

1 Deutungswerkzeuge

Einführung... 1 | Fehler und Variabilität... 6 | Deskriptive Statistik... 7 |
 Datenvisualisierung... 11 | Lineare Regression... 12

Lernziele

- Verständnis der grundlegenden Werkzeuge für die Analyse und Interpretation von Datensätzen aus Labor, Klinik und der Literatur.
- Anwendung der Dimensionsanalyse.
- Verständnis des Unterschieds zwischen Präzision und Genauigkeit.
- Verständnis und Anwendung des Konzepts der signifikanten Stellen.
- Definition von systematischen und zufälligen Fehlern.
- Berechnung des Mittelwerts, des Medians und des Modalwerts eines Datensatzes.
- Verständnis des Konzepts der Variabilität.
- Berechnung der Standardabweichung und des Variationskoeffizienten sowie Verstehen des geeigneten Einsatzes dieser Parameter.
- Nutzung graphischer Verfahren zur Bestimmung der Steigung von Geraden und ihrer statistischen Signifikanz.
- Interpretation der Steigung von Geraden sowie deren Zusammenhang mit Absorption und Elimination.

1.1 Einführung

Der wissenschaftlichen Arbeit liegt die Beobachtung und genaue Beschreibung von Objekten und Ereignissen zugrunde. In den pharmazeutischen Wissenschaften spielt die Quantifizierung und numerische Beschreibung solcher Objekte und Ereignisse und somit die Berechnung und Nutzung von Daten eine bedeutende Rolle. Im vorliegenden Kapitel werden die Grundlagen für die Fähigkeit zum **quantitativen Denken** gelegt, das für Apotheker und Pharmazeuten von grundlegender Bedeutung ist. Mathematik und Statistik sind unabdingbare Werkzeuge in den pharmazeutischen Wissenschaften. Im Folgenden wird diskutiert, wann und wie diese Werkzeuge sinnvoll eingesetzt und wie deren

Ergebnisse interpretiert – jedoch nicht überinterpretiert – werden können. Oft genug stellt sich die Frage: „Muss man wirklich verstehen, wie diese Gleichungen und Formeln hergeleitet wurden, um sie effizient einzusetzen?“ Analog zu der Erkenntnis, dass man nicht verstanden haben muss, wie ein Computer funktioniert, um eine E-Mail zu versenden, scheint die naheliegende Antwort „Nein“ zu lauten. Andererseits verbirgt sich hinter graphisch dargestellten Daten oftmals eine Dynamik, die mithilfe eines grundlegenden Verständnisses der zugrundeliegenden Gleichungen einfacher zu erfassen ist. Die Gleichungen sind lediglich ein Teil der Hilfsmittel, die uns die Umwandlung eines Zahlenhaufens in ein versteh- und interpretierbares Verhalten ermöglichen.

Die Darstellung der mathematischen und statistischen Werkzeuge in diesem Kapitel orientiert sich vor allem an Verständlichkeit und praktischer Einsetzbarkeit. Aus diesem Grund werden die mathematischen Grundlagen nur im jeweils notwendig erscheinenden Umfang behandelt. Abhängig vom individuellen Wissensstand und von der Interessenlage kann eine Vertiefung der mathematischen und statistischen Grundlagen angebracht oder erwünscht sein. In den Leseempfehlungen am Ende des Kapitels sind geeignete Lehrbücher aufgeführt.

1.1.1 Werkzeuge für die Datenanalyse

Programmierbare Taschenrechner, Tabellenkalkulationsprogramme (z.B. Microsoft Excel, Apple Numbers, OpenOffice Calc) und Programme zur statistischen Datenauswertung (z.B. Minitab, SPSS, SAS) ermöglichen eine relativ einfache und schnelle Verarbeitung von Daten. Vor allem Tabellenkalkulationsprogramme sind von praktischer Bedeutung, da sie 1.) eine effiziente, z. T. automatisierte Datensammlung ermöglichen und somit Eingabefehler verringern und 2.) einfache Datenmanipulation und elementare statistische Berechnungen erlauben. In vielen Fällen können die in Tabellenkalkulationen erfassten Daten auch

direkt an Programme zur statistischen Datenauswertung übergeben werden, sodass umfangreiche statistische Berechnungen ohne großen Aufwand möglich sind. Es bedarf so nur wenig Zeit und Aufwand, um große Datenmengen automatisch zu erfassen und seitenweise statistische Analysen zu generieren. Dennoch darf diese einfache und schnelle Datenauswertung nicht über den Umstand hinwegtäuschen, dass das Verständnis dafür, welche Berechnungen im Einzelfall sinnvoll und angebracht sind und wie die Ergebnisse der Berechnungen korrekt zu interpretieren sind, in der Verantwortung des Anwenders liegt.

Belastbare Daten und zuverlässige Analysemethoden sind die Basis für aussagekräftige Interpretationen und Schlussfolgerungen. Wenn jedoch die wissenschaftliche Basis der Experimente schwach und die analytischen Methoden unzuverlässig sind und infolgedessen die Datenqualität schlecht ist, kann auch mit einer umfangreichen statistischen Auswertung kein aussagekräftiges und belastbares Ergebnis erhalten werden.

1.1.2 Einheitenkonversion mittels Dimensionsanalyse

Die Umrechnung von Einheiten, beispielsweise die Konversion von Kilogramm in Gramm, ist in vielen Fällen einfach und wenig aufwendig. Wenn jedoch mehrere Einheiten, z. B. im Zähler und im Nenner, gleichzeitig umzurechnen sind, stößt man mit der Berechnung im Kopf schnell an Grenzen. In diesen Fällen kann die Einheitenkonversion mittels Dimensionsanalyse (engl. *factor-label method*) als Hilfsmittel dienen. Dieser Methode liegen zwei mathematische Prinzipien zugrunde:

1. Wenn eine Zahl durch sich selbst dividiert wird, ergibt sich Eins:

$$\frac{12}{12} = 1; \quad \frac{0,1}{1/10} = 1$$

Diese Überlegung kann man ohne Weiteres auch auf zwei Maßeinheiten übertragen, wenn diese die gleiche Menge beschreiben.

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} = 1$$

Dabei ist es unerheblich, welche der beiden Maßeinheiten im Zähler und welche im Nenner steht. Die erhaltenen Verhältnisse werden auch als **Umrechnungsfaktoren** bezeichnet.

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{1 \text{ kg}}{1000 \text{ g}} = 1$$

2. Eine Zahl kann mit 1 multipliziert werden, ohne ihren Wert zu verändern:

$$1000 \cdot 1 = 1000$$

Dementsprechend können auch die unter Punkt 1 genannten Umrechnungsfaktoren miteinander

multipliziert werden, ohne dass sich deren Wert ändert:

$$\frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} = 1; \quad \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 1; \quad \frac{1000 \text{ g}}{1 \text{ kg}} \cdot \frac{1000 \text{ mg}}{1 \text{ g}} = 1$$

Zunächst erscheint dieses Konzept etwas abstrakt und unpraktisch. Die Vorteile zeigen sich aber deutlich bei komplexeren Einheitenkonversionen. Solche komplexeren Umrechnungsprobleme lassen sich mit der Dimensionsanalyse einfach lösen, indem zunächst die eigentlichen Zahlen nicht berücksichtigt und lediglich die Einheiten betrachtet werden. Die Umrechnungsfaktoren werden so kombiniert, dass sich die nicht gewünschten Einheiten eliminieren und nur die gewünschten Einheiten übrigbleiben. Erst dann werden die eigentlichen Zahlen berücksichtigt und die Berechnung vorgenommen.

Beispiel 1.1: Wie viele Sekunden hat ein Jahr?

Hier wird die Dimensionsanalyse genutzt, um eine Einheit in eine andere umzurechnen.

Die folgenden Umrechnungsfaktoren sind bekannt:

$$365 \text{ Tage} = 1 \text{ Jahr}; \quad 24 \text{ Stunden} = 1 \text{ Tag};$$

$$60 \text{ Minuten} = 1 \text{ Stunde}; \quad 60 \text{ Sekunden} = 1 \text{ Minute}$$

Die Umrechnungsfaktoren werden zunächst etwas umarrangiert:

$$\frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} = 1; \quad \frac{24 \text{ Stunden}}{1 \text{ Tag}} = 1; \quad \frac{60 \text{ Minuten}}{1 \text{ Stunde}} = 1; \\ \frac{60 \text{ Sekunden}}{1 \text{ Minute}} = 1$$

Nun können die Einheiten miteinander multipliziert werden, ohne dass sich ihr Wert ändert. Dabei werden die einzelnen Umrechnungsfaktoren so arrangiert, dass sich die nicht erwünschten Einheiten eliminieren und nur die gewünschte Einheit (Sekunden/Jahr) übrig bleibt:

$$\frac{365 \text{ Tage}}{1 \text{ Jahr}} \cdot \frac{24 \text{ Stunden}}{1 \text{ Tag}} \cdot \frac{60 \text{ Minuten}}{1 \text{ Stunde}} \cdot \frac{60 \text{ Sekunden}}{1 \text{ Minute}}$$

Als letzter Schritt schließt sich nun die Berechnung anhand der eigentlichen Zahlen an. Das Ergebnis lautet somit: 31 536 000 Sekunden/Jahr.

Neben einfachen und komplexen Einheitenkonversionen kann die Dimensionsanalyse auch für weiterführende Berechnungen verwendet werden, wie ► Beispiel 1.2 und ► Beispiel 1.3 zeigen.

Beispiel 1.2: Wie viele Kalorien sind in 3,00 Kilojoule enthalten?

Bekannt ist der Umrechnungsfaktor von Kalorien in Joule (1 cal = 4,184 J) sowie der Umrechnungsfaktor von Kilojoule in Joule (1 kJ = 1000 J). Damit ergibt sich entsprechend den bisher angestellten Überlegungen:

$$x = 3,00 \text{ kJ} \cdot \frac{1000 \text{ J}}{1 \text{ kJ}} \cdot \frac{1 \text{ cal}}{4,184 \text{ J}} \\ x = 717 \text{ cal}$$

Beispiel 1.3: Wie viele Wasserstoffatome sind in 45 g Ammoniak enthalten?

Zur Beantwortung dieser Frage werden zunächst einige Informationen bzw. Umrechnungsfaktoren benötigt:

1 Mol Ammoniak hat eine Masse von 17 g und enthält 3 Mol Wasserstoff.

1 Mol enthält $6,02 \cdot 10^{23}$ Teilchen (Avogadro-Konstante N_A).

Um diese Umrechnungsaufgabe zu lösen, wird zunächst festgelegt, dass die Anzahl der Wasserstoffatome mit x bezeichnet wird. Die Gleichung kann damit wie folgt aufgestellt werden:

$$x(\text{Atome H}) = \frac{45 \text{ g NH}_3}{1} \cdot \frac{1 \text{ mol NH}_3}{17 \text{ g NH}_3} \cdot \frac{6,02 \cdot 10^{23} \text{ Teilchen NH}_3}{1 \text{ mol NH}_3} \cdot \frac{3 \text{ Atome H}}{1 \text{ Teilchen NH}_3}$$

$$x(\text{Atome H}) = 4,8 \cdot 10^{24}$$

Die Berechnung der Anzahl von Wasserstoffatomen in ► Beispiel 1.3 würde eigentlich $4,78058823529 \cdot 10^{24}$ ergeben. In ► Kap. 1.1.4 wird unter dem Stichwort „Signifikante Stellen“ erläutert, warum es dennoch korrekt ist, das Ergebnis mit $4,8 \cdot 10^{24}$ Atomen Wasserstoff anzugeben.

1.1.3 Messungen und Daten

Im Rahmen der Auseinandersetzung mit der Interpretation wissenschaftlicher Sachverhalte werden im Folgenden wesentliche Aspekte zu Messungen und Datentypen hervorgehoben.

Richtigkeit und Präzision werden oftmals verwechselt oder nicht genau unterschieden. Diese beiden Begriffe bezeichnen jedoch unterschiedliche Aspekte einer Messung, deren Unterscheidung wichtig ist. Die Richtigkeit gibt an, wie weit ein gemessener Wert vom wahren Wert abweicht. Häufig wird zur Verdeutlichung das Bild einer Zielscheibe verwendet. Die Richtigkeit würde in diesem Bild angeben, wie weit die geworfenen Pfeile von der Mitte der Zielscheibe entfernt getroffen haben. Die Präzision hingegen bezieht sich nicht auf den wahren Wert, sondern gibt an, wie weit die gemessenen Werte untereinander streuen, d. h., wie reproduzierbar eine Messung bzw. ein Messergebnis ist. Die Präzision ist somit völlig unabhängig von der Richtigkeit und umgekehrt. Um bei dem Bild der Zielscheibe zu bleiben: Eine hohe Präzision bei mehrfachem Werfen auf die Zielscheibe würde sich durch eng beieinander steckende Pfeile zeigen, unabhängig davon, ob die Pfeile nahe oder fern von der Mitte der Zielscheibe getroffen haben.

Daten können grob in zwei Kategorien, **deskriptive** und **numerische Daten**, unterteilt werden. Deskriptive Daten werden beispielsweise im Rahmen von Beobachtungen erhoben, bei denen lediglich nichtnumerische,

beschreibende Ergebnisse wie „hoch“ oder „rot“ erhalten werden. Numerische Daten hingegen können diskret oder kontinuierlich sein. Diskrete (oder auch diskontinuierliche) numerische Daten haben einen exakten, oftmals ganzzahligen und positiven Wert und sind in der Regel das Ergebnis von Zählungen. Beispielsweise ist die Anzahl der Kapseln oder Tabletten pro Blister in der Praxis diskret, da ein Blister nur ganze Tabletten bzw. Kapseln enthält. Im Gegensatz dazu sind kontinuierliche Daten dadurch gekennzeichnet, dass verschiedene nichtganzzahlige Werte vorkommen können. Im Prinzip können bei kontinuierlichen Daten beliebig viele Zwischenwerte vorliegen. Bei den meisten Messungen im Labor werden kontinuierliche Daten erhoben, die in vielen Fällen zur weiteren Verarbeitung diskretisiert werden müssen. Als praktisches Beispiel kann die Messung der Temperatur mittels eines Quecksilberthermometers dienen. Die wahre Temperatur ist eine kontinuierliche Größe, die im Prinzip mit unendlicher Genauigkeit angegeben werden könnte. In der Praxis wird diese kontinuierliche Größe durch die Skalierung des Quecksilberthermometers diskretisiert, d. h., die Temperatur kann nur in Schrittweiten, die der Skalierung des Thermometers entsprechen, angegeben werden.

Für die Klassifikation von Datentypen gibt es verschiedene sinnvolle Ansätze. Weitere Details finden sich in Lehrbüchern der Statistik und in den Literaturempfehlungen am Ende dieses Kapitels. [1, 2]

1.1.4 Wesentliche Ziffern

Die Ergebnisse aller Messungen, bei denen kontinuierliche Daten erzeugt werden, sind mit einem gewissen Grad an Unsicherheit behaftet. Diese Unsicherheit kann einerseits vom Messgerät selbst oder aber von der die Messung durchführenden Person herrühren. Als Beispiel kann die Volumenbestimmung von 23 mL Wasser dienen. Im einfachsten Fall könnte zur Abmessung dieses Volumens eine Kaffeetasse dienen. Etwas genauer ließen sich 23 mL Wasser bereits in einem Becherglas mit einer Graduierung im Abstand von jeweils 5 mL abmessen. Eine noch deutlich genauere Messung wäre mit einer Bürette mit 0,1-mL-Graduierung möglich.

Ganz offensichtlich ist von den genannten Möglichkeiten die Kaffeetasse am wenigsten als Messmittel geeignet; man kann in diesem Fall aufgrund der fehlenden Graduierung bestenfalls 23 mL abschätzen. Die Genauigkeit dieser Schätzung hängt naturgemäß sehr von der Erfahrung der schätzenden Person ab, bestenfalls ist mit einer Genauigkeit von 5 mL zu rechnen. Im Falle des Becherglases kann aufgrund der Markierung alle 5 mL ein Volumen zwischen 20 und 25 mL eingestellt werden; die Genauigkeit dürfte hier bei ungefähr 1 mL liegen. Zuletzt kann das Volumen mit der Bürette

■ **Tab. 1.1** Angabe und Interpretation von wesentlichen Ziffern

Regel	Beispiel
Alle Ziffern, die nicht Null sind, werden als wesentlich betrachtet.	98,513 hat 5 wesentliche Ziffern: 9, 8, 5, 1 sowie 3
Vorangestellte Nullen sind nicht wesentlich.	0,00361 hat 3 wesentliche Ziffern: 3, 6 und 1
Nachfolgende Nullen in einer Zahl mit Dezimaltrennzeichen sind wesentlich.	998,100 enthält 6 wesentliche Ziffern: 9, 9, 8, 1, 0 und 0
Alle Nullen zwischen anderen wesentlichen Ziffern sind wesentlich.	607,132 enthält 6 wesentliche Ziffern: 6, 0, 7, 1, 3 sowie 2
Die Bedeutung nachfolgender Nullen in Zahlen ohne Dezimaltrennzeichen kann mehrdeutig sein. In vielen Fällen wird die am weitesten rechts stehende Zahl, die nicht Null ist, als letzte wesentliche Ziffer interpretiert. Die Verwendung der wissenschaftlichen Schreibweise hilft, diese Mehrdeutigkeit auszuschließen.	In Zahlen wie 11 000 ist die Zahl der wesentlichen Ziffern nicht eindeutig, da ein Dezimaltrennzeichen fehlt. In diesem Fall müsste die Zahl so interpretiert werden, dass sie 2 wesentliche Ziffern enthält. Wenn die Zahl mit Dezimaltrennzeichen geschrieben wird (also 11 000,) ist eindeutig, dass sie 5 wesentliche Ziffern enthält.

auf 0,1 mL genau bestimmt werden, wobei eventuell eine Volumenabweichung von 0,01 mL erkannt werden kann.

Info 1.1: Konzept der wesentlichen (signifikanten) Ziffern

Das Konzept der wesentlichen bzw. signifikanten Ziffern ist nur im Fall von gemessenen Werten anwendbar. In Fällen, in denen Werte exakt bekannt oder definiert sind, wird das Konzept der wesentlichen Ziffern hingegen nicht angewendet. Diese reinen oder definierten Werte beeinflussen die Genauigkeit einer Berechnung nicht und können als Werte mit unendlicher Genauigkeit, d. h. unendlicher Zahl an wesentlichen Ziffern, betrachtet werden. Beispiele für solche reinen oder definierten Werte sind:

- ganzzahlige Werte (z. B. die Anzahl Tabletten in einer Flasche),
- rechtlich definierte Umrechnungen (z. B. 1 ft = 0,3048 m),
- arbiträr definierte Konstanten (z. B. 1 cm = 0,01 m),
- skalare Operationen wie Verdopplung oder Halbierung,
- mathematische Konstanten wie π oder e .

Im Gegensatz dazu haben physikalische Konstanten wie die Avogadro-Zahl N_A eine begrenzte Zahl an wesentlichen Ziffern, da sie mittels Messungen bestimmt wurden.

In jedem dieser Fälle würde man angeben, dass ein Volumen von 23 mL gemessen werden sollte. Wie kann man aber die durchaus unterschiedliche Genauigkeit der verschiedenen Messungen kommunizieren? Das

Konzept der **wesentlichen Ziffern** (oder auch **signifikanten Stellen**) bietet hierfür eine passende Lösung. Wesentliche Ziffern beinhalten alle verlässlichen Ziffern eines Messergebnisses sowie die letzte Ziffer, die eine gewisse Ungenauigkeit beinhaltet.

