

5 Verfahren und Grundoperationen einschließlich Steuerung und Regelung

5.1 Allgemeines

In diesem Kapitel werden grundlegende Verfahren und Verfahrensschritte behandelt, die in der pharmazeutischen Technologie ständig benötigt werden und die sich nicht nur auf Herstellungsverfahren von einzelnen Arzneiformen beschränken lassen. Immer wiederkehrende physikalische oder physikalisch-chemische Grundvorgänge, die bei der Vor- und Aufbereitung chemischer Produkte Anwendung finden, werden in der chemischen Verfahrenstechnik als Grundoperationen (Unit Operations) bezeichnet, aus deren großer Zahl die pharmazeutische Technologie nur eine begrenzte Auswahl nutzt.

Nach Art des Energieaustausches zwischen den Materialien werden **mechanische, thermische** und **elektromagnetische Grundoperationen** unterschieden.

Bei den elektromagnetischen Grundoperationen werden differierende elektrische Materialeigenschaften, wie Influenz, piezoelektrische Effekte oder Ionisation genutzt. Bei der Elektrofiltration oder Elektroabscheidung übertragen beispielsweise die umgebenden Luft- oder Gasmoleküle, die durch eine negative Sprühdrahtelektrode ionisiert wurden, ihre Ladungen an Staubteilchen, die dann von positiv geladenen Niederschlagselektroden angezogen werden. Zu den thermischen Grundoperationen sind die zu rechnen, die durch Wärme oder Wärmeaustausch bewirkt werden, z. B. Verdampfen, Kondensieren, Destillieren oder Trocknen.

Bei der Entwicklung von pharmazeutisch-technologischen Herstellungsverfahren kommen die einzelnen Grundoperationen in wechselnder Folge zum Einsatz. Eine Grundoperation kann in einem Herstellungsverfahren auch mehrfach zum Einsatz gelangen. Ein Feuchtgranulierverfahren kann beispielsweise aus den Grundoperationen Mischen, Kneten, Zerkleinern (Feuchtgranulieren), Trocknen, Sieben und nochmals Mischen (Vermeugen mit der äußeren Phase) bestehen.

Zur Herstellung von Arzneizubereitungen werden von den Verfahren der Stofftrennung die Grundoperationen Filtrieren, Zerkleinern, Sieben und Trocknen, sowie von den Stoffvereinigerungsverfahren die Grundoperationen Mischen, Homogenisieren und Versprühen am häufigsten eingesetzt.

5.2 Stofftrennung

Die Stofftrennungsverfahren sind in der Übersicht der Grundoperationen (■ Tab.5.1) zusammengefasst. Sie erlauben die Trennung von Komponenten in verschiedenen dispersen Systemen mittels physikalischer Methoden.

Die Schwerkraft ist z. B. bei der Sedimentation oder Flotation, ebenso wie beim Klassieren durch Sichten, das physikalische Prinzip oder der Antrieb der Trennung. Als Berechnungsgrundlage für die Sedimentationsgeschwindigkeit wird das Stokes'sche Gesetz (► S.68, ► S.151, ► S.161) herangezogen. Bei der Windsichtung wirken Beschleunigung durch Luftströmung und eine andere Kraft, meist die Schwerkraft, zusammen. Bei der Zentrifugation und bei der Abscheidung in Zyklonen tritt die Zentrifugalkraft an die Stelle der Schwerkraft. Das Funktionieren dieser physikalischen Trennverfahren beruht auf Unterschieden in den physikalischen Eigenschaften der zu trennenden Stoffe.

Die Grundoperation Zerkleinern oder Zerteilen wird den Stofftrennungsverfahren als vorbereitender Schritt für weiterführende oder nachfolgende Trennungen zugeordnet.

■ Tab. 5.1 Systematik der Grundoperationen

Grundverfahren	Grundoperationen		
	mechanisch	thermisch	elektromagnetisch
Trennen der Stoffe	Zerkleinern Klassieren Sortieren Sieben Sichten Auspressen Flotieren Sedimentieren Zentrifugieren Filtrieren Dialysieren Verpacken	Verdampfen Kondensieren Sublimieren Destillieren Extrahieren Sorbieren Kristallisieren Trocknen Ausfällen Permeieren	Ionenaustausch Elektrophorese Elektrodialyse Elektroabscheiden Magnetabscheiden
Vereinigen der Stoffe	Mischen Kneten Rühren Dispergieren Homogenisieren Versprühen Fluidisieren Begasen Dosieren Kompaktieren	Auflösen Schmelzen Lösen	

5.2.1 Zerkleinern

■ **MERKE** Unter der Grundoperation Zerkleinern versteht man das Zerteilen fester Körper in kleinere Partikel unter Einsatz mechanischer Kräfte, z. B. durch Brechen, Mahlen oder Zerschneiden.

In der pharmazeutischen Technologie dient die Zerkleinerung hauptsächlich der Homogenisierung von Wirk- und Hilfsstoffen auf ein in der Regel vorgegebenes Partikelgrößenpektrum. Diese Homogenisierung verfolgt vor allem im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit eine Reihe von Zielen, die nachfolgend aufgezählt werden:

- die Ermöglichung einer zweckmäßigen und einfachen Applikation, z. B. Pulverisierung von Drogen (► Kap. 18.3.2),
- die Gewährleistung der geforderten Dosierungsgenauigkeit von Einzeldosis zu Einzeldosis durch entsprechende Grenzpartikelgrößen (► S. 213 ff.),
- eine bestmögliche Weiterverarbeitung, beispielsweise durch Optimierung der Fließeigenschaften, der Tablettierbarkeit oder der Dispergierbarkeit in Salben oder Suppositorien,
- eine gleichmäßigere Trocknung durch Vereinheitlichung der Partikelgrößen,
- die Gewährleistung einer geforderten Auflösungsgeschwindigkeit und hiermit einer optimalen Bioverfügbarkeit.

Die Zerkleinerung ist ein komplexer Vorgang. Es spielen nicht nur die durch die Zerkleinerungsgeräte ausgeübten mechanischen Krafteinwirkungen, wie Reib- oder Scherbeanspruchungen durch Druck oder Schub zwischen zwei Flächen, Prall- oder Schlagbeanspruchung gegen eine Fläche sowie Schneideeffekte eine Rolle. Die Verformung oder Zerkleinerung eines Stoffes wird auch durch die Beanspruchungsgeschwindigkeit der Geräte und die Mahlgutmenge sowie durch äußere Faktoren wie Temperatur und Luftfeuchte beeinflusst. Innere Faktoren des zu zerkleinernden Materials wie Festigkeit, Härte, Zähigkeit, Elastizität, Sprödigkeit und Gutsfeuchte bestimmen den Zerkleinerungswiderstand. Diese Materialeigenschaften hängen mit der Ordnung oder Unordnung des strukturellen Aufbaus zusammen. Kristallgitterfehler können, genauso wie ein Sprung in einer Vase, eine leichtere Zerkleinerung zur Folge haben. Ebenso wirken Hohlräume oder Fremdstoffeinschlüsse.

Das Zerkleinern ist ein energetisch aufwendiger Prozess. Je mehr neue Oberflächen geschaffen werden oder je höher der Zerkleinerungsgrad ist, desto mehr Zerkleinerungsarbeit ist notwendig. Der weitaus größte Teil der für die Zerkleinerung aufzuwendenden mechanischen Energie wird über plastische Verformungsvorgänge in Wärme umgewandelt. Nur ein geringer Anteil kommt der eigentlichen Oberflächenarbeit zugute.

Der Zerkleinerungsgrad Z wird in der Regel durch Gl. 5.1 definiert.

$$Z = \frac{x_0}{x_1}$$

Gleichung 5.1

Dabei stellen x_0 und x_1 jeweils Partikeldurchmesser vor bzw. nach dem Zerkleinern dar.

■ Tab. 5.2 Feinheitsbereiche

Charakterisierung	Partikelgröße	Beispiele
grob	> 10 mm	Vorzerkleinern von pflanzlichen oder tierischen Drogen, z. B. Wurzeln, Kräuter etc.
mittel	1–10 mm	Zerkleinern von Briketts nach Trockenkompaktierung, Raspeln von Feuchtgranulat
fein	ca. 100 μm	viele ausreichend lösliche Wirkstoffe, Drogen
feinst	< 20 μm	schwer lösliche oder niedrig zu dosierende Wirkstoffe, Farbpigmente, Mikronisierungen

Je nachdem, wie es praktisch zweckmäßiger ist, kann in Gl. 5.1 auch die mittlere Partikelgröße \bar{x} , die maximale Partikelgröße x_{max} oder die Partikelgröße x_{80} eingesetzt werden. x_{80} ist dabei eine Partikelgröße, die sich auf diejenige Siebmaschenweite bezieht, bei der dieses Sieb von 80 % des Materials passiert wird. Wichtig ist hierbei nur, dass die Partikelgrößen mit Bestimmungsmethoden erhalten werden, die vergleichbare Ergebnisse liefern (► S. 466 ff.).

