

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 12. Auflage	V	Verzeichnis der Arzneibuchkästen	XIX
Vorwort zur 1. Auflage (gekürzt)	VII	Abkürzungsverzeichnis	XXIII

A ARZNEIFORMEN

1 Die Arzneiform als Applikations-system	3	1.1 Allgemeine Grundlagen	3
		1.2 Good Manufacturing Practice (GMP)	5

B ALLGEMEINE UND TECHNOLOGISCHE GRUNDLAGEN UND GRUNDOPERATIONEN

2 Technologische Grundoperationen	13	3.3 Teilchengröße	47
2.1 Zerkleinern	13	3.3.1 Korngrößen und Korngrößenverteilung	47
2.1.1 Allgemeines	13	3.3.2 Probenahme	51
2.1.2 Mechanismen der Zerkleinerung	13	3.3.3 Messmethoden	51
2.1.3 Arten der Zerkleinerung	13	3.3.4 Aerodynamische Beurteilung von Aerosolen	59
2.1.4 Probleme bei der Zerkleinerung	14	3.3.5 Funktionsweise von Zyklonen	60
2.1.5 Geräte zur Zerkleinerung	14	3.4 Oberflächenmessmethoden	61
2.2 Mischen	17	3.4.1 Bestimmung der spezifischen Oberfläche aus der Partikelgrößenverteilung	62
2.2.1 Allgemeines	17	3.4.2 Bestimmung der spezifischen Oberfläche durch Permeabilitätsverfahren	62
2.2.2 Flüssigkeitsmischer	19	3.4.3 Bestimmung der Oberfläche mit Hilfe der Gasadsorption	63
2.2.3 Mischer für feste Stoffe	20	3.5 Dichte	66
2.3 Trennen	22	3.5.1 Dichte von Flüssigkeiten	67
2.3.1 Filtrieren	22	3.5.2 Dichte von Feststoffen	67
2.3.2 Zentrifugieren	28	3.6 Relative und absolute Feuchte	69
2.4 Trocknen	28	3.6.1 Wasserdampf-Luft-Gemische	69
2.4.1 Allgemeines	28	3.6.2 Bestimmung der relativen Feuchte – Hygrometrie	72
2.4.2 Trocknungsverlauf	29	3.6.3 Wassergehalt von Feststoffen	73
2.4.3 Trocknungsverfahren	29	3.7 Löslichkeit	75
3 Physikalische und physikalisch-chemische Grundlagen der Arzneiformung	34	3.7.1 Allgemeines	75
3.1 Die Arzneiform als disperses System	34	3.7.2 Elementare Prozesse beim Lösungsvorgang	75
3.1.1 Allgemeines	34	3.7.3 Abhängigkeit der Löslichkeit von der Temperatur	78
3.1.2 Molekulardisperse Systeme	36	3.7.4 Abhängigkeit der Löslichkeit schwacher Elektrolyte vom pH-Wert	79
3.1.3 Kolloiddisperse Systeme	36	3.7.5 Abhängigkeit der Löslichkeit von der Zustandsform und Partikelgröße	79
3.1.4 Grobdisperse Systeme	38	3.7.6 Lösungsmittleigenschaften von Wasser	81
3.2 Pharmazeutische Feststoffe	38	3.7.7 Maßnahmen zur Erhöhung der Löslichkeit	82
3.2.1 Kristallinität	38		
3.2.2 Amorphe Feststoffe	41		
3.2.3 Charakterisierungsmethoden	41		
3.2.4 Kristallisation	43		
3.2.5 Mischungen im festen Zustand	44		
3.2.6 Mechanisches Verhalten von Feststoffen	45		