Die wichtigsten Regeln zur Angabe und Interpretation von signifikanten Stellen sowie einige Beispiele sind in ■ Tab. 1.1 zusammengefasst. Signifikante Stellen dienen als Instrument zur Vermittlung der Präzision eines Messergebnisses. Zusammenfassend beinhalten die wesentlichen Ziffern bei einer Messung alle Ziffern mit Ausnahme der vorangehenden Nullen sowie der nachfolgenden Nullen, wenn diese lediglich beigefügt werden, um die Kommastelle korrekt zu platzieren.

Aus einer anderen Perspektive betrachtet geben die wesentlichen Ziffern auch Auskunft über die Sicherheit bzw. Genauigkeit einer Messung. In der Regel enthalten die wesentlichen Ziffern bei der Angabe eines Messergebnisses alle sicheren Stellen sowie die erste unsichere Stelle. Dies lässt sich anhand der Bestimmung des Durchmessers einer Tablette verdeutlichen. Wenn der Durchmesser mithilfe eines Messschiebers in Zentimetern bestimmt wird, kann in der Regel die erste Nachkommastelle genau bestimmt werden, während die zweite Nachkommastelle mithilfe des Nonius geschätzt wird. Wenn der Tablettendurchmesser also mit 0,63 cm angegeben wird, ist davon auszugehen, dass die erste Nachkommastelle sicher ist, während die zweite Nachkommastelle mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist. Bei einer Wiederholung der Messung könnte der Tablettendurchmesser mit 0,64 cm oder 0,62 cm bestimmt werden, sodass das Ergebnis der Messungen mit $0,63 \pm 0,01$ cm angegeben werden kann. Wenn in der Literatur Messwerte ohne weitere Aussagen zur Messgenauigkeit gemacht werden, kann man davon ausge-

hen, dass die letzte angegebene Stelle eine Ungenauigkeit von ± 1 aufweist. Wenn andererseits z. B. in einer Arzneibuchmonographie eine Aussage wie „nicht weniger als 99%“ gemacht wird, dann muss dies strikt interpretiert werden, d. h., es ist 99,0% und nicht 98,9% gemeint.

Die Verwendung wesentlicher Ziffern ist insbesondere zur Verdeutlichung der Genauigkeit eines Werts oder Ergebnisses nützlich. Die korrekte Interpretation eines solchen Werts steht insbesondere bei Berechnungen (bei denen z. B. durch übermäßig genaue Berechnungen zusätzliche Stellen eingeführt wurden, die die Genauigkeit der Originaldaten übersteigen) oder bei der Angabe von Messwerten (wenn z. B. Angaben mit höherer Genauigkeit, als dies die verwendeten Messgeräte zulassen, gemacht werden) infrage. Deshalb ist es besonders wichtig, sich in Erinnerung zu rufen, dass das Messinstrument, mit dem eine Messung durchgeführt wird, die Genauigkeit dieser Messung und damit die Genauigkeit des zu berichtenden Messwerts bestimmt. Darüber hinaus darf die absolute Größe eines Werts nicht mit dessen Genauigkeit verwechselt werden. Eine Konzentration von $0,00053 \text{ mol/L}$ mag relativ klein erscheinen und zur Annahme einer hohen Genauigkeit verleiten, da insgesamt 5 Nachkommastellen angegeben werden. Da jedoch alle vorangestellten Nullen nicht wesentlich sind, haben sie hinsichtlich der Genauigkeit des Ergebnisses keine Bedeutung. Wird das Ergebnis jedoch mit $5,3 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$ angegeben, sind sowohl die Genauigkeit als auch die Größe klar ersichtlich.

Beispiel 1.4: Übermäßig genaue Berechnung

Nach dem Öffnen eines Wasserhahns laufen innerhalb von 31,47 Sekunden 100 mL aus dem Auslass. Wie groß ist der durchschnittliche Volumenstrom?

Der Volumenstrom kann durch Division des durchgelaufenen Volumens (100 mL) durch die dafür benötigte Zeit (31,47 s) berechnet werden. Bei Verwendung eines Taschenrechners ergeben sich dabei $3,177629488401652 \text{ mL/s}$. Die einfachste Möglichkeit zur Darstellung der Genauigkeit der Berechnung stellt die direkte Angabe der Unsicherheit dar. Die Angabe der Flussrate mit $3,177 \pm 0,061 \text{ mL/s}$ wäre somit eine Darstellungsmöglichkeit des Ergebnisses, insbesondere dann, wenn die Unsicherheit von Bedeutung ist und die Genauigkeit exakt bekannt ist. Wenn die Genauigkeit von geringerer Bedeutung ist, können die nicht genau bekannten Nachkommastellen mit angegeben werden, also z. B. $3,1776 \text{ mL/s}$. Insbesondere wenn die Genauigkeit des Ergebnisses nicht exakt bekannt ist, ist darauf zu achten, keine übergroße Genauigkeit anzugeben.

1.1.5 Berechnungen mit wesentlichen Ziffern

Beim Umgang mit experimentellen Daten gelten hinsichtlich der in die Berechnungen einfließenden Ziffern die folgenden Regeln:

1. Beim Runden von Werten wird die letzte Stelle um 1 erhöht, wenn die nachfolgende Stelle 5 oder größer ist. Ist die nachfolgende Stelle kleiner als 5, bleibt die Stelle links von dieser unverändert. Wenn der Wert 13,2764 also auf 4 wesentliche Stellen gerundet wird, ergibt sich 13,28. Bei einem Wert von 13,2744 ergäbe sich 13,27.
2. Beim Addieren und Subtrahieren wird die Unsicherheit anhand der absoluten Unsicherheit (nicht anhand der Anzahl wesentlicher Ziffern) der am wenigsten präzisen Messung bestimmt. In aller Regel werden entsprechend nur so viele Nachkommastellen angegeben, wie sich bei der Zahl mit der geringsten Anzahl an Nachkommastellen finden. Entsprechend wird bei einer Addition der Werte 442,78; 58,4 und 2,684 die Summe gebildet und das Ergebnis auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben (also 503,9). Zu beachten ist hier, dass bei Berechnungen unter Umständen die Anzahl der wesentlichen Ziffern abnehmen kann. Ein Becherglas zum Abwägen einer Flüssigkeit wiegt beispielsweise leer 47,110 g und nach Zugabe der Flüssigkeit wird eine Masse von 47,987 g ermittelt. Die Masse der zugebenen Flüssigkeit beträgt demnach 0,877 g. Die eigentlichen Messungen der Gewichte des leeren und gefüllten Becherglases hatten fünf wesentliche Ziffern, während die berechnete Masse der Flüssigkeit nur drei wesentliche Ziffern aufweist. Es wäre jedoch nicht korrekt, das Ergebnis mit fünf wesentlichen Ziffern, also mit 0,87700 g, anzugeben, da dies eine 100-fach höhere Genauigkeit vorspiegeln würde als tatsächlich vorhanden ist. Spezielle Regeln hinsichtlich der Genauigkeit und Richtigkeit gelten z. T. bei der rezepturmäßigen Herstellung von Formulierungen. [3]
3. Bei der Multiplikation und Division wird das Ergebnis in aller Regel auf die Anzahl der wesentlichen Ziffern der Zahl mit der geringsten Anzahl an wesentlichen Ziffern gerundet. Bei der Multiplikation von 2,67 und 3,2 würde das Ergebnis entsprechend mit 8,5 angegeben werden (nicht mit 8,544). Noch besser rundet man bei diesen Berechnungen auf die Anzahl von Stellen, bei der der prozentuale Fehler des Ergebnisses dem prozentualen Fehler des Werts mit der geringsten Genauigkeit entspricht. Wenn das Ergebnis der Berechnung für weitere Rechenoperationen verwendet wird, kann vorläufig eine Stelle mehr als soeben beschrieben verwendet werden, wobei am Ende der weiteren Berechnung

das Ergebnis auf die letzte wesentliche Ziffer gerundet wird.

4. Abschließend ist festzuhalten, dass das Konzept der wesentlichen Ziffern keine absolut korrekte Repräsentation der Genauigkeit eines Messergebnisses oder einer Berechnung anstrebt. Vielmehr hilft die Beachtung dieses Konzepts dabei, die Präzision einer Messung oder eines Ergebnisses nicht durch Runden zu verringern. Im gleichen Sinne verhindert die Anwendung dieses Konzepts eine übermäßig genaue Angabe von Ergebnissen, was eine höhere als die tatsächlich erzielte Genauigkeit suggerieren würde.

1.2 Fehler und Variabilität

Im Sinne der genauen Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen, der Herstellung von Produkten in einem industriellen Maßstab wie auch bei der Auswertung der Ergebnisse von Labor- oder klinischen Untersuchungen ist der Apotheker oder Naturwissenschaftler immer bemüht, zufällige wie auch systematische Fehler zuverlässig zu erkennen und soweit möglich zu eliminieren. Bei diesen Bemühungen ist es jedoch auch wichtig zu verstehen und anzuerkennen, dass es prinzipiell nicht möglich ist, ein absolut perfektes pharmazeutisches Produkt herzustellen oder eine absolut perfekte Messung durchzuführen. Neben den unausweichlichen Imperfektionen mechanischer Apparate und den ebenfalls unausweichlichen geringfügigen Verunreinigungen chemischer Substanzen führt auch die begrenzte Messgenauigkeit von Messinstrumenten zu Fehlern, die prinzipiell nicht vollständig eliminiert werden können.

Fehler in diesem Sinne können demnach als Abweichung eines Messwerts von einem absoluten Wert oder vom wahren Mittelwert einer sehr großen Anzahl von Ergebnissen definiert werden. Bei der Fehleranalyse werden zwei Fehlerarten unterschieden: systematische Fehler und zufällige Fehler.

1.2.1 Systematische Fehler

Als systematische oder konstante Fehler werden solche Fehler bezeichnet, die entweder grundsätzlich verhindert oder aber korrigiert werden können, sobald sie identifiziert werden. Typischerweise finden sich diese Abweichungen vom absoluten oder wahren Wert in allen Einzelmessungen einer Serie und beeinflussen diese immer in der gleichen Weise. Systematischen Fehlern liegt beispielsweise eine fehlerhafte Kalibration oder Bedienung des Messinstruments, Verunreinigungen von verwendeten Chemikalien oder eine in der Person des Messenden oder des Bedienenden liegende Ursache zugrunde. Typische Beispiele für Fehler des Personals sind das konstant falsche Ablesen eines Flüssigkeitsmeniskus, gleichbleibende Fehler beim Ab- bzw. Eingießen oder Mischen sowie stetige Fehler beim Abwiegen, bei der Bestimmung von Farben und bei Berechnungen. Ein etwas komplexerer systematischer Fehler könnte zum Beispiel in der Veränderung des Volumens einer Flüssigkeit bei sich verändernder Temperatur begründet liegen. Diese Volumenänderung wäre zwar kein konstant auftretender Fehler, ließe sich aber bei Kenntnis des Problems durch Temperaturmessung und Berücksichtigung des thermischen Ausdehnungskoeffizienten der Flüssigkeit eliminieren.

Bei analytischen Arbeiten können systematische Fehler durch die Verwendung kalibrierter Geräte, durch adäquate Kontrollexperimente mittels alternativer Methoden oder Geräte, durch Verwendung ausreichend reiner Chemikalien und durch die Durchführung eines Experiments unter verschiedenen Umgebungsbedingungen aufgedeckt bzw. reduziert werden. In der Pharmaproduktion können systematische Fehler z. B. durch regelmäßige Kalibrierung der Messstellen oder durch das sogenannte Vier-Augen-Prinzip eliminiert werden. Zudem ist es entscheidend, zunächst die systematischen Fehler zu erkennen und abzustellen bzw. zu korrigieren, bevor man sich näher mit der Abschätzung der zufälligen Fehler beschäftigt.

Bei analytischen Arbeiten können systematische Fehler durch die Verwendung kalibrierter Geräte, durch adäquate Kontrollexperimente mittels alternativer Methoden oder Geräte, durch Verwendung ausreichend reiner Chemikalien und durch die Durchführung eines Experiments unter verschiedenen Umgebungsbedingungen aufgedeckt bzw. reduziert werden. In der Pharmaproduktion können systematische Fehler z. B. durch regelmäßige Kalibrierung der Messstellen oder durch das sogenannte Vier-Augen-Prinzip eliminiert werden. Zudem ist es entscheidend, zunächst die systematischen Fehler zu erkennen und abzustellen bzw. zu korrigieren, bevor man sich näher mit der Abschätzung der zufälligen Fehler beschäftigt.

1.2.2 Zufällige Fehler

Zufällige Fehler entstehen zufällig und variieren von einer Messung zur nächsten. Da zufällige Fehler auf natürlichen, zufälligen Fluktuationen beruhen, können sie nicht einfach korrigiert oder herausgerechnet werden. Für eine Messserie ergibt sich aufgrund zufälliger Fehler eine in der Regel zufällige Streuung der Ergebnisse um einen Mittel- oder Zentralwert. Dies lässt sich gut am Beispiel der Abfüllung einer größeren Anzahl von Gelatine kapseln aufzeigen. Selbst wenn die Abfüllung eines Pulvers in die Kapseln mit größtmöglicher Genauigkeit erfolgt, werden die fertigen Kapseln eine gewisse Variation bezüglich des Füllgewichts aufweisen.

Fehler, die aufgrund von Schwankungen der Temperatur bzw. anderer Umgebungsparameter oder aufgrund der Variation im Ablesen eines Messwerts entstehen, werden nicht zu den zufälligen Fehlern gezählt. Stattdessen werden solche Fehler oftmals als pseudozufällige Fehler bezeichnet. Durch genaue Überwachung der Umgebungs- und Prozessbedingungen wie Temperatur, Luftfeuchte und Druck sowie durch genaues und konsistentes Ablesen von Messinstrumenten können solche pseudozufälligen Fehler unter Kontrolle gebracht oder abgestellt werden.

Nur Fehler, die tatsächlich aufgrund zufälliger, natürlicher Variationen entstehen, werden zu den zufälligen Fehlern gezählt. Zufällige Fehler gehorchen den Gesetzen der Wahrscheinlichkeit, Abweichungen in die

negative wie positive Richtung sind gleich wahrscheinlich, und größere Abweichungen sind weniger wahrscheinlich als kleine Abweichungen.

1.3 Deskriptive Statistik

Steven Ruberg [4] hat einmal das Wechselspiel zwischen Wissenschaft und Statistik wie folgt beschrieben:

„So wie die Mathematik die Sprache der Wissenschaft ist, ist die Statistik die Logik der Wissenschaft. Ich meine damit, dass wir mehr und mehr feststellen, dass die Welt weniger deterministisch und eher probabilistisch ist. Deshalb sammeln wir als Wissenschaftler letztlich Daten, die prinzipiell verschiedene Interpretationen und Schlüsse zulassen. Die Statistik hilft uns, diese verschiedenen möglichen Interpretationen zu bewerten. Statistik ist Logik und bildet das Fundament der wissenschaftlichen Methode – sie ermöglicht es, aus empirischen Ergebnissen logische Schlüsse zu ziehen. Man kann sagen, dass Statistik mehr als eine Wissenschaft ist: Statistik ist das Herz der Wissenschaft, sie bildet die Fäden der Logik, die das Gewebe der Wissenschaft zusammenhalten.“

Bei vielen Studierenden führt die Erwähnung des Worts „Statistik“ zu ungunstigen Gefühlen bis hin zu Ablehnung. Ziel dieses Abschnitts ist es jedoch nicht, dass der Leser die Vielzahl an Gleichungen, die bei statistischen Berechnungen und Analysen zum Einsatz kommen, auswendig lernt. Vielmehr geht es darum zu verstehen, was berechnet wird, und wann welche statistische Berechnungsmethode angebracht ist.

Um rationale Entscheidungen in Apotheke, Klinik, Labor oder in ähnlichen Bereichen treffen zu können, werden verlässliche, quantitative Informationen benötigt. Statistische Analysen ermöglichen es, Informationen in quantitativer, numerischer Form zu erfassen und somit valide Entscheidungen zu treffen. Daten repräsentieren einzelne Informationen. Nachdem Daten in gut geplanten Experimenten mit adäquaten Methoden gesammelt wurden, nutzt die statistische Analyse diese Daten, um deren Bedeutung und den Gültigkeitsbereich zu ermitteln. Somit sind ein adäquates Studiendesign und eine geeignete statistische Auswertung der Daten wesentliche Elemente der wissenschaftlichen Methodik.

Da die deskriptive Statistik in aller Regel auch an anderer Stelle im Curriculum in größerem Umfang gelehrt wird, werden an dieser Stelle vor allem grundlegende Konzepte besprochen, deren Verständnis in späteren Kapiteln entscheidend ist. Für weitergehende Informationen sei deshalb auf die einschlägigen Lehrbücher verwiesen. [1, 2, 5]

Die **deskriptive Statistik** dient zur Beschreibung der wesentlichen Eigenschaften von Datensätzen, wie

sie z. B. im Rahmen von Laborexperimenten gesammelt werden, und ermöglicht es, zusammenfassende Aussagen zu Stichproben und Messungen zu machen. Im einfachsten Fall handelt es sich um eine sogenannte zusammenfassende Statistik, bei der einzelne Zahlen einen ganzen Datensatz repräsentieren. Bei kontinuierlichen Daten (wie z. B. dem Wirkstoffgehalt jeder einzelnen Tablette in einer Charge von 10 000 Tabletten) wird oftmals mithilfe der **zusammenfassenden Statistik** beschrieben, um welchen Mittelpunkt sich der Datensatz versammelt (Lageparameter) und wie groß die Variabilität innerhalb des Datensatzes ist.

1.3.1 Zentrale Lageparameter: arithmetisches Mittel, Median und Modus

Die Lageparameter sind Einzelwerte, die die zentrale Position oder Lage eines Datensatzes beschreiben. Der wohl bekannteste dieser Lageparameter ist der Durchschnitt oder Mittelwert, genauer eigentlich das arithmetische Mittel. Auch der Median und der Modus dienen zur Beschreibung der Lage eines Datensatzes. Die Berechnung dieser Lageparameter, aber auch das Wissen um die korrekte Anwendung der einzelnen Parameter sind in Hinsicht auf die korrekte Beschreibung von Datensätzen von großer Bedeutung.

Der **arithmetische Mittelwert** kann sowohl zur Beschreibung diskreter wie auch kontinuierlicher Datensätze verwendet werden, wobei allerdings im Bereich der pharmazeutischen Wissenschaften vielfach kontinuierliche Datensätze vorliegen. Die Berechnung erfolgt durch Addition aller Einzelmesswerte und Division dieser Summe durch die Anzahl der Messwerte.

$$\bar{x} = \frac{\sum(x_i)}{n} \quad \text{Gleichung 1.1}$$

Dabei steht \bar{x} (x quer) für das arithmetische Mittel, x_i für den i -ten Einzelwert und n für die Anzahl der Einzelwerte.

Beispiel 1.5

Zum Einüben des genauen und reproduzierbaren Pipettierens erhält ein Student die Aufgabe, mittels einer Luftpipette 1 mL Wasser aus einem Becherglas zu entnehmen und in ein kleines Gefäß auf einer Waage zu pipettieren. Dieser Vorgang wird 10-mal wiederholt und der Mittelwert der Einzelmesswerte (■ Tab. 1.2) bestimmt. Welches durchschnittliche Volumen wurde pipettiert, wenn die Dichte von Wasser 1,00 kg/L beträgt?

