

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 Produkteinführungen	8
2.1.2 Positiv verlaufene Produkteinführungen	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 Hochdispersedes und hydrophobisiertes 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 Pegylierte Lipide	24
3.2.4 Phytantriol®	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
3.1.2	Wowtab®-Technologie	43
3.1.3	FlashTab®- und andere Technologien ...	43
3.2	Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	44
3.3	Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	45
3.3.1	Solvent-Casting-Methode	45
3.3.2	Schmelzextrusion	46
3.3.3	Eigenschaften wirkstoffhaltiger Filme ...	46

4 Bedarf und Therapievorteile

5 Marktpräparate

5.1	Im Mund schnell zerfallende Tabletten (Orodispersible tablets)	50
5.2	Lyophilisate zum Einnehmen (Oral lyophilisates)	50
5.3	Wirkstoffhaltige Filme zum Einnehmen (Oral films)	51
	Literatur	52

Nanopartikel zur oralen Wirkstoffapplikation

1	Grundlegendes zum Einsatz	54
1.1	Definition und Einsatzgebiete	54
1.2	Nanopartikel und der Gastrointestinaltrakt	54
1.3	Partikeltransport an der gastrointestinalen Barriere	56
2	Hilfsstoffe	58
3	Technologien zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Nanopartikeln	59
3.1	Nassmahlung durch Kugelmöhlen (z.B. NanoCrystal®-Technologie)	59
3.2	Zerkleinerung durch Hochdruck homogenisation (z.B. „Insoluble Drug Delivery (IDD®)“-Technologie)	60
3.3	Herstellung von Nanopartikeln aus Lösungen und Emulsionen	61

3.4	Lipidnanopartikel	62
-----	-------------------------	----

4 Therapievorteile

4.1	Verbesserung der Bioverfügbarkeit	62
4.2	Selektive Wirkstofffreisetzung am Wirkungsort	64

5 Marktpräparate

Literatur	65
------------------------	-----------

Mikroemulsionen zur peroralen Anwendung

1 Zur Entwicklung von Mikroemulsionen

2 Hilfsstoffe

2.1	Lipophile Komponente	69
2.1.1	Natürliche Öle und Fette	69
2.1.2	Halbsynthetische Lipide	70
2.2	Hydrophile Komponente und Kosolvenzien	70
2.3	Emulgatoren	70

3 Grundlagen

3.1	Mikroemulsionstheorie	71
3.2	Klassifizierung von Lipidformulierungen	71
3.2.1	Typ I: Ölige Lösungen	71
3.2.2	Typ II: Lipidformulierungen (z.B. SEDDS)	71
3.2.3	Typ III: Lipidformulierungen (z.B. SMEDDS)	71
3.2.4	Typ IV: Lipidfreie Formulierungen	72
3.3	Physikalisch-chemische Grundlagen	72
3.4	Physiologische Grundlagen	73
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
4.1 Wirkstoffauswahl	76
4.2 Löslichkeitsuntersuchungen und Wirkstoffbeladung	77
4.3 Optimierung der Zusammensetzung mithilfe von Phasendiagrammen	77
4.4 Chemische und Physikalische Instabilität	78
4.5 Charakterisierung von SMEDDS	78
4.5.1 Verdünnungsverhalten (Dispersionsverhalten)	78
4.5.2 In-vitro-Lipolyse-Modell	79
4.5.3 Freisetungsverhalten	80
4.6 Formulierungsaspekte	81
4.6.1 Solubilisierungsvermögen	81
4.6.2 Ausfällung des Wirkstoffs – übersättigbare Lipidformulierungen	82
4.6.3 Dispersität der Formulierung, Tröpfchengröße	83
4.6.4 Umgehung des First-pass-Effekts durch gezielte lymphatische Resorption	83
4.6.5 Herstellung, Verkapselung	83
4.7 In-vivo-Charakterisierung anhand von Tiermodellen	83
5 Therapievorteil	84
5.1 Beschreibung der Wirksubstanz Ciclosporin und der Sandimmun®-Formulierung	84
5.2 Theoretisches Design einer adaptierten Formulierung für Ciclosporin	85
5.3 Vorteile der Mikroemulsionsformulierung Sandimmun® Optoral	86
5.3.1 Reduktion der pharmakokinetischen Variabilität	86
5.3.2 Reduzierte Abhängigkeit der Resorption von Gallensalzen	86
6 Marktprodukte	87
Literatur	88

