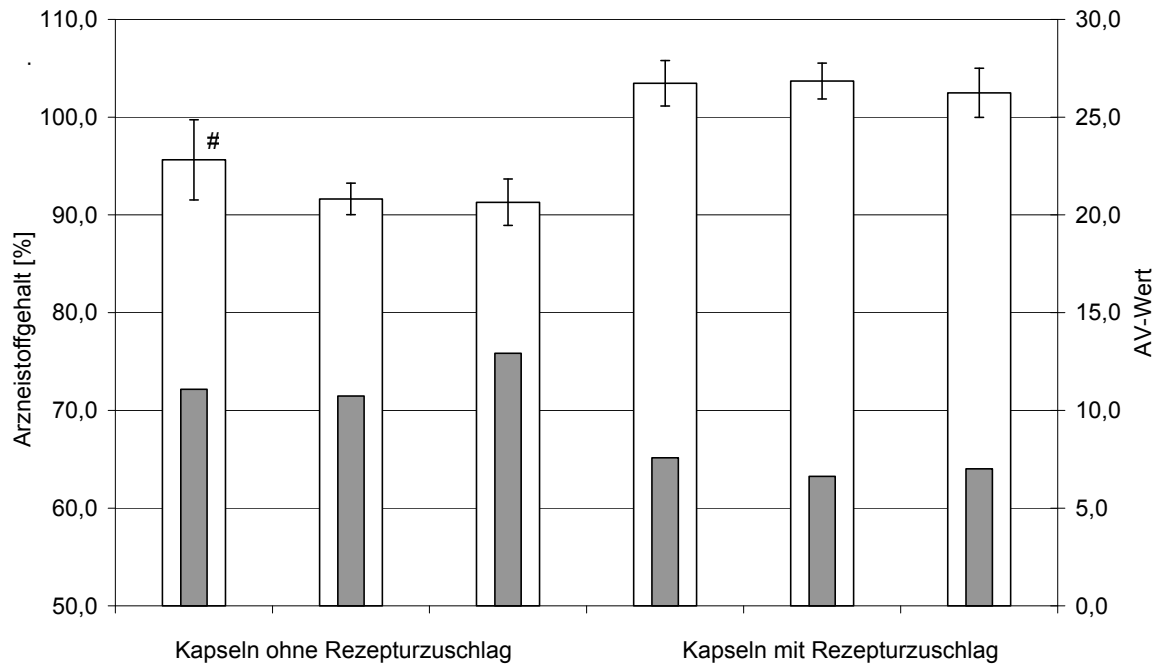


Abbildung 18: Arzneistoffgehalt von Hydrochlorothiazid-Kapseln, die mit und ohne Rezepturzuschlag hergestellt wurden am Beispiel der Dosierung 2mg und deren AV-Wert;

- Arzneistoffgehalt in Prozent vom Sollgehalt, MW \pm s, n = 10 (#: n = 30);
- AV-Wert gemäß Ph.Eur. 2.9.40

Die direkte Gegenüberstellung von Kapseln mit 2 mg Hydrochlorothiazid ohne und mit Rezepturzuschlag zeigt deutliche Unterschiede. Bei Verwendung eines Zuschlages von 7 Prozent ergibt sich ein durchschnittlicher Mehrgehalt von 3,2 % bezogen auf den deklarierten Gehalt. Der vorher beobachtete Mindergehalt wurde somit etwas überkompensiert.

Eine weiter deutliche Verbesserung zeigt sich bei der Betrachtung der AV-Werte der Arzneibuchprüfung 2.9.40 auf die Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen. Nach Herstellung mit dem Rezepturzuschlag sind die AV-Werte erheblich geringer, was für eine höhere Produktqualität spricht.

Im Rahmen der Herstellmonographie ist daher die Einführung eines Arzneistoffzuschlages in Höhe von mindestens 5 % bis maximal 7 % zu fordern.

3.2.1.2. Flüssige Zubereitungen

Die Anfertigung einer flüssigen Zubereitung ist im Rahmen der pädiatrischen Dispensierung zu bevorzugen. Zum einen handelt es sich nach den „Formulations of Choice“ bei einer flüssigen Zubereitung um die Formulierung der Wahl zur Therapie kleiner Kinder, zum anderen ermöglicht sie eine freie Adaptierung der zu verabreichenden Dosis. Ein entsprechendes Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Hydrochlorothiazid steht nicht zur Verfügung, auch eine standardisierte Herstellmonographie ist nicht vorhanden. In der Literatur sind nur zwei Rezepturen von flüssigen Hydrochlorothiazid-Zubereitungen publiziert.

Bruns und Lemcke [27] berichten von einem universellen Basismedium für die Zubereitung von Suspensionen aus eigener Herstellung, in das u. a. auch Hydrochlorothiazid eingearbeitet wurde. Griffiths *et al.* [40] greifen zur Herstellung einer Suspension auf ein kommerziell erhältliches Vehikel zurück, das insbesondere in den Vereinigten Staaten im Rahmen der pädiatrischen Rezeptur weit verbreitet ist. Beide Rezepturvorschläge wurden hinsichtlich ihrer chemischen Stabilität vergleichend untersucht. Außerdem wurde an Hand der von Griffiths *et al.* vorgeschlagenen Zubereitung geprüft, in wie weit sich die Verwendung von pulverisierten Tabletten mit höheren Hydrochlorothiazid-Dosen anstelle der reinen Arzneistoffsubstanz auf die Qualität des Produktes auswirkt. Ausgangssubstanzen für die Rezepturherstellung sind nicht immer in hoher Qualität verfügbar. Daher besteht häufig nur die Möglichkeit, Fertigarzneimittel als Arzneistoffquelle zu nutzen. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass es durch die enthaltenen Hilfsstoffe in einer anderen Formulierung zu Interaktionen mit dem Arzneistoff oder weiteren Hilfsstoffen kommen kann. Dies kann Auswirkungen sowohl auf die Stabilität der Zubereitung als auch auf die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffes haben.

3.2.1.2.1. Suspension nach Bruns und Lemcke aus Wirkstoffsubstanz

Bruns und Lemcke beschreiben die Herstellung einer Hydrochlorothiazid-Suspension ausgehend von einem von ihnen entwickelten Basissuspensionsmedium [27]. Die Rezeptur der Zubereitung kann der Tabelle 9 entnommen werden.

Tabelle 9: Zusammensetzung der Zubereitung nach Bruns und Lemcke [27]

Hydrochlorothiazid	200 mg
Kaliumsorbat	0,13 g
Citronensäure wasserfrei	0,41 g
Natriumchlorid	0,23 g
Glucosemonohydrat	47,05 g
Tragant keimarm	0,80 g
Wasser für Injektionszwecke	68,68 g

Mit der zur Konservierung verwendeten Sorbinsäure, die aus dem eingesetzten System Kaliumsorbat und Citronensäure freigesetzt wird, ist für den pädiatrischen Bereich eine kindgerechte Wahl getroffen worden. Auch die eingesetzte Glucose ist unabhängig vom Alter des Kindes ein geeigneter Süßstoff. Das als Strukturbildner eingesetzte Tragant ist ebenfalls gut geeignet, durch einen Sterilisationsschritt wird die mikrobielle Ausgangskontamination praktisch vollständig reduziert.

Wie die Abbildung 19 zeigt, bleibt der Arzneistoffgehalt während der Einlagerung unter Gebrauchsbedingungen nach einem rapiden initialen Abfall zwischen 90 und 95 % bezogen auf den Ausgangsgehalt stabil.

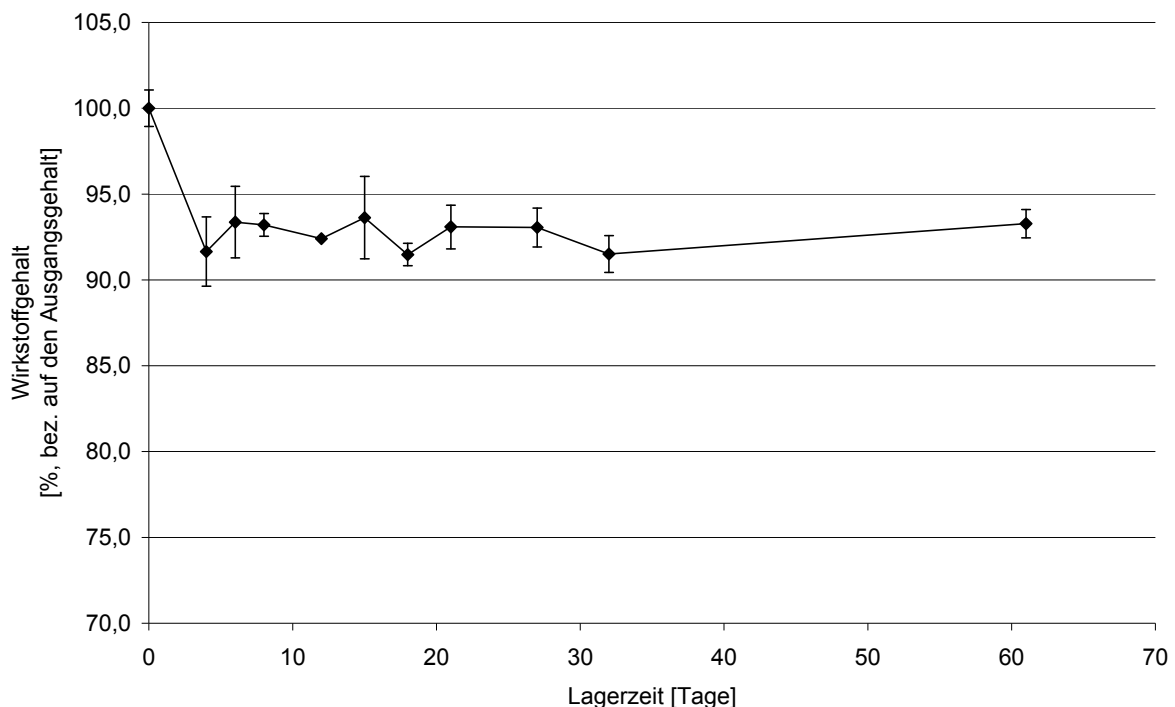


Abbildung 19: Gebrauchstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Bruns und Lemcke; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen. MW \pm s, n = 5

Dieser Kurvenverlauf lässt auf die Einstellung eines chemischen Gleichgewichtes zwischen dem Wirkstoff und dem Abbauprodukt schließen, was auf Grund der von Mollica *et al.* [34] publizierten Hydrolysereaktion plausibel erscheint.

Ein rascher initialer Wirkstoffverlust zeigt sich bei den Proben der Versuchsreihe zur Lagerstabilität (Abb. 20). Nach einem Monat sind in allen Proben über 10 Prozent Wirkstoff abgebaut worden, die weitere Zersetzung schreitet bei den Proben, die bei 5 bzw. 25 °C gelagert wurden, langsam fort. Die bei 40 °C gelagerte Probe zeigt eine stärkere Zersetzung. Die separate Aufarbeitung von fünf Proben zum Abschluss der Lagerstabilitätsüberprüfung zeigt durch die geringe Standardabweichung, dass die Suspension weiterhin einheitlich zu dosieren ist.

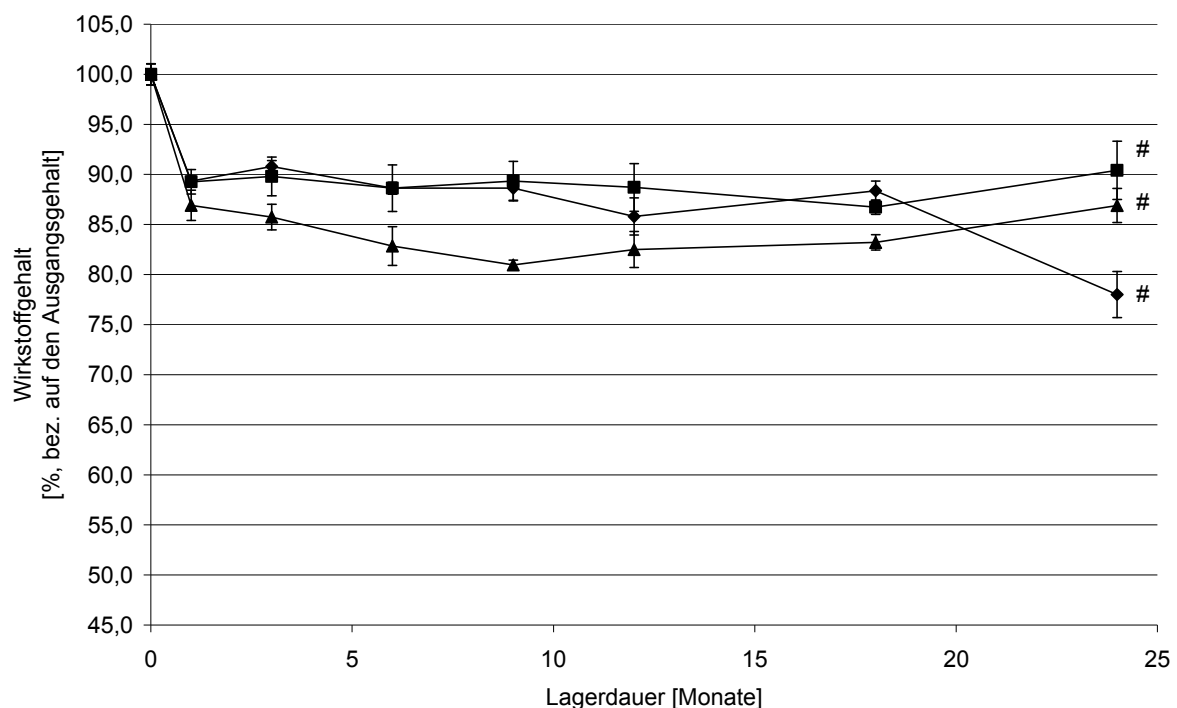


Abbildung 20: Lagerstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Bruns und Lemcke; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5; # MW ± s aus jeweils fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-)

Der pH-Wert der Zubereitungen verändert sich während der Lagerung nur unwesentlich. Unmittelbar nach der Herstellung ist der pH-Wert 2,9, woran sich auch bei zweijähriger Einlagerung bei 5 °C nichts ändert. Die bei 25 °C gelagerte Probe hat mit pH = 2,8 einen etwas niedrigeren pH-Wert und ist schwach gelblich verfärbt, während die bei 40 °C eingelagerte Probe deutlich gelb verfärbt ist und mit einem

pH-Wert von 2,7 noch ein wenig saurer ist. Bei einem pH-Wert von 2,7 ist laut Mollica [34] die maximale Geschwindigkeit der Zersetzungsreaktion zu erwarten.

Die Ergebnisse stehen hinsichtlich der Arzneistoffstabilität im Widerspruch zu den Ergebnissen der Autorinnen. Diese schlagen nach HPLC-Untersuchungen zur Stabilität eine Haltbarkeitsfrist von 6 Monaten vor. Verwendung fand hierbei die HPLC-Methode nach USP. Wie im Methodenteil ersichtlich ist, scheint diese jedoch nicht alle Abbauprodukte zu erfassen. Nicht alle HPLC-Methoden eignen sich gleichermaßen zur Gehaltsbestimmung während einer Stabilitätsprüfung. Insbesondere die Arzneibuchmethoden sind dahingehend optimiert, Syntheserückstände zu detektieren. Abbauprodukte werden so unter Umständen nicht erfasst.

Eine Haltbarkeit der Suspension von 6 Monaten ist nach den vorgestellten Ergebnissen nicht gegeben. Die Zubereitung kann nur für die Deckung eines kurzfristigen Bedarfs verwendet werden, wobei sie bei jeder Verordnung frisch herzustellen ist. Eine Herstellung auf Vorrat im Rahmen der Defektur ist wegen der mangelnden chemischen Stabilität nicht möglich.

3.2.1.2.2. Suspension nach Griffiths et al. aus Wirkstoffsubstanz

Griffiths *et al.* [40] schlagen eine Hydrochlorothiazid-Suspension basierend auf den kommerziell erhältlichen Vehikeln Ora-Sweet[®] und Ora-Plus[®] vor.

Ora-Sweet[®] ist ein Sirup, der die Inhaltsstoffe gereinigtes Wasser, Saccharose, Glycerol, Sorbitol, Aromen, Citronensäure, Natriumphosphat, Methylparaben und Kaliumsorbat enthält. Auf Grund der Verwendung von Sorbitol in einer nicht deklarierten Menge und Methylparaben kann der Sirup ab einem Lebensalter von zwei Jahren als geeignet angesehen werden. Für kleinere Kinder ist er insbesondere auf Grund der möglichen Sensibilisierung durch das Konservierungsmittel Methylparaben nicht zu empfehlen.

Ora-Plus[®] ist ein Suspensionsträger aus gereinigtem Wasser, mikrokristalliner Cellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Xanthan-Gummi und Carrageenan. Als Entschäumer ist Simethicon enthalten, die Konservierung erfolgt mittels Methylparaben und Kaliumsorbat. Zur Pufferung auf einen pH-Wert von ungefähr 4,2 werden Citronensäure und Natriumphosphat eingesetzt. Wegen der Verwendung des sensibilisierenden Methylparabens sollte dieser Zubereitung für Früh- und Neugeborene nur mit größter Zurückhaltung eingesetzt werden. Die ungewissen

Langzeitwirkungen der persorbierten mikrokristallinen Cellulose erlauben es nicht, von einer Unbedenklichkeit bei älteren Kindern auszugehen. Obwohl eine mögliche schädigende Wirkung mikrokristalliner Cellulose nicht beschrieben wurde, sollte auf die Verwendung der Substanz bei Kindern verzichtet werden solange der Verbleib und die Auswirkungen des persorbierten Anteils nicht aufgeklärt wurden.

Die Herstellung der Suspension wird ursprünglich ausgehend von pulverisierten Tabletten als Arzneistoffquelle beschrieben. Um etwaige Einflüsse der Hilfsstoffe der eingesetzten Tabletten beobachten zu können, wurde die Zubereitung zunächst ausgehend von Hydrochlorothiazid-Substanz hergestellt.

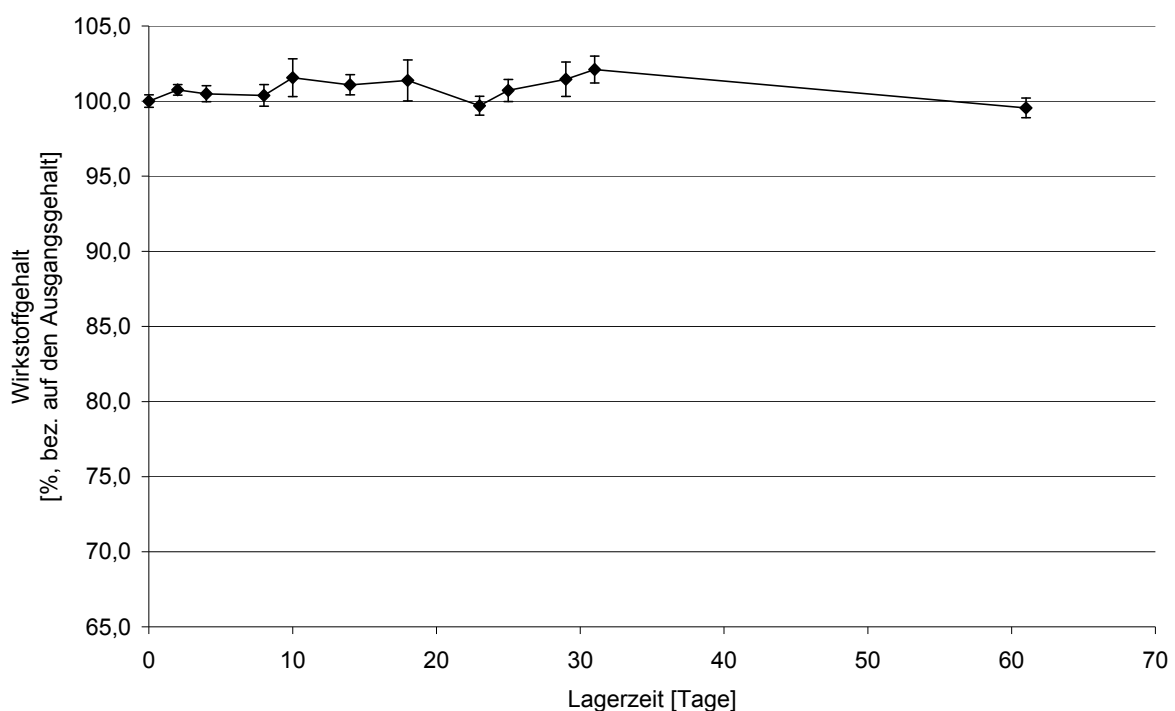


Abbildung 21: Gebrauchsstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Griffiths *et al.* hergestellt aus Ausgangssubstanz; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5

Wie die Abbildung 21 zeigt, ist die Zubereitung über zwei Monate unter Gebrauchsbedingungen stabil. Eine Zersetzung des Arzneistoffes konnte nicht beobachtet werden.

Bei Betrachtung der Lagerstabilität (Abb. 22) zeigt sich ein differenziertes Bild.

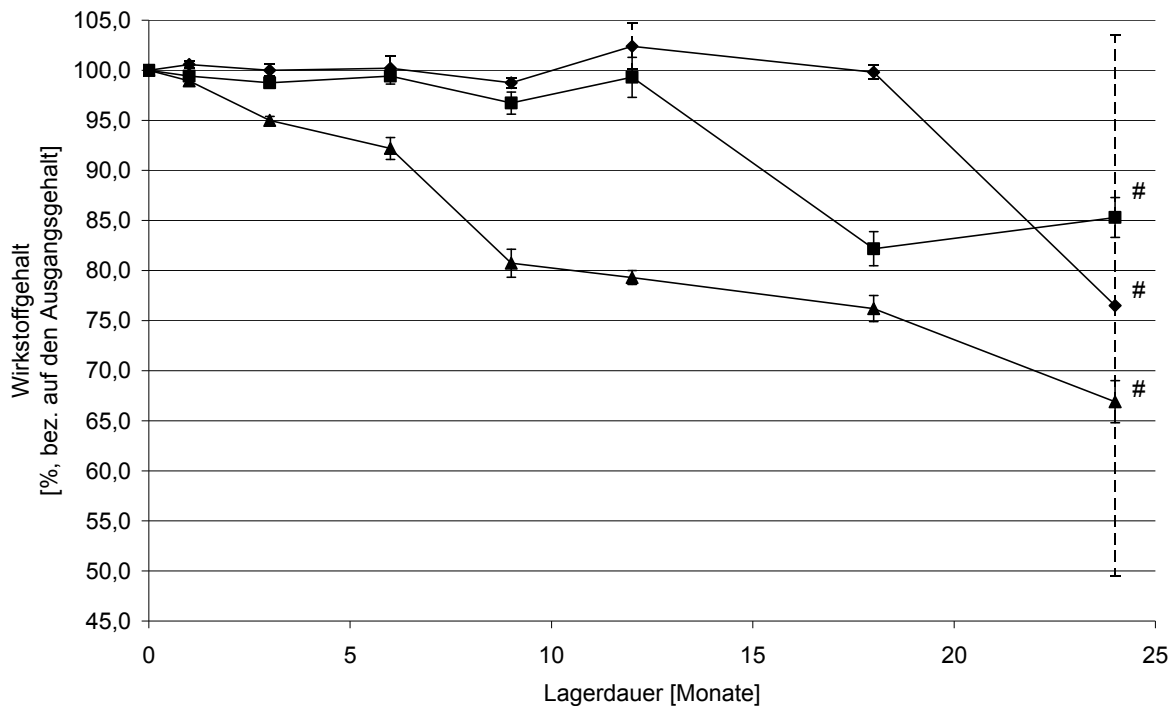


Abbildung 22: Lagerstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Griffiths *et al.* aus Arzneistoffpulver; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-)

Während die bei 5 °C eingelagerte Probe innerhalb der ersten 18 Monate chemisch stabil bleibt, beginnt die bei 25 °C gelagerte Probe nach etwa zwölf Monaten, sich zu zersetzen. Physikalisch wird die bei 5 °C eingelagerte Probe mit der Zeit instabil, so zeigt sie nach zwei Jahren eine Standardabweichung des Gehaltes von 27 %, bestimmt durch die separate Aufarbeitung von fünf Proben. Bei den beiden anderen Proben ist diese Inhomogenität nicht zu beobachten. Die bei 40 °C eingelagerte Probe zeigt von Beginn an eine Zersetzung des Arzneistoffs, die nach zwei Jahren schon einen Gehalt von weniger als 70 % hervorruft.

Der pH-Wert der Proben verändert sich während der Lagerung ebenfalls. Ausgehend von einem pH-Wert von 4,20 am Tag der Herstellung erreichte die bei 40 °C gelagerte Probe einen pH-Wert von 3,0 nach zwei Jahren. Diese Probe war darüber hinaus deutlich dunkelgelb verfärbt. Die bei 25 °C eingelagerte Probe erreichte einen pH-Wert von 3,80, während die kühl gelagerte Probe ihren pH-Wert mit 4,15 beibehielt. Die chemische Zersetzung geht somit mit einer Veränderung des pH-Wertes einher.

Für die Zubereitung nach Griffiths unter Verwendung von Ausgangssubstanz als Arzneistoffquelle kann nach den durchgeführten Untersuchungen eine Haltbarkeit von 6 Monaten gegeben werden.

3.2.1.2.3. Suspension nach Griffiths et al. aus verriebenen Tabletten

Nach Herstellung der Zubereitung ausgehend von pulverisierten Tabletten ist die Stabilität unter Gebrauchsbedingungen über einen Zeitraum von 2 Monaten gegeben (Abb. 23). Der Gehalt an Arzneistoff beträgt unter den empfohlenen Gebrauchsbedingungen durchgehend rund 100 %.

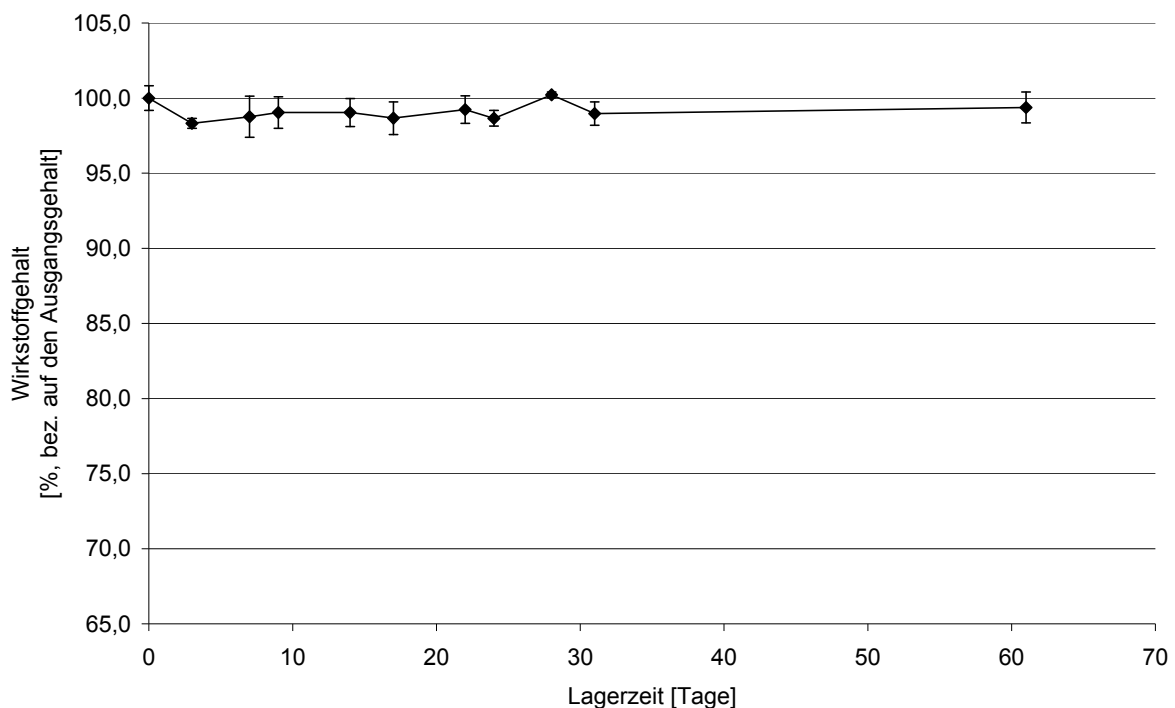


Abbildung 23: Gebrauchsstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Griffiths et al. aus Tabletten; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5

Bei Betrachtung der Lagerstabilität zeigen sich Unterschiede zur Charge, die aus der Wirkstoff-Substanz hergestellt wurde und keine Tablettenhilfsstoffe aufweist (Abb. 24).

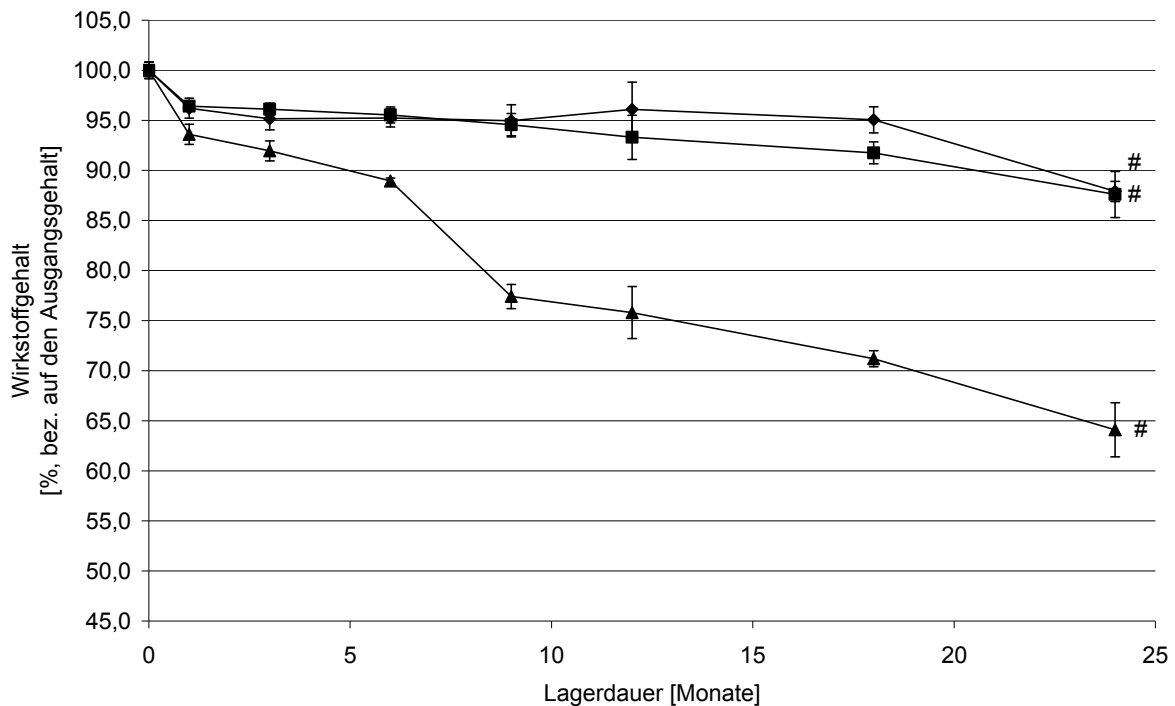


Abbildung 24: Lagerstabilität der Hydrochlorothiazid Suspension nach Griffiths *et al.* aus Tabletten; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-)

Die bei 40 °C eingelagerte Probe zersetzt sich rasch, wobei nach einem Jahr Lagerung der Wirkstoff Gehalt bei nur noch rund 75 % liegt. Eine dunkelgelbe Verfärbung ist, ebenso wie eine Veränderung des pH-Wertes von 4,34 auf 3,2, festzustellen. Die bei 5 und 25 °C eingelagerten Proben zeigen einen initialen Gehaltsabfall auf 95 %, ohne sich visuell erkennbar zu verfärben. Eine Veränderung des pH-Wertes der 25°C-Probe auf 4,00 ist nach zwei Jahren festzustellen, während der pH-Wert der bei 5 °C eingelagerten Probe fast unverändert bei 4,25 bleibt. Der Gehalt dieser beiden Proben bleibt bis 18 Monate nach der Herstellung oberhalb von 90 % des Ausgangsgehaltes. Im direkten Vergleich zu der aus Wirkstoffsubstanz hergestellten Suspension fällt auf, dass die aus Tabletten hergestellte Zubereitung physikalisch stabil bleibt. Inhomogenitäten sind nicht zu beobachten.

3.2.1.3. Bewertung

Der Vergleich der in der Literatur publizierten Rezepturen für kindgerechte, flüssige Zubereitungen mit Hydrochlorothiazid zeigen, dass bisher eine Zubereitung fehlt, die ohne Einschränkungen geeignet ist.

Die Rezeptur nach Bruns und Lemcke ist hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe universell einsetzbar und, abgesehen von Diabetikern, für alle Kinder geeignet. Die Wirkstoffstabilität ist jedoch unzureichend, wodurch die Zubereitung als nicht empfehlenswert eingestuft werden muss. Die erforderliche Stabilität ist nur wenige Tage gegeben, was nur für die Verwendung kurz nach der Herstellung, z.B. in der Krankenhausapotheke, ausreicht, aber die Lagerung der hergestellten Charge stark einschränkt.

Die Rezeptur nach Griffiths *et al.* ist hinsichtlich ihrer Arzneistoffstabilität prinzipiell geeignet. Die kurze Haltbarkeit macht sie ungeeignet für die Herstellung großer Mengen oder gar als Fertigarzneimittel, als kurzfristige Lösung für den akuten Bedarf, z. B. im Rahmen einer Einzelverordnung, ist sie jedoch geeignet, sofern als Arzneistoffquelle Wirkstoff-Substanz gewählt wird, um unkontrollierbare Einflüsse der Tablettenhilfsstoffe auszuschließen. Die Zubereitung darf nicht im Kühlschrank gelagert werden, da unter diesen Lagerbedingungen eine Inhomogenität der Suspension auftritt. Einschränkungen ergeben sich aus den verwendeten Inhaltsstoffen der eingesetzten, kommerziell erhältlichen Suspensionsträger. Einige Hilfsstoffe werfen Fragen hinsichtlich ihrer Unbedenklichkeit bei Kindern auf, so dass die Rezeptur aus diesem Grund nicht pauschal empfohlen werden kann. Für Früh- und Neugeborene ist sie ungeeignet.

Angesichts des großen Bedarfs an Hydrochlorothiazid in der pädiatrischen Therapie scheint die Entwicklung einer kindgerechten Zubereitung notwendig. Angesichts der zu erwartenden Verordnungszahlen sollte die Herstellung als Fertigarzneimittel zumindest kostendeckend möglich sein.

