

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen XVI

Kapitel 1

Einführung in die Entwicklung von Arzneimitteln, Medizinprodukten und in die Qualitätssicherung

1	Definitionen, Richtlinien und Entwicklung	1	2	Qualitätssicherung	4
---	---	---	---	--------------------------	---

Kapitel 2

Statistische Methoden zur Planung und Auswertung

1	Fehlerrechnung	7	3.2	Erstellen von Hypothesen	15
2	Normal- bzw. Gauß-Verteilung	8	3.3	Fehler 1. und 2. Art	16
2.1	Klasseneinteilung und graphische Darstellung	8	3.4	Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test)	16
2.2	Normalverteilte Messwerte	9	3.5	Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	17
2.3	Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	9	4	Bioäquivalenz-Prüfungen	19
2.4	Prüfung auf Normalverteilung	10	5	Inprozess-Kontrolle	19
2.5	Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert	11	6	Endprüfungen	21
2.6	Lineare Regression und Korrelation	11	6.1	Prüfung nach Variablen	21
2.7	Statistische Versuchsplanung	12	6.2	Prüfung nach Attributen	21
3	Statistische Prüfverfahren	14	6.3	Produzenten- und Konsumentenrisiko	22
3.1	Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	14	6.4	Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	22

Kapitel 3

Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften

1	Kinetik, Allgemeines	25	1.1.3	Vergleich der Geschwindigkeiten von Reaktionen nullter, 1. und 2. Ordnung	31
1.1	Lineare Kinetik	25	1.2	Nichtlineare Kinetik	31
1.1.1	Reaktionsordnung und -molekularität	25	1.3	Heterogene Reaktionen	33
1.1.2	Reaktionen verschiedener Ordnungen	26	2	Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	33
	Reaktionen 1. Ordnung	27			
	Reaktionen 2. Ordnung	29			
	Reaktionen nullter Ordnung	30			

Kapitel 4

Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen

1	Allgemeines, Definitionen	37	2.1.2	Idealviskosität	39
2	Einphasen-Systeme	38	2.1.3	Bestimmungsmethoden für die Viskosität idealviskoser Flüssigkeiten ..	40
2.1	Flüssigkeiten	38	2.1.4	Strukturviskosität	41
2.1.1	Mechanische Eigenschaften von Flüssigkeiten, Viskosität	39	2.1.5	Rheologische Untersuchungen strukturviskoser Flüssigkeiten	44

2.1.6	Strömungsarten	45	3.2.1	Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung	70
2.2	Feststoffe	45	3.2.2	Messtechniken	71
2.2.1	Innere Struktur	45	3.2.3	Benetzungswinkel	74
2.2.2	Spezielle Untersuchungsmethoden für Festkörper	49	3.2.4	Gewölbte Grenzflächen	76
2.2.3	Mechanische Eigenschaften von Festkörpern	50	4	Kolloide	76
2.2.4	Viskoelastizität	52	4.1	Allgemeines, Definitionen	76
2.3	Lösungen	53	4.2	Molekulkolloide	77
2.3.1	Definitionen	53	4.3	Assoziationskolloide	78
2.3.2	Konzentrationsangaben	53	4.3.1	Thermotrope Assoziationskolloide	78
2.3.3	Thermodynamik der Lösung	54	4.3.2	Lyotrope Assoziationskolloide	80
2.3.4	Löslichkeit	57		Mizellbildung	80
2.3.5	Diffusion	58	4.4	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme	85
2.3.6	Lösungsgeschwindigkeit	59	5	Disperse Mehrphasen-Systeme	88
2.3.7	Kolligative Eigenschaften	60	5.1	Allgemeines, Definitionen	88
2.3.8	Wasser als Lösungsmittel	63	5.2	Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	89
2.3.9	Lösungsvermittlungen	64	5.3	Sedimentation und Aufrahmung	92
3	Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	64	5.4	Elektrostatische Erscheinungen	93
3.1	Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen	64	5.5	Koagulation	94
3.1.1	Phasenübergang flüssig/gasförmig	64	5.6	Emulsionen	96
3.1.2	Begrenzte Mischbarkeit von Flüssigkeiten	66	5.6.1	Allgemeines, Definitionen	96
3.1.3	Mischungslücke bei Feststoffen	69	5.6.2	Stabilisierung	97
3.2	Grenzflächenphänomene	70	5.6.3	Ermittlung der Phasenlage	99
			5.6.4	Herstellung	100
			5.7	Suspensionen	100

