



Einführung in die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und in die Qualitätssicherung

Prof. Dr. Harald G. Schweim, Dr. Janna K. Schweim M. Sc.

Dieses Kapitel gibt – wie der Titel besagt – eine Einführung in die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und in die Qualitätssicherung. Im Rahmen dieses Lehrbuchs kann es dabei nur einen Überblick über rechtliche und regulatorische Aspekte bei der Beantragung von Arzneimittelzulassungen in Europa und über die verschiedenen Zulassungsverfahren geben, sowie über relevante Gesetze und Anforderungen, die zu beachten sind, informieren. Es behandelt außerdem u. a. die Anforderungen an die modernen elektronischen Verfahren, die Abgrenzungsfragen, die Qualität, die Sicherheit und Wirksamkeit sowie Biosimilars, Biopharmazeutika, traditionelle pflanzliche Arzneimittel und Orphan Drugs. Im zweiten Teil des Kapitels werden die modernen Anforderungen an ein Qualitätsmanagementsystem abgehandelt.

1.1 Allgemeines, Richtlinien und Entwicklung

1.2 Qualitätsmanagement



● Abb. 1.1 Zeitungsanzeige für Heroin im Jahr 1901

1.1 Allgemeines, Richtlinien und Entwicklung

1.1.1 Arzneimittel

Definition

Arzneimittel bestehen grundsätzlich aus den Stoffen (Wirk- und Hilfsstoffe) und der Arzneimittelinformation. Sie sind – bis auf zu besprechende Ausnahmen – entweder auf ärztliche Verordnung oder Wunsch des Patienten in Apotheken hergestellte Rezeptur-arzneimittel (für einen zum Zeitpunkt der Herstellung bekannten Patienten) oder Fertigarzneimittel (für einen zum Zeitpunkt der Herstellung unbekanntem Patienten), die im Voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in den Verkehr gebracht werden, oder andere zur Abgabe an Verbraucher bestimmte Arzneimittel, bei deren Zubereitung in sonstiger Weise ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt oder die, ausgenommen in Apotheken, gewerblich hergestellt werden.

Historie

Die Herstellung und Anwendung von Arzneimitteln hat lange Tradition. Sie nimmt ihren Ursprung in der Therapie der Schamanen, der Pflanzenheilkunde, der Volksheilkunde, usw. Die Produktion war in der Hand von Heilkundigen, wodurch der Therapiepraktizierende und Arzneiwarenhändler als ein Individuum auftrat.

Die erste „Arzneimittelgesetzgebung“, mit u. a. der Trennung von Arzt und Apotheker, wurde 1241 von Kaiser Friedrich II¹ mit dem **Edikt von Salerno**² verordnet. Ärzte durften fortan keine Apotheke besitzen oder daran beteiligt sein. Apotheken durften Arzneimittel herstellen und deren Preise waren staatlich festgelegt. Der Apotheker unterlag dabei einer Kontrolle durch Ärzte. Aus Mangel an analytischen Möglichkeiten wurde die Herstellung von komplexeren Arzneimitteln, wie z. B. „Theriak“³, als öffentliche, mehrtägige Zeremonie in Anwesenheit höchster Autoritäten mit großem Schaugepränge begangen, auch im Sinne einer frühen Form der Qualitätssicherung und Fälschungsbekämpfung, weil gewissenlose Händler das teure Opium durch aufgeschlammte Holzasche ersetzt hatten. Mit den Jahren war die Zutatenliste auf bis zu 300 Inhaltsstoffe (aus heutiger Sicht als Hauptbestandteil das teure Opium) angewachsen und die Herstellung erforderte eine ausgeklügelte, an magische Riten erinnernde Vorgehensweise. Wegen der aufwendigen Zubereitung und der Kostbarkeit der Ingredienzien war Theriak nur für Vermögende erschwinglich.

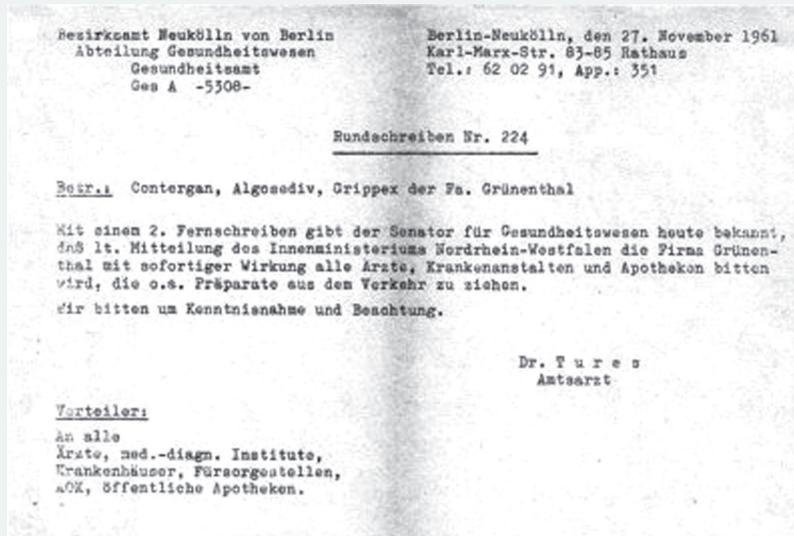
Partywissen

Theriak

Rezepturen für Theriak finden sich in medizinischen und pharmakologischen Lehrbüchern noch bis in das 19. Jahrhundert. Als eine von vielen Rezepturen sei hier diejenige der vierten Auflage der Preußischen Pharmakopöe von 1827 zitiert: „*Nimm abgeschauften Honig sechs Pfund [2160 g]. Nachdem er etwas erwärmt worden mische hinzu gepulvertes, in einer hinreichenden Menge Malagawein aufgelöstes Opium eine Unze [30 g]. Dann setze hinzu: gepulverte Angelikawurzel sechs Unzen [180 g], virginische Schlangenzwurzel vier Unzen [120 g], Baldrianwurzel, Meerzwiebel, Zittwerwurzel, Zimmtcassia, von jedem zwei Unzen [60 g]. Kleine Kardamomen, Myrrhe, Gewürznelken, krystallisiertes schwefelsaures Eisen, die in Pulver gebracht worden, von jedem eine Unze [30 g]. Es werde eine braune Latwerge, welche an einem kühlen Orte vorsichtig aufbewahre. Anmerkung: Eine Unze [30 g] dieser Latwerge enthält ungefähr fünf Gran [0,3 g] gepulvertes Opium.“*

In Deutschland wurden vom 14. Jahrhundert an, beginnend in den Städten, Apotheken über **Apothekenordnungen** überwacht. Am Ende des 17. Jahrhunderts wurden auch die ersten verbindlichen, amtlichen **Arzneibücher** herausgegeben.

Die Herstellung der ersten **synthetischen Arzneimittel** begann zu Beginn des 19. Jahrhunderts, wodurch auch die ersten pharmazeutischen Betriebe entstanden.



○ Abb. 1.2 Historisches Dokument, Information der Fachkreise zu Contergan im Jahr 1961

Mit der fortschreitenden Industrialisierung kam es schließlich dazu, dass die Produktion pharmazeutischer Fertigarzneimittel ausschließlich in den Betrieben erfolgte, und damit bedurfte die Herstellung auch einer gesetzlichen Regelung.

Wissen

Das älteste, heute noch verwendete, synthetische Arzneimittel ist das Heroin

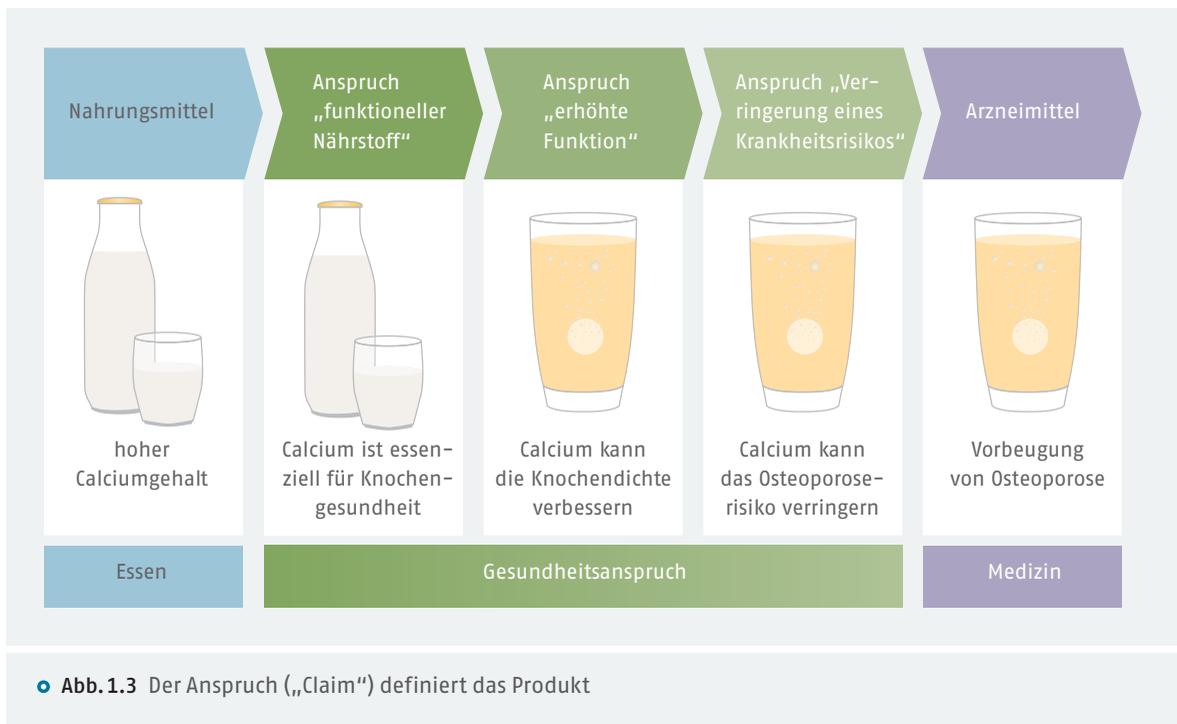
Etwa 1893 befasste sich der Chemiker und Pharmazeut Felix Hoffmann mit der Acetylierung von Morphin, die direkt zu Heroin (Diacetylmorphin) führte. Bayer ließ sich dafür am 27. Juni 1898 den Markennamen „Heroin“ schützen. Heroin wurde in einer Werbekampagne in zwölf Sprachen als ein oral einzunehmendes Schmerz- und Hustenmittel vermarktet. Es wurde außerdem bei etwa 40 weiteren Indikationen angewendet, z. B. Bluthochdruck, Lungenerkrankungen, Herzerkrankungen, zur Geburts- und Narkoseeinleitung sowie als „nicht süchtig machendes Medikament“ gegen die Entzugssymptome von Morphin und Opium. 1904 wurde erkannt, dass Heroin noch stärker und schneller als Morphin abhängig macht. Ab etwa 1910 wurde in den USA die von Heroin ausgehende Gefahr erkannt. Es folgte der Erlass von Verbotsgesetzen, zuerst in einzelnen Bundesstaaten. Später, auf der ersten Opiumkonferenz 1912, wurde zum ersten Mal ein staatenübergreifendes Verbot diskutiert. 1931 gab Bayer dem politischen Druck nach und stellte die

Produktion ein. In der Bundesrepublik Deutschland wurde Heroin bis 1958 legal verkauft. Es wurde anschließend im Betäubungsmittelgesetz verboten. Der medizinische Einsatz von Heroin ist heute – seit 2009 auch wieder in Deutschland – unter strengen Auflagen erlaubt, in Großbritannien ist Heroin als Schmerzmittel verschreibungsfähig.

Im Jahr 1901 wurde nach der kaiserlichen Verordnung in Deutschland der Verkehr mit Heilmitteln Regelungen unterworfen, aufgrund derer die Arzneimittel auf den freien Markt kommen konnten. Für Arzneimittel waren „Geheimrezepturen“ (**Geheimmittel**)⁴ möglich und es gab – anders als über die Arzneibücher – keine Qualitätsvorgaben oder Anforderungen für die eingesetzten Stoffe oder an die Ausbildung der Hersteller.

Mit dem **Opiumgesetz** aus dem Jahr 1929 wurden weitere rechtliche Bestimmungen festgelegt. Bis zum Jahr 1961 gab es in Deutschland keine umfassende bundesgesetzliche Regelung. 1961 wurden die Herstellungsleitung, die Kennzeichnungspflicht und die Prüfung geregelt. Die dokumentierte Prüfung der Arzneimittel war ein besonderer Fortschritt. Das Gesetz wurde durch den **Contergan-Skandal** (► Kap. 20.1) „überrollt“ und daher mehrfach ergänzt und geändert, um es den neuen Anforderungen an die Arzneimittelsicherheit und auch dem technischen Fortschritt in der Untersuchung von Arzneimitteln anzupassen.

Mit den Entwicklungen der industriellen Möglichkeiten der Arzneimittelproduktion nahm der Arznei-



• Abb. 1.3 Der Anspruch („Claim“) definiert das Produkt

mittelverbrauch von 1961 bis Mitte der 70er Jahre um 400 % zu. Damit rückte der Vergleich zwischen der **Nutzwirkung** und den **Nebenwirkungen** eines Arzneimittels immer mehr in den Fokus. Dadurch wurden so tiefgreifende Änderungen des Arzneimittelrechts notwendig, dass sich der Bundestag für ein gänzlich neues Arzneimittelgesetz entschied. Nach einer langen Bearbeitungszeit konnte ein **neues Arzneimittelgesetz** 1976 geschaffen und 1978 in Kraft gesetzt werden.

Das **Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (AMG)**⁵ erklärt als oberstes Ziel („Spätfolge“ des Contergan-Skandals) die **Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit**. Weiterhin wurden **Generika**⁶, die bisher nicht vom AMG erfasst waren, zulassungspflichtig. Zur kontinuierlichen Erfassung von Arzneimittelrisiken wurde eine Überwachung des Arzneimittelverkehrs eingeführt. Da nicht alle Risiken von Arzneimitteln ausgeschlossen werden können, wurde eine **verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers (pU)** eingeführt. Diese bedeutet, dass der pU bereits durch das erlaubte Inverkehrbringen des Arzneimittels, dessen Anwendung mit Risiken verbunden sein kann, eine unvermeidliche, abstrakte Gefährdung der Anwender herbeiführt und zum Schadensersatz verpflichtet ist, sobald sich diese Gefährdung realisiert.

Ein häufiges Problem ist die Beurteilung **Zulassungspflicht** „JA“ oder „NEIN“ in **Abgrenzungsfragen**⁷ zu anderen Produktgruppen wie **Lebensmittel**, **Kosmetika**, **Medizinprodukten** u. v. a. m. Da in den Augen vieler Hersteller die Zulassung aufwendig und teuer ist, versucht man, sie durch Ausweichen in andere Produkt-

gruppen zu umgehen. Das Thema kann hier nur angerissen werden, aber die folgende Abbildung (• Abb. 1.3) illustriert, wie sich über den **Anspruch (Claim)**⁸ ein Produkt z. B. vom Lebensmittel zum Arzneimittel wandeln kann. Auch die Abgrenzung zu Kosmetika oder Medizinprodukten⁹ ist nicht immer einfach. In allen diesen regulatorischen Feldern kommt es immer wieder zu umfänglichen Rechtsauseinandersetzungen über die korrekte Zuordnung.

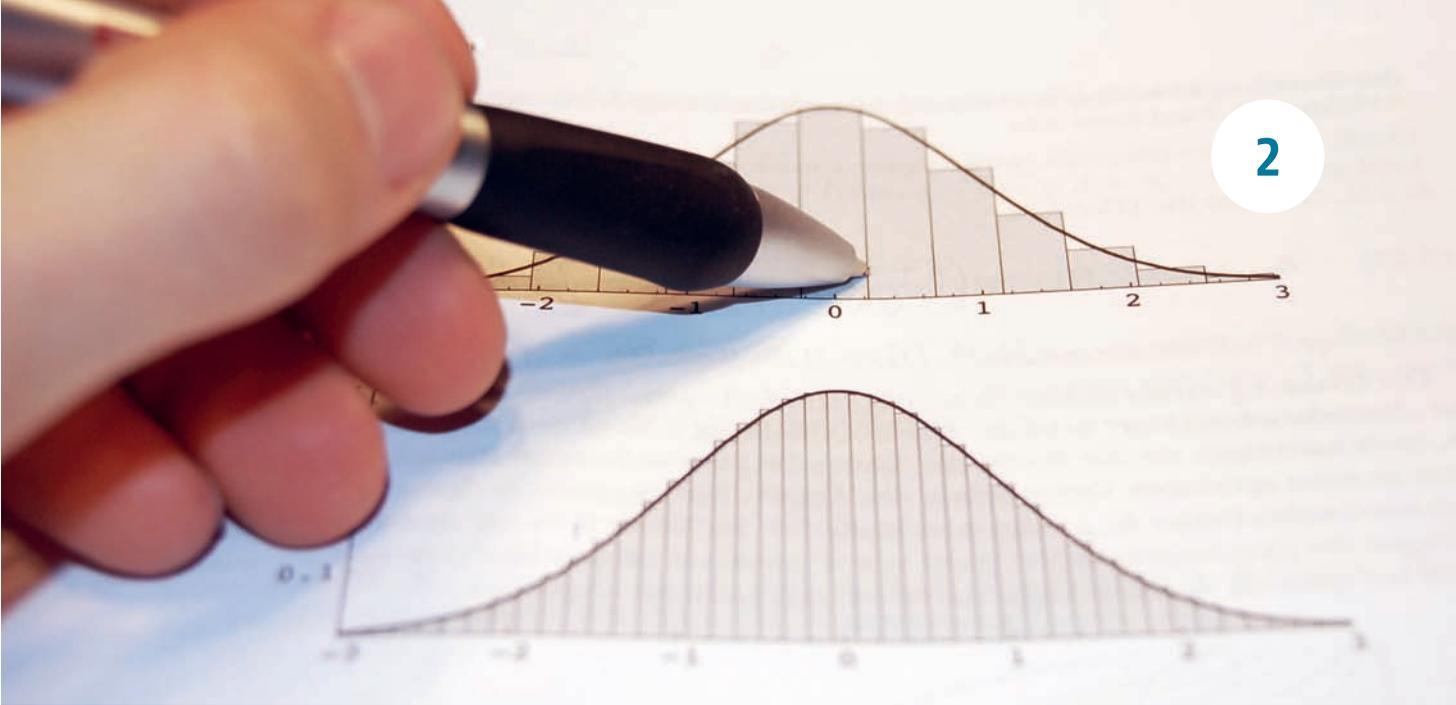
Deswegen hat die **Zweifelsfallregelung**¹⁰ eine übertragende regulatorische Bedeutung:

Merke

„In Zweifelsfällen, in denen ein Erzeugnis unter Berücksichtigung aller seiner Eigenschaften sowohl unter die Definition von „Arzneimittel“ als auch unter die Definition eines Erzeugnisses fallen kann, das durch andere gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt ist, gilt diese Richtlinie.“¹¹ Im Klartext heißt dies, dass die strengen, arzneimittelrechtlichen Vorschriften, sprich die Einstufung als Arzneimittel, stets Vorrang genießen.

Haftung für Arzneimittel

Zulassungspflichtig sind nur **Fertigarzneimittel (FAM)**. Den wesentlichen Unterschied zwischen Fertig- und Rezepturarzneimitteln stellt für den Patienten das Schutzniveau im Schadensfall dar. Für **Rezepturarznei-**



Statistische Methoden zur Planung und Auswertung

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Statistische Methoden sind unverzichtbar in der modernen Forschung, Entwicklung und Qualitätssicherung. Beispiele aus dem Bereich der Fehlerrechnung, der klassischen und statistischen Versuchsplanung sowie der Qualitätskontrolle sollen im Folgenden verdeutlichen, dass die beschriebenen Methoden wertvolle **Arbeits- und Entscheidungshilfen** darstellen. Sie sind daher integrierender Bestandteil von Arzneibüchern.

2.1 Fehlerrechnung

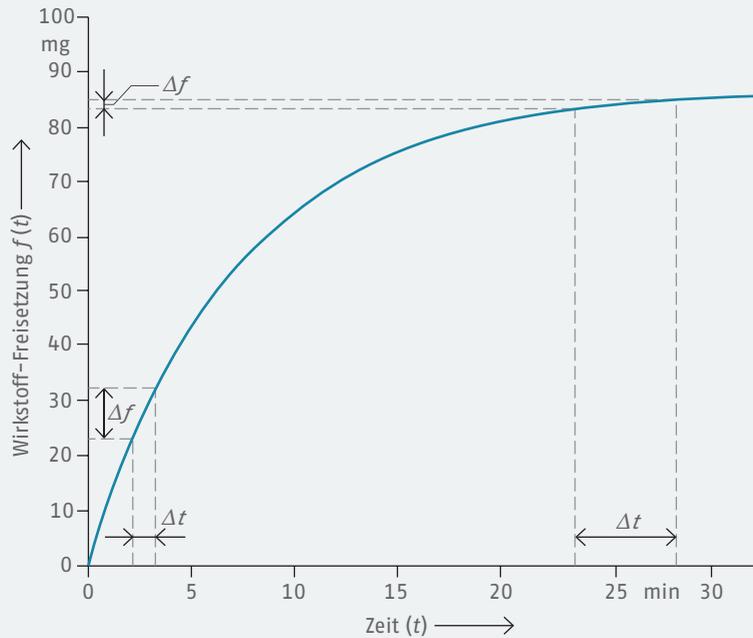
2.2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung

2.3 Statistische Prüfverfahren

2.4 Bioäquivalenzprüfungen

2.5 Inprozess-Kontrolle

2.6 Endprüfungen



• Abb. 2.1 Fehlerfortpflanzung. Messfehler Δt und Auswirkung auf die Funktion $f(t)$: Δf

Das Kapitel „Statistische Methoden zur Planung und Auswertung“ von Versuchsergebnissen kann in diesem Rahmen höchstens einen kleinen Einblick in dieses aus der modernen Forschung, Entwicklung und Qualitätssicherung nicht mehr wegzudenkende Fachgebiet geben. Beispiele aus dem Bereich der Fehlerrechnung, der klassischen und statistischen Versuchsplanung sowie der Qualitätskontrolle sollen im Folgenden verdeutlichen, dass die beschriebenen Methoden wertvolle Arbeits- und Entscheidungshilfen darstellen. Eine wesentliche Einsicht dürfte in der Feststellung liegen, dass eine 100%ige Sicherheit eines Ergebnisses oder einer Aussage praktisch immer in unerreichbarer Ferne liegt. Trotzdem erlauben die verfügbaren statistischen Methoden, **Aussagen** über die Sicherheit eines **Produkts zu quantifizieren**. Es erstaunt deshalb nicht, dass diese Methoden integrierender Bestandteil von Arzneibüchern sind.

2.1 Fehlerrechnung

Mess- und Beobachtungsfehler. Als Messfehler bezeichnet man einen auf mangelnder Präzision des Messinstrumentes beruhenden Fehler, z. B. ungenaue oder sogar falsche Eichung des Geräts. Da ein solcher Fehler regelmäßig, d. h. systematisch auftritt, wird er auch als systematischer Fehler bezeichnet. Wird ein Instrument abgelesen, so entsteht ein Beobachtungsfehler oder Ablese-

fehler, welcher sich nicht vermeiden lässt. Sehr deutlich wird dies, wenn beim Ablesen einer Digitalanzeige, z. B. einer Digitalwaage, die letzte Ziffer schwankt und deshalb nicht genau ablesbar ist. Dieser nicht vermeidbare Fehler wird als zufälliger statistischer Fehler bezeichnet. Weitere zufällige Fehler können durch unkontrollierbare zufällige Einflüsse während des Messvorganges hervorgerufen werden.

Wesentliche Ziffern. In der Praxis begnügt man sich im Allgemeinen mit der Angabe von drei wesentlichen bzw. zuverlässigen Ziffern. Bei Angabe von mehr als drei Ziffern muss überprüft werden, ob sie sinnvoll ist oder nur ein genaues Resultat vortäuscht.

Fehlerfortpflanzungsgesetz. Je nach funktionellem Zusammenhang können die Fehler der einzelnen Messgrößen mehr oder weniger stark in eine Auswertung eingehen. Wie aus • Abb. 2.1 ersichtlich, ist zur Erfassung des exakten Wirkstoff-Freigabeprofiles wichtig, die freigesetzte Wirkstoffmenge zu Beginn häufig und zu exakten Zeiten zu bestimmen. Zu späteren Zeiten im flachen Kurvenabschnitt ist es nicht mehr notwendig, häufige Messungen durchzuführen. Der exakte Zeitpunkt einer späteren Messung, wenn ca. 100% des Wirkstoffs freigesetzt sind, ist ebenfalls weniger wichtig.

Nach C.F. Gauß werden die Fehler der einzelnen Einflussgrößen quadratisch addiert. Bei dieser Addition werden die Fehler gewichtet. Der Gewichtungsfaktor lässt sich aus dem mathematischen Zusammenhang der Ein-

flussgröße bzw. Variablen x_i ermitteln und entspricht dem Quadrat der 1. Ableitung nach x_i . Mit der 1. Ableitung geht als Gewichtungsfaktor die Steilheit der Funktion ein. **Abb. 2.1** zeigt deutlich, dass ein Messfehler Δt zu verschiedenen Messzeiten zu verschiedenen Bestimmungseffekten Δf der Funktion $f(t)$ führt.

Damit das Gauß'sche Fehlerfortpflanzungsgesetz anwendbar ist, muss vorausgesetzt werden, dass die Messgrößen oder statistisch gesprochen die Zufallsgrößen \bar{x}_i normal verteilt sind.

2.2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung

2.2.1 Klasseneinteilung und graphische Darstellung

Angenommen eine bestimmte Messung, z. B. die Messung der Gleichförmigkeit einzelner Tablettenmassen, wird $n = 30$ -mal durchgeführt. Dabei unterscheiden sich die Messwerte nur zufällig voneinander und können klassiert werden. Zu diesem Zweck unterteilt man die Spannweite der gefundenen Resultate, d. h. die Differenz zwischen dem größten und kleinsten Messwert, im Allgemeinen in identische Intervalle. Im folgenden Beispiel der Massenverteilung einer 100-mg-Tablette wurde eine Klassenbreite (Intervall) von 1 mg gewählt. Fällt ein Wert genau auf den Grenzwert zwischen zwei Klassen, wird dieser Wert zur Hälfte der oberen und zur Hälfte der unteren Klasse zugeordnet. Bei der Klasseneinteilung wird die kontinuierliche Variable, z. B. die Tablettenmasse, in eine diskrete Messgröße umgewandelt. Diese diskrete Messgröße entspricht wertmäßig der Mitte des Klassenintervalls, d. h. dass beispielsweise alle Messgrößen des Intervalls 100,0 mg bis 101,0 mg den diskreten Messwert 100,5 mg zugeordnet bekommen. Im Gegensatz dazu kann eine Messgröße auch direkt diskret anfallen, z. B. die Messgröße Augenzahl beim Würfelspiel. Die in **Tab. 2.1** aufgeführten Messresultate entsprechen dem unveränderten Protokoll (**Urliste**) der Messresultate.

Zur Ermittlung der Spannweite wurden in **Tab. 2.1** die kleinste und die größte Tablettenmasse hervorgehoben. Die Spannweite R beträgt $104,8 \text{ mg} - 96,8 \text{ mg} = 8 \text{ mg}$. Im Allgemeinen sind ca. 10 Klassen als Feineinteilung sinnvoll. Bei diesem Beispiel bieten sich 9–10 Klassen mit einer einheitlichen Klassenbreite von 1 mg an. In **Tab. 2.2** sind die Klassenintervalle und die gezählten Häufigkeiten in Form einer **Strichliste** zusammengestellt. Als Resultat einer graphischen Darstellung bei gleichen Klassenbreiten erhält man eine **Häufigkeitsverteilung** in der Form eines Histogramms.

Ein **Histogramm** kann auf der Basis der absoluten oder relativen Häufigkeit (**Abb. 2.2**) erstellt werden.

Tab. 2.1 Urliste der Massen von 30 Tabletten (in mg)

99,2 / 99,1 / 100,2 / **104,8** / 100,3 / 101,8 / 96,8 / 99,8 / 103,9 / 99,8
99,3 / 97,8 / 97,0 / 102,5 / 100,4 / 102,3 / 99,9 / 104,0 / 98,0 / 97,6
101,7 / 101,9 / 100,3 / 100,0 / 101,3 / 101,3 / 100,0 / 102,3 / 100,3 / 100,1

$$\bar{x}_2 = 100,46 \text{ mg}; s_1^2 = 3,96 \text{ (mg)}^2$$

2.2.2 Normalverteilte Messwerte

Die Angabe der Strichliste und der Klasseneinteilung entspricht einer gewissen Datenreduktion. Für die Praxis ist wichtig, dass die meisten Messwerte normalverteilt sind, d. h. dass die relativen Häufigkeiten ungefähr einer Gauß'schen Häufigkeitsverteilung (Normalverteilung) gehorchen. Diese Tatsache erlaubt eine zusätzliche Datenreduktion, da zur Beschreibung der Normalverteilung zwei Angaben genügen, nämlich Mittelwert μ und Standardabweichung σ (**Abb. 2.3**). Die Summe aller relativen Häufigkeiten (Fläche unter der Kurve) ergibt 100 % (alle möglichen Ereignisse). Der Mittelwert μ entspricht approximativ dem arithmetischen Mittelwert \bar{x} der 30 gemessenen Tablettenmassen. Die Varianz σ^2 entspricht dabei ungefähr der Varianz s^2 der 30 Tablettenmassen (Stichprobe!).

Bei der standardisierten Normalverteilung wird der Ursprung des Koordinatensystems mit dem Mittelwert μ der Verteilung gleichgesetzt. Man erhält als Konsequenz Häufigkeitsangaben (Wahrscheinlichkeiten) über positive und negative Abweichungen vom Mittelwert μ . Anstelle der Variablen x in **Abb. 2.3** steht dann die normierte Variable $z = (x - \mu)/\sigma$ (**Abb. 2.8**).

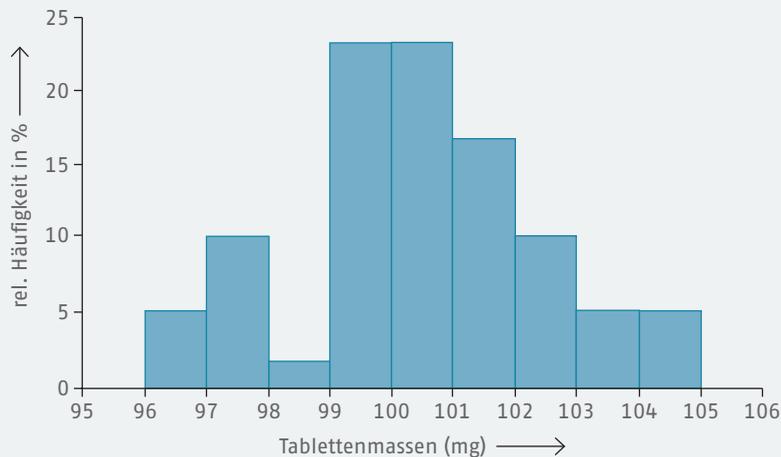
2.2.3 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte

Im Falle einer Bestimmung der Gleichförmigkeit der Masse (**Tab. 2.1**) wurde eine Stichprobe von 30 Tabletten geprüft. Die Massenverteilung (**Abb. 2.2**) folgt nur angenähert einer Normalverteilung.

Man geht aber davon aus, dass für die Grundgesamtheit eine Normalverteilung vorliegt. Unter Grundgesamtheit wird dabei die Gesamtheit aller Tabletten der mittels Stichproben geprüften Charge verstanden. Die Resultate der Stichprobe ergeben deshalb nur eine approximative Darstellung der zugrunde liegenden Normalverteilung. Richtigerweise wird deshalb der Mittelwert \bar{x} als Schätzwert des Mittelwerts μ der Grundgesamtheit bezeichnet. Die gleiche Aussage gilt auch für

■ **Tab. 2.2** Strichliste, relative Häufigkeit und Summenhäufigkeit bei der Bestimmung der Gleichförmigkeit der Masse

Absolute Häufigkeit	Φ	I ^{1/2}	1/2II ^{1/2}	1/2	IIII I 1/2 1/2	1/2 1/2 I IIIII	IIII	III	I ^{1/2}	I ^{1/2}
Massenintervall (mg)	95,0–96,0	96,0–97,0	97,0–98,0	98,0–99,0	99,0–100,0	100,0–101,0	101,0–102,0	102,0–103,0	103,0–104,0	104,0–105,0
Klassennummer	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Relative Häufigkeit in %	0	5,0	10,0	1,7	23,3	23,3	16,7	10,0	5,0	5,0
Summenhäufigkeit Σ %	0,0	5,0	15,0	16,7	40,0	63,3	80,0	90,0	95,0	100,0



● **Abb. 2.2** Darstellung der Tablettenmassen als Histogramm

die Varianz s^2 der Stichprobe, die als Schätzwert der wahren bzw. exakten Varianz σ^2 der Grundgesamtheit angenommen wird.

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \approx \mu \quad \text{Gleichung 2.1}$$

$$s^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1} \approx \sigma^2 \quad \text{Gleichung 2.2}$$

$$\mu \approx \bar{x} = 100,46 \text{ mg}$$

Gleichung 2.3

Standardabweichung:

$$\sigma \approx s = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \bar{x})^2}{n-1}} = 1,99 \text{ mg}$$

Gleichung 2.4

Beim Beispiel von ■ Tab. 2.1 erhält man folgende Schätzwerte für die Grundgesamtheit der Tablettenmassen:

Da nicht notwendigerweise jede Charge über normalverteilte Tablettenmassen verfügt, muss unter Umstän-



Kinetik

Prof. Dr. Rolf Schubert

Das Kapitel gibt eine kurze Einführung in die Kinetik (Reaktionskinetik bei chemischen Prozessen), die für die Stabilität von Arzneimitteln und die Pharmakokinetik in der Biopharmazie von Bedeutung ist.

Die Geschwindigkeit der Änderung von Stoffkonzentrationen kann neben dem Reaktionsmechanismus auch von der Konzentration der Ausgangsstoffe und der von Katalysatoren oder Enzymen sowie von Druck, Temperatur, pH oder Energie und Intensität eines eingestrahltten Lichts abhängen.

3.1 Allgemeines

3.2 Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik



Definition

Die Kinetik beschreibt die zeitliche Abhängigkeit des Zustands eines Systems.

3.1 Allgemeines

Kinetische Gesetzmäßigkeiten spielen im Rahmen der Arzneimittelherstellung, -prüfung und -wirksamkeit unter anderem eine Rolle bei

- **chemischen Reaktionen:** chemische oder enzymatische Synthesen, Katalyse, Abbaureaktionen von Wirkstoffen durch Hydrolyse, Oxidation, Licht (►Kap. 22),
- **physikalischen Veränderungen:** Mischprozesse, Entmischungen, Sorption/Desorption, Diffusion, Permeation, radioaktiver Zerfall (►Kap. 4, ►Kap. 5, ►Kap. 9, ►Kap. 12, ►Kap. 14, ►Kap. 16, ►Kap. 22),
- **Sterilisation und Konservierung:** Wachstum von Mikroorganismen und Abreicherungsverfahren (►Kap. 5),
- **Funktionsprüfungen von Arzneimitteln:** Wirkstoffauflösung und -freisetzung (►Kap. 7, ►Kap. 16),
- **Konzentrationsänderungen von Stoffen im Organismus:** passive und aktive Transportprozesse, Pharmakokinetik (►Kap. 7).

Im Allgemeinen wird der zeitliche Verlauf der Zustandsänderung anhand eines charakteristischen gut messbaren Merkmals, wie z. B. der Konzentration einer Komponente des Systems oder einer physikalischen Größe, mit mathematischen Näherungsfunktionen beschrieben. Diese sollen unabhängig von komplizierteren Zusammenhängen eine möglichst einfache formale Analogie herstellen.

Grundsätzlich ist zwischen Kinetiken in homogenen und heterogenen Systemen zu unterscheiden. Eine Kinetik eines **homogenen** Systems liegt dann vor, wenn die betreffenden Veränderungen ausschließlich innerhalb ein und derselben Phase eines Systems ablaufen, wie z. B. die Hydrolyse eines gelösten Wirkstoffs in einer wässrigen Lösung, die Sedimentation der Partikel in einer Suspension oder die Diffusion der Substanz in einer Lösung. Werden bei den in Frage kommenden Vorgängen Phasengrenzflächen durchwandert oder finden Adsorptionen oder Desorptionen an Grenzflächen statt, so liegen Kinetiken in **heterogenen** Systemen vor.

Man unterscheidet ferner lineare und nichtlineare Kinetiken. Unter einer **linearen** Kinetik versteht man eine solche, bei der über den gesamten Prozess die Geschwindigkeit der Veränderungen entweder konstant ist oder einer oder mehrerer während des Prozesses sich

verändernder Größen direkt proportional ist. Bei einer **nichtlinearen** Kinetik besteht eine derartige einfache Gesetzmäßigkeit näherungsweise höchstens in einem bestimmten Bereich des Prozesses. Hierunter fallen z. B. Enzymreaktionen, bei denen in hohen Substratkonzentrationen Sättigungen auftreten können.

3.1.1 Lineare Kinetik

Reaktionsordnung und -molekularität



Merke

Mono- und bimolekulare Reaktionen sind die **Elementarreaktionen**. Folge-, Parallel- und Rückreaktionen sind **komplexe Reaktionen**. Zum Beispiel reagieren bei drei Stoffen in den allermeisten Fällen zunächst zwei Stoffe bimolekular über ein Zwischenprodukt und dieses wieder bimolekular mit dem dritten Stoff. Auch komplexe Hin- und Rückreaktionen können meist formal in Elementarreaktionen zerlegt werden.

Die **Reaktionsmolekularität** gibt an, wie viele Moleküle **stöchiometrisch** an einer Reaktion beteiligt sind. Da eine Reaktion oft in einer Folge von Elementarreaktionen abläuft, von denen eine die langsamste ist und damit die Geschwindigkeit der gesamten Reaktion bestimmt, sagt die Reaktionsordnung meist nichts über die Molekularität der Reaktion aus.

Es ist häufig der Fall, dass in der Elementarreaktion, die als langsamste die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion bestimmt, mehr als ein Reaktionspartner in die Geschwindigkeitsgleichung eingeht und die kinetische Untersuchung dennoch die Reaktionsordnung 1 ergibt.

Beispiele sind Reaktionen zwischen einer Substanz A und einem Molekül des überschüssigen Lösungsmittels B oder die Reaktion zwischen einem Estermolekül und einem Hydroxyl-Ion in gepufferter alkalischer Lösung. Im ersten Fall wird durch die vollständige Umsetzung von A nur ein verschwindend kleiner Anteil an B verbraucht: $B_0 - B \approx B_0$; im zweiten Fall wird die Konzentration an Hydroxyl-Ionen durch das Säure-Basen-Paar des Puffers konstant gehalten. In beiden Fällen handelt es sich prinzipiell um eine bimolekulare Reaktion, wobei sich jedoch die Konzentration nur eines Reaktionspartners merklich ändert, während die des zweiten konstant bleibt. ◉ Gleichung 3.18 für eine Reaktion 2. Ordnung reduziert sich folglich mit

$$B_0 \gg A_0$$

Gleichung 3.1

und deshalb $B_t \approx B_0$ zu

$$-\frac{dA}{dt} = {}^2k \cdot B_0 \cdot A = {}^1k' \cdot A$$

Eine solche bimolekulare Reaktion lässt sich durch kinetische Untersuchungen nicht von einer monomolekularen Reaktion unterscheiden. Früher wurde dafür noch der Ausdruck „pseudo-1. Ordnung“ gebraucht. Richtig ist aber die Trennung in Reaktionsordnung für das kinetische Geschehen und Molekularität für den Vorgang auf der nicht direkt beobachtbaren molekularen Ebene.

Durch Konstanthalten der Menge eines Reaktionspartners kann eine bimolekulare Reaktion eine Kinetik 1. Ordnung aufweisen. Ebenso kann unter bestimmten Voraussetzungen eine monomolekulare oder auch eine bimolekulare Reaktion die Kinetik einer nullten Ordnung zeigen, wenn die am geschwindigkeitsbestimmenden Schritt beteiligten Mengen der reagierenden Substanzen konstant gehalten werden (• Gleichung 3.1). Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion einer Substanz, die in ihrer gesättigten Lösung im Gleichgewicht mit ungelöster Substanz vorliegt.

Dies ist in einer Suspension unter der entscheidenden Voraussetzung der Fall, dass die Lösungsgeschwindigkeit deutlich größer ist als die Reaktionsgeschwindigkeit. Aus • Gleichung 3.1 wird dann • Gleichung 3.2.

$$-\frac{dA}{dt} = {}^1k \cdot A_s$$

Gleichung 3.2

A_s entspricht der Menge gelöster Substanz einer gesättigten Lösung, wobei diese Menge A_s in einem definierten Volumen der Arzneizubereitung konstant bleibt, solange eine gesättigte Lösung vorliegt. Das Produkt ${}^1k \cdot A_s$ kann damit zur Geschwindigkeitskonstanten einer Reaktion nullter Ordnung zusammengefasst werden (• Gleichung 3.3).

$$-\frac{dA}{dt} = {}^0k'$$

Gleichung 3.3

Die Reaktionsgeschwindigkeit ${}^0k'$ enthält folglich den Betrag der ständig vorhandenen Menge A_s als Faktor.

Erst wenn der gesamte Feststoff in Lösung gegangen ist, wird A_s unterschritten und damit zu einer Variablen. Die Reaktionsordnung wird nun von null in 1 übergehen.

Reaktionen verschiedener Ordnungen

Häufig ergibt eine graphische Darstellung der Restmenge A bzw. der Restkonzentration $c(A)$ an Wirkstoff gegen die Zeit eine Ähnlichkeit mit dem Kurvenverlauf, wie er in • Abb. 3.1 gezeigt ist.

Die zeitliche Änderung der Restmenge A an Wirkstoff ist die momentane Reaktionsgeschwindigkeit RG . Sie ist in jedem Zeitpunkt t_1 gegeben durch die Steigung der Tangente an die Kurve, ausgedrückt als Differenzialquotient

$$RG = -\frac{dA}{dt}$$

Gleichung 3.4

In • Abb. 3.1 hat die Kurve bei $t = 0$ die größte Steigung. Diese nimmt mit zunehmender Zeit t ab.

$$\frac{dA}{dt} = k \cdot A_t^\alpha \cdot B_t^\beta \cdot C_t^\gamma \cdot \dots$$

Gleichung 3.5

mit $\alpha, \beta, \gamma \dots$ Reaktionsordnung bezüglich der Stoffe $A, B, C \dots$ und Ordnung der Gesamtreaktion

$$n = \alpha + \beta + \gamma + \dots$$

Gleichung 3.6



Merke

Die Reaktionsordnung n ist die Summe der Exponenten der Ausdrücke für die Menge oder Konzentration auf der rechten Seite der Geschwindigkeitsgleichung einer Reaktion.

Reaktionen nullter Ordnung

Ergibt sich beim Auftragen der Restmenge A gegen die Zeit eine Gerade entsprechend • Abb. 3.2, so ist die Geschwindigkeit der Reaktion konstant, d. h., je Zeiteinheit werden immer gleiche Mengen an Substanz umgesetzt. Dies tritt auf, wenn die Geschwindigkeit z. B. bei einer photochemischen Reaktion durch die Menge des absorbierten Lichtes oder bei einer katalysierten Reaktion durch die begrenzte, stets vollständig mit reagierenden Molekülen belegte Kontaktfläche des Katalysators bestimmt wird.

Entsprechend • Abb. 3.2 kann die Geschwindigkeitsgleichung sehr einfach nach • Gleichung 3.7 formuliert werden:

$$-\frac{dA}{dt} = {}^0k$$

Gleichung 3.7

Die Summe der Exponenten der Ausdrücke für die Menge auf der rechten Seite von • Gleichung 3.7 ist null,

da die Menge formal als $A^0 = 1$ auftaucht. Entsprechend der Definition für Reaktionsordnungen ist die Ordnung hier null. Die Geschwindigkeitskonstante hat die Dimension (Menge \cdot Zeit $^{-1}$) für den Fall, dass die Restmenge Stoff gemessen wurde. Durch Integration ergibt

- Gleichung 3.7 das Zeitgesetz
- Gleichung 3.8.

$$A_t = A_0 - {}^0k \cdot t \quad \text{Gleichung 3.8}$$

Die Halbwertszeit $t_{50\%}$, wenn $A_t = \frac{A_0}{2}$, beträgt (• Gleichung 3.9)

$$t_{50\%} = \frac{A_0}{2 \cdot {}^0k} \quad \text{Gleichung 3.9}$$

und ist somit abhängig von der Anfangsmenge Wirkstoff im Gegensatz zur Reaktion 1. Ordnung.

Reaktionen 1. Ordnung

Die einfachste Annahme zur Beschreibung des oben genannten Zusammenhangs ist die Annahme einer Proportionalität, d. h., die Änderung der Menge A mit der Zeit t ist proportional der Restmenge (exponentieller Verlauf).

$$-\frac{dA}{dt} \sim A_t \quad \text{Gleichung 3.10}$$

Nach Einführen einer Proportionalitätskonstanten lässt sich daraus die Geschwindigkeitsgleichung formulieren:

$$-\frac{dA}{dt} = k \cdot A_t \quad \text{Gleichung 3.11}$$

Die Konstante k ist die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante, abgekürzt RGK. Ihre Dimension ist in diesem Fall (Zeit $^{-1}$).

In • Gleichung 3.11 hängt die Reaktionsgeschwindigkeit nur von einem einzigen Mengen-Ausdruck ab. Man nennt eine hierdurch beschriebene Reaktion eine Reaktion 1. Ordnung.

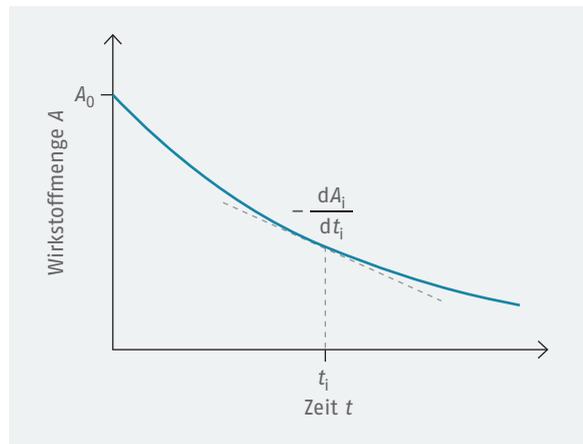
Die jeweilige Geschwindigkeitskonstante wird zur entsprechenden Kennzeichnung häufig mit einem Präfix versehen, z. B. für eine Reaktion 1. Ordnung als 1k .

Die Integration von • Gleichung 3.11 zwischen den Grenzen $t = 0$ und $t \rightarrow \infty$ führt zu • Gleichung 3.12.