Herstellung fester Arzneiformen durch Extrusion 89

1 Tabletten – einzeldosierte feste Arzneiformen	90
2 Hilfsstoffe	90
3 Technologie	91
3.1 Schmelzextrusion in der pharmazeutischen Technologie	92
3.2 Schmelzextrusion	92
4 Therapievorteile durch Schmelzextrusion	95
5 Marktpräparate	96
Literatur	97

Retardarzneiformen – physiologische Hürden und galenische Strategien 99

1 Einleitung	100
2 Physiologische Grundlagen	102
2.1 Der Magen	103
2.2 Der Dünndarm	106
2.3 Der Dickdarm	108
3 Magenverweilformen	110
3.1 Flotierende Systeme	111
3.2 Expandierende Systeme	112
3.3 Bioadhäsive Systeme	113
4 Arzneiformen mit verzögerter Dünndarmpassage	114
5 Arzneiformen zur gezielten Nutzung des Dickdarms als Resorptionsort	114
5.1 Systeme mit pH-kontrollierter Freisetzung	115
5.2 Zeitkontrollierte Systeme	115
5.3 Zeit- und pH-kontrollierte Freisetzungssysteme	115

5.4	Gastrointestinaler Druck	117	3.6.4	Abfüllen in einen Trinkhalm	130
5.5	Enzymbasierte Systeme	117	3.6.5	Tablettieren	131
	Literatur	118		4 Therapievorteile	131
	Pellets	119		5 Marktpräparate (Auswahl)	132
	1 Definition und Verwendung	120		Literatur	134
1.1	Definition	120		Freisetzungsmechanismen in Retard- und Depot- arzneiformen	135
1.2	Verwendung	120		1 Funktionsablauf der zeitlichen Kontrolle	136
1.3	Anforderungen an Pellets	121		2 Diffusionskontrollierte Systeme	138
	2 Hilfsstoffe	122	2.1	Reservoirsysteme	139
2.1	Zur Herstellung durch Beschichten	122	2.2	Monolithische Systeme	139
2.1.1	Starterkerne aus Zucker und Stärke	122	2.3	Gemischte Systeme	140
2.1.2	Starterkerne aus mikrokristalliner Cellulose (MCC)	122		3 Quellungskontrollierte Systeme	140
2.1.3	Starterkerne aus anderen Materialien	122		4 Löslichkeitskontrollierte Systeme	141
2.1.4	Flüssigkeit zur Aufbringung der Beschichtungen	122		5 Erosions- oder degradations- kontrollierte Systeme	143
2.2	Zur Herstellung durch Extrudieren und Sphäronisieren	122		6 Systeme mit überlagerten Effekten	144
2.2.1	Mikrokristalline Cellulose (MCC)	122	6.1	HPMC-basierte Matrixtabletten	144
2.2.2	Carrageenan	123	6.2	PLA- oder PLGA-basierte Mikropartikel	145
2.2.3	Stärke	124		7 Handelspräparate	147
2.2.4	Andere Hilfsstoffe zum Extrudieren und Sphäronisieren	124		Literatur	148
2.2.5	Flüssigkeiten zum Extrudieren und Sphäronisieren	124		Liposomen	149
2.3	Zur Herstellung durch Direktpelletieren	124		1 Typen von Liposomen	150
2.3.1	Mikrokristalline Cellulose (MCC)	124	1.1	Kleine unilamellare Vesikel (Small unilamellar vesicles, SUV)	150
2.3.2	Kaolin	124	1.2	Große unilamellare Vesikel (Large unilamellar vesicles, LUV)	150
	3 Technologie	125	1.3	Große oligolamellare Vesikel (Oligolamellar large vesicles, OLV) und multivesikuläre Vesikel (Multivesicular vesicles, MVV)	150
3.1	Beschichten	125			
3.2	Extrudieren und Sphäronisieren	126			
3.3	Direktpelletieren (Granulieren)	128			
3.4	Tablettieren	129			
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
1.5	Vesikuläre Phospholipidgele	151
1.6	Virosomen	151
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
3.1.1	Spontane Vesikelbildung	154
3.1.2	Mechanische Verfahren	154
3.1.3	Verwendung organischer Lösungsmittel	155
3.1.4	Verwendung von Detergenzien	155
3.2	Einarbeitung von Wirkstoffen	156
3.2.1	Lipophile Wirkstoffe	156
3.2.2	Hydrophile Wirkstoffe	156
3.2.3	Amphiphile Wirkstoffe	156
3.2.4	Erhöhung der Einschlusseffizienz von Wirkstoffen	156
3.3	Anforderungen an die Liposomenqualität	157
3.3.1	Einsatz als parenterale Zubereitungen ..	157
3.3.2	Bestimmung von Durchmesser und Lamellenzahl der Liposomen	157
3.4	Lagerstabilität	157
3.4.1	Maßnahmen zur Erhöhung der Lagerstabilität von Liposomen	157
3.4.2	Abtrennung von nicht liposomal verkapseltem Wirkstoff	158
3.4.3	Rekonstitution von Membranproteinen ..	158
3.4.4	Modifizierung der Oberflächen	158
4	Verwendung von Liposomen	159
4.1	Liposomen als Membranmodelle	160
4.2	Liposomen als Wirkstoffträger	160
4.2.1	Verwendung von Liposomen in der Dermatologie und Kosmetik	160
4.2.2	Verwendung von Liposomen in parenteralen Zubereitungen	161