Der Feinheitsgrad wird üblicherweise durch die vier in ■ Tab. 5.2 aufgeführten Feinheitsbereiche grob charakterisiert.

Zerkleinerungstechniken und Zerkleinerungsgeräte

Die Unterteilung in **Trockenzerkleinerung** (■ Tab. 5.3) und in **Nasszerkleinerung** (■ Tab. 5.4) ist eine einfache systematische Ordnung. Sie richtet sich danach, ob die Feststoffe in einer Gasatmosphäre oder in flüssiger Phase zerkleinert werden.

Zur Auswahl der zweckmäßigsten Zerkleinerungstechnik sind nicht nur der angestrebte Zerkleinerungsgrad und die erforderliche Leistung bzw. Kapazität Voraussetzung. Genauso wichtig sind auch die strukturellen Eigenschaften des Mahlgutes und der Umgebung (s. o.). Durch Aufnahme von Wasser können hygroskopische Stoffe bei hoher Luftfeuchtigkeit noch klebriger werden. Weiche oder niedrig schmelzende Materialien sowie Stoffe, die flüchtige oder thermolabile Bestandteile enthalten, sind am besten mit **Gefrierzerkleinerungsverfahren** zu mahlen. Hierbei wird im einfachsten Fall das Mahlgut durch Eindüsen von flüssigem Stickstoff oder Kohlendioxid in die Mahlzone der Mühle gekühlt. Das zugeführte Kühlmedium geht hierbei verloren. In modernen Kaltmahanlagen befindet sich das Kühlmedium im Kreislauf. Das Zerkleinern erfolgt meist bei Temperaturen zwischen -5 °C und $+10\text{ °C}$. **Nasszerkleinerung** ist für brennbare oder sich leicht elektrostatisch aufladbare Stoffe besonders geeignet. Wenn durch Reaggregation nach der Nasszerkleinerung Probleme auftreten, müssen die gemahlten Suspensionen getrocknet werden. Brennbare Stoffe können auch unter Inertbegasung vermahlen werden.

Die mit Mahlgut in Berührung kommenden Mühlenteile müssen inert sein. Hierfür kommen keramische Materialien wie Steatit in Kugelmühlen oder noch besser Achat, Korundscheiben in Rotor-Stator-Mühlen und V4A-Stahl in Frage. Trotzdem ist ein Übergang von Abrieb in das Mahlgut nicht völlig auszuschließen. Aus GMP-Gründen müssen Mühlen einfach und gründlich zu reinigen sein.

■ **Tab. 5.3** Trockenzerkleinerung

Zerkleinerungs- maschine	Mahlwerkzeuge	Erreichbarer Feinheitsbe- reich	Zerkleinerungs- prinzip	Eigenschaft des Mahlgutes
Walzenbrecher	gegeneinander laufende glatte oder stachelige Walzen	mittel/grob ca. 1–2 mm	Druck, Reibung	weich
Schneidemühle	rotierende Messer- walze, stationäre Schneidekante	mittel/grob ca. 1–5 mm	Schneiden	faserig
Hammermühle	rotierende Schlag- werkzeuge (Rotor), stationäre Backen (Stator)	mittel 0,3–2 mm	Prall, Schlag	faserig, spröde/ weich
Kugelmühle	zylindrisches, in der Horizontalen rotie- rendes Gefäß mit kugelförmigen Mahlkörpern	fein/feinst ca. 20 µm	Druck, Schlag, Reibung	spröde/ weich
Stiftmühle	rotierendes Scheibenpaar mit ineinandergreifen- den Stiften (Rotor- Stator-Prinzip)	fein ca. 20–200 µm	Prall, Schlag	weich
Mörsermühle	Reibschale, stationär beweglicher Pistill	fein	Druck	spröde/ weich
Luftstrahlmühle	keine beweglichen Teile, mahlgutbela- dene Gasströme	feinst ca. 1–30 µm	Prall, Reibung	weich

Das Mahlprinzip von **Stiftmühlen** (● Abb. 5.1 A) ist die Trockenzerkleinerung durch Prall und Schlag zwischen zwei Scheiben, die mit ineinandergreifenden Stiften besetzt sind. Von diesen beiden Scheiben kann die eine als Stator feststehen, während sich die andere als Rotor mit hoher Geschwindigkeit dreht. Stiftmühlen können aber auch so konstruiert sein, dass sich die beiden Stiftscheiben im entgegengesetzten Drehsinn als gegenläufige Rotoren drehen. Hierbei erhöhen sich die Aufprallgeschwindigkeiten.

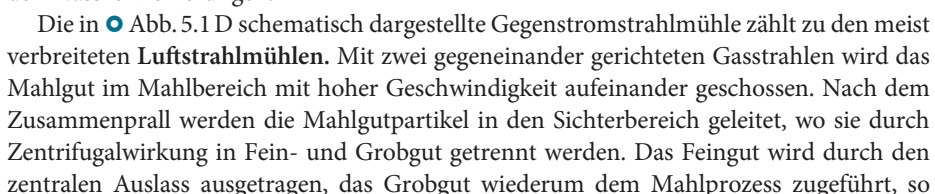
Scheibmühlen mit veränderlichem Mahlpalt dienen zur Nasszerkleinerung und beruhen ebenfalls auf dem Rotor-Stator-Prinzip (● Abb. 5.1 B). Die Mahlflächen von Rotor und Stator können verschiedenartig ausgebildet bzw. profiliert sein. Die Mahlung erfolgt durch Reib- und Scherwirkungen.

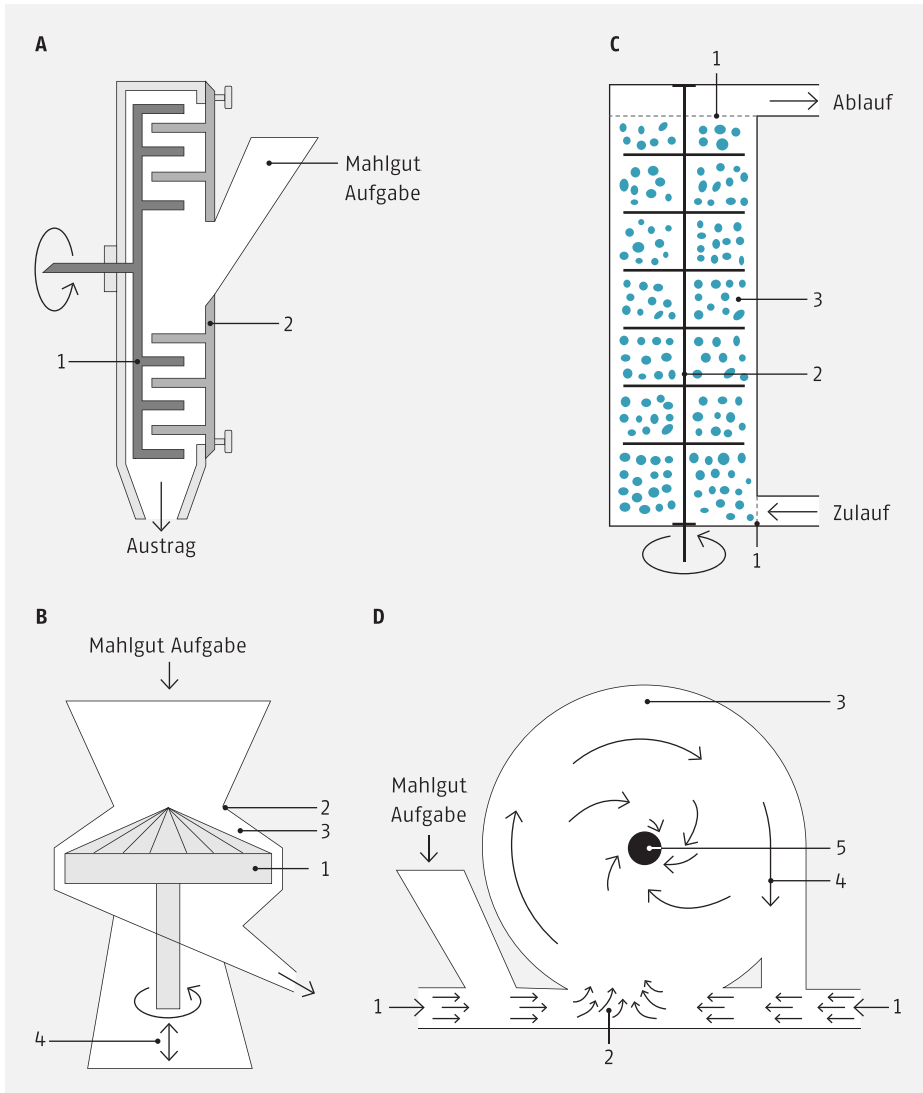
Bei den **Perl-** und **Sandmühlen** handelt es sich um Rührwerkskugelmühlen (● Abb. 5.1 C). Das in einem zylindrischen Mahlbehälter sitzende Rührwerkzeug besteht aus einer mit mehreren Scheiben besetzten Rotationsachse. Als Mahlkörper werden in