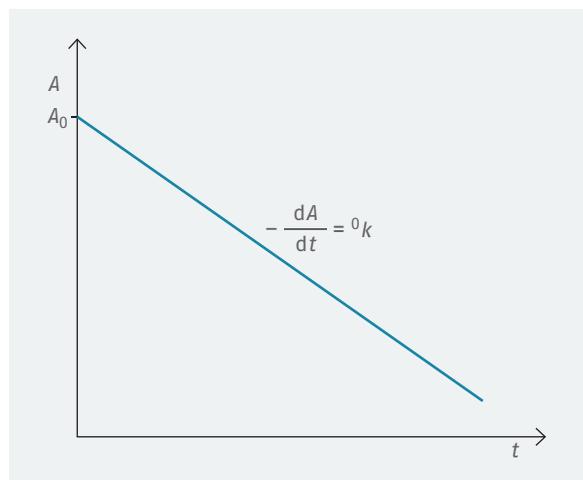
$$A_t = A_0 \cdot e^{-{}^1kt} \quad \text{Gleichung 3.12}$$

$$\ln A_t = \ln A_0 - {}^1kt \quad \text{Gleichung 3.13}$$

$$\log A_t = \log A_0 - \frac{{}^1kt}{2,303} \quad \text{Gleichung 3.14}$$



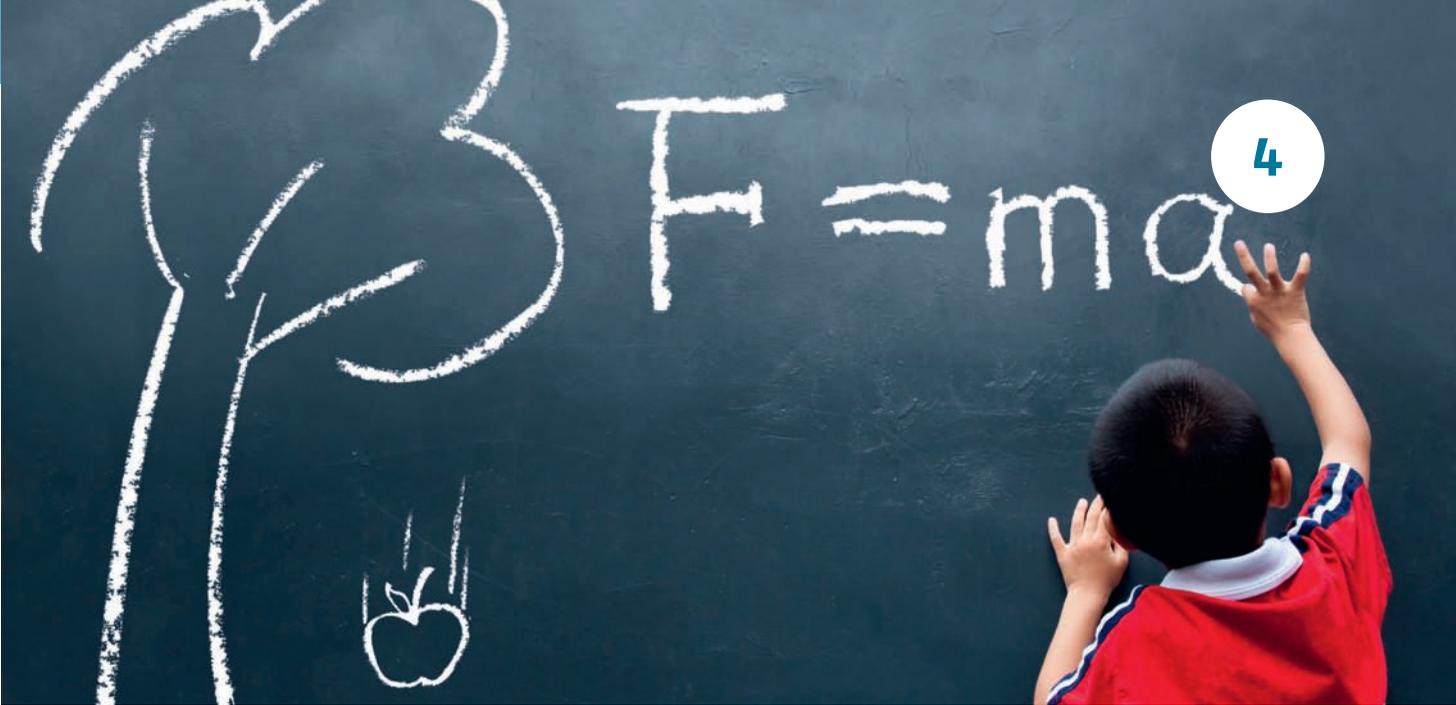
• **Abb. 3.1** Häufig beobachteter Verlauf der Abnahme der Restmenge oder der Restkonzentration eines Wirkstoffs A in einer Arzneiform mit der Zeit t ; die Reaktionsgeschwindigkeit zu einer Zeit t_i ist die Steigung der Tangente an die Kurve im Punkt $(A, t)_i$



• **Abb. 3.2** Verlauf einer Reaktion nullter Ordnung

Diese gestattet, die Restmenge A nach einer beliebigen Zeit t zu berechnen bzw. aus der graphischen Darstellung (• Abb. 3.3) der • Gleichung 3.13 als Gerade abzulesen. 1k ist dabei die negative Steigung der Geraden.

Anstelle von 1k mit der Dimension (Zeit $^{-1}$) werden häufig Ausdrücke benutzt, welche die Dimension (Zeit) besitzen. Bei der Beurteilung der Stabilität ist die Zeit von Interesse, innerhalb der die deklarierte Wirkstoffmenge in einer Arzneiform auf 90 % abnimmt. Diese Zeit nennt man $t_{90\%}$. In der Reaktionskinetik und in der Biopharmazie wird oft die **Halbwertszeit** $t_{50\%}$ verwendet. Diese Größen hängen auf einfache Weise mit der



Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Die pharmazeutische Technologie wird vorwiegend von physikalischen und physikalisch-chemischen Phänomenen beherrscht, deren Kenntnis für eine moderne, gezielte Entwicklungsarbeit Voraussetzung ist. Sie ermöglicht, langwierige und unökonomische, rein empirische Arbeit zu umgehen, und eröffnet befriedigende Interpretationen von Produktionsfehlern. Im Folgenden sind einige der wesentlichen Grundlagen zusammengestellt.

- 4.1 Allgemeines
- 4.2 Einphasen-Systeme
- 4.3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen
- 4.4 Kolloide
- 4.5 Disperse Mehrphasen-Systeme

4.1 Allgemeines



Definition

Systeme sind willkürlich gewählte Betrachtungsräume. Systeme bestehen aus einer oder mehreren Komponenten.

Bei einer Arzneizubereitung, die eine Suspension darstellt, kann man z. B. folgende Betrachtungsräume heranziehen:

1. ein einzelnes Suspensionspartikel,
2. die Gesamtheit aller suspendierten Partikel,
3. die Suspension als solche,
4. die Suspension in ihrem Behältnis einschließlich der mit in dem Behältnis eingeschlossenen Luft,
5. die gesamte Zubereitung einschließlich der Verpackung.

Auch der Begriff der Komponenten ist durch den Zweck der jeweiligen Betrachtung vorgegeben. So kann eine Suspension als ein **Zweikomponenten-System** angesehen werden, z. B. bestehend aus den Feststoffpartikeln und einer Lösung. Betrachtet man die Lösung bereits als eine Kombination aus zwei oder mehreren Komponenten, so ist die betreffende Suspension als **Mehrkomponenten-System** zu betrachten. Auch kann es zweckmäßig sein, zwischen den Feststoffpartikeln zu differenzieren, z. B. nach der stofflichen Zusammensetzung, dem kristallographischen Zustand oder der Partikelgrößenfraktion.

Der Phasenbegriff wurde von Gibbs eingeführt.



Definition

Eine Phase ist die Gesamtheit aller Volumenelemente eines Systems, die in sich homogen sind und untereinander den gleichen Aufbau besitzen.

Dementsprechend ist eine Phase ein Bereich, in dem entlang eines räumlichen Vektors keine sprunghafte Änderung irgendeiner physikalischen oder chemischen Eigenschaft auftritt. Phasenübergänge zwischen unterschiedlichen Phasen sind dagegen durch sprunghafte Veränderungen solcher Eigenschaften in den Phasengrenzen charakterisiert (► Kap. 4.3). Zur Forderung der Homogenität der Phase gehört zwangsläufig, dass die Zahl der im Phaseninneren befindlichen Materiebausteine unverhältnismäßig groß gegenüber der Zahl der Materiebausteine der Phasengrenzfläche sein muss.

Nach dieser Definition stellt die Gesamtheit der Partikel eines Aerosols, einer Emulsion, einer Suspension

oder eines Pulvers jeweils nur eine Phase dar. Bei dem eingangs verwendeten Beispiel stellt das einzelne Suspensionspartikel ein Einphasen-System, die Suspension ein Zweiphasen-System und die fertige Arznei in ihrer Verpackung ein Mehrphasen-System dar.

Der Phasenbegriff ist vom Stoffbegriff und vom Aggregatzustand unabhängig. Lösungen sind so gesehen als homogene Mischungen Einphasen-Systeme aus zwei oder mehreren Stoffen, wogegen Systeme aus z. B. Eis und Wasser oder Wasser und Wasserdampf Zweiphasen-Systeme mit nur einem Stoff sind. Im Tripelpunkt des Wassers, in dem ein Gleichgewicht zwischen Wasserdampf, Wasser und Eis vorliegt, ist sogar ein Dreiphasenzustand aus einem einzigen Stoff gegeben. In den letztgenannten Fällen haben die verschiedenen Phasen unterschiedliche Aggregatzustände und folglich einen unterschiedlichen inneren Aufbau. Es ist aber auch möglich, dass eine Substanz in ein und demselben Aggregatzustand zwei- oder mehrphasige Systeme bildet. Im festen Aggregatzustand wird dies z. B. durch Mischungen verschiedener Modifikationen dieser Substanz verifiziert.

Die Zahl der möglichen Phasen ist durch das **Gibbs'sche Phasengesetz** vorgegeben. Danach gilt für heterogene thermodynamische Gleichgewichte, an denen N verschiedene Komponenten beteiligt sind und F Freiheitsgrade möglich sind – wie z. B. Variation der Temperatur, Variation des Drucks oder Variation der Zusammensetzung der einzelnen Phasen – zwischen der Zahl der möglichen Phasen P und den genannten Größen die folgende Beziehung:

$$P + F = N + 2$$

Gleichung 4.1

Für ein Einstoff-Dreiphasen-System, wie z. B. Wasser im Gleichgewicht mit seinem eigenen Dampf und Eis, ist $P = 3$, $N = 1$ und folglich $F = 0$. Dieses System erlaubt keine Veränderungen in Bezug auf Temperatur und Druck. Es wird daher als nonvariant bezeichnet und ist nur im Tripelpunkt in dieser Form existent. Zweiphasige Zustände des Wassers sind auf der Sublimationskurve, der Siedekurve oder der Schmelzkurve existent. Mit $P = 2$ und $N = 1$ ist $F = 1$, d. h., die Systeme sind monovariant. Entweder der Druck oder die Temperatur können frei gewählt werden, ohne dass sich an der Zweiphasigkeit etwas ändert. Entsprechend dem Verlauf der Sublimationskurve, der Siedekurve oder der Schmelzkurve ist mit der freien Änderung der Temperatur der Druck festgelegt, unter dem die Zweiphasigkeit noch bestehen bleibt und umgekehrt. Eine freie Variabilität beider Größen liegt bei einphasigen Systemen vor.

Bei Substanzmischungen tritt neben die Temperatur und den Druck als weitere variable thermodynamische Größe die Konzentration.

**Definition**

Disperse Systeme sind Mischungen aus mehreren Komponenten. Unterschiede ergeben sich nur durch den Zerteilungsgrad.

Häufig kann man zwischen einer zerteilten, dispersen bzw. inkohärenten Komponente und einer zusammenhängenden, kohärenten Komponente unterscheiden.

Je nach dem Zerteilungsgrad bzw. der Dispersität lassen sich disperse Systeme entsprechend **Tab. 4.1** klassifizieren.

Die Grenzen dieser Klassifizierung sind willkürlich. Dies wird entsprechend deutlich an der Tatsache, dass Lösungen niedermolekularer Verbindungen als molekulardispers bezeichnet werden, Lösungen von Oligomeren und Polymeren aber dem kolloiddispersen Bereich zugerechnet werden müssen. Ebenso ist der Übergang vom kolloiden in den grobdispersen Bereich willkürlich an der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes und damit am Auftreten des Tyndall-Effekts oder an der mikroskopischen Auflösbarkeit orientiert. Näheres zum dispersen Bereich siehe **►Kap. 4.5**, zum kolloiddispersen Bereich siehe **►Kap. 4.4**.

Bei verdünnten homogenen Mischungen, bei denen die niedrigkonzentrierte Komponente im zur Verfügung stehenden Raum rein zufallsverteilt ist, wie z. B. bei den verdünnten Lösungen, ist die Unterscheidung zwischen der dispersen und der zusammenhängenden Komponente eindeutig. Diese Eindeutigkeit geht bei höheren Konzentrationen verloren. So ist es nicht sinnvoll, bei einer molekulardispersen 1:1-Mischung zwischen einer dispersen und einer kohärenten Komponente zu unterscheiden.

Anhand der **Tab. 4.1** wird die Sinnfälligkeit einer Unterscheidung der Begriffe Komponente und Phase deutlich. Lösungen sind disperse Zwei- oder Mehrkomponenten-Systeme, nicht aber disperse Zwei- oder Mehrphasen-Systeme. Ist mindestens eine der Komponenten ein Feststoff, kann das System Bi- oder Trikohärenz annehmen. Die beteiligten Komponenten durchdringen sich in diesen Systemen gegenseitig, aber es bleibt jede für sich zusammenhängend. Hierfür sei als Beispiel aus dem grobdispersen Bereich der feste offene Schaum und aus dem kolloiddispersen das Gel erwähnt. Auch sind kompliziertere Mehrkomponenten-Mischsysteme möglich, in denen z. B. mehrere kohärente und zerteilte Phasen nebeneinander vorliegen (**►Kap. 12.5**).

Tab. 4.1 Größenklassifizierung disperser Systeme

System	Partikelgröße
molekulardispers, echte Lösungen	< 1 nm
kolloiddispers	1 nm–ca. 500 nm
grobdispers	> 500 nm
mikroskopisch grobdispers	ca. 500 nm–100 µm
makroskopisch grobdispers	> 100 µm

4.2 Einphasen-Systeme

4.2.1 Flüssigkeiten

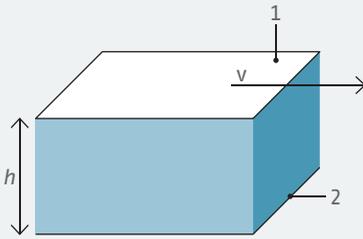
**Definition**

Flüssigkeiten sind Körper, die in der Lage sind, unter dem Einfluss der Schwerkraft ihre Form dem zur Verfügung stehenden Raum so anzupassen, dass ihr Schwerpunkt die tiefstmögliche Lage einnimmt. Im Gegensatz zu Feststoffen sind Flüssigkeiten nicht formstabil.

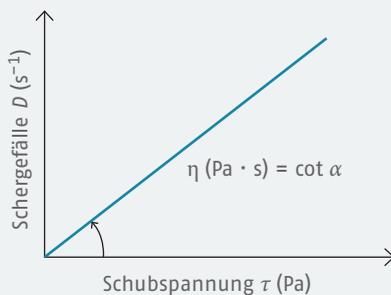
Die Beweglichkeit verdanken ideale Flüssigkeiten ihrem amorphen Aufbau, d. h. der Tatsache, dass ihre Bauelemente (Moleküle) keine Ordnungszustände gegeneinander einnehmen. Dabei können sich durchaus die Molekülabstände bevorzugt innerhalb eines bestimmten Bereichs bewegen, oder es können sogar bestimmte mittlere Abstände bevorzugt auftreten. Die relativ große Toleranz gegenüber räumlichen Verschiebungen gibt den Molekülen die Möglichkeit, völlig unregelmäßige thermische Bewegungen in allen Raumrichtungen durchzuführen.

Die intermolekularen Wechselwirkungen erlauben nur sehr energiereichen Molekülen die Oberfläche zu verlassen und in den Gasraum überzutreten. Im Wesentlichen verlassen aber die Moleküle ihre gegenseitige Einflussphäre nicht, sodass der Charakter einer kondensierten Materie gewahrt bleibt.

Nichtideale Flüssigkeiten sind durch mehr oder minder hohe Ordnungszustände zwischen den Molekülen ausgezeichnet. Zu ihnen gehören die in **►Kap. 4.4** (Kolloide) näher beschriebenen Flüssigkristalle, aber auch das Wasser, das im **►Kap. 4.2.3** (Lösungen) abgehandelt werden soll. Ordnungszustände bewirken im Allgemeinen einen Feststoffcharakter. Ist jedoch die intermole-



• Abb. 4.1 Modellbetrachtung zur Beschreibung der Viskosität. Nähere Erläuterungen im Text



• Abb. 4.2 Idealviskoses Fließverhalten

kulare Bindung so schwach, dass sie durch äußere mechanische Kräfte leicht überwunden werden kann, nimmt die Materie Flüssigkeitscharakter an. Dies ist auch der Fall, wenn der Aufbau durch kurzlebige, sich ständig verändernde Molekülschwärme (Cluster) gekennzeichnet ist.

Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität

Flüssigkeiten sind im Gegensatz zu Feststoffen fließfähige Systeme, d. h., sie erleiden unter dem Einfluss äußerer Kräfte irreversible Formveränderungen. Diesen setzen sie einen Widerstand entgegen, der in Analogie zur Festkörperreibung auch als „innere Reibung“ bezeichnet wird. Der spezifische, für die Substanz charakteristische Widerstand wird als deren Zähigkeit oder auch Viskosität bezeichnet. Fließfähigkeit und Zähigkeit bzw. Viskosität sind demnach gegenläufige Begriffe. Die Lehre von den Fließeigenschaften oder Fließfähigkeiten heißt **Rheologie**.

Zur Beschreibung der Viskosität kann die in • Abb. 4.1 schematisch dargestellte Modellbetrachtung herangezogen werden, wonach eine Platte 1 gegen eine Unterlage 2 mit der Geschwindigkeit v parallel verschoben wird. Zwischen der festen Unterlage 2 und der

Platte 1 befindet sich die zu untersuchende Flüssigkeit mit der Schichtdicke h .

Für die Vorwärtsbewegung ist eine Kraft F erforderlich, die umso größer ist, je größer die Fläche A der Platte 1 bzw. 2 ist. Die Normierung dieser Kraft über die Fläche ist die Schubspannung τ . Diese Schubspannung muss umso größer sein, je zäher die Flüssigkeit, ausgedrückt durch den Viskositätskoeffizienten η , ist. Sie ist ferner proportional zum Geschwindigkeitsgradienten D , d. h. der Relativgeschwindigkeit der Platte 1 gegenüber der Platte 2, und umgekehrt proportional zum Abstand zwischen den beiden Platten.

Idealviskosität

Nach Newton ist die Viskosität einer idealviskosen Flüssigkeit durch die in • Gleichung 4.2 dargestellte Beziehung gegeben:

$$\frac{F}{A} = \tau = \eta \frac{dv}{dh} = \eta D \quad \text{Gleichung 4.2}$$

| $F/A = \tau$ Schubspannung | η Viskositätskoeffizient | $D = dv/dh$ Schergefälle, Schergeschwindigkeitsgefälle bzw. Geschwindigkeitsgefälle

Flüssigkeiten, die dieser Gesetzmäßigkeit folgen, werden als **Newton'sche Flüssigkeiten** bezeichnet.

Das Schergefälle D hat die Dimension s^{-1} . Die Schubspannung ist dimensionsgleich zu einem Druck mit Nm^{-2} bzw. Pa. Sie unterscheidet sich jedoch von einem Druck dadurch, dass der ihr zugrunde liegende Kraftvektor parallel zur Fläche und beim Druck senkrecht zur Fläche orientiert ist. Der Viskositätskoeffizient η hat die Dimension $Pa \cdot s$ und unterscheidet sich darin als innerer Reibungskoeffizient von Flüssigkeiten von den Reibungskoeffizienten der Festkörperreibung, die dimensionslos sind.

Da die Fließfähigkeit einer Flüssigkeit umgekehrt proportional zu deren Viskosität ist, kann sie in Rheogrammen wiedergegeben werden, die umgekehrte Viskositätsdiagramme darstellen. Hierzu wird wie in • Abb. 4.2 das Schergefälle D über der Schubspannung τ aufgetragen.

Im Falle einer idealviskosen Flüssigkeit resultiert eine Gerade, deren Steilheit dem Fließvermögen, die reziproke Steilheit dagegen der Viskosität entspricht. Abweichungen vom geradlinigen Verlauf des Rheogrammes, die bei strukturviskosen Körpern auftreten, werden an späterer Stelle behandelt (► Kap. 4.2.1).

Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten

Die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten lässt sich mit hoher Genauigkeit mit einem Kapillarviskosimeter bestimmen. In • Abb. 4.3 ist schematisch das **Kapillarviskosimeter** nach Ubbelohde wiedergegeben.



Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung

Prof. Dr. Rolf Schubert

In diesem Kapitel werden grundlegende physikalische oder physikalisch-chemische Verfahren und Verfahrensschritte behandelt, die in der Pharmazeutischen Technologie ständig benötigt werden. Solche Teilprozesse, die bei der Vor- und Aufbereitung von Ausgangs- und Zwischenprodukten Anwendung finden, werden als Grundoperationen (Unit Operations) bezeichnet.

- 5.1 Allgemeines
- 5.2 Stofftrennung
- 5.3 Stoffvereinigung
- 5.4 Wasseraufbereitung
- 5.5 Sterilität und Sterilisation
- 5.6 Desinfektion
- 5.7 Konservierung und mikrobielle Reinheit
- 5.8 Steuerungs- und Regelungstechnik

5.1 Allgemeines



Merke

Aus der großen Zahl an Grundoperationen in der Verfahrenstechnik wird in der Pharmazeutischen Technologie nur eine begrenzte Auswahl genutzt. Nach Art des Energieaustauschs zwischen den Materialien wird dabei in mechanische, thermische und elektromagnetische Grundoperationen unterschieden.

Zur Herstellung von Arzneizubereitungen werden von den mechanischen Verfahren die Grundoperationen der Stofftrennung Filtrieren, Zerkleinern und Sieben, sowie von den Stoffvereinigerungsverfahren die Grundoperationen Mischen, Homogenisieren und Versprühen am häufigsten eingesetzt.

Zu den thermischen Grundoperationen sind die zu rechnen, die durch Wärme oder Wärmeaustausch bewirkt werden, z. B. Verdampfen, Kondensieren, Destillieren oder Trocknen.

Bei den elektromagnetischen Grundoperationen werden differierende elektrische Materialeigenschaften, wie Influenz, piezoelektrische Effekte oder Ionisation genutzt. Bei der Elektrofiltration oder Elektroabscheidung übertragen beispielsweise die umgebenden Luft- oder Gasmoleküle, die durch eine negative Sprühdrahtelektrode ionisiert wurden, ihre Ladungen an Staubteilchen, die dann von positiv geladenen Niederschlags Elektroden angezogen werden.

Bei der Entwicklung von pharmazeutisch-technologischen Herstellungsverfahren kommen die einzelnen Grundoperationen in wechselnder Folge oder auch mehrfach zum Einsatz. Ein Feuchtgranulierverfahren kann beispielsweise aus den Grundoperationen Mischen, Kneten, Zerkleinern (Feuchtgranulieren), Trocknen, Sieben und nochmals Mischen (Vermengen mit der äußeren Phase) bestehen.

5.2 Stofftrennung

Die Stofftrennungsvorgänge sind in der Übersicht der Grundoperationen (▣ Tab. 5.1) zusammengefasst. Sie erlauben die Trennung von Komponenten in verschiedenen dispersen Systemen mittels physikalischer Methoden.

Die Schwerkraft ist z. B. bei der Sedimentation oder Flotation, ebenso wie beim Klassieren durch Sichten, das physikalische Prinzip oder der Antrieb der Trennung. Als Berechnungsgrundlage für die Sedimenta-

tionsgeschwindigkeit wird das Stokes'sche Gesetz (► Kap. 4.2.1; ► Kap. 4.5.3; ► Kap. 4.5.6) herangezogen. Bei der Windsichtung wirken Beschleunigung durch Luftströmung und eine andere Kraft, meist die Schwerkraft, zusammen. Bei der Zentrifugation und bei der Abscheidung in Zyklonen tritt die Zentrifugalkraft an die Stelle der Schwerkraft. Das Funktionieren dieser physikalischen Trennverfahren beruht auf Unterschieden in den physikalischen Eigenschaften der zu trennenden Stoffe.

Die Grundoperation Zerkleinern oder Zerteilen wird den Stofftrennungsvorgängen als vorbereitender Schritt für weiterführende oder nachfolgende Trennungen zugeordnet.

5.2.1 Zerkleinern



Merke

Unter der Grundoperation Zerkleinern versteht man das Zerteilen fester Körper in kleinere Partikel unter Einsatz mechanischer Kräfte, z. B. durch Brechen, Mahlen oder Zerschneiden.

In der pharmazeutischen Technologie dient die Zerkleinerung hauptsächlich der Homogenisierung von Wirk- und Hilfsstoffen auf ein in der Regel vorgegebenes Partikelgrößenpektrum. Diese Homogenisierung verfolgt vor allem im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit eine Reihe von Zielen, die nachfolgend aufgezählt werden:

- die Ermöglichung einer zweckmäßigen und einfachen Applikation, z. B. Pulverisierung von Drogen (► Kap. 18.3.2),
- die Gewährleistung der geforderten Dosierungsgenauigkeit von Einzeldosis zu Einzeldosis durch entsprechende Grenzpartikelgrößen (► Kap. 5.3),
- eine bestmögliche Weiterverarbeitung, beispielsweise durch Optimierung der Fließigenschaften, der Tablettierbarkeit oder der Dispergierbarkeit in Salben oder Suppositorien,
- eine gleichmäßigere Trocknung durch Vereinheitlichung der Partikelgrößen,
- die Gewährleistung einer geforderten Auflösungsgeschwindigkeit und hiermit einer optimalen Bioverfügbarkeit.

Die Zerkleinerung ist ein komplexer Vorgang:

- Es spielen nicht nur die durch die Zerkleinerungsgeräte ausgeübten **mechanischen Krafteinwirkungen** eine Rolle, wie Reib- oder Scherbeanspruchungen durch Druck oder Schub zwischen zwei Flächen,

■ Tab. 5.1 Systematik der Grundoperationen

Grundverfahren	Grundoperationen		
	mechanisch	thermisch	elektromagnetisch
Trennen der Stoffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Zerkleinern ■ Klassieren ■ Sortieren ■ Sieben ■ Sichten ■ Auspressen ■ Flotieren ■ Sedimentieren ■ Zentrifugieren ■ Filtrieren ■ Dialysieren ■ Verpacken 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Verdampfen ■ Kondensieren ■ Sublimieren ■ Destillieren ■ Extrahieren ■ Sorbieren ■ Kristallisieren ■ Trocknen ■ Ausfällen ■ Permeieren 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Ionenaustausch ■ Elektrophorese ■ Elektrodialyse ■ Elektroabscheiden ■ Magnetabscheiden
Vereinigen der Stoffe	<ul style="list-style-type: none"> ■ Mischen ■ Kneten ■ Rühren ■ Dispergieren ■ Homogenisieren ■ Versprühen ■ Fluidisieren ■ Begasen ■ Dosieren ■ Kompaktieren ■ 3D-Druck 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Auflösen ■ Schmelzen ■ Lösen ■ 3D-Druck 	

Prall- oder Schlagbeanspruchung gegen eine Fläche sowie Schneideeffekte.

- Die Verformung oder Zerkleinerung eines Stoffes wird auch durch die **Beanspruchungsgeschwindigkeit** der Geräte und die Mahlgutmenge sowie durch äußere Faktoren wie **Temperatur und Luftfeuchte** beeinflusst.
- **Innere Faktoren** des zu zerkleinernden Materials wie Festigkeit, Härte, Zähigkeit, Elastizität, Sprödigkeit und Gutsfeuchte bestimmen den Zerkleinerungswiderstand. Diese Eigenschaften hängen mit der Ordnung oder Unordnung des strukturellen Aufbaus der Materialien zusammen. Kristallgitterfehler können, genauso wie ein Sprung in einer Vase, eine leichtere Zerkleinerung zur Folge haben. Ebenso wirken Hohlräume oder Fremdstoffeinschlüsse.

Das Zerkleinern ist ein energetisch aufwendiger Prozess. Je mehr neue Oberflächen geschaffen werden oder je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto mehr Zerkleinerungsarbeit ist notwendig. Der weitaus größte Teil der für die Zerkleinerung aufzuwendenden mechani-

schen Energie wird über plastische Verformungsvorgänge in Wärme umgewandelt. Nur ein geringer Anteil kommt der eigentlichen Oberflächenarbeit zugute.

Der Zerkleinerungsgrad Z wird in der Regel durch **o** Gleichung 5.1 definiert.

$$Z = \frac{x_0}{x_1} \quad \text{Gleichung 5.1}$$

Dabei stellen x_0 und x_1 jeweils Partikeldurchmesser vor bzw. nach dem Zerkleinern dar.

Je nachdem, wie es praktisch zweckmäßiger ist, kann in **o** Gleichung 5.1 auch die mittlere Partikelgröße \bar{x} , die maximale Partikelgröße x_{\max} oder die Partikelgröße x_{80} eingesetzt werden. x_{80} ist dabei eine Partikelgröße, die sich auf diejenige Siebmaschenweite bezieht, bei der dieses Sieb von 80 % des Materials passiert wird. Wichtig ist hierbei nur, dass die Partikelgrößen mit Bestimmungsmethoden erhalten werden, die vergleichbare Ergebnisse liefern (► Kap. 14.2).

▣ Tab. 5.2 Feinheitsbereiche

Charakterisierung	Partikelgröße	Beispiele
grob	> 10 mm	Vorzerkleinern von pflanzlichen oder tierischen Drogen, z. B. Wurzeln, Kräuter etc.
mittel	1–10 mm	Zerkleinern von Briketts nach Trockenkompaktierung, Raspeln von Feuchtgranulat
fein	ca. 100 µm	viele ausreichend lösliche Wirkstoffe, Drogen
feinst	< 20 µm	schwer lösliche oder niedrig zu dosierende Wirkstoffe, Farbpigmente, Mikronisierungen
nanoskalig	< 1 µm	Kolloide, Nanopartikel, parenterale Emulsionen

Der Feinheitsgrad kann durch die in ▣ Tab. 5.2 aufgeführten Feinheitsbereiche grob charakterisiert werden.

Zerkleinerungstechniken und Zerkleinerungsgeräte

Die Unterteilung in **Trockenzerkleinerung** (▣ Tab. 5.3) und in **Nasszerkleinerung** (▣ Tab. 5.4) ist eine einfache systematische Ordnung. Sie richtet sich danach, ob die Feststoffe in einer Gasatmosphäre oder in flüssiger Phase zerkleinert werden.

Zur Auswahl der zweckmäßigsten Zerkleinerungstechnik sind nicht nur der angestrebte Zerkleinerungsgrad und die erforderliche Leistung bzw. Kapazität Voraussetzung. Genauso wichtig sind auch die strukturellen Eigenschaften des Mahlgutes und der Umgebung (s. o.). Durch Aufnahme von Wasser können hygroskopische Stoffe bei hoher Luftfeuchtigkeit noch klebriger werden. Weiche oder niedrig schmelzende Materialien sowie Stoffe, die flüchtige oder thermolabile Bestandteile enthalten, sind am besten mit **Gefrierzerkleinerungsverfahren** zu mahlen. Hierbei wird im einfachsten Fall das Mahlgut durch Eindüsen von flüssigem Stickstoff oder Kohlendioxid in die Mahlzone der Mühle gekühlt. Das zugeführte Kühlmedium geht hierbei verloren. In modernen Kaltmahlanlagen befindet sich das Kühlmedium im Kreislauf. Das Zerkleinern erfolgt meist bei Temperaturen zwischen -5°C und $+10^{\circ}\text{C}$. **Nasszerkleinerung** ist für brennbare oder sich leicht elektrostatisch aufladbare Stoffe besonders geeignet. Wenn durch Reaggregation nach der Nasszerkleinerung Probleme auftreten, müssen die gemahlene Suspensionen getrocknet werden. Brennbare Stoffe können auch unter Inertbegasung vermahlen werden.

Die mit Mahlgut in Berührung kommenden Mühleteile müssen inert sein. Hierfür kommen keramische

Materialien wie Steatit in Kugelmühen oder noch besser Achat, Korundscheiben in Rotor-Stator-Mühen und V4A-Stahl in Frage. Trotzdem ist ein Übergang von Abrieb in das Mahlgut nicht völlig auszuschließen. Aus GMP-Gründen müssen Mühen einfach und gründlich zu reinigen sein.

Das Mahlprinzip von **Stiftmühen** (◉ Abb. 5.1 A) ist die Trockenzerkleinerung durch Prall und Schlag zwischen zwei Scheiben, die mit ineinandergreifenden Stiften besetzt sind. Von diesen beiden Scheiben kann die eine als Stator feststehen, während sich die andere als Rotor mit hoher Geschwindigkeit dreht. Stiftmühen können aber auch so konstruiert sein, dass sich die beiden Stiftscheiben im entgegengesetzten Drehsinn als gegenläufige Rotoren drehen. Hierbei erhöhen sich die Aufprallgeschwindigkeiten.

Scheibemühen mit veränderlichem Mahlspace dienen zur Nasszerkleinerung und beruhen ebenfalls auf dem Rotor-Stator-Prinzip (◉ Abb. 5.1 B). Die Mahlflächen von Rotor und Stator können verschiedenartig ausgebildet bzw. profiliert sein. Die Mahlung erfolgt durch Reib- und Scherwirkungen.

Bei den **Perl- und Sandmühen** handelt es sich um Rührwerkskugelmühen (◉ Abb. 5.1 C). Das in einem zylindrischen Mahlbehälter sitzende Rührwerkzeug besteht aus einer mit mehreren Scheiben besetzten Rotationsachse. Als Mahlkörper werden in diese Mühle suspensierter Seesand oder Glas-, Keramik- bzw. Plättkügelchen gegeben. Siebeinsätze vor dem Zu- und Ablauf hindern diese Mahlkörper am Verlassen der Mühle. Die schnell um die Rotationsachse rotierenden Scheiben erzeugen zwischen den Mahlkörpern hohe Scher- und Reibkräfte. Die Mühle kann diskontinuierlich arbeiten; es ist jedoch auch möglich, das Mahlgut in einer Suspension kontinuierlich oder im Kreislauf mehrfach durch die Mühle zu pumpen. Da das Mahlgut



Hilfsstoffe

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Wichtige Hilfsstoffe und Hilfsstoffgruppen werden unter Angabe ihrer Arzneibuchbezeichnungen und Synonyma aufgeführt, ihre Einsatzgebiete in der Arzneiformung werden umrissen sowie ihre Eigenschaften, die für den pharmazeutisch-technologischen Einsatz wichtig sind, beschrieben.

6.1 Allgemeines

6.2 Anforderungen an Hilfsstoffe

6.3 Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe

6.1 Allgemeines

Hilfsstoffe und Wirkstoffe sind systematisch unter den Überbegriff Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung (Ph. Eur.) einzuordnen. Arzneizubereitungen werden wie alle Produkte aus Rohstoffen bzw. Ausgangsmaterialien aufgebaut. Während die Wirkstoffe für die therapeutische Wirkung einer Arzneiform verantwortlich sind, ist die richtige Auswahl der Hilfsstoffe ebenso wie die Art der Herstellung qualitätsbestimmend für das Endprodukt. Insbesondere können die Bioverfügbarkeit bzw. die Wirksamkeit sowie die Haltbarkeit von Wirkstoffen in diesen Zubereitungen erheblich beeinflusst werden. Zu den Aufgaben der Hilfsstoffe in den Arzneizubereitungen gehören:

- das Ermöglichen oder Verbessern der Herstellung von einfach und sicher anwendbaren Arzneiformen (vgl. auch zutreffende Arzneiformen, ▶ Kap. 8 bis ▶ Kap. 16),
- das Steuern der Wirkstoff-Freisetzung im Hinblick auf eine verzögerte bzw. verlängerte Wirkstoff-Freisetzung (▶ Kap. 16) oder auf die Freigabe des Wirkstoffs an einem bestimmten Ort, z. B. im Dünndarm, wenn Unverträglichkeiten im sauren Magenmilieu zu erwarten sind,
- das Gewährleisten einer ausreichenden Haltbarkeit, z. B. durch Vermeiden von Wechselwirkungen mit anderen Bestandteilen der Rezepturen.



Merke

Entsprechend der Excipients-Guideline der EU dürfen nur zugelassene pharmazeutische Hilfsstoffe eingesetzt werden. Sie decken sich nur zum Teil mit Hilfsstoffen in Lebensmitteln bzw. in Nahrungsergänzungsmitteln, wie sie entsprechend der Zusatzstoff-Zulassungsverordnung zum Einsatz kommen dürfen, und tragen dann die gleiche E-Nummer wie Letztere. Sie sind aber in der Packungsbeilage des Arzneimittels im Volltext kenntlich zu machen. Für Lebensmittel zugelassene Hilfsstoffe dürfen nicht automatisch als pharmazeutische Hilfsstoffe eingesetzt werden und umgekehrt. **Kosmetik-(Hilfs-)Stoffe** entsprechend der Internationalen Nomenklatur für Kosmetik-Inhaltsstoffe (INCI) müssen nicht zugelassen, aber auf dem Produkt gekennzeichnet werden. Laut Kosmetik-Verordnung der EU besteht aber beim Inverkehrbringen Anzeigepflicht bei der EU-Kommission.

Hilfsstoffe kommen aus verschiedenen chemischen Stoffklassen. Sie lassen sich deshalb nur schwierig systematisch einordnen. Ebenso vielfältig sind ihre Einsatzgebiete und nicht selten werden sie zur Erfüllung meh-

rerer Aufgaben herangezogen. So sind native Stärken sowohl Spreng- und Füllmittel, in verkleisterter Form aber auch Binde- oder Verdickungsmittel. Kolloidale Kieselsäure hat als Fließregulierungsmittel, Verdickungsmittel, Adsorptionsmittel oder Trocknungsmittel einen breiten Anwendungsbereich.

Die folgende Übersicht soll die Vielfalt der Verwendungsmöglichkeiten von pharmazeutischen Hilfsstoffen zeigen:

- Lösungsmittel, Lösungsbeschleuniger,
- Emulgatoren, Lösungsvermittler oder Solubilisatoren, Netzmittel, Antischaummittel usw. (▶ Kap. 12, ▶ Kap. 13),
- Salzbildner, Puffer,
- Gelbildner, Verdickungsmittel, Filmbildner (als Überzugs- oder Einbettungsmaterial), Bindemittel (▶ Kap. 14, ▶ Kap. 15, ▶ Kap. 16),
- Gleitmittel, Schmiermittel (bzw. Antiklebmittel), Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel,
- Zerfallsbeschleuniger oder Sprengmittel,
- Sorptionsmittel (Feuchthalte- bzw. Trockenmittel),
- Füllstoffe bzw. Füllmittel,
- Hilfsstoffe, die besondere Funktionen übernehmen können, z. B. Antioxidanzien (▶ Kap. 22.6.2), Konservierungsmittel (▶ Kap. 5.7.2), Geschmacks- und Geruchskorrigenzien sowie Färbemittel.

Im vorliegenden Kapitel wird in der Hauptsache eine Auswahl generell oder vielseitig einsetzbarer Hilfsstoffe beschrieben. Hilfsstoffe mit mehr speziellen Aufgabengebieten finden sich auch in den speziellen Kapiteln der betreffenden Arzneiformen, beispielsweise bei den halbfesten, salbenförmigen Arzneiformen oder bei Tabletten und umhüllten Arzneiformen (▶ Kap. 14.4, ▶ Kap. 14.5). Es werden Hilfsstoffe bevorzugt, die auch in Arzneibüchern oder Pharmakopöen beschrieben sind.

6.2 Anforderungen an Hilfsstoffe



Merke

An Hilfsstoffe, die zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, werden folgende Anforderungen gestellt:

- Sie müssen bis auf ihre als Hilfsstoff beabsichtigte Funktionsfähigkeit möglichst inert sein,
- sie müssen physiologisch gut verträglich sein,
- sie müssen von Charge zu Charge stets gleiche chemische und physikalische Qualität aufweisen und
- sie müssen eine anwendungsbezogene mikrobiologische Reinheit besitzen.

Dies bedeutet, dass ihre mikrobiologische Reinheit durch die Einhaltung bestimmter Keimzahlgrenzwerte für tolerierbare Mikroorganismen sichergestellt ist. Diese Grenzwerte sind flexibel und sinnvoll abgestuft. Zu bedenken ist, dass solche Grenzwerte oder bestimmte Anforderungen nicht statisch festgeschrieben, sondern praktisch dauernd im Fluss sind. So muss heute, beispielsweise im Hinblick auf die BSE-Problematik, die Möglichkeit des Vorkommens von infektiösen Prionen in Hilfsstoffen, z. B. in Gelatine oder in bestimmten tierischen Fett- oder Wachsprodukten etc., gründlich erwogen werden. Wenn derartige Hilfsstoffe von BSEgefährdeten Arten stammen, dann ist darauf zu achten, dass durch eine sorgfältige Auswahl oder durch besondere Herstellpraktiken die Abwesenheit von infektiösen Prionen gesichert ist. Ist dies nicht möglich, müssen die betreffenden Hilfsstoffe eliminiert werden. An Hilfsstoffe, die für sterile oder aseptisch herzustellende Arzneimittel bestimmt sind, z. B. Parenteralia und Zubereitungen zur Anwendung am Auge, werden höhere Anforderungen gestellt als an peroral oder topisch zu applizierende Hilfsstoffe. Pathogene Keime sind nicht tolerierbar und dürfen in pharmazeutischen Hilfsstoffen nicht enthalten sein. Die mikrobiologische Reinheit ist deswegen so wichtig, weil Arzneimittel bei Kranken zur Anwendung kommen, bei denen das Risiko besonders hoch ist.

Nach dem AMG 1976 sind die Hilfsstoffe den Wirkstoffen im Hinblick auf den Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gleichgestellt. Dies bedeutet, dass Hilfsstoffe nicht nur denselben Qualitätssicherungsmaßnahmen zu unterwerfen sind, sondern dass für völlig neue Hilfsstoffe praktisch dieselben pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen durchzuführen sind wie für neue Wirkstoffe. Da Wirkstoffe und Hilfsstoffe notwendigerweise nicht mit gleich guter Verträglichkeit peroral, parenteral und kutan einsetzbar sind, ist es Voraussetzung, dass die pharmakologisch-toxikologischen Untersuchungen dem Verwendungszweck und dem Applikationsweg entsprechend wirklichkeitsnah geplant und durchgeführt werden. Für bekannte Hilfsstoffe können derartige Untersuchungen entfallen. Als bekannt werden Hilfsstoffe angesehen, die in Arzneibuchmonographien beschrieben sind, die schon jahrelang ohne Zwischenfälle in Arzneimitteln in Gebrauch sind, oder – allerdings unter starken Vorbehalten – deren Verwendung lebensmittelrechtlich geregelt ist. Zu beachten ist aber, dass die Verwendung eines Stoffs als Zusatzstoff für Nahrungsmittel nicht gleichzeitig auch seine Verwendung in der Pharmazie impliziert. Für die Anwendung von Farbstoffen gilt die Arzneimittel-Farbstoffverordnung.

6.3 Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe

In den folgenden Abschnitten werden Hilfsstoffe und Hilfsstoffgruppen unter Angabe ihrer Arzneibuchbezeichnungen und ihrer Synonyma aufgeführt, ihre Einsatzgebiete in der Arzneiformung umrissen sowie ihre Eigenschaften, die für den pharmazeutisch-technologischen Einsatz wichtig sind, beschrieben. Die letztgenannten Aspekte werden in den Hilfsstoffmonographien des Arzneibuchs durch Ergänzungen mit Empfehlungscharakter unter der Überschrift „Funktionalitätsbezogene Eigenschaften“ berücksichtigt. Verbindlichen Charakter erhalten solche Eigenschaften, wenn sie im Abschnitt Identität aufgeführt werden und für die Identität des entsprechenden Hilfsstoffs essenziell sind.

6.3.1 Zucker und Zuckeralkohole

Lactose-Monohydrat, Lactose wasserfrei, Milchzucker, Saccharum lactis

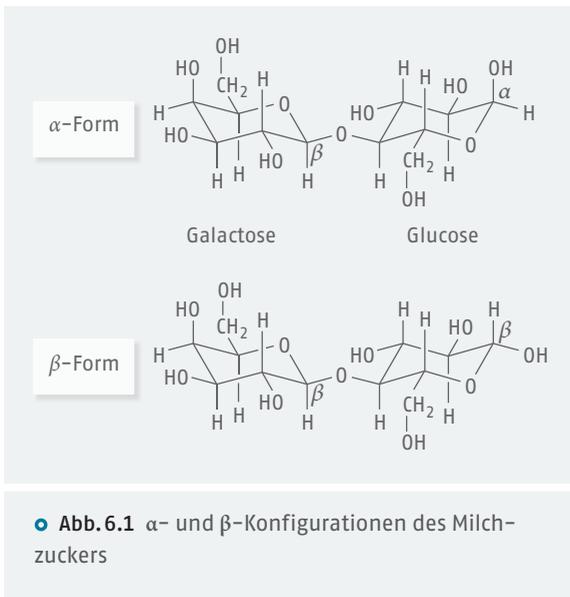


Praktisch umgesetzt

Anwendung: Füllstoff, Grundlage für homöopathische Verreibungen

Milchzucker, ein Disaccharid aus Glucose und Galactose, ist ein weißes, kristallines, wenig süß schmeckendes Pulver. Ein Massenanteil Milchzucker löst sich in fünf Massenanteilen Wasser, in Ethanol ist er unlöslich. Es gibt eine α - und eine β -Modifikation (Abb. 6.1). Die β -Modifikation wird durch Auskristallisieren aus Lösungen bei über 90 °C hergestellt. Die vorwiegende Handelsform ist das α -Lactose-monohydrat. Die Monohydrate geben beim Erhitzen auf 110–120 °C ihr Kristallwasser ab und gehen in die wasserfreie Form über. Von den wasserfreien Formen schmilzt die der α -Lactose bei 202 °C und die der β -Lactose bei 254 °C. α -Lactose ist nicht hygroskopisch und nur mäßig gut zu tablettieren. Es ist stets zu prüfen, welche physikalische Form oder Modifikation für eine bestimmte Aufgabe am besten geeignet ist. Zur Direkttablettierung werden modifizierte, meist agglomerierte, sprüh- oder walzengetrocknete Partikel mit verbessertem Fließverhalten sowie ausreichender Verpressbarkeit eingesetzt.

Lactose ist wegen der Reaktivität ihrer Carbonyl-Gruppe bzw. ihrer Hydroxy-Gruppe am anomeren C-Atom der cyclischen Halbactalform nicht vollkommen inert. Deswegen muss auf Inkompatibilitäten bzw. Instabilitäten durch die charakteristischen Carbonyl-Reaktionen geachtet werden. Zucker mit reaktiven Carbonyl-Gruppen können mit hydrazinhaltigen Wirkstoff-



fen, wie Hydralazin, schwer lösliche Osazone bilden. Nicht selten treten z. B. **Maillard-Reaktionen** auf. Das sind Braunverfärbungen, die auf Wechselwirkungen zwischen Aminen oder Eiweißverbindungen und Zuckern mit reaktiven Carbonyl-Gruppen insbesondere bei alkalischer Reaktion beruhen.

Partywissen

Bei der Lebensmittelherstellung, insbesondere bei Backprozessen, ist die Maillard-Reaktion ein ganz normaler Bräunungsvorgang.

Saccharose, Rohr- oder Rübenzucker, Saccharum

Praktisch umgesetzt

Anwendung: Füllstoff (hauptsächlich für Tabletten, die nicht zerfallen sollen, wie Lutschtabletten usw.), Süßmittel, Umhüllungsmaterial, Bindemittel

Saccharose ist das Disaccharid aus Glucose und Fructose. Ein Massenanteil dieses weißen, schwach hygroskopischen, kristallinen, süß schmeckenden Pulvers löst sich bereits in einem halben Massenanteil Wasser oder in acht Massenanteilen Ethanol 70 % (Volumenkonzentration) auf. In wasserfreiem Ethanol ist Saccharose praktisch nicht löslich. Im Gegensatz zu Lactose liegt Saccharose als Vollacetal vor. Saccharose bildet deshalb keine Osazone und ist nicht reduzierend. Inkompatibilitäten oder Instabilitäten, die von Carbonyl-Reaktionen ausgelöst werden, können deshalb erst nach Spaltung

■ **Tab. 6.1** Übersicht über die Süßkräfte verschiedener Zucker, Zuckeralkohole und Süßstoffe

Rohr- bzw. Rübenzucker, Saccharose	1,0
Milchzucker, Lactose	0,23
Traubenzucker, Glucose	0,74
Fruchtzucker, Fructose	1,2
Mannitol	0,57
Sorbitol	0,48
Saccharin-Natrium (Natrium- <i>o</i> -benzoesäure-sulfimid)	550
Natriumcyclamat (Natrium-cyclohexylsulfamat)	30
Aspartam (<i>N</i> -L- α -Aspartyl-L-phenylalanin-1-methylester)	160

der Saccharose-Moleküle, z. B. durch Säuren oder Invertase, in Glucose und Fructose eintreten. Saccharose ist besser wasserlöslich, aber auch hygroskopischer als Milchzucker. Deswegen ist seine Einsatzfähigkeit insbesondere als Füllmittel bei Tabletten eingeschränkt. Saccharosehaltige Tabletten neigen bei längerer Lagerung zur Nachhärtung. Dies spielt jedoch bei Tabletten, die nicht zerfallen müssen, keine Rolle.

Die Süßkraft von verschiedenen Zuckern, Zuckeralkoholen oder Süßstoffen ist sehr unterschiedlich. Setzt man die Süßkraft der Saccharose gleich eins, ergeben sich die in ■ Tab. 6.1 dargestellten Vergleichswerte oder Faktoren.

Traubenzucker, wasserfreie Glucose, Dextrosium anhydricum, Glucosemonohydrat, Dextrosium monohydricum

Praktisch umgesetzt

Anwendung: Füllstoff, zur Isotonisierung von Parenteralia

Das weiße kristalline Pulver des Monosaccharids mit süßem Geschmack löst sich im Verhältnis 1:1 in Wasser. In Ethanol ist Traubenzucker praktisch nicht löslich. Traubenzucker hat eine reaktive Carbonyl-Gruppe und

Biopharmazie

Prof. Dr. Stephan Reichl

Die Biopharmazie ist Bindeglied zwischen Pharmazeutischer Technologie und Therapie. Sie beschäftigt sich mit technologischen und physiologischen Einflussgrößen auf die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln. Das zentrale Element der Biopharmazie ist die Pharmakokinetik. Das Kapitel gibt eine Einführung in die Biopharmazie.

