

Inhaltsverzeichnis

Häufig verwendete AbkürzungenXIV

Kapitel 1

Arzneimittel – Entwicklung, Qualität – Definitionen und Richtlinien 1

Literatur 4

Kapitel 2

Statistische Methoden zur Planung und Auswertung 5

1	Fehlerrechnung	5	3.4	Prüfung auf Gleichheit von Varianzen (<i>F</i> -Test)	15
2	Normal- bzw. Gauß-Verteilung	6	3.5	Prüfung auf Gleichheit von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	16
2.1	Klasseneinteilung	6	4	Bioäquivalenz-Prüfungen	18
2.2	Graphische Darstellung der relativen Häufigkeiten	7	5	Inprozeß-Kontrolle	19
2.3	Normalverteilte Meßwerte	7	6	Endprüfungen	20
2.4	Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	8	6.1	Prüfung nach Variablen	20
2.5	Prüfung auf Normalverteilung	8	6.2	Prüfung nach Attributen	20
2.6	Lineare Regression und Korrelation	10	6.3	Produzenten- und Konsumentenrisiko	21
2.7	Statistische Versuchsplanung	10	6.4	Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	21
3	Statistische Prüfverfahren	13	Literatur		23
3.1	Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	13			
3.2	Erstellen von Hypothesen	15			
3.3	Fehler 1. und 2. Art	15			

Kapitel 3

Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften 24

1	Kinetik, Allgemeines	24	1.1.3	Vergleich der Geschwindigkeiten von Reaktionen 0., 1. und 2. Ordnung ..	29
1.1	Lineare Kinetik	24	1.2	Nichtlineare Kinetik	30
1.1.1	Reaktionen verschiedener Ordnungen	24	1.3	Heterogene Reaktionen	31
	Reaktionen 1. Ordnung	25	2	Einflußgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	31
	Reaktionen 2. Ordnung	27	Literatur		34
	Reaktionen 0. Ordnung	28			
1.1.2	Reaktionsordnung und -molekularität	29			

Kapitel 4

Theoretische physikalisch-chemische Grundlagen für die Arzneiformung	35
1 Definitionen, Grundlagen	35
2 Einphasen-Systeme	36
2.1 Flüssigkeiten	36
2.1.1 Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität	37
2.1.2 Idealviskosität	37
2.1.3 Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten	37
2.1.4 Strukturviskosität	39
2.1.5 Rheologische Untersuchungen strukturviskoser Flüssigkeiten	41
2.1.6 Strömungsarten	43
2.2 Feststoffe	43
2.2.1 Innere Struktur	43
2.2.2 Spezielle Untersuchungsmethoden für Festkörper	47
2.2.3 Mechanische Eigenschaften von Festkörpern	48
2.2.4 Viskoelastizität	50
2.3 Lösungen	50
2.3.1 Definitionen	50
2.3.2 Konzentrationsangaben	51
2.3.3 Thermodynamik der Lösung	52
2.3.4 Löslichkeit	54
2.3.5 Diffusion	55
2.3.6 Lösungsgeschwindigkeit	56
2.3.7 Kolligative Eigenschaften	58
2.3.8 Wasser als Lösungsmittel	60
2.3.9 Lösungsvermittlungen	61
3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	61
3.1 Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen	61
3.1.1 Phasenübergang flüssig/gasförmig	61
3.1.2 Begrenzte Mischbarkeit von Flüssigkeiten	63
3.1.3 Mischungslücke bei Feststoffen	66
3.2 Grenzflächenphänomene	67
3.2.1 Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung	68
3.2.2 Meßtechniken	69
3.2.3 Benetzungswinkel	72
3.2.4 Gewölbte Grenzflächen	73
4 Kolloide	73
4.1 Allgemeines, Definitionen	73
4.2 Molekülkolloide	74
4.3 Assoziationskolloide	75
4.3.1 Thermotrope Assoziationskolloide	76
4.3.2 Lyotrope Assoziationskolloide	77
4.4 Mizellbildung	77
4.5 Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme	81
5 Disperse Mehrphasen-Systeme	84
5.1 Allgemeines, Definitionen	84
5.2 Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	85
5.3 Sedimentation und Aufrahmung	88
5.4 Elektrostatische Erscheinungen	89
5.5 Koagulation	90
5.6 Emulsionen	92
5.6.1 Allgemeines, Definitionen	92
5.6.2 Stabilisierung	92
5.6.3 Ermittlung der Phasenlage	95
5.6.4 Herstellung	96
5.7 Suspensionen	96
Literatur	99