3.8	Lösungsgeschwindigkeit	89	5.2	Anorganische Hilfsstoffe	135
3.8.1	Allgemeines	89	5.2.1	Wasser	135
3.8.2	Gesetzmäßigkeiten	89	5.2.2	Pharmazeutische Wasserqualitäten, Herstellung	136
3.8.3	Maßnahmen zur Erhöhung der Lösungsgeschwindigkeit	90	5.2.3	Salze anorganischer Säuren	143
3.9	Grenzflächenphänomene	92	5.2.4	Oxide	144
3.9.1	Grenzflächenspannung, Oberflächenspannung	92	5.2.5	Silikate	145
3.9.2	Benetzung	94	5.3	Organische Hilfsstoffe	146
3.9.3	Methoden zur Untersuchung von Grenzflächenphänomenen	96	5.3.1	Organische Lösungsmittel	146
3.10	Rheologie	100	5.3.2	Organische Säuren und Basen sowie ihre Salze	147
3.10.1	Idealviskoses Fließverhalten	100	5.3.3	Zucker und Zuckeralkohole	148
3.10.2	Scherbelastungsabhängiges Fließverhalten	102	5.3.4	Makromolekulare Hilfsstoffe	151
3.10.3	Messgeräte und -methoden	104	5.3.5	Lipide	167
4	Sterilisation von Arzneiformen		5.3.6	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	176
	Verfahren zur Verminderung der Keimzahl	109	5.4	Chemisch heterogene Substanzgruppen mit speziellen Aufgaben	186
4.1	Allgemeines	109	5.4.1	Farbstoffe und -pigmente	186
4.2	Verfahren	111	5.4.2	Konservierungsmittel	190
4.2.1	Allgemeines	111	5.4.3	Antioxidanzien	194
4.2.2	Berechnung und Bewertung der Wirksamkeit von Sterilisationsverfahren	112	6	Grundlagen der Wahrscheinlichkeitsrechnung und Statistik	197
4.2.3	Validierung und Kontrolle von Sterilisationsverfahren	113	6.1	Rechnen mit Wahrscheinlichkeiten	197
4.2.4	Dampfsterilisation	114	6.1.1	Definition der Wahrscheinlichkeit	197
4.2.5	Sterilisation durch trockene Hitze	119	6.1.2	Addition von Wahrscheinlichkeiten	198
4.2.6	Strahlensterilisation	121	6.1.3	Multiplikation von Wahrscheinlichkeiten	199
4.2.7	Sterilisation mit mikrobiziden Gasen und Dämpfen	121	6.2	Wahrscheinlichkeitsverteilungen	201
4.2.8	Entkeimungsfiltration	123	6.2.1	Die Binomialverteilung	202
4.3	Aseptisches Arbeiten	125	6.2.2	Die hypergeometrische Verteilung	203
4.3.1	Allgemeines	125	6.2.3	Die Poissonverteilung	204
4.3.2	Räumliche und apparative Voraussetzungen	125	6.2.4	Die Normalverteilung	205
4.3.3	Personalhygiene	127	6.3	Stichproben	207
4.3.4	Laminarstromprinzip	127	6.3.1	Kenngößen von Stichproben	207
4.4	Prüfungen auf Sterilität und mikrobielle Verunreinigungen	128	6.3.2	Verteilung von Stichproben	209
4.4.1	Allgemeines	128	6.4	Funktionen von Zufallsvariablen	212
4.4.2	Prüfung auf Sterilität	128	6.4.1	Einführendes Beispiel	212
4.4.3	Prüfung auf mikrobielle Verunreinigung bei nichtsterilen Produkten	130	6.4.2	Funktionen einer Zufallsvariablen	213
5	Grund- und Hilfsstoffe in der Arzneiformung	133	6.4.3	Funktionen mehrerer Zufallsvariablen	215
5.1	Allgemeines, Anforderungen	133	6.4.4	Das Fehlerfortpflanzungsgesetz	216
			6.5	Statistische Tests	218
			6.5.1	Beispiel für einen Gauß-Test	218
			6.5.2	Der t-Test	221
			6.6	Lineare Regression	224

7	Grundlagen der Biopharmazie (Arzneiform – Arzneimittelwirkung)	227	7.4.2	Erfassung der Wirkstoffkonzentration in Körperflüssigkeiten	238
7.1	Generelle Betrachtungen zur Biopharmazie	227	7.4.3	Erfassung pharmakologischer oder therapeutischer Effekte	241
7.1.1	Biopharmazie	231	7.5	Bioäquivalenz	241
7.1.2	Pharmakokinetik	231	7.6	Resorption von Wirkstoffen	242
7.2	Pharmazeutische Verfügbarkeit	231	7.6.1	Resorptionsmechanismen	242
7.2.1	Versuchsanordnungen, Bewertung	231	7.6.2	Verteilungsbilanz, biologische Halbwertszeit	245
7.2.2	Ergebnisdarstellung	233	7.6.3	Pharmakokinetische Kompartimentmodelle	246
7.3	Mathematische Formulierungen und Modellsysteme	234	7.6.4	Das Clearancekonzept	247
7.3.1	Biokinetische Modelle – Pharmakokinetik	234	7.6.5	Diffusionskoeffizient	248
7.3.2	Applikation einer einfachen Dosis	235	7.7	Freisetzungs- und resorptionsbeeinflussende Faktoren	249
7.3.3	Applikation einer Depotdosis	236	7.7.1	Applikationsform und Applikationsort	249
7.3.4	Applikation einer idealen peroralen Depotarzneiform (sustained release dosage form)	237	7.7.2	Physikalisch-chemische Eigenschaften des Wirkstoffs	250
7.3.5	Berechnung von Initial-, Erhaltungs- und Totaldosis	237	7.7.3	Hilfsstoffe	255
7.4	Bioverfügbarkeit	238	7.7.4	Herstellungstechnologie	256
7.4.1	Definition	238			

