

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	3.1.1	Phasenübergang flüssig/gasförmig .. 63
2 Einphasen-Systeme	37	3.1.2	Begrenzte Mischbarkeit von Flüssigkeiten .. 65
2.1 Flüssigkeiten	37	3.1.3	Mischungslücke bei Feststoffen 68
2.1.1 Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität	38	3.2	Grenzflächenphänomene .. 69
2.1.2 Idealviskosität	38	3.2.1	Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung .. 69
2.1.3 Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten ..	39	3.2.2	Meßtechniken .. 70
2.1.4 Strukturviskosität	40	3.2.3	Benetzungswinkel .. 73
2.1.5 Rheologische Untersuchungen strukturviskoser Flüssigkeiten	43	3.2.4	Gewölbte Grenzflächen .. 74
2.1.6 Strömungsarten	44	4	Kolloide .. 75
2.2 Feststoffe	44	4.1	Allgemeines, Definitionen .. 75
2.2.1 Innere Struktur	44	4.2	Molekülkolloide .. 76
2.2.2 Spezielle Untersuchungsmethoden für Festkörper	48	4.3	Assoziationskolloide .. 77
2.2.3 Mechanische Eigenschaften von Festkörpern	49	4.3.1	Thermotrope Assoziationskolloide . 77
2.2.4 Viskoelastizität	51	4.3.2	Lyotrope Assoziationskolloide .. 78
2.3 Lösungen	52	4.4	Mizellbildung .. 79
2.3.1 Definitionen	52	4.5	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme ... 83
2.3.2 Konzentrationsangaben	52	5	Disperse Mehrphasen-Systeme 86
2.3.3 Thermodynamik der Lösung	53	5.1	Allgemeines, Definitionen .. 86
2.3.4 Löslichkeit	56	5.2	Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme .. 87
2.3.5 Diffusion	57	5.3	Sedimentation und Aufrahmung 90
2.3.6 Lösungsgeschwindigkeit	58	5.4	Elektrostatische Erscheinungen 91
2.3.7 Kolligative Eigenschaften	59	5.5	Koagulation .. 92
2.3.8 Wasser als Lösungsmittel	62	5.6	Emulsionen .. 94
2.3.9 Lösungsvermittlungen	63	5.6.1	Allgemeines, Definitionen .. 94
3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	63	5.6.2	Stabilisierung .. 94
3.1 Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen	63	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	2.5.2	Trocknungsverlauf und Trocknungsabschnitte .. 123
2 Stofftrennung	103	2.5.3	Schrank- oder Hordentrockner 125
2.1 Zerkleinern	103	2.5.4	Vakuumtrockner .. 125
2.2 Versprühen und Zerstäuben	107	2.5.5	Wirbelschichttrockner und Wirbelschicht .. 125
2.3 Sieben	108	2.5.6	Sprühtrockner .. 127
2.4 Filtrieren	108	2.5.7	Gefriertrockner .. 128
2.4.1 Filtriermethoden	109	3	Stoffvereinigung .. 130
2.4.2 Filtertypen und Filtermaterialien	112	3.1	Mischen .. 130
2.4.3 Filtriergeräte	115	3.1.1	Mischung als entropischer Prozeß .. 130
2.4.4 Filterprüfungen	118	3.1.2	Beurteilung der Mischungsgüte 131
2.5 Trocknen	119	3.1.3	Entmischungen .. 133
2.5.1 Wasserdampf-Sorptionsisothermen und h_x -Diagramm	120		

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

Kapitel 6

Hilfsstoffe		163
1	Allgemeines	163
2	Anforderungen an Hilfsstoffe	163
3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe ..	164
3.1	Zucker und Zuckeralkohole	164
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe	166
3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	178
3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	184
3.5	Anorganische Hilfsstoffe	184
	Literatur	186

Kapitel 7

Biopharmazie			187	
1	Pharmakokinetische Grundlagen ...	187	4.2.1 Grundlagen und Methoden	204
1.1	LADME-Modell	187	4.2.2 Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit durch pharmazeutisch-technologische Faktoren	208
1.2	Kompartimente	188	4.2.3 Weitere Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit	215
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	190	5 Arzneiform und Nebenwirkungen ..	218
2	Zur Anatomie und Physiologie der Applikationsorte	193	6 In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freigabe – In-vitro/ In-vivo-Korrelationen	218
2.1	Der Gastrointestinaltrakt	194	6.1 Ziele und Aufgaben	218
2.1.1	Die Mundhöhle	194	6.2 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit	219
2.1.2	Magen, Dünn- und Dickdarm	194	6.2.1 Methoden und Geräte	219
2.1.3	Das Rektum	195	6.2.2 Probeentnahme	220
2.2	Die Vagina	196	6.2.3 Validierung	220
2.3	Das Auge	196	6.3 Auswertung der Ergebnisse	221
2.4	Die Nase	198	6.4 In-vitro/In-vivo-Korrelation	222
2.5	Die Lunge	198	6.5 Kritische Wertung der In-vitro-Auflösungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens	225
2.6	Das Ohr	198	Literatur	225
2.7	Die Haut	199		
2.8	Der parenterale Applikationsweg ...	201		
3	Der Resorptionsprozeß	201		
4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	202		
4.1	Definitionen	202		
4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit ..	203		

Kapitel 8

Flüssige Arzneiformen	227
1 Allgemeines, Definitionen	227
2 Entwicklungskriterien	227
3 Herstellungsverfahren	229
4 Nasentropfen	229
5 Ohrentropfen	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 Treibgas-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

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 pulsatilem Wirkstoff-Freigabe	376
6.2.1	Aufbau und Herstellung	373	7	Qualitätsprüfung	378
6.2.2	Einhüllungsformen, resistente 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
2 Rohstoffe	409
2.1 Cellulose	409
2.2 Polymere	410
2.3 Zwischenprodukte	411
3 Wundauflagen	412
3.1 Ausgangsmaterialien	413
3.2 Wichtige Typen von Wundauflagen	413
4 Watten	414
5 Fixierverbandstoffe	415
5.1 Binden	415
5.2 Schlauch-, Stül- und Netzverbände	416
5.3 Pflaster	416
5.4 Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	418
Literatur	421

Kapitel 21

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

Kapitel 22

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

Kapitel 23

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

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