4.3	Therapievorteile von liposomalen Arzneiformen	161
-----	--	-----

5	Marktpräparate	162
----------	-----------------------------	------------

Literatur	163
------------------------	------------

Nukleinsäuren als moderne Wirkstoffe	165
---	------------

1	Nukleinsäuren	166
----------	----------------------------	------------

1.1	Nukleinsäuren und deren therapeutische Verwendung	166
1.1.1	DNA	167
1.1.2	mRNA	169
1.1.3	Oligonukleotide	169
1.1.4	Ribozyme	170
1.1.5	siRNA	170
1.1.6	Aptamere	170
1.2	Transfer von Nukleinsäuren in Zellen ...	172
1.2.1	„Virale“ Gentransfersysteme	172
1.2.2	„Nichtvirale“ Gentransfersysteme	173
1.3	Zelluläre Aufnahme nichtviraler Genvektoren	176
1.3.1	Makropinozytose	176
1.3.2	Clathrin-abhängige Endozytose	176
1.3.3	Caveolae-abhängige Endozytose	176

2	Pharmazeutische Hilfsstoffe für die Formulierung von Nukleinsäuren	178
----------	--	------------

2.1	Lipide	178
2.2	Polymere	181


3	Technologische Verfahren zur Herstel- lung nichtviraler Gentherapeutika ...	181
----------	--	------------

4	Biodistribution und Pharmako- kinetik nichtviraler Genvektoren	182
----------	--	------------

5	Stand der klinischen Entwicklung und erste Marktpräparate	183
----------	--	------------

5.1	Stand der klinischen Entwicklung	183
5.2	Erste Marktpräparate	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 Fette­mul­sio­nen	193
3.1.1 Zusammensetzung und Herstellung	194
3.1.2 Charakteristika parenteraler Fette­mul­sio­nen	194
3.1.3 Kolloidale Fette­mul­sio­nen 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 Fette­mul­sio­nen	204
5.1.3 Squalenemulsion als Adjuvans	204
5.2 Andere nanopakuliäre 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 wirkstoffbeladenem Bulk	217
4.3 Biomaterialien mit wirkstoffbeschichteten Oberflächen.....	219
Literatur.....	220
 Parenteral verabreichte Proteinwirkstoffe	221
1 Definition und Entwicklung.....	222