- 7.1** Pharmakokinetische Grundlagen
- 7.2** Anatomie und Physiologie der Applikationsorte
- 7.3** Resorptionsprozess
- 7.4** Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz
- 7.5** Arzneiform und Nebenwirkungen
- 7.6** In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung, In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC)

Die Biopharmazie behandelt die Abhängigkeiten des zeitlichen Konzentrationsverlaufs von Wirkstoffen und ihren Metaboliten im Organismus und der Wirkung von Arzneimitteln von

- den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs,
- der Arzneiform,
- den Hilfsstoffen und
- der Verarbeitungstechnologie.

Die Biopharmazie behandelt aber auch weitere Faktoren, die die Wirkstoff-Freisetzung, die Resorption sowie die anschließende Verteilung, Metabolisierung und Exkretion beeinflussen können. Beispiele hierfür sind physiologische und pathologische Faktoren, Nahrungseinfluss usw.



Merke

Die Biopharmazie umfasst die Beeinflussung der Wirksamkeit eines Wirkstoffs (Wirkungseintritt, -dauer und -intensität) durch die Arzneiform.

Die Durchführung biopharmazeutischer Untersuchungen erfordert die Kenntnis des pharmakokinetischen Verhaltens des Wirkstoffs.

Der sprachlich verwandte Begriff „biopharmaceuticals“ bezeichnet biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (► Kap. 23, Biotechnologie).



Partywissen

Der Begründer der Pharmakokinetik ist der deutsche Kinderarzt Friedrich Dost, der sich insbesondere dem Problem der Dosisübertragung von Erwachsenen auf Kinder widmete. Daraus entwickelte er den neuen Wissenschaftszweig Pharmakokinetik, den er 1953 der Fachöffentlichkeit mit seinem Buch „Der Blutspiegel“ zugänglich machte.

Die Pharmakokinetik beflügelte die klinische Pharmakologie, d. h. die Anwendung von Arzneimitteln in der Praxis.

Die jüngere Schwester der Pharmakokinetik ist die Biopharmazie, die den Einfluss der Arzneiform auf die Wirksamkeit eines Arzneimittels beschreibt. Sie erlebte nach z. T. dramatischen Zwischenfällen mit inadäquaten Arzneiformen ihren Aufschwung in den USA, wo sie sich unter dem Begriff Biopharmaceutics etwa ab dem Jahr 1960 etablierte.

7.1 Pharmakokinetische Grundlagen

Die 1953 von dem deutschen Kinderarzt Dost erstmals vorgestellte **Pharmakokinetik** beschreibt die zeitabhängige Konzentration der Wirkstoffe und ihrer Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten, Geweben und Exkreten.

7.1.1 LADME-Modell

Der Konzentrationsverlauf eines Wirkstoffs im Körper kann mit dem LADME-Modell dargestellt werden: Liberation – Absorption – Distribution – Metabolisierung – Exkretion (◉ Abb. 7.1).

Die **Liberation** ist die Freisetzung des Wirkstoffs aus der Zubereitung nach der Applikation, d. h. die Überführung in eine resorptionsfähige, gelöste Form. Die **Absorption** (Resorption) ist die folgende Aufnahme des Wirkstoffs durch biologische Membranen, wie Magen-Darm-Schleimhaut, Muskelgewebe usw., in die Blutbahn oder in das Lymphgefäßsystem. Der Begriff Absorption wird durchweg im englischen Sprachgebrauch verwendet. Im deutschen Sprachbereich ist vielfach zwecks besserer Abgrenzung gegenüber physikalischen Absorptionsvorgängen der Ausdruck **Resorption** geläufig. Dieser Begriff wird auch im vorliegenden Buch verwendet. Die **Distribution** ist die Wirkstoffverteilung zwischen Blutkreislauf und anderen „Körperbereichen“ oder „Kompartimenten“, wie Geweben, Organen usw. **Metabolismus** bzw. **Biotransformation** ist die Überführung lipophiler Moleküle in besser wasserlösliche Stoffe durch biochemische, enzymkatalysierte Reaktionen. **Exkretion** ist die Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff. Dies kann über die Niere, Galle, Darm, Lunge, Haut oder den Speichel erfolgen.

Die der Freigabe und Resorption sowie z. T. auch der Distribution zuzuordnenden Prozesse werden als Ganzes auch als **Invasion**, die der Metabolisierung und Exkretion zusammen als **Elimination** bezeichnet.

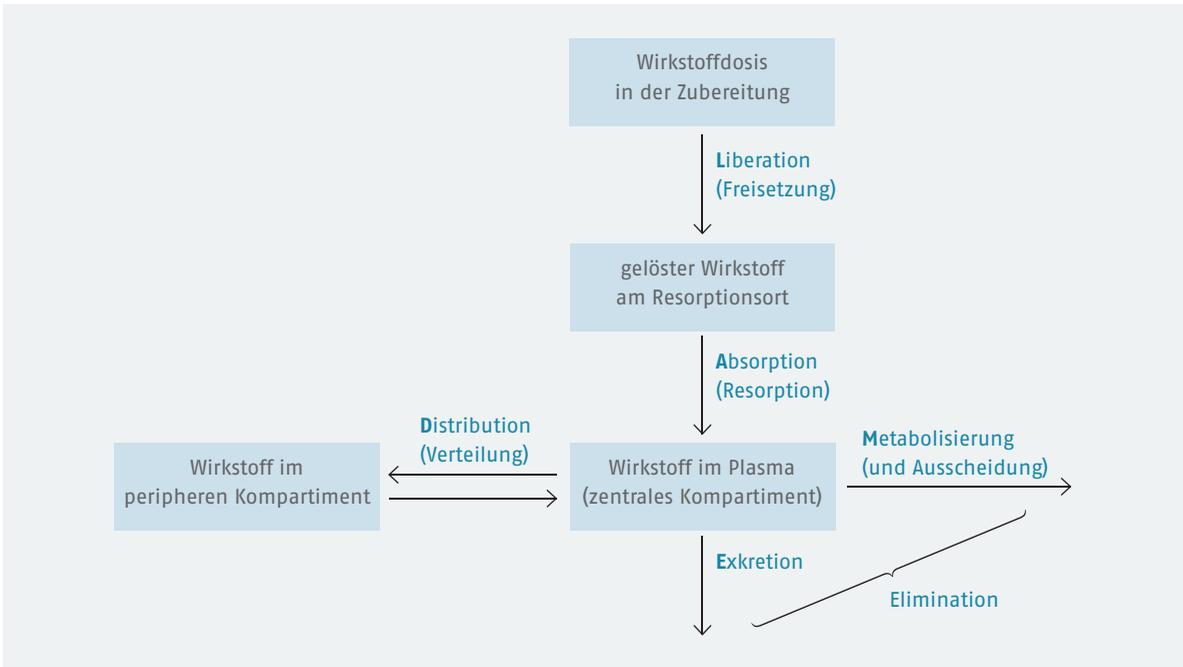
7.1.2 Kompartimente

Das pharmakokinetische Verhalten von Wirkstoffen kann mit dem Kompartimentmodell beschrieben werden. Dieses setzt die Verteilung des Wirkstoffs in miteinander in Verbindung stehenden Kompartimenten voraus.



Definition

Ein **Kompartiment** ist ein räumlich nur selten abgrenzbarer, fiktiver Bereich im Organismus, dem man formal eine homogene Konzentration des Wirkstoffs, ein bestimmtes Volumen und eine bestimmte Aufnahmekapazität für den Wirkstoff zuordnet.



◦ **Abb. 7.1** Wirkstoffverteilung im tierischen und menschlichen Körper

Der Wirkstoff diffundiert mit bestimmten Geschwindigkeiten, deren Größe durch Geschwindigkeitskonstanten k angegeben wird, in das Kompartiment hinein bzw. aus ihm heraus.

Die Verteilungsvorgänge verlaufen überwiegend nach Geschwindigkeitsgesetzen 1. Ordnung (► Kap. 3.1.1). Das Kompartimentmodell erlaubt die mathematische Berechnung pharmakokinetischer Teilprozesse.

Es wird zwischen offenen Ein-, offenen Zwei- und offenen Mehrkompartiment-Modellen unterschieden.

Bei dem einfachsten Modell, dem **offenen Einkompartiment-Modell**, verteilt sich der Wirkstoff nach einer intravenösen Bolus-Applikation sehr schnell im Wesentlichen nur im Blut- bzw. Plasmakompartiment (B) und in Gewebe (G), die mit diesem in einem schnellen Stoffausgleich stehen (◦ Abb. 7.2, unten). Dieser Raum wird auch als **Zentralkompartiment** bezeichnet. Die Ausscheidung des Wirkstoffs oder seiner Metaboliten erfolgt meist mit dem Urin (U).

Man spricht von „offenen“ Kompartimenten, weil eine laufende Stoffabgabe, z. B. in den Urin, stattfindet.

Bei den **Zwei- und Mehrkompartiment-Modellen** erfolgt eine Distribution zwischen dem Blut- bzw. Plasmakompartiment (B) und den zugänglichen Geweben (G) mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten. Findet die Rückdiffusion aus einem solchen peripheren Kompartiment in das Zentralkompartiment langsam statt, d. h. ist k_{12} größer als k_{21} , liegt ein offenes Zweikompartiment-Modell vor (◦ Abb. 7.3).

Wenn der Rückfluss aus einem weiteren Kompartiment, G, sehr langsam ist, liegt ein **tiefes Kompartiment**

vor. In diesem Fall würde aus dem Zweikompartiment-Modell ein **offenes Dreikompartiment-Modell**, k_{12} ist dann größer als k_{21} und k_{13} sehr viel größer als k_{31} (◦ Abb. 7.4). Das Knochengewebe ist z. B. für Calcium-Ionen ein tiefes Kompartiment.

Die Feststellung, mit welchem Modell sich das pharmakokinetische Verhalten eines Wirkstoffs beschreiben lässt, ist nicht immer ganz einfach. Die Zuordnung lässt sich am ehesten nach intravenöser Applikation bestimmen.

Der Konzentrationsverlauf eines Wirkstoffs als Funktion der Zeit im Zentralkompartiment bei intravenöser Bolus-Applikation kann beim Einkompartiment-Modell nach ◦ Gleichung 7.1 beschrieben werden.

$$C(t) = C(0) \cdot e^{-k_e t} \quad \text{Gleichung 7.1}$$

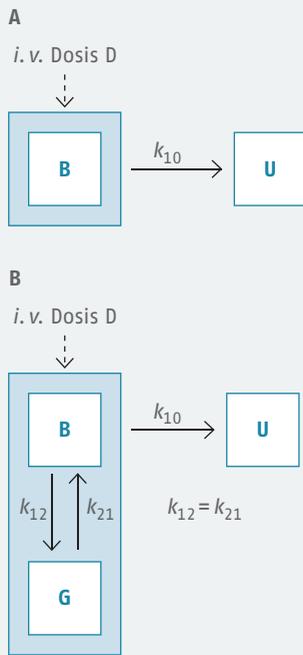
| $C(t)$ bzw. $C(0)$ Plasma-, Blut- bzw. Serumkonzentration zur Zeit t bzw. $t = 0$
| k_e Eliminationsgeschwindigkeitskonstante | $k_e = k_{10}$ im Einkompartiment-Modell

Bei logarithmischer Umformung wird ◦ Gleichung 7.1 zu ◦ Gleichung 7.2.

$$\ln C(t) = \ln C(0) - k_e \cdot t \quad \text{Gleichung 7.2}$$

$$\lg C(t) = \lg C(0) - \frac{k_e}{2,303} \cdot t$$

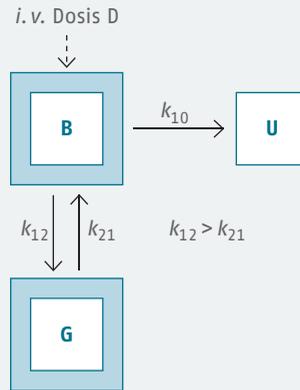
◦ Abb. 7.5 zeigt den entsprechenden Plasmakonzentrationsverlauf bei linearer und halblogarithmischer Dar-



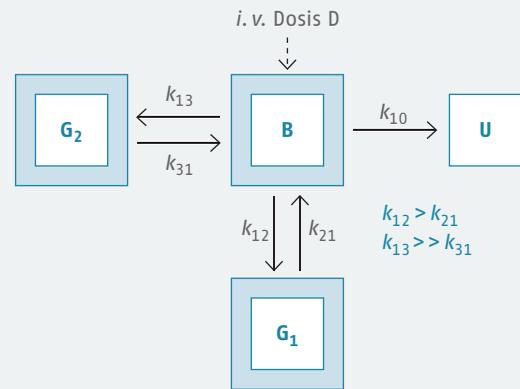
• **Abb. 7.2** Offenes Einkompartiment-Modell bei i. v. Applikation

A Wirkstoffverteilung nur im Blutkompartiment B, B Wirkstoffverteilung im Blutkompartiment B und in Geweben G, die mit B in schnellem Stoffausgleich stehen

k_{10} : Geschwindigkeitskonstante für den Übergang eines Wirkstoffs vom Blutkompartiment in den Urin;
 k_{12} und k_{21} : Geschwindigkeitskonstanten für die Übergänge von Kompartiment zu Kompartiment



• **Abb. 7.3** Offenes Zweikompartiment-Modell bei i. v. Applikation



• **Abb. 7.4** Offenes Dreikompartiment-Modell bei i. v. Applikation

stellung. Somit wird k_e problemlos aus der Steigung der Geraden zugänglich (• Abb. 7.5 B).

Beim offenen Zweikompartiment-Modell lassen sich in der Plasmakonzentration-Zeit-Kurve nach intravenöser Injektion zwei Phasen unterscheiden. Die steiler abfallende α -Phase (Distributionsphase) ist der schnellen Verteilung in ein mit dem Blutkompartiment in raschem Ausgleich stehendes peripheres Kompartiment zuzuordnen, während die terminale β -Phase (Dispositionphase) die Elimination darstellt (• Abb. 7.6). Es ist jedoch zu beachten, dass sowohl während der α - als auch der β -Phase Verteilungs- und Eliminationsprozesse stattfinden. Die Eliminationsgeschwindigkeitskonstante k_e stellt hier wie auch beim offenen Dreikompartiment-Modell eine „Hybridkonstante“ dar, zusammengesetzt aus den Geschwindigkeitskonstanten für die Teilprozesse.

Bei einem offenen Dreikompartiment-Modell sind drei Phasen der Plasma-Zeit-Kurve nach intravenöser Injektion zu unterscheiden. Die letzte, flach abfallende Eliminationsphase wird vom langsamen Rückstrom aus dem tiefen Kompartiment bestimmt (• Abb. 7.7).

Bateman-Funktion, Resorption ins Zentralkompartiment. Meist wird der Wirkstoff nicht direkt in das Zentralkompartiment verabreicht, sondern beispielsweise peroral, rektal, nasal oder intramuskulär appliziert. Der Wirkstoff muss also nach seiner Freisetzung aus der Arzneiform erst in das Zentralkompartiment (B) resorbiert werden. Das entsprechende Kompartiment-Modell bei Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt (GI) ist in • Abb. 7.8 dargestellt.

Hierbei resultieren typische Plasmakonzentration-Zeit-Kurven. Die Wirkstoffkonzentration $C(t)$ im

Flüssige Arzneiformen

Prof. Dr. Heiko Alexander Schiffter-Weinle

Flüssige Arzneiformen – Lösungen, Emulsionen und Suspensionen – kommen für viele Applikationswege in Betracht. Neben der meist sehr schnellen Resorption ist die Möglichkeit zur individuellen Dosierung ein Vorteil flüssiger Arzneiformen. Peroral applizierte Flüssigkeiten sind wegen der einfachen Art der Einnahme insbesondere in der Pädiatrie und der Geriatrie von Bedeutung.

Nachteilig sind die im Vergleich zu festen Darreichungsformen größeren Gefahren von mikrobiellem Befall sowie von chemischen Instabilitäten und Inkompatibilitäten gelöster Wirk- bzw. Hilfsstoffe. Die Gewährleistung der physikalischen Stabilität von Emulsionen und Suspensionen bedarf in der Regel einer durchdachten Formulierungsentwicklung.

Flüssige Arzneiformen, vor allem wenn sie in Mehrdosenbehältnissen auf den Markt gebracht werden, sind häufig unhandlicher und schwerer als feste Darreichungsformen. Für Patienten kann es deshalb komplizierter sein, die notwendige Tagesdosis mitzuführen und die benötigte Dosis unter Verwendung der beiliegenden Dosierhilfen genau abzumessen.

- | | | | |
|------------|--|-------------|-------------------------------------|
| 8.1 | Allgemeines, Definitionen | 8.6 | Zubereitungen zur Anwendung am Ohr |
| 8.2 | Flüssige Lösungen | 8.7 | Zubereitungen zur nasalen Anwendung |
| 8.3 | Suspensionen und Emulsionen | 8.8 | Weitere Monographien |
| 8.4 | Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen | 8.9 | Biopharmazeutische Aspekte |
| 8.5 | Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle | 8.10 | Qualitätsprüfung |

8.1 Allgemeines, Definitionen



Merke

Zu den flüssigen Arzneiformen zählen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen zur äußerlichen oder inneren Anwendung.

Neben den nachstehend aufgezählten Darreichungsformen sind weitere flüssige Arzneiformen in den Kapiteln Parenteralia (►Kap. 9), Darreichungsformen zur Anwendung am Auge (►Kap. 10), Inhalationen, Aerosole (►Kap. 11), Pflanzliche Drogenzubereitungen (►Kap. 18) sowie Homöopathische Zubereitungen (►Kap. 19) beschrieben. Wirkstofffreie Spüllösungen für Körperhöhlen und Wunden (z. B. Hämodialyselösungen und NaCl-Nasentropfen) gehören zu den Medizinprodukten (►Kap. 20).

Aromatische Wässer (Aquae aromatae). Nach DAB Lösungen oder feinste Dispersionen von ätherischen Ölen in Wasser, z. B. Pfefferminzwasser.

Arzneiliche Öle (Olea medicata). Ölige Lösungen lipophiler Arzneistoffe, z. B. ölige Lösung von Vitamin A (Ph. Eur.), ölige Pflanzenauszüge, z. B. aus der Ayurveda-Medizin, oder ölige Suspensionen, z. B. Oleum Zinci (NRF).

Arzneiliche Weine (Vina medicata). Lösungen von Arzneistoffen im Likörwein DAB, z. B. Pepsinwein, oder entsprechende Pflanzenauszüge.

Arzneispirituse (Spirituosa medicata). Lösungen von Wirkstoffen in Ethanol oder Ethanol/Wasser-Gemischen, z. B. Campherspiritus (DAB), Franzbranntwein, Melissengeist.

Lösungen (Solutiones). Übergeordneter Begriff arzneilich verwendeter Lösungen. **Liquores** bezeichnen in der Regel Flüssigkeiten, bei deren Herstellung eine chemische Reaktion abläuft, z. B. wässrige Ammoniak-Lösung. **Elixiere (elixiera medicinalis)** wurden traditionell (gesüßte) wässrige Lösungen mit Alkohol als Cosolvens bezeichnet.

Lotiones (Lotionen). Zur äußerlichen Anwendung bestimmte wässrige oder wässrig-alkoholische Zubereitungen mit emulgierten oder suspendierten Wirk- und Hilfsstoffen. Bei hohem Feststoffanteil spricht man von **Schüttelmixturen**, z. B. Zinkoxid-Schüttelmixtur DAC (Lotio alba).

Sirupe (Sirupi). Nach Ph. Eur. süßschmeckende viskose flüssige Zubereitungen, die Arzneizusätze oder Pflanzenauszüge enthalten können.

Trockensäfte. Pulver und Granulate zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen zum Einnehmen (Ph. Eur.) kommen häufig in der Pädiatrie als Antibiotika-Trockensäfte zum Einsatz, um die Haltbarkeit peroral anzuwendender Arzneistoffe in Wasser über begrenzte Zeit zu gewährleisten und die Ausbildung schwer aufschüttelbarer Sedimente zu vermeiden. Im Gegensatz zur üblichen Herstellung von Lösungen und Suspensionen (Zugabe der Feststoffe zum Lösungs- bzw. Dispergiermittel) muss bei ihrer Zubereitung das Lösungs- bzw. Dispergiermittel in kleinen Anteilen unter wiederholtem Schütteln auf die Feststoffe bis zum vorgegebenen Endvolumen zugesetzt werden.

8.2 Flüssige Lösungen

Siehe hierzu auch die physikalisch-chemischen Grundlagen von Lösungen (►Kap. 4.2.3).



Definition

Lösungen sind homogene Verteilungen von zwei oder mehreren unterschiedlichen Stoffen ineinander. Flüssige pharmazeutische Lösungen sind meist echte Lösungen, in denen die niedriger konzentrierte gelöste Substanz molekulardispers oder ionendispers gelöst im höher konzentrierten Lösungsmittel vorliegt.

8.2.1 Lösungsmittel

Wasser, wässrige Lösungsmittel. Eine besondere Bedeutung kommt bei Lösungen der Wahl des geeigneten Lösungsmittels zu. Als Lösungsmittel sollte möglichst Wasser aufgrund der guten Verträglichkeit verwendet werden. Das Arzneibuch unterscheidet in Bezug auf Anwendung und Reinheitsgrad verschiedene Wasserqualitäten (►Kap. 5.4.2). Besonders hohe Anforderungen, insbesondere hinsichtlich der mikrobiellen Reinheit, erfordert die Herstellung von Parenteralia (►Kap. 9), von Darreichungsformen zur Anwendung am Auge (►Kap. 10) und von Zubereitungen zum Spülen. Für diese Zubereitungen ist nach dem Arzneibuch „Wasser für Injektionszwecke“ zu verwenden.



Merke

Wasser stellt, insbesondere mit gelöst vorliegenden weiteren Stoffen, häufig einen guten Nährboden für Mikroorganismen dar (►Kap. 5.4).

■ **Tab. 8.1** Beispiele für nichtwässrige Lösungsmittel in pharmazeutischen Formulierungen.
Modifiziert nach Murdan 2013

Art des Lösungsmittels	Beispiele und Anwendung
Alkohole und mehrwertige Alkohole	Ethanol: häufig verwendetes organisches Lösungsmittel in pharmazeutischen Lösungen; oft als Cosolvent in oralen, dermalen und parenteralen Lösungen verwendet Propylenglycol: häufig in oralen, dermalen, parenteralen Lösungen und in Lösungen zur Anwendung am Ohr verwendet Glycerol: häufig als Lösungsmittel oder Cosolvent zusammen mit Wasser in oralen und parenteralen Lösungen verwendet Macrogol: niedermolekulares Polyethylenglycol häufig als Lösungsmittel oder Cosolvent zusammen mit Wasser oder Ethanol verwendet, z. B. in parenteralen Lösungen
Pflanzliche Öle	nichtflüchtige Triglyceridöle, z. B. Olivenöl, Maisöl, Sesamöl, Mandelöl, Soyaöl, Baumwoll-samenöl, Rizinusöl
Fettsäureester und spezifische Ester	Isopropylmyristate, Ethyloleat, Oleyloleat: häufig in Zubereitungen zur dermalen und transdermalen Applikation als Lösungsmittel und Penetrationenhancer verwendet Benzylbenzoat: häufig als Lösungsmittel in intramuskulären Injektionen verwendet
Glycofurol	farblose Flüssigkeit, die u. a. als Lösungsmittel von schlecht löslichen Wirkstoffen in Injektionen, Weichgelatinekapselformen und in topischen Anwendungen eingesetzt wird.

Cosolvenzien. Ungenügende Löslichkeit des Arzneistoffs in Wasser kann Maßnahmen zur Verbesserung der Löslichkeit erfordern (►Kap. 4.2.3, ►Kap. 9.3.3). Eine häufig genutzte Maßnahme besteht im Zusatz von mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, sogenannten **Cosolvenzien**, wie Glycerol, Propylenglykol, flüssige Macrogole (Polyethylenglycol) und Ethanol. Kritisch ist ein Zusatz solcher Cosolvenzien bei parenteraler, insbesondere intravenöser Applikation, im Hinblick auf die erforderliche Venenverträglichkeit und Gewebefreundlichkeit. Auch bei Schleimhäuten als Applikationsort müssen die Isotonie, eventuelle Extraktion von Membranbestandteilen oder sonstige Irritationen, wie Störungen der Funktion der Zilien der Nasenschleimhaut, berücksichtigt werden. Ethanol enthaltende Arzneimittel zur inneren Anwendung sowie zur Injektion und Infusion müssen bei Überschreiten bestimmter Konzentrationen gemäß der Arzneimittel-Warnhinweisverordnung einen Warnhinweis tragen.

Nichtwässrige Lösungsmittel. Bei unzureichender Stabilität oder Löslichkeit des Wirkstoffs oder für den Fall einer gleichmäßig hinhaltenden Wirkstoffabsorption können auch nichtwässrige Lösungsmittel oder Lösungsmittelmischungen zur Anwendung kommen. Meist sind diese Lösungsmittel allerdings aufgrund ihrer organoleptischen Eigenschaften, Reizwirkung, Toxizität oder Unmischbarkeit mit den physiologischen Flüssigkeiten auf wenige Applikationswege begrenzt. ■ Tab. 8.1 zeigt eine Übersicht über gängige, in der phar-

mazeutischen Formulierung von Lösungen eingesetzte Lösungsmittel.

8.2.2 Hilfsstoffe in Lösungen

Neben dem notwendigen Lösungsmittel können in pharmazeutischen Lösungen noch weitere Hilfsstoffe vorkommen, z. B. zur Verbesserung der Produktstabilität, der Verträglichkeit oder der Akzeptanz durch den Patienten. Die Auswahl der Hilfsstoffe hängt bei Lösungen vor allem vom Applikationsweg ab, also davon, ob es sich um eine Lösung zur oralen, parenteralen, dermalen, nasalen, inhalativen etc. Anwendung handelt. Umgekehrt ergibt sich auch durch den Applikationsweg selbst, welche Hilfsstoffe einer Lösung zugesetzt werden müssen, um die entsprechenden Anforderungen zu erzielen, die an die Applikation gestellt werden.

Eine Hilfestellung, welcher Hilfsstoff in welcher Konzentration für eine spezifische Applikationsart schon einmal in einem zugelassenen Arzneimittel verwendet wurde, gibt die **Inactive Ingredient Database** der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Die Informationen dieser Datenbank sollen der pharmazeutischen Industrie als Hilfestellung für die Entwicklung neuer Arzneimittel dienen.



Verweis auf Online
Inactive Ingredient Database

▣ **Tab. 8.2** Häufig vorkommende Hilfsstoffe in pharmazeutischen flüssigen Lösungen.
Modifiziert nach Murdan 2013

Hilfsstoffgruppe	Beispiele und Anwendung
Cosolvenzien	Alkohole und mehrwertige Alkohole: Ethanol, Glycerol, Propylenglykol, niedermolekulare Macrogole
Geschmacksstoffe	synthetische und natürliche Aromen: zur Verwendung in Lösungen zur oralen Anwendung, z. B. Vanille, Erdbeere, Orange oder Zitrone, Menthol: häufig eingesetzt in Lösungen zur oralen und nasalen Anwendung
Farbstoffe	zur Abstimmung der Farbe auf den Geschmack der Lösung, z. B. Rot-Rosa (Erythrosin) bei Erdbeer-, Himbeer- oder Kirsch-Aroma
Süßungsmittel	Zucker und Zuckeralkohole: Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Xylitol zur Verbesserung des Geschmacks oraler Lösungen, v. a. bei schlecht/bitter schmeckenden Wirkstoffen, synthetische, nichtdiabetogene und nichtkariogene Süßstoffe, z. B. Aspartam, Acesulfam K, Saccharin, Sucralose
Konservierungsmittel	zur Konservierung von Lösungen im Mehrdosenbehältnis, z. B. Benzalkoniumchlorid, Benzylalkohol, Chlorobutanol, Thiomersal
Antioxidanzien	für wässrige (hydrophile) Lösungen z. B. Ascorbinsäure, Natriumsulfit, Natriumpyrosulfit, für ölige (lipophile) Lösungen z. B. α -Tocopherol, Butylhydroxyanisol, Propylgallat
Komplexbildner	Natrium-EDTA zur Verbesserung der Wirkstoffstabilität in wässriger Lösung durch Komplexbildung katalysierender Schwermetallionen
Puffer und pH-Einstellung	Puffer: Stabilisierung des pH-Werts, z. B. Citronensäure/Citrat, Essigsäure/Acetat, Histidin, primäres und sekundäres Phosphat, Säuren und Basen: pH-Einstellung, z. B. mit HCl, Natriumhydroxid
Isotonisierungsmittel	Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Mannitol, Glycerol
Viskositätserhöher	Hypromellose, Hydroxyethylcellulose, Povidon, Polyvinylalkohol, Carbomer
Lösungsvermittler	Strukturbrecher, z. B. Harnstoff, Povidon, Macrogol, Komplexbildner, z. B. Cyclodextrine, Solubilisatoren, z. B. Polysorbat 80, Macrogolglycerolhydroxystearat, Macrogolglycerolricinoleat

Flüssige pharmazeutische Lösungen enthalten zusätzlich zu Wirkstoff und Lösungsmittel meist auch weitere Hilfsstoffe (▣ Tab. 8.2), darunter Geschmacksstoffe (► Kap. 6.3.6), Farbstoffe (► Kap. 6.3.6), Konservierungsmittel (► Kap. 5.7.2), Antioxidanzien (► Kap. 22.6.2), Puffersubstanzen (► Kap. 6.3.4), viskositätserhöhende Stoffe (► Kap. 4.2.1, ► Kap. 4.5.2, ► Kap. 6.3.2) und Lösungsvermittler (► Kap. 6.3.3). Spezielle Hilfsstoffe sind flüssige Polyole als Zusatz zu zuckerhaltigen Lösungen, um das Festsitzen der Verschlüsse durch Zucker-Kristallite zu verhindern.

Zusätze von **Säuren, Basen** oder **Puffersubstanzen** können zur Erhöhung der Kompatibilität und chemischen Stabilität (► Kap. 22), der verbesserten Löslichkeit von Wirk- oder Hilfsstoffen, der Beeinflussung der Resorption, Wirksamkeit oder Verträglichkeit (► Kap. 7) oder zur Verbesserung der Konservierungsmittelwirkung (► Kap. 5.7.2) erforderlich sein.

Ein Zusatz von **Lösungsvermittlern** ermöglicht, die Wasserlöslichkeit von Wirkstoffen zu verbessern (► Kap. 4.2.3). Hierbei können unterschiedliche Mechanismen wirksam werden. Beispiele sind Substanzen mit

Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe

Prof. Dr. Rolf Schubert

Parenteralia werden direkt in das Blut oder in ein Gewebe appliziert. Sie müssen deshalb mit höchster Sorgfalt hergestellt werden, um mikrobielle, toxische und partikuläre Verunreinigungen sowie lokale Reizungen zu vermeiden. Dazu muss auch besonders ausgebildetes Personal in der Industrie und der Apotheke eingesetzt werden. Die grundsätzlichen Anforderungen an die Herstellung von Parenteralia sind im Arzneibuch (Ph. Eur.) und dem EU-Leitfaden zur Herstellung steriler Produkte (EU GMP Annex 1) niedergelegt.

- 9.1 Allgemeines
- 9.2 Herstellung von Parenteralia
- 9.3 Hilfsstoffe
- 9.4 Parenterale Arzneiformen
- 9.5 Spezielle Parenteralia
- 9.6 Behältnisse bei der Herstellung und zur Lagerung von Parenteralia

9.1 Allgemeines

Parenteral (altgriech.: *par enteron*) bedeutet eigentlich „unter Umgehung des Magen-Darm-Kanals“. Im Folgenden wird der Begriff jedoch enger definiert.



Definition

Das Arzneibuch versteht unter Parenteralia sterile Zubereitungen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation in den menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind.

9.2 Herstellung von Parenteralia

Mehr als bei anderen Darreichungsformen kommt daher dem Herstellungsverfahren eine besondere Bedeutung zu. Die Herstellungsvorschrift sollte möglichst einfach sein. An die fertigen Parenteralia sind die in [Tab. 9.1](#) aufgeführten Anforderungen zu stellen.

Als Beispiel für einen Herstellungsprozess von Parenteralia ist in [Abb. 9.1](#) die vergleichsweise einfache Herstellung von **parenteralen wässrigen Lösungen** gezeigt. Die Lösung wird in sauberen, verschlossenen Kesseln aus Edelstahl angesetzt. Bei sauerstoffempfindlichen Stoffen wird die Luft durch ein Schutzgas, wie Stickstoff, Argon oder Kohlensäure, verdrängt.

Bei der **Eingangskontrolle** für die Ausgangsstoffe werden hohe Qualitätsanforderungen an die chemische und mikrobiologische Reinheit gestellt. Das primäre Verpackungsmaterial ist – sofern entsprechende Vorschriften aufgenommen sind – nach dem Arzneibuch und zusätzlich nach den DIN-Vorschriften zu prüfen ([Kap. 21](#)).

Tab. 9.1 Anforderungen an Parenteralia

- Sterilität
- Pyrogenfreiheit
- gute Verträglichkeit für den Patienten; sie hängt ab von
 - der Isotonisierung oder annähernden Isotonisierung wässriger Parenteralia
 - einem angenäherten physiologischen pH-Wert wässriger Parenteralia
 - der Abwesenheit von partikulären Verunreinigungen
- Verträglichkeit mit dem Behältnismaterial

Die **Inprozess-Kontrolle** soll vor allem das schnelle Erkennen etwaiger Konzentrationsabweichungen des Wirkstoffs von der Norm erlauben. Die Verfahren sollen wenig zeitaufwendig sein, um längere Lagerung noch nicht sterilisierter Halbfertigarzneimittel zu vermeiden. Neben der relativ unspezifischen pH-Messung kommen Bestimmungen der elektrischen Leitfähigkeit, z. B. bei Natriumchloridlösungen, der Brechzahl, der Osmolalität oder der optischen Drehung in Betracht. Häufig wird eine Kombination von zwei Verfahren günstig sein. Für eine schnelle Prüfung auf Pyrogenfreiheit ist der Limulustest geeignet ([Kap. 9.2.3](#)).

Neben den allgemein üblichen Verfahren der Prüfung auf Reinheit und Identität kommen für die **Endkontrolle** die in [Tab. 9.2](#) aufgeführten Untersuchungen hinzu.

9.2.1 Maßnahmen zur Keimzahlminderung

Während der Herstellung von Parenteralia muss peinlichst auf die Vermeidung mikrobieller Verunreinigungen geachtet werden ([Kap. 5.5.1](#)). Anlage und Beschaffenheit der Räume, Anwendung der Reinraum- oder Isolatorstechnik für aseptisches Arbeiten ([Kap. 5.5.2](#)), Desinfektionsmaßnahmen und größtmögliche persönliche Hygiene sind unerlässliche Voraussetzungen. Geeignete, leicht zu reinigende Geräte und Behältnisse sind zu verwenden. Kurze Leitungssysteme für Flüssigkeiten und Gase, die zu Reinigungszwecken eine häufige Dampfsterilisation ermöglichen, sind zusätzliche Sicherheitsmaßnahmen. Die verschiedenen Einzelschritte werden industriell meist in Kompaktanlagen zusammengefasst.

Bereits bei der Auswahl der Ausgangsstoffe ist besondere Sorgfalt erforderlich. Wirk- und Hilfsstoffe müssen keimarm bzw. steril und pyrogenfrei sein. Falls Keime vorhanden sein könnten, muss deren Zahl durch validierte Abreicherungsverfahren entscheidend reduziert werden ([Kap. 5.5.1](#)).

Sofern es die chemische Stabilität erlaubt, muss im Endbehältnis mit gespanntem, gesättigtem Wasserdampf sterilisiert werden. Die biotechnologisch hergestellten Arzneistoffe oder komplexere Arzneiformen sind jedoch häufig so instabil, dass sie nicht hitzesterilisiert werden können. Deshalb muss hier im letzten Herstellungsschritt mit geeigneten Filtern entkeimt werden ([Kap. 5.2.5](#), [Kap. 5.5.1](#)).

Die **Prüfung auf Sterilität** ([Kap. 5.5.3](#)) muss gemäß Arzneibuch an allen Chargen des fertigen Arzneimittels vorgenommen werden (Ph. Eur.).

9.2.2 Konservierungsmittel

(Vgl. auch ▶ Kap. 5.7.2)

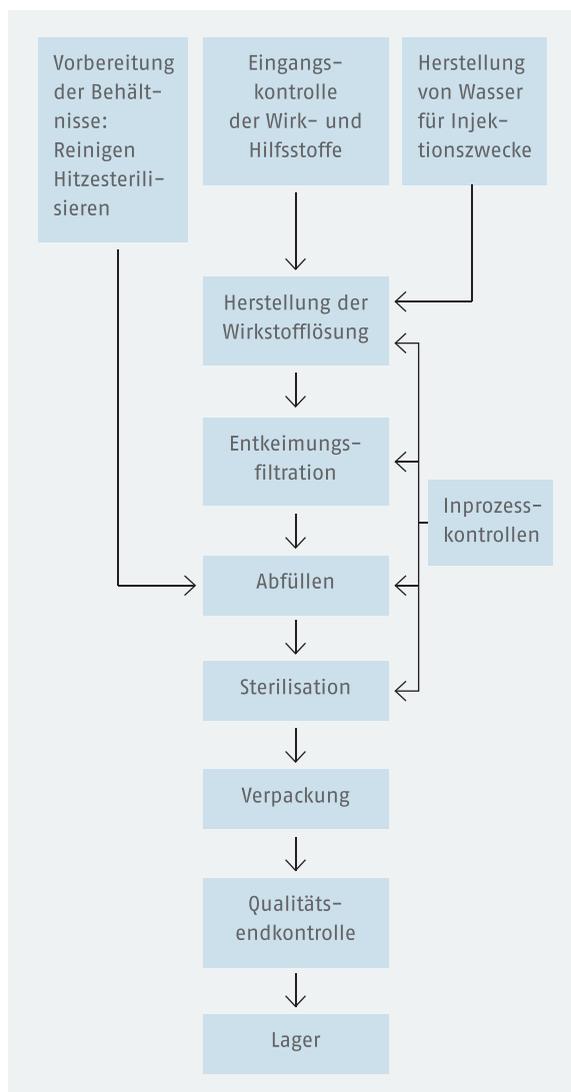
Für wässrige Zubereitungen, die unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden und in den verschlossenen Endbehältnissen nicht sterilisiert werden können, erlaubt das Arzneibuch den Zusatz von geeigneten antimikrobiell wirksamen Substanzen. Wässrige Zubereitungen in **Mehrdosenbehältnissen** müssen ein Konservierungsmittel enthalten, falls die Zubereitung selbst keine antimikrobielle Wirksamkeit besitzt. Hierfür kommen z. B. *p*-Hydroxybenzoesäureester, Benzylalkohol (toxisch für Neugeborene!) oder Chlorkresol in Betracht. Quecksilberhaltige Konservierungsmittel werden zunehmend vermieden.

Der Zusatz von Konservierungsmitteln ist nicht gestattet bei Einzeldosen größer als 15 ml und bei Zubereitungen, die intrazisternal, epidural, intrathekal oder auf anderem Wege in die Zerebrospinal-Flüssigkeit sowie intra- oder retrookulär verabreicht werden. In diesen Fällen muss die Zubereitung steril in Einzeldosisbehältnissen vorliegen.

9.2.3 Pyrogene

Als Pyrogene werden Stoffe bezeichnet, die – in Bruchteilen eines Mikrogramms parenteral verabreicht – bei Mensch und Tier etwa 1 bis 2 h nach der Injektion Fieberreaktionen, bis hin zum schnell eintretenden septischen Schock erzeugen. Fieber wird im Körper durch Interleukin-1 (IL-1) ausgelöst, das von Phagozyten produziert wird. Die IL-1-Produktion wird neben körpereigenen Substanzen (endogenen Pyrogenen) auch durch exogene Pyrogene ausgelöst. Zu diesen gehören bakterielle Endotoxine, Virenpyrogene von Myxoviren, aber auch pyrogen wirkende Stoffe nicht mikrobieller Herkunft, z. B. herausgelöste Zuschlagstoffe aus Elastomerdichtungen oder -verschlüssen der Primärverpackung.

Die bakteriellen Endotoxine sind Bruchstücke der äußeren Zellwand gramnegativer Bakterien. Chemisch handelt es sich dabei um gut wasserlösliche Lipopolysaccharide wechselnder Zusammensetzung, die auch noch Glucosamin enthalten. Vor allem der Zellwandbaustein Lipid A hat dabei pyrogene Eigenschaften. Die bakteriellen Endotoxine haben Molmassen von mehr als 10 000 Da und können deshalb durch Ultrafiltration sowie durch bestimmte Adsorptionsfilter aus Lösungen entfernt werden. Während gramnegative Bakterien bereits ab 70 °C abgetötet werden, sind die von ihnen stammenden Pyrogene wesentlich hitzestabiler. Sie können deshalb auf festen Materialien und Behältnissen erst ab 250 °C und nach mindestens 30 min Einwirkungszeit zerstört werden. Viruspyrogene sind dagegen relativ hitzelabil. Auch durch Peressigsäure oder Ozon können Endotoxine inaktiviert werden. Diese Metho-



● **Abb. 9.1** Herstellungsschema von wässrigen Injektions- bzw. Infusionslösungen

■ **Tab. 9.2** Spezielle Verfahren der Qualitäts-Endkontrolle bei Parenteralia

- Partikelkontamination (Ph. Eur.)
 - nicht sichtbare Partikel
 - sichtbare Partikel
- Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur.)
- Prüfung auf Pyrogene (Ph. Eur.)
- Prüfung auf Bakterien-Endotoxine (Ph. Eur.)
- Prüfung auf Dichtigkeit von Ampullen
- Prüfung auf ausreichende Füllung
- Gleichförmigkeit der Masse bzw. des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen (Ph. Eur.)
- Bestimmung des entnehmbaren Volumens (Ph. Eur.)

den sind jedoch sehr aufwendig, außerdem ist Ozon anschließend nur schwer aus dem Produkt zu eliminieren.

Endotoxine können überall dort entstehen, wo mikrobielles Wachstum möglich ist. So sind beispielsweise Ionenaustauscheranlagen für enthärtetes oder demineralisiertes Wasser als Quellen für die Entstehung von Pyrogenen gefürchtet. Diese Einrichtungen sind deshalb regelmäßig zu reinigen und zu desinfizieren. Da Pyrogene leichter eingeschleppt werden als sie wieder zu entfernen sind, müssen bei Wasser und allen Ausgangsmaterialien, vor allem wenn sie zur Herstellung von parenteralen Zubereitungen bestimmt sind, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen eingehalten und Qualitätsprüfungen durchgeführt werden.

Pyrogenitätsprüfungen

Parenteralia, die beim Menschen angewendet werden, müssen pyrogenfrei sein, d. h., es wird vom Arzneibuch für verschiedene Parenteralia jeweils ein Grenzwert für die maximale Pyrogenbelastung pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde der Anwendung angegeben. Auch für Ausgangsstoffe zur Herstellung von Parenteralia werden strenge Grenzwerte festgelegt.

Die Gesamtheit der Pyrogene wird mit dem Kaninchentest bestimmt. Wenn nachgewiesen wird, dass die Pyrogenität einer Zubereitung ausschließlich durch bakterielle Endotoxine zustande kommen kann, kann der Kaninchentest durch den dafür spezifischen Limulustest oder durch validierte alternative Tests durchgeführt werden.

Kaninchentest (Ph. Eur.). Dieser Pyrogentest beruht darauf, dass Kaninchen auf intravenöse Injektionen von Lösungen mit geringsten pyrogenen Verunreinigungen kurzfristig mit einem Anstieg ihrer Körpertemperatur reagieren. Nach der Injektion wird die innerhalb einer Zeitspanne von 3 h auftretende Maximaltemperatur festgehalten. Die Temperatursteigerung darf den vom Arzneibuch vorgegebenen Grenzwert nicht überschreiten. Aus Tierschutzgründen soll, wenn immer möglich, der Test durch die Prüfung auf Monozytenaktivierung ersetzt werden.

Limulus-Test (Ph. Eur.). Mit dem Limulus-Amöbozyten-Lysat-Test (LAL-Test) steht ein etwa 100-mal empfindlicherer und weniger aufwendiger In-vitro-Test zur Verfügung. Dieser Test beruht darauf, dass Bakterien-Endotoxine mit dem Lysat von Amöbozyten von Pfeilschwanzkrebse (*Limulus polyphemus* oder *Tachypleus tridentatus*) unter Koagulation bzw. Gelbildung reagieren. Diese Reaktion kann durch Bestimmung der Gelbildung oder photometrisch durch Trübungsmessung oder Messung der Abspaltung von Farbstoffen aus chromogenen Peptiden erfolgen.

Die Vorteile des LAL-Tests gegenüber dem Kaninchentest liegen vor allem in der schnellen Durchführbarkeit und der hohen Empfindlichkeit. Nachteile des Testes sind seine hohe Spezifität und die Störanfälligkeit gegenüber anderen Substanzen. Letzteres erfordert eine exakte Validierung des Verfahrens.

Die maximal zulässige Endotoxin-Dosis pro kg Körpermasse und Stunde beträgt für Arzneimittel bei intravenöser Applikation 5,0 I. E., für Radiopharmaka bei intravenöser Applikation 2,5 I. E. und für Arzneimittel zur intrathekalen Applikation 0,2 I. E.

Monozytenaktivierungstest, MAT (Ph. Eur.). Pyrogene führen bei Monozyten zur Freisetzung verschiedener Zytokine wie IL6, IL-1 β oder TNF- α , die in dem Test gemessen werden können. Dazu werden Monozyten aus frisch entnommenem oder cryo-konserviertem Blut isoliert oder Monozyten-Zelllinien verwendet. Der MAT ist einfacher zu handhaben als der Kaninchentest und erfasst im Gegensatz zum LAL-Test auch Nicht-endotoxin-Pyrogene, die aus gram-positiven Bakterien, Hefen, Schimmelpilzen, Viren oder Chemikalien stammen können.

Beim Pyrogengehalt in Tierarzneimitteln gilt, dass lediglich in verabreichten Flüssigkeiten mit Volumina über 15 ml oder in Dosen von mehr als 0,2 ml \cdot kg⁻¹ auf Pyrogene geprüft werden muss.

9.2.4 Isotonisierung



Merke

Wässrige Parenteralia sollen isotonisch oder annähernd isotonisch sein, d. h. den gleichen osmotischen Druck wie das Blutplasma, die Gewebeflüssigkeiten und die Körperzellen besitzen. Die Osmolarität isotoner Lösungen beträgt 288 mosm \cdot kg⁻¹ H₂O.

Die Forderung nach Isotonie ist bei intravasalen Zubereitungen zu stellen. Bei stärker hypo- oder hyperosmotischen Abweichungen kann es zu Erythrozytenschädigung bzw. Gewebereizungen kommen. Bei i. v. Gabe stärker hypoosmotischer Lösungen tritt Hämolyse ein, bei Zufuhr größerer Mengen hypertotonischer Lösungen Schrumpfung der Zellen. Isotonisierung erfolgt meist durch Zugabe von Natriumchlorid, Glucose, Mannit oder Glycerol, entsprechend einer Gefrierpunktniedrigung gegenüber reinem Wasser von -0,52 °C (osmotischer Druck, ▶ Kap. 4.2.3; ▶ Kap. 10.3). Die i. v. Gabe hyperosmotischer Lösungen lässt sich für manche Stoffe, wie Glucose, Kontrastmittel, osmotisch wirkende Diuretika oder Aminosäuren aus therapeutischen Gründen nicht vermeiden. Stark hypertotonische Lösun-



Darreichungsformen zur Anwendung am Auge

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Die Anforderungen an die verschiedenen Darreichungsformen zur Anwendung am Auge, deren Herstellung, Verpackung und Qualitätsprüfung werden dargestellt.

10.1 Allgemeines, Definitionen

10.2 Biopharmazeutische Herausforderungen

10.3 Anforderungen an Augenarzneimittel

10.4 Allgemeine Herstellungsvorschriften

10.5 Spezielle Darreichungsformen

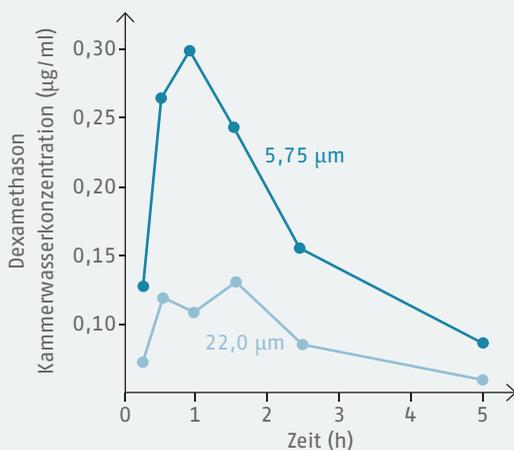
10.6 Behältnisse

10.7 Qualitätsprüfung

10.1 Allgemeines, Definitionen

Die überwiegende Zahl der zur Anwendung am Auge bestimmten Wirkstoffe wird lokal angewendet. Es kann zwischen folgenden Darreichungsformen unterschieden werden:

- **Augenbäder** bzw. **Augenwässer** sind wässrige zum Baden bzw. zum Spülen der Augen bestimmte Lösungen. An Augenwässer und -bäder sind entsprechende Anforderungen wie an Augentropfen zu stellen.
- **Augeninserte** sind zum Einlegen in den Unterlid- oder Oberlidsack bestimmte feste oder halb feste Zubereitungen von geeigneter Größe und Form.
- **Augensalben** sind zur Anwendung am Auge bestimmte Salben.
- **Augensprays** dienen zur lokalen Anwendung von am Auge bestimmten Dosieraerosolen.
- **Augentropfen** sind sterile, wässrige oder ölige Lösungen oder Suspensionen, die zum Eintropfen in den Bindehautsack bestimmt sind.
- **Injektionszubereitungen zur intraokulären Applikation** werden subkonjunktival (unter die Bindehaut), intravitreal (in den Glaskörper) oder retrobulbär (hinter den Augapfel) gespritzt.
- **Kontaktlinse** dienen als benetzungsfördernde Lösungen und als Pflegelösungen zur komplikationslosen Anwendung von Kontaktlinsen.
- **Lidsalben** sind zur Anwendung auf der Außenseite der Augenlider bestimmt.
- **Ophthalmika** ist die übergeordnete Bezeichnung für Darreichungsformen zur Anwendung am Auge. Sie gehören zu den sterilen Arzneiformen.



