

Inhalt

Vorwort zur 9. Auflage	V
Vorwort zur 1. Auflage	VII
Abkürzungsverzeichnis	XIX
1 Einführung in die Entwicklung von Arzneimitteln und in die Qualitätssicherung	1
1.1 Allgemeines, Richtlinien und Entwicklung	1
1.2 Qualitätssicherung	5
2 Statistische Methoden zur Planung und Auswertung	9
2.1 Fehlerrechnung	9
2.2 Normal- bzw. Gauß-Verteilung	10
2.2.1 Klasseneinteilung und graphische Darstellung	10
2.2.2 Normalverteilte Messwerte	12
2.2.3 Grundgesamtheit, Stichprobe, Schätzwerte	12
2.2.4 Prüfung auf Normalverteilung	14
2.2.5 Konfidenzintervall einer Stichprobe und Vergleich mit dem Sollwert	15
2.2.6 Lineare Regression und Korrelation	16
2.2.7 Statistische Versuchsplanung	18
2.3 Statistische Prüfverfahren	21
2.3.1 Qualitative Beurteilung mittels Wahrscheinlichkeitspapier	21
2.3.2 Erstellen von Hypothesen	22
2.3.3 Fehler 1. und 2. Art	23
2.3.4 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Varianzen (<i>F</i> -Test)	24
2.3.5 Prüfung auf signifikante Unterschiede von Mittelwerten (<i>t</i> -Test)	25
2.4 Bioäquivalenz-Prüfungen	30
2.5 Inprozess-Kontrolle	31
2.6 Endprüfungen	33
2.6.1 Prüfung nach Variablen	33
2.6.2 Prüfung nach Attributen	33
2.6.3 Produzenten- und Konsumentenrisiko	36
2.6.4 Operationscharakteristik eines attributiven Prüfplanes	36
3 Kinetik	40
3.1 Allgemeines	40
3.1.1 Lineare Kinetik	41
3.1.2 Nichtlineare Kinetik	51
3.1.3 Heterogene Reaktionen	54
3.2 Einflussgrößen im Rahmen der Reaktionskinetik	55

4	Physikalisch-chemische Grundlagen für Arzneiformen	61
4.1	Allgemeines	61
4.2	Einphasen-Systeme	63
4.2.1	Flüssigkeiten	63
4.2.2	Feststoffe	75
4.2.3	Lösungen	88
4.3	Phasenübergänge zwischen Zwei- und Mehrphasen-Systemen	106
4.3.1	Phasendiagramme einfacher Stoffmischungen	106
4.3.2	Grenzflächenphänomene	115
4.4	Kolloide	126
4.4.1	Allgemeines	126
4.4.2	Molekülkolloide	127
4.4.3	Assoziationskolloide	129
4.4.4	Dreikomponenten-Mischungen, Dreikomponenten-Phasendiagramme	139
4.5	Disperse Mehrphasen-Systeme	144
4.5.1	Allgemeines	144
4.5.2	Viskosität disperser Mehrphasen-Systeme	145
4.5.3	Sedimentation und Aufrahmung	150
4.5.4	Elektrostatische Erscheinungen	152
4.5.5	Koagulation	154
4.5.6	Emulsionen	157
4.5.7	Suspensionen	163
5	Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung	168
5.1	Allgemeines	168
5.2	Stofftrennung	169
5.2.1	Zerkleinern	170
5.2.2	Versprühen und Zerstäuben	175
5.2.3	Sieben	176
5.2.4	Sichten	178
5.2.5	Filtrieren	178
5.2.6	Trocknen	193
5.2.7	Kristallisation	210
5.3	Stoffvereinigung	211
5.3.1	Mischen	212
5.3.2	Rühren	220
5.4	Wasseraufbereitung	221
5.4.1	Trinkwasser	221
5.4.2	Wasser für pharmazeutische Zwecke	223
5.4.3	Anlagen zur Wasseraufbereitung	224
5.5	Sterilität und Sterilisation	232
5.5.1	Sterilisationsverfahren	232

