

Inhaltsverzeichnis

Häufig verwendete Abkürzungen	XVI
-------------------------------------	-----

Kapitel 1

Grundlegende Einführung in die Arzneimittelentwicklung und in die Qualitätssicherung	1
1 Arzneimittel: Definitionen, Richtlinien und Entwicklung	1
2 Qualitätssicherung	3
Literatur	5

Kapitel 2

Statistische Methoden zur Planung und Auswertung	6
1 Fehlerrechnung	6
2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung	7
2.1 Klasseneinteilung	7
2.2 Graphische Darstellung der relativen Häufigkeiten	8
2.3 Normalverteilte Meßwerte	8
2.4 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	9
2.5 Prüfung auf Normalverteilung	9
2.6 Lineare Regression und Korrelation	11
2.7 Statistische Versuchsplanung	11
3 Statistische Prüfverfahren	14
3.1 Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	14
3.2 Erstellen von Hypothesen	16
3.3 Fehler 1. und 2. Art	16
3.4 Prüfung auf Gleichheit von Varianzen (<i>F</i> -Test)	16
3.5 Prüfung auf Gleichheit von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	17
4 Bioäquivalenz-Prüfungen	19
5 Inprozeß-Kontrolle	20
6 Endprüfungen	21
6.1 Prüfung nach Variablen	21
6.2 Prüfung nach Attributen	21
6.3 Produzenten- und Konsumentenrisiko	22
6.4 Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	22
Literatur	24

Kapitel 3

Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften	25
1 Kinetik, Allgemeines	25
1.1 Lineare Kinetik	25
1.1.1 Reaktionen verschiedener Ordnungen	25
Reaktionen 1. Ordnung	26
Reaktionen 2. Ordnung	29
Reaktionen 0. Ordnung	29
1.1.2 Reaktionsordnung und -molekularität	30
1.1.3 Vergleich der Geschwindigkeiten von Reaktionen 0., 1. und 2. Ordnung	31
1.2 Nichtlineare Kinetik	31
1.3 Heterogene Reaktionen	32
2 Einflußgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	32
Literatur	35

Kapitel 4

Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen	36
1 Allgemeines, Definitionen	36
2 Einphasen-Systeme	37
2.1 Flüssigkeiten	37
2.1.1 Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität	38
2.1.2 Idealviskosität	38
2.1.3 Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten	39
2.1.4 Strukturviskosität	40
2.1.5 Rheologische Untersuchungen strukturviskoser Flüssigkeiten	43
2.1.6 Strömungsarten	44
2.2 Feststoffe	44
2.2.1 Innere Struktur	44
2.2.2 Spezielle Untersuchungsmethoden für Festkörper	48
2.2.3 Mechanische Eigenschaften von Festkörpern	49
2.2.4 Viskoelastizität	51
2.3 Lösungen	52
2.3.1 Definitionen	52
2.3.2 Konzentrationsangaben	52
2.3.3 Thermodynamik der Lösung	53
2.3.4 Löslichkeit	56
2.3.5 Diffusion	57
2.3.6 Lösungsgeschwindigkeit	58
2.3.7 Kolligative Eigenschaften	59
2.3.8 Wasser als Lösungsmittel	62
2.3.9 Lösungsvermittlungen	63
3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	63
3.1 Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen	63
3.1.1 Phasenübergang flüssig/gasförmig	63
3.1.2 Begrenzte Mischbarkeit von Flüssigkeiten	65
3.1.3 Mischungslücke bei Feststoffen	68
3.2 Grenzflächenphänomene	69
3.2.1 Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung	69
3.2.2 Meßtechniken	70
3.2.3 Benetzungswinkel	73
3.2.4 Gewölbte Grenzflächen	74
4 Kolloide	75
4.1 Allgemeines, Definitionen	75
4.2 Molekülkolloide	76
4.3 Assoziationskolloide	77
4.3.1 Thermotrope Assoziationskolloide	77
4.3.2 Lyotrope Assoziationskolloide	78
4.4 Mizellbildung	79
4.5 Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme	83
5 Disperse Mehrphasen-Systeme	86
5.1 Allgemeines, Definitionen	86
5.2 Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	87
5.3 Sedimentation und Aufräumung	90
5.4 Elektrostatische Erscheinungen	91
5.5 Koagulation	92
5.6 Emulsionen	94
5.6.1 Allgemeines, Definitionen	94
5.6.2 Stabilisierung	94
5.6.3 Ermittlung der Phasenlage	97
5.6.4 Herstellung	98
5.7 Suspensionen	98
Literatur	101

