

Inhalt

Innovative Arzneiformen und moderne Galenik	1	
1 Innovation und innovative Arzneimittel	2	
1.1 Innovation	2	
1.1.1 Innovation aus Sicht der Wissenschaft ..	2	
1.1.2 Innovation aus Sicht der Industrie	3	
1.1.3 Innovation aus Sicht der Patienten	4	
1.2 Beurteilung innovativer Arzneimittel ..	4	
1.2.1 Sprunginnovationen	5	
1.2.2 Schrittinnovationen	5	
1.2.3 Innovative Arzneiformen als Schrittinnovationen	6	
1.2.4 Scheininnovationen	6	
1.2.5 Methode zur Kosten-Nutzen-Bewertung des IQWiG	6	
2 Galenische Innovationen	6	
2.1 Erfolgreiche Marktstrategien	8	
2.1.1 Negativ verlaufene Produkt-einführungen	8	
2.1.2 Positiv verlaufene Produkt-einführungen	9	
Überblick über die folgenden Kapitel dieses Buches	10	
Neue Hilfsstoffe – Mehrwert oder nur Mehrkosten?	13	
1 Grundlegendes zu Hilfsstoffen	14	
1.1 Anforderungen an Hilfsstoffe	14	
1.2 Anwendungsmöglichkeiten in Beispielen	14	
1.3 Koprozessierte Hilfsstoffe	17	
2 Anorganische Hilfsstoffe	18	
2.1 Hochdisperzes und hydrophobiertes Siliciumdioxid	19	
2.2 Calciumphosphate	19	
2.3 Magnesium-Aluminium-Silikate	20	
3 Lipide und Surfactants	21	
3.1 Lipide	21	
3.2 Multifunktionale Hilfsstoffe und ihre Besonderheiten	21	
3.2.1 Sucroseester (Saccharoseester)	21	
3.2.2 Vitamin E TPGS	22	
3.2.3 Pegyierte Lipide	24	
3.2.4 Phytantriool®	26	
3.3 Stärken und Schwächen der Lipidhilfsstoffe	26	
4 Cellulosen	27	
5 Stärken	28	
6 Weitere Polysaccharide (natürliche Polymere)	29	
7 Synthetische Polymere	31	
Literatur	35	
Schnell zerfallende orale Arzneiformen	37	
1 Definition und Nomenklatur	38	
1.1 Nomenklatur in Literatur und im Europäischen Arzneibuch	38	
1.2 Hilfsstoffe und Herstellungstechnologie	39	
2 Hilfsstoffe	39	
2.1 Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	39	
2.2 Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	41	
2.3 Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	42	
3 Technologie	42	
3.1 Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	42	

3.1.1 Orasolv®- und Durasolv®-Technologie ...	42	3.4 Lipidnanopartikel	62
3.1.2 Wowtab®-Technologie.....	43	4 Therapievorteile.....	62
3.1.3 FlashTab®- und andere Technologien ...	43	4.1 Verbesserung der Bioverfügbarkeit	62
3.2 Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	44	4.2 Selektive Wirkstofffreisetzung am Wirkungsort	64
3.3 Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films).....	45	5 Marktpräparate	64
3.3.1 Solvent-Casting-Methode	45	Literatur.....	65
3.3.2 Schmelzextrusion	46	 Mikroemulsionen zur peroralen Anwendung.....	67
3.3.3 Eigenschaften wirkstoffhaltiger Filme ...	46	 1 Zur Entwicklung von Mikroemulsionen.....	68
4 Bedarf und Therapievorteile	48	 2 Hilfsstoffe	69
5 Marktpräparate	49	2.1 Lipophile Komponente	69
5.1 Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets).....	50	2.1.1 Natürliche Öle und Fette	69
5.2 Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	50	2.1.2 Halbsynthetische Lipide	70