9 Löslichkeits- und Verteilungsphänomene

Einführung... 231 | Interaktionen zwischen Lösemittel und gelöstem Stoff... 233 | Löslichkeit von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten... 234 | Löslichkeit von Feststoffen in Flüssigkeiten... 236 | Thermodynamische und „kinetische“ Löslichkeit... 240 | Verteilung des gelösten Stoffs zwischen nicht mischbaren Lösemitteln... 245

Lernziele

- Definition gesättigter und ungesättigter Lösungen sowie der Löslichkeit.
- Beschreibung polarer, unpolarer und semipolarer Lösemittel mit Beispielen.
- Definition der vollständigen und teilweisen Mischbarkeit.
- Verständnis der Faktoren, die für die Löslichkeit schwacher Elektrolyte maßgeblich sind.
- Beschreibung des Einflusses von Lösemitteln und Tensiden auf die Löslichkeit.
- Definition der thermodynamischen, kinetischen und spezifischen Löslichkeit.
- Messung der thermodynamischen Löslichkeit.
- Beschreibung des Verteilungskoeffizienten und dessen Bedeutung für pharmazeutische Systeme.

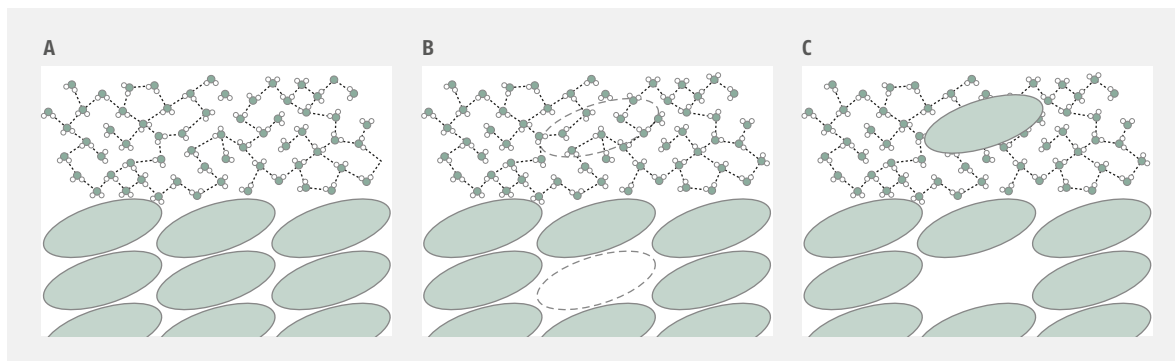
9.1 Einführung

In den pharmazeutischen Wissenschaften ist die Löslichkeit eine Schlüsseleigenschaft zur Charakterisierung von Wirkstoffen. Daher ist es wichtig zu verstehen, wie diese gemessen, vorhergesagt, verändert oder modelliert werden kann. [1–5] Im weiteren Sinne ist die **Löslichkeit** definiert als die Konzentration eines Stoffes (gelöste Substanz), die sich in einem bestimmten Volumen an Flüssigkeit (Lösemittel) bei einer bestimmten Temperatur löst und dabei eine homogene Verteilung der gelösten Substanz im Lösemittel entstehen lässt. Die Löslichkeit kann außerdem definiert werden als eine spontane Wechselwirkung zwischen zwei oder mehr Substanzen, die eine homogene molekulare Dispersion bilden. Es kann unterschieden werden zwischen ungepuffert, gepuffert und spezifischer Löslichkeit. Die **ungepufferte Löslichkeit**, welche normalerweise in Wasser gemessen wird, beschreibt die Löslichkeit in einer gesättigten Lösung bei terminalem pH-Wert dieser Lösung. **Gepufferte Löslichkeit**, auch als sichtbare Löslichkeit bezeichnet, beschreibt die Löslichkeit bei einem

bestimmten pH-Wert. In diesem Fall ist die Löslichkeit abhängig von der Konzentration und der Art der Ionen des Lösemittels. [1] Die **spezifische Löslichkeit** dagegen bezieht sich auf die Löslichkeit einer ionisierbaren Substanz in ihrer neutralen Form. [2] Dieser Parameter ist typischerweise unabhängig von den ionischen Eigenschaften des verwendeten Mediums. [1] Die Löslichkeit ist außerdem eine **stoffspezifische** Eigenschaft, die nur durch chemische Modifikationen am Molekül selbst verändert werden kann. [1] Im Gegensatz dazu ist die Lösungsgeschwindigkeit eine **extrinsische** Stoffeigenschaft, die von verschiedenen chemischen, physikalischen oder kristallographischen Werten, wie Komplexierung, Partikelgröße, Oberflächeneigenschaften, Festkörpermodifikationen oder löslichkeitsverbessernden Formulierungsstrategien, beeinflusst werden kann. [3] Die Lösungsgeschwindigkeit wird in ►Kap. 12 noch einmal genauer behandelt. Im Allgemeinen hängt die Löslichkeit von den physikalischen und chemischen Eigenschaften einer Substanz sowie denen des Lösemittels ab. Außerdem spielen Faktoren wie Temperatur, Druck, pH-Wert der Lösung und, in geringerem Umfang, auch die Dissoziation der gelösten Substanz eine Rolle. Basierend auf den drei Aggregatzuständen gibt es neun unterschiedliche Mischungsarten, wobei in der Regel nur die Mischungsarten „flüssig-in-flüssig“ und „fest-in-flüssig“ im Alltag des pharmazeutischen Wissenschaftlers von Bedeutung sind. Diese werden im vorliegenden Kapitel näher erläutert.

Als **thermodynamische Löslichkeit** eines Arzneistoffs in einem Lösemittel (●Abb. 9.1) bezeichnet man die maximale Menge der stabilsten kristallinen Form, die in einem bestimmten Volumen des Lösemittels bei gegebenen Temperatur- und Druckverhältnissen in einem Gleichgewichtszustand in Lösung bleibt. [6] Das Gleichgewicht beinhaltet einen Ausgleich der Energie von drei gegensätzlichen Interaktionen:

- Lösemittel mit Lösemittel,
- gelöste Substanz mit gelöster Substanz,
- Lösemittel mit gelöster Substanz.



○ **Abb. 9.1** Intermolekulare Kräfte, die die thermodynamische Löslichkeit bestimmen. A Lösemittel und zu lösender Stoff liegen getrennt vor, beide interagieren in erster Linie mit sich selbst. B Um ein Molekül des zu lösenden Stoffs in das Lösemittel zu bringen, müssen die Interaktionen zwischen den Molekülen des zu lösenden Stoffs (Gitterenergie) und den Molekülen des Lösemittels (Kavitationsenergie) aufgebrochen werden. Die Entropie des Systems steigt dabei leicht an, da das geordnete Netzwerk aus Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lösemittelmolekülen unterbrochen wird. C Sobald ein Molekül des zu lösenden Stoffs mit Lösemittel umgeben ist, entstehen neue stabilisierende Interaktionen zwischen zu lösendem Stoff und Lösemittel (Solvatisierungsenergie). Die Entropie des Systems wird durch die Vermischung der beiden Phasen erhöht (Mischungsentropie); gleichzeitig wird sie jedoch durch die neue Nahordnung, die durch die Anwesenheit des zu lösenden Stoffes auftritt, lokal auch erniedrigt. Nach [53]

Info 9.1: Lösungen und Löslichkeit

In einer **gesättigten** Lösung befindet sich der gelöste Stoff im Gleichgewicht mit der festen Phase. Aus quantitativer Sicht ist die Löslichkeit definiert als die Konzentration des gelösten Stoffs in einer gesättigten Lösung bei einer bestimmten Temperatur. Qualitativ kann sie als spontane Interaktion von zwei oder mehr Substanzen definiert werden, die eine homogene molekulare Dispersion bilden. Eine **ungesättigte** oder **fast gesättigte** Lösung enthält den gelösten Stoff in einer Konzentration unterhalb derjenigen, die für eine gesättigte Lösung bei einer definierten Temperatur notwendig wäre.

Eine **übersättigte** Lösung enthält dagegen eine höhere Konzentration des gelösten Stoffs als eine Lösung normalerweise bei einer definierten Temperatur enthalten würde, wenn sie sich im Gleichgewicht mit dem ungelösten Stoff befände.

Das thermodynamische Gleichgewicht ist erreicht, wenn das System insgesamt den Zustand niedrigster Energie erreicht hat. Das bedeutet, dass nur der Gleichgewichtszustand in einer Lösung die Balance zwischen den Kräften der Lösung und der stabilsten, energetisch niedrigsten kristallinen Form des Feststoffs widerspiegelt. In der Praxis bedeutet dies, dass bei der Beurteilung der Löslichkeit eines Arzneistoffs Vorsicht geboten ist. Angenommen, man möchte die Löslichkeit eines Arzneistoffs bestimmen und ist sich dabei nicht bewusst, dass dieser nicht in kristalliner Form vorlag. Bekanntermaßen erscheint die sichtbare Löslichkeit

einer metastabilen festen Form eines Arzneistoffs höher. Langfristig wird die begrenzte Löslichkeit der stabilsten Form dominieren. Da die stabilste kristalline Form die geringste Löslichkeit besitzt, ergibt sich ein Überschuss an Arzneistoff in der Lösung und daher dessen Präzipitation. Bei einer Messung würden also anfangs höhere Löslichkeiten registriert werden, die nach einer Weile jedoch signifikant sinken würden. Es ist nachvollziehbar, dass dies zu ernsthaften Problemen führen kann. Ein Beispiel hierfür ist der antivirale Wirkstoff Ritonavir der Firma Abbott, der als neue stabile polymorphe Form langsam aus einer zu dosierenden Lösung ausfiel; dies zwang den Hersteller zu einer notfallmäßigen Umformulierung, um gleichbleibende Freisetzungseigenschaften des Arzneimittels zu gewährleisten. [4–6]

9.1.1 Löslichkeitsangaben

Die Löslichkeit einer Substanz kann auf unterschiedliche Weise zum Ausdruck gebracht werden. Allgemein wird die Löslichkeit von Arzneistoffen als benötigte Teile Lösemittel pro Teil gelöstem Stoff beschrieben. Die Löslichkeit kann quantitativ auch in Form von Molarität, Molalität oder in Prozent angegeben werden. Das USP 43–NF 38 beschreibt die Löslichkeit mit den in **Tab. 9.1** aufgelisteten sieben Gruppen.

Das Europäische Arzneibuch (10. Auflage) kategorisiert die Löslichkeit nach den gleichen Kriterien und ist diesbezüglich mit den Angaben in der United States Pharmacopeia identisch. Die Löslichkeit spezifischer Substanzen kann in den offiziellen Handbüchern (z. B. USP) oder dem Merck Index [21] nachgeschlagen werden.

▣ **Tab. 9.1** Definition der Löslichkeit in der United States Pharmacopeia (USP)

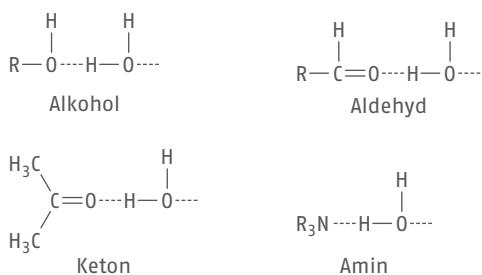
Beschreibung (Definition der Löslichkeit)	Benötigte Teile Lösemittel pro Teil gelöstem Stoff	Löslichkeitsbereich (mg/mL)	Löslichkeit (mg/mL)
Sehr leicht löslich	< 1	> 1000	1 000
Leicht löslich	1–10	100–1 000	100
Löslich	10–30	33–100	33
Wenig löslich	30–100	10–33	10
Schwer löslich	100–1 000	1–10	1
Sehr schwer löslich	1 000–10 000	0,1–1	0,1
Praktisch unlöslich	≥ 10 000	< 0,1	0,01

9.2 Interaktionen zwischen Lösemittel und gelöstem Stoff

9.2.1 Polare Lösemittel

Die Löslichkeit einer Substanz hängt in großem Maß von der Polarität des Lösemittels ab, d.h. von seinem Dipolmoment. Polare Lösemittel lösen ionische Verbindungen und andere polare Substanzen.

Demzufolge ist Wasser in jedem Verhältnis mit Alkohol mischbar, es löst Zucker sowie andere Polyhydroxyverbindungen. Hildebrand [22] hat hingegen gezeigt, dass die alleinige Betrachtung des Dipolmoments unzureichend ist, um die Löslichkeit polarer Substanzen in Wasser zu erklären. Die Fähigkeit des gelösten Stoffs, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, ist ein weitaus bedeutenderer Faktor als die Polarität, die durch ein hohes Dipolmoment widerspiegelt wird. Wasser löst Phenole, Alkohole, Aldehyde, Ketone, Amine sowie andere Sauerstoff und Stickstoff enthaltende Verbindungen, die Wasserstoffbrückenbindungen mit Wasser ausbilden können:



Der Unterschied von saurem und basischem Charakter der Bestandteile, im Sinne der Elektronen-Akzeptor-Donor-Theorie nach Lewis, trägt wesentlich zu den Interaktionen innerhalb einer Lösung bei.

Zusätzlich zu den bereits erwähnten Faktoren hängt die Löslichkeit einer Substanz von strukturellen Besonderheiten ab, wie dem Verhältnis von polaren zu

unpolaren Gruppen im Molekül. Beispielsweise nimmt mit der Zunahme der Länge unpolare Seitenketten eines aliphatischen Alkohols die Löslichkeit der Verbindung in Wasser ab. Geradkettige einwertige Alkohole, Aldehyde, Ketone und Säuren mit mehr als 4 oder 5 Kohlenstoff-Atomen sind nicht in der Lage, in die durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierte Struktur des Wassers einzudringen; sie sind daher nur schwach löslich. Sind zusätzlich weitere polare Gruppen im Molekül vorhanden, wie bei Propylenglykol, Glycerin und Weinsäure, steigt die Wasserlöslichkeit in hohem Maße. Verzweigungen der Kohlenstoff-Kette verringern den unpolaren Effekt und führen ebenfalls zu erhöhter Wasserlöslichkeit. So ist tertiärer Butylalkohol in jedem Verhältnis mit Wasser mischbar, während sich *n*-Butylalkohol nur bis zu einer Höchstmenge von ungefähr 8 g pro 100 mL bei 20 °C in Wasser löst.

Info 9.2: Polarität

Die Polarität eines Moleküls beschreibt die Trennung der Ladung in einem Molekül sowie das Ausmaß, in dem die bindenden Elektronen zwischen den Atomen einer kovalenten Bindung verteilt werden. Bindungen, in denen die Elektronen gleichmäßig verteilt sind, bezeichnet man als unpolare kovalente Bindungen. In zweiatomigen Verbindungen wie H₂ und O₂ üben beide Atome eine gleich große Anziehungskraft auf die bindenden Elektronen aus, vorausgesetzt die beiden Atome haben die gleiche oder eine ähnliche Elektronegativität. In anderen Verbindungen, wie HCl und H₂O, unterscheiden sich die einzelnen Atome stärker in ihrer Elektronegativität, wodurch die Elektronen ungleich verteilt werden. Solche Interaktionen gelten als polar und bilden polare kovalente Bindungen.

9.2.2 Unpolare Lösemittel

Die lösende Wirkung unpolarer Flüssigkeiten, wie beispielsweise der Kohlenwasserstoffe, unterscheidet sich von denen polarer Substanzen. Unpolare Lösemittel sind nicht in der Lage, die Anziehung zwischen den Ionen starker und schwacher Elektrolyte zu reduzieren. Der Grund hierfür ist die niedrige Dielektrizitätskonstante des Lösemittels. Diese Lösemittel können weder kovalente Bindungen aufbrechen noch schwache Elektrolyte ionisieren oder Wasserstoffbrücken mit Nicht-elektrolyten bilden, weil sie zur Gruppe der aprotischen Lösemittel gehören. Daher sind ionische und polare Substanzen nicht oder nur schwach in unpolaren Lösemitteln löslich.

Demgegenüber sind unpolare Lösemittel fähig, unpolare Substanzen von ähnlichem Binnendruck infolge von induzierten Dipolwechselwirkungen zu lösen. Die gelösten Moleküle werden durch die schwachen Van-der-Waals-Kräfte vom London-Typ (London-Kräfte) in Lösung gehalten. Aus diesem Grund lösen sich Öle und Fette in Tetrachlorkohlenstoff, Benzol oder Mineralöl; ebenso sind Alkaloidbasen und Fettsäuren in unpolaren Lösemitteln löslich.

9.2.3 Semipolare Lösemittel

Semipolare Lösemittel, wie Ketone oder Alkohole, können in unpolaren Lösemittelmolekülen einen bestimmten Grad an Polarität **induzieren**, sodass beispielsweise Benzol, das leicht polarisierbar ist, in Alkohol löslich wird. Tatsächlich können semipolare Stoffe als **Kosolventzien** („Hilfslösemittel“) agieren und somit eine gewisse Mischbarkeit polarer und unpolarer Flüssigkeiten bewirken. Demzufolge erhöht Aceton die Löslichkeit von Ether in Wasser. Loran und Guth [7] studierten die Kosolvens-Aktivität des Alkohols auf Gemische von Wasser und Rizinusöl. Für Propylenglykol wurde eine wechselseitige Erhöhung der Löslichkeit von Wasser und Pfefferminzöl sowie von Wasser und Benzylbenzot gezeigt. [8]

Info 9.3: Löslichkeit

Der einfache Grundsatz „Gleiches löst sich in Gleichem“ (lat. *similia similibus solvuntur*) kann umformuliert werden mit der Aussage, dass die Löslichkeit einer Substanz in den meisten Fällen nur qualitativ vorhergesagt werden kann, und zwar unter Berücksichtigung von Polarität, Dielektrizitätskonstante, Assoziationen, Solvatisierung, Binnendruck, Säure-Base-Reaktionen sowie anderer Faktoren. Die Löslichkeit basiert also auf chemischen, elektrischen und strukturellen Effekten, die zu gegenseitigen Interaktionen zwischen dem zu lösenden Stoff und dem Lösemittel führen.

Eine Reihe üblicher Lösemittel sind in **Tab. 9.2** nach absteigender Polarität zusammen mit den jeweils korrespondierenden, sich lösenden Stoffklassen aufgelistet. Der Begriff **Polarität** wird hier recht frei verwendet, um nicht nur die Dielektrizitätskonstanten von Lösemitteln und gelösten Stoffen, sondern auch die anderen oben erwähnten Faktoren darzustellen.

9.3 Löslichkeit von Flüssigkeiten in Flüssigkeiten

Bei der Zubereitung pharmazeutischer Lösungen werden häufig zwei oder mehrere Flüssigkeiten gemischt. Beispielsweise wird Alkohol zu Wasser gegeben, um wässrige alkoholische Lösungen verschiedener Konzentrationen herzustellen; ätherische Öle werden mit Wasser gemischt, um verdünnte Lösungen zu erhalten, die als aromatische Wässer bekannt sind; ätherische Öle werden mit Alkohol gemischt, um Spirituosen oder Elixiere zu gewinnen; in Kollodium werden Ether und Alkohol kombiniert und verschiedene fette Öle werden in Lotionen, Sprays und medizinischen Ölen vermengt. Flüssig-Flüssig-Systeme können entsprechend dem Ausmaß der Löslichkeit der Substanzen ineinander in zwei Kategorien unterteilt werden:

- vollständige Mischbarkeit und
- partielle Mischbarkeit.