C FESTE ARZNEIFORMEN

8	Pulver und Granulate	259	8.6	Prüfung von Pulvern und Granulaten	272
8.1	Allgemeines und Definitionen	259	8.6.1	Schütt- und Stampfdichte	272
8.2	Pulver und Granulate als Arzneiform	260	8.6.2	Fließ- und Rieselfähigkeit	274
8.2.1	Pulver zur kutanen Anwendung (Puder)	260	8.6.3	Abriebfestigkeit von Granulaten	275
8.2.2	Pulver und Granulate zum Einnehmen	261	8.6.4	Spezielle Prüfungen von Pudern	275
8.2.3	Andere	262	9	Tabletten	278
8.3	Herstellung von pulverförmigen Wirkstoffen und Pulvern	262	9.1	Allgemeines	278
8.4	Granulierung	263	9.2	Hilfsstoffe zur Tablettierung	278
8.4.1	Allgemeines	263	9.2.1	Allgemeines	278
8.4.2	Abbauende Feuchtgranulierung	263	9.2.2	Füllmittel	278
8.4.3	Trockengranulierung	265	9.2.3	Bindemittel	279
8.4.4	Schmelzgranulierung	266	9.2.4	Fließregulierungsmittel	279
8.4.5	Aufbaugranulierung	266	9.2.5	Gleit- und Schmiermittel	281
8.4.6	Pellets	269	9.2.6	Zerfallsmittel	281
8.4.7	Bindungsmechanismen in Granulaten	269	9.2.7	Feuchthaltemittel	282
8.5	Fließverhalten von Schüttgütern	270	9.2.8	Adsorptionsmittel	282
8.5.1	Bedeutung und Einflussgrößen	270	9.2.9	Gegensprengmittel	282
8.5.2	Möglichkeiten zur Verbesserung des Fließverhaltens von Haufwerken	271	9.3	Direkttablettierung	282
8.5.3	Massen- und Kernfluss	271	9.3.1	Allgemeines	282
			9.3.2	Trockenbindemittel	283
			9.4	Granulierung	284

9.5	Komprimierung	284	10.4.5	Fehlerhafte Dragees	307
9.5.1	Komprimiervorgang	284	10.4.6	Schnelldragierung	308
9.5.2	Tablettenpressen	284	10.5	Befilmung von Tabletten	308
9.5.3	Physikalische Vorgänge bei der Kompression	288	10.5.1	Allgemeines	308
9.5.4	Abschnitte und Energie des Tablettier- vorganges	288	10.5.2	Schichtdicke	308
9.6	Komplikationen bei der Tablettierung	289	10.5.3	Überzugsmaterialien	309
9.6.1	Allgemeines	289	10.5.4	Weichmacher	311
9.6.2	Knallen der Maschine	290	10.5.5	Farbstoffe und -pigmente	312
9.6.3	Kleben an den Stempeln	290	10.6	Techniken des Überziehens von Formlingen	312
9.6.4	Deckeln	290	10.6.1	Kesselfilmlackierung	312
9.6.5	Ungenügende Festigkeit	290	10.6.2	Tauchrohrverfahren, Tauchschwert- verfahren	313
9.6.6	Ungenügender Zerfall	290	10.6.3	Trommelcoating (Accela-cota®)-Verfahren	313
9.6.7	Dosierungsschwankungen	290	10.6.4	Wirbelschichtverfahren (Luftsuspensionsverfahren)	314
9.6.8	Ungenügende Pflege der Tablettier- werkzeuge	290	10.7	Prüfung	315
9.7	Hinweise zu speziellen Tablettentypen und wirkstoffhaltigen Kaugummis	291	10.7.1	Kerne	315
9.7.1	Kautabletten	291	10.7.2	Überzogene Tabletten	315
9.7.2	Sublingual- und Buccaltabletten	291	11	Kapseln	316
9.7.3	In der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten	291	11.1	Allgemeines	316
9.7.4	Vaginaltabletten	291	11.2	Hartgelatinekapseln	317
9.7.5	Wirkstoffhaltige Kaugummis	291	11.2.1	Herstellung der Leerkapseln	317
9.8	Physikalische Prüfung von Tabletten	292	11.2.2	Füllgut	318
9.8.1	Allgemeines	292	11.2.3	Füllen und Verschließen	319
9.8.2	Gleichförmigkeit der Masse und des Gehalts	292	11.3	Weichgelatinekapseln	320
9.8.3	Mechanische Festigkeit	292	11.3.1	Applikationsformen und Füllgut	320
9.8.4	Zerfall	296	11.3.2	Herstellung	320
9.9	(Bio)pharmazeutische Prüfung von Tabletten	297	11.4	Nachbehandlung von Kapseln	323
9.9.1	Wirkstofffreisetzung und -auflösung	297	11.5	Prüfung	323
9.9.2	Resorptionsmodelle	299	12	Perorale Depotarzneiformen	324
9.9.3	Verteilungsmodelle	300	12.1	Allgemeines	324
9.10	Abschließende Betrachtungen	302	12.2	Möglichkeiten der Wirkungsverlängerung	326
10	Überzogene Arzneiformen	303	12.3	Definitionen	327
10.1	Allgemeines	303	12.4	Herstellungsverfahren	328
10.2	Gründe für die Herstellung von überzogenen Arzneiformen	303	12.4.1	Umhüllungsverfahren	328
10.3	Ausgangsmaterial	304	12.4.2	Einbettungsverfahren	329
10.4	Zuckerdragierung	304	12.4.3	Überzugsverfahren	329
10.4.1	Allgemeines	304	12.4.4	Gerüstverfahren	329
10.4.2	Dragierkessel	304	12.5	Spezielle Formlinge	329
10.4.3	Dragiervorgang	304	12.5.1	Manteltabletten	329
10.4.4	Physikalische Vorgänge bei der Dragierung	306	12.5.2	Mehrschichttabletten	330
			12.5.3	Mischgranulattabletten	331
			12.5.4	Duplextabletten	331