5.3 Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	51	2.2 Hydrophile Komponente und Kosolvenzen	70
Literatur.....	52	2.3 Emulgatoren.....	70
 Nanopartikel zur oralen Wirkstoffapplikation.....	53	 3 Grundlagen	71
1 Grundlegendes zum Einsatz	54	3.1 Mikroemulsionstheorie	71
1.1 Definition und Einsatzgebiete	54	3.2 Klassifizierung von Lipidformulierungen	71
1.2 Nanopartikel und der Gastrointestinaltrakt	54	3.2.1 Typ I: Ölige Lösungen.....	71
1.3 Partikeltransport an der gastrointestinalen Barriere	56	3.2.2 Typ II: Lipidformulierungen (z.B. SEDDS).....	71
2 Hilfsstoffe	58	3.2.3 Typ III: Lipidformulierungen (z.B. SMEDDS)	71
3 Technologien zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Nanopartikeln.....	59	3.2.4 Typ IV: Lipidfreie Formulierungen.....	72
3.1 Nassmahlung durch Kugelmühlen (z.B. NanoCrystal®-Technologie).....	59	3.3 Physikalisch-chemische Grundlagen.....	72
3.2 Zerkleinerung durch Hochdruck homogenisation (z.B. „Insoluble Drug Delivery (IDD®)“-Technologie).....	60	3.4 Physiologische Grundlagen	73
3.3 Herstellung von Nanopartikeln aus Lösungen und Emulsionen	61	3.4.1 Dispersion, Verdauung und Solubilisierung wirkstoffhaltiger oraler Lipidformulierungen	73
		3.4.2 Wirkstoffresorption.....	74
		3.4.3 Lymphatische Resorption	75
		3.4.4 Nahrungseffekte	75

4 Technologie	76	Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion	89
4.1 Wirkstoffauswahl	76	1 Tabletten – einzeldosierte feste Arzneiformen	90
4.2 Löslichkeitsuntersuchungen und Wirkstoffbeladung	77	2 Hilfsstoffe	90
4.3 Optimierung der Zusammensetzung mithilfe von Phasendiagrammen	77	3 Technologie	91
4.4 Chemische und Physikalische Instabilität	78	3.1 Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Technologie	92
4.5 Charakterisierung von SMEDDS	78	3.2 Schmelzextrusion	92
4.5.1 Verdünnungsverhalten (Dispersionsverhalten)	78	4 Therapievorteile durch Schmelzextrusion	95
4.5.2 In-vitro-Lipolyse-Modell	79	5 Marktpreparate	96
4.5.3 Freisetzungsverhalten	80	Literatur	97
4.6 Formulierungsaspekte	81	Retardarzneiformen – physiologische Hürden und galenische Strategien	99
4.6.1 Solubilisierungsvermögen	81	1 Einleitung	100
4.6.2 Ausfällung des Wirkstoffs – übersättigbare Lipidformulierungen	82	2 Physiologische Grundlagen	102
4.6.3 Dispersität der Formulierung, Tröpfchengröße	83	2.1 Der Magen	103
4.6.4 Umgehung des First-pass-Effekts durch gezielte lymphatische Resorption	83	2.2 Der Dünndarm	106
4.6.5 Herstellung, Verkapselung	83	2.3 Der Dickdarm	108
4.7 In-vivo-Charakterisierung anhand von Tiermodellen	83	3 Magenverweilformen	110
5 Therapievorteil	84	3.1 Flotierende Systeme	111
5.1 Beschreibung der Wirksubstanz Ciclosporin und der Sandimmun®-Formulierung	84	3.2 Expandierende Systeme	112
5.2 Theoretisches Design einer adaptierten Formulierung für Ciclosporin	85	3.3 Bioadhäutive Systeme	113
5.3 Vorteile der Mikroemulsionsformulierung Sandimmun® Optoral	86	4 Arzneiformen mit verzögter Dünndarmpassage	114
