

1 Einführung

Einige traditionelle Arzneizubereitungen, wie Tees und Pflanzenextrakte, werden auch heute noch eingesetzt. Viele moderne Arzneiformen ermöglichen jedoch die Optimierung von Therapien, z. B. beim Einsatz empfindlicher Arzneistoffe wie Insulin als Injektionszubereitung, siehe **Abb. 1.1**.

1.1 Bedeutung der Arzneiformenlehre

1

DEFINITION

Pharmazie oder **Arzneikunde** ist die Wissenschaft von den Arzneistoffen (Pharmaka) und der Technik der Arzneiherstellung.

Die Pharmazie ist eine multidisziplinäre Wissenschaft. Naturwissenschaften wie Physik, Chemie und Biologie sowie medizinische Kenntnisse liefern die Grundlagen für die Forschung nach Vorkommen, Entwicklung, Herstellung, Wirkung, Prüfung und Lagerung von neuen Arzneistoffen.

Um aus einem Arzneistoff ein Arzneimittel oder Medikament zu machen, das der Patient zu dem gewünschten Therapieerfolg anwenden kann, bedarf es einer Arzneiformung unter Zusatz von Hilfsstoffen.

MERKE

Die Arzneiformenlehre befasst sich in erster Linie mit der Verarbeitung und Formung von Arzneistoffen zu einzeldosierten oder nichtdosierten, gebrauchsfertig verpackten Arzneizubereitungen, den sog. Darreichungsformen.

Arzneistoffe werden im Arzneimittelgesetz als **Wirkstoffe** bezeichnet, da sie als biologisch aktive Substanzen die wirksamen Bestandteile der Arzneiform ausmachen. Das Fach Arzneiformenlehre ist auch unter dem Namen **Pharmazeutische Technologie** oder **Galenik** bekannt. Technologie ist ganz allgemein die Lehre von den naturwissenschaftlichen Gesetzmäßigkeiten der Produktionsprozesse. Die Fachbezeichnung Pharmazeutische Technologie wird daher vermehrt für die wissenschaftliche und ökonomische Aufarbeitung von Arznei- und Hilfsstoffen eingesetzt. Galenik ist die traditionelle, auf die Antike zurückgehende Fachbezeichnung, die bevorzugt für die Arzneimittelherstellung als Rezepturen gebraucht wird (Kasten).



○ Abb. 1.1 Arzneiformen im Wandel

Herstellung von Arzneizubereitungen im Wandel der Zeiten

Der Name Galenik geht auf den römischen Arzt Claudius Galenus zurück, der um 130 n. Chr. in Pergamon geboren wurde. C. Galenus sammelte das medizinische Wissen aus der Zeit der antiken Kulturen Griechenlands und Ägyptens, darunter ca. 500 verschiedene Arzneimittel, und gab den Schriften des Griechen Hippokrates (um 400 v. Chr.) ihre führende Stellung zurück, die erst im 16. Jahrhundert durch Paracelsus durchbrochen wurde.

Im christlichen Europa des Mittelalters (500–1500 n. Chr.) wurden arzneikundliche Texte in den Klöstern gesammelt und niedergeschrieben. In Italien entstanden im 11. und 12. Jahrhundert die ersten Arzneimittelabgabestellen (Apotheken). Im 16. Jahrhundert geriet durch Paracelsus die antike Vier-Säfte-Theorie (Krankheit durch Ungleichgewicht der Körpersäfte) ins Wanken, und es wurde die Chemiatrie begründet, die Vorläuferin der pharmazeutischen Chemie. Die erste amtliche deutsche Vorschriftensammlung (Pharmacopoe) von Valerius Cordus erschien ebenfalls im 16. Jahrhundert als Dispensatorium in Nürnberg. Breiten Raum nahmen damals die Arzneiformen Pillen und Sirupe ein.

Den Grundstein für heute noch bestehende chemisch-pharmazeutische Fabriken legten um 1830 die Apotheker Riedel in Berlin und Merck in Darmstadt mit der kommerziellen Herstellung von pflanzlichen Reinsubstanzen. Damit begann im ausgehenden 19. Jahrhundert die Großherstellung von Arzneimitteln in der Pharmaindustrie.

Die weiterhin notwendige Herstellung in der Apotheke ist bis heute stark zurückgegangen, hat sich allerdings auch in völlig neue Richtungen entwickelt. So haben einige Apotheken sich zunehmend als Hersteller für sterile Zytostatikarezepturen etabliert. Einige Apotheken bieten im Rahmen der Belieferung von Heimen zudem das Stellen/Verblistern von Arzneimitteln an. Zudem ist der Herstellungsumfang einer Apotheke auch von ihrem „Einzugsgebiet“ abhängig. Zum Beispiel ist in der Nähe einer Hautarztpraxis die apothekeneigene Herstellung meist recht umfangreich.