Der Begriff **Mischbarkeit** bezieht sich dementsprechend auf die gegenseitige Löslichkeit der Komponenten eines Flüssig-Flüssig-Systems.

9.3.1 Vollständige Mischbarkeit

Polare und semipolare Lösemittel wie Wasser und Alkohol, Glycerin und Alkohol sowie Aceton und Alkohol gelten als vollständig mischbar, da sie sich in jedem Verhältnis mischen lassen. Unpolare Lösemittel wie Benzol und Tetrachlorkohlenstoff sind ebenfalls vollständig mischbar. Vollständig mischbare flüssige Systeme sind für Pharmazeuten grundsätzlich unproblematisch und müssen daher nicht weiter betrachtet werden.

9.3.2 Partielle Mischbarkeit

Werden bestimmte Mengen Wasser und Ether oder Wasser und Phenol gemischt, bilden sich zwei flüssige Schichten, von denen jede etwas von der anderen Flüssigkeit in gelöster Form enthält. Das Phenol-Wasser-System wurde bereits detailliert in **►Kap. 2.4** besprochen; man vergleiche hierzu auch den Abschnitt über die Phasenregel (**►Kap. 2.3**). Es ist an dieser Stelle ausreichend, die folgenden Punkte zu wiederholen:

- Die gegenseitige Löslichkeit von teilweise mischbaren Flüssigkeiten wird durch die Temperatur beeinflusst. In einem System wie Phenol und Wasser steigt

■ **Tab. 9.2** Polarität einiger Lösemittel und von Stoffen, die sich leicht in der jeweiligen Lösemittelklasse lösen

	Dielektrische Konstante des Lösemittels, ϵ (näherungsweise)	Lösemittel	Zu lösende Stoffe	
Abnehmende Polarität ↓	80	Wasser	Anorganische Salze, organische Salze	Abnehmende Löslichkeit in Wasser ↓
	50	Glykole	Zucker, Tannine	
	30	Methyl- und Ethylalkohole	Rizinusöl, Wachse	
	20	Aldehyde, Ketone, höhere Alkohole, Ether, Ester und Oxide	Harze, flüchtige Öle, schwache Elektrolyte inkl. Barbiturate, Alkaloide und Phenole	
	5	Hexan, Benzol, Tetrachlorkohlenstoff, Ethylether, Petrolether	Fette Öle, Fette, Vaseline, Paraffin und andere Kohlenwasserstoffe	
	0	Mineralöle und feste Pflanzenöle		

die gegenseitige Löslichkeit der beiden konjugierten Phasen mit steigender Temperatur bis zur oberen kritischen Lösungstemperatur (oder oberen Temperatur der vollständigen Mischbarkeit der flüssigen Phasen), ab der beide Phasen die gleiche Zusammensetzung haben. Ab dieser Temperatur bildet sich also ein homogenes System bzw. Ein-Phasen-System.

- Aus der Kenntnis des Phasendiagramms, genauer der Konode, die die Binodallinie schneidet, ist es möglich, sowohl die Zusammensetzung der Komponenten eines Zwei-Komponenten-Systems als auch die relative Menge einer Phase zur anderen vorherzusagen. Das ► Beispiel 9.1 veranschaulicht eine solche Berechnung.

Im Falle einiger Flüssigkeitspaare kann die Löslichkeit mit sinkender Temperatur steigen und das System zeigt eine untere kritische Lösungstemperatur. Unterhalb dieser sind die Bestandteile in jedem Verhältnis mischbar, oberhalb bilden sie zwei separate Phasen. Bei einigen wenigen anderen Gemischen, beispielsweise Nicotin und Wasser, zeigt das System sowohl eine untere als auch eine obere kritische Lösungstemperatur mit einer dazwischen liegenden Temperaturregion, in der die beiden Flüssigkeiten nur teilweise mischbar sind. Ein letzter Typ von Mischungen schließlich zeigt keine kritische Lösungstemperatur: Das Paar Ethylether und Wasser beispielsweise hat weder eine obere noch eine untere kritische Lösungstemperatur und zeigt über den gesamten Temperaturbereich, in dem das Gemisch stabil bleibt, eine partielle Mischbarkeit.

Beispiel 9.1: Gewichtung der Komponenten

Ein Gemisch aus Phenol und Wasser hat bei 20°C einen totalen Anteil von 50% Phenol. Die Konode schneidet die Binodallinie bei dieser Temperatur an einem Punkt, der 8,4% und 72,2% (m/m) Phenol entspricht. Wie groß ist das Gewicht der wässrigen und der phenolischen Schicht in 500 g des Gemisches und wie viel Gramm Phenol befindet sich in jeder der beiden Schichten?

Z sei das Gewicht der wässrigen Schicht in Gramm. Somit ist $500 - Z$ das Gewicht der Phenolschicht in Gramm. Außerdem muss die Summe der prozentualen Anteile des Phenols in beiden Schichten dem Gesamtanteil von 50% entsprechen, oder $500 \cdot 0,50 = 250$ g.

Daher:

$$Z \cdot (8,4/100) + (500 - Z) \cdot (72,2/100) = 250$$

Gewicht der wässrigen Schicht: $Z = 174$ g

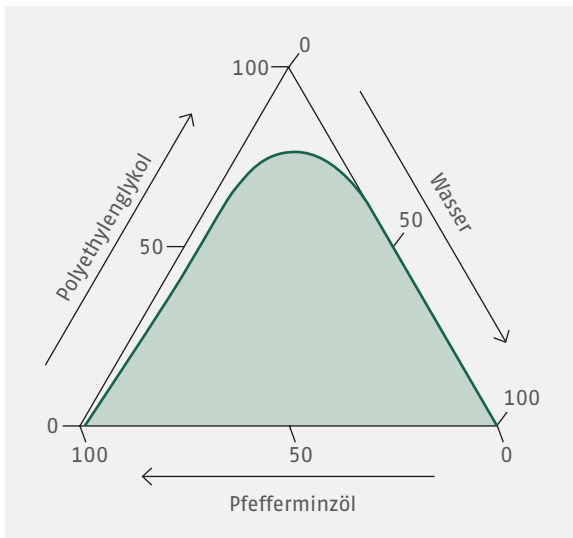
Gewicht der Phenolschicht: $500 - Z = 326$ g

Gewicht des Phenols in der wässrigen Schicht:
 $174 \cdot 0,084 = 15$ g

Gewicht des Phenols in der Phenolschicht:
 $326 \cdot 0,722 = 235$ g

9.3.3 Drei-Komponenten-Systeme

Die Prinzipien, die Systemen mit ein, zwei oder drei teilweise mischbaren Paaren zugrunde liegen, wurden bereits detailliert in ► Kap. 2 besprochen. Weitere Beispiele von Drei-Komponenten-Systemen, die ein Paar nur partiell mischbarer Flüssigkeiten enthalten sind: Wasser, CCl_4 und Essigsäure sowie Wasser, Phenol und Aceton. Loran und Guth untersuchten Drei-Komponenten-Systeme aus Wasser, Rizinusöl und Alkohol auf die geeigneten Verhältnisse für eine Verwendung in Lotionen und



● **Abb. 9.2** Dreiecksdiagramm zur Beschreibung der Löslichkeit von Pfefferminzöl in verschiedenen Verhältnissen von Wasser und Polyethylenglykol

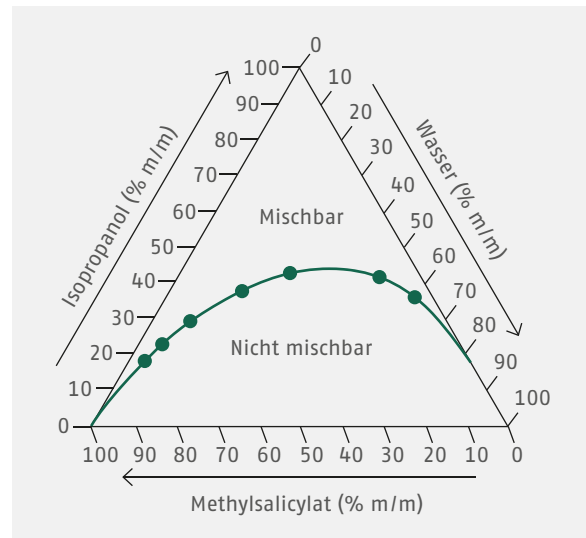
Haarpflegepräparaten und präsentierten die Ergebnisse in einem Dreiecksdiagramm [5]. Eine ähnliche Titration von einem Gemisch aus Pfefferminzöl und Polyethylenglykol mit Wasser wird in ●Abb. 9.2 gezeigt. [7] Ternäre Diagramme haben auch bei Formulierungen in der Kosmetik, die drei flüssige Phasen enthalten, eine Anwendung gefunden. [9] Gorman und Hall [10] bestimmten das ternäre Phasendiagramm des Systems Methylsalicylat, Isopropanol und Wasser (●Abb. 9.3).

9.4 Löslichkeit von Feststoffen in Flüssigkeiten

Systeme von Feststoffen in Flüssigkeiten sind die häufigste und wichtigste Gruppe der pharmazeutischen Lösungen. Viele wichtige Arzneistoffe gehören zur Klasse der schwachen Säuren und Basen. Sie reagieren mit starken Säuren und Basen und liegen innerhalb eines bestimmten pH-Wert-Bereichs als Ionen vor, die üblicherweise in Wasser löslich sind.

Obwohl Carbonsäuren mit mehr als fünf Kohlenstoffatomen relativ unlöslich in Wasser sind, bilden sie mit verdünnter Natronlauge, Carbonaten sowie Bicarbonaten lösliche Salze. Fettsäuren mit mehr als 10 Kohlenstoffatomen bilden lösliche Seifen mit Alkalimetallen und unlösliche Seifen mit anderen Metallionen. Sie sind löslich in Lösemitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante; Ölsäure ($C_{17}H_{33}COOH$) beispielsweise ist unlöslich in Wasser, aber löslich in Alkohol und Ether.

Hydroxycarbonsäuren, wie Weinsäure und Citronensäure, sind relativ gut löslich in Wasser, da sie durch ihre Hydroxygruppen solvatisiert werden. Kalium- und Ammoniumbitartrat dagegen sind nicht sehr gut was-

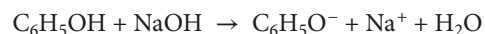


● **Abb. 9.3** Ternäres Phasendiagramm für das Drei-Komponenten-System Methylsalicylat, Isopropanol und Wasser [54]

serlöslich, obwohl die meisten Alkalimetallsalze der Weinsäure löslich sind. Natriumcitrat wird manchmal dazu verwendet, die wasserunlösliche Acetylsalicylsäure durch Bildung des löslichen Acetylsalicylats löslich zu machen. Die dabei entstehende Citronensäure ist ebenfalls wasserlöslich; allerdings ist die Lösung von Aspirin® (INN: Acetylsalicylsäure) kritisch zu betrachten, da das Acetylsalicylat sehr schnell hydrolysiert wird.

Aromatische Säuren reagieren mit verdünnten Alkalien zu wasserlöslichen Salzen, können aber durch Zugabe starker saurer reagierender Substanzen als freie Säuren ausgefällt werden. Sie können durch Zugabe von Schwermetallionen zudem als Schwermetallsalze abgeschieden werden. Benzoesäure ist löslich in Natriumhydroxidlösung, Alkohol und fetten Ölen. Salicylsäure ist löslich in Alkalien und Alkohol. Die OH-Gruppe der Salicylsäure kann nicht zur Löslichkeit beisteuern, da sie bereits an einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung beteiligt ist.

Phenol ist eine schwache Säure und nur schwach löslich in Wasser, dafür aber recht gut löslich in verdünnter Natriumhydroxidlösung,



Phenol ist eine schwächere Säure als H_2CO_3 und wird daher durch CO_2 aus der verdünnten Alkalilösung ausgefällt und ersetzt. Aus diesem Grund können Carbonate und Bicarbonate die Löslichkeit von Phenolen in Wasser nicht erhöhen.

Viele organische Verbindungen, die ein basisches Stickstoffatom beinhalten, sind wichtige Moleküle in der Pharmazie. Hierzu zählen Alkaloide, sympathomimetische Amine, Antihistaminika, Lokalanästhetika und viele andere. Die meisten dieser schwachen Elekt-

rolyte sind nicht gut löslich in Wasser, sie sind jedoch in verdünnten Säuren löslich. Verbindungen wie Atropinsulfat und Tetracainhydrochlorid entstehen bei der Reaktion der basischen Substanzen mit Säuren. Die Zugabe einer Base zur Lösung des Salzes einer solchen Verbindung führt zur Ausfällung der freien Base, sofern deren Wasserlöslichkeit gering ist.

Der aliphatische Stickstoff der Sulfonamide ist ausreichend negativ, daher reagieren diese Wirkstoffe eher als schwer lösliche schwache Säuren und nicht als Basen. Sie bilden durch den folgenden Mechanismus wasserlösliche Salze in basischen Lösungen: Die Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe ($-\text{SO}_2-$) wirken anziehend auf die Elektronen und der resultierende Elektronenmangel am Schwefelatom bewirkt, dass die Elektronen der H—N-Bindung näher am Stickstoffatom gehalten werden. Daher ist der Wasserstoff weniger fest gebunden, wodurch wiederum, in einer alkalischen Lösung, das lösliche Sulfonamid anion entstehen kann.

Die Natriumsalze der Sulfonamide können durch Zugabe starker Säuren oder Salze starker Säuren und schwacher Basen, z. B. Ephedrinhydrochlorid, aus einer Lösung ausgefällt werden.

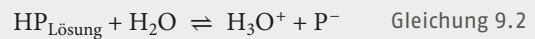
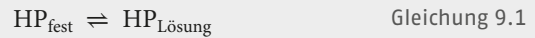
Die Barbiturate sind – wie auch die Sulfonamide – schwache Säuren, da der elektronegative Sauerstoff jeder sauren Carbonylgruppe dazu tendiert, Elektronen zu entziehen und somit ein positives Kohlenstoffatom zu erzeugen. Der Kohlenstoff wiederum zieht die Elektronen der Stickstoffgruppe an und verursacht dadurch wieder eine weniger feste Bindung des Wasserstoffs. Auf diese Weise wird der Wasserstoff in einer Natriumhydroxidlösung leicht abgespalten und das Molekül liegt als lösliches Anion der schwachen Säure vor. Butler et al. [11] zeigten, dass in stark basischen Lösungen auch der zweite Wasserstoff ionisiert. Der $\text{p}K_1$ -Wert des Phenobarbitals liegt bei 7,41, der $\text{p}K_2$ -Wert bei 11,77. Obwohl Barbiturate in Basen löslich sind, werden sie als freie Säuren ausgefällt, wenn eine stärkere Säure zugegeben und der pH-Wert der Lösung erniedrigt wird.

9.4.1 Berechnung der Löslichkeit schwacher Elektrolyte abhängig vom pH-Wert

Aus den oben getroffenen Aussagen über die Effekte von Säuren und Basen auf die Löslichkeit schwacher Elektrolyte wird deutlich, dass deren Löslichkeit sehr stark durch den pH-Wert der Lösung beeinflusst wird. Beispielsweise ist 1 g Natrium-Phenobarbital auf 100 g Lösemittel (1 %) bei pH-Werten im oberen alkalischen Bereich löslich. Wird der pH-Wert erniedrigt, wandelt sich die lösliche ionische Form in molekulares Phenobarbital um und ab einem pH-Wert von 9,3 bei Raumtemperatur beginnt der Arzneistoff auszufallen. Andererseits beginnen die Salze von Alkaloiden auszufallen, sobald der pH-Wert erhöht wird. Um eine klare homogene Lösung sowie eine maximale therapeutische Effektivität sicherzustellen, ist es notwendig, Zubereitungen

auf den optimalen pH-Wert einzustellen. Der pH-Wert, unterhalb dem z. B. das Salz der schwachen Base Natrium-Phenobarbital aus einer wässrigen Lösung ausfällt, kann auf die nachfolgend beschriebene Weise problemlos berechnet werden.

Wird Phenobarbital als freie Säure durch HP und die lösliche ionisierte Form als P^- dargestellt, kann das Gleichgewicht einer gesättigten Lösung dieses wenig löslichen schwachen Elektrolyten als folgende Reaktionsgleichung formuliert werden:



Da die Konzentration der gelösten nichtionisierten Form ($\text{HP}_{\text{Lösung}}$) im Wesentlichen konstant ist, lautet die Gleichgewichtskonstante für das Gleichgewicht in der Lösung aus \bullet Gleichung 9.1:

$$S_0 = [\text{HP}]_{\text{Lösung}} \quad \text{Gleichung 9.3}$$

Dabei stellt S_0 die molare oder spezifische Löslichkeit dar. Die Konstante für das Säure-Base-Gleichgewicht (\bullet Gleichung 9.2) lautet:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{P}^-]}{[\text{HP}]} \quad \text{Gleichung 9.4}$$

oder

$$[\text{P}^-] = K_a \frac{[\text{HP}]}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad \text{Gleichung 9.5}$$

Hinweis: Der Index „Lösung“ des Parameters $[\text{HP}]_{\text{Lösung}}$ wurde entfernt; dies braucht an dieser Stelle nicht weiter beachtet zu werden.

Die Gesamtlöslichkeit S des Phenobarbitals setzt sich zusammen aus der Konzentration der undissoziierten Säure $[\text{HP}]$ und ihrer konjugierten Base oder ionisierten Form $[\text{P}^-]$:

$$S = [\text{HP}] + [\text{P}^-] \quad \text{Gleichung 9.6}$$

Ersetzt man nun $[\text{HP}]$ durch S_0 (\bullet Gleichung 9.3) und $[\text{P}^-]$ durch den Ausdruck aus \bullet Gleichung 9.5, so ergibt sich:

$$S = S_0 + K_a \frac{S_0}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \quad \text{Gleichung 9.7}$$

oder

$$S = S_0 \left(1 + \frac{K_a}{[\text{H}_3\text{O}^+]} \right) \quad \text{Gleichung 9.8}$$

19 Pharmazeutische Biotechnologie

Einführung... 567 | Biotechnologisch hergestellte Produkte... 568 |
Charakterisierung... 579 | Präformulierung... 602 | Formulierung... 615

Lernziele

- Beschreibung der Disziplin „Pharmazeutische Biotechnologie“ und Verständnis der den biotechnologisch hergestellten Therapeutika zugrunde liegenden Prinzipien.
- Kenntnis des Unterschieds zwischen niedermolekularen chemischen und makromolekularen biologischen Arzneistoffen.
- Benennung aktueller rekombinanter Proteintherapeutika.
- Bedeutung der Charakterisierung makromolekularer Arzneistoffe für deren erfolgreiche pharmazeutische Entwicklung.
- Definition der physikalischen Instabilitäten makromolekularer Arzneistoffe und Nennung von Beispielen.
- Kenntnis der Ursachen für den chemischen Abbau.
- Beschreibung der Herausforderungen bei der Formulierung biotechnologischer Produkte.
- Diskussion verschiedener Strategien zur Herstellung stabiler Formulierungen von Peptiden, Proteinen, Nukleinsäuren und Viren.
- Definition des Akronyms „GRAS“ und Bedeutung für die Formulierung.
- Kenntnis der Unterschiede bei der Formulierungsentwicklung von Biotherapeutika und Impfstoffen.