5.3.1 Reduktion der pharmakokinetischen Variabilität	86	5 Arzneiformen zur gezielten Nutzung des Dickdarms als Resorptionsort	114
5.3.2 Reduzierte Abhängigkeit der Resorption von Gallensalzen	86	5.1 Systeme mit pH-kontrollierter Freisetzung	115
6 Marktprodukte	87	5.2 Zeitkontrollierte Systeme	115
Literatur	88	5.3 Zeit- und pH-kontrollierte Freisetzungssysteme	115

5.4 Gastrointestinaler Druck	117	3.6.4 Abfüllen in einen Trinkhalm	130
5.5 Enzymsbasierte Systeme	117	3.6.5 Tablettieren	131
Literatur	118	4 Therapievorteile	131
Pellets	119	5 Marktpreparate (Auswahl)	132
1 Definition und Verwendung	120	Literatur	134
1.1 Definition	120	Freisetzungsmechanismen	
1.2 Verwendung	120	in Retard- und Depot-	
1.3 Anforderungen an Pellets	121	arzneiformen	135
2 Hilfsstoffe	122	1 Funktionsablauf	
2.1 Zur Herstellung durch Beschichten	122	der zeitlichen Kontrolle	136
2.1.1 Starterkerne aus Zucker und Stärke	122	2 Diffusionskontrollierte Systeme	138
2.1.2 Starterkerne aus mikrokristalliner		2.1 Reservoirsysteme	139
Cellulose (MCC)	122	2.2 Monolithische Systeme	139
2.1.3 Starterkerne aus anderen Materialien	122	2.3 Gemischte Systeme	140
2.1.4 Flüssigkeit zur Aufbringung		3 Quellungskontrollierte Systeme	140
der Beschichtungen	122	4 Löslichkeitskontrollierte Systeme	141
2.2 Zur Herstellung durch Extrudieren		5 Erosions- oder degradations-	
und Sphäronisieren	122	kontrollierte Systeme	143
2.2.1 Mikrokristalline Cellulose (MCC)	122	6 Systeme mit überlagerten Effekten	144
2.2.2 Carrageenan	123	6.1 HPMC-basierte Matrixtabletten	144
2.2.3 Stärke	124	6.2 PLA- oder PLGA-basierte	
2.2.4 Andere Hilfsstoffe zum Extrudieren		Mikropartikel	145
und Sphäronisieren	124	7 Handelspräparate	147
2.2.5 Flüssigkeiten zum Extrudieren		Literatur	148
und Sphäronisieren	124	Liposomen	149
2.3 Zur Herstellung		1 Typen von Liposomen	150
durch Direktpelletieren	124	1.1 Kleine unilamellare Vesikel	
2.3.1 Mikrokristalline Cellulose (MCC)	124	(Small unilamellar vesicles, SUV)	150
2.3.2 Kaolin	124	1.2 Große unilamellare Vesikel	
3 Technologie	125	(Large unilamellar vesicles, LUV)	150
3.1 Beschichten	125	1.3 Große oligolamellare Vesikel	
3.2 Extrudieren und Sphäronisieren	126	(Oligolamellar large vesicles, OLV) und	
3.3 Direktpelletieren (Granulieren)	128	multivesikulare Vesikel (Multivesicular	
3.4 Tablettieren	129	vesicles, MVV)	150
3.5 Überziehen von Pellets	130		
3.6 Verarbeitung von Pellets	130		
3.6.1 Lose Abfüllung	130		
3.6.2 Abfüllen in Sachets oder Stickpacks	130		
3.6.3 Abfüllen in Kapseln	130		

1.4	Große multilamellare Vesikel (Multilamellar large vesicles, MLV)	151	4.3	Therapievorteile von liposomalen Arzneiformen	161
1.5	Vesikuläre Phospholipidgele	151	5	Marktpreparate	162
1.6	Virosomen	151		Literatur	163
1.7	Ultraflexible Liposomen	151			
1.8	pH-sensitive Liposomen	152			
1.9	Nichtionische Vesikel	152			
2	Membranlipide als Hilfsstoffe	152			