Ein Teilgebiet der Arzneiformenlehre ist die **Biopharmazie**. Sie befasst sich mit der Frage, welche Einflüsse die Arzneiform auf Art, Stärke und Dauer der Wirkung eines Arzneistoffs ausübt. Früher sah man die Arzneimittelherstellung vorwiegend unter dem Aspekt der Formgebung, der leichten Einnehmbarkeit und der genauen Dosierung. Biopharmazeutische Erkenntnisse zeigen, dass z. B. wirkstoffgleiche Tabletten oder Kapseln auch bei gleicher Einnahmedosis keinesfalls immer die gleiche therapeutische Wirksamkeit besitzen. Die Grundlagen der Biopharmazie sind in ► Kap. 1.5 beschrieben.

1.2 Begriffe und Definitionen

Einige Begriffe, die im Zusammenhang mit Arzneimitteln häufig vorkommen, werden im Folgenden kurz erläutert.

■ DEFINITION

Nach § 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) sind **Arzneimittel** Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen oder tierischen Körper Krankheiten zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen. Weitere Funktionen von Arzneimitteln können entsprechend der Gesetzesdefinition die Veränderung körperlicher/seelischer Zustände, die Bekämpfung von Krankheitserregern und der Ersatz von körpereigenen Stoffen sein.

1

Im medizinischen Sprachgebrauch heißen diese Arzneimittelgruppen, welche für die Arzneiformenlehre von Bedeutung sind:

- Therapeutika (heilen, lindern),
- Prophylaktika (verhüten),
- Diagnostika (erkennen).

Arzneimittel sind oder als solche gelten unter anderem auch Desinfektionsmittel, Körperersatzflüssigkeiten und Blutkonserven.

Herausgenommen aus dem AMG sind die ärztlichen Geräte, Instrumente, sterile Einmalartikel, Implantate, Verbandstoffe und weitere Produkte mit vorwiegend physikalischer Wirkung zur Anwendung am Menschen. Diese Artikel unterliegen als sog. Medizinprodukte seit 1994 dem Medizinproduktegesetz (MPG).

Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung sind im Europäischen Arzneibuch aufgeführt. Sie müssen eine geeignete Qualität zur Herstellung aller Darreichungsformen aufweisen, für die sie verwendet werden.

Nach den Grundregeln der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation) wurde im pharmazeutisch-technologischen Sprachgebrauch die Definition Ausgangsstoff eingeführt.

Ausgangsstoffe sind Stoffe, die als Wirk- oder Hilfsstoffe in unveränderter oder veränderter Form zur Herstellung von Arzneimitteln eingesetzt werden. Es dürfen nur Ausgangsstoffe verwendet werden, deren ordnungsgemäße Qua-

lilität festgestellt ist. Das AMG versteht unter Stoffen allerdings nicht nur chemische Elemente und Verbindungen, sondern z. B. auch Pflanzenbestandteile.

Wirkstoffe sind therapeutisch wirksame aktive Stoffe, die dazu bestimmt sind, bei der Herstellung von Arzneimitteln als arzneilich wirksame Bestandteile verwendet zu werden. Synonyme für den Begriff Wirkstoff sind die Bezeichnungen Arzneistoff, arzneilich wirksame Substanz bzw. arzneilich wirksamer Bestandteil.

Hilfsstoffe werden zur Herstellung und Formung von Arzneimitteln oder zur Unterstützung oder Regelung der Arzneimittelwirkung eingesetzt. Meistens handelt es sich um inaktive Stoffe, die in der verwendeten Menge keine unmittelbare pharmakologische Wirkung haben sollen (was aber nicht generell zutrifft). Hilfsstoffe als Träger und Formgebungssubstanzen sind Flüssigkeiten (wie Wasser, Ethanol, Öle) oder Feststoffe (wie Stärke, Talkum, Cellulose, Milchezucker und andere Zuckerarten) sowie plastische, fettähnliche Trägerstoffe (wie Salben- und Suppositoriengrundlagen). Den Träger für die Wirkstoffe bezeichnet man in flüssigen Zubereitungen als Vehikel und in festen sowie halbfesten Darreichungsformen als Grundlage.