2 Eigenschaften von Proteinwirkstoffen	222
2.1 Proteinstruktur	222
2.2 Biopharmazeutische und pharmakokinetische Aspekte	223
2.2.1 Resorption	223
2.2.2 Verteilung	224
2.2.3 Metabolismus und Elimination	225
2.3 Immunogenität	226
3 Herstellung von Biopharmazeutika	228
3.1 Upstream-Herstellungsprozesse	228
3.2 Downstream-Herstellungsprozesse	229
4 Formulierung von Biopharmazeutika	229
5 Analytik	231
6 Marktpräparate	232
Literatur	233

Parenterale Depotarzneiformen – Mikropartikel 235

1 Definitionen	236
2 Polymere Hilfsstoffe	238
2.1 Allgemeines	238
2.2 Bioabbau der polymeren Hilfsstoffe	239
2.3 Herstellung polymerer Hilfsstoffe	240
2.4 Nachteile polymerer Hilfsstoffe	243
3 Technologie der Mikroverkapselung	245
3.1 Phasentrennverfahren – Koazervation	245
3.2 Emulsionsverfahren mit Lösungsmittelverdampfung und Lösungsmittelextraktion	247
3.3 Sprühtrocknung	249
3.4 Zusammenfassende Betrachtung der beschriebenen Herstellungsverfahren	250
3.5 Sterilisation der parenteralen Depotarzneiformen	250

4 Therapievorteile	251
---------------------------	-----

5 Marktpräparate	252
5.1 Decapeptyl® Depot	252
5.2 Lupron Depot®	254
5.3 Suprecur® MP	256
5.4 Sandostatin® LAR®	257
5.5 Risperdal® Consta®	259

Literatur	262
------------------	-----

Inhalative Verabreichung von Proteinen und Peptiden 263

1 Zukunft der Inhalationstechnologie	264
2 Hilfsstoffe	264
3 Inhalationstechnologie	264
3.1 Was ist Exubera®?	264
3.2 Die Exubera®-Formulierung	264
3.3 Das Exubera®-Inhalationsgerät	267

4 Therapievorteile – Therapienachteile: eine kritische Betrachtung von inhalativem Insulin 268

4.1 Warum ist Exubera® wichtig?	268
4.2 Warum ist Exubera® gescheitert?	268
4.3 War Exubera® aus Sicht des Patienten zu kompliziert und zu teuer?	268
4.4 Gab es Therapievorteile gegenüber der subkutanen Insulintherapie?	269
4.4.1 Das Auftreten von hypoglykämischen Ereignissen	270
4.4.2 Die Bildung von Insulinantikörpern	271
4.4.3 Die Beeinflussung von Lungenfunktionsparametern	271
4.4.4 Ein erhöhtes Risiko von Lungenkrebs?	271