● **Abb. 10.1** Dexamethason-Kammerwasserkonzentration nach Applikation 0,1%iger Suspensionen unterschiedlicher mittlerer Partikelgröße am Kaninchenauge. Nach Schoenwald und Stewart 1980

10.2 Biopharmazeutische Herausforderungen



Wichtiges in Kürze

Intensität und Zeitdauer der Wirkung eines Arzneimittels zur Anwendung am Auge hängen von folgenden Kriterien ab:

- anatomische und physiologische Verhältnisse am Auge (►Kap. 7.2.3),
- Struktur des Wirkstoffs,
- Aufbau der Darreichungsform.

Man ist bemüht, durch galenische Maßnahmen eine verlängerte Wirkung zu erreichen. Die wichtigsten Möglichkeiten sind:

- Erhöhung der Viskosität des Dispersionsmittels,
- Verwendung von Suspensionen,
- Verwendung von Augensalben,
- Verwendung von Inserten.

Sichtbehinderungen, insbesondere bei Verwendung von öligen Zubereitungen und Augensalben, sind hierbei nicht auszuschließen.

● Abb. 10.1 zeigt die höheren Dexamethason-Kammerwasserkonzentrationen bei Kaninchen nach Verabreichung von Suspensionen, deren Kristalle eine mittlere Partikelgröße von 5,75 µm gegenüber 22 µm haben. Mit fallenden Partikelgrößen steigen die Wirkstoffkonzentrationen.

Eine Aufgabe der Entwicklung von Augenarzneizubereitungen ist auch die Vermeidung bzw. Verminderung systemischer Wirkungen. Das Auftreten systemischer Effekte wurde lange unterschätzt. Wichtige Möglichkeiten zu ihrer Vermeidung sind:

- gleichzeitige Gabe von Vasokonstriktoren, wie Phenylophrin oder Epinephrin;
- Einsatz von Prodrugs, die wegen ihrer größeren Lipophilie besser in die Hornhaut penetrieren und damit eine Reduzierung der Dosis ermöglichen, z. B. O-Butyryl timolol. Prodrugs geben erst am Wirkort nach hydrolytischer Spaltung den eigentlichen Wirkstoff frei;
- „Soft-Wirkstoffe“, die nach Erreichen ihrer therapeutischen Wirkung und Übertritt in das Blut rasch metabolisiert und dabei inaktiviert werden.

10.3 Anforderungen an Augenarzneimittel



Wichtiges in Kürze

Wegen der großen Empfindlichkeit des Auges werden an Augenarzneimittel besonders hohe Anforderungen hinsichtlich folgender Faktoren gestellt:

- Verträglichkeit und Reizlosigkeit,
- Keimfreiheit,
- Stabilität.

Die Verträglichkeit bzw. Reizlosigkeit wird insbesondere durch die erforderliche Tonizität, den geeigneten pH-Wert und die Abwesenheit partikulärer Verunreinigungen erreicht.

Tonizität. Beiderseits des Hornhautepithels besteht ein osmotischer Druck (► Kap. 4.2.3) (Isotonisierung: ► Kap. 9.2.4). Wird dieser in der Tränenflüssigkeit durch einen wirkstoffhaltigen Tropfen verändert, erfolgt Lösungsmitteltransport durch die Membran in Richtung höherer Konzentration. Dies kann bei größeren Konzentrationsunterschieden zu Schmerz- und Reizerscheinungen führen. Daher sollen Augentropfen einen annähernd physiologischen osmotischen Druck haben, sie sollen etwa isotonisch sein.

Richtigerweise sollte bei wässrigen Ophthalmika nicht von Isotonie, sondern von Isoosmose gesprochen werden, da auf die nichtintrasivale Tränenflüssigkeit bezogen wird. Im klinischen Bereich ist aber der Begriff Isotonie so verbreitet, dass es vertretbar ist, beide Begriffe synonym zu verwenden.



Merke

Der schmerzfreie Tonizitätsbereich reicht von schwach hypoton bis stärker hyperton, entsprechend Natriumchlorid-Konzentrationen zwischen 0,7 und 1,4%. Letztere entsprechen Gefrierpunktniedrigungen von 0,42–0,80 °C bzw. Osmolalitäten von 225–430 mosmol · kg⁻¹. Eine 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung hat den Wert 286 mosmol · kg⁻¹. Für Augentropfen sind Tonizitäten zwischen 250 und 300 mosmol · kg⁻¹ zu fordern.

Hypertone Lösungen werden vom Auge besser vertragen als hypotone Lösungen. Dies ist bedeutsam, da wirksame Konzentrationen mancher Wirkstoffe, wie Sulfonamide, hypertonen Lösungen entsprechen. Eine exakte Einstellung des osmotischen Drucks ist geboten,

wenn die Tropfen am entzündeten Auge appliziert werden oder bei Augenwässern. Dies erfolgt meist durch Zugabe von Natriumchlorid. Auch bei chronischer Anwendung von Tropfen sollte der osmotische Wert nicht zu stark vom physiologischen Wert abweichen.

pH-Einstellung, Stabilität und Stabilisierung. Die Pufferkapazität der Tränenflüssigkeit ist wegen des fehlenden Hämoglobin-/Oxihämoglobin-Systems etwas schwächer als die des Blutes. Viele ophthalmische Wirkstoffe sind beim pH-Wert der Tränenflüssigkeit von 7,4 chemisch instabil. Daher sind wässrige Augentropfen häufig auf saure pH-Werte eingestellt. Anstelle einer genauen Einstellung auf den physiologischen pH-Wert (**Isohydrie**) wird ein annähernd physiologischer pH-Wert (**Euhydrie**) eingestellt, z. B. bei Atropinsulfat-Augentropfen pH 4,0–5,5, Ethylmorphinhydrochlorid-Augentropfen pH 4,0–6,0. Hierbei ist jedoch die Empfindlichkeit des Auges zu berücksichtigen. Ein pH-Bereich von 7,0–9,0 ist schmerzfrei. pH-Werte unterhalb von 6,0 und oberhalb von 10,5 werden vom Auge als schmerzhaft empfunden. Es muss daher sichergestellt sein, dass nach Einbringen in das Auge durch das Puffersystem der Tränenflüssigkeit eine pH-Angleichung an den physiologischen pH-Wert erfolgt. Bei einer Pufferung der Augentropfen soll die Pufferkapazität der Zubereitung möglichst niedriger als die der Tränenflüssigkeit sein. Als Puffer werden Phosphat-, Acetat-, Borat- und Acetat-Boratpuffer verwendet. Bei Augenwässern und -bädern ist immer Isohydrie erforderlich.



Merke

Die Wahl des euhydrischen pH-Werts ist häufig ein Kompromiss zwischen physiologischer Reizlosigkeit, Erzielung günstiger Penetrationswerte in die Hornhaut und weitgehender Wirkstoffstabilität.

Zur Vermeidung oxidativer Zersetzungen kann der Zusatz von Antioxidanzien erforderlich sein. So ist z. B. bei Epinephrin-Lösungen neben der Einstellung auf einen pH-Wert von 3,5 der Zusatz von Ascorbinsäure oder Sulfiten, wie Natriummetahydrogensulfit, unerlässlich.

Sofern die Stabilität eines Wirkstoffs für die Herstellung einer wässrigen Lösung nicht ausreichend ist, bietet eine Suspension unter Verwendung eines geeigneten Dispersionsmittels bessere Stabilitätsvoraussetzungen. Eine andere Möglichkeit besteht in der Gefriertrocknung der Wirkstofflösung. Der sehr instabile Cholinesterasehemmer Ecothiopatiodid wird z. B. unter Zusatz von Kaliumacetat zu einem Lyophilisat verarbeitet, das in dem separaten Lösungsmittel, das Konservierungs-

mittel, Puffer und Isotonisierungszusatz enthält, vor Gebrauch gelöst wird.

Keimfreiheit, Sterilität. Zubereitungen zur Anwendung am Auge sind sterile Darreichungsformen. In jedem Fall müssen bei der Herstellung aseptische Bedingungen eingehalten werden. Nichtbeachtung dieser Forderung kann zu schweren Augenschädigungen, eventuell sogar zum Verlust der Sehkraft führen. Besonders gefährlich sind *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektionen.

Mikrobielle Verunreinigungen können während der Herstellung und durch den Patienten eintreten. Bei Einhaltung der notwendigen Verfahren zur Verminderung der Keimzahl (► Kap. 5.5) sind keimfreie Zubereitungen ohne Schwierigkeiten herzustellen. Das schwächste Glied der Kette ist zweifelsohne die Handhabung durch den Patienten. Unter den Ausgangsstoffen ist Wasser die gefährlichste Quelle von Verunreinigungen. Daher muss zur Herstellung Wasser für Injektionszwecke verwendet werden.

Wässrige Darreichungsformen zur Anwendung am Auge in Mehrdosenbehältnissen müssen nach dem Arzneibuch mit geeigneten Konservierungsmitteln versetzt sein, falls das Präparat nicht selbst schon entsprechende antimikrobielle Eigenschaften hat. Die antimikrobiellen Eigenschaften eines Arzneimittels können einerseits durch einen antimikrobiellen Wirkstoff oder durch ein geeignetes Primärpackmittel bedingt sein, was eine Kontamination der Darreichungsform bei Anwendung verhindert.



Merke

Als Konservierungsmittel schlägt der DAC Thiomersal (0,002 %), Phenylmercurinitrat bzw. -borat (0,002 %), Chlorhexidinacetat (0,01 %) bzw. Benzalkoniumchlorid (0,01 %) vor. Eventuelle Unverträglichkeiten mit Wirkstoffen oder dem Behältnis- und Verschlussmaterial sowie das pH-Optimum der Wirkung des verwendeten Konservierungsmittels müssen bei der Auswahl berücksichtigt werden. Zugewetzte Konservierungsmittel müssen nach Arzneibuch deklariert werden.

Zubereitungen zur Verwendung bei chirurgischen Eingriffen am Auge oder nach Unfällen mit Schädigung des Auges dürfen nicht konserviert werden. In solchen Fällen müssen Behältnisse zur einmaligen Applikation (Einzeldosisbehältnisse) verwendet werden.

Als weitere Vorsichtsmaßnahme schreibt das Arzneibuch vor, dass Behältnisse für Augentropfen nicht mehr als 10 ml enthalten dürfen. In der Regel müssen sie eine mit dem Behältnis verbundene Tropfeinrichtung haben. Die Aufbrauchsfrist nach Anbruch für Augentropfen

und Augenwässer beträgt, sofern bei einzelnen Zubereitungen nicht kürzere Zeiten erforderlich sind, höchstens 4 Wochen. Augensalben dürfen in höchstens 10 g fassende Tuben mit Applikationsspitze abgepackt werden.

Mittlerweile sind wie bei Nasentropfen Mehrdosenbehältnisse entwickelt worden, die das Zurückströmen von Außenluft in das Produktbehältnis und damit die Kontamination des Füllguts verhindern. Zusätzlich besitzen produktberührende Metallteile insbesondere an der Flüssigkeitsaustrittsöffnung eine Silberbeschichtung, sodass durch den oligodynamischen Effekt abgegebener Silberionen antimikrobielle Eigenschaften gewährleistet sind. Damit kann auf Konservierungsmittel verzichtet werden, die bei länger dauernder Anwendung die Epithelzellen der Cornea schädigen und die Lipidschicht des Tränenfilms emulgieren können (z. B. quartäre Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid; vgl. ► Kap. 8.4).

Viskositätshöhung. Bei einem Volumen der Tränenflüssigkeit von 7–10 µl und dem durchschnittlichen Volumen von 50 µl eines Tropfens Wirkstofflösung wird der größte Teil der applizierten Lösung abfließen. Um diesen Vorgang zu verlangsamen und so eine Wirkungsverlängerung zu erreichen, wird wässrigen Augentropfen häufig ein viskositäts erhöhender Stoff zugesetzt. Hierbei handelt es sich meist um Celluloseether, Povidon oder Polyvinylalkohol. Die Viskositätswerte solcher Augentropfen sollen zwischen 10 und 25 mPa · s (Kapillarviskosimeter) liegen. Höhere Polymerkonzentrationen sollten wegen möglicher Reizungen nicht verwendet werden und könnten aufgrund von verdunstungsbedingter, weiterer Aufkonzentrierung zu Lidrandverklebung führen.

Neben der Verwendung als viskoses Vehikel für lösliche Wirkstoffe und Suspensionen dient der viskose Augenarzneiträger auch als künstliche Tränenflüssigkeit bei verminderter Tränenabsonderung sowie als Schmiermittel bei Messungen des Augeninnendrucks oder beim Einsetzen von Kontaktlinsen.

In lösliche Hydrogele, z. B. Gele von Cellulosederivaten, eingebettete Wirkstoffe ergeben höhere Penetrationsraten in die Hornhaut als wässrige Tropfen. Besonders vorteilhaft sind bioadhäsive Polymersysteme (► Kap. 24.6), mit denen ein längeres Verweilen auf der Hornhaut erreicht wird. Wasserlösliche Bioadhäsiva werden langsam gelöst und mit der Tränenflüssigkeit eliminiert, während wasserunlösliche Bioadhäsiva länger auf der Hornhaut verweilen.

Eine höhere Viskosität haben auch **ölige Lösungen**. Sie ermöglichen eine verlängerte Kontaktzeit an der Hornhaut. Wegen der mit ihrer Anwendung verbundenen Sichtbehinderung kommen sie vor allem für eine Anwendung über Nacht in Betracht. Hitzesterilisierte



Inhalationen, Aerosole

Prof. Dr. Stephan Reichl

Obstruktive Lungenerkrankungen werden überwiegend topisch mittels inhalativ applizierter Arzneistoffe behandelt. Gleichzeitig kann die Lunge Resorptionsort für systemisch wirkende Arzneistoffe sein. Herausforderungen ergeben sich dabei in der Erzeugung lungengängiger Aerosole sowie bei der Anwendung durch die Patienten. Das Kapitel beschreibt die verschiedenen Möglichkeiten der inhalativen Applikation sowie die organspezifischen biopharmazeutischen Probleme.

11.1 Allgemeines

11.2 Vernebler

11.3 Zubereitungen in Druckgas-
Dosierinhalatoren

11.4 Normaldruck-Dosierinhalatoren

11.5 Pulverinhalatoren

11.6 Biopharmazeutische Probleme

11.7 Prüfung von Druckgasaerosolen,
Pulverinhalatoren und Verneblern

11.1 Allgemeines

Inhalationen, die schon im Altertum bekannt waren und angewandt wurden, dienen in erster Linie medizinischer Behandlung der Atemwege durch das Einatmen von Gasen, Dämpfen, Flüssigkeitströpfchen oder Pulvern. Wenn die Eigenschaften der Wirkstoffe es erlauben, kann auch gezielt Resorption über die Atemwege erreicht werden. Auf diesem Wege lassen sich demnach nicht nur lokale Behandlung, z. B. mit Glucocorticoiden, Parasympatholytika und β -Sympathomimetika, sondern auch systemische Wirkungen erzielen, z. B. mit Insulin, Loxapin, Vakzinen. Die Inhalation von Gasen, z. B. bei der Inhalationsnarkose, ist technologisch und biopharmazeutisch am wenigsten problematisch. Zur selten angewandten direkten „Dampfinhalation“ müssen leicht verdampfbare Wirkstoffe, z. B. ätherische Öle, vorliegen. Sie werden in der Regel heißem Wasser zugesetzt und der erzeugte Dampf bzw. entstehende Nebel wird inhaled (einfachste Form: Kopfdampfbad).

Sind die zu applizierenden Wirkstoffe weder gasförmig noch verdampfbar, müssen sie aus entsprechenden flüssigen oder festen Zubereitungen zur Inhalation mithilfe eines **Inhalators** in ein **Aerosol** überführt werden.



Definition

Unter einem Aerosol ist eine feinpartikuläre Dispersion von flüssigen oder festen Teilchen in Gas zu verstehen.

Je nach Art der Dispergierung bzw. des verwendeten Geräts unterscheidet das Arzneibuch bei den Zubereitungen zur Inhalation zwischen

- Vernebler,
- Druckgas-Dosierinhalatoren,
- Normaldruck-Dosierinhalatoren und
- Pulverinhalatoren.



Merke

Erst nach dem Verlassen des Inhalators beim Dispergieren entsteht aus der Zubereitung die Darreichungsform Aerosol.

Bei strenger Auslegung beschreibt der Begriff Aerosol kolloidal dispergierte Flüssigkeiten in Gas, z. B. Nebel, oder Feststoffe in Gas, z. B. Rauch (► Kap. 4.5.1). Kolloidale Feststoffe in Gas werden auch als Xerosole bezeichnet. In der pharmazeutischen Praxis werden derartig feine Dispergierungen allerdings nicht angestrebt, sodass es realistischer ist, einfach von dispersen Systemen fest oder flüssig in Gas zu sprechen.

Aerosole zur Inhalation müssen Partikelgrößen im Bereich von 0,5–5 μm aufweisen (► Kap. 11.6, ► Kap. 11.7).

Bei **Pumpzerstäubern**, die ohne Treibgas auskommen, wird der Sprüh- bzw. Zerstäubungsdruck mit Pumpen (◉ Abb. 11.1) erzeugt. Damit lassen sich jedoch keine ausreichend feindispersen Inhalationen erzeugen. Ihr Einsatzgebiet sind vor allem Nasensprays (► Kap. 8.7).

11.2 Vernebler

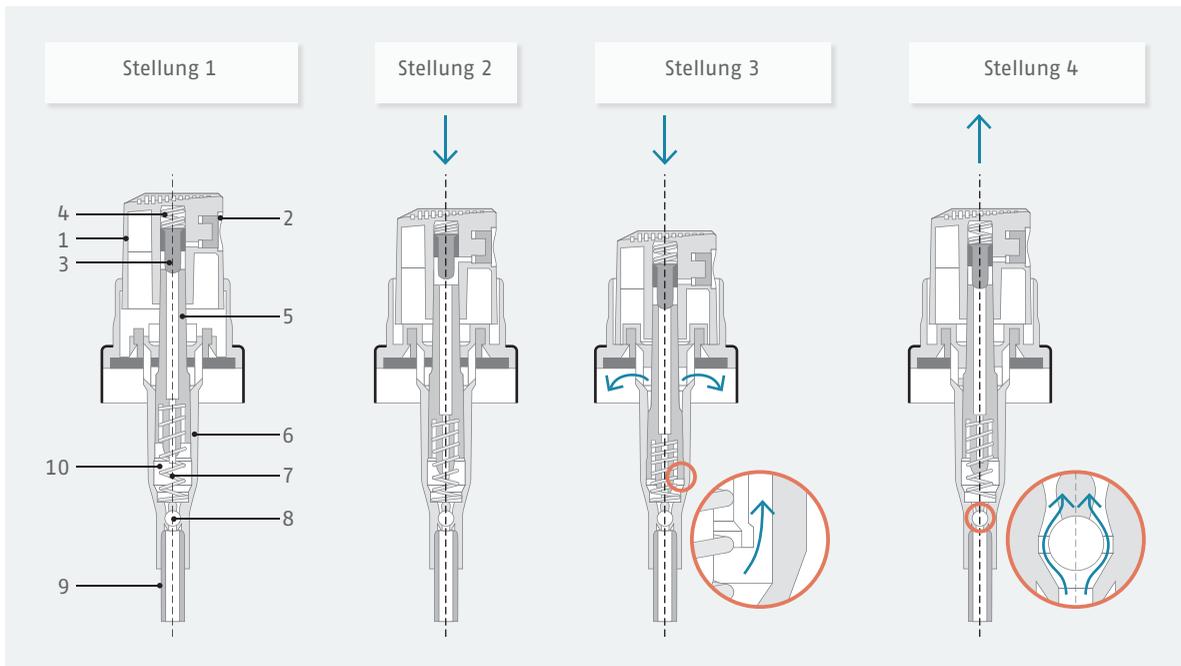
Flüssige Zubereitungen lassen sich mit Verneblern in Aerosole zur Inhalation überführen. Dies erfolgt entweder durch Düsenvernebelung mittels **Druckluft** aus einem Kompressor oder durch **Ultraschallvibration** mithilfe von Piezokristallen. Diese Techniken erlauben eine sehr effiziente Erzeugung feinsten Partikel im Bereich von 1–5 μm . In beiden Fällen werden bevorzugt Lösungen zur längeren Anwendung (bis zu 15 Minuten) zerstäubt. Eine Koordinationsleistung wie bei den Druckgas- und Pulverinhalatoren ist bei den Verneblern nicht notwendig. Im Gegensatz zu den anderen Inhalatoren stellen diese Inhalationshilfen keine Einheit zwischen Inhalator und Formulierung dar. Vielmehr wird die Zubereitung als zugelassenes Arzneimittel in den Markt gebracht und kann in der Regel frei mit Verneblern kombiniert werden. Bei der Inhalation geschieht die Ein- und Ausatmung über das Mundstück, wobei die Ausatemluft über ein Auslassventil abgeatmet wird. Dadurch erfolgt keine Rückatmung in das Reservoir mit der Zubereitung. So muss der Verneblungsprozess nicht mehr unterbrochen werden. Durch Verwendung von Masken ist auch der Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern möglich. Neuere Entwicklungen weisen zudem Systeme zur Einatemkontrolle für die Intervallvernebelung auf. Darüber hinaus wurden auch tragbare Vernebler konzipiert, wie z. B. den eFlow[®]-Vernebler. Dieser gehört zu den Membranverneblern, bei denen die Bewegung des Piezokristalls auf einer porösen Edelmetallmembran übertragen wird. Dadurch tritt Wirkstofflösung durch die Poren der Membran und wird feinst dispergiert.

Neben Arzneimitteln zur Behandlung obstruktiver Lungenerkrankungen werden über Vernebler u. a. Expektoranzien, Mukolytika, Antibiotika und Virustatika appliziert.



Partywissen

Bei **E-Zigaretten** wird mittels Heizwendel aus Flüssigkeit durch Verdampfen ein Aerosol im Nanobereich hergestellt. Anders als bei Zigaretten auf Tabakbasis findet kein Verbrennungsprozess statt.



• **Abb. 11.1** Pumpzerstäuber-Dosierventil (Aeropump GmbH, Hofheim/Taunus)

1 Sprühkopf, 2 Düse, 3 Verschlusskolben, 4 Verschlussfeder, 5 Stempelschaft, 6 Gehäuse, 7 Pumpenfeder, 8 Pumpenverschlusskugel, 9 Steigrohr, 10 Dosierkammer

Stellung 1: Das Ventil, hier in der unbetätigten und angesprühnten Stellung, ist gleichzeitig Pumpe. *Stellung 2:* Durch Drücken auf den Sprühkopf (1), der auf dem Stempelschaft (5) sitzt, wird die Zerstäuberpumpe betätigt. Der Stempelschaft (5) ist gleichzeitig auch der Pumpenkolben. Mit der Kolbenbewegung nach unten wird Druck auf das Produkt in der Dosierkammer (10) zwischen Stempelschaft (5) und Gehäuse (6) ausgeübt. Die Verschlusskugel (8) im Dichtsitz verhindert ein Rückströmen des Produkts in das Behältnis, das nicht mit abgebildet ist. Erreicht der Druck ca. 7 bar, der von der Verschlussfeder (4) nicht mehr gehalten wird, gibt der Verschlusskolben (3) die Ventilschaftöffnung zur Düse (2) frei. Dieses Funktionsprinzip gewährleistet einen gleichmäßigen, nicht abfallenden und feinst zerteilten Sprühstrahl.

Stellung 3: Beim weiteren Eindringen erreicht der Stempelschaft (5) den Entlüftungsring im Gehäuse, und der aufgebaute Druck kann am Stempelschaft vorbei in das Arzneiformbehältnis entweichen. Der Verschlusskolben (3) schließt das System wieder, und der exakt dosierte Sprühstoß wird beendet.

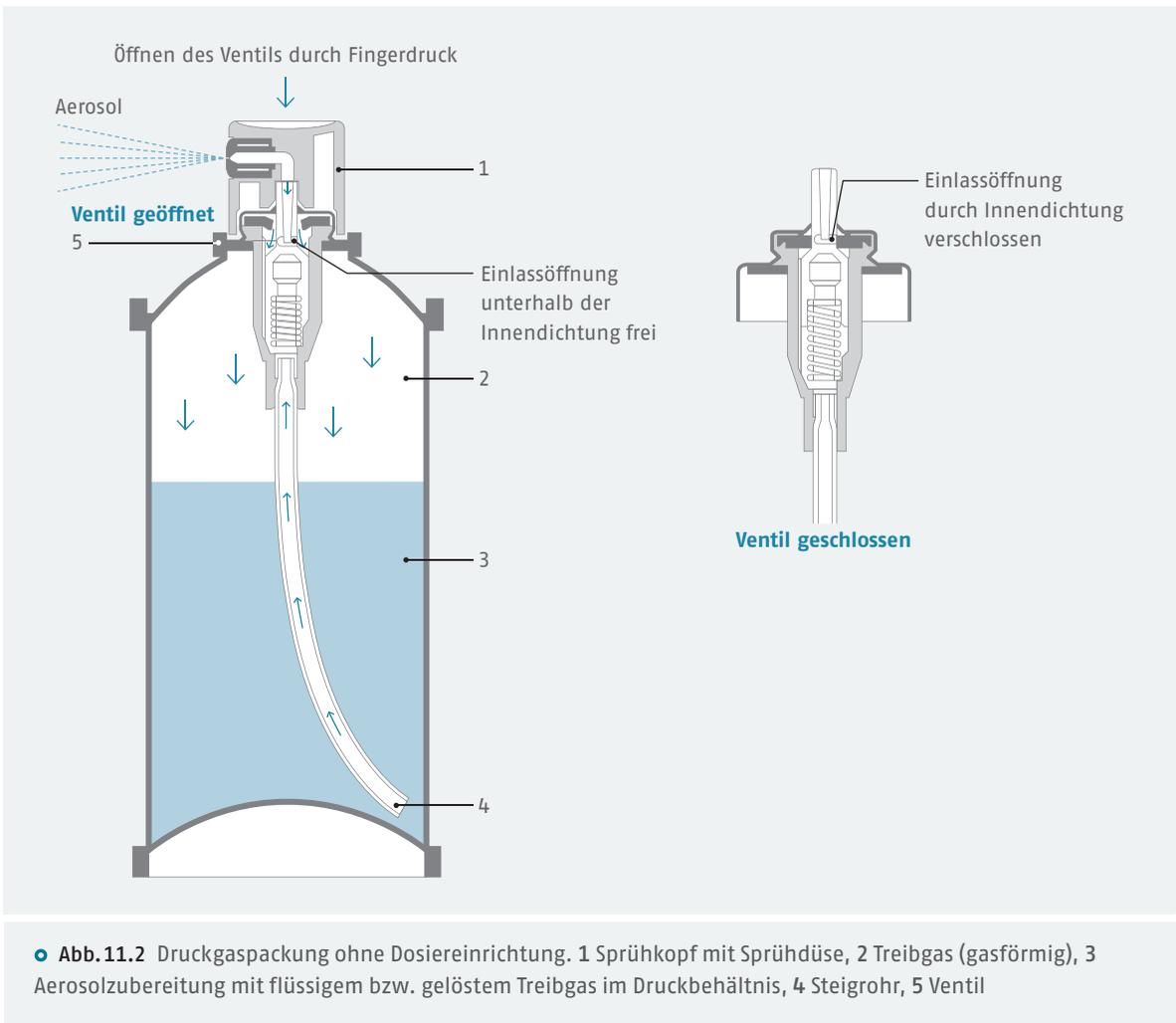
Stellung 4: Durch die Pumpenfeder (7) wird der Stempelschaft (5) mit dem Sprühkopf (1) wieder in die Ausgangsposition zurückbefördert. In der Dosierkammer (10) wird ein Unterdruck erzeugt, der die Verschlusskugel (8) anhebt und Produktnachschub aus dem Arzneiformbehältnis durch das Steigrohr (9) ansaugt. Damit befindet sich das System wieder in der Ausgangsstellung.

11.3 Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren

Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren werden umgangssprachlich, aber nicht exakt, als **Druckgas-aerosole** bezeichnet. Sie dienen dem Versprühen kleiner, genau dosierter Flüssigkeitsvolumina (Lösungen, Suspensionen). Sie enthalten Treibgase oder Treibgasgemische, die ausreichend hohe Sprühdrücke erzeugen und der Erzeugung von inhalierbaren Aerosolen dienen.

Die Druckgaspackungen (Dosierinhalatoren und solche ohne Dosiereinrichtung) sind einfach durch Fin-

gerdruck auf den Sprühkopf zu betätigen. Druckgaspackungen bestehen aus dem Druckbehältnis mit Ventil und Sprühkopf (• Abb. 11.2). Sie werden mit der sprühbaren Zubereitung und einem Treibgas bzw. einer Treibgas Mischung gefüllt. Je nach Zubereitung oder Anwendungszweck können verschiedenartige Ventile (• Abb. 11.3) und Sprühköpfe verwendet werden, beispielsweise **Dosierventile** für die exakte Dosierung (**Metered Dose Inhaler, MDI**). Wird ein Ventil, auf dem der Sprühkopf sitzt, durch Herunterdrücken geöffnet, drückt der Innendruck die Aerosolzubereitung über das Steigrohr zum Sprühkopf. Beim Verlassen des Sprühkopfs wird die Mischung zum Aerosol versprüht.



Dosierinhalatoren mit suspendiertem Wirkstoff werden zum Absichern der Dosierungsgenauigkeit ohne Steigrohr und daher über Kopf angewendet (• Abb. 11.3 C). Bei Koordinationsschwierigkeiten hinsichtlich der Auslösung der Dosis und des gleichzeitigen Einatmens können **atemzuginduzierte Dosieraerosole** (Autoinhaler) zum Einsatz kommen.

Es gibt für die pharmazeutische Anwendung nicht nur Zubereitungen in Druckgasbehältnissen zur Inhalation, sondern z. B. auch Desinfektions-, Salben-, Film- oder Pudersprays sowie Schäume, die mittels Druckgas erzeugt bzw. gefördert werden.

11.3.1 Treibgase

Als Treibgase für Druckgasaerosole sind Gase geeignet, zu deren Verflüssigung nicht zu hohe Drücke aufgewendet werden müssen, die toxikologisch und physiologisch unbedenklich, umweltfreundlich und ungefährlich sind. Ferner sollen natürlich die geforderten technologischen Eigenschaften gegeben sein, z. B. bestimmte

Mischbarkeiten sowie die Kompatibilität mit den einzusetzenden Wirk- und Hilfsstoffen. Oberhalb seiner kritischen Temperatur kann ein Gas nicht mehr im flüssigen Zustand existieren, d. h., es lässt sich auch durch höchste Drücke nicht verflüssigen. Besonders geeignet sind deshalb Treibgase, deren kritische Temperatur nicht zu tief liegt, und die sich bei niedrigen Drücken verflüssigen lassen, z. B. bei Raumtemperatur nicht über 10^6 Pa (10 bar), am besten unter $6 \cdot 10^5 \text{ Pa}$ (6 bar). Treibgase, die sich in verflüssigter Form einsetzen lassen, heißen **druckverflüssigte Treibgase**. Solche, die wegen ihrer zu tiefen kritischen Temperatur nicht verflüssigt werden können, heißen **druckverdichtete Treibgase**. Stickstoff (N_2), Kohlendioxid (CO_2) und Distickstoffoxid oder Lachgas (N_2O) sind Beispiele für druckverdichtete Gase.

Stickstoff ist chemisch und physiologisch indifferent und leicht erhältlich bzw. verfügbar. Der entscheidende Nachteil der druckverdichteten Treibgase gegenüber den druckverflüssigten ist die rasche Abnahme des Sprühdruks. Weitere Nachteile sind ungenügende Lös-

Halbfeste Arzneiformen einschließlich transdermaler Pflaster

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Die Systematik der halbfesten Arzneiformen zur kutanen Anwendung wird in Abgrenzung zur separaten Darreichungsform-Monographie „Transdermale Pflaster“ dargestellt. Das Kapitel schließt mit Herstellungsverfahren und der Qualitätsprüfung halbfester Arzneiformen sowie biopharmazeutischen Aspekten.

- 12.1 Allgemeines
- 12.2 Hydrophobe Salben
- 12.3 Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben)
- 12.4 Wasser aufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)
- 12.5 Cremes, wasserhaltige Salben
- 12.6 Gele
- 12.7 Pasten und Umschlagpasten
- 12.8 Wirkstoffhaltige Pflaster und kutane Pflaster zur lokalen Therapie
- 12.9 Transdermale Pflaster
- 12.10 Herstellung von Salben, Cremes und Pasten
- 12.11 Biopharmazeutische Probleme
- 12.12 Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen

12.1 Allgemeines



Partywissen

Die Anwendung salbenartiger Zubereitungen ist bereits in der altägyptischen Kultur vor mehr als 3600 Jahren belegt. Der Papyrus Ebers aus dem 16. Jahrhundert v. Chr. führt eine Vielzahl an Salben auf, die im alten Ägypten medizinisch angewendet wurden.

Zu den halbfesten Arzneiformen sind hauptsächlich die salbenartigen Zubereitungen zu rechnen. Sie zeichnen sich dadurch aus, dass sie nur eine sehr begrenzte Formstabilität besitzen und streichfähig sind. Auch die Suppositorien (► Kap. 13) können den halbfesten Zubereitungen zugerechnet werden. Dabei ist die Konsistenz der Suppositorien durchweg fester als die der Salben. Salben zeigen plastisches Fließverhalten (► Kap. 4.2.1; ► Kap. 4.5.2) mit niedriger unscharfer Fließgrenze und vorwiegend Casson-Charakteristik. Die Fließgrenze der Suppositorien (► Kap. 13) liegt deutlich höher und ist wesentlich schärfer ausgeprägt. Die Mehrzahl der Suppositorien zeigt aber bei Raumtemperatur kein echtes plastisches Fließverhalten, sondern eine Bruchverformung. Die Fließgrenze entspricht daher auch eher einer Bruchspannung. Bei höheren Temperaturen, wozu man bereits die Körpertemperatur rechnen kann, können dagegen echt plastische Eigenschaften in den Vordergrund treten.

Die für die Anwendung dieser Arzneiformen bedeutungsvollen Konsistenzigenschaften sind auf verschiedene kolloide Zustände zurückzuführen, deren Wesen sich trotz intensiver Forschung erst in jüngster Zeit erschließt. Aufgrund dieser Tatsache ist es verständlich, dass für dieses Wissensgebiet geschaffene Definitionen oft sehr unklar sind und Begriffe nur selten konsequent den Definitionen folgend gebraucht werden. Auch vermittelte Klassifizierungen oft den Eindruck eines willkürlichen Kompromisses.

Die in der Monographie „Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung“ (Ph. Eur.) aufgeführten streichfähigen Darreichungsformen werden auf der Haut oder auf Schleimhäuten appliziert. Sie sind mehrheitlich zur **lokalen, d.h. topischen Anwendung** bestimmt, bei der Applikationsort und Wirkungsort identisch (Dermatika zur Therapie von Hauterkrankungen) oder zumindest sehr nahe benachbart sind (z. B. Rheumasalben). Am Applikationsort ergibt sich bereits aufgrund physikalischer und physikalisch-chemischer Wechselwirkungen zwischen der applizierten Formulierung und dem Organ Haut die Möglichkeit einer positiven Beeinflussung des Krankheitsgeschehens. Wird

allein dieser physikalische oder physikalisch-chemische Effekt gewünscht, kann sogar auf die Einarbeitung eines Arzneistoffs verzichtet werden. Andererseits sind mit der gezielten Auswahl einer halbfesten Zubereitung die Wirkungsstärke und/oder der Wirkort eines Arzneistoffs beeinflussbar. Dementsprechend unterscheidet man zwischen **wirkstoffhaltigen** und **wirkstofffreien Darreichungsformen**. Wirkstoffhaltige halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung können darüber hinaus für eine systemische Wirkung bestimmt sein.

Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung gliedern sich je nach Zusammensetzung oder Beschaffenheit in:

- Salben,
- Cremes,
- Gele,
- Pasten,
- Umschlagpasten,
- wirkstoffhaltige Pflaster und
- kutane Pflaster.

Die verwendeten Rohstoffe – mit Ausnahme der Wirkstoffe – werden als **Salbengrundstoffe** bezeichnet. Aus ihnen gebildeter Salbenkörper, der zur Aufnahme der Wirkstoffe dienen kann, wird als **Salbengrundlage** bezeichnet. Es ist zwischen dem häufig verwendeten Oberbegriff Salben und Salben im engeren Sinn zu unterscheiden.



Definition

Salben im engeren Sinn sind Zubereitungen, die keine wässrige Phase enthalten. Man unterscheidet hydrophobe, Wasser aufnehmende und hydrophile Salben.

Hydrophobe Salben oder Salbengrundlagen sind solche, die keine polaren Bestandteile enthalten und die deshalb nicht in der Lage sind, Wasser aktiv zu binden. Es handelt sich hierbei durchweg um lipophile Grundlagen, in die Wasser lediglich durch mechanische Dispergierung eingearbeitet werden kann. Hierzu gehören vor allem Kohlenwasserstoffgrundlagen wie Vaseline oder Vaseline-Paraffin-Mischungen, Triglyceride, Wachse und Polyalkylsiloxane.

Wasser aufnehmende Salben oder Salbengrundlagen enthalten neben lipophilen Grundstoffen amphiphile Substanzen (► Kap. 6.3.3). Das Arzneibuch erwähnt an dieser Stelle O/W- sowie W/O-Emulgatoren und führt Beispiele auf. Mischt man derartigen Salben Wasser zu, so entstehen hydrophile bzw. lipophile Cremes.

Hydrophile Salben oder Salbengrundlagen sind Zubereitungen, deren Grundlagen mit Wasser mischbar

sind. Als typisches Beispiel wird die Macrogol- bzw. Polyethylenglykosalbe aufgeführt.

Das Arzneibuch führt allerdings für eine Salbe, die emulgierenden Cetylstearylalkohol enthält, die Bezeichnung Hydrophile Salbe (lat.: Unguentum emulsificans). Diese Bezeichnung stammt aus den früheren Arzneibüchern und entspricht nicht der oben angeführten Klassifikation.

Da Salben im engeren Sinn im Gegensatz zu Cremes keine separate Wasserphase besitzen, werden sie in einer groben Vereinfachung als einphasig bezeichnet. Diese Bezeichnung ist insofern nicht korrekt, da sie sowohl in der Grundlage als auch mit den zugesetzten Wirkstoffen durchaus mehrphasig sein können. Allerdings ist die Anwendung des Phasenbegriffs bei vielen Salbengrundlagen problematisch, da in ihnen strukturell unterschiedliche Bereiche vorkommen können, die gleitend ineinander übergehen. Auf dieses Problem wird später am Beispiel von Vaseline nochmals hingewiesen. Salben sind nicht grundsätzlich wasserfrei. Sie können geringe Mengen Wasser, das im Allgemeinen als Hydratwasser aus den Salbengrundstoffen stammt, enthalten.

Definition

Cremes sind Salben, die neben einer Lipidphase eine wässrige Phase enthalten.

Aufgrund der Formstabilität mindestens einer der beiden Phasen sind unterschiedliche Verteilungsmuster möglich. Sie können wie bei den flüssigen Emulsionen eine kohärente und eine disperse Phase aufweisen. In diesem Fall liegen echte O/W- bzw. W/O-Systeme (► Kap. 4.5.6) je nach Phasenlage vor. Daneben sind Verteilungen möglich, in denen zwei oder mehrere kohärente Phasen ausgebildet werden. Dadurch wird die Angabe der Phasenlage O/W bzw. W/O sinnlos. Wegen dieser Verteilungsvielfalt wie auch der Tatsache, dass mindestens eine der beteiligten Phasen in der Regel keine Flüssigkeit ist, sind Cremes normalerweise keine echten Emulsionen. Sie können jedoch als emulsionsähnlich (emulsoid) bezeichnet werden. Das Arzneibuch unterscheidet zwischen lipophilen und hydrophilen Cremes. In der Praxis werden diese in Anlehnung an die echten Emulsionen unbeschadet des tatsächlichen kolloidchemischen Aufbaus als W/O- bzw. O/W-Cremes bezeichnet.

Lipophile Cremes sind solche, die außer den hydrophoben Lipidbestandteilen und Wasser Tenside geringer Polarität, d.h. mit niedrigem HLB-Wert (► Kap. 4.5.6), enthalten.

Hydrophile Cremes enthalten außer hydrophoben Lipidbestandteilen Tenside hoher Polarität. Häufig sind daneben in diesen Cremes zur Stabilisierung und Erhö-

hung der Dispersität auch Tenside niedrigen HLB-Werts eingearbeitet.

Die Bezeichnungen Wasserhaltige Wollwachsalkoholsalbe und Wasserhaltige Hydrophile Salbe des Arzneibuchs sind historisch bedingt und mit dem DAB 2015 in Wollwachsalkoholcreme und Anionische Hydrophile Creme geändert worden. Die lateinischen Bezeichnungen sind hingegen unverändert beibehalten worden.

Definition

Gele sind nach dem Arzneibuch halbfeste Systeme, bei denen Flüssigkeiten durch Gelgerüstbildner verfestigt werden.

Nahezu alle Salben enthalten neben Flüssigkeiten feste Gerüstbildner, die für die Konsistenz verantwortlich sind. Aus diesem Grund wurden Salben auch als plastische Gele bezeichnet. Wenn das Arzneibuch Gele als eine spezielle Gruppe der Salben ausweist, so hat dies insofern seine Berechtigung als hierunter Systeme verstanden werden, die unzweifelhaft den einfachen klassischen Gelvorstellungen entsprechen.

Es wird zwischen lipophilen und hydrophilen Gelen unterschieden.

Lipophile Gele sind Gele aus mineralischen oder fetten Ölen. Sie werden auch als **Oleogele** bezeichnet. Für ihre Verfestigung werden kolloidales Siliciumdioxid und geeignete hydrophobe Polymere oder Seifen mehrwertiger Metalle verwendet.

Hydrophile Gele bestehen aus Wasser oder wässrigen Lösungen, die in der Regel mit hydrophilen makromolekularen Verbindungen, wie Gelatine, Celluloseether und dergleichen geliert werden.

Definition

Pasten und Umschlagpasten sind hochkonzentrierte Suspensionssalben.

Physikalisch-chemisch stellen sie den Übergang von hochkonzentrierten Suspensionen zu feuchten Pulvern dar und zeichnen sich durch dilatantes Fließverhalten (► Kap. 4.2.1, ◉ Abb. 4.6) aus. Pharmazeutische Pasten, wie z. B. die Zinkpaste, haben in der Regel einen noch zu geringen Feststoffanteil, um diese Eigenschaft auszuweisen. Das Arzneibuch nennt auch keine Grenzkonzentration des Feststoffanteils, oberhalb der der Ausdruck Paste gebraucht werden kann.

Definition

Wirkstoffhaltige Pflaster sind Zubereitungen zur kutanen Anwendung. Der inkorporierte Wirkstoff wird durch Diffusion freigesetzt, um anschließend in die Haut zu penetrieren und durch die Haut zu permeieren oder schützende oder keratolytische Wirkung zu entfalten.

Zu unterscheiden ist zwischen einer lokalen Wirkung, die „nur“ Penetration voraussetzt, und systemischer Wirkung, wenn der Wirkstoff auch durch die Haut permeiert und über das Kapillarnetz in der Lederhaut den Blutkreislauf erreicht (vgl. transdermale Pflaster, ►Kap. 12.9).

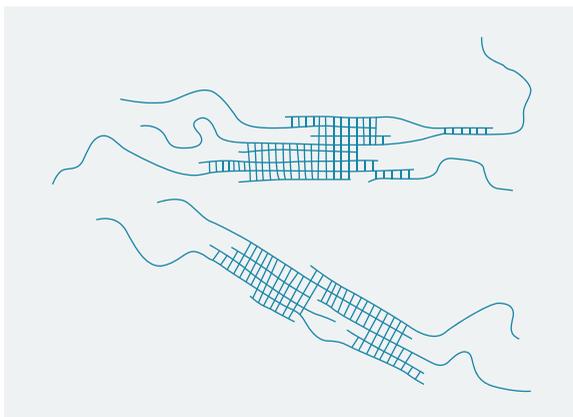
Definition

Kutane Pflaster unterscheiden sich von den wirkstoffhaltigen Pflastern durch ihre ausschließlich lokale Wirkung in engem Kontakt zur Haut.

12.2 Hydrophobe Salben

12.2.1 Kohlenwasserstoff-Grundlagen

Eine besondere Rolle bei dermatologischen Zubereitungen spielen die **Kohlenwasserstoff-Grundlagen**. **Vaseline** stellt ein Gemisch aus flüssigen und festen gereinigten, gebleichten und gesättigten Paraffinkohlenwasserstoffen aus den dunklen halbfesten Rückständen der Erdöldestillation dar (Naturvaselin). Es liegt in Form eines plastischen Geles mit netzartigem Gerüst vor. Die immobile Gerüstphase besteht aus wenig verzweigten oder *n*-Paraffinen, die flüssige oder mobile Phase



● Abb. 12.1 Fransenmizelle, schematisch

dagegen aus stark verzweigten *i*-Paraffinen. Der Gehalt an festen Kohlenwasserstoffen liegt zwischen 10 und 30 %. Nach dem Arzneibuch sind auch Kunstvaselinen erlaubt; nicht erlaubt sind jedoch Kunststoffzusätze zur Verbesserung der charakteristischen zügigen Konsistenz oder Duktilität. Die Erstarrungstemperatur von Vaseline am rotierenden Thermometer liegt zwischen 38 und 56 °C.

Über den kolloidchemischen Aufbau von Vaseline und auch von artifiziellen Kohlenwasserstoffgemischen aus festen und flüssigen Kohlenwasserstoffen und dessen Bedeutung für die Gebrauchseigenschaften liegen bisher nur sehr wenige grundlegende Untersuchungen vor. Im Polarisationsmikroskop erkennt man zahlreiche anisotrope, d. h. kristalline Bereiche, die sich unscharf von ihrer Umgebung abgrenzen. Eine wieder erstarrte Schmelze zeigt zunächst eine geringe Kristallinität, während im Laufe der Lagerung Zahl und Größe dieser anisotropen Bereiche deutlich zunehmen.

Ursprünglich hat man angenommen, dass es sich bei diesen kristallinen Bereichen um echte Kristalle von höher molekularen Paraffinkohlenwasserstoffen der entsprechenden Gemische handelt. Der unscharfe Übergang in die Umgebung eröffnete dagegen die Übertragung einer Modellvorstellung, die auch für das Kristallisationsverhalten anderer langkettiger Verbindungen gebräuchlich war. Danach nahm man an, dass die Paraffinmoleküle sich innerhalb der länglichen Kristallite entlang der Kristallitachse parallel ausrichten und einen Ordnungszustand aufbauen, der relativ einfach mithilfe der Röntgendiffraktometrie aufgeklärt werden konnte. Wegen der ungleichen Moleküllängen und auch einer ungleichen Ausrichtung der Moleküle wurde angenommen, dass die überschüssigen, nicht am Aufbau des Ordnungszustands beteiligten Molekülen aus den Kristalliten wie Fransen aus einem Teppich in die Umgebung hineinragen. Diese Vorstellung führte zu der Bezeichnung **Fransenmizelle** (●Abb. 12.1).

Durch Verankerung der aus den kristallinen Bereichen überstehenden Molekülteile in anderen Kristalliten werden die Kristallite miteinander verknüpft und können so ein Gelgerüst aufbauen, in dessen Zwischenräumen kapillar flüssige Komponenten der Mischung aufgenommen werden (●Abb. 12.2).

Diese Vorstellung hat sich als gute Arbeitshypothese erwiesen, jedoch zeigten neuere Untersuchungen, dass sie dem tatsächlichen Zustand dieser Systeme nicht gerecht wird.

Anhand der verschiedensten langkettigen makromolekularen Verbindungen konnte nachgewiesen werden, dass die Kristallite einen schichtartigen Aufbau besitzen und die Moleküle mit ihren Achsen senkrecht zu den Schichtebenen ausgerichtet sind. Auch Paraffine, wie z. B. Hartparaffin, bauen entsprechende Kristallite auf. Der Aufbau eines Kristallits aus Paraffin ist in den

Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung

Prof. Dr. Stephan Reichl

Zubereitungen zur rektalen sowie zur vaginalen und intrauterinen Anwendung können den Arzneistoff systemisch oder lokal zur Wirkung bringen. Das folgende Kapitel beschreibt die bewährten und neueren Arzneiformen dieser Gruppe.