19.1 Einführung

Bis zu diesem Kapitel wurden im vorliegenden Lehrbuch vornehmlich Arzneistoffe mit einem Molekulargewicht bis maximal wenigen Tausend Dalton (häufig auch als „kleine chemische Arzneistoffe“ bezeichnet) behandelt. Daneben werden jedoch auch deutlich größere Moleküle wie Proteine, DNA und Kohlenhydrate sowie Viren und Bakterien als Arzneistoffe verwendet. Viele weitere makromolekulare Arzneistoffe befinden sich aktuell in der (prä-)klinischen Entwicklung. Wäh-

rend des letzten Jahrhunderts kamen u. a. Hormone tierischen Ursprungs, wie Insulin oder Somatotropin (Wachstumshormon), sowie aus Humanplasma gewonnene Proteine, wie Gerinnungsfaktoren und Immunglobuline (Antikörper), zum Einsatz und retteten Millionen Menschenleben. Heute werden diese und andere Arzneistoffe biotechnologisch hergestellt und als Biopharmazeutika bezeichnet.

Im Rahmen der physikalisch-pharmazeutischen Orientierung dieses Lehrbuchs wird im Folgenden der Fokus auf die **Pharmazeutische Biotechnologie** gerichtet. In der Literatur sind ausführliche Publikationen zu allgemeinen Aspekten der Biotechnologie und der Fermentation (welche lange Zeit den Schwerpunkt der Biotechnologie darstellte), zu Enzymen in der industriellen Fertigung und anderen verwandte Themen zu finden. [3–8] Das vorliegende Kapitel beinhaltet eine Einführung in die Analytik und die (Prä-)Formulierung von makromolekularen Wirkstoffen zur pharmazeutischen Anwendung, mit Schwerpunkt auf Proteinen, Nukleinsäuren und Impfstoffen. Methoden zu deren Herstellung und ihre Anwendung werden ebenfalls kurz diskutiert.

Die grundlegende Idee der Pharmazeutischen Biotechnologie ist es, biologische Prozesse und Moleküle für die Bereitstellung von Arznei- und Impfstoffen nutzbar zu machen. Dies wird heute durch ein dramatisch gewachsenes Verständnis der molekularen und zellulären Grundlagen biologischer Systeme ermöglicht; sowohl Nukleinsäuren als auch Proteine können durch molekularbiologische Prozesse erzeugt und manipuliert werden. Die entsprechenden Methoden werden im Folgenden ebenfalls kurz umrissen. Eine Konsequenz dieser technologischen Entwicklung ist die Expansion der biotechnologischen Industrie, erkennbar an Wachstum und Bedeutung von Firmen wie Genentech (heute eine Tochtergesellschaft von F. Hoffmann-La Roche), Amgen, Genzyme (heute eine Tochtergesellschaft von Sanofi), Biogen, MedImmune (heute aufgegangen in AstraZeneca) und vielen weiteren.

Weltweit wurden tausende kleinerer Biotech-Unternehmen gegründet, die sich unter Anwendung biotechnologischer Methoden mit der Entwicklung von Therapien für eine ganze Bandbreite von Erkrankungen beschäftigen. Firmen wie Pfizer, GlaxoSmithKline, Wyeth oder Novartis, die sich in der Vergangenheit auf niedermolekulare Wirkstoffe fokussiert hatten, richten in der Folge große Biotechnologieabteilungen ein. Aktuell sind nach Recherchen des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller (VFA) in Deutschland 296 Biopharmazeutika mit 246 Wirkstoffen zugelassen (Stand August 2020, www.vfa.de/gentech), viele weitere befinden sich in verschiedenen Stadien der klinischen Entwicklung. Tatsächlich steigt in den vergangenen Jahren die Bedeutung makromolekularer Wirkstoffe im Vergleich zu „traditionellen“, chemisch-synthetischen Wirkstoffen. Die Entschlüsselung des humanen Genoms hat die Möglichkeit der Identifizierung mehrerer zehntausend Gensequenzen sowohl als therapeutische Targets als auch für die Entwicklung makromolekularer Arzneistoffe eröffnet. Damit einher geht die Möglichkeit der Entwicklung verbesserter oder neuartiger Diagnoseverfahren.

Info 19.1: Pharmazeutische Biotechnologie – Definition

Das Oxford American Dictionary definiert die pharmazeutische Biotechnologie als „die Nutzung biologischer Prozesse für industrielle und andere Zwecke, insbesondere die genetische Manipulation von Mikroorganismen zur Herstellung von Antibiotika, Hormonen usw.“ [1] Das Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology definiert den Begriff etwas präziser als „die Integration von Natur- und Ingenieurwissenschaften, um die Anwendung von Organismen, Zellen, Teilen davon und molekularen Analoga für Produkte und Dienstleistungen zu erreichen (Europäische Föderation der Biotechnologie-Generalversammlung, 1989); ein technologisches Tätigkeitsfeld, in dem biochemische, genetische, mikrobiologische und ingenieurwissenschaftliche Techniken kombiniert werden, um technische und angewandte Aspekte der Erforschung biologischer Materialien und insbesondere der biologischen Verarbeitung zu verfolgen. Dazu gehören sowohl traditionelle Technologien wie Fermentationsverfahren, Antibiotika-Produktion und Abwasserbehandlung als auch neuere wie biomolekulare Technik und Einzelzellen-Proteinproduktion.“ [2]

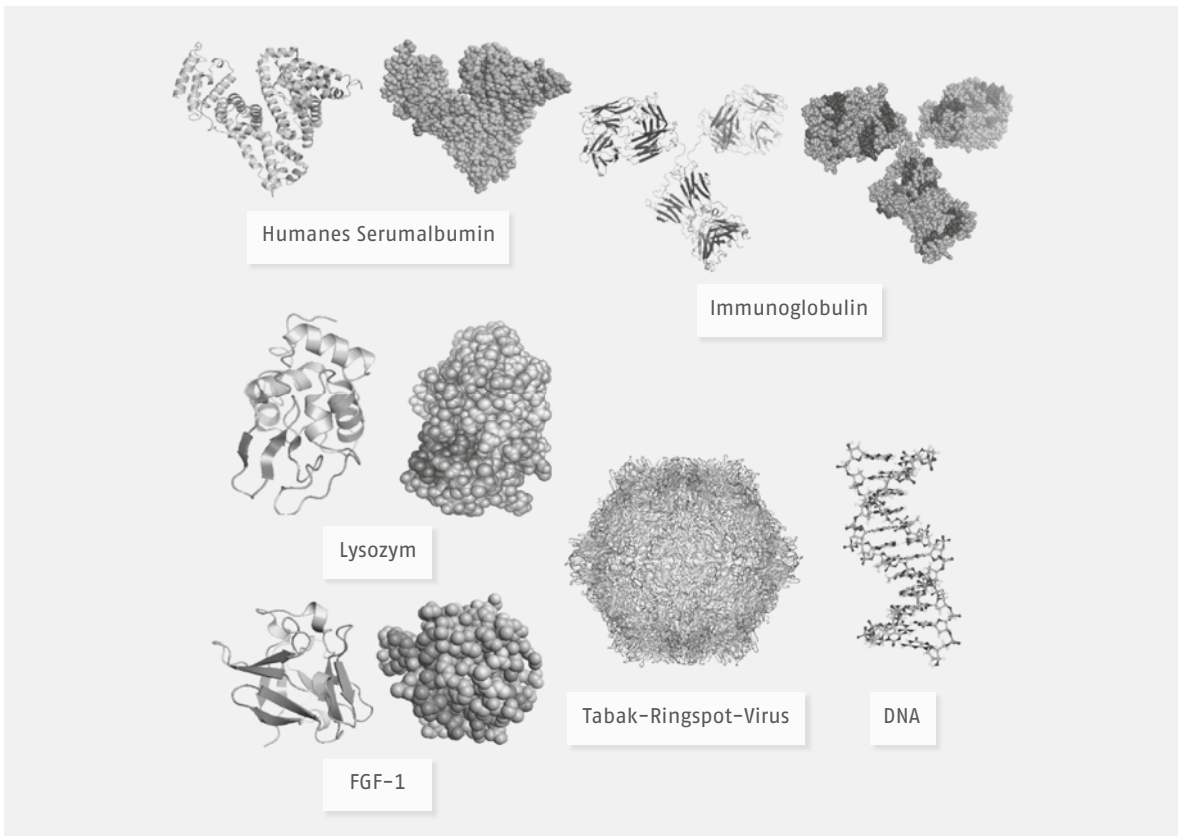
19.2 Biotechnologisch hergestellte Produkte

19.2.1 Peptide und Proteine

Peptide und Proteine [9–11] bestehen aus unterschiedlichen Kombinationen der 20 natürlich vorkommenden, unmittelbar im genetischen Code verankerten Aminosäuren, welche über Peptidbindungen miteinander verknüpft sind. Peptide bestehen aus 2 bis etwa 50 Aminosäuren, während Proteine in der Regel aus bedeutend mehr Aminosäuren aufgebaut sind. Allerdings gibt es basierend auf der Zahl der Aminosäuren keine streng definierte Grenze zwischen Peptiden und Proteinen. Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Gruppen liegt in der Komplexität Ihrer Strukturen. Sowohl Peptide als auch Proteine sind über ihre Aminosäuresequenz (**Primärstruktur**) definiert, bei den Proteinen spielen jedoch übergeordnete Strukturen noch zusätzlich eine wichtige Rolle für deren Aktivität (● Abb. 19.1). Proteine enthalten Regionen, in denen es zu spezifischen Interaktionen innerhalb der Peptidkette kommt; diese bestimmen letztlich die **Sekundärstruktur** des Proteins. Die häufigsten Strukturelemente sind die **α -Helix** und die **β -Faltblattstruktur**. Zusätzlich können andere Faltungen der Aminosäurekette sowie eher ungeordnete Strukturen in Proteinen auftreten. Ähnlich wie Proteine können auch größere Peptide Sekundärstrukturen aufweisen.

Die Kombination unterschiedlicher Sekundärstrukturelemente ist Teil der **Tertiärstruktur** eines Proteins, d. h. seiner spezifischen dreidimensionalen Anordnung. Mithilfe moderner Analyseverfahren wie der Röntgenkristallographie und der Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance, NMR) lässt sich die Anordnung der einzelnen Atome in einem Protein mit einer Auflösung von 1–3 Å bestimmen. Auf diese Weise können sehr detaillierte Proteinstrukturen dargestellt werden (● Abb. 19.1). Eine Schlussfolgerung aus derartigen Untersuchungen ist, dass unterschiedliche gemeinsame „Domänen“ (kleine kompakte Regionen mit verschiedenen Sekundärstrukturkombinationen) in den meisten Proteinen existieren, was sowohl evolutionäre als auch funktionelle Beziehungen zwischen vielen Proteinen widerspiegelt. Es ist jedoch wichtig zu erkennen, dass die statische Erfassung von Proteinen mithilfe der Kristallographie keine vollständige Darstellung der Proteinstruktur liefern kann. Proteine existieren vielmehr in einem hochdynamischen Gleichgewicht verschiedener Konformationszustände; im Folgenden wird darauf näher eingegangen.

Durch Zusammenlagerung einzelner Protein-Untereinheiten können sich Proteine mit sogenannter **Quartärstruktur** bilden. Diese kann entweder mehrere identische Untereinheiten oder heterogene Mischungen verschiedener Arten von Untereinheiten umfassen.



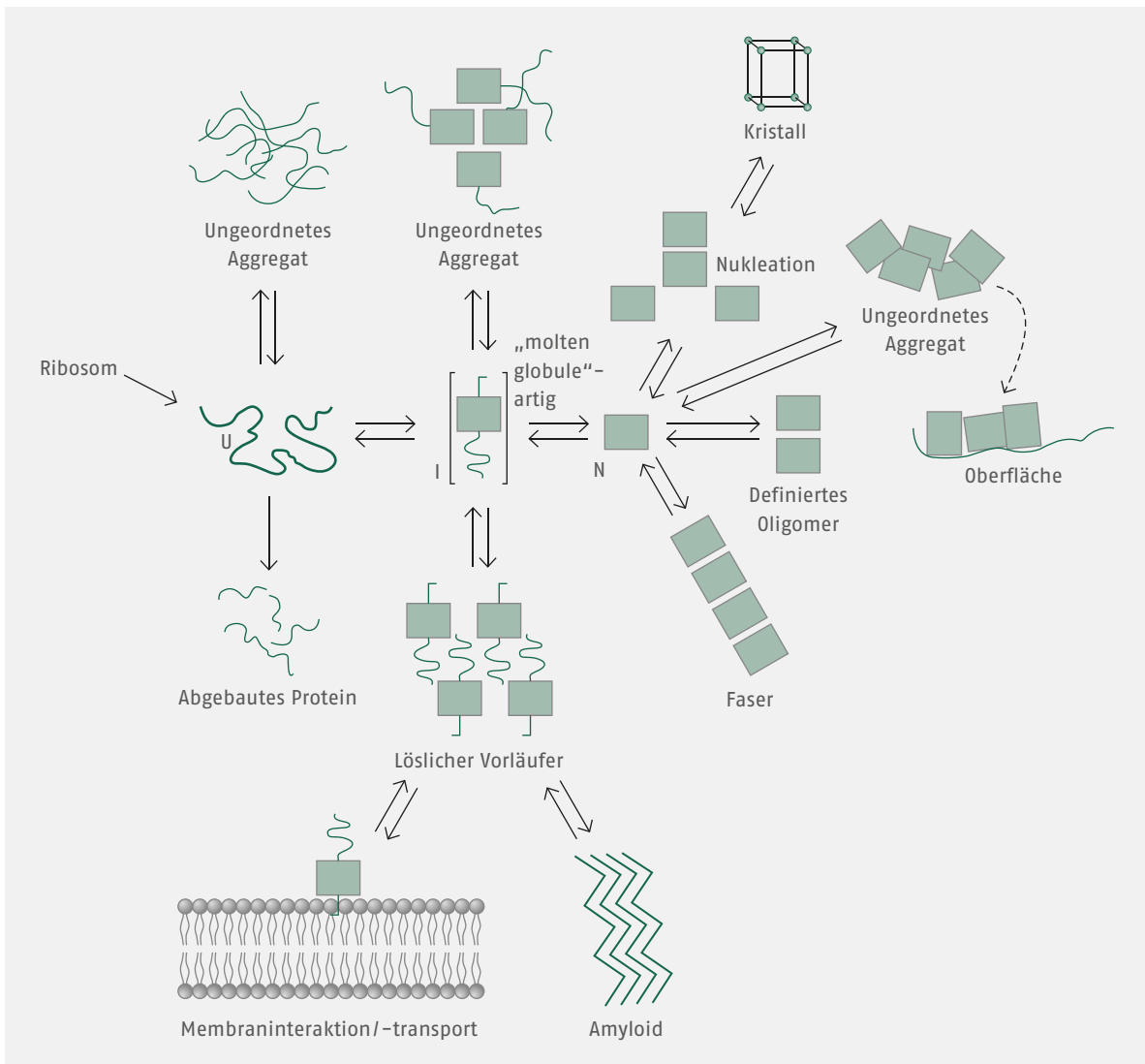
● **Abb. 19.1** Typische Strukturen von Biopharmazeutika (Auswahl). Einige der dargestellten Moleküle (humanes Serumalbumin [HSA], Immunglobulin G [IgG], Lysozym, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-1 [FGF-1] und DNA) werden in den nachfolgenden Abbildungen wieder aufgegriffen. Zu beachten ist die ausgeprägte Helixstruktur von HSA und Lysozym und die umfangreiche β -Faltblattstruktur in IgG und FGF-1. Für einige Moleküle (HSA, Lysozym, FGF-1, IgG) sind die Strukturen sowohl in band- als auch in raumfüllender Form dargestellt.

Proteine können außerdem mit sich selbst assoziieren, was als Aggregation bezeichnet wird (● Abb. 19.2). Diese Art von Struktur ist für den pharmazeutischen Wissenschaftler besonders bedeutsam, da die Aggregation für viele Proteinpharmazeutika einen Hauptweg des physikalischen Abbaus darstellt. Dieser Prozess kann hochgradig geordnet sein (wie bei der Kristallisation oder der Entstehung fibrillärer Strukturen) oder zu stark fehlgeordneten amorphen Proteinpartikeln führen.

Peptide und Proteine zur pharmazeutischen Anwendung können in verschiedene Klassen eingeteilt werden. Eine Vielzahl peptidbasierter Arzneimittel, wie das bei Krebs und zur Hemmung der Geschlechtshormonproduktion eingesetzte Leuprorelin, Antidiabetika wie Insulin und Exenatid, Immunsuppressiva wie Cyclosporin oder geburtseinleitende Mittel wie Oxytocin sind heute verfügbar. Peptide können entweder aus natürlichen Quellen (Tiere, Bakterien, Pilze) isoliert oder chemisch synthetisiert werden. Sie sind normalerweise so klein, dass sie in vielerlei Hinsicht wie chemisch-synthetische Arzneimittel mit niedrigerem Molekulargewicht behandelt werden können.

Proteine, die als Arzneimittel verwendet werden, decken aktuell ein so breites Spektrum von Indikationen ab, dass ihre Aktivitäten und Anwendungen nur schwierig zusammengefasst werden können. Es seien deshalb nur einige Beispiele aufgeführt. Viele der frühen pharmazeutisch eingesetzten Proteine wurden aus menschlichem oder tierischem Blut bzw. Gewebe gewonnen. Insulin und Somatotropin (Wachstumshormon) stammten ursprünglich aus tierischem Pankreas bzw. aus menschlichen Gehirnen. Serumalbumin, Blutgerinnungsfaktor XIII sowie das Hepatitis-B-Oberflächenantigen wurden aus menschlichem Blut gewonnen. Verschiedene Gegengifte gegen Schlangen- und Spinnengifte wurden (und werden in vielen Fällen noch heute) aus dem Blut größerer Säugetiere wie Pferde und Ziegen gewonnen. Die meisten therapeutischen Proteine werden mittlerweile jedoch durch rekombinante Verfahren hergestellt, wodurch Probleme hinsichtlich der Immunogenität, der Kontamination, der Kosten und der Verfügbarkeit in ausreichenden Mengen verringert oder beseitigt werden können.

Bei vielen anderen Proteinen zur potenziellen therapeutischen Verwendung war es ursprünglich unmög-



• **Abb. 19.2** Die Aggregation von Proteinen ist ein bedeutender physikalischer Abbaupfad. Der native Zustand eines Proteins kann geordnete Spezies bilden, die kristallin oder faserartig sind und sich zu definierten oligomeren Spezies wie Dimeren und Tetrameren oder zu amorphen Aggregaten zusammenfügen. Unter dem Einfluss verschiedener Stressfaktoren kann es zu einem teilweisen Strukturverlust kommen, sodass sich Spezies bilden, die als „molten globule state“ bezeichnet werden. Aus diesem Zustand heraus können sich wiederum ungeordnete Aggregate oder lösliche Aggregate bilden, die amyloidartige Strukturen bilden oder oberflächenaktiv werden können, sodass es zur Interaktion mit Membranen oder Behältnisoberflächen kommen kann. Native Proteine oder deren Zusammenschlüsse können ebenfalls oberflächenaktiv sein. Diese Zwischenzustände sind die häufigste Ursache für Aggregationsprobleme in Proteinpharmazeutika. Eine vollständigere Entfaltung ist selten anzutreffen, da die Zwischenzustände dominierend sind. Allerdings können auch entfaltete (denaturierte) Proteine aggregieren. Modif. nach [156]

lich, den Bedarf aus natürlichen Quellen in der nötigen Qualität (Reinheit) zu decken. Viele dieser Proteine werden heute rekombinant hergestellt. Obwohl die rekombinanten Formen zum Teil nach wie vor teuer sind, sind sie sowohl sicherer als auch in ausreichender Menge verfügbar.