5.5.2	Andere Methoden zur Herstellung steriler Zubereitungen	241
5.5.3	Prüfung auf Sterilität (Ph. Eur.)	243
5.6	Desinfektion	244
5.7	Konservierung und mikrobielle Reinheit	247
5.7.1	Mikrobielle Reinheit	247
5.7.2	Konservierungsmittel	247
5.8	Steuerungs- und Regelungstechnik	251
5.8.1	Grundlagen, Allgemeines	251
5.8.2	Steuerung	252
5.8.3	Regelung	253
6	Hilfsstoffe	259
6.1	Allgemeines	259
6.2	Anforderungen an Hilfsstoffe	260
6.3	Beschreibung wichtiger Hilfsstoffe	261
6.3.1	Zucker und Zuckeralkohole	261
6.3.2	Makromolekulare und oligomere Hilfsstoffe	265
6.3.3	Amphiphile oder oberflächenaktive Hilfsstoffe	286
6.3.4	Lösungsmittel, organische Säuren, Basen und Salze	292
6.3.5	Anorganische Hilfsstoffe	292
6.3.6	Spezielle Hilfsstoffe	300
7	Biopharmazie	302
7.1	Pharmakokinetische Grundlagen	302
7.1.1	LADME-Modell	302
7.1.2	Kompartimente	303
7.1.3	Pharmakokinetische Grundbegriffe	309
7.2	Anatomie und Physiologie der Applikationsorte	314
7.2.1	Gastrointestinaltrakt	314
7.2.2	Vagina und Uterus	317
7.2.3	Auge	318
7.2.4	Nase	321
7.2.5	Lunge	322
7.2.6	Ohr	322
7.2.7	Haut	322
7.2.8	Der parenterale Applikationsweg	325
7.3	Der Resorptionsprozess	326
7.4	Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz	327
7.4.1	Definitionen	327
7.4.2	Bestimmung der Bioverfügbarkeit	329
7.5	Arzneiform und Nebenwirkungen	350

7.6	In-vitro-Prüfungen zur Untersuchung der Wirkstoff-Freisetzung, In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC)	351
7.6.1	Ziele und Aufgaben	351
7.6.2	Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit bzw. Freisetzung	351
7.6.3	Auswertung der Ergebnisse	354
7.6.4	In-vitro/In-vivo-Korrelation (IVIVC)	356
7.6.5	Kritische Wertung der In-vitro-Freisetzungs-Prüfungen zur Voraussage des In-vivo-Verhaltens	362
8	Flüssige Arzneiformen	365
8.1	Allgemeines, Definitionen	365
8.2	Entwicklungskriterien	366
8.3	Herstellungsverfahren	367
8.4	Zubereitungen zur nasalen Anwendung (Nasalia)	368
8.5	Zubereitungen zur Anwendung am Ohr (Auricularia)	369
8.6	Biopharmazeutische Probleme	369
8.7	Qualitätsprüfung	369
9	Parenteralia, einschließlich Blutzubereitungen, Sera und Impfstoffe	372
9.1	Allgemeines	372
9.2	Herstellung von Parenteralia	372
9.2.1	Maßnahmen zur Keimminderung	374
9.2.2	Konservierungsmittel	375
9.2.3	Pyrogene	375
9.2.4	Isotonisierung	376
9.2.5	Isohydrie, Euhydrie	377
9.2.6	Partikuläre Verunreinigungen	377
9.3	Hilfsstoffe	379
9.3.1	Wasser	379
9.3.2	Nichtwässrige Lösungsmittel	380
9.3.3	Lösungsvermittlung, Löslichkeitsverbesserung	380
9.3.4	Hilfsstoffe und Maßnahmen zur chemischen Stabilisierung	380
9.3.5	Adjuvanzien	381
9.4	Parenterale Arzneiformen	382
9.4.1	Injektionen	382
9.4.2	Infusionen	384
9.4.3	Konzentrate zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	384
9.4.4	Pulver zur Herstellung von Injektionen oder Infusionen	384
9.4.5	Gele zur Herstellung von Injektionszubereitungen	385
9.4.6	Implantate	385
9.5	Spezielle Parenteralia	385
9.5.1	Plasma-Ersatzmittel und Plasma-Expander	385