■ Tab. 5.4 Nasszerkleinerung

Zerkleinerungs- maschine	Mahlwerkzeuge	Erreichbarer Feinheitsbe- reich	Zerkleine- rungs- prinzip	Eigenschaften des Mahlgutes
Raspel, Reibschneider (Feuchtgranu- lator)	Flügelrad drückt das zu zerkleinernde Gut durch Lochzylinder	mittel/grob 1–5 mm	Druck, Schneiden	weich, plastisch (etwas elastisch)
Dreiwälzenstuhl	drei gegeneinanderlau- fende verstellbare Walzen	fein ca. 50–200 μm	Druck, Reibung	weiche suspendierte Materialien
Rührwerks- kugelmühle (Perlmühle, Sandmühle)	schnell laufendes Scheibenrührwerk zusammen mit abrieb- festen Mahlperlen oder Sand in einem zylindri- schen Mahlbehälter	feinst 1–30 μm	Reibung, Scherung	fließfähige Suspensionen (suspendierte weiche und klebrige Materialien)
Kolloidmühle	schnell laufende Nassmühlen mit kegel- förmigen oder schei- benförmigen Rotor- Stator-Anordnungen (Lochscheiben, Korund- scheiben, Zahlscheiben), Mahlpalt verstellbar	feinst 1–30 μm	Reibung, Scherung (Schneiden)	fließfähige Suspensionen (suspendierte weiche und klebrige Materialien)
Nanomühle	Nassmahlwerk mit Mahlkörpern aus abriebfestem Kunststoff	kolloidal 200–300 nm	Reibung, Scherung	Wirkstoff- suspensionen

diese Mühle suspendierter Seesand oder Glas-, Keramik- bzw. Plastik-Kügelchen gegeben. Siebeinsätze vor dem Zu- und Ablauf hindern diese Mahlkörper am Verlassen der Mühle. Die schnell um die Rotationsachse rotierenden Scheiben erzeugen zwischen den Mahlkörpern hohe Scher- und Reibkräfte. Die Mühle kann diskontinuierlich arbeiten; es ist jedoch auch möglich, das Mahlgut in einer Suspension kontinuierlich oder im Kreislauf mehrfach durch die Mühle zu pumpen. Da das Mahlgut hierbei flüssig ist, gehört dieser Prozess zu den Nasszerkleinerungen.

Die in  Abb. 5.1 D schematisch dargestellte Gegenstromstrahlmühle zählt zu den meist verbreiteten **Luftstrahlmühlen**. Mit zwei gegeneinander gerichteten Gasstrahlen wird das Mahlgut im Mahlbereich mit hoher Geschwindigkeit aufeinander geschossen. Nach dem Zusammenprall werden die Mahlgutpartikel in den Sieb- und Sichterbereich geleitet, wo sie durch Zentrifugalwirkung in Fein- und Grobgut getrennt werden. Das Feingut wird durch den zentralen Auslass ausgetragen, das Grobgut wiederum dem Mahlprozess zugeführt, so



● **Abb. 5.1** Schematische Darstellung einiger Typen von Zerkleinerungsgeräten

A Stiftmühle

- 1 Rotorscheibe mit Stiften besetzt
- 2 Stator mit Gegenstiften, gleichzeitig Deckel zum Öffnen

B Rotor-Stator-Scheibenmühle

- 1 Rotor
- 2 Stator (Gehäuse)
- 3 Mahlspalt, verstellbar
- 4 Mahlspaltenverstellung durch Anheben und Senken

C Rührwerkskugelmühle

- 1 Siebe
- 2 Rotor mit Mahlscheiben
- 3 Mahlkörper

D Luftstrahlmühle

- 1 Pressluftzuführung
- 2 Mahlzone
- 3 Sichterzone
- 4 Grobgut
- 5 Feingutaustrag

lange bis alles den geforderten Zerkleinerungsgrad erreicht hat. Die Zerkleinerung mit Strahlmühlen zählt zu den Trockenzerkleinerungsverfahren.

Zur Prüfung der durch Zerkleinerungsverfahren erhaltenen Partikelgrößen gibt es eine Reihe von Methoden, die in ► Kap. 14.2.1 beschrieben werden.

5.2.2 Versprühen und Zerstäuben

Zur Grundoperation Zerkleinern wird auch das Versprühen und Zerstäuben von Stoffen gerechnet. Diese Operationen werden bei der Sprühtrocknung (► S. 204 ff.), bei der Wirbelschichtgranulation (► Kap. 14.3.1), bei der Sprühumhüllung (► Kap. 14.5.3) und in der Aerosoltechnik angewandt (► Kap. 11).

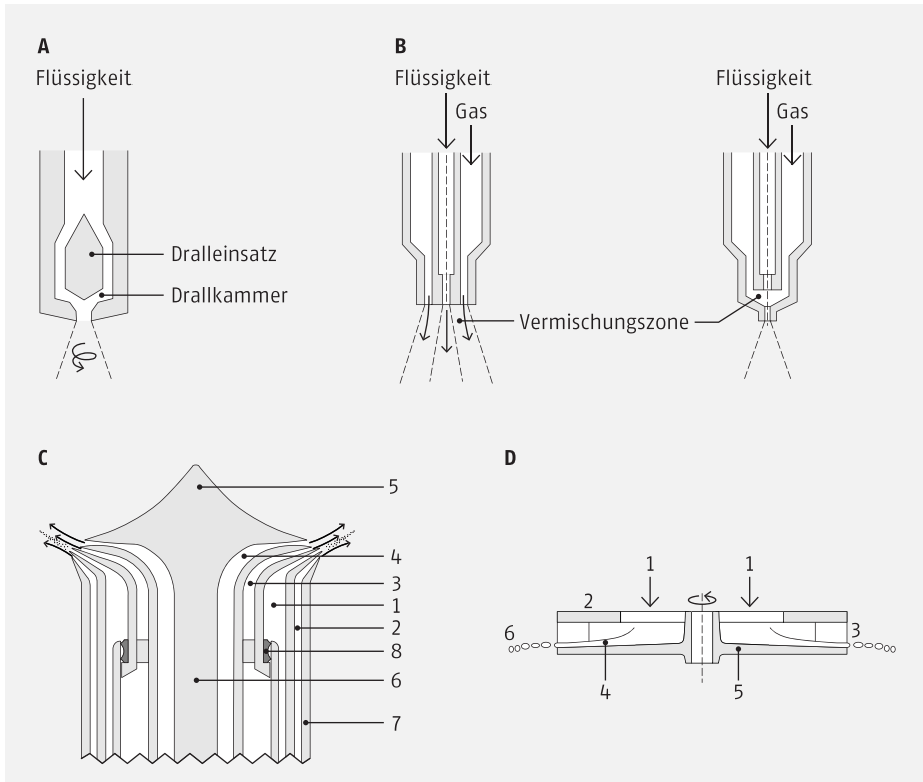
■ **MERKE** Versprühen ist das Zerteilen oder Verdüsen von Flüssigkeiten. Im Gegensatz hierzu wird das Zerteilen von Feststoffen **Zerstäuben** genannt.

Das Versprühen kann mit Hilfe von schnell rotierenden Sprühscheiben, Einstoff-, Zweistoff- und Dreistoffsprühdüsen erreicht werden (○ Abb. 5.2).

Zum Versprühen mit **Einstoffsprühdüsen** (○ Abb. 5.2 A) ist die Anwendung eines hohen Massedruckes auf die Flüssigkeitssäule von 5–15 MPa (50–150 bar) erforderlich, während das Versprühen einer Flüssigkeit in **Zweistoffsprühdüsen** (○ Abb. 5.2 B) mit Hilfe eines Pressluftstromes (bei 0,15–0,3 MPa) durch das Venturi-Prinzip erfolgt. Die Versprühung mit Zweistoffsprühdüsen ist besonders im Hinblick auf eventuelle Verstopfungen der Düse günstiger, aber durch den hohen Pressluftverbrauch aufwendiger. Als Weiterentwicklung gibt es auch **Dreistoffsprühdüsen**. Diese besitzen neben dem Pressluftstrom zur Zerstäubung ein weiteres Luftführungssystem, das Verstopfungen und Tropfenbildung an der Düse verhindern soll. Außerdem kann ein solches zusätzliches Luftführungssystem zur Erzeugung eines Sekundärklimas verwendet werden, damit beispielsweise Filmbildner mit einer höheren MFT (Mindestfilmbildetemperatur, ► Kap. 14.5.2) nicht zu rasch trocknen. Dies bedeutet, dass mit Hilfe eines Sekundärklimas die Trockentemperatur in Düsenähe besser adaptiert werden kann. Eine Neuentwicklung der Dreistoffsprühdüsen sind **Ringspalt-Sprühdüsen** (○ Abb. 5.2 C) mit rotierendem Oberteil, wodurch ein Verstopfen vermieden und ein sehr gleichmäßiger feiner und horizontal-ringartiger Sprühstrahl erzeugt wird. Die Sprühdüse wird im Zentrum des Produktbehälters angeordnet. Die Dicke des Ringspaltsprühspalts kann der Viskosität und Menge des Sprühgutes angepasst werden.