3.2.2. Spironolacton

Für die Beurteilung und Entwicklung von Spironolacton-Zubereitungen sind die chemischen und physikalischen Eigenschaften des Wirkstoffes von Bedeutung. In Wasser ist die Substanz mit einer Löslichkeit von 0,028 mg/mL praktisch unlöslich, die Löslichkeit in Ethanol liegt bei etwa 12,5 mg/mL [41]. Unter sauren Bedingungen zersetzt sich die Substanz, wie in der Abbildung 25 dargestellt ist, nach Abspaltung der Thioacetylgruppe zu Canrenon, das ein aktiver Metabolit der Substanz ist [42].

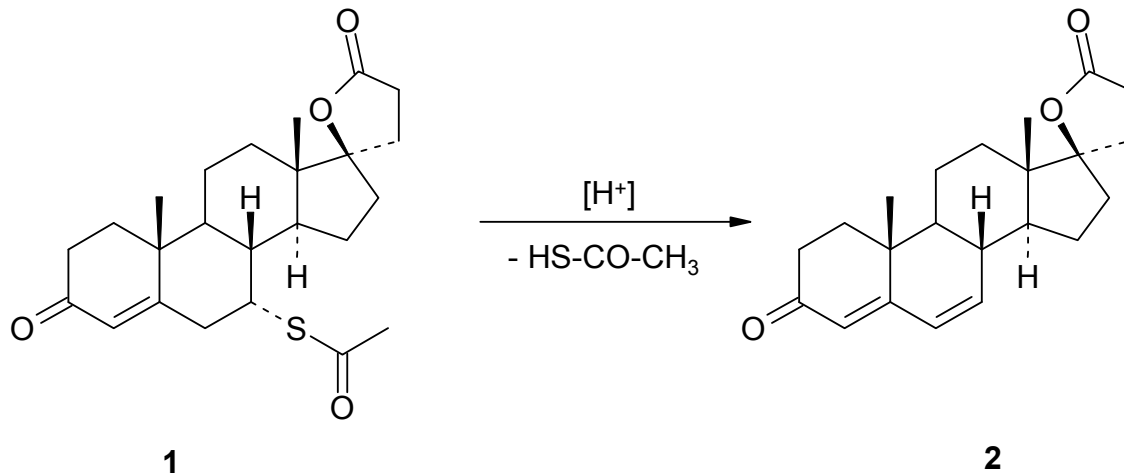


Abbildung 25: Säurekatalysierte Zersetzung des Spironolactons (1) zu Canrenon (2) unter Abspaltung der Thioacetylgruppe nach Tölle und Rucker [42].

Nach Prammar und Das Gupta liegt das Stabilitätsoptimum des Wirkstoffes bei pH 4,5. Die hydrolytische Zersetzung wird durch Anwesenheit von Phosphat- oder Citrationen beschleunigt. Darüber hinaus erfolgt die Zersetzung im Alkalischen noch rascher als im Sauren [43].

Der Benetzungswinkel von Spironolacton mit Wasser beträgt $59,2 \pm 4,7^\circ$ ($n = 5$) und liegt damit zwischen dem der Wirkstoffe Paracetamol ($51,8 \pm 2,0^\circ$, $n = 5$) und Ibuprofen ($70,3 \pm 2,9^\circ$, $n = 5$), die in Suspensionen für die pädiatrische Verwendung kommerziell verfügbar sind. Benetzungswinkel $< 90^\circ$ zeigen eine gute Benetzbarkeit an, die Entwicklung einer Suspension sollte damit möglich sein.

3.2.2.1. Flüssige Zubereitungen

Der Aldosteronantagonist Spironolacton gehört zu den deutschlandweit in pädiatrischen Abteilungen am häufigsten als Rezeptur verordneten Arzneistoffen (vgl. Kapitel 3.1.). Ein dem Alter angemessen dosiertes Fertigarzneimittel ist bisher nicht verfügbar. Eine Standardrezeptur oder Monographie im NRF, wie im Beispiel Hydrochlorothiazid, oder einem Arzneibuch existiert nicht. Neben einer

entsprechenden Dosierung ist auch eine patientengeeignete Arzneiform zu fordern. Für den Bereich der Pädiatrie ist somit ein Saft die Zubereitung der Wahl [2]. Neben einem breiten Dosisbereich bietet diese Arzneiform den Vorteil einer einfachen Applikation des Arzneistoffes. Auch im Bereich der Geriatrie werden bei Patienten, die keine festen Arzneiformen mehr schlucken können, bevorzugt Säfte eingesetzt. Die Zubereitung einer flüssigen Arzneiform ist jedoch im Vergleich zu einer festen Arzneiform mit besonderen Herausforderungen verknüpft. Der unangenehm bittere Geschmack des Spironolactons ist ungleich schwerer zu maskieren. Chemische und mikrobielle Stabilität werden durch die Anwesenheit großer Mengen Wasser in der Zubereitung in Frage gestellt [44]. Die geringe Löslichkeit des Arzneistoffes bedingt die Herstellung einer Suspension, daher ist zusätzlich die Gleichförmigkeit der Einzeldosierung sicher zu stellen. Die Verwendung von Hilfsstoffen, die toxikologisch auch für Kinder unbedenklich sind, ist eine weitere unabdingbare Voraussetzung. Mehrere Rezepturen für flüssige Zubereitungen von Spironolacton sind in der Literatur beschrieben. Vergleichende Untersuchungen zu deren Qualität fehlen jedoch bisher.

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher die in der Literatur vorgeschlagenen Spironolacton-Zubereitungen hinsichtlich ihrer prinzipiellen Eignung bewertet, die vier prinzipiell geeigneten hergestellt und hinsichtlich ihrer chemischen Stabilität vergleichend untersucht.

Bei der Literaturrecherche waren einige Rezepturen zu finden, die nicht in die weiteren Untersuchungen einbezogen wurden. Gründe hierfür waren entweder das Vorkommen von Hilfsstoffen, die als bedenklich für Kinder eingestuft werden müssen oder das Vorhandensein einer sehr ähnlichen Zubereitung, die stattdessen untersucht wurde.

Das Gupta, Gibbs und Ghanekar schlagen eine Suspension mit einem Spironolacton-Gehalt von 2 mg/mL vor [45]. Grundlage ist ein mit Natriumbenzoat konservierter Zuckersirup, dem 10 % Ethanol zugesetzt werden. Ein derart hoher Ethanolanteil ist ungeeignet für die Pädiatrie.

Trissel [41] empfiehlt eine Suspension mit 5 mg/mL Spironolacton. Die Inhaltsstoffe sind Carboxymethylcellulose-Natrium, Bentonit, Sorbitol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumbisulfit, Dinatrium-EDTA, Saccharin-Natrium, Ananasaroma und destilliertes Wasser. Konserviert wird mit Methyl- und Propylparaben in einer Propylenglykol-Stammzubereitung. Insbesondere Natriumbisulfit und Propylenglykol sind nicht für

alle Kinder unbedenklich, weswegen diese Zubereitung nicht weiter untersucht wurde.

Pramar, Das Gupta und Bethea [46] entwickelten eine Spironolacton-Suspension mit 2 mg/mL Wirkstoff. Als Hilfsstoffe werden Menthol, Benzoesäure, Ethanol (10 % v/v), Macrogol 400, Propylenglykol (10 % v/v), Glycerol, Saccharose, Saccharin-Natrium, „Süß-Aroma“, Kirsch-Aroma, der Farbstoff FD&C red no. 40 und Phosphatpuffer pH 4,5 verwendet. Menthol ist auf Grund seiner Eigenschaft, bei Kleinkindern Atemkrämpfe auszulösen, ungeeignet für eine pädiatrische Zubereitung. 10 Prozent Ethanol und 10 Prozent Propylenglykol sind weitere Gründe, diese Rezeptur abzulehnen.

Nahata, Pai und Hipple [47] lassen zur Herstellung einer Suspension mit 25 mg/mL Spironolacton verriebene Spironolacton-Tabletten mit Kirschsirup auffüllen. Diese Rezeptur ähnelt sehr stark der von uns untersuchten Zubereitung nach Mathur und wurde daher nicht gesondert untersucht.

3.2.2.1.1. Suspension nach Allen & Erickson (25 mg/mL Spironolacton)

Allen und Erickson [48] schlagen die Zubereitung einer Spironolacton-Suspension unter Verwendung der kommerziell erhältlichen Suspensionsvehikel Ora-Sweet SF[®] und Ora-Plus[®] vor. Mit dem hohen Wirkstoffanteil von 25 mg/mL ist diese Zubereitung eher im Bereich der geriatrischen Rezepturen anzusiedeln als in der Pädiatrie, wenn auch eine Anwendung in der Pädiatrie nach Anpassung des Arzneistoffgehaltes denkbar ist. Die Zusammensetzung kann der Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Zusammensetzung der Spironolacton-Suspension nach Allen und Erickson [48]

Spironolacton Tabletten 25 mg	120 Stück
Ora-Sweet SF	60 mL
Ora-Plus	60 mL

Ora-Sweet SF[®] ist ein zuckerfreier Sirupträger mit den Inhaltsstoffen gereinigtes Wasser, Glycerol, Sorbitol, Saccharin-Natrium, Xanthan-Gummi und Aromastoffen. Die Konservierung erfolgt mit Methylparaben, Propylparaben und Kaliumsorbat, ein Puffer aus Citronensäure und Natriumcitrat stellt den pH-Wert auf ca. 4,2 ein.

Ora-Plus[®] wurde bereits im Kapitel 3.2.1.2.2. beschrieben. Die Zubereitung verzichtet auf Saccharose zur Süßung, stattdessen werden Sorbitol und Saccharin-Natrium eingesetzt.

Die Mischung aus Ora-Sweet SF[®] und Ora-Plus[®] sollte auf Grund der Konservierung mit Parabenen (s.o.) erst ab einem Lebensalter von 2 Jahren eingesetzt werden, die Unsicherheit bezüglich des Verbleibs der mikrokristallinen Cellulose und der Konservierung durch allergene Parabene auch hier nur die Bewertung als bedingt geeignet zulassen.

Während der Herstellung fiel die starke Bildung eines stabilen Schaumes negativ auf. Die Abbildung 26 zeigt die Daten aus der Prüfung auf Gebrauchsstabilität.

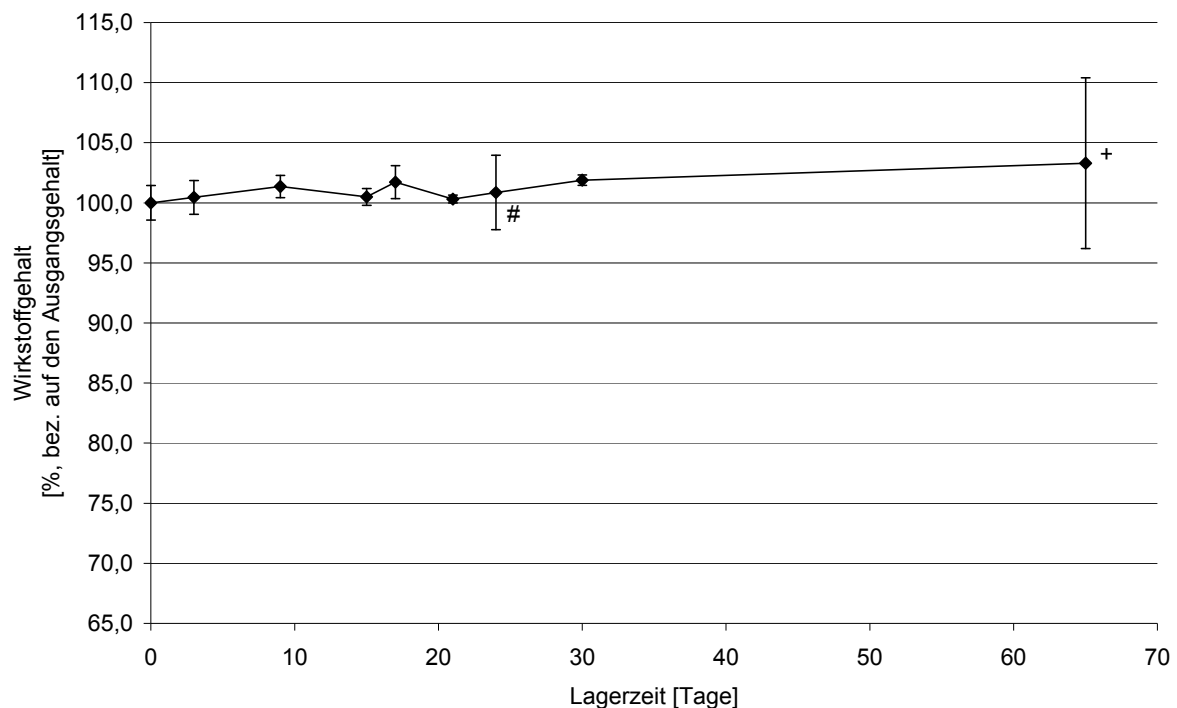


Abbildung 26: Gebrauchsstabilität der Spironolacton-Suspension nach Allen und Erickson; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.
 MW ± s, n = 5; #: MW ± s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben; +: MW ± s aus drei separat aufgearbeiteten Proben

Während der zweimonatigen Untersuchung blieb die Suspension stabil. Jedoch zeigte sich am Ende der Lagerzeit eine Inhomogenität der Suspension, die sich in einer mit 7,1 % recht hohen Standardabweichung der Gehaltswerte von drei separat aufgearbeiteten Proben, die von unterschiedlichen Positionen aus dem Gefäß nach Aufschütteln entnommen wurden, darstellt. Eine gleichförmige Dosierung ist nicht mehr gegeben. Nach dreiwöchiger Lagerung betrug die Standardabweichung einer Fünffachbestimmung lediglich 3,2 %. Die Gleichförmigkeit der Dosierung nimmt demnach mit zunehmender Standzeit der Zubereitung ab, was auf eine Veränderung des Systems schließen lässt.

Der während der zweijährigen Einlagerung gemessene pH-Wert veränderte sich von 4,20 auf Werte zwischen pH = 4,60 (bei 40 °C gelagert) und pH = 4,75 (bei 5 °C gelagert). Die Zubereitung wurde somit geringfügig basischer, der pH-Wert liegt jedoch weiterhin im Bereich des Stabilitätsoptimums für Spironolacton bei pH = 4,5. Von den Proben hatte sich nach zwei Jahren lediglich die bei 40 °C eingelagerte Probe schwach gelblich verfärbt.

Die Gehalte bei den Untersuchungen zur Lagerstabilität zeigt die Abbildung 27.

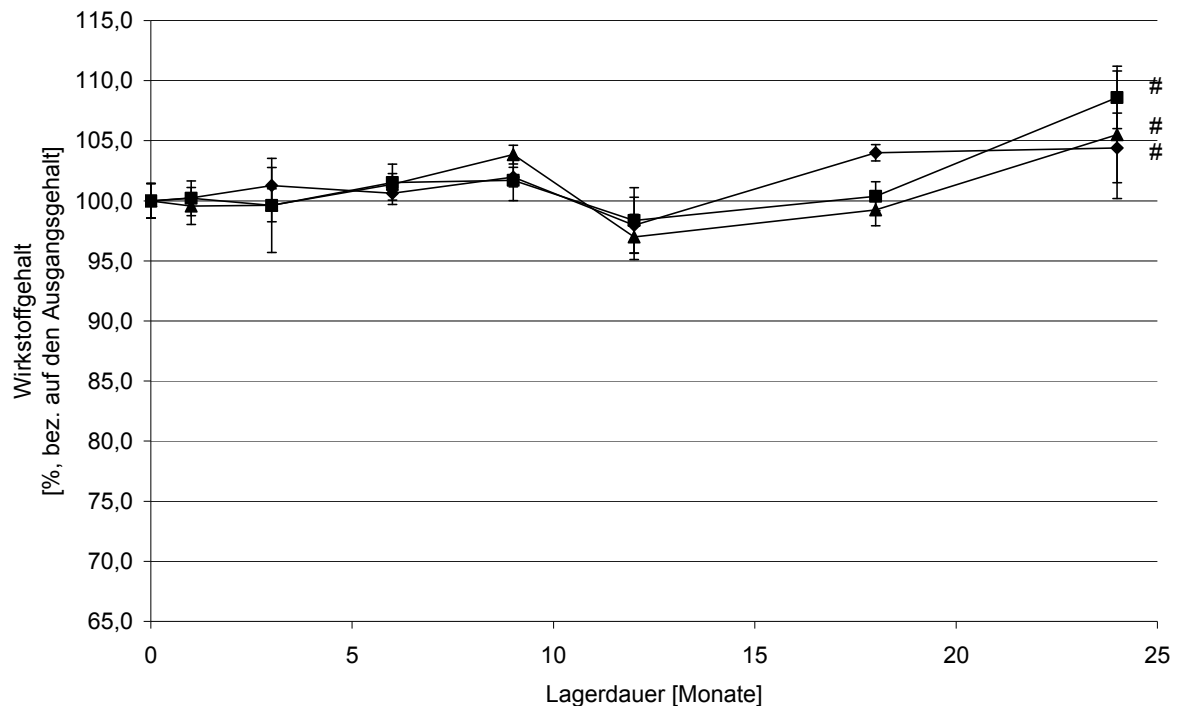


Abbildung 27: Lagerstabilität der Spironolacton-Suspension nach Allen und Erickson; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5; #: MW ± s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Die Proben bleiben während der zwei Jahre stabil mit Gehalten zwischen 97 und 109 %. Die bei 40 °C gelagerte Probe weist in der Fünffachbestimmung am Ende der Lagerzeit eine Standardabweichung von 5,3 % auf, was, analog zum Ergebnis bei der Gebrauchsprüfung, auf eine Inhomogenität der Suspension hinweist. Die bei 5 °C und 25 °C eingelagerten Proben bleiben mit Standardabweichungen von 2,6 % bzw. 2,9 % auch physikalisch stabil.

Am Ende der Untersuchung steigen die Gehalte der bei 25 °C und 40 °C eingelagerten Proben auffällig an. Dies muss unter Umständen darauf zurückgeführt werden, dass durch den Deckel des Probengefäßes Wasser verdunstet sein könnte.

Die Deckel der Probengefäße waren nach zwei Jahren bei erhöhter Temperatur spröde geworden, was ursächlich für die Verdunstung sein kann. Peaks von Zersetzungsprodukten des Spironolactons waren in den Chromatogrammen nicht zu beobachten, so dass die Zubereitung trotzdem als chemisch stabil bezeichnet werden kann.

Für die zukünftige Verwendung sollten alternative Primärpackmittel gewählt werden, die eine höhere Stabilität während der Lagerung gewährleisten.

3.2.2.1.2. Suspension nach Bruns und Lemcke (5 mg/mL Spironolacton)

Bruns und Lemcke [27] haben ein Basissuspensionsmedium entwickelt, das für die Herstellung von Suspensionen unterschiedlicher Arzneistoffe, darunter auch Spironolacton, geeignet sein soll. Dazu wird das Medium mit 1N Natronlauge auf den für Spironolacton optimalen pH-Wert von 4,6 eingestellt. Die Zusammensetzung der Zubereitung ist in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Zusammensetzung der Zubereitung nach Bruns und Lemcke [27]

Spironolacton	500 mg
Kaliumsorbat	0,13 g
Citronensäure wasserfrei	0,41 g
Natriumchlorid	0,23 g
Glucosemonohydrat	47,05 g
Traganth keimarm	0,80 g
Wasser für Injektionszwecke	68,68 g

Die Zubereitung ist prinzipiell geeignet für die Pädiatrie, wie bei der entsprechenden Hydrochlorothiazid-Zubereitung in Kapitel 3.2.1.2.1. bereits ausgeführt wurde.

Wie aus der Abbildung 28 zu entnehmen ist, ist die Suspension während des zweimonatigen Tests der Gebrauchsstabilität stabil. Der Arzneistoffgehalt schwankt zwischen 98,8 % und 101,5 % im Bereich der Standardabweichung der analytischen Methode.

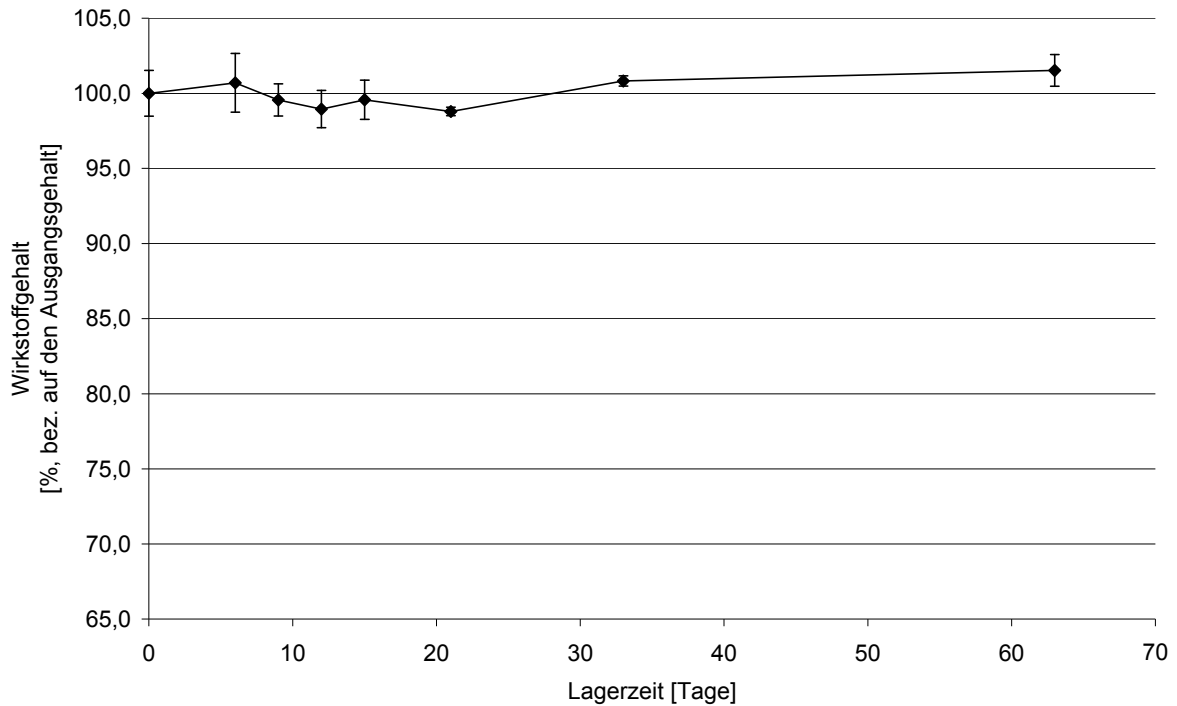


Abbildung 28: Gebrauchsstabilität der Spironolacton-Suspension nach Bruns und Lemcke; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.
 MW \pm s, n = 5

Während der zweijährigen Einlagerung veränderte sich der pH-Wert der Zubereitung von ursprünglich 4,60 zu niedrigeren Werten. Die bei 5 °C eingelagerte Probe wies einen pH-Wert von 4,45 auf, die bei 25 °C eingelagerte Probe war leicht gelblich verfärbt und wies einen pH-Wert von 4,35 auf, während die bei 40 °C eingelagerte Probe deutlich gelb-braun verfärbt war und einen pH-Wert von nur noch 4,15 aufwies. Insgesamt sind diese pH-Wertveränderungen jedoch als moderat zu bezeichnen.

Auch im Hinblick auf die Lagerstabilität erwies sich die Rezeptur als stabil, wie die Abbildung 29 zeigt.

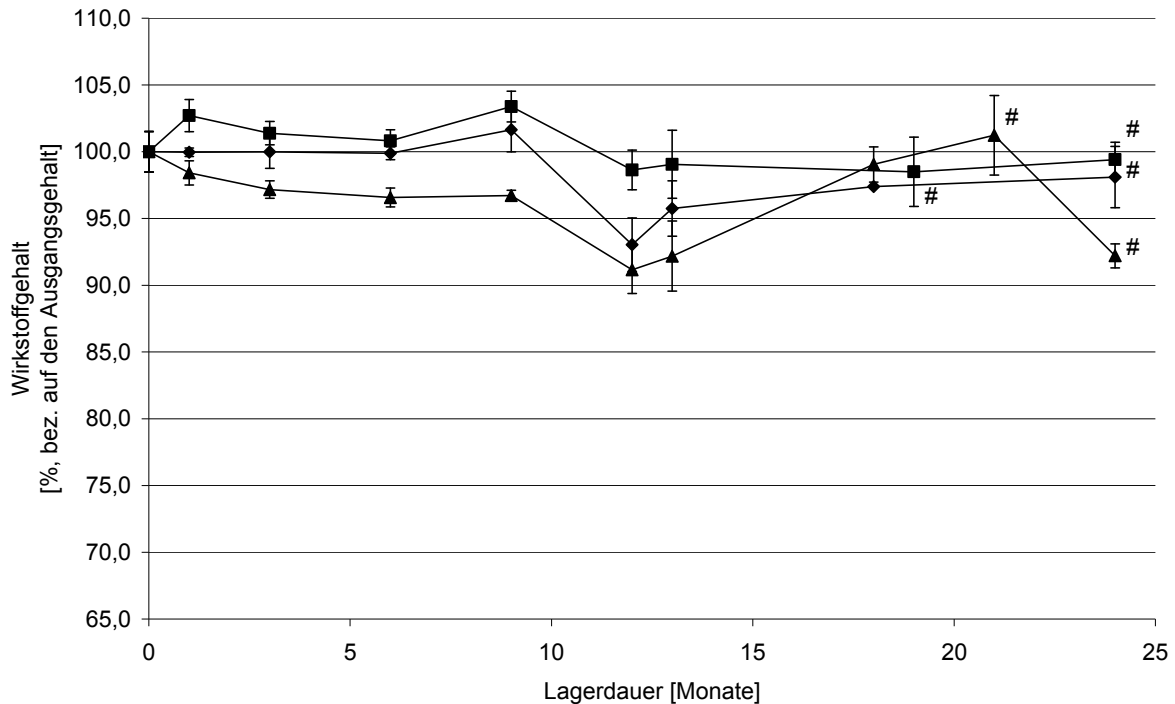


Abbildung 29: Lagerstabilität der Spironolacton-Suspension nach Bruns und Lemcke; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Trotz einiger zum Teil deutlicher Schwankungen liegt der Gehalt, unabhängig von der Einlagerungstemperatur, immer zwischen 90 % und 105 % des Ausgangswertes. Besonders stark schwanken die Werte der bei 40 °C eingelagerten Probe. Die mehrfache Bestimmung separat aufgearbeiteter Proben zeigt jedoch keine unverhältnismäßig große Standardabweichung, so dass die Zubereitung auch als physikalisch stabil angesehen werden kann.

3.2.2.1.3. Suspension nach Mathur und Wickmann (10 mg/mL Spironolacton)

Mathur und Wickmann [49] untersuchten die Stabilität von Spironolacton in Kirschsirup. Dabei wurden Konzentrationen von 5, 10 und 20 mg/mL eingesetzt, um sowohl dem pädiatrischen als auch den geriatrischen Bedarf nachzukommen. Kirschsirup ist, abgesehen von der sich aus dem hohen Saccharoseanteil ergebenden Einschränkung für Diabetiker, in für alle Altersgruppen in der Pädiatrie geeignet. Die Tabelle 12 zeigt die Zusammensetzung der Suspension.

Tabelle 12: Zusammensetzung der Zubereitung nach Mathur und Wickmann [49]

Spironolacton 25, 50 oder 100 mg Tab.	200 Stück
Aqua purificata	100 mL
Cherry Syrup NF	ad 1000 mL

In Ermangelung der Verfügbarkeit von Cherry Syrup NF wurde ein kommerzieller Kirschsirup in Lebensmittelqualität eingesetzt. Das Produkt „Kirschsirup Rainbow“ wurde wie folgt charakterisiert: die Dichte betrug $1,3161 \text{ g/cm}^3$, die Viskosität: $100,9 \pm 1,9 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($n = 3$) bei idealviskosem Fließverhalten; der pH-Wert lag bei 3,10. In dieser Arbeit wurde die Suspension mit einem Gehalt von 10 mg/mL Spironolacton untersucht.

Der in der Abbildung 30 dargestellte Verlauf des Wirkstoffgehaltes während der Gebrauchsstabilitätsprüfung zeigt, dass die Zubereitung im Untersuchungszeitraum stabil ist. Kein gemessener Einzelgehalt weicht um mehr als 1,3 % vom Startwert ab.

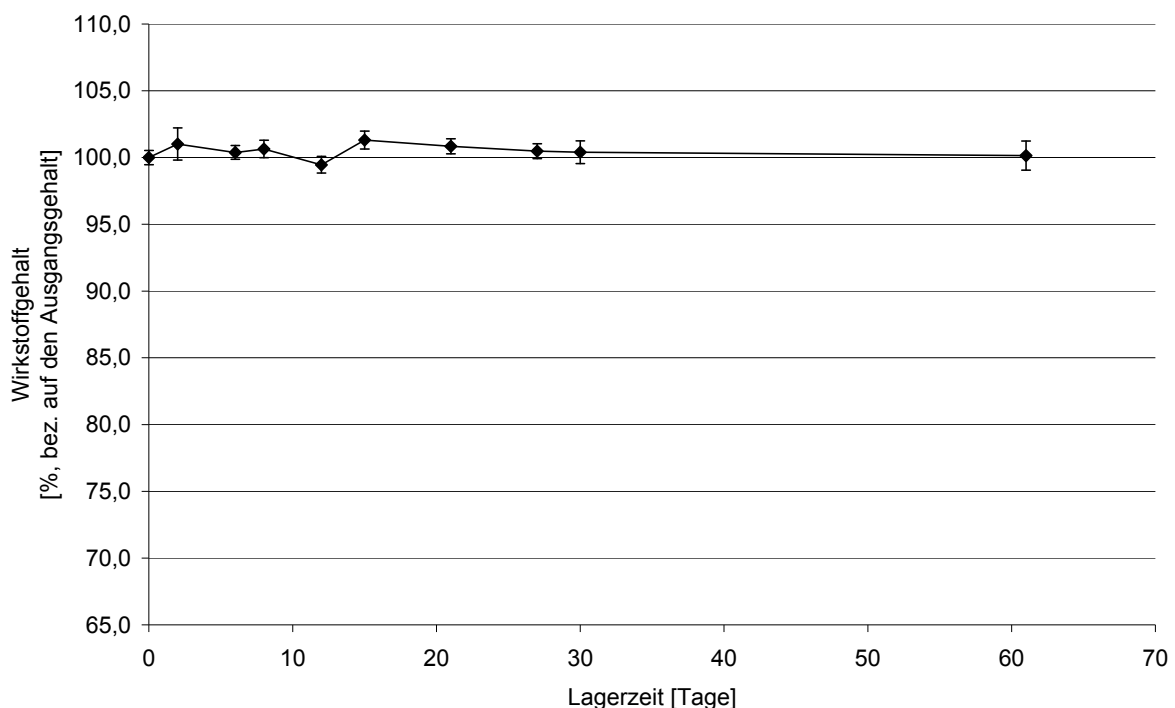


Abbildung 30: Gebrauchsstabilität der Spironolacton-Suspension nach Mathur und Wickmann; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, $n = 5$

Die pH-Werte der während zwei Jahren eingelagerten Proben veränderten sich nur geringfügig. Ausgehend von pH = 3,10 erhöhte sich der pH-Wert der bei 5 °C eingelagerten Probe auf pH = 3,40 und der pH-Wert der bei 25 °C eingelagerten Probe auf pH = 3,30. Keine Veränderung erfuhr der pH-Wert der bei 40 °C

eingelagerten Probe. Somit liegen die Proben im Bereich von 1 bis 1,5 pH-Einheiten unterhalb des Stabilitätsoptimums des Wirkstoffes. Allerdings ändert sich das Aussehen der Suspension: die bei 25 °C eingelagerte Probe verfärbte sich von kirschrot nach hellbraun, die 40 °C eingelagerte Probe war nach zwei Jahren dunkelbraun gefärbt.

Die Abbildung 31 zeigt die Ergebnisse der während der Einlagerung durchgeführten Gehaltsbestimmungen.

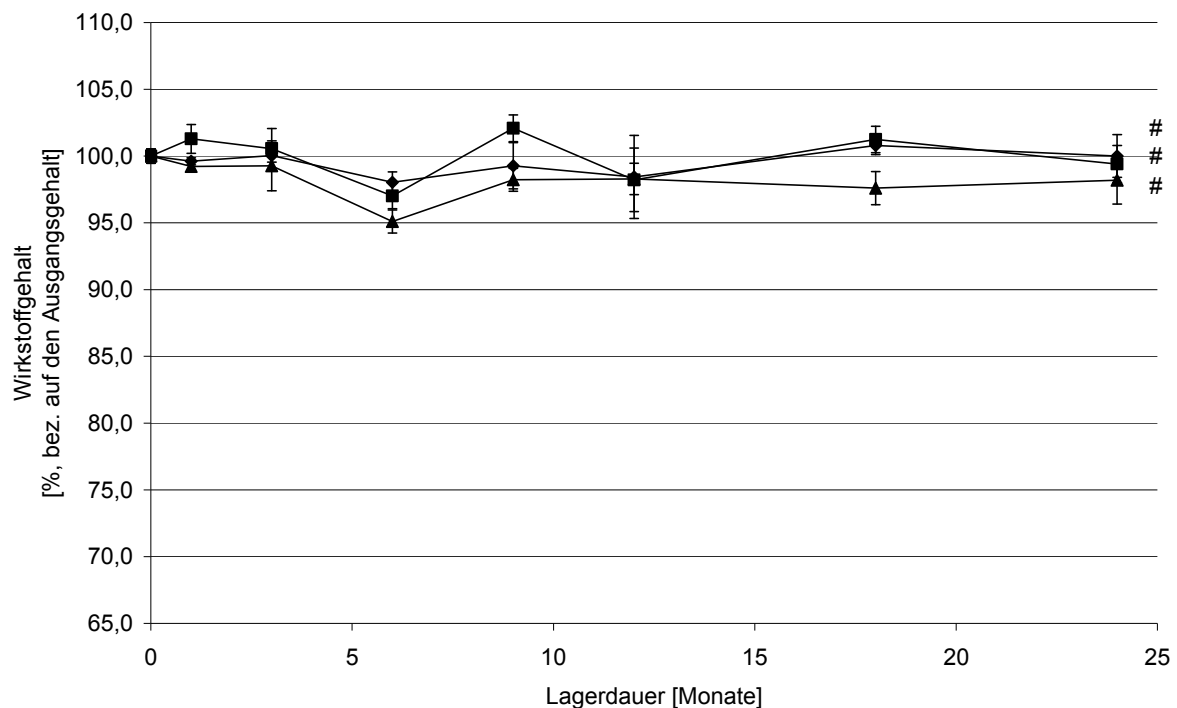


Abbildung 31: Lagerstabilität der Spironolacton Suspension nach Mathur; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5; # MW ± s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Der Gehalt aller Proben bleibt bei Werten um 100 % des Ausgangsgehaltes stabil. Auch leidet die Homogenität der Zubereitung nicht, was daran erkennbar ist, dass die Standardabweichung der fünffachen Bestimmung separater Proben am Ende der Lagerzeit nicht von der Standardabweichung der vorangegangenen Proben abweicht.