Kapitel 5

Verfahren und Grundoperationen	102
1 Allgemeines, Definitionen	102
2 Stofftrennung	103
2.1 Zerkleinern	103
2.2 Versprühen und Zerstäuben	107
2.3 Sieben	108
2.4 Filtrieren	108
2.4.1 Filtriermethoden	109
2.4.2 Filtertypen und Filtermaterialien	112
2.4.3 Filtriergeräte	115
2.4.4 Filterprüfungen	118
2.5 Trocknen	119
2.5.1 Wasserdampf-Sorptionsisothermen und h, x -Diagramm	120
2.5.2 Trocknungsverlauf und Trocknungsabschnitte	123
2.5.3 Schrank- oder Hordentrockner	125
2.5.4 Vakuumtrockner	125
2.5.5 Wirbelschichttrockner und Wirbelschicht	125
2.5.6 Sprühtrockner	127
2.5.7 Gefriertrockner	128
3 Stoffvereinerung	130
3.1 Mischen	130
3.1.1 Mischung als entropischer Prozeß	130
3.1.2 Beurteilung der Mischungsgüte	131
3.1.3 Entmischungen	133

3.1.4	Geordnete Mischungen	134	5.1	Sterilisationsverfahren	144
3.1.5	Mechanismen des Mischprozesses ..	134	5.1.1	Definitionen und Grundlagen	144
3.1.6	Mischgeräte	134	5.1.2	Die Sterilisationsverfahren der	
3.2	Rühren	136		Pharmakopöen	146
4	Wasseraufbereitung	136	5.2	Aseptische Herstellungsverfahren ..	150
4.1	Trinkwasser	137	6	Desinfektion	151
4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	137	7	Konservierung und mikrobielle	
4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung	137		Reinheit	154
4.3.1	Anlagen zur Enthärtung und		7.1	Mikrobielle Reinheit	154
	Demineralisierung von Wasser	138	7.2	Konservierungsmittel	154
4.3.2	Wasserreinigung mit Hilfe von		7.3	Qualitätskontrollen	157
	Membranen	140	8	Steuerungs- und Regelungstechnik .	157
4.3.3	Anlagen zur Destillation von		8.1	Grundlagen, Allgemeines	157
	Wasser	141	8.2	Steuerung	158
4.3.4	Zusätzliche Maßnahmen zur		8.3	Regelung	159
	Verminderung der Keimzahl	143	Literatur		162
5	Sterilität und Sterilisation	144			

Kapitel 6

Hilfsstoffe	163	3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive	
1	Allgemeines	163		Hilfsstoffe
2	Anforderungen an Hilfsstoffe	163	3.4	Lösungsmittel, organische Säuren,
3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe ..	164		Basen und Salze
3.1	Zucker und Zuckeralkohole	164	3.5	Anorganische Hilfsstoffe
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe	166		Literatur
				186

Kapitel 7

Biopharmazie	187	4.2.1	Grundlagen und Methoden	204
1	Pharmakokinetische Grundlagen ..	187	4.2.2	Beeinflussungsmöglichkeiten der
1.1	LADME-Modell	187		Bioverfügbarkeit durch pharmazeu-
1.2	Kompartimente	188		tisch-technologische Faktoren
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	190	4.2.3	Weitere Beeinflussungsmöglichkeiten
2	Zur Anatomie und Physiologie der			der Bioverfügbarkeit
	Applikationsorte	193	5	Arzneiform und Nebenwirkungen ..
2.1	Der Gastrointestinaltrakt	194	6	In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung
2.1.1	Die Mundhöhle	194		der Wirkstoff-Freigabe – In-vitro/
2.1.2	Magen, Dünn- und Dickdarm	194		In-vivo-Korrelationen
2.1.3	Das Rektum	195		
2.2	Die Vagina	196	6.1	Ziele und Aufgaben
2.3	Das Auge	196	6.2	Bestimmung der Lösungsgeschwin-
2.4	Die Nase	198		digkeit
2.5	Die Lunge	198	6.2.1	Methoden und Geräte
2.6	Das Ohr	198	6.2.2	Probeentnahme
2.7	Die Haut	199	6.2.3	Validierung
2.8	Der parenterale Applikationsweg ...	201	6.3	Auswertung der Ergebnisse
3	Der Resorptionsprozeß	201	6.4	In-vitro/In-vivo-Korrelation
4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	202	6.5	Kritische Wertung der In-vitro-Auf-
4.1	Definitionen	202		lösungs-Prüfungen zur Voraussage
4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit ..	203		des In-vivo-Verhaltens
			Literatur	225