Bei der Versprühung mittels **rotierender Scheiben** (○ Abb. 5.2 D) wird die zufließende Sprühflüssigkeit durch Zentrifugalkräfte zum Scheibenrand transportiert. Sie reißt dort je nach Rotationsgeschwindigkeit der Scheibe und der Zuflussmenge der Flüssigkeit in Tropfen bestimmter Größe ab.

Das Zerteilen einer Flüssigkeitsoberfläche hängt vom Durchmesser des Flüssigkeitsstrahles (Düsenquerschnitt) bzw. von der Zuflussgeschwindigkeit bzw. vom Sprühdruk der Sprühflüssigkeit ab. Ferner haben Oberflächenspannung, Viskosität, Dichte und Relativgeschwindigkeit zwischen Flüssigkeit und Gas einen Einfluss. Für diese Relativgeschwindigkeit ist es gleichgültig, ob das Gas ausgepresst wird, wie bei einer Zweistoffdüse, oder die Flüssigkeit, wie bei Einstoffdüsen und Sprühscheiben. Durch Steuerung dieser Parameter lassen sich die Partikelgrößen des Sprühproduktes in gewissen Grenzen variieren.



● **Abb. 5.2** Prinzipien von Sprühdüsen und Sprühscheiben

A Einstoffdüse; **B** Zweistoffdüse, links äußere Vermischung, rechts innere Vermischung; **C** rotierende Ringspalt-Sprühdüse (Rotojet, INNOJET Herbert Hüttlin, Steinen), 1 Sprühflüssigkeit, 2 Sprühluft unten (statisch), 3 Sprühluft oben (rotierend), 4 Stützluft oben (rotierend), 5 Stützluftkappe (rotierend), 6 Antriebswelle (rotierend), 7 Düsen-Primärkörper, 8 Dichtung; **D** Sprühscheibe, 1 Flüssigkeitseintritt, 2 Deckplatte, 3 radiales Leitblech, 4 Flüssigkeitsfilm, 5 Zerstäuberischeibe, 6 Flüssigkeitströpfchen

5.2.3 Sieben

■ **MERKE** Die Grundoperation Sieben zählt zu den Stofftrennungungsverfahren. Sie wird in der Praxis zum Klassieren, d. h. zum Auftrennen eines Haufwerks in zwei oder mehrere Fraktionen definierter Partikelgrößen, eingesetzt.

Siebleistungen sind nicht allein von den Durchmessern der einzelnen Sieböffnungen abhängig, sondern auch vom Verhältnis der offenen Siebflächen zur Gesamtsiebfläche. Bei Sieben aus Drahtgeweben kann dieses Verhältnis aus den lichten Maschenweiten und den Drahtstärken errechnet werden. Kleine lichte Maschenweiten und stärkere Drähte ergeben im Verhältnis zur Gesamtsiebfläche nur eine kleine offene Siebfläche und eine dementsprechend niedrige Siebleistung. Dies steht in einer gewissen Analogie zur Leistung von Filtern oder zur Filtriergeschwindigkeit.

Es gibt aber auch noch weitere Faktoren, welche die Siebleistung beeinflussen. Siebschwingungen erzeugen als Siebantriebe zusammen mit Trägheits- und Gravitationseinwirkungen eine Relativbewegung des Siebgutes zum Sieb. Die einzelnen Partikel des Siebgutes bewegen sich auf annähernd ballistischen Bahnen und führen insgesamt dauernde Umwälzungen aus. Dadurch erhalten die feineren Siebgutanteile immer wieder Gelegenheit zur Siebpassage. Werden die Umwälzungen durch Intensivierung der Schwingungen beschleunigt, dann lassen sich die Siebleistungen in gewissen Grenzen erhöhen. Die Siebleistung kann auch durch die Verwendung von Rührwerkzeugen mit geringer Scherwirkung oder durch Zugabe von Gummiwürfeln verbessert werden. Bei diesen Manipulationen ist jedoch darauf zu achten, dass die mechanische Belastung nicht zu stark wird. Sonst könnten unerwünschte Mahleffekte einen zu hohen Abrieb zur Folge haben.

Für die Klassenabgrenzung sind die lichten Maschenweiten oder die Stanzöffnungen ausschlaggebend. Einen bestimmten Einfluss üben auch die Formen der Sieböffnungen aus. Bei quadratischen Sieböffnungen ist zu bedenken, dass nicht nur die Maschenweite, sondern auch die etwas längere Diagonale (Maschenweite $\sqrt{2}$) für die Grenzpartikelgröße bestimmend sein kann. Unter **Grenzpartikelgröße** ist die Partikelgröße zu verstehen, die ein Sieb eben noch passiert. Der Siebrückstand besteht im Vergleich zur Grenzpartikelgröße aus gröberen, der Siebdurchgang aus feineren Partikeln.

Für die Bestimmung der Partikelgrößenverteilung durch analytisches Sieben (Ph. Eur.) schreibt das Arzneibuch die Siebe mit quadratischen Öffnungen vor. Zu anderen Zwecken sind auch Rundlochsiebe verwendbar, doch soll im Vergleich zu den entsprechenden quadratischen Sieben ein 1,25-mal größerer Lochdurchmesser gewählt werden. Dies hängt mit den längeren Diagonalen der quadratischen Sieböffnungen zusammen. In Haufwerken auftretende Haftkräfte, seien sie durch Verhakungen ungünstiger Partikelformen, durch Flüssigkeitsbrücken oder durch elektrostatische Aufladung verursacht, wirken der Siebleistung entgegen.

Siebtypen

Pharmazeutisch verwendete Siebe bestehen in der Regel aus Metall- oder Textilgeweben mit unterschiedlichen lichten Maschenweiten, aus gestanzten Lochblechen und seltener aus Gitterrosten. Es sind stets Siebmaterialien auszuwählen, die mit dem jeweiligen Siebgut kompatibel sind (Ph. Eur.).

Um die Abstufungen zwischen den einzelnen Siebgrößen bzw. zwischen Durchmessern der Sieböffnungen zu normen, wurden in das Arzneibuch Standardsiebgrößen aufgenommen. Dabei wurden die Empfehlungen der International Organization for Standardization (ISO) befolgt (Ph. Eur.). Die europäische Siebnummerierung ergibt sich durch die lichten quadratischen Maschenweiten in μm . Daneben gibt sie deren zulässige Toleranzen an (Ph. Eur.) und empfiehlt entsprechende Drahtdurchmesser. Die US- und japanischen Siebnummern werden in »mesh« angegeben, d. h. als Zahl der Maschen pro inch (2,54 cm). Die Drahtdurchmesser müssen dabei zusätzlich festgelegt werden, um die Maschenweiten zu definieren.

Geräte zum Sieben gibt es in einer großen Typenauswahl von einfachen Handsieben mit auswechselbaren Siebeinsätzen bis zu Siebmaschinen, wie Rüttel- oder Schwingsieben, und Rührwerks- oder Oszillatorsieben.

5.2.4 Sichten

- **MERKE** Beim Sichten werden Teilchen gleicher Dichte durch strömende Gase (Windsichtung) und entgegenwirkende Kräfte wie Schwerkraft oder Fliehkraft nach Größe aufgetrennt.

Beim Schwerkraftsichten werden die Teilchen durch von unten anströmende Luft in zwei Gruppen klassiert. Wenn die Fallgeschwindigkeit der Teilchen kleiner ist als die Anströmgeschwindigkeit der Luft, werden sie nach oben abgeblasen und gesammelt, im umgekehrten Fall werden sie unten gesammelt. Beim Querstromsichten werden die fallenden Teilchen durch senkrecht dazu einströmende Luft abhängig von ihrer Größe abgelenkt und in verschiedenen Größen klassiert (► Kap. 11.6: Impaktoren, Impinger).

5.2.5 Filtrieren

- **MERKE** Unter Filtrieren ist das teilweise oder völlige Abtrennen von festen oder flüssigen Phasen oder Partikeln aus Flüssigkeiten oder aus Gasen mit Hilfe poröser Materialien zu verstehen.

In der pharmazeutischen Technologie wird die Grundoperation Filtrieren vielfältig angewandt. Hauptsächlich sind es Klärfiltrationen bei Tropfen oder anderen flüssigen Arzneiformen. Besondere Bedeutung hat die Entkeimungsfiltration als Sterilisationsverfahren (► Kap. 5.5.2), das unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden muss.

Bei trockenen Zerkleinerungsverfahren, in Wirbelschichttrocknern oder in Laminar-Air-Flow-Geräten werden feste Partikel aus der Luftströmung herausfiltriert.