Die Farbveränderung ist somit nicht auf eine Zersetzung des Wirkstoffes, sondern auf eine Zersetzung der im Medium enthaltenen natürlichen Farbstoffe zurück zu führen. Ob dies ein wesentlicher Qualitätsmangel ist, ist zu diskutieren. Eine Lagerung bei Kühlschranktemperatur verhindert die Verfärbung, ohne die

Suspension, beispielsweise durch ein zur Inhomogenität führendes Partikelwachstum, negativ zu beeinflussen.

Bei Lagerung bei Kühlschranktemperatur kann diese Zubereitung für die Dauer von zwei Jahren als vollständig stabil bezeichnet werden.

3.2.2.1.4. Suspension nach Nahata et al. (1,67 mg/mL Spironolacton)

Die von Nahata, Morosco und Hipple [50] vorgeschlagene Rezeptur (Tab. 13) benutzt als Suspensionsmedium eine Mischung aus Zuckersirup und Carboxymethylcellulose. Um auf das in der Rezeptur zur Herstellung des Carboxymethylcellulose-Sols verwendete Ethanol verzichten zu können, wurde Carboxymethylcellulose-Natrium verwendet.

Tabelle 13: Zusammensetzung der Zubereitung nach Nahata et al. [50]

Spironolacton 25 mg Tab.	10 Stück
Carboxymethylcellulose 1,5 %	50 mL
Syrup NF	100 mL

Der Zuckersirup wurde entsprechend dem National Formulary (NF) der Vereinigten Staaten von Amerika durch Perkolation hergestellt. Da eine Konservierung in der Monographie vorgeschrieben ist, wurde mit 0,1 % Citronensäure und 0,14 % Sorbinsäure konserviert.

Die beschriebene Formulierung ist in Hinsicht auf die eingesetzten Hilfsstoffe geeignet für die Herstellung eines pädiatrischen Rezepturarzneimittels.

Die Abbildung 32 zeigt die Ergebnisse der Stabilitätsprüfung unter Gebrauchsbedingungen.

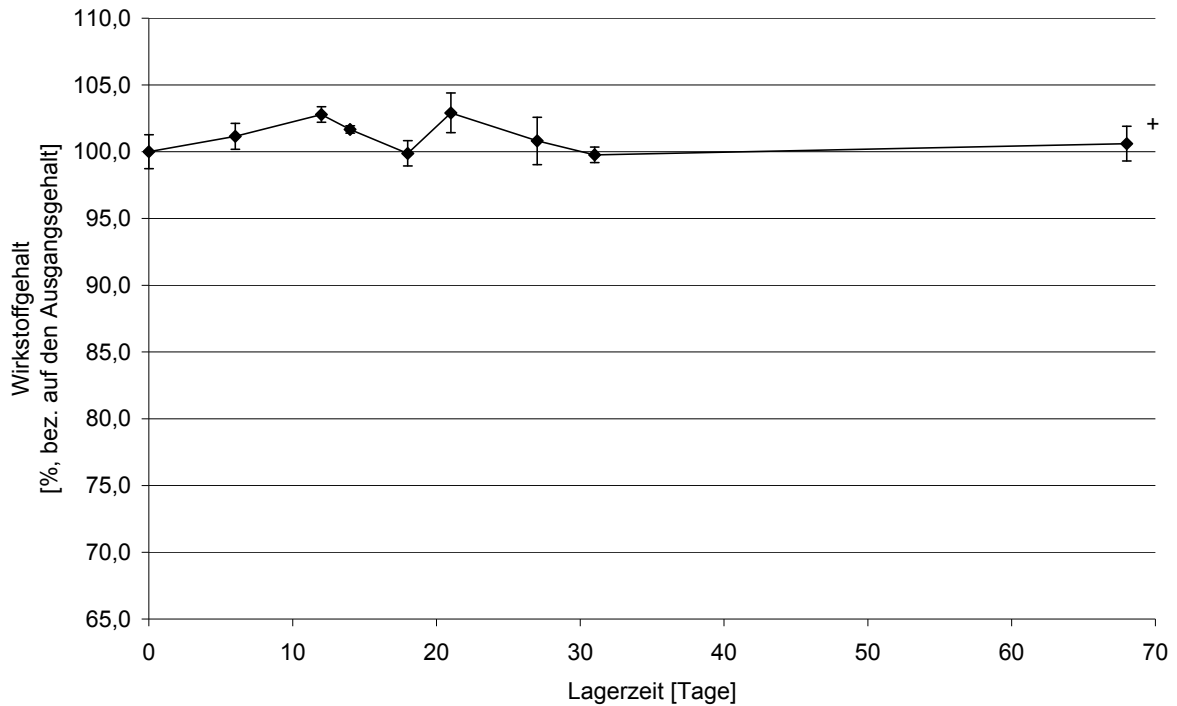


Abbildung 32: Gebrauchsstabilität der Spironolacton-Suspension nach Nahata; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; + MW \pm s aus vier separat aufgearbeiteten Proben

Die Zubereitung blieb während der zweimonatigen Untersuchung unter Gebrauchsbedingungen stabil bei Gehaltsschwankungen zwischen 100 % und 103 % des Ausgangswertes. Auch eine Inhomogenität der Suspension konnte am Ende des Untersuchungszeitraumes nicht festgestellt werden.

Ein anderes Ergebnis zeigt hingegen die Untersuchung zur Lagerstabilität, deren Ergebnisse in der Abbildung 33 dargestellt sind.

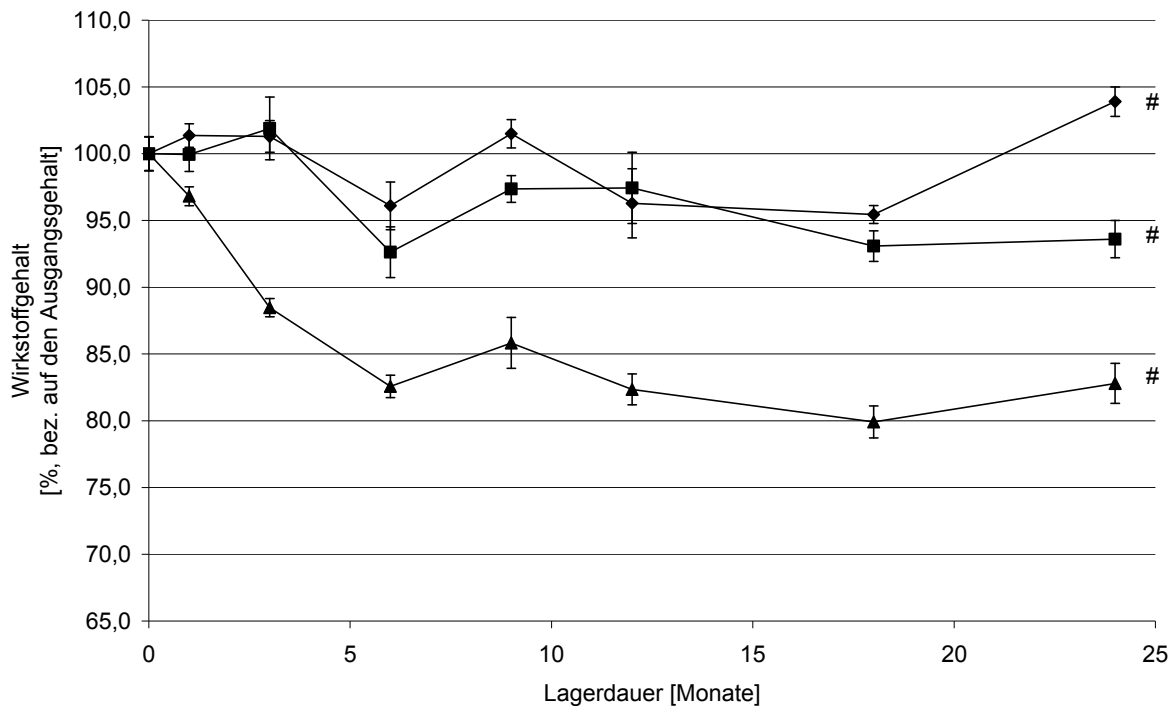


Abbildung 33: Lagerstabilität der Spironolacton-Suspension nach Nahata; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Während die Gehalte der bei 5 °C und 25 °C eingelagerten Proben während der ersten 18 Monate im stabilen Bereich mit Werten von über 90 % des Ausgangsgehaltes bleiben, fällt der Wirkstoffgehalt der bei 40 °C eingelagerten Probe rasch ab und erreicht nach einem halben Jahr nur noch Werte zwischen 85 und 80 % des Startwertes. Nach zweijähriger Lagerung steigt der Gehalt der bei 5 °C eingelagerten Probe um knapp 8 % an. Hier ist zu befürchten, dass durch einen nicht dicht schließenden Deckel des Einlagerungsgefäßes Wasser aus der Suspension verdunstet ist.

Dennoch sind die erhaltenen Werte deutlich plausibler als die Ergebnisse, die die Autoren der Rezeptur veröffentlichten [50]. Sie geben für ihre dreimonatigen Einlagerungsversuche bei 4 °C und 22 °C Gehaltswerte zwischen 100,0 % und 114,4 % an. Die hohen Gehaltswerte führen sie auf eine inhomogene Verteilung der Arzneistoffpartikel in der Suspension zurück. Eine inhomogene Verteilung innerhalb der Suspension kann ich nach den eigenen Untersuchungen ausschließen.

Auch hinsichtlich des Färbung und des pH-Wertes unterscheiden sich die unterschiedlich gelagerten Proben. Die bei 5 °C temperierte Probe ist unverfärbt und

weist hat einen pH-Wert von 5,85, die bei 25 °C eingelagerte Probe ist gelblich verfärbt mit einem pH-Wert von 5,80, während die dunkelbraun verfärbte, bei 40 °C eingelagerte Probe einen deutlich abweichenden pH-Wert von 3,80 aufweist.

Die Chromatogramme zeigen einen weiteren Unterschied zwischen der bei 5 °C und der bei 25 °C eingelagerten Probe und sind in der Abbildung 34 dargestellt.

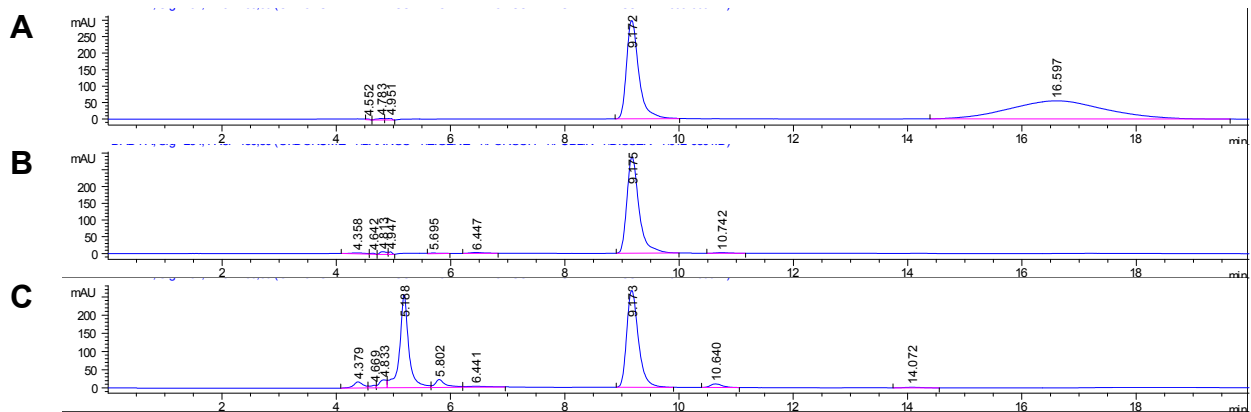


Abbildung 34: Chromatogramme der Spironolacton-Suspension nach Nahata *et al.* nach zweijähriger Einlagerung bei unterschiedlichen Temperaturen
 A: bei 5 °C eingelagert, B: bei 25 °C eingelagert, C: bei 40 °C eingelagert; Messwellenlänge $\lambda = 254 \text{ nm}$; Retentionszeit Spironolacton $\sim 9,17 \text{ min}$, Sorbinsäure $\sim 16,6 \text{ min}$.

Während der Peak des Konservierungsmittels Sorbinsäure in der bei Kühlschranktemperatur eingelagerten Probe auch nach zwei Jahren noch sichtbar ist, fehlt er bei den bei höherer Temperatur eingelagerten Proben vollständig. Nur mit einem Konservierungsmittelbelastungstest ist zu klären, ob die Zubereitung aus mikrobieller Sicht das Ende der Haltbarkeit erreicht hat. Almeida *et al.* untersuchten einen spironolactonhaltigen Sirup auf seine mikrobielle Stabilität [44]. Die dabei untersuchte Suspension war mikrobiell stabil. Leider können aus der genannten Untersuchung keine Rückschlüsse auf andere im Rezepturmaßstab hergestellte Arzneimittel gezogen werden.

Im Chromatogramm der bei 40 °C eingelagerten Probe ist darüber hinaus der Peak eines Zeretzungsproduktes bei einer Retentionszeit von $\sim 10,6 \text{ min}$ zu sehen. Ein entsprechender Peak konnte auch im Rahmen der Methodvalidierung durch forcierte Zersetzung des Wirkstoffes erzielt werden.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die Zubereitung nach Nahata *et al.* bei kühler Lagerung während der Dauer von zwei Jahren stabil ist. Bei höheren Temperaturen kann jedoch nicht von einer stabilen Zubereitung gesprochen werden

3.2.2.2. Bewertung

Die Rezeptur nach Allen ist durch den Einsatz der Suspensionsvehikel Ora-Sweet SF[®] und Ora-Plus[®] einfach herzustellen. Die Inhaltsstoffe schränken die Eignung für Kinder unter zwei Jahren jedoch deutlich ein. Probleme hat diese Suspension mit der Dosiergenauigkeit, die durch eine mit der Zeit zunehmend inhomogene Verteilung des Wirkstoffs verursacht wird.

Als stabil erwies sich die Suspension nach Bruns, die auch auf Grund der Auswahl der Hilfsstoffe gut für Kleinkinder geeignet ist. Leider ist die Herstellung des Suspensionsmediums sehr aufwändig, da der enthaltene Traganth eine Dampfsterilisation zur Sicherstellung der mikrobiellen Qualität erfordert. Unter den untersuchten Rezepturen stellt sie dennoch die Formulierung der Wahl dar.

Die auf Kirschsirup beruhende Suspension nach Mathur ist, sofern die Lagerung im Kühlschrank erfolgt, ebenfalls stabil. Der Arzneistoff ist über den gesamten Untersuchungszeitraum von 2 Jahren stabil, nicht jedoch die Farbstoffe im Kirschsirup. Diese Einschränkung sowie die Erfordernis, die Qualität des Kirschsirups als Ausgangsstoff für die Arzneimittelherstellung sicherstellen zu müssen, sind die Nachteile der ansonsten gut geeigneten Formulierung.

Ebenfalls im Kühlschrank muss die Suspension nach Nahata gelagert werden, um über zwei Jahre stabil zu bleiben. Die chemische Stabilität scheint etwas geringer als bei den andern Rezepturen zu sein, was sich im deutlichen Gehaltsverlust der bei 40 °C eingelagerten Probe zeigt. Bei 40 °C und 25 °C verliert die Zubereitung darüber hinaus ihr Konservierungsmittel, zumindest bei der Lagerung in gewöhnlichen Braungläsern mit Bakelit-Verschluss. Abweichend von der ursprünglich von Nahata *et al.* vorgeschlagenen Rezeptur ist eine ethanolfreie Herstellung möglich, so dass die Rezeptur für Kinder aller Altersstufen geeignet ist.

3.2.3. Furosemid

Das Schleifendiuretikum Furosemid ist bei neutralem pH praktisch unlöslich in Wasser. Seine Löslichkeit in Ethanol liegt bei etwa 13 mg/mL, während es in wässrigen Lösungen, deren pH größer als 8 ist, frei löslich ist. [51]. Die Substanz zersetzt sich unter Lichteinfluss zu *N*-Furfuryl-5-sulfamoylanthranilsäure und 4-Chlor-5-sulfamoylanthranilsäure unter gelblicher Verfärbung. In verdünnter Salzsäure bei 100 °C erfolgt ebenfalls eine fast quantitative Zersetzung zu 4-Chlor-5-sulfamoylanthranilsäure (Abb. 35). Die Hydrolyse erfolgt in alkalischer Lösung langsamer [52].

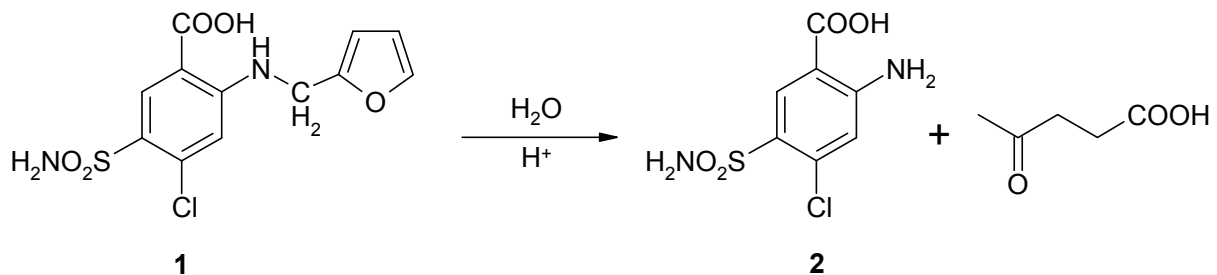


Abbildung 35: Hydrolyse von Furosemid (1) zu 4-Chlor-5-sulfamoylanthranilsäure (2) nach [52]

Furosemid muss somit unter Lichtschutz gelagert werden. Verfärbungen deuten auf seine Zersetzung hin.

Der Benetzungswinkel von Furosemid mit Wasser ist $63,0 \pm 4,2^\circ$ ($n = 5$) und liegt damit zwischen dem der Wirkstoffe Paracetamol ($51,8 \pm 2,0^\circ$, $n = 5$) und Ibuprofen ($70,3 \pm 2,9^\circ$, $n = 5$), die in Suspension als Fertigarzneimittel für die pädiatrische Verwendung verfügbar sind. Benetzungswinkel $< 90^\circ$ zeigen eine gute Benetzbarkeit an, die Herstellung einer Suspension sollte somit möglich sein.

3.2.3.1. Fertigarzneimittel Lasix[®] liquidum

Mit dem Fertigarzneimittel Lasix[®] liquidum des Herstellers Aventis Pharma steht eine behördlich zugelassene Lösung mit dem Arzneistoff Furosemid-Natrium zur Verfügung. Die Lösung enthält 10 mg/mL Wirkstoff und wird mit einer Messschütte und einer Messpipette als Dosierhilfen ausgeliefert, die als kleinste Einzeldosis eine Gabe von 4 mg Furosemid ermöglichen.

Als Hilfsstoffe sind 11,9 Volumen-% Ethanol, Sorbitol, Glycerol, Natriumhydroxid, Chinolingelb, Gelborange S, Orangenaroma, Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat enthalten [53].

Auf Grund des hohen Ethanolgehaltes, der Konservierung mit Parabenen und der überflüssigen Färbung mit dem allergisierenden Azofarbstoff Gelborange S verfügt das Fertigarzneimittel trotz erteilter Zulassung nicht über eine kindgerechte Formulierung. Die Gelbfärbung des Produkts verhindert darüber hinaus das Erkennen einer Zersetzung des Wirkstoffs, die sich als gelbe Verfärbung zeigt.

3.2.3.2. Flüssige Zubereitungen

3.2.3.2.1. Lösung nach Alvarez

Alvarez [54] schlägt einen Sirup mit 2 mg/mL Furosemid vor. Zur Herstellung werden 25 mL einer Furosemid-Injektionslösung, bestehend aus Furosemid-Natrium, Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid in 100 mL Zuckersirup gegeben und gemischt. Dem Prinzip liegt die Idee zugrunde, durch Verdünnen einer Lösung auch wieder eine Lösung als Produkt zu erhalten. Durch die Verwendung von Zuckersirup als Medium ist jedoch auch eine hohe Osmolalität zu erwarten, so dass die Zubereitung vor Verabreichung an Neugeborenen gegebenenfalls weiter verdünnt werden muss. Hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe ist die Formulierung jedoch generell geeignet für die Pädiatrie.

Der Zuckersirup wurde entsprechend dem NF durch Perkolation hergestellt. Da eine Konservierung in der Monographie vorgeschrieben ist, wurde mit 0,1 % Citronensäure und 0,14 % Sorbinsäure konserviert. Als Furosemid-Injektionslösung wurde Lasix[®] 250 mg Infusionslösung (266,6 mg Furosemid-Natrium entsprechend 250 mg Furosemid in 25 mL) eingesetzt.

Schon während der Herstellung fiel auf, dass sich eine Kontamination der Zubereitung mit Glassplittern von den Ampullen nicht vermeiden lässt. Schon kurz nach der Herstellung konnte die Bildung eines feinen Präzipitates beobachtet werden. Anstelle der beabsichtigten Lösung war somit unbeabsichtigt eine Suspension hergestellt worden.

Die Abbildung 36 zeigt die Gebrauchsstabilität der Zubereitung.

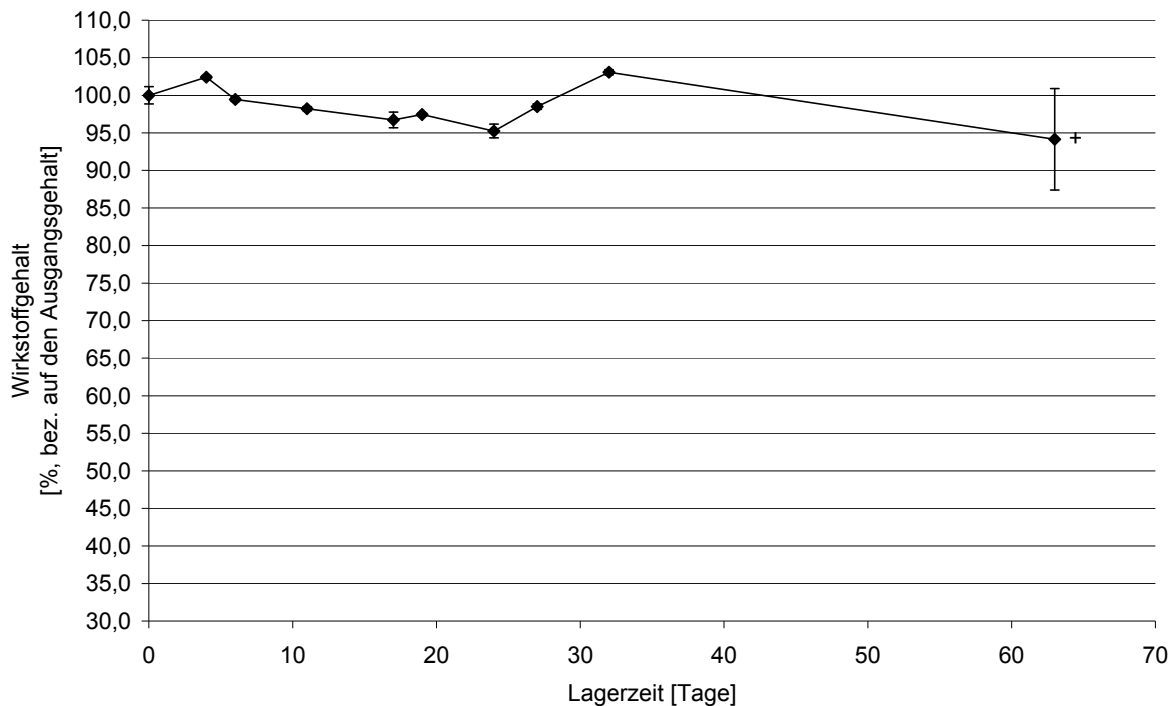


Abbildung 36: Gebrauchsstabilität des Furosemid-Sirups nach Alvarez; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt des Sirups unmittelbar nach dessen Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; + MW \pm s aus drei separat aufgearbeiteten Proben

Die Zubereitung ist während des ersten Monats der Gebrauchsprüfung stabil. Der Wirkstoffgehalt beträgt stets mehr als 90 % des Ausgangswertes. Der Gehalt am Ende der Gebrauchsprüfung ist, bezogen auf dieses Kriterium, ebenfalls noch im als stabil geltenden Bereich. Allerdings zeigte sich eine deutliche Inhomogenität, wenn zeitgleich drei Proben unmittelbar nach dem Aufschütteln des Gebindes genommen wurden. Die Einzelgehalte waren 87,4 %, 95,0 % und 100,0 %. Eine Spannweite der Einzeldosen von 12,6 % ist jedoch nicht wünschenswert.

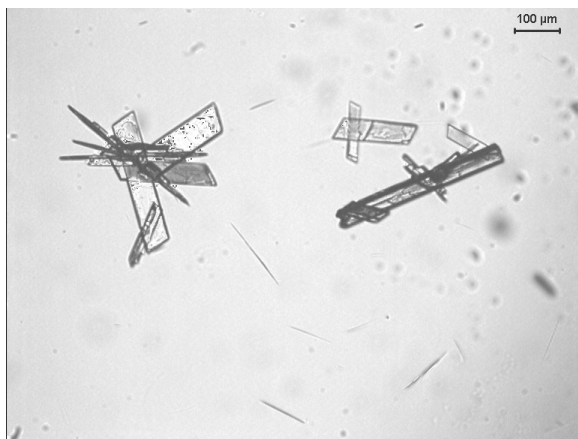


Abbildung 37: Kristalle im Furosemid-Sirup nach Alvarez nach 2-monatiger Gebrauchsprüfung

Die mikroskopische Untersuchung der Zubereitung zeigte, dass der ursprünglich gelöste Arzneistoffanteil zu Kristallen beachtlicher Größe herangewachsen war (Abb. 37), womit die beobachtete Inhomogenität erklärt werden kann.

Hinsichtlich der Lagerstabilität (Abb. 38) gelten die bisherigen Aussagen uneingeschränkt. Darüber hinaus zeigt

sich bei der bei 40 °C eingelagerten Probe ein linearer Wirkstoffabbau, der mit einer intensiven gelb-braunen Verfärbung der Probe einhergeht. Der pH-Wert der Probe veränderte sich von 4,80 auf 3,65.

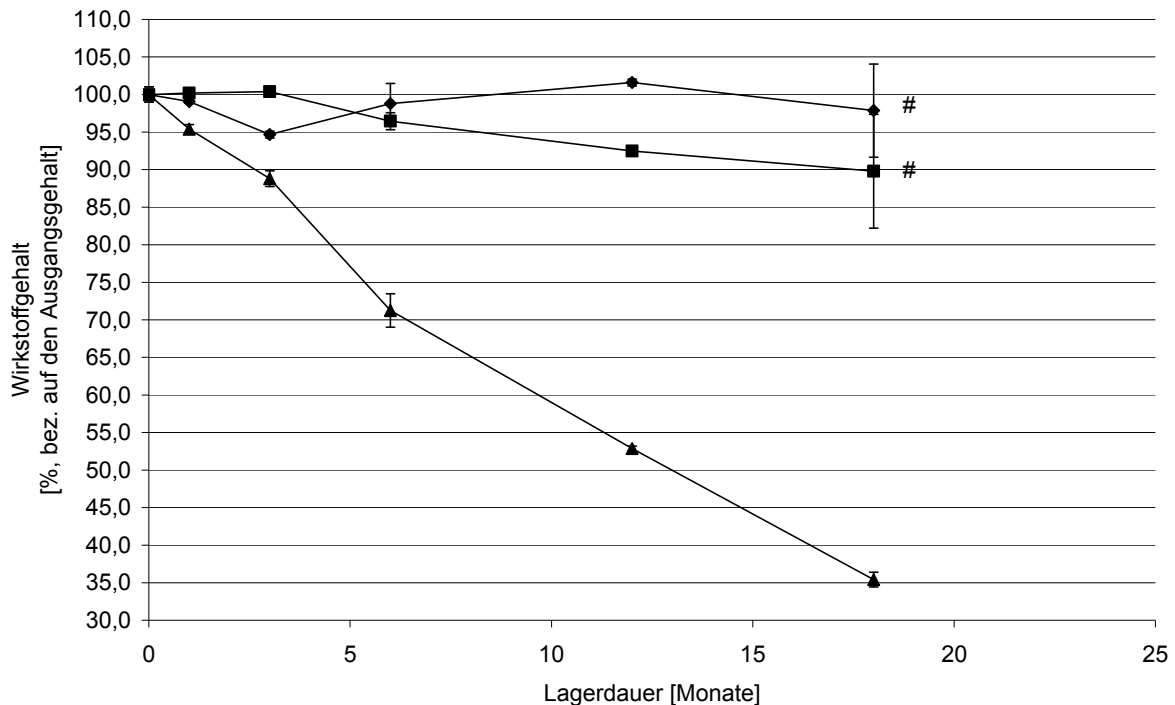


Abbildung 38: Lagerstabilität des Furosemid-Sirups nach Alvarez; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt des Sirups unmittelbar nach dessen Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Die bei 25 °C eingelagerte Probe zeigt neben der bekannten Inhomogenität eine geringe Wirkstoffzersetzung auf im Mittel rund 90 % des Ausgangsgehaltes nach 18 Monaten. Sie verfärbte sich nur schwach, zeigte jedoch Schimmelbefall. Der pH-Wert veränderte sich auf 5,20.

Als stabil hinsichtlich der Zersetzung kann die bei 5 °C eingelagerte Probe angesehen werden, wobei auch hier eine große Inhomogenität vorhanden ist. Der pH-Wert stieg von 4,80 auf 5,35, eine Verfärbung war nicht zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass diese Zubereitung auf Grund der physikalischen Inkompatibilität von Wirkstoff und Medium nicht geeignet ist. Alvarez schränkt die Laufzeit in ihrer Monographie zwar auf einen Monat ein, doch zeigt die Gebrauchsprüfung bereits nach rund einem Monat deutliche Unterschiede im beobachteten Gehalt, die Rekristallisation des Wirkstoffs und ein erhebliches Partikelwachstum.

Die bei Raumtemperatur und höheren Temperaturen gelagerten Proben zeigten Schimmelbefall. Die Konservierung des Zuckersirups NF ist offenbar zur mikrobiologischen Stabilisierung der Zubereitung nicht ausreichend.

3.2.3.2.2. Lösung nach Ghanekar et al.

Bei ihren Untersuchungen zur Stabilität von Furosemid in wässrigen Systemen ermittelten Ghanekar, Das Gupta und Gibbs eine potentiell für die Pädiatrie geeignete Formulierung, die nach halbjähriger Lagerung bei 24 °C stabil blieb [55].

Die Tabelle 14 zeigt die Zusammensetzung der Lösung.

Tabelle 14: Zusammensetzung der Furosemid Lösung mit 1 mg Wirkstoff pro mL Zubereitung nach Ghanekar, Das Gupta und Gibbs [55]

Furosemid	0,1000 g
Sorbitol	50,0 g
Ethanol	10,0 g
Methyl-4-hydroxybenzoat	0,005 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	0,002 g
Gereinigtes Wasser	zu 100,0 g
Natronlauge (pH 8,5)	q.s.

Die Lösung erinnert hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe an das Fertigarzneimittel Lasix[®] liquidum. Eine Eignung für die Pädiatrie darf angesichts des hohen Sorbitolanteils, und der Verwendung von Ethanol bezweifelt werden. Mit den Parabenen sind in dieser Zubereitung darüber hinaus allergisierende Hilfsstoffe enthalten, die für die Anwendung bei Früh- und Neugeborenen weniger geeignet sind.

Die Ergebnisse der Bestimmung des Wirkstoffgehaltes im Rahmen der Prüfung der Gebrauchsstabilität zeigt die Abbildung 39.

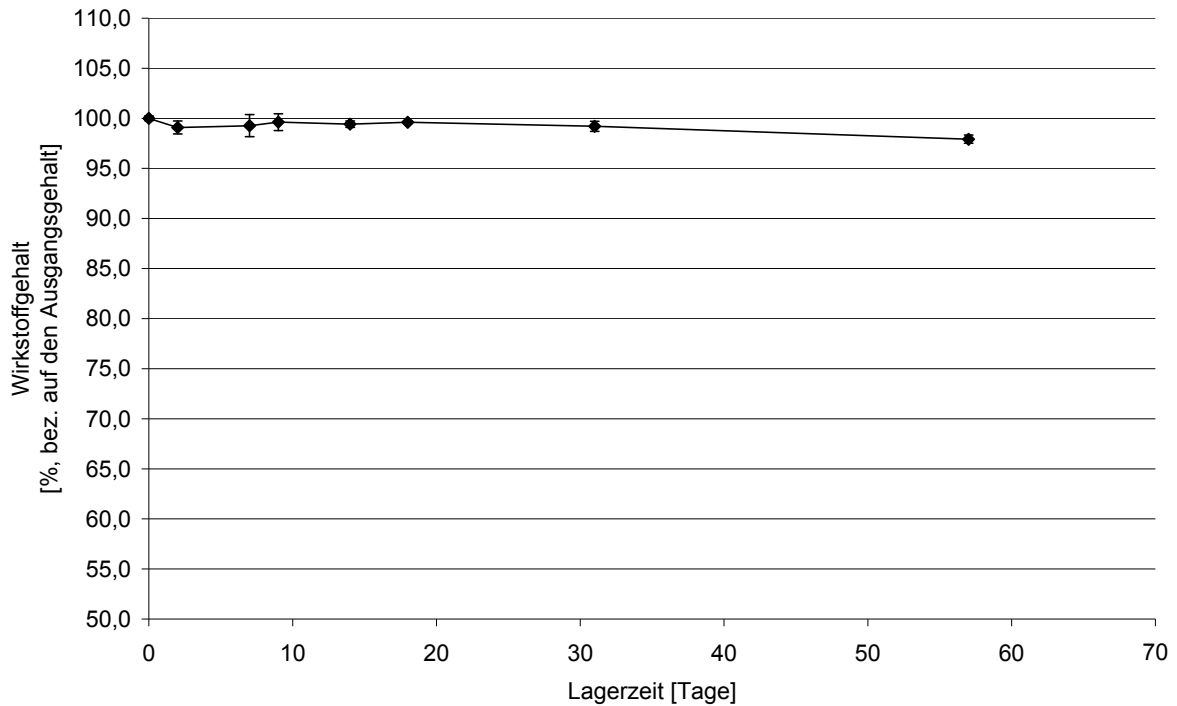


Abbildung 39: Gebrauchsstabilität der Furosemid-Lösung nach Ghanekar, Das Gupta und Gibbs; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Lösung unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5

Die Lösung erweist sich während der Dauer der Gebrauchsprüfung als stabil. Ausfällungen konnten nicht beobachtet werden. Die Dosiereinheitlichkeit war gegeben.

Ein anderes Bild zeigt die Auftragung der Gehaltswerte der Untersuchung zur Lagerstabilität, die in der Abbildung 40 dargestellt sind.