12.6	Prinzipien der Freisetzungsteuerung	331	13.5	Das Zäpfchen als disperses System	344
12.6.1	Langsame Wirkstoffauflösung	331	13.5.1	Suspensionszäpfchen	344
12.6.2	Errichtung von Diffusionsbarrieren	331	13.5.2	Lösungszäpfchen	345
12.6.3	Perorale Therapeutische Systeme	334	13.6	Dosiermethoden	345
12.6.4	Weitere Retardformen	335	13.6.1	Dosierung unter Verwendung von Verdrängungsfaktoren	345
12.6.5	Wirkstofffreisetzung durch Diffusion aus festen Körpern	336	13.6.2	Volumendosiermethoden	346
12.7	Prüfung	337	13.7	Herstellungs- und Verpackungsverfahren	347
12.7.1	Methoden zur Simulation der pH-Wert-Veränderungen	337	13.8	Weitere rektale Arzneiformen	348
12.7.2	Akzeptanzkriterien für die Freisetzung aus festen peroralen Depotpräparaten	338	13.9	Biopharmazeutische Aspekte	349
12.7.3	Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzprüfung	338	13.9.1	Physiologische Verhältnisse im Rektum und ihr Einfluss auf die Bioverfügbarkeit	349
13	Rectalia	340	13.9.2	Hinweise zur Verfügbarkeitsbeeinflussung	349
13.1	Allgemeines	340	13.9.3	Erfassung der <i>in-vitro</i> -Wirkstofffreisetzung	350
13.2	Anforderungen an Suppositorienmassen und Suppositorien	340	13.10	Prüfung	351
13.3	Suppositorienmassen	341	13.10.1	Gleichförmigkeit einzeldosierter Arzneiformen	351
13.3.1	Fette und fettartige Massen	341	13.10.2	Zerfalls- und Erweichungszeit	351
13.3.2	Wasserlösliche hochschmelzende Massen (Macrogole)	342	13.10.3	Druck- und Bruchfestigkeit	352
13.3.3	Wasserlösliche elastische Massen (Glycerol-Gelatine)	342	14	Vaginale Arzneiformen und Arzneiformen zum Einführen in Körperhöhlen	354
13.4	Formulierung und Herstellung	343	14.1	Vaginale Arzneiformen	354
13.4.1	Gießverfahren	343	14.1.1	Allgemeines	354
13.4.2	Pressverfahren	344	14.1.2	Zubereitungen zur lokalen Anwendung	354
13.4.3	Hinweise zur Verarbeitung bestimmter Wirkstoffe	344	14.1.3	Intravaginale und intrauterine therapeutische Systeme	355
			14.2	Arzneistifte und -stäbchen	356