Kapitel 5

Allgemeine Verfahren, Grundoperationen	101
1 Allgemeines	101
2 Stofftrennung	102
2.1 Zerkleinern	102
2.2 Sieben	106
2.3 Filtrieren	108
2.3.1 Filtriermethoden	108
2.3.2 Filtertypen und Filtermaterialien	111
2.3.3 Filtriergeräte	114
2.3.4 Filterprüfungen	116
2.4 Trocknen	118
2.4.1 Sorptionsisothermen und h, x -Diagramm	119
2.4.2 Trocknungsverlauf und Trocknungsabschnitte	122
2.4.3 Schrank- oder Hordentrockner	123
2.4.4 Vakuumtrockner	124
2.4.5 Wirbelschichttrockner und Wirbelschicht	124
2.4.6 Sprühtrockner	126
2.4.7 Gefriertrockner	126
3 Stoffvereinigung	129
3.1 Mischen	129
3.1.1 Mischgüte und Mischzeit	129
3.1.2 Mischprinzipien	130
3.1.3 Mischgeräte	130
3.2 Homogenisieren	131
3.3 Versprühen und Zerstäuben	131

4	Wasseraufbereitung	132	5.1.2	Die Sterilisationsverfahren der Pharmakopöen	142
4.1	Trinkwasser	132	5.2	Aseptische Herstellungsverfahren	146
4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	133	6	Desinfektion	147
4.3	Anlagen zur Aufbereitung von Wasser	133	7	Konservierung und mikrobielle Reinheit	150
4.3.1	Anlagen zur Enthärtung und Demineralisierung von Wasser	134	7.1	Mikrobielle Reinheit	150
4.3.2	Wasserreinigung mit Hilfe von Membranen	136	7.2	Konservierungsmittel	150
4.3.3	Anlagen zur Destillation von Wasser	137	7.3	Qualitätskontrollen	153
4.3.4	Zusätzliche Maßnahmen zur Verminderung der Keimzahl	139	8	Steuerungs- und Regelungstechnik	153
5	Sterilität und Sterilisation	139	8.1	Grundlagen, Allgemeines	153
5.1	Sterilisationsverfahren	140	8.2	Steuerung	154
5.1.1	Definitionen und Grundlagen	140	8.3	Regelung	155
			Literatur		158

Kapitel 6

Hilfsstoffe		159
1	Allgemeines	159
2	Anforderungen an Hilfsstoffe	159
3	Beschreibung einiger wichtiger Hilfsstoffe	160
3.1	Zucker und Zuckeralkohole	160
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe	162
3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	173
3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	179
3.5	Anorganische Hilfsstoffe	179
	Literatur	181

Kapitel 7

Biopharmazie		182
1	Pharmakokinetische Grundlagen	182
1.1	LADME-Modell	182
1.2	Kompartimente	183
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	185
2	Anatomische und physiologische Betrachtungen der Applikationsorte	188
2.1	Der Gastrointestinaltrakt	188
2.1.1	Die Mundhöhle	188
2.1.2	Magen, Dün- und Dickdarm	188
2.1.3	Das Rektum (Mastdarm)	190
2.2	Die Vagina	190
2.3	Das Auge	190
2.4	Die Nase	192
2.5	Die Lunge	192
2.6	Das Ohr	192
2.7	Die Haut	193
2.8	Der parenterale Applikationsweg	194
3	Der Resorptionsprozeß	195
4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	196
4.1	Definitionen	196
4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit	197
4.2.1	Grundlagen und Möglichkeiten zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit	198
4.2.2	Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit durch pharmazeutisch-technologische Faktoren	202
4.2.3	Weitere Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit	208
5	Arzneiform und Nebenwirkungen	211
6	<i>In vitro</i> -Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freigabe – <i>in vitro/in vivo</i> -Korrelationen	212
6.1	Ziele und Aufgaben	212
6.2	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit	212
6.2.1	Methoden und Geräte	212
6.2.2	Probeentnahme	214
6.2.3	Validierung	214
6.3	Auswertung der Ergebnisse	214
6.4	<i>In vitro/in vivo</i> -Korrelation	216
6.5	Kritische Wertung der <i>in vitro</i> -Auflösungs-Prüfungen zur Voraussage des <i>in vivo</i> -Verhaltens	218
	Literatur	219