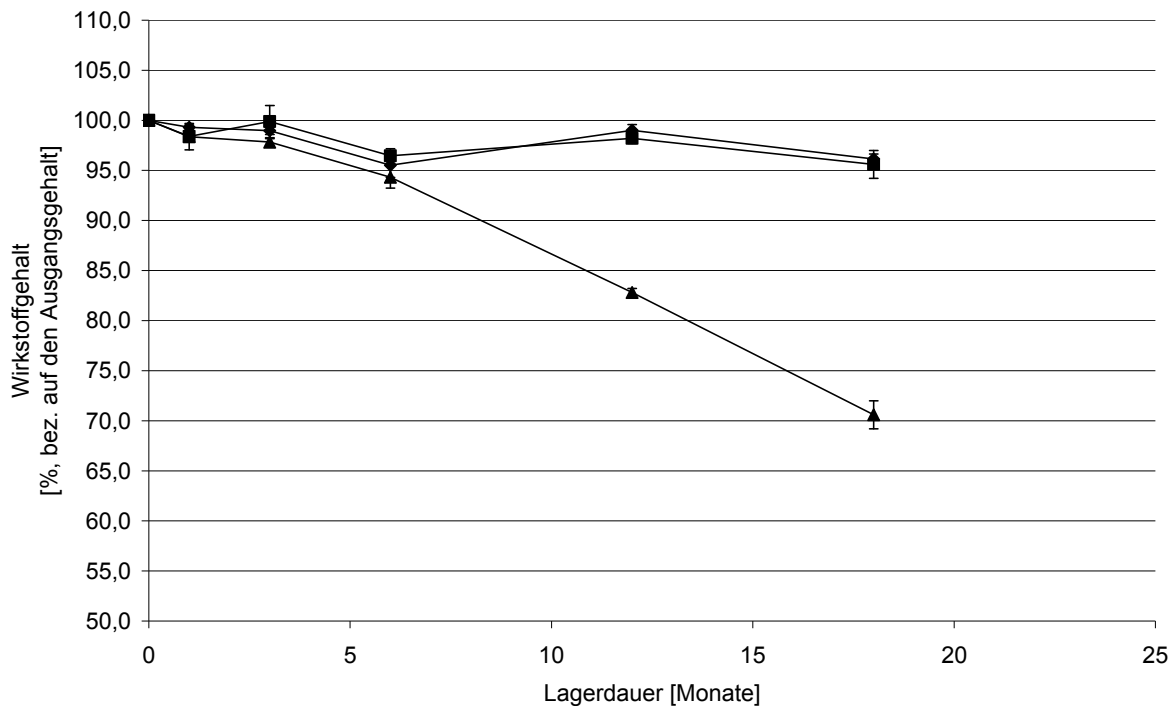


Abbildung 40: Lagerstabilität der Furosemid-Lösung nach Ghanekar, Das Gupta und Gibbs; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Lösung unmittelbar nach deren Herstellung bezogen. MW \pm s, n = 5
Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Während der 18-monatigen Lagerung zeigen sich Unterschiede zwischen den bei 5 °C bzw. 25 °C gelagerten Proben und der bei 40 °C gelagerten Proben. Während die beiden erstgenannten mit Gehaltswerten zwischen 95 % und 100 % stabil bleiben, zeigt die bei 40 °C eingelagerte Probe eine kontinuierliche, lineare Zersetzung und erreicht nach 18 Monaten einen Gehalt von ungefähr 70 % des Ausgangswertes. Der pH-Wert der Probe veränderte sich drastisch von 8,50 auf 5,45. Auch die beiden anderen Proben wurden saurer, jedoch waren die pH-Wertveränderungen auf 7,65 bei der bei 25 °C eingelagerten Probe und 8,40 bei der kühl gelagerten Probe deutlich geringer.

3.2.3.2.3. Suspension nach ADKA-Formularium Hospitale

Das „Formularium Hospitale“, die Herstellungsvorschriftensammlung der ADKA, enthält die Herstellmonographie einer Furosemid-Suspension mit einem Arzneistoffgehalt von 50 mg/mL (Tab. 15) [56].

Tabelle 15: Zusammensetzung der Furosemid-Suspension der ADKA-Herstellungsvorschriften [56]

Furosemid (mikronisiert) Ph.Eur.	50,0 g
Bentonit Ph. Eur.	20,0 g
Kaliumsorbat Ph.Eur.	1,0 g
Citronensäure, wasserfrei Ph.Eur.	1,0 g
Polysorbat 80 Ph.Eur.	1,0 g
Silikon Antischaumemulsion SE 6 (Wacker) = Silfoam® SE 6	1,0 g
Sorbitol-Lösung 70 % nicht kristallisierend Ph.Eur.	250,0 g
Gereinigtes Wasser Ph. Eur.	zu 1000,0 mL

Die Inhaltsstoffe der Formulierung lassen sie prinzipiell als geeignet für die Pädiatrie erscheinen. Wegen des verwendeten Sorbitols ist die Rezeptur für Kinder unter 2 Jahren nur bedingt geeignet.

Ein Rezepturbestandteil ist besonders problematisch: Die Antischaumemulsion Silfoam® SE 6 ist vom Hersteller nicht zum Einsatz in Lebens- oder Arzneimitteln vorgesehen. In der Produktinformation wird das Anwendungsgebiet auf „Bereiche mit indirektem Lebensmittelkontakt“ beschränkt [57]. Die Verwendung im Rahmen der Rezeptur ist somit fragwürdig. Die Qualität der Ausgangssubstanz kann nicht gewährleistet werden. Dazu wäre eine eigene Prüfung nach einer selbst aufzustellenden Spezifikation für die pharmazeutische Verwendung nötig. Dies ist in einer Apotheke nicht durchführbar. Die hergestellte Zubereitung ist somit ein „bedenkliches Arzneimittel“ im Sinne des Arzneimittelgesetzes, deren Abgabe ausdrücklich verboten ist.

Auffällig an der Rezeptur ist der niedrige pH-Wert der Zubereitung. Dies widerspricht der Stabilität des Arzneistoffs, die im Alkalischen maximal ist. Außerdem ist die Konzentration der Suspension mit 50 mg/mL für die in der Pädiatrie üblichen Dosierungen zu hoch, da sehr kleine Volumina abzumessen wären.

Unmittelbar nach der Herstellung fällt ein äußerst unangenehmer Geruch auf. Auch der Geschmack kann als unangenehm und ekelerregend beschrieben werden.

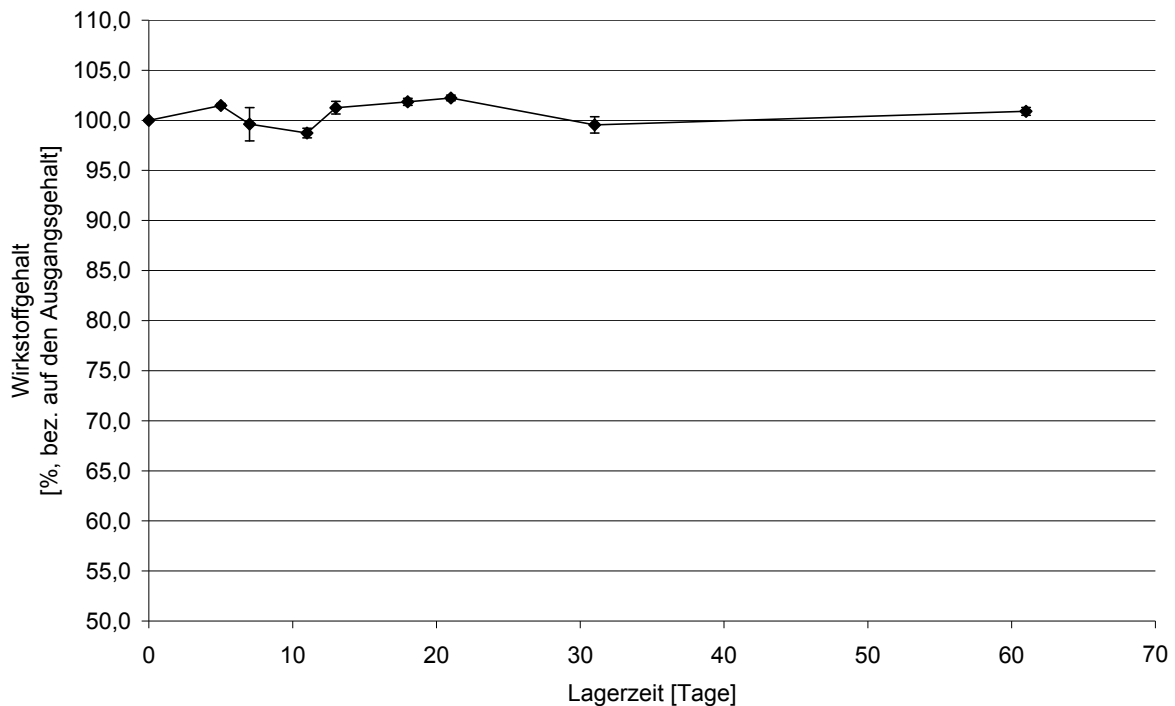


Abbildung 41: Gebrauchsstabilität der Furosemid-Suspension nach ADKA-Herstellungsvorschrift; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.
 MW \pm s, n = 5

Während der zweimonatigen Prüfung der Gebrauchsstabilität, deren Ergebnisse in der Abbildung 41 dargestellt sind, ist die Zubereitung stabil. Die einzelnen Gehaltswerte schwanken zwischen 98,7 % und 102,2 % des Startwertes.

Hinsichtlich des Arzneistoffgehaltes ist die Suspension auch bei allen Lagertemperaturen in dem Untersuchungszeitraum von zwei Jahren stabil, wie die Ergebnisse in der Abbildung 42 zeigen. Allerdings fällt eine Inhomogenität der Suspension auf, die zu einer hohen Standardabweichung bei mehrmaliger Aufarbeitung gleicher Proben führt. Die Dosierungsgenauigkeit ist somit unzureichend. Besonders hoch ist diese Standardabweichung bei der Probe nach zwölf Monaten. Die pH-Werte der eingelagerten Proben verändern sich ausgehend von pH = 5,50 zu höheren Werten. Nach zwei Jahren erreicht die bei 5 °C eingelagerte Probe einen pH-Wert von 6,15, die bei 25 °C eingelagerte Probe erreicht pH = 6,25 und die bei 40 °C eingelagerte Probe weist einen pH-Wert von 5,85 auf.

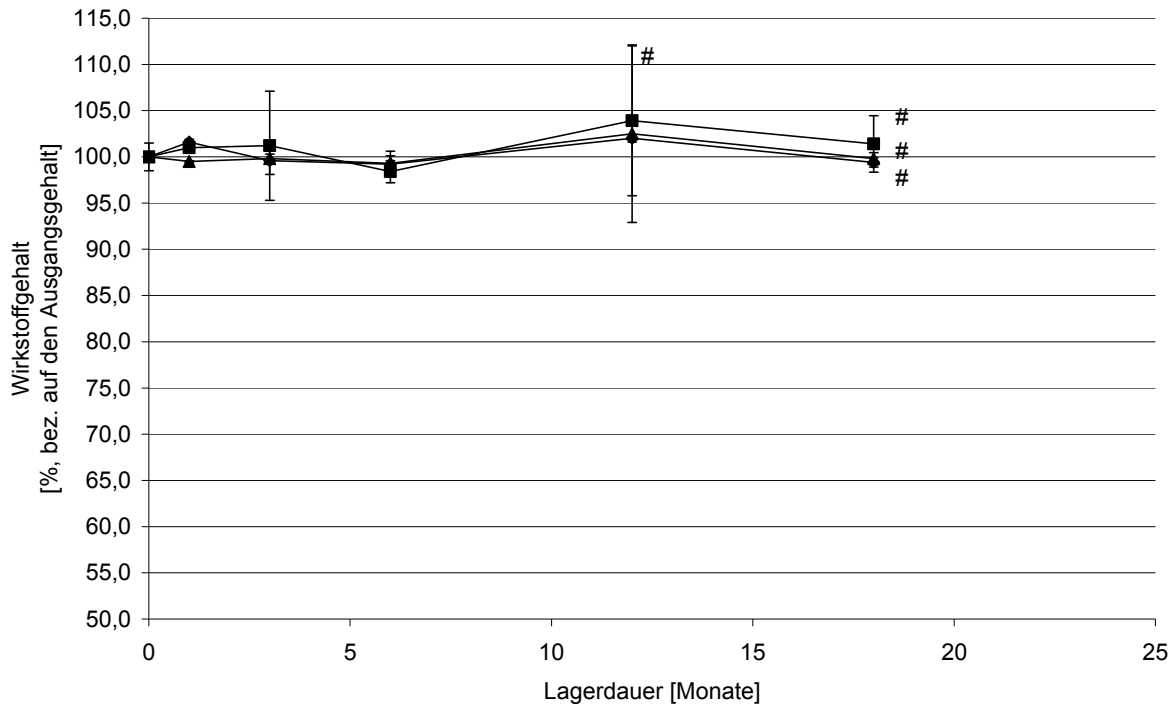


Abbildung 42: Lagerstabilität der Furosemid-Suspension nach ADKA-Herstellungsvorschrift; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Suspension unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW \pm s, n = 5; # MW \pm s aus fünf separat aufgearbeiteten Proben

Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Somit lässt sich feststellen, dass die im „Formularium Hospitale“ der ADKA monographierte Rezeptur einer Furosemid-Suspension nicht geeignet ist. Darüber hinaus stellt sie wegen der Verwendung eines Ausgangsstoffes, der vom Hersteller nicht zur pharmazeutischen Verwendung bestimmt ist und dessen Qualität erst durch das Erstellen einer eigenen Spezifikation mit eigener Prüfung sichergestellt werden muss, ein bedenkliches Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes dar. Die Monographie sollte von der ADKA zurückgezogen werden.

3.2.3.2.4. Lösung nach NRF 26.2.

Das NRF greift in seiner Monografie „Furosemid-Lösung 0,2% (NRF 26.2.)“ [32] eine von Bruns und Lemcke publizierte Herstellvorschrift [27] auf. Neben dieser Zubereitung ist im NRF die gleiche Rezeptur auch unkonserviert monographiert [31]. Die Zusammensetzung kann der Tabelle 16 entnommen werden.

Tabelle 16: Zusammensetzung der Furosemid-Lösung nach NRF 26.2. [32]

Furosemid	0,10 g
Trometamol	0,05 g
Saccharin-Natrium	0,05 g
Methyl-4-hydroxybenzoat	0,038 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	0,013 g
Gereinigtes Wasser	zu 50,0 g

Trometamol sorgt als Base durch eine leichte Alkalisierung der Zubereitung für eine verbesserte Löslichkeit des Furosemids. Die Zubereitung wird mit Parabenen konserviert, was in diesem Falle unkritisch ist, da eine unkonservierte Zubereitung ebenfalls im NRF verfügbar ist. Als Geschmackskorrigenz wird Saccharin-Natrium verwendet, das für die pädiatrische Verwendung geeignet ist.

Die Laufzeit der Zubereitung wird in der Monografie mit sechs Monaten angegeben. Während der gesamten Gebrauchsprüfung blieb die Zubereitung hinsichtlich ihres Wirkstoffgehaltes stabil (Abb. 43). Schwankungen um den Ausgangsgehalt waren nur im Bereich der Standardabweichung der Gehaltsbestimmung festzustellen.

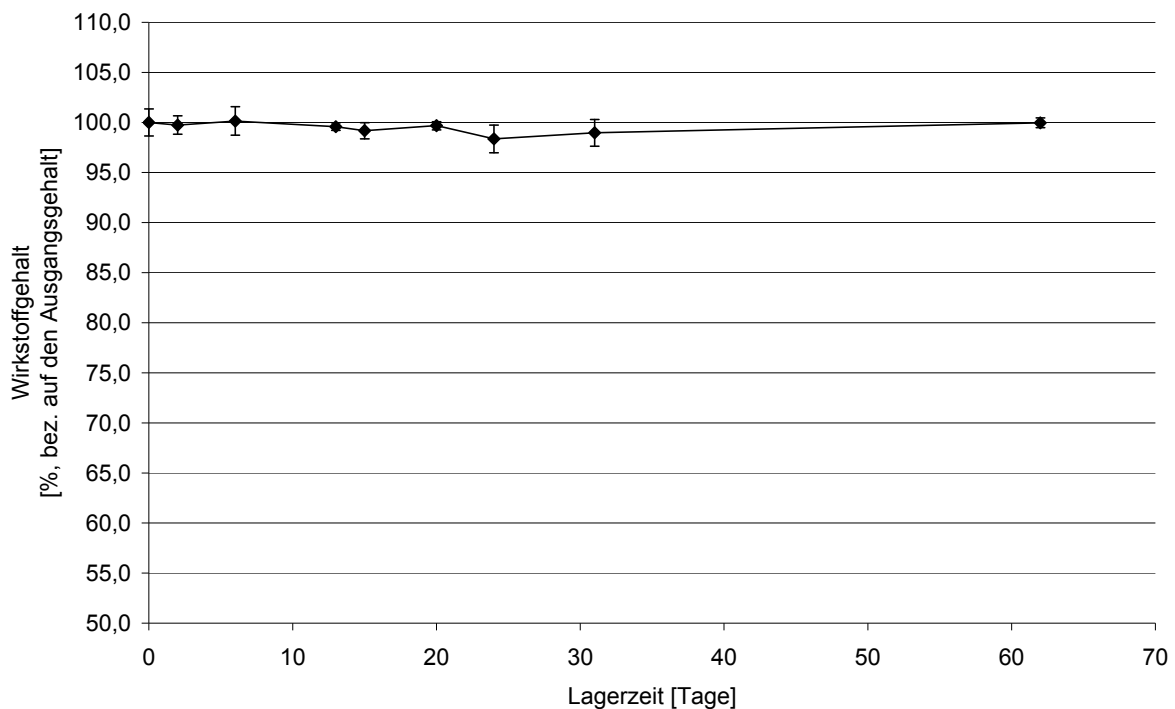


Abbildung 43: Gebrauchsstabilität der Furosemid-Lösung nach NRF 26.2.; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Lösung unmittelbar nach deren Herstellung bezogen.

MW ± s, n = 5

Auch während der 18-monatigen Einlagerung blieben alle Proben, insbesondere auch die bei 40 °C thermisch am stärksten belastete Probe, stabil, wie der Abbildung

44 zu entnehmen ist. Der minimal festgestellte Gehalt war 95,4 % des ursprünglichen Gehaltes bei der bei 40 °C gelagerten Probe nach 18 Monaten.

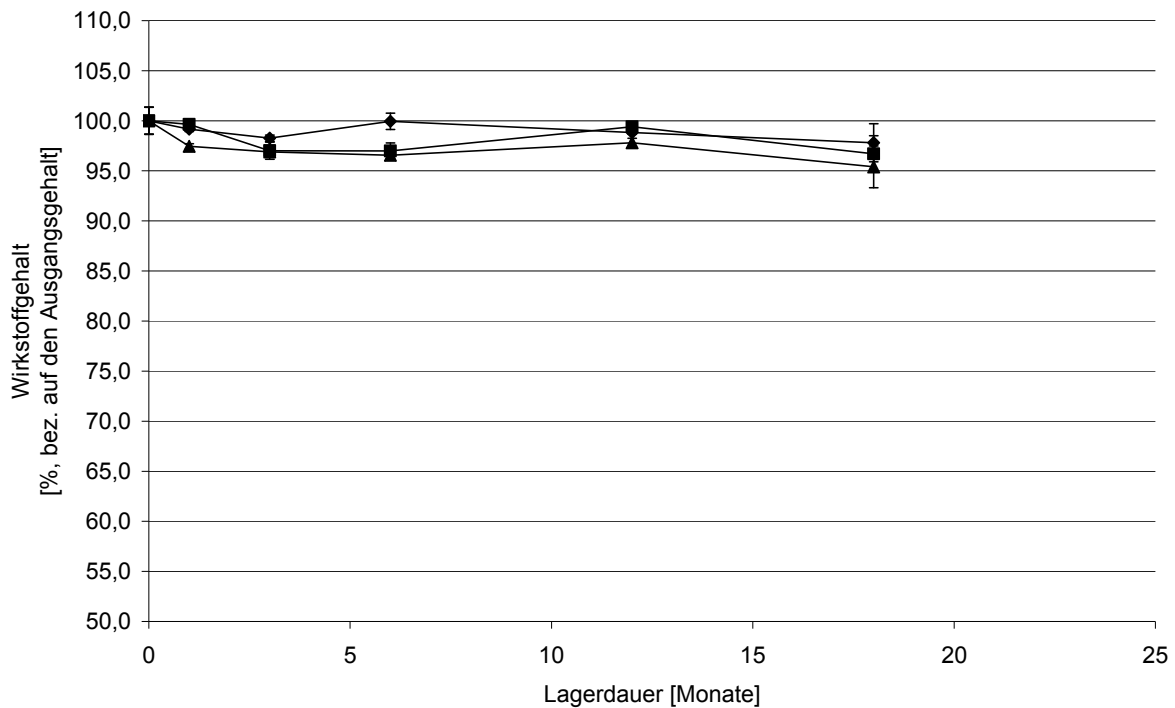


Abbildung 44: Lagerstabilität der Furosemid-Lösung nach NRF 26.2.; der Wirkstoffgehalt wurde jeweils auf den Gehalt der Lösung unmittelbar nach deren Herstellung bezogen. MW \pm s, n = 5
Die Einlagerung der Proben erfolgte bei 5 °C (-◆-), 25 °C (-■-) und 40 °C (-▲-).

Ausfällungen oder Verfärbungen der Lösung konnten in keiner Probe beobachtet werden. Die pH-Werte der Lösungen veränderten sich leicht ins Saure, ausgehend von pH = 7,40 erreichte die bei 5 °C eingelagerte Probe einen pH-Wert von 7,25, die bei 25 °C gelagerte Probe wies einen pH-Wert von 7,10 auf und die bei 40 °C belastete Probe hatte einen pH-Wert von 6,15.

Die Furosemid-Lösung nach NRF 26.2. ist deutlich über die in der Monographie angegebenen sechs Monate hinaus chemisch und physikalisch stabil. Als echte Lösung zeigt sie darüber hinaus hervorragende Dosierungseigenschaften.

3.2.3.3. Bewertung

Mit der „Furosemid-Lösung 0,2 % (NRF 26.2.)“ steht eine sehr gut geeignete Furosemid-Zubereitung für die Pädiatrie zur Verfügung. Die Lösung ist rasch und einfach herzustellen, in der organoleptischen Prüfung geschmacklich akzeptabel, hinsichtlich ihrer Inhaltsstoffe unbedenklich und hinsichtlich der physikochemischen Eigenschaften stabil. Die in der Monographie angegebene Laufzeit von sechs

Monaten ist nach den Stabilitätsuntersuchungen der vorliegenden Arbeit eher konservativ angesetzt.

Die übrigen Zubereitungen sind aus den verschiedensten Gründen ungeeignet: Gegen die Lösung nach Ghanekar *et al.* spricht neben dem Ethanolgehalt die unzureichende Stabilität bei erhöhter Temperatur. Gegen die Zubereitung nach Alvarez spricht die physikalische und chemische Instabilität und gegen die Furosemid-Suspension 5 % aus der Sammlung der Herstellvorschriften der ADKA sprechen der schlechte Geschmack, die mangelnde physikalische Stabilität und die wenig geeignete Dosierung. Darüber hinaus ist sie durch den Gehalt an Silikon-Antischaumemulsion für die technische Verwendung ein bedenkliches Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes. Die Monographie sollte aus dem Formularium Hospitale gestrichen werden. Das Fertigarzneimittel Lasix[®] liquidum ist auf Grund seines hohen Ethanolgehaltes nicht für alle pädiatrischen Patientengruppen geeignet.

3.3. Optimierte Zubereitungen für Hydrochlorothiazid

Aus den bisher vorgestellten Ergebnissen ist ersichtlich, dass es einen besonderen Bedarf an einer kindgerechten Hydrochlorothiazid-Zubereitung gibt. Der Wirkstoff wird in der Pädiatrie häufig verordnet, obwohl es weder ein geeignetes Fertigarzneimittel noch eine adäquate standardisierte Rezeptur gibt. Die vorgestellten flüssigen Zubereitungen sind entweder potentiell instabil oder aber wegen ihrer Zusammensetzung für Kinder wenig geeignet. Hartkapseln mit pulverförmigem Inhalt sind eine Arzneiform, die für kleine Kinder unzweckmäßig ist. Die untersuchte standardisierte Rezeptur im NRF weist systematische qualitative Mängel auf.

Das Fehlen einer kindgerechten Hydrochlorothiazid-Zubereitung wird auch an anderer Stelle bemängelt. So fordert die USP die Erarbeitung einer standardisierten Rezeptur [58] und die Paediatric Working Group der EMEA führt die Entwicklung einer Hydrochlorothiazid-Zubereitung in der Prioritätenliste für den pädiatrischen Bedarf [59]. Darüber hinaus führt die American Society of Health-System Pharmacists einen Hydrochlorothiazid-Saft in ihrem Drug Shortage Bulletin [60].

3.3.1. Hydrochlorothiazid-Kapseln NRF 26.3.

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit konnten, wie oben beschrieben, Verbesserungen an der standardisierten Rezeptur für Hydrochlorothiazid-Kapseln im NRF vorgenommen werden. Dies darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Arzneiform für Neugeborene und viele Kleinkinder prinzipiell ungeeignet ist. Die immer noch sehr aufwändige Herstellung wird nicht durch die Qualität des Rezepturarzneimittels gerechtfertigt. Zusätzlich stellt sich die Frage nach der Toxizität des verwendeten Acetons.

Die Akzeptanz der NRF-Monographie in öffentlichen Apotheken und Krankenhausapotheken wird auf Grund der langwierigen Herstellung vermutlich äußerst gering sein. Die klassische Herstellung nach der allgemeinen Vorschrift im DAC ist weniger zeitaufwändig, ohne dass die so hergestellten Kapseln qualitativ schlechter wären.

3.3.2. Entwicklung eines Hydrochlorothiazid Saftes

3.3.2.1. Anforderungen

Zu Beginn der Entwicklung eines kindgerechten Arzneimittels müssen die an das Produkt zu stellenden Anforderungen definiert werden. Die Arzneiform ist ein essentieller Bestandteil des pädiatrischen Prüfkonzeptes (PIP, paediatric investigation plan), der vor den ersten klinischen Prüfungen vom Pädiatrieausschuss der EMA (PDCO, paediatric committee) zu beurteilen ist. Entsprechend den „Formulations of Choice“ [2] kommt nur die Herstellung einer flüssigen Zubereitung in Frage. Diese muss sich durch unbedenkliche Hilfsstoffe sowie durch akzeptable organoleptische Eigenschaften auszeichnen. Die chemische Stabilität des Arzneistoffes ist ebenso wie die Möglichkeit der korrekten Dosierung, auch nach Lagerung, zwingend erforderlich. Unabdingbar ist weiterhin eine hohe mikrobiologische Qualität, die auch während der Laufzeit gegeben bleiben muss.

Wünschenswert ist eine Zubereitung, die den erforderlichen Dosisbereich in möglichst allen Altersstufen der Kinder abdecken kann. Die aus der Studie zu Rezeptur Arzneimitteln ersichtliche erforderliche Wirkstoffkonzentration ist 1mg/mL, woraus sich auf Grund der Löslichkeit des Hydrochlorothiazid die Herstellung einer Suspension ergibt. In der genannten Konzentration ist das zu applizierende Volumen gering, eine akkurate Dosierung ist dennoch unter Verwendung eines an die Zubereitung angepassten Dosierhilfsmittels möglich.

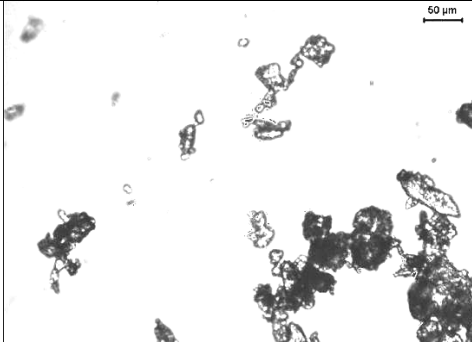
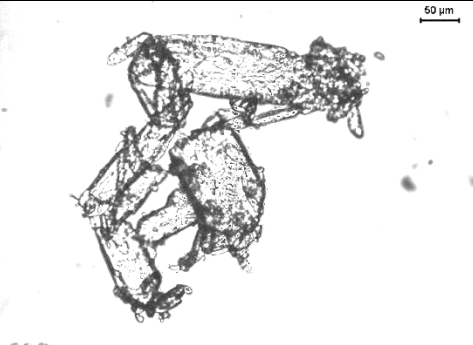
Um die Sedimentation der Suspension zu verhindern und eine gute Dosierbarkeit mittels einer Dosierspritze zu ermöglichen, muss die Viskosität der Zubereitung entsprechend gewählt werden.

Eine weitere wichtige Anforderung ist die Osmolalität der Zubereitung. Ein hoher osmotischer Druck wird mit dem Entstehen der nekrotisierenden Enterokolitis bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht [61]. Diese hämorrhagisch-inflammatorische Erkrankung ist der häufigste gastrointestinale Notfall in der Neonatologie. Die Inzidenz liegt zwischen 1 und 5%, die Letalität bei rund 30%. Die Krankheit führt zu Darmnekrosen, die über Peritonitis und einer Perforation des Kolons hin zu Sepsis führen. Als grenzwertig wird eine Osmolalität von 1.000 mosmol/kg angesehen, als Optimum wird eine Osmolalität unter 350 mosmol/kg gefordert. So liegt die Osmolalität von Nahrung für Frühgeborene bei maximal 320 mosmol/kg und die Osmolalität von Muttermilch bei rund 270 mosmol/kg.

Um eine spätere Zulassung des entwickelten Produktes als Fertigarzneimittel zu ermöglichen, muss der Wirkstoff hinsichtlich seiner Qualität exakt charakterisiert sein. Mindestens erforderlich zur Arzneimittelzulassung ist ein Active Substance Master File (ASMF), das üblicherweise European Drug Master File (EDMF) genannt wird. Darin sind die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanz ebenso wie Angaben zum Produktionsort und dem Herstellvorgang, zur Qualitätskontrolle, zur Stabilität und der Nachweis der Erfüllung aller Prüfkriterien dokumentiert. Mit dem EDMF kann beim Sekretariat des Europäischen Arzneibuchs ein Certificate of Suitability (CoS) beantragt werden, mit dem die Eignung der gewählten Herstellungs- und Qualitätskontrollmethoden für die Gewinnung des Arzneistoffs ebenso wie die Übereinstimmung mit den Prüfkriterien des Arzneibuchs sowie die Eignung des Arzneistoffs zur Verwendung in einem Arzneimittel anerkannt werden. In Frage kommende Muster der Hersteller Unichem und Profarmaco wurden hinsichtlich ihrer Eignung zum Einsatz in einer Hydrochlorothiazid-Suspension untersucht. Dazu ist insbesondere eine enge Partikelgrößenverteilung mit geringem Durchmesser der einzelnen Partikel nötig. Eine enge Partikelgrößenverteilung beugt der Ostwald'schen Reifung vor, bei der ein Wachstum der großen Partikel durch Auskristallisation des aus kleiner Partikeln intermediär gelösten Wirkstoffanteils zu beobachten ist. Je kleiner die suspendierten Partikel sind, umso langsamer sedimentieren diese in der fertigen Suspension. Auffällig war ein deutlich unterschiedliches Aussehen der Arzneistoffsubstanz. Während die Probe des Herstellers Profarmaco ein feines, weißes Pulver ist, wirkt die Substanz von Unichem deutlich gröber.

Mittels DSC, Mikroskopie und Laserbeugung wurden die Wirkstoffmuster untersucht. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 17:

Tabelle 17: Vergleich der Wirkstoffqualitäten

Kriterium	Profarmaco	Unichem
Optisches Erscheinungsbild	Homogene, kleine Partikel, lockere Agglomerate	Sehr kleine und sehr große Partikel, teilweise nadelförmig, kompakte Agglomerate
Mikroskopisches Erscheinungsbild (Substanz suspendiert in Heptan)		
Schmelzpunkt (DSC) [°C]	268,26	271,28
spez. Schmelzwärme [J/g]	125,69	125,15
D50 [µm] MW ± s, n = 3	21,71 ± 1,79	44,17 ± 6,84
D90 [µm] MW ± s, n = 3	54,98 ± 6,24	132,16 ± 15,12

Hinsichtlich Schmelzpunkt und spezifischer Schmelzwärme unterscheiden sich die Proben nicht deutlich. Deutlich unterschiedlich ist jedoch die Partikelgröße, die sich im mikroskopischen Bild ebenso zeigt, wie an Hand der mittels Laserbeugung nach Trockendispergierung ermittelten Durchgangssummen D50 und D90. Für die Entwicklung der Hydrochlorothiazid Zubereitung fiel die Wahl auf die Substanz des Herstellers Profarmaco auf Grund deren feiner Partikelgrößen.

3.3.2.2. Ansätze als Emulsionssysteme

Zur Vermeidung der Einarbeitung von Wasser und den damit einhergehenden potentiellen Problemen Konservierung, Hydrolyse des Arzneistoffs und zu hoher Osmolalität wurde ein Ansatz auf Basis von Octyldodecanol untersucht. Die Rezeptur bestand aus 90 T Octyldodecanol, 2 T Polysorbat 20 und 0,5 T Hydrochlorothiazid. Obwohl sich eine homogene, visköse Flüssigkeit herstellen ließ, fiel eine starke, rasche Sedimentation auf, die mit der Bildung beständiger Agglomerate einherging. Auch intensives Rühren konnte die Entstehung dieser beständigen Agglomerate nicht verhindern.

Zwei weitere Ansätze basierend auf Mittelkettigen Triglyceriden wurden ebenfalls getestet. Die Grundrezeptur bestand aus 50 T Mittelkettigen Triglyceriden, 27 T

gereinigtem Wasser, 15 T Glycerol, 0,1 T Hydrochlorothiazid sowie 0,2 T Kaliumdihydrogenphosphat, 0,01 T EDTA-Natrium und NaOH q.s. zur Einstellung des pH der wässrigen Phase auf 7,2. Als Emulgator wurden zum einen 0,5 T Natriumcetylstearylsulfat, zum anderen 5 T Polysorbat 80 eingesetzt. Beide Ansätze zeigten eine rasche Phasentrennung, wobei nur die mit Polysorbat 80 emulgierte Zubereitung durch Schütteln rehomogenisierbar war. Ebenfalls nachteilig war die durch das Erwärmen auf 60 °C aufwändige Herstellung.

3.3.2.3. Ansätze auf Zuckeralkoholbasis

Zunächst wurden einige Vorversuche durchgeführt, aus denen hervorgehen sollte, in welchen Flüssigkeiten Hydrochlorothiazid unlöslich ist. Ziel war es, möglichst mehrere Grundlagen zu finden, in denen Hydrochlorothiazid hinreichend unlöslich ist. Eine mangelnde Benetzbarkeit sollte dabei nicht als Ausschlusskriterium betrachtet werden.