- 13.1 Allgemeines
- 13.2 Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula
- 13.3 Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung
- 13.4 Biopharmazeutische Aspekte
- 13.5 Qualitätsprüfungen

13.1 Allgemeines



Partywissen

Rektal anwendbare Arzneiformen zählen zu den ältesten Arzneiformen und wurden bereits in der mesopotamischen Keilschrift um 2600 v. Chr. erwähnt.

Suppositorien, Vaginalovula und Stifte sowie Vaginalringe und Intrauterin-Pessare bzw. Intrauterin-Systeme sind verschieden geformte einzeldosierte Darreichungsformen, die zum Einführen in Körperhöhlen, hauptsächlich in das Rektum, in die Vagina, in die Harnröhre oder in den Uterus bestimmt sind. Daneben kommen aber auch ganz andere Arzneiformen wie Kapseln, Klysmen, Tabletten, Schäume, Tampons sowie Lösungen, Suspensionen, Emulsionen und halbfeste Zubereitungen in diesen Körperhöhlen zur Anwendung: Zubereitungen zur rektalen bzw. vaginalen Anwendung Ph. Eur., Stifte und Stäbchen Ph. Eur., wirkstoffhaltige Tampons Ph. Eur.



Merke

Bei den gegossenen Formen (Suppositorien, Vaginalovula) lassen sich entsprechend den Grundlagen zwei verschiedene Typen voneinander unterscheiden:

- lipidhaltige und
- wasserlösliche Zubereitungen.

Je nach Verteilung der Wirkstoffe unterscheidet man Lösungs-, Emulsions- und Suspensions-Zubereitungen. Die **Lipide** bzw. **Lipidgemische** müssen bei Körpertemperatur schmelzen und aus der Schmelze die inkorporierten Wirkstoffe freigeben. Dieser Mechanismus schränkt zwangsläufig die Verwendbarkeit der Lipidgrundlagen auf Klimazonen ein, bei denen Temperaturen nahe der Körpertemperatur nicht erreicht werden. Hieraus ergibt sich auch die Forderung, dass derartige Suppositoriengrundlagen einen möglichst engen Schmelzbereich aufweisen. Eine derartige Bedingung erfüllen nur Lipide, die nahezu vollständig in einer bestimmten einheitlichen kristallographischen Form kristallisieren. Lipidgemische für Suppositorien setzen sich damit deutlich von denen ab, die Salbengrundlagen darstellen.

Lipide können polymorph sein, d.h., sie treten in verschiedenen Kristallmodifikationen auf. Sie weisen häufig neben den echt kristallinen Strukturen (►Kap.4.2.2) auch eine charakteristische Übergangs-

form zum flüssigkristallinen Lamellarzustand auf (►Kap.4.4.3, ◉Abb.4.52). Echt kristallin ist ein Lipid dann, wenn alle Atome und Atomgruppen einen streng geordneten periodischen Aufbau besitzen. Dies bedeutet, dass auch die CH_2 -Gruppen der Alkylketten in allen Raumrichtungen streng geordnet sind und lediglich um die diesem Ordnungsprinzip folgenden Schwerpunktlagen thermische Oszillationen ausführen.

Beim Übergang von einer echt kristallinen Form zum Flüssigkristall beginnen die Alkylketten oberhalb einer bestimmten Temperatur frei um ihre Längsachse zu rotieren, sodass sie einen zylindrischen Raum einnehmen. Die Wechselwirkung der Alkylreste untereinander ist damit stark eingeschränkt. Die Moleküle nehmen jedoch unter Wahrung einer Parallelorientierung der Alkylreste und ihrer freien Drehbarkeit die dichteste Packung ein. Die dichteste Zylinderpackung ist eine Hexagonalpackung, d.h., man beobachtet einen hexagonalen Aufbau, wenn man in Richtung der Längsachsen der Alkylreste auf das Kristallisat blickt.

Im festen Zustand besitzen die Lipidgrundlagen aufgrund ihrer hohen Kristallinität ein wesentlich geringeres Lösungsvermögen als Salbengrundlagen. Dies führt sehr häufig zur Ausbildung von Suspensionssuppositorien. Das Lösungsvermögen verbessert sich in der Schmelze oder in den flüssigkristallinen Übergangsformen. Sind eingearbeitete Wirkstoffe in diesen Zuständen löslich, so zeigen sie meist im festen Bereich ein eutektisches Mischungsverhalten mit Schmelzpunktdepression (►Kap.4.3.1). Bevorzugt werden als Lipide Triglyceride verwendet.

Hartfett Ph. Eur. ist ein halbsynthetisches Gemisch von Mono-, Di- und Triglyceriden von gesättigten Fettsäuren (vgl. Neutralöl, ►Kap.12.2.2) pflanzlichen Ursprungs. Ausgangsmaterialien für die Herstellung sind Palmkern- und Kokosfette, da diese einen relativ hohen Anteil an Laurinsäuretriglyceriden besitzen. Diese Naturfette werden zur Herstellung von Hartfett zunächst verseift und das erhaltene Fettsäuregemisch zur Beseitigung der ungesättigten Fettsäuren hydriert. Anschließend wird fraktioniert destilliert, um niedere Fettsäuren wie Caprin-, Capryl- und Capronsäuren abzutrennen. Nach Auswahl der geeigneten Fettsäuren wird wieder mit Glycerol verestert. Auf diese Weise werden Hartfette mit bestimmten Schmelzeigenschaften und bestimmten Hydroxylzahlen durch die Einstellung entsprechender Verhältnisse zwischen Mono-, Di- und Triglyceriden hergestellt. Diese Hartfette haben weit bessere Stabilitätseigenschaften als Kakao-Butter, vor allem, weil die ungesättigten Fettsäuren fehlen. Mit steigenden Hydroxylzahlen nehmen die W/O-Emulgiereigenschaften (Wasseraufnahmefähigkeit) der Hartfette wegen des höheren Mono- und Diglycerid-Gehalts zu, ebenso die Schmelzpunkte. Gleichzeitig sinkt die Sprödigkeit. Darüber hinaus kann Hartfett

durch Umesterung hydrierter Pflanzenöle erhalten werden.

Hartfett ist in einer Vielzahl von Typen handelsüblich. Hartfette mit niedrigen Hydroxylzahlen sind günstiger für Zubereitungen, die hydrolyseempfindliche Wirkstoffe enthalten, z. B. Acetylsalicylsäure. Hartfette mit höheren Schmelzpunkten sind dagegen für Formulierungen mit Wirkstoffen geeignet, die Schmelzpunktniedrigungen nach sich ziehen. Die Fettsäurefraktion des Hartfettes besteht aus gesättigten Fettsäuren $C_{11}H_{23}COOH$ bis $C_{17}H_{35}COOH$. Der Hauptanteil ist Laurinsäure mit 37–51%. Längerkettige Fettsäuren bewirken höhere Schmelzpunkte.

Auch Hartfett zeigt Polymorphie. Nach dem Ausgießen und Erstarren entsteht zunächst die orthorhombische β' -Phase. Sofern das Ausgießen unterhalb 10 °C erfolgte, bildet sich vorher die flüssigkristalline α -Phase, die sich aber bei RT rasch in die β' -Phase umlagert. Die β' -Phase ist energiereich und somit instabil und wandelt sich bei RT im Lauf von einigen Monaten in die stabile, triklinische β -Phase um. Dabei steigt der Schmelzpunkt um einige Grad an. Dieser Prozess wird als **Nachhärtung** bezeichnet und kann das Schmelzen der Suppositorien bei Körpertemperatur verhindern. Er ist bei der Entwicklung und Stabilitätsprüfung von Suppositorien bzw. Vaginalovula auf Hartfettbasis unbedingt zu berücksichtigen. Kurzzeitiges Unterkühlen der Schmelze oder Lecithinzusatz beschleunigen diesen Prozess. Eine problemlose Entnehmbarkeit von gegossenen Arzneiformen auf Hartfettbasis ohne die Anwendung von Trennmitteln aus den Gießformen wird durch eine deutliche **Volumenkontraktion** während des Erstarrens gewährleistet.

Hartfett-Typen mit breiterem Schmelzintervall sind vorteilhaft, wenn es gilt, in einem Suspensions-Suppositorium einen Wirkstoff einzuarbeiten, der in einer niedrig viskosen Schmelze rasch sedimentieren würde. Der breite Schmelzbereich erlaubt es besonders gut, in seinen tieferen Temperaturen höher viskose Schmelzen herzustellen, in denen die Sedimentation behindert ist (Cremeschmelzverfahren).

Durch Zusatz von O/W-Emulgatoren lassen sich **selbstemulgierende Hartfettmassen** zur Herstellung gut spreitender Ovula gewinnen. Als weitere Zusatzstoffe für Hartfett kommen Lecithin und Bienenwachs zum Einsatz (Hartfett mit Zusatzstoffen Ph. Eur.).

Eine weitere lipophile Suppositoriengrundlage, die lange Zeit bevorzugt verwendet wurde, ist **Kakaobutter**, ein natürliches Triglycerid-Gemisch, blassgelblich, mit angenehmem kakaoartigem Geruch. Die Gewinnung erfolgt durch Abpressen aus Kakaokernen oder Kakao-masse mit anschließender Reinigung durch Filtration oder Zentrifugation. Die Fettsäurefraktion der Kakaobutter setzt sich aus ca. je 35% Stearin- und Ölsäure, 26% Palmitinsäure und 3% Linolsäure zusammen. Auf-

fallend sind die hohen Anteile an ungesättigten Fettsäuren, die die gute Spreitung der Kakaobutter auf Wasser, aber auch Oxidationsempfindlichkeit verursachen. Von Nachteil ist ferner, dass die Triglyceride der Kakaobutter in verschiedenen monotropen Modifikationen vorkommen, die die Herstellung komplizieren. Der Schmelzpunkt der stabilen β -Modifikation liegt bei 34,5 °C. Daneben existieren noch eine β' -Modifikation mit einem Schmelzpunkt von 31 °C und eine α -Modifikation mit einem Schmelzpunkt von 22 °C. Um bei der Verarbeitung die stabile β -Form zu erhalten, darf höchstens bis zu 33 °C erwärmt werden. Bei diesem **Cremeschmelzverfahren** wird die Schmelze nicht völlig klar, und es bleiben noch genügend Kristallkeime zurück, um die Masse wieder in der β -Modifikation erstarren zu lassen. Neben der Bildung von tieferschmelzenden Modifikationen hat die Kakaobutter noch einen weiteren Nachteil. Sie zeigt beim Abkühlen keine Volumenkontraktion. Deshalb müssen die Gießformen mit einem Formentrennmittel, zum Beispiel mit Seifenspiritus oder einer Lösung von Silikonöl in Aceton oder Essigsäureethylester, behandelt werden. Kakaobutter ist aufgrund dieser Nachteile als Suppositoriengrundlage mittlerweile weitgehend durch Hartfett verdrängt worden.



Wichtiges in Kürze

Hartfett bietet unter den Lipidgrundlagen deutliche Vorteile gegenüber Kakaobutter:

- höhere chemische Stabilität
- Variabilität im Bereich der Schmelztemperaturen
- leichtere Verarbeitbarkeit
- Volumenkontraktion

Die Lipidgrundlagen werden in erster Linie für Suppositorien verwendet, die zur rektalen Applikation bestimmt sind.

Neben den lipophilen Suppositoriengrundlagen werden auch **wasserlösliche Massen** verwendet. Diese sollen nicht nach Schmelzen bei Körpertemperatur, sondern nach Auflösung durch das in den Körperhöhlen vorhandene Wasser die inkorporierten Wirkstoffe freigeben. Da sich im Rektum bzw. in der Vagina nur sehr wenig Wasser befindet, ist die Ausnutzung eines derartigen Effekts problematisch (lokale Schleimhautreizung). Da diese Substanzen jedoch nicht bei Körpertemperatur schmelzen müssen, können andererseits höherschmelzende Materialien eingesetzt werden, die sich für wärmere Klimata eignen.

Für die rektale Applikation werden **Macrogol 6000 (Polyethylenglykol 6000)** bzw. Mischungen von Macrogolen hoher und niedriger Molekülmassen eingesetzt. Der Schmelzbereich derartiger Massen liegt bei

55–60°C. Macrogolsuppositorien zeigen Nachhärtungserscheinungen, was auf einen fortlaufenden Anstieg des Kristallinitätsgrades zurückzuführen ist. Zu berücksichtigen ist, dass Macrogole mit vielen Wirkstoffen Inkompatibilitäten zeigen.

Grundlagen aus **Glycerol-Gelatine** eignen sich grundsätzlich für Vaginalovula als Wirkstoffträger. Diese enthalten nach BP 93 14 g Gelatine, 70 g Glycerol und 16 g Wasser. Die Masse stellt ein transparentes festes Gel dar. Sie ist, abhängig vom Glycerolgehalt, mikrobiell anfällig, sodass in der Regel eine Konservierung vorzunehmen ist.

Das vorherige kurzzeitige Eintauchen dieser hydrophilen Suppositorien bzw. Ovula in Wasser erleichtert die Applikation.

Im allgemeinen Teil des Arzneibuchs wird die **Mikrobiologische Qualität von nicht sterilen pharmazeutischen Zubereitungen und Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung** geregelt (Ph. Eur. 5.1.4). Für rektale Zubereitungen gelten 2000 aerobe Mikroorganismen (TAMC) bzw. 200 Hefen und Schimmelpilze (TYMC) (jeweils KBE/g oder KBE/ml) als maximale Grenzwerte in koloniebildenden Einheiten (KBE), für vaginale Zubereitungen sind die zulässigen Grenzen um den Faktor 10 geringer und schließen die Abwesenheit von *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* ein (► Kap. 5.7.1, ▢ Tab. 15.4).

13.2 Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula

Suppositorien und Vaginalovula werden vorwiegend nach dem Gießverfahren, in seltenen Fällen nach dem Pressverfahren hergestellt. Im **Gießverfahren** wird die Grundlage gemeinsam mit den Wirkstoffen aufgeschmolzen und bildet mit diesen, je nach Art der Rezeptur, in der Schmelze eine Suspension, Emulsion oder Lösung. Um eine rasche Rekrystallisation nach dem Ausgießen zu ermöglichen und um eine homogene Wirkstoffverteilung zu gewährleisten, sollte die Schmelztemperatur so tief wie möglich gehalten werden. Einerseits erreicht man damit, dass der Cremeschmelzzustand nicht überschritten wird und in der Masse noch genügend Rekrystallisationskeime für die stabile Modifikation der Lipide vorhanden sind, und andererseits, dass die Schmelze eine so hohe Viskosität aufweist, dass Sedimentationen oder Aufräumungen behindert sind. Auch sollte aus diesem Grund die Schmelzzeit so kurz wie möglich gehalten werden. Die so hergestellte Schmelze wird in zerlegbare Formen oder großtechnisch in vorgeformte Folienbänder ausgegossen, die die Herstellung mehrerer bzw. sehr vieler Formlinge gleichzeitig ermöglichen. Die Dosierung der

geschmolzenen Mischung erfolgt durch das Volumen der Form für jedes einzelne Suppositorium zwangsläufig volumetrisch. Die Größe der Einzelformen ist so bemessen, dass Suppositorien für Erwachsene etwa 2 g und Suppositorien für Kinder etwa 1 g wiegen, Ovula etwa 3 g.

Für die **Dosierung** ist zu berücksichtigen, dass die Grundlagen unterschiedliche Dichten besitzen und die Dichte der fertigen Rezeptur durch den Wirkstoff noch eine weitere Variation erfährt. Die Menge an Grundlage, die für die Herstellung solcher Zubereitungen benötigt wird, muss so eingestellt werden, dass diejenige Menge der Rezeptur, die gerade das Volumen der Form ausfüllt, die vorgeschriebene Wirkstoffmenge enthält. Um dies zu ermitteln, bedient man sich verschiedener Verfahren.



Merke

Die Herstellung von Suppositorien erfolgt nach DAC Anlage F über das Verdrängungsfaktor-Verfahren oder die Dosierungsmethode nach Münzel.

Zum einen kann man sich eines **Kalibrierwerts der Form** für die jeweils ausgewählte Grundlage bedienen. Unter dem Kalibrierwert versteht man die mittlere Masse eines aus der Grundlage hergestellten Formlings in der betreffenden Form.

Die Veränderung, die die Dichte der betreffenden Grundlage durch den eingearbeiteten Wirkstoff erfährt, wird durch den **Verdrängungsfaktor** bestimmt. Rein theoretisch ist er das Verhältnis zwischen der Dichte der Grundlage und der Dichte des Wirkstoffs. Allerdings wird der Verdrängungsfaktor von der Löslichkeit des Wirkstoffs in der Grundmasse und vom Herstellungsverfahren (Creme- oder Klarschmelze, Lufteinschluss), beeinflusst, sodass er experimentell bestimmt werden muss. Er gibt an, wie viel Gramm der Grundmasse mit einem Gramm des Wirkstoffs volumenäquivalent sind.

Aus diesen beiden Größen (Kalibrierwert und Verdrängungsfaktor) lässt sich die Menge der für die Herstellung einer bestimmten Anzahl der Formlinge benötigten Grundmasse berechnen. Angaben zur Vorgehensweise sowie tabellierte Werte finden sich im DAC.

Andererseits gibt es, insbesondere für die rezepturmäßige Herstellung, die Möglichkeit, die Grundmasse so zu bemessen, dass das Volumen nur etwa zu 80–90 % für das Füllen der vorgesehenen Formen ausreicht. Man gießt die wirkstoffhaltige Masse aus und füllt dann die Form mit reiner Masse vollständig auf. Nach dem Zerlegen der Form wird die Mischung erneut aufgeschmolzen und wieder ausgegossen (**Münzel-Verfahren**).

Feste Arzneiformen

Prof. Dr. Rolf Schubert

Die festen Arzneiformen können aus technologischer Sicht, ebenso wie die flüssigen und halbfesten, in einer Gruppe systematisch zusammengefasst werden. Diese Gruppe umfasst sowohl partikuläre feste Formen, wie Pulver, Puder, Granulate und Pellets, als auch kompakte Arzneiformen, z. B. Tabletten, Dragees und Filmtabletten. Pastillen und Kapseln werden ebenfalls der Gruppe der festen Arzneiformen zugerechnet. Für Kapseln ist diese systematische Einordnung nicht unumstritten, denn innerhalb ihrer festen Hüllen können sie sowohl feste, halbfeste als auch flüssige Füllungen enthalten. Trotzdem sind sie wegen ihrer festen äußeren Beschaffenheit am besten unter die festen Arzneiformen einzureihen. Andere feste Darreichungsformen wie Suppositorien und Augeninserte werden zusätzlich in weiteren Kapiteln (► Kap. 10, ► Kap. 13) behandelt.

- 14.1** Allgemeines, feste Arzneiformen als disperse Systeme
- 14.2** Pulver
- 14.3** Granulate
- 14.4** Tabletten
- 14.5** Überzogene feste Arzneiformen

- 14.6** Pastillen
- 14.7** Wirkstoffhaltige Kaugummi
- 14.8** Kapseln
- 14.9** Biopharmazeutische Probleme
- 14.10** Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen

14.1 Allgemeines, feste Arzneiformen als disperse Systeme

Die schüttfähigen pulvrigen, körnigen oder stückigen Stoffe werden in der Verfahrenstechnik auch Haufwerke genannt. Dies sind Gemische aus festen Partikeln, die lose vermengt oder fest miteinander verpresst oder verbacken sind.

14.2 Pulver

Pulver sind disperse Systeme, bestehend aus einer festen dispersen Phase von Partikeln in einem Größenbereich von weniger als 1 mm und einer gasförmigen Phase, mit der Besonderheit, dass die Einzelpartikel der inneren Phase sich gegenseitig berühren. Hierauf sind die für Pulver charakteristischen rheologischen Eigenschaften zurückzuführen.

14.2.1 Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften

Fließeigenschaften

Die Fließeigenschaften von Pulvern lassen sich nach den Erkenntnissen der modernen Schüttgutmechanik beschreiben. In Ruhe können Pulverschüttungen plastisch oder elastisch verformt werden. Ab einer bestimmten Krafteinwirkung beginnen Pulver zu fließen und sind in ihrem Fließverhalten den Flüssigkeiten ähnlich. Für den pharmazeutisch-technologischen Bereich sind die Fließeigenschaften der Pulver vor allem beim Mischen mit anderen Pulvern oder Granulaten, beim Abfüllen oder bei der dosierten Abgabe wichtig.

Das Fließverhalten von Pulvern (Ph. Eur.) lässt sich unter anderem durch den Schüttwinkel, die Durchflussrate durch eine Düse, durch horizontale Scherung oder durch den Hausner-Faktor (Kompressibilitätsindex) charakterisieren.

Lässt man aus einem Trichter das zu untersuchende Pulver auf eine ebene Unterlage auslaufen, so baut sich unter dem Trichter ein Kegel auf. Aus dem Durchmesser und der Höhe des Kegels lässt sich der **Schüttwinkel** (**Böschungswinkel**), das ist der Winkel des Kegelmantels gegen die Unterlage, bestimmen. Ein großer Böschungswinkel resultiert bei einer hohen Kohäsivität des Pulvers, wogegen sich bei sehr guten Fließeigenschaften und einer geringen Kohäsivität ein entsprechend flacher Kegel mit einem Schüttwinkel $< 30^\circ$ aufbaut. Bei $> 40^\circ$ sind meist Fließmittel oder eine mechanische Unterstützung des Pulverfließens nötig.

Der Schüttwinkel kann auch durch Rotation eines mit Pulver gefüllten Zylinders gemessen werden.

Abhängig von der Rotationsgeschwindigkeit nimmt das Pulver von der Rotationsachse nach außen hin gegen die Horizontale den sogenannten **dynamischen Schüttwinkel** ein.

Während der Schüttwinkel den Übergang vom fließenden zum ruhenden Pulver charakterisiert und dementsprechend von der interpartikulären Gleitreibung beherrscht wird, geht der **Abrutschwinkel** aus dem ruhenden Pulver hervor. Zu seiner Bestimmung wird ein Pulverbett geneigt und der Winkel bestimmt, bei dem das Fließen einsetzt. Der Abrutschwinkel leitet sich also aus der interpartikulären Haftreibung ab.



Merke

Bei fließfähigen Pulvern werden grundsätzlich zwei verschiedene Fließcharakteristika unterschieden:

- Massenfluss und
- Kernfluss.

Wird ein an seinem unteren Ende in einen Trichter übergelagerter Zylinder mit dem zu untersuchenden Pulver gefüllt, so kann bei **Massenfluss** beobachtet werden, dass sich mit dem Auslaufen des Pulvers der Meniskus vollkommen gleichmäßig absenkt, d. h. alle Pulverpartikel über den gesamten Querschnitt annähernd die gleiche Fließgeschwindigkeit besitzen.

Im Gegensatz dazu senkt sich bei **Kernfluss** bereits kurze Zeit nach Beginn des Fließvorgangs der Meniskus der Substanzsäule in der Mitte trichterförmig ab. Mit dem Auslaufen wird die trichterförmige Absenkung steiler, bis sie schließlich die Auslauföffnung erreicht und den gesamten Querschnitt der Auslauföffnung einnimmt. Damit unterbricht sie den weiteren Auslaufvorgang. In dem Auslaufgefäß bleibt wandständig ein mehr oder minder großer Teil der Substanz stehen. Der Trichter im Inneren der Substanz ist durch einen Böschungswinkel charakterisiert, der nicht identisch mit dem oben erwähnten Böschungswinkel ist. Wie dieser ist er aber auch umso größer, je schlechter die Fließeigenschaften der Substanz sind.

Sind die Wandungen des trichterförmigen Auslaufs des Probenbehälters ebenso steil oder steiler als der Böschungswinkel beim Kernfluss, so findet der Auslauf mit Massenfluss statt. Damit können die Fließeigenschaften einer Substanz über den Öffnungswinkel des Auslauftrichters, durch den gerade noch Massenfluss auftritt, charakterisiert werden.

Das Fließverhalten eines frei fließenden Pulvers kann am besten durch die Auslaufgeschwindigkeit aus einem geeigneten zylindrischen Gefäß oder konischen Trichter mit einer definierten Auslauföffnung (**Düse**) charakterisiert werden. Die Vorrichtung kann der entsprechenden Fragestellung, z. B. dem Einfließen von Pulver

in eine Füllstation, angepasst sein. Die Fließgeschwindigkeit hängt dabei nicht nur von der Beschaffenheit des Pulvers ab. Durchmesser und Form der Düse, die Wandeigenschaften des Behältnisses sowie Höhe und Durchmesser der Pulverschüttung über der Düse beeinflussen die Fließgeschwindigkeit. Eine kontinuierliche Registrierung der Fließgeschwindigkeit mit elektronischen Waagen ist von Vorteil, um Schwankungen der Fließgeschwindigkeit zu erfassen, die auch bei frei fließenden Pulvern auftreten können.

Eine vollständige Beurteilung des Scher- oder Fließverhaltens von Pulvern über einen weiten Bereich von Schubverformungen erlauben verschiedene **Scherzellmethoden**. Scherzellen bestehen aus einem unteren stationären und einem oberen verschiebbaren Teil. Nach Befüllen der gesamten Scherzelle mit Pulver kann ein definierter Druck auf das Pulverbett angelegt und die Kraft gemessen werden, die aufgebracht werden muss, um den oberen Teil mit einer bestimmten Geschwindigkeit zu verschieben. Aus den Messungen können die Beziehungen zwischen Schubspannung und Schubverformung, Druck- und Zugfestigkeit, Winkel der inneren Reibung oder die Fließfähigkeit abgeleitet werden.

Zur Charakterisierung von Pulvern durch Hausnerfaktor und Kompressibilität siehe • Gleichung 14.5 und • Gleichung 14.6.



Partywissen

Pulver mit niedriger Partikelgröße fließen wegen der stärker ausgeprägten Adhäsionskräfte schlechter als grobkörnige Pulver. Dies lässt sich sehr gut durch Vergleich von Puderzucker mit Kristallzucker oder Mehl (Partikel $< 150 \mu\text{m}$) mit Grieß (verschiedene Typen, $300\text{--}1000 \mu\text{m}$) beobachten. Eine Zwischenstellung bei den Getreidemahlprodukten nimmt das sogenannte doppelgriffige Mehl ($150\text{--}300 \mu\text{m}$) ein.

Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung

Die **Partikelgröße** der Einzelpartikel ist lediglich bei exakt sphärischer Form durch den Durchmesser eindeutig beschrieben. Im Falle nichtsphärischer Partikel wird die Partikelgröße durch eine Durchmesserangabe d charakterisiert, die sehr unterschiedlich sein kann. Nachstehend ist eine Reihe von Größendefinitionen aufgeführt, die alle nebeneinander gebräuchlich und je nach der besonderen Fragestellung oder dem gewählten Messprinzip von besonderem Interesse sind. Im Folgenden sei mit l die Länge, mit b die Breite und mit h die Höhe des Partikels bezeichnet.

Zur Festlegung der Partikelgröße bedient man sich der Definition, die dem Zweck der Messung am ehesten gerecht wird. Hierfür nachfolgend einige Beispiele.

Gebräuchliche Abmessungen von Partikeln

$d = b$ Zweitgrößte Hauptabmessung

$d = l$ Größte Hauptabmessung

$d = \frac{l+b}{2}$ Mittelwert von Länge und Breite

$d = \frac{l+b+h}{3}$ Mittelwert über alle Abmessungen

$d = \sqrt{l \cdot b}$ Seitenlänge des flächengleichen Quadrates der Projektion

$d = \sqrt[3]{l \cdot b \cdot h}$ Kantenlänge des volumengleichen Würfels

$d = \sqrt{\frac{lb + lh + hb}{3}}$ Kantenlänge des oberflächengleichen Würfels

$d = \sqrt[3]{6 \cdot \frac{V_k}{\pi}}$ Durchmesser der volumengleichen Kugel

$d = \sqrt{\frac{S_k}{\pi}}$ Wurzeldurchmesser der oberflächengleichen Kugel

$d =$  Ferret'scher Durchmesser, Abstand zweier vertikaler, an die Projektion des Partikels angelegter Tangenten

$d =$  Martin'scher Durchmesser, Länge einer Horizontalen, die die Projektion des Partikels in zwei gleich große Flächen teilt

$d =$  Durchmesser des der Projektionsfläche äquivalenten Kreises

$d = \sqrt{\frac{18\eta v}{(\rho_1 - \rho_2) \cdot g}}$ Stokes'scher Äquivalentdurchmesser, Durchmesser einer Kugel gleicher Dichte ρ_1 , die in einem Medium der Dichte ρ_2 und der Viskosität η eine dem Partikel gleiche Sedimentationsgeschwindigkeit v besitzt

$d = l$ Maschenweite des Siebes

Für die Direkttablettierung wird als Hilfsstoff z. B. Cellulose verwendet. Je länger die Cellulosepartikel sind, umso schlechter sind im Allgemeinen die Fließeigenschaften, umso geringer ist die Schüttdichte (s. unten) und umso schlechter ist der Zerfall des Presslings. Aus diesem Grund ist es von Interesse, zur Beurteilung der Qualität einer Cellulose die größte Längenausdehnung der Partikel zu kennen.

Bei der Herstellung von Suspensionen interessiert in erster Linie die Sedimentationsgeschwindigkeit der Partikel im Trägermedium. Diese ist von der Partikelgröße abhängig. Als Partikelgröße wählt man in diesem Fall am sinnvollsten den Stokes'schen Durchmesser (►Kap. 4.5.3).

Merke

Für die Messung der Partikelgrößenverteilung gibt es zahlreiche, sehr unterschiedliche Messverfahren. Grundsätzlich ist aber zwischen zwei verschiedenen Erfassungsarten der Messgrößen zu unterscheiden:

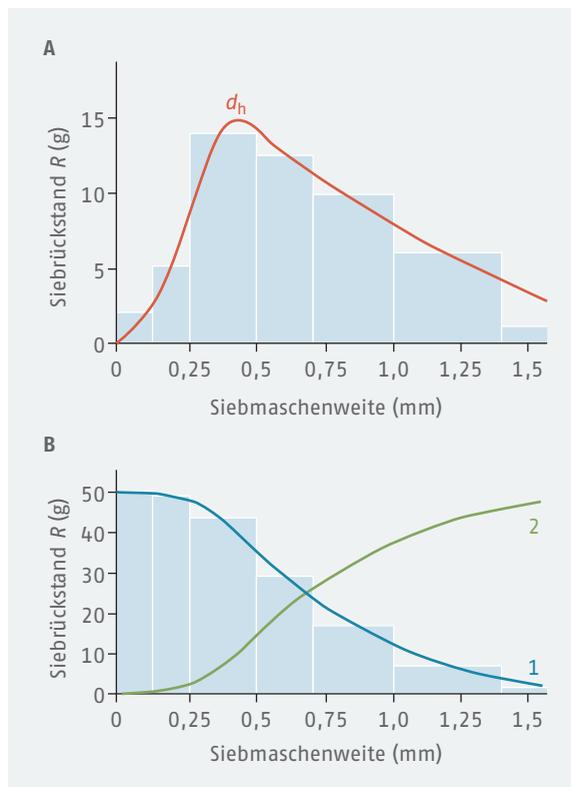
- Zählverfahren und
- Mengemessverfahren.

Die einfachste und am häufigsten angewandte Methode nach dem **Mengemessverfahren** ist die **Siebanalyse** (Ph. Eur.). Bei der Turmsiebung werden Siebe unterschiedlicher Maschenweite zu einem Turm zusammengefasst, wobei das unterste Sieb die geringste Maschenweite und das oberste Sieb die größte Maschenweite besitzt. Prüfsiebe besitzen genormte Maschenweiten (►Kap. 5.2.3). Der **Prüfsiebturm** wird in eine Prüfsiebmaschine eingesetzt und in dieser intensiv bewegt. Die Siebdauer, muss dabei optimiert werden, um eine möglichst vollständige Trennung nach Teilchengrößen zu erzielen, aber auch die Teilchenverkleinerung durch Abrieb zu vermeiden. Nach der Siebzeit werden die auf den einzelnen Sieben verbleibenden Rückstände gewogen. Man trägt nun in einem Diagramm, wie es als Beispiel in ◉Abb. 14.1 wiedergegeben ist, auf der Abszisse die Maschenweite der betreffenden Siebe auf und auf der Ordinate die Masse der jeweiligen Siebrückstände. Da mit den vorgegebenen Abständen zwischen den Maschenweiten der Siebe die zu untersuchende Substanz in Partikel- bzw. Kornklassen, d.h. Teilchengrößenbereiche, unterteilt wird, erhält man ein **Stufendiagramm**, das als **Histogramm** bezeichnet wird.

Merke

Unter einem Partikel versteht man allgemein ein Einzelindividuum in einem dispersen System. Für Feststoffpartikel wird im deutschen Sprachgebrauch häufig der Begriff Korn verwendet.

Nach Aufbringen von z. B. 50 g Substanz auf das oberste Sieb kann man mit dem Rückstand auf jedem Sieb die prozentuale Häufigkeit ermitteln, mit der ein Korn des untersuchten Pulvers in die jeweilige Kornklasse fällt. Diese ist zwangsläufig umso größer, je größer die Klassenbreite ist. Aus dem Histogramm wird durch Nähe-



◉ **Abb. 14.1** Histogramme und Verteilungskurven einer Siebanalyse von 50 g Siebgut mit Sieben von 125, 250 und 500, 710, 1000 und 1400 μm Maschenweite

A Siebturm; Verteilungsdichte des Siebrückstands, B Einzelsiebe bei Luftstrahlsiebung, 1 Rückstandssummenkurve, 2 Durchgangssummenkurve

rungsverfahren die **Verteilungsdichte** (differenzielle Verteilungskurve, Körnungslinie) rechnerisch ermittelt (◉Abb. 14.1). Das Kurvenmaximum entspricht dabei der häufigsten Korngröße d_h , die bei unsymmetrischen Verteilungen nicht der mittleren Korngröße entspricht.

Wenn die Siebanalyse mittels Luftstrahlsiebung durchgeführt wird, werden die einzelnen Siebe nacheinander verwendet. Je kleiner die Maschenweite ist, desto größer ist der verbleibende Rückstand auf dem Prüfnetz. Hier zeigt das Histogramm demnach eine von kleinen zu großen Maschenweiten abnehmende **Rückstandssumme** R , die wiederum näherungsweise in eine stetige Rückstandssummenkurve umgerechnet werden kann.

Die Rückstandssumme R ist eine komplementäre Größe zur **Durchgangssumme** D . Es gilt dabei $D = 1 - R$.

Unter der Durchgangssumme D versteht man die Gesamtmasse des eingesetzten Materials, die das jeweilige Sieb passiert hat. Rückstandssumme und Durch-

Mikropartikel und nanopartikuläre Systeme als Wirkstoffträger

Prof. Dr. Rolf Schubert

Die Verkleinerung von Arzneiformen kann vielfältige Vorteile mit sich bringen. Wie beim Übergang von Tabletten zu Pellets ergibt sich bei weiterer Verkleinerung der Partikel in den Mikrometermaßstab eine nochmalige Vergrößerung der Partikeloberfläche, die bei gleicher Wirkstoffmenge für die Freisetzungsgeschwindigkeit des Arzneistoffs entscheidend ist. Zudem werden durch eine Dosisverteilung in viele Untereinheiten (Multiple Units, ▶Kap. 16.6.2) Schwankungen in der Wirkstoffliberation vermindert und die Mischung von inkompatiblen Wirk- und Hilfsstoffen ermöglicht.

Wirkstoffpartikel im Größenbereich von unter hundert Nanometern bis zu etwa einem Mikrometer werden vor allem dazu eingesetzt, bei parenteraler Applikation die Distribution des Arzneistoffs oder Diagnostikum im Organismus zielgerichtet zu beeinflussen.

15.1 Allgemeines

15.2 Mikropartikel

15.3 Nanopartikuläre Systeme

15.4 Charakterisierung und Maßnahmen zur Stabilisierung und parenteralen Anwendung der nanopartikulären Systeme

15.1 Allgemeines

Für Mikropartikel werden in der Regel synthetische Polymere oder natürliche Polymere wie Proteine oder Polysaccharide als Trägermaterialien eingesetzt. Dazu werden im Folgenden verschiedene Herstellungsverfahren gezeigt.

Bei den nanopartikulären Systemen ist eine Vielzahl verschiedener bioabbaubarer Hilfsstoffe als Träger möglich. Bei parenteraler Anwendung ist oft nach der Ansteuerung (Targeting) bestimmter Gewebe auch eine Aufnahme in definierte Zellen erwünscht. Um dies durch Modifikation der Partikel zu erreichen, müssen die Aufnahmemechanismen der Zellen bekannt sein. Ein weiteres Konzept ist die Verkleinerung der schlecht löslichen Wirkstoffe in Aggregate in den Nanometerbereich, um deren Löslichkeit durch Übersättigung zu erhöhen und damit die Wirkstoff-Absorption zu verbessern.

15.2 Mikropartikel



Definition

- **Mikropartikel:** übergeordneter Begriff für Mikrokapseln bzw. Mikrosphären mit einem Partikeldurchmesser von 1–1000 μm ($1\ \mu\text{m} = 10^{-6}\text{m}$).
- **Mikrokapseln:** Der feste oder flüssige Wirkstoff ist von einem Polymer als Wandmaterial umhüllt (Abb. 15.1).
- **Mikrosphären** (veraltete Bezeichnung: Mikrosphäruhlen): Im Gegensatz zu den Mikrokapseln ist der Wirkstoff in einer Polymermatrix ohne Ausbildung einer gesonderten Kapselwand eingebettet (Abb. 15.1).

Die Mikropartikel werden zur modifizierten Wirkstoff-Freisetzung oral als Suspensionen oder als Pulver, meist in Hartgelatine-kapseln, verabreicht oder zu Tabletten verpresst. Zur parenteralen Anwendung werden Mikropartikel vor der Anwendung suspendiert und als Depot s. c. oder i. m. injiziert. Für diagnostische Zwecke können geringe Mengen an Mikropartikeln auch i. v. verabreicht werden.

15.2.1 Herstellungsverfahren von Mikropartikeln

Folgende Verfahrensgruppen können unterschieden werden:

- Grenzflächenpolymerisation:
 - Suspensionspolymerisation,
 - Dispersionspolymerisation;

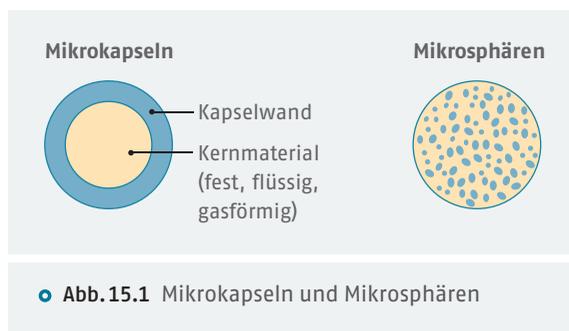


Abb. 15.1 Mikrokapseln und Mikrosphären

- Phasentrennverfahren:
 - einfache Koazervation,
 - komplexe Koazervation;
- Dispergierung von Polymeren:
 - Hitzedenaturierung,
 - Desolvatation,
 - Lösungsmittelverdampfung;
- mechanisch-physikalische Verfahren:
 - Sprühtrocknung, Sprüherstarrung,
 - Zentrifugalverfahren,
 - Extrusion,
 - Überzugsverfahren.

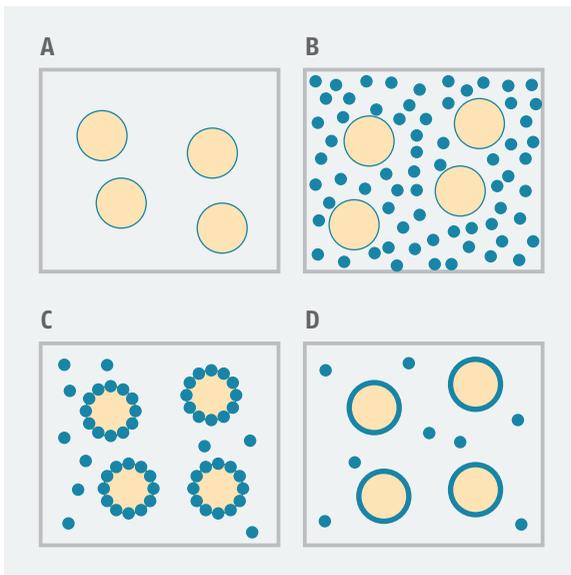
Grenzflächenpolymerisation

Hier werden Monomere und Startermoleküle gemischt und die Polymerisation so gesteuert, dass die Formung der Partikel durch die wachsenden Polymermoleküle erfolgt. Bei der **Suspensionspolymerisation** wird die Monomer/Starter-Lösung in einem nicht mischbaren Lösungsmittel emulgiert. In den Tröpfchen erfolgt die Polymerisation zu Mikrokapseln oder -sphären. Bei der **Dispersionspolymerisation** wird nur ein Lösungsmittel verwendet, in dem zunächst die Monomere bis zu einer kritischen Größe polymerisieren, bei der sie präzipitieren und zu Mikropartikeln aggregieren.

Phasentrennverfahren – Koazervation

Mehrere Verfahren beruhen auf der Wandbildung durch Phasentrennung mittels Koazervation. Dies bedeutet die Überführung eines gelösten Polymeren in eine polymerreiche, noch lösungsmittelhaltige Phase mittels Desolvatation (Abb. 15.2). Das Koazervat lagert sich an der Grenzfläche des zu verkapselnden Materials unter Ausbildung einer zusammenhängenden Kapselwand an und wird durch Trocknung oder Polymerisation verfestigt.

In Abhängigkeit vom angewendeten Koazervationsverfahren können Flüssigkeiten, feste Partikel und Dispersionen von Feststoffen in Flüssigkeiten mikroverkapselt werden. Zu überziehendes wasserlösliches Material wird in einem organischen Lösungsmittel, in Wasser unlösliches Material in Wasser mikroverkapselt. Bei den ohne großen Geräteaufwand auskommenden



● **Abb. 15.2** Schema der Mikroverkapselung durch Koazervation. A Dispergierte Wirkstofftröpfchen in Polymerlösung, B beginnende Koazervation, C allmähliche Abscheidung des Koazervates an der Oberfläche der Wirkstofftröpfchen, D Koaleszenz des Koazervates zur Wandmaterialphase

Verfahren erfolgt die Wandbildung durch einfache oder durch komplexe Koazervation.

Bei der **einfachen Koazervation** wird die Phasentrennung durch Aussalzen mit Natrium- oder Ammoniumsulfat, Temperaturänderung, pH-Änderung oder Alkoholzusatz bewirkt. Dieses Verfahren erfordert höhere Polymerkonzentrationen. Das Polymer wird gelöst und scheidet sich durch eine der genannten Maßnahmen als Wandmaterial auf den dispergierten amorphen oder kristallinen Wirkstoffpartikeln ab. Danach werden die Partikel gewaschen und getrocknet.

Bei der **komplexen Koazervation** wird die Abscheidung des Wandmaterials durch Zugabe eines entgegengesetzt geladenen gelösten Polymers erreicht. Die Methode wird bei verdünnten wässrigen Polymerlösungen angewendet.

Als Polymere werden Gelatine, Ethylcellulose, Cellulosenitrat, arabisches Gummi usw. herangezogen, wobei komplexe Koazervation z. B. mit dem System Gelatine/arabisches Gummi erfolgen kann.

Dispergierung von Polymeren

Diese Verfahren sind sowohl zur Herstellung von Mikrosphären als auch von Nanosphären einsetzbar (►Kap. 15.3.3). Die Größe der Partikel hängt dabei überwiegend von der Prozessführung ab. Für die Herstellung von Mikropartikeln wird überwiegend das Ver-

fahren der **Lösungsmittelverdampfung (Solvent Evaporation, Emulsion Evaporation)** angewendet.

Dazu wird das vorgefertigte Polymer mit dem Arzneistoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und dann in einem damit nicht mischbaren Dispergiermittel, das meist ein stabilisierendes Tensid enthält, emulgiert (●Abb. 15.3). Die Tröpfchengröße der dispersen Phase hängt weitgehend vom Homogenisierungsschritt ab. Nach Entfernung der Lösungsmittel werden die Mikropartikel gewaschen, ggf. noch gehärtet und getrocknet.

Mechanisch-physikalische Verfahren

Das Einbetten von Partikeln in einem geeigneten Hilfsstoff kann durch **Sprühtrocknung** (►Kap. 5.2.6) erfolgen. Bei dieser Methode wird eine Wirkstoff-Polymer-Lösung, -Suspension oder -W/O-Emulsion versprüht. Der Wirkstoff fällt meist in eingebetteter Form in Mikrosphären an. Bei Verwendung geschmolzener Fette oder Wachse wird mittels **Sprüherstarrung** mikroverkapselt.

Bei dem **Zentrifugalverfahren** wird fester oder flüssiger Wirkstoff dem Zentrum einer schnell rotierenden Scheibe zugeführt. Die durch die Zentrifugalkraft von der Scheibe geschleuderten Partikel müssen einen Film der Polymerlösung passieren und werden so mit einer Kapselwand überzogen.

Bei der **Extrusion** wird das Mikropartikel bildende Material mit hohem Druck durch Öffnungen in Düsen oder Membranen gepresst. Beim Extrudieren von wässriger oder organischer Polymer-/Arzneistoff-Lösung in ein nicht mischbares Dispergiermittel werden W/O- oder O/W-Tröpfchen geformt, die nach Entfernung der Flüssigkeit Mikropartikel bilden. Eine andere Möglichkeit ist, eine Lösung von Monomeren, Polymerisationsstarter und Arzneistoff zu extrudieren. Die Polymerisation erfolgt dann nach Formung der Emulsionströpfchen.

Das **Überziehen** im Dragierkessel erfolgt durch Einsprühen einer geeigneten Polymerlösung oder -dispersion auf feste Wirkstoffpartikel geeigneter Größe (►Kap. 14.5). Das Überziehen fester Partikel in der Wirtschicht kann z. B. nach dem Wurster-Verfahren (●Abb. 14.28 A) erfolgen. In beiden Fällen werden Mikrokapseln oder überzogene Partikel gebildet.

Sterilisation von Mikropartikeln

Polymerpartikel können wegen Überschreitens der Glasübergangstemperatur (►Kap. 4.2.2) und damit eintretender Partikelaggregation nicht im Autoklav sterilisiert werden. In diesen Fällen ist eine Sterilfiltration der intermediären Lösungen oder die Sterilisation der fertigen Mikropartikel mit ionisierenden Strahlen erforderlich.

Qualitätskontrolle

Bei der Inprozess-Kontrolle von Mikropartikeln ist bei einer beabsichtigten Weiterverarbeitung zu Tabletten oder Abfüllen in Hartgelatinekapseln gutes Fließverhalten wichtig.

Bei der Endkontrolle müssen neben der Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung die Beschaffenheit der Überzüge, wie Wandstärke, Unversehrtheit, das Freigabeverhalten und die eventuelle Anwesenheit unzulässiger Restmengen organischer Lösungsmittel überprüft werden. Die Abwesenheit von Restmonomeren bei durch Polymerisation hergestellten Mikropartikeln muss sichergestellt sein.

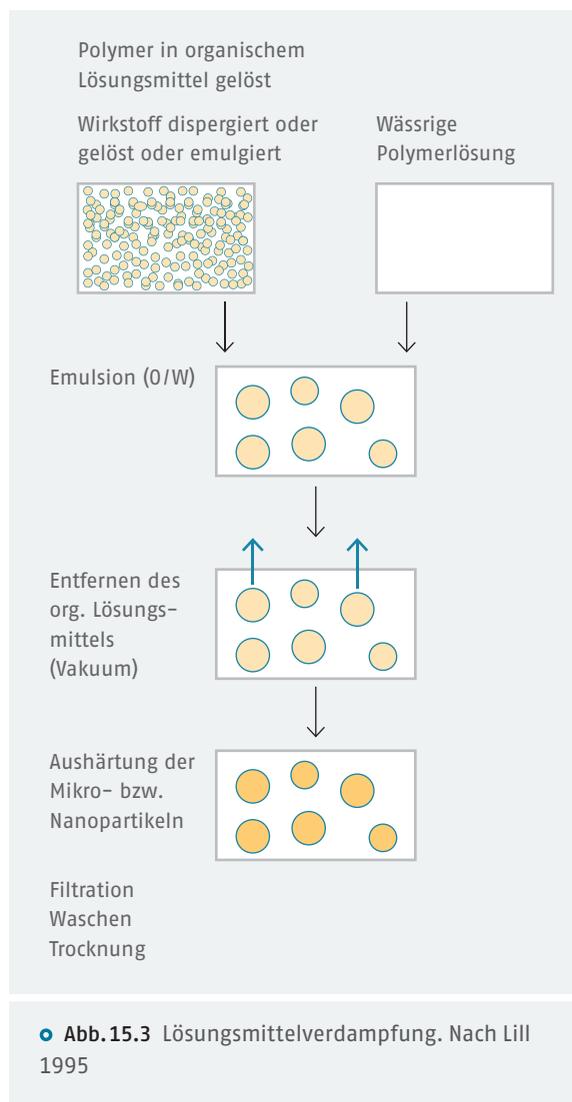
15.2.2 Praktische Verwendung und Aspekte von Mikropartikeln

Mikropartikel werden häufig verwendet, um bei der oralen Anwendung schlecht schmeckende oder riechende Wirkstoffe zu maskieren oder Aromen, z. B. in Teezubereitungen, über längere Zeit zu fixieren. Zur Retardierung können Wirkstoffe wie Metoprololsuccinat oder Omeprazol mit Ethylcellulose mikroverkapselt und weiter zu Tabletten verpresst werden.