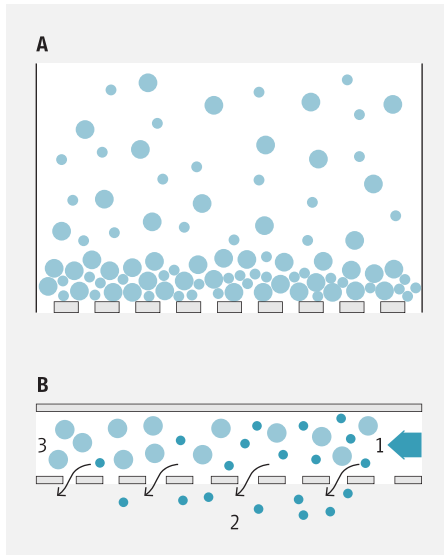
Partikelzählungen oder die Bestimmung der Anzahl von Mikroorganismen in der Umgebungsluft mit sog. Luftkeimsammelgeräten in reinen Räumen sind zu den analytischen Filtrationen zu rechnen.

Filter oder Filtermittel sind Trennschichten oder -flächen, die nur eine Komponente eines zu trennenden dispersen Systems passieren lassen. Früher diente vorwiegend Filz (lat. *filtrum*) als Filtermittel und begründete so die Bezeichnung dieser Grundoperation.

Von Filtrierhilfsmitteln, z. B. Kieselgur, Aktivkohle, Cellulose oder Vliese, erwartet man, dass sie nach Zusatz zur Trübe nicht nur gewisse Adsorptionskräfte entfalten, sondern auch noch Schleimstoffe abbinden und auf diese Weise den Filterkuchen auflockern. Die auf dem Filter zurückbleibenden Komponenten werden als **Filterkuchen** bezeichnet, während die noch nicht filtrierte oder über dem Kuchen bzw. Filter stehende Flüssigkeit **Trübe** genannt wird. Die durch den Filter gelaufene oder von den dispergierten Partikeln befreite, meist klare Flüssigkeit wird als **Filtrat** bezeichnet.

Filtriermethoden

Je nachdem, welche Phase bei einer Filtration eines dispersen Systems gewonnen werden soll, unterscheidet man zwischen Klärfiltration und Trennfiltration bzw. Scheidefiltration. Bei der Klärfiltration kommt es nur auf die Erzielung und quantitative Gewinnung eines klaren Filtrates an. Im Gegensatz hierzu soll bei der Trennfiltration quantitativ der Filterkuchen gewonnen werden. Bei der Scheidefiltration wird die Gewinnung sowohl vom Filterkuchen, als auch vom Filtrat angestrebt.



● **Abb. 5.3 A** Prinzip der Kuchenfiltration. Über einem Siebfilter baut sich der Filterkuchen auf.

B Prinzip der Tangentialfiltration. Die Trübe 1 (»Feed«) strömt unter geringem Druck tangential zur Filteroberfläche an. Das Filtrat 2 wird ohne Verstopfen der Poren abgepresst. Das aufkonzentrierte Retentat 3 enthält vorwiegend die dispergierten größeren Teilchen.

Nach Art des verwendeten Filtertyps bzw. nach Art der Abscheidungsmechanismen werden zwei grundsätzliche Filtrierprinzipien unterschieden, die Siebfiltration und die Tiefenfiltration, die bei vielen Filtertypen kombiniert sind.

Bei der **Siebfiltration** (Oberflächenfiltration), zu der auch die Ultrafiltration und Umkehrosmose (Reversosmose) sowie die Membranfiltration gehören, werden dünn-schichtige Filter benutzt und dabei feststoffarme Trüben filtriert. Die Siebfiltration lässt sich deshalb als kontinuierliches Verfahren einsetzen.

Sind feststoffreiche Trüben zu filtrieren, bauen sich im Verlaufe der Filtration Filterkuchen auf den Oberflächenfiltern auf. Wenn der Filtereffekt dabei durch den Filterkuchen und nicht durch den stützenden Oberflächenfilter zustande kommt, nennt man das Verfahren **Kuchen-** oder **Anschwemmfiltration** (● Abb. 5.3 A). Die Filterkuchen können einen erheblichen Einfluss auf den Verlauf der Filtration nehmen.

Bei der modellartigen Vorstellung, dass es sich bei den einzelnen Filterkanälen oder Poren annäherungsweise um zylindrische Kapillaren handelt, kann das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz zur Beschreibung der Kapillardurchlässigkeit mit einiger Annäherung herangezogen werden (► S. 66).

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\pi r^4 \cdot \Delta p}{8\eta \cdot l}$$

Gleichung 5.2

Das Durchflussvolumen pro Zeiteinheit dV/dt ist hierbei umso größer, je größer der Kapillar- bzw. Porenradius r (4. Potenz!) und je höher der Druckunterschied Δp zwischen Zulauf und Ablauf ist. Die bei Normaldruck ablaufenden Filtrationen werden als **hydrostatische Filtrationen** bezeichnet. Die Durchströmung der Filter wird hierbei einzig und allein durch die Drücke von über den Poren stehenden Flüssigkeitssäulen bewirkt. Eine Vergrößerung der Druckdifferenz kann durch Umstellung auf **Saug-** (»Vakuum«-) oder

Druckfiltration erreicht werden. Naturgemäß kann Δp bei der Saugfiltration 1 bar im Gegensatz zu der Druckfiltration nicht übersteigen. Druckfiltrierverfahren können sowohl mit Pressluft als auch mit Inertgas durchgeführt werden.

Weiterhin gehen in Gl. 5.2 die dynamische Viskosität η des Dispersionsmittels bzw. des Filtrates und die Länge l der Kapillaren ein. Höher viskose Flüssigkeiten laufen langsamer durch die Filter, und außerdem wird der Durchlauf durch längere Poren verringert. Da sich das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz (Gl. 5.2) nur auf eine Kapillare bezieht, ist bei der Verwendung als Filtergleichung eine leichte Modifikation erforderlich. Wegen der Komplexität der Filtrierverfahren gibt es eine Reihe von Modifizierungsvorschlägen. Am pragmatischsten erscheint es, πr^2 zur Filterfläche A zusammenzuziehen und gleichzeitig die Porosität ε der Filterschicht in die modifizierte Gleichung (Gl. 5.3) mit aufzunehmen. Hierdurch erhält man eine recht gute Beschreibung der Filtration unter der Annahme, dass das Filtrat durch die vielen kleinen Poren ebenso schnell läuft wie durch Kapillaren, solange sich kein Kuchen aufbaut.

$$\frac{dV}{dt} = \varepsilon \cdot A \cdot \frac{r^2 \cdot \Delta p}{8\eta \cdot l} \quad \text{Gleichung 5.3}$$

Bei Kuchenfiltrationen oder wenn die Porosität einer Filterschicht nicht exakt genug erfassbar ist, empfiehlt es sich, auf Gleichungen zurückzugreifen, die mehr experimentell zugängliche Werte bringen, wie z. B. die Darcy'sche Gleichung (Gl. 5.4).

$$\frac{dV}{dt} = A \cdot \frac{\Delta p}{R_s + R_k} = A \cdot \frac{\Delta p}{\beta_s \cdot h_s + \beta_k \cdot h_k} \quad \text{Gleichung 5.4}$$

Diese Gleichung basiert auf experimentell ermittelten hydraulischen Widerständen der Filterschicht R_s und des Filterkuchens R_k . In diesen hydraulischen Widerständen ist unter anderem die dynamische Viskosität η des Filtrates enthalten. β_s und β_k geben den spezifischen Widerstand der Filterschicht oder des Filterkuchens und h_s bzw. h_k die Höhe der Filter- bzw. Kuchenschichten an. In etwa entspricht h also der fiktiven Kapillarenlänge l .

Je lockerer der Filterkuchen aufgebaut wird oder je weniger sich die Porendurchmesser verändern, desto weniger wird auch die Filtriergeschwindigkeit beeinträchtigt. Ist das Filtrat zu Beginn der Filtration infolge des zunächst noch fehlenden Filterkuchens nicht völlig klar, ist es noch einmal auf den Filter zu geben.

Die Kuchenfiltration dient in der Regel als Trennfiltration zur Gewinnung des Kuchens und ist als diskontinuierliches Verfahren einzustufen. Zur einwandfreien Gewinnung des Filterkuchens ist auf die Auswahl eines stabilen Filters mit einer glatten Oberfläche zu achten. Als Scheidefiltrationen sind Kuchenfiltrationen nicht geeignet, da die Kuchen erhebliche Mengen Flüssigkeit zurückhalten können.

Der **Trenneffekt** oder die **Trennschärfe** bei der Filtration für ein bestimmtes disperses System wird, wenn man von den Kuchenfiltrationen und von Adsorptionseffekten absieht, durch die Porendurchmesser des Filters bewirkt. Der maximale Porendurchmesser eines Filters ist also für Trennschärfe bzw. den Rückhalteeffekt ausschlaggebend. Zur Verbesse-

rung der Filtrierleistung oder der Wirtschaftlichkeit bieten sich auf Grund der Gln. 5.2, 5.3 und 5.4 folgende Änderungen an:

- Vergrößerung der Filterfläche A , z. B. durch Faltung
- Erhöhung der Druckdifferenz Δp , z. B. durch Druck- oder Vakuumfiltration
- Erniedrigung der Viskosität η , z. B. durch Temperaturerhöhung
- Reduktion des hydraulischen Widerstandes der Filterschicht R_s , z. B. durch Minimierung der Filterdicke oder durch Tangentialfiltration
- Reduktion des hydraulischen Widerstandes des Filterkuchens, z. B. durch Einsatz eines geeigneten Filtrierhilfsmittels.