HINWEIS

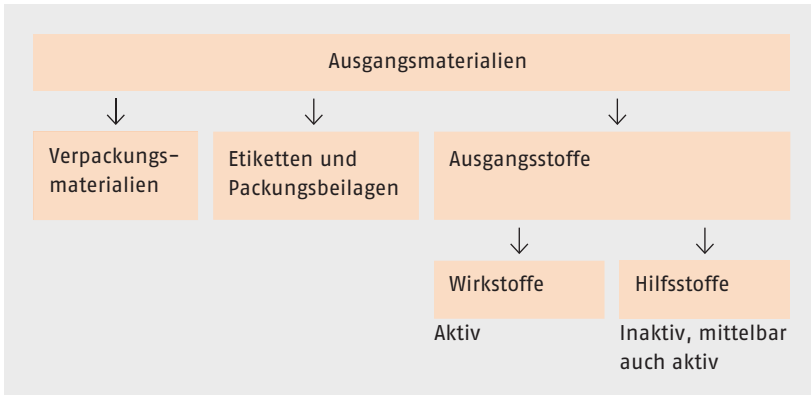
Die Abgrenzung zwischen Wirk- und Hilfsstoffen ist nicht immer eindeutig, da einige Hilfsstoffgruppen eine mittelbare oder indirekte Wirkung auf den therapeutischen Effekt zeigen bzw. Unverträglichkeitsreaktionen oder Allergien auslösen können.

Aus diesem Grund wurde die Angabe aller Bestandteile (auch Hilfsstoffe) für die Kennzeichnung/Formulierung der Gebrauchsinformationen von Fertigarzneimitteln nach AMG sowie für Rezepturarzneimittel nach ApBetrO eingeführt.

Zu der Gruppe von mittelbar aktiven Hilfsstoffen zählen u. a.:

- Konservierungsmittel in Augentropfen, Injektionslösungen, Salben,
- Antioxidanzien zur Verhinderung stabilitätsmindernder Einflüsse von Luft-sauerstoff,
- Hilfsstoffe für Risikopatienten, z. B. Zuckeraustauschstoffe als Süßungsmittel für Diabetiker, Lactose bei Lactoseintoleranz oder Gluten bei Patienten mit Zöliakie/Sprue
- Hilfsstoffe mit galenischer Wirkungsbeeinflussung, z. B. für magensaftunlösliche Überzüge, zur Verzögerung oder Beschleunigung der Löslichkeit von Wirkstoffen,
- Hilfsstoffe, die in kleineren Mengen zur Arzneimittelherstellung verwendet werden wie Netzmittel, Lösungsvermittler, Emulgatoren, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Aromastoffe, zugelassene Süßstoffe und Farbstoffe.

Verpackungsmaterialien oder Verpackungen sind Behältnisse, äußere Umhüllung, Etiketten und Packungsbeilagen. Sie werden wie in  Abb. 1.2 dem übergeordneten Begriff **Ausgangsmaterialien** unterstellt.



○ Abb. 1.2 Definition von Stoffen und Materialien zur Herstellung von Arzneimitteln

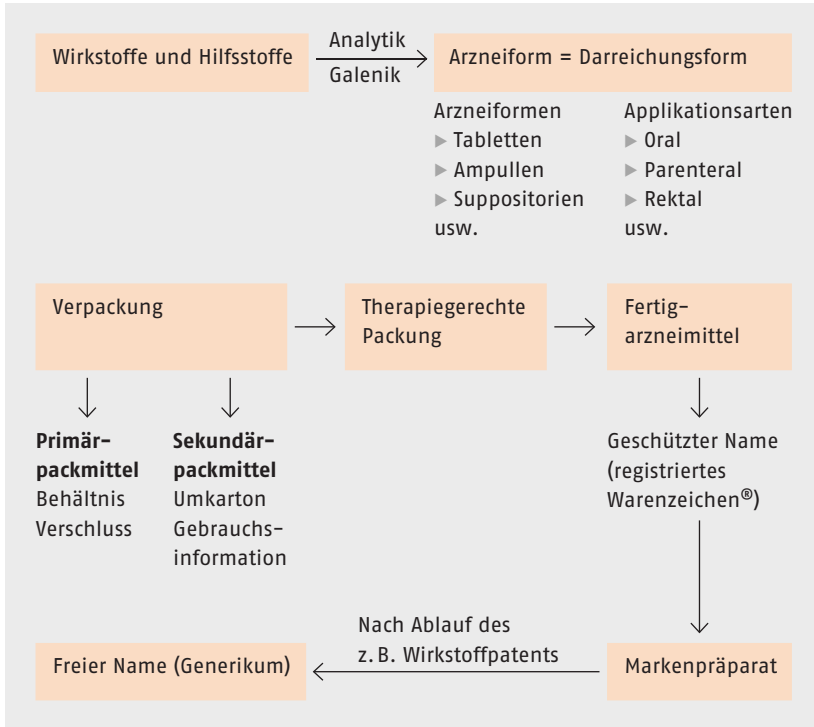
Packmittel werden nach ihrer Bedeutung nochmals unterteilt, und zwar in solche, die als Behältnis mit dem Inhalt in Berührung stehen (**Primärpackmittel**) und solche, die als äußere Umhüllung und der Kennzeichnung dienen (**Sekundärpackmittel**).

