

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 10. Auflage	V
Vorwort zur 1. Auflage	VI
Abkürzungsverzeichnis	XIX
1 Einführung in die Entwicklung und Zulassung von Arzneimitteln und in die Qualitätssicherung.....	1
1.1 Begriffsbestimmungen, Richtlinien, Zulassung und Entwicklung	1
1.1.1 Arzneimittel	1
1.1.2 Medizinprodukte	15
1.2 Qualitätssicherung	16
1.2.1 Qualitätsmanagementsystem (QMS) in der Apotheke	19
2 Statistische Methoden zur Planung und Auswertung.....	26
2.1 Fehlerrechnung	26
2.2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung	27
2.2.1 Klasseneinteilung und graphische Darstellung	27
2.2.2 Normalverteilte Messwerte	29
2.2.3 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	29
2.2.4 Prüfung auf Normalverteilung	30
2.2.5 Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert .	31
2.2.6 Lineare Regression und Korrelation	32
2.2.7 Statistische Versuchsplanung.....	34
2.3 Statistische Prüfverfahren	37
2.3.1 Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	37
2.3.2 Erstellen von Hypothesen	38
2.3.3 Fehler 1. und 2. Art	39
2.3.4 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test)	40
2.3.5 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	41
2.4 Bioäquivalenz-Prüfungen	45
2.5 Inprozess-Kontrolle	46
2.6 Endprüfungen	48
2.6.1 Prüfung nach Variablen	48
2.6.2 Prüfung nach Attributen.....	48
2.6.3 Produzenten- und Konsumentenrisiko	51
2.6.4 Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	52
3 Kinetik	56
3.1 Allgemeines	56
3.1.1 Lineare Kinetik	57

3.1.2	Nichtlineare Kinetik	67
3.1.3	Heterogene Reaktionen	69
3.2	Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	71
4	Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen	76
4.1	Allgemeines	76
4.2	Einphasen-Systeme	79
4.2.1	Flüssigkeiten	79
4.2.2	Feststoffe	90
4.2.3	Lösungen	102
4.3	Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen ..	119
4.3.1	Phasendiagramme einfacher Stoffmischungen	119
4.3.2	Grenzflächenphänomene	128
4.4	Kolloide	138
4.4.1	Allgemeines	138
4.4.2	Molekülkolloide	139
4.4.3	Assoziationskolloide	141
4.4.4	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten- Phasendiagramme	152
4.5	Disperse Mehrphasen-Systeme	156
4.5.1	Allgemeines	156
4.5.2	Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	157
4.5.3	Sedimentation und Aufrahmung	162
4.5.4	Elektrostatische Erscheinungen	164
4.5.5	Koagulation	165
4.5.6	Emulsionen	169
4.5.7	Suspensionen	174
5	Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung	179
5.1	Allgemeines	179
5.2	Stofftrennung	180
5.2.1	Zerkleinern	181
5.2.2	Versprühen und Zerstäuben	184
5.2.3	Sieben	186
5.2.4	Sichten	188
5.2.5	Filtrieren	189
5.2.6	Trocknen	203
5.2.7	Kristallisation	221
5.3	Stoffvereinigung	222

5.3.1	Mischen	223
5.3.2	Rühren	230
5.4	Wasseraufbereitung	232
5.4.1	Trinkwasser	233
5.4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	234
5.4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung	235
5.5	Sterilität und Sterilisation	243
5.5.1	Sterilisationsverfahren	244
5.5.2	Andere Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen	252
5.5.3	Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur.)	255
5.6	Desinfektion	255
5.7	Konservierung und mikrobielle Reinheit	258
5.7.1	Mikrobielle Reinheit	258
5.7.2	Konservierungsmittel	260
5.8	Steuerungs- und Regelungstechnik	262
5.8.1	Grundlagen, Allgemeines	262
5.8.2	Steuerung	263
5.8.3	Regelung	265
6	Hilfsstoffe	270
6.1	Allgemeines	270
6.2	Anforderungen an Hilfsstoffe	271
6.3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe	272
6.3.1	Zucker und Zuckeralkohole	273
6.3.2	Makromolekulare und oligomere Hilfsstoffe	276
6.3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	297
6.3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	303
6.3.5	Anorganische Hilfsstoffe	303
6.3.6	Spezielle Hilfsstoffe	311
7	Biopharmazie	313
7.1	Pharmakokinetische Grundlagen	314
7.1.1	LADME-Modell	314
7.1.2	Kompartimente	315
7.1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	320
7.2	Anatomie und Physiologie der Applikationsorte	324
7.2.1	Gastrointestinaltrakt	325
7.2.2	Vagina und Uterus	328
7.2.3	Auge	329

