

Flüssige Arzneiformen schwerlöslicher Arzneistoffe

**Ein Seminar der APV
vom 23. bis 25. Januar 1989 in Fulda**

Herausgegeben von:

Dr. D. Essig, Boehringer Ingelheim KG,
D-6507 Ingelheim

Dr. H. Stumpf, Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co.,
D-7500 Karlsruhe

Mit 101 Abbildungen und 61 Tabellen



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1990

Inhaltsverzeichnis

I. Löslichkeit und Lösungsmittelsysteme – Physikalisch-chemische Grundlagen	
(H. Rupprecht)	18
1. Einführung	18
2. Definitionen	18
3. Lösungsmittel	19
3.1 Unpolare Lösungsmittel	19
3.2 Semipolare Lösungsmittel	20
3.3 Polare Lösungsmittel	20
3.4 Amphiprotische Lösungsmittel	20
3.5 Wasser	20
4. Löslichkeit von Feststoffen in Flüssigkeiten	22
5. Ideale Lösungen	23
6. Reale Lösungen	24
7. Irreguläre Lösungen	27
7.1 Konformationsabhängige Wasserstoffbrückenbindungen	27
7.2 Hydrophobe Wechselwirkungen	27
7.3 Wechselwirkungen mit Ionen	28
7.4 Schwache Elektrolyte	30
7.5 Löslichkeit von Salzen in Wasser	30
8. Beeinflussung der Löslichkeit in Wasser	31
8.1 Verbesserung der Löslichkeit durch Maßnahmen am Wirkstoff ..	31
8.2 Lösungsverbessernde Zusätze	32
9. Abweichungen vom Prinzip additiver Cosolvationswirkungen	35
10. Hydrotropie	39
11. Schlußbetrachtung	40
12. Literatur	41

II. Toxikologie und Verträglichkeit von Lösungsmitteln zur parenteralen Anwendung

(B. Kruss)	42
1. Einleitung	42
2. Allgemeine und gesetzliche Anforderungen	44
2.1 Allgemeine Anforderungen	44
2.2 Gesetzliche Anforderungen	44
2.3 Pharmakologische Eigenwirkung	45
2.4 Art und Umfang der Sicherheitsprüfungen	45
2.5 Neue Lösungsmittel	46
2.6 Ergänzende Untersuchungen an bekannten Lösungsmitteln	47
2.7 Zulässigkeit	47
3. Literatur und Informationsquellen	48
3.1 Primärliteratur	48
3.2 Sekundärliteratur	48
4. Toxizität von bekannten Lösungsmitteln	50
4.1 Probleme bei der praktischen Umsetzung des vorliegenden Erkenntnismaterials	50
4.2 Neuere Erkenntnisse zur Toxizität bekannter Lösungsmittel	51
Beispiele:	
Polyoxyethylen-40-Rizinusöl	52
Polyethylenglykol/Polypropylenglykol-Copolymere	52
Propylenglykol	53
5. Eigene Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit	54
5.1 Allgemeine Gesichtspunkte	54
5.2 Methoden/In-vitro-Modelle/In-vivo-Modelle	56
5.3 Bewertungsschema	58
5.4 Ergebnisse	58
6. Literatur	61

III. Nebenwirkungsarme Lösungsvermittler für parenterale Arzneiformen

(S. Lang)	62
1. Einleitung	62
1.1 Hydrotrope Lösungsvermittler	62
1.2 Komplexbildner	62

1.3	Solubilisatoren	63
2.	Anforderungsprofil an Solubilisatoren	64
2.1	Nebenwirkungen	64
2.2	Chemische Struktur/Analytik	65
2.3	In-vivo-Modell	66
2.4	In-vitro-Versuche	68
3.	Mischmizellen	71
4.	Zusammenfassung	72
5.	Literatur	72

IV. Gezielte Kristallisation

(A. Mersmann)	74	
1.	Einleitung	74
2.	Reinheit des Kristallisates	74
3.	Kristallisationsprozesse	76
3.1	Mittlere Korngrößen von Kristallisaten	78
3.2	Große Kristallitate	79
3.3	Feine Kristallitate	82
4.	Zusammenfassung	83
5.	Literatur	83

V. Prüfung von Kristallformen der Wirkstoffe – Metastabile Kristallformen und flüssige Arzneizubereitungen

(A. Burger)	84	
1.	Einleitung	84
2.	Definitionen	84
2.1	Festkörper und Kristallformen	84
2.2	Enantiotropie und Monotropie	86
3.	Identifizierung und Ermittlung der Basisdaten	87
3.1	Kristallographie	87
3.2	Thermoanalytik	88
3.2.1	Thermomikroskopie (TM)	88
3.2.2	Differentialthermoanalyse (DTA, DSC)	89
3.2.3	Thermogravimetrie (TG)	91
3.3	IR-Spektroskopie	91
3.4	Umwandlungsverhalten und physikalische Stabilität	92