Nach Herstellung des Suspensionsmediums wurde das Hydrochlorothiazid mittels eines Magnetrührers suspendiert. Die Ansätze zeigt die Tabelle 18:

Tabelle 18: Vorversuche zur Löslichkeit von Hydrochlorothiazid in verschiedenen Medien

Zusammensetzung			Beurteilung			
#	Inhaltsstoffe	[g]	Suspension	Benetzung	Aussehen nach	
			ja/nein	i.O./n.i.O.	4 Tagen 40 °C	4 Tagen 5 °C
A	Hydrochlorothiazid	1,0	ja	flotiert zunächst, i.O.	i.O.	i.O.
	Glycerol 85 %	49,0				
	Maltitolsirup	50,0				
B	Hydrochlorothiazid	1,0	ja	n.i.O., flotiert	flotiert, caking	flotiert, caking
	Maltitolsirup	99,0				
C	Hydrochlorothiazid	1,0	ja	i.O.	i.O.	i.O.
	Glycerol 85%	99,0				
D	Hydrochlorothiazid	1,0	ja	i.O.	i.O.	i.O.
	Sorbitollösung 70 %, nicht kristallisierend	99,0				
E	Hydrochlorothiazid	1,0	ja	i.O.	i.O.	i.O.
	Gereinigtes Wasser	39,0				
	Xylitol	60,0				

Ansatz A bildet nach anfänglicher Flotation eine Suspension aus, die auch während des Schaukeltests optisch unverändert bleibt. Ansatz B führt nicht zu einer homogenen Suspension, da sich das Hydrochlorothiazid auf Grund der hohen

Viskosität des Maltitolsirups in diesen nicht einarbeiten lässt. Die übrigen Ansätze C, D und E zeigen Suspensionen mit akzeptablen Benetzungsverhalten.

In 70%iger Lösung von nicht kristallisierendem Sorbitol erwies sich der Wirkstoff in der Konzentration 1 mg/mL als stabil, nachdem die Zubereitung konserviert und auf einen pH-Wert von 7,3 gepuffert wurde. Dazu wurden 100 mL Sorbitollösung, 0,1 g Kaliumdihydrogenphosphat, 0,01 g EDTA-Natrium und 0,01 g Domiphenbromid zugesetzt. Die pH-Wert Einstellung erfolgte mit NaOH. Nach einem Schaukeltest von 4 Tagen bei 40 °C und 4 Tagen bei 5 °C betrug der Arzneistoffgehalt 94,7 % des Ausgangswertes. Die Suspension war fein und wies kein beobachtbares Partikelwachstum auf.

In einem 50%igen Xylitolsirup, konserviert und gepuffert wie oben, war der Wirkstoff in einer Konzentration von 1mg/mL mit 96,2 % Wirkstoffgehalt nach Abschluss des Schaukeltests stabil. Auch diese Suspension war fein und homogen. Negativ zu beurteilen war das grobe Auskristallisieren des Xylitols im Gewinde des Probengefäßes.

In einer weiteren Reihe wurde eine komplexere Rezeptur auf Xylitolbasis untersucht. Die Zusammensetzung der Ansätze zeigt die Tabelle 19:

Tabelle 19: Ansätze mit 60% Xylitol und verschiedenen Anteilen Xanthan-Gummi

Rezeptur	#1	#2	#3
Hydrochlorothiazid		0,05 g	
Glycerol 85%		10,00 g	
Xylitol		60,00 g	
Kaliumdihydrogenphosphat		0,15 g	
Natriumhydroxid (pH = 7,2)		q.s.	
Natriumchlorid		1,00 g	
EDTA-Natrium		0,01 g	
Gereinigtes Wasser		40,00 g	
Xanthan-Gummi	-	2,00 g	1,00 g
Fließgrenze [Pa]	keine	37,3	16,5

Während der Ansatz #1 als idealviskose Flüssigkeit keine Fließgrenze aufwies, hatte der mit 1 g Xanthan-Gummi viskosierte Ansatz #3 eine Fließgrenze von 16,5 Pa und der Ansatz #2 mit der doppelten Menge an Xanthan-Gummi eine Fließgrenze von 37,3 Pa. Negativ fiel auch in diesen Ansätzen das Auskristallisieren des Xylitols im Gewinde des Probengefäßes auf. Mit Xanthan-Gummi ließ sich eine Fließgrenze einstellen, die einer Sedimentation der Arzneistoffkristalle entgegenwirkt.

3.3.2.4. Ansätze auf Glycerolbasis

In dem Bestreben, die Rezeptur eventuell auch ohne Konservierungsmittel zu erstellen, wurden Zubereitungen auf Glycerol-Wasser Basis untersucht. Glycerolzusätze von mehr als 20 % sind für ihre Eigenschaft bekannt, mikrobielles Wachstum zu hemmen. Die Zusammensetzung dieser Rezepturen zeigt die Tabelle 20. Um eine Hydrochlorothiazid-Lösung zu erhalten, wurde der Wirkstoffanteil mit 0,05 g / 100 mL bewusst im Bereich der Löslichkeit des Wirkstoffs in Wasser gehalten.

Tabelle 20: Zusammensetzung der Rezepturen auf Glycerol-Wasser Basis

Rezeptur	12052006	13052006	02062006
Hydrochlorothiazid	0,05 g		
Glycerol 85 %	38,04 g	33,04 g	
Sorbitol-Lösung, nicht kristallisierend	-	5,00 g	-
Maltitolsirup	-	-	5,00 g
KH ₂ PO ₄	0,10 g		
NaOH	q.s. (pH = 7,20)		
Gereinigtes Wasser	69,55 g		
Himbeeraroma	2 gtt.		

Eine Überprüfung der Osmolalitäten der Zubereitungen mit dem Halbmikroosmometer ergab sehr hohe Werte für die einzelnen Zubereitungen. Rezeptur 12052006 erreichte mit 3.810 mosmol/kg den höchsten Wert, gefolgt von der Rezeptur 13052006 mit 3.630 mosmol/kg und der Rezeptur 02062006 mit 3.495 mosmol/kg. Diese Werte überschreiten die angestrebte Osmolalität um das Zehnfache.

Nach Herstellung dieser Zubereitungen wurde der Versuch, durch die Verwendung von Glycerol Konservierungsmittel einzusparen, verworfen, da die Proben innerhalb kurzer Zeit Schimmelbefall zeigten. Die konservierenden Eigenschaften höherer Anteile Glycerols in Wasser reichen trotz des deutlich erhöhten osmotischen Druckes offenbar nicht, die Vermehrung von Pilzen zu unterbinden. Ein hoher osmotischer Druck ist jedoch wegen der diskutierten Gefahr, eine nekrotisierende Enterokolitis auslösen zu können, in Zubereitungen für Neugeborene und Kleinkinder unerwünscht.

3.3.2.5. Ansätze auf Maltitol-Glycerolbasis

In zwei Rezepturen wurde untersucht, ob eine Suspension bei Verwendung von 70 % Maltitolsirup und 30 % gereinigtem Wasser vorliegt. Ein Ansatz wurde mit

0,5 mg/mL, der andere mit 1,0 mg/mL Hydrochlorothiazid zubereitet. Das im Vorversuch bestehende Benetzungsproblem bestand nicht mehr, der Wirkstoff ließ sich problemlos einarbeiten. In dem Ansatz mit 0,5 mg/mL Hydrochlorothiazid lösten sich die zunächst fein suspendierten Arzneistoffpartikel innerhalb von 2 Stunden, in dem höher konzentrierten Ansatz im Verlauf mehrerer Tage. Eine stabile Suspension konnte somit nicht erreicht werden.

Eine feine Suspension ergab sich mit folgender Rezeptur: 0,10 T Hydrochlorothiazid, 5,00 T Glycerol 85 %, 5,00 T Maltitolsirup, 0,10 T Kaliumdihydrogenphosphat, 0,09 T Chlorhexidinacetat, 0,01 T EDTA-Natrium, 90,00 T gereinigtem Wasser und 2 gtt. Himbeeraroma, wobei der pH-Wert mit Natriumhydroxid auf 7,2 eingestellt wurde. Während der pH-Einstellung bildete sich ein feines, weißes Präzipitat. Um der Vermutung, dabei handele es sich um das Konservierungsmittel, nachzugehen, wurde die Rezeptur verändert, indem in weiteren Ansätzen 0,045 T, 0,009 T und 0 T Chlorhexidinacetat eingesetzt wurden. Kein Präzipitat bildete sich bei den Ansätzen ohne und mit 0,009 T Chlorhexidinacetat. Eine Konservierung scheint somit mit diesem Konservierungsmittel in dem beschriebenen Medium nicht möglich. Auf weitere Untersuchungen mit einem anderen Konservierungsmittel wurde verzichtet, nachdem in einzelnen Ansätzen während des Schaukeltests ein Partikelwachstum zu beobachten war.

3.3.2.6. Ansätze auf Maltitol-Xanthangummibasis

Um die Sedimentation der Partikel zu verhindern und ein mögliches Partikelwachstum zu erschweren, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, die die Viskosität der Zubereitung genügend hoch einzustellen, ohne die Dosierbarkeit nachteilig zu beeinflussen. Ideal erschien die Herstellung eines Gels, dessen Fließgrenze jedoch bereits durch den Schweredruck der Zubereitung selbst beim Gießen überwunden wird. Einer Stammrezeptur, bestehend aus 0,10 g Hydrochlorothiazid, 5,00 g Maltitolsirup, 0,009 g Chlorhexidinacetat 0,01 g EDTA-Natrium, 95,0 g destilliertem Wasser, 0,10 g Kaliumdihydrogenphosphat und Natriumhydroxid zu Pufferung auf pH 7,2, wurden 0,2 g, 0,4 g, 0,6 g, 0,8 g oder 1,0 g Xanthan-Gummi zur Viskositätserhöhung zugesetzt. Die Versuche ergaben, dass unterhalb einer Konzentration von 0,4 % Xanthan-Gummi Partikelwachstum stattfindet. Daher wurden rheologische Untersuchungen an diesen unterschiedlich konzentrierten Xanthangummi-Gelen durchgeführt. Xanthangummi-Gele zeigen ein

pseudoplastisch-thixotropes Fließverhalten. Der Wert der theoretischen Fließgrenze in Abhängigkeit von dem Anteil des Xanthan-Gummis an der Zubereitung ist in der Abbildung 45 dargestellt.

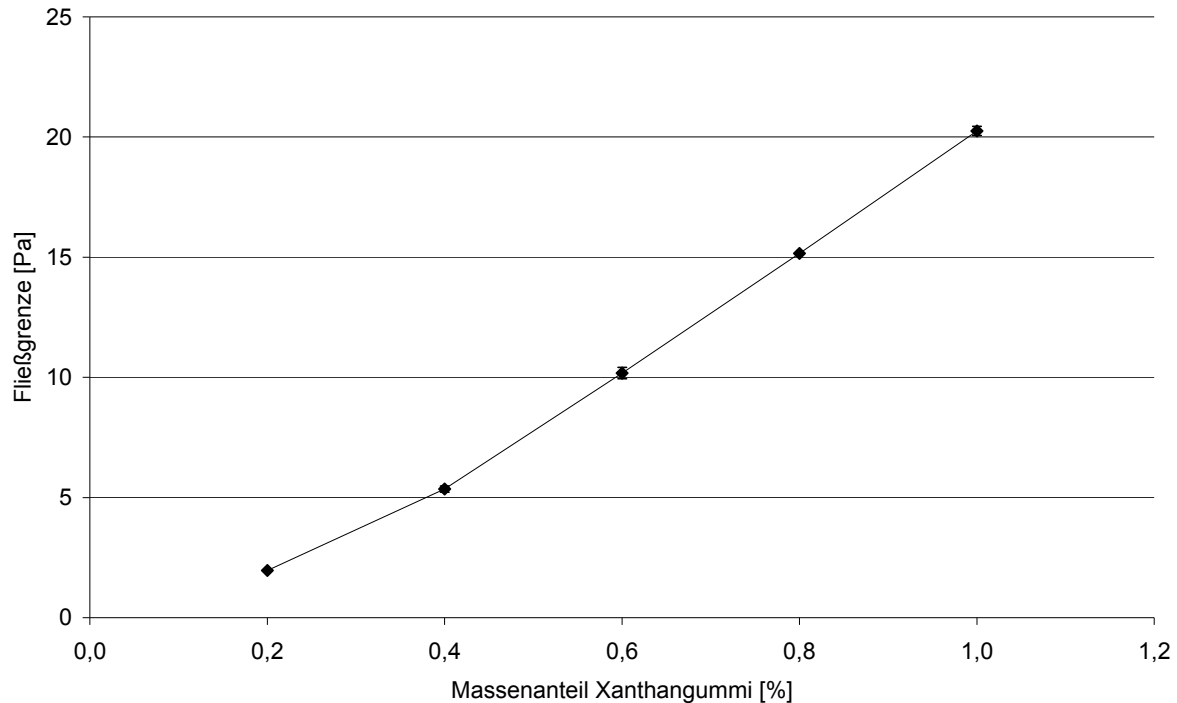


Abbildung 45: theoretische Fließgrenze von Xanthangummi-Gelen in Abhängigkeit vom Massenanteil Xanthan-Gummi; MW \pm s, n = 5

Zu erkennen ist ein linearer Zusammenhang zwischen dem Anteil Xanthan-Gummi und der theoretischen Fließgrenze des Gels. Die gewünschte Fließgrenze lässt sich somit zwischen 5 und 20 Pa frei einstellen.

Als wünschenswert erscheint eine Fließgrenze zwischen 10 und 15 Pa, um sowohl die Sedimentation zu verhindern als auch eine leichte Dosierung zu ermöglichen. So liegt beispielsweise die theoretische Fließgrenze des Fertigarzneimittels Nurofen® Junior Fiebersaft bei $14,64 \pm 0,46$ Pa (MW \pm s, n = 5).

Die Versuche mit steigendem Xanthangummi-Anteil ergaben außerdem, dass 5 % Maltitolsirup die Zubereitung nicht genügend süßen und der unangenehme Geschmack des Chlorhexidinacetats nicht überdeckt werden kann. Daher wurde für die folgenden Versuche der Maltitolsirup-Anteil auf 15 % erhöht und Domiphenbromid als Konservierungsmittel eingesetzt. Da die Süßung des Saftes mit einem höheren Anteil des hochviskosen Maltitolsirup erfolgen sollte, wurde der Xanthangummi-Anteil auf 0,6 % (m/m) festgelegt.

Verschiedene Rezepturen wurden erstellt und vergleichend untersucht. Abgesehen von Maltitolsirup wurde auch der Süßstoff Sucralose (1,6-Dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-glucopyranosid, Trichlorsaccharose) zur Süßung der Zubereitung untersucht. Die Tabelle 21 zeigt die Zusammensetzung der einzelnen Ansätze.

Tabelle 21: Zusammensetzung der Entwicklungsansätze, alle Ansätze enthalten darüber hinaus: Hydrochlorothiazid 0,10 % (m/m), Xanthan-Gummi 0,60 % (m/m), Domiphenbromid 0,01 % (m/m, bez. auf den Wasseranteil) und EDTA-Natrium 0,01 % (m/m, bez. auf den Wasseranteil)

Rezeptur	1	2	3	4	1A	2A	3A	4A	00	01
Maltitolsirup 15 % (m/m)	X		X	X	X		X	X	X	X
Sucralose 0,15 % (m/m)		X	X	X		X	X	X	X	X
Kirscharoma 0,20 % (m/m)	X	X	X	X						
Antischaumemulsion Silfoam [®] SE6 0,10 % (m/m)									X	X
Puffer pH 7,25 [KH ₂ PO ₄ 0,1 % (m/m bez. auf den Wasseranteil), NaOH q.s.]	X	X	X		X	X	X			X

Neben der Süßung mit Maltitolsirup wurden sowohl Sucralose als auch eine Kombination von Maltitolsirup und Sucralose in die Versuche einbezogen. Darüber hinaus wurde eine Aromatisierung mit Kirscharoma in die Versuche einbezogen um zu ermitteln, ob sich eine über die Süßung hinausgehende Geschmacksmaskierung des bitteren Hydrochlorothiazids möglich ist. Zusätzlich wurden Ansätze der Kombination aus Maltitolsirup und Sucralose sowohl mit als auch ohne Kirscharoma sowie ohne Pufferung hergestellt, um zu prüfen, welchen Einfluss die Pufferung auf die Arzneistoffstabilität hat.

Nachdem sich in sensorischen Tests herausstellte, dass die Kombination aus Maltitol und Sucralose die angenehmste Süßung darstellt, den Hydrochlorothiazidgeschmack verdeckt und es keiner weiteren Geschmackskorrektur durch Kirscharoma bedarf, wurde in zwei weiteren Ansätzen die Verwendung einer Antischaumemulsion auf Silikonbasis erprobt.

In einem Schaukeltest wurde die Stabilität der einzelnen Rezepturen in mit jeweils drei Ansätzen untersucht. Die Ergebnisse hinsichtlich der Veränderung des Arzneistoffgehaltes und des pH-Werts zeigt die Tabelle 22.

Tabelle 22: Stabilitätsdaten der Entwicklungsansätze nach einem Schaukeltest (Lagerung während 4 Tagen bei 40 °C, anschließend während 4 Tagen bei 5 °C), MW \pm s, n = 3

Rezeptur	1	2	3	4	1A	2A	3A	4A	00	01
Gehaltsveränderung (%)	-6,9 \pm 1,4	-1,6 \pm 5,4	-2,4 \pm 4,7	-4,5 \pm 3,8	+0,2 \pm 3,5	-1,3 \pm 1,2	-3,4 \pm 0,4	-2,7 \pm 3,3	-8,4 \pm 2,5	-6,6 \pm 0,8
pH-Wert nach Herstellung	6,9 \pm 0,0	7,0 \pm 0,0	6,9 \pm 0,0	7,0 \pm 0,1	6,8 \pm 0,0	7,0 \pm 0,0	6,8 \pm 0,0	7,1 \pm 0,1	7,2 \pm 0,2	6,9 \pm 0,0
pH-Wert nach Schaukeltest	6,17 \pm 0,0	6,3 \pm 0,0	6,2 \pm 0,0	5,5 \pm 0,0	6,7 \pm 0,0	6,8 \pm 0,0	6,7 \pm 0,0	6,8 \pm 0,0	6,8 \pm 0,0	6,5 \pm 0,0
pH-Wert Veränderung	-0,7	-0,7	-0,7	-1,5	-0,1	-0,2	-0,1	-0,3	-0,4	-0,4

Es ist zu erkennen, dass die Ansätze mit Kirscharoma (Rezepturen 1 bis 4) geringfügig höhere Gehaltsverluste aufweisen als die Ansätze ohne Kirscharoma (1A bis 4A). Bei der Veränderung des pH-Wertes ist dieser Zusammenhang ebenfalls deutlich vorhanden.

Bei Betrachtung der pH-Wert Veränderung zwischen den ungepufferten und den gepufferten Ansätzen ist zu erkennen, dass die ungepufferten Rezepturen einen größere Veränderung erfahren. Die ist besonders ausgeprägt im Vergleich der Rezepturen 3 und 4, wo die Veränderung des pH-Wertes im ungepufferten Ansatz doppelt so hoch ausfällt wie im gepufferten Ansatz. Bei den kirscharomafreien Ansätzen 3A und 4A besteht so gut wie kein Unterschied zwischen gepufferter und ungepufferter Rezeptur. Die Ansätze mit Kirscharoma werden außerdem deutlich saurer als die ohne Kirscharoma. Die Rezepturen 00 und 01 mit Antischaumemulsion sind hinsichtlich ihrer Gehaltsveränderungen inakzeptabel.

Die Abbildung 46 zeigt den osmotischen Druck der jeweiligen Rezeptur, ermittelt durch Dampfdruckosmometrie. Diese Methode wurde gewählt, da eine Messung mittels Gefrierpunktsosmometrie nur für wässrige Lösungen, nicht aber für viskose Systeme zu zuverlässigen Ergebnissen führt.

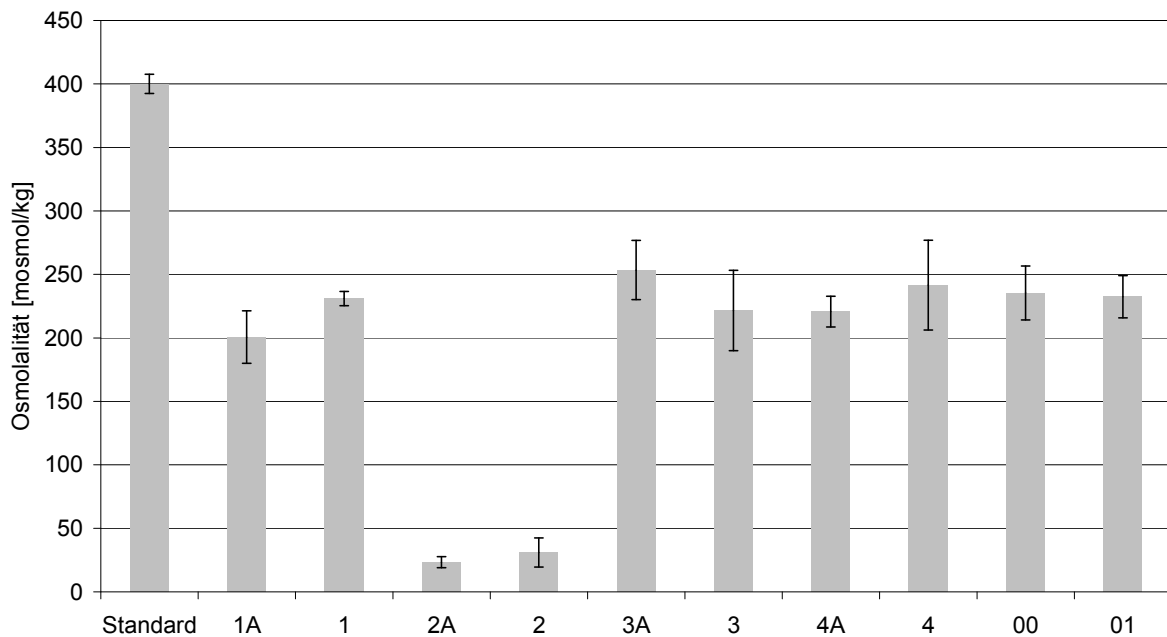


Abbildung 46: Osmolalität der Rezepturen, ermittelt durch Dampfdruckosmometrie; MW \pm s, n = 3

Zu erkennen ist, dass sich jeweils die aromatisierte und nicht aromatisierte Rezepturen hinsichtlich der Osmolalität nicht unterscheiden. Dies zeigt, dass die Messung nicht durch die hochflüchtigen Aromabestandteile gestört wird. Alle Rezepturen weisen eine Osmolalität zwischen 200 und 250 mosmol/kg auf, lediglich die Rezepturen, die ausschließlich mit Sucralose gesüßt wurden, haben mit 23 ± 4 bzw. 31 ± 12 mosmol/kg sehr geringe Osmolalitäten. Den Hauptanteil am osmotischen Druck hat also der Maltitolsirup.

Durch Geschmacks- und Schaukeltest wurde der Ansatz 3A als bevorzugte Rezeptur ermittelt. Die Osmolalität von 253 ± 23 mosmol/kg entspricht dabei dem Idealbereich von ca. 270 mosmol/kg bei Muttermilch.

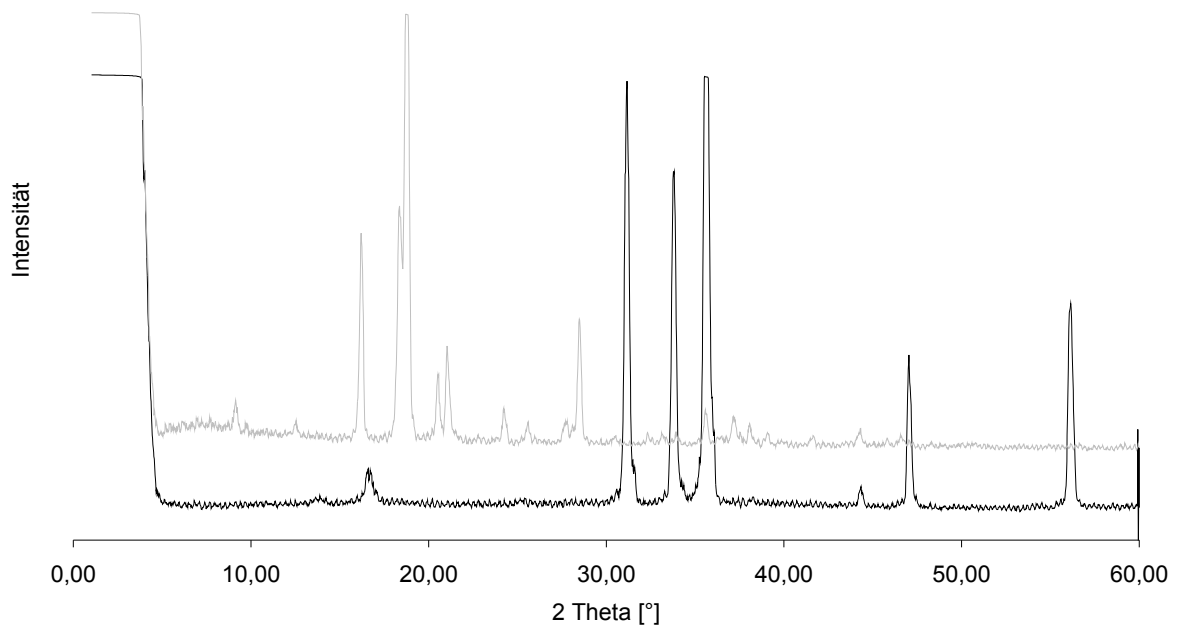
3.3.2.7. Untersuchung der bevorzugten Zubereitung

Zur weiteren Charakterisierung der Zubereitung nach Rezeptur 3A war es erforderlich zu bestimmen, ob es sich um eine Lösung oder eine Suspension handelt. Anders als Lösungen können Suspensionen durch Partikelwachstum physikalisch instabil werden.

Bei einer Löslichkeit des Hydrochlorothiazids von 0,6 mg/mL ist, bei einem Arzneistoffanteil von 1 mg/g, eine Suspension zu erwarten. Die polarisationsmikroskopischen Befunde zeigen jedoch nur ganz geringe kristalline Anteile, die in etwa dem Bild der zugehörigen Placebo-Zubereitung entsprechen.

Dies ließ die Vermutung zu, bei der Zubereitung könnte es sich in Folge einer Löslichkeitsverbesserung um eine Lösung mit „geringfügigen Partikelverunreinigungen“ handeln. Nach Abtrennung der partikulären Bestandteile durch Zentrifugation konnten röntgendiffraktometrisch im Sediment keine Beugungsmuster des Hydrochlorothiazids nachgewiesen werden (Abb. 47).

A



B

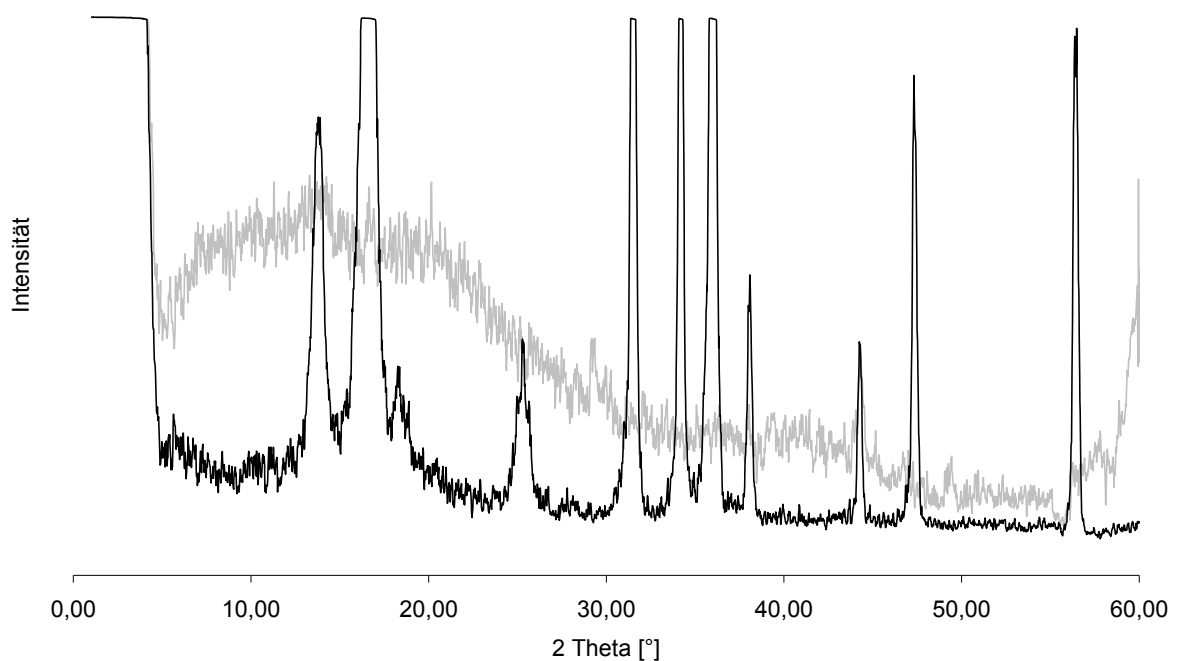


Abbildung 47: Röntgendiffraktogramme zu Rezeptur 3A, A: Sediment (—) und Hydrochlorothiazid (—); B: Zinkoxid (—) und Xanthan-Gummi (—)

Klar erkennbar ist das Fehlen der Beugungsmuster des Hydrochlorothiazids bei 16, 18, 20,5, 21 und 28,5 Grad im Sediment der Rezeptur. Stattdessen sind in der Probe nur die Beugungsmuster des als Träger verwendeten Zinkoxids bei 31, 34, 38,5, 47 und 56 Grad zu finden. Xanthan-Gummi zeigt keine Beugungsmuster. Die Abwesenheit von kristallinen Hydrochlorothiazid in der Modifikation der eingesetzten Substanz ist damit ausgeschlossen. Um sicher zu stellen, dass Hydrochlorothiazid nicht in einer anderen Modifikation oder amorph im Sediment vorliegt, wurde der Hydrochlorothiazidgehalt von Sediment und Überstand mittels HPLC bestimmt. Für das Sediment ergibt sich ein Gehalt von $0,903 \pm 0,010$ mg/g, für den Überstand ergibt sich ein Gehalt von $0,908 \pm 0,005$ mg/g. Der Wirkstoff ist also homogen zwischen Sediment und Überstand verteilt, womit die Vermutung, bei der Zubereitung handele es sich um eine Lösung des Wirkstoffs Hydrochlorothiazid, bestätigt ist.

Überraschend ist, dass trotz einer deutlichen Überschreitung der Löslichkeit des Wirkstoffs eine Lösung der Substanz hergestellt wurde. Durch den Einsatz der Hilfsstoffe Xanthan-Gummi und Maltitol ist es offenbar zu einer Löslichkeitsverbesserung gekommen. Der dieser Beobachtung zu Grunde liegende Mechanismus ist auf Basis der vorliegenden Ergebnisse nicht zu benennen.

Die Dichte der Zubereitung konnte mit den gängigen Methoden nicht bestimmt werden. Die Fließgrenze verhindert die Messung über die Verdrängung eines Prüfkörpers, wie z.B. die Bestimmung mit der Mohr'schen Waage oder mittels eines Aräometers. Pyknometrische Messungen sind nicht möglich, da auf Grund der hohen Viskosität die Probe nicht in handelsübliche Pyknometer eingefüllt werden kann. Daher erfolgte die Bestimmung einer „praktischen Dichte“ mit Hilfe einer Dosierspritze. Die Dichte, gemittelt aus der jeweils 20fachen Wägung von 5,5 und 10,0 mL beträgt $0,9500 \pm 0,0076$ g/mL.

Zur exakten Dosierung dieser Zubereitung wurde eigens eine Dosierspritze von der Firma DeBakker angefertigt (Abb. 48). Diese speziell angefertigte Dosierspritze erlaubt es, Volumina von 1,0 mL bis 10,0 mL in Schritten von 0,5 mL exakt zu dosieren. Nach der Monographie 2.9.27 „Gleichförmigkeit der Masse der abgegebenen Dosen aus Mehrdosisbehältnissen“ des Europäischen Arzneibuchs wurde die Dosierspritze geprüft. Um den gesamten Dosisbereich der Dosierspritze zu überprüfen, wurden die Volumina 1,0 mL, 5,5 mL und 10,0 mL geprüft. Die maximale Abweichung vom Mittel war mit 10,4 % bei einer einzelnen Messung der

Dosis 1,0 mL erreicht. Da maximal zwei Einzelmassen um mehr als 10 % und keine Einzelmasse um mehr als 20 % von der durchschnittlichen Masse abweichen darf, entspricht die neue Dosierspritze mit dem entwickelten Hydrochlorothiazid-Saft den Anforderungen des Arzneibuches. Somit steht erstmalig eine Dosierspritze zur Verfügung, mit der im Bereich von 1,0 mL bis 10,0 mL Dosen mit einer Genauigkeit von 0,5 mL appliziert werden können.



Abbildung 48: Dosierspritze, die für den Hydrochlorothiazid-Saft entwickelt wurde

Tabelle 23: Zusammensetzung des Hydrochlorothiazidsaftes

Hydrochlorothiazid	0,10 g
Domiphenbromid	0,0084 g
EDTA-Natrium	0,0084 g
KH ₂ PO ₄	0,0840 g
gereinigtes Wasser	84,05 g
Maltitolsirup	15,00 g
Sucralose	0,15 g
Xanthan-Gummi	0,60 g
NaOH (zur Einstellung des pH-Wertes auf pH=7,25)	q.s.

Mit der entwickelten Zubereitung (Tab. 23) ist es gelungen, den Anforderungen an eine kindgerechte Arzneizubereitung zu entsprechen. Die Arzneistoffkonzentration und das entwickelte Dosierhilfsmittel erlauben die Anwendung in einem weiten Altersbereich ohne eine hohe Volumenbelastung oder eine durch zu geringe Volumina unpräzise Dosierung. Eine eigens entwickelte kindgerechte Dosierspritze stellt die präzise Dosierung der Lösung bei unterschiedlichen Dosierungen sicher. Durch das Vorliegen als Lösung entfällt eine sich aus einem Partikelwachstum ergebende zunehmende Inhomogenität, die zu Dosierungsproblemen führen würde. Im Schaukeltest zeigte sich die Hydrochlorothiazid-Lösung als chemisch stabil. Die Hilfsstoffe sind gut zur pädiatrischen Verwendung geeignet, auch die Osmolalität der Zubereitung liegt im physiologischen Bereich. Der Geschmack ist ansprechend, auf Aromastoffe konnte vollständig verzichtet werden. Die Herstellung einer Pilotcharge unter GMP-Bedingungen, an Hand derer die Stabilität in Einlagerungsversuchen ebenso untersucht wird, wie eine ausreichende Konservierung durch einen Konservierungsmittelbelastungstest, ist durch einen pharmazeutischen Herstellbetrieb beabsichtigt.

