

# Stabilisierungstechnologie

## Wege zur

# haltbaren Arzneiform

(Ein Seminar der APV vom 20.–22. Mai 1985 in Würzburg)

Herausgegeben von

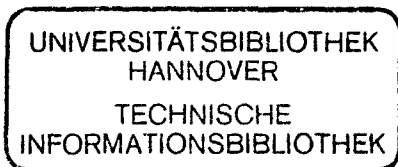
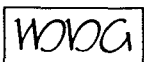
Dr. D. Essig, Boehringer Ingelheim KG, D-Ingelheim

Dr. J. Hofer, Klinge Pharma GmbH, D-München

Prof. Dr. P. C. Schmidt, Inst. f. pharm. Technologie d. Universität, D-Marburg

Dr. H. Stumpf, Dr. Willmar Schwabe, D-Karlsruhe

Mit 146 Abbildungen und 40 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1986

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> . . . . .	13
<b>I. Präformulierung: Die Voraussetzung zur Herstellung haltbarer Arzneiformen (P. H. Stahl)</b> . . . . .	15
1. Einleitung . . . . .	15
2. Präformulierungsprogramm . . . . .	15
3. Stabilitätsbezogene Prüfpunkte im Präformulierungsprogramm . . . . .	19
4. Schluß . . . . .	32
5. Literaturverzeichnis . . . . .	32
<b>II. Stabilisierung metastabiler Formen von Arzneistoffen (C. Führer)</b> . . . . .	33
1. Was ist Metastabilität . . . . .	33
2. Bedeutung der Metastabilität . . . . .	36
3. Bildung metastabiler Zustände. . . . .	36
4. Wodurch werden metastabile Zustände gefährdet? . . . . .	39
5. Möglichkeiten der Stabilisierung metastabiler Zustände . . . . .	41
<b>III. Stabilisierung von physikalischen Eigenschaften fester Arzneiformen (G. Schepky)</b> . . . . .	44
1. Einleitung . . . . .	44
2. Physikalische Veränderungen in festen Arzneiformen und ihre möglichen Ursachen . . . . .	44
3. Gezielte Sorptionsversuche mit festen Arzneiformen. . . . .	44
4. Maßnahmen gegen bekannte Veränderungen . . . . .	51
5. Literaturverzeichnis . . . . .	64
<b>IV. Stabilisierung durch Antioxidantien (P. Schuler)</b> . . . . .	65
1. Einleitung . . . . .	65
2. Oxidationsvorgänge in wäßrigen Systemen. . . . .	66
3. Oxidationsvorgänge in fetten und trockenen Systemen. . . . .	66
4. Oxidationsförderung. . . . .	68

5.	Oxidationshemmung. . . . .	69
6.	Synergismus . . . . .	69
7.	Konsequenzen für die Praxis . . . . .	70
8.	Beispiele aus der Praxis . . . . .	73
9.	Zusammenfassung . . . . .	76
10.	Literaturverzeichnis . . . . .	77
<b>V.</b>	<b>Formulierung stabilisierter Vitaminlösungen (V. Bühler) . . . . .</b>	<b>79</b>
1.	Einleitung . . . . .	79
2.	Physikalische Stabilität. . . . .	80
3.	Chemische Stabilität . . . . .	80
4.	Zusammenfassung . . . . .	90
5.	Literaturverzeichnis . . . . .	91
<b>VI.</b>	<b>Formulierung von Lösungsmittelsystemen zur Stabilisierung von Wirkstoffen (W. Lahr) . . . . .</b>	<b>92</b>
1.	Wechselwirkungen. . . . .	92
2.	Zersetzungsreaktionen . . . . .	93
3.	Primärpackmittel und Dosierhilfsmittel . . . . .	98
4.	Lösungsmittel . . . . .	100
5.	Additive . . . . .	103
6.	Stabilisierungsbeispiele . . . . .	103
7.	Literaturverzeichnis . . . . .	105
<b>VII.</b>	<b>Formulierung stabiler Suppositorien (J. Hofer) . . . . .</b>	<b>106</b>
1.	Einleitung . . . . .	106
2.	Eigenschaften der Wirkstoffe . . . . .	107
3.	Eigenschaften der Suppositoriengrundlage. . . . .	111
4.	Ermittlung der geeigneten Herstellungsbedingungen. . . . .	114
5.	Einfluß der Rezeptur auf Stabilität und pharmazeutische Verfügbarkeit. . . . .	115
6.	Literaturverzeichnis . . . . .	129
<b>VIII.</b>	<b>Auswahl geeigneter Injektionssysteme (H. Vetter) . . . . .</b>	<b>130</b>
1.	Einführung . . . . .	130
2.	Aktuelle Anforderungen an Injektionssysteme . . . . .	130
3.	Die Fertigspritze als modernes Injektionssystem . . . . .	132
4.	Die industrielle Verarbeitung moderner Injektionssysteme . . . . .	137
5.	Auswahlkriterien für Injektionssysteme . . . . .	139