9.5.2	Zubereitungen zur parenteralen Ernährung	386
9.5.3	Peritonealdialyse-Lösungen (Ph. Eur.)	387
9.5.4	Zytostatikalösungen	387
9.5.5	Radioaktive Arzneimittel (Ph. Eur.)	387
9.5.6	Kontrastmittel zur Röntgen-, Magnetresonan- und Ultraschall-Diagnostik	388
9.5.7	Blutzubereitungen	389
9.5.8	Sera und Impfstoffe	392
9.6	Behältnisse bei der Herstellung und zur Lagerung von Parenteralia	393
10	Darreichungsformen zur Anwendung am Auge	397
10.1	Allgemeines, Definitionen	397
10.2	Biopharmazeutische Probleme	397
10.3	Anforderungen an Augenarzneien	399
10.4	Allgemeine Herstellungsvorschriften	401
10.5	Spezielle Darreichungsformen	405
10.6	Behältnisse	408
10.7	Qualitätsprüfung	408
11	Inhalationen, Aerosole	410
11.1	Allgemeines	410
11.2	Zubereitungen in Druckgas-Dosierinhalatoren	411
11.2.1	Treibgase	413
11.2.2	Abfüllen von Druckgas-Aerosolzubereitungen	416
11.2.3	Aerosolbildung	416
11.3	Pulver-Inhalatoren	416
11.4	Inhalatoren mit Zerstäuber	418
11.5	Biopharmazeutische Probleme	418
11.6	Prüfung von Druckgasaerosolen, Pulverinhalatoren und Zerstäubern	420
12	Halbfeste Arzneiformen einschließlich Transdermaler Pflaster	422
12.1	Allgemeines	422
12.2	Hydrophobe Salben	425
12.2.1	Kohlenwasserstoff-Grundlagen	425
12.2.2	Triglycerid-Grundlagen	429
12.3	Hydrophile Salben (Macrogol- bzw. PEG-Salben)	431
12.4	Wasser aufnehmende Grundlagen (Absorptionsgrundlagen)	432
12.4.1	W/O-Absorptionsgrundlagen	432
12.4.2	O/W-Absorptionsgrundlagen	435
12.5	Cremes, wasserhaltige Salben	437
12.6	Gele	440
12.7	Pasten und Umschlagpasten	441
12.8	Wirkstoffhaltige Pflaster zur lokalen Therapie	442
12.9	Transdermale Pflaster	443

12.10	Herstellung von Salben, Cremes und Pasten	448
12.11	Biopharmazeutische Probleme	449
12.12	Qualitätsprüfung von halbfesten Arzneiformen	452
13	Suppositorien, Zubereitungen zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	455
13.1	Allgemeines	455
13.2	Herstellung von Suppositorien und Vaginalovula	458
13.3	Spezielle Freisetzungssysteme zur vaginalen und intrauterinen Anwendung	459
13.4	Biopharmazeutische Aspekte	460
13.5	Qualitätsprüfungen	461
14	Feste Arzneiformen	464
14.1	Allgemeines, feste Arzneiformen als disperse Systeme	464
14.2	Pulver	464
14.2.1	Messtechnik pulvertechnologischer Eigenschaften	464
14.2.2	Pulverförmige Arzneizubereitungen	481
14.3	Granulate	482
14.3.1	Granuliertechiken und Granulatherstellung	483
14.3.2	Bindung in Granulaten	490
14.4	Tabletten	493
14.4.1	Hilfsstoffe zum Tablettieren und Granulieren	495
14.4.2	Basisrezepturen für Tabletten	496
14.4.3	Tablettengrößen und Tablettenmassen	500
14.4.4	Tablettenmaschinen	501
14.4.5	Herstellung von Tabletten	506
14.5	Überzogene feste Arzneiformen	516
14.5.1	Überzüge mit Zucker	517
14.5.2	Überziehen mit Polymeren	519
14.5.3	Geräte zum Überziehen	528
14.6	Pastillen	531
14.7	Wirkstoffhaltige Kaugummis	532
14.8	Kapseln	532
14.8.1	Hartgelatine kapseln	532
14.8.2	Weichgelatine kapseln	538
14.8.3	Nachbehandlung von Gelatine kapseln	547
14.9	Biopharmazeutische Probleme	547
14.10	Qualitätsprüfungen von festen Arzneiformen	548