Kapitel 5

Verfahren und Grundoperationen		104
1	Allgemeines, Definitionen	104
2	Stofftrennung	105
2.1	Zerkleinern	105
2.2	Versprühen und Zerstäuben	109
2.3	Sieben	110
2.4	Sichten	111
2.5	Filtrieren	111
2.5.1	Filtriermethoden	111
2.5.2	Filbertypen und Filtermaterialien	114
2.5.3	Filtriergeräte	117
2.5.4	Filterprüfungen	120
2.6	Trocknen	121
2.6.1	Wasserdampf-Sorptionsisothermen und h, x -Diagramm	122
2.6.2	Trocknungsverlauf und Trocknungsabschnitte	126
2.6.3	Schrank- oder Hordentrockner	127
2.6.4	Vakuumtrockner	127
2.6.5	Wirbelschichttrockner und Wirbelschicht	128
2.6.6	Sprühtrockner	130
2.6.7	Gefriertrockner	130
3	Stoffvereinigung	133
3.1	Mischen	133
3.1.1	Mischung als entropischer Prozess	133
3.1.2	Beurteilung der Mischungsgüte	134
3.1.3	Entmischungen	135
3.1.4	Geordnete Mischungen	136
3.1.5	Mechanismen des Mischprozesses	137
3.1.6	Volumenkontraktion beim Mischen	137
3.1.7	Mischgeräte	137
3.2	Rühren	139
4	Wasseraufbereitung	139
4.1	Trinkwasser	139
4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	140
4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung	140

4.3.1	Anlagen zur Enthärtung und Demineralisierung von Wasser	141	5.2	Aseptische Herstellungsverfahren	153
4.3.2	Wasserreinigung mit Hilfe von Membranen	143	6	Desinfektion	154
4.3.3	Anlagen zur Destillation von Wasser	144	7	Konservierung und mikrobielle Reinheit	157
4.3.4	Entfernung organischer Verunreinigungen	146	7.1	Mikrobielle Reinheit	157
4.3.5	Zusätzliche Maßnahmen zur Verminderung der Keimzahl	146	7.2	Konservierungsmittel	157
5	Sterilität und Sterilisation	147	7.3	Qualitätskontrollen	160
5.1	Sterilisationsverfahren	147	8	Steuerungs- und Regelungstechnik ..	160
5.1.1	Definitionen und Grundlagen	147	8.1	Grundlagen, Allgemeines	160
5.1.2	Die Sterilisationsverfahren der Pharmakopöen	149	8.2	Steuerung	160
			8.3	Regelung	162

Kapitel 6

Hilfsstoffe			166	
1	Allgemeines	166	Synthetische und halbsynthetische makromolekulare Hilfsstoffe	175
2	Anforderungen an Hilfsstoffe	167	Gelatine	181
			3.3 Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	182
3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe ..	167	3.4 Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	188
3.1	Zucker und Zuckeralkohole	167	3.5 Anorganische Hilfsstoffe	188
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe	169		
	Oligo- und Polysaccharide	172		

Kapitel 7

Biopharmazie			192	
1	Pharmakokinetische Grundlagen ...	192	4.2.1 Grundlagen und Methoden	210
1.1	LADME-Modell	192	4.2.2 Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit durch pharmazeutisch-technologische Faktoren	214
1.2	Kompartimente	193	4.2.3 Weitere Beeinflussungsmöglichkeiten der Bioverfügbarkeit	221
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	196	5 Arzneiform und Nebenwirkungen ..	224
2	Zur Anatomie und Physiologie der Applikationsorte	198	6 In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung – In-vitro/In-vivo-Korrelationen	224
2.1	Der Gastrointestinaltrakt	198	6.1 Ziele und Aufgaben	224
2.1.1	Die Mundhöhle	198	6.2 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit	225
2.1.2	Magen, Dünn- und Dickdarm	199	6.2.1 Methoden und Geräte	225
2.1.3	Das Rektum	200	6.2.2 Probeentnahme	226
2.2	Die Vagina und der Uterus	201	6.2.3 Validierung	226
2.3	Das Auge	201	6.3 Auswertung der Ergebnisse	227
2.4	Die Nase	203	6.4 In-vitro/In-vivo-Korrelation	228
2.5	Die Lunge	203	6.5 Kritische Wertung der In-vitro-Auflösungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens	231
2.6	Das Ohr	204		
2.7	Die Haut	204		
2.8	Der parenterale Applikationsweg ...	205		
3	Der Resorptionsprozess	207		
4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	207		
4.1	Definitionen	207		
4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit ..	208		

Kapitel 8

Flüssige Arzneiformen	233
1 Allgemeines, Definitionen	233
2 Entwicklungskriterien	233
3 Herstellungsverfahren	235
4 Zubereitungen für die Nase	235
5 Zubereitungen für das Ohr	236
6 Hämodialyselösungen, Hämofiltrationslösungen	236
7 Sirupe	236
8 Biopharmazeutische Probleme	236
9 Qualitätsprüfung	236