Fertigarzneimittel sind auf Vorrat in stets gleich bleibender Qualität gefertigt. Sie werden in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Verpackung in den Verkehr gebracht und müssen so beschaffen sein, dass sie weder im Lagerzeitraum noch im Anwendungszeitraum nachteilige Veränderungen erfahren. Weiteres zur Haltbarkeit von Fertigarzneimitteln ▶ Kap. 24

Arzneispezialitäten sind im herkömmlichen Sprachgebrauch Markenpräparate, die einen geschützten Namen tragen. Die Patentlaufzeit beginnt bereits in der Entwicklungsphase und beträgt insgesamt 20 Jahre. Danach kann jeder Hersteller unter Nutzung des Wettbewerbsvorteils (keine Forschungskosten) aus einem geschützten Wirkstoff ein **Generikum** (Nachfolgepräparat) preiswerter herstellen (○ Abb. 1.3). Beispiel: Das Fertigarzneimittel Aspirin[®]-Tabletten (Bayer) enthält als Wirkstoff 500 mg Acetylsalicylsäure. Den gleichen Wirkstoff in gleicher Menge enthält das Fertigarzneimittel einer Nachahmerfirma unter dem Freinamen Acetylsalicylsäure 500 Tabletten.

Qualität ist nach AMG die Beschaffenheit eines Arzneimittels, die bestimmt wird durch Identität, Gehalt, Reinheit und sonstige chemische, physikalische und biologische Eigenschaften sowie durch das Herstellungsverfahren. Sie wird durch das gültige Arzneibuch und andere Vorschriften festgelegt.

Darüber hinaus muss die Herstellung, Lagerung und Prüfung von Arzneimitteln jeweils dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen.



○ Abb. 1.3 Begriffe und Definitionen zu Arzneimitteln

1.3 Fachliteratur zur Arzneimittelherstellung

Bedeutende Regelwerke zur Arzneimittelherstellung stellen das amtliche Arzneibuch und der Deutsche Arzneimittel-Codex (DAC) dar, die auch in jeder Apotheke in jeweils aktueller Version vorhanden sein müssen (○ Abb. 1.4).

1.3.1 Amtliches Arzneibuch

Das Arzneibuch besteht aus drei Büchern, dem Deutschen Arzneibuch (DAB), dem Europäischen Arzneibuch (Pharmacopoea Europaea, Ph. Eur.) und dem Homöopathischen Arzneibuch (HAB). Es ist eine nach § 55 AMG vom Bundesministerium für Gesundheit bekannt gemachte Sammlung anerkannter, rechtsverbindlicher pharmazeutischer Regeln über die Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Das Arzneibuch enthält auch Vorschriften über die Beschaffenheit von Behältnissen und Umhüllungen.

Aufbereitungsarbeiten für eine ständige Angleichung des Arzneibuchs an die jeweiligen wissenschaftlichen Erkenntnisse leisten für das DAB die Deutsche Arzneibuch-Kommission und für das HAB die Homöopathische Arzneibuch-Kommission. Die Ph. Eur., die in Straßburg vom Europarat in Englisch



○ Abb. 1.4 Arzneibücher und DAC

und Französisch herausgegeben wird, wird in Zusammenarbeit mit den deutschsprachigen Ländern Österreich und Schweiz von der Redaktionskonferenz ins Deutsche übersetzt und textgleich in den drei Ländern eingesetzt.

Die Ausgaben des jeweils gültigen, amtlichen Arzneibuchs gliedern sich wie folgt in das

- **Deutsche Arzneibuch (DAB)**, ein Ringordner mit jährlichen Überarbeitungen und Fortschreibungen der Jahreszahl (DAB 2012).
- **Europäische Arzneibuch (Ph. Eur.)**, 5. Ausgabe (Grundwerk von 2011 Ph. Eur. 7.0), zusammen mit den in loser Folge herausgegebenen Nachträgen (z. B. 8. Nachtrag 7.8). Das Europäische Arzneibuch ist mit seinen zwei gebundenen Bänden wesentlich umfangreicher als das nationale Arzneibuch (DAB).