4. Experimenteller Teil: Material und Methoden

4.1. Materialien

4.1.1. Arzneistoffe und Fertigarzneimittel

<i>Bezeichnung</i>	<i>Qualität / Arzneiform</i>	<i>Ch.-B.</i>	<i>Hersteller</i>
Furosemid	Ph.Eur.	F-0805058	Arandy, Hyderabad, Indien
Hydrochlorothiazid	USP	930709	Profarmaco-Nobel, Mailand, Italien
Spironolacton	Ph.Eur.	05V0482BI	Aventis, Vertolaye, Frankreich
HCT HEXAL [®] 25 mg	Tabletten	44D537	Hexal, Holzkirchen, Deutschland
Jenaspiron [®] 100 mg	Tabletten	42614	Jenapharm, Jena, Deutschland
Lasix [®] 250 mg Infusionslösung	Infusionslösung	40D800	Aventis, Frankfurt, Deutschland

4.1.2. primäre analytische Standards

<i>Bezeichnung</i>	<i>Qualität</i>	<i>Ch.-B.</i>	<i>Hersteller</i>
Furosemid	CRS	J1B131	USP, Rockville, USA
Hydrochlorothiazid	CRS	3a	Ph.Eur., Straßburg, Frankreich
Spironolacton	CRS	1b	Ph.Eur., Straßburg, Frankreich

4.1.3. Hilfsstoffe und Laborchemikalien

<i>Bezeichnung</i>	<i>Qualität</i>	<i>Ch.-B.</i>	<i>Hersteller</i>
Aerosil [®] 200	Ph.Eur.	3111913	Degussa, Düsseldorf, Deutschland
Ammoniaklösung 25 %	Reinst	K33215922	Merck, Darmstadt, Deutschland
Bentonit	UV-rein	EX0075	Süd-Chemie, Moosburg, Deutschland
Carboxymethyl- cellulose-Natrium „Tylopur C30 G1”		DEAC043042	Clariant, Wiesbaden, Deutschland
Cetrimid	Ph.Eur.	0511A098	Fagron, Barsbüttel, Deutschland
Chlorhexidinacetat	Ph.Eur.	025743	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Citronensäure, wasserfrei	Ph.Eur.	621556	Lohmann, Emmerthal, Deutschland
Domiphenbromid	97 %	S27819-326	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
EDTA-Natrium „Titriplex III”	Ph.Eur.	K90258921	Merck, Darmstadt, Deutschland

Glucose Monohydrat	pharm.	734400	Roquette, Lestrem, Frankreich
Glycerol	Ph.Eur.	42981474	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Kaliumdihydrogenphosphat	p.a.	L09148	Baker, Deventer, Niederlande
Kaliumsorbat	p.a.	278837	Fluka, Buchs, Schweiz
Kirsch-Aroma 0VP		F12194	Dragoco, Holzminden, Deutschland
Kirschsirup „Rainbow“	Lebensmittel	K251821338	SIG, Düsseldorf, Deutschland
Maltitolsirup „Maltitol 55/75“	Ph.Eur.	050406	DHW, Rodleben, Deutschland
Mannitol 60	Ph.Eur.	706961	Roquette, Lestrem, Frankreich
Mannitol 200 „Pearlitol 200 SD“	Ph.Eur.	663061 797780	Roquette, Lestrem, Frankreich
Natriumchlorid	Ph.Eur.	K91061300	Merck, Darmstadt, Deutschland
Natriumcetylstearylsulfat „Lanette E“	Ph.Eur.	n.a.	Henkel, Düsseldorf, Deutschland
Natriumhydroxid	p.a.	9906310009	Baker, Deventer, Niederlande
Octyldodecanol „Eutanol® G“	Ph.Eur.	041691	Caesar & Loretz, Hilden, Deutschland
Ora-Plus®	pharm.	4331844	Paddock, Minneapolis, USA
Ora-Sweet®	pharm.	4191096	Paddock, Minneapolis, USA
Ora-Sweet SF®	pharm.	4211216	Paddock, Minneapolis, USA
<i>para</i> -Hydroxybenzoesäuremethylester „Sobrol M“	Lebensmittel	10032	Bayer, Leverkusen, Deutschland
<i>para</i> -Hydroxybenzoesäurepropylester „Sobrol P“	Lebensmittel	492021	Bayer, Leverkusen, Deutschland
Polysorbat 20	pharm.	A09548000	Pharbil, Waltrop, Deutschland
Polysorbat 80 „Tween 80“			Uniquema, Bromborough, UK
Saccharin-Natrium	Ph.Eur.	n.a.	Bristol-Myers Squibb, New York City, U.S.A.
Saccharose		verschiedene	
Silikon Anitschaumemulsion „SILFOAM SE6“	tech.	SE34190	Wacker, München, Deutschland
Sorbitol „Sorbidex® P5“	Ph.Eur.	n.a.	Cerestar, Krefeld, Deutschland

Sorbitol-Lösung 70 %, nicht kristallisierend "Sorbitol LGK"	Ph.Eur.	140805	DHW, Rodleben, Deutschland
Traganth, keimarm	pharm.	K30581805	Merck, Darmstadt, Deutschland
Trometamol "TRIZMA® BASE"	p.a.	12K5416	Sigma-Aldrich, Steinheim, Deutschland
Xanthan-Gummi „Ceroga 200 Mesh“	pharm.	n.a.	Roeper, Hamburg, Deutschland
Xylitol	Lebensmittel	202945	Danisco, Kotka, Finnland

4.1.4. Fließmittel für die HPLC und Lösungsmittel

<i>Bezeichnung</i>	<i>Qualität</i>	<i>Ch.-B.</i>	<i>Hersteller</i>
2-Propanol „Chromasolv®“	HPLC grade	verschiedene	Sigma-Aldrich, Buchs, Schweiz
Acetonitril	HPLC grade	verschiedene	Fisher Scientific, Loughborough, UK
Methanol „Chromanorm®“	HPLC gradient grade	verschiedene	VWR, Leuven, Belgien
Aceton „Normapur“	p.a.	0603855	VWR, Fontenay sous Bois, Frankreich
Aceton	techn.	verschiedene	verschiedene
Tetrahydrofuran	p.a.	1474699	Roth, Karlsruhe, Deutschland

4.2. Untersuchungsmethoden

4.2.1. Auswertung der Verordnungsstudie

Unter Verwendung des Krankenhausapotheken-Registers der ADKA [62], des Internetverzeichnisses <http://www.kliniken.de> und der Homepages der jeweiligen Einrichtungen wurde zunächst eine Liste aller Krankenhäuser in Deutschland mit einer allgemein-pädiatrischen Abteilung erstellt. Neben der Anschrift des Hauses wurden auch die Kontaktdaten des Leiters der pädiatrischen Fachabteilungen und des Leiters der Apotheke erfasst. Nach Abschluss der Vorarbeiten waren 234 Krankenhäuser in der Datenbank verzeichnet. In getrennten Anschreiben wurden sowohl die Leiter der Pädiatrie als auch die Klinikapotheker über das Studiendesign informiert und zur Teilnahme eingeladen. Die Anmeldung erfolgte durch die Krankenhausapotheker per Fax oder telefonisch an die Studienzentrale.

Alle Verordnungen von Arzneimitteln, die in der Krankenhausapothek hergestellt werden, wurden während eines halben Jahres gesammelt. Die Daten von Beginn

und Ende der Sammlung wurden notiert, so dass eine taggenaue Hochrechnung auf ein Jahr möglich war.

Hierzu wurde von uns ein eigenes Verordnungsblatt als Durchschreibesatz (Abb. 49) entworfen, mit dem folgende Angaben erhoben werden konnten: Arzneistoff, Arzneiform, Dosis/Konzentration, Menge, Dosierungsvorschrift, Alter, Gewicht, Geschlecht und Indikation.

Sonderrezept
für die Pädiatrie
Rezepturarzmittel

Rp.:

Hydrochlorothiazid
Kps. 3 mg 50 Stk.

Dosierungsempfehlung: **1-0-1**
Alter: **6 Mo** Gewicht: **8 kg** männlich weiblich
Indikation: **Hypertonie**
Patientenname: **Markus Muster**
Station: **4 B** Datum: **11.11.05**
Unterschrift: *[Handwritten Signature]*

Verordnung
eines Rezepturarzmittels für die Pädiatrie
Durchschrift für Studie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Hydrochlorothiazid
Kps. 3 mg 50 Stk.

Dosierungsempfehlung: **1-0-1**
Alter: **6 Mo** Gewicht: **8 kg** männlich weiblich
Indikation: **Hypertonie**
Patientenname: *[Blurred]*
Station: *[Blurred]* Datum: *[Blurred]*
Unterschrift: *[Blurred]*

Seite 1
(Verbleib in
Krankenhaus)

Durchschrift für Studie

Geschwärzt

Abbildung 49: Verordnungsblatt der Studie mit Durchschrift

Diese Daten wurden auch auf die Durchschrift übertragen, die in den Apotheken in speziell bereitgestellten Boxen gesammelt wurden. Für die notwendigen Verwaltungs- und Abrechnungsvorgänge in den Krankenhäusern wurde das erste Blatt des Rezeptes noch um den Patientennamen, die Station, das Datum und die Unterschrift des Arztes ergänzt. Auf dem Durchschlag, der zu Studienzwecken verwendet wurde, waren die persönlichen Daten nicht zu entnehmen, so dass die Anonymität der Patienten und der verordnenden Ärzte gewahrt wurde.

Nach Ablauf des Sammelzeitraumes wurden die Durchschläge mit den bereitgestellten Sammelboxen an die Studienzentrale geschickt. Die erhaltenen Durchschriften der Verordnungen wurden ausgewertet und in einer Datenbank gespeichert. Der Datenpool wurde in zwei Kohorten ausgewertet (vgl. Abb. 50).

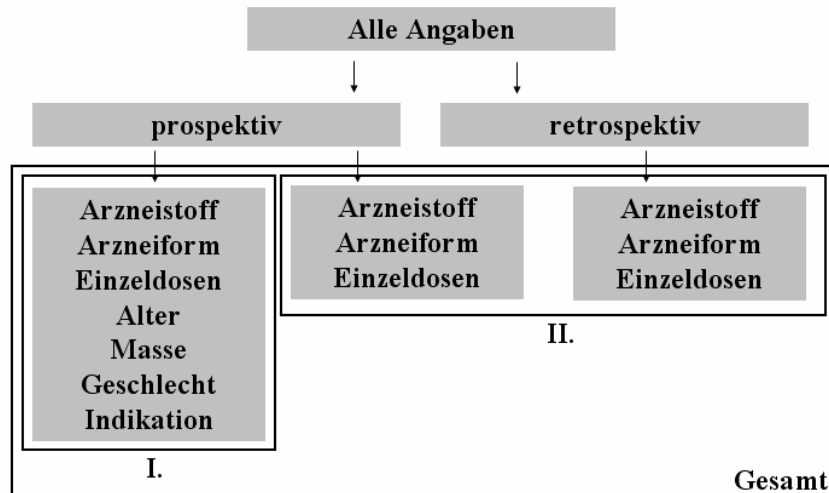


Abbildung 50: Kohorten der Verordnungsstudie zu Rezeptur Arzneimitteln in deutschen Krankenhäusern.

Die Aufteilung in unterschiedliche Kohorten war notwendig, weil nicht alle Verordnungsblätter vollständig ausgefüllt worden waren. Zudem konnten einzelne Teilnehmer lediglich EDV-erstellte Listen des vergangenen Halbjahres einsenden. In diesen Häusern wird papierlos rezeptiert und die Verwendung des neu entwickelten Verordnungsblattes hätte die üblichen Verfahrensabläufe zu stark gestört.

Neben der taggenauen Hochrechnung der Anzahl von Verordnungen auf den Betrachtungszeitraum von einem Jahr wurde auch die Anzahl der Einzeldosen für jeden Arzneistoff hochgerechnet. War der Arzneistoff nicht in einzeldosierten Arzneiformen (z. B. Kapseln), sondern in einem Mehrdosenbehältnis verordnet, wurde die Anzahl der Einzeldosen anhand von Standardgrößen geschätzt. So wurde beispielsweise das Volumen der Einzeldosis eines Saftes mit 2,5 mL und die Einzeldosis bei Tropfen mit 1,0 mL angenommen.

4.2.2. Stabilitätsanzeigende HPLC Methoden

Die Chromatogramme wurden mit einem Hochleistungs-Flüssigchromatographen Hewlett-Packard 1090 Series II (Agilent, Böblingen, Deutschland) aufgezeichnet. Als Detektor verfügt das Gerät über ein eingebautes Diodenarray-Spektrometer. Die HPLC ist mit einer Injektionsschleife Model 7125 (Rheodyne, Alsbach, Deutschland) mit einem Volumen von 20 µL ausgestattet. Als Injektionsspritze wurde eine Microliter #702 (Hamilton, Reno, USA) mit 25 µL Volumen verwendet. Die Auswertung erfolgte mit der Software Hewlett-Packard ChemStation Rev. A.06.03 (Agilent, Böblingen, Deutschland).

Die Methoden zur routinemäßigen Gehaltsbestimmung wurden in Anlehnung an die ICH Guideline Q2(R1) „Validation of Analytical Procedures“ [63] validiert. Die erhaltenen Validierungsdaten sind bei den jeweiligen Methoden angegeben.

Eine Identifikation der Peaks erfolgte über die relative Retentionszeit (RRT), bezogen auf den jeweiligen primären Referenzstandard (CRS) als externem Standard [64].

4.2.2.1. Vorbereitung der Zersetzungsproben

Die Zersetzungsproben wurden vorbereitet, indem ein Überschuss Arzneistoffsubstanz in 1N Salzsäure (saure Zersetzung), 1N Natronlauge (alkalische Zersetzung) oder 3 % Wasserstoffperoxidlösung (oxidative Zersetzung) über eine halbe Stunde zum Sieden erhitzt wurden. Ein Austrocknen und damit das Verkohlen der Probensubstanz wurde durch Zugabe von destilliertem Wasser verhindert. Die erhaltene, eingeeengte Lösung wurde im jeweiligen Diluent aufgenommen und chromatographiert.

4.2.2.2. Methoden für den Arzneistoff Hydrochlorothiazid

Um eine geeignete chromatographische Methode zu finden, die es ermöglicht, sowohl die Abbauprodukte des Wirkstoffes als auch die Hilfsstoffe der Zubereitung gut zu differenzieren, wurden die folgenden drei Methoden miteinander verglichen.

Methode, modifiziert nach Allen

Die von Allen [65] beschriebene Methode verwendet als mobile Phase eine Mischung aus Methanol und Wasser im Volumenverhältnis 70:30 mit Flussrate von 1,0 mL/min, einer Messwellenlänge von 254 nm und einer C-18-Säule der Abmessungen 250 * 4,6 mm mit einem Partikeldurchmesser von 4,6 µm. Für diese Arbeit wurde die Methode verändert, so beträgt die Flussrate 0,5 mL/min. Die Messwellenlänge wurde mit 269 nm im Absorptionsmaximum des Analyten gewählt. Als stationäre Phase wird eine Säule LiChroCART[®] 250-4 RP-18 (5 µm) (Merck, Darmstadt, Deutschland) mit einer Vorsäule LiChroCART[®] 4-4 RP-18 (5 µm) des gleichen Herstellers verwendet, so dass sich ein Druck von 112 bis 120 bar einstellt. Die Säulentemperatur wird auf 40 °C eingestellt.

Die Systemtotzeit beträgt 0,3 min, bei einer Elutionszeit von 4,1 min für Hydrochlorothiazid ergibt sich somit eine Nettoretentionszeit von 3,8 min für den Analyten. Typische Chromatogramme sind in der Abbildung 51 dargestellt.

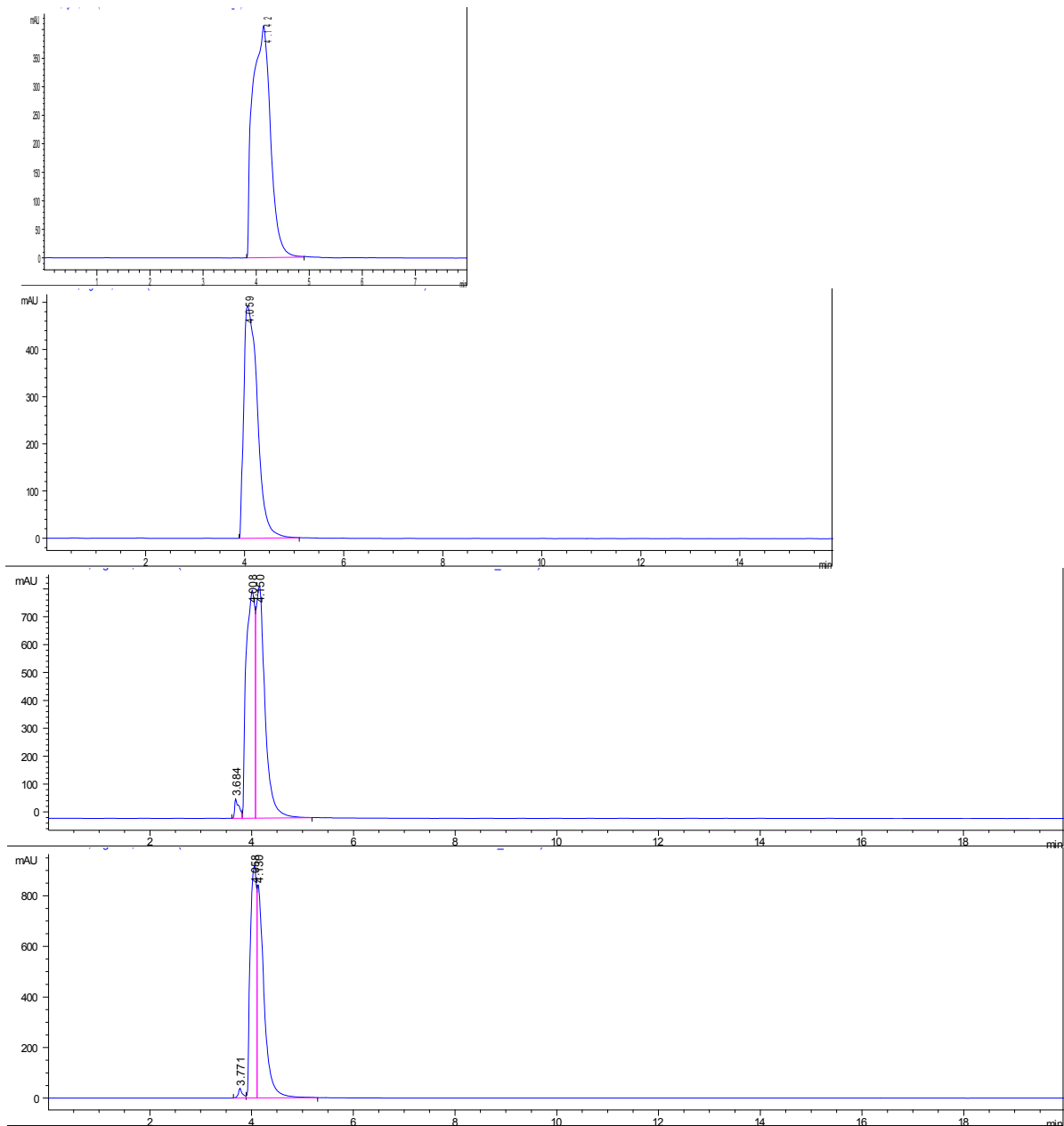


Abbildung 51: Chromatogramme des Wirkstoffs Hydrochlorothiazid mit der Methode nach Allen, von oben nach unten: Referenzsubstanz gelöst in Methanol, Referenzsubstanz gelöst in Wasser, Substanz nach alkalischer Zersetzung, Substanz nach saurer Zersetzung (Messwellenlänge 269 nm)

Wird die Probe in reinem Methanol aufgenommen, zeigt sich der Hauptpeak deformiert. Ein deutliches Leading zeigt sich in der Schulter bei einer Retentionszeit von etwa 4 Minuten. Ursächlich ist die Verwendung von Methanol als Lösungsmittel, das während des Laufs als „Welle“ hoher Elutionskraft über die Säule läuft und dabei den Analyten „mitschleppt“.

Wenn die Probe in Fließmittel aufgenommen wird, ergibt sich ein symmetrischer Peak. Grund hierfür ist die schwächere Elutionskraft der Methanol-Wasser Mischung, so dass der „Mitschlepp-Effekt“ vermieden werden kann.

Deutlich ist das Vorhandensein einer ruhigen Basislinie zu erkennen.

Die Chromatogramme der bewusst zersetzten Substanzproben zeigen drei Peaks, die in der Tabelle 24 zusammengefasst wurden.

Tabelle 24: Übersicht über die Peaks der Chromatogramme nach forcierter Zersetzung

<i>Relative Retentionszeit</i>	<i>Range von – bis (RRT)</i>		<i>Substanz</i>
0,9	0,92	0,93	Unbekannt
1,0			Hydrochlorothiazid
1,1	1,02	1,03	Unbekannt

Bei der Validierung wurden die folgenden Kenndaten ermittelt: Linearität bei der Messwellenlänge 269 nm von 0,00054 bis 0,938 mg/mL bei 20 vermessenen Konzentrationen; die Geradengleichung der Kalibriergeraden lautet $y \text{ mAU}\cdot\text{s} = 674,39 \times \text{mg}/100\text{mL} + 158,19$; der Korrelationskoeffizient liegt bei $r = 0,9995$; Nachweis- und Bestimmungsgrenze 0,00054 mg/mL. Die Präzision, bestimmt als die relative Standardabweichung einer fünffachen Injektion der gleichen Probe (0,141 mg/mL Hydrochlorothiazid CRS), beträgt 0,51 % und liegt damit unter der im Arzneibuch [64] mit 0,73 % geforderten relativen Standardabweichung bei fünffacher Injektion und einer erlaubten Gehaltsspanne von $100 \pm 2 \%$.

In der Abbildung 52 sind Ausschnitte mit dem Wirkstoffpeak aus den Chromatogrammen dieser Versuchsreihe gezeigt. Während der Hydrochlorothiazid Peak bei einer Retentionszeit von ca. 4,2 Minuten unmittelbar nach der Herstellung einen glatten Abfall bei annähernd symmetrischer Form zeigt, ist bereits ab dem vierten Tag nach Herstellung eine deutliche Schulter zu erkennen. Mit steigender Lagerungsdauer nimmt die Schulter an Intensität zu, so dass sie schließlich Peak betrachtet werden kann. Dieser Peak kann, in Übereinstimmung mit dem bei einer relativen Retentionszeit von 1,1 in den Zersetzungsexperimenten gefundenen Peak, als Zersetzungsprodukt gedeutet werden.

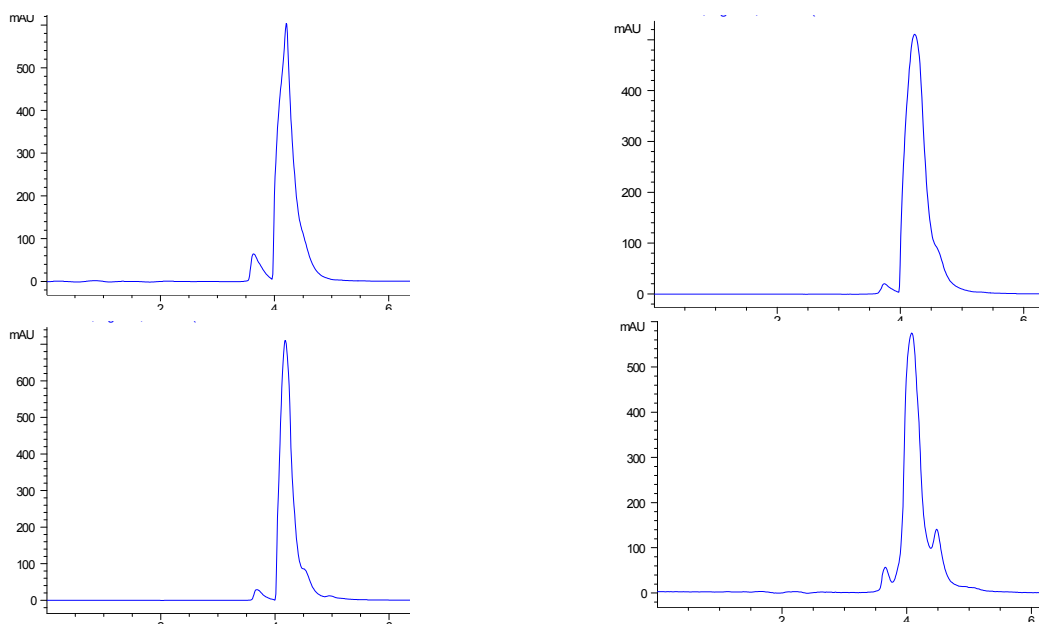


Abbildung 52: Ausschnitt aus den Chromatogrammen der Hydrochlorothiazid Suspension nach Bruns und Lemcke unmittelbar nach der Herstellung (links, obere Reihe), vier Tage danach (rechts, obere Reihe), nach 32 Tagen (links, untere Reihe) und nach 18 Monaten Lagerzeit bei 40 °C (rechts, untere Reihe).

Die Abbildung 53 zeigt die UV-Spektren der fraglichen Peaks.

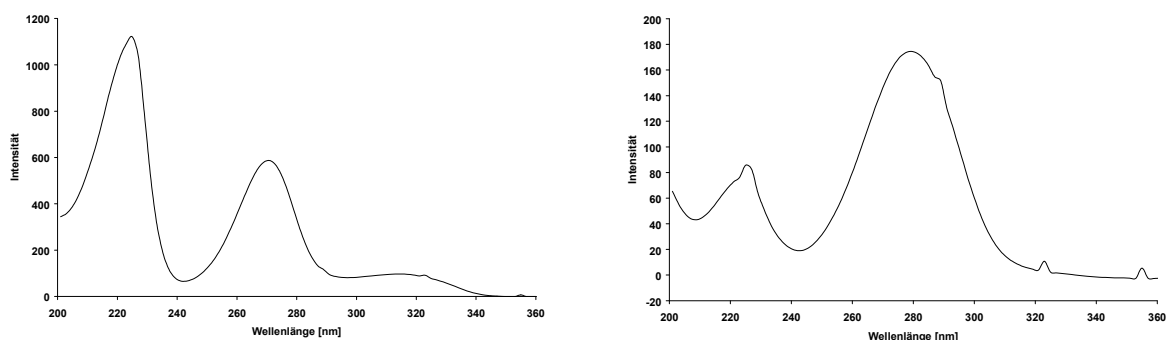


Abbildung 53: UV-Spektren der Peaks nach 18 Monaten Lagerzeit bei 40 °C; links: Hydrochlorothiazidpeak, rechts: Peak bei einer relativen Retentionszeit von 1,1

Deutlich ist der Unterschied zwischen den beiden Peaks zu sehen. Während das links abgebildete UV-Spektrum die hydrochlorothiazid-typischen Absorptionsmaxima bei 225 nm, 271 nm und bei 315 nm zeigt, ist das Absorptionsmaximum bei 225 nm im rechts abgebildeten UV-Spektrum des mutmaßlichen Zersetzungspeaks deutlich abgeschwächt, das nun deutlich stärker Maximum bei 275 nm ist im Vergleich bathochrom verschoben, während das schwache, dritte Maximum fehlt. Auch die unterschiedlichen UV-Spektren sind deutlich Hinweise darauf, dass es sich um die Peaks zweier unterschiedlicher Substanzen handelt.

Um einen weiteren Beleg dafür zu erhalten, dass der Peak, der sich während der Lagerzeit bei etwas höherer Retentionszeit neben dem Hydrochlorothiazidpeak

bildet, kein Artefakt ist, wurden die Peaks einer massenspektrometrischen Untersuchung unterzogen. Dazu wurden unter UV-Kontrolle die Eluate der einzelnen Peaks separat gesammelt. Zusätzlich wurde die nichtchromatographierte Prüflösung untersucht. Das jeweilige Eluat wurde 1:10 mit einer Mischung aus gleichen Teilen Methanol und Wasser, versetzt mit 0,1 % Ameisensäure, verdünnt. In der Abbildung 54 sind Ausschnitte aus den erhaltenen Massenspektren dargestellt.

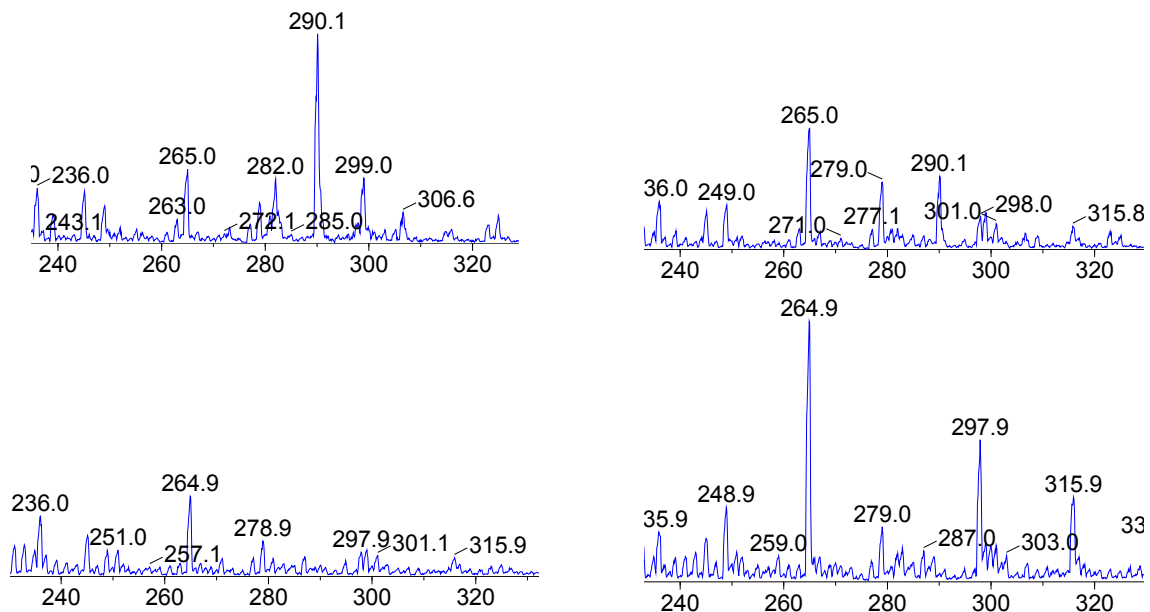


Abbildung 54: Ausschnitte aus den Massenspektren der Probe der Hydrochlorothiazid Suspension nach Bruns und Lemcke nach zweijähriger Lagerung bei 40 °C, Gesamtprobe (links, obere Reihe), Hydrochlorothiazidpeak (rechts, obere Reihe), Peak links des HCT-Peaks (links, untere Reihe) und Peak rechts des HCT-Peaks (rechts, untere Reihe); Ordinate: Intensität, Abszisse und Beschriftung: Massenzahl.

Abgebildet ist der Bereich der Massenzahlen zwischen ungefähr 250 und 330 g/Mol. Der bei im Rahmen der chromatographischen Trennung verwendete Methanol weist einen bemerkenswerten Anteil an massenspektrometrisch störenden Verunreinigungen auf, so dass absolut eindeutige Massenspektren über den gesamten Bereich ohne die vollständige Entwicklung einer eigenen Methode nicht zu erhalten waren.

Die molare Masse des Hydrochlorothiazids beträgt 297,8 g/Mol, das resultierende Signal ist somit bei einer Massenzahl von ~299 zu erwarten. Als Massenzahl des durch Hydrolyse unter Abspaltung von Formaldehyd erhaltenen Produkts der Molmasse 285,8 g/Mol ist ein Wert von 287 zu erwarten.

Das Massenspektrum der Gesamtprobe, das oben links abgebildet ist, zeigt das Signal des Hydrochlorothiazids bei einer Massenzahl von 299,0. Dieses Signal ist

ebenfalls in dem rechts daneben abgebildeten Massenspektrum des isolierten Hydrochlorothiazidpeaks neben einem Signal der Massenzahl 298,0 gleicher Intensität zu erkennen.

Beide Massenspektren zeigen darüber hinaus ein unidentifiziertes Signal bei einer Massenzahl von 290,1, das in den darunter abgebildeten Spektren der Zersetzungspeaks fehlt.

Das fehlen dieser Bande ist der wesentliche Unterschied zwischen dem unten links abgebildeten Spektrum des bei geringerer Retentionszeit eluierte Abbaupeaks und dem Hydrochlorothiazidpeak. Im Spektrum des unten rechts abgebildeten, hauptsächlich zu untersuchenden Peaks ist darüber hinaus das Signal bei einer Massenzahl von 287 zu erkennen, während die Intensität des dem Hydrochlorothiazid zuzuordnende Signal bei 299 deutlich geringer ist als die der Bande mit einer Massenzahl von 298. Im Hydrochlorothiazidpeak waren beide Banden mit gleicher Intensität vorhanden.

Diese Befunde können als weitere Indizien dafür angesehen werden, dass die fraglichen Peaks unterschiedlichen Substanzen zugrunde liegen.

Methode nach Ph.Eur

Das Europäische Arzneibuch beschreibt als Reinheitsprüfung folgende Methode:

Diluent: 1 Teil einer Acetonitril-Methanol Mischung (1:1) wird zu 4 Teilen mit Phosphatpuffer pH 3,2 R gemischt.

Lösung A: 940 mL Phosphatpuffer pH 3,2 R werden mit 60,0 mL Methanol und 10,0 mL Tetrahydrofuran gemischt

Lösung B: Einer Mischung aus 500 mL Methanol und 500 mL Phosphatpuffer pH 3,2 R werden 50,0 mL Tetrahydrofuran zugemischt.

Die mobile Phase besteht aus variablen Anteilen der Lösungen A und B gemäß folgendem Gradienten mit einer Flussrate von 0,8 mL/min (Tab. 25):

Tabelle 25: Gradient der HPLC-Methode zur Hydrochlorothiazid-Bestimmung nach Ph.Eur.

<i>Zeit [Minuten]</i>	<i>Lösung A [%]</i>	<i>Lösung B [%]</i>	<i>Elution</i>
0 – 17	100 -> 55	0 -> 45	linearer Gradient
17 – 30	55	45	isokratisch
30 – 35	55 -> 100	41 -> 0	linearer Gradient
35 – 50	100	0	Re-Equilibrierung
50 = 0	100	0	

Als stationäre Phase dient eine Chromatographiesäule der Abmessungen 100 * 4,6 mm mit einer C-18 Füllung von 3 µm Partikeldurchmesser. Verwendet wird als Füllung Nucleosil C18 mit 5 µm Partikeldurchmesser.

Das Chromatogramm wird bei einer Wellenlänge von 224 nm aufgezeichnet.