5 Gibt es ganz sichere Technologien, um Insulininhalativ zu verabreichen? 272

5.1 AERx® iDMS	272
5.2 AIR® Inhaled Insulin System	273
5.3 Technosphere®-Insulin	274

6 Gibt es eine Zukunft für inhalative Protein- bzw. Peptidtherapeutika? ..	276
Literatur	280
 Pulmonal applizierte Therapeutika – ein Blick in die Pipeline	281
1 Inhalativtherapie – anatomisch physiologische Aspekte der Lunge ...	282
2 Allgemeine Aspekte der inhalativen Therapie	284
3 Entwicklungen in der Therapie von Asthma bronchiale und COPD	285
3.1 Asthma bronchiale	285
3.2 Chronisch obstruktive Lungen- erkrankung – COPD	287
4 Inhalierbare Antiinfektiva und Impfstoffe	287
4.1 Inhalierbare Antiinfektiva	287
4.1.1 Antibiotika	287
4.1.2 Virustatika und Antimykotika	288
4.2 Impfstoffe	288
5 Inhalierbare niedermolekulare Wirkstoffe mit lokaler oder systemischer Wirkung	289
5.1 Pulmonale Hypertonie	289
5.2 Bronchialkarzinom	289
5.3 Lungentransplantation	290
5.4 Schmerzen und Migräne	290
5.5 Osteoporose	291
5.6 Sexuelle Dysfunktion	291
5.7 Thromboembolie	291
5.8 Mukoviszidose	292
6 Inhalation von rekombinanten Proteinen	292
6.1 Allgemeine Aspekte	292
6.2 Beispiele aus der Praxis	293
 7 Verschiedene Inhalationsgeräte	294
7.1 Vernebler	294
7.2 Dosieraerosole	294
7.3 Pulverinhalatoren	295
7.4 Moderne Systeme	295
7.4.1 eFlow®-Vernebler	295
7.4.2 Mystic™ Inhaler	297
7.4.3 Respimat® Soft Inhaler	297
7.4.4 AKITA® Inhalationssystem	298
Literatur	299
 Transdermale therapeutische Systeme	301
1 Dermale Applikation von Wirkstoffen	302
2 Hilfsstoffe für TTS	302
2.1 Polymere als Folienbildner	303
2.2 Polymere als Matrixbestandteile	304
2.2.1 Polyisobutylene	304
2.2.2 Silikonpolymere	305
2.2.3 Acrylestercopolymere	305
2.2.4 Kautschukartige Polymere	306
2.2.5 Klebharze	306
2.2.6 Ötkomponenten	306
2.2.7 Sonstige Bestandteile	307
3 Technologie und Aufbau von TTS	307
3.1 Allgemeines	307
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
4.1 Allgemeines	314
4.2 Medizinisch-therapeutische Vorteile	314
4.3 Pharmakokinetische Vorteile und Besonderheiten	315
4.4 Praktische Vorteile	316
4.5 Pharmakoökonomische Aspekte	317
4.6 Biopharmazeutische Konzepte und pharmakokinetische Modellbildung	317
4.7 Methoden der In-vitro-Freisetzung	318
4.8 Klebeeigenschaften	319
5 Marktpräparate	320
Literatur	321

Ophthalmika – neue Formulierungskonzepte 323

1 Problematik von Wirkstoffen am Auge	324
1.1 Anatomie und Physiologie des Auges	324
1.2 Verabreichung von Arzneimitteln am Auge	325
1.3 Pharmakokinetik topisch applizierter Ophthalmika	325
2 Formulierung und Herstellung von Augenpräparaten	327
2.1 Wirksamkeit	327
2.2 Verträglichkeit	327
2.3 Sterilität	327
2.4 Stabilität	329
2.4.1 Antioxidanzien	329
2.4.2 Metallkomplexbildner	329
2.4.3 Konservierungsmittel	330
2.4.4 Moderne Behälter	331
2.5 Entwicklung von Augenpräparaten	332
2.5.1 Isotonisierung (Tonizität, Isoosmose)	332
2.5.2 pH-Einstellung (Euhydrie)	335
2.5.3 Schwebstofffreiheit	336
2.5.4 Viskositätssteigerung	336
2.5.5 Qualitätsprüfung	336

3 Ophthalmika im Europäischen Arzneibuch	337
3.1 Augentropfen	337
3.2 Augenbäder	337
3.3 Pulver für Augentropfen und Augenbäder	338
3.4 Halbfeste Zubereitungen	338
3.5 Augeninserte	339
4 Neuartige Applikationen und Produkte	340
4.1 Wässrige Gele	340
4.2 Kolloidale Darreichungsformen: Nanopartikel, Liposomen, Mikroemulsionen	342
4.3 Implantate	342
4.4 Sonstige Produkte	342
4.5 Iontophorese	343
Literatur	344

Neue Arzneiformen – Bilanz, aktuelle Trends und Ausblick 345

1 Problemstellung	346
2 Auswahl innovativer therapeutischer Konzepte	346
2.1 Nanosysteme	347
2.2 Pulmonale Systeme	347
2.3 Elektronisch und biologisch kontrollierte Freisetzungssysteme	348
2.4 Fazit	348
3 Trends in der Arzneimitteltherapie	348
4 Bedeutung der Reinraumproduktion	349
4.1 Sterilität und Reinraumproduktionsprozess	350
4.1.1 Produkte, die im Endbehälter 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	Gammasterilisation	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