D HALBFESTE ARZNEIFORMEN

15	Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung	359	15.4.2	Halbfeste Zubereitungen mit suspendierten Wirkstoffen	382
15.1	Allgemeines	359	15.4.3	Halbfeste Zubereitungen mit gelösten Wirkstoffen	383
15.2	Anforderungen an streichfähige Dermatika	360	15.4.4	Herstellung im Rezepturmaßstab	384
15.3	Einteilung und Aufbau von halbfesten Zubereitungen	361	15.4.5	Herstellung im industriellen Maßstab	385
15.3.1	Salben	362	15.5	Verpackung, Haltbarkeit, Lagerung	388
15.3.2	Cremes	367	15.6	Biopharmazeutische Aspekte	389
15.3.3	Gele	371	15.6.1	Haut und ihr Einfluss auf die Arzneistoffaufnahme	389
15.3.4	Pasten	378	15.6.2	Anwendungsbereiche und Vehikeleffekte wirkstofffreier Dermatika	393
15.3.5	Umschlagpasten	379	15.6.3	Penetrationsverbesserung	393
15.4	Herstellungstechnologie	381	15.6.4	Biopharmazeutische Charakterisierung von Dermatika	397
15.4.1	Allgemeines	381			

15.7	Prüfung halbfester Zubereitungen.....	400	16	Pflaster.....	411
15.7.1	Inprozesskontrollen	401	16.1	Allgemeines	411
15.7.2	Makroskopisches Erscheinungsbild, organoleptische Prüfungen.....	401	16.2	Aufbau	411
15.7.3	Rheologische Eigenschaften	401	16.2.1	Klebmasse	411
15.7.4	Partikelgröße	403	16.2.2	Trägerstoffe	412
15.7.5	Thermoresistenz	403	16.2.3	Abdeckschicht.....	412
15.7.6	Phasenlage	404	16.3	Wirkstoffhaltige Pflaster und kutane Pflaster	412
15.7.7	Wasseraufnahmefähigkeit	404	16.4	Transdermale Pflaster.....	413
15.7.8	Wassergehalt	404	16.4.1	Allgemeines	413
15.7.9	Weitere Prüfungen	404	16.4.2	Membransysteme.....	413
15.8	Spezielle halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung	405	16.4.3	Matrixsysteme.....	414
15.8.1	Hautschutzmittel	405	16.4.4	Mikroreservoirsysteme.....	415
15.8.2	Sonnenschutzmittel.....	406	16.5	Haltbarkeit und Lagerung	416
15.9	Anforderungen an halbfeste Zubereitun- gen für die nicht-dermale Anwendung...	409	16.6	Prüfung	416
15.9.1	Halbfeste Zubereitungen zur Anwendung am Auge	409			

E FLÜSSIGE ARZNEIFORMEN

17	Lösungen.....	421	18.4.4	Wirkungsweise von Emulgatoren	434
17.1	Arzneiformen	421	18.4.5	Gemischte Emulgatorsysteme, Komplex- emulgatoren.....	436
17.1.1	Mischungen.....	423	18.4.6	Stabilisierung mit einer dritten Phase	437
17.2	Herstellung.....	423	18.4.7	Stabilisierung durch Quasiemulgatoren	437
17.3	Abgabebehältnisse und Dosierung	424	18.5	Phasenlage von Emulsionen	437
17.4	Biopharmazeutische Aspekte	425	18.5.1	Phaseninversion, Phaseninversions- temperatur.....	438
17.5	Prüfung	425	18.6	Chemische und mikrobielle Stabilität.....	439
17.6	Flüssige Zubereitungen zur nasalen Anwendung.....	426	18.7	Herstellungstechnologie	440
17.7	Flüssige Zubereitungen zur Anwendung am Ohr	426	18.7.1	Suspensionsmethode („kontinentale Methode“).....	440
18	Emulsionen	427	18.7.2	Lösungsmethode („englische Methode“) ...	440
18.1	Allgemeines.....	427	18.7.3	Emulgiergeräte	440
18.2	Emulsionstypen	427	18.8	Prüfung	441
18.3	Instabilitätsphänomene und Stabilisierungsprinzipien	428	18.8.1	Teilchengröße, Dispersitätsgrad.....	441
18.3.1	Instabilität von Emulsionen	428	18.8.2	Aufrahmen, Koaleszenz	441
18.4	Tenside, Emulgatoren	429	18.8.3	Emulsionstyp	442
18.4.1	Definition, Charakteristika amphiphiler Verbindungen, Grenzflächenaktivität	429	19	Suspensionen	443
18.4.2	HLB-Wert.....	432	19.1	Allgemeines.....	443
18.4.3	„Erforderlicher“ HLB-Wert.....	434	19.2	Herstellungstechnologie	444
			19.3	Physikalisch-chemische Aspekte.....	444
			19.3.1	DLVO-Theorie	444
			19.3.2	Benetzbarkeit der dispersen Phase, Flotation	446