Parenteral werden Mikropartikel durch Kanülen injiziert, in der Regel subkutan oder intramuskulär. Für Peptidhormone wird damit eine Depotwirkung über mehrere Tage oder Wochen erreicht. Die Verabreichung größerer Mengen von Mikropartikeln in ein Blutgefäß muss vermieden werden, da dies zum Verschluss von Kapillaren und zur Embolie führt. Dieser Effekt kann aber mit kleineren Mengen von Mikropartikeln oder bei lokaler Anwendung gezielt zur Diagnostik oder Therapie genutzt werden. Für die Lungendiagnostik werden mit ^{99m}Tc radioaktiv markierte Albumin-Mikrosphären injiziert, die in den engen Lungenkapillaren stecken bleiben und so die Lunge abbilden können. Mikropartikel aus Stärke, die durch Serumamylasen degradiert wird, schränken den Blutfluss durch ein Organ etwa für eine Stunde ein und bewirken damit lokal eine hohe Konzentration eines Zytostatikums an einem Tumor.

15.2.3 Biopharmazeutische Aspekte von Mikropartikeln

Die verwendeten polymeren Hilfsstoffe müssen biokompatibel und bei parenteraler Anwendung bioabbaubar sein, um Gewebsreaktionen zu vermeiden. Dazu werden meist natürliche Polymere wie Proteine und Polysaccharide oder synthetische Polymere, meistens Poly(lactid), Poly(glycolid) oder deren Copolymer Poly(DL-lactid-co-glycolid) verwendet, die auch als Hilfsstoff für Implantate eingesetzt werden (►Kap. 16.6.1).



Die Kinetik der Wirkstoff-Freisetzung aus Mikropartikeln wird durch mehrere, oft nebeneinander verlaufende Prozesse bestimmt. Zum einen beeinflusst die **Diffusion** des Wirkstoffs aus der Polymermatrix bzw. durch die Polymerkapselwand (►Kap. 16.5.4) die Wirkstoff-Freisetzung, sofern es sich nicht um eine lösliche Kapselwand, wie bei der Gelatine, handelt. Eine **Quellung** der Partikelmatrix von Mikrosphären kann zur Vergrößerung der Diffusionsstrecke des Wirkstoffs führen und damit die Freisetzung verlangsamen. Bei Mikrokapseln kann es zu einem **Sprengen** der Kapselwand kommen, wenn das Kernmaterial nach der Penetration von Wasser in den Kern quillt. Zusätzlich bestimmt die Geschwindigkeit der physikalischen, enzymatischen oder hydrolytischen Erosion von bioabbaubaren Polymeren die Wirkstoff-Freisetzung (Bioerosion, ►Kap. 16.5.4). Der Abbau von Poly(lactid-co-glycolid) in Milchsäure und Glycolsäure erfolgt durch Hydrolyse. Mit steigendem Lactidanteil, der langsamer erodiert wird als der hydrophilere Glycolidanteil, kann somit eine längere Retardwirkung erzielt werden.



Darreichungsformen mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung

Prof. Dr. Heiko Alexander Schiffter-Weinle

Im Rahmen der pharmazeutischen Entwicklung werden auch Darreichungsformen konzipiert und hergestellt, bei denen die Geschwindigkeit oder der Ort der Wirkstoff-Freigabe im Vergleich zu konventionellen, sofort verfügbaren Formulierungen modifiziert werden. Die Ziele einer solchen Modifikation können recht unterschiedlich sein, beispielsweise die gezielte Verabreichung des Wirkstoffs in einem bestimmten Abschnitt des Gastrointestinaltrakts, die gestaffelte Freisetzung zu definierten Zeitpunkten oder das Aufrechterhalten der therapeutischen Aktivität einer Wirkstoffdosis über einen verlängerten Zeitraum. Insbesondere Letzteres kann die Applikations- bzw. Einnahmehäufigkeit eines Arzneimittels deutlich reduzieren und die Patienten-Compliance für eine medikamentöse Therapie erhöhen. Abhängig von Wirkstoff und Applikationsweg gibt es unterschiedliche Ansatzmöglichkeiten für eine veränderte Wirkstoff-Freisetzung. Nicht immer ist beim ersten Blick auf die Zusammensetzung eines Arzneimittels auch zu erkennen, durch welche Maßnahmen dies erreicht wurde. Manche Systeme stellen regelrechte galenische Kunstwerke dar.

- 16.1** Definitionen und Begriffsbestimmungen
- 16.2** Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile
- 16.3** Biopharmazeutische Grundlagen

- 16.4** Wirkstoffkriterien
- 16.5** Verlängerung der Wirkungsdauer von Arzneistoffen
- 16.6** Arzneiformen und ihre Herstellung
- 16.7** Qualitätsprüfung

16.1 Definitionen und Begriffsbestimmungen

Die Definitionen für Retard- und Depotarzneiformen sind uneinheitlich.



Definition

Retardarzneiformen

Im *weiteren Sinne* werden als Retardarzneiformen Darreichungs- bzw. Arzneiformen bezeichnet, die den Wirkstoff mit dem Ziel einer verlängerten therapeutischen Wirkung über einen längeren Zeitraum bei verringerter Einnahmefrequenz freigeben. Im *engeren Sinne* werden als Retardarzneiformen entsprechende Arzneimittel zur peroralen Einnahme bezeichnet.

Depotarzneiformen

Dieser Begriff bezieht sich im Allgemeinen auf parenteral verabreichte Darreichungsformen, bei denen ein lokales Depot, z. B. im Muskel oder subkutan, gesetzt wird. Die Begriffe Retard- und Depotarzneiformen werden hier als gleichbedeutend angesehen und auch so verwendet.

Retard- bzw. Depotarzneiformen werden auch am Auge, kutan oder vaginal angewendet (► Kap. 10, ► Kap. 12, ► Kap. 13).

Kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung. Dieser Begriff (*controlled-release*) soll verdeutlichen, dass der Wirkstoff mit einer definierten, reproduzierbaren Freigabekinetik freigesetzt wird, um eine vorhersagbare Plasmakonzentration zu erhalten. Meist wird hierbei eine verlängerte Wirkstoff-Freisetzung aus der Arzneiform verstanden, die zu einer konstanten Plasmakonzentration über einen längeren Zeitraum führt.

Langzeit-Arzneistoffe. Die verlängerte Wirkung wird durch langsame Biotransformation, Verteilung in tiefe Kompartimente oder starke Plasmaeiweißbindung, und damit Verlangsamung der Elimination, verursacht. Verantwortlich hierfür ist die chemische Struktur des Wirkstoffs.

Tabletten mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung (Ph. Eur.). Es handelt sich um überzogene oder nichtüberzogene Tabletten, die mit speziellen Hilfsstoffen, nach besonderen Verfahren oder durch Kombination beider Möglichkeiten hergestellt werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit, den Zeitpunkt oder den Ort der Freisetzung des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe gezielt zu verändern. In der englischen Ausgabe der Ph. Eur. werden Tabletten mit veränderter Wirkstoff-Freisetzung als

modified-release tablets bezeichnet. Sie schließen Tabletten mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung (*prolonged-release tablets*), Tabletten mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung (*delayed-release tablets*) sowie Tabletten mit pulsierender Wirkstoff-Freisetzung (*pulsatile-release tablets*) ein.

Im Zusammenhang mit Tabletten mit **verlängerter Wirkstoff-Freisetzung** finden sich im englischen Sprachgebrauch neben *prolonged-release* auch noch die Bezeichnungen *extended-release*, *sustained-release* und *controlled-release*.

Eine **verzögerte Freisetzung** liegt zum Beispiel bei **magensaftresistenten Tabletten Ph. Eur.** vor. Bei der **pulsierenden Freisetzung** werden bestimmte Anteile des Wirkstoffs zeitlich gestaffelt freigesetzt. Durch eine Reihe von aus der Tablette hintereinander freigegebenen Einzeldosen, kann so ebenfalls eine verlängerte Wirkstoff-Freisetzung erzielt werden.

Häufig ist ein kleiner Teil des Wirkstoffs als **Initialdosis**, ein größerer Teil als **Erhaltungsdosis** enthalten. Die Initialdosis soll schnell therapeutisch wirksame Plasmaspiegel aufbauen, während die langsamere freizusetzende Erhaltungsdosis dazu dient, diese dann über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten.



Merke

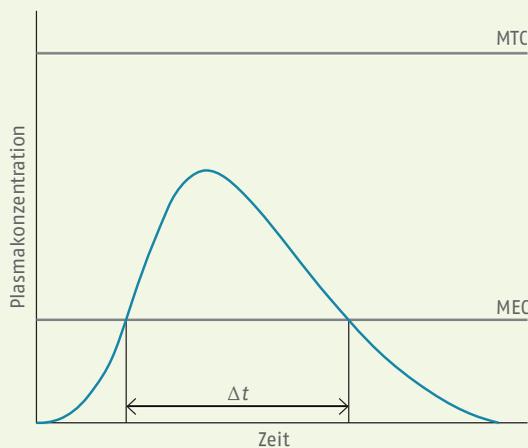
Bei einigen Handelspräparaten haben sich Namenszusätze wie MUPS (Multiple Unit Pellet System) oder ZOK (Zero Order Kinetics) eingebürgert. Sie sollen die Art der Retardierung, Freisetzung oder auch Freisetzungskinetik verdeutlichen. Im englischen Sprachraum finden sich häufig die Namenszusätze SR für *sustained-release* und ER für *extended-release*.



Wichtiges in Kürze

Sustained Release (gleichmäßig hinhaltende Freisetzung)

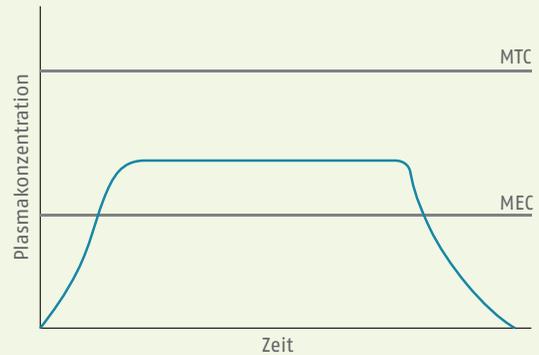
Eine gleichmäßig hinhaltende Freisetzung erstreckt sich bei konstanter Freisetzungskinetik über einen bestimmten, langgezogenen Zeitraum. Zum Beispiel findet die Freisetzung über den Verlauf des kompletten Gastrointestinaltrakts statt, was in Folge zu einem verlängerten Zeitraum (Δt) der Plasmakonzentration des Wirkstoffs zwischen minimal effektiver Konzentration (MEC) und minimal toxischer Konzentration (MTC) führt. Erreicht wird dies meist durch Formulierung mit geeigneten Polymeren als Reservoir-Systeme oder Matrix-Systeme.



Controlled Release (kontrollierte Freisetzung)

Eine kontrollierte Freisetzung erstreckt sich über einen langgezogenen Zeitraum, jedoch mit dem Ziel, eine vorhersagbare, konstante Plasmakonzentration für den applizierten Wirkstoff zu erreichen, unabhängig von den biologischen Gegebenheiten am Resorptionsort. „Kontrolliert“ bezieht sich hier vor allem auf die Kontrolle der Plasma-

konzentration und nicht nur auf die Wirkstoff-Freisetzung aus der Arzneiform. Erreicht wird eine kontrollierte Freigabe durch Formulierung des Wirkstoffs in sogenannte therapeutische Systeme mit spezifischem Freigabemuster bzw. spezifischer Freigabekinetik (meist Kinetik 0. Ordnung).



Targeted Release (zielorientierte Freisetzung)

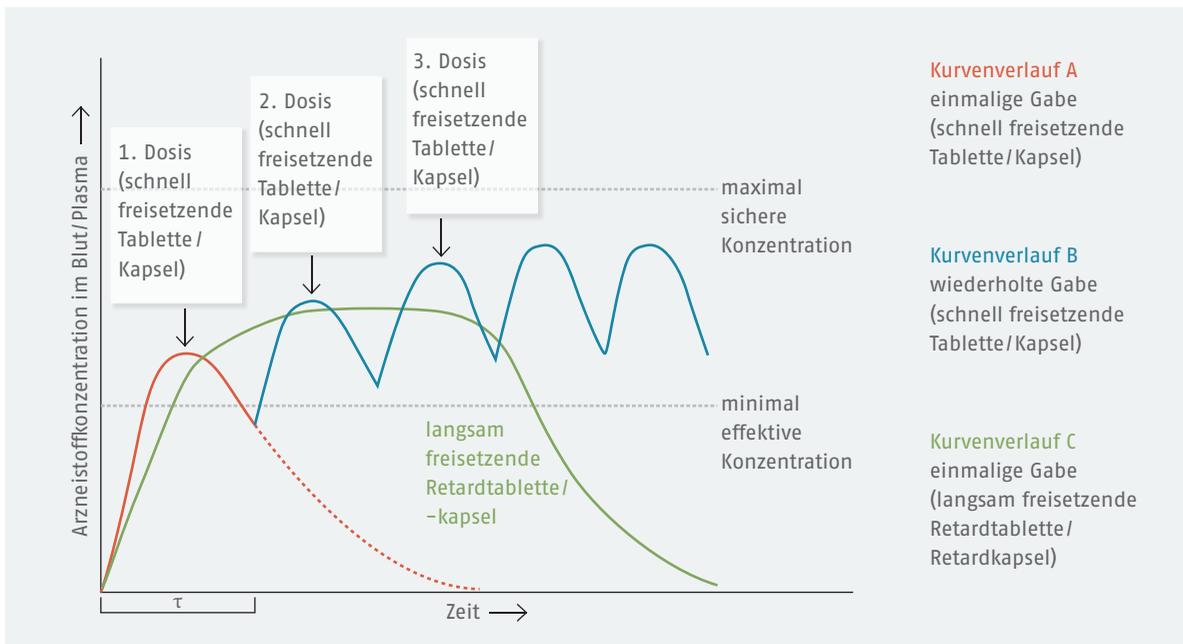
Eine zielorientierte Freisetzung beeinflusst in der Regel die Verteilung des Arzneistoffs im Körper derart, dass der Großteil der applizierten Dosis direkt im Zielgewebe auf zellulärer oder subzellulärer Ebene wirkt. Ziel ist die Spezifität und Effektivität des Wirkstoffs bei gleichzeitiger Verminderung seiner Nebenwirkungen zu steigern. **Passives Targeting** nutzt dabei die physiologischen Bedingungen im Zielorgan oder Zielgewebe aus. Ein Beispiel hierfür ist der sogenannte EPR-Effekt (enhanced permeability and retention) bei der Verabreichung von nanopartikulären Wirkstoffträgern in der Tumorthherapie. **Aktives Targeting** ist z. B. die Kopplung von Wirkstoffmolekülen oder Wirkstoffträgern an Antikörper mit spezifischen Zielproteinen im Gewebe, in dem sich der Arzneistoff anreichern soll.

16.2 Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile

Nichtretardierte perorale Darreichungsform mit rascher Resorption oder die parenterale intravenöse Applikation bewirken nach einmaliger Verabreichung den schnellen Aufbau von Plasmaspiegeln. Danach kommt es jedoch je nach Größe der Eliminationshalbwertszeit zu einem mehr oder weniger schnellen Abfall der Plasmakonzentration des Wirkstoffs (► Kap. 7.1.2, ◉ Abb. 7.9;

◉ Abb. 16.1). Dies führt bei Stoffen mit schneller Elimination bei mehrfacher Verabreichung und Kumulierung zu erheblichen Schwankungen der Plasmaspiegel und kann ein eventuelles temporäres Nachlassen der Wirkung und bei höherer Dosierung auch das Auftreten von Nebenwirkungen verursachen (► Kap. 7.1.3).

Es ist daher das Ziel, durch Verarbeitung von Wirkstoffen zu Retard- bzw. Depotarzneiformen derartige Schwankungen zu vermeiden. Nicht für jedes Therapieziel sind allerdings konstante Wirkstoff-Plasmakonzentrationen bzw. ein Steady State (► Kap. 7.1.3) wün-



● **Abb. 16.1** Wirkstoff-Plasmakonzentrationen nach Mehrfachapplikation einer schnell freisetzenden Darreichungsform (z. B. Tablette) und Einmalapplikation einer langsam freisetzenden Retard- bzw. Depotarzneiform. τ = Dosierungsintervall

■ **Tab. 16.1** Therapeutische Vorteile und Nachteile von Retardarzneiformen

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> ■ Verbesserung der Wirkung: <ul style="list-style-type: none"> – Aufrechterhalten optimaler therapeutischer Plasmakonzentrationen über einen längeren Zeitraum – Vermeidung subtherapeutischer Plasmakonzentrationen – Vermeidung toxischer Plasmakonzentrationen und damit Verringerung von lokalen und systemischen Nebenwirkungen ■ Verringerung der Einnahmehäufigkeit und günstigere Einnahmezeiten ■ Anpassung der Wirkstoff-Freisetzung auf den zeitlich therapeutischen Bedarf (Chronotherapie) ■ Verminderung der insgesamt verabreichten Dosis bei Erzielung einer vergleichbaren Wirkung ■ verbesserte Patienten-Compliance 	<ul style="list-style-type: none"> ■ meist höhere Herstellungskosten ■ häufig niedrigere oder stärker variierende Bioverfügbarkeit ■ mögliche schlagartige Freisetzung der gesamten Wirkstoffmenge (Dose-Dumping) ■ Gefahr der Toleranzausbildung (► Kap. 16.6.4)

schenswert. Beispiele hierfür sind die Schlafmittel. Auch bei vorliegendem zirkadianem Rhythmus und Toleranzerscheinungen des Wirkstoffs sind konstant freisetzende Zubereitungen nicht optimal (► Kap. 16.6.4).

■ Tab. 16.1 führt die angestrebten therapeutischen Vorteile und mögliche Nachteile von Retardarzneiformen an.

Niedrigere Bioverfügbarkeiten bei Retardarzneiformen können auf eine häufiger zu beobachtende unvollständige Resorption des Wirkstoffs zurückgeführt werden. Die Gründe hierfür sind unterschiedlich. So kann eine sehr langsame Freisetzung dazu führen, dass der Wirkstoff noch in Bereichen des Gastrointestinaltrakts freigesetzt wird, in denen keine Resorption mehr stattfindet, oder dass die Retardform mit noch nicht freige-



Kindgerechte Arzneizubereitungen

Prof. Dr. Jörg Breitkreutz

Kindgerechte Arzneizubereitungen sind eine Voraussetzung für die effektive Therapie von Krankheiten im Kindesalter. Kinder besitzen andere Bedürfnisse und stellen andere Anforderungen an ein Arzneimittel als Erwachsene. Je nach Entwicklungs- und Reifegrad des Kindes unterscheiden sich die individuellen Bedürfnisse. Moderne Darreichungsformen, neuartige pharmazeutische Hilfsstoffe mit optimierten Eigenschaften und neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Akzeptanz von Darreichungsformen haben die Möglichkeiten der kindgerechten Arzneimitteltherapie erheblich erweitert. Für die orale Anwendung ersetzen kleindimensionierte feste Arzneiformen und orodispersible Darreichungsformen zunehmend die früher üblichen flüssigen Arzneizubereitungen.

- | | |
|--|---|
| 17.1 Allgemeines | 17.5 Toxikologische Unbedenklichkeit |
| 17.2 Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen | 17.6 Kindgerechte Arzneistoffdosen |
| 17.3 Biopharmazeutische Besonderheiten | 17.7 Kindgerechte Verabreichung |
| 17.4 Applikationswege und Arzneiformen | 17.8 Organoleptische Eigenschaften |
| | 17.9 Kindergesicherte Verpackungen |

17.1 Allgemeines

Die Anforderungen an eine optimale Arzneimitteltherapie können bei jedem Kind unterschiedlich sein. Durch die ständige Veränderung des juvenilen Organismus in der körperlichen Entwicklung und die kognitive Reifung stellt die Gruppe der Kinder und Jugendlichen kein homogenes Kollektiv dar. Die Leitlinie der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) zur Durchführung klinischer Studien unterscheidet zwischen:

- Frühgeborenen,
- Neugeborenen,
- Kleinkindern,
- Kindern und
- Jugendlichen.

Die Gruppe der Kinder (2–11 J.) wird aus praktischen Erwägungen zusätzlich in Vorschulkinder (2–5 J.) und Schulkinder (6–11 J.) unterteilt (■ Tab. 17.1).

Die Klassifizierung nach Lebensalter bildet aber nur grob die tatsächliche Varianz bei den entwicklungsphysiologischen Einflussgrößen für die Arzneimitteltherapie ab.



Merke

Meist werden Körpermasse oder Körperoberfläche des Kindes für die Ermittlung der erforderlichen Arzneistoffdosis herangezogen. In den letzten Jahren wurde jedoch für viele Wirkstoffe gezeigt, dass die alters-, massen- oder oberflächenbezogene Skalierung von Dosierungen oft fehlerbehaftet ist.

Weitere alters- und entwicklungsabhängige Einflussgrößen müssen in die Dosierungsberechnung einfließen. Eine besonders hohe Variabilität besteht in der Zeit von der Geburt bis zum Ende des ersten Lebensjahres (► Kap. 17.3).

Bisher wurden nur wenige Arzneimittel bereits in der klinischen Phase der Entwicklung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geprüft. In der praktischen Tätigkeit der Kinder- und Jugendärzte entstand somit die Notwendigkeit, den pädiatrischen Patienten für Erwachsene entwickelte Arzneimittel unter anderen Bedingungen als durch die von der Bundesoberbehörde BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) in Bonn oder der europäischen Behörde EMA (European Medicines Agency) in Amsterdam erteilte Zulassung zu verordnen (**Off-Label-Use**) oder in der Apotheke ein Rezepturarzneimittel herstellen zu lassen (**Unlicensed Use**). Unter dem Off-Label-Use wird die Anwendung eines Fertigarzneimittels in einer anderen

■ **Tab. 17.1** Altersklassen von Kindern und Jugendlichen nach ICH Guideline E11

Altersgruppe	Lebensalter	
Frühgeborene	Geburt vor berechnetem Termin	
Neugeborene	0–27 Tage	
Kleinkinder	28 Tage bis 23 Monate	
Kinder	2–11 Jahre	
	Vorschulkinder*	2–5 Jahre
	Schulkinder*	6–11 Jahre
Jugendliche	12–18 Jahre	

* Zusätzliche Unterteilung nach dem „Formulations of Choice“-Papier der EMA

■ **Tab. 17.2** Off-Label-Use und Unlicensed-Use nach Turner et al.

Off-Label-Use	Unlicensed-Use
<ul style="list-style-type: none"> ■ andere Dosis ■ falsche Altersgruppe ■ andere Indikation ■ entgegen Kontraindikation ■ alternativer Applikationsweg 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rezepturarzneimittel aus <ul style="list-style-type: none"> – Chemikalien – Arzneistoffen – Fertigarzneimitteln ■ klinische Prüfmuster

Dosierung, bei einer anderen Altersstufe, bei einer anderen Erkrankung (Indikation), entgegen einer ausdrücklichen Gegenanzeige (Kontraindikation) oder auf einem anderen Applikationsweg verstanden (■ Tab. 17.2).



Partywissen

Mit dem Wissen über Off-Label-Use kann man gutes Geld verdienen. In der Sendung „Wer wird Millionär?“ vom 05.10.2020 stellte Günther Jauch folgende 125 000-Euro-Frage:

Worum geht es beim sogenannten Off-Label-Use?

A: Medikamente

B: Mietautos

C: Musikalben

D: Markenkleidung

Der Kandidat befragte seinen Telefonjoker, der zu D, Markenkleidung, riet. Das Studiopublikum votierte mit 57 %-Mehrheit auch für die Markenkleidung. Obwohl der Kandidat auf die richtige Antwort getippt hätte, ließ er sich verunsichern und stieg mit 64 000 Euro aus.

Die öffentliche Apotheke kann durch Off-Label-Use erhebliche Geldsummen verlieren, wenn eine Retaxation durch die gesetzliche Krankenversicherung vorgenommen wird. Bei der Abgabe von Arzneimitteln für eine Indikation, bei der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nicht nachgewiesen und somit nicht Bestandteil der Zulassungsunterlagen sind, kann die Erstattung des Produkts von der Kasse verweigert werden. Bei Mitgliedern privater Krankenkassen bleibt die Patientin oder der Patient auf diesen Kosten sitzen, bei gesetzlichen Versicherungen in vielen Fällen die Apothekerin oder der Apotheker.



Denkanstoß

Der englische Begriff „Unlicensed Use“ ist in Deutschland irreführend, da es sich um die gesetzeskonforme Herstellung und Freigabe durch die Apothekerin oder den Apotheker im Rahmen eines sogenannten Therapieversuchs handelt. Zur Herstellung von Rezeptur Arzneimitteln auf Verordnung des Arztes sind die Apotheken in Deutschland sogar verpflichtet. In einigen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union ist dies wegen aufgetretener Qualitätsmängel mittlerweile untersagt. Sorgsames, richtlinienkonformes und qualitätsbewusstes Arbeiten ist die Voraussetzung für den Erhalt dieser Kernkompetenz von Apotheken.

Seit dem Jahr 2007 müssen pharmazeutische Unternehmer, die ein Zulassungsverfahren für ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff beantragen wollen, ein **pädiatrisches Prüfkonzept** (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen. Der PIP-Antrag muss in der Regel spätestens nach Abschluss der klinischen Phase I beim Pädiatrischen Komitee (PDCO) der EMA eingereicht werden. Darin muss die Entwicklung von kindgerechten Arzneizubereitungen beschrieben sein, die für die klinische Prüfung bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden sollen. Durch die unterschiedlichen Anforderungen in den Alterskategorien ist es manchmal erforderlich, mehrere Arzneizubereitungen für denselben Wirkstoff zu entwickeln. Nur im Ausnahmefall gewährt die EMA einen Aufschub (deferral) oder einen Erlass (waiver) für die Durchführung klinischer Studien bei Kin-

dern mit kindgerechten Arzneizubereitungen. Zur Belohnung erhält der pharmazeutische Unternehmer eine Fristverlängerung des Patentschutzes um 6 Monate (SPC, Supplementary Protection Certificate), in denen Generika nicht durch bezugnehmende Zulassungen auf den Markt gelangen dürfen.

Bei neuen Kinderarzneimitteln mit altbekannten, nicht mehr patentgeschützten („off-patent“) Wirkstoffen kann der pharmazeutische Unternehmer eine PUMA (Paediatric Use Marketing Authorisation) anstreben. Auch für ein PUMA-Produkt muss ein PIP-Antrag beim PDCO eingereicht werden, jedoch ist der klinische Aufwand meist geringer. Diese Zulassungsstrategie ist nicht verpflichtend, sondern freiwillig und wird mit einer Exklusivität für die vorgelegten klinischen Daten über 10 Jahre belohnt. Hierdurch wird der Marktzugang für generische Produkte erschwert.



Partywissen

„PUMA is a toothless tiger“

Mit diesem Spruch wird verdeutlicht, dass die subventionierte PUMA-Zulassungsstrategie bisher enttäuschend angenommen wurde. Ende 2020 waren nur sechs PUMA-Produkte in Deutschland im Handel. Die 10 Jahre andauernde Exklusivität der klinischen Daten gibt dem pharmazeutischen Unternehmer weniger Sicherheit als ein SPC für einen neuen Wirkstoff, weil ein Konkurrent eigene klinische Untersuchungsergebnisse vorlegen und somit die durch die PUMA gewährte Exklusivität umgehen kann.

17.2 Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen

Kindgerechte Arzneizubereitungen stellen den Arzneistoff zum richtigen Zeitpunkt und in der erforderlichen Menge am Wirkort zur Verfügung, ohne dass es zu einer unangemessenen Belastung für das erkrankte Kind oder seine Betreuungspersonen kommt. Die Zubereitungen dürfen nur solche Hilfsstoffe enthalten, die nach dem Stand des Wissens in der verwendeten Menge für die jeweilige Altersgruppe als unbedenklich gelten. Die Kennzeichnung und alle Patienteninformationen sind so gestaltet, dass die Betreuungspersonen das Arzneimittel sachgerecht und bestimmungsgemäß beim pädiatrischen Patienten anwenden können.

Die Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen gelten in gleichem Maße für Rezeptur- oder Defekturnarzneimittel sowie für Fertigarzneimittel.

**Merke**

Ein Arzneimittel gilt als kindgerecht, wenn die folgenden Kriterien in der jeweiligen Altersgruppe vollständig erfüllt sind:

- Berücksichtigung pharmakokinetischer Besonderheiten,
- geeigneter Applikationsweg,
- geeignete Arzneiform,
- toxikologische Unbedenklichkeit aller Inhaltsstoffe,
- für Kinder geeignete Dosierung möglich,
- kindgerechte Verabreichung möglich,
- keine Stigmatisierung des Kindes durch die Arzneimittelgabe,
- sichere Handhabung und Anwendung („elterngerechte Zubereitung“).

17.3 Biopharmazeutische Besonderheiten

Unterschiedliche entwicklungsphysiologische Faktoren wirken sich auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei Kindern und Jugendlichen aus. Besonders bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern unterscheidet sich die Pharmakokinetik gegenüber einem erwachsenen Individuum erheblich. In der pharmazeutischen Entwicklung sowie der Rezeptur- und Defekturnherstellung müssen daher die biopharmazeutischen Besonderheiten im Kinder- und Jugendalter berücksichtigt werden.

**Merke**

Für eine optimale Arzneimitteltherapie müssen die biopharmazeutischen Einflussgrößen entsprechend den individuellen Bedürfnissen des erkrankten Kindes angepasst werden. Häufig sind daher mehrere Applikationswege, Darreichungsformen und Zubereitungen eines Arzneistoffs erforderlich, um alle Kinder und Jugendlichen adäquat zu versorgen.

Liberation

Die **Länge** und das **Volumen des Gastrointestinaltrakts** sind bei Kindern geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen. Durch das kleinere Volumen der gastrointestinalen Flüssigkeiten kann die Löslichkeit von Arzneistoffen eingeschränkt und die Lösungsgeschwindigkeit reduziert sein.

Die Magenflüssigkeit eines Neugeborenen weist bei der Geburt einen höheren **pH-Wert** auf, weil die Pro-

duktion und Sezernierung von Salzsäure aus den Belegzellen erst nach der Entbindung von der Mutter langsam einsetzen. Das Volumen der sauren Magenflüssigkeit ist im nüchternen Zustand bei Kleinkindern viel geringer als bei Jugendlichen und Erwachsenen. Magensaftresistente Polymere sind unter diesen Bedingungen im Magen eines Kleinkindes oft nicht beständig. Erst im Alter von etwa zwei Jahren entspricht das Volumen der produzierten Salzsäure bezogen auf die Körpermasse dem Wert eines Erwachsenen.

Die gastrointestinale **Transitzeit** einer Arzneiform ist bei Kindern schwer vorherzusagen. Sie kann bei Neugeborenen und Kleinkindern auch im gesunden Zustand eine ganze Woche betragen. Andererseits kann in Abhängigkeit von der Nahrung des Kindes und von unterschiedlichen Erkrankungszuständen die Magen-Darm-Passage auch in wenigen Stunden abgeschlossen sein. Die Verwendbarkeit von festen Arzneiformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung ist daher bei Kindern, besonders bei Neugeborenen und Kleinkindern, sehr stark eingeschränkt.

Die **gastrointestinalen Flüssigkeiten** sind besonders bei Neugeborenen und Kleinkindern anders zusammengesetzt als bei Erwachsenen. Pankreas-Enzyme werden bei Neugeborenen kaum ausgeschüttet. Die Lipase-Aktivität erhöht sich kurze Zeit nach der Geburt um das 10-Fache, bis nach etwa 9 Monaten etwa dieselbe Aktivität wie beim adulten Organismus erreicht wird. Die Amylase-Aktivität steigt in diesem Zeitraum sogar um das 200-Fache. Die Sezernierung von Gallenflüssigkeit ist stark eingeschränkt, sodass hydrophobe Arzneistoffe im Gastrointestinaltrakt kaum solubilisiert und somit schlechter resorbiert werden können. Auch die Hilfsstoffe in Arzneizubereitungen, z.B. Stärken oder Acylglyceride, sind von den physiologischen Besonderheiten betroffen, sodass die Arzneistoff-Freisetzung im Gastrointestinaltrakt verändert sein kann.

Absorption

Die Arzneistoffaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt ist bei Neugeborenen und Kleinkindern für viele Arzneistoffe hochvariabel und kaum vorherzusagen. Die Expression und die **Aktivität von Carrier- und Efflux-Proteinen**, die an aktiven Arzneistofftransportprozessen beteiligt sind, sind uneinheitlich. Die Enterozyten von Neugeborenen und Kleinkindern sind durch breitere und insgesamt durchlässigere Tight junctions voneinander getrennt, sodass auch Makromoleküle in relevanten Mengen bioverfügbar werden können. Für die passive Immunisierung des Kindes, z. B. durch Immunglobuline aus der Muttermilch („Nestschutz“), ist diese Eigenschaft des Darms wichtig. Die Aufnahme von Partikeln (**Persorption**) ist bei Kindern deutlich erhöht, was auch bei der Risiko-Nutzen-Bewertung von phar-



Pflanzliche Drogenzubereitungen

Dr. Frauke Gaedcke

Für die Beschreibung und das Verständnis von Phytopharmaka bedarf es wichtiger Definitionen und rechtlicher Grundlagen, die überwiegend durch das Europäische Arzneibuch, die Europäischen Leitlinien und das Arzneimittelgesetz vorgegeben werden. Sie werden auch dazu benötigt, um die Herstellung und Qualität pflanzlicher Drogen, pflanzlicher Drogenzubereitungen und daraus hergestellter pflanzlicher Arzneimittel beurteilen zu können und sie von Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) zu unterscheiden.

18.1 Allgemeines, Definitionen

18.2 Drogenzubereitungen aus Frischpflanzen

18.3 Drogenzubereitungen aus getrockneten Drogen und Drogenteilen

18.4 Qualitätsprüfung

18.1 Allgemeines, Definitionen

Die traditionelle Arzneiform ist der „Tee“ bzw. die „Tee-mischung“. Heutzutage überwiegen aber Arzneiformen in Form von Tropfen, Säften, Dragees, Tabletten, Kapseln etc.



Merke

Pflanzliche Drogenzubereitungen (herbal drug preparations) sind Zubereitungen aus frischen oder getrockneten Drogen (herbal drugs). Sie sind die „Wirkstoffe“ von pflanzlichen Arzneimitteln (Syn.: Phytopharmaka; herbal medicinal products), stellen jedoch im Unterschied zu chemisch-synthetischen Wirkstoffen keinen Reinstoff, sondern ein **komplex zusammengesetztes Vielstoffgemisch** dar.

Für pflanzliche Arzneimittel (Phytopharmaka) gelten die gleichen rechtlichen Bestimmungen wie für chemisch-synthetische Arzneimittel. Das bedeutet, dass diese genauso durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen werden müssen und der pharmazeutische Unternehmer hierfür den **Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** in gleichem Maße erbringen muss. Allerdings gelten für pflanzliche Arzneimittel wegen ihrer natürlichen Herkunft und ihrer komplexen Zusammensetzung als Vielstoffgemisch einige **Besonderheiten**. Die Anforderungen an pflanzliche Arzneimittel sind deshalb auch in gesonderten Leitlinien (Guidelines) der Europäischen Zulassungsagentur (EMA, früher EMEA = European Medicines Agency) festgeschrieben. Sie finden sich in den Abschnitten „Quality“, „Clinical efficacy and Safety“. Für die Zulassung eines pflanzlichen Arzneimittels, d. h. für die Erlaubnis des Inverkehrbringens in Europa, muss der pharmazeutische Unternehmer bei neuen, bzw. in Europa noch nicht bekannten, pflanzlichen Drogenzubereitungen bzw. Arzneimitteln die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit durch eigene pharmakologisch-toxikologische und klinische Studien nachweisen.



Cave

Unter Drogen allgemein versteht der Volksmund Substanzen, die die Psyche beeinflussen und so das Denken, das Fühlen und die Wahrnehmung verändern. Dazu gehören die legalen Drogen des täglichen Alltags wie Kaffee, Alkohol und Zigaretten und die illegalen Drogen wie Cannabis, Kokain und Ecstasy. Jede Droge schadet, trotzdem konsumieren Millionen Menschen solche Drogen.



Partywissen

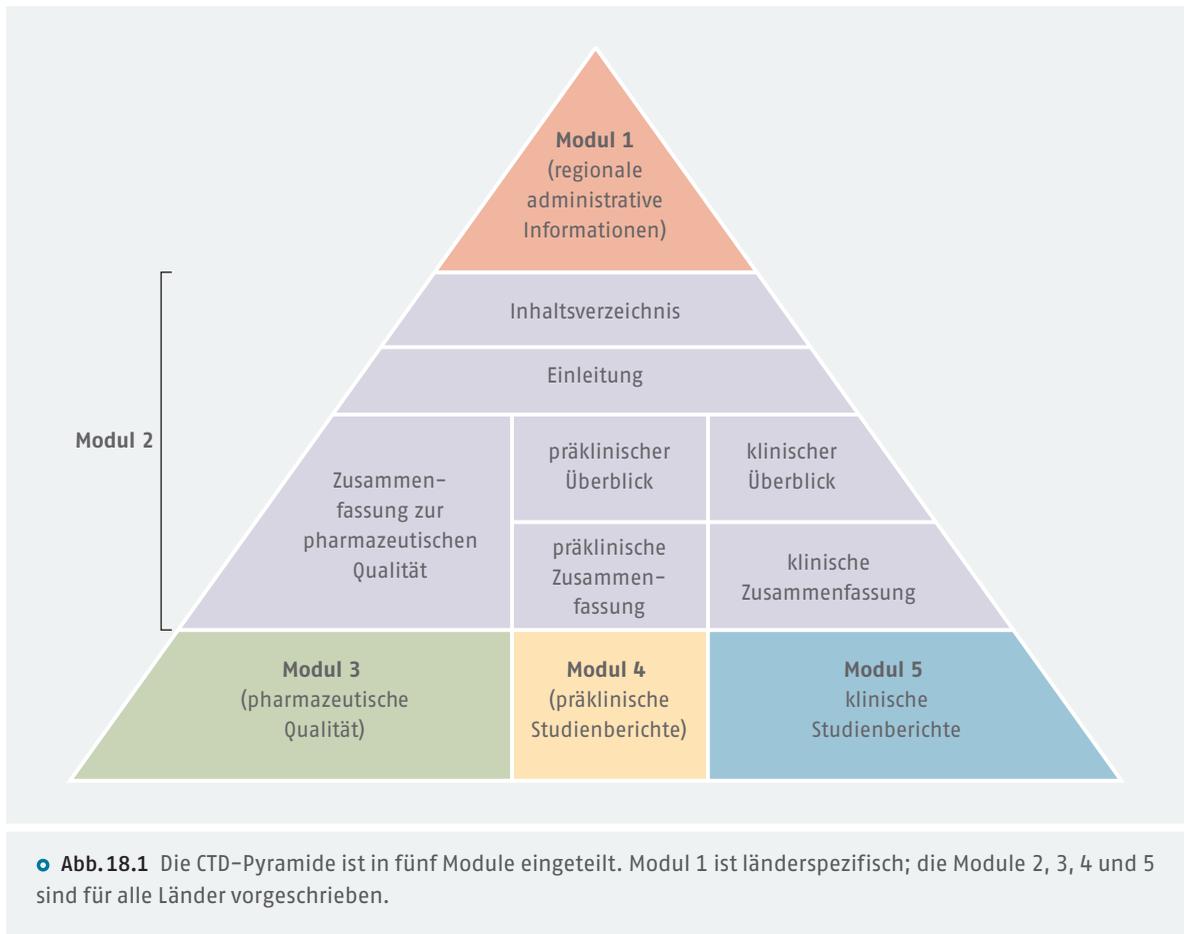
Spaß, Ausgelassenheit und fröhliches Beisammensein machen eine gute Party aus. Drogen, egal welcher Art, sind dafür das falsche Mittel. Die meisten Jugendlichen kommen irgendwann einmal mit sog. **Partydrogen** in Berührung und viele konsumieren sie auch. Zahlreiche Internetshops versuchen, sog. **Naturdrogen** (auch biogene Drogen) möglichst gewinnbringend zu vermarkten. Hier ist jedoch **größte Vorsicht** geboten, denn der Name ist irreführend. Naturdrogen sind vornehmlich aus Pflanzen gewonnene Stoffe oder Zubereitungen, die ohne weitere Bearbeitungsschritte direkt konsumiert werden und dann psychoaktive Wirkungen entfalten. Die pflanzliche Herkunft bedeutet aber nicht, dass es sich bei diesen Drogen um harmlose Substanzen oder gar einen harmlosen Partyspaß handelt. Genau das Gegenteil ist der Fall: Der Konsum von Naturdrogen ist mit großen Risiken verbunden. Einerseits ist die **Wirkung völlig unkalkulierbar**, da der Wirkstoffgehalt der pflanzlichen Inhaltsstoffe sehr stark schwanken kann. Andererseits kann die Wirkung bei jedem Menschen extrem unterschiedlich ausfallen – je nach Gewicht und körperlicher Verfassung des Einzelnen. Zudem enthalten die meisten Naturdrogen **stark giftige Inhaltsstoffe**, die bereits in geringen Mengen **tödlich wirken** können. Besonders gefährlich sind sie in Kombination mit anderen Drogen wie Alkohol oder Ecstasy.

Diese Naturdrogen gehören außerdem meist zur Gruppe der Betäubungsmittel (BtM), sodass jeder Käufer wissen muss, dass Herstellung, Handel, Erwerb, Besitz sowie die Abgabe und der Konsum von derartigen **illegalen Drogen strafbare Handlungen** sind.

Jeder Konsument muss sich bewusst sein, dass es einen risikofreien Rausch durch Naturdrogen nicht gibt!

<https://mindzone.info/drogen/naturdrogen/>
„Drogen und Alkohol sind was für Anfänger. Wer richtig cool ist, zieht sich die Realität rein.“
www.kaufdex.com/drogen

Bei Phytopharmaka, die jedoch bereits langjährig medizinisch angewendet worden sind (*well established medicinal use/traditional use*), kann dies auch durch sog. „anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial“ erfolgen. Dies kann beispielsweise erfolgen auf Basis der Monographien der Kommission E, der ESCOP (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy), des HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products), der WHO (World Health Organisation)



oder auch durch medizinische Erfahrungsberichte sowie bibliographische Unterlagen. Bei der Qualitätsprüfung bestehen dagegen keine Unterschiede zu den Zulassungsanforderungen chemisch synthetischer Arzneimittel.

Die Ergebnisse der pharmazeutischen, pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen müssen gemäß § 22 AMG (Arzneimittelgesetz) dem BfArM in Form des **Common Technical Document (CTD)** vorgelegt werden. Das CTD ist das aktuell vorgeschriebene Format, in dem der Pharmaunternehmer die **pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit** seines Arzneimittels im Rahmen der Arzneimittelzulassung dokumentieren und bei den Arzneimittelbehörden einreichen muss. Das CTD wurde im Rahmen der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) zur Harmonisierung der Arzneimittelzulassungsbedingungen in der Europäischen Union, den USA und Japan entwickelt. Es definiert ein Papierformat, das oft mehrere zehntausend Seiten umfasst. Um diese Datenmengen für Antragsteller und Behörden besser handhabbar zu machen, wurde im Rahmen der ICH ein elektronisches

Format, das **eCTD**, definiert, welches inhaltlich auf dem CTD basiert. Das BfArM erwartet heute elektronische Einreichungen für alle Verfahren bevorzugt im eCTD-Format. Das CTD besteht aus den folgenden 5 Modulen (• Abb. 18.1):

Für bereits seit Langem bekannte und bewährte Drogenzubereitungen, darunter für zahlreiche Teezubereitungen, hat der Gesetzgeber in der „Verordnung über Standardzulassungen vom 3. Dezember 1982 (StandZV)“ eine Besonderheit geschaffen.

In den sog. Standardzulassungen sind festgelegt:

- die Zusammensetzung,
- die Anwendungsgebiete sowie
- die notwendigen Angaben für den Verbraucher.

Hersteller, z. B. auch niedergelassene Apotheker, können sich auf diese Standardzulassungen beziehen und sind damit von der Pflicht zur Einzelzulassung nach § 21 Abs. 1 AMG befreit. Voraussetzung hierfür ist, dass dadurch keine Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu befürchten ist, weil die Anforderungen an die erforderliche Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erwiesen sind (§ 36 AMG Abs. 1).

Die Nutzung einer Standardzulassung ist beim BfArM gemäß § 67 Abs. 5 AMG anzuzeigen. Dies kann seit 2. Februar 2012 auch elektronisch erfolgen. Das Spektrum der arzneilich wirksamen Bestandteile reicht von chemisch definierten Substanzen, wie z. B. Paracetamol, bis hin zu arzneilich wirksamen Tees, darunter zahlreiche Mono-Tees, wie z. B. Kamillenblüten, Baldrianwurzel und Sennesblätter, sowie Teemischungen unter der Bezeichnung Husten-, Bronchial-, Blasen- und Nierentee oder auch Tinkturen, wie z. B. Arnika-, Baldrian- und Myrrhentinktur.

Das „Modell“ der Standardzulassung ist bisher nur in Deutschland bekannt, hat sich aber sehr bewährt und erspart aufwendigen, bürokratischen Aufwand. Nach Angaben des BfArM stehen derzeit 280 Standardzulassungen zur Verfügung (Stand. 05.07.2018).



Denkanstoß

Was ist so praktisch an Standardzulassungen?

Eine Standardzulassung hat gegenüber der Einzelzulassung den entscheidenden Vorteil, dass zum Inverkehrbringen des Arzneimittels kein aufwendiges Zulassungsverfahren betrieben werden muss.

Deshalb werden Standardzulassungen gerne für die Arzneimittelherstellung in Krankenhausapotheken und öffentlichen Apotheken genutzt. Nachteilig ist, dass die vorgegebenen Monographie-Texte zu einem hohen Grad verbindlich sind.

Für die Therapie mit Phytopharmaka ergab sich im Jahr 2004 durch das Inkrafttreten des **Gesundheitsmodernisierungsgesetz** (GMG) eine gravierende Zäsur. Darin wurde festgelegt, dass „rezeptfreie“, apothekenpflichtige Arzneimittel nicht mehr von den Krankenkassen erstattet werden dürfen, sondern nach § 48 AMG 76 nur noch die Arzneimittel, die verschreibungspflichtig sind. Das hat zur Folge, dass damit fast alle Phytopharmaka von der Erstattung ausgeschlossen wurden, da sie überwiegend „rezeptfrei“ sind. Sie werden meist in der Therapie ohne ärztliche Kontrolle und ohne Rezept eingesetzt, d. h. in der sog. Selbstmedikation (OTC-Präparate). Der Verbraucher interpretiert mit dieser „Herausnahme“ der Arzneimittel aus der Erstattung oft **fälschlich**, dass alle rezeptfreien Arzneimittel aufgrund mangelnden Nutzens und damit mangelnder Wirksamkeit für den Patienten verzichtbar seien.



Denkanstoß

Wann sind Arzneimittel allgemein verschreibungspflichtig und welche Konsequenz hat dies für Phytopharmaka?

Verschreibungspflichtig sind Arzneimittel dann,

- wenn der Wirkstoff bzw. das Arzneimittel **neu** ist und damit ausreichende Erfahrungen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit (noch) fehlen oder
- wenn bei dem entsprechenden Arzneimittel Risiken bestehen, die den Nutzen überwiegen, so dass dessen Anwendung der ärztlichen Aufsicht und Kontrolle unterliegen muss.

Die Herausgabe des Arzneimittels bedarf deshalb eines ärztlichen Rezepts mit der Folge, dass dessen Kosten erstattet werden. Phytopharmaka dagegen sind in der Regel langjährig erprobt und in der Anwendung sicher und nebenwirkungsarm. Aufgrund ihres geringen Risikos bedürfen sie nicht der Überwachung und Kontrolle des Arztes. Sie sind deshalb rezeptfrei und – obwohl im Allgemeinen wesentlich kostengünstiger – dennoch seit 2004 nicht mehr erstattungsfähig.

Die neuen Voraussetzungen im GMG (2004) führten zu gravierenden Umsatzeinbußen in der Pharmaindustrie und Apotheke, weil die von der Politik beabsichtigte Kompensation durch Selbstkäufe der apothekenpflichtigen, rezeptfreien Arzneimittel in der Selbstmedikation ausblieb.



Cave

Arzneimittel, die zum Teil beträchtliche Nebenwirkungen und damit verbundene Risiken haben, werden von Ärzten verordnet und von den Krankenkassen erstattet, wohingegen solche Arzneimittel, die nebenwirkungsarm und deshalb rezeptfrei sind, von den Patienten selbst bezahlt werden müssen.