6.	Ausblick . . . . .	140
7.	Zusammenfassung . . . . .	140
<b>IX.</b>	<b>Konservierung durch Hilfsstoffe unter besonderer Berücksichtigung etherischer Öle und Polyalkohole (E. Nürnberg) . . . . .</b>	<b>141</b>
1.	Einleitung . . . . .	141
2.	Pankreatin-Tabletten mit etherischen Ölen . . . . .	143
3.	Perorale Liquida . . . . .	146
4.	Polyole als Konservierungsmittel für hydrophile Cremes . . . . .	155
5.	Konservierungsmittel für transparente Tensidgele . . . . .	160
6.	Zusammenfassung . . . . .	164
7.	Literaturverzeichnis . . . . .	165
<b>X.</b>	<b>Konservierung flüssiger Antacidazubereitungen (P. C. Schmidt) . . . . .</b>	<b>166</b>
1.	Einleitung . . . . .	166
2.	Probleme und Möglichkeiten der Konservierung flüssiger Antacidazubereitungen . . . . .	167
3.	Wirksamkeitsprüfung von Konservierungsmitteln mit einem 48-Stunden-Schnelltest . . . . .	170
4.	Konservierungsmittelverluste . . . . .	178
5.	Zusammenfassung . . . . .	183
6.	Literaturverzeichnis . . . . .	184
<b>XI.</b>	<b>Hitzesterilisation von Emulsionen am Beispiel nichtionogener O/W-Cremegrundlagen (H. Asche) . . . . .</b>	<b>187</b>
1.	Einleitung . . . . .	187
2.	Experimenteller Teil . . . . .	189
3.	Zusammenfassung . . . . .	204
4.	Literaturverzeichnis . . . . .	205
<b>XII.</b>	<b>Der oligodynamische Effekt als Konservierungsmöglichkeit für Lösungen, speziell Augentropfen (U. Krause) . . . . .</b>	<b>206</b>
1.	Die Praxis der Augentropfenkonservierung . . . . .	206
2.	Der neue Konservierungsweg . . . . .	208
3.	Die oligodynamische Wirkung von Metallen . . . . .	210
4.	Auf welche Weise wirkt Silber im ppb-Bereich zellschädigend? . . . . .	211
5.	Welche Einflüsse sind für die oligodynamische Silberwirkung zu beachten? . . . . .	212
6.	Gibt es silberresistente Keime? . . . . .	214

## 8 Inhaltsverzeichnis

7.	Konservierungsmittelbelastungstests mit präparierten Augentropfenbehältern . . . . .	215
8.	Nutzanwendung der oligodynamischen Wirkung von Silber . . . .	220
9.	Zusammenfassung . . . . .	221
10.	Literaturverzeichnis . . . . .	222

## **XIII. Kaltsterilisation – technischer Stand und Ausblick (D. Krüger). . .** 223

1.	Einleitung . . . . .	223
2.	Klassifizierung der Sterilisationsverfahren . . . . .	225
3.	Sterilisation mit ionisierenden Strahlen . . . . .	227
4.	Sterilisation mit Gasen . . . . .	228
5.	Zusammenfassung . . . . .	232
6.	Literaturverzeichnis . . . . .	232