19.3.3	Tenside und Peptisatoren als Dispergiermittel.....	446	21.5	Suspensionen zur Injektion.....	476
19.3.4	Sedimentbildung.....	448	21.6	Parenterale Depotarzneiformen.....	476
19.4	Stabilisierung durch makromolekulare und viskositätserhöhende Zusätze	449	21.6.1	Chemische Methoden.....	477
19.5	Aufschüttelbarkeit des Sediments	450	21.6.2	Pharmazeutisch-technologische Methoden	477
19.6	Partikelgrößenwachstum durch Umlösungsvorgänge	450	21.7	Implantierbare Therapeutische Systeme ..	478
19.7	Prüfung	451	21.8	Therapeutische Systeme zur Infusions- therapie.....	479
19.7.1	Sedimentationsverhalten.....	451	21.9	Biopharmazeutische Aspekte	479
19.7.2	Teilchengrößen-, Dispersitäts- und weitere Prüfungen	451	21.10	Spezielle Infusions- und Injektions- lösungen.....	480
20	Mikro- und nanodisperse Systeme....	452	21.10.1	Ringer-Lösung	480
20.1	Allgemeines.....	452	21.10.2	Neutralisierende Lösungen	480
20.1.1	Gewebsspezifische Arzneistoffapplikation..	452	21.10.3	Zuckerlösungen	480
20.2	Liposomen.....	453	21.11	Lösungen zur Elektrolyttherapie	480
20.2.1	Aufbau und Zusammensetzung.....	453	21.11.1	Grundlagen der Elektrolytinfusionstherapie	480
20.2.2	Herstellung	453	21.11.2	Berechnung der Konzentration von Elektrolytlösungen	481
20.2.3	Anwendung.....	454	21.12	Blutzubereitungen	482
20.2.4	Ausblick	455	21.13	Plasmaersatzmittel und Plasmaexpander	483
20.3	Kolloidale Fettemulsionen	455	21.13.1	Allgemeines	483
20.3.1	Aufbau und Zusammensetzung.....	455	21.13.2	Gelatine	483
20.4	Mikroemulsionen.....	456	21.13.3	Dextran	483
20.5	Nanopartikel als Wirkstoffträger	456	21.13.4	Hydroxyethylstärke.....	484
20.6	Wirkstoff-Nanopartikel.....	458	21.14	Zubereitungen zur parenteralen Ernährung.....	484
20.7	Mikropartikuläre Systeme.....	459	21.14.1	Allgemeines	484
20.7.1	Mikrosphärulen	459	21.14.2	Kohlenhydrate	484
20.7.2	Mikrokapseln	460	21.14.3	Aminosäuren	485
21	Parenteralia	462	21.14.4	Fett.....	485
21.1	Allgemeines.....	462	21.14.5	Herstellung	485
21.2	Forderungen an Injektions- und Infusionslösungen.....	462	21.15	Radiopharmaka	486
21.3	Behältnisse und Vorrichtungen für die parenterale Applikation.....	464	21.15.1	Allgemeines	486
21.3.1	Ampullen.....	464	21.15.2	Herstellung	486
21.3.2	Nadelfreie Injektion.....	464	21.15.3	Konservierung.....	487
21.4	Herstellung von Lösungen	464	21.15.4	Prüfung.....	487
21.4.1	Lösungsmittel	464	21.16	Hämodialyse und Peritonealdialyse- Lösungen	487
21.4.2	Ansatz der Lösungen	465	21.17	Immunsera und Impfstoffe.....	488
21.4.3	Isotonische Lösungen.....	465	21.18	Zytostatika.....	488
21.4.4	Isohydriche Lösungen	470	21.19	Prüfung	489
21.4.5	Stabilisierung.....	471	21.19.1	Dichtigkeit	489
21.4.6	Sterilisation.....	471	21.19.2	Ungelöste Verunreinigungen, Partikel- kontamination.....	490
21.4.7	Pyrogene	471	21.19.3	Weitere Prüfungen	491

22	Augenarzneien	493	22.4	Oculare Therapeutische Systeme	497
22.1	Allgemeines	493	22.5	Kontaktlinsenpflegelösungen	498
22.2	Augentropfen	493	22.5.1	Kontaktlinsen	498
22.2.1	Wässrige Lösungen	493	22.5.2	Reinigung	499
22.2.2	Ölige Lösungen	496	22.5.3	Kontaktlinsen als Wirkstoffträger	500
22.2.3	Suspensionen	496	22.6	Biopharmazeutische Aspekte	500
22.2.4	Behältnisse und Aufbewahrung	497	22.7	Prüfung	501
22.3	Augenbäder	497			

