

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,

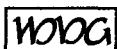
Hans Peter Merkle, Jobst B. Mielck, Heinz Schilcher und

Wolfgang Süß

8. durchgesehene und aktualisierte Auflage

mit 310 Abbildungen und 95 Tabellen

0600 6029



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 | 3.2 | Erstellen von Hypothesen | 15 |
| 2 | Normal- bzw. Gauß-Verteilung | 8 | 3.3 | Fehler 1. und 2. Art | 16 |
| 2.1 | Klasseneinteilung und graphische Darstellung | 8 | 3.4 | Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test) | 16 |
| 2.2 | Normalverteilte Messwerte | 9 | 3.5 | Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test) | 17 |
| 2.3 | Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte | 9 | 4 | Bioäquivalenz-Prüfungen | 19 |
| 2.4 | Prüfung auf Normalverteilung | 10 | 5 | Inprozess-Kontrolle | 19 |
| 2.5 | Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert | 11 | 6 | Endprüfungen | 21 |
| 2.6 | Lineare Regression und Korrelation | 11 | 6.1 | Prüfung nach Variablen | 21 |
| 2.7 | Statistische Versuchsplanung | 12 | 6.2 | Prüfung nach Attributen | 21 |
| 3 | Statistische Prüfverfahren | 14 | 6.3 | Produzenten- und Konsumentenrisiko | 22 |
| 3.1 | Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier | 14 | 6.4 | Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes | 22 |

Kapitel 3

Geschwindigkeiten der Veränderung von Systemeigenschaften

| | | | | | |
|-----|-----------------------------|----|---|---|----|
| 1 | Kinetik, Allgemeines | 25 | 2 | Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik | 33 |
| 1.1 | Lineare Kinetik | 25 | | | |
| 1.2 | Nichtlineare Kinetik | 31 | | | |
| 1.3 | Heterogene Reaktionen | 33 | | | |

Kapitel 4

Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen

| | | | | | |
|-----|--|----|-----|---|----|
| 1 | Allgemeines, Definitionen | 37 | 3.1 | Phasendiagramme von einfachen Stoffmischungen | 64 |
| 2 | Einphasen-Systeme | 38 | 3.2 | Grenzflächenphänomene | 70 |
| 2.1 | Flüssigkeiten | 38 | 4 | Kolloide | 76 |
| 2.2 | Feststoffe | 45 | 4.1 | Allgemeines, Definitionen | 76 |
| 3 | Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen | 64 | 4.2 | Molekülkolloide | 77 |
| | | | 4.3 | Assoziationskolloide | 78 |

| | | | |
|---|----|--|-----|
| 4.4 Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme .. | 85 | 5.3 Sedimentation und Aufrahmung | 92 |
| 5 Disperse Mehrphasen-Systeme | 88 | 5.4 Elektrostatische Erscheinungen | 93 |
| 5.1 Allgemeines, Definitionen | 88 | 5.5 Koagulation | 94 |
| 5.2 Viskosität disperser Mehrphasen- Systeme | 89 | 5.6 Emulsionen | 96 |
| | | 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 Zur Anatomie und Physiologie der Applikationsorte | 198 | 2.8 Der parenterale Applikationsweg | 205 |
| 2.1 Der Gastrointestinaltrakt | 198 | 3 Der Resorptionsprozess | 207 |
| 2.2 Die Vagina und der Uterus | 201 | 4 Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz .. | 207 |
| 2.3 Das Auge | 201 | 4.1 Definitionen | 207 |

| | | | |
|--|-----|---|-----|
| 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 Magnetresonanzt-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-Dosierinhalatoren | 263 | 4 Inhalatoren mit Zerstäuber | 269 |
| 2.1 Treibgase | 264 | 5 Biopharmazeutische Probleme | 270 |
| 2.2 Abfüllen von Aerosolzubereitungen | 267 | 6 Prüfung von Druckgas-aerosolen, Pulverinhalatoren 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 Granuliertechiken und Granulat-herstellung | 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 Hartgelatine-kapseln | 345 |
| 6.2 Weichgelatine-kapseln | 350 |
| 6.3 Nachbehandlung von Gelatine-kapseln | 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, Mikrosphärulen, Nanokapseln, Nanosphärulen | 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

| | | | | | |
|-----|--|-----|-----|---|-----|
| 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 Frischpflanzen | 398 | 3.2 | Zerkleinerte Drogen | 400 |
| | | | 3.3 | Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen | 402 |
| 3 | Arzneizubereitungen aus Drogen und Drogenteilen | 400 | 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 | | | |
| 4.2 | Schlauch-, Stülp- und Netzverbände ... | 427 | | | |
| 4.3 | Pflaster | 428 | 5 | Chirurgisches Nahtmaterial | 431 |

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 Primärpack- mitteln | 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 |
| 1.1 | Kompatibilität und Inkompatibilität ... | 444 |
| 1.2 | Stabilität und Instabilität | 445 |
| 2 | Ursachen von Inkompatibilitäten | 446 |
| 2.1 | Chemische Ursachen | 446 |
| 2.2 | Physikalische Ursachen | 448 |
| 3 | Ursachen von Instabilitäten | 448 |
| 3.1 | Chemische Ursachen | 449 |
| 3.2 | Physikalische Ursachen | 449 |
| 3.3 | Mikrobiologische Ursachen | 451 |
| 4 | Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen | 451 |
| 4.1 | Klimazonen | 451 |
| 4.2 | Kinetische Durchschnittstemperatur | 452 |
| 4.3 | Relative Luftfeuchte | 452 |
| 5 | Ermittlung der Haltbarkeit | 452 |
| 5.1 | Alternativen zur Vorhersage der Haltbarkeit | 452 |
| 5.2 | Praktische Stabilitätsprüfung | 454 |
| 5.3 | Folgestabilität | 456 |
| 6 | Gegenmaßnahmen | 456 |
| 6.1 | Vermeiden von Inkompatibilitäten | 456 |
| 6.2 | Stabilisierung | 457 |

Kapitel 23

| | | | | |
|---------------------------------------|--|-----|--|-----|
| Arzneiformen der Zukunft | | | 460 | |
| 1 | Entwicklungstendenzen | 460 | 4 Weiterentwicklung von Darreichungs- formen mit kontrollierter Wirkstoff- Freisetzung | 464 |
| 2 | Organspezifischer Wirkstofftrans- port – Drug-Targeting | 460 | 5 Optimierung vorhandener Dar- reichungs- bzw. Arzneiformen – Neue Applikationswege | 464 |
| 3 | Darreichungsformen für Peptide und Proteine | 463 | | |

| | |
|---------------------------|-----|
| Sachregister | 467 |
|---------------------------|-----|