3	Technologie	154			
3.1	Herstellungsverfahren für liposomale Strukturen	154	1	Nukleinsäuren	166
3.1.1	Spontane Vesikelbildung	154	1.1	Nukleinsäuren und deren therapeutische Verwendung	166
3.1.2	Mechanische Verfahren	154	1.1.1	DNA	167
3.1.3	Verwendung organischer Lösungsmittel	155	1.1.2	mRNA	169
3.1.4	Verwendung von Detergenzien	155	1.1.3	Oligonukleotide	169
3.2	Einarbeitung von Wirkstoffen	156	1.1.4	Ribozyme	170
3.2.1	Lipophile Wirkstoffe	156	1.1.5	siRNA	170
3.2.2	Hydrophile Wirkstoffe	156	1.1.6	Aptamere	170
3.2.3	Amphiphile Wirkstoffe	156			
3.2.4	Erhöhung der Einschlusseffizienz von Wirkstoffen	156	1.2	Transfer von Nukleinsäuren in Zellen	172
3.3	Anforderungen an die Liposomenqualität	157	1.2.1	„Virale“ Gentransfersysteme	172
3.3.1	Einsatz als parenterale Zubereitungen	157	1.2.2	„Nichtvirale“ Gentransfersysteme	173
3.3.2	Bestimmung von Durchmesser und Lamellenzahl der Liposomen	157	1.3	Zelluläre Aufnahme nichtviraler Genvektoren	176
3.4	Lagerstabilität	157	1.3.1	Makropinozytose	176
3.4.1	Maßnahmen zur Erhöhung der Lagerstabilität von Liposomen	157	1.3.2	Clathrin-abhängige Endozytose	176
3.4.2	Abtrennung von nicht liposomal verkapseltem Wirkstoff	158	1.3.3	Caveolae-abhängige Endozytose	176
3.4.3	Rekonstitution von Membranproteinen	158			
3.4.4	Modifizierung der Oberflächen	158	2	Pharmazeutische Hilfsstoffe für die Formulierung von Nukleinsäuren	178
4	Verwendung von Liposomen	159	2.1	Lipide	178
4.1	Liposomen als Membranmodelle	160	2.2	Polymere	181
4.2	Liposomen als Wirkstoffträger	160			
4.2.1	Verwendung von Liposomen in der Dermatologie und Kosmetik	160	3	Technologische Verfahren zur Herstel- lung nichtviraler Gentherapeutika	181
4.2.2	Verwendung von Liposomen in parenteralen Zubereitungen	161			
			4	Biodistribution und Pharmako- kinetik nichtviraler Genvektoren	182
			5	Stand der klinischen Entwicklung und erste Marktpreparate	183
			5.1	Stand der klinischen Entwicklung	183
			5.2	Erste Marktpreparate	184
			5.3	Ausblick in die Pipeline	184
				Literatur	186

Lipidsysteme zur parenteralen Anwendung – Nanoemulsionen und Lipidnanopartikel.....	187
1 Einleitung	188
2 Hilfsstoffe	188
2.1 Matrixlipide	189
2.2 Glyceride.....	189
2.3 Weitere Lipide	189
2.4 Emulgatoren.....	191
2.5 Phospholipide	191
2.6 Gallensalze und Fettsäuren	191
2.7 Poloxamere	192
2.8 Polysorbate und Sorbitanfettsäureester.....	193
2.9 Weitere Emulgatoren.....	193
2.10 Sonstige Hilfsstoffe.....	193
3 Technologie	193
3.1 Parenterale Fett emulsionen	193
3.1.1 Zusammensetzung und Herstellung	194
3.1.2 Charakteristika parenteraler Fett emulsionen	194
3.1.3 Kolloidale Fett emulsionen als Wirkstoffträgersysteme	195
3.2 Adjuvansemulsion MF59.....	196
3.3 Feste Lipidnanopartikel	197
3.3.1 Zusammensetzung und Herstellung.....	197
3.3.2 Charakteristika von festen Lipidnanopartikeln.....	198
3.3.3 Wirkstoffbeladung	199
3.4 Nanostrukturierte Lipidcarrier.....	200
3.5 Unterkühlt-smektische Lipidnanopartikel	200