Kapitel 9

Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe	238
1 Allgemeines, Definitionen	238
2 Herstellung von Parenteralia	238
3 Behältnisse	244
4 Biopharmazeutische Probleme	245
5 Qualitätsprüfung	245
6 Radioaktive Arzneimittel, Röntgen- und Magnetresonanz-Diagnostika	248
7 Blutzubereitungen, Plasmaersatzmittel	248
8 Sera und Impfstoffe	251

Kapitel 10

Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	254
1 Allgemeines, Definitionen	254
2 Biopharmazeutische Probleme	254
3 Anforderungen an Augenarzneien	255
4 Allgemeine Herstellungsverfahren	257
5 Spezielle Darreichungsformen	259
6 Behältnisse	261
7 Qualitätsprüfung	262

Kapitel 11

Inhalationen, Aerosole	263
1 Allgemeines, Definitionen	263
2 Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren	263
2.1 Treibgase	264
2.2 Abfüllen von Aerosolzubereitungen	267
3 Pulver-Inhalatoren	268
4 Inhalatoren mit Zerstäuber	269
5 Biopharmazeutische Probleme	270
6 Prüfung von Druckgas-aerosolen, Pulverinhalatoren und Verneblern	271

Kapitel 12

Halbfeste Arzneiformen	273
1 Allgemeines, Definitionen	273
2 Hydrophobe Salben	275
2.1 Kohlenwasserstoff-Grundlagen	275
2.2 Triglycerid-Grundlagen	278
3 Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben)	279
4 Wasseraufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)	280
4.1 W/O-Absorptionsgrundlagen	280
4.2 O/W-Absorptionsgrundlagen	281
5 Cremes, wasserhaltige Salben	283
6 Gele	285
7 Pasten	286
8 Herstellung von Salben, Cremes, Pasten und Hydrogelen	286
9 Biopharmazeutische Probleme	287
10 Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	289

Kapitel 13

Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung

1	Allgemeines, Definitionen	291	3	Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	2
2	Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula	293	4	Biopharmazeutische Probleme	294
			5	Qualitätsprüfungen	295

Kapitel 14

Feste Arzneiformen

1	Allgemeines, Definitionen, feste Arzneiformen als disperse Systeme .	298	4.3	Tablettengrößen und Tablettenmassen	322
2	Pulver	298	4.4	Tablettenmaschinen	322
2.1	Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	300	4.5	Herstellung von Tabletten	326
2.1.1	Fließeigenschaften	300	4.5.1	Bindung in Tabletten	327
2.1.2	Partikelgröße und Partikelgrößenverteilung	300	4.5.2	Verfolgung des Druckverlaufs bei der Herstellung von Tabletten	328
2.1.3	Partikelform	305	4.5.3	Dispersität von festen Arzneiformen	332
2.1.4	Dichte	306	5	Überzogene feste Arzneiformen	334
2.1.5	Spezifische Oberfläche	308	5.1	Überzüge mit Zucker	334
2.1.6	Wassergehalt	310	5.2	Überziehen mit Polymeren	336
2.2	Pulverförmige Arzneizubereitungen	310	5.3	Geräte zum Überziehen	341
3	Granulate	311	6	Kapseln	344
3.1	Granuliertechiken und Granulatherstellung	311	6.1	Hartgelatine-kapseln	345
3.2	Bindung in Granulaten	316	6.2	Weichgelatine-kapseln	350
4	Tabletten	319	6.3	Nachbehandlung von Gelatine-kapseln	355
4.1	Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	319	7	Biopharmazeutische Probleme	355
4.2	Basisrezepturen für Tabletten	319	8	Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	356

Kapitel 15

Mikropartikeln, Nanopartikeln und Liposomen als partikuläre Wirkstoffträgersysteme ..

1	Allgemeines, Definitionen	361	3.1	Herstellung von Liposomen	364
2	Mikrokapseln, Mikrosphärulen, Nanokapseln, Nanosphärulen	361	3.2	Einschluss der Wirkstoffe	365
2.1	Herstellungsverfahren	362	3.3	Stabilität liposomaler Präparate	366
2.2	Praktische Verwendung	364	3.4	Praktische Verwendung	366
3	Liposomen	364	4	Biopharmazeutische Aspekte	366
			5	Qualitätsprüfung	368

Kapitel 16

Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung –

Retard- und Depotarzneiformen

1	Allgemeines, Definitionen	370	4	Wirkstoffkriterien	372
2	Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	371	5	Verlängerung der Wirkungsdauer von Wirkstoffen	373
3	Biopharmazeutische Grundlagen ...	371	5.1	Einfluss von Applikationsort und -art	373