15	Mikropartikel und Nanopartikeläre Systeme als Wirkstoffträger	555
15.1	Allgemeines	555
15.2	Mikropartikel	555
15.2.1	Herstellungsverfahren von Mikropartikeln	556
15.2.2	Praktische Verwendung und Aspekte von Mikropartikeln	559
15.2.3	Biopharmazeutische Aspekte von Mikropartikeln	560
15.3	Nanopartikeläre Systeme	560
15.3.1	Generelle biopharmazeutische Aspekte von NPS	561
15.3.2	Kleine NPS	564
15.3.3	Polymer-Nanopartikel	565
15.3.4	Lipid-Nanopartikel	567
15.3.5	Vesikel	568
15.3.6	Komplexe Nanopartikel	572
15.3.7	Nanosuspensionen (Nanokristalle)	572
15.3.8	Anorganische Nanopartikel	572
15.4	Charakterisierung und Maßnahmen zur Stabilisierung und parenteralen Anwendung der Nanopartikelären Systeme	572
16	Darreichungsformen mit kontrollierter Wirkstoff-Freisetzung: Retard- und Depotarzneiformen	575
16.1	Allgemeines, Definitionen	575
16.2	Therapeutische Ziele, Vor- und Nachteile	576
16.3	Biopharmazeutische Grundlagen	578
16.4	Wirkstoffkriterien	580
16.5	Verlängerung der Wirkungsdauer von Arzneistoffen	581
16.5.1	Einfluss von Applikationsort und -art	582
16.5.2	Eingriff in das pharmakokinetische Verhalten	582
16.5.3	Chemische Veränderung des Wirkstoffes	582
16.5.4	Galenische Maßnahmen	583
16.6	Arzneiformen und ihre Herstellung	590
16.6.1	Depot-Parenteralia	590
16.6.2	Retardarzneiformen zur peroralen Verabreichung	593
16.6.3	Osmotische Systeme	597
16.6.4	Darreichungsformen mit pulsatiler Wirkstoff-Freisetzung	600
16.6.5	Implantierbare Infusionspumpen	602
16.6.6	Externe, tragbare Infusionspumpen	602
16.7	Qualitätsprüfung	603
17	Kindgerechte Arzneiformen	605
17.1	Allgemeines	605
17.2	Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen	607
17.3	Biopharmazeutische Besonderheiten	607
17.4	Applikationswege und Arzneiformen	609

17.5	Toxikologische Unbedenklichkeit	613
17.6	Kindgerechte Arzneistoffdosen	616
17.7	Kindgerechte Verabreichung	617
17.8	Organoleptische Eigenschaften	617
17.9	Kindergesicherte Verpackungen	618
18	Pflanzliche Drogenzubereitungen	621
18.1	Allgemeines, Definitionen	621
18.2	Drogenzubereitungen aus Frischpflanzen	629
18.3	Drogenzubereitungen aus Drogen und Drogenteilen	633
18.3.1	Ganzdrogen	633
18.3.2	Zerkleinerte Drogen	634
18.3.3	Flüssige Arzneiformen aus Drogen und Drogenteilen	637
18.4	Qualitätsprüfung	650
19	Homöopathische Zubereitungen	655
19.1	Allgemeines	655
19.2	Rechtliche Regelungen	657
19.3	Ausgangsstoffe, Arzneiträger und Hilfsstoffe	659
19.3.1	Ausgangsstoffe	659
19.3.2	Arzneiträger, Hilfsstoffe	659
19.4	Zubereitungen	660
19.5	Darreichungsformen	660
19.6	Homöopathisches Potenzieren	661
19.6.1	Potenzieren von Flüssigkeiten	661
19.6.2	Potenzieren von Feststoffen	662
19.7	Herstellungsvorschriften	662
19.8	Stabilität und Lagerung	668
19.9	Wie wirkt ein homöopathisches Arzneimittel?	669
20	Medizinprodukte mit Schwerpunkt Verbandstoffe	672
20.1	Einführung	672
20.2	Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz, MPG)	673
20.2.1	Begriffsbestimmungen und Anwendungsbereich des Gesetzes	673
20.2.2	Klassifizierung von Medizinprodukten	679
20.2.3	Voraussetzung für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten	680
20.2.4	Was unterscheidet Medizinprodukte von Hilfs- und Heilmitteln bzw. Kosmetika?	682
20.3	Verbandstoffe	683
20.3.1	Allgemeines	683
20.3.2	Rohstoffe	684
20.3.3	Wundauflagen	688
20.3.4	Fixierverbandstoffe	692
20.3.5	Chirurgische Nahtmittel	698