3.6 Nanopartikel auf Basis lyotrop-flüssigkristalliner Phasen.....	201
4 Therapievorteile	202
5 Marktpräparate	203
5.1 Parenterale Lipidemulsionen	203
5.1.1 Emulsionen zur parenteralen Ernährung.....	203
5.1.2 Wirkstoffhaltige parenterale Fett emulsionen	204
5.1.3 Squalenemulsion als Adjuvans	204
5.2 Andere nanopartikuläre Lipidsysteme ...	205
Literatur.....	206
Kontrollierte Freisetzungssysteme in Biomaterialien.....	207
1 Definition und Problematik	208
2 Freisetzungsmechanismen aus Biomaterialien	208
2.1 Diffusion	209
2.2 Erosion.....	211
2.3 Quellung	212
2.4 Kontrolle der Gesamtkinetik	213
3 Strategien zur Beladung von Biomaterialien mit Wirkstoffen.....	213
3.1 Beladung des Materialbulks	213
3.1.1 Beladung über Lösungen	213
3.1.2 Beladung durch thermische Bearbeitung	214
3.1.3 Beladung während der Polymerisation..	214
3.1.4 Beladung über Diffusion.....	214
3.2 Beladung von Poren	214
3.3 Beladung von Materialoberflächen	214
4 Auf dem Markt befindliche Präparate	217
4.1 Wirkstoffbeschichtete Biomaterialien ..	217
4.2 Biomaterialien mit wirkstoffenbeladenem Bulk	217
4.3 Biomaterialien mit wirkstoffbeschichteten Oberflächen.....	219
Literatur.....	220
4 Parenteral verabreichte Proteinwirkstoffe	221
1 Definition und Entwicklung.....	222

2 Eigenschaften von Proteinwirkstoffen	222	4 Therapievorteile	251
2.1 Proteinstruktur	222	5 Marktpräparate	252
2.2 Biopharmazeutische und pharmakokinetische Aspekte	223	5.1 Decapeptyl® Depot	252
2.2.1 Resorption	223	5.2 Lupron Depot®	254
2.2.2 Verteilung	224	5.3 Suprecur® MP	256
2.2.3 Metabolismus und Elimination	225	5.4 Sandostatin® LAR®	257
2.3 Immunogenität	226	5.5 Risperdal® Consta®	259
3 Herstellung von Biopharmazeutika	228	Literatur	262
3.1 Upstream-Herstellungsprozesse	228	Inhalative Verabreichung von Proteinen und Peptiden	263
3.2 Downstream-Herstellungsprozesse	229	1 Zukunft der Inhalationstechnologie	264
4 Formulierung von Biopharmazeutika	229	2 Hilfsstoffe	264
5 Analytik	231	3 Inhalationstechnologie	264
6 Marktpräparate	232	3.1 Was ist Exubera®?	264
Literatur	233	3.2 Die Exubera®-Formulierung	264
Parenterale Depotarzneiformen – Mikropartikel	235	3.3 Das Exubera®-Inhalationsgerät	267
1 Definitionen	236	4 Therapievorteile – Therapienachteile: eine kritische Betrachtung von inhalativem Insulin	268
2 Polymere Hilfsstoffe	238	4.1 Warum ist Exubera® wichtig?	268
2.1 Allgemeines	238	4.2 Warum ist Exubera® gescheitert?	268
2.2 Bioabbau der polymeren Hilfsstoffe	239	4.3 War Exubera® aus Sicht des Patienten zu kompliziert und zu teuer?	268
2.3 Herstellung polymerer Hilfsstoffe	240	4.4 Gab es Therapievorteile gegenüber der subkutanen Insulintherapie?	269
2.4 Nachteile polymerer Hilfsstoffe	243	4.4.1 Das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen	270
3 Technologie der Mikroverkapselung	245	4.4.2 Die Bildung von Insulinantikörpern	271
