

Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie

Mit einer Einführung in die Biopharmazie

Begründet von

Kurt H. Bauer, Freiburg

Karl-Heinz Frömming, Berlin

Claus Führer, Braunschweig

Bearbeitet von

Bernhard C. Lippold, Düsseldorf

Christel Müller-Goymann, Braunschweig

Rolf Schubert, Freiburg

Mit Beiträgen von

Herbert Egermann, Engelbert Graf, Hans Leuenberger,

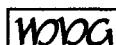
Hans Peter Merkle, Jobst B. Mielck, Heinz Schilcher und

Wolfgang Süß

8. durchgesehene und aktualisierte Auflage

mit 310 Abbildungen und 95 Tabellen

0600 6009



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	XV
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
2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung	8
2.1 Klasseneinteilung und graphische Darstellung	8
2.2 Normalverteilte Messwerte	9
2.3 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	9
2.4 Prüfung auf Normalverteilung	10
2.5 Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert	11
2.6 Lineare Regression und Korrelation	11
2.7 Statistische Versuchsplanung	12
3 Statistische Prüfverfahren	14
3.1 Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	14
3.2 Erstellen von Hypothesen	15
3.3 Fehler 1. und 2. Art	16
3.4 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test)	16
3.5 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	17
4 Bioäquivalenz-Prüfungen	19
5 Inprozess-Kontrolle	19
6 Endprüfungen	21
6.1 Prüfung nach Variablen	21
6.2 Prüfung nach Attributen	21
6.3 Produzenten- und Konsumentenrisiko	22
6.4 Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	22
Kapitel 3	
Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften	
1 Kinetik, Allgemeines	25
1.1 Lineare Kinetik	25
1.2 Nichtlineare Kinetik	31
1.3 Heterogene Reaktionen	33
2 Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	33
Kapitel 4	
Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen	
1 Allgemeines, Definitionen	37
2 Einphasen-Systeme	38
2.1 Flüssigkeiten	38
2.2 Feststoffe	45
3 Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	64
3.1 Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen	64
3.2 Grenzflächenphänomene	70
4 Kolloide	76
4.1 Allgemeines, Definitionen	76
4.2 Molekulkolloide	77
4.3 Assoziationskolloide	78

4.4	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasenaramme ..	85	5.3	Sedimentation und Aufrähmung	92
5	Disperse Mehrphasen-Systeme	88	5.4	Elektrostatische Erscheinungen	93
5.1	Allgemeines, Definitionen	88	5.5	Koagulation	94
5.2	Viskosität disperter Mehrphasen- Systeme	89	5.6	Emulsionen	96
5.7	Suspensionen		5.7	Suspensionen	100
Kapitel 5					
Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung 104					
1	Allgemeines, Definitionen	104	4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung	140
2	Stofftrennung	105	5	Sterilität und Sterilisation	147
2.1	Zerkleinern	105	5.1	Sterilisationsverfahren	147
2.2	Versprühen und Zerstäuben	109	5.2	Aseptische Herstellungsverfahren	153
2.3	Sieben	110	6	Desinfektion	154
2.4	Sichten	111	7	Konservierung und mikrobielle Reinheit	157
2.5	Filtrieren	111	7.1	Mikrobielle Reinheit	157
2.6	Trocknen	121	7.2	Konservierungsmittel	157
3	Stoffvereinigung	133	7.3	Qualitätskontrollen	160
3.1	Mischen	133	8	Steuerungs- und Regelungstechnik	160
3.2	Rühren	139	8.1	Grundlagen, Allgemeines	160
4	Wasseraufbereitung	139	8.2	Steuerung	160
4.1	Trinkwasser	139	8.3	Regelung	162
4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	140			
Kapitel 6					
Hilfsstoffe 166					
1	Allgemeines	166		Synthetische und halbsynthetische makromolekulare Hilfsstoffe	175
2	Anforderungen an Hilfsstoffe	167		Gelatine	181
3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe	167	3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	182
3.1	Zucker und Zuckeralkohole	167	3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	188
3.2	Makromolekulare Hilfsstoffe	169	3.5	Anorganische Hilfsstoffe	188
	Oligo- und Polysaccharide	172			
Kapitel 7					
Biopharmazie 192					
1	Pharmakokinetische Grundlagen	192	2.4	Die Nase	203
1.1	LADME-Modell	192	2.5	Die Lunge	203
1.2	Kompartimente	193	2.6	Das Ohr	204
1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	196	2.7	Die Haut	204
2.8	Der parenterale Applikationsweg		2.8	Der parenterale Applikationsweg	205
2	Zur Anatomie und Physiologie der Applikationsorte	198	3	Der Resorptionsprozess	207
2.1	Der Gastrointestinaltrakt	198	4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	207
2.2	Die Vagina und der Uterus	201	4.1	Definitionen	207
2.3	Das Auge	201			