Merke

Der Ausschluss rezeptfreier Arzneimittel von der Erstattung durch die Krankenkassen im GMG erfolgte ausschließlich unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten. Er steht nicht im Zusammenhang mit deren Wirksamkeit und Notwendigkeit der Präparate.

Die Apothekerschaft ist gefordert, diese „Missinterpretation“ zu korrigieren und mitzuhelfen, das Vertrauen in die heute qualitativ hochwertigen, wirksamen und



Homöopathische Zubereitungen

Dr. Christine Hoffmann

Im folgenden Kapitel erfahren Sie etwas über Arzneimittel der komplementären Therapierichtungen – insbesondere über homöopathische und anthroposophische Arzneimittel.

- | | |
|--|---|
| 19.1 Allgemeines | 19.6 Homöopathisches Potenzieren |
| 19.2 Rechtliche Regelungen | 19.7 Herstellungsvorschriften |
| 19.3 Ausgangsstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe | 19.8 Stabilität und Lagerung |
| 19.4 Zubereitungen | 19.9 Wie wirkt ein homöopathisches Arzneimittel? |
| 19.5 Darreichungsformen | |

19.1 Allgemeines

Die homöopathische Heilkunde geht auf den deutschen Arzt Samuel Hahnemann (1755–1843) zurück und hat nicht nur in Europa, sondern in vielen Teilen der Welt Verbreitung gefunden. Der Begriff Homöopathie leitet sich von den griechischen Wörtern „homoio“ (ähnlich) und „pathos“ (Leiden) ab.

Im Gegensatz zu vielen anderen Ländern der Europäischen Union haben homöopathische Zubereitungen als Arzneimittel (s. § 4 AMG) in Deutschland einen entsprechenden Stellenwert, Anwendung und Nutzen werden jedoch auch kontrovers diskutiert.



Merke

Zu den Besonderheiten homöopathischer Arzneimittel gehören ihre Prüfung an gesunden Versuchspersonen zur Aufstellung des Arzneimittelbildes und die Auswahl zur Therapie nach dem Ähnlichkeitsprinzip „*similia similibus curentur*“. Dies bedeutet im Deutschen: „Ähnliches soll mit Ähnlichem geheilt werden“.

In der Homöopathie wird dasjenige Arzneimittel – zumeist stark verdünnt – verordnet, dessen Arzneimittelbild den vorliegenden charakteristischen Symptomen des Patienten am nächsten kommt. Jedoch werden nicht selten auch die unverdünnten Urtinkturen pflanzlichen Ursprungs verordnet und verwendet. Dies entspricht einer Annäherung an die Phytotherapie.

Vom pharmazeutisch-technologischen Standpunkt aus fallen die meisten homöopathischen Arzneimittel durch zwei Besonderheiten auf:

- Soweit sie pflanzlicher Herkunft sind, werden sie bevorzugt aus Frischpflanzen und Frischpflanzenteilen hergestellt.
- Sie werden überwiegend nicht als solche dosiert, sondern „potenziert“, dabei stofflich stark verdünnt, entsprechend der homöopathischen Lehre jedoch dadurch potenter.



Definition

Unter **Potenzierung** versteht man in der Homöopathie prinzipiell die Zufuhr von mechanischer Energie in das System Arzneistoff/Arzneiträger durch Rühren oder Schütteln bei Flüssigkeiten bzw. Verreiben von Feststoffen nach dem vorausgehenden Verdünnen.

nemann sollen sich auf der Grundlage des § 269 Organon der Heilkunst, dem Grundlagenwerk der Homöopathie, die „latenten, vorher unmerklich wie schlafend in ihnen (den Naturkörpern) verborgen gewesenen dynamischen Kräfte, welche vorzugsweise auf die Lebenskraft und auf das vegetative System Einfluss haben“, entwickeln. Deshalb werden die erhaltenen Produkte auch **Dynamisationen** oder **Potenzen** genannt.

Obwohl der Nachweis des Wirkungsmechanismus homöopathischer Arzneimittel mit naturwissenschaftlichen Methoden bisher nicht erbracht werden konnte und oft auf einen Placebo-Effekt zurückgeführt wird (► Kap. 19.9), heilen seit Hahnemann Generationen von homöopathischen Ärzten und Therapeuten Krankheiten mit homöopathischen Arzneimitteln, und es existieren tierexperimentelle Modelle, Zellmodelle und Pflanzenmodelle, die bei Einwirkung homöopathischer Zubereitungen Reaktionen zeigen. Seit Februar 2010 gibt es ein technisches Dokument der WHO mit dem Titel „Safety issues in the preparation of homeopathic medicines“. Es stellt für alle Mitgliedstaaten, insbesondere jene, die nicht über homöopathische Arzneibücher verfügen, eine wertvolle Hilfe hinsichtlich der Sicherheit bei der Herstellung von homöopathischen Formulierungen dar.

Homöopathische Zubereitungen werden nicht nur in der „**klassischen homöopathischen Heilkunde**“ Hahnemanns, sondern auch im Rahmen der **anthroposophischen Heilweise**, bei der die Arzneimittelwahl nicht nach der Ähnlichkeitsregel, sondern gemäß dem anthroposophisch erweiterten Welt- und Menschenbild nach der Lehre von Rudolf Steiner (1861–1925) erfolgt, und anderer komplementärer Heilmethoden eingesetzt.

Im Rahmen der **Isopathiemethode** werden homöopathische Arzneimittel nach dem Gleichheitsprinzip eingesetzt. Bei der 1925 von Günther Enderlein (1872–1968) begründete Methode wird nicht ein Medikament verordnet, das im Arzneiversuch am Gesunden eine möglichst ähnliche Krankheit auslöst, sondern das die Krankheit verursachende Agens selbst, z. B. in Form von **potenzierten Allergenen, chemotoxischen Substanzen und Nosoden**. Der Name Nosode kommt von griechisch „nosos“, die Krankheit.



Definition

Als **Nosoden** werden Krankheitsprodukte, insbesondere Körperausscheidungen bezeichnet, wie Sputum, Eiter, Menstrualblut, ferner Mikroorganismen und Zersetzungsprodukte tierischer Organe. Sie werden sterilisiert und potenziert als Injektion oder Verreibung verabreicht.

Gemäß dieser Definition existieren weltweit unterschiedliche Potenzierungsverfahren. Nach Samuel Hah-

Bei streng angelegtem Maßstab ist die Isopathie bzw. Isotherapie nur eine gleichsam gesteigerte Stufe der

Homöopathie, wobei die zur Nosode gehörende Krankheit bzw. das Vergiftungssyndrom einer chemotoxischen Substanz das dazugehörige Arzneimittelbild verkörpern.

Eine weitere Therapiemethode, die Anfang der 1950er Jahre vom deutschen Arzt und Wissenschaftler Karl Eugen Theurer (1919–2000) entwickelt wurde, ist die diagnostisch-therapeutische Anwendung von potenzierten **Organpräparaten**, insbesondere vom Rind und Schwein. Was ihre tierische Herkunft anbelangt, können sie als Simile (Ähnlichkeit zu Wirbeltier, Säugetier, Warmblüter) betrachtet werden, in Bezug auf ihre Organübereinstimmung sind sie der Isopathie zuzuordnen. Wässrig potenzierte und sterilisierte Zubereitungen aus Auszügen von Tierorganen (Glycerolmazerate von Niere, Leber, Kleinhirn usw.), werden dem Patienten injiziert, alkoholisch potenzierte Zubereitungen werden peroral gegeben. Insbesondere mithilfe des Medikamententests der Elektroakupunktur nach Voll kann das passende homöopathische Arzneimittel und seine geeignete Potenz auf elektrophysikalischem Wege ermittelt und zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden.

„**Biochemie nach Dr. Schüßler**“ ist ein Therapieverfahren bei dem homöopathische Darreichungsformen, insbesondere Tabletten und Salben, eingesetzt werden. Die Arzneimittelauswahl der Schüßler-Salze erfolgt jedoch nicht nach dem Ähnlichkeitsprinzip, sondern geht auf die Vorstellungen und Beobachtungen des Arztes Wilhelm Heinrich Schüßler (1821–1898) zurück, dass der krankheitsauslösende Mangel an anorganischen Substanzen in der Zelle trotz ausreichender Menge dieser Stoffe im Gesamtorganismus mithilfe seiner Funktionsmittel behoben werden kann.

Zur Anwendung kommen folgende **Funktionsmittel** (D 3, vorwiegend D 6, D 12):

- Nr. 1 Calcium fluoratum,
- Nr. 2 Calcium phosphoricum,
- Nr. 3 Ferrum phosphoricum,
- Nr. 4 Kalium chloratum,
- Nr. 5 Kalium phosphoricum,
- Nr. 6 Kalium sulfuricum,
- Nr. 7 Magnesium phosphoricum,
- Nr. 8 Natrium chloratum (muriaticum),
- Nr. 9 Natrium phosphoricum
- Nr. 10 Natrium sulfuricum,
- Nr. 11 Silicea,
- Nr. 12 Calcium sulfuricum.

Mit fortschreitender Erkenntnis in der „biochemischen“ Forschung konnte es nicht ausbleiben, dass seit Schüßlers Tod weitere Mineralstoffe in Gewebe und Blut bekannt wurden, sodass heute weitere 12 Ergänzungsmittel (z. B. Lithium chloratum, Mangan sulfuricum, Arsenicum iodatum) eingesetzt werden. Des Weiteren sind von den Funktionsmitteln 1–12 auch Salben im Einsatz (Müller-Frahling 2016), sowie einzelne Funk-

tionsmittel als Lotion für die großflächige Anwendung und als Gele mit Kühleffekt.

19.2 Rechtliche Regelungen

Definition

Auf der Grundlage des Gesetzes über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz AMG) ist nach § 4 Abs. 26 ein **homöopathisches Arzneimittel** „ein Arzneimittel, das nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedstaaten der Europäischen Union beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren hergestellt worden ist. Ein homöopathisches Arzneimittel kann auch mehrere Wirkstoffe enthalten.“

Der deutsche Gesetzgeber, der durch das Arzneimittelgesetz die pharmazeutische Qualität und die Herstellung nach festgelegten Regeln für *alle* Arzneimittel sicherstellen wollte, einschließlich derjenigen der besonderen Therapierichtungen – auch „alternative Heilmethoden“ genannt –, wählte dazu den folgenden Weg:

Herstellungs- und Prüfverfahren der Mittel aller dieser Therapierichtungen wurden in das Homöopathische Arzneibuch 1 (1978) aufgenommen. Damit entfiel für die Definition des Begriffs „Homöopathisches Arzneimittel“ der Bezug auf das wirkliche Kennzeichen der eigentlichen Homöopathie (Ähnlichkeitssatz als Arzneifindungsprinzip). Das somit durch sein Herstellungsverfahren als homöopathisch charakterisierte Arzneimittel erhält im Arzneimittelgesetz eine besondere Stellung.

Definition

Nach § 4 Abs. 33 AMG ist ein **anthroposophisches Arzneimittel** „ein Arzneimittel, das nach der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis entwickelt wurde, nach einem im Europäischen Arzneibuch oder, in Ermangelung dessen, nach einem in den offiziell gebräuchlichen Pharmakopöen der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union beschriebenen homöopathischen Zubereitungsverfahren oder nach einem besonderen anthroposophischen Zubereitungsverfahren hergestellt worden ist und das bestimmt ist, entsprechend den Grundsätzen der anthroposophischen Menschen- und Naturerkenntnis angewendet zu werden“.

Für die Bundesrepublik Deutschland gilt, dass nach § 55 Abs. 2 und 6 AMG die Regeln der drei Teile des Arzneibuches von der Deutschen Arzneibuch-Kommission, der Europäischen Arzneibuch-Kommission oder der Deutschen Homöopathischen Arzneibuch-Kommission beschlossen werden und nach § 55 Abs. 1 AMG vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bekannt gemacht werden. Die Ausführungen in den folgenden Absätzen beziehen sich insbesondere auf das Europäische Arzneibuch 10.3 (Ph. Eur.) und das Deutsche Homöopathische Arzneibuch 2021 (HAB). Die Angaben in der Ph. Eur. „Homöopathische Zubereitungen“ stellen Regeln für die gesamte Europäische Union dar. Es ist deshalb verständlich, dass die Herstellungsregeln im HAB in manchen Fällen präziser und damit einschränkender sind.

Ein für den deutschen Markt registriertes oder zugelassenes homöopathisches Arzneimittel muss nach den Vorschriften des HAB hergestellt worden sein. Im Laufe der zunehmenden Harmonisierung von nationalem und europäischem Arzneimittelrecht sind die gängigen nationalen Herstellungsvorschriften in den letzten Jahren in die Ph. Eur. übernommen worden. Eine weitere Aufnahme von speziellen nationalen Herstellungsvorschriften in die Ph. Eur. wird aktuell nicht weiter vorangetrieben.



Merke

Nach dem AMG kann ein homöopathisches Arzneimittel von der Bundesoberbehörde, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, entweder ohne Angaben von Anwendungsgebieten nach § 38 registriert oder mit Anwendungsgebieten nach § 21 zugelassen werden.

Im Gegensatz zu den übrigen Arzneimitteln unterliegen die homöopathischen Arzneimittel nicht denselben gesetzlichen Anforderungen (AMG, § 38). Die meisten homöopathischen Stoffe werden nicht zugelassen, sondern registriert. Diese Registrierung erfolgt durch das BfArM, das in dem Zusammenhang prüft, ob die Arzneimittel nach den Vorgaben des HAB hergestellt wurden und ob der Hersteller ihre Qualität und Unbedenklichkeit nachweisen kann. Ein Nachweis der Wirksamkeit wird dabei nicht gefordert.

Aktuell (Stand: Oktober 2020 BfArM) befinden sich 6120 Arzneimittel der Besonderen Therapierichtungen (Homöopathische und Anthroposophische Therapierichtung) nach einem abgeschlossenen Zulassungs- oder Registrierungsverfahren im Verkehr, davon 3584 Kombinationspräparate. Darüber hinaus sind 336 ver-

schiedene homöopathische Arzneimittel durch Rechtsverordnung nach § 39 Abs. 3 AMG von der Pflicht zur Einzelregistrierung freigestellt (standardregistriert).

19.3 Ausgangsstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe

19.3.1 Ausgangsstoffe

Nach Ph. Eur. können die **Ausgangsstoffe** für die Herstellung homöopathischer Zubereitungen **natürlichen** oder **synthetischen Ursprungs** sein, eine detailliertere Beschreibung ist im HAB zu finden.

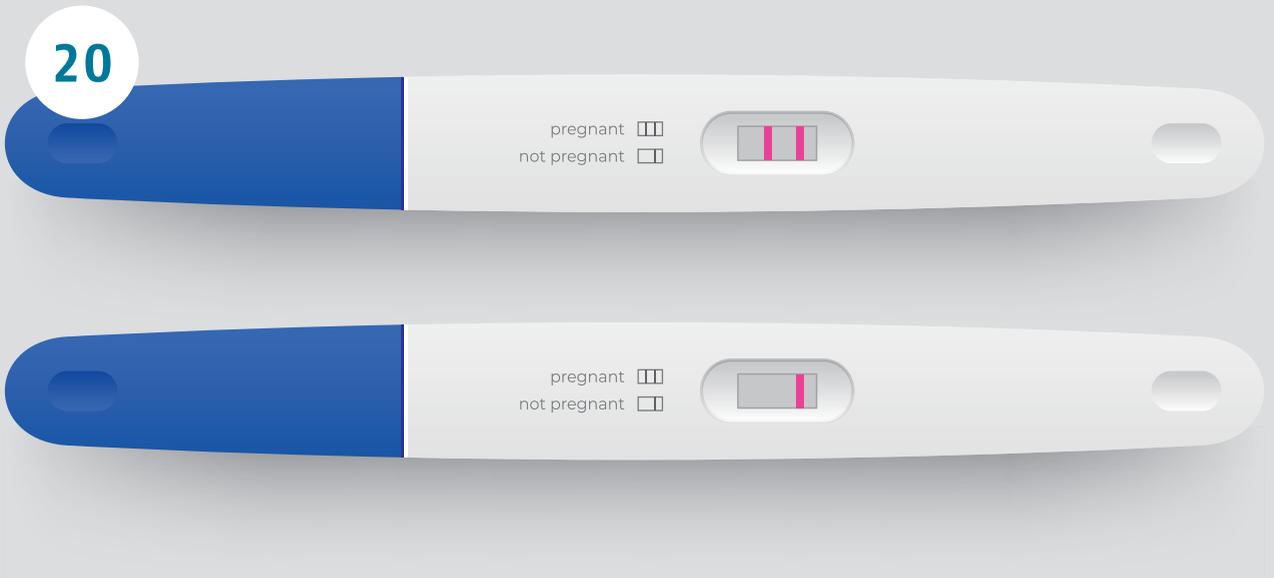
Es handelt sich zumeist um Ausgangsstoffe

- **pflanzlichen Ursprungs** (HAB: frische Pflanzen, tiefgefrorene Frischpflanzen und Presssäfte, ethanolisch-konservierte Frischpflanzen, Drogen),
- **tierischen Ursprungs** (HAB: Tiere, Nosoden) oder
- **menschlichen Ursprungs** (HAB: Nosoden).

Im HAB werden auch die **Ausgangsstoffe mineralischer Herkunft** sowie **anorganische** und **synthetische** Ausgangsstoffe beschrieben.

Frische Pflanzen sind bei trockenem Wetter möglichst staub- und schmutzfrei zu sammeln oder zu ernten. Kranke, stärker beschädigte oder abgestorbene Teile werden verworfen. Wartezeiten für Pflanzenschutzmittel sind zu beachten. Eine Reinigung der Pflanzen erfolgt, wenn nötig, mit wenig Wasser. Die Erntezeiten sind vorgeschrieben. Wenn Frischpflanzenmaterial aufbewahrt werden muss, dann ist das zu verarbeitende Material kühl, tiefgefroren oder in Ethanol zu lagern.

Für Ausgangsstoffe tierischen oder menschlichen Ursprungs müssen geeignete Maßnahmen getroffen werden, die das Risiko der Anwesenheit infektiöser Agenzien in den homöopathischen Zubereitungen minimieren. Deshalb müssen Herstellungsverfahren Schritte einschließen, die erwiesenermaßen infektiöse Agenzien eliminieren oder inaktivieren. Wo erforderlich, müssen in gleicher Weise die Anforderungen der Allgemeinen Monographie „**Produkte mit dem Risiko der Übertragung von Erregern der spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs**“ erfüllt werden. Tierische Ausgangsstoffe, deren Verzehr durch Menschen üblich ist, müssen den lebensmittelrechtlichen Forderungen entsprechen. Bei Spendern von Materialien menschlichen Ursprungs muss im Allgemeinen gezeigt werden, dass sie den Empfehlungen entsprechen, die für Blutspender und gespendetes Blut „**Plasma vom Menschen (Humanplasma) zur Fraktionierung**“ gelten.



Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika

Prof. Dr. Nora Urbanetz

Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika werden in zwei neuen EU-Verordnungen, die am 25. Mai 2017 in Kraft traten, umfänglich neu geregelt. Die Medical Device Regulation (MDR) für Medizinprodukte ist ab 26. Mai 2021 gültig, die In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) für In-vitro Diagnostika ab 26. Mai 2022. Das folgende Buchkapitel widmet einige Zeilen wichtigen Definitionen und dem Geltungsbereich der beiden EU-Verordnungen. Es soll den Leser in die Lage versetzen, Produkte zweifelsfrei als Medizinprodukte zu erkennen und sie von anderen ähnlichen Produkten, wie beispielsweise Hilfs- und Heilmittel, aber auch Kosmetika und Arzneimittel abzugrenzen. Im Anschluss soll das rechtliche Rahmenwerk erläutert werden, welches die Voraussetzungen regelt, die Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika erfüllen müssen, bevor sie auf den Markt kommen. Schließlich wird die Überwachung der im Handel befindlichen Produkte durch Hersteller und Behörden erörtert.

20.1 Einführung

20.2 Juristischer Exkurs

20.3 Medical Device Regulation (MDR) und
In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)

20.4 Abgrenzung Medizinprodukte,
Hilfs- und Heilmittel, Kosmetika

20.1 Einführung

Die Änderung der Approbationsordnung für Apotheker (AAppO) vom 19. Juli 1989 durch die Zweite Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung für Apotheker vom 14. Dezember 2000 sah zum ersten Mal Vorlesungen, Seminare und praktische Übungen mit Veranstaltungen zu Pharmazeutischer Technologie einschließlich Medizinprodukten in der Anlage 1, Stoffgebiet F, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie vor. Dadurch wurde die Vermittlung von Wissen über Medizinprodukte als Teil der Universitätsausbildung in der Approbationsordnung für Apotheker verankert.

Zu dieser Zeit war das Medizinprodukterecht in Deutschland im Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz) geregelt, welches die Umsetzung diverser europäischer Richtlinien, namentlich der Richtlinien 93/42/EWG, 90/385/EWG und 98/79/EG, zu In-vitro-Diagnostika in nationales Recht darstellte.

Diese Richtlinien wurden aufgehoben und durch zwei EU-Verordnungen, die das Medizinprodukterecht einschließlich der In-vitro-Diagnostika umfänglich neu regeln, ersetzt. Die **VERORDNUNG (EU) 2017/745 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR)** hebt die Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG auf und die **VERORDNUNG (EU) 2017/746 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika (In Vitro Diagnostics Regulation, IVDR)** ersetzt die Richtlinie 98/79/EG.

Erklärtes Ziel der beiden neuen EU-Verordnungen war die Schaffung eines „soliden, transparenten, berechenbaren und nachhaltigen Rechtsrahmens für Medizinprodukte (bzw. In-vitro-Diagnostika), der ein hohes Niveau an Sicherheit und Gesundheitsschutz gewährleistet“. Worte, in denen der PIP Skandal der 1990er- und 2000er-Jahre nachschwingt, der die Entstehung der MDR und der IVDR – ähnlich wie der Contergan-Skandal in den 1950er- und 1960er-Jahren die Ausformulierung des Arzneimittelgesetzes – befeuert hat.



Partywissen

Der PIP Skandal

Poly Implant Prothèse (PIP) war ein französisches Unternehmen, das 1991 von Jean-Claude Mas gegründet und 2011 liquidiert wurde. Der zu dieser Zeit drittgrößte Hersteller von Brustimplantaten stand in den 1990er- und 2000er-Jahren im Mittelpunkt des PIP-Skandals: Im Zusammenhang mit dem Reißen der Brustimplantathüllen und Austreten der

Silikonfüllung offenbarte sich, dass neben der Verwendung von billigen Industriesilikonfüllungen auch an den Implantathüllen gespart wurde, wie der frühere technische Leiter des Unternehmens bestätigte. Knapp 400 000 Frauen wurden Produkte des Unternehmens implantiert, bis zum Jahre 2009 wurden 1638 Implantate explantiert, 1143 seien gerissen gewesen, 495 hätten zu Entzündungen geführt. Der Firmenchef Jean-Claude Mas entzog sich zunächst der französischen Justiz, bis er schließlich 2012 in seinem Landhaus in Südfrankreich festgenommen wurde. 2013 wurde er zu vier Jahren Haft verurteilt, die er nie angetreten hat. Er starb 2019 im Alter von 79 Jahren.



Partywissen

Der Contergan-Skandal

Der Contergan-Skandal gilt als einer der aufsehenerregendsten Arzneimittelskandale in Deutschland. In den 1950er- und 1960er-Jahren war Contergan mit dem Wirkstoff Thalidomid als Beruhigungs- und Schlafmittel im Handel. Bis Ende der 1950er-Jahre wurde es sogar speziell Schwangeren empfohlen. Erst Ende 1961 wurde die Verbindung zwischen dem gehäuften Auftreten von Fehlbildungen an den Gliedmaßen von Neugeborenen mit der Einnahme von Contergan erkannt. Die Zahl der durch Contergan geschädigten Kinder wird auf 5 000 bis 10 000 geschätzt. Hinzu kommt eine unbekannte Zahl von Totgeburten.

Um ein hohes Niveau an Sicherheit und Gesundheitsschutz zu gewährleisten, führen die **neuen EU-Verordnungen** eine eindeutige **Produktidentifizierungsnummer (UDI)** zur Verbesserung der Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten ein, sie erweitern die Europäische Datenbank für Medizinprodukte (EUDAMED) und machen sie in Teilen der Öffentlichkeit zugänglich. Weiterhin definieren sie Pflichten nicht nur für den Hersteller, sondern auch für andere Wirtschaftsakteure wie Importeure und Händler, denen hieraus eine Haftbarkeit erwächst. Die neuen EU-Verordnungen verschärfen auch die Anforderungen für die Benennung und Überwachung Benannter Stellen, die am Verfahren der Registrierung von Medizinprodukten und In-vitro-Diagnostika beteiligt sein können, und sie erhöhen die Anforderungen an die Marktüberwachung und das Vigilanzsystem. Insgesamt sind zwei umfangreiche Verordnungen entstanden, die den Akteuren im Bereich Medizinprodukte und In-vitro-Diagnostika viel abverlangt. Kritik an der Medical Device Regulation

(MDR) und der EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika (IVDR) gibt es daher zuhauf.

Verweis auf Online

Die Kritik des Bundesverbands Medizintechnologie (BVMed) zur Europäischen Medical Device Regulation (MDR) finden Sie hier



20.2 Juristischer Exkurs

Juristisch betrachtet gehören die beiden EU-Verordnungen (EU) 2017/745 über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) und (EU) 2017/746 über In-vitro-Diagnostika (In Vitro Diagnostics Regulation, IVDR) zu den verbindlichen Rechtsakten der EU. Das bedeutet, dass sie im Gegensatz zu den vorherigen Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG sowie der Richtlinie 98/79/EG in den Mitgliedstaaten der EU unmittelbar gültig sind und keiner Umsetzung in nationales Recht bedürfen. Beide EU-Verordnungen traten am 25. Mai 2017 in Kraft. Der Geltungsbeginn der MDR war ursprünglich für den 26. Mai 2020 vorgesehen, wurde jedoch aufgrund der COVID-19-Pandemie auf den 26. Mai 2021 verschoben. Die IVDR wird am 26. Mai 2022 gültig.

Obwohl beide Verordnungen in den Mitgliedstaaten unmittelbar wirksam werden und keiner Umsetzung in nationales Recht bedürfen, sind Anpassungen des nationalen Medizinprodukterechts notwendig, die in Deutschland ihren Niederschlag im **Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG)** finden, welches ebenfalls seit 26. Mai 2021 gilt und das Medizinproduktegesetz (MPG) für den Fall der Medizinprodukte ablöst. Für den Fall der In-vitro-Diagnostika behält das Medizinproduktegesetz (MPG) seine Gültigkeit bis 25. Mai 2022.

Im MPDG werden nationale Belange geregelt sein, beispielsweise, welche Behörden im jeweiligen Land zuständig sind oder ob und in welcher Höhe Strafen, wie Freiheitsstrafen und Bußgelder, festgesetzt werden. Damit berücksichtigt das MPDG besondere nationale Anforderungen, die allerdings nicht im Widerspruch zu den EU-Verordnungen stehen dürfen.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass der Rat und das Parlament die Europäische Kommission zum Erlass sogenannter delegierter Rechtsakte befugt, die bestimmte, allerdings nicht wesentliche Punkte eines Gesetzgebungsakts, in diesem Falle der MDR bzw. IVDR, betreffen können. Sie geben der EU-Kommission damit einen Spielraum, die MDR bzw. IVDR in gewissem Umfang zu modifizieren. Weiterhin ist die

EU-Kommission ermächtigt, Durchführungsrechtsakte zu erlassen, beispielsweise wenn es einheitlicher Bedingungen für die Durchführung verbindlicher Rechtsakte bedarf, wie hier der MDR bzw. IVDR.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf beide EU-Verordnungen, MDR und IVDR, ergänzt um die nationale Information aus dem MPDG. Dort, wo sich MDR und IVDR unterscheiden, wird darauf hingewiesen.

20.3 Medical Device Regulation (MDR) und In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR)

20.3.1 Orientierung

Um sich den Themen Medizinprodukte (MP) und In-vitro-Diagnostika (IVD) anzunähern, bedarf es zunächst einer Definition der Begriffe – wie Kapitel I Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen der beiden EU-Verordnungen zu entnehmen ist. Zudem ist eine Abgrenzung nötig zu ähnlichen, aber nicht zu verwechselnden Produkten bzw. Begriffen wie Arzneimitteln, Hilfsmitteln und Heilmitteln, die häufig im gleichen Atemzug mit Medizinprodukten genannt werden. Auch die Unterscheidung von kosmetischen Mitteln kann schwierig sein. Bereits an dieser Stelle wird deutlich werden, dass sich hinter den Begriffen Medizinprodukt und In-vitro-Diagnostikum eine Vielzahl unterschiedlicher Produkte verbirgt, die – wenn man sie vollständig abhandeln wollte – den Rahmen des vorliegenden Buchkapitels sprengen würden. Das vorrangige Ziel ist es vielmehr, den Leser in die Lage zu versetzen, Medizinprodukte zweifelsfrei als solche identifizieren und von anderen Produkten abgrenzen zu können.

Die weiteren Kapitel der beiden EU-Verordnungen befassen sich mit der Bereitstellung der Produkte auf dem Markt und ihrer Inbetriebnahme, den Pflichten der Wirtschaftsakteure und der CE-Kennzeichnung, der Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten und damit auch der Registrierung von Produkten und Wirtschaftsakteuren. Sie beschreiben die Klassifizierung und Konformitätsbewertung von Produkten sowie ihre klinische Beurteilung. Auch der Überwachung nach dem Inverkehrbringen sowie der Vigilanz und Marktüberwachung ist ein eigenes Kapitel gewidmet.

Insgesamt gliedert sich die MDR in 10 Kapitel und 16 Anhänge, die IVDR in 10 Kapitel und 15 Anhänge. Sie adressieren die genannten Themenfelder. ■ Tab. 20.1 und ■ Tab. 20.2 geben eine Übersicht über Kapitel und Anhänge der MDR und IVDR. Die Unterschiede in beiden EU-Verordnungen sind farblich hervorgehoben.

■ Tab. 20.1 Kapitel MDR/IVDR

MDR	IVDR
I Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen	I Geltungsbereich und Begriffsbestimmungen
II Bereitstellung auf dem Markt und Inbetriebnahme von Produkten, Pflichten der Wirtschaftsakteure, Aufbereitung, CE-Kennzeichnung, Freier Verkehr	II Bereitstellung auf dem Markt und Inbetriebnahme von Produkten, Pflichten der Wirtschaftsakteure, CE-Kennzeichnung, Freier Verkehr
III Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten, Registrierung von Produkten und Wirtschaftsakteuren, Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung, Europäische Datenbank für Medizinprodukte	III Identifizierung und Rückverfolgbarkeit von Produkten, Registrierung von Produkten und Wirtschaftsakteuren, Kurzbericht über Sicherheit und klinische Leistung, Europäische Datenbank für Medizinprodukte
IV Benannte Stellen	IV Benannte Stellen
V Klassifizierung und Konformitätsbewertung	V Klassifizierung und Konformitätsbewertung
VI Klinische Bewertung und klinische Prüfungen	VI Klinischer Nachweis, Leistungsbewertung und Leistungsstudien
VII Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Vigilanz und Marktüberwachung	VII Überwachung nach dem Inverkehrbringen, Vigilanz und Marktüberwachung
VIII Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten, der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte, Fachlaboratorien, Expertengremien und Produktregister	VIII Kooperation zwischen den Mitgliedsstaaten, der Koordinierungsgruppe Medizinprodukte, EU-Prüflaboratorien und Produktregister (IVDR)
IX Vertraulichkeit, Datenschutz, Finanzierung und Sanktionen	IX Vertraulichkeit, Datenschutz, Finanzierung und Sanktionen
X Schlussbestimmungen	X Schlussbestimmungen

■ Tab. 20.2 Anhänge MDR/IVDR

MDR	IVDR
I Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen	I Grundlegende Sicherheits- und Leistungsanforderungen
II Technische Dokumentation	II Technische Dokumentation
III Technische Dokumentation über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen	III Technische Dokumentation über die Überwachung nach dem Inverkehrbringen
IV EU-Konformitätserklärung	IV EU-Konformitätserklärung
V CE-Konformitätskennzeichnung	V CE-Konformitätskennzeichnung



Primärpackmittel

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Die wichtigsten Primärpackmittel bzw. Behältnismaterialien für Arzneizubereitungen werden mit ihren Vor- und Nachteilen sowie Prüfmöglichkeiten der erforderlichen Qualität beschrieben. Spezielle Herstellungsverfahren für Primärpackmittel auf Kunststoffbasis runden das Kapitel ab.

- 21.1 Allgemeines
- 21.2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien
- 21.3 Spezielle Primärpackmittel
- 21.4 Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln
- 21.5 Qualitätssicherung bei Packmitteln



21.1 Allgemeines

Arzneizubereitungen oder Darreichungsformen müssen zu ihrem besseren Schutz, zur leichten Handhabung und zur Lagerung zweckmäßig verpackt werden. Da Arzneimittel bei nicht bestimmungsgemäßer Anwendung außerdem ein Gefährdungspotenzial aufweisen, sind zusätzliche Anforderungen an Arzneimittelverpackungen zu stellen. So werden in der Pharmazie nicht nur Verpackungen mit speziellen Dosierungsvorrichtungen verwendet, sondern auch Kalenderpackungen, welche die bestimmungsgemäße rechtzeitige Applikation sicherstellen sollen, und Verpackungen mit kindersicheren Verschlüssen bzw. mit Sicherheitsverschlüssen zum Schutz gegen unbefugtes Öffnen. Die wichtigsten Begriffe im Verpackungswesen werden in der DIN 55405 definiert (○Abb. 21.1).

Bei den Packmitteln werden Innenbehältnisse oder Primärpackmittel und Außenhüllungen bzw. Sekundärpackmittel unterschieden. Aus pharmazeutisch-technologischer Sicht sind die Primärpackmittel von besonderem Interesse, weil sie mit den Arzneizubereitungen oder Darreichungsformen in unmittelbarem Kontakt stehen. Bei der Auswahl von Primärverpackungen müssen deshalb die Möglichkeiten von chemischen und physikalischen Wechselwirkungen zwischen Primärpackmittel und Arzneizubereitung berücksichtigt werden.

Die **Hauptaufgaben einer Verpackung** bestehen darin, dass sie die enthaltene Arzneizubereitung vor äußeren Einwirkungen, z.B. gegenüber Licht, Luft, Feuchtigkeit und mikrobiellen Verunreinigungen, schützt und dass sie eine sichere und genau zu dosierende, komplikationslose Applikation durch den Patienten gestattet.

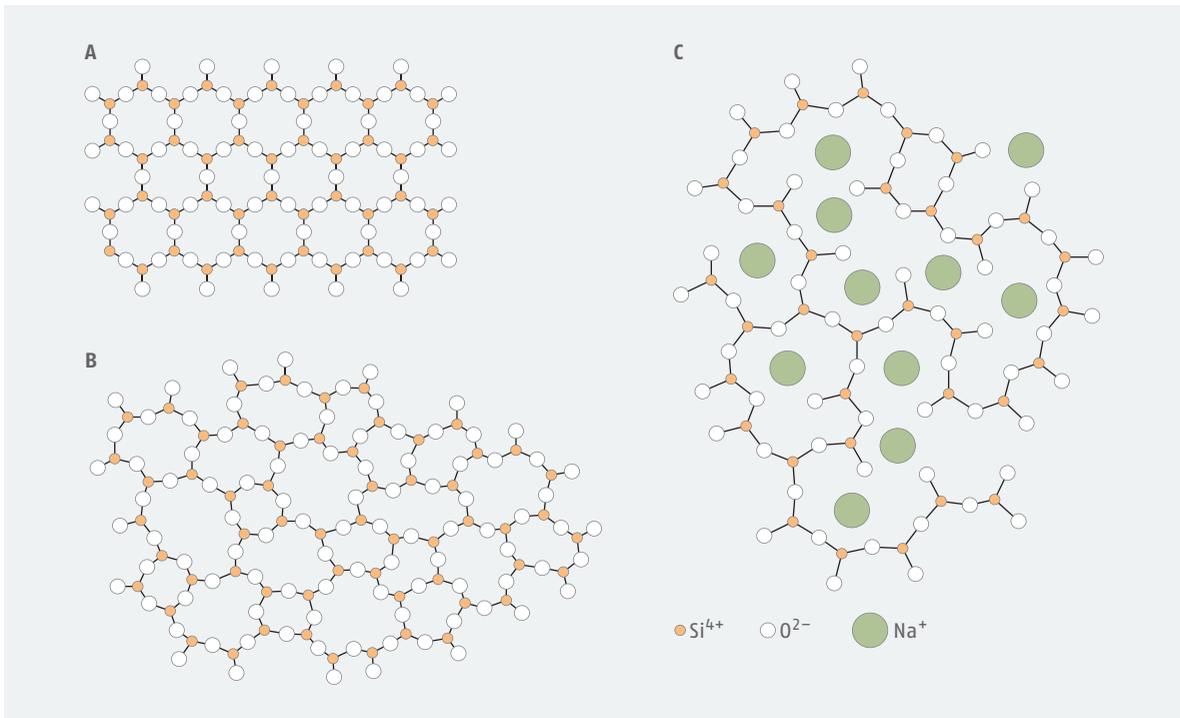


Merke

Bei Primärpackmitteln sollten zusätzlich drei Arten von Wechselwirkungen zwischen dem Packmaterial und der Arzneizubereitung berücksichtigt werden:

- die **Permeation** von Gasen wie O₂, CO₂ oder H₂O-Dampf durch das Packmaterial, wodurch die Stabilität der Zubereitung beeinflusst werden kann;
- die **Adsorption bzw. Absorption (Verteilung)** von Wirkstoffen (z. B. Peptide und Proteine) oder Hilfsstoffen (z. B. Konservierungsmittel) aus der Zubereitung an bzw. in das Packmaterial, wodurch sich die Stabilität oder der Wirkstoffgehalt der Zubereitung verschlechtern kann;
- die **Migration** von Substanzen aus dem Packmaterial in die Zubereitung. Hier sind u. a. toxische Weichmacher zu nennen.

Die Bedeutung der Verpackung für die Arzneimittelqualität ist am besten daraus zu ersehen, dass bestimmte Darreichungsformen nur in geeigneter Primärverpackung stabil auf den Markt gebracht werden können. Brausetabletten müssen beispielsweise wasserdampfdicht verpackt werden, während das extrem lichtempfindliche Nifedipin angemessen vor Licht geschützt werden muss.



• **Abb. 21.2** Vereinfachte planare Darstellung von SiO_4 -Netzwerken. A Regelmäßige SiO_4 -Tetraeder in Silikatkristallen, B unregelmäßige, nichtkristalline Silikatglasstrukturen, C Natriumsilikatglas. Nach Pfaender und Schröder 1980

21.2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien

21.2.1 Glas

Glas ist ein anorganisches Schmelzprodukt, das beim Abkühlen praktisch ohne Kristallisation erstarrt. Glas kann deshalb auch als unterkühlte Schmelze mit isotroper Struktur bezeichnet werden. Der Hauptbaustein bzw. der Hauptstrukturbildner des Glases ist SiO_2 (• Abb. 21.2). Das Netzwerk von Glas kann durch viele Zusätze verändert werden. Bortrioxid ist ein Stabilisator, der die chemische Beständigkeit verbessert. Aluminiumoxid macht das Glas weniger spröde. Beide Zusätze führen auch zu einem günstigen Wärmeausdehnungskoeffizienten. Damit Glas leichter schmelzend und damit besser formbar wird, werden Flussmittel zugesetzt, z. B. Alkali- und/oder Erdalkalioxide. Mit Eisen-, Chrom- oder Mangan-Salzen kann Glas eingefärbt werden. ▣ Tab. 21.1 zeigt die prozentuale Zusammensetzung einer Reihe von Glassorten.



Partywissen

Natürliches Glas kommt neben Bimsstein vor allem als **Obsidian** vor. Das eisenhaltige, schwarz gefärbte, spröde Material entsteht vulkanisch und eignete sich schon in der Steinzeit zur Gewinnung von Werkzeugen wie Klingen und Schaber.

Die Erfindung der **Glasherstellung** wird in Mesopotamien, Ägypten oder an der Levanteküste vermutet und auf das Zusammenschmelzen von Quarzgestein und Pottasche zurückgeführt. Schon um 3000 v. Chr. entstanden kleine Gefäße und Schmuckstücke wie Glasperlen. Letztere entwickelten sich zu einer begehrten Handelsware und zu einem beliebten Zahlungsmittel. Die ersten Glasgefäße entstanden durch das Wickeln erweichter dünner Glasstäbe. Später tauchte man Heu- oder Strohkörper in flüssige Glasschmelze. Enormen Aufschwung erlangte die Herstellung von Glasgefäßen durch die Erfindung der **Glasmacherpfeife** um 100 v. Chr. Mit ihrer Hilfe wird Luft in Kugeln von geschmolzenem Glas geblasen und so Hohlkörper produziert. Im 10. bis 11. Jahrhundert entwickelte sich Venedig zum Zentrum der Glasmacherei. Im 12. Jahrhundert wird schließlich das erste Fensterglas produziert, ausgehend vom sog. Butzenglas, das auf Gestellern basiert.

■ Tab. 21.1 Prozentuale Zusammensetzung verschiedener Glassorten

	Na ₂ O	K ₂ O ^b	MgO	CaO	BaO	B ₂ O ₃	Al ₂ O ₃ ^c	SiO ₂	Sonstige
Kalknatronglas, Normalglas, Französisches Glas	15			12				73	
Flaschenglas	10	2	1	13			6	65	2 Fe ₂ O ₃ , MnO
Bleiglas (leicht schmelzend, stark lichtbrechend)	5–8	6–15	0,3	0–2		0–1	0,3	35–65	As ₂ O ₃ , 18–20 PdO
Jenaer Geräteglas 20	7,7		0,1	0,8	3,9	4,6	8,3	74,5	TiO ₂
Jenaer Duran-Glas ^a	4,4			0,3		12	2,3	81	
Pyrex-Glas ^a	4,4			0,2		11,8	2,3	80,6	(0,7 As ₂ O ₃)
Jenaer Supremax- Glas	0,7	0,3	8,2	4,6		7	23,5	55,7	
Alumosilikatglas (hoher Smp.)									
Vycor-Glas (quarzreich)	0,5					3	0,5	96	
Quarzglas								99,5	LiO ₂ , F

^a Borosilikatgläser, ^b Zusätze von K machen Glas schwerer schmelzbar, ^c Zusätze von Al machen Glas weniger spröde und unterdrücken die Kristallisation

Glas ist ein in der Pharmazie häufig verwendetes Behältnismaterial für Flaschen, Ampullen und Röhrchen. Einfache Flaschen und Röhrchen werden aus billigen Kalk-Natron-Gläsern hergestellt. Diese haben höhere Wärmeausdehnungskoeffizienten und sind nicht sehr beständig gegenüber wässrigen Flüssigkeiten. Ampullen und Flaschen für Parenteralia müssen deshalb aus hochwertigeren Gläsern hergestellt werden, z. B. aus Bor-Silikat-Gläsern. Chemisch am beständigsten sind Quarzgläser. Wegen der hohen Schmelztemperaturen sind sie jedoch schwer zu bearbeiten.

Pharmazeutisch wichtige Eigenschaften von Glas

Sauberkeit und Permeabilität. Der dichte, porenfreie Aufbau des Glases garantiert nicht nur eine außerordentlich glatte Oberfläche, sondern auch eine absolute Dichtigkeit, selbst bei dünnwandigsten Behältnissen. Die glatte Oberfläche ist auf die „Feuerpolitur“ beim

Schmelzprozess zurückzuführen. Auf der glatten Oberfläche setzen sich kaum Verunreinigungen fest.

Sterilisierbarkeit. Die Undurchlässigkeit für Dämpfe und Gase ändert sich auch bei starken Temperaturunterschieden nicht, und der günstige Wärmeausdehnungskoeffizient sowie die extrem hohe Formbeständigkeit bis zu etwa 500 °C erlauben Autoklavierungen bei 121 °C oder 134 °C ohne Probleme.

Transparenz und Lichtschutz. Die optische Transparenz ist eine der nützlichsten Eigenschaften von Glas. Diese Eigenschaft ist vor allem für die Kontrolle des Inhalts auf Reinheit oder auf manifeste Veränderungen wichtig. Eine der wenigen Veränderungen, denen Glas unterworfen ist, ist die geringfügige Braunverfärbung bei der Sterilisation farbloser Gläser mit γ -Strahlen. Diese Verfärbung beruht auf Veränderungen im Glasgefüge durch die Erzeugung von Elektronenfehlplätzen und ist durch Erhitzen reversibel, da hierbei die Elektronen auf ihre



Batch no.
Mfg. date
Exp. date

08/05/2021
08/05/2024

Kompatibilität und Stabilität

Prof. Dr. Heiko Alexander Schiffter-Weinle

Das Ziel der pharmazeutischen Forschung und Entwicklung ist es, Arzneimittel und Herstellungsprozesse zu entwickeln, die die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Produkts durchweg sicherstellen. Die Art der gewählten Darreichungsform und die Formulierung müssen für die beabsichtigte Anwendung geeignet sein. Formulierungs- und Prozessparameter, die für die reproduzierbare Herstellung kritisch sind, müssen routinemäßig überwacht werden. Systematische Untersuchungen der physikochemischen Eigenschaften von Wirkstoffen, der Kompatibilität der Wirkstoffe mit weiteren Ausgangsstoffen (Hilfsstoffe, Primärpackmittel oder auch weitere Wirkstoffe in Kombinationspräparaten) sowie die Stabilität des Wirkstoffs und des entsprechenden Arzneimittels sind integraler Bestandteil des pharmazeutischen Entwicklungsprozesses und der bei der Behörde zur Beantragung der Zulassung des Arzneimittels einzureichenden Unterlagen.

22.1 Allgemeines

22.2 Ursachen von Inkompatibilitäten

22.3 Ursachen von Instabilitäten

22.4 Klimazonen und Lagerungsbedingungen

22.5 Ermittlung der Haltbarkeit

22.6 Gegenmaßnahmen

22.1 Allgemeines

Wirkstoffe und Hilfsstoffe (Ausgangsstoffe) werden mit geeigneten Herstellungsverfahren zu Arzneiformen (Arzneizubereitungen) verarbeitet, die mit Primärpackmittel sowie Gebrauchsinformation, ggf. auch Dosierhilfe und einem Sekundärpackmittel, zum Arzneimittel werden (Fertigarzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes).

Die Kombination von Wirkstoffen und Hilfsstoffen kann dazu führen, dass **Wechselwirkungen mit unerwünschten Effekten** auftreten. Diese Wechselwirkungen können chemische, physikalisch-chemische oder physikalische Ursachen haben. Daneben sind auch mikrobielle Ursachen möglich. Eine chemische Ursache ist z. B. die Anwesenheit von Verunreinigungen in Ausgangsstoffen in so geringer Menge, dass die geforderte Qualität des Rohstoffs als Einzelstoff hinsichtlich Reinheit noch erfüllt ist, mit weiteren Ausgangsstoffen jedoch unerwünschte Wechselwirkungen eingegangen werden können. Physikalisch-chemische Ursachen sind oft entgegengesetzte Ladungen von Ausgangsstoffen. Ein Beispiel für physikalische Ursachen ist die Bildung von Eutektika beim Verarbeiten kristalliner Ausgangsstoffe.

Wechselwirkungen chemischer wie physikalischer Art treten immer nur unter bestimmten Zustandsbedingungen der Zubereitung auf. Sie sind also abhängig z. B. von Temperatur und Druck. Diese Zustandsvariablen können ebenso durch das Herstellungsverfahren beeinflusst werden, wie später durch die Lagerungsbedingungen für das fertige Arzneimittel.

22.1.1 Kompatibilität und Inkompatibilität

Definition

Unerwünschte Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehreren Bestandteilen einer Zubereitung oder zwischen der Zubereitung und dem Primärpackmittel, die zu einer nicht vertretbaren Beeinträchtigung der Qualität eines Arzneimittels führen, werden als **Inkompatibilitäten** (Unverträglichkeiten) bezeichnet. Es wird zwischen manifesten und larvierten Inkompatibilitäten unterschieden.

Manifeste Inkompatibilitäten führen zu unmittelbar sensorisch wahrnehmbaren Veränderungen, d. h. sie sind direkt bei der Herstellung und Verpackung der Arzneimittelzubereitung erkennbar. Typische Beispiele sind Löslichkeitsveränderungen (Kristallisationen, Prä-

zipitationen, Flockung), Dispersitätsänderungen in Mehrphasen-Systemen (Aggregation, Koagulation, Brechen von Emulsionen) oder rheologische Veränderungen (Verfestigung, Verflüssigung). Seltener deuten organoleptische Veränderungen in Form von Verfärbungen, Geruchs- oder Geschmacksveränderungen direkt auf eine manifeste Inkompatibilität hin.

Larvierte Inkompatibilitäten sind sensorisch nicht wahrnehmbar. Zu ihrer Erkennung sind spezifische Analysemethoden erforderlich. Die auftretenden Vorgänge laufen sehr langsam ab, sodass diese Art der Inkompatibilitäten zumeist erst nach einer längeren Lagerzeit erkennbar sind. Häufig sind physikalisch-chemische Wechselwirkungen mit Bildung löslicher Komplexe, Adsorptions- oder Absorptionsreaktionen die Ursache larvierter Inkompatibilitäten.