3.1 Phasentrennverfahren – Koazervation	245	4.4.3 Die Beeinflussung von Lungenfunktionsparametern	271
3.2 Emulsionsverfahren mit Lösungsmittelverdampfung und Lösungsmittelextraktion	247	4.4.4 Ein erhöhtes Risiko von Lungenkrebs? ..	271
3.3 Sprührocknung	249	5 Gibt es ganz sichere Technologien, um Insulininhaltiv zu verabreichen?	272
3.4 Zusammenfassende Betrachtung der beschriebenen Herstellungsverfahren	250	5.1 AERx® iDMS	272
3.5 Sterilisation der parenteralen Depotarzneiformen	250	5.2 AIR® Inhaled Insulin System	273
		5.3 Technosphere®-Insulin	274

6 Gibt es eine Zukunft für inhalative Protein- bzw. Peptidtherapeutika?	276	7 Verschiedene Inhalationsgeräte	294
Literatur	280	7.1 Vernebler	294
Pulmonal applizierte Therapeutika – ein Blick in die Pipeline	281	7.2 Dosieraerosole	294
1 Inhalativtherapie – anatomisch physiologische Aspekte der Lunge	282	7.3 Pulverinhalatoren	295
2 Allgemeine Aspekte der inhalativen Therapie	284	7.4 Moderne Systeme	295
3 Entwicklungen in der Therapie von Asthma bronchiale und COPD	285	7.4.1 eFlow®-Vernebler	295
3.1 Asthma bronchiale	285	7.4.2 Mystic™ Inhaler	297
3.2 Chronisch obstruktive Lungen- erkrankung – COPD	287	7.4.3 Respimat® Soft Inhaler	297
4 Inhalierbare Antiinfektiva und Impfstoffe	287	7.4.4 AKITA® Inhalationssystem	298
4.1 Inhalierbare Antiinfektiva	287	Literatur	299
4.1.1 Antibiotika	287	Transdermale therapeutische Systeme	301
4.1.2 Virustatika und Antimykotika	288	1 Dermale Applikation von Wirkstoffen	302
4.2 Impfstoffe	288	2 Hilfsstoffe für TTS	302
5 Inhalierbare niedermolekulare Wirkstoffe mit lokaler oder systemischer Wirkung	289	2.1 Polymere als Folienbildner	303
5.1 Pulmonale Hypertonie	289	2.2 Polymere als Matrixbestandteile	304
5.2 Bronchialkarzinom	289	2.2.1 Polyisobutylen	304
5.3 Lungentransplantation	290	2.2.2 Silikonpolymere	305
5.4 Schmerzen und Migräne	290	2.2.3 Acrylestercopolymeren	305
5.5 Osteoporose	291	2.2.4 Kautschukartige Polymere	306
5.6 Sexuelle Dysfunktion	291	2.2.5 Klebeharze	306
5.7 Thromboembolie	291	2.2.6 Ölkomponenten	306
5.8 Mukoviszidose	292	2.2.7 Sonstige Bestandteile	307
6 Inhalation von rekombinanten Proteinen	292	3 Technologie und Aufbau von TTS	307
6.1 Allgemeine Aspekte	292	3.1 Allgemeines	307
6.2 Beispiele aus der Praxis	293	3.1.1 Historischer Abriss	309
		3.1.2 Thermodynamische und kinetische Faktoren	309
		3.2 Systemkontrolle durch Membranen	310
		3.3 Matrixschichten mit „innerer Phase“	311
		3.4 Verfahrensbedingte Aufbauvarianten	312
		3.5 Klebkraft- und okklusionsbedingte Aufbauten	313
		3.6 Aktivierung von Wirkstoffen, Einzelverpackung	313
		3.7 Integration von Sondertechniken	313

4 Therapievorteile	314	3 Ophthalmika im Europäischen Arzneibuch	337
4.1 Allgemeines	314	3.1 Augentropfen	337
4.2 Medizinisch-therapeutische Vorteile	314	3.2 Augenbäder	337
4.3 Pharmakokinetische Vorteile und Besonderheiten	315	3.3 Pulver für Augentropfen und Augenbäder	338
4.4 Praktische Vorteile	316	3.4 Halbfeste Zubereitungen	338