19.2.2 Rekombinante proteinbasierte Pharmazeutika

Die aktuell verfügbaren proteinbasierten Arzneimittel lassen sich in mehrere Wirkstoffarten einteilen. Monoklonale Antikörper machen mit 26 % nach der Anzahl den Hauptteil der in Deutschland zugelassenen Biopharmazeutika aus. Weiterhin werden Impfstoffe (21 %), Insuline (12 %), Gerinnungsmodulatoren (7 %), Enzyme (6 %), Wachstumsfaktoren (5 %), andere Hormone (4 %), Interferone (3 %), Erythropoetine (3 %),

Wachstumshormone (2%), Geschlechtshormone (2%) sowie andere biopharmazeutische Wirkstoffe (7%) in Deutschland eingesetzt (Report „Medizinische Biotechnologie“, Boston Consulting Group, 2019). Im Folgenden werden einige repräsentative Beispiele kurz diskutiert.

Der Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) ist eine Protease zur Auflösung von Thromben, die sich an Stellen mit Koronargefäßverschluss bilden und einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall auslösen können. Die Beseitigung solcher Thromben innerhalb der ersten Stunden nach einem koronaren Ereignis kann lebensrettend sein. Die früher angewendete Therapie mit Proteinen wie Urokinase und Streptokinase war weniger spezifisch und führte häufig zu inneren Blutungen. Weil t-PA an Fibrin bindet und ein natürliches menschliches Protein ist, wirkt es spezifischer und mit allgemein weniger Nebenwirkungen. Das Protein muss in Säugetierzellkulturen produziert werden, da es in seiner natürlichen Form glykosyliert ist (s. unten). Erythropoietin (EPO) ist ein weiteres Beispiel für ein therapeutisches Protein mit dramatischem pharmakologischem Effekt. Das Protein stimuliert die Produktion roter Blutkörperchen (Erythrozyten) und wird bei einer Vielzahl von Indikationen, einschließlich der Anämiebehandlung bei Dialysepatienten, eingesetzt. Wie t-PA wird auch EPO in Säugerzellen produziert, da es korrekt glykosyliert sein muss, um optimale biologische Aktivität zu entfalten. In ähnlicher Weise werden der Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) und der Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) verwendet, um die Proliferation von hämatopoetischen Vorläuferzellen zu erhöhen, die für die Immunantwort wichtig sind und bei der Knochenmarkrekonstitution ebenso wie bei einigen Krebsarten zur Anwendung kommen.

Eine Vielzahl von **Interferonen** und **Zytokinen** ist heute in rekombinanter Form erhältlich. Interferon-beta wird verwendet, um Multiple Sklerose (MS) zu behandeln; α -Interferon wird als antivirales Arzneimittel angewendet. Auch Interleukine zählen zu den Zytokinen. Das bekannteste ist Interleukin-2, das am häufigsten zur Behandlung von Nierenzellkarzinomen eingesetzt wird. Viele Interleukine (mehr als 20 sind bekannt) werden im Hinblick auf immunologische Anwendungen erforscht. Einige weitere bemerkenswerte therapeutische Proteine umfassen die Faktor-VIII- und -IX-Gerinnungsfaktoren, die DNase zur Behandlung der zystischen Fibrose und die Glucocerebrosidase zur Enzymersatztherapie bei der Gaucher-Krankheit. Diese Beispiele sind insofern relativ „typisch“, als sie entweder auf Rezeptoren oder ihre Liganden abzielen bzw. selbst Liganden, Rezeptoren, Fragmente oder Mutanten hiervon sind. Andere therapeutische Proteine haben enzymatische Aktivitäten. In jüngerer Zeit wird die Biotech-Industrie jedoch zuneh-

mend von der Proteinklasse der Immunglobuline (Ig's) dominiert. Wenn diese Proteine eine definierte Affinität für spezifische Liganden haben, werden sie als **Antikörper** bezeichnet. Alle Immunglobuline bestehen aus zwei schweren Ketten und zwei leichten Ketten, die kovalent über Disulfidbrücken verbunden sind (Abb. 19.1). Die Ketten selbst bestehen aus zwei globulären Domänen im Fall der leichten Ketten und vier oder fünf im Fall der schweren Ketten. Jede Domäne weist eine β -Faltblatt-ähnliche Struktur auf, wobei die beiden flachen Seiten des Faltblatts ebenfalls durch Disulfidbrücken zusammengehalten werden. Die fünf verschiedenen Klassen von Immunglobulinen (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM) sind durch Unterschiede in ihren schweren Ketten definiert. Zudem gibt es zwei verschiedene Arten von leichten Ketten, Lambda und Kappa. Der N-terminale Teil der schweren und leichten Ketten variiert signifikant in drei Regionen ihrer Sequenz, die als hypervariable Regionen bezeichnet werden – ein Phänomen, das aufgrund kontrollierter genetischer Rekombinationsereignisse auf DNA-Ebene in Kombination mit somatischer Mutation auftritt. Diese hochgradig variablen Regionen orientieren sich zueinander, sodass Millionen unterschiedlicher Bindungsstellen zustande kommen, die ausreichen, um sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Konzentrationen die meisten Stoffe zu erkennen und mit hoher Affinität zu binden. Dies erzeugt eine riesige Bibliothek von rezeptorähnlichen Molekülen, die verwendet werden können, um pharmazeutische Proteine zu erzeugen, die mit praktisch jedem ausgewählten Ziel interagieren können. Dies hat zur Verwendung von Immunglobulinen als Therapeutika für erstaunlich vielfältige Anwendungen geführt. Von den fünf Immunglobulin-Klassen wird hauptsächlich der IgG-Typ eingesetzt. IgG selbst besteht aus mehreren Unterklassen mit unterschiedlichen biologischen Eigenschaften. Durch Klonierung ist es möglich, einzigartige (monoklonale) rekombinante Antikörper sowie Fragmente davon für nahezu jeden Liganden (Antigen) zu entwickeln. Obwohl die ursprüngliche Technologie für Mausantikörper entwickelt wurde, ist es heute routinemäßig möglich, Antikörper mit vollständig humaner Struktur herzustellen bzw. tierische Antikörper zu produzieren, bei denen die nichtvariablen Teile des Antikörpers denen des Menschen entsprechen (humanisierte monoklonale Antikörper, hmAbs). Obwohl IgG-Moleküle groß (150 kDa) und glykosyliert sind (was normalerweise ihre Herstellung in Säugerzellkulturen erfordert), tragen ihre einzigartige Spezifität und ihre lange Zirkulationszeit zu der zunehmenden Verwendung als Therapeutika bei.

Einige aktuell vermarktete Antikörper, einschließlich ihrer Targets und Anwendungsmöglichkeiten, sind in Tab. 19.1 aufgeführt (Stand 09/2020). Die Vielfalt an Anwendungen sichert ihre Weiterentwicklung als Therapeutika.

21 Rezepturherstellung

Einführung ... 660 | Eigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen ... 661 | Hydrate und Solvate ... 662 | Organische Salze ... 664 | Organische Ester ... 665 | Anorganische Salze ... 666 | Wirkstärkedosierte Inhaltsstoffe ... 668 | Komplexe organische Moleküle ... 669 | Fertigarzneimittel ... 673 | Aussehen und Geschmack ... 674 | Konservierungsmittel ... 675

Lernziele

- Beschreibung der allgemeinen physikalischen und chemischen Eigenschaften wichtiger Arznei- und Hilfsstoffe für die Rezepturherstellung.
- Durchführung von Äquivalenzberechnungen von Hydraten gegenüber wasserfreien Substanzen.
- Entwicklung geeigneter Verfahren für den Umgang mit hygroskopischen, sich verflüssigenden und effloreszierenden Substanzen.
- Abwägen der Vor- und Nachteile von Salzen und Estern gegenüber der Base einer Substanz, Umrechnung zwischen den Äquivalenzmengen sowie Einschätzung, welche Form des Arzneistoffs für eine spezifische Formulierung und für bestimmte klinische Effekte am besten geeignet ist.
- Beschreibung von Löslichkeits- und Kompatibilitätsproblemen anorganischer Substanzen in der Arzneimittelformulierung.
- Berechnung der erforderlichen Mengen wirkstärke-dosierter Bestandteile.
- Erkennen von Problemen bei der Verarbeitung komplexer organischer Moleküle in Formulierungen.
- Identifizierung von Problemen bei der Verwendung von Fertigarzneimitteln als Rezepturbestandteil.
- Beurteilung der Verwendung von Süßungsmitteln, Konservierungsmitteln, Farbstoffen und anderen Hilfsstoffen zur Verbesserung der Patientencompliance und zur Stabilisierung der Rezeptur.
- Anwendung und Kenntnis des Inhalts von Arzneibüchern, Monographien und Analysezertifikaten in der Rezepturherstellung.

21.1 Einführung

Die gewerbs- oder berufsmäßige Herstellung von Arzneimitteln ist nach § 13 Abs. 1 des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG) an eine Herstellungserlaubnis der zuständigen Behörde

gebunden. Ausgenommen von dieser Erfordernis sind nach Abs. 2 beispielsweise der Inhaber einer Apotheke für die Herstellung von Arzneimitteln im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs oder der Träger eines Krankenhauses (Krankenhausapotheke).

Bei der Herstellung von Arzneimitteln muss nach der Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung, ApBetrO) wiederum unterschieden werden zwischen der Einzelherstellung im Bedarfsfall (**Rezeptur**, auch Individualrezeptur oder Ad-hoc-Rezeptur, § 7 ApBetrO), der Herstellung auf Vorrat in kleineren Mengen in der Apotheke (**Defektur**, § 8 ApBetrO) und der **Großherstellung**. Diese Unterscheidung ist neben praktischen und ökonomischen Aspekten insbesondere relevant in Hinsicht auf die Zulassung von Arzneimitteln. Grundsätzlich unterliegt jedes Fertigarzneimittel, d. h. jedes Arzneimittel, das im Voraus hergestellt und zur Abgabe an den Verbraucher bestimmt ist, der Zulassungspflicht (§ 21 AMG). Eine solche Zulassung wird in der Europäischen Union im Prinzip entweder von den nationalen Behörden (in Deutschland das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) oder von der Europäischen Kommission erteilt, wobei die Koordinierung des zentralisierten Verfahrens durch die Europäische Arzneimittelagentur in Amsterdam (EMA) übernommen wird.

Rezepturmäßig in der Apotheke hergestellte Arzneimittel stellen aufgrund der Tatsache, dass diese nicht im Voraus hergestellt werden, keine Fertigarzneimittel im Sinne des AMG dar und unterliegen somit nicht der Zulassungspflicht. Die Verantwortung trägt in diesen Fällen der verschreibende Arzt bzw. der herstellende Apotheker. Wesentlich ist in dieser Hinsicht § 5 Abs. 1 und 2 AMG, der das Inverkehrbringen bedenklicher Arzneimittel verbietet. Bedenkliche Arzneimittel sind solche, bei denen nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der begründete Verdacht besteht, dass sie bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen haben, die über ein vertretbares Maß hinausgehen.

Defekturmäßig hergestellte Fertigarzneimitteln sind nach § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG von der Zulassungspflicht befreit, wenn sie

- nachweislich häufig ärztlich oder zahnärztlich verordnet
- in den wesentlichen Herstellungsschritten in der Apotheke
- in Chargengrößen bis zu 100 abgabefertigen Packungen an einem Tag
- im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden
- und zur Abgabe im Rahmen der bestehenden Apothekenbetriebslaubnis bestimmt sind.

Die Befreiung von der Zulassungspflicht und damit auch die Befreiung vom Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit für in Rezeptur oder Defektur hergestellte Arzneimittel sichert einerseits wichtige Grundfreiheiten der Heilberufe, namentlich die Therapiefreiheit des verschreibenden Arztes und die Dispensierfreiheit des herstellenden Apothekers. Andererseits muss aber die Arzneimittelqualität auch für diese Arzneimittel sichergestellt werden. Dies geschieht durch eine eingehende Prüfung der Reinheit, Form und physikalisch-chemischen Eigenschaften aller Inhaltsstoffe einer Rezeptur bzw. Defektur. Insbesondere gilt dies für Arzneistoffe (API, engl. *active pharmaceutical ingredients*), aber auch für die eingesetzten Hilfsstoffe (engl. *excipients*). Darüber hinaus muss die Herstellung sachgerecht und entsprechend den Regeln der pharmazeutischen Kunst (*lege artis pharmaciae*) erfolgen. Zudem obliegt es dem Apotheker, das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die von ihm als bedenklich eingestuft werden, abzulehnen.

Insbesondere die Rezeptur, d. h. die Einzelherstellung im Bedarfsfall, ermöglicht eine auf den einzelnen Patienten abgestimmte Therapie, sei es aufgrund Unverträglichkeit mit bestimmten in Fertigarzneimitteln enthaltenen Inhaltsstoffen (z. B. Verzicht auf Konservierung), sei es durch Bereitstellung einer kommerziell nicht verfügbaren Dosierung. Zudem ist auch aus Sicht der Katastrophenvorsorge eine reguläre Eigenherstellung von Arzneimitteln in der Apotheke wünschenswert, da so Apotheken auch in Notsituationen in der Lage sind, Arzneimittel bereitzustellen.

Arzneistoffe werden nur im Ausnahmefall als Reinstoff angewendet. Meist sind sie Bestandteil einer galenischen Formulierung, deren weitere nicht wirksame Inhaltsstoffe vielseitige pharmazeutische Funktionen haben können. Die bewusste Auswahl nicht wirksamer Inhaltsstoffe, sogenannter Hilfsstoffe, ist abhängig von den anderen Inhaltsstoffen, insbesondere dem/den Arzneistoff/en sowie der herzustellenden Arzneiform. Diese Hilfsstoffe lösen, suspendieren, verdicken oder verdünnen, emulgieren, färben oder aromatisieren

dabei den Arzneistoff und bringen die Formulierung in eine praktikable und handhabbare Form. Die Vielfalt der einsetzbaren Hilfsstoffe und ihre vielfältigen Wechselwirkungen untereinander sowie mit Arzneistoffen stellt bei jeder Formulierung eine Herausforderung dar, sowohl für den Apotheker als auch für den verschreibenden Arzt, der den Arzneistoff sowie die Arzneiform zur Applikation festlegt. Beim Design einer Formulierung bzw. Darreichungsform müssen die physikalischen, chemischen und biologischen Eigenschaften aller Arznei- und Hilfsstoffe beachtet werden. Der Arzneistoff und alle weiteren Inhaltsstoffe müssen kompatibel sein, um ein stabiles, wirksames, optisch ansprechendes, sicheres und leicht zu applizierendes Produkt herzustellen.

Info 21.1: Rezepturherstellung

Unter Herstellung versteht man das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken, das Kennzeichnen und die Freigabe. (§ 4 Abs. 14 AMG)

Eine Rezeptur ist ein Arzneimittel, das in der Apotheke im Einzelfall aufgrund einer Verordnung oder auf sonstige Anforderung einer einzelnen Person hergestellt wird. Im Gegensatz zu einem Fertigarzneimittel wird es nicht im Voraus produziert.

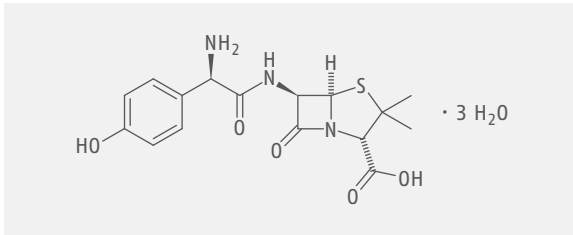
21.2 Eigenschaften von Wirk- und Hilfsstoffen

Vor der Entwicklung einer Darreichungsform ist es in erster Linie wichtig, die Eigenschaften des Arzneistoffs zu kennen. Die meisten heute verwendeten Arzneistoffe sind chemisch reine Feststoffe kristalliner oder amorpher Struktur. Die Reinheit der chemischen Substanz ist dabei die Voraussetzung für ihre Identifikation und die Evaluation ihrer chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften. Unter die **chemischen Eigenschaften** einer Substanz fallen Struktur, Form und Reaktivität. Die **physikalischen Eigenschaften** umfassen Partikelgröße, Kristallstruktur, Schmelzpunkt und Löslichkeit. Die **biologischen Eigenschaften** beschreiben die Fähigkeit des Wirkstoffs, zum Wirkort zu gelangen und eine biologische Wirkung auszulösen.

Im vorliegenden Kapitel werden die physikalischen Eigenschaften im direkten Bezug auf die Herstellung von Formulierungen diskutiert. Das schließt die Betrachtung wichtiger physikalischer Charakteristika wie mikroskopische Untersuchung, Verdampfungswärme, Schmelzpunktniedrigung, Phasenübergänge, Partikelgröße, Polymorphismus, Löslichkeit (auch in

Bezug auf Partikelgröße und pH-Wert), Membranpermeabilität, Verteilungskoeffizient, pK_a -Wert und Dissoziationskonstante, mit ein.

In den nächsten Abschnitten werden einige spezifische Formen von Arznei- aber auch Hilfsstoffen wie Hydrate und Solvate (►Kap. 21.3), organische Salze (►Kap. 21.4), Ester (►Kap. 21.5), anorganische Salze (►Kap. 21.6), wirkstärkedosierte Bestandteile (►Kap. 21.7), komplexe organische Moleküle (►Kap. 21.8) und fertige Produkte zur Verwendung in der Rezeptur (►Kap. 21.9) im Detail diskutiert.



● **Abb. 21.1** Struktur von Amoxicillin-Trihydrat (Europäische Pharmakopöe 9.0)

21.3 Hydrate und Solvate

● **Abb. 21.1** zeigt eine Struktur aus einer Monographie des Europäischen Arzneibuchs (Ph. Eur. 9.0, Amoxicillin-Trihydrat), bei der es offensichtlich ist, dass es sich um ein Hydrat handelt, da die Struktur Wasser enthält.

Je mehr Wassermoleküle als Hydrat an den Arzneistoff gebunden sind, desto mehr muss eingewogen werden, um die Arzneistoffkonzentration korrekt einzustellen, vorausgesetzt, das Hydratwasser ist nicht Teil der definierten Menge an Arzneistoff. ■ **Tab. 21.1** zeigt eine Liste von Arzneistoffen, die üblicherweise bei der Rezepturherstellung verwendet werden, und deren zulässigen Wassergehalt (nach Ph. Eur. 9.0). ● **Abb. 21.2** zeigt ein Analysezertifikat, dem der Wassergehalt entnommen werden kann.

Am Beispiel des Amoxicillins sind die durch Hydratwasser verursachten Unterschiede ersichtlich (■ **Tab. 21.1**). Das Natriumsalz des Amoxicillins enthält maximal 3% an Wasser, während Amoxicillin-Trihydrat einen Wassergehalt zwischen 11,5% und 14,5% aufweist. Ein weiteres Beispiel ist Lidocainhydrochlorid.