Unter den beschriebenen Bedingungen ergibt sich eine Systemtotzeit von 1,3 Minuten. Die Elutionszeit des Hydrochlorothiazid beträgt brutto 6,4 Minuten, woraus sich eine Nettoretentionszeit von 5,1 Minuten ergibt. In der Abbildung 55 sind typische Chromatogramme dargestellt.

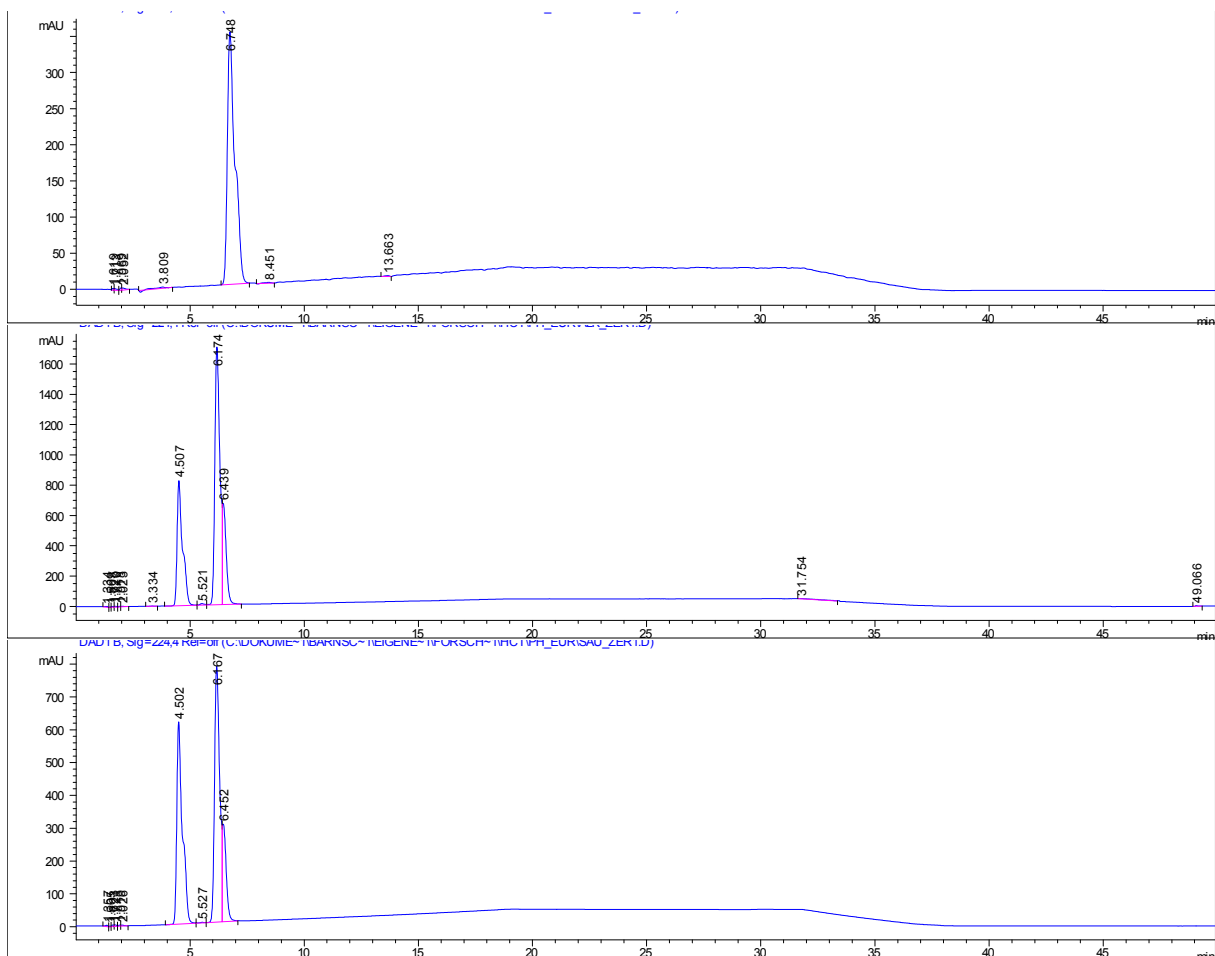


Abbildung 55: Chromatogramme des Wirkstoffs Hydrochlorothiazid mit der Methode nach dem Europäischen Arzneibuch, von oben nach unten: Substanz gelöst in Diluent, Substanz nach alkalischer Zersetzung, Substanz nach saurer Zersetzung (Messwellenlänge 224 nm)

Das Chromatogramm dieser Gradientenmethode fällt vor allem durch seine sehr unruhige Basislinie auf. Der Peak der Reinsubstanz zeigt eine leichte Unsymmetrie, die sich in einer Schulter nach dem Maximum andeutet. Nach forcierter Zersetzung zeigt sich ein separater Peak vor dem Hauptpeak. Der Hauptpeak ist nun zweigipfelig, wobei nach Vergleich der Retentionszeiten der spätere Teilpeak dem

Hydrochlorothiazid, der frühere einem weiteren Abbauprodukt zugeordnet werden kann.

Die Peaks der Chromatogramme nach Zersetzung sind in der Tabelle 25 zusammengefasst.

Tabelle 25: Übersicht über die Peaks der Chromatogramme nach forcierter Zersetzung mit Identifikation nach den Angaben aus der Ph.Eur.

<i>relative Retentionszeit</i>	<i>Range von – bis (RRT)</i>		<i>Substanz</i>
0,7	0,71	0,76	unbekannt
0,9	0,88	0,89	unbekannt
1,0			Hydrochlorothiazid

Methode nach USP

Das Arzneibuch der Vereinigten Staaten von Amerika beschreibt in seiner 27. Ausgabe in der Monographie „Hydrochlorothiazide“ die folgende Methode zur Gehaltsbestimmung und Reinheitsprüfung der Substanz:

Der Diluent besteht aus einer Mischung aus Natriumphosphat-Puffer pH 2,7 (2,76 g monobasisches Natriumphosphat zu 1000,0 mL Wasser, mit Phosphorsäure eingestellt) und Acetonitril in einem Verhältnis von 7:3 Teilen.

Lösung A besteht aus einer Mischung aus drei Teilen Acetonitril und einem Teil Methanol, Lösung B besteht aus 5 Teilen Ameisensäure in 1000 Teilen Wasser.

Die mobile Phase besteht aus variablen Anteilen der Lösungen A und B gemäß folgendem Gradienten (Tab. 26):

Tabelle 26: Gradient der HPLC-Methode zur Hydrochlorothiazid-Bestimmung nach USP

<i>Zeit [Minuten]</i>	<i>Lösung A [%]</i>	<i>Lösung B [%]</i>	<i>Elution</i>
0	3	97	Equilibrierung
0 – 5	3	97	isokratisch
5 – 14	3 -> 36	97 -> 64	linearer Gradient
14 – 18	36 -> 3	64 -> 97	linearer Gradient
18 – 20	3	97	Re-Equilibrierung

Als stationäre Phase soll eine Chromatographiesäule der Abmessungen 4,6 mm * 5 cm mit der Füllung RP-C18 in einem Partikeldurchmesser von 3,6 µm eingesetzt werden. Verwendet wurde eine Säule der Abmessung 4 mm * 10 cm mit der Füllung Nucleosil C-18 mit einem Partikeldurchmesser von 5 µm. Die Säule wird bei 40 °C thermostatisiert.

Das Chromatogramm (Abb. 56) wird bei einer Wellenlänge von 275 nm aufgezeichnet.

Unter den beschriebenen Bedingungen ergibt sich eine Systemzeit von 0,8 Minuten. Die Elutionszeit des Hydrochlorothiazid beträgt brutto 4,4 Minuten, woraus sich eine Nettoretentionszeit von 3,6 Minuten ergibt.

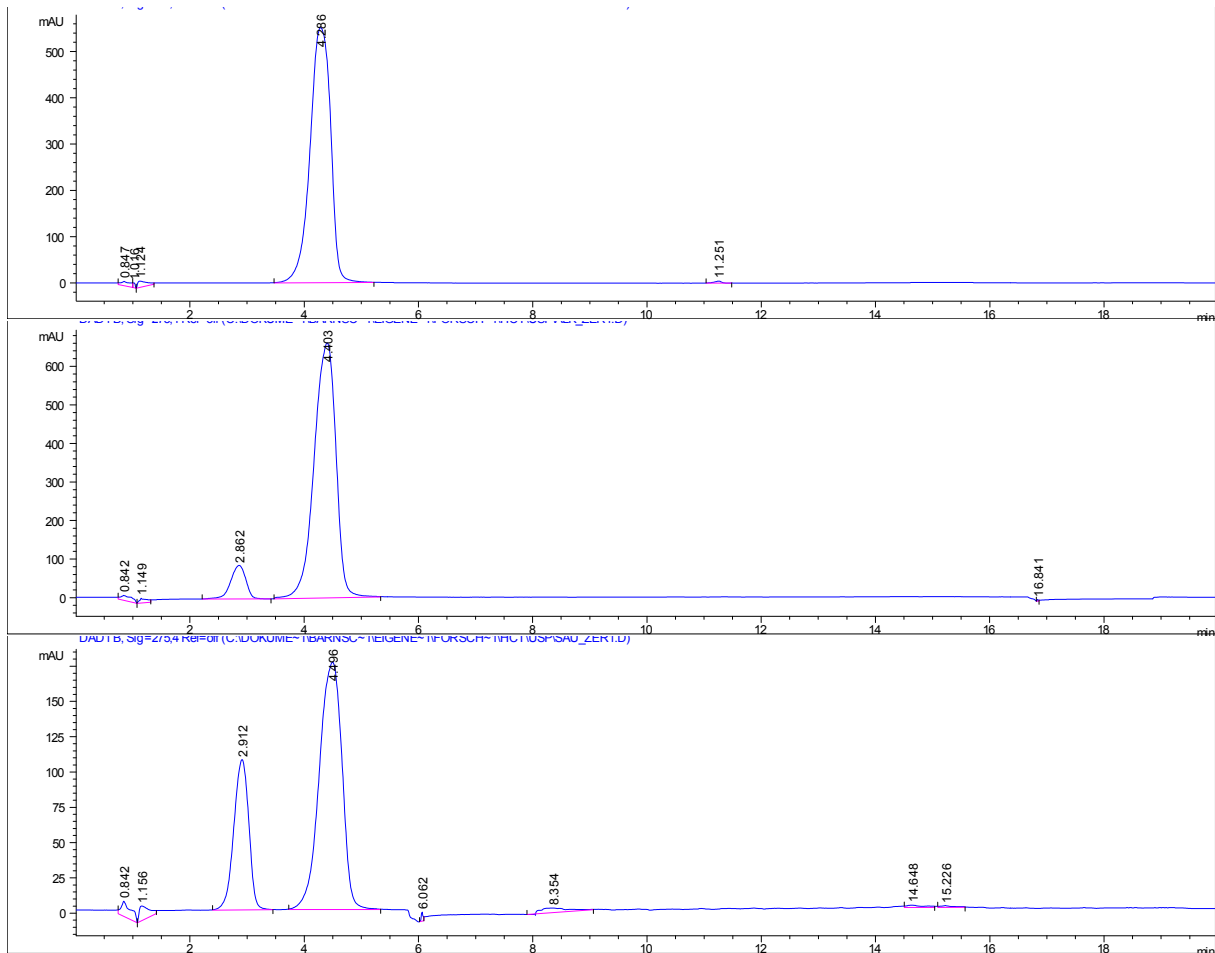


Abbildung 56: Chromatogramme des Wirkstoffs Hydrochlorothiazid mit der Methode nach USP, von oben nach unten: Substanz gelöst in Diluent, Substanz nach alkalischer Zersetzung, Substanz nach saurer Zersetzung (Messwellenlänge 275 nm)

Das Chromatogramm dieser Gradientenmethode zeigt eine deutlich ruhigere Basislinie als das der vorigen Methode. Dennoch ist auch hier eine leichte Unruhe sichtbar. Nach der Zersetzung bildet sich ein weiterer Peak aus, der relativ zum Hauptpeak bei saurer Zersetzung deutlich größer ist als nach alkalischer Zersetzung. Bei saurer Zersetzung sind weitere, schwache Peaks im späteren Verlauf des Chromatogrammes zu erkennen. In wie weit es sich dabei allerdings um Artefakte des Basislinienrauschens handelt, wird nicht ganz klar.

Für einige dem Analyten verwandte Substanzen werden relative Retentionszeiten angegeben, so dass im Rahmen der Untersuchungen folgende Abbauprodukte der Beschreibung des Chromatogrammes in der Tabelle 27 zugeordnet werden konnten.

Tabelle 27: Übersicht über die Peaks der Chromatogramme nach forcierter Zersetzung mit Identifikation nach den Angaben aus der USP; grau: angegebene, aber nicht gefundenen Substanzen

<i>relative Retentionszeit</i>	<i>Range von – bis (RRT)</i>		<i>Substanz</i>
0,2	n.a.	n.a.	unbekannt
0,5	0,58	0,65	Benzothiadiazin verwandte Substanz A
0,8	n.a.	n.a.	Chlorothiazid
1,0	n.a.	n.a.	Hydrochlorothiazid
2,1	n.a.	n.a.	5-Chlorhydrochlorothiazid
2,6	n.a.	n.a.	6-chloro-N-[(6-chloro-7-sulfamoyl-2,3-dihydro-4H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl 1,1-dioxid)methyl]3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid 1,1-dioxid

Die Methode ist linear in einem Bereich von 0,016 bis 0,792 mg/mL, wobei die Regressionsgerade durch die Gleichung $y \text{ mAU}\cdot\text{s} = 29304 \times \text{mg}/100\text{mL} + 16,364$ beschrieben wird. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,9999$. Die Präzision der Methode, ermittelt als relative Standardabweichung der fünfmaligen Injektion einer Lösung der Konzentration von 0,32 mg/mL beträgt 0,97 % und liegt damit über dem vom europäischen Arzneibuch vorgesehenen Grenzwert von 0,73 % (s.o.).

Wahl der Methode

Die Gehaltsbestimmung des Hydrochlorothiazids erfolgt nach der hier zuerst beschriebenen Methode in Anlehnung an Allen. Das Chromatogramm zeigt zwei Abbauprodukte nach forcierter Zersetzung und eine sehr ruhige Basislinie. Die Laufzeit der Methode ist mit 20 Minuten relativ kurz. Gegen die Methode des Europäischen Arzneibuchs spricht, obwohl auch sie zwei Zersetzungspeaks zeigt, die mit 50 Minuten sehr lange Laufzeit und die sehr unruhige Basislinie des Gradienten. Die Methode der USP zeigt nur einen Zersetzungspeak, die Auftrennungsleistung ist somit nicht genügend.

Probenvorbereitung

Mittels einer Vollpipette wurden den Zubereitungen 2 mL entnommen. Die Probe wurde in einen tarierten Messkolben überführt und gewogen. Die Untersuchung zur Gehaltsveränderung während der Lagerung wurde massenbezogen durchgeführt, um die Gefahr nichtquantitativer Probenüberführung durch die Viskosität der Zubereitungen auszuschließen.

Die Probe der Suspension nach Bruns und Lemcke mit 2 mg/mL Wirkstoff wurde zu 25,0 mL mit Methanol aufgefüllt. Die Konzentration der Probenlösung liegt mit 0,16 mg/mL im linearen Bereich der Methode.

Die Proben der Suspensionen nach Griffiths mit 5mg/mL Arzneistoff wurden mit Methanol zu 50,0 mL aufgefüllt, woraus sich eine Konzentration von 0,2 mg/mL für die Probenlösung ergab. Auch diese Konzentration liegt im linearen Bereich der Methode.

Die Probenlösung wurde vor der Injektion durch einen Polypropylenfilter von 0,45 µm Porenweite filtriert, um Schwebstoffe abzutrennen. 15 µL des erhaltenen Filtrats wurden manuell injiziert.

4.2.2.3. Methode für den Arzneistoff Spironolacton

Zur Gehaltsbestimmung wurde eine validierte, stabilitätsanzeigende flüssigchromatographische Methode verwendet, die durch Modifikation der Methode von Allen und Erickson [65] erhalten wurde. Die stationäre Phase war eine Fertigsäule LiChroCART® 250-4 RP-18 (5 µm) mit einer Vorsäulenkartusche LiChroCART® 4-4 RP-18 (5 µm) der Firma Merck, Darmstadt. Eine Mischung aus Methanol und Wasser (70:30) wurde als mobile Phase mit einer isokratischen Flussrate von 0,5 mL/min verwendet. Das Säulenkompartiment der HPLC wurde auf 40 °C thermostatisiert. Die Aufzeichnung des Chromatogrammes wurde bei 238 nm, im Absorptionsmaximum des Spironolacton, durchgeführt. Unter den genannten Bedingungen eluierte der Analyt nach ungefähr 10,4 Minuten. Die Laufzeit wurde auf 20 Minuten festgesetzt.

Die analytische Methode wurde unter Verwendung von Spironolacton CRS (Ph.Eur., Straßburg, Charge 1b) als primärem Standard validiert. Sie weist eine Präzision von 0,41 % bei einer Wiederfindung von 100,0 % auf (0,189 mg/mL Spironolacton, n = 5), wobei die Linearität für den Konzentrationsbereich 0,015 bis 0,808 mg/mL Spironolacton mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 1,0000$ gezeigt werden konnte. Die Geradengleichung der Kalibriergeraden lautet $y \text{ mAU} \cdot \text{s} = 495,06 \times \text{mg}/100\text{mL} + 274,29$.

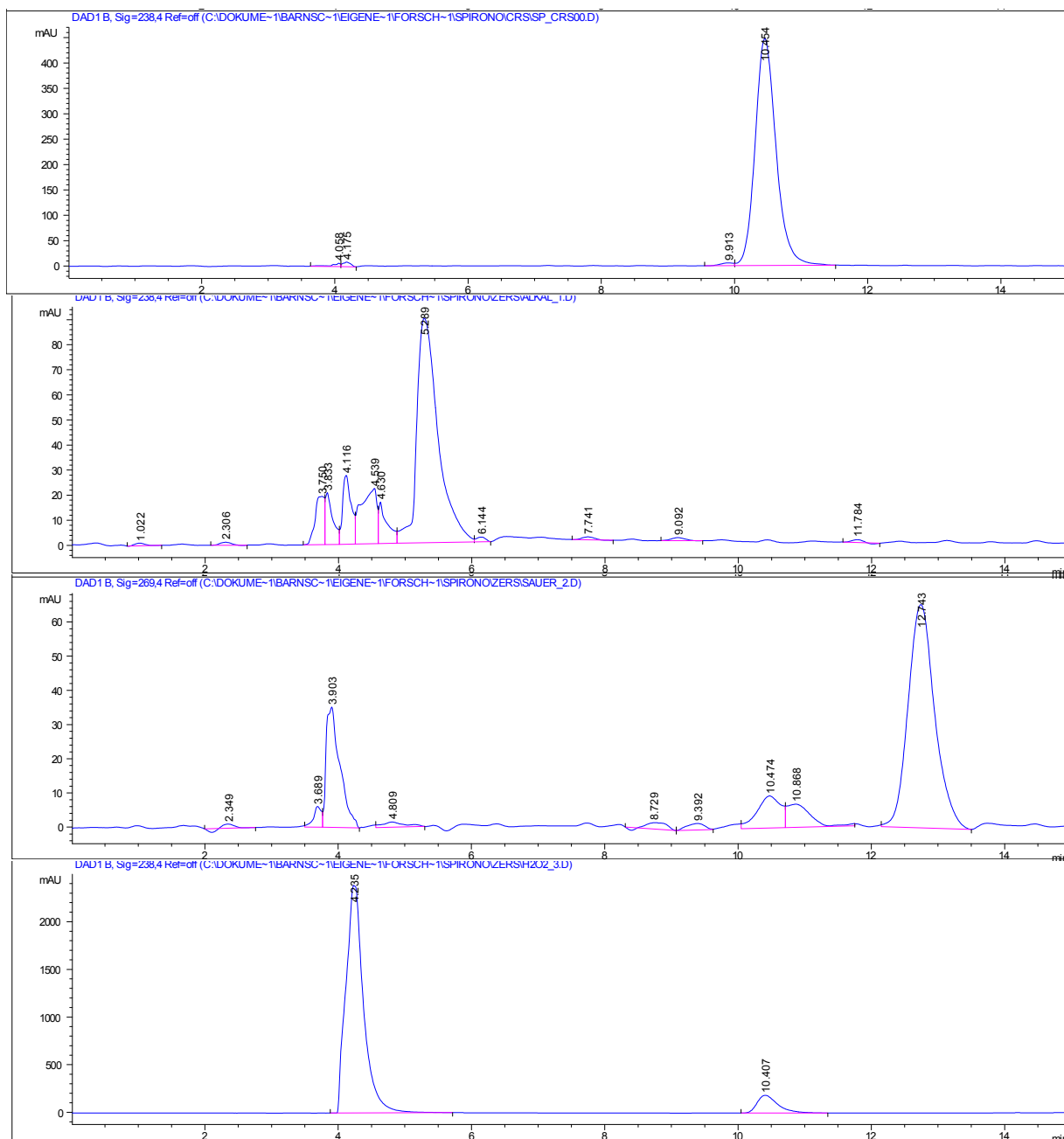


Abbildung 57: Chromatogramme des Wirkstoffs Spironolacton mit der Methode nach Allen, von oben nach unten: Substanz gelöst in Methanol, Substanz nach alkalischer Zersetzung, Substanz nach saurer Zersetzung und Substanz nach oxidativer Zersetzung (Messwellenlänge 238 nm)

Bei der Betrachtung der Chromatogramme (Abb. 57) fällt das Auftreten von unterschiedlichen Peaks in Abhängigkeit von der Art der forcierten Zersetzung deutlich auf. Der Peak des Spironolactons liegt bei einer Retentionszeit von ca. 10,5 Minuten. Nach alkalischer Zersetzung fehlt dieser Peak völlig, stattdessen treten 6 bis 7 neue Peaks im Bereich zwischen 3,7 und 6,1 Minuten auf. Auffällig sind hier vor allem ein Peak bei 5,3 Minuten und ein weiterer, kleinerer Peak bei 4,1 Minuten. Auch nach saurer Zersetzung ist das Spironolacton deutlich zersetzt. Bei 10,5

Minuten kann zwar noch ein Rest des Hauptpeaks gefunden werden, weitere Peaks liegen bei 3,7, 3,9, 10,9 und vor allem bei 12,7 Minuten vor. Die unruhige Basislinie weist auf das Vorkommen weiterer Zersetzungsprodukte hin.

Das Chromatogramm der oxidativen Zersetzung hingegen weist neben dem Rest des Hauptpeaks nur einen weiteren Zersetzungspeak bei 4,2 Minuten auf.

Alle Zersetzungsprodukte werden bei der gewählten Methode deutlich vom Spironolacton-Peak abgetrennt. Auch die Hilfsstoffe der unterschiedlichen Spironolacton-Zubereitungen werden deutlich vom Hauptpeak getrennt.

Probenvorbereitung

Die mittels Dosierspritze entnommene Probe von 2 mL wurde exakt gewogen, in einen tarierten Messkolben überführt und mit Methanol zur Marke aufgefüllt.

Auf Grund des unterschiedlichen Spironolacton-Gehalts in den einzelnen Zubereitungen mussten unterschiedliche Verdünnungen der Proben gewählt werden.

Das Verdünnungsvolumen betrug für die Zubereitung nach Allen und Erickson 100,0 mL, für die Zubereitungen nach Bruns und nach Mathur 50,0 mL und für die Zubereitung nach Nahata 25,0 mL. Somit ergaben sich theoretische Spironolactonkonzentrationen von 0,5 mg/mL (Zubereitung nach Allen und Erickson), 0,2 mg/mL (Zubereitung nach Bruns), 0,4 mg/mL (Zubereitung nach Mathur) sowie 0,1336 mg/mL (Zubereitung nach Nahata). Nach dem jeweiligen Verdünnungsschritt liegen alle Probenkonzentrationen im linearen Bereich der analytischen Methode.

Von jeder Probe wurden 5 Chromatogramme aufgezeichnet, wo bei jeweils vor jeder einzelnen Injektion 2mL der Probenlösung durch einen Polypropylenfilter von 0,45 µm Porenweite filtriert wurden, um Schwebstoffe abzutrennen. 15 µL des erhaltenen Filtrats wurden manuell injiziert.

Die Gehaltsauswertung der Chromatogramme erfolgte auf Grund der zu erwartenden Volumenabweichung der Dosierspritze bei wiederholter Probennahme massenbezogen.

4.2.2.4. Methode für den Arzneistoff Furosemid

Nachdem sich die durch Mills *et al.* [66] publizierte HPLC-Methode zur Bestimmung von Furosemid als nicht reproduzierbar erwies, wurde ausgehend von der Ph.Eur. Methode zur Bestimmung der verwandten Substanzen und der ihr zu Grunde liegenden Publikation von Neil, Fell und Smith [67] eine eigene Methode entwickelt.

Als stationäre Phase wird eine Fertigsäule EC 15/4,6 Nucleodur 100-5 C8 ec der Firma Macherey-Nagel, Düren, Deutschland, verwendet. Mobile Phase und Diluent ist eine Mischung einer mit Ammoniak auf einen pH-Wert von 7,00 eingestellten Lösung von 2,0 g Kaliumdihydrogenphosphat und 2,5 g Cetrimid je Liter Wasser mit 2-Propanol im Verhältnis 7:3 (v/v). Die Detektion erfolgt UV-spektrometrisch bei einer Wellenlänge von 229 nm, die Flussrate liegt bei 1 mL/min. Im Rahmen der Validierung zeigte sich eine Linearität von 0,042 bis 0,810 mg/mL Furosemid. Die Kalibriergerade folgt der Gleichung $y \text{ mAU} \cdot \text{s} = 488,53 \times \text{mg}/100\text{mL} + 326,5$ bei einer Nachweisgrenze von 0,00079 mg/mL. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,9997$, die Präzision, ausgedrückt als die relative Standardabweichung einer fünffachen Injektion einer Lösung von Furosemid CRS mit der Konzentration 0,100 mg/mL ist 0,32 %.

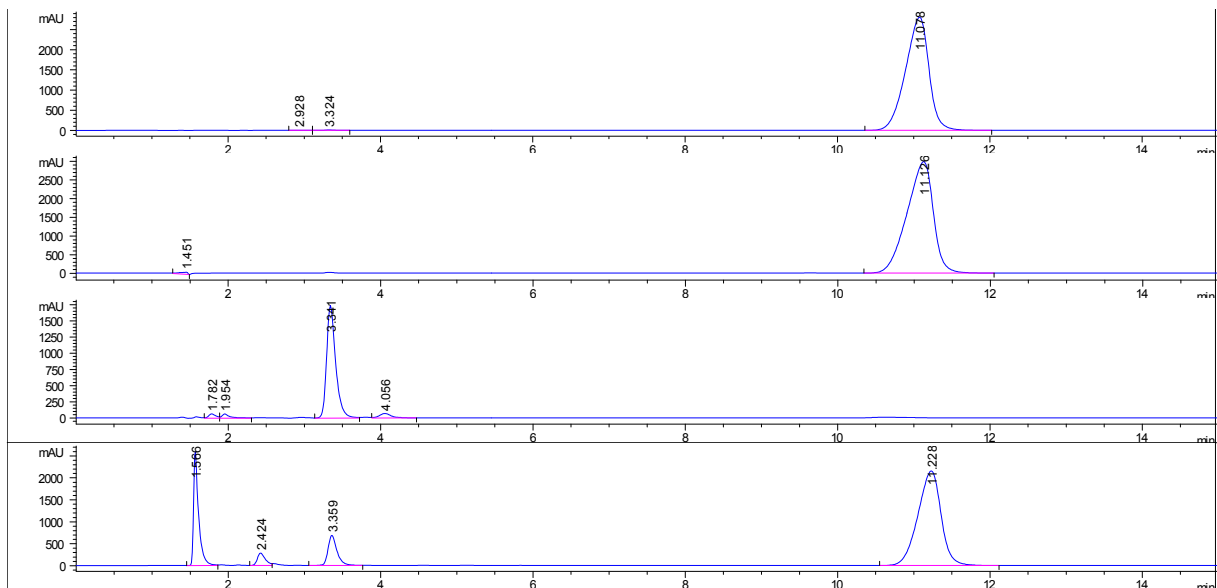


Abbildung 58: Chromatogramme des Wirkstoffs Furosemid mit der entwickelten Methode, von oben nach unten: Substanz gelöst in Diluent, Substanz nach alkalischer Zersetzung, Substanz nach saurer Zersetzung und Substanz nach oxidativer Zersetzung (Messwellenlänge 229 nm)

Den Chromatogrammen von forciert-zersetzten Furosemid-Lösungen (Abb. 58) ist zu entnehmen, dass die entstehenden Zersetzungsprodukte gut vom Furosemid-Peak abgetrennt werden. Nach alkalischer Zersetzung sind keine Zersetzungspeaks zu erkennen, was mit den Literaturangaben zu besserer Stabilität im Basischen übereinstimmt. Bei saurer und oxidativer Zersetzung unterscheiden sich die Zersetzungs Muster. So ist das Hauptabbauprodukt nach saurer Zersetzung, 4-Chlor-5-sulfamoylanthranilsäure [52], bei ca. 3,3 Minuten zuerkennen, der Furosemid-Peak ist faktisch verschwunden. Bei oxidativer Zersetzung hingegen wird der Arzneistoff

nicht vollständig zersetzt, allerdings finden sich die Peaks der drei Hauptabbauprodukte bei ungefähr 1,6, 2,4 und 3,3 Minuten.

Probenvorbereitung

Mittels einer Vollpipette wurden den Zubereitungen nach Alvarez, NRF und Trissel 2,0 mL, der Zubereitung nach ADKA auf Grund ihrer hohen Konzentration 0,5 mL entnommen. Die Probe wurde in einen tarierten Messkolben überführt und gewogen. Die Untersuchung zur Gehaltsveränderung während der Lagerung wurde massenbezogen durchgeführt, um die Gefahr nichtquantitativer Probenüberführung durch die Viskosität der Zubereitungen auszuschließen.

Die Probe der Suspension nach AKDA mit 50 mg/mL Wirkstoff wurde zu 250,0 mL mit Diluent aufgefüllt. Die Konzentration der Probenlösung liegt mit 1,0 mg/mL im linearen Bereich der Methode.

Die Proben der Zubereitungen nach NRF und Alvarez mit 2 mg/mL Arzneistoff wurden mit Diluent zu 50,0 mL aufgefüllt, woraus sich eine Konzentration von 0,08 mg/mL für die Probenlösung ergab. Auch diese Konzentration liegt im linearen Bereich der Methode.

Die Probe der Lösung nach Trissel mit der Arzneistoffkonzentration 1 mg/mL wurde ebenfalls mit Diluent zu 25,0 mL aufgefüllt, woraus sich die Konzentration der Probenlösung auf 0,08 mg/mL berechnen lässt. Diese Konzentration liegt im linearen Bereich der Methode.

Die Probenlösung wurde vor der Injektion durch einen Polypropylenfilter von 0,45 µm Porenweite filtriert, um Schwebstoffe abzutrennen. 15 µL des erhaltenen Filtrats wurden manuell injiziert.

4.2.2.5. Methodentransfer

Bei der Analyse mehrfacher, separat aufgearbeiteter Proben zum gleichen Probenzeitpunkt wurde ein HPLC-System mit Autoprobengeber HP1090L (Agilent, Böblingen, Deutschland) verwendet. Auch dieses System verfügte über einen Diodenarray-Detektor, der jedoch als externes Modul HP1040M Series II (Agilent, Böblingen, Deutschland) betrieben wird. Durch die leicht abweichende Konfiguration musste der Nachweis erbracht werden, dass die Methoden transferierbar sind. Da das übrige chromatographische System mit dem ansonsten verwendeten identisch ist, und sich die mit ihm erhaltenen Chromatogramme qualitativ nicht verändert

haben, wurde der Methodentransfer hinsichtlich der Quantifizierung der jeweiligen Analyten Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Furosemid durchgeführt.

Bei den Hydrochlorothiazid-Proben wurden 15 µL mit einer Geschwindigkeit von 21 µL/min injiziert, von den Spironolacton-Proben wurden 10 µL mit einer Geschwindigkeit von 42 µL/min und von den Furosemid-Proben wurden 15 µL mit einer Geschwindigkeit von 5,6 µL/min injiziert.

Eine Standardlösung der entsprechenden Substanz wurde nacheinander jeweils fünffach auf beiden Geräten chromatographiert. Nach Bildung der Mittelwerte der Messungen wurden die Abweichungen der Gehaltsbestimmung von der Kalibriergeraden, die sich aus dem unterschiedlichen Detektor ergaben, bestimmt. Die Werte der Einzelmessungen mit dem HPLC-System mit Autoprobengeber wurden daraufhin korrigiert, um vergleichbare Einzelwerte zur Verfügung zu haben.

Mittels F- und t-Test wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha=0,05$ nachgewiesen, dass sich sowohl die Varianzen als auch die Mittelwerte der jeweiligen Messreihenpaare nur zufällig unterschieden. Der Transfer der chromatographischen Methoden ist somit hinsichtlich der Gehaltsbestimmung nachgewiesen.

4.2.3. Massenspektrometrie

Die massenspektrometrische Untersuchung zur Klärung der Zersetzungspicks des Hydrochlorothiazids in Kapitel 4.2.2.2. wurden mit einem Tripel quadrupol Massenspektrometer API 2000 (Applied Biosystems / MDS SCIEX, Concord, Kanada) durchgeführt. Zur Sammlung und Analyse der Daten wurde die Software Analyst 1.4.1 des Geräteherstellers verwendet. Als Ionisations- und Trägergas wurde Stickstoff eingesetzt. Die Parametrierung des Gerätes kann der folgenden Tabelle 28 entnommen werden.