F GASFÖRMIGE ARZNEIFORMEN

23	Inhalanda, Aerosole	505	23.2.3	Mehrphasenaerosole	511
23.1	Inhalanda	505	23.2.4	Füllen und Verschließen der Behältnisse ...	512
23.1.1	Zubereitungen zur Inhalation	505	23.2.5	Zweikammer-Druckgaspackungen	512
23.2	Aerosole	505	23.2.6	Vernebler	513
23.2.1	Allgemeines	505	23.2.7	Pulverinhalatoren	513
23.2.2	Aerosolpackung, treibgashaltige Dosieraerosole	507	23.2.8	Mikrobiologische Anforderungen	514
			23.2.9	Prüfungen und gesetzliche Bestimmungen	515

G DURCH DROGENEXTRAKTION GEWONNENE ARZNEIFORMEN

24	Extrakte, Tinkturen, wässrige Auszüge	519	24.6	Hinweise zur Überführung von Pflanzen- inhaltsstoffen in Arzneiformen	522
24.1	Allgemeines	519	24.6.1	Pressverfahren	522
24.2	Die Droge als Ausgangsmaterial für Arzneiformen	520	24.6.2	Extraktionsverfahren	523
24.3	Vorbehandlung der Droge	520	24.6.3	Zerkleinerungsgrad der Drogen	523
24.4	Prinzipien zur Ausschaltung der Enzym- aktivität (Drogenstabilisierung)	520	24.6.4	Angaben zur Löslichkeit und Stabilität pflanzlicher Inhaltsstoffe	523
24.4.1	Allgemeines	520	24.7	Prinzipien der Pflanzenextraktion	524
24.4.2	Inaktivierung	520	24.7.1	Extraktionsphasen	524
24.4.3	Irreversible Schädigung	521	24.7.2	Mazeration und hiervon abgeleitete Extraktionsverfahren	525
24.5	Die Droge als Vielstoffsystem	521	24.7.3	Perkolation und hiervon abgeleitete Extraktionsverfahren	526
			24.8	Arzneiformen	529
			24.8.1	Wässrige Drogenauszüge	529
			24.8.2	Tinkturen	530
			24.8.3	Extrakte	531

H GENERELLE ASPEKTE DER ARZNEIFORMUNG

25	Stabilität und Stabilisierung	539	25.2	Methoden zur Stabilitätsbestimmung	540
25.1	Allgemeines	539	25.2.1	Langzeit-Haltbarkeitstest	541
			25.2.2	Beschleunigte Haltbarkeitstests	541

25.3	Physikalische Veränderungen.....	544	26.8.3	Inkompatibilitäten mit Metall- verpackungen	570
25.3.1	Stabilitätsbeeinträchtigende Vorgänge.....	544	26.9	Vermeiden bzw. Beheben von Inkompatibilitäten.....	570
25.3.2	Stabilisierungsmaßnahmen	545	27	Verpackungsmaterialien und -technologie	572
25.4	Chemische Veränderungen	546	27.1	Allgemeines.....	572
25.4.1	Allgemeines	546	27.2	Behältnismaterialien	573
25.4.2	Hydrolytische Vorgänge.....	547	27.2.1	Glas	573
25.4.3	Oxidative Vorgänge.....	549	27.2.2	Kunststoffe.....	575
25.4.4	Sterische Umlagerungen	554	27.2.3	Metalle	584
25.4.5	Weitere Reaktionen	554	27.3	Behältnisse.....	585
25.4.6	Stabilisierungsmaßnahmen	555	27.3.1	Behältnisse für feste Arzneiformen.....	585
25.5	Mikrobielle Veränderungen	556	27.3.2	Behältnisse für halbfeste Arzneiformen	589
25.5.1	Allgemeines	556	27.3.3	Behältnisse für flüssige Arzneiformen	589
25.5.2	Mikrobiologische Qualität pharma- zeutischer Zubereitungen	556	27.3.4	Behältnisse für parenterale Zubereitungen.....	592
25.5.3	Konservierungsmittel	556	28	Neu- und Weiterentwicklungen der Pharmatechnologien.....	598
26	Inkompatibilitäten.....	560	28.1	Nanosysteme	598
26.1	Allgemeines.....	560	28.1.1	Pharmazeutische Nanosysteme	598
26.2	Ionische Wechselwirkungen	561	28.1.2	Andere Nanosysteme in der Pharmazie	599
26.2.1	Kation-Anion-Wechselwirkungen	561	28.2	Trägersysteme in der Gentherapie.....	599
26.2.2	Kation-Anion-Reaktionen mit Gelbildnern	561	28.3	Polymere als Trägersysteme	599
26.2.3	Reaktionen mit anionenaktiven Tensiden	562	28.4	Inhalationssysteme	600
26.2.4	Überschreitung des Löslichkeitsprodukts durch gleichionigen Zusatz	562	28.5	Trägersysteme für Peptid/Protein- Wirkstoffe.....	600
26.2.5	Unspezifische Wechselwirkung mit Elektrolyten.....	562	28.6	Schmelzextrusion.....	600
26.3	Phenol-Ether-Wechselwirkungen.....	563	28.7	Individualisierte Therapiesysteme.....	600
26.4	Tensid-Tensid-Wechselwirkungen	563	28.7.1	Systeme für individualisierte Dosierbarkeit.....	600
26.5	Löslichkeitsänderungen.....	563	28.7.2	Individualisierte Arzneistoffkombinationen	601
26.5.1	Ausfällung schwacher Säuren oder Basen durch pH-Veränderung.....	563	28.7.3	Drucktechniken zur Herstellung von Arznei- formen.....	601
26.5.2	Ausfällung in Lösungsmittelmischungen....	566	28.8	Trägersysteme und Biotechnologie.....	602
26.5.3	Rekristallisation durch Bildung von Hydraten und Solvaten	566			
26.6	Umverteilungsvorgänge.....	566			
26.6.1	In grobdispersen Systemen	567			
26.6.2	In kolloiddispersen Systemen	567			
26.6.3	in molekulardispersen Systemen	567			
26.7	Veränderung des Aggregatzustands.....	568			
26.7.1	Eutektika	568			
26.7.2	Gasbildung	569			
26.8	Inkompatibilitäten mit Primärpackmittel	569			
26.8.1	Inkompatibilitäten mit Glas	569			
26.8.2	Inkompatibilitäten mit Kunststoff- verpackungen	570			