Kapitel 8

Flüssige Arzneiformen	220
1 Definitionen	220
2 Entwicklungskriterien	220
3 Herstellungsverfahren	221
4 Nasentropfen	222
5 Ohrentropfen	222
6 Hämodialyselösungen	222
7 Sirupe	223
8 Biopharmazeutische Probleme	223
9 Qualitätsprüfung	223
Literatur	224

Kapitel 9

Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe	225
1 Definitionen, Allgemeines	225
2 Biopharmazeutische Probleme	225
3 Herstellung von Parenteralia	225
4 Behältnisse	230
5 Qualitätsprüfung	231
6 Blutzubereitungen, Plasmaersatzmittel	234
7 Sera und Impfstoffe	236
Literatur	237

Kapitel 10

Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	238
1 Definitionen	238
2 Biopharmazeutische Probleme	238
3 Anforderungen an Augenarzneien	239
4 Allgemeine Herstellungsvorschriften	240
5 Spezielle Darreichungsformen	242
6 Behältnisse	244
7 Qualitätsprüfung	244
Literatur	245

Kapitel 11

Inhalationen, Aerosole	246
1 Allgemeines	246
2 Treibgase	246
3 Abfüllen von Aerosolzubereitungen	250
4 Prüfung und Qualitätskontrolle von Druckgas-aerosolen	251
5 Biopharmazeutische Probleme	252
Literatur	252

Kapitel 12

Halbfeste Arzneiformen	253
1 Allgemeines	253
1.1 Kohlenwasserstoff-Grundlagen	255
1.2 Triglycerid-Grundlagen	258
2 Wasseraufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)	259
2.1 W/O-Absorptionsgrundlagen	259
2.2 O/W-Absorptionsgrundlagen	261
2.3 Cremes, wasserhaltige Salben	262
3 Hydrophile Salben (PEG- bzw. Macrogol-Salben)	264
4 Gele	265
5 Pasten	266
6 Herstellung von Salben, Cremes, Pasten und Hydrogelen	266
7 Biopharmazeutische Probleme	268
8 Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	270
Literatur	271

Kapitel 13

Suppositorien, Vaginalzubereitungen, Stifte	272
1 Darreichungsformen zum Einführen in Körperhöhlungen	272
2 Biopharmazeutische Probleme	275
3 Qualitätsprüfungen von Suppositorien, Vaginalzubereitungen und Stiften	276
Literatur	277

Kapitel 14

Feste Arzneiformen	278
1 Allgemeines, Betrachtung der festen Arzneiformen als disperse Systeme .	278
2 Pulver	279
2.1 Meßtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	281
2.1.1 Fließeigenschaften	281
2.1.2 Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung	282
2.1.3 Partikelform	287
2.1.4 Dichte	288
2.1.5 Spezifische Oberfläche	289
2.1.6 Wassergehalt	291
2.2 Pulverförmige Arzneizubereitungen	291
3 Granulate	292
3.1 Granuliertechiken und Granulatherstellung	293
3.2 Bindung in Granulaten	297
4 Tabletten	299
4.1 Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	300
4.2 Basisrezepturen für Tabletten	300
4.3 Tablettengrößen und Tablettenmassen	302
4.4 Tablettenmaschinen	303
4.5 Herstellung von Tabletten durch Direkttablettierung sowie über Feucht- oder Trockengranulate	306
4.5.1 Bindung in Tabletten	308
4.5.2 Verfolgung des Druckverlaufs bei der Herstellung von Tabletten	309
5 Umhüllte feste Arzneiformen	313
5.1 Umhüllungen mit Zucker	314
5.2 Umhüllen mit Polymeren	315
5.3 Geräte zum Umhüllen	320
6 Kapseln	323
6.1 Hartgelatine kapseln	323
6.2 Weichgelatine kapseln	329
6.3 Nachbehandlung von Gelatine kapseln	334
7 Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	335
8 Biopharmazeutische Probleme	339
Literatur	340

Kapitel 15

Mikrokapseln, Nanopartikeln, Liposomen	341
1 Definitionen, Allgemeines	341
2 Mikrokapseln, Mikrosphärulen	341
2.1 Herstellungsverfahren	341
3 Nanopartikeln	342
4 Liposomen	343
5 Biopharmazeutische Probleme	344
Literatur	345

Kapitel 16

Retard- und Depotarzneiformen	346
1 Definitionen, Allgemeines	346
2 Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	346
3 Biopharmazeutische Grundlagen ...	347
4 Wirkstoffkriterien	348
5 Maßnahmen zur Verlängerung der Wirkungsdauer von Wirkstoffen ...	349
5.1 Therapeutische Maßnahmen	349