Diese Maßnahmen sind wichtig zur Verfahrensoptimierung, wenn der Filtrationsdruck senkrecht auf die Filtrierschicht ausgeübt wird. Dies wird als **statische** oder **Dead-end-Filtration** bezeichnet (● Abb. 5.3 A).

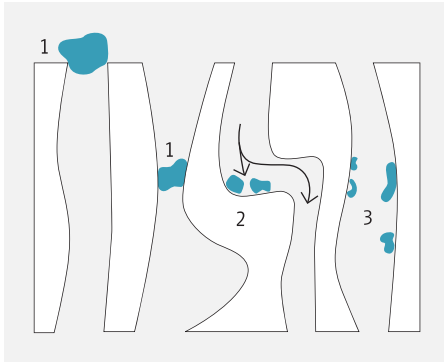
Daneben kann eine Erhöhung der Filtrierleistung erreicht werden, wenn die Trübe parallel zur Filteroberfläche anströmt. Bei der **Tangential-, Querstrom- oder Cross-flow-Filtration** (● Abb. 5.3 B) kann der Feststoff bei wesentlich geringerem Druck konzentriert werden. Durch gewellte Filteroberflächen können zusätzlich turbulente Strömungen der Trübe erzeugt werden, die ein Anlagern der Teilchen an die Membran unterdrücken. Die Tangentialfiltration ist für kontinuierliche Filtrationen besonders geeignet.

Bei der **Tiefenfiltration** (● Abb. 5.4) wird im Gegensatz zur Siebfiltration nicht nur die **direkte Abscheidung** bei vorgegebenem Porendurchmesser des Filters wirksam, sondern auch die sogenannte **Trägheitsabscheidung** und die **adsorptive Abscheidung**. Deshalb können hierbei erheblich feinere Partikel abgetrennt werden als es durch die Siebfiltration möglich ist. Die feineren Partikel können allerdings wieder passieren, wenn der zulässige Differenzdruck überschritten wird oder Pulsationen auftreten bzw. wenn alle Adsorptionsstellen besetzt sind. Dieses Problem ist bei der Entkeimungsfiltration zu beachten (► Kap. 5.5.2).

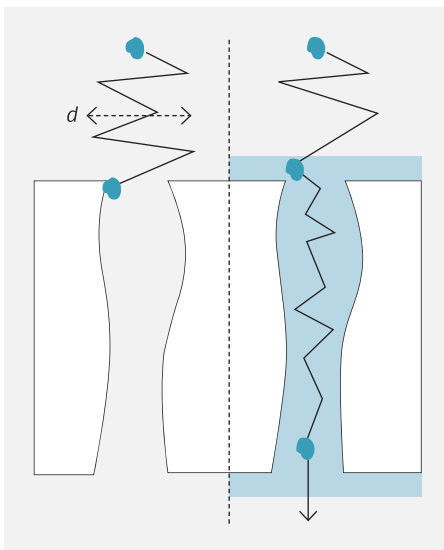
Eine Verengung des Porendurchmessers durch die abgeschiedenen Partikel hat in der Regel eine proportionale Abnahme der Filtrierleistung zur Folge. Deshalb ist die Tiefenfiltration ebenso wie die Kuchenfiltration, bei der sich die Filtriergeschwindigkeit mit der Kuchenhöhe und der Kuchendichte in ähnlicher Weise verlangsamen kann, nur als diskontinuierliches Verfahren anwendbar.

Bei modernen Tiefenfiltern werden Vliese unterschiedlicher Rückhalteraten (gröberes Vlies auf der Anströmseite und feineres Vlies auf der Abströmseite) miteinander kombiniert. Bei Membranfiltern für die Entkeimungsfiltration oder Sterilfiltration werden zum selben Zweck zwei Membranen unterschiedlicher Rückhalteraten (Porengrößen) eingesetzt (z. B. $0,45\ \mu\text{m}$ Membran vor einer $0,2\ \mu\text{m}$ Membran bei Sterilfiltern). Durch diese sogenannte heterogene Doppelmembran werden gröbere Partikel und Mikroorganismen durch die erste Membran zurückgehalten, und nur die sehr feinen Partikel und kleinen Mikroorganismen gelangen auf die endständige Membran und werden dort zurückgehalten. Dieses Prinzip der »fraktionierten Rückhaltung« wird heute in vielen Tiefenfiltern und Membranfiltern angewendet, um deren Einsatzzeit zu erhöhen. Üblich sind auch Kombinationen von Vliesmaterialien mit Membranen um den gleichen Effekt zu erzielen.

Gasfilter dienen zur Abtrennung von festen Teilchen oder Flüssigkeitströpfchen aus Gasen. Sie kommen in der Pharmazie hauptsächlich bei Wirbelschichtverfahren



● **Abb. 5.4** Prinzipien bei der Tiefenfiltration. Die Direktabscheidung (1) von Partikeln wird durch die vorgegebenen Porendurchmesser an der Filteroberfläche oder im Inneren bestimmt. Kleinere Teilchen, die in die Poren eindringen, können den Umlenkungen der Strömung nicht folgen und bleiben durch Trägheitsabscheidung (2) im Filtermaterial hängen. Zusätzliche Adsorptionsabscheidung (3) kann durch Wechselwirkung mit dem Filtermaterial erfolgen, z. B. durch entgegengesetzte Ladungen, H-Brücken oder Van-der-Waals-Kräfte.



● **Abb. 5.5** Prinzip der Diffusionsabscheidung bei Gasfiltern. Im Gasraum diffundieren die Partikel durch Stoß der Gasmoleküle. Wenn die Porengröße des Filters kleiner ist als die effektive Diffusionsstrecke d der Teilchen, werden diese von trockenen Filtern abgefangen (links). Feuchte Filter (rechts) sind für die Diffusionsabscheidung unwirksam, da hier die Diffusionsstrecken der Teilchen geringer sind als die Porenweiten.

(► S. 202 ff.), bei der Zerkleinerung als Mühlenfilter (► Kap. 5.2.1) und bei der Reinraumtechnik zum Einsatz. Bei Gasfiltern ist als zusätzliches Prinzip die **Diffusionsabscheidung** von Partikeln wirksam (● Abb. 5.5). Trotz großer Filterporen, die für hohe Gasdurchsätze, z. B. bei Luftfiltern für die Belüftung von Reinnräumen, nötig sind, können damit wesentlich kleinere Partikel effizient abgeschieden werden. Voraussetzung dafür ist, dass die Filter trocken sind. Um die Anfeuchtung zu vermeiden, werden hydrophobe Filter verwendet, die zudem die Partikeladsorption unterstützen.

Je nach Trennwirkungsgrad bzw. nach Porendurchmesser des Filters lassen sich die in ■ Tab. 5.5 aufgeführten Filtrierverfahren unterscheiden. Da diese Einteilung maßgeblich von der Filterqualität und vom Filtertyp abhängt, ist sie willkürlich, und die Abgrenzungen überschneiden sich zum Teil. Zu den größeren Porendurchmessern hin ist die Abgrenzung der Filter gegen Siebe offen gelassen. Auch die Übergänge zwischen den Grundoperationen Filtrieren (► Kap. 5.2.5) und Sieben (► Kap. 5.2.3) sind praktisch fließend. Es empfiehlt sich jedoch, die Grenze in den Bereich der feinen Siebe zu legen (ca. 100 μm).