4.2 Bestimmung der Bioverfügbarkeit	208	6.2 Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit	225
5 Arzneiform und Nebenwirkungen	224	6.3 Auswertung der Ergebnisse	227
6 In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung – In-vitro/ In-vivo-Korrelationen	224	6.4 In-vitro/In-vivo-Korrelation	228
6.1 Ziele und Aufgaben	224	6.5 Kritische Wertung der In-vitro-Auflösungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens	231
Kapitel 8			
Flüssige Arzneiformen			233
1 Allgemeines, Definitionen	233	6 Hämodialyselösungen. Hämofiltrationslösungen	236
2 Entwicklungskriterien	233	7 Sirupe	236
3 Herstellungsverfahren	235	8 Biopharmazeutische Probleme	236
4 Zubereitungen zur nasalen Anwendung	235	9 Qualitätsprüfung	236
5 Zubereitungen zur Anwendung am Ohr	236		
Kapitel 9			
Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe			238
1 Allgemeines, Definitionen	238	6 Radioaktive Arzneimittel. Röntgen- und Magnetresonanz-Diagnostika	248
2 Herstellung von Parenteralia	238	7 Blutzubereitungen. Plasmaersatzmittel	248
3 Behältnisse	244	8 Sera und Impfstoffe	251
4 Biopharmazeutische Probleme	245		
5 Qualitätsprüfung	245		
Kapitel 10			
Darreichungsformen zur Anwendung am Auge			254
1 Allgemeines, Definitionen	254	5 Spezielle Darreichungsformen	259
2 Biopharmazeutische Probleme	254	6 Behältnisse	261
3 Anforderungen an Augenarzneien	255	7 Qualitätsprüfung	262
4 Allgemeine Herstellungsvorschriften	257		
Kapitel 11			
Inhalationen, Aerosole			263
1 Allgemeines, Definitionen	263	3 Pulver-Inhalatoren	268
2 Zubereitungen in Druckgas-Dosier- inhalatoren	263	4 Inhalatoren mit Zerstäuber	269
2.1 Treibgase	264	5 Biopharmazeutische Probleme	270
2.2 Abfüllen von Aerosol- zubereitungen	267	6 Prüfung von Druckgas aerosolen, Pulver inhalatoren 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	291
---	-----

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

Kapitel 14

Feste Arzneiformen	298
---------------------------------	-----

1 Allgemeines, Definitionen, feste Arzneiformen als disperse Systeme ...	298
2 Pulver	298
2.1 Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	300
2.2 Pulverförmige Arzneizubereitungen ..	310
3 Granulate	311
3.1 Granuliertechniken und Granulatsherstellung	311
3.2 Bindung in Granulaten	316
4 Tabletten	319
4.1 Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	319
4.2 Basisrezepturen für Tabletten	319
4.3 Tablettengrößen und Tablettenmassen	322
4.4 Tablettenmaschinen	322
4.5 Herstellung von Tabletten	326
5 Überzogene feste Arzneiformen	334
5.1 Überzüge mit Zucker	334
5.2 Überziehen mit Polymeren	336
5.3 Geräte zum Überziehen	341
6 Kapseln	344
6.1 Hartgelatinekapseln	345
6.2 Weichgelatinekapseln	350
6.3 Nachbehandlung von Gelatinekapseln	355
7 Biopharmazeutische Probleme	355
8 Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	356

Kapitel 15

Mikropartikeln, Nanopartikeln und Liposomen als partikuläre Wirkstoffträgersysteme ..	361
--	-----