Kapitel 8

Flüssige Arzneiformen	227
1 Allgemeines, Definitionen	227
2 Entwicklungskriterien	227
3 Herstellungsverfahren	229
4 Zubereitungen für die Nase	229
5 Zubereitungen für das Ohr	229
6 Hämodialyselösungen, Hämofiltrationslösungen	230
7 Sirupe	230
8 Biopharmazeutische Probleme	230
9 Qualitätsprüfung	230
Literatur	231

Kapitel 9

Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe	232
1 Allgemeines, Definitionen	232
2 Herstellung von Parenteralia	232
3 Behältnisse	238
4 Biopharmazeutische Probleme	239
5 Qualitätsprüfung	239
6 Blutzubereitungen, Plasmaersatzmittel	241
7 Sera und Impfstoffe	244
Literatur	245

Kapitel 10

Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	247
1 Allgemeines, Definitionen	247
2 Biopharmazeutische Probleme	247
3 Anforderungen an Augenarzneien	248
4 Allgemeine Herstellungsvorschriften	250
5 Spezielle Darreichungsformen	251
6 Behältnisse	254
7 Qualitätsprüfung	254
Literatur	254

Kapitel 11

Inhalationen, Aerosole	256
1 Allgemeines, Definitionen	256
2 Treibgase	256
3 Abfüllen von Aerosolzubereitungen	260
4 Pulverzerstäuber	261
5 Biopharmazeutische Probleme	262
6 Prüfung von Druckgas-aerosolen	265
Literatur	265

Kapitel 12

Halbfeste Arzneiformen	266
1 Allgemeines, Definitionen	266
1.1 Kohlenwasserstoff-Grundlagen	268
1.2 Triglycerid-Grundlagen	271
2 Wasseraufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)	272
2.1 W/O-Absorptionsgrundlagen	272
2.2 O/W-Absorptionsgrundlagen	274
2.3 Cremes, wasserhaltige Salben	275
3 Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben)	277
4 Gele	278
5 Pasten	279
6 Herstellung von Salben, Cremes, Pasten und Hydrogelen	279
7 Biopharmazeutische Probleme	280
8 Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	283
Literatur	284

Kapitel 13

Suppositorien, Vaginalzubereitungen	285
1 Allgemeines, Definitionen	285
2 Biopharmazeutische Probleme	288
3 Qualitätsprüfungen	289
Literatur	290

Kapitel 14

Feste Arzneiformen	291
1 Allgemeines, Definitionen, feste Arzneiformen als disperse Systeme .	291
2 Pulver	292
2.1 Meßtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	294
2.1.1 Fließeigenschaften	294
2.1.2 Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung	295
2.1.3 Partikelform	300
2.1.4 Dichte	301
2.1.5 Spezifische Oberfläche	302
2.1.6 Wassergehalt	304
2.2 Pulverförmige Arzneizubereitungen	304
3 Granulate	305
3.1 Granuliertechiken und Granulatherstellung	306
3.2 Bindung in Granulaten	310
4 Tabletten	313
4.1 Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	313
4.2 Basisrezepturen für Tabletten	313
4.3 Tablettengrößen und Tablettenmassen	316
4.4 Tablettenmaschinen	317
4.5 Herstellung von Tabletten	321
4.5.1 Bindung in Tabletten	322
4.5.2 Verfolgung des Druckverlaufs bei der Herstellung von Tabletten	323
5 Überzogene feste Arzneiformen	326
5.1 Überzüge mit Zucker	327
5.2 Überziehen mit Polymeren	329
5.3 Geräte zum Überziehen	334
6 Kapseln	337
6.1 Hartgelatine kapseln	337
6.2 Weichgelatine kapseln	343
6.3 Nachbehandlung von Gelatine kapseln	348
7 Biopharmazeutische Probleme	348
8 Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	349
Literatur	353

Kapitel 15

Mikropartikeln, Nanopartikeln, Liposomen	354
1 Allgemeines, Definitionen	354
2 Mikrokapseln, Mikrosphärulen, Nanokapseln, Nanosphärulen	354
2.1 Herstellungsverfahren	355
2.2 Praktische Verwendung	357
3 Liposomen	357
3.1 Herstellungsverfahren	358
3.2 Praktische Verwendung	359
4 Biopharmazeutische Probleme	359
5 Qualitätsprüfung	360
Literatur	360

Kapitel 16

Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freigabe – Retard- und Depotarzneiformen	361
1 Allgemeines, Definitionen	361
2 Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	361
3 Biopharmazeutische Grundlagen ...	362
4 Wirkstoffkriterien	363
5 Verlängerung der Wirkungsdauer von Wirkstoffen	364
5.1 Therapeutische Maßnahmen	364