7.2.4	Nase	331
7.2.5	Lunge	332
7.2.6	Ohr	333
7.2.7	Haut.....	333
7.2.8	Der parenterale Applikationsweg.....	334
7.3	Der Resorptionsprozess.....	336
7.4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz.....	337
7.4.1	Definitionen	337
7.4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit bzw. Bioäquivalenz	339
7.5	Arzneiform und Nebenwirkungen	360
7.6	In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung, In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC)	361
7.6.1	Ziele und Aufgaben.....	361
7.6.2	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit bzw. Freisetzung	362
7.6.3	Auswertung der Ergebnisse	364
7.6.4	In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC).....	367
7.6.5	Kritische Wertung der In-vitro-Freisetzungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens	371
8	Flüssige Arzneiformen	374
8.1	Allgemeines, Definitionen.....	374
8.2	Entwicklungskriterien	375
8.3	Herstellungsverfahren.....	376
8.4	Zubereitungen zur nasalen Anwendung (Nasalia)	377
8.5	Zubereitungen zur Anwendung am Ohr (Auricularia).....	378
8.6	Biopharmazeutische Probleme	378
8.7	Qualitätsprüfung.....	379
9	Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe	381
9.1	Allgemeines.....	381
9.2	Herstellung von Parenteralia.....	381
9.2.1	Maßnahmen zur Keimzahlminderung.....	383
9.2.2	Konservierungsmittel	383
9.2.3	Pyrogene	384
9.2.4	Isotonisierung.....	385
9.2.5	Isohydrie, Euhydrie.....	386
9.2.6	Partikuläre Verunreinigungen	386

9.3	Hilfsstoffe	388
9.3.1	Wasser	388
9.3.2	Nichtwässrige Lösungsmittel	388
9.3.3	Lösungsvermittlung, Löslichkeitsverbesserung	389
9.3.4	Hilfsstoffe und Maßnahmen zur chemischen Stabilisierung	389
9.3.5	Adjuvanzen	390
9.4	Parenterale Arzneiformen	391
9.4.1	Injektionen	391
9.4.2	Infusionen	393
9.4.3	Konzentrate zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	393
9.4.4	Pulver zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	393
9.4.5	Gele zur Herstellung von Injektionszubereitungen	394
9.4.6	Implantate	394
9.5	Spezielle Parenteralia	394
9.5.1	Plasma-Ersatzmittel und Plasma-Expander	394
9.5.2	Zubereitungen zur parenteralen Ernährung	396
9.5.3	Peritonealdialyse-Lösungen (Ph. Eur.)	396
9.5.4	Zytostatikallösungen	396
9.5.5	Radioaktive Arzneimittel (Ph. Eur.)	397
9.5.6	Kontrastmittel zur Röntgen-, Magnetresonanz- und Ultraschall-Diagnostik	397
9.5.7	Blutzubereitungen	398
9.5.8	Sera und Impfstoffe	401
9.6	Behältnisse bei der Herstellung und zur Lagerung von Parenteralia	402
10	Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	406
10.1	Allgemeines, Definitionen	406
10.2	Biopharmazeutische Probleme	406
10.3	Anforderungen an Augenarzneimittel	408
10.4	Allgemeine Herstellungsvorschriften	410
10.5	Spezielle Darreichungsformen	413
10.6	Behältnisse	417
10.7	Qualitätsprüfung	417
11	Inhalationen, Aerosole	419
11.1	Allgemeines	419
11.2	Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren	421
11.2.1	Treibgase	423

11.2.2	Abfüllen von Druckgas-Aerosolzubereitungen	425
11.2.3	Aerosolbildung	425
11.3	Pulver-Inhalatoren	425
11.4	Inhalatoren mit Zerstäuber	427
11.5	Biopharmazeutische Probleme	427
11.6	Prüfung von Druckgasaerosolen, Pulverinhalatoren und Zerstäubern	429
12	Halbfeste Arzneiformen einschließlich Transdermaler Pflaster	432
12.1	Allgemeines	432
12.2	Hydrophobe Salben	435
12.2.1	Kohlenwasserstoff-Grundlagen	435
12.2.2	Triglycerid-Grundlagen	440
12.3	Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben)	441
12.4	Wasser aufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)	442
12.4.1	W/O-Absorptionsgrundlagen	443
12.4.2	O/W-Absorptionsgrundlagen	445
12.5	Cremes, wasserhaltige Salben	447
12.6	Gele	450
12.7	Pasten und Umschlagpasten	451
12.8	Wirkstoffhaltige Pflaster und Kutane Pflaster zur lokalen Therapie	452
12.9	Transdermale Pflaster	454
12.10	Herstellung von Salben, Cremes und Pasten	458
12.11	Biopharmazeutische Probleme	459
12.12	Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	463
13	Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	466
13.1	Allgemeines	466
13.2	Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula	469
13.3	Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	470
13.4	Biopharmazeutische Aspekte	471