3.5	Graphische Darstellung polymorpher und pseudopolymorpher Systeme	94
3.5.1	Dampfdruckdiagramme	94
3.5.2	Energie/Temperatur-Diagramme (E/T-Diagramme)	95
3.5.3	Umwandlungsschemata	98
4.	Anwendungsorientierte Prüfung von Kristallformen	98
4.1	Auflösungsverhalten	98
4.1.1	Untersuchungsstrategie (praktisches Vorgehen)	99
4.1.2	Temperaturabhängige Löslichkeit	99
4.1.3	Lösungsmitteleinfluß	103
4.1.4	pH-abhängige Löslichkeit	104
4.1.5	Von der Ionenstärke abhängige Löslichkeit	107
4.1.6	Zeitabhängige Löslichkeit (Auflösungsgeschwindigkeit) ..	108
4.2	Phasenlöslichkeitsanalyse	110
4.3	Verhalten gegenüber feuchter Luft	110
4.4	Mechanisches Verhalten	115
4.5	Chemische Stabilität und Reaktivität	115
5.	Sonderfälle	116
5.1	Solvate	116
5.2	Amorphe Phasen	116
5.3	Grenzfälle	119
6.	Zusammenfassende Diskussion	120
7.	Literatur	121
VI.	Herstellung pharmazeutische Suspensionen zur parenteralen Anwendung	
	(K. H. Ziller)	123
1.	Einleitung	123
2.	Produktentwicklung	123
2.1	Allgemeine Parameter	123
2.2	Wässrige Kristallsuspension	124
3.	Herstellung	125
4.	Qualitätskontrolle	130
5.	Zusammenfassung	132

VII. Cyclodextrine in flüssigen Arzneiformen

(I. Habon)	133
1. Allgemeine Charakterisierung der Cyclodextrin-Einschlußverbindungen	133
2. Vorteile der Komplexbildung in flüssigen Arzneiformen	136
3. Natürliche und chemisch modifizierte Cyclodextrine	136
4. Biologische Verträglichkeit der Cyclodextrine	138
5. Überlegungen zur galenischen Optimierung	142
6. Herstellung und Qualitätskontrolle flüssiger Arzneiformen	146
7. Probleme der Zulassung	147
8. Literatur	147

VIII. Entwicklung von Trockensaften und Trinkgranulaten

(V. Bühler)	148
1. Einleitung	148
2. Einsatzgründe	148
3. Differenzierung zwischen Trockensaft und Trinkgranulat	149
3.1 Verkaufsform	149
3.2 Applikationsform	150
3.3 Wirkstoffe	150
4. Wichtige Hilfsstoffe und ihre Funktionen	151
4.1 Allgemeines	151
4.2 Verdickungsmittel	152
4.3 Hydrophile Polymere	153
4.4 Zucker	154
4.5 Tenside	155
4.6 Elektrolyte	155
4.7 Farbstoffe	156
4.8 Geschmacksstoffe	156
4.9 Konservierungsmittel	156
5. Prüfkriterien bei der Entwicklung	156
5.1 Allgemeines	156
5.2 Korngröße	157
5.3 Chemische Stabilität	159
5.4 Bioverfügbarkeit	159
5.5 Unverträglichkeit zwischen Wirk- und Hilfsstoffen	160

10 Inhaltsverzeichnis

6. Formulierungen	160
7. Zusammenfassung	164
8. Literatur	165

IX. Entwicklung von Injektionslösungen schwerlöslicher Arzneistoffe

(H. Steffen)	166
1. Einführung	166
2. Salzlösungen	167
3. Die Löslichkeitsgleichung	174
4. Kosolventien	178
5. Komplexbildner	182
6. Lipid-Wasser-Systeme	182
6.1 Lösliche polare amphiphile Moleküle mit flexiblen Kohlenwasserstoffketten	183
6.2 Lösliche polare amphiphile Moleküle mit starren Molekülstrukturen	185
6.3 Mischmizellen	186
6.4 Polare unlösliche, quellbare amphiphile Moleküle	188
6.5 Polare unlösliche, nicht quellbare Moleküle	192
7. Suspensionen	193
8. Literatur	195

X. Herstellung und Stabilität von Emulsionen zur parenteralen Ernährung

(K. Sommermeyer)	196
1. Einleitung	196
2. Anforderungen der Arzneibücher	197
3. Anforderungen an Herstellungsformel und Rohstoffe	198
4. Herstellungstechnologie	202
5. Stabilität	205
6. Literatur	209

XI. Formulierung schwerlöslicher Arzneistoffe zu Weichgelatine-Kapseln

(G. Fischer)	210
1. Allgemeine Betrachtung zu schwerlöslichen Arzneistoffen	210

2.	Diskussion weichkapseltechnologisch geeigneter Trägermaterialien	212
3.	Wassermischbare Medien	212
4.	Nicht wassermischbare Medien	215
5.	Fallbeispiele	216
6.	Zusammenfassung	219
7.	Literatur	219