Tabelle 28: Parametrierung des Massenspektrometers

State Parameter Editor		Mass Spectrometer Method Properties	
Ion Source	Turbo Spray	Period 1:	
Temperature Reached Curtain Gas (CUR)	10,0	Scans in Period	10
Ion spray Voltage (IS)	5000,0	Relative Start Time	0,00 msec
Temperature (TEM)	0,0	Experiments in Period	1
Ion Source Gas 1 (GS1)	20,0	Period 1	Experiment 1
Ion Source Gas 2 (GS2)	0,0	Scan Type	Q1 MS (Q1)
Interface Heater (ihe)	On	Polarity	Positive
Declustering Potential (DP)	70,0	Scan Mode	Profile
Focusing Potential (FP)	400,0	Ion Source	Turbo Spray
Entrance Potential (EP)	10,0	Resolution Q1	Unit
Q1 Resolution	Unit	Intensity Thres.	0,00 cps
Ion Energy 1 (IE1)	0,8	Settling Time	0,0000 msec
Deflector (DF)	-100,0	MR Pause	5,0070 msec
CEM (SEM)	2300,0	MCA	Yes

4.2.4. Stabilitätsprüfung, Einlagerung der Proben

4.2.4.1. Gebrauchsstabilität

Von den getesteten Zubereitungen wurden je 80 mL hergestellt, in 100 mL Weithals-Braunglasgefäße mit Kunststoffdeckel abgefüllt und bei Raumtemperatur (20–25 °C) für die Dauer von zwei Monaten gelagert. Während der ersten 30 Tage Lagerzeit wurde täglich eine Tagesdosis des Arzneistoffs nach vorherigem Aufschütteln der Suspension entnommen. Daraus wurde ein zur Gehaltsbestimmung erforderliches Aliquot Zubereitung gewonnen. Hierdurch sollte die mit zunehmender Entleerung des Gebindes steigende oxidative Beanspruchung des Produktes unter realistischen Bedingungen simuliert werden. Während der nächsten 30 Tage Lagerdauer wurden keine weiteren Entnahmen durchgeführt. Die Gehaltsbestimmung erfolgte mittels HPLC zweimal wöchentlich während der ersten 30 Tage Lagerzeit und einmalig zwei Monate nach der Herstellung.

4.2.4.2. Lagerstabilität

Die Einlagerung der Proben zur Untersuchung der Lagerstabilität erfolgte in Anlehnung an die ICH-Guideline Q1A(R2) „Stability Testing of new Drug Substances and Products“. Auf eine Hygrostatisierung wurde verzichtet, da die in verschlossenen Gebinden gelagerten Proben als wässrige Zubereitungen bereits maximal feucht gelagert werden. Von jeder Zubereitung wurden drei Gebinde mit je 80 mL Inhalt hergestellt, in 100 mL Braunglasflaschen mit Weithalsöffnung und

Kunststoffschraubdeckel gefüllt und bei 5 °C, 25 °C und 40 °C eingelagert. Neben einer Gehaltsbestimmung zu Beginn der Lagerzeit erfolgten weitere Gehaltsprüfungen 1, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate (Furosemidzubereitungen: 1, 3, 6, 12 und 18 Monate) nach der Herstellung. Zu jedem Probenzeitpunkt wurde dem jeweiligen Gebinde die erforderliche Probe nach gründlichem Aufschütteln entnommen.

4.2.4.3 Schaukeltest

Um die verschiedenen Ansätze während der Entwicklung des eigenen Hydrochlorothiazid-Saftes rasch auf ihre Stabilität zu untersuchen, wurden sie einem Schaukeltest unterworfen. Unmittelbar nach der Herstellung wurde der Arzneistoffgehalt bestimmt. Anschließend wurde die Probe für vier Tage bei 40 °C eingelagert. Nach einer visuellen Beurteilung wurde die Probe für vier Tage bei 5 °C gelagert, bevor abermals der Arzneistoffgehalt bestimmt wurde.

4.2.5. Gaschromatographie zur Restlösemittelbestimmung

Die gaschromatographische Gehaltsbestimmung des Rest-Acetons in Hydrochlorothiazid Kapseln erfolgte mit einem TurboMatrix40 Headspace gekoppelt mit einem Clarus 500 GC (PerkinElmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland).

Ungefähr 50mg Probe, genau gewogen, wird in Innerer-Standard-Lösung, bestehend aus 20 µL Isobutylmethylketon in 1000 mL Wasser, gelöst. 2 mL dieser Lösung werden in ein Headspace-Vial pipettiert und bei 90 °C erhitzt. Das equilibrierte Headspacegas wird in den Gaschromatographen injiziert. Die Detektion erfolgt mit einem Flammenionisationsdetektor. Der externe Standard enthält 10 µL Aceton in 500 mL Innerer-Standard-Lösung.

Als Headspace-Bedingungen werden die folgenden Einstellungen verwendet. Die Ofentemperatur beträgt 90 °C, die Nadeltemperatur 100 °C und die Temperatur der Transferleitung 120 °C. Die Zeiteinstellungen betragen 50,0 Minuten für das Thermostatting, 2,0 Minuten für die Pressurizing Time, 0,2 Minuten als Withdraw Time, 35,0 Minuten GC-Cycle Time sowie 0,04 Minuten für die Injection Time. Als Trägergas wird Helium verwendet, die Druckeinstellung beträgt 105 kPa.

Die gaschromatographischen Bedingungen sind in der Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Gaschromatographische Bedingungen zur quantitativen Bestimmung des Restlösemittelgehaltes

Gaschromatograph	Clarus 500 von PerkinElmer
Kapillarsäule	6 % Cyanopropyl-phenyl- 94 % Dimethylpolysiloxan; DB-1301-DF1,0 µm; 30 m * 0,32 mm; Agilent Technologies
Trägergas	Helium
Initial Vordruck	80 kPa
Split Fluss	10 mL/Minute
Initial Ofentemperatur	40 °C
Initial Zeit	4,5 Minuten
Rampe 1	10 °C/Minute -> 120 °C / 5 Minuten
Rampe 2	40 °C/Minute -> 200 °C / 3 Minuten
Gesamtzeit	22,5 Minuten
Equilibrationszeit	2 Minuten
Detektor	FID
Detektortemperatur	300 °C
Injektortemperatur	200 °C

Unter diesen Bedingungen weist der Acetonpeak eine Retentionszeit von ungefähr 2,25 Minuten auf.

Zur Berechnung des Restlösemittel-Gehaltes werden zunächst die Verhältnisse für Probe- und Standardlösung berechnet.

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Peakfläche}_{\text{Analyt}}}{\text{Peakfläche}_{\text{Standard}}}$$

Nun erfolgt die Gehaltsbestimmung nach folgender Formel.

$$\text{Gehalt} = \frac{\text{Ratio}_{\text{Probe}} * V_{\text{Analyt im Standard}} * D_{\text{Analyt}} * F_{\text{Standard}} * V_{\text{Probe}} * 1000\text{g}}{\text{Ratio}_{\text{Standard}} * V_{\text{Standard}} * W_{\text{Probe}} * 1\text{kg}} \quad [\text{mg} / \text{kg}]$$

$V_{\text{Analyt im Standard}}$	Volumen des Analyten in der Standardlösung [in µL]
D_{Analyt}	Dichte des Analyten (Aceton: 0,7906 mg/µL)
F_{Standard}	Gehaltsfaktor des Referenzstandard [z.B. 0,999]
V_{Probe}	Volumen der Probelösung [in mL]
V_{Standard}	Volumen der Standardlösung [in mL]
W_{Probe}	Einwaage der Probe [in g]

Die Proben wurden einfach vermessen, wobei die relative Standardabweichung des Verfahrens durch sechsmalige Vermessung des Standards auf 0,52 % bestimmt wurde.

4.2.6. Rheologische Untersuchungen

Die rheologischen Untersuchungen wurden mit einem Rotationsviskosimeter (CV 20, Haake, Karlsruhe, Deutschland) mit einem Zylinder-Becher-System (ME 45, Haake,

Karlsruhe, Deutschland) in der Anordnung nach Couette bei 25 °C durchgeführt. Alle Proben wurden mindestens dreimal vermessen. Während der Messung wurde die Scherrate in einer Minute von 0 auf 200 /s erhöht und unmittelbar wiederum in einer Minute von 200 zurück auf 0 /s verringert. Zur Bestimmung der theoretischen Fließgrenze wurde die zu den letzten fünf Messwerten des ersten Abschnitts der Messung gehörende Regressionsgerade errechnet. Die Nullstelle dieser Geraden wird als theoretische Fließgrenze angenommen (vgl. Abb. 59).

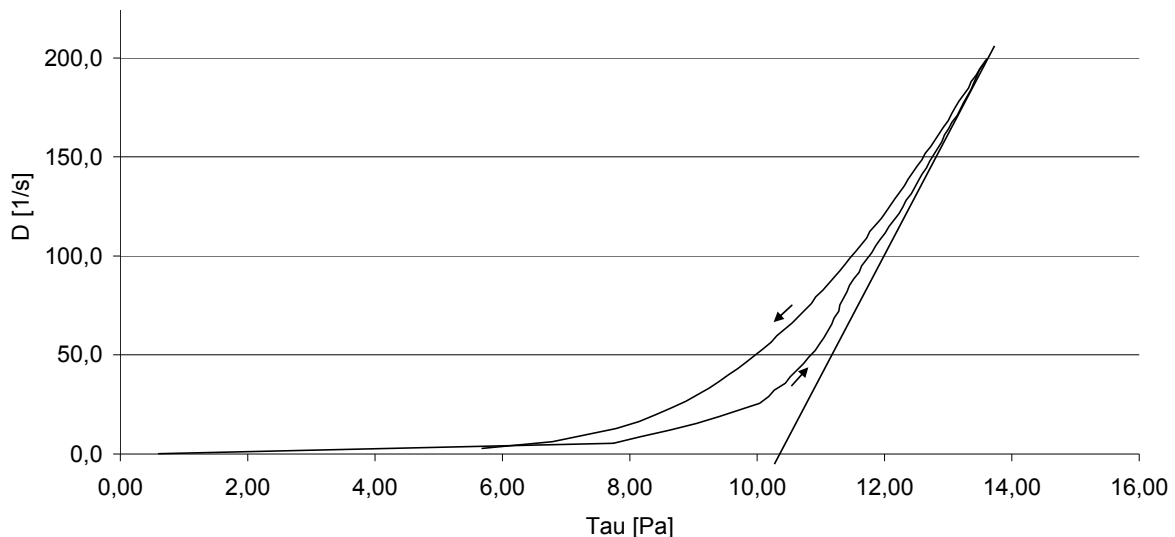


Abbildung 59: Exemplarische Darstellung eines Rheogramms mit eingezeichneter Tangente an den letzten fünf Messwerten der Hinkurve zur Ermittlung der theoretischen Fließgrenze

4.2.7. Mikroskopische Untersuchungen

Die mikroskopischen Untersuchungen erfolgten mit einem Polarisationsmikroskop (Leica DMLB, Cambridge, UK), mit dem sich im Durchlichtmodus eine bis zu 800fache Vergrößerung erreichen lässt.

4.2.8. Bestimmung der Osmolalität

4.2.8.1. Bestimmung der Osmolalität mittels Gefrierpunktsosmometrie

Die Osmolalität der Glycerol-Wasser Zubereitungen wurde mit einem Halbmikroosmometer (Knauer, Berlin, Deutschland) gemessen. Dazu wurde bei Messbereichsüberschreitung analog zu [61] eine Verdünnungsreihe erstellt und aus drei im Messbereich befindlichen Verdünnungen eine Kalibriergerade erstellt. Über die Geradengleichung wurde die Osmolalität der Ausgangszubereitung errechnet. Die Korrelationskoeffizienten der erhaltenen Geraden waren größer als $r = 0,993$.

4.2.8.2. Bestimmung der Osmolalität mittels Dampfdruckosmometrie

Mit einem Dampfdruck-Osmometer Typ 11.00 (Knauer, Berlin, Deutschland) wurde die Osmolalität der Rezepturansätze mit Xanthan-Gummi gemessen. Das Gerät wurde mit einer Lösung von 0,6344 g Natriumchlorid in 50,0 mL destilliertem Wasser auf einen Wert von 400 mosmol/kg kalibriert. Die Messtemperatur betrug 37 °C, die Messzeit war 5 Minuten.

4.2.9. Dichtebestimmung

Die Dichten idealviskoser Systeme wurden mit einer Mohr'schen Waage (Gottl. Kern & Sohn, Balingen-Frommern, Deutschland) bei Raumtemperatur gemessen.

4.2.10. Partikelgrößenbestimmung durch Laserbeugung

Zur Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Laserbeugung wurde ein Gerät vom Typ RODOS T4.1 (Sympatec, Clausthal-Zellerfeld, Deutschland) verwendet, das mit der Software Windox 4 Version 4.1.2.0 betrieben wurde. Die Messungen wurden wie folgt parametrisiert. Bei einem Zerstäuberdruck von 2,0 bar und einer Förderhöhe von 1,0 mm wurde die Förderrate auf 80 % eingestellt. Die Trichterrotation war 0 %, die Reinigungszeit 10 s, der Fördertyp wurde auf VIBRI eingestellt. Am Injektor, Typ RODOS, 4 mm, betrug der Vorlauf 2 s. Die Triggerbedingungen sind der Tabelle 30 zu entnehmen.

Tabelle 30: Triggerbedingungen der Messung der Partikelgrößenverteilung mittels Laserbeugung

Referenzmessung:	10 s, einzeln, Zeitbasis 100 ms
Normalmessung:	Standardmodus
Start:	0 s, Kanal 31 \geq 0,2 %, gültig: immer
Stopp:	nach 5 s, Kanal 31 \leq 0,2 %, oder nach 120 s Echtzeit

Zur Untersuchung der Hydrochlorothiazid-Qualitäten der Hersteller Profarmaco und Unichem wurde der Zerstäuberdruck auf 4 bar eingestellt.

4.2.11. Differential Scanning Calorimetry - DSC

Zur Bestimmung der Schmelzwärme wurde die Differential Scanning Calorimetry (DSC 821e, Mettler-Toledo, Gießen, Deutschland) mit einer Aufheizrate von 10 K/min in einem Temperaturbereich von 0 – 350 °C eingesetzt. Die Probe von ca. 3 mg befand sich während der Messung in einem hermetisch verschlossenen

Aluminiumtiegel von 40 μL Volumen. Ein leerer Tiegel gleicher Bauart diene als Referenz.

4.2.12. Wasserbestimmung nach Karl Fischer

Zur Bestimmung des Wassergehaltes in Aceton durch Karl-Fischer-Titration wurde ein Titrator Typ DL 18 der Firma Mettler, Gießen, verwendet. Das Arbeitsmedium war Hydranal[®] Working Medium K, Einkomponentenreagenz Hydranal-Composite[®] 5K und als Kalibrierlösung wurde Hydranal-Water Standard, 10,0, eingesetzt. Ein Gramm der Kalibrierlösung enthielt 10,02 mg Wasser. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur.

4.2.13. Stampfdichte

Die Bestimmung der Stampfdichte erfolgte mit einem Stampfvolumeter (Engelsmann AG, Ludwigshafen, Deutschland) nach der Ph. Eur. Monographie „2.9.15. Stampfvolumen“.

4.2.14. Röntgendiffraktometrie

Für qualitative röntgendiffraktometrische Untersuchungen diente ein Pulverdiffraktometer Miniflex (Rigaku, Tokyo, Japan) mit Bragg-Brentano-Geometrie. Die Proben wurden in Aluminiumrahmen (50 mm * 35 mm) mit Fenster (18 mm * 20 mm) präpariert. Dazu wurde das Fenster mit der Rückseite auf einer glatten Aluminiumrückwand gleicher Größe befestigt, das Pulver eingefüllt und mit einem Objektträger verdichtet. Nach Abtragung des überstehenden Pulvers mit dem Objektträger wurde die Probe senkrecht in die Probenhalterung eingespannt. Die Röntgenröhre verfügt über eine Kupferanode. Die Registrierung erfolgt Szintillationszähler, wobei die Intensitätseinheit mit 1000 cps gewählt ist. Der Messbereich erstreckt sich von 5 bis 60 ° bei einer Winkelgeschwindigkeit von 2 °/min.

4.2.15. Benetzungswinkel durch Tropfenkonturanalyse

Die Proben wurden nach fünfminütiger Verreibung in der rauen Reibschale mit einer hydraulischen Presse (Perkin Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland) bei einem Druck von ungefähr 8,8 t/cm² ohne Vakuum verpresst. Die fertigen Messproben wurden in das Tropfenkonturanalyse-System DSA100 (Krüss, Hamburg,

Deutschland) eingelegt und mit 2,5 µL demineralisiertem Wasser betropft. Unmittelbar nach dem Betropfen wurde ein Standbild aufgenommen und der Tropfen mit der geräteeigenen Software vermessen. Es wurden jeweils fünf Messungen je Pressling gemacht.

4.3. Herstellungsmethoden

4.3.1. Herstellung der Kapseln

Soweit nicht anders angegeben, wurden Kapseln nach DAC Anlage G hergestellt. Zur Befüllung der Kapselunterteile wurde das Pulver gitterförmig auf die Stege zwischen den Bohrungen des Kapselbrettes aufgebracht und gleichmäßig in die Kapselunterteile eingestrichen.

4.3.2. Herstellung der Suspensionen

Die Suspensionen wurden entsprechend der zugrunde liegenden Literaturstelle hergestellt. Die Homogenisierung erfolgte mit einem Passierstab „ESGE-Zauberstab“ (Unold, Hockenheim, Deutschland).

Bei der Hydrochlorothiazidsuspension nach Griffith, die aus verriebenen Tabletten hergestellt wurde, fand das Fertigarzneimittel HCT Hexal 25mg (Hexal, Holzkirchen, Deutschland) Verwendung. Die benötigten 1600 mg Arzneistoff entsprechen 64 Tabletten, deren Masse mit 10,24 g bestimmt wurde. 70 Tabletten wurden mit Pistill und Reibschale verrieben und durch Sieb 315 klassiert. Von dem erhaltenen Pulver wurden 10,24 g zur Herstellung der Suspension eingewogen.

Das spironolactonhaltige Pulver wurde aus dem Fertigarzneimittel Jenaspiron 100 mg (Jenapharm, Jena, Deutschland) hergestellt. 200 Tabletten wurden gewogen und wie oben verrieben. Die der benötigten Arzneistoffmenge entsprechende Masse Pulver, gewonnen aus den Tabletten, wurde zur Herstellung der Suspensionen eingesetzt.

4.3.3. Herstellung der Entwicklungsansätze

Die Entwicklungsansätze wurden mit Hilfe eines Magnetrührers homogenisiert. Zunächst wurde das Wasser vorgelegt, in dem die darin löslichen Substanzen nacheinander gelöst wurden. Nun wurde das Hydrochlorothiazid in dem Ansatz suspendiert, bevor das Viskosierungsmittel zugegeben wurde. Der nun vollständige

Ansatz wurde weiter gerührt, um eine homogene Verteilung des Viskosierungsmittels zu gewährleisten. Dabei wurde die Rührleistung der zunehmenden Viskosität entsprechend erhöht.

5. Zusammenfassung

5.1. Zusammenfassung in deutscher Sprache

In der vorliegenden Arbeit wurde der Bedarf an kindgerechten Arzneizubereitungen in der Bundesrepublik Deutschland in pädiatrischen Abteilungen von Krankenhäusern erstmalig flächendeckend erfasst und quantifiziert. Dabei zeigte sich, dass ein Bedarf fast ausschließlich für lange in die Therapie eingeführte Substanzen, deren Patentschutz meist seit langem ausgelaufen ist, besteht. Ein besonders hoher Bedarf wurde bei Arzneistoffen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich. Die Arzneistoffgruppe, die am häufigsten verordnet wurde, sind die Diuretika. Dazu gehören Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Furosemid.

Da neben den Arzneistoffen unter anderem auch deren Dosierung in Abhängigkeit von Lebensalter und Körpergewicht untersucht wurde, konnte für die Arzneistoffe Hydrochlorothiazid und Spironolacton ein Vergleich zwischen den tatsächlich verwendeten und den in der Literatur empfohlenen Dosierschemata gezogen werden. Neben zum Teil deutlichen Unterschieden zwischen verschiedenen in der Literatur gegebenen Dosierungsempfehlungen konnten auch deutliche Abweichungen zwischen der tatsächlichen Dosierung und den Empfehlungen aufgezeigt werden.

Darüber hinaus wurden Daten zu den verwendeten Arzneiformen gesammelt. Dies ermöglichte einen Vergleich mit den in dem EMEA-Dokument „Formulations of choice for the paediatric population“ für die verschiedenen Altersgruppen empfohlenen Darreichungsformen. Während für Neugeborene, Kleinkinder und Vorschulkinder flüssige Zubereitungen empfohlen werden, erfolgt die Therapie auf den Kinderstationen der deutschen Krankenhäuser hauptsächlich mit Hartkapseln.

Ausgehend von den aufgedeckten Versorgungsdefiziten wurde die Qualität von Rezepturarzneimitteln für die Diuretika Hydrochlorothiazid, Spironolacton und Furosemid vergleichend beurteilt. Während für die Arzneistoffe Spironolacton und Furosemid qualitativ hochwertige und hinsichtlich der Formulierung gut geeignete Rezepturen gefunden werden konnten, zeigen die Untersuchungen zu Hydrochlorothiazid-Rezepturarzneimitteln den besonderen Bedarf an einer neuen stabilen und kindgerechten Zubereitung. Defizite bestehen nicht nur bei den flüssigen Zubereitungen, sondern auch bei den im Neuen Rezeptur-Formularium monographierten Hydrochlorothiazid-Kapseln.

Es wurde ein Hydrochlorothiazid-Saft entwickelt, der allen Anforderungen an eine kindgerechte Formulierung gerecht wird. Erstmals wird es möglich, Neugeborene und Kleinkinder mit einem adäquaten Hydrochlorothiazid-Arzneimittel zu behandeln. Die entwickelte Formulierung wurde systematisch hinsichtlich ihrer Qualität untersucht. Ein pharmazeutischer Hersteller beabsichtigt, die Entwicklung des Saftes voranzutreiben und eine behördliche Zulassung als Fertigarzneimittel anzustreben.

5.2. Zusammenfassung in englischer Sprache

In the present investigations the need for child-appropriate drug formulations in paediatric wards of German hospitals was detected and quantified for the first time. It became obvious, that the most prominent need is for “old” drug substances without patent exclusivity. The highest demand has been found for the therapy of cardiovascular diseases. Thereof, diuretics are the most prescribed drugs, namely hydrochlorothiazide, spironolactone, and furosemide.

Furthermore the dosage of the drug in dependency of age and body-weight was investigated, which enables the comparison of the actual dosage of hydrochlorothiazide and spironolactone with the recommendations given in the literature. In addition to partially considerable differences between different dosage recommendations given in the literature, considerable discrepancies between actual dosage and dosage recommendations could be demonstrated.

In addition, data on the prescribed drug formulations were collected. This allowed a comparison with the formulations recommended in the EMEA document “Formulations of choice for the paediatric population” for the different age-groups. Whilst oral liquids are recommended for newborns, toddlers, and infants mainly hard capsules are used in the therapy on paediatric wards of German hospitals.

Starting from the unmet needs, the quality of extemporaneously compounded drugs with hydrochlorothiazide, spironolactone, and furosemide was comparatively evaluated. Whilst formulations of high quality were found for spironolactone and furosemide, an urgent need was detected for hydrochlorothiazide in terms of a new, stable child-appropriate formulation.

Deficiencies do exist for liquid formulations but also for the capsules specified by NRF.

A new oral liquid formulation with hydrochlorothiazide was developed that meets all requirements for a child-appropriate formulation. Now it will become possible to treat newborns and infants with such an adequate hydrochlorothiazide formulation.

The quality of the developed formulation was thoroughly investigated. A pharmaceutical company intends to continue the pharmaceutical and clinical development of the oral liquid and to apply for a marketing authorisation.

6. Literaturverzeichnis

1. Standing JF, Tuleu C (2005) Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *Int J Pharm* 300:56-66
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2006) Reflection Paper: Formulations of choice for the paediatric population. EMEA, London
3. European Medicines Agency (2007) Updated Priority List - Revised for Studies into Off-Patent Paediatric Medicinal Products. Doc. Ref. EMEA/197972/2007.
4. Europäische Parlament, Rat der Europäischen Union (2006) Verordnung (RG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rats vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.
5. Wilken M, Schweim HG (2007) EU-Verordnung für Kinderarzneimittel und ihre Relevanz für die Anwendung in der Praxis. *Pharm Ind* 69:416-420
6. 't Jong GW, van der Linden PD, Bakker EM, van der Lely N, Eland IA, Stricker BHC, van den Anker JN (2002) Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 58:293-297
7. Langebner T, Froschauer G, Semenitz E (1998) Rezepturarzneimittel für die Pädiatrie. *Öster Apoth Ztg* 52:512-515
8. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ (2002) Unlicensed an Off-Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 110:52
9. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane AR, Knoepfel C, Seyberth H, Pandolfini C, Raffaelli MP, Rocchi F, Bonati M, 't Jong G, de Hoog M, van den Anker J (2000) Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *Br Med J* 320:79-82
10. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT (2003) Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 111:291-295
11. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Cheron G, Crocheton N, Rougeron C, Mares M, Breart G, Pons G (2000) Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 83:502-505
12. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I (2000) Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 83:498-501
13. Ufer M, Rane A, Karlsson A, Kimland E, Bergman U (2003) Widespread off-label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Clin Pharmacol* 58:779-783
14. Bücheler R, Meisner C, Kalchthaler B, Mohr H, Schröder H, Mörike K, Schwoerer P, Schwab M, Gleiter CH (2002) "Off-label" Verschreibung von

Arzneimitteln in der ambulanten Versorgung von Kindern und Jugendlichen.
Dtsch Med Wochenschr 127:2551-2557

15. Frey OR, Pecar A, Baumann B, Maier L, Wagner R (1999) Umfrage 1998 - Dienstleistungen von Krankenhausapotheken für die Pädiatrie. Krankenhauspharmazie 20:22-24
16. Breitzkreutz J (2004) Kindgerechte Arzneizubereitungen zur peroralen Anwendung. Habilitationsschrift, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster
17. Schiffman SS, Gatlin CA (1993) Sweeteners - State of Knowledge Review. Neurosci Biobehav Rev 17:313-345
18. European Commission - Health & Consumer Protection Directorate-General (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on sucralose. SCF/CS/ADDS/EDUL/190 Final. European Commission, Brussels
19. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2005) Sorbic Acid.
20. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2001) Sodium Metabisulfate.
21. Cohen SM, Ito N (2002) A critical review of the toxicological effects of carrageenan and processed eucheuma seaweed on the gastrointestinal tract. Crit Rev Toxicol 32:413-444
22. Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE e.V.), Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ e.V.) (2007) Carrageen in Diätprodukten für Kinder und Jugendliche mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Monatsschr Kinderheilkd 155:272-273
23. Tobacman JK (2001) Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. Environ Health Perspect 109:983-994
24. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2003) Quinoline Yellow.
25. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2003) Sunset Yellow FCF.
26. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (2007) Apotheker stellen 15 Millionen Rezepturen pro Jahr her. Pressemitteilung vom 21. Juni 2007, Berlin
27. Bruns C, Lemcke I (2001) Herstellung und Analytik von oralen Liquida für die Pädiatrie. Krankenhauspharmazie 22:76-80
28. Harnack G-Av, Janssen F (2003) Pädiatrische Dosistabellen: mittlere Gebrauchsdosen kinderärztlich verwendeter Arzneimittel. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart

29. Renner J (2006) Fakten. Arzneimittel in der Pädiatrie. Thieme, Stuttgart
30. Ankermann T, Fölster-Holst R (1998) Arzneimitteltherapie und Ernährung im Kindesalter. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
31. Neues Rezeptur-Formularium (2002) Furosemid-Lösung 0,2 % ohne Konservierung (NRF 26.1.). GOVI-Verlag, Eschborn
32. Neues Rezeptur-Formularium (2002) Furosemid-Lösung 0,2 % (NRF 26.2.). GOVI-Verlag, Eschborn
33. Hartke K, Hartke H, Neubeck M (2001) Hydrochlorothiazid. in: Hartke K, , Hartke H, Wichtl M (Hrsg.): Arzneibuch-Kommentar. H32, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
34. Mollica JA, Rehm CR, Smith JB, Govan HK (1971) Hydrolysis of Benzothiadiazines. J Pharm Sci 60:1380-1384
35. Neues Rezeptur-Formularium (2005) Hydrochlorothiazid-Kapseln 2 mg / 5 mg / 10 mg (NRF 26.3.). GOVI-Verlag, Eschborn
36. Lein A (2006) Hydrochlorothiazid-Kapseln in der Rezeptur. Pharm Ztg 151:1407-1408
37. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE (2003) Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med 349:1157-1167
38. Barnscheid L, Kakkanattuparambil J, Yildirim H, Breitzkreutz J (2006) Hydrochlorothiazid - Kapsel-Herstellung auf dem Prüfstand. Pharm Ztg 151:4812-4816
39. Neues Rezeptur-Formularium (2006) Hydrochlorothiazid-Kapseln 0,5 mg / 1 mg / 2 mg / 5 mg (NRF 26.3.). GOVI-Verlag, Eschborn
40. Griffiths W, Gloor S, Berger L, Sigrist T, Podilsky G, Dommeyer A, Pannatier A (2000) Replacement of Solid Doses by Oral Liquid Preparations for Pediatrics. A Collaborative Approach Between 2 Swiss University Hospital Centres. Bâle,
41. Trissel LA (2000) Spironolactone. in: Trissel LA (ed) Trissel's Stability of Compounded Formulations. S 348-351, APhA, Washington
42. Tölle HG, Rücker D (2006) Spironolacton. in: Hartke K, , Hartke H, Wichtl M (Hrsg.): Arzneibuch-Kommentar. Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
43. Pramara Y, Das Gupta V (1991) Preformulation studies of spironolactone: effect of pH, two buffer species, ionic strength, and temperature on stability. J Pharm Sci 80:551-553
44. Salgado AC, Rosa ML, Duarte MA, Almeida AJ (2005) Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared aqueous suspension: the importance of microbiological quality of compounded paediatric formulations. Eur J Hosp Pharm Sci 11:68-73

45. Das Gupta V, Gibbs CW Jr., Ghanekar AG (1978) Stability of pediatric liquid dosage forms of ethacrynic acid, indomethacin, methyldopate hydrochloride, prednisone and spironolactone. *Am J Hosp Pharm* 35:1382-1385
46. Pramdar Y, Das Gupta V, Bethea C (1992) Development of a stable oral liquid dosage form of spironolactone. *J Clin Pharm Ther* 17:245-248
47. Nahata MC, Pai VB, Hipple TF (2004) *Pediatric Drug Formulations*. Harvey Whitney Books Company, Cincinnati
48. Allen LV Jr., Erickson MA (2005) Stability of Extemporaneously Prepared Pediatric Formulations Using Ora-Plus with Ora-Sweet and Ora-Sweet SF - Part I. *Secundum Artem* 5, Paddocks, Minneapolis
49. Mathur LK, Wickmann A (1989) Stability of extemporaneously compounded spironolactone suspensions. *Am J Hosp Pharm* 46:2040-2042
50. Nahata MC, Morosco RS, Hipple TF (1993) Stability of spironolactone in an extemporaneously prepared suspension at two temperatures. *Ann Pharmacother* 27:1198-1199
51. Trissel LA (2000) Furosemide. in: Trissel LA (ed) *Trissel's Stability of Compounded Formulations*. S 166-168, APhA, Washington
52. Hartke K, Hartke H, Schäfer-Korting M (1997) Furosemid. in: Hartke K, Hartke H, Wichtl M (Hrsg.): *Arzneibuch-Kommentar*. F27, Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart
53. Aventis Pharma (2001) Lasix liquidum Fachinformation.
54. Alvarez Rabanal V (1991) FUROSEMIDA 2 mg/ml jarabe. *Cuadernos de Formulación Magistral*, Palma de Mallorca,
55. Ghanekar AG, Das Gupta V, Gibbs CW Jr. (1978) Stability of furosemide in aqueous systems. *J Pharm Sci* 67:808-811
56. Apotheke des Krankenhauses Moabit B (1998) Furosemid-Suspension 5%. in: Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.(Hrsg.) *Formularium Hospitale*. ADKA-Herstellungsvorschriften. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
57. Wacker Silicones (2004) SILFOAM(R) SE 6 Silicon-Antischaumemulsion.
58. USP (Hrsg.) (2006) Priority new monograph items. Rockville (<http://www.usp.org/USPNF/submitMonograph/newMon.html>, Zugriff am 15.02.2006)
59. Paediatric Working Party (2005) *Assessment of the Paediatric Needs - Cardiovascular Products*. EMEA, London,
60. American Society of Health-System Pharmacists (Ed.) (2004) *Drug Shortage Bulletin: Diuretics*. Bethesda (<http://www.ashp.org/shortage/diuretics.cfm>, Zugriff am 17.01.2006)

61. Bruns C (2006) Hyperosmolarität - ein Auslöser für die nekrotisierende Enterokolitis? Krankenhauspharmazie 2006:63-69
62. Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V.(Hrsg.) (1999) Krankenhausapotheken-Register 1999/2000. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart
63. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) (2005) Validation of Analytical Procedures: text and Methodology Q2(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline.
64. European Directorate for the Quality of Medicines (Hrsg.) (2007) Chromatographic Separation Techniques 2.4.46. in: European Directorate for the Quality of Medicines (Hrsg.) European Pharmacopeia 5.8. European Council, Straßburg, S 69-73
65. Allen LVJr, Erickson MA (1996) Stability of labetalol hydrochloride, metoprolol tartrate, verapamil hydrochloride, and spironolactone with hydrochlorothiazide in extemporaneously compounded oral liquids. Am J Health Syst Pharm 53:2304-2309
66. Mills CD, Whitworth C, Rybak LP, Henley CM (1997) Quantification of furosemide from serum and tissue using HPLC. J Chrom B 701:65-70
67. Neil JM, Fell AF, Smith G (1984) Evaluation of the stability of frusemide in intravenous infusions by reverse-phase high-performance liquid chromatography. Int J Pharm 22:105-126

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Breitzkreutz für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe, für die Überlassung des sowohl aktuellen als auch interessanten Themas und für seine rege Diskussionsbereitschaft.

Herrn Professor Kleinebudde danke ich für die Bereitschaft, die vorliegende Arbeit zu beurteilen, ebenso wie für die herzliche Aufnahme am Institut und seine kollegialen und konstruktiven Ratschläge.

Allen Kolleginnen und Kollegen des Institutes bin ich für ihre Unterstützung sowohl in technischer als auch in wissenschaftlicher Hinsicht dankbar. Mein besonderer Dank gilt ihrer kreativen Hilfe und ihren wertvollen Anregungen.

Den Studierenden Inés Herrmann, Eva Maria Hoffmann, Jessica Kakkanattuparambil und Hasan Yildirim danke ich für die Durchführung der Versuche zur Untersuchung der NRF-Monographie von Hydrochlorothiazidkapseln.

Bei der HEXAL-Initiative Kinderarzneimittel gGmbH bedanke ich mich für die finanzielle und logistische Unterstützung der Verordnungsstudie.

Herrn Dr. Wiedey bin ich für seine Anregungen und fachliche Beratung im Rahmen der Rezepturentwicklung zu großem Dank verpflichtet, Herrn Dipl.-Ing. Paxmann gilt mein Dank für die gaschromatographischen Untersuchungen zur Bestimmung von Restlösemitteln. Ich danke auch André Breddemann für seine Hilfsbereitschaft bei den massenspektrometrischen Untersuchungen.

Meiner Familie danke ich ihre großzügige Unterstützung während meiner gesamten Ausbildungszeit. Sie hat damit wesentlichen Anteil am Entstehen der vorliegenden Arbeit.

Schließlich möchte ich mich bei Stephanie für ihr Verständnis, ihre Geduld, ihre Hilfsbereitschaft und ihre Unterstützung bedanken.