13.5	Qualitätsprüfungen	472
14	Feste Arzneiformen	475
14.1	Allgemeines, feste Arzneiformen als disperse Systeme	475
14.2	Pulver.....	475
14.2.1	Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften.....	475
14.2.2	Pulverförmige Arzneizubereitungen	492
14.3	Granulate	493
14.3.1	Granuliertechiken und Granulatherstellung.....	494
14.3.2	Bindung in Granulaten	501
14.4	Tabletten.....	504
14.4.1	Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	505
14.4.2	Basisrezepturen für Tabletten	505
14.4.3	Tablettengrößen und Tablettenmassen.....	510
14.4.4	Tablettiermaschinen	512
14.4.5	Herstellung von Tabletten.....	517
14.5	Überzogene feste Arzneiformen	527
14.5.1	Überzüge mit Zuckern.....	528
14.5.2	Überziehen mit Polymeren	530
14.5.3	Geräte zum Überziehen	539
14.6	Pastillen.....	543
14.7	Wirkstoffhaltige Kaugummis.....	543
14.8	Kapseln.....	543
14.8.1	Hartgelatinekapseln	544
14.8.2	Weichgelatinekapseln	552
14.8.3	Nachbehandlung von Gelatinekapseln.....	557
14.9	Biopharmazeutische Probleme	559
14.10	Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen.....	559
15	Mikropartikel und Nanopartikuläre Systeme als Wirkstoffträger	566
15.1	Allgemeines.....	566
15.2	Mikropartikel	566
15.2.1	Herstellungsverfahren von Mikropartikeln.....	567
15.2.2	Praktische Verwendung und Aspekte von Mikropartikeln.....	570
15.2.3	Biopharmazeutische Aspekte von Mikropartikeln	570
15.3	Nanopartikuläre Systeme	571
15.3.1	Generelle biopharmazeutische Aspekte von NPS	571
15.3.2	Kleine NPS.....	576
15.3.3	Polymer-Nanopartikel.....	576

15.3.4	Lipid-Nanopartikel.....	577
15.3.5	Vesikel	578
15.3.6	Komplexe Nanopartikel	582
15.3.7	Nanosuspensionen (Nanokristalle).....	582
15.3.8	Anorganische Nanopartikel	583
15.4	Charakterisierung und Maßnahmen zur Stabilisierung und parenteralen Anwendung der Nanopartikulären Systeme	583
16	Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung: Retard- und Depotarzneiformen.....	585
16.1	Allgemeines, Definitionen.....	585
16.2	Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile.....	586
16.3	Biopharmazeutische Grundlagen	588
16.4	Wirkstoffkriterien	590
16.5	Verlängerung der Wirkungsdauer von Arzneistoffen	591
16.5.1	Einfluss von Applikationsort und -art	591
16.5.2	Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten	592
16.5.3	Chemische Veränderung des Wirkstoffes	592
16.5.4	Galenische Maßnahmen	592
16.6	Arzneiformen und ihre Herstellung	599
16.6.1	Depot-Parenteralia.....	599
16.6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung.....	603
16.6.3	Osmotische Systeme.....	607
16.6.4	Darreichungsformen mit pulsativer Wirkstoff-Freisetzung	609
16.6.5	Implantierbare Infusionspumpen	612
16.6.6	Externe, tragbare Infusionspumpen	612
16.7	Qualitätsprüfung.....	612
17	Kindgerechte Arzneizubereitungen	615
17.1	Allgemeines.....	615
17.2	Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen	617
17.3	Biopharmazeutische Besonderheiten.....	617
17.4	Applikationswege und Arzneiformen	620
17.5	Toxikologische Unbedenklichkeit	623
17.6	Kindgerechte Arzneistoffdosen	625
17.7	Kindgerechte Verabreichung	627
17.8	Organoleptische Eigenschaften	627