● **Abb. 21.2** Beispiel für ein Analysezertifikat

Analysezertifikat			
Morphinsulfat			CAS 62111-15-0
$(C_{17}H_{19}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 5 H_2O$			Lot Nr. ___ XYZ ___
Test	Grenzwerte		Ergebnisse
	Min.	Max.	
Gehalt	98,0%	102,0%	100,5%
	(wasserfrei)		
Identität	Notwendig		Entspricht
Spezifische Drehung	-107°	109,5°	108,1°
Azidität	Notwendig		Entspricht
Wassergehalt	10,4%	13,4%	12,5%
Veraschungsrückstand	Max. 0,1%		0,06%
Chlorid	Notwendig		Entspricht
Ammoniumsalze	Notwendig		Entspricht
Fremdalkaloidgehalt	Notwendig		Entspricht
Aussehen:			
weiß, fluffig, seidige Kristalle, kubische Anhäufungen von Kristallen oder weißes, kristallines Pulver	Notwendig		Entspricht
Name des Herstellers			
Adresse des Herstellers			
Telefonnummer des Herstellers			
Unterschrift der qualifizierten Person			_____

rid, welches als Monohydrat und wasserfreie Form verfügbar ist und dessen Wassergehalt bei 5,5 bis 7,0 % im Fall des Monohydrats, jedoch nur bei maximal 1,0 % bei der wasserfreien Form liegt.

21.3.1 Äquivalenzberechnungen

Wie muss die Masse des Arzneistoffs korrigiert werden, wenn Lidocainhydrochlorid-monohydrat statt Lidocain (wasserfrei) in einer Rezeptur verwendet werden soll?

- Lidocain-HCl-monohydrat:
 $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$; MW = 288,8
- Lidocain, wasserfrei:
 $C_{14}H_{22}N_2O$; MW = 234,3

Der Vergleich der beiden Molekulargewichte zeigt, dass der Faktor 1,233 für die Einwagekorrektur verwendet werden kann. Es gilt:

$$288,8/234,3 = 1,233$$

Es ist wichtig, den Wassergehalt des zu verwendenden Polymorphs von Lidocain aus dem dazugehörigen Analysezertifikat zu entnehmen. Glücklicherweise enthalten die meisten wasserfreien Pulver nur 0,2 bis 0,5 % Restfeuchte, was zu vernachlässigen ist; dies muss jedoch immer zuvor überprüft werden.

Beispiel 21.1

Auf ärztliche Verordnung sollen 100 g eines 2%igen Lidocain-Gels hergestellt werden. Hierfür können entweder 2 g Lidocain (wasserfrei) verwendet werden, oder

$$2 \text{ g} \cdot 1,233 = 2,466 \text{ g Lidocain-HCl-monohydrat}$$

Der Zusammenhang zwischen den Molekulargewichten (MW) und den Massen kann wie folgt in einer Formel dargestellt werden:

$$\frac{\text{MW Hydrat}}{\text{MW wasserfreie Substanz}} = \frac{\text{Masse Hydrat}}{\text{Masse wasserfreie Substanz}}$$

$$\frac{288,8}{234,3} = \frac{x}{2 \text{ g}}$$

$$x = 2,466 \text{ g}$$

Neben der korrekten Dosierung des Arzneistoffs gilt es bei der Herstellung und Prüfung von Arzneiformen die entsprechenden Monographien des Europäischen Arzneibuchs zu berücksichtigen. Im vorliegenden Fall müssen insbesondere die Vorgaben der Monographie „Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung“ eingehalten werden.

21.3.2 Verpacken, Lagern, Wiegen

Solvate und Hydrate müssen dicht verpackt gelagert werden, sodass weder Feuchtigkeit verloren gehen noch Feuchtigkeit aufgenommen werden kann. Generell ist es sinnvoll, alle Chemikalien in möglichst dicht ver-

■ **Tab. 21.1** Maximal erlaubter Wassergehalt ausgewählter Arzneistoffe

Arzneistoff	Wassergehalt (%)
Amoxicillin-Natrium	max. 3,0
Amoxicillin-Trihydrat	11,5–14,5
Betamethasonacetat	max. 4,0
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	max. 8,0
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	max. 10,0
Gentamicinsulfat	max. 15,0
Hydrocodonhydrogentartrat-2,5-Hydrat	7,0–12,0
Lidocain	max. 1,0
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	5,5–7,0

schlossen Behältern aufzubewahren und nur kurz für das Abwiegen zu öffnen. Bei der Lagerung ist es wichtig, das Lagergut bei der angegebenen Temperatur aufzubewahren und vor hoher Luftfeuchtigkeit zu schützen.

21.3.3 Hygroskopische, sich verflüssigende und effloreszierende Pulver

Hygroskopische Pulver neigen dazu, Feuchtigkeit aus der Luft zu absorbieren. Sich verflüssigende Pulver gehen durch Feuchtigkeitsaufnahme sogar sukzessive in eine Lösung über. Effloreszierende Pulver können ihr Kristallwasser abgeben, wodurch sie feucht oder sogar pastös werden. Beim Umgang mit solchen Substanzen muss besonders sorgfältig gearbeitet werden. In der Regel kann eine Lagerung in besonders dichten Behältnissen spätere Schwierigkeiten vermeiden helfen. In der Arzneibuchmonographie einer Substanz wird für gewöhnlich angegeben, welche Eigenschaften die Substanz hat.

Beim Abwiegen eines hygroskopischen Pulvers ist zu beachten, dass es bei einem zu langen Kontakt mit Luft zu einer Gewichtserhöhung der Substanz kommen kann. Die Einwaage sollte deshalb direkt nach der Entnahme aus dem Vorratsbehältnis erfolgen und dieses muss anschließend wieder fest verschlossen werden.

21.3.4 Wasser- und Lösemittelgehalt von Pulvern

Falls die Struktur- oder Summenformel keine Information über enthaltenes Wasser liefert, ist es wichtig, in der Monographie des Arzneibuchs nach eventuell vorhandenen Tests zu suchen, die einen Hinweis auf Was-

ser- oder Lösemittelgehalt der Substanz geben (z. B. Trocknungsverlust, Restfeuchte, im Pulver verbliebene Lösemittel).

Die Methode 2.2.32 „Trocknungsverlust“ des Europäischen Arzneibuchs (bzw. USP <731> „Loss on drying“) bezieht sich auf alle flüchtigen Bestandteile, einschließlich Wasser, die unter den in der jeweiligen Stoffmonographie angegebenen Bedingungen aus der Substanz in die Gasphase übergehen. Für Substanzen, die ausschließlich Wasser als flüchtigen Stoff enthalten, gibt es weitere Bestimmungsmethoden wie z. B. Ph. Eur. 2.5.12 „Halbmikrobestimmung von Wasser – Karl-Fischer-Methode“. Der zulässige Wassergehalt für eine Substanz kann jeweils der Arzneibuchmonographie entnommen werden. Der Trocknungsverlust kann einen großen Einfluss auf die Rezeptur haben, er sollte daher immer dem Analysezertifikat entnommen und für eventuelle Einwaagekorrekturen verwendet werden.

Während beim Trocknungsverlust alle flüchtigen Bestandteile erfasst werden, gibt es viele Substanzen, die als Hydrat vorliegen oder adsorbiertes Wasser enthalten. Folglich ist es wichtig, den Wassergehalt zu bestimmen, um die Vorschriften des Arzneibuchs zu erfüllen. Der Wassergehalt wird nach Ph. Eur. 2.5.12 oder durch andere Methoden bestimmt (Ph. Eur. 2.2.13 „Bestimmung von Wasser durch Destillation“, Ph. Eur. 2.5.32 „Mikrobestimmung von Wasser – Coulometrische Titration“, bzw. USP <921> „Water determination“).

Für alle Substanzen oder Arzneimittel gibt es Standards bezüglich der Restmenge an Lösemitteln, die möglicherweise enthalten sein können. Das Ziel dieser Standards ist es, die Restmenge der Lösemittel auf einen Gehalt zu beschränken, der die Sicherheit des Patienten gewährleistet. In den pharmazeutisch relevanten Fällen handelt es sich bei diesen Restlösemitteln um organische, flüchtige Bestandteile (inkl. Alkohole), die bei der Herstellung des Arzneimittels verwendet wurden. Allgemein werden Lösemittelreste bei normalen und praktikablen Herstellungsverfahren nicht vollständig entfernt. Der Restgehalt an Lösemitteln wird nach Ph. Eur. 2.4.24 „Identifizierung und Bestimmung von Restlösungsmitteln (Lösungsmittel-Rückstände)“ bestimmt (bzw. USP <467> „Residual solvents“).

21.4 Organische Salze

Viele Arzneistoffe zeigen als schwache Basen oder schwache Säuren nur eine geringe Wasserlöslichkeit. Daher verwendet man häufig die Salze der Arzneistoffe, um ihre Wasserlöslichkeit zu erhöhen. Natriumsalze werden häufig bei schwachen Säuren verwendet (Natriumsalicylat ist das Salz einer schwachen Säure [Salicylsäure] und einer starken Base [Natronlauge]). Als

Salz der schwachen Base Ephedrin verwendet man Ephedrinhydrochlorid, hergestellt aus Ephedrin und der starken Säure Salzsäure. Letztlich ist es auch möglich, Salze schwacher Basen (Codein) mit schwachen Säuren (Phosphorsäure) zu bilden, wie das Codeinphosphat.

Werden Salze in ein wässriges Medium gebracht, lösen sie sich, je nach Löslichkeit und pH-Wert des Mediums, zu einem gewissen Grad auf. Es ist möglich, dass sich nur ein Teil des Arzneistoffs löst und der Rest ungelöst bleibt. Das gelöste Salz liegt, in Abhängigkeit vom pH-Wert des Mediums, teilweise ionisiert und teilweise nichtionisiert vor. Normalerweise ist es der nichtionisierte Anteil des Arzneistoffs, welcher absorbiert wird und damit für den systemischen Effekt relevant ist. Zu welchem Anteil ein Arzneistoff ionisiert oder nichtionisiert vorliegt, wird von der Dissoziationskonstante bzw. dem pK_a -Wert des Stoffes und dem pH-Wert des Mediums bestimmt.

Für gewöhnlich verwendet man das Salz einer Substanz, um deren Löslichkeit zu verbessern. Zusätzlich lassen sich dadurch aber auch die Stabilität mancher Arzneistoffe sowie deren Verarbeitbarkeit im weiteren Formulierungsprozess verbessern.

Zur Dosisbestimmung ist es wichtig zu wissen, in welcher Form der Arzneistoff vorliegt. Viele Arzneistoffe sind zwar Salze, es muss jedoch darauf geachtet werden, ob sich die Dosisangabe auf das komplette Salz oder auf die freie Base bezieht. In der Ph. Eur. wird beispielsweise in der Monographie für Sitagliptin-Tabletten gefordert, dass der Gehalt bei 95,0 bis 105,0% des angegebenen Gehalts an Sitagliptin liegen muss. Sowohl für die Herstellung der Tabletten als auch für die Herstellung der Referenzlösung wird allerdings Sitagliptinphosphat-Monohydrat verwendet, sodass die Äquivalenzmenge zu Sitagliptin berechnet werden muss.

Beispiel 21.2: Fentanyl und Fentanylcitrat

Aufgrund einer Verschreibung sollen 10 ml Fentanyl-Gel (50 µg/0,1 ml) zur topischen Anwendung hergestellt werden. Wieviel Wirkstoff ist notwendig, wenn Fentanylcitrat verwendet wird?

1. $50 \text{ mg}/0,1 \text{ ml} = x/10 \text{ ml}$; $x = 5 \text{ mg}$
2. Fentanyl: MW = 336,5
Fentanylcitrat: MW = 528,6
3. $336,5/5 \text{ mg} = 528,6/x$; $x = 7,85 \text{ mg}$
4. Je mg Fentanyl werden $528,6/336,5 = 1,57 \text{ mg}$ Fentanylcitrat benötigt.

Ein weiteres Beispiel sind Diphenhydraminhydrochlorid-Kapseln nach USP. In diesem Fall wird Diphenhydraminhydrochlorid bei der Berechnung der Dosis zugrunde gelegt (► Beispiel 21.3).

24 Drug-Delivery-Systeme und innovative Arzneiformen

Einführung ... 730 | Kontrollierte Wirkstoffabgabe ... 733 | Innovative Drug-Delivery-Systeme für verschiedene Applikationswege ... 736 | Arzneistoffapplikation im zentralen Nervensystem ... 768 | Gezielte Arzneistoffapplikation (Drug Targeting) ... 770 | Applikation von Nukleinsäure-Therapeutika ... 785 | Zellbasierte Therapie und zukünftige Ansätze ... 790

Lernziele

- Definition fortgeschrittener Drug-Delivery-Systeme und Unterschiede zu traditionellen Darreichungsformen.
- Erkennen des Bedarfs für Drug-Delivery-Systeme und ihrer Vorteile bei der Verbesserung der Bioverfügbarkeit, Wirksamkeit, Sicherheit und des klinischen Ergebnisses von Arzneistoffen.
- Erkennen von Chancen und Herausforderungen bei der Entwicklung neuer Drug-Delivery-Systeme sowie der Bedeutung eines patientenzentrierten Produktdesigns.
- Unterscheidung zwischen kontrollierter und modifizierter Wirkstofffreisetzung.
- Klassifikation kinetischer Profile bei der kontrollierten Wirkstofffreisetzung und Erkennen der Vorteile der verschiedenen Profiltypen.
- Differenzierung und Diskussion der unterschiedlichen Applikationswege sowie der spezifischen Charakteristika der verschiedenen Drug-Delivery-Systeme, die für verschiedene Routen entwickelt wurden.
- Kenntnis des Prodrug-Ansatzes und seines Nutzens.
- Diskussion des Drug-Targetings für bestimmte Organe, Gewebe, intrazelluläre Organellen und Moleküle sowie des klinischen Potenzials einer gezielten Wirkstoffabgabe.
- Identifizierung der grundlegenden Merkmale nukleinsäurebasierter Therapien (z. B. Gen-, Antisense-Wirkstoffe) und Diskussion der damit verbundenen Darreichungsstrategien.
- Kenntnis der jüngsten Fortschritte und Herausforderungen bei der Verabreichung biologischer Wirkstoffe, wie z. B. Nukleinsäuren, Proteine, Gene, sowie zellbasierter Therapien.

24.1 Einführung

Im Laufe des 20. Jahrhunderts wurde umfangreiches Wissen erarbeitet und vielfältige Technologien entwickelt, um die Verabreichung von Arzneimitteln sicherer und effektiver zu gestalten. Der heutigen Generation von Pharmazeuten, medizinischem Fachpersonal und Ingenieuren stehen daher vielfältige Strategien zur Verfügung, die die Entwicklung von Darreichungsformen mit optimierter Wirkstofffreigabe und verbesserten therapeutischen Ergebnissen ermöglichen. Bei der Entwicklung von Fertigarzneimitteln (drug product design) werden wissenschaftliche Prinzipien, Technologien, Werkzeuge, technische Ansätze und sogar einige „Kunstgriffe“ genutzt, um letztlich bessere klinische Ergebnisse zu erzielen.

Das vorliegende Kapitel organisiert und integriert aus der Perspektive eines Produktentwicklers die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse anhand der verschiedenen Verabreichungswege und diskutiert ihre Anwendung anhand zugelassener und von Ärzten und Patienten erfolgreich eingesetzter bzw. verwendeter Produkte. Das Ziel dieses Kapitels ist dabei, die vielfältigen den Drug-Delivery-Systemen (DDS) zugrunde liegenden Konzepte zu erkennen und zu verstehen. Dies soll durch die Diskussion der Konzepte für das Design von Arzneimitteln unter Verwendung physikalischer, chemischer, mathematischer und biologischer Prinzipien erreicht werden. Zusätzlich werden wissenschaftliche Strategien und technische Ansätze zur kontrollierten Freisetzung und zum Targeting von pharmazeutischen Wirkstoffen erörtert. Auch Zukunftsperspektiven, beispielsweise in Bezug auf patientenorientiertes Arzneimitteldesign, und einige Herausforderungen im Zusammenhang mit der Applikation biologischer Wirkstoffe werden besprochen.

Info 24.1: 温故而知新 – „Erlerne das Neue, indem du das Bekannte überprüfst“

Diese alte pädagogische Regel von Konfuzius legt den Fokus auf das Gewinnen „neuer Erkenntnisse durch das Studium bekannten Materials“ und betont, man solle „das Unbekannte durch das Bekannte kennenlernen“.

In diesem Sinne soll dieses abschließende Kapitel einerseits eine praktisch orientierte Zusammenfassung darstellen und andererseits Fallstudien zu Wirkstofffreisetzung und -Targeting zur Verfügung stellen. Die Anwendung und Integration der verschiedenen Konzepte, die in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellt wurden, wird dabei im Vordergrund stehen.

24.1.1 Definition fortschrittlicher Drug-Delivery-Systeme

Arzneistoffmoleküle (d.h. der aktive pharmazeutische Inhaltsstoff, API), die von einem Patienten eingenommen werden, üben in der Regel durch Interaktion mit spezifischen Rezeptormolekülen am Wirkort eine biologische Wirkung aus. [1] Falls der Wirkstoff nicht mit einer in Hinsicht auf maximale therapeutische Wirkung und minimale Nebenwirkungen optimierten Geschwindigkeit und Konzentration am Zielort (d.h. dem Ort der therapeutischen Wirkung) abgegeben wird, kann die Effizienz einer Therapie beeinträchtigt werden. [1] Häufig sind jedoch die Hürden für eine optimale und zielgerichtete Wirkstofffreisetzung so hoch, dass ein prinzipiell wirksamer Arzneistoff nicht effektiv angewendet werden kann. Traditionelle Darreichungsformen dienen vielen Zwecken, darunter der Erleichterung der Medikamentenverabreichung und der Verbesserung der Wirkstoffabgabe. Beispiele hierfür sind Injektionen, orale Formulierungen (Lösungen, Suspensionen, Tabletten, Kapseln) sowie topisch angewandte Cremes und Salben. Leider sind die meisten traditionellen Darreichungsformen nicht in der Lage, alle der nachfolgend aufgeführten Aufgaben zu erfüllen:

1. Ermöglichen einer angemessenen Wirkstoffabsorption und des Erreichens des Wirkort,
2. Verhindern einer unspezifischen Wirkstoffverteilung (Nebenwirkungen) sowie von vorzeitigem Metabolismus und Elimination,
3. Abgleich der Wirkstoffzufuhr mit den Dosisanforderungen. [1]

Daher sind gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen „fortschrittlichere“ Drug-Delivery-Systeme sowie alternative Applikationswege erforderlich, um den Herausforderungen bei der Verabreichung von

Medikamenten zu begegnen und die Arzneimitteltherapie zu verbessern. [1, 2]

In den 1950er und 1960er Jahren wurden erste Versuche zur Weiterentwicklung traditioneller Darreichungsformen unternommen; angestrebt wurde eine langanhaltende Wirkstofffreisetzung bei oral verabreichten Arzneiformen. [3] Die sogenannte Spansule-Kapsel, die von Smith Kline und French Laboratories entwickelt wurde und die mit hunderten winziger, beschichteter Arzneistoffpellets gefüllt war, kann als erster Vertreter dieser neuen Arzneiformen betrachtet werden [1]. Während diese Pellets durch den Magen-Darm-Trakt (GIT) wanderten, löste sich die Beschichtung auf und der Wirkstoff wurde freigesetzt. Durch Anpassung des Pelletdurchmessers konnte das Freisetzungsprofil des Wirkstoffs angepasst werden. In den 1960er Jahren begannen Wissenschaftler, Polymere für die Wirkstofffreisetzung zu verwenden, sowie einen systematischen Produktentwicklungsansatz anzuwenden, der die Konzepte Pharmakokinetik, biologische Grenzfläche und Kompatibilität kombinierte. [4] Nanopartikel wurden seit den 1970er Jahren für die Wirkstofffreisetzung eingesetzt. Transdermale Drug-Delivery-Systeme erschienen in den 1980er Jahren und in den 1990er Jahren wurden transepitheliale Delivery-Modelle entwickelt. Die phänomenalen Fortschritte auf dem Gebiet der Biotechnologie und Molekularbiologie in den 1980er und 1990er Jahren haben die industrielle Herstellung biologischer Wirkstoffe (Biologika, Biopharmazeutika) ermöglicht. Diese größeren Arzneistoffmoleküle umfassen Verbindungen wie Peptide, Proteine, Antisense-Oligonukleotide und siRNA und haben weitere Herausforderungen in Hinsicht auf die Entwicklung von DDS mit sich gebracht.