5.2	Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten	374	6.2.4	Mehrschichtentabletten, Mantel-tabletten	384
5.3	Chemische Veränderung des Wirkstoffes	374	6.2.5	Retard-Pellets	384
5.4	Galenische Maßnahmen	374	6.2.6	Depot-Weichgelatine-Kapseln	385
6	Arznei- bzw. Darreichungsformen und ihre Herstellung	379	6.3	Osmotische Systeme	385
6.1	Depot-Parenteralia	379	6.3.1	Prinzip der Osmotischen Pumpe	385
6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung	382	6.3.2	Orales Osmotisches System (OROS)	385
6.2.1	Aufbau und Herstellung	382	6.4	Implantierbare Infusionspumpen ...	387
6.2.2	Überzugsformen, magensaftresistente Überzüge	383	6.5	Externe, tragbare Infusionspumpen .	387
6.2.3	Einbettungsformen	383	6.6	Darreichungsformen mit pulsatiler Wirkstoff-Freisetzung	387
			7	Qualitätsprüfung	389

Kapitel 17

Wirkstoffhaltige Pflaster		391
1	Allgemeines, Definitionen	391
2	Wirkstoffhaltige Pflaster zur lokalen Therapie	391
3	Therapeutische Systeme	392
3.1	Therapeutische Systeme zur lokalen Therapie der Haut	392
3.2	Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)	393

Kapitel 18

Pflanzliche Arzneizubereitungen		397
1	Allgemeines, Definitionen	397
2	Arzneizubereitungen aus Frischpflanzen	398
3	Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen	400
3.1	Ganzdrogen	400
3.2	Zerkleinerte Drogen	400
3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen	402
3.3.1	Extraktionsmittel	402
3.3.2	Extraktionsverfahren und Extraktionsprodukte	404
3.3.3	Beschreibung der Extraktionsverfahren	406
4	Qualitätsprüfung	410

Kapitel 19

Homöopathische Zubereitungen und Darreichungsformen		413
1	Was sind homöopathische Arzneimittel?	413
2	Homöopathische Arzneigrundstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	414
3	Zubereitungen und Darreichungsformen	414
4	Herstellungsvorschriften	415
5	Lagerung/Haltbarkeit/Verwendbarkeit	419

Kapitel 20

Verbandstoffe als Medizinprodukte	421
1 Allgemeines, Definitionen	421
2 Rohstoffe	421
2.1 Cellulose	421
2.2 Polymere	422
2.3 Zwischenprodukte	423
3 Wundauflagen	424
3.1 Ausgangsmaterialien	425
3.2 Wichtige Typen von Wundauflagen	425
3.2.1 Inaktive Wundauflagen	425
3.2.2 Interaktive (hydroaktive) Wundauflagen	426
4 Fixierverbandstoffe	427
4.1 Binden	427
4.2 Schlauch-, Stül- und Netzverbände	427
4.3 Pflaster	428
4.4 Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	429
5 Chirurgisches Nahtmaterial	431

Kapitel 21

Primärpackmittel	434
1 Allgemeines, Definitionen	434
2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	435
2.1 Glas	435
2.2 Kunststoffe, Polymere	439
2.3 Metalle	441
2.4 Porzellan und glasiertes Steingut	442
3 Spezielle Primärpackmittel	442
4 Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	443
5 Qualitätssicherung bei Packmitteln	443

Kapitel 22

Kompatibilität und Stabilität	444
1 Allgemeines, Definitionen	444
1.1 Kompatibilität und Inkompatibilität	444
1.2 Stabilität und Instabilität	445
2 Ursachen von Inkompatibilitäten	446
2.1 Chemische Ursachen	446
2.2 Physikalische Ursachen	448
3 Ursachen von Instabilitäten	448
3.1 Chemische Ursachen	449
3.2 Physikalische Ursachen	449
3.3 Mikrobiologische Ursachen	451
4 Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	451
4.1 Klimazonen	451
4.2 Kinetische Durchschnittstemperatur	452
4.3 Relative Luftfeuchte	452
5 Ermittlung der Haltbarkeit	452
5.1 Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit	452
5.1.1 Normale Lagerungsbedingungen	453
5.1.2 Kurzzeitversuche bei erhöhter Belastung	453
5.2 Praktische Stabilitätsprüfung	454
5.2.1 Analytische Voraussetzungen	455
5.2.2 Langzeitprüfung	455
5.2.3 Beschleunigte Prüfung	455
5.3 Folgestabilität	456
6 Gegenmaßnahmen	456
6.1 Vermeiden von Inkompatibilitäten	456
6.2 Stabilisierung	457
6.2.1 Hydrolysen	457
6.2.2 Oxidationen	458
6.2.3 Physikalische Veränderungen	458

Kapitel 23

Arzneiformen der Zukunft	460
1 Entwicklungstendenzen	460
2 Organspezifischer Wirkstofftransport – Drug-Targeting	460
3 Darreichungsformen für Peptide und Proteine	463
4 Weiterentwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung	464
5 Optimierung vorhandener Darreichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege	464
Sachregister	467