21	Primärpackmittel	701
21.1	Allgemeines	701
21.2	Beschreibung von Primärpackmitteln bzw. Behältnismaterialien	702
21.2.1	Glas	702
21.2.2	Kunststoffe, Polymere	708
21.2.3	Metalle	713
21.2.4	Porzellan und glasiertes Steingut	713
21.3	Spezielle Primärpackmittel	713
21.4	Vor- und Nachteile von Primärpackmitteln	714
21.5	Qualitätssicherung bei Packmitteln	715
22	Kompatibilität und Stabilität	717
22.1	Allgemeines	717
22.1.1	Kompatibilität und Inkompatibilität	717
22.1.2	Stabilität und Instabilität	718
22.2	Ursachen von Inkompatibilitäten	720
22.2.1	Chemische Ursachen	721
22.2.2	Physikalische Ursachen	723
22.3	Ursachen von Instabilitäten	723
22.3.1	Chemische Ursachen	723
22.3.2	Physikalische Ursachen	725
22.3.3	Mikrobiologische Ursachen	727
22.4	Dauer der Haltbarkeit, definierte Lagerungsbedingungen	727
22.4.1	Klimazonen	727
22.4.2	Kinetische Durchschnittstemperatur	728
22.4.3	Relative Luftfeuchte	728
22.5	Ermittlung der Haltbarkeit	729
22.5.1	Vorhersage der Haltbarkeit	729
22.5.2	Praktische Stabilitätsprüfung	731
22.5.3	Folgestabilität	733
22.6	Gegenmaßnahmen	733
22.6.1	Vermeiden von Inkompatibilitäten	733
22.6.2	Stabilisierung	734
23	Biotechnologie	738
23.1	Allgemeines	738
23.2	Proteine	739
23.2.1	Stabilitätsprobleme	739
23.2.2	Maßnahmen zur Proteinstabilisierung	740
23.2.3	Spezielle Proteine – Impfstoffe	741
23.2.4	Spezielle Proteine – Therapeutische Antikörper	742
23.3	RNA-Therapeutika	743
23.3.1	Aptamere	743

23.3.2	Antisense-Oligonukleotide	744
23.3.3	Lipoplexe und Polyplexe	744
23.4	Tissue Engineering und Regenerative Medizin	744
24	Pharmazeutisch-technologische Herausforderungen der Zukunft ..	746
24.1	Entwicklungstendenzen	746
24.2	Parenterale Arzneiformen	746
24.2.1	Implantate	746
24.2.2	Stents	746
24.2.3	Hydrogele	747
24.2.4	Mikropartikel	747
24.2.5	Nanopartikuläre Systeme	747
24.3	Orale und perorale Arzneiformen	749
24.4	Transdermale Systeme	750
24.5	Trägersystem für Nukleinsäuren	751
24.6	Darreichungsformen für Peptide und Proteine	752
24.7	Optimierung von Herstellungsprozessen	752
	Sachregister	755
	Die Autoren und Mitarbeiter	783