Grob- und Feinfiltrationen kann man unter dem Begriff Normalfiltrationen zusammenfassen. Normalfiltrieren lassen sich alle Sedimente, also Partikel bis zu 5 μm . Kolloide

■ Tab. 5.5 Systematik von mechanischen und thermischen Filtrierverfahren

Filterverfahren	Zu trennende Systeme	Art der Filterschicht	Porendurchmesser/Cutoff Technische Anwendung
Grobfiltration Vorfiltration Kolieren	grobe bis feine Partikel oder Suspensionen	Schütt- oder Anschwemmfilter, Filtergewebe, grobporige Fritten, Filze, Vliese	> 50 µm Tiefenfilter Siebfilter
Feinfiltration	sehr feine Partikel oder Suspensionen	feinporige Glas- oder Plastikfritten, Keramikmassen, Filze, grobporige Membranen	5–50 µm Siebfilter Tiefenfilter
Mikrofiltration	kolloidale Partikel	Membranen, dichte Filze	0,15 µm Entkeimungsfiltration
Diffusionsabscheidung in Gasfiltern	Partikel- und Keimentfernung aus der Luft	trockene Porenmembran	Porengröße < 10 µm Abscheidung von Partikeln > 0,2 µm aus der Luft durch Reinraumfilter
Ultrafiltration	Dispersionen von Kolloiden	Porenmembran	zwischen 2 und 100 nm (ca. 10^2 – 10^7 Da) Trennen und Anreichern von Proteinen, DNA, Viren Abscheidung von Pyrogenen bei Cutoff ≤ 10 000
Nanofiltration	Lösungen größerer Moleküle	poröse oder nichtporöse Membran	≤ 2 nm (ca. 180–2000 Da) Teilenthärtung von Wasser Vorreinigung vor Umkehrosmose Selektive Trennung von gelösten Stoffen
Umkehrosmose (Reversosmose, Hyperfiltration)	echte Lösungen	nichtporöse Membran	≤ 0,3 nm (100 Da) Gewinnung von reinem Lösungsmittel aus Lösungen
Pervaporation	Lösungsmittelgemische	nichtporöse Membran	Auftrennung von flüssigen Gemischen
Dampfpermeation	Lösungsmittelgemische	nichtporöse Membran	Auftrennung von gasförmigen Gemischen

17 Kindgerechte Arzneiformen

17.1 Allgemeines

Kindgerechte Arzneizubereitungen sind eine Voraussetzung für die effektive Therapie von Krankheiten im Kindesalter. Kinder besitzen andere Bedürfnisse und stellen andere Anforderungen an ein Arzneimittel als Erwachsene. Durch die ständige Veränderung des juvenilen Organismus in der körperlichen Entwicklung und die kognitive Reifung stellt die Gruppe der Kinder und Jugendlichen kein homogenes Kollektiv dar. Die Leitlinie der Internationalen Harmonisierungskonferenz (ICH) zur Durchführung klinischer Studien unterscheidet zwischen

- Frühgeborenen,
- Neugeborenen,
- Kleinkindern,
- Kindern und
- Jugendlichen.

Die Gruppe der Kinder (2–11 J.) wird aus praktischen Erwägungen hinsichtlich der Verabreichung fester Arzneiformen zusätzlich in Vorschulkinder (2–5 J.) und Schulkinder (6–11 J.) unterteilt (■ Tab. 17.1).

Die Klassifizierung nach Lebensalter bildet aber nur grob die tatsächliche Varianz bei den entwicklungsphysiologischen Einflussgrößen für die Arzneimitteltherapie ab.

- **MERKE** Meist werden Körpermasse oder Körperoberfläche des Kindes für die Ermittlung der erforderlichen Arzneistoffdosis herangezogen. In den letzten Jahren wurde jedoch für viele Wirkstoffe gezeigt, dass die alters-, massen- oder oberflächenbezogene Bestimmung von Dosierungen fehlerbehaftet ist.

Weitere alters- und entwicklungsabhängige Einflussgrößen müssen in die Dosierungsrechnung einfließen. Eine besonders hohe Variabilität besteht in der Zeit von der Geburt bis zum Ende des ersten Lebensjahres (► Kap. 17.3).

Bisher wurden nur wenige Arzneimittel bereits in der klinischen Phase der Arzneimittelentwicklung für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen geprüft. In der praktischen Tätigkeit der Kinder- und Jugendärzte entstand somit die Notwendigkeit,

■ **Tab. 17.1** Altersklassen von Kindern und Jugendlichen nach ICH-Richtlinie E 11

Altersgruppe	Lebensalter	
Frühgeborene	Geburt vor berechnetem Termin	
Neugeborene	0–27 Tage	
Kleinkinder	28 Tage bis 23 Monate	
Kinder	2–11 Jahre	
	Vorschulkinder*	2–5 Jahre
	Schulkinder*	6–11 Jahre
Jugendliche	12–18 Jahre	
* Zusätzliche Unterteilung nach dem »Formulations of Choice«-Papier der EMA		

■ **Tab. 17.2** Off-label use und unlicensed use nach Turner et al.

off-label use	unlicensed use
<ul style="list-style-type: none"> ■ andere Dosis ■ falsche Altersgruppe ■ andere Indikation ■ entgegen Kontraindikation ■ alternativer Applikationsweg 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rezeptur Arzneimittel aus <ul style="list-style-type: none"> – Chemikalien – Arzneistoffen – Fertigarzneimitteln ■ klinische Prüfmuster

den pädiatrischen Patienten für Erwachsene entwickelte Arzneimittel unter anderen Bedingungen als durch die von der Bundesoberbehörde BfArM erteilte Zulassung zu verordnen (**off-label use**) oder in der Apotheke ein Rezeptur Arzneimittel herstellen zu lassen (**unlicensed use**). Unter dem off-label use wird die Anwendung eines Fertigarzneimittels in einer anderen Dosierung, bei einer anderen Altersstufe, bei einer anderen Erkrankung (Indikation), entgegen einer ausdrücklichen Gegenanzeige (Kontraindikation) oder auf einem anderen Applikationsweg verstanden (■ Tab. 17.2).

Seit dem Jahr 2007 müssen pharmazeutische Unternehmer, die ein Zulassungsverfahren für ein Arzneimittel mit neuem Wirkstoff beantragen wollen, ein pädiatrisches Prüfkonzept (Paediatric Investigation Plan, PIP) vorlegen. Darin muss die Entwicklung von kindgerechten Arzneizubereitungen beschrieben sein, die für die klinische Prüfung bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. Nur im Ausnahmefall wird durch die zuständige Behörde ein Aufschub (deferral) oder ein Erlass (waiver) für die Bereitstellung kindgerechter Arzneimittel gewährt. Durch die unterschiedlichen Anforderungen in den Alterskategorien ist es meistens erforderlich, mehrere Arzneizubereitungen zu entwickeln.

17.2 Kriterien für kindgerechte Arzneizubereitungen

Kindgerechte Arzneizubereitungen stellen den Arzneistoff in der erforderlichen Menge am Wirkort sicher und zuverlässig zur Verfügung, ohne dass es zu einer unangemessenen Belastung für das erkrankte Kind oder seine Betreuungspersonen kommt.

- **MERKE** Ein Arzneimittel gilt als kindgerecht, wenn die folgenden Kriterien in der jeweiligen Altersgruppe vollständig erfüllt sind:
 - Berücksichtigung pharmakokinetischer Besonderheiten,
 - geeigneter Applikationsweg,
 - geeignete Arzneiform,
 - toxikologische Unbedenklichkeit aller Inhaltsstoffe,
 - für Kinder geeignete Dosierung möglich,
 - kindgerechte Verabreichung möglich,
 - keine Stigmatisierung des Kindes,
 - sichere Handhabung und Anwendung (»elterngerechte Zubereitung«).

Die Kriterien gelten in gleichem Maße für Rezeptur- oder Defekturarzneimittel und für Fertigarzneimittel.

17.3 Biopharmazeutische Besonderheiten

Unterschiedliche entwicklungsphysiologische Faktoren wirken sich auf die Pharmakokinetik von Arzneistoffen bei Kindern und Jugendlichen aus. Besonders bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern unterscheidet sich die Pharmakokinetik gegenüber einem erwachsenen Menschen erheblich. In der pharmazeutischen Entwicklung sowie der Rezeptur- und Defekturherstellung müssen daher die biopharmazeutischen Besonderheiten im Kinder- und Jugendalter berücksichtigt werden.

- **MERKE** Für eine optimale Arzneimitteltherapie müssen die biopharmazeutischen Einflussgrößen entsprechend den individuellen Bedürfnissen des erkrankten Kindes angepasst werden. Häufig sind daher mehrere Applikationswege, Darreichungsformen und Zubereitungen eines Arzneistoffs erforderlich, um alle Kinder und Jugendlichen adäquat zu versorgen.

Liberation

Die **Länge** und das **Volumen des Gastrointestinaltrakts** sind bei Kindern geringer ausgeprägt als bei Erwachsenen. Durch das kleinere Volumen der gastrointestinalen Flüssigkeiten kann die Löslichkeit von Arzneistoffen eingeschränkt und die Lösungsgeschwindigkeit reduziert sein.

Die Magenflüssigkeit eines Kleinkindes weist einen höheren **pH-Wert** auf, weil die Produktion und Sezernierung von Salzsäure nach der Entbindung von der Mutter erst langsam einsetzt. Neugeborene Kinder besitzen beispielsweise noch eine Magenflüssigkeit mit neutralem pH-Wert. Magensaftresistente Polymere sind unter diesen Bedingungen im Magen eines Kleinkindes nicht beständig, sodass ein sicherer Schutz vor der Magenflüssigkeit nicht gewährleistet ist. Erst im Alter von etwa zwei Jahren entspricht das

Volumen der produzierten Salzsäure bezogen auf die Körpermasse dem Wert eines Erwachsenen.

Die gastrointestinale **Transitzeit** einer Arzneiform ist bei Kindern schwer vorherzusagen. Sie kann bei Neugeborenen und Kleinkindern auch im nichtpathologischen Zustand eine ganze Woche betragen. Andererseits kann in Abhängigkeit von der Nahrung des Kindes und von unterschiedlichen Erkrankungszuständen die Magen-Darm-Passage auch in wenigen Stunden abgeschlossen sein. Die Verwendbarkeit von festen Arzneiformen mit verlängerter Wirkstoff-Freisetzung ist daher bei Kindern, besonders bei Neugeborenen und Kleinkindern, sehr stark eingeschränkt.