17.9	Kindergesicherte Verpackungen.....	628
18	Pflanzliche Drogenzubereitungen	631
18.1	Allgemeines, Definitionen.....	631
18.2	Drogenzubereitungen aus Frischpflanzen	642
18.3	Drogenzubereitungen aus getrockneten Drogen und Drogenteilen	645
18.3.1	Ganzdrogen.....	645
18.3.2	Zerkleinerte Drogen	645
18.3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen.....	649
18.3.4	Zähflüssige Extrakte und Trockenextrakte aus Drogen und Drogenteilen.....	658
18.4	Qualitätsprüfung.....	662
19	Homöopathische Zubereitungen	666
19.1	Allgemeines.....	666
19.2	Rechtliche Regelungen	668
19.3	Ausgangsstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe.....	670
19.3.1	Ausgangsstoffe	670
19.3.2	Arzneiträger, Hilfsstoffe.....	671
19.4	Zubereitungen.....	671
19.5	Darreichungsformen	672
19.6	Homöopathisches Potenzieren	672
19.6.1	Potenzieren von Flüssigkeiten	672
19.6.2	Potenzieren von Feststoffen	674
19.7	Herstellungsvorschriften	674
19.8	Stabilität und Lagerung	680
19.9	Wie wirkt ein homöopathisches Arzneimittel?.....	680
20	Medizinprodukte mit Schwerpunkt Verbandstoffe	683
20.1	Einführung	683
20.2	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz, MPG)	684
20.2.1	Begriffsbestimmungen und Anwendungsbereich des Gesetzes.....	684
20.2.2	Klassifizierung von Medizinprodukten	690
20.2.3	Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten.....	690
20.2.4	Was unterscheidet Medizinprodukte von Hilfs- und Heilmitteln bzw. Kosmetika?	693

20.3	Verbandstoffe	694
20.3.1	Allgemeines	694
20.3.2	Rohstoffe	695
20.3.3	Wundauflagen	699
20.3.4	Fixierverbandstoffe	702
20.3.5	Chirurgische Nahtmittel	708
21	Primärpackmittel	712
21.1	Allgemeines	712
21.2	Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	713
21.2.1	Glas	713
21.2.2	Kunststoffe, Polymere	719
21.2.3	Metalle	724
21.2.4	Porzellan und glasiertes Steingut	724
21.3	Spezielle Primärpackmittel	725
21.4	Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	726
21.5	Qualitätssicherung bei Packmitteln	726
22	Kompatibilität und Stabilität	728
22.1	Allgemeines	728
22.1.1	Kompatibilität und Inkompatibilität	728
22.1.2	Stabilität und Instabilität	729
22.2	Ursachen von Inkompatibilitäten	731
22.2.1	Chemische Ursachen	732
22.2.2	Physikalische Ursachen	734
22.3	Ursachen von Instabilitäten	734
22.3.1	Chemische Ursachen	734
22.3.2	Physikalische Ursachen	736
22.3.3	Mikrobiologische Ursachen	738
22.4	Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	738
22.4.1	Klimazonen	738
22.4.2	Kinetische Durchschnittstemperatur	739
22.4.3	Relative Luftfeuchte	740
22.5	Ermittlung der Haltbarkeit	740
22.5.1	Vorhersage der Haltbarkeit	740
22.5.2	Praktische Stabilitätsprüfung	743
22.5.3	Folgestabilität	744
22.6	Gegenmaßnahmen	745
22.6.1	Vermeiden von Inkompatibilitäten	745
22.6.2	Stabilisierung	745

23	Biotechnologie	750
23.1	Allgemeines	750
23.2	Proteine	751
23.2.1	Stabilitätsprobleme	751
23.2.2	Maßnahmen zur Proteinstabilisierung	752
23.2.3	Spezielle Proteine – Impfstoffe	753
23.2.4	Spezielle Proteine – Therapeutische Antikörper	754
23.3	RNA-Therapeutika	755
23.3.1	Aptamere	755
23.3.2	Antisense-Oligonukleotide	756
23.3.3	Lipoplexe und Polyplexe	756
23.4	Tissue Engineering und Regenerative Medizin	756
24	Pharmazeutisch-technologische Herausforderungen der Zukunft	758
24.1	Entwicklungstendenzen	758
24.2	Parenterale Arzneiformen	758
24.2.1	Implantate	758
24.2.2	Stents	758
24.2.3	Hydrogele	759
24.2.4	Mikropartikel	759
24.2.5	Nanopartikuläre Systeme	759
24.3	Orale und perorale Arzneiformen	761
24.4	Transdermale Systeme	762
24.5	Trägersystem für Nukleinsäuren	763
24.6	Darreichungsformen für Peptide und Proteine	764
24.7	Optimierung von Herstellungsprozessen	764
24.8	Verbesserung biopharmazeutischer Modelle	766
	Sachregister	767
	Die Autoren und Mitarbeiter	823