4.5 Pharmakoökonomische Aspekte	317	3.5 Augeninserte	339
4.6 Biopharmazeutische Konzepte und pharmakokinetische Modellbildung	317		
4.7 Methoden der In-vitro-Freisetzung	318		
4.8 Klebeeigenschaften	319		
5 Marktpräparate	320	4 Neuartige Applikationen und Produkte	340
Literatur	321	4.1 Wässrige Gele	340
Ophthalmika – neue Formulierungskonzepte	323	4.2 Kolloidale Darreichungsformen: Nanopartikel, Liposomen, Mikroemulsionen ..	342
1 Problematik von Wirkstoffen am Auge	324	4.3 Implantate	342
1.1 Anatomie und Physiologie des Auges ..	324	4.4 Sonstige Produkte	342
1.2 Verabreichung von Arzneimitteln am Auge	325	4.5 Iontophorese	343
1.3 Pharmakokinetik topisch applizierter Ophthalmika	325	Literatur	344
2 Formulierung und Herstellung von Augenpräparaten	327	Neue Arzneiformen – Bilanz, aktuelle Trends und Ausblick	345
2.1 Wirksamkeit	327		
2.2 Verträglichkeit	327		
2.3 Sterilität	327		
2.4 Stabilität	329		
2.4.1 Antioxidanzien	329	1 Problemstellung	346
2.4.2 Metallkomplexbildner	329	2 Auswahl innovativer therapeutischer Konzepte	346
2.4.3 Konservierungsmittel	330	2.1 Nanosysteme	347
2.4.4 Moderne Behältnisse	331	2.2 Pulmonale Systeme	347
2.5 Entwicklung von Augenpräparaten	332	2.3 Elektronisch und biologisch kontrollierte Freisetzungssysteme	348
2.5.1 Isotonisierung (Tonizität, Isoosmose) ..	332	2.4 Fazit	348
2.5.2 pH-Einstellung (Euhydrie)	335		
2.5.3 Schwebstofffreiheit	336	3 Trends in der Arzneimitteltherapie ..	348
2.5.4 Viskositätserhöhung	336		
2.5.5 Qualitätsprüfung	336	4 Bedeutung der Reinraumproduktion	349
		4.1 Sterilität und Reinraumproduktionsprozess	350
		4.1.1 Produkte, die im Endbehältnis sterilisiert werden können	350
		4.1.2 Aseptische Produktion	350

4.2 Produktionsräume	351	6.1.3 Herstellung von Mikrobläschen.....	357
4.2.1 Keimzahl in der Luft und auf den Oberflächen.....	351	6.1.4 Einsatzmöglichkeiten.....	358
4.2.2 Anforderungen an die Partikelzahl in der Luft.....	352	6.1.5 Ausblick.....	359
4.2.3 Anforderungen an den Überdruck	353	6.2 Magnetische Nanopartikel – Nanomagnesole	359
4.2.4 Konzepte zur Raumhygiene, Personalhygiene und reinraum- gerechten Bekleidung	353	6.2.1 Generierung und Einsatz von Nanomagnesolen	359
4.2.5 Lüftungstechnik und Luftfilter	354	6.2.2 Einsatzmöglichkeiten und Ausblick	360
4.2.6 Räumlichkeiten und Schleusen.....	354	6.3 Spinnenseiden als neue Hilfsstoffe.....	360
4.3 Gammsterilisation	355	6.3.1 Gentechnologische Herstellung.....	360
5 Formulierungsprobleme bei innovativen niedermolekularen Wirkstoffen.....	356	6.3.2 Potenzielle Einsatzmöglichkeiten	361
6 Potenzielle innovative Arzneiformen der Zukunft	357	6.3.3 Ausblick	362
6.1 Mikrobläschen – winzige Wirkstoffcontainer.....	357	Literatur.....	363
6.1.1 Ultraschall zur Steigerung der Wirkstoffaufnahme	357	Anhang	
6.1.2 Geeignete Hilfsstoffe als Hüllmaterial...	357	Hilfsstoffe im Europäischen Arzneibuch	365
		Sachregister.....	370
		Die Herausgeber	401