22.1.2 Stabilität und Instabilität

Definition

Veränderungen, die im fertigen Arzneimittel unter dem Einfluss von Umweltfaktoren auftreten, werden unter der Bezeichnung **Instabilitäten** zusammengefasst (Abb. 22.1).

Die Stabilität ist eines der wichtigsten und zugleich kritischsten Qualitätsmerkmale eines Arzneimittels. Alle relevanten Eigenschaften eines Arzneimittels sind zu Beginn seiner Laufzeit durch qualitative und quantitative Parameter in ihren Niveaus fixiert und in Form von **Spezifikationen** festgelegt. Sie beschreiben somit in ihrer Summe eine bestimmte **Qualität**. Deren Veränderungen können durch stabilisierende Maßnahmen oder spezifische Lagerbedingungen verlangsamt werden.

Merke

Ein Arzneimittel ist solange als stabil oder haltbar zu bezeichnen, wie das Ausmaß der Veränderungen festgelegte Schwellenwerte der Spezifikationen nicht über- oder unterschreitet (Tab. 22.1).

Im Anhang zu den Richtlinien der EMA (European Medicines Agency) zu Stabilitätstests für Wirkstoffe (Drug Substance) und den entsprechenden Fertigarzneimitteln (Drug Product) wird der Begriff **Stabilität** für Wirkstoffe konkret definiert: ein Wirkstoff gilt dann als **stabil**, wenn sich seine Spezifikationen bei einer Lagerung für zwei Jahre unter 25 °C und 60 % relativer Feuchte (alternativ unter 30 °C und 65 % relativer Feuchte) und bei einer Lagerung von sechs Monaten unter 40 °C und 75 % relativer Feuchte nicht über die

festgelegten bzw. regulatorisch vorgeschriebenen Grenzen hinaus ändert.

In der APV-Richtlinie „Haltbarkeit und Haltbarkeitsprüfungen von Arzneimitteln“ aus dem Jahr 1985 findet sich für Haltbarkeit die folgende Definition:

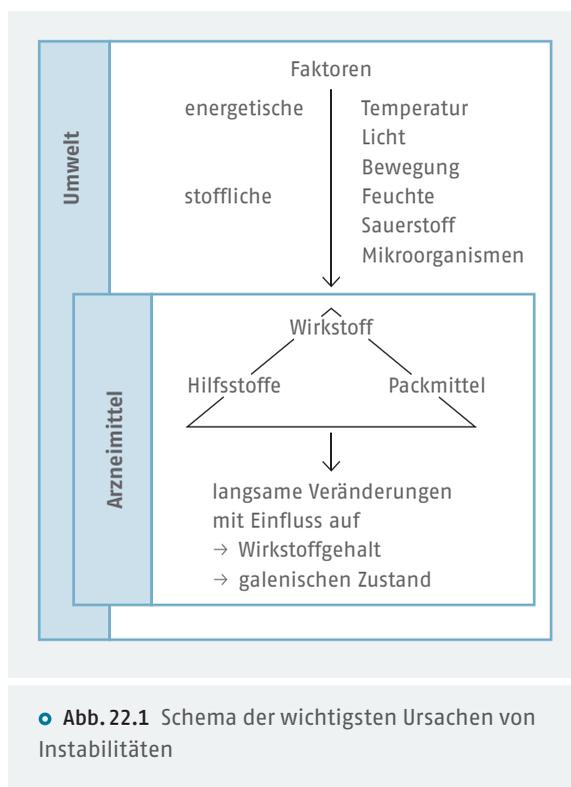


Definition

Haltbarkeit bedeutet spezifikationsgerechte Qualität des Arzneimittels bis zum Ende der vom Hersteller festgelegten Laufzeit. Die Qualität des Arzneimittels wird dabei durch den Wirkstoffgehalt und die Reinheit, die sensorisch wahrnehmbaren, die physikalisch-chemischen und die mikrobiologischen Eigenschaften bestimmt.

Die in [Tab. 22.1](#) definierten Lagerungsbedingungen entsprechen der APV-Richtlinie „normale Lagerungsbedingungen“. Darunter ist „Lagerung in trockenen, belüftbaren Räumen unter Vermeidung von Fremdgeruch, sonstigen Kontaminationen und intensivem Licht bei Raumtemperaturen von 15 bis 25 °C [...]“ zu verstehen. Bei begründeten Anforderungen sind „definierte Bedingungen“ entsprechend den Hinweisen des Herstellers für die **Lagerung** (beim Hersteller, Großhandel, in der Apotheke) und **Aufbewahrung** (beim Verbraucher) einzuhalten.

Die Lagerbedingungen, die zur Bestimmung bzw. der Vorhersage der Haltbarkeit im Rahmen von Stabilitätsuntersuchungen in der pharmazeutischen Industrie aktuell verwendet werden, sind für Arzneimittelzulassungen in den Wirtschaftsräumen Europa, USA und Japan in der **ICH Guideline Q1A (R2)** geregelt ([►Kap. 22.5.1](#)).



• **Abb. 22.1** Schema der wichtigsten Ursachen von Instabilitäten

Die **Haltbarkeitsdauer** von Fertigarzneimitteln, also der Zeitraum, in dem die Qualität des Arzneimittels bei sachgemäßer Lagerung gesichert ist, wird nach dem AMG, § 10 und § 11, durch Angabe des **Verfalldatums** mit dem Hinweis „verwendbar bis ...“ auf der Primär- und Sekundärverpackung ausgewiesen. Für Arzneimittel, die unmittelbar vor dem Gebrauch in eine anwendungsgerechte Form überführt werden, z. B. Herstellung einer gebrauchsfertigen Lösung (Rekonstitution des

■ **Tab. 22.1** Schema zur Definition der Haltbarkeit (in Anlehnung an die APV-Richtlinie „Haltbarkeit und Haltbarkeitsprüfungen von Arzneimitteln“)

Stabilität/Haltbarkeit

Alle Qualitätsparameter des Arzneimittels entsprechen den Spezifikationen

- unter definierten Lagerbedingungen
- über einen begrenzten Zeitraum (Haltbarkeitsdauer) hinsichtlich

Wirkstoffgehalt

- Unmittelbar nach Herstellung $\pm 5\%$ der Deklaration
- Während der Haltbarkeitsdauer $\geq 90\%$ der Deklaration bzw. entsprechend den Vorschriften von Arzneibüchern, EG-Richtlinien u. a.

Galenischem Zustand

- Sensorisch wahrnehmbare, physikalisch-chemische, mikrobiologische Eigenschaften gelten als gesichert, wenn
 - Prüfergebnisse den Spezifikationen entsprechen
 - bestimmungsgemäße Anwendung möglich ist
 - auftretende Veränderung nicht die Akzeptanz durch den Verbraucher stört

Arzneimittels), oder nach dem erstmaligen Öffnen, muss eine **Aufbrauchsfrist**, definiert als der Zeitraum, in dem das angebrochene oder rekonstituierte Arzneimittel haltbar ist, angegeben werden. Eventuell sind zusätzlich auch spezifische Lagerhinweise notwendig. Das Enddatum dieser **Aufbrauchsfrist** ist in diesen Fällen vom Patienten auszurechnen. Für die Haltbarkeitsdauer gilt im Allgemeinen, dass in diesem Zeitraum der Wirkstoffgehalt bei **mehr als 90 % des deklarierten Wirkstoffgehalts** liegen muss. Haltbarkeitsdauer und Aufbrauchsfrist werden experimentell ermittelt.

Weitere wichtige Begriffe zur Haltbarkeit von Ausgangsstoffen und Arzneimitteln, auch zur Abgrenzung von Rezeptur- bzw. Defekturarzneimitteln gegenüber Fertigarzneimitteln, finden sich im DAC/NRF. Danach gilt:

- **Laufzeit:** ist die einem Arzneimittel zugeordnete Haltbarkeitsdauer für den Fall, dass kein Anbruch erfolgt. Sie kann experimentell durch kontrollierte Haltbarkeitsuntersuchungen ermittelt werden.
- **Verwendbarkeitsfrist:** ist die Zeitspanne, innerhalb derer ein Ausgangsstoff, Zwischenprodukt oder Reagenz unter Einhaltung der vorgeschriebenen Lagerbedingungen auch nach Anbruch verwendet werden darf.
- **Aufbrauchsfrist:** ist eine gerade bei Arzneimitteln in Mehrdosenbehältnissen relevante Größe. Sie bezeichnet die Zeitspanne, innerhalb derer das Arzneimittel nach Anbruch oder Rekonstitution eingenommen bzw. angewendet werden darf. Im Allgemeinen ist die Aufbrauchsfrist kürzer als die Laufzeit.

Wichtige Hinweise zur Haltbarkeitsbeurteilung von Rezepturarzneimitteln finden sich im DAC/NRF.

22.2 Ursachen von Inkompatibilitäten

Grundsätzlich können alle Eigenschaften der Ausgangsstoffe eines Arzneimittels zu Inkompatibilitäten führen. Änderungen der physikalischen Eigenschaften äußern sich meist als manifeste Inkompatibilitäten. Sie sind leicht sensorisch zu erkennen und machen deshalb die Entscheidung über Verwendung oder Ablehnung für Hersteller und Patient leicht. Dagegen wird beim Auftreten von larvierten Inkompatibilitäten sensorisch eine spezifikationsgerechte Arzneiform vorgetäuscht. Dennoch kann z. B. die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aus der Arzneiform eingeschränkt sein, was für den Patienten nicht erkennbar ist.



Merke

Inkompatibilitäten (Unverträglichkeiten) können prinzipiell auftreten zwischen

- Wirkstoffen untereinander,
- Wirkstoffen und Hilfsstoffen,
- Hilfsstoffen untereinander oder
- Wirkstoffen bzw. Hilfsstoffen und Primärpackmitteln.

Im Folgenden werden wichtige Eigenschaften von Wirkstoffen, Hilfsstoffen und Primärpackmitteln, die zu Inkompatibilitäten führen können, vorgestellt.

22.2.1 Chemische Ursachen

Ionische Wechselwirkungen

Tragen ein Wirk- und ein Hilfsstoff derselben Arzneiform entgegengesetzte Ladungen, so kann im wässrigen Milieu aufgrund ionischer Wechselwirkungen die Bildung von **Arzneistoff-Hilfsstoff-Salzen** eintreten. Damit sind die Komponenten in der Regel zwar weiterhin chemisch-analytisch nachweisbar, Salze zwischen großen Ionen dissoziieren aber häufig nur schwach und sind schlecht löslich.

Reaktionen zwischen Kationen und Anionen. Basische Wirkstoffe werden aufgrund der meist niedrigen Löslichkeit der freien Base häufig als Salz des protonierten Wirkstoffs (z. B. als Hydrochloride, wie Loperamid-HCl, Tetracyclin-HCl oder Lidocain-HCl) eingesetzt. Der therapeutisch wirksame Teil des Wirkstoffsalzes ist somit im Kation lokalisiert. In Folge gilt es, anionische Hilfsstoffe zu meiden, z. B.:

- Konservierungsmittel wie Thiomersal und Sorbinsäure,
- Hydrogelbildner wie Polyacrylate und Carboxymethylcellulose,
- anionische Tenside wie Natriumlaurylsulfat und Natriumcetylstearylsulfat und
- Gelatine vom Typ B.

Vorsicht ist ebenso bei Überzugsmaterialien für magensaftresistente Formen geboten, da die hier eingesetzten Polymere über saure, deprotonierbare Gruppen verfügen (► Kap. 14.5.2).

Ionische Konservierungsmittel. Eine wichtige larvierte Inkompatibilität ist die Salzbildung zwischen kationischen oder anionischen Konservierungsmitteln und entgegengesetzt geladenen Wirkstoffen oder weiteren Hilfsstoffen. Die Konzentration an freiem Konservierungsmittel kann dabei unter die minimale Hemmkonzentration sinken. In gleicher Weise wirkt sich die Änderung des pH-Werts durch Zusatz von Säuren oder

Biotechnologie

Prof. Dr. Christel Müller-Goymann

Biotechnologisch in Zellkultursystemen hergestellte Proteine bilden inzwischen eine große Gruppe unter den neu eingeführten Arzneimitteln. Die Herausforderungen an ihre Formulierung als Parenteralia sowie die Abgrenzung zu RNA-Therapeutika und zur regenerativen Medizin werden dargestellt.

23.1 Allgemeines

23.2 Proteine

23.3 RNA-Therapeutika

23.4 Tissue Engineering und regenerative Medizin

23.1 Allgemeines

Der Begriff **Biotechnologie** geht auf den ungarischen Agrar-Ingenieur Karl Ereky zurück und bezeichnete ursprünglich die Summe aller Verfahren, mit denen Produkte aus Rohstoffen unter Zuhilfenahme von Mikroorganismen erzeugt werden. Die moderne Biotechnologie verwendet zur Produkterzeugung nicht mehr ausschließlich Mikroorganismen, sondern auch pflanzliche oder tierische Zellkulturen, deren Erbmaterial mithilfe der Gentechnik, einem Teilgebiet der Biotechnologie, so verändert wurde, dass humane Proteine, z. B. Humaninsulin, erzeugt werden können.

Industrielle Bedeutung im Arzneimittelbereich erhielt die Biotechnologie in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch die Produktion zunächst von Antibiotika durch Mikroorganismen und später von Virusimpfstoffen, Cortison, Ovulationshemmern und vielen anderen Substanzen in tierischen Zellkulturen. Unter den neu eingeführten Arzneimitteln wird der Anteil der auf biotechnologischem Weg hergestellten Arzneimittel zunehmend größer.



Definition

Biologika (engl. Biologics oder Biologicals) im engeren Sinne sind biotechnologisch, heutzutage häufig mithilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellte Eiweiße, die körpereigenen Stoffen sehr ähnlich oder mit ihnen identisch sind (■ Tab. 23.1).

Analog zu Generika (Nachfolger von Original-Arzneimitteln mit niedermolekularen Arzneistoffen nach Ablauf des Patentschutzes) sind **Biosimilars** die Nachfolger von erstmalig zugelassenen Biologika nach Ablauf des Patentschutzes. Sie werden ebenfalls mithilfe der rekombinanten DNA-Technologie hergestellt. Der Einsatz anderer Zellkulturen, Aufarbeitungs- und Reinigungsverfahren sorgt allerdings z. B. aufgrund abweichender Glykosilierungsmuster im Vergleich zum Originalprotein für eine unterschiedliche Pharmakokinetik trotz identischer Aminosäuresequenz im Vergleich zum Original. Das erste zugelassene Biosimilar war Epoetin alfa (2007).

Daneben gewinnen RNA-Therapeutika, gentherapeutische Arzneimittel und das Tissue Engineering im Bereich der regenerativen Medizin an Bedeutung. Nicht zu vernachlässigen ist, dass auch bei der Identifizierung „kleiner“ organischer Moleküle als potenzielle Arzneistoffe Methoden der Biotechnologie zum Einsatz kommen, z. B. Enzymtests im Reagenzglas oder mit DNA-Chips, Zellkultur-Assays.

23.2 Proteine

23.2.1 Stabilitätsprobleme



Merke

Biotechnologisch hergestellte Eiweiße (Proteine) werden aufgrund von Bioverfügbarkeitsproblemen hauptsächlich als parenterale Lösungen oder Suspensionen appliziert.

Proteine mit ihrer komplexen Struktur (Primär- bis Quartärstruktur) unterliegen in wässriger Lösung einer Vielzahl von chemischen und physikalischen Einflüssen, die sich negativ auf ihre Stabilität auswirken können. Dazu gehören chemische Zersetzungsreaktionen, wie Hydrolyse, Deamidierung, Deglykosylierung, Oxidation, Zyklisierung, Racemisierung, Isomerisierung, sowie physikalische Inaktivierung durch Denaturierung infolge mechanischer, thermischer oder pH-Belastung. Die Denaturierung geht mit einer Konformationsänderung des Proteins einher (Umfaltungen, Umlagerungen, Disulfidbrückenaustausch); ihr folgt häufig eine Aggregatbildung, Adsorption an Behältnisse oder Präzipitation. Andererseits können Aggregation und Adsorption ebenfalls Konformationsänderungen auslösen.

Wenn 2-Jahres-Stabilitäten flüssiger Proteinformulierungen trotz Kühlung zwischen 2 und 8 °C nicht erreichbar sind, werden Proteine zur Verbesserung der Stabilität als Lyophilisat formuliert und erst unmittelbar vor der Applikation als flüssige Formulierung rekonstituiert. Der Prozess der Gefriertrocknung kann sich jedoch ebenfalls kritisch auf die Proteinstabilität auswirken. Potenziell schädigende Faktoren sind Einfrierstress, pH-Änderung und Bildung von Proteinaggregaten während der Aufkonzentrierung in der Einfrierphase, Proteindehydratisierung während der Trocknungsphase, Konformationsänderungen des Proteins durch Kristallisationsvorgänge mit nachfolgender Kollabierung des Lyophilisats etc.

23.2.2 Maßnahmen zur Protein-stabilisierung

Die Auswahl geeigneter Lösungsmittel, Hilfsstoffe und Verpackungsmaterialien ist entscheidend für eine optimierte Stabilität von Proteinformulierungen.

Lösungsmittel. Wasser für Injektionszwecke (WFI) ist das am häufigsten verwendete Lösungsmittel. Zusatz von Alkoholen, z. B. Ethanol, Glycerol, Propylenglykol, Polyethylenglykol (PEG 2 000 bis ca. 8 000) kann sowohl

▣ Tab. 23.1 Vorteile rekombinanter Arzneistoffe

Vorteil	Beispiel
bessere Verfügbarkeit	Erythropoetin
wirtschaftliche und umweltverträgliche Produktion	Insulin
höhere Wirksamkeit und geringere Nebenwirkungen	Gewebe-Plasminogenaktivator
reduziertes Infektionsrisiko	Faktor VIII
neue Behandlungsstrategien	monoklonale Antikörper

die Löslichkeit schwer löslicher Proteine als auch gegebenenfalls ihre Stabilität in Wasser erhöhen.

Kryoprotektion. PEG in niedriger Konzentration bis ca. 1 % wirkt als Kryoprotektor bei der Gefrierdrying, indem Wasserstoffbrücken mit dem Protein ausgebildet werden, während des Trocknungsvorgangs erhalten bleiben und so das Wasser ersetzen, ohne die Konformation des Proteins zu beeinträchtigen. Als Kryoprotektoren werden außerdem Polymere (z. B. Cyclodextrin, Dextran), Aminosäuren und verschiedene Zucker wie Glucose, Saccharose, Trehalose und Zuckeralkohole wie Mannitol und Sorbitol eingesetzt.

Isotonisierung, Pufferung, Komplexbildner, Antioxidanzien. In Flüssigformulierungen dienen Zucker bzw. Zuckeralkohole oft zur Isotonisierung anstelle von NaCl, das bei einigen Proteinen Ausfällungen induziert. Zur Pufferung auf stabilitätsgerechte pH-Werte dienen neben den klassischen Phosphat-, Acetat- und Citratpuffern heute vor allem TRIS-Puffer und Aminosäuren wie Arginin, Glycin oder Histidin in Kombination mit Salzsäure oder Natronlauge zur pH-Einstellung. Aminosäuren stabilisieren die Hydrathülle von Proteinen und so ihre Konformation, während bereits geringe Spuren von Schwermetallen (z. B. in Puffersalzen) einen gegenteiligen Effekt bewirken. Aus diesem Grund wird Proteinlösungen häufig Natriumedetat als Komplexbildner zugesetzt. Eine Schwermetallkomplexierung schützt Proteinlösungen auch vor einer eiseninduzierten Oxidation, die im Übrigen durch Abfüllung und Verschließen unter Stickstoffatmosphäre vermieden bzw. minimiert werden kann. In gefriergetrockneten parenteralen Pulvern werden außerdem Antioxidanzien wie Ascorbinsäure und α -Tocopherol eingesetzt.

Tensidzusatz. Zur besseren Benetzung parenteraler Pulver und zur Verbesserung der Löslichkeit von Proteinen werden neben Phospholipid (Lecithin) nichtionische Tenside wie Polysorbat 80 (Polyoxyethylen-20-oleat)

oder Poloxamer 188 (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymer) zugesetzt.

Sterilität und Konservierung. Da Proteine empfindlich auf sowohl Temperatur- als auch Strahlenbelastung reagieren, kommen die üblichen Methoden einer Sterilisation im Endbehältnis nicht in Betracht. Die Herstellung parenteraler Proteinformulierungen muss daher unter aseptischen Bedingungen erfolgen, wobei die Lösung in das Endbehältnis sterilfiltriert wird und gegebenenfalls im Endbehältnis einer nachfolgenden Gefrierdrying unterzogen wird. Im Falle von Mehrdosenbehältnissen sind geeignete Konservierungsmittel wie Benzylalkohol, Phenol und Kresol einzusetzen.

Primärpackmittel. Eine mögliche Adsorption von Proteinen an Glas und Kunststoffmaterialien ist bei der Auswahl des Primärpackmittels zu berücksichtigen, da nicht nur die Konzentration der Lösung, sondern auch die Proteinkonformation und damit die Stabilität negativ beeinflusst werden können. In vielen Fällen erweist sich Glas gegenüber Kunststoff als überlegenes Primärpackmittel (►Kap. 21.2.1). Um das vorgesehene entnehmbare Volumen sicherzustellen, sind kommerzielle Flüssigformulierungen in der Regel überfüllt.

23.2.3 Spezielle Proteine – Impfstoffe

Während attenuierte (abgeschwächte) Lebendimpfstoffe und inaktivierte Vakzine (Totimpfstoffe) per se den Aufbau ausreichend hoher Antikörpertiter beim Impfling bewirken, ist die Immunogenität von Subunit-Vakzinen schwächer ausgeprägt. Subunit-Vakzine beinhalten bakterielle oder virale Proteine oder bakterielle Kapsel-Polysaccharide anstelle lebender oder inaktiver Keime. Handelt es sich bei den Antigenen um Proteine, die modifizierte (= entgiftete) Bakterientoxine sind, spricht man auch von Toxoid-Impfstoffen. Subunit-Vakzinen und Toxoid-Impfstoffen müssen

zum Aufbau eines ausreichenden Impfschutzes Adjuvantien zugesetzt werden.

Ein neues Prinzip stellen genetische Impfstoffe dar, bei denen stabilisierte mRNA appliziert wird und so vom geimpften Organismus spezifische Proteine, z. B. Oberflächenproteine eines Erregers, selbst erzeugt werden. Diese lösen dann die Antwort des Immunsystems aus (►Kap. 23.3.3).

Adjuvantien für Impfstoffe. Als Adjuvantien für Toxoid-Impfstoffe (►Kap. 9.5.8) wie Diphtherie- und Tetanus-Vakzine dienen **Aluminiumsalz-Suspensionen (Aluminiumphosphat, Aluminiumhydroxid)**, an deren Partikeloberflächen die antigenen Toxoide adsorbiert sind. Bei den Toxoiden handelt es sich um mithilfe von Formaldehyd kovalent vernetzte Proteine, die dadurch ihre Toxizität verlieren, nicht jedoch ihre spezifische Antikörperinduktion einbüßen. Durch die Adsorption an partikuläre Aluminiumsalze wird außerdem die zelluläre Immunantwort aktiviert. Zu den Toxoid-Impfstoffen gehört ebenfalls die azelluläre Pertussis-Vakzine, die als DTPa-Kombination verimpft wird und für die Diphtherie- und Tetanus-Toxoide einen weiteren adjuvanten Effekt bewirkt. Während Transport und Lagerung darf die Temperatur nur in einem engen Bereich variieren (2–8 °C).



Merke

Ein Einfrieren der Impfstoffsuspension ist unbedingt zu vermeiden, damit die Stabilität sowohl des Adjuvans (Partikelgröße) als auch der antigenen Proteine (Konformation) erhalten bleibt. Ein weiterer Nachteil der Aluminiumsalze ist eine lokale Entzündungsreaktion am Applikationsort.

Subunit-Vakzine gegen bakterielle Infektionen enthalten hochmolekulare Kapsel-Polysaccharide grampositiver (z. B. Pneumokokken) oder gramnegativer (z. B. Meningokokken; *Haemophilus influenzae* Typ b, Hib) Bakterien. Um nicht nur die B-Zellen des Immunsystems anzusprechen und durch T-Zellen vermittelte ausreichend hohe Antikörpertiter zu erzeugen, werden die Kapsel-Polysaccharide mit Proteinen konjugiert (Konjugat-Impfstoffe) und zusätzlich an Aluminiumhydroxid oder Aluminiumphosphat adsorbiert.

Als erste kommerzielle Subunit-Vakzine gegen die virale Hepatitis-B-Infektion, basierend auf der Klonierung des Hepatitis-B-Gens, dessen Übertragung in einen fremden Wirtsorganismus (Transfektion) und Expressierung in transgenen Hefezellen entwickelt wurde, wurde 2005 die rekombinante Hepatitis-B-Subunit-Vakzine Engerix® zugelassen. Sie enthält das Oberflächenantigen HBsAg zu 22 nm großen Partikeln

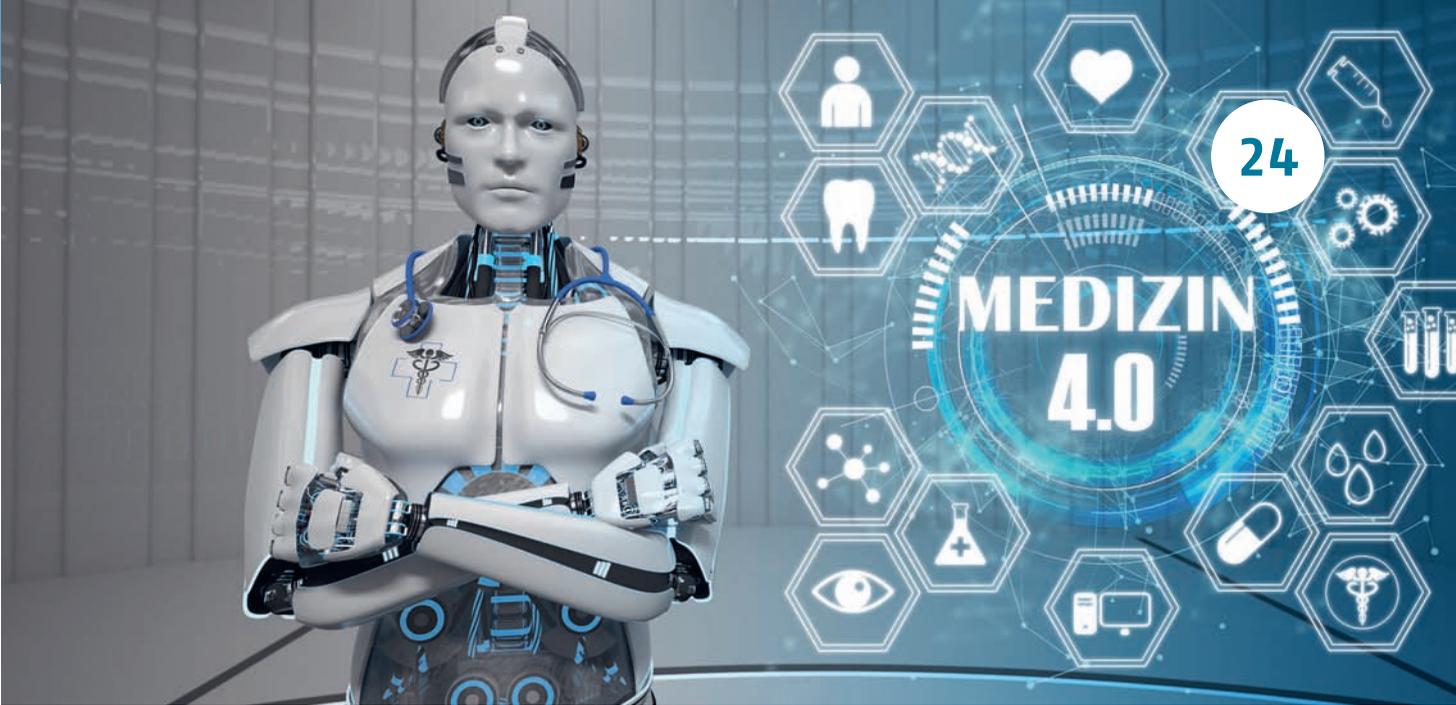
aggregiert, als Adjuvans dient Aluminiumhydroxid. Eine Parallelentwicklung (Fendrix®) enthält als zusätzliches Adjuvans monophosphoryliertes Lipid A, den stark immunogenen, in der Bakterienmembran verankerten Teil der pyrogenen Lipopolysaccharide (LPS) gramnegativer Bakterien. Lipid A ist ein mehrfach acyliertes Glucosamin-Dimer.

Alternative Adjuvantien. Alternativen zu den partikulären Aluminiumsalzen sind in Entwicklung und erreichen zunehmend den Markt. Insbesondere bei den Influenza-Spaltimpfstoffen haben sich O/W-Emulsionen aus Squalen, Sorbitantrioleat und Polysorbat 80 (z. B. Addigrip®, Fluad®, Erstzulassung 2000) sowie Virosome (z. B. InfectoVac Flu®, Erstzulassung 2002) als neue Adjuvantien etabliert. **Virosome** basieren auf unilamellaren, ca. 150 nm großen Liposomen, in deren Phospholipiddoppelschichten Oberflächenantigene wie Neuraminidase und Hämagglutinin von Influenza-A-Viren inkorporiert sind. Virosome wurden erstmalig 1999 als Adjuvantien in Hepatitis-A-Impfstoffen (z. B. HAV pur®) zugelassen. In diesem Fall wurden HA-Antigene elektrostatisch mit den Virosomen konjugiert. Ebenfalls auf Liposomen basieren Immunstimulierende Komplexe (ISCOM), die neben Phospholipid und Cholesterol gereinigte Extrakte von Quillaja-Saponinen enthalten und ca. 40 nm große, käfigartige Strukturen ausbilden. Nach Adsorption antigenen Virusbestandteile verstärken ISCOM die Immunreaktion. Sie werden bislang nur in Tierimpfstoffen eingesetzt (z. B. Equip F® gegen Pferdeinfluenza, Erstzulassung 2003), klinische Prüfungen für Humanimpfstoffe mit hochaufgereinigten Quillaja-Saponinen laufen. Noch im experimentellen Stadium befinden sich Cochleate, die zigarrenartig aufgerollte Lipidstrukturen darstellen und in die antigene Peptide, Proteine oder DNA-Plasmide inkorporiert werden können.

23.2.4 Spezielle Proteine – therapeutische Antikörper

Alle therapeutisch eingesetzten Antikörper leiten sich vom Y-förmigen Immunglobulin G (IgG) ab. Dieses besteht aus je zwei identischen schweren und leichten Ketten, die jeweils eine variable und eine oder drei konstante Domänen besitzen (◉Abb. 23.1). Der über Disulfidbrücken gebildete Fuß des Antikörpers ist über eine Gelenkregion mit dem antigenbindenden Kopf verbunden. Hohe spezifische Bindung an die Zielstrukturen und der Aufbau aus bestimmten strukturellen und funktionellen Domänen erleichtern das „Protein engineering“ und die Entwicklung therapeutischer Antikörper.

Nachdem 1986 der erste **monoklonale Antikörper** (MAK, engl. *mab*) Muromonab CD3 zur Verhinderung



Pharmazeutisch-technologische Herausforderungen der Zukunft

Prof. Dr. Rolf Schubert

Arzneiformen werden ständig weiterentwickelt. Aber aus den vielen Publikationen der letzten Jahre entstehen letztlich nur in begrenztem Maße neue Hilfsstoffe, Darreichungsformen, Verfahren und Konzepte, die industriell umgesetzt werden. Dies liegt zum Teil an den Kosten, an der langen Zeit der Erprobung und der Dauer, bis es zur Zulassung der neu konzipierten Medikamente kommt.

In diesem Kapitel, das sicher nicht vollständig die neuen Entwicklungen zeigt, werden einige Beispiele gezeigt, welche Konzepte in den nächsten Jahren möglicherweise zu erwarten sind oder bereits vor der Markteinführung stehen.

- | | | | |
|-------------|--|-------------|---|
| 24.1 | Entwicklungstendenzen | 24.6 | Trägersystem für Nukleinsäuren |
| 24.2 | 3D-Druck von festen Darreichungsformen und Implantaten | 24.7 | Darreichungsformen für Peptide und Proteine |
| 24.3 | Parenterale Arzneiformen | 24.8 | Optimierung von Herstellungsprozessen |
| 24.4 | Orale und perorale Arzneiformen | 24.9 | Verbesserung biopharmazeutischer Modelle |
| 24.5 | Transdermale Systeme | | |

24.1 Entwicklungstendenzen

Für die weitere Entwicklung in der Pharmazeutischen Technologie lassen sich mehrere Richtungen erkennen, die sowohl verbesserte und kostengünstigere Verfahren in der Herstellung von bekannten Arzneimitteln betreffen als auch neue Konzepte von Arzneiformen. Die zunehmende Bedeutung von Peptiden, Proteinen und Nukleinsäuren (►Kap.23) als Höhermolekulare und besonders sensible Wirkstoffe erfordert besondere Maßnahmen bei ihrer Stabilisierung und ihrem Transport an den Wirkort.

24.2 3D-Druck von festen Darreichungsformen und Implantaten

Eine Möglichkeit zur Herstellung von Tabletten und Kapseln für kleinere Patientengruppen in der **personalisierten Medizin** ist der 3D-Druck (►Kap. 5, ►Kap. 14, ►Kap. 15), bei dem ein schichtweiser Aufbau der Präparate erfolgt. Damit können bei Bedarf schnell, in kleinen Chargen und auch dezentral Medikamente mit unterschiedlichen Freisetzungsprofilen durch variable Formen und Porositäten hergestellt werden. Auch unterschiedliche Dosen oder Kombinationen von Wirkstoffen sind individuell anpassbar.

Mehrere Verfahren zeigen sich zunächst dafür geeignet: Beim **Pulverdruckverfahren** werden schichtweise Pulver mit Bindemitteln aufgetragen. Beim **selektiven Laser-Sintern** (bzw. -Schmelzen) (SLS) entstehen ohne Bindemittel durch unterschiedliche Laser-Belichtungszeiten aus Schichtungen von Pulvern Tabletten mit maßgeschneiderten Porositäten. Beim Verfahren der **Schmelzschichtung** (**Fused Deposition Modelling, FDM, bzw. Fused Filament Fabrication, FFF**) werden geschmolzene Polymer-Wirkstoffmischungen in Düsen zu Filamenten extrudiert und diese zu gewünschten Tablettenformen geschichtet. Mit diesem Verfahren können auch Kapseln mit Kammern unterschiedlicher Wandstärke schichtweise hergestellt werden. Dazu werden wasserlösliche Polymere geschmolzen, extrudiert und geformt.

Der 3D-Druck findet zunehmend Anwendung nicht nur in der Herstellung von Medikamenten, sondern auch von Implantaten, die besondere individuelle Formen und Feinstrukturen ermöglichen, z. B. als Gewebersatz. Der 3D-Druck wird hier auch als **Bioprinting** bezeichnet, wobei mit einer sogenannten **Biotinte** biokompatible Polymere und lebende Zellen gedruckt werden.

24.3 Parenterale Arzneiformen

Bei den Parenteralia sind vor allem im Bereich der Implantate, Gele, Mikropartikel und der nanopartikulären Systeme (►Kap. 15) erhebliche Entwicklungsaktivitäten zu verzeichnen.

24.3.1 Implantate

Die schnelle Entwicklung der **Mikrochiptechnologie** ermöglicht es, kleine Implantate mit präzise gesteuerten Abgabesystemen im Nanomaßstab einzusetzen. Vor allem für chronische Erkrankungen können solche Systeme für die Abgabe von hochwirksamen Arzneistoffen dienen. Die Abgabe kann dabei programmiert oder ferngesteuert erfolgen.

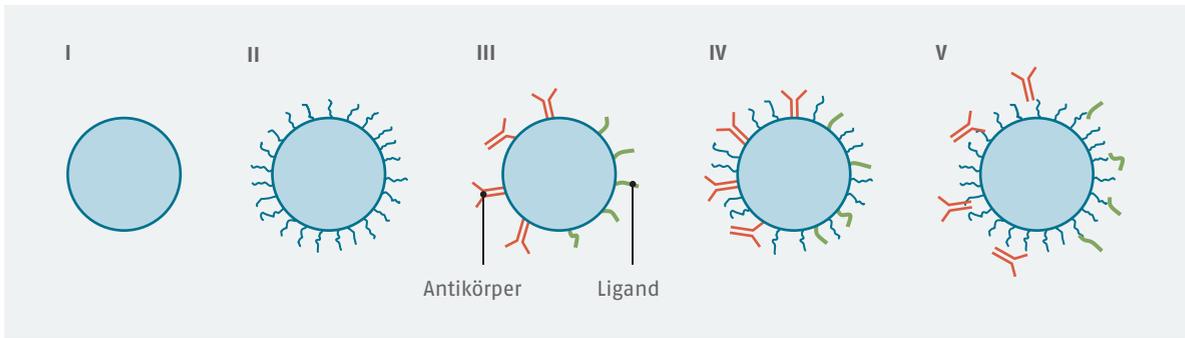
24.3.2 Gele

Gele können als besondere Form der Implantate genutzt werden. Für die parenterale Anwendung sind Hydrogele in Entwicklung, die die Fähigkeit der verwendeten Polymere nutzen, auf äußere Einflüsse wie Stoffkonzentrationen, Temperatur oder pH-Wert mit einer Änderung der Gelstruktur zu reagieren. Solche **smarten Hydrogele** können auch als Sensoren zur kontinuierlichen Erfassung von Blutwerten oder zur gesteuerten Freisetzung von Arzneistoffen verwendet werden. Biokompatible Hydrogele können mithilfe von injizierten oder implantierten künstlich gezüchteten Gewebszellen auch kontrolliert in ihrer Umgebung Wachstumsfaktoren für die Gewebsregeneration abgeben. Auch mit 3D-Druck können solche Hydrogele angefertigt werden.

Des Weiteren sind auch **in situ vernetzende Systeme** als Arznei-Depotformen in Entwicklung. Diese sind bei Injektion dünnflüssig und gelieren durch nicht toxische chemische Reaktionen oder Kristallisation. Solche Systeme werden auch für Anwendungen im Glaskörper des Auges untersucht.

24.3.3 Mikropartikel

Neue Hilfsstoffe und Herstellungstechnologien ermöglichen eine besser steuerbare verlängerte Freisetzung der Wirkstoffe oder eine pulsierende Freisetzung, die den zirkadianen Rhythmen des Stoffwechsels Rechnung trägt (Chronopharmakokinetik, ►Kap. 7.4.2). Für die Mikroverkapselung von Proteinen müssen Matrix- und Hüllpolymere gefunden werden, die vermeiden, dass die Proteine denaturiert werden und bei der Bioerosion am Freisetzungsort keine niedrigen pH-Werte entstehen lassen. Auf dem Gebiet der Vakzinierung können auch Mikropartikel Vorteile bringen. Sie können so gestaltet werden, dass nach einer einzigen Injektion die



● **Abb. 24.1** Typen der Oberflächenmodifikation von nanopartikulären Systemen. I Konventionelle NPS: schnelle Eliminierung aus der Blutbahn, geringes Targeting; II PEGylierte NPS: langsame Eliminierung aus der Blutbahn, geringes Targeting; III Konventionelle NPS mit Antikörpern oder Liganden: aktives Targeting, aber schnelle Eliminierung aus der Blutbahn, nur für Zellversuche; IV PEGylierte NPS mit maskierten Antikörpern oder Liganden: geringer aktiver Targeting-Effekt, langsame Eliminierung aus der Blutbahn; V PEGylierte NPS mit aufgepfropften Antikörpern oder Liganden: guter aktiver Targeting-Effekt, langsame Eliminierung aus der Blutbahn

Vakzine zeitlich gestaffelt freigesetzt werden und damit eine Mehrfachimpfung erfolgt.

24.3.4 Nanopartikuläre Systeme

Nanopartikuläre Systeme (NPS) als Parenteralia haben ihre Aufgabe darin, die Distribution von Diagnostika und Arzneistoffen gezielt zu steuern. Während niedermolekulare Wirkstoffe sich über große Bereiche des Körpers verteilen und deshalb unnötig hohe Dosen oder Nebenwirkungen die Folge sein können, kann bei NPS das Verteilungsvolumen um den Wirkort und damit die Dosis sehr klein gehalten werden.

Wie in ▶Kap. 15 erläutert, sind nanopartikuläre Systeme in der Lage, nach intravasaler Applikation durch Lücken in den Blutkapillaren in das Retikuloendotheliale System (RES) und in Tumoren auszutreten, wodurch ein **passives Targeting** erreicht werden kann. Daneben ist eine noch genauere Ansteuerung von Zielzellen durch Funktionalisierung, d. h. durch geeignete Oberflächenmodifikation der NPS, möglich. Durch Kopplung von monoklonalen Antikörpern, Peptiden oder niedermolekularen Liganden (Zielmoleküle, „Homing Devices“) wird eine spezifische Bindung der NPS an zelluläre Oberflächenantigene oder Zuckerstrukturen erreicht. Eine Bindung an spezifische Zellrezeptoren kann durch kovalente Kopplung von entsprechenden Zielmolekülen ermöglicht werden. Dieses Prinzip des **aktiven Targeting** wird intensiv mit verschiedenen NPS untersucht. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass adsorbierte Serumproteine zur Eliminierung der NPS durch Phagozyten führen können (▶Kap. 15.3.1, ●Abb. 15.5). Deshalb wurden Strategien entwickelt, die Moleküle so an NPS zu koppeln, dass eine hydrophile Schicht aus geeigneten Polymeren, z. B. PEG (Polyäthyl-

lenglykol, Macrogol), die Proteinadsorption unterdrückt (●Abb. 24.1). Da PEG hier aber auch verschiedene Nebenwirkungen zeigt, z. B. pseudoallergische Reaktionen, werden Alternativen für das hydrophile Polymer gesucht. Es fehlen bisher auch marktreife Nanocarrier mit gekoppelten Zielmolekülen.

In Zell- und Tierexperimenten konnte dieses Prinzip bereits eindrucksvoll gezeigt werden. Solche gesteuerten Wirkstoffträger werden in Form von spezifischen PEGylierten Antikörpern beim Menschen bereits eingesetzt.

Außer den in ▶Kap. 15.3 aufgeführten NPS (■Tab. 15.1) sind einige weitere Gegenstand intensiver Forschung. Für **Silikatpartikel**, die mit Nukleinsäuren beladen sind, konnte bereits eine Aufnahme in Zellen und eine darauf folgende Genexpression gezeigt werden. **Eisenoxidpartikel** können durch elektromagnetische Anregung zur lokalen **Hyperthermie** eingesetzt werden. **Magnetische Partikel** können durch ein äußeres Magnetfeld in einem Zielgewebe angereichert werden. Sie können in der Kernresonanztomographie sowohl als Kontrastmittel in der Diagnostik, wie auch therapeutisch als Wirkstoffträger eingesetzt werden. Diese Kombination der Anwendungen wird als **Theranostic** bezeichnet. Anorganische Partikel <10 nm aus Cadmiumverbindungen, deren Größe mit der Wellenlänge des emittierten Fluoreszenzlichts korreliert, sogenannte **Quantenpunkte (quantum dots, QDs)**, können wegen ihrer Giftigkeit nur zur Gewebediagnostik im Tierversuch eingesetzt werden. Für die humane Anwendung werden ungiftige Cadmium-freie QDs auf der Basis von Graphen, Zink oder Silikat entwickelt.

Mit NPS könnte zukünftig eine Vielzahl von Anwendungen in der Therapie und Diagnostik verwirklicht werden. Bei der **Photodynamischen Therapie** wird mit

Laserlicht der Wirkstoff, neben Temoporfin zunehmend auch andere, am Ort der Bestrahlung aktiviert. So können nach Anreicherung mit wirkstoffhaltigen NPS oberflächliche Tumoren direkt und tiefer liegende Tumoren lokal mittels Lasersonden behandelt werden.

Die Überwindung der **Blut-Hirn-Schranke** ist Voraussetzung zur Chemotherapie von Hirntumoren mit NPS. Dabei muss diese besonders undurchlässige Barriere aus dichten Kapillarendothelien und Perizyten von den Partikeln überwunden werden, was bereits gezeigt werden konnte. Dabei können Apolipoprotein-E oder monoklonale Antikörper gegen Transferrin als Liganden eingesetzt werden, um eine Transzytose der Partikel durch die Zellschichten zu erreichen.

Neben der Radiodiagnostik und -therapie, die bereits an verschiedenen Geweben mit Partikeln durchgeführt wird (► Kap. 9.5.5), ist auch eine Tumortherapie mit Alpha-Teilchen denkbar, die nach Anhäufung von Bor-Atomen durch Neutronenbestrahlung lokal erzeugt werden (**Bor-Neutronen-Einfangtherapie**).

Ultraschall kann nicht nur zur Diagnostik, sondern prinzipiell auch zur gezielten Zerstörung von Gewebe eingesetzt werden. Dazu können flexible gasgefüllte Partikel im Nano- und Mikrometerbereich eingesetzt werden.

Zur **Diagnostik** von RES-Geweben, entzündeten Geweben und Tumoren werden NPS entwickelt, die **Kontrastmittel** für bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Protonenemissionstomographie (PET) oder Kernresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging, MRI) enthalten (s. oben). Perfluorcarbon-haltige Nanoemulsionen, die früher als Sauerstoff-tragender Blutersatzstoff von Organen für die Transplantation verwendet wurden, können ebenfalls zur MRI-Diagnostik eingesetzt werden. Die Zielgewebe können dabei mittels ^{19}F -NMR in Kombination mit ^1H -NMR genau lokalisiert werden.

24.4 Orale und perorale Arzneiformen

Für die Anwendung in der Mundhöhle sind **mukoadhäsive Formen** von großem Vorteil, da sie an der Schleimhaut die Einflüsse des Speichels und durch die höhere Wirkstoffkonzentration am Absorptionsort die Bioverfügbarkeit verbessern können.

Mini- oder Mikrotabletten, sowie orodispersible Granulate, die besser schluckbar und individuell dosierbar sind, können bevorzugt für Kinder und ältere Patienten eingesetzt werden. Wirkstoffhaltige Pellets können in **Plastikstrohhalm** vorgefüllt werden, über die vor allem Kinder beliebige Getränke zu sich nehmen. Dadurch wird der oft Wirkstoff-bedingte schlechte Geschmack kaschiert.

Eine sehr genaue Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung ist durch **mikro-elektromechanische Systeme (MEMS)** möglich. Es handelt sich dabei um Kapseln mit Wirkstoffreservoir, die mit Mikroprozessoren ausgestattet sind und die batteriebetrieben über unterschiedliche Sensoren den pH-Wert, die Temperatur und andere Umgebungsparameter erfassen können. Die Wirkstoff-Freisetzung kann dann über Programmierung oder durch Funk über eine Pumpe erfolgen. Solche Systeme werden aktuell aber lediglich für die klinische Entwicklung eingesetzt.

Ein weiterhin wichtiges Forschungsgebiet ist die **dickdarmspezifische Wirkstoff-Freisetzung (Colon-Targeting)**. Ziel dieser Entwicklungen ist es, nach oraler Verabreichung eine hohe Wirkstoffkonzentration für die Therapie von entzündlichen Erkrankungen (Colitis ulcerosa) oder von Tumoren im Dickdarm zu erreichen. Auch besteht im Dickdarm eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Absorption von Peptid- und Proteinanzwischenstoffen, die während ihrer Dünndarmpassage vor den Verdauungsenzymen geschützt werden müssen. Bei der Entwicklung entsprechender Arzneiformen werden verschiedenen Strategien verfolgt. Da die Passagezeit durch den Magen und den Dünndarm mit etwa 5–6 Stunden auch interindividuell relativ konstant ist, können **zeitgesteuerte Systeme** geeignet sein. Dazu werden vorwiegend Überzüge von Tabletten, Kapseln oder Pellets entwickelt, die nach dieser Zeit weitgehend erodiert sind oder sich durch Quellungsvorgänge öffnen. Der geringfügig höhere pH-Wert von etwa 7,5 im Dickdarm gegenüber dem Dünndarm, erklärt die Verwendung von Matrix- oder Überzugsmaterialien, die **pH-gesteuert** den Wirkstoff freisetzen. Hier ist aber zu beachten, dass in entzündlichen Darmbereichen die pH-Werte etwas niedriger liegen. Vielversprechend ist der Ansatz der **enzymgesteuerten** Freisetzung. Beim Übergang von Dünn- zum Dickdarm erhöht sich die Konzentration an Darmbakterien um einen Faktor von $>10^6$. Die meist anaeroben Keime zeigen eine große Vielfalt enzymatischer Aktivitäten, die zum Abbau von Matrix- oder Überzugsmaterialien der Arzneiformen dienen können. Vor allem Materialien aus verschiedenen Polysacchariden werden auf enzymatischen Abbau im Colon untersucht.

24.5 Transdermale Systeme

Die Haut mit ihrer obersten verhornten und lipophilen Epithelschicht, dem Stratum corneum (SC), ist ein idealer Schutz gegen die Verdunstung von Körperwasser und gegen das Eindringen von Partikeln und hydrophilen Substanzen. Die Verwendung von Pflastern als Transdermale Systeme (► Kap. 12), mit denen eine syste-