Die **gastrointestinalen Flüssigkeiten** sind besonders bei Neugeborenen und Kleinkindern anders zusammengesetzt als bei Erwachsenen. Pankreas-Enzyme werden bei Neugeborenen kaum ausgeschüttet. Die Lipase-Aktivität erhöht sich kurze Zeit nach der Geburt um das 10-Fache, bis nach etwa 9 Monaten etwa dieselbe Aktivität wie beim adulten Organismus erreicht wird. Die Amylase-Aktivität steigt in diesem Zeitraum sogar um das 200-Fache. Die Sezernierung von Gallenflüssigkeit ist stark eingeschränkt, sodass hydrophobe Arzneistoffe im Gastrointestinaltrakt kaum solubilisiert und somit schlechter resorbiert werden können. Auch die Hilfsstoffe in Arzneizubereitungen, z. B. Stärken oder Acylglyceride, sind von den physiologischen Besonderheiten betroffen, sodass die Arzneistoff-Freisetzung im Gastrointestinaltrakt verändert sein kann.

Absorption

Die Arzneistoffaufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt ist bei Neugeborenen und Kleinkindern für viele Arzneistoffe hochvariabel und kaum vorherzusagen. Die Expression und die **Aktivität von Carrier- und Efflux-Proteinen**, die an aktiven Arzneistofftransportprozessen beteiligt sind, sind uneinheitlich. Die Enterozyten von Neugeborenen und Kleinkindern sind durch breitere und insgesamt durchlässigere Tight junctions voneinander getrennt, sodass auch Makromoleküle bioverfügbar werden können. Für die passive Immunisierung des Kindes, z. B. durch Immunglobuline aus der Muttermilch (»Nestschutz«), ist diese Eigenschaft des Darms wichtig. Die Aufnahme von Partikeln (**Persorption**) ist bei den Kindern deutlich erhöht, was auch bei der Risiko-Nutzen-Bewertung von pharmazeutischen Hilfsstoffen, z. B. Pigmenten und Ionenaustauscherpartikeln, zu berücksichtigen ist.

Die Ausbildung der **Bakterienflora** im Darm ist erst im Alter von 2–4 Jahren vollständig abgeschlossen. Bis dahin kann sich das Metabolisierungsmuster von Arzneistoffen, Hilfsstoffen und Nahrungsbestandteilen erheblich und schlagartig verändern. Arzneistoffe, die bei Erwachsenen von den intestinalen Bakterien teilweise metabolisiert werden, können so bei Kleinkindern eine höhere Bioverfügbarkeit erzielen.

Distribution

Die Organproportionen und -funktionen eines Kindes weichen zum Teil erheblich von denen eines Erwachsenen ab. Der **Wasseranteil** an der gesamten Körpermasse ist beim Neugeborenen gegenüber dem Erwachsenen um 15% erhöht, wobei aus pharmakokinetischer Sicht besonders das größere Volumen an Extrazellulärwasser von Bedeutung ist. Erst nach dem 12. Lebensjahr werden die Werte von Erwachsenen erreicht. Während bei einem einjährigen Kind der Anteil der **Fettmasse** an der Gesamtmasse 25% ausmacht, sind es beim sechsjährigen Kind nur noch 10%. Im Erwachsenenalter ist dieser Quotient mehr von den Lebensumständen und Ernährungsgewohnheiten und weniger vom Alter abhängig.

Bei einem Neugeborenen beträgt der Anteil des Gehirns an der gesamten Körpermasse 13 %, während der erwachsene Organismus mit lediglich 2 % auskommt. Durch eine geringere Expressionsrate des P-Glykoproteins ist die **Blut-Hirn-Schranke** beim Neugeborenen und Kleinkind zudem durchlässiger. Höhere Arznei- und Hilfsstoffspiegel im Zentralen Nervensystem haben in der Vergangenheit immer wieder zu unerwünschten Wirkungen und Vergiftungsfällen, zum Teil mit Todesfolge, geführt.

Das **Verteilungsvolumen** von Arzneistoffen ist zu Beginn des Lebens meistens deutlich reduziert. Dies liegt unter anderem an geringeren Mengen von Albumin und Glykoproteinen sowie an dem nach der Geburt freigesetzten Bilirubin, das um die Bindungsstellen der Blutbestandteile konkurriert. Für Arzneistoffe mit einer hohen Plasmaeiweißbindung sind daher bei Kindern niedrigere Plasmakonzentrationen anzustreben.

Metabolisierung

Die Expression und Aktivität einiger **Enzymsysteme** zur Metabolisierung von Arzneistoffen ist nach der Geburt noch nicht vollständig ausgebildet. Bis zur Vollendung des ersten Lebensjahres entwickelt sich das Enzymmuster, um dann bis zur einsetzenden Pubertät nahezu konstant zu bleiben. Einige Enzymsysteme, z. B. aus der Cytochrom-P₄₅₀-Familie, sind kurz nach der Geburt noch nicht exprimiert. Andere Enzyme sind bei der Geburt in größerem Umfang aktiv und sorgen damit für einen rascheren Abbau von einigen Arzneistoffen. Als Faustformel gilt, dass Phase-I-Reaktionen, z. B. die Oxidation und N-Demethylierung von Arzneistoffen, bis zum 6. Lebensmonat verzögert verlaufen und einige Phase-II-Reaktionen, z. B. die Glucuronidierung, erst im Alter von 3 Jahren im selben Umfang wie bei Erwachsenen erfolgen. Die Sulfatierung hingegen ist bereits bei Neugeborenen und Kleinkindern vollständig ausgeprägt, sodass einige Arzneistoffe mehr Metaboliten mit Sulfatgruppen bilden als bei Erwachsenen (z. B. Paracetamol). Die Aktivität der metabolisierenden Enzyme ist zwischen dem 3. und 12. Lebensjahr viel ausgeprägter. Erst in der Pubertät werden die Werte von Erwachsenen wieder erreicht.

Elimination

Der renale Blutfluss und damit auch die **glomeruläre Filtrationsrate** erreichen erst mit 6 Lebensmonaten die Werte von Erwachsenen. Arzneistoffe mit renaler Elimination besitzen daher bis zu diesem Alter eine geringere Clearance. Die Reifung der **tubulären Sekretion** erfolgt noch langsamer und erreicht erst nach dem Abschluss des ersten Lebensjahres den Wert eines Erwachsenen.

17.4 Applikationswege und Arzneiformen

Grundsätzlich können bei Kindern und Jugendlichen die gleichen Applikationswege für Arzneimittel genutzt werden wie bei Erwachsenen. Die physiologischen und pharmakokinetischen Besonderheiten schränken jedoch die Möglichkeiten der zur Verfügung stehenden Applikationswege und der verwendbaren Darreichungsformen ein. Bei Neugeborenen und Kleinkindern im hospitalisierten Umfeld steht die parenterale Arzneimittelanwendung im Vordergrund. In der häuslichen Umgebung werden überwiegend Arzneiformen zur peroralen Anwendung verwendet.

In dem Konsensuspapier »Formulations of Choice for the Paediatric Population« der EMA werden die unterschiedlichen Applikationswege und Arzneiformen hinsichtlich ihrer Eignung bei Kindern und Jugendlichen bewertet (■ Tab.17.3). Nicht alle modernen

▣ Tab. 17.3 Geeignete Arzneiformen für pädiatrische Altersgruppen*

Applikationsweg	Frühgeborene	Neugeborene	Kleinkinder	Vorschulkinder	Schulkinder	Jugendliche
peroral	–	Lösung Brause-AF	Lösung Brause-AF Suspension	Lösung Brause-AF Suspension Multipartikeläre AF Orodispersible AF	Lösung Brause-AF Suspension multipartikeläre AF Tabletten Kapseln orodispersible AF Kautablette	Lösung Brause-AF Suspension multipartikeläre AF Tabletten Kapseln orodispersible AF Kautablette
nasal	–	Lösung	Lösung	Lösung Salbe	Lösung Salbe	Lösung Salbe
rektal	Lösung Zäpfchen	Zäpfchen Lösung	Zäpfchen Lösung Kapsel	Zäpfchen Kapsel	Kapsel	–
topisch	Lösung Salbe Creme Gel	Lösung Salbe Creme Gel	Lösung Salbe Creme Gel	Lösung Salbe Creme Gel	Lösung Salbe Creme Gel	Lösung Salbe Creme Gel
transdermal	–	–	–	Pflaster	Pflaster	Pflaster
parenteral	i. v. Lösung s. c. Lösung s. c. Suspension	i. v. Lösung s. c. Lösung s. c. Suspension	i. v. Lösung s. c. Lösung s. c. Suspension	i. v. Lösung i. m. Lösung i. m. Suspension s. c. Lösung s. c. Suspension	i. v. Lösung i. m. Lösung i. m. Suspension s. c. Lösung s. c. Suspension	–