ANHANG

Monographien über Darreichungsformen (in der Ph. Eur. Zubereitungen genannt).....	607	18. Zubereitungen in Druckbehältnissen (Praeparationes pharmaceuticae in vasis cum pressu)	618
1. Arzneimittel-Vormischungen zur veterinärmedizinischen Anwendung (Präadmixa ad alimenta medicata ad usum veterinarium)	607	19. Zubereitungen zum Spülen (Praeparationes ad irrigationem)	618
2. Flüssige Zubereitungen zum Einnehmen (Praeparationes liquidae perorales).....	607	20. Zubereitungen zur Anwendung am Auge (Ophthalmica)	619
3. Flüssige Zubereitungen zur kutanen Anwendung (Praeparationes liquidae ad usum dermicum).....	608	21. Zubereitungen zur Anwendung am Ohr (Auricularia).....	620
4. Flüssige Zubereitungen zur kutanen Anwendung am Tier (Praeparationes liquidae veterinariae ad usum dermicum)	608	22. Zubereitungen zur Inhalation (Inhalanda)	621
5. Granulate (Granulata)	608	23. Zubereitungen zur intramammären Anwendung für Tiere (Praeparationes intramammariae ad usum veterinarium).....	623
6. Halbfeste Zubereitungen zur kutanen Anwendung (Praeparationes molles ad usum dermicum).....	609	24. Zubereitungen zur nasalen Anwendung (Nasalia)	623
7. Kapseln (Capsulae)	610	25. Zubereitungen zur rektalen Anwendung (Rectalia).....	624
8. Wirkstoffhaltige Kaugummis (Masticabilia gummis medicata)	611	26. Zubereitungen zur vaginalen Anwendung (Vaginalia).....	625
9. Parenteralia (Parenteralia).....	612	27. Zubereitungen zur intrauterinen Anwendung für Tiere (Preparationes intra-uterinae ad usum veterinarium)	627
10. Pulver zum Einnehmen (Pulveres perorales).....	613	28. Zubereitungen zur Anwendung in der Mundhöhle (Praeparationes buccales).....	628
11. Pulver zur kutanen Anwendung (Pulveres ad usum dermicum).....	614	Vorschriften zur Herstellung homöo- pathischer konzentrierter Zubereitungen und zur Potenzierung)	631
12. Wirkstoffhaltige Schäume (Musci medicati)	614	1. Urtinkturen.....	631
13. Stifte und Stäbchen (Styli)	614	2. Glycerolmazerate	632
14. Tabletten (Compressi).....	615	3. Flüssige Verdünnungen	632
15. Wirkstoffhaltige Tampons (Tamponae medicatae)	617	4. Verreibungen	632
16. Transdermale Pflaster (Emplastra transcutanea).....	617	5. Sonstige Zubereitungen	633
17. Zubereitungen für Wiederkäuer (Praeparationes intraruminales)	618		
Weiterführende Literatur.....	634	Sachregister	637
Ausgewählte Publikationen	635	Die Autoren.....	687
Quellenverzeichnis	636		