5.2	Chemische Maßnahmen am Wirkstoff	349	6.2.2	Einhüllungsformen, magensaft-resistente Überzüge	358
5.3	Galenische Maßnahmen	350	6.2.3	Einbettungsformen	358
6	Arznei- bzw. Darreichungsformen und ihre Herstellung	355	6.2.4	Mehrschichtentabletten, Mantel-tabletten	359
6.1	Depot-Parenteralia	355	6.2.5	Pellets	359
6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung	357	6.2.6	Depot-Weichgelatine-Kapseln	360
6.2.1	Aufbau und Herstellung	357	7	Qualitätsprüfung	360
			Literatur		360

Kapitel 17

Therapeutische Systeme		362
1	Allgemeines	362
2	Therapeutische Systeme für die lokale Anwendung	362
3	Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)	364
4	Therapeutische Systeme für die perorale Gabe	365
5	Externe, tragbare Infusionssysteme	366
6	Implantierbare Infusionspumpen	366
7	Ausblick	367
Literatur		367

Kapitel 18

Pflanzliche Arzneizubereitungen		368
1	Allgemeines	368
2	Arzneizubereitungen aus Frischpflanzen	368
3	Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen	370
3.1	Ganzdrogen	370
3.2	Zerkleinerte Drogen	371
3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen	373
3.3.1	Extraktionsmittel	373
3.3.2	Extraktionsverfahren und Extraktionsprodukte	374
3.3.3	Beschreibung der Extraktionsverfahren	376
4	Qualitätsprüfung	380
Literatur		381

Kapitel 19

Homöopathische Zubereitungen und Darreichungsformen		382
1	Was sind homöopathische Arznei- mittel?	382
2	Homöopathische Arzneigrundstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	383
3	Zubereitungen und Darreichungs- formen	383
4	Herstellungsvorschriften	384
5	Haltbarkeit	388
Literatur		388

Kapitel 20

Verbandstoffe				389	
1	Allgemeines, Definitionen	389	2.1	Cellulose	390
2	Rohstoffe	389	2.2	Polymere	390

2.3	Zwischenprodukte	391	5.1	Binden	395
3	Wundauflagen	392	5.2	Schlauch-, Stülp- und Netzverbände	396
3.1	Ausgangsmaterialien	393	5.3	Pflaster	396
3.2	Wichtige Typen von Wundauflagen	393	5.4	Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	398
4	Watten	395		Literatur	401
5	Fixierverbandstoffe	395			

Kapitel 21

Primärpackmittel	402				
1 Allgemeines	402	3	Spezielle Primärpackmittel	409	
2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	402	4	Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln . . .	410	
2.1 Glas	402				
2.2 Kunststoffe, Polymere	406		Literatur	410	

Kapitel 22

Kompatibilität und Stabilität		411
1	Allgemeines, Definitionen	411
1.1	Kompatibilität und Inkompatibilität	411
1.2	Stabilität und Instabilität	412
2	Ursachen von Inkompatibilitäten	413
3	Ursachen von Instabilitäten	416
4	Dauer der Haltbarkeit	418
4.1	Definierte Lagerungsbedingungen	419
4.1.1	Klimazonen	419
4.1.2	Kinetische Durchschnittstemperatur	419
4.1.3	Relative Luftfeuchte	419
5	Ermittlung der Haltbarkeit	420
5.1	Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit	420
5.1.1	Normale Lagerungsbedingung	420
5.1.2	Kurzzeitversuche bei erhöhter Belastung	421
	Isotherme, erhöhte Belastung	421
	Nicht-isotherme, erhöhte Belastung	421
5.2	Grundzüge der praktischen Stabilitätsprüfung	421
5.2.1	Analytische Voraussetzungen	422
5.2.2	Langzeitprüfung	422
5.2.3	Beschleunigte Prüfung	423
5.3	Folgestabilität	423
6	Gegenmaßnahmen	424
6.1	Vermeiden und Verhindern von Inkompatibilitäten	424
6.2	Stabilisierung	424
6.2.1	Hydrolysen	424
6.2.2	Oxidationen	425
6.2.3	Physikalische Veränderungen	425
	Literatur	426

Kapitel 23

Arzneiformen der Zukunft		427
1	Entwicklungstendenzen	427
2	Organspezifischer Wirkstofftransport – Drug Targeting	427
3	Weiterentwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freigabe	429
4	Optimierung vorhandener Darreichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege	430
	Literatur	430

Sachverzeichnis 432