Info 24.2: Fortschrittliche Wirkstoffabgabesysteme

Fortschrittliche Drug-Delivery-Systeme werden definiert als Formulierungen oder Vorrichtungen, die den Wirkstoff an bestimmten Stellen im Körper mit kontrollierter Geschwindigkeit freisetzen. Es handelt sich in der Regel um komplexe Systeme, die fortschrittliche Technologien für eine konstante, pulsatile oder bioresponsive Wirkstofffreigabe beinhalten. [2] Häufig handelt es sich um Kombinationsprodukte aus Arzneiform und Device.

24.1.2 Verabreichung „größerer“ Arzneistoffmoleküle

Biologika sind zwar hochwirksam, jedoch aufgrund ihres hohen Molekulargewichts, ihrer hohen Wasserlöslichkeit und ihrer Instabilität schwer zu verabreichen. Aufgrund der Entwicklung verschiedenster bio-

logischer Wirkstoffe variabler Größe, deren Molekulargewichte von hunderten bis zu Millionen von Dalton (Da) reichen können, konvergieren die traditionellen Größenklassen von „kleinen“ und „großen“ Wirkstoffen zunehmend.

Auch hinsichtlich der Erforschung und Regulierung niedermolekularer und biologischer Wirkstoffe kann eine zunehmende Annäherung beobachtet werden, insbesondere nach den Fortschritten in der Entwicklung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (antibody-drug conjugates, ADC) und anderer komplexer Arzneistoffe. Immer mehr Technologieplattformen und Produktdesignkonzepte werden sowohl auf kleine als auch auf große Moleküle angewendet.

Die im vorliegenden Werk dargestellten Prinzipien der Wirkstoffabgabe sowie Produktdesignkonzepte gelten sowohl für Biologika als auch für niedermolekulare Therapeutika. In diesem Kapitel wird vor allem auf die Anwendung dieser Prinzipien bei Biologika eingegangen. Detailliertere Diskussionen finden sich in exzellenten Lehrbüchern und Referenzen zur pharmazeutischen Biotechnologie (► Weiterführende Literatur).

24.1.3 Regulatorische Herausforderungen und wirtschaftliche Chancen

Neue Verabreichungstechnologien werden oft angewendet, um die Wirksamkeit bereits zugelassener Wirkstoffe zu verbessern; in manchen Fällen gelingt dies sogar für Wirkstoffe, die zuvor in klinischen Studien unter Verwendung traditioneller Darreichungsformen versagt haben. Solche neuen Produkte sind in der Regel keine Generika oder Biosimilars, sondern innovative Produkte, da sie unterschiedliche und verbesserte Profile der Wirkstofffreisetzung, -absorption, -verteilung, -verstoffwechslung und -ausscheidung (ADME) aufweisen. [3, 5] Allerdings sind dabei noch regulatorische Details zu klären, z. B. die Definition der Bewertung und des Exklusivitätsschutzes für ähnliche DDS, die denselben Wirkstoff enthalten. Dies wird eine interessante Frage für zukünftige Biologika und Konjugate sein, die häufig mehrere fortschrittliche Technologien zur Wirkstofffreisetzung einsetzen.

Für die Entwicklung fortschrittlicher Technologien zur Wirkstofffreisetzung gibt es auch wirtschaftliche Beweggründe. [6] Im Jahr 2009 hatten zielgerichtete Drug-Delivery-Systeme den größten Marktanteil (ca. 50 Milliarden US-Dollar), gefolgt von Formulierungen mit kontrollierter Freisetzung (ca. 45 Milliarden US-Dollar). Während orale DDS derzeit etwa die Hälfte des Marktes für die Verabreichung von Arzneistoffen ausmachen, wird erwartet, dass der Anteil pulmonaler, transdermaler und nanoskaliger DDS in Zukunft wachsen wird.

Ein großer Vorteil innovativer Drug-Delivery-Systeme ist, dass sie Schwankungen des Wirkstoffspiegels im Plasma, wie sie z. T. bei herkömmlichen Darrei-

chungsformen beobachtet werden, vermeiden und die Wirkstoffkonzentration im therapeutischen Bereich konstant halten; dies ermöglicht letztlich wirksamere Therapien mit weniger Nebenwirkungen. Dies kann zu einer geringeren Dosierungshäufigkeit und dadurch zu einer erhöhten Compliance beim Patienten führen. [2, 9]

Auf der anderen Seite haben innovative Drug-Delivery-Systeme auch Nachteile. Im Vergleich zu herkömmlichen Formulierungen sind sie häufig teurer in der Entwicklung und in der Herstellung. Manchmal werden neue Materialien eingesetzt, die eine unbekannte Toxizität, Unverträglichkeiten oder unerwünschte Abbauprodukte aufweisen können. Einige innovative DDS sind invasiv und erfordern einen chirurgischen Eingriff für ihre Einbringung in bzw. Entfernung aus dem Körper.

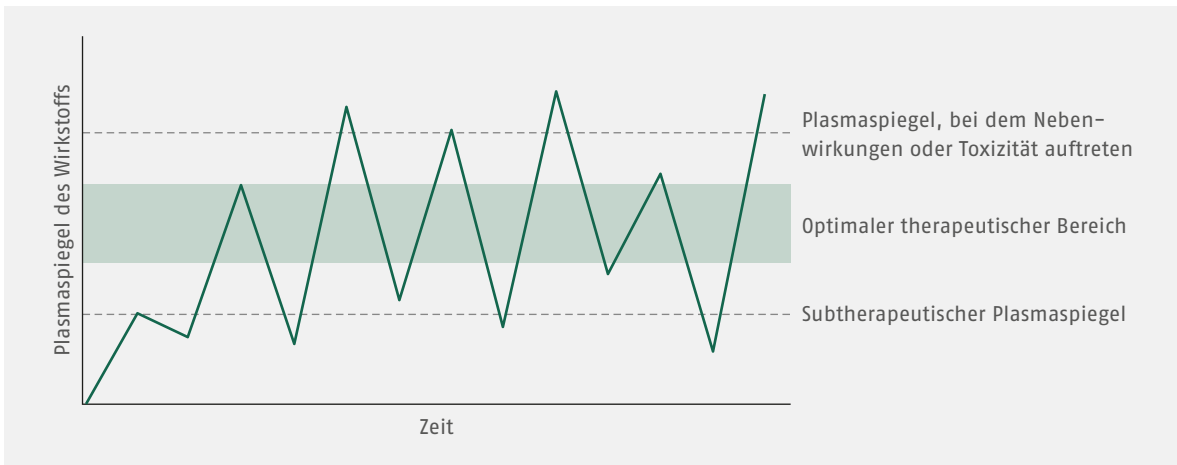
24.1.4 Patientenzentriertes Arzneimittel-design

Fortschrittliche Drug-Delivery-Systeme zielen darauf ab, die Beschränkungen der konventionellen Verabreichung von Medikamenten bei Verwendung traditioneller Darreichungsformen zu überwinden:

1. Erreichen einer verbesserten Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit innerhalb des therapeutischen Index,
2. reduzierte Nebenwirkungen,
3. verbesserte Patientenakzeptanz oder Compliance. [4]

Die ersten beiden Faktoren sind pharmazeutisch von grundlegender Bedeutung, eine verbesserte Patientencompliance ist jedoch gleichermaßen wichtig. Es wird geschätzt, dass Patienten fast eine Milliarde Verschreibungen pro Jahr nicht korrekt einnehmen, was zu einer erheblichen Anzahl von Krankenhausaufenthalten und Einweisungen in Pflegeheime führt. [6] Folglich kann eine verbesserte Patientencompliance durch die Entwicklung „benutzerfreundlicher“ Drug-Delivery-Systeme, die einfach zu applizieren sind und eine geringere Einnahmefrequenz erfordern, erreicht werden.

Viele Darreichungsformen wurden unter Berücksichtigung patientenorientierter Ansätze entwickelt, z. B. Technologien zur Geschmacksmaskierung für pädiatrische Patienten, orale Desintegrationstabletten für geriatrische Patienten sowie patientenzentriertes Design der Verpackung sowie der Kennzeichnung. In dem Maß wie die Gesundheitsversorgung selbst patientenzentrierter wird, sollte sich auch das Arzneimittel-design stärker am Patienten orientieren. Da immer mehr Technologien und Problemlösungen entwickelt werden, ist das Ziel des Produktdesigns die Optimierung der Produktwirksamkeit, -sicherheit, -qualität und -erschwinglichkeit im Sinne des Patienten unter Verwendung der am besten geeigneten Technologie. Die Arzneimittelentwicklung fokussiert insbesondere



● **Abb. 24.1** Sägezahnprofil der Plasmakonzentration eines Arzneistoffs bei wiederholter Applikation einer konventionellen Darreichungsform sowie optimales therapeutisches Profil, das mit kontrollierter Wirkstoffabgabe erreicht werden kann

auf die effiziente Behandlung von Krankheiten, berücksichtigt aber die spezifischen Bedürfnisse der Patienten, insbesondere von speziellen Bevölkerungsgruppen wie älteren und pädiatrischen Patienten, oft nur unzureichend. [7, 10, 11] Daher sollten die Bedürfnisse der Patienten von Anfang an im Mittelpunkt der Produktgestaltung und -entwicklung stehen. FDA, EMA und ICH haben verschiedene Richtlinien herausgegeben, die die Verwendung von Ergebnissen aus Patientenbefragungen fördern, sodass die Bedürfnisse der Patienten bereits in frühen Phasen Einfluss auf das Produktdesign haben. [12–14]

24.2 Kontrollierte Wirkstoffabgabe

Bei der oralen Verabreichung von Arzneiformen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung bleibt die Plasmakonzentration des Wirkstoffs nicht konstant, sondern zeigt ein „Sägezahn“-Profil, bei dem die Wirkstoffkonzentration bei wiederholter Applikation zwischen einem Maximum und einem Minimum schwankt (● Abb. 24.1). Infolgedessen kann die Wirkstoffkonzentration entweder zu hoch ansteigen, was zu toxischen Nebenwirkungen führt, oder auf subtherapeutische Konzentrationen abfallen. Um in einer solchen Situation einen korrekten therapeutischen Plasmaspiegel konstant aufrechtzuerhalten, müssen bessere Dosierungsschemata ermittelt und eingestellt werden. Bei Medikamenten mit kurzer Halbwertszeit ist eine häufigere Dosierung erforderlich, was oft zu einer schlechten Patientencompliance führt. Das ursprüngliche Konzept der „kontrollierten“ Verabreichung von Arzneimitteln besteht daher darin, Arzneimittel entweder lokal oder systemisch mit einer vorgegebenen Rate freizusetzen, um unerwünschte Schwankungen der Wirkstoffkonzentrationen im Plasma oder idealerweise am Wirkort zu vermeiden. [15]

Info 24.3: Kontrollierte Abgabe von Arzneistoffen vs. modifizierte Freisetzung

Die kontrollierte Abgabe von Arzneistoffen ist definiert als die Wirkstoffabgabe in den Körper mit einer vorgegebenen Rate. [16] Die kontrollierte Abgabe von Arzneimitteln bietet daher eine gewisse Kontrolle über die Konzentration der Arzneistoffe im Körper: zeitlich, räumlich oder beides.

Die kontrollierte Wirkstoffabgabe sollte nicht mit der modifizierten Wirkstofffreisetzung (z. B. verlängerte oder verzögerte Freisetzung) verwechselt werden, da Erstere die Wirkstoffkonzentration im Zielgewebe oder in den Zielzellen kontrolliert, während Letztere auf den Ort der Wirkstofffreisetzung beschränkt ist. Das ultimative Ziel sowohl der modifizierten Wirkstofffreisetzung als auch der kontrollierten Wirkstoffabgabe ist die Aufrechterhaltung kontrollierter und optimierter therapeutischer Blut- oder Gewebekonzentrationen über einen längeren Zeitraum.

Die Entwicklung eines vollständig „kontrollierten“ Drug-Delivery-Systems als ultimatives Ziel stellt ein ideales Konzept dar und erfordert deshalb die Berücksichtigung und Integration vieler Faktoren, wie der physiko-chemischen Eigenschaften des Arzneistoffs bzw. der Formulierung, des gewünschten Freisetzungsmechanismus, der Biokompatibilität, des Applikationsweges, der Möglichkeit des Targetings, der Zeitdauer der Therapie (akut/chronisch) und vor allem des Zustands des Patienten und der Art der Erkrankung. Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Therapie für unterschiedliche Patienten sind entscheidend für die erfolgreiche Entwicklung von Drug-Delivery-Systemen. [1, 2]

Im Idealfall sollte ein Drug-Delivery-System für die kontrollierte Arzneistoffabgabe inert, biokompatibel, mechanisch belastbar und anwendungsfreundlich sein, eine hohe (ausreichende) Arzneistoffdosis enthalten, die ungewollte Freisetzung des Arzneistoffs verhindern, einfach zu applizieren und ggf. zu entfernen sein und zuletzt auch leicht herzustellen und ggf. zu sterilisieren sein. Insbesondere aufgrund vielfältiger gegenseitiger Abhängigkeiten ist es nicht einfach, all diese Anforderungen in einem einzigen DDS zu vereinen. Aufgrund der Schwierigkeit, die Arzneistoffabgabe vollständig zu kontrollieren, werden für die Produkte häufig auch die Bezeichnungen „Arzneiformen mit modifizierter Wirkstoffabgabe“ oder „fortschrittliche DDS“ anstelle der Bezeichnung „kontrollierte DDS“ verwendet.

Info 24.4: Regulatorische Definitionen von Arzneiformen mit modifizierter Wirkstoffabgabe

Der Begriff „kontrollierte Freisetzung“ wird von den Regulierungsbehörden selten zur Beschreibung eines bestimmten Produkts verwendet. Es besteht jedoch ein Unterschied zu herkömmlichen Produkten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. Nach Ph. Eur. und USP [17] kann zwischen Arzneiformen mit verlängerter Freisetzung (extended release) und verzögerter Freisetzung (delayed release) unterschieden werden. Von der Ph. Eur. und der FDA wird auch der allgemeinere Begriff der veränderten Freisetzung verwendet. [18]

- **Sofortige Freisetzung:** Ermöglicht die Auflösung des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt, ohne dass die Auflösung oder Absorption des Wirkstoffs bewusst verzögert oder verlängert werden soll.
- **Verlängerte Freisetzung:** Produkte mit verlängerter Freisetzung sind so formuliert, dass der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum nach der Einnahme verfügbar ist. Dies ermöglicht eine Reduzierung der Einnahmehäufigkeit im Vergleich zu einem Medikament, das als konventionelle Darreichungsform (z. B. als Lösung oder sofort freisetzen- de Darreichungsform) vorliegt.
- **Verzögerte Freisetzung:** Freisetzung eines Wirkstoffs (oder mehrerer Wirkstoffe) zu einem anderen Zeitpunkt als unmittelbar nach der oralen Verabreichung.
- **Veränderte Freisetzung:** Die Eigenschaften der Wirkstofffreisetzung in Bezug auf den zeitlichen Verlauf und/oder den Ort sind so gewählt, dass bestimmte therapeutische oder praktische Ziele erreicht werden, die mit herkömmlichen Darreichungsformen nicht erreichbar sind. Zu den festen oralen Darreichungsformen mit veränderter Freisetzung gehören sowohl verlängert als auch verzögert freisetzen- de Arzneimittel.

24.2.1 Profile für die kontrollierte Freisetzung von Arzneimitteln

Die Profile der Wirkstofffreisetzung aus einem kontrolliert freisetzen- den DDS lassen sich in drei Typen einteilen: Freisetzung nullter Ordnung, variable Freisetzung und bioresponsive Freisetzung (● Abb. 24.2). [2, 4]

Freisetzung nullter Ordnung. Die Freisetzung von Arzneistoffen nach nullter Ordnung ist konstant und hält die Plasmakonzentration des Arzneistoffs über einen längeren Zeitraum auf relativ gleichem Niveau. Da das typische „Sägezahn“-Profil vermieden wird, sinkt das Risiko toxischer Spitzen der Plasmakonzentration und gleichzeitig auch die Gefahr subtherapeutischer Plasmaspiegel.

Variable Freisetzung. Die Freisetzung von Arzneistoffen wird über eine variable Kinetik gesteuert, um den Plasmaspiegel den zirkadianen Rhythmen anzupassen, natürliche Biorhythmen zu simulieren oder anderen klinischen Anforderungen gerecht zu werden. Beispielsweise kann das Freisetzungsprofil durch eine episodische Erhöhung der Wirkstoffkonzentration und eine anschließende „Ruhephase“ gestaltet werden, in der der Wirkstoffspiegel unter die minimale therapeutische Konzentration fällt. Es kann auch ein kontrolliertes veränderliches oder pulsierendes Profil (Auslöseimpulse zu vorgegebenen Zeitpunkten) realisiert werden. Die variable Freigabe wird in Situationen eingesetzt, in denen wechselnde Plasmaspiegel erforderlich sind. Zum Beispiel ist bei Bluthochdruck der Blutdruck in der Nacht niedriger, steigt aber in den frühen Morgenstunden an, sodass am frühen Morgen maximale Wirkstoffkonzentrationen erforderlich sind. Eine ähnliche Situation findet sich beim nächtlichen Asthma, bei dem die Bronchokonstriktion nachts zunimmt.

Bioresponsive Freisetzung. Die Freisetzung von Arzneistoffen wird durch biologische Reize ausgelöst, z. B. durch Veränderungen des pH-Werts, der Temperatur oder der Konzentration bestimmter biologisch aktiver Substanzen. So kann beispielsweise bei hohen Blutzuckerspiegeln die Freisetzung von Insulin aus einem DDS ausgelöst werden.

24.2.2 Mechanismen der kontrollierten Wirkstofffreisetzung

Um ein gewünschtes Freisetzungsprofil zu realisieren, werden verschiedene Freisetzungsmechanismen bei der Entwicklung fortschrittlicher DDS eingesetzt [2, 4]:

1. diffusionsgesteuerte Freisetzung,
2. auflösungsgesteuerte Freisetzung,
3. osmosegesteuerte Freisetzung,
4. mechanisch kontrollierte Freisetzung,
5. bioresponsive kontrollierte Freisetzung.