XIV

5.2	Chemische Maßnahmen am Wirkstoff	365	6.2.3	Einbettungsformen	374
5.3	Galenische Maßnahmen	365	6.2.4	Mehrschichttabletten, Mantel-tabletten	375
6	Arznei- bzw. Darreichungsformen und ihre Herstellung	370	6.2.5	Pellets	375
6.1	Depot-Parenteralia	370	6.2.6	Depot-Weichgelatine-Kapseln	376
6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung	373	6.3	Darreichungsformen mit pulsatiler Wirkstoff-Freigabe	376
6.2.1	Aufbau und Herstellung	373	7	Qualitätsprüfung	378
6.2.2	Einhüllungsformen, magensaftresistente Überzüge	373	Literatur		378

Kapitel 17

Therapeutische Systeme		379
1	Allgemeines, Definitionen	379
2	Therapeutische Systeme für die lokale Anwendung	379
3	Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)	381
4	Osmotische Therapeutische Systeme	383
4.1	Prinzip der Osmotischen Pumpe	383
4.2	Orales Osmotisches Therapeutisches System (OROS)	384
5	Implantierbare Infusionspumpen ...	385
6	Externe, tragbare Infusionspumpen .	385
Literatur		386

Kapitel 18

Pflanzliche Arzneizubereitungen		387
1	Allgemeines, Definitionen	387
2	Arzneizubereitungen aus Frischpflanzen	388
3	Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen	389
3.1	Ganzdrogen	389
3.2	Zerkleinerte Drogen	390
3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen	392
3.3.1	Extraktionsmittel	392
3.3.2	Extraktionsverfahren und Extraktionsprodukte	394
3.3.3	Beschreibung der Extraktionsverfahren	395
4	Qualitätsprüfung	400
Literatur		401

Kapitel 19

Homöopathische Zubereitungen und Darreichungsformen		402
1	Was sind homöopathische Arzneimittel?	402
2	Homöopathische Arzneigrundstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	403
3	Zubereitungen und Darreichungsformen	403
4	Herstellungsvorschriften	404
5	Haltbarkeit	408
Literatur		408

Kapitel 20

Verbandstoffe	409		
1 Allgemeines, Definitionen	409	4 Watten	414
2 Rohstoffe	409	5 Fixierverbandstoffe	415
2.1 Cellulose	409	5.1 Binden	415
2.2 Polymere	410	5.2 Schlauch-, Stül- und Netzverbände	416
2.3 Zwischenprodukte	411	5.3 Pflaster	416
3 Wundauflagen	412	5.4 Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	418
3.1 Ausgangsmaterialien	413	Literatur	421
3.2 Wichtige Typen von Wundauflagen	413		

Kapitel 21

Primärpackmittel	422		
1 Allgemeines, Definitionen	422	3 Spezielle Primärmittel	429
2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	422	4 Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	431
2.1 Glas	422	Literatur	431
2.2 Kunststoffe, Polymere	427		

Kapitel 22

Kompatibilität und Stabilität	432		
1 Allgemeines, Definitionen	432	5.1.2 Kurzzeitversuche bei erhöhter Belastung	442
1.1 Kompatibilität und Inkompatibilität	432	5.2 Praktische Stabilitätsprüfung	443
1.2 Stabilität und Instabilität	433	5.2.1 Analytische Voraussetzungen	443
2 Ursachen von Inkompatibilitäten	434	5.2.2 Langzeitprüfung	443
3 Ursachen von Instabilitäten	437	5.2.3 Beschleunigte Prüfung	444
4 Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	440	5.3 Folgestabilität	445
4.1 Klimazonen	440	6 Gegenmaßnahmen	445
4.2 Kinetische Durchschnittstemperatur	440	6.1 Vermeiden von Inkompatibilitäten	445
4.3 Relative Luftfeuchte	440	6.2 Stabilisierung	445
5 Ermittlung der Haltbarkeit	441	6.2.1 Hydrolysen	445
5.1 Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit	441	6.2.2 Oxidationen	446
5.1.1 Normale Lagerungsbedingungen	442	6.2.3 Physikalische Veränderungen	447
		Literatur	447

Kapitel 23

Arzneiformen der Zukunft	449		
1 Entwicklungstendenzen	449	chungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freigabe	452
2 Organspezifischer Wirkstofftransport – Drug-Targeting	449	5 Optimierung vorhandener Darreichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege	453
3 Darreichungsformen für Peptide und Proteine	451	Literatur	454
4 Weiterentwicklung von Darrei-			

Sachregister	455
---------------------	-----