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

Kapitel 16			
Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung – Retard- und Depotarzneiformen		370	
1 Allgemeines, Definitionen	370	5.4 Galenische Maßnahmen	374
2 Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	371	6 Arznei- bzw. Darreichungsformen und ihre Herstellung	379
3 Biopharmazeutische Grundlagen	371	6.1 Depot-Parenteralia	379
4 Wirkstoffkriterien	372	6.2 Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung	382
5 Verlängerung der Wirkungsdauer von Wirkstoffen	373	6.3 Osmotische Systeme	385
5.1 Einfluss von Applikationsort und -art	373	6.4 Implantierbare Infusionspumpen	387
5.2 Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten	374	6.5 Externe, tragbare Infusionspumpen	387
5.3 Chemische Veränderung des Wirkstoffes	374	6.6 Darreichungsformen mit pulsatiler Wirkstoff-Freisetzung	387
		7 Qualitätsprüfung	389
Kapitel 17			
Wirkstoffhaltige Pflaster		391	
1 Allgemeines, Definitionen	391	3.1 Therapeutische Systeme zur lokalen Therapie der Haut	392
2 Wirkstoffhaltige Pflaster zur lokalen Therapie	391	3.2 Transdermale Therapeutische Systeme (TTS)	393
3 Therapeutische Systeme	392		
Kapitel 18			
Pflanzliche Arzneizubereitungen		397	
1 Allgemeines, Definitionen	397	3.1 Ganzdrogen	400
2 Arzneizubereitungen aus Frisch-pflanzen	398	3.2 Zerkleinerte Drogen	400
3 Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen	400	3.3 Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen	402
		4 Qualitätsprüfung	410
Kapitel 19			
Homöopathische Zubereitungen und Darreichungsformen		413	
1 Was sind homöopathische Arzneimittel?	413	4 Herstellungsvorschriften	415
2 Homöopathische Arzneigrundstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	414	5 Lagerung/Haltbarkeit/Verwendbarkeit	419
3 Zubereitungen und Darreichungsformen	414		
Kapitel 20			
Verbandstoffe als Medizinprodukte		421	
1 Allgemeines, Definitionen	421	2.3 Zwischenprodukte	423
2 Rohstoffe	421	3 Wundauflagen	424
2.1 Cellulose	421	3.1 Ausgangsmaterialien	425
2.2 Polymere	422	3.2 Wichtige Typen von Wundauflagen	425

4 Fixierverbandstoffe	427	4.4 Kompressions-, Stütz- und Starrverbandstoffe	429
4.1 Binden	427	5 Chirurgisches Nahtmaterial	431
4.2 Schlauch-, Stulp- und Netzverbände	427		
4.3 Pflaster	428		
Kapitel 21			
Primärpackmittel			434
1 Allgemeines, Definitionen	434	2.4 Porzellan und glasiertes Steingut	442
2 Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	435	3 Spezielle Primärpackmittel	442
2.1 Glas	435	4 Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	443
2.2 Kunststoffe, Polymere	439	5 Qualitätssicherung bei Packmitteln	443
2.3 Metalle	441		
Kapitel 22			
Kompatibilität und Stabilität			444
1 Allgemeines, Definitionen	444	4.1 Klimazonen	451
1.1 Kompatibilität und Inkompatibilität	444	4.2 Kinetische Durchschnittstemperatur	452
1.2 Stabilität und Instabilität	445	4.3 Relative Luftfeuchte	452
2 Ursachen von Inkompatibilitäten	446	5 Ermittlung der Haltbarkeit	452
2.1 Chemische Ursachen	446	5.1 Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit	452
2.2 Physikalische Ursachen	448	5.2 Praktische Stabilitätsprüfung	454
3 Ursachen von Instabilitäten	448	5.3 Folgestabilität	456
3.1 Chemische Ursachen	449	6 Gegenmaßnahmen	456
3.2 Physikalische Ursachen	449	6.1 Vermeiden von Inkompatibilitäten	456
3.3 Mikrobiologische Ursachen	451	6.2 Stabilisierung	457
4 Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	451		
Kapitel 23			
Arzneiformen der Zukunft			460
1 Entwicklungstendenzen	460	4 Weiterentwicklung von Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung	464
2 Organspezifischer Wirkstofftransport – Drug-Targeting	460	5 Optimierung vorhandener Darreichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege	464
3 Darreichungsformen für Peptide